

美国密歇根大学孙毅教授到昆明动物所交流

文章来源：昆明动物研究所

发布时间：2013-11-07

【字号：小 中 大】

11月5日下午，应中国科学院昆明动物研究所“肿瘤生物学实验室”陈策实研究员邀请，美国密歇根大学放射肿瘤学部孙毅教授到昆明动物所进行学术交流，并作了题为*SAG-SCF E3 ubiquitin ligase in regulation of angiogenesis and tumorigenesis in lung and pancreas*的学术报告。

学术报告中，孙教授生动形象的为大家介绍了蛋白质泛素化修饰相关背景知识。泛素（ubiquitin）是一种存在于大多数真核细胞中的小分子蛋白质。泛素化（ubiquitination）是将泛素分子共价连接到底物蛋白的一种生化反应，一般由泛素激活酶E1、泛素结合酶E2、泛素连接酶E3顺序催化。E3泛素连接酶有四种类型：N-end Rule E3，HECT，RING和APC/C。其中，Cullin RING ligases（CRLs）是E3泛素连接酶中最大的家族。SCF是基于CUL1蛋白骨架的E3泛素连接酶复合物。CRLs的抑制剂MLN4924是近年来发现的新型抗癌药物，目前在二期临床试验之中。它通过阻滞癌细胞周期或者引起细胞凋亡起作用。

SAG（Sensitive to Apoptosis Gene）/Rbx2是孙教授早期研究中克隆的一个具有抗氧化功能的RING家族E3，SAG是SCF E3复合物行使功能必不可少的组分。SAG基因进化保守，研究发现它的表达被缺氧、氧化压力、致癌剂所诱导。

为了深入了解SAG的功能，孙教授的研究团队构建了Sag基因敲除小鼠，发现小鼠由于血管生成缺陷死于胚胎发育的11.5-12.5天，其分子机制是SCF底物蛋白NF1的降解由于缺乏Sag被阻断，导致NF1大量积累，抑制了下游Ras-MAPK信号通路。该研究发现SAG在肺癌和胰腺癌中高表达，同时和病人的不良预后相关。

孙教授的研究团队用腺病毒介导Cre表达，证明了Sag在肺和胰腺基因敲除能减少K-Ras诱发的肺癌和胰腺癌。说明抑制SCF E3泛素连接酶可以预防和治疗肿瘤。SCF小分子抑制剂MLN2949能积累SCF底物蛋白p21，p27，IKBa和Deptor等肿瘤抑制蛋白，从而抑制肺癌、恶性黑色素瘤等肿瘤。基于这些发现，孙教授已经开展MLN2949对肺癌的临床治疗试验并且发展CRLs的新抑制剂作为抗癌新药。

孙教授的精彩报告让听众受益匪浅，大家就报告中的内容展开了热烈的讨论。

打印本页

关闭本页