



## Nature Commun | 余健秀/程金科/陈国强团队揭示低氧促进AGO2线性泛素化修饰调控肿瘤发生发展新机制

2021-09-14 浏览 (762)

来源:

撰稿:

摄影:



ARTICLE



<https://doi.org/10.1038/s41467-021-25739-5>

OPEN

### Hypoxia regulates overall mRNA homeostasis by inducing Met<sup>1</sup>-linked linear ubiquitination of AGO2 in cancer cells

Hailong Zhang<sup>1,3</sup>, Xian Zhao<sup>1,3</sup>, Yanmin Guo<sup>1,3</sup>, Ran Chen<sup>1</sup>, Jianfeng He<sup>1</sup>, Lian Li<sup>1</sup>, Zhe Qiang<sup>1</sup>, Qianqian Yang<sup>1</sup>, Xiaojia Liu<sup>1</sup>, Caihu Huang<sup>1</sup>, Runhui Lu<sup>1</sup>, Jiayu Fang<sup>1</sup>, Yingting Cao<sup>1</sup>, Jiayi Huang<sup>1</sup>, Yanli Wang<sup>1</sup>, Jian Huang<sup>1</sup>, Guo-Qiang Chen<sup>1,2</sup>, Jinke Cheng<sup>1</sup> & Jianxiu Yu<sup>1,2</sup>

肿瘤低氧微环境是实体瘤最为显著的特征之一。低氧状态与许多肿瘤特性 (hallmark) 息息相关, 包括促进细胞增殖、血管生成、代谢重编程、浸润转移, 和放化疗抵抗等。低氧驱动细胞转化的机制包括转录调控、表观遗传调控、蛋白质翻译/翻译后修饰调节等, 其中由低氧诱导因子 (Hypoxia-inducible factors, HIFs) 所介导的转录调控是细胞低氧感知和适应机制中最重要的调控方式。研究发现低氧刺激下细胞中有大量mRNA水平发生了改变, 而这一现象却无法用已知的分子机理 (例如HIFs介导的相关通路等) 进行解释。因此, 细胞在低氧胁迫下的适应性调节机制以及低氧驱动肿瘤发生发展等方面仍存在许多未解问题, 包括低氧与mRNA稳态平衡之间的关系等等均有待于深入研究, 这对未来肿瘤靶向治疗和控制低氧相关疾病有着重要意义。

2021年9月13日, 上海交通大学医学院余健秀/程金科/陈国强团队在*Nature Communications*杂志上在线发表了题为*Hypoxia regulates overall mRNA homeostasis by inducing Met<sup>1</sup>-linked linear ubiquitination of AGO2 in cancer cells*的最新研究成果。在此项工作中, 作者首次发现低氧诱导的AGO2蛋白M1型线性泛素化修饰能够调控整体mRNA稳态平衡, 从新的角度揭示了肿瘤细胞低氧适应的分子机理。

miRNA是一类广泛存在于真核生物中, 长度约19~25nt、序列保守的非编码单链小分子RNA, 在转录后水平介导靶标mRNA降解或翻译抑制。据保守估计, miRNA可直接调控超过50%的蛋白编码基因, 参与近乎所有已知的细胞生命活动, 形成了巨大的调控网络。因此, 深入研究miRNA介导的基因沉默及其调节机制具有重要意义。虽然不同的miRNA独立表达, 有各自的转录调节机制, 但是转录生成后所有前体miRNA都需经过一条共同的加工装配途径才能够发挥功能, 该途径异常将最大程度上破坏miRNA调控网络。余健秀团队长期研究工作发现该途径中核心蛋白的翻译后修饰对miRNAs通路起着重要调节作用*Nature communications* (2021; 2015)、*Molecular cancer* (2017) 和*Nucleic acid research* (2015; 2018; 2021)。AGO2蛋白作为miRNA通路的核心效应分子, 不仅对miRNAs功能的发挥起着决定性作用, 对维持整个miRNAs调控网络的稳定性至关重要。因此, AGO2蛋白

#### 学院快讯

更多>>

- ▶ 永远跟党走, 青春在行动——公共卫生学院...
- ▶ JCB|钟清/荣岳光/Helmut Kramer/留筱厦合...
- ▶ 锁不住的诗和远方——东七学生寝室楼第二...
- ▶ 人事教工党支部组织学习习近平总书记在中...
- ▶ 浦东新区人民医院战略发展规划项目中期专...

#### 科研动态

更多>>

- ▶ JCB|钟清/荣岳光/Helmut Kramer/留筱厦合...
- ▶ Nature Communications |上海市免疫学研...
- ▶ 程金科教授实验室发现SENP1-Sirt3信号轴...
- ▶ 公共卫生学院院长王慧教授团队发现长期低...
- ▶ 科技创新2030-“脑科学与类脑研究”重大...

#### 菁菁校园

更多>>

- ▶ “医见如故”第二期线上读书会顺利举办
- ▶ 齐心抗疫 科研并行——记李春波名师工作...
- ▶ 王兴做客医学生职业生涯规划授课《你要做...
- ▶ 科研领航不畏浮云遮望眼——2021级口腔医...
- ▶ 20级儿科三班班导师活动在云端举行

#### 媒体聚焦

更多>>

- ▶ 【中青报】看! 上海战役中, 有这样一群医...
- ▶ 【光明日报】报效祖国, 服务人民! 这是交...
- ▶ 【学习强国】上海交大医学院青年原创MV《...
- ▶ 【新民晚报】“少年白褂南北闯, 祖国有召...
- ▶ 【人民网】“我们不当局外人!”高校学子...

功能调节机制尤为重要，如AGO2乙酰化修饰 (*Oncogene* 2019)和AGO2磷酸化修饰 (*Neoplasia* 2020)等。

在此项工作中，作者首先通过RIP-seq/RNA-seq/miRNA-seq检测发现：低氧条件下，miRNA通路抑制，其靶标mRNA降解阻滞，进而呈现整体性累积。采用定量质谱分析表明：低氧能够促进miRNA通路核心效应分子AGO2蛋白与**线性泛素化链组装复合物** (linear ubiquitin chain assembly complex, **LUBAC**) 相互作用。LUBAC是目前发现的唯一一个介导线性泛素链合成的E3泛素连接酶。体内和体外的生化实验均证实LUBAC能够催化AGO2蛋白发生**Met1型连接的线性泛素化修饰** (Met1-linked linear polyubiquitination, **M1-Ubi**)，且该修饰具有动态可调控性，低氧信号对其具有诱导作用。结合高通量测序结果并进一步实验证实：低氧诱导的AGO2蛋白M1-linear-ub修饰能够阻碍AGO2/miRNAs与靶标mRNA结合，抑制了miRNA介导的基因沉默效应，导致靶标mRNA降解阻滞进而整体性累积。最后，通过美国癌症基因组图谱计划 (The Cancer Genome Atlas, TCGA) 数据库中大样本肺癌测序数据分析发现：在肿瘤组织中随着低氧程度升高，miRNA靶标mRNA水平整体性升高，两者之间存在显著的正相关性。提示在低氧环境下，miRNAs介导的基因沉默途径抑制，导致靶标mRNA整体性累积，由于大量靶基因水平失调，稳态破坏，最终可能引发细胞恶变、肿瘤发生等。**这一发现挑战了传统观点认为低氧主要调控miRNA表达或加工生成，提出了低氧调控miRNAs活性的新机制。**

综上，该研究首次提出肿瘤低氧微环境调控mRNA稳态平衡的观点，并从新的角度揭示了低氧对miRNAs调控网络的动态调节机制，为肿瘤研究提供了新思路。此外，到目前为止，关于线性泛素化修饰的研究报道主要是在NF- $\kappa$ B等炎症和免疫相关信号通路中。该研究鉴定了AGO2蛋白为线性泛素化新底物，首次证实M1-linear-ub修饰也可发生于miRNA途径中，预示着其具有更广泛的生物学意义，也将进一步拓展M1-linear-ub修饰的研究到新领域。

上海交通大学医学院生物化学与细胞分子生物系**张海龙**博士后、**赵娴**副研究员和**郭岩珉**博士后为论文共同第一作者，**余健秀**研究员、**程金科**教授和**陈国强**院士为该论文共同通讯作者。该研究工作获得了国家自然科学基金重点项目、国家自然科学基金创新研究群体项目、科技部国家重点研发计划项目、上海市自然科学基金原创探索项目等资助。

文章链接：<https://www.nature.com/articles/s41467-021-25739-5>