

IV 蛋白质相互作用研究展望

1

癌症扰动蛋白相互作用网络的建立 和促肿瘤细胞凋亡药物的开发^[1]

细胞凋亡是机体生长发育、细胞分化和病理状态下细胞程序性死亡的过程，是机体清除衰老或异常细胞的机制。它与多种疾病，如自身免疫性疾病、局灶性脑缺血、癌症等有关，因此许多癌症治疗都是通过诱导肿瘤细胞凋亡来实现的。由于恶性肿瘤细胞能够逃避细胞凋亡的监控，以及在肿瘤发展过程中某些促凋亡因子缺失或功能抑制都会导致抗癌治疗失败。另外，抑制细胞凋亡也为自身免疫性疾病和神经退行性疾病的治疗带来了新契机。

1.1 建立癌症扰动的细胞凋亡的蛋白质相互作用网络

选择核心蛋白

核心蛋白类别	特性
Bcl-2蛋白	即B细胞淋巴瘤/白血病2蛋白，它是一种原癌蛋白，具有抑制凋亡的作用。近年一些研究已开始揭示这一作用的机制。 目前已经发现的Bcl-2蛋白家族按功能可分为两类，一类与Bcl-2一样，具有抑制凋亡作用，如哺乳动物的Bcl-X1、Bcl-W、Mcl-1、A1、线虫Ced-9、牛痘病毒E1B119kD等，而另一类具有促进凋亡作用，如Bax、Bcl-Xs、Bad、Bak、Bik/Nbk、Bid和Harakiri。
BH3 结构域的蛋白质	在凋亡中发挥重要的作用。
casp3	胱冬酶3，细胞凋亡相关半胱氨酸肽酶。
Smac/DIABLO	半胱氨酸蛋白酶激活剂，是近年来新发现的一种线粒体蛋白。

国立清华大学系统生物学实验室的研究人员，以这些蛋白为研究对象，以BRAC为中心，构建了共有207个与细胞凋亡有关的蛋白的相互作用网络（图10）^[1]。

他们构建的网络根据功能的不同分为功能获得和丢失两种（图10）。

功能获得网络中的主要蛋白有：BCL2、CASP3、TP53、BCL2L1、PRKCD、MAPK3、NFKB1、BIRC3、CCND1、以及PCNA。

功能丢失网络中的主要蛋白有BCL2、BAX、CASP3、CDKN1A、TP53、BCL2L1、TNF、CASP9、EGFR、MAPK1、APC、TNFRSF6、BAK1、MYC、CFLAR以及APP。

结果发现Bcl-2蛋白是功能最突出的癌症扰动蛋白。它的功能是抑制细胞凋亡，如果开发Bcl-2抑制剂，则能促进细胞凋亡。有关研究发现，Bcl-2的蛋白相互作用区是一个相对小的结构域，因此有可能开发出抑制Bcl-2蛋白功能的小分子化合物，这种小分子化合物可能具有抗肿瘤活性。位于美国圣迭戈的Idun公司正在与雅培公司合作开发这样的小分子抑制剂。目前，研究以凋亡为基础的候选药物进展最迅速的是美国Genta公司。他们开发的G3139是一种Bcl-2反义抑制剂，可以封闭调控Bcl-2蛋白的基因表达。目前该药已进入治疗恶性黑色素瘤的III期临床阶段。

除了Bcl-2，涉及细胞凋亡调控的蛋白还有CASP3、BIRC3、PTEN、CARD12、MAP3K7、DEDD2、MITF、MALT1、BCL6、NALP1、CRADD、RTN4、PSEN1、IGFBP3、BNIP3L、RARG、CFLAR、TRAF3、TRAF1、MCL1、CARD4、TRAF6、VEGF、BIRC2、FGFR1、PEA15、DEDD、MMP9、HRK以及TP53（图10），这些都是凋亡药物开发的理想靶点。

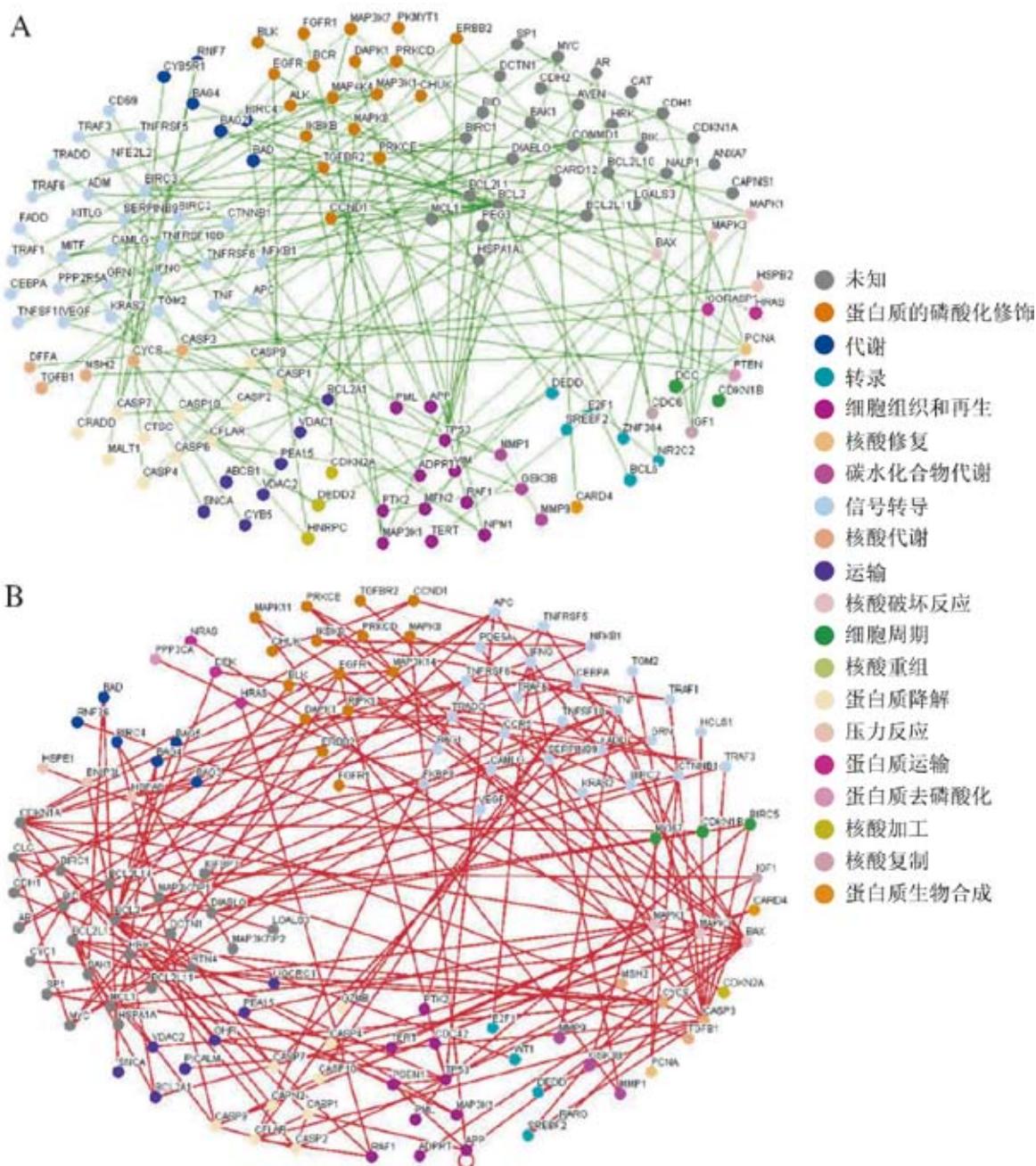


图10 癌症扰动蛋白质的相互作用网络

A: 功能获得网络；B: 功能丢失网络；

1.2 促肿瘤细胞凋亡药物开发

如图11，通过这个流程共发现了17个适合于细胞凋亡药物开发的有潜在价值的蛋白。这些蛋白包括：

- BCL2、BAX、BCL2L1、BID、CYCS；
- TNF与TNFRSF6；
- CASP3与CASP9；
- TP53、MYC、CFLAR与EGFR；
- MAPK1与MAPK3；
- CDKN1A与CCND1。

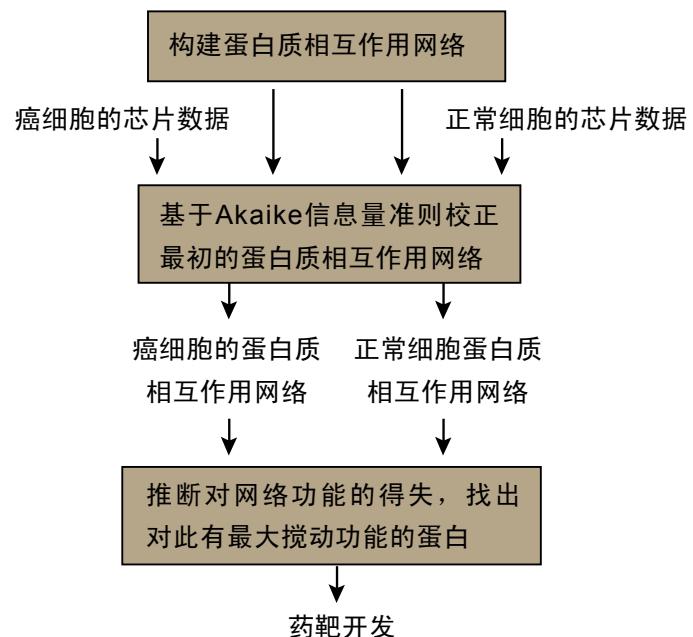


图11 调亡药物开发流程

2 蛋白质相互作用研究技术的进展

表面增强激光解吸电离飞行时间质谱测量可以法检测乳腺癌和膀胱癌等^[2~14]。蛋白质相互作用的研究需要与其它方法结合，这些方法包括蛋白质芯片法、免疫共沉淀法以及噬菌体展示技术等。

研究蛋白质之间的相互作用是当前蛋白质组学研究的重点和热点内容^[8,15~25]。这些研究成果为今后大规模研究人类不同细胞组分的蛋白质间相互作用提供了技术支持和参照模型，这将大大推动人类对蛋白质组学网络的认识。而且随着研究的深入，蛋白质间相互作用的图谱逐渐清晰，加上生物信息学的不断发展，必将引起生命科学的巨大变革。

参考文献

1. Chu, L. H., and Chen, B. S. (2008) Construction of a cancer-perturbed protein-protein interaction network for discovery of apoptosis drug targets, BMC systems biology 2, 56.
2. Zhu, L. R., Zhang, W. Y., Yu, L., et al. (2008) Proteomic patterns for endometrial cancer using SELDI-TOF-MS, Journal of Zhejiang University. Science 9, 286-290.
3. Skytt, A., Thysell, E., Stattin, P., et al. (2007) SELDI-TOF MS versus prostate specific antigen analysis of prospective plasma samples in a nested case-control study of prostate cancer, International journal of cancer 121, 615-620.
4. Zheng, G. X., Wang, C. X., Qu, X., et al. (2006) Establishment of serum protein pattern for screening colorectal cancer using SELDI-TOF-MS, Experimental oncology 28, 282-287.
5. Wu, S. P., Lin, Y. W., Lai, H. C., et al. (2006) SELDI-TOF MS profiling of plasma proteins in ovarian cancer, Taiwanese journal of obstetrics & gynecology 45, 26-32.
6. Kohli, M., Siegel, E., Bhattacharya, S., et al. (2006) Surface-enhanced laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry (SELDI-TOF MS) for determining prognosis in advanced stage hormone relapsing prostate cancer, Cancer Biomark 2, 249-258.
7. Gast, M. C., Bonfrer, J. M., van Dulken, E. J., et al. (2006) SELDI-TOF MS serum protein profiles in breast cancer: assessment of robustness and validity, Cancer Biomark 2, 235-248.
8. Tian, R., Jiang, X., Li, X., et al. (2006) Biological fingerprinting analysis of the interactome of a kinase inhibitor in human plasma by a chemiproteomic approach, Journal of chromatography 1134, 134-142.

9. Langbein, S., Lehmann, J., Harder, A., et al. (2006) Protein profiling of bladder cancer using the 2D-PAGE and SELDI-TOF-MS technique, Technology in cancer research & treatment 5, 67-72.
10. Zhang, C., Bailey, D. K., Awad, T., et al. (2006) A whole genome long-range haplotype (WGLRH) test for detecting imprints of positive selection in human populations, Bioinformatics (Oxford, England) 22, 2122-2128.
11. Clarke, C. H., Buckley, J. A., and Fung, E. T. (2005) SELDI-TOF-MS proteomics of breast cancer, Clin Chem Lab Med 43, 1314-1320.
12. Hu, Y., Zhang, S., Yu, J., et al. (2005) SELDI-TOF-MS: the proteomics and bioinformatics approaches in the diagnosis of breast cancer, Breast (Edinburgh, Scotland) 14, 250-255.
13. Liu, W., Guan, M., Wu, D., et al. (2005) Using tree analysis pattern and SELDI-TOF-MS to discriminate transitional cell carcinoma of the bladder cancer from noncancer patients, European urology 47, 456-462.
14. Tong, W., Xie, Q., Hong, H., et al. (2004) Using decision forest to classify prostate cancer samples on the basis of SELDI-TOF MS data: assessing chance correlation and prediction confidence, Environmental health perspectives 112, 1622-1627.
15. Cannava, E., Gerrits, B., Marra, G., et al. (2007) Characterization of the interactome of the human MutL homologues MLH1, PMS1, and PMS2, The Journal of biological chemistry 282, 2976-2986.
16. Chaurasia, G., Iqbal, Y., Hanig, C., et al. (2007) UniHI: an entry gate to the human protein interactome, Nucleic acids research 35, D590-594.
17. Falsone, S. F., Gesslbauer, B., Tirk, F., et al. (2005) A proteomic snapshot of the human heat shock protein 90 interactome, FEBS letters 579, 6350-6354.
18. Gandhi, T. K., Zhong, J., Mathivanan, S., et al. (2006) Analysis of the human protein interactome and comparison with yeast, worm and fly interaction datasets, Nature genetics 38, 285-293.
19. Ghavidel, A., Cagney, G., and Emili, A. (2005) A skeleton of the human protein interactome, Cell 122, 830-832.
20. Ideker, T., and Valencia, A. (2006) Bioinformatics in the human interactome project, Bioinformatics (Oxford, England) 22, 2973-2974.
21. Jonsson, P. F., and Bates, P. A. (2006) Global topological features of cancer proteins in the human interactome, Bioinformatics (Oxford, England) 22, 2291-2297.
22. Lage, K., Karlberg, E. O., Storling, Z. M., et al. (2007) A human phenome-interactome network of protein complexes implicated in genetic disorders, Nature biotechnology 25, 309-316.
23. Ramani, A. K., Bunescu, R. C., Mooney, R. J., et al. (2005) Consolidating the set of known human protein-protein interactions in preparation for large-scale mapping of the human interactome, Genome biology 6, R40.
24. Uetz, P., and Stagljar, I. (2006) The interactome of human EGF/ErbB receptors, Molecular systems biology 2, 2006 0006.
25. Zhou, M., Lucas, D. A., Chan, K. C., et al. (2004) An investigation into the human serum "interactome", Electrophoresis 25, 1289-1298.

V 蛋白质相互作用数据库与工具

① 蛋白质相互作用的常用数据库

人类蛋白激酶和磷酸酶相互作用组数据库

<http://www.topix.com/science/bioinformatics/2008/08/phosphopoint-a-comprehensive-human-kinase-interactome-and-phospho-protein-database>

<http://ophid.utoronto.ca>

该数据库主要介绍蛋白激酶和磷酸酶的相互作用。

蛋白质相互作用预测数据库

<http://point.bioinformatics.tw>

该数据库具有预测蛋白质相互作用的功能。

网络在线分析人类细胞膜受体蛋白相互作用的数据库

<http://flan.blm.cs.cmu.edu/HMRI/index.html>

该数据库提供人类细胞膜受体蛋白相互作用信息。