

科学研究

- ▶ 科研进展 — 2023年
- ▶ 科研成果
- ▶ 科研项目
- ▶ 科研季刊

2022年

首页 > 科学研究 > 科研进展 > 2022年

Science Advances | 叶丹团队揭示CEBPA是DNMT3A的特异性抑制因子

发表时间: 2022-01-28 | 阅读次数: 3681 次 | 字体大小 [小 中 大]

在急性髓系白血病 (AML) 中, ~40%的基因突变与DNA甲基化修饰相关, 包括DNA甲基转移酶DNMT、DNA羟甲基化酶TET2、代谢酶IDH、转录因子等, 这为研究基因组特定区域的DNA甲基化调控提供了理想的疾病模型。基因组特定区域的DNA甲基化不可能仅由DNA序列CpG位点决定, 而是表观修饰酶与识别DNA的转录调控因子协同作用的结果。在前期研究中, 叶丹团队曾报道招募TET2的首个转录因子WT1, 发现WT1与TET2蛋白互作和形成复合物, 将TET2募集到WT1靶基因启动子区域, 调控WNT等癌症信号通路和抑制AML细胞增殖。还证实AML来源TET2或WT1突变, 或IDH突变所产生致癌代谢物D-2-HG抑制了TET2活性, 三种情况均产生相同效应, 即导致WT1-TET2复合物无法促进靶基因启动子区DNA去甲基化, 这为“在AML中IDH、TET2与WT1基因突变存在互斥”遗传现象提供了分子机制解释 (*Mol Cell*, 2015) 【1】。随后, 叶丹团队相继报道了除WT1之外的一批与TET2蛋白相互作用的转录调节因子, 鉴定出招募TET2的首个转录共激活子SNIP1 (*Cell Reports*, 2018) 【2】、首个蛋白结构域SCAN (*Cell Reports*, 2020) 【3】。那么, 负责DNA甲基化建立的表观修饰酶, 如DNA甲基转移酶DNMT等, 它们在基因组特定区域如何调控DNA甲基化和靶基因表达? 目前并不清楚。

2022年1月26日, 我院叶丹团队在*Science Advances*上发表题为*Tumor suppressor CEBPA interacts with and inhibits DNMT3A activity*研究成果, 首次报道了CEBPA是DNMT3A的特异性抑制因子。

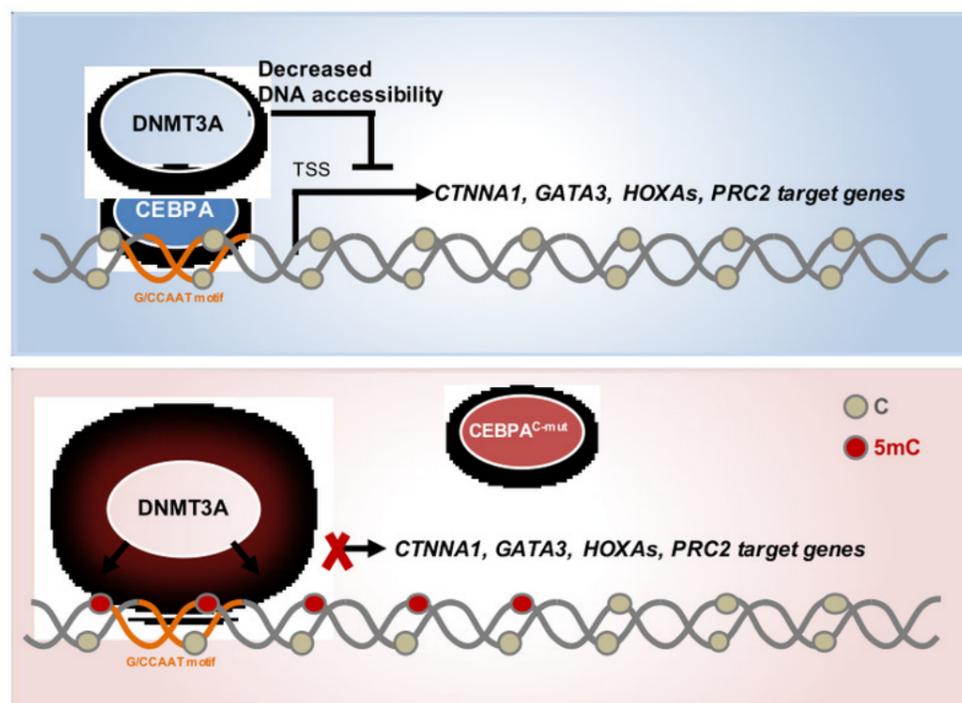
SCIENCE ADVANCES | RESEARCH ARTICLE

GENETICS

Tumor suppressor CEBPA interacts with and inhibits DNMT3A activity

Xiufei Chen^{1,2†}, Wenjie Zhou^{1,3†}, Ren-Hua Song^{4†}, Shuang Liu^{5†}, Shu Wang⁶, Yujia Chen^{1,3}, Chao Gao^{1,3}, Chenxi He^{1,3}, Jianxiong Xiao^{1,3}, Lei Zhang¹, Tianxiang Wang^{1,3}, Peng Liu^{1,3}, Kunlong Duan^{1,3}, Zhouli Cheng^{1,3}, Chen Zhang^{1,3}, Jinye Zhang^{1,3}, Yiping Sun^{1,3}, Felix Jackson⁷, Fei Lan^{1,3}, Yun Liu⁸, Yanhui Xu¹, Justin Jong-Leong Wong⁴, Pu Wang^{1,3}, Hui Yang⁹, Yue Xiong^{10‡}, Tong Chen^{6*}, Yan Li^{5*}, Dan Ye^{1,3,11*}

CEBPA是在粒细胞分化过程中起关键作用在转录因子。在AML中CEBPA突变率为7~11%, 并且CEBPA突变AML患者基因组DNA存在CpG高甲基化现象【4】。通过筛选与DNA甲基化相关表观修饰酶形成复合物, 发现了CEBPA与DNMT3A长剪切异构体之间存在特异性结合, 并鉴定出CEBPA的C末端碱性亮氨酸拉链结构域bZIP介导其与DNMT3A结合。体外实验显示, 该结合发生在DNMT3A蛋白N末端, 显著降低了甲基转移酶DNMT3A对底物DNA的亲和能力, 从而抑制DNA甲基转移酶活性。在培养细胞和动物模型中, 还发现AML来源CEBPA突变能破坏CEBPA-DNMT3A复合物形成和解除对DNMT3A抑制效应, 导致CEBPA突变AML细胞的基因组DNA高度甲基化和PRC2靶基因表达下调, 并且对临床已用的DNMT抑制剂 (DNMTi) 靶向药物尤为敏感。简言之, 该工作首次报道了CEBPA是DNMT3A的特异性抑制因子, 揭示了在基因组特定区域DNMT3A调控新机理, 并为携带CEBPA突变的白血病患者临床治疗提供了潜在方案。



复旦大学生物医学研究院2013级博士生陈修斐 (现为牛津大学Ludwig肿瘤研究所博士后)、2016级博士生周文捷, 悉尼大学Renhua Song博士和南京大学模式动物研究所2021级博士生刘爽, 为本文共同第一作者。复旦大学生物医学研究院叶丹研究员、南京大学模式动物研究所李颜教授、复旦大学附属华山医院陈彤教授为共同通讯作者。该工作得到了复旦大学附属华山医院青年研究员杨辉和悉尼大学Justin Jong-Leong Wong教授的合作支持。

原文链接: <http://doi.org/10.1126/sciadv.abl5220>

参考文献

Wang, Y., et al., WT1 recruits TET2 to regulate its target gene expression and suppress leukemia cell proliferation. *Mol Cell*, 2015. 57(4): p. 662-673.

Chen, L., et al., SNIP1 Recruits TET2 to Regulate c-MYC Target Genes and Cellular DNA Damage Response. *Cell Reports*, 2018. 25(6): p.1485-1500.

Cheng, Z., et al., The Zscan4-Tet2 Transcription Nexus Regulates Metabolic Rewiring and Enhances Proteostasis to Promote Reprogramming. *Cell Reports*, 2020. 32(2): 107877.

Sinha, S., et al., Mutant WT1 is associated with DNA hypermethylation of PRC2 targets in AML and responds to EZH2 inhibition. *Blood*, 2015. 125(2): p. 316-26.

友情链接

复旦常用站点



复旦院系链接



其他高校链接



Copyright©2022复旦大学生物医学研究院版权所有
地址：上海市徐汇区医学院路138号科研二号楼

邮编：200032
电话：021-54237325

邮箱：biomed-nl@fudan.edu.cn

