

DNA 甲基转移酶

July 2011 Molecule of the Month by David Goodsell

译者：吕育松（农科院水稻所）

关键词：表观遗传学，DNA 甲基转移酶，DNMT1, DNMT3, 限制性修饰系统

引言：

人体由表皮细胞、神经细胞、骨细胞以及其他各类细胞构成。这些细胞具有不同的形态和大小，每种细胞根据其功能需要表达不同特异性的蛋白质。然而身体内的每个细胞都包含相同的遗传信息，编码 DNA 序列。那么细胞是如何决定哪些基因参与表达哪些基因要被舍弃呢？

遗传学与表观遗传学：

科学家已经发现 DNA 信息并不是简单的根据碱基序列表达而终止的。细胞层控制顶端遗传密码的额外结构产生了修饰特定基因的“表观遗传”信息。在一些情况下，这种修饰由核小体定位执行的。在其他情况下，DNA 被甲基化导致在蛋白质合成中修饰了编码框的阅读。

“清白历史”：

在生命起始阶段当我们还是由单细胞组成时，这种表观信息就已经被清除掉了。如在已经受精的鸡蛋中，这些甲基化基团已经被清除干净了，因而每个基因都一样。当这些细胞发育成胚时，它们必须“决定”怎么发育——是成为表皮细胞亦或神经细胞还是取决于“命运”的安排呢？在这个时候甲基化转移酶就起到作用了。使基因上的 DNA 被甲基化，导致一些基因失活、一些基因活性加强。如 DNA 甲基化转移酶 DNMT3（图 1），通过基因组产生合适的表观遗传编码的甲基化基团。

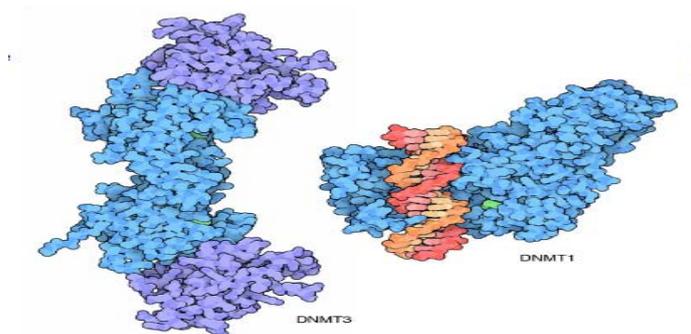


图 1 DNA 甲基转移酶 3 (DNMT3) 和 DNA 甲基转移酶 1(DNMT1)的结构

甲基的保护：

一旦细胞决定好了自己的命运，这些表观遗传编码必须被维持稳定。当细胞分化时这种信息必须同时转移新的细胞中去。DNA 甲基化转移酶 DNMT1（图 1）就是起这样的作用：当 DNA 复制时，DNMT1 将适合的甲基基团加到新形成 DNA 链上。甲基基团一般都加在---CG---序列中胞嘧啶碱基上。由于两条链中都含有胞嘧啶碱基。由于两条链中都含有胞嘧啶碱基，

因此在 DNA 甲基化区域中，每条链都含有一个甲基基团。当 DNA 复制时，新形成的 DNA 双螺旋都有一条含有甲基基团的旧链，和一条没有被甲基化的新链。因此，DNMT1 寻找只有一条链被甲基化的 CG 碱基位点，并在胞嘧啶上加上一个甲基基团。

限制性细菌：

细菌也有 DNA 甲基化作用，只是他们用来保护自身免于病毒的伤害。在 DNA 特殊序列位点他们通过限制性酶切断 DNA 片段。然后通过产生的 DNA 甲基化转移酶（如图 2）增加甲基基团，这些甲基基团阻碍限制酶，但是在转录和翻译时仍允许碱基进行适当的阅读。所以限制酶在细胞中游荡，当病毒侵犯细菌的细胞时，病毒 DNA 不含有甲基基团，限制酶很快将病毒的 DNA 破碎，以保护自身的细胞。

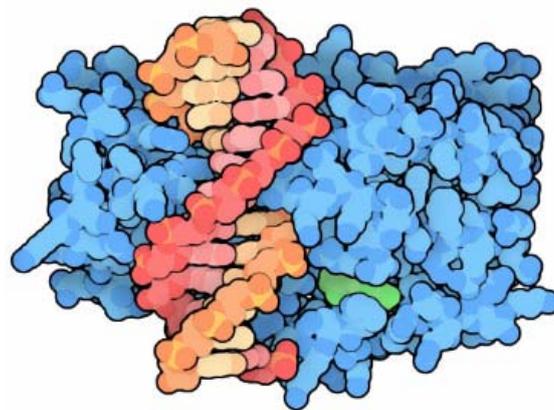


图 2 1mht 的结构

对其结构的探究：

一些结构已经帮助阐释 DNA 甲基化转移酶是如何执行这些功能的（图 3：包括 DNMT1 以及一些小片段 DNA），这些酶包裹在 DNA 表面并对其内部碱基边缘探测。这些结构解决了 DNA 没有甲基化基团的问题，这些基团通常也不是酶的基质组成。可以确切的是，这些结构表明这些酶能够两端未甲基化的碱基序列，而且能使 DNA 片段远离活性位点。目前还没有发现含半甲基化 DNA 的 DNMT1 结构，但是通过细菌甲基化转移酶我们可以猜测它的结构与功能。

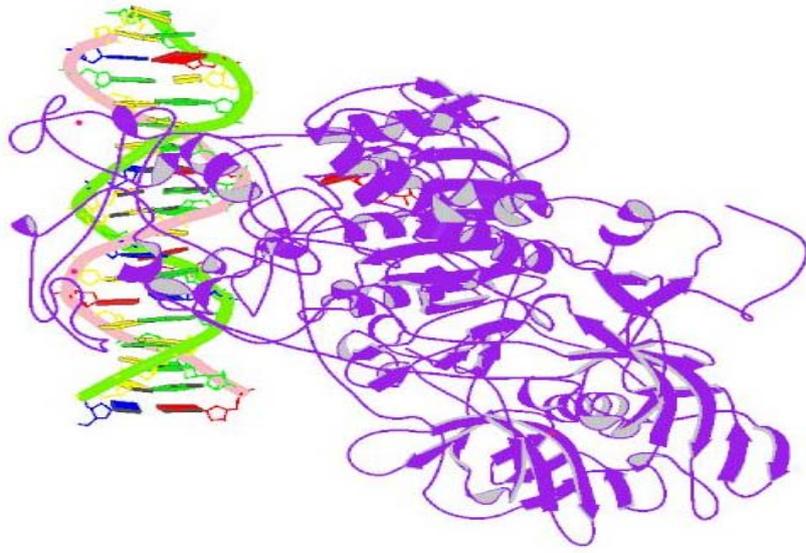


图 3 Crystal structure of mouse DNMT1(in complex with DNA)