

## 上海药物所发现抗多发性骨髓瘤的UPP通路抑制剂

文章来源：上海药物研究所

发布时间：2014-07-24

【字号：小 中 大】

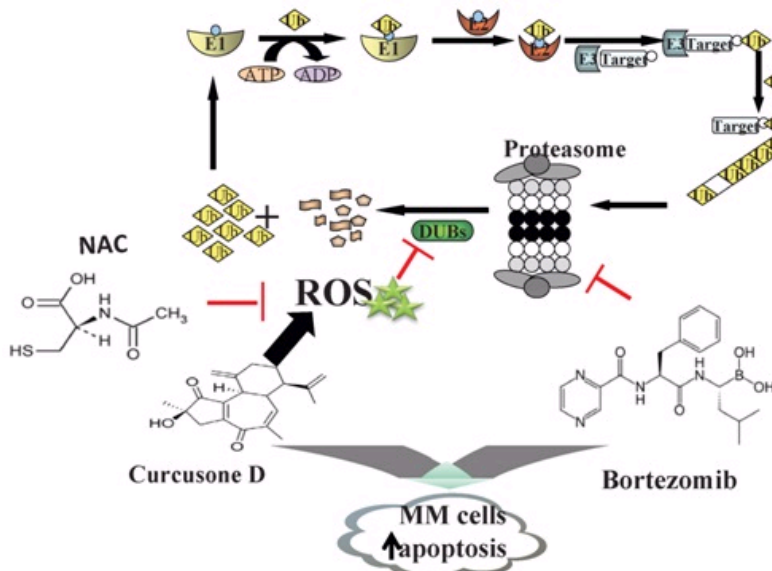
靶向抑制泛素-蛋白酶体降解通路 (ubiquitin-proteasome pathway, UPP) 已成功应用于多发性骨髓瘤的治疗。中国科学院上海药物研究所李佳课题组通过建立Ub-G76V-YFP的UPP报告基因细胞筛选模型，发现麻风树来源的Curcusone D是UPP通路抑制剂，在多发性骨髓瘤细胞系上显示出良好的抑制细胞生长和诱导细胞凋亡的能力。

机制研究显示Curcusone D可以诱导蛋白多泛素链的聚集，但体外和体内实验证实其并不能直接抑制蛋白酶体活性。有趣的是，经Curcusone D作用的细胞中，单泛素蛋白分子含量显著降低。利用泛素-罗丹明110底物的化学发光法检测发现，Curcusone D可显著减弱细胞中去泛素化酶 (DUBs) 活性。随之用细胞内DUBs活性位点定点结合探针HA-Ub-VS检测发现多种DUBs的活性均受到抑制。以上实验结果表明Curcusone D是一种新型的DUBs部分选择性抑制剂。

事实上，Curcusone D能够显著引起ROS产生，ROS的产生与DUBs的抑制和细胞毒性作用密切相关。ROS抑制剂NAC能够极大程度地逆转Curcusone D对DUBs与UPP的抑制以及肿瘤细胞生长抑制和细胞凋亡。最后，研究人员评估Curcusone D与蛋白酶体抑制剂药物bortezomib的联用效果，结果显示在多发性骨髓瘤细胞系上，二者联合用药具有明显的协同效应。

该研究为提高麻风树在抗肿瘤方面的应用，促进氧化应激调控DUBs概念的理解，以及推动不同UPP抑制剂的联合用药策略提供了参考。该项工作已于今年6月发表于*Biochim Biophys Acta-General Subjects*，在国家自然科学基金委和国家科技重大专项 (2012ZX09301001-004) 资助下完成。

### 文章链接



天然产物Curcusone D抑制泛素-蛋白酶体降解通路及抗多发性骨髓瘤作用机制示意图

