

瑞金主页



上海交通大学医学院附属瑞金医院



上海市瑞金红十字医院



关注我们
微官网



瑞金动态

蒙国宇团队发现PML核体组装机制二部曲：癌蛋白的聚合是白血病发病的重要因素

发布者：瑞金宣传科

发布时间：2019-08-23

A⁺ A⁺

8月22日，Nature Communications上发表了题为B1 oligomerization regulates PML nuclear body biogenesis and leukemogenesis的最新研究成果，论文影响因子为12，瑞金医院、上海血液学研究所、医学基因组学国家重点实验室蒙国宇教授为文章的通讯作者，博士生李玉文、马晓丹、陈志明、武海燕和王鹏然为文章的共同第一作者。



Article | Open Access | Published: 22 August 2019

B1 oligomerization regulates PML nuclear body biogenesis and leukemogenesis

Yuwen Li, Xiaodan Ma, Zhiming Chen, Haiyan Wu, Pengran Wang, Wenyu Wu, Nuo Cheng, Longhui Zeng, Hao Zhang, Xun Cai, Sai-Juan Chen, Zhu Chen & Guoyu Meng

团队的系列研究发现，在PML-RING结构域介导的四聚体的基础上，PML-B1 box结构域能够介导一种前所未有的寡聚化模式，进而形成PML核体。同时，研究者通过转基因小鼠和单细胞技术进一步证实了蛋白寡聚在白血病发病的重要意义，为后续的靶向治疗提供新的思路。

蛋白聚合影响癌症发生这一现象曾被多次报道，比如癌蛋白NPM-RARa和Stat5b-RARa寡聚化被报道与细胞无限增殖以及疾病发生至关重要；原癌基因蛋白erbB-2，MET和FGFR中，因蛋白聚合而增强的、获得性的致癌作用在肿瘤生长以及癌症发展中同样曾被观察到；在白血病中，这种聚合现象也广泛存在于BCR/ABL，AML1/ETO，AML1/MTG16，TEL/AML1，CBFb/SMMHC，MLL/GAS7，MLL/AF1p，MLL/GEPRIN以及PAX5/PML等癌蛋白中，然而聚合影响发病的机制目前尚未明确。



蒙国宇教授团队曾于2018年3月在Nature Communications上发表题为Ring tetramerization is required for nuclear body biogenesis and PML sumoylation的研究论文，该研究从分子水平上揭示了PML核体组装机制及PML自身SUMO化修饰的结构基础，并发现PML-RING的四聚化对急性早幼粒细胞白血病（APL）的发病及其靶向治疗都有很重要的意义。

医院公告

- 上海交通大学医学院附属瑞金医院
- 上海交通大学医学院附属瑞金医院
- 瑞金医院肿瘤（质子）中心2020年
- 瑞金医院2020年元旦门诊告示
- 上海交通大学医学院附属瑞金医院

媒体观点

- [澎湃]中国原创治疗阿尔茨海默病
- [文汇报]保护好皮肤，有助预防阿尔
- [解放日报]陈赛娟：中国学者有能
- [健康报]诺奖成果为这项研究铺了
- [新民周刊]坐在“宝库”上的中国

医学人文

- 这里的医护收到了72封暖心书信
- 19岁的她，写了一首歌送给未曾访
- 如果有一天我终将离开，请代我向
- 一句话、一封信、一面旗——我盼
- 今天，我们用什么来教育医学生

瑞金动态



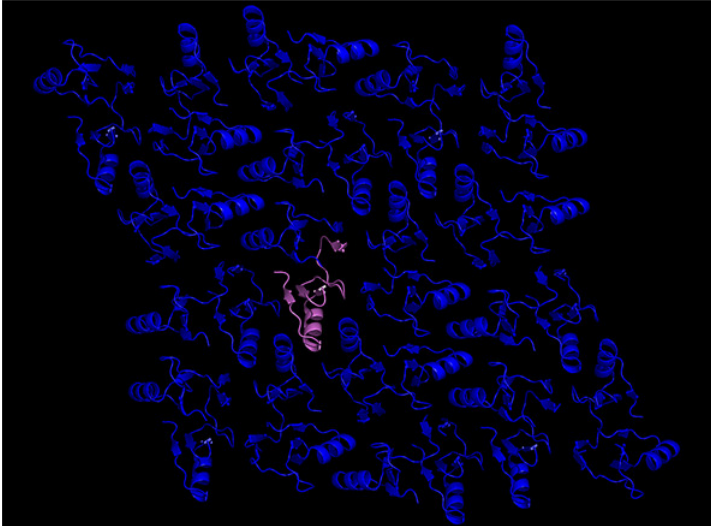
欢迎重生——瑞金医院... 瑞金医院



“拍片子”预约时间大... 瑞金医院

急性早幼粒细胞白血病蛋白（PML）是构成PML核体的主要组成成分。PML核体是直径为0.1-2mm的颗粒状复合物附着于核基质的上，研究表明PML核体在DNA损伤反应、细胞凋亡、细胞衰老以及血管生成等途径中扮演着十分重要的角色。并且PML核体招募120多种不同的伙伴蛋白如DAXX、SP100、SUMO等相互作用形成“PML interactosome”，进一步通过蛋白翻译后修饰作用如SUMO化、磷酸化、乙酰化等显著影响伙伴蛋白在细胞中的功能。这些把PML核体推向细胞信号通路的中心位置。

急性早幼粒细胞白血病APL曾因发病病程短并且出血严重被视为最凶险的急性白血病。而临床上三氧化二砷和全反式维甲酸联合用药的发现使得APL成为唯一可以治愈的白血病，因此APL的发病机理以及靶向治疗机制一直是研究人员的关注热点，有待为其他白血病和肿瘤治疗提供良好借鉴。APL的发病分子机制是第15和17号染色体发生易位形成PML/RAR融合癌基因，一方面由于破坏了PML核体的正常功能；另一方面即PML/RARa癌蛋白本身的功能障碍。



PML-B1 box的网状寡聚机制

在这最新的这篇研究中，研究人员通过X射线晶体衍射技术成功解析了PML-B1 box结构域的结构，并且首次提到PML大片段，利用PML大片段首次在溶液观察到PML核体的动态组装模式。并且通过对ATO的反应进一步探究了RING和B1-box聚合的先后顺序，提出RING四聚体形成可能先于B1的寡聚化，即RING先形成四聚体进而B1再形成更高度度的聚合，从而加深了对PML组装机制的了解。

为了进一步探究聚合与APL发生的关系，研究人员通过转基因动物实验及单细胞测序技术发现，PML-B1 box的寡聚化对于APL的发病至关重要。并且通过单细胞RNA测序筛选到一大批聚合影响发病的新基因，并且其中的Trib3以及Atf5曾被报道在AML病人中高表达。这些新基因的发现为后续研究工作者探究聚合影响发病提供新的方向。更重要的是，该文首次提出了癌蛋白的寡聚可以作为靶向治疗的新思路。

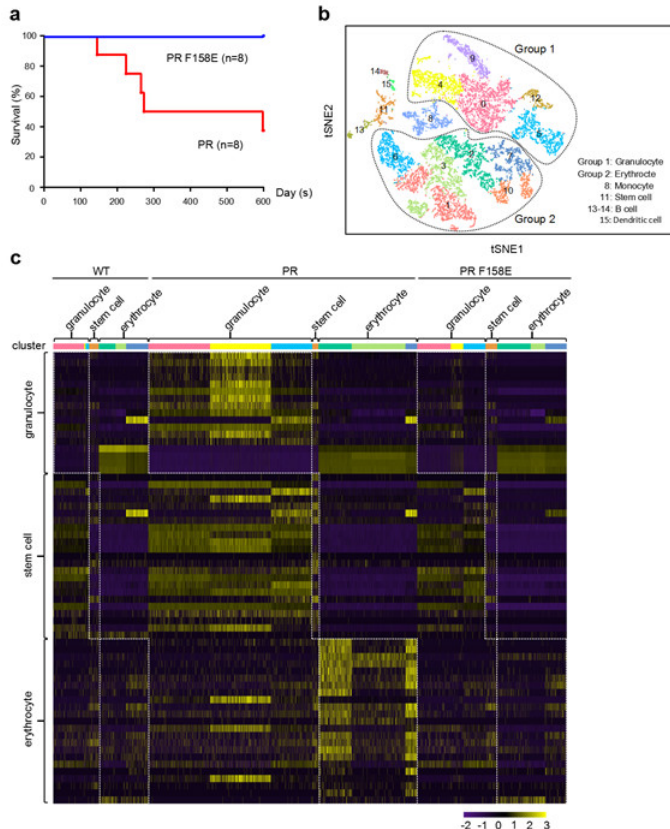


图2. B1-box介导的PML-RAR α 寡聚化对于APL的发生至关重要: a.PML-RAR α (PR)和PML-RAR α F158E (PR F158E)转基因小鼠的生存曲线。b. 单细胞RNA测序分析。c. PR寡聚化介导的靶基因转录激活的热图。


该研究获得国家自然科学基金、上海市科委重点、教委高峰高原基金、东方学者基金等项目以及上海同步辐射光源BL19U2、BL17U等线站的支持。

文章链接: <https://www.nature.com/articles/s41467-019-11746-0>

作者简介:

蒙国宇, 上海交通大学医学院附属瑞金医院教授(PI)。现为东方学者特聘教授, 医学基因组学国家重点实验室课题组长, 教育部“新世纪人才”人选, 上海市教育委员会“高峰高原”临床学科建设计划第一批入选者, 上海交通大学“系统生物医学协同创新中心”首批固定PI。近年来以通讯作者/独立PI身份在包括《Nature Communications》(2019, 2018), 《Leukemia》(2019, 2018), 《eLife》(2017), 《Blood》(2013), 《EMBO J》(2011)在内的国际高水平期刊发表论文25篇, 被引证数达~1000次。作为负责人主持国家自然科学基金及省部级科研项目11余项。带领团队先后获得明治生命科学奖“优秀奖”和上海医学三等奖。

Copyrights © 2005 ~ 2017 rjh.com.cn All Rights Reserved 党委办公室、院长办公室主办 党委宣传科协办 计算机中心制作 联系电话: 021-64370045、021-34186000

沪ICP备08114583 沪卫(中医)网审[2014]第10005号 版权声明 隐私政策 English  沪公网安备 31010102004954号

浏览次数: 502