



其他相关

▶ 通知公告

▶ 学术活动

▶ 学术会议

▶ 媒体报道

▶ 科研进展

▶ 人才引进与招聘

▶ 办事指南

▶ 相关链接

▶ 联系我们

综合新闻

丁建平研究组揭示胸腺嘧啶水解酶底物特异性的分子基础和催化机制

10月1日, 国际学术期刊 *Nucleic Acids Research* 在线发表了中国科学院上海生命科学研究院生物化学与细胞生物学研究所国家蛋白质科学中心(上海)丁建平研究组的最新研究成果: "Molecular basis for the substrate specificity and catalytic mechanism of thymine-7-hydroxylase in fungi", 该研究工作揭示了真菌胸腺嘧啶水解酶T7H底物特异性的分子基础和催化机制。

DNA胞嘧啶的甲基化是一种重要的表观遗传修饰, 在很多生物学过程中发挥重要作用, 属于双加氧酶家族的TET蛋白参与了DNA的主动去甲基化过程。哺乳动物中TET蛋白催化5-甲基胞嘧啶(5mC)到5-羟甲基胞嘧啶(5hmC)、5-醛基胞嘧啶(5fC)和5-羧基胞嘧啶(5caC)的多步氧化反应, 该催化过程与真菌中胸腺嘧啶水解酶T7H催化的从胸腺嘧啶(T或5mU)到5-羟甲基尿嘧啶(5hmU)、5-醛基尿嘧啶(5fU)和5-羧基尿嘧啶(5caU)的多步氧化反应过程在化学特性上存在很多相似之处, 且TET和T7H均为双加氧酶超家族成员。虽然TET蛋白与包含5mC修饰碱基的DNA复合物的晶体结构已经被报道, 但TET蛋白识别和区分胞嘧啶C5位不同修饰基团以及催化5mC发生连续氧化反应的分子机制仍不清楚。因此, 研究T7H的底物特异性识别和催化机制可以增进我们对TET蛋白结构和功能的理解。

丁建平研究组的博士研究生李文婧等人解析了真菌 *Neurospora crassa* 来源的胸腺嘧啶水解酶T7H的原酶形式、辅因子a-KG结合形式以及不同底物结合形式(结合a-KG和T、5hmU或5fU)的高分辨率的晶体结构。结构和生化分析结果表明, T7H只能在辅因子存在的情况下结合底物, 且不同底物的结合不会导致活性位点发生显著构象变化。活性位点的氨基酸残基Phe292、Tyr217和Arg190在底物结合、催化反应过程中发挥重要作用。T7H与不同底物之间略有差异的亲合力和催化活性受到底物C5位修饰基团与辅因子和蛋白之间相互作用的影响。催化反应结束后, 产物被首先释放, 然后新的辅因子和底物结合到T7H的活性位点开始新的氧化反应。此外, T7H与TET蛋白的结构比较阐明了T7H催化游离碱基而非DNA中修饰碱基的结构基础。这些研究成果揭示了T7H底物特异性的分子基础和催化机制, 并为TET蛋白底物特异性的分子基础和催化机制提供了新的见解。

感谢上海同步辐射光源17U线站和国家蛋白质科学研究设施(上海)19U线站的工作人员在实验数据收集中的支持与帮助。该项研究工作得到了国家科技部、国家自然科学基金委和中国科学院的经费支持。

浏览: 1143

地址: 上海市岳阳路320号
邮编: 200031
电话: 86-21-54920000
传真: 86-21-54921011
邮箱: sibcb@sibcb.ac.cn

↑ TOP

所长信箱 | 联系我们 | 机票预订 | 相关链接 | 上海生命科学研究院 | 中国科学院

Copyright 2017-2020 中国科学院生物化学与细胞生物学研究所 版权所有



沪ICP备05033115号