



新闻

生命科学 | 医学科学 | 化学科学 | 工程材料 | 信息科学 | 地球科学 | 数理科学 | 管理综合

站内规定 | 地方 | 手机版

首页 | 新闻 | 博客 | 院士 | 人才 | 会议 | 论文 | 基金 | 大学 | 国际

本站搜索

作者: 黄辛 杨静 来源: 科学网 www.sciencenet.cn 发布时间: 2018/11/1 16:47:18

选择字号: 小 中 大

科学家发现表观遗传靶标SIRT6激动剂可抑制肝癌增殖

上海交通大学医学院张健课题组与陈国强课题组合作发现了SIRT6的首个具有功能的变构激动剂MDL-800, 并初步证实了SIRT6激动剂可以通过阻断细胞周期来抑制肝癌增殖, 研究为SIRT6作为新靶标的确认提供了证据, 也为该靶标药物开发提供了优质的先导化合物基础。10月29日, 该研究成果发表于《自然—化学生物学》。

表观遗传调控是生命稳态维持的重要机制, 其中组蛋白乙酰化被发现是和机体生理功能及病理表型联系最为紧密的修饰化之一。SIRT6是组蛋白去乙酰化酶(HDACs)家族中的一个成员, 主要对组蛋白H3K9Ac和H3K56Ac进行去乙酰化。SIRT6自其功能开始被揭示起就一直是人类衰老、代谢等生理机制及肥胖、糖尿病、炎症、肿瘤等病理过程研究的“明星”分子。然而不同于大部分蛋白需要抑制剂, SIRT6作为表观遗传组蛋白去乙酰化酶一直期待能有激动剂突破, 为延缓衰老、治疗糖脂代谢类疾病及抗肿瘤研究提供新的思路。但目前尚未有可用于靶标功能研究和验证的SIRT6小分子激动剂报道。

研究人员通过课题组发展的Allosite工具发现SIRT6一个潜在变构位点, 继而利用虚拟筛选和荧光FPL方法筛到了两个可以微弱激活SIRT6的苗头化合物, 经过系统的药物化学结构修饰获得先导化合物MDL-800。高效液相/质谱等方法的酶动力学揭示MDL-800是通过提高SIRT6对于底物亲和力及去乙酰化酶催化效率来发挥激动活性。MDL-800在HDAC家族的18个成员中对SIRT6具有很好的靶标选择性。结构生物学结合突变实验及大量生物物理方法证实MDL-800作用于SIRT6上的一个全新变构位点, 并进一步确认了MDL-800是通过变构方式激活SIRT6去乙酰化酶活性而不影响SIRT6去长链乙酰化和ADP核糖转移酶活性。

同时, 研究人员利用MDL-800对SIRT6在肿瘤中潜在的靶标作用进行了药理学验证。MDL-800可以在肝癌细胞内特异性激活SIRT6组蛋白去乙酰化活性, 下调H3K9Ac和H3K56Ac, 阻断细胞周期阻滞从而抑制肝癌细胞增殖。特别值得一提的是, 肝癌移植瘤动物及其敲除模型的实验发现MDL-800具有良好的在体特异性抑制肿瘤生长的效果。这为SIRT6在延缓衰老、抗炎、治疗糖脂代谢等疾病治疗中发挥作用提供了新的思路。

据悉, 上海交通大学医学院张健研究员、陈国强研究员、徐颖副研究员为该论文共同通讯作者, 黄志敏博士、赵君幸、邓玮博士、陈颖毅以及商佳琳为共同第一作者。此外, 中科院上海药物研究所蒋华良研究员、谭敏佳研究员、胡昊博士, 多伦多大学闵金荣教授, 贵阳医学院何彬教授, 同济大学毛志勇教授, 仁济医院林厚文教授, 中科院上海健康研究所秦樾研究员对论文亦有贡献。该工作受到国家自然科学基金委创新研究群体和重大研究计划基金的支持。

论文信息: <https://doi.org/10.1038/s41589-018-0150-0>

打印 发E-mail给:

以下评论只代表网友个人观点, 不代表科学网观点。

目前已有0条评论

[查看所有评论](#)

需要登录后才能发表评论, 请点击 [「登录」](#)

Members Get More:
TAKE 50% OFF
ACS Membership Dues

姑苏人才计划 苏州
创新团队最高奖励5千万

江南大学
2018年海内外优秀人才招聘启事

相关新闻

相关论文

- 2018年知识产权与竞争法国际论坛在上海交大举行
- 上海交通大学与英特尔亚太研发签署合作备忘录
- 乔忠东: 让学生在快乐与满足中获得知识
- 复旦中山医院突破黄疸禁区 巨型肝癌患者获救
- 首届中国文学国际传播上海交通大学论坛举行
- 阿司匹林可能有助于降低患肝癌和卵巢癌风险
- 上海交通大学揭示入睡困难新机制
- 世界人工智能大会“全球校长圆桌会议”在上海交大举行

图片新闻



>>更多

一周新闻排行

一周新闻评论排行

- 生物学生辨识不清动植物? 宏观生物学被忽视
- 《自然》评选2018年度十大科学人物
- 科研评价: “破五唯”, 立什么?
- 中国青年女科学家奖、未来女科学家计划评审公示
- 《科学》盘点2018十大突破、3大崩坏事件
- 第四届中国科协青年人才托举工程人选名单公示
- 中国工程院出台“八不准” 为院士增选划红线
- 深圳技术大学正式获批设立
- 吉林大学校长履新 近期这些高校领导调整
- 2018年“高校十大科技进展”拟入选项目公示

更多>>

编辑部推荐博文

- 年终总结
- 2018年“全面出击”的一年, 自我满意!
- 我们身边的博弈问题

- 教师谈教学：提高本科教学质量的目标是什么？
 - 真正的吃货，要给自己的嗜臭找一个科学的借口
 - 科研论文中的利益冲突声明
- [更多>>](#)

- 论坛推荐
- AP版数理物理学百科 3324页
 - 物理学定律的特性 feynman
 - 波恩的光学原理
 - 弦论的发展史
 - 时间与物理学
 - 矩阵分析 霍恩 (Roger A. Horn) 著
- [更多>>](#)

[关于我们](#) | [网站声明](#) | [服务条款](#) | [联系方式](#) | 中国科学报社 京ICP备07017567号-12 京公网安备110402500057号

Copyright © 2007-2018 中国科学报社 All Rights Reserved

地址：北京市海淀区中关村南一条乙三号

电话：010-62580783