

【中国科学报】蛋白质部分降解新机制被揭示 为癌症治疗提供潜在药物靶点

文章来源: 中国科学报 黄辛

发布时间: 2013-06-17

【字号: 小 中 大】

中科院上海生物化学与细胞生物学研究所赵允研究组、张雷研究组在与加拿大多伦多大学教授Chi-chung Hui进行合作研究的过程中，揭示了一种新的蛋白质部分降解机制。相关研究成果日前在线发表于学术期刊《发育细胞》。

据介绍，蛋白质的泛素化降解作为一个重要的调控机制参与了细胞内的多种生命活动。在这个过程中，蛋白质本身会被加上一种叫做泛素的小分子修饰，形成泛素链，从而作为标签被蛋白酶体识别降解。

除了蛋白质的完全降解，人们发现有部分蛋白会通过泛素化—蛋白酶体系统发生部分降解，生成一种具有生物学功能的截短形式的蛋白质片段。其中，最典型的例子是Ci/Gli家族的一类蛋白质，它们作为一种直接结合DNA的转录因子发挥作用，调节与癌症密切相关的Hedgehog信号转导通路的活性。近年来，人们对于Ci/Gli蛋白的部分降解进行了大量的研究，但对于蛋白酶体选择实现部分降解的分子机制仍不清楚。

在研究员赵允、张雷的指导下，博士生张召等利用果蝇这种模式生物对Ci/Gli蛋白的部分降解机制进行了系统研究。研究发现，Cul1-Slimb能在Ci蛋白上特异地形成一种K11连接形式的泛素链，这与传统的K48连接形式泛素链介导的降解是不同的。进一步的研究发现，Ter94/p97蛋白复合物作为一种ATP水解酶也特异性参与了Ci蛋白的部分降解。Ter94/p97蛋白复合物能识别K11连接形式的泛素链，将K11泛素化的Ci选择投递至蛋白酶体，发生部分降解。

业内专家表示，该发现首次揭示Ter94/p97和K11连接形式的泛素链在蛋白质部分降解过程中发挥了重要作用，也为Gli异常激活所导致的癌症治疗提供了潜在的药物靶点。

该项研究工作得到了科技部、国家自然科学基金委以及中国科学院的经费支持。

(原载于《中国科学报》 2013-06-17 第4版 综合)