



[高级]

[首页](#) [新闻](#) [机构](#) [科研](#) [院士](#) [人才](#) [教育](#) [合作交流](#) [科学传播](#) [出版](#) [信息公开](#) [专题](#) [访谈](#) [视频](#) [会议](#) [党建](#) [文化](#)
 您现在的位置: [首页](#) > [科研](#) > [科研进展](#)

## 上海药物所等揭示核酸去甲基化酶识别碱基损伤的分子机制

文章来源: 上海药物研究所

发布时间: 2012-06-07

【字号: 小 中 大】

最近, 中科院上海药物研究所杨财广课题组等在*Nature Structural and Molecular Biology*等期刊上发表研究论文, 揭示核酸氧化酶识别甲基化碱基损伤的分子机制。

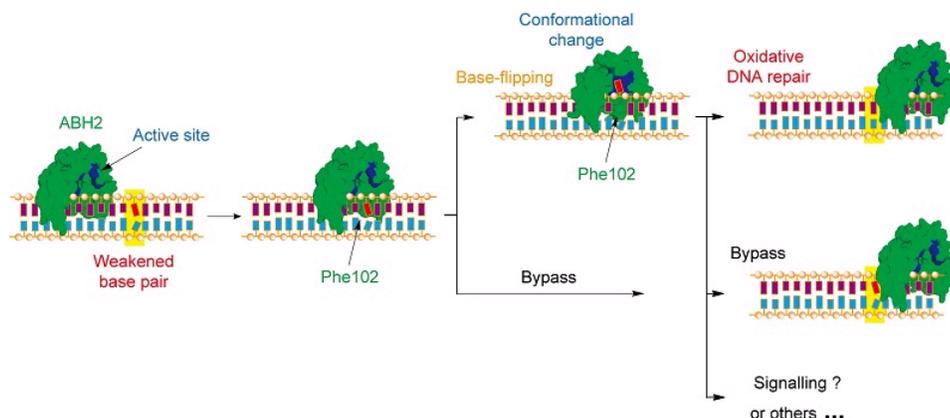
2002年有研究发现, 大肠杆菌AlkB蛋白利用催化氧化去甲基化的反应机理对核酸碱基上的烷基化损伤进行修复, 实现调控烷基化试剂对细菌的伤害。这一发现掀起了该领域的研究热潮。后续研究陆续揭示了人同源蛋白ALKBH1-8, FTO与TET1-3共12个, 在核酸的甲基化碱基损伤修复和表观遗传修饰中发挥关键作用。值得注意的是, ALKBH1-8中的若干个蛋白与肿瘤的发生与化疗密切相关, 肥胖相关的FTO基因可以影响到全球10亿人的体重。十年中, 围绕着这些酶的生物学功能与结构研究一直是热点。其中, 对损伤碱基底物的分子识别机制的研究有利于深刻理解酶的作用方式, 而有针对性地开展酶活性调控研究具有科学意义和实用价值。

结合在过去数年中对该领域研究整体趋势的把握和研究工作的积累, 上海药物所杨财广课题组在揭示核酸去甲基化酶识别碱基损伤的分子机制研究中取得良好的进展。研究回答的关键科学问题之一是, 为什么蛋白质整体折叠高度相似的ALKBH2和ALKBH3, 对双链和单链核酸底物具有高度的选择特异性。杨财广课题组通过基序互换分析技术和化学交联方法, 揭示验证了蛋白质“发夹”结构域中三个关键氨基酸的组成直接决定了ALKBH3只能识别修复单链核酸底物中的碱基损伤, ALKBH2更加倾向于双链DNA中的损伤修复。相关研究结果发表在化学生物学期刊*Molecular BioSystems* (2010, 6, 2143-2149)上。

回答的关键科学问题之二是在众多的正常核酸碱基中, 双链DNA修复“管家”蛋白ALKBH2如何“大海捞针”般地准确寻找、识别、定位、修复极其稀有的损伤碱基。课题组与美国芝加哥大学化学系开展合作研究, 与何川课题组一起利用结构生物学和化学交联的研究方法, 构建了蛋白质结合正常碱基序列双链DNA的复合物。通过若干复合物晶体结构的解析, 发现了ALKBH2蛋白质利用“探针”氨基酸探测不稳定的碱基对, 选择性地实现碱基对打开和翻转, 并利用生物化学的方法验证了结构中所发现的现象。Aaron Dinner课题组利用量子计算化学计算了碱基对打开所需要的能量变化与理论值吻合。综合上述结构生物学、生物化学和计算化学的研究结果, 首次提出了ALKBH2探测识别损伤碱基的过程模型。研究论文于2012年6月3日在线发表于*Nature Structural and Molecular Biology*。北京大学的伊成器博士为第一作者, 何川和杨财广为通讯作者。

该研究工作得到了中国科学院百人计划的资助以及上海同步辐射光源的支持。

[论文链接](#)



研究揭示核酸去甲基化酶识别碱基损伤的分子机制

打印本页

关闭本页