



面向世界科技前沿, 面向国家重大需求, 面向国民经济主战场, 率先实现科学技术跨越发展, 率先建成国家创新人才高地, 率先建成国家高水平科技智库, 率先建设国际一流科研机构。

——中国科学院办院方针



### 上海生科院在核转运蛋白β1作为脑胶质瘤治疗靶点的分子机制研究中获进展

文章来源: 上海生命科学研究院 发布时间: 2018-04-10 【字号: 小 中 大】

我要分享

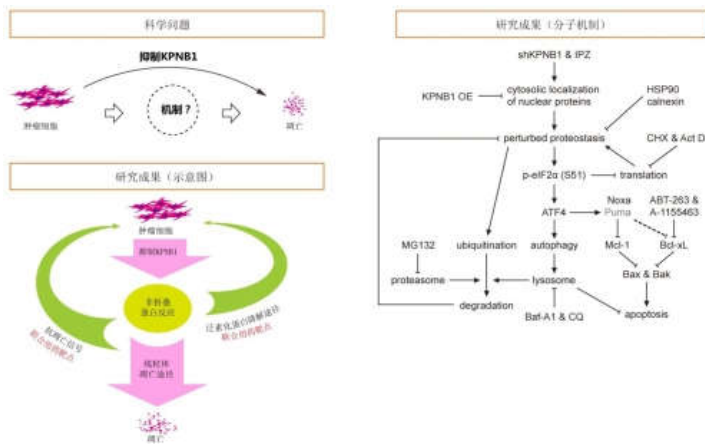
近日, 中国科学院神经科学研究所、脑科学与智能技术卓越创新中心、神经科学国家重点实验室熊志奇研究组的研究成果, 以《抑制KPNB1扰乱蛋白质稳态并诱发非折叠蛋白反应介导的胶质母细胞瘤细胞凋亡》为题, 在线发表在《癌基因》上。研究揭示了抑制蛋白核转运受体KPNB1产生蛋白稳态失调和非折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR), 阐明了凋亡的上游分子信号通路和耐受机制, 而相应的联合用药具有更好地肿瘤杀伤效果。

恶性胶质瘤是原发性恶性脑肿瘤最常见的分型, 目前的常规治疗手段无显著改善作用。深入了解胶质母细胞瘤(GBM)的致病分子机制有助于发现药物靶标, 开发药物和用药策略。KPNB1的表达与胶质瘤的恶性级别以及患者生存率正相关, 是潜在的致病基因。KPNB1介导蛋白质的入核, 也参与有丝分裂, 这对肿瘤细胞的恶性增殖是必需的, 故KPNB1是潜在的治疗靶标。科学家已发现抑制KPNB1可诱导肿瘤细胞凋亡, 但相关分子机制尚不清楚。

在该项工作中, 研究人员发现, 抑制KPNB1会下调GBM细胞的生长并诱导凋亡, 但不引起有丝分裂障碍。抑制KPNB1上调促凋亡Bcl-2家族蛋白Puma和Noxa, 解除抗凋亡Bcl-2家族蛋白Mcl-1和Bcl-xL对凋亡的抑制。据此联用KPNB1抑制剂和Bcl-xL抑制剂能加剧凋亡。研究人员推测, KPNB1的货物蛋白众多, 抑制KPNB1可引起蛋白质错误分布和蛋白稳态失调, 产生应激反应。进一步研究显示, 抑制KPNB1使货物蛋白NF-κB p65阻滞在细胞浆中并泛素化, 促进多种分子伴侣和自噬相关蛋白与p65结合, 并引起泛素化蛋白聚集, 激活UPR中的PERK/eIF2α/ATF4通路, 上调Puma和Noxa。这支持了上述推测。此时, 细胞通过UPR减少蛋白质合成, 并通过自噬和蛋白酶体途径降解蛋白质, 以此缓解蛋白过载和细胞毒性, 如蛋白质稳态无法恢复, 过度激活的UPR即上调促凋亡Bcl-2蛋白, 诱导凋亡。溶酶体或蛋白酶体抑制剂加剧蛋白过载, 促进KPNB1抑制剂诱导GBM细胞凋亡。

该研究揭示了KPNB1在维持肿瘤细胞蛋白质稳态中的重要作用, 系统展示了靶向KPNB1引起GBM细胞凋亡和耐受凋亡诱导的分子机制, 为后续开发KPNB1抑制剂和其他抗肿瘤药联合治疗策略提供了思路和依据, 为深入研究GBM的病理和治疗干预方法奠定了坚实基础。

该项研究主要由博士后朱志川在研究员熊志奇的指导下完成, 课题组的其他成员积极参与。研究工作得到中科院战略性先导科技专项、国家自然科学基金和科技部项目等的资助。



左上图为科学问题。左下图为研究成果的概要图。右图为抑制KPNB1诱导胶质瘤凋亡的分子机制。

(责任编辑: 侯茜)

### 热点新闻

#### 国科大举行2018级新生开学典礼

中科院党组学习贯彻习近平总书记在全国... 中科院党组学习研讨药物研发和集成电路... 中国科大举行2018级本科生开学典礼 中科院“百人计划”“千人计划”青年项... 中国散裂中子源通过国家验收

### 视频推荐



【新闻联播】“率先行动”计划 领跑科技体制改革



【湖南卫视】《新闻当事人》: 中国面壁者·沙漠医生

### 专题推荐





© 1996 - 2018 中国科学院 版权所有 京ICP备05002857号 京公网安备110402500047号 联系我们  
地址：北京市三里河路52号 邮编：100864