生物物理所发现TNF-α介导的炎症响应记忆现象并阐述其分子机理

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/11700.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

近期，中国科学院生物物理研究所生物大分子国家重点实验室研究员朱冰课题组在*eLife*上，在线发表题为*Sustained TNF-α stimulation leads to transcriptional memory that greatly enhances signal sensitivity and robustness*的研究论文。研究发现，炎症因子TNF-α的持续刺激能够诱导部分炎症响应基因产生转录记忆，对后续TNF-α刺激产生更快、更强、更灵敏的响应；该现象的分子机制核心为信号诱导的转录因子激活及其诱发的DNA主动去甲基化。

信号分子能够激活特定基因以调控生物学过程。大多数基因对信号分子的初次刺激和二次刺激的反应是相同的，但少数基因在接受信号分子的二次刺激时，有更快、更强的反应，该现象叫做转录记忆。促炎症因子TNF-α可激活NF-κB等信号通路，在慢性炎症的发病中发挥关键作用。拮抗TNF-α是风湿性关节炎和溃疡性结肠炎等慢性炎症的重要治疗手段。在炎症反应中重要的促炎症因子TNF-α可否介导转录记忆？如果能，具体的机制是什么？在哺乳动物中，哪种表观遗传学修饰可在转录记忆的形成中起决定性作用？哪些因素决定被信号分子激活的基因是否具有转录记忆？解决这些问题将有利于认识慢性炎症和转录记忆。

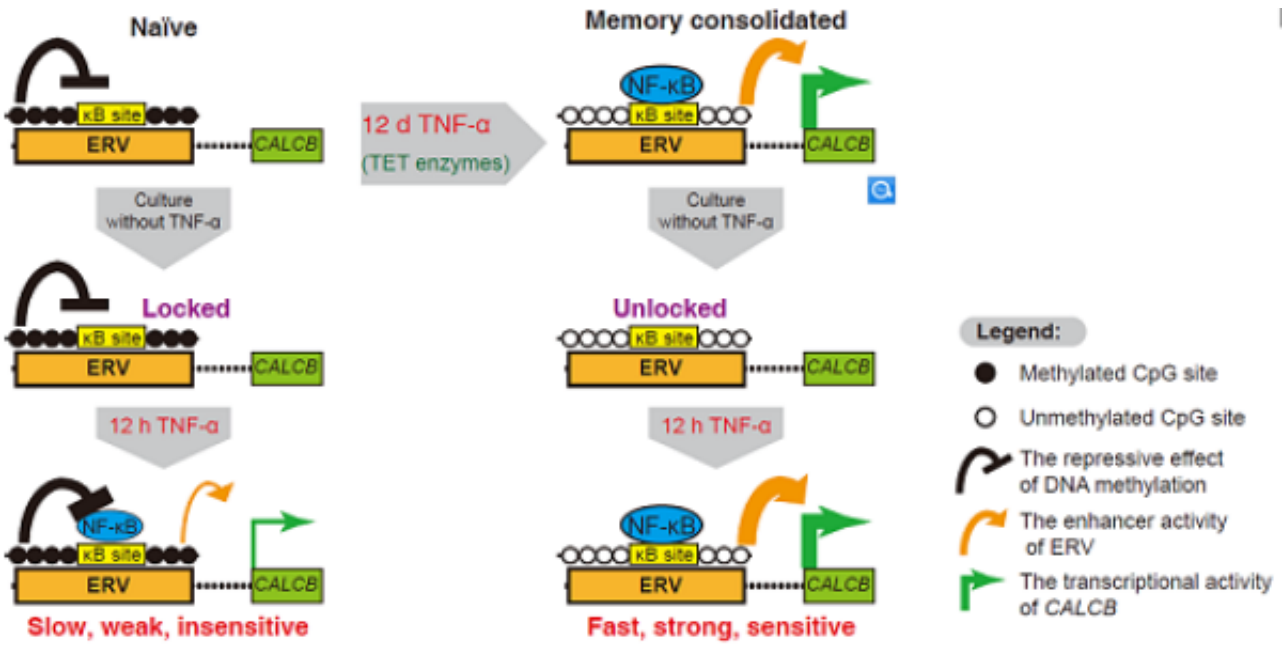
研究人员通过探索插入在HEK293F细胞被DNA甲基化沉默的报告基因，发现持续性TNF-α刺激能够诱导转录记忆，使报告基因在接受二次TNF-α刺激时发生更快、更强的激活。随后，若干具有对TNF-α刺激具有转录记忆效应的内源基因被发现。其中，转录记忆效应最强的内源基因是编码偏头痛治疗靶点CGRP的*CALCB*基因。

转录因子NF-κB结合区域的去甲基化现象，伴随转录记忆的建立。敲除具有DNA去甲基化功能的TET基因后，全部对TNF-α具有转录记忆效应的基因都失去转录记忆。这表明，主动DNA去甲基化在转录记忆的建立过程中具有重要作用。然而，并非所有NF-κB的靶基因都具有转录记忆，因为只有在NF-κB结合位点附近有较高DNA甲基化程度和CpG位点密度的位点，才能成为具有记忆潜能的转录调控元件。少数具有转录记忆效应的基因（如*CACLB*基因）能够在接受低于初始TNF-α刺激浓度100倍的二次刺激时，仍发生显著更强的表达激活，这表明，一旦转录记忆被确立，细胞在接受后续炎症刺激时响应灵敏度大幅上升，这一现象可能有助于解释急性炎症向慢性炎症的转换。

该研究发现了促炎症因子TNF-α介导的依赖于NF-κB信号通路和DNA主动去甲基化的转录记忆效应。这种转录记忆效应，使具有转录记忆的基因对后续TNF-α刺激发生更快、更强、更敏感

的响应。这一转录记忆形成的机制预期广泛存在于其它信号系统，该研究为此类研究提供了研究流程的模板。生物物理所博士赵作栋和研究员张珠强为论文的共同第一作者，朱冰为论文通讯作者。朱冰课题组的博士研究生李晶晶和兰孟颖，博士董强、熊俊、李颖峰等对该研究做出重要贡献，澳门大学教授李刚对该研究给予协助。研究工作得到国家自然科学基金委、科技部和中科院的支持。

论文链接



TNF-α刺激介导转录记忆形成的分子机理（以*CALCB*基因为例）

研究团队单位：生物物理研究所

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发