



其他相关

- 通知公告
- 学术活动
- 学术会议
- 媒体报道
- 科研进展
- 人才引进与招聘
- 办事指南
- 相关链接
- 联系我们

科研进展

胡荣贵课题组揭示铁代谢调控癌症发生发展新机制 **New**

近日,国际学术期刊*Cell*子刊《*Cell Reports*》在线发表了中国科学院上海生化与细胞所胡荣贵课题组的最新研究成果,报道了铁及血红素代谢通过调节p53蛋白的稳定性直接调节细胞内 p53 信号通路功能的全新的分子机制。这项工作既有助于阐明机体铁代谢水平过高(又称铁过载, iron excess)促进多种癌症发生发展的机制,对基于降低机体铁代谢水平(iron deprivation)的肿瘤个性化治疗也具有重要启示意义。

铁是细胞生存、增殖和代谢必不可少的一种元素。然而,数十年来的流行病学和实验性研究表明,由于环境、饮食及遗传因素等导致的机体铁代谢水平过高与多种肿瘤的发生发展密切相关。例如,1/200-1/300的欧美白种人群HFE基因携带致病突变,可导致的遗传性血色病为例,病人的铁摄入如果得不到有效控制,则表现为机体铁过量,罹患肝癌等多种癌症的风险比常人高几十倍。同时,肿瘤也可通过重编程铁代谢来获得生长或转移优势,因此铁代谢上调被认为是肿瘤的重要特征性标记(hallmarks)之一。多项临床研究表明,通过铁螯合剂或转铁蛋白受体的治疗性抗体等降低机体的铁代谢水平,可以显著抑制某些类型的肿瘤的增殖,但对其他肿瘤却无效。目前,以铁代谢途径为靶向的肿瘤化学生物方法选择性抑制肿瘤的潜在机制尚不清楚,其在肿瘤个性化治疗中的进一步应用也受到严重局限。

细胞抑癌因子p53蛋白是细胞内通过调节细胞周期、DNA损伤修复、肿瘤药物敏感性及肿瘤代谢等对抑制肿瘤发生发展起关键性的作用。有报道认为,p53蛋白也是细胞响应氧化还原信号的主要调控因子,但迄今研究不够深入。

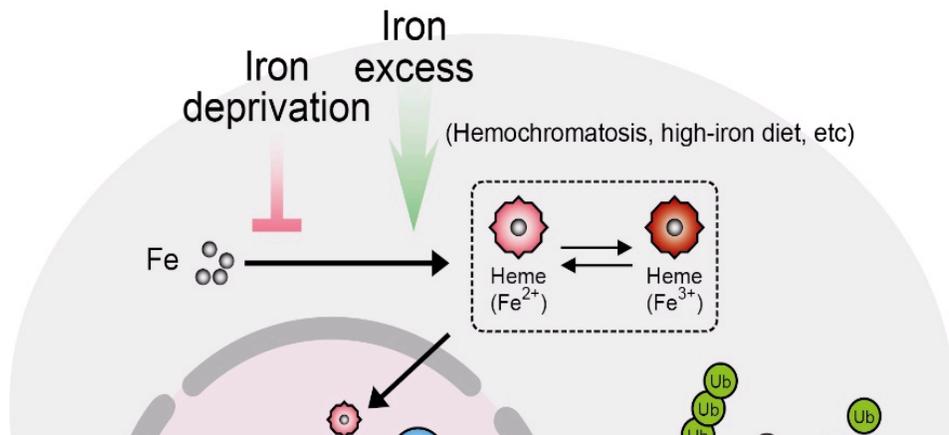
文章共同作者博士生沈佳、盛相鹏和ZeNan Chang等通过多种实验及生物信息学手段,发现在铁过量时细胞抑癌因子p53蛋白下调。铁代谢过程中的中间产物,血红素(heme)能直接与p53蛋白相互作用,主要是通过结合p53蛋白上DNA结合域内的CACP基序改变p53蛋白的构象,从而干扰p53蛋白与其下游靶基因DNA形成复合物影响基因的转录与表达,并且促进p53蛋白从细胞核内输出至细胞质,最终导致p53蛋白降解加速。数据表明,铁螯合剂处理可以显著增加p53蛋白的稳定性并诱导p53依赖的细胞周期阻滞等。另外,细胞及小鼠成瘤实验表明,细胞内正常p53信号途径的存在与否决定肿瘤对铁螯合剂敏感性。这也许可以部分解释iron deprivation抑制肿瘤效应的选择性。

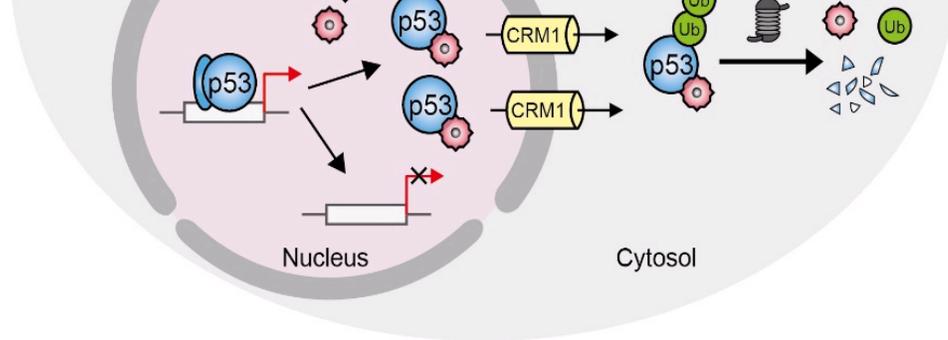
一个普遍的误解是血红素只存在于红细胞等少数细胞或组织中的血红蛋白肌红蛋白。实际上,细胞内重要的代谢酶如过氧化物酶、膜受体、核受体、RNA加工以及氨酰tRNA合成酶等都以血红素作为重要辅基。通讯作者的早期工作发现了细胞内蛋白质泛素化-蛋白酶体系统中调节血红素代谢途径的重要蛋白可以特异性地结合血红素,其功能也可以被血红素代谢水平和血红素介导的氧化还原及气体信号所调节(Hu et al 2005 Nature; Hu et al 2008 PNAS)。本研究首次揭示了铁及血红素代谢通过调节p53蛋白的稳定性直接调节细胞内p53信号通路的功能,不仅对于铁过载促进肿瘤发生发展提供了可能的机制性认识,也可能有助于改进和扩大基于iron deprivation的肿瘤个性化治疗。该发现也为研究p53信号途径的调控及功能开拓了新的视角。与临床及药物筛选相关的研究也正在展开中。

参与该研究的合作单位还包括中科院上海生化与细胞所阮康成实验室、胡红雨实验室、黄昊实验室、惠利健实验室、复旦大学余龙实实验室、浙江大学王福佛实验室等。中科院上海生化与细胞所的李林、李党生研究员、约翰霍普金斯大学的Bert Vogelstein教授、加州理工学院的Alex Varshavsky教授和哈佛大学的袁钧瑛教授等也提供了非常有益的建议和帮助。该项研究工作得到了中科院、国家科技部、国家自然科学基金委等经费支持。



地址:上海市岳阳路320号
邮编:200031
电话:86-21-54920000
传真:86-21-54921011
邮箱:sibcb@sibs.ac.cn





论文链接: 《Iron Metabolism Regulates p53 Signaling through Direct Heme-p53 Interaction and Modulation of p53 Localization, Stability, and Function》 [http://www.cell.com/cell-reports/pdf/S2211-1247\(14\)00156-9.pdf](http://www.cell.com/cell-reports/pdf/S2211-1247(14)00156-9.pdf)

浏览: 1225



所长信箱 | 联系我们 | 相关链接 | 上海生命科学研究院 | 中国科学院

Copyright 2000-2014 中国科学院上海生命科学研究院生物化学与细胞生物学研究所 版权所有

 沪ICP备05033115号