

作者：陈晨 来源：科学时报 发布时间：2008-7-16 8:23:21

小字号

中字号

大字号

## 我国科学家找到癌症治疗潜在靶点

有关成果发表于新一期的《分子细胞》

7月11日，细胞杂志子刊《分子细胞》（*Molecular Cell*）刊登了首都师范大学生命科学学院许兴智教授的最新研究成果。

该研究显示，在细胞周期检验点的信号传导过程中起着重要作用的蛋白磷酸酶可以形成各种不同功能的复合物；而且与学界以往主流观点相悖的是，他们发现一种蛋白磷酸酶PP4复合物对蛋白质底物的作用有很强的特异性选择，能特异性地对DNA复制胁迫而产生的一种细胞周期检验点核心蛋白 $\gamma$ -H2AX去磷酸化。该研究成果是通过与哈佛大学的Dipanjan Chowdhury实验室及 Judy Lieberman实验室合作取得的。

许兴智是从细胞周期检验点的激活机制开始自己的研究的。

细胞的分化增殖过程是一个完整的周期，在这个过程中每一步都会有相应的调控机制。在细胞周期内，如果受到一些外界因素（如太阳光的紫外线等）和内在因子（如细胞代谢的中间产物等）的影响导致染色体DNA损伤时，细胞都会作出应答。对这些应答进行控制的是细胞周期检验点。细胞周期检验点属于细胞自身的调控机制或者说是一个信号转导过程，它的激活会暂停细胞周期，然后募集DNA损伤修复因子对损伤部位进行修复。

“而如果检验点调控系统存在缺陷可导致基因组不稳定，容易发生突变，从而使机体患癌症的几率增加。同时，用放射线或化疗药物对DNA造成不可修复的损伤而引起细胞凋亡是目前治疗癌症的主要方法。深入剖析检验点基因的功能并对其进行操作，将有助于对肿瘤发病机制的理解、为肿瘤治疗药物的开发提供理论基础及对肿瘤的化学和放射治疗有直接的指导意义。”许兴智说道。

“不管是细胞周期检验点还是其他信号转导过程，都涉及到相关蛋白质发挥功能，而蛋白质要发挥作用就必须被激活，用专业术语来说就是需要对蛋白质进行修饰。最重要的蛋白质修饰方式之一就是蛋白质进行磷酸化，这是由蛋白激酶来完成的。磷酸化后蛋白质发挥作用后，需要被去磷酸化，这项工作则是由蛋白磷酸酶来完成。”许兴智指出。

许兴智在研究逐渐深入的过程中发现，DNA损伤诱导细胞周期检验点激活的最早事件之一是染色体上的组蛋白H2AX在139号的丝氨酸被相应的蛋白激酶磷酸化（这种磷酸化形式的H2AX称为 $\gamma$ -H2AX），而且会迅速向损伤DNA的两端蔓延。而含有 $\gamma$ -H2AX的染色体成为募集DNA损伤信号传递因子及DNA修复因子的平台。

接着，许兴智领导的课题组及其合作者，用细胞分子生物学手段发现蛋白磷酸酶PP4在体内形成至少3种复合物，其中的一种复合物能够对因内源性复制应力而产生的 $\gamma$ -H2AX进行去磷酸化；而外源性DNA损伤产生的 $\gamma$ -H2AX主要由另一个蛋白磷酸酶PP2A对其去磷酸化。

这个意外的结果显示，在不同环境胁迫下产生的 $\gamma$ -H2AX是由不同的蛋白磷酸酶对其去磷酸化。该成果确认了蛋白磷酸酶不是蛋白激酶的“沉默伴侣”，它对底物的认识具有很强的特异性。

随后，许兴智领导的课题组还发现蛋白磷酸酶PP4在人乳腺癌和肺癌中存在过度表达。而如果抑制PP4的表达可增强乳腺癌和肺癌细胞对化疗药物顺铂的敏感性，这表明蛋白磷酸酶PP4有潜力成为以上两种癌症的新药物作用靶点。

许兴智说：“蛋白激酶是目前癌症治疗的第二大药靶，在作用上与之相抗衡的蛋白磷酸酶将成为开发癌症治疗新药物的标靶。因此，对蛋白磷酸酶功能的系统深入研究可能成为癌症研究的新兴热点。”

据了解，许兴智领导的肿瘤生物学实验室，正在对人全基因组编码的全部100余种蛋白磷酸酶在癌细胞增殖中的作用进行系统研究。

(《分子细胞》(*Molecular Cell*), Vol 31, 33-46, 11 July 2008, Dipanjan Chowdhury, Xingzhi Xu, Xueyan Zhong, Fariyal Ahmed, Jianing Zhong, Ji Liao, Derek M. Dykxhoorn, David M. Weinstock, Gerd P. Pfeifer, and Judy Lieberman)

[更多阅读 \(英文\)](#)

[《分子细胞》论文摘要](#)

发E-mail给:



[打印](#) | [评论](#) | [论坛](#) | [博客](#)

读后感言:

发表评论

#### 相关新闻

日本研究称常运动者不易患癌  
研究发现帮助癌细胞扩散的两种基因  
《财经》：败战癌症  
《泌尿学》：怀孕有助抵御膀胱癌  
美研究发现大肠粘膜内蛋白质或促癌症疫苗问世  
NEJM：美科学家采用免疫疗法首次成功治愈晚期...  
台大发现调控慢性骨髓血癌细胞新机制  
中科院水生所专家新发现：电子垃圾拆解产生高癌症...

#### 一周新闻排行

07年长江学者人选和长江学者成就奖名单公布  
《科学》：清华北大毕业生“统治”美博士学位  
6月26日英国《自然》杂志精选  
云大博士生做实验引爆炸 伤者将面临截肢  
《自然》：化石新发现“砍去”绊倒达尔文的“树桩”  
科技部：17个国家重点实验室先后被“末位淘汰”  
院士会诊我国科研界“外刊依赖症”：SCI崇拜是...  
美国将设专家小组彻底调查中国的科研能力