

研究揭示ABIN1蛋白通过I-型干扰素信号调控造血系统发育疾病新机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/25178.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！

11月27日，中国科学院上海营养与健康研究所章海兵研究组等在《科学进展》（Advanced Science）上，在线发表了题为ABIN1 (Q478) is required to prevent hematopoietic deficiencies through regulating type I IFNs expression的研究论文。研究发现，泛素结合蛋白ABIN1通过泛素结合功能域调控I-型干扰素的产生，在类骨髓增生异常综合症（MDS-liked diseases）的发生发展中起到关键作用，为骨髓增生异常综合症（MDSs）的治疗提供了新的思路和策略。

ABIN1（A20-binding inhibitor of NF- κ B activation）是

泛素结合蛋白，可以通过识别多聚泛素链将泛素调节蛋白招募至目的蛋白，对细胞死亡和天然免疫调控颇为重要。TNIP1基因编码ABIN1蛋白，位于人类第五条染色体的长臂端，而这一区域是5q缺失类型骨髓增生异常综合症病人中高频率发生缺失的染色体区域。

此外，科学家在小鼠模型研究中发现TNIP1基因的缺失对小鼠造血系统发育至关重要，而ABIN1蛋白是否参与骨髓造血异常增生综合症（MDS）发生发展尚不清楚。

该研究构建了ABIN1

泛素结合功能域关键位点失活突变小鼠（Abin1^{Q478H/Q478H}

），并通过对该小鼠造血系统的分析发现，Abin1^{Q478H/Q478H}小鼠外周血中红细胞和血小板数量减少、

骨髓中出现异常小巨核细胞以及髓外

代偿性造血的发生。这表明Abin1^{Q478H/Q478H}小鼠患有类骨髓增生异常综合症的疾病（MDS-liked diseases）

，并呈现年龄相关性进展。科研人员基

于前期研究发现，ABIN1

参与细胞死亡的调控作用，并通过遗传学的方式，将细胞程序性坏死关键基因突变或者缺失小鼠（Ripk1^{K45A/K45A}、Ripk3^{-/-}、Mik1^{-/-}）与Abin1^{Q478H/Q478H}小鼠

进行杂交并得到纯合小鼠。研究显示，仅敲除Ripk3可以缓解Abin1^{Q478H/Q478H}小鼠

的贫血和髓外代偿性造血现象，但Ripk1^{K45A/K45A}点突变和Mik1基因敲除没有类似于Ripk3敲除小鼠的明显缓解效果，表明Abin1^{Q478H/Q478H}小鼠的类骨髓增生异常综合症的发生

依赖于RIPK3的非细胞程序性坏死功能。

进一步的机制研究表明，I-型干扰素及ISGs基因的mRNA水平在小鼠的骨髓来源的巨噬细胞和骨髓干祖细胞中的表达显著上升，这提示I-型干扰素的过度产生可能是Abin1^{Q478H/Q478H}小鼠类骨髓增生异常综合症的形成原因。研究还发现，ABIN1（Q478H）突变蛋白导致TRAF3的泛素化增加，进而影响下游I-型干扰素的产生。该研究进一步构建了Abin1^{Q478H/Q478H} Ifnar1^{-/-}小鼠。该工作通过对该小鼠的系统分析发现，缺失I-型干扰素受体（Ifnar1）后，Abin1^{Q478H/Q478H}小鼠的外周血中红细胞和血小板的数量显著增加、血红蛋白浓度显著提高、血小板平均体积大小显著降低，以及髓外代偿造血和骨髓衰竭程度均有显著恢复。上述成果表明，Abin1^{Q478H/Q478H}小鼠的造血缺陷依赖于IFNAR1受体介导的I-型干扰素信号通路。该研究揭示了泛素结合蛋白ABIN1影响I-型干扰素表达，进而调控骨髓增生异常综合症的新机制，为治疗骨髓增生异常综合症提供了新的靶点和思路。

该研究由营养与健康所和上海交通大学医学院附属第九人民医院合作完成。研究工作得到国家重点研发计划、国家自然科学基金、上海市“科技创新行动计划”等的资助，并获得营养与健康所所级公共技术中心分析测试技术平台和实验动物技术平台等的支持。

[论文链接](#)

研究团队单位：上海营养与健康研究所

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](https://www.iikx.com)转发