



视点首页 > 学术纵横 > 正文

武大雷教授课题组研究成果在Nature Chemical Biology发表

发布日期：2019年02月26日 17:16 点击次数：3592

[本站讯] 2月25日，山东大学微生物技术国家重点实验室武大雷教授课题组和牛津大学Fraydoon Rastinejad教授课题组等合作在Nature Chemical Biology (《自然-化学生物学》IF: 13.843) 上在线发表了题为“Bidirectional modulation of HIF-2 activity through chemical ligands”的研究论文。本论文以山东大学为第一完成单位，武大雷教授和Rastinejad教授为共同通讯作者。



Bidirectional modulation of HIF-2 activity through chemical ligands

Dalei Wu^{1,2*}, Xiaoyu Su², Jingping Lu², Sheng Li³, Becky L. Hood⁴, Stefan Vasile⁴, Nalini Potluri², Xiaotong Diao¹, Youngchang Kim⁵, Sepideh Khorasanizadeh^{2,6} and Fraydoon Rastinejad^{2,6*}

缺氧诱导因子 (hypoxia-inducible factors, HIFs) 是人体内一类重要的转录因子，可以调节与红细胞生成、血管新生以及无氧代谢相关的一系列基因转录，与癌症和贫血等多种疾病紧密相关。具有转录活性的HIF蛋白复合体由HIF- α 和ARNT (即HIF-1 β) 两个亚基组成，而HIF- α 蛋白有三种亚型，其中HIF-2 α 的过表达和活化是导致肾透明细胞癌的主要原因。目前直接作用于HIF-2 α 的小分子拮抗剂PT2385 (及其类似物PT2977) 已经进入治疗肾透明细胞癌的二期临床试验，通过阻断HIF-2 α 与二聚伙伴ARNT的结合发挥抑制作用，但其具体的分子机理尚不清楚。

另一方面，由于肾脏是产生促红细胞生成素 (erythropoietin, EPO) 的主要器官，慢性肾病患者常会因为EPO分泌不足而产生贫血症状。除了目前临床上广泛应用的人重组EPO蛋白，脯氨酸羟化酶 (prolyl hydroxylase domain, PHD) 的多种小分子抑制剂也对肾性贫血展现出良好治疗效果。体内HIF-2 α 的蛋白降解依赖于PHD对它的羟基化，因此这些抑制剂可以间接提高HIF-2 α 的蛋白水平和转录活性，增强下游基因EPO的表达。但HIF-2 α 是否可被化合物直接激活、作为治疗贫血和缺血性疾病的潜在新靶标还未见报道。

最新发布

- 山东大学生殖医学王顺心教授课...
- 临床医学院召开在线开放课程建...
- 张双南：《流浪地球》的科学审美
- 护理学院召开新学期工作会议
- 山大生殖医学秦莹莹教授课题组...
- 知识产权维权服务中心 (山东大...
- 微电子学院开展研究生安全教育...
- 再次想起您
- 部分学院举办“书香四季 智慧女...
- 山东大学“感知中国”国际学生...

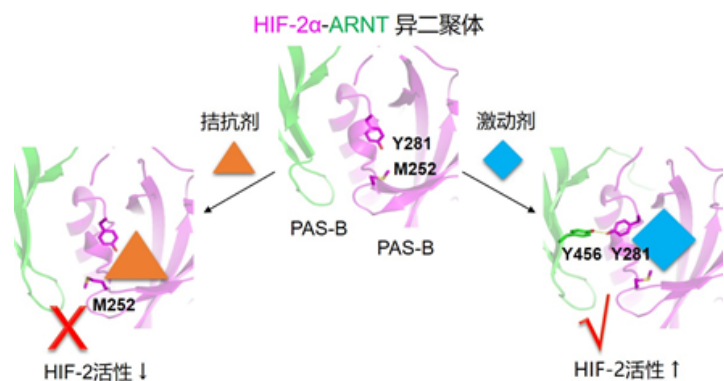
视点荐读

更多

- [山大人物] 郭坦：“血脉本就是相...
- [山大人物] 安杨：踏踏实实做看似...
- [学术聚焦] 山东焦家遗址出土文物...
- [学术聚焦] 数学与交叉科学研究中...
- [学术聚焦] 改革开放40年来的中国...
- [学术聚焦] 莫言与改革开放四十年...
- [学术聚焦] 国际著名控制论专家Bri...
- [学术聚焦] 化学院邀请方维海院士...
- [学术纵横] 经济学院教师合作论文...
- 范晔华：爱你所爱 行你所行

新闻排行

- 山东大学2019年硕士研究生初试 ...
- 山东大学生殖医学原创研究成果 ...
- 山大生殖医学秦莹莹教授课题组 ...
- 樊丽明到青岛校区调研指导工作
- 山东大学召开2019年春季学期新 ...
- 山大13门课程入选中宣部“学习 ...
- 校领导开展新学期公开课教学听 ...
- 樊丽明做客人民网谈世界一流大 ...



该研究通过体外化合物筛选首次发现了直接结合HIF-2 α 蛋白的小分子激动剂。跟拮抗剂相似，这类激动剂也结合在HIF-2 α 蛋白的同一个结构域中，但却导致二聚界面处不同的变构效应。利用蛋白-化合物共晶、氘气交换质谱等技术手段，该研究揭示了拮抗剂和激动剂如何分别改变HIF-2 α 二聚界面处的不同氨基酸残基的构象，影响二聚体稳定性并双向调节其转录活性的分子机理（详见上图），为设计和发现活性更好的HIF-2 α 靶向小分子指明了方向，也初步证明HIF-2 α 蛋白有望作为治疗癌症（拮抗剂）和贫血性疾病（激动剂）的双面靶标。

该研究得到了山东大学齐鲁青年学者项目、微生物技术国家重点实验室和国家自然科学基金等的支持。

论文链接：<https://www.nature.com/articles/s41589-019-0234-5>

【供稿单位：微生物研究院 作者：刁晓彤 编辑：新闻中心总编室 责任编辑：国干卉 张丹丹】

焉传祝教授团队研究成果在顶级 ...
寒假报道(16):资实服务保障工作...

[山大日记](#)

[山大人物](#)

[视点微信](#)

[互动话题](#)

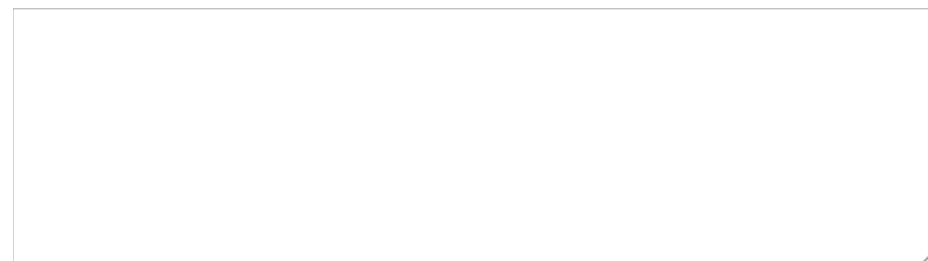
[视点图志](#)

[精彩视频](#)



相关阅读

- 微生物技术研究院开展寒假前实验室安全检查
- 微生物技术研究院开展实验室安全教育培...
- 武汉大学陈实教授做客微生物技术国家重...
- 微生物技术国家重点实验室青年学术沙龙...
- 山东大学主持的山东省重大科技创新项目...
- 微生物技术国家重点实验室发表关于天然...
- 微生物技术国家重点实验室举办木质纤维...
- 微生物技术研究院召开实验室安全工作会议...
- 微生物技术国家重点实验室举办第三届青...
- 微生物技术研究院师生赴乳山开展主题党...
- 微生物技术实验室举办国家自然科学基金...
- 山大承担的国家国际科技合作专项项目通...



验证码 看不清楚,换张图片

共2条评论 共1页 当前第1页 [拖动光标可翻页查看更多评论](#)

游客 [101.76.197.*] 2019-03-02 09:24:35 (很久以前说道:)

[\[回复\]](#)

太厉害了

游客 [172.25.144.*] 2019-02-28 14:18:30 (很久以前说道:)

[\[回复\]](#)

武老师牛牛牛!!

免责声明

您是本站的第：**59385056** 位访客

新闻中心电话：0531-88362831 0531-88369009 联系信箱：xwzx@sdu.edu.cn

建议使用IE6.0以上浏览器和1024*768分辨率浏览本站以取得最佳浏览效果

