

复旦学者揭示哺乳动物TET蛋白三维结构

为找到新型白血病药物提供导航

2013年12月11日 版面：A3

作者：吴苡婷

一批新型治疗白血病药物有望因一组蛋白三维结构的破解而诞生。近日，复旦大学生物医学研究院研究员徐彦辉带领其课题组成员胡璐璐、李泽和程净东等成功解析了哺乳动物骨髓造血关键蛋白TET2的三维结构，将对研究多种疾病的发病机制，尤其对血液肿瘤（如髓系白血病）治疗性药物设计开发带来帮助。该成果近日在国际学术期刊《细胞》杂志在线发表。

科学家很早就发现，人体遗传物质DNA上有一种甲基化特殊标记，该标记对哺乳动物发育和癌症发生有重要作用。在正常情况下，甲基化标记位点排列正确的话，生命运动运转正常；但如果标记位点紊乱，就会导致各种疾病，尤其是血液肿瘤疾病发生。有趣的是，哺乳动物在发育过程中的各阶段，体内会根据需要自动调节（去除或添加）DNA上的甲基化标记。科学界对甲基化标记是如何被“添加”到DNA上的这一过程，已有定论；但对甲基化标记是如何被“去除”的机制一直困扰着科学界，成为世界之谜。直至2009年，有科学家经研究发现，原来哺乳动物体内的TET蛋白对甲基化标记的“去除”起关键作用，也就是说，TET蛋白会在甲基化标记上再逐步添加“羟基、醛基直至羧基化标记”，于是便出现了两个标记被一并去除，仅剩下未被标记的DNA而完成DNA去甲基化的过程。哺乳动物TET蛋白家族有3个成员，即TET1蛋白、TET2蛋白和TET3蛋白。TET蛋白在哺乳动物发育和骨髓造血等关键生命过程中扮演着至关重要的角色，如果TET蛋白失去活性（丧失功能）的话，就会导致各种疾病的发生，尤其会罹患血液肿瘤。

徐彦辉课题组4年前开展了对这一热点的追踪研究，经艰辛攻关，最终运用X射线晶体学等研究方法，发现了TET2蛋白和DNA两者结合在一起的三维结构。研究结果表明，TET2蛋白非常“聪明”，它能够自动识别并找到甲基化标记，并会把甲基化标记修饰过的DNA“翻转”到TET2蛋白的内部，又在内部铁离子等帮助下，产生氧化反应后，将这些标记逐步“添加”到DNA甲基化标记上。

课题组还发现，血液肿瘤患者血液中含有多种TET2蛋白突变，且突变率很高，正是这些突变影响了TET2蛋白的活性，导致它“消极怠工”，最终发生疾病。TET2蛋白的“同胞兄弟”TET1在急性髓细胞性白血病形成过程中“过分活跃”，扮演了“致病帮凶”的角色。如果通过对TET2蛋白三维结构的分析、计算机模拟、高通量的化合物筛选等方法，就能找到激活TET2蛋白或抑制TET1蛋白活性的相关药物，从而为人类最终战胜白血病等作出贡献。

编辑: chunchun 审核: 刘纯

 点击下载PDF ([//www.shkjb.com/FileUploads/pdf/131211/kj12113.pdf](http://www.shkjb.com/FileUploads/pdf/131211/kj12113.pdf))

证件信息: 沪ICP备10219502号 (<https://beian.miit.gov.cn>)

 沪公网安备 31010102006630号 (<http://www.beian.gov.cn/portal/registerSystemInfo?recordcode=31010102006630>)

中国互联网举报中心 (<https://www.12377.cn/>)

Copyright © 2009-2022

上海科技报社版权所有

上海科荧多媒体发展有限公司技术支持



([//bszs.conac.cn/sitename?method=show&id=5480BDAB3ADF3E3BE053012819ACCD59](http://bszs.conac.cn/sitename?method=show&id=5480BDAB3ADF3E3BE053012819ACCD59))