

生物物理所等揭示羟甲基化DNA的特异识别机制

文章来源：生物物理研究所

发布时间：2014-05-12

【字号：小 中 大】

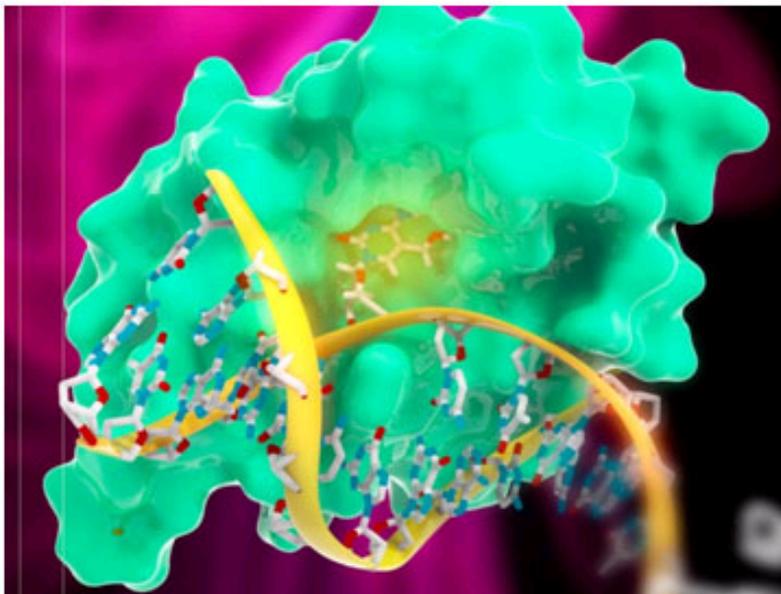
5月8日，*Molecular Cell* 杂志在线发表了中国科学院生物物理研究所许瑞明研究组、朱冰研究组和华东师范大学翁杰敏研究组合作研究的成果，题目为 *Structural basis for hydroxymethylcytosine recognition by the SRA domain of UHRF2*，该研究报道了5-羟甲基化胞嘧啶（5hmC）被UHRF2-SRA结构域特异识别的分子机制，首次证实了UHRF2蛋白作为5hmC特异识别蛋白的存在（5hmC specific reader）。

5hmC是Tet蛋白介导的DNA主动去甲基化过程的第一步反应产物，丰度远高于其他两种中间产物（5fC、5caC）。高分辨率的基因组测序显示5hmC分布在基因调节区域，作为一种稳定的表观遗传学标记，在细胞分化、胚胎发育以及疾病发生过程中起着不可或缺的作用。2013年*Cell* 杂志报道了UHRF2的SRA结构域可以特异识别5hmC，但具体的识别机理并不清楚。

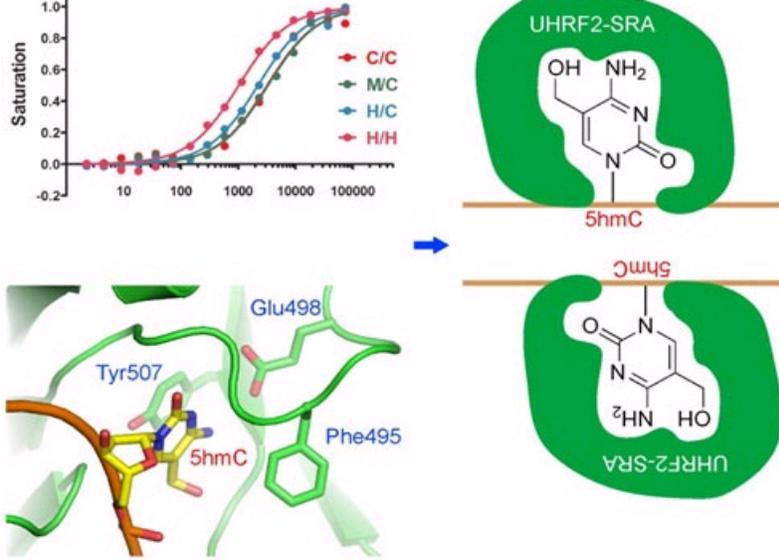
此项研究中，研究团队解析了UHRF2-SRA与含有5hmC、5mC和C的多种DNA复合物的晶体结构。分析不同修饰的胞嘧啶在SRA结合口袋中的差异，研究团队揭示了5hmC的羟基与Thr508形成的一个多余氢键，是UHRF2-SRA对5hmC具有更强亲和力的原因。比较UHRF2-SRA-5hmC与UHRF1-SRA-5mC的结构，研究团队发现两个氨基酸的差异（F495E498对应Y471D474）是UHRF2-SRA特异识别5hmC的结构基础。另外一个有趣的发现是，相对于UHRF1-SRA特异识别半甲基化的DNA（hemi-modified），UHRF2-SRA更偏好结合双边修饰的DNA（fully-modified），研究团队进一步通过一种双边碱基都翻转出来的复合物结构阐明了UHRF2的NKR loop区域对其双边修饰选择性的影响。这些结果对于更加深入地理解5hmC的功能起着重要的推动作用。

该研究得到了科技部“973”计划、基金委重大研究计划以及中科院战略性先导科技专项（B类）等的资助。

[文章链接](#)



生物物理所等揭示羟甲基化DNA的特异识别机制



UHRF2的SRA结构域能特异识别并结合5hmC。从复合物的晶体结构中可以看出，SRA结合口袋中的苯丙氨酸（F495）对于5hmC的亲合性起着至关重要的作用，而NKP环则影响其对半甲基化与双边甲基化DNA的辨别。

打印本页

关闭本页