

您现在的位置: 首页 > 新闻中心 > 科研动态

美国芝加哥大学与上海药物所表观遗传合作研究取得进展

发布日期: 2012-05-22

打印 中 大 关闭 浏览次数:

美国芝加哥大学化学系何川课题组与药物所蒋华良课题组合作, 针对胸腺嘧啶DNA糖苷化酶及细菌转录因子AgrA在表观遗传与转录调控中的作用开展研究, 取得较好进展。研究论文分别于2012年2月及2012年5月在线发表在《Nature Chemical Biology》及美国科学院院刊《Proceedings of the National Academy of Sciences》上。

在针对胸腺嘧啶DNA糖苷酶(Thymine-DNA glycosylase, TDG)底物选择性机制的研究中, 两个课题组研究人员综合运用化学生物学, 理论模拟等手段, 阐明了TDG选择性切除DNA分子中被修饰的嘧啶碱基的分子机制。TDG能选择性剪切由TET蛋白催化5-甲基胞嘧啶(5mC)氧化产生的5-羟甲基胞嘧啶(5fC)及5-羧基胞嘧啶(5caC), 继而启动下游DNA剪切修复(BER, base-excision repair)通路, 将5mC还原成未修饰的胞嘧啶。然而TDG如何在众多正常的胞嘧啶及5-甲基胞嘧啶中选择性切除5caC和5fC的机制并不明确。何川教授课题组通过生物实验发现TDG对于含有不同修饰胞嘧啶的DNA结合能力有显著不同, 其与含有5caC和5fC的DNA结合能力最强, 而与含5hmC, 5mC及正常胞嘧啶的DNA几乎不结合。蒋华良课题组成员从计算生物学的角度出发, 根据何川课题组解析得到的TDG与5caC的复合物晶体结构, 开展了分子动力学模拟与结合自由能计算研究。通过计算发现, TDG活性口袋的Ile139可以和5caC形成较强的氢键相互作用, 而同5mC和正常胞嘧啶不存在此相互作用。另外, TDG活性口袋中的His151, Tyr152同5caC的5位羧基存在很强的极性相互作用, 而与其它修饰的胞嘧啶如5mC和5hmC相互作用较弱。因此可以认为TDG的活性口袋能选择性的结合5位具有负电性取代基的底物, 如5caC或5fC。研究结果为进一步阐明TDG在表观遗传调控中扮演的作用提供了重要线索。

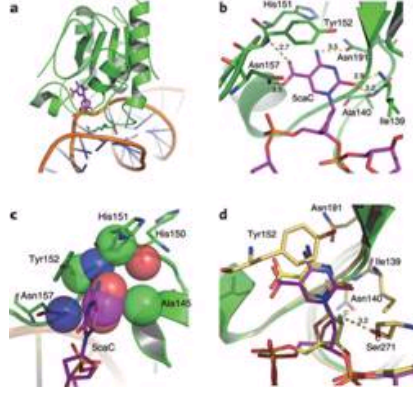
在转录因子AgrA调控机制的研究中, 两个课题组进一步合作, 阐明了细菌转录因子AgrA的DNA结合域中分子内二硫键的开关在群体感应agr信号系统中发挥的重要功能。何川课题组前期研究发现, 在氧化信号刺激下, AgrA结构中C199和C228会形成分子内二硫键, 导致AgrA与DNA的解离。蒋华良课题组成员从计算生物学角度出发, 运用分子动力学模拟等手段从分子水平揭示, 二硫键的形成引起的空间位阻效应是破坏AgrA与DNA的结合的重要原因。同时, C199S的突变不会影响蛋白结构的稳定性, 而C228S的突变破坏了DNA结合域的三维结构, 暗示C199主要负责氧化感应, 而C228对于维持蛋白结构的稳定性至关重要。模拟结果与相关突变实验结果相吻合, 证实了氧化感应是agr群体感应信号系统中的一个重要组分, 细菌通过这种功能调节, 可以有效缓解由其自身代谢或宿主免疫造成的氧化压力。研究结果为深入理解细菌转录调控机制及新型抗菌药物的开发提供重要依据。

该合作团队有机结合生物实验与计算模拟, 积极探索表观遗传与转录调控的相互联系, 以及它们在胚胎发育与疾病产生中扮演的作用。为进一步靶向新的表观遗传与转录调控靶标, 开发高效特异的小分子活性候选化合物提供了理论基础。

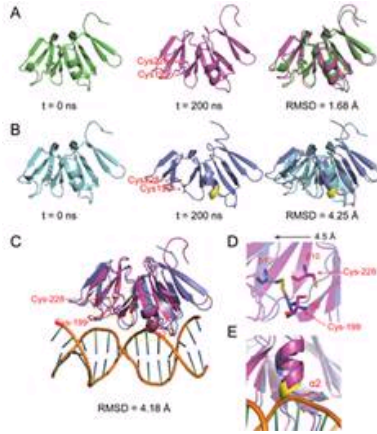
仅三年来, 两个课题组通力合作, 在表观遗传分子机制和相关药物发现研究中取得一系列进展, 除上述两项合作外, 其他合作正在进行中。这些合作研究, 促进了药物所表观遗传研究。合作研究得到了NIH、中科院“干细胞与再生医学”战略先导专项、973、863以及上海市科委“非政府间国际合作”项目的部分资助。

论文链接: <http://www.nature.com/nchembio/journal/v8/n4/full/nchembio.914.html>

<http://www.pnas.org/content/early/2012/05/08/1200603109>



TDG与底物5caC结合模式图



AgrA分子内二硫键的开关对其群体感应功能的调节

(供稿部门: 蒋华良课题组)