

【中国科学报】泛素化信号调节细胞自噬机制获揭示

文章来源：中国科学报 黄辛

发布时间：2014-07-17

【字号：小 中 大】

美国时间7月14日，国际学术期刊《癌细胞》在线发表了中科院上海生科院生物化学与细胞生物学研究所胡荣贵课题组的最新成果，揭示了具有肿瘤抑制活性的泛素连接酶HACE1通过介导细胞自噬受体蛋白（OPTN）的泛素化修饰，促进细胞自噬受体复合物形成，“激活”细胞自噬，从而抑制肿瘤细胞增殖的分子机制。

专家评价称，该项研究成果为进一步研究OPTN的生理作用及其突变的病理意义，提供了新的研究视角，或将有助于以细胞自噬为靶向的肿瘤化疗药物开发。

自噬途径是细胞对胞内的大分子物质的包被、吞噬后在溶酶体中降解的过程。目前已知某些自噬受体蛋白的基因突变或缺失与多种人类疾病相关。这些疾病表现各异但也有部分共同的特点。例如：OPTN由于其基因的某些位点的突变最早被发现与人类各型青光眼有关而得名。

研究人员发现具有肿瘤抑制活性的泛素连接酶HACE1能够与 OPTN 蛋白直接相互作用，并催化OPTN的多泛素化，泛素化后的OPTN被 p62 的泛素结合结构域识别，并形成大的自噬受体蛋白复合物，显著增加细胞内自噬途径降解蛋白质的通量，从而“激活”细胞自噬，揭示了细胞内泛素化信号系统调节细胞选择性自噬的一种新的模式。有趣的是，OPTN蛋白经HACE1介导的、以泛素K48方式连接的泛素链修饰后主要通过溶酶体依赖的自噬途径被降解。

这个发现不同于“泛素K48连接的多泛素链只靶向底物进入蛋白酶体降解”的经典知识。基于大量临床样本的数据进一步表明，HACE1和OPTN在肝癌、胃癌等肿瘤组织中高发突变或低表达，而在多种肿瘤细胞中恢复HACE1-OPTN轴心可以激活自噬而显著抑制肿瘤增殖。

（原载于《中国科学报》 2014-07-17 第1版 要闻）

打印本页

关闭本页