

您现在的位置: 首页 &gt; 新闻中心 &gt; 科研动态

## 雷公藤内酯醇及其衍生物的抗肿瘤作用和机制研究取得阶段性进展

发表日期: 2012-08-29

打印 中 大 关闭 浏览次数:

雷公藤内酯醇是中药雷公藤的主要生物活性成分, 具有包括抗肿瘤在内的多重生物学作用。缪泽鸿课题组与李援朝课题组、丁健课题组以及意大利Bologna大学 Giovanni Capranico实验室合作, 在雷公藤内酯醇及其衍生物的抗肿瘤作用和机制研究中取得阶段性进展。

在阐明C14 $\beta$  位羟基取代的雷公藤内酯醇衍生物具有选择性体内抗肿瘤作用 (*J Med Chem.* 2009; 52: 5115 - 5123) 的基础上, 发现雷公藤内酯醇升高细胞内低氧诱导因子1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) 水平却降低其转录活性, 与其抗肿瘤作用相关 (*Mol Cancer.*2010; 9:268)。已有研究显示, 雷公藤内酯醇可以与通用转录因子TFIIH大亚基XPB直接结合、并引起RNA聚合酶II (RNAPII) 大亚基Rpb1降解。

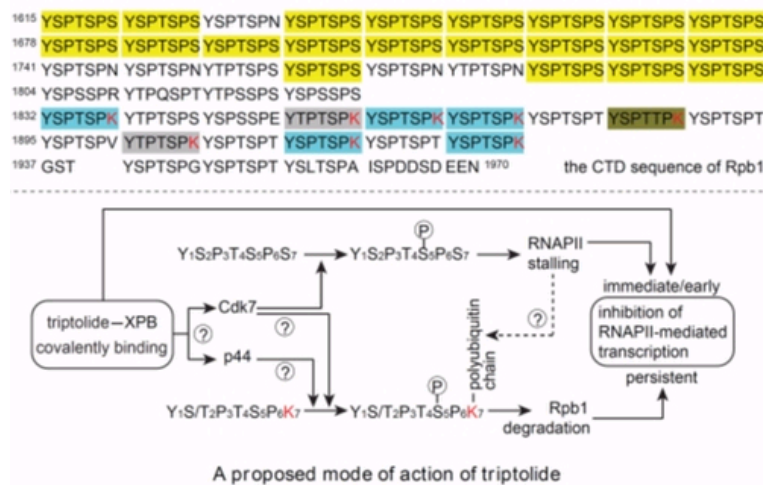
该合作研究深入揭示了雷公藤内酯醇作用于这一核心靶点的分子基础和意义。雷公藤内酯醇降低Rpb1水平与其细胞毒活性紧密相关, 阻滞RNAPII于基因的启动子处, 减少基因启动子和外显子处染色质结合的RNAPII, 增加Rpb1羧基末端结构域的磷酸化 (5位丝氨酸) 和泛素化。蛋白酶体抑制剂或CDK7抑制剂减低雷公藤内酯醇降解Rpb1的能力。由此发现雷公藤内酯醇触发CDK7介导RNAPII降解的新模式, 提出了雷公藤内酯醇结合XPB、降解RNAPII的通用机制。该机制可以很好地解释雷公藤内酯醇包括其强效抗肿瘤在内的多重治疗学特性 (*Cancer Res.*2012; doi:10.1158/0008-5472.CAN-12-1006)。并受邀撰写雷公藤内酯醇专题综述, 系统总结了雷公藤内酯醇的结构修饰、构效关系、作用与机制以及临床开发的研究进展 (*Nat Prod Rep.* 2012; 29: 457-475)。

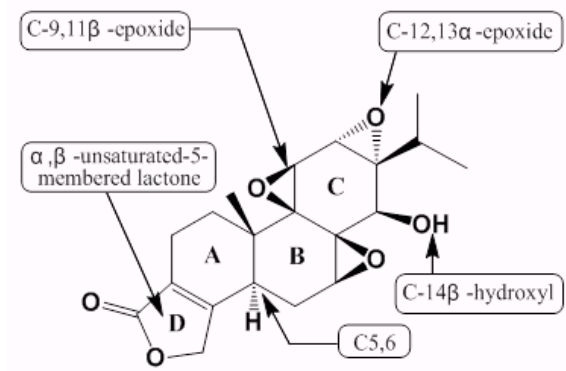
1.Li Z, Zhou ZL, Miao ZH, Lin LP, Feng HJ, Tong LJ, Ding J, Li YC. Design and synthesis of novel C14-hydroxyl substituted triptolide derivatives as potential selective antitumor agents. *J Med Chem.* 2009; 52:5115-23.

2.Zhou ZL, Luo ZG, Yu B, Jiang Y, Chen Y, Feng JM, Dai M, Tong LJ, Li Z, Li YC, Ding J, Miao ZH. Increased accumulation of hypoxia-inducible factor-1a with reduced transcriptional activity mediates the antitumor effect of triptolide. *Mol Cancer.* 2010; 9:268.

3.Manzo SG, Zhou ZL, Wang YQ, Marinello J, He JX, Li YC, Ding J, Capranico J, Miao ZH. Natural product triptolide mediates cancer cell death by triggering CDK7-dependent degradation of RNA polymerase II. *Cancer Res.* 2012; doi:10.1158/0008-5472.CAN-12-1006.

4.Zhou ZL, Yang YX, Ding J, Li YC, Miao ZH. Triptolide: structural modifications, structure-activity relationships, bioactivities, clinical development and mechanisms. *Nat Prod Rep.* 2012; 29:457-75.





Modifications of different functional groups on triptolide

(供稿部门：缪泽鸿课题组、李援朝课题组、丁健课题组)

评论



中国科学院  
CHINESE ACADEMY OF SCIENCES

版权所有 中国科学院上海药物研究所 沪ICP备 05005386号  
地址：上海市浦东张江祖冲之路555号 邮编：201203 电话：86-21-50806600