

关键词

搜索

网站首页 学校要闻 综合新闻 人才培养 科研在线 服务管理 国际合作 校园文化 校友之苑
深度策划 时事关注 理论学习 他山之石 哈工大报 热点专题 工大视频 光影工大 媒体看工大

科研在线

当前位置: 首页 科研在线

生命学院胡颖课题组在肿瘤细胞调控氧化应激机制研究领域取得重要进展

2017年10月13日 13时31分24秒 新闻网 浏览次数: 1536

哈工大报讯(王计/文) 我校生命科学与技术学院胡颖教授研究团队在肿瘤细胞调控氧化应激的分子机制研究方面取得重要进展。研究成果于10月12日以长文(Article)的形式发表于肿瘤学顶级专业期刊《肿瘤细胞》(Cancer Cell)(Cell子刊,影响因子:27.407),论文题目为《iASPP作为一种抗氧化因子通过与Nrf2竞争结合Keap1的方式促进肿瘤细胞生长和耐药》,文章通讯作者为胡颖,该团队博士生葛文杰和赵坤明为共同第一作者,博士生王星文、硕士生李华一等完成了该项目的部分实验内容,我校为第一通讯单位。

人类细胞不可避免地暴露于来自于外界(如UV)以及细胞内有机代谢所产生的活性氧(reactive oxygen species, ROS),少量ROS是调控细胞正常生理活动的重要信号分子,高水平ROS则会作用于细胞内包括DNA在内的生物大分子,致其损伤,破坏其功能,成为肿瘤发生的重要推动力。研究表明,肿瘤内ROS的水平一般高于同一组织来源的正常对照。如果ROS不断积累,一旦超过死亡阈值,则会导致细胞凋亡。放射治疗以及很多化疗药物均可通过促进ROS过度累积的方式发挥其杀伤肿瘤细胞的作用,而肿瘤细胞一旦启动抑制ROS过度累积的机制,则导致耐药。可见,细胞内ROS水平对细胞命运具有决定性作用,明确ROS的分子调控机制对揭示肿瘤的发生机制和肿瘤的耐药机制都具有重要意义,是生物学研究领域的热点问题。

胡颖团队首次发现iASPP(Inhibitor of Apoptosis Stimulating Protein of P53)蛋白具有抑制ROS的重要功能。研究表明利用多种分子生物学手段提高或者抑制细胞内iASPP的表达水平总伴有ROS水平的改变,并且这种改变在多种肿瘤细胞中普遍存在。值得关注的是,虽然目前对iASPP功能的研究主要集中于其对核转录因子p53的调控作用,该研究则显示iASPP主要在细胞质而非细胞核中以p53非依赖的方式发挥对ROS的调控。

经过大量探索性工作,该团队最终发现iASPP抑制ROS的功能主要通过调控抗氧化核心因子Nrf2实现,iASPP和Nrf2的表达在肾癌患者组织标本内呈现一定的正相关性,进一步利用小鼠荷瘤模型研究证实瘤内iASPP表达被抑制,Nrf2表达水平和转录活性也相应降低,提示iASPP可能是肿瘤细胞调控Nrf2抗氧化的重要机制。该团队对iASPP调控Nrf2的分子机制进行了进一步的探究,结果发现iASPP是通过位于其N-端的DLT氨基酸序列(基序)与Nrf2竞争性结合Nrf2的主要抑制因子Keap1,进而提高Nrf2蛋白稳定性,促进Nrf2的核转位,以及Nrf2对其下游抗氧化靶基因(如NQO1、HMOX1、FTH1)的转录激活,来发挥抑制ROS的作用。这是一种全新的分子机制,因为位于Nrf2的DLG是目前已知的可结合位于Keap1的DGR的唯一基序,本研究则提出DLT可与DLG竞争性结合DGR,这为Keap1/Nrf2调控因子的发掘以及抗氧化分子机制的明确提供了新的线索。

该团队以肾癌为模型对iASPP/Nrf2/ROS在肿瘤治疗中的重要性进行了进一步的研究。ROS对化疗敏感性具有重要的调控作用,而肾癌不同于其他肿瘤,具有对大多数化疗药物的天然耐药特性,这是造成肾癌患者不良预后的重要因素之一,肾癌的耐药机制是一直困扰肿瘤领域的重要问题。而该团队进行的体外和小鼠荷瘤实验均表明iASPP/Nrf2/ROS通路是肾癌对广泛应用于临床的化疗药物5-FU耐受的关键因素,这一结果为以肾癌为代表的高耐药肿瘤的临床治疗新策略的开发提供重要的思路。

胡颖2009年于英国伦敦大学学院(University College London)取得肿瘤学博士学位,随后在牛津大学Ludwig肿瘤研究所工作,于2012年作为优秀海外人才引进进我校工作。回国后,她先后主持完成了多项国家级、省部级研究项目,在《美国国家科学院院刊》(PNAS)《国际肿瘤学杂志》(International Journal of Cancer)《细胞死亡和疾病》(Cell Death and Disease)等高水平SCI杂志上发表多篇研究论文。

链接: [http://www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108\(17\)30412-9](http://www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108(17)30412-9)

哈工大报

MORE+



工大视频

更多>>



电影《李保国》在校展映 师生表...

哈工大人

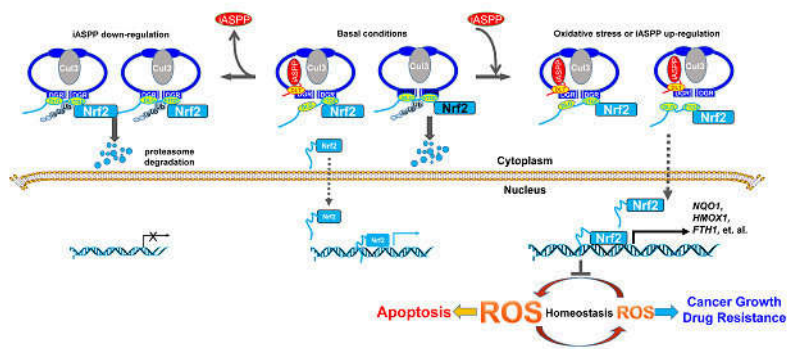
MORE+



2017年第一期

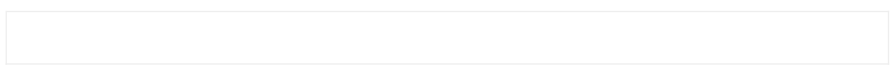
2016年第一期

最新发布



编辑: 闫明星

欢迎扫描下方二维码关注哈尔滨工业大学新闻网官方网站。



哈尔滨工业大学新闻中心编审 技术支持: 哈工大网络与信息中心
 Copyright © 2015 E-mail: hgdb@hit.edu.cn 新闻热线: 0451-86413669