

2-HG 通过上调 RIP3 启动子的甲基化水平抑制细胞坏死

2-HG Inhibits Necroptosis by Stimulating DNMT1-Dependent Hypermethylation of the RIP3 Promoter

Zhentaoyang, Bin Jiang, Yan Wang, Hengxiao Ni, Jia Zhang, Jinmei Xia, Minggang Shi, Li-Man Hung, Jingsong Ruan, Tak Wah Mak, Qinxi Li,* and Jiahuai Han*



李勤喜，厦门大学生命科学学院教授，博士生导师。



韩家淮，中国科学院院士，厦门大学生命科学学院教授，博士生导师。

厦门大学生命科学学院细胞应激生物学国家重点实验室“信号转导与肿瘤代谢”课题组组长，厦门大学生命科学学院副院长。多年来主要从事肿瘤细胞信号转导研究，在 *Nature Cell Biology*, *Nature Communications* 等期刊发表论文 10 多篇。

比利时布鲁塞尔大学博士，美国德克萨斯大学西南医学中心博士后。在世界主流学术刊物上发表论文 290 余篇，是先天性免疫信号传导领域的世界知名学者，还是 p38 这个进化上保守的应激信号通道的发现者和权威。

文章简介

在异柠檬酸脱氢酶 1/2 (IDH1/2) 突变的细胞中，高浓度的 2- 羟基戊二酸 (2-HG) 通过抑制 TET2 的活性增强了 DNA 的甲基化。

在本研究中，课题组发现 2-HG 可通过直接激活 DNA 甲基转移酶 DNMT1 的作用而促进 RIP3 启动子的甲基化。在 IDH1 R132Q 基因敲入的 MEF 中，RIP3 的表达被显著抑制，外源的 2-HG 处理细胞能直接抑制 RIP3 的表达，且这种下调作用是 DNMT1 依赖性的。

进一步研究发现，2-HG 能够与 DNMT1 直接相互作用，并促进 DNMT1 与 RIP3 启动子区域的结合，导致 RIP3 启动子上 DNA 甲基化水平的升高及 RIP3 表达量的下调，最终抑制细胞坏死的发生。临床胶质瘤标本的检测结果表明包含 IDH1 R132H 突变体的样品中，RIP3 的表达显著下降。而过表达 RIP3 在很大程度上削弱了 IDH1 R132Q 突变 MEF 在裸鼠中的成瘤能力。

总之，本研究发现了 2-HG 调控 DNA 甲基化的一种新的机理，且该机理通过抑制细胞坏死，在突变型 IDH1 导致的肿瘤发生中起重要作用。

工作与资助

厦门大学生命科学学院韩家淮团队和李勤喜团队完成论文的主要研究工作，国家海洋局第三研究所海洋生物资源重点实验室的夏金梅老师完成本研究的质谱分析工作，天津环湖医院神经外科施铭岗医师负责临床胶质瘤样品的收集及检测。台湾长庚大学的洪丽满教授指导了质谱分析工作并参与了论文的写作，加拿大安大略癌症研究所坎贝尔乳腺癌研究中心 Tak Wah Mak 提供了 IDH1 R132Q KI 小鼠并为本论文的写作提供了宝贵的意见。

本研究得到国家基础研究计划基金 (973 Program; 2015CB553800, 2013CB944903, 2014CB541804)、国家自然科学基金项目 (91029304, 31420103910, 31330047, 81630042, 81372702, 81402285, 31571473)、中央高校基本科研专项资金 (20720140552, 10120100002)、国家基础科学人才培养基金 (Grant No. J1310027) 的资助。