

## AlkB 蛋白介导的 DNA 氧化脱甲基化作用的研究进展

许 平 陈胜良\*

上海交通大学医学院附属仁济医院 上海市消化疾病研究所 (200001)

**摘要** 环境和细胞内各种因素所引起的 DNA 碱基甲基化改变可导致 DNA 损伤。DNA 损伤修复对维持基因组功能的完整性非常重要,如未及时修复可能导致遗传信息功能的改变,并引起相关疾病,如癌症、发育缺陷等。最近发现 AlkB 蛋白家族利用单核非血红素  $Fe^{2+}$  以及  $\alpha$ -酮戊二酸作为辅助因子和协同底物可直接祛除部分 DNA 碱基甲基化损伤。因此,对 AlkB 功能的深入研究有助于了解 DNA 损伤修复机制以及研发新型抗肿瘤药物。

**关键词** AlkB; DNA 甲基化; DNA 修复; 抗肿瘤药,烷基化

**Advances in Study on Oxidative Demethylation DNA Repair Mediated by AlkB Proteins** XU Ping, CHEN Shengliang. Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine Shanghai Institute of Digestive Disease, Shanghai (200001)

**Correspondence to:** CHEN Shengliang, Email: chenslmd@163.com

**Abstract** DNA can be damaged by various intracellular and environmental agents via methylation of base pairs. Repair of DNA damage is essential for maintaining the integrity of genomic function. If not repaired promptly, it may cause genetic changes leading to diseases such as cancer and developmental defects. Recently, it has been found that part of the DNA base pair methylation damage can be directly removed by a family of proteins called AlkB proteins with the utilization of mononuclear non-heme iron (II) and  $\alpha$ -ketoglutarate as cofactor and cosubstrate. Therefore, intensive studies on function of AlkB may help the understanding of repair mechanisms of DNA damage and the development of new anticancer drugs.

**Key words** AlkB; DNA Methylation; DNA Repair; Antineoplastic Agents, Alkylating

### 一、DNA 甲基化概况及其机制

DNA 甲基化系指生物体 DNA 受到各种内源性和外源性因子的作用,以 S-腺苷蛋氨酸(SAM)为甲基供体,由 DNA 甲基转移酶催化,将甲基转移至碱基特定结构上的过程。DNA 甲基化是生物体 DNA 常见的一种修饰方式,广泛存在于原核生物和真核生物中。甲基化修饰有多个位点,如腺嘌呤 N-6 位<sup>[1]</sup>、胞嘧啶 N-4 位、胞嘧啶 C-5 位。哺乳动物中 90% 的 DNA 甲基化修饰是由胞嘧啶 C-5 位甲基转移酶识别 DNA 的 5'-CG-3' 序列(CpG),并将 SAM 的甲基转移至胞嘧啶 C-5 位上。

DNA 甲基化后其核苷酸排列顺序并未发生改变,但空间结构发生改变,从而使基因表达受到不同程度的影响。DNA 甲基化影响基因表达的主要机制为:①基因甲基化改变其构型后,直接影响 DNA 启动子识别位点与特异性转录因子的结合,导致基因不能转录<sup>[2]</sup>;②基因 5' 端调控序列甲基化后与核内甲基化 CG 序列结合蛋白结合,形成转录阻遏物,间接阻止转录复合物的形成,从而导致基因沉默;③ DNA 甲基化还可通过影响核小体的位置或与其染色体蛋白质相互作用改变染色体结构,从而抑制转录;④转录抑制因

子 MeCP2 的 C 端转录抑制区域 TRD 与 Sin3A 结合,使基因转录失活<sup>[3]</sup>。由此可见,DNA 碱基的甲基化修饰可引起基因异常表达,如不能及时修复,很可能导致细胞毒作用以及遗传物质突变并引起相关疾病,如肿瘤、神经系统疾病或发育缺陷。研究发现上述疾病发生、发展过程中存在广泛的甲基化不平衡状况,其中包括基因组总体甲基化水平降低和某些基因启动区域(CpG 序列)发生高甲基化。前者导致染色体不稳定,激活原来保持沉默状态的基因;后者常发生于细胞周期调控基因、DNA 修复基因、细胞凋亡基因等 CpG 岛高甲基化,使转录沉默,两者共同促进了肿瘤细胞的形成。目前尚不明确基因组广泛低甲基化和局部区域 CpG 岛高甲基化是同一机制的两个方面抑或是两种不同的机制<sup>[4]</sup>。异常 DNA 甲基化可通过碱基切除修复以及 DNA 去甲基化酶或 AlkB 蛋白介导的氧化脱甲基化的形式进行修复。近年研究证实 AlkB 是单核非血红素  $Fe^{2+}$  和  $\alpha$ -酮戊二酸依赖的双加氧酶,能修复 DNA 碱基异常甲基化,已引起各国学者的重视<sup>[5]</sup>。本文就哺乳动物中 AlkB 蛋白介导的 DNA 氧化脱甲基化作用及其机制作一综述。

### 二、AlkB 概述

1983 年 Kataoka 等<sup>[6]</sup>发现大肠杆菌变异株对烷化剂甲磺酸甲酯非常敏感,并将其命名为 AlkB。随后 Lee 等<sup>[7]</sup>采用序