



生化与细胞所揭示新型抗肿瘤化合物诱导癌细胞凋亡机理

文章来源: 上海生命科学研究院

发布时间: 2011-05-10

【字号: 小 中 大】

组蛋白乙酰基化是常见的表观遗传修饰。基因启动子区域的高水平组蛋白乙酰基化往往会促进该基因的表达。异常的组蛋白乙酰基化与各种病理过程紧密相关。HDAC是重要的组蛋白乙酰基化调控因子, 它们在很多癌症组织中的表达过高。它们的抑制剂能有效地诱导不同组织来源的癌细胞凋亡, 但在同样的浓度下, 对正常细胞的毒性作用很小, 因此是一类潜在的具有良好应用前景的新型抗肿瘤化合物。

胚胎性癌细胞 (embryonic carcinoma cells) 是恶性畸胎瘤组织中分化程度低、恶性程度高的那一部分细胞。它们在畸胎瘤复发和转移过程中扮演着重要角色。传统化疗药物对于这类癌细胞的治疗效果并不理想。已有研究表明, HDAC抑制剂能够有效地诱导胚胎性癌细胞凋亡, 但是目前并不清楚其中的分子机制。

中科院上海生命科学研究院生化与细胞所宋建国研究组博士研究生舒广文等人的研究工作表明, *Zac1*基因的表达上调在组蛋白乙酰化酶 (histone deacetylase, HDAC) 抑制剂诱导的胚胎性癌细胞凋亡过程中起着关键作用。

研究揭示 *Zac1* 是 NF- κ B 的抑制因子。HDAC 抑制剂通过上调其启动子区域的组蛋白乙酰化水平而诱导它的表达。 *Zac1* 蛋白分子通过与 NF- κ B 的 p65 亚基 C-末端的直接结合而抑制其第 468 和 536 位丝氨酸残基的磷酸化, 引起细胞内抗凋亡信号通路 NF- κ B 活性的抑制。这一事件的结果是胚胎性癌细胞内原有的抑凋亡-促凋亡信号通路的平衡朝着促凋亡信号占优势这一方向倾斜, 从而导致细胞凋亡。

该研究为 HDAC 抑制剂诱导胚胎性癌细胞凋亡的分子机制提供了重要的新颖认识, 对于开发肿瘤治疗的分子靶点具有潜在的临床医学价值。该研究工作是在与王琛研究员的合作下完成的。

相关论文于 5 月 6 日在线发表于国际学术杂志 *Cell Death and Differentiation*。该研究工作得到国家自然科学基金委经费资助。

打印本页

关闭本页