



青年哈佛教授《Cell》解析抑癌信号通路

日期: 2013年3月15日

越来越多的研究表明,细胞可以通过操控其信号分子的某个时间段的行为,也就是动态行为,发送并接受信息。近期来自哈佛医学院的研究人员以此为焦点,介绍了信号动态编码和解码信号信息的研究进程,并指出信号分子动态作用机制传递细胞信息,未来也许能用于疾病的治疗。这一综述发表于Cell杂志上。

这一综述由哈佛大学医学院系统生物学助理教授Lahav博士主导完成,这位青年学者出生于以色列,在癌基因,以及抑癌基因p53等信号传递方面进行了多项研究,被认为是癌症信号传递研究领域的新星。

p53基因网络

p53作为一种转录因子,调控了成千上万基因的表达,在凋亡、细胞周期阻滞、衰老、代谢、生殖、老化和自噬等广泛的生理病理过程中起着重要的作用,由此可见受到极其精细的调控。p53与细胞内其它信号转导通路间的联系十分复杂,其中p53参与调控的基因已超过160种,因此,Levine等学者提出了p53基因网络的概念:他们认为不能孤立地观察各个基因的生物学功能,而应该将它们组合起来看待。

在这个网络中,生物应答的动力学动态过程十分重要,此前的研究证明,当DNA受损后,p53的表达呈现周期性振荡,对此,已有一些p53振子理论模型,其振子产生机制通常依赖于p53和Mdm2之间相互作用的时滞因素。

p53动力学机制

去年年中,Science杂志以“p53 dynamics control cell fate”为题,详细介绍了p53有关的癌信号通路,文章指出,p53蛋白对刺激反应的不同动力学可导致不同的细胞命运。细胞传递信息的分子信号通路常显示出复杂的动力学模式。肿瘤抑制因子p53的动力学行为就可随刺激的不同而变化。在面对DNA双链的断裂时,它的反应表现为一系列重复的脉冲式变化。

一组研究人员利用一个计算机模型,确定了一套精确定时的给药方案,可以将脉冲式p53反应变为持续性p53反应。这导致一系列不同的下游基因的表达,并且改变细胞命运。经历脉冲式p53反应的细胞可从DNA损伤中恢复,而经历持续性p53反应的细胞则往往发生细胞衰老。这些研究结果显示,蛋白反应动力学是信号通路的重要部分,直接影响着细胞命运的决定。

研究人员认为,这项研究的意义可能不仅仅局限于p53蛋白一种。更好的理解细胞如何信号动力学,及不同信号动力学如何影响细胞反应,可为我们干预这些信号,并研发新的治疗药物提供新的启发。

以信号通路为靶标

更好的了解信号动力学如何调控的,以及如何影响细胞应答,将能为药理设计,和治疗新方法提出新思路。如针对p53振荡,就有研究表明,可以通过生物发光成像,来实时检测p53的振荡行为(Real-time evaluation of p53 oscillatory behavior in vivo using bioluminescent imaging),这也许在未来能用于癌症的治疗。

这篇文章还从中找到了这些领域的一些基本规律，比如反应刺激在时间模式上是如何定性和定量的，信号动力学是如何影响细胞作用的结果，以及这些动力学模式如何特异性的形成，并被网络分子识别。

这些都将未来促进癌症等多个疾病研究领域的深入解析，以及新药和新型治疗方法的探索。