



上海有机所细胞自噬与肿瘤关系合作研究获重要进展

文章来源：上海有机化学研究所

发布时间：2011-10-11

【字号：小 中 大】

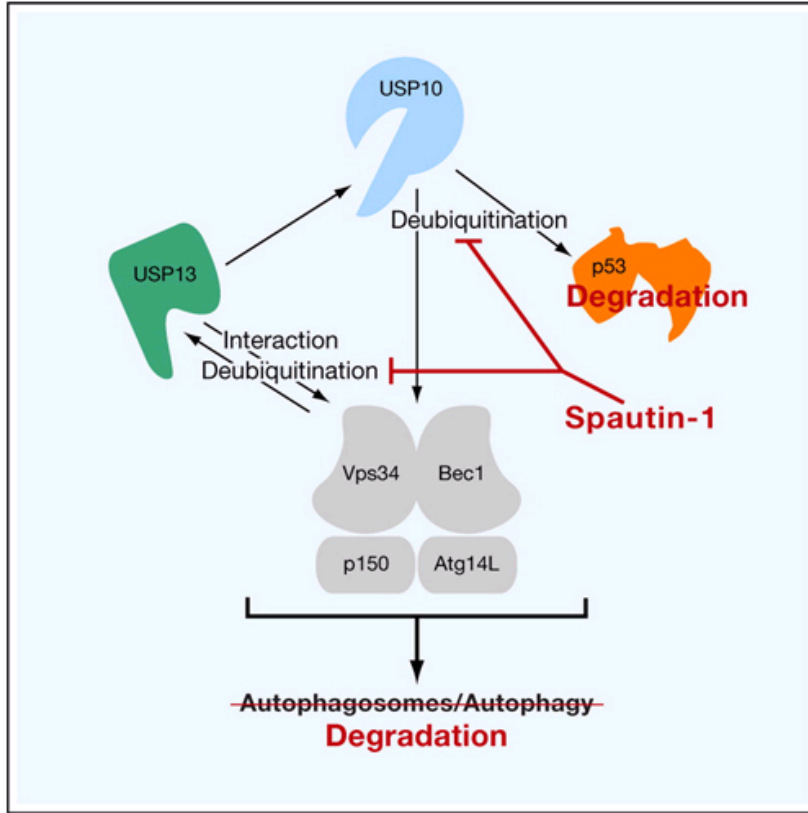
9月30日,《细胞》杂志发表了中国科学院上海有机化学研究所和哈佛大学医学院等单位联合完成的研究进展。文章报道了一种具有高选择性和高活性的细胞自吞噬抑制剂的发现,以及利用这个小分子探针,第一次揭示了两种重要的抑癌蛋白p53和Beclin1之间的内在联系的结果。

细胞自吞噬是细胞依靠溶酶体降解胞内物质的统称。细胞处于饥饿时通过自吞噬降解蛋白质和细胞器,获得维持生存所必需的氨基酸、脂肪酸和核酸等营养物质。细胞自吞噬还负责细胞的自我净化,通过降解和重复利用细胞内老旧蛋白和细胞器,维持细胞内环境稳定和代谢平衡。细胞自吞噬在生物体生长发育、细胞分化及对环境应激的应答方面极为关键,在防治某些疾病如肿瘤、神经退行性疾病以及对抵抗病原微生物的感染和延缓衰老、延长寿命等方面都发挥重要作用。因此,研究其作用机制不仅可以进一步了解生命的奥秘,同时也为一些疾病的治疗提供新的思路。能够特异性地调控自吞噬过程小分子是细胞自吞噬机制研究中非常重要的工具。目前,高效、特异、低毒的细胞自吞噬抑制剂还很缺乏,因此发展理想的细胞自吞噬抑制剂十分重要。

上海有机所马大为课题组与哈佛大学医学院教授、上海有机所兼职研究员袁钧瑛的课题组合作,通过筛选和进一步的结构优化,发现了一种高效并具有高选择性的细胞自吞噬小分子抑制剂,命名为Spautin-1。科研人员发现,该小分子通过对两个去泛素酶——USP10和USP13选择性抑制,促进Beclin1蛋白泛素化水平增高,进而引起III型磷脂酰肌醇三磷酸激酶复合物的降解。III型磷脂酰肌醇三磷酸激酶复合物Vps34/Beclin1是细胞自吞噬信号通路中重要的调控元件。该复合物主要负责催化磷脂酰肌醇转化为3-磷酸磷脂酰肌醇。其中,Vps34是一种典型的III型磷脂酰肌醇三磷酸激酶。Beclin1作为一个重要的抑癌基因,在人类乳腺癌,卵巢癌和前列腺肿瘤等多种癌症中出现变异或者基因单拷贝缺失。泛素-蛋白酶体系是细胞内一种重要的蛋白降解途径,去泛素酶通过控制蛋白的泛素化水平,调节蛋白通过蛋白酶途径的降解。有趣的是,他们发现Beclin1也调控这两个去泛素酶的稳定性。因为USP10同时也是p53蛋白的去泛素酶,所以III型磷脂酰肌醇三磷酸激酶复合物对去泛素酶的影响也调控着p53蛋白的水平。

这些结果不仅为细胞自吞噬研究提供了重要的研究工具,也揭示了两种重要的抑癌蛋白p53和Beclin1之间的不为人知的内在联系,为人类发展新的癌症治疗药物提供了重要信息。作为“化学生物学”这个新兴的交叉学科的一个成功例子,该项工作将会促进更多的生物学家和化学家从事该交叉科学领域的研究。

该工作得到了中国科学院创新团队国际合作伙伴计划项目、国家自然科学基金委员会重大国际合作项目以及重大研究计划项目的支持。



具有高选择性和高活性的细胞自吞噬抑制剂的发现

打印本页

关闭本页