

上海药物所阐明代谢性疾病生化机理并发现潜在药物靶标

文章来源：上海药物研究所

发布时间：2014-04-03

【字号：小 中 大】

蛋白翻译后修饰是细胞生命活动的基本形式之一，也是细胞精细调控其诸多生理过程关键生物学通路之一，并与很多疾病的发生发展休戚相关。因此，负责蛋白翻译后修饰的调控酶成为当今新药研究领域的前沿和热点靶标。以其中蛋白激酶为例，近十年来在美国年销售额超过十亿美元的抗肿瘤药超过一半是靶向此类蛋白翻译后修饰调控酶。

中国科学院上海药物研究所化学蛋白组学研究中心紧紧围绕研究所“一三五”规划，聚焦蛋白翻译后修饰及其调控酶药靶的发现和功能确证，与美国芝加哥大学、杜克大学等单位合作，首次报道了细胞内一种新型蛋白翻译后修饰通路—赖氨酸戊二酰化，发现其修饰调控Sirtuin家族的去酰化酶SIRT5，以及其修饰底物和遗传病的相关性。研究论文发表在*Cell* 子刊*Cell Metabolism*，上海药物所研究员谭敏佳为第一作者，上海药物所客座研究员、芝加哥大学教授赵英明博士和美国杜克大学Matthew Hirschey博士为通讯作者。

该项研究工作通过综合运用修饰抗体、物质谱和生物化学等方法，发现了赖氨酸戊二酰化这种细胞中新的蛋白翻译后修饰方式。通过运用化学和生物化学等多种方法，证实了此修饰存在于生物体内，且从原核生物到高等哺乳动物中普遍存在，在生命进化过程中呈现保守性，并发现戊二酰辅酶A为此修饰的供体。戊二酰辅酶A脱氢酶基因缺陷能导致隐性遗传病I型戊二酸尿症，病征是戊二酰辅酶A及戊二酸、3-羟基戊二酸等代谢产物在体内异常蓄积，引起纹状体神经元退行性病变等严重神经毒性。此项研究利用戊二酸尿症I型疾病小鼠模型，发现其肝脏线粒体蛋白赖氨酸戊二酰化水平显著增高，提示戊二酰辅酶A水平增高导致的蛋白戊二酰化可能与戊二酸尿症疾病密切相关。进一步运用多种体外和体内实验，证明了Sirt5为赖氨酸去戊二酰的调控酶，在对Sirt5敲除小鼠肝脏蛋白组学分析中，鉴定出191蛋白上的683个戊二酰位点。对其中一个高度戊二酰化的底物——氨甲酰磷酸合酶 I（CPS1，体内解除氨毒性的尿素循环限速酶）的研究表明，CPS1戊二酰化能够抑制该酶活性，并能通过SIRT5去除其戊二酰化来调控此酶活性。

继此前参与发现琥珀酰化和丙二酰化两种新蛋白修饰通路后，该项工作是化学蛋白组学研究中心团队又一新的重要研究进展，也是我国科学家发表的又一个集翻译后新修饰、修饰调节新靶酶、细胞代谢调节新通路和生理病理新机制等较为系统的研究工作，首次揭示了赖氨酸修饰在细胞生物学功能中的多样性和复杂性，开拓了细胞通路研究的新领域。

戊二酸尿症目前没有太好的治疗手段和特效药物，预后效果不佳。该项工作阐明了SIRT5与戊二酸尿症之间的密切关系，提示了SIRT5是潜在的戊二酸尿症药物治疗和干预靶点，及研发靶向激活SIRT5活性药物用于治疗戊二酸尿症的新思路。这项研究工作不仅为赖氨酸修饰的生物学功能和相关代谢性疾病病理机制研究提供了重要新方向和新内容，也为其它重大代谢性遗传疾病的药物研发提供了全新思路。

[文章链接](#)



上海药物所阐明代谢性疾病生化机理并发现新的潜在药物靶标

打印本页

关闭本页