上海药物所等揭示去泛素化酶USP14新底物

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/2901.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

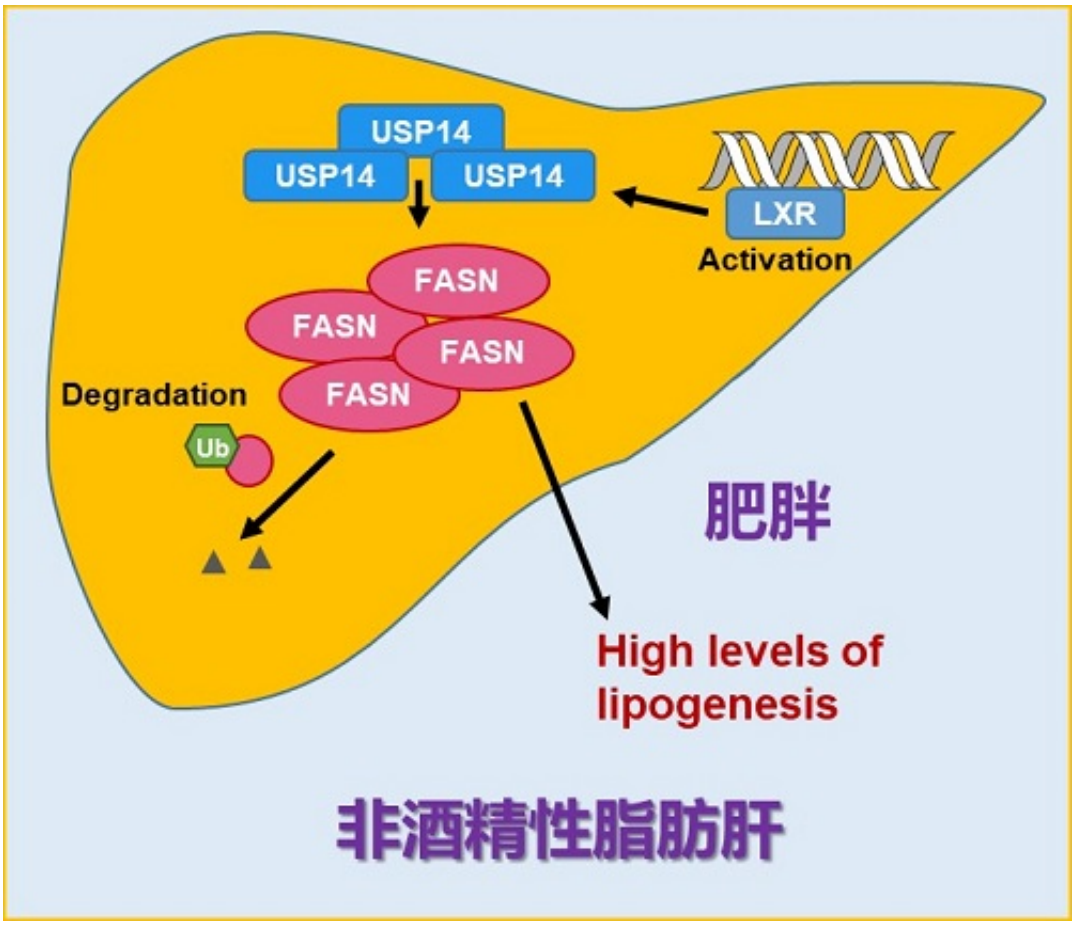
上海药物所等揭示去泛素化酶USP14新底物。11月13日，中国科学院上海药物研究所研究员谭敏佳课题组与复旦大学中山医院内分泌科教授李小英团队合作，在《自然-通讯》(Nature Communications)杂志发表了题为Proteome-wide analysis of USP14 substrates revealed its role in hepatosteatosis via stabilization of FASN 的研究论文。此项研究通过多种蛋白质组学技术手段，系统性鉴定了去泛素化酶USP14的底物靶蛋白，并进一步阐明了USP14在非酒精性脂肪肝发生发展中的新作用机制。

蛋白质泛素化(ubiquitination)是体内具有重要生物学功能的蛋白质翻译后修饰之一。体内泛素化和去泛素化(deubiquitination)的动态平衡，是调控蛋白质降解和维持细胞蛋白稳态的关键机制。USP14是与蛋白酶体结合的主要去泛素化酶(deubiquitinating enzymes, DUBs)之一，目前认为其主要功能是防止体内蛋白质被错误泛素化，从而参与调控蛋白降解过程，多项研究证明其在神经系统功能调控及肿瘤发生发展中具有重要作用，而且已有多个针对此靶点的小分子抑制剂用于抗肿瘤药物研发。然而，对USP14的调控底物至今仍然知之甚少，其是否参与其它生理病理过程仍不清楚，是目前USP14研究的瓶颈之一。

谭敏佳课题组和李小英课题组合作，通过大规模定量蛋白质组学、泛素化组学和蛋白-蛋白相互作用组学等多种蛋白质组学技术的联合运用，结合生物信息学综合分析，对USP14 的靶蛋白进行了系统鉴定。研究发现USP14参与许多之前未被揭示的生物学通路，尤其是脂肪酸和能量代谢相关通路。进一步的数据分析和生化实验证明脂肪酸合成通路关键酶——脂肪酸合成酶(FASN)是 USP14 的靶分子之一。通过一系列的基因沉默、敲除和过表达实验发现，肥胖小鼠通过USP14 表达增高使得FASN泛素化水平降低从而提高其稳定性，导致甘油三酯合成增加，最终促进非酒精性脂肪肝发生发展。此项研究工作揭示了泛素化酶USP14在脂肪肝发生发展中的重要新机制，并提示其可能成为治疗脂肪肝和相关代谢性疾病的潜在药物靶标。

论文的共同第一作者是上海药物所出站博士后刘彬、研究生姜尚文和中山医院研究生李敏。论文的共同通讯作者是上海药物所谭敏佳、中山医院李小英和研究员陆炎。该研究受到科技部“ 973 ”计划、国家自然科学基金重大研究计划、国家重点研发计划、中科院卢嘉锡国际团队等的资助。

论文链接



USP14通过调控脂肪酸合成酶稳定性从而影响非酒精性脂肪肝的发生发展

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发