

专题: 软物质研究进展

癌细胞信号网络动力学研究*

李翔¹⁾ 刘锋²⁾ 帅建伟^{1)†}

1)(厦门大学物理系, 厦门 361005)

2)(南京大学物理系, 南京 210093)

(2016年6月6日收到; 2016年6月27日收到修改稿)

癌症不仅是一种基因突变疾病, 更是一种涉及诸如增殖、分化、凋亡和侵袭等多条细胞命运抉择的信号转导通路疾病. 癌细胞内的信号通路虽然非常复杂但我们可以专注于关键蛋白的信号网络建模, 定量研究癌细胞核心信号通路的动力学和功能调控机理. 本文结合一些具体网络模型, 介绍癌细胞信号网络动力学的研究进展. 首先介绍信号网络的基序动力学研究, 然后讨论细胞存活、增殖、侵袭、凋亡等单个功能模块的网络建模, 以及几个模块耦合的信号网络, 和以癌细胞为整体的癌细胞信号网络建模. 这些研究表明, 基于核心信号通路动力学的研究确实能促进对肿瘤发生发展机理的了解, 为肿瘤的治疗和药物靶点的设计提供线索和思路, 这些令人振奋的研究将激发未来更多类似的工作.

关键词: 癌症, 系统生物学, 细胞信号网络**PACS:** 87.19.xj, 87.18.Vf, 87.18.Mp, 82.20.Wt**DOI:** 10.7498/aps.65.178704

1 癌症简介

癌症一词的起源可以追溯到2000多年前, 是由希腊的名医希波克拉底提出. 癌症已成为目前危害人类健康的最大杀手. 统计数据显示, 2012年全球新增约1.41千万癌症病例, 其中820万患者死于癌症^[1]. 对于约占世界人口五分之一的中国, 癌症新发病例和癌症死亡病例分别占全球的22%和27%. 而2015年最新统计分析结果表明, 国内平均每天有12000人新患癌症、7500人死于癌症, 其中发病率、死亡率最高的是肺癌, 其次是胃癌、食道癌和肝癌^[2].

由于癌症具有高发病、高死亡率, 美国总统尼克松在1971年签署《国家癌症法案》, 实施国家癌症行动计划, 斥巨资资助各种研究. 到目前为止, 仅美国癌症研究所在癌症研究、治疗及预防等方面的投入就超过900亿美元. 尽管40多年过去了, 人类的抗癌之路依然漫长、艰难.

癌症如此可怕且看似难以消除, 是由于较正常细胞而言, 癌细胞具有诸多特性. 2011年3月, 《Cell》杂志发表了一篇综述文章^[3], 回顾了近10年肿瘤学的热点和进展, 并将癌症的六大特征^[4]扩展到十个, 如图1所示. 癌细胞具有自给自足的生长能力: 正常细胞能维持内环境稳定, 是受一系列的外源信号分子所调控; 而癌细胞对外源信号的依赖很低, 可以自行合成生长及分化所需要的信号. 癌细胞对抑制生长信号不敏感: 细胞内除了有促生长信号, 还同时存在诸多的生长抑制信号; 癌细胞对这些抑制信号不敏感, 可以不受调控和限制地不断生长. 逃避细胞死亡: 细胞凋亡是正常细胞维持内环境稳定, 受基因调控的自主有序的死亡方式; 而癌细胞内这些调控细胞凋亡的信号蛋白往往处于失活状态, 因此具备不死的能力. 此外, 癌细胞同时还具有无限增殖、持续的新生血管形成、侵袭和迁移、免疫逃逸、代谢异常、基因组不稳定和易突变、引发炎症反应等特征.

* 国家重点基础研究发展计划(批准号: 2013CB834104)、国家自然科学基金(批准号: 31370830, 11175084, 31361163003)和福建省高校领军人才资助的课题.

† 通信作者. E-mail: jianweishuai@xmu.edu.cn

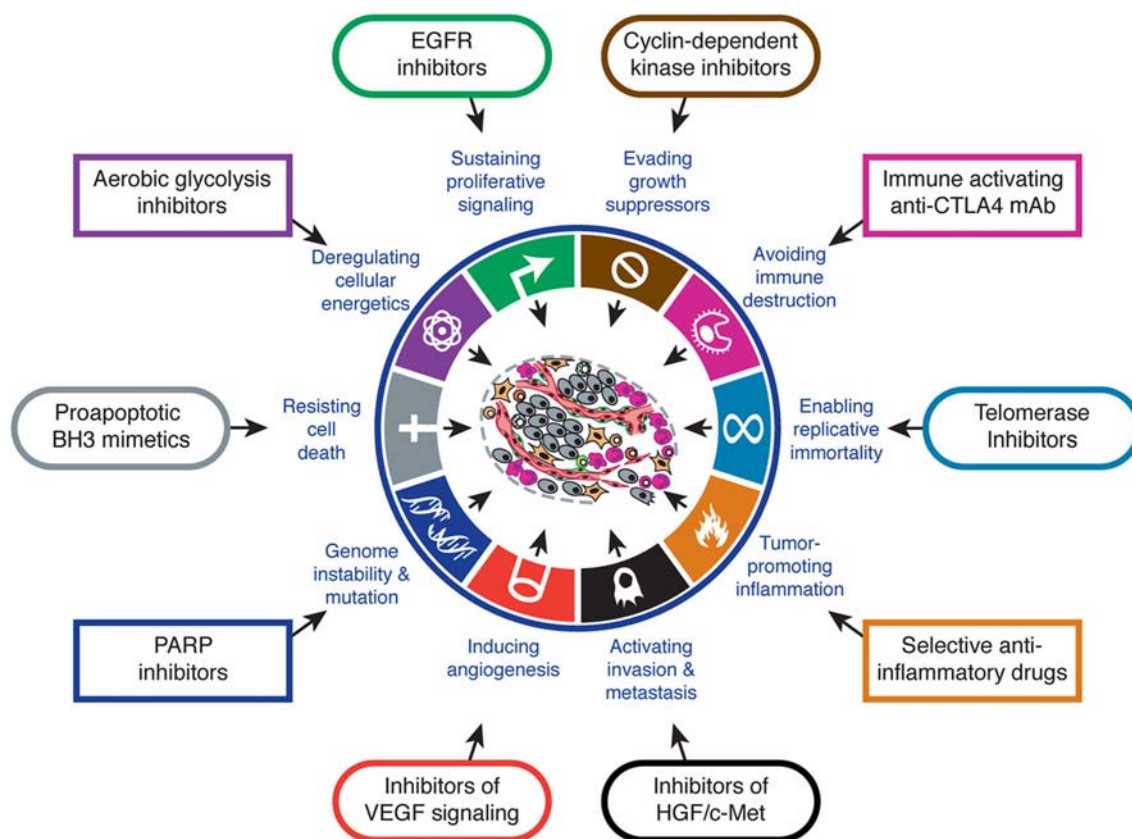


图1 癌症的十大特征及其可能的治疗靶点 [3]

Fig. 1. Ten hallmarks of cancer and the potential therapeutic targets [3].

2 癌细胞信号网络的系统生物学研究

癌细胞的这些基本特征可以相互协作来促进癌症的发生和转移. 基于这些特征, 人们对癌细胞中各种过程的数据进行分析, 希望能够还原出癌细胞内真实的生理过程. 基因组学、蛋白质组学及代谢物组学等技术的发展, 为人们研究癌症的发生发展机理提供了重要的工具, 也直接导致了关于癌症的大数据的爆发 [5]. 大量的数据表明, 癌症不仅仅是基因突变疾病, 更多的是细胞信号通路改变引起的复杂疾病 [6].

对于同一种癌症的不同患者样本, 虽然其基因突变谱各不相同, 但这些复杂的突变却总可以被归结到十几条细胞核心功能通路上 [7,8]. 而对于不同的癌症, 即使其基因突变谱有很大不同, 但这些突变基因主要影响的仍然是有限数量的细胞核心功能通路, 它们的改变可以导致癌症的产生. 这些结果为癌症研究指出了一个新方向, 即不单纯从基因, 而是着重从细胞内主要信号通路的角度去研究癌症及其治疗 [9].

细胞内的信号通路非常的复杂, “高通量”和基因测序技术的到来为人们揭示细胞内的分子系统组成及相互作用提供了可能. 从系统的角度出发, 结合实验和计算去研究系统的动力学行为, 也就是我们所说的“系统生物学” [10]. 当今生物学的研究离不开数值的计算, 生物信息学对于大量的基因序列数据的处理分析是人类基因工程完成的必要前提. 对于系统生物学的研究, 除了要了解细胞内的组成, 更重要的是要知道细胞的动力学行为方式, 揭示生命体系在不同条件下、不同时间是怎样的生理过程. 目前的实验手段大多数都是建立在静态的基础上去研究细胞内的生理过程, 很难从一个动态过程去观测并还原细胞内真实发生的情况. 因此, 基于实验数据, 通过理论建模分析细胞内信号分子随环境、时间变化的动力学行为, 才是系统生物学的本质.

2.1 系统生物学研究思路

生物实验是系统生物学的理论支柱, 它与理论建模和数据分析彼此间的互相协作, 是系统生

物学的核心研究手段^[11,12],如图2所示的研究路线.实验是人们对于细胞内信号分子认识的基础,目前的实验技术可以获得细胞内的诸多相关实验数据,如基因序列、蛋白质组学、蛋白质间相互作用以及代谢物组学、基因转录序列等.基于实验上获得的这些数据,对其进行数据分析.随后利用理论进行模型构建,还原实验数据并进行相关

模拟预测.再根据预测的结果,在实验上进行验证,如果实验结果与理论结果出现差异,基于相应的实验对模型做进一步的修正和优化,再次模拟出预测的实验结果,然后再进行其他预测,反复进行理论预测和实验验证过程,直到两者结果符合,最后从理论和实验上对该生理过程有更深入的了解.

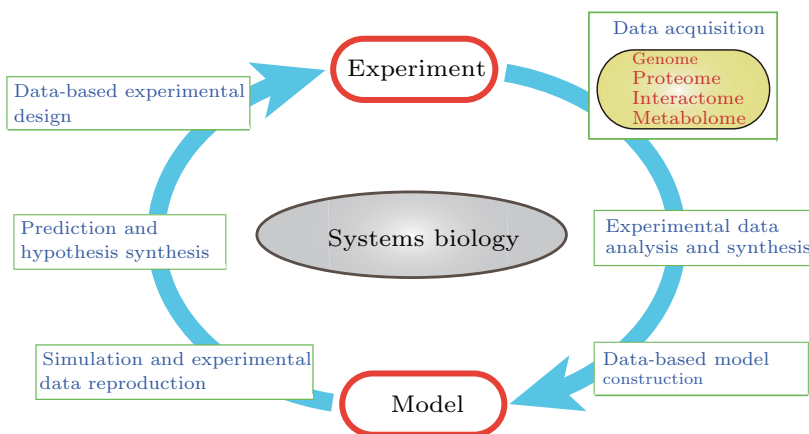


图2 系统生物学中实验和理论模型的关系

Fig. 2. Relationship between experiment and theoretical model in systems biology.

2.2 细胞信号网络功能模块

细胞内存在众多的蛋白分子,由于其高度复杂且动态变化的相互作用,在时空上构成复杂的信号网络,传播、处理和执行各种生物信息.细胞网络虽然很复杂,但不同的细胞受体经常激活同样的重要通路和下游关键效应蛋白,关键的细胞命运抉择主要是由关键效应蛋白的动力学所决定的.这使我们能够合理地许多信号不予考虑,而专注于关键蛋白的信号网络建模,从而定量研究癌细胞关键信号通路的动力学.

根据人们目前对细胞内信号通路的认识,可将细胞中调控各项生理功能的信号网络模块化.由于癌细胞较正常细胞在生理功能上有诸多差异,因此人们的工作重点都集中在研究细胞内调控这些生理功能所对应的信号网络模块上.图3所示的是目前人们研究癌细胞内的5大主要功能模块(包括细胞生存、凋亡、增殖、侵袭及能量代谢功能)的一个简化的信号网络图,其中生存通路包括AKT-IKK-NF κ B和RAS-PI3K-PKC信号通路;增殖通路包括RAS-RAF-MEK和RAS-Ral-Rac信号通路;凋亡通路包括XIAP和p53;侵袭通路包括

参与上皮细胞间质化(EMT)过程的Notch和Wnt信号通路;能量代谢以有氧糖酵解为主,主要包括GLUT1-PFK-LDHA过程等.对于这些已经确定的模块信号,只有定量的确定蛋白质间的相互反应过程,才能对该复杂的系统生物学工程及其动力学行为进行准确的描述.

2.3 生物网络动力学建模

确定了细胞信号通路的组成后,就需要结合描述通路中蛋白质随时间的变化(如胞内定位、各种翻译后修饰、构象、浓度水平等),提供细胞应激响应的动态整合图像,进而阐明信号网络的功能及其动力学调控机理.对于一个简单的信号网络,我们可以直观地看出系统的动力学行为.然而,对于一个复杂的信号网络系统,尤其是那些包含诸多正反馈和负反馈调控作用的系统随时间变化的动力学行为就很难直观地预测.因此,只有基于细胞信号网络构建相应的数学模型、定量确定蛋白质间的相互作用过程,才能更系统且深入地对该生理过程进行理解.目前生物信号网络的建模,主要涉及贝叶斯网络^[13]、布尔网络^[14]、常微分方程^[15]、偏微分扩散反应方程^[16],以及随机动力学模型等^[17].

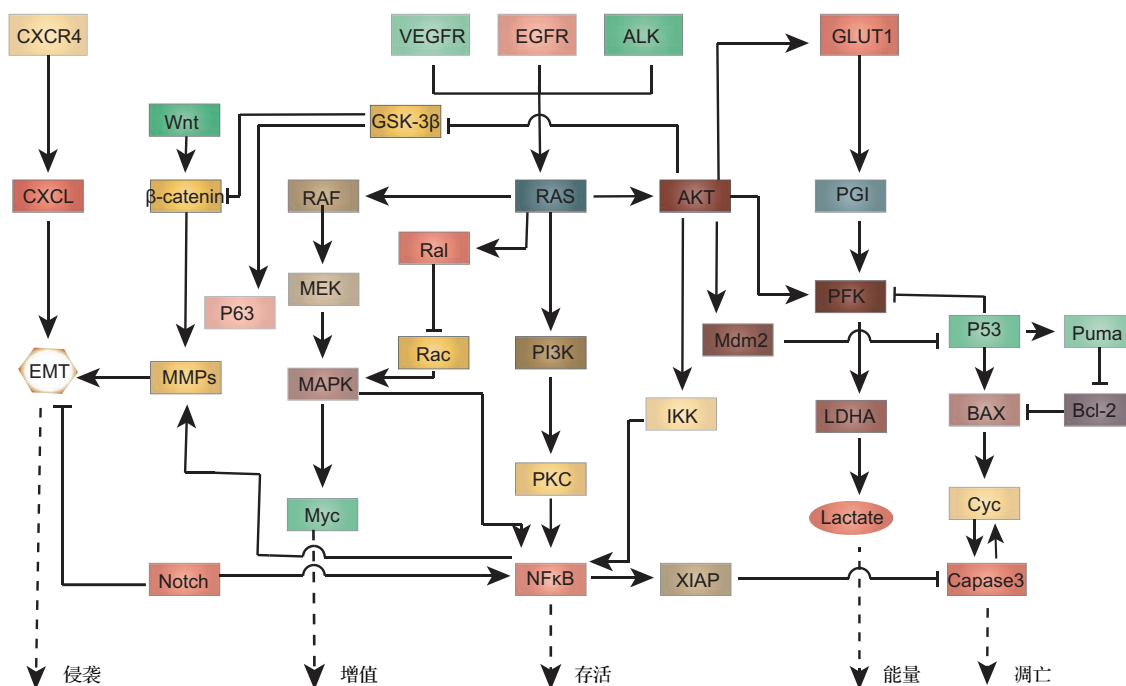


图3 调控细胞生存、凋亡、增殖、侵袭及能量代谢功能的核心信号通路

Fig. 3. Core signaling network that regulates the cell survival, apoptosis, proliferation, invasion and energy metabolism processes.

最常见的数学模型是常微分方程. 蛋白质信号网络实质上是生物化学反应关系网络, 而对这些生化反应, 根据质量作用定律, 可以写出每个蛋白质浓度随时间变化的常微分方程. 这些常微分方程组中涉及许多反应的结合速率常数和解离速率常数, 以及蛋白质的生成速率和降解速率等. 这些模型参数的优化是一个基本的课题, 我们可以用模拟退火算法^[18]、遗传算法^[19]和免疫算法等^[20]方法, 以模型输出结果与实验结果匹配作为目标函数, 通过大量搜索参数空间来优化确定模型参数.

2.4 细胞信号网络动力学分析

然后, 我们可以对数学模型进行各种动力学分析, 包括网络拓扑结构分类、吸引子稳定性讨论、非线性分岔分析、不同振荡模式、时空斑图、微扰控制、参数敏感性和噪音效应等讨论. 通过这些研究, 我们能定量且系统地研究癌细胞信号网络的拓扑结构、动力学性质、生物功能及其联系^[21,22]. 特别地, 我们专注于核心功能通路上关键蛋白的信号网络建模, 定量研究癌细胞关键信号通路的动力学和功能调控机理, 用物理建模方法理清纷繁复杂的表象, 得到统一的本质规律^[23].

下面, 我们将结合一些具体网络模型及其动力学讨论, 介绍细胞关键信号通路及癌症发生及

侵袭有关的研究进展. 首先介绍信号网络的基序 (Motif) 动力学研究, 然后介绍细胞存活、增殖、侵袭、凋亡等单个功能模块的网络模型, 接着讨论几个模块耦合的信号网络模型, 如 p53 信号网络和存活-凋亡信号网络, 最后基于细胞各种功能模块整合, 讨论乳腺癌细胞和胃癌细胞信号网络模型. 这些具体的事例将表明, 基于核心信号通路动力学的研究确实能促进对肿瘤发生发展机理的了解, 为肿瘤的治疗和药物靶点的设计提供线索和思路, 这些令人振奋的研究将激发未来更多类似的工作.

3 信号网络基序研究

信号转导网络中存在大量的正、负反馈环及其耦联, 被称为基序 (Motif), 能执行特定的功能. 揭示这些基序的动力学和功能, 对阐明网络的设计原理和复杂信号转导机理有重要意义. 单个正反馈环可激发超敏响应、双稳态和记忆效应, 而单个负反馈环能维持内稳态、抵抗噪声干扰、激发振荡和快速响应等. 两个正反馈环耦合的系统, 其动力学和功能尤其受时间尺度的影响. 快环和慢环耦合的系统可充当优化的双稳开关, 既抵抗噪声的干扰, 又及时响应外界信号的变化^[24]. 在正、负反馈环耦合的系统中, 改变耦合强度, 可使系统分

别充当开关、振子、可兴奋元件等. 这类可调谐元件在很多体系中发挥作用, 可用于合成分子功能器件 [25].

近年来, 如何在耦合反馈环路中实现多稳态引起了人们极大的兴趣. 确实, 多稳性在多种生物过程中起重要作用, 可使得细胞在多种表型中做出选择. 比如, 在上皮细胞间质转换 (EMT)

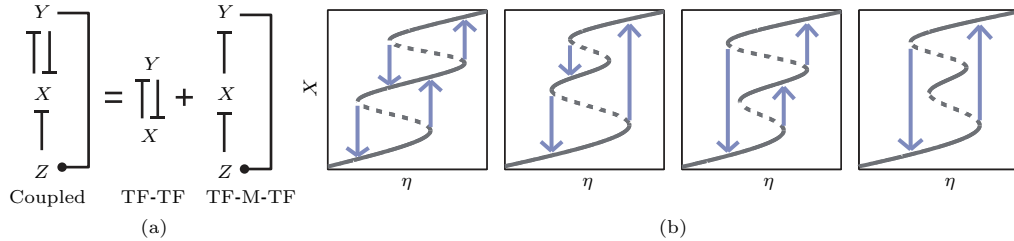


图4 实现三稳态的耦合环路及其分岔动力学 [27]

Fig. 4. Coupled feedback loop admitting tristability and its bifurcation dynamics [27].

通过引入对数增益, Huang 等 [27] 给出了上述双环产生三稳态的一般条件. 分岔分析显示, 耦合双环可在较宽的参数范围内通过四种分岔途径实现三稳态 (图 4 (b)). 两个双稳的正反馈环最容易实现三稳态, 而一个双稳的正反馈和一个负反馈的耦合环也能实现三稳. 三稳态的参数范围和可能的稳态间转变路径可由单个反馈环的增益性质决定. 这些结果为构建三稳态的分子器件提供了理论基础, 促进了对 EMT、可控的细胞分化和重编程等过程分子机理的理解.

总之, 网络基序是网络中重复出现的基本结构, 是组成网络的基石和功能单元. 对基序的研究是理解整个网络的基础, 揭示其结构、功能和动力学将有助于理解网络的功能及其动力学调控. 尽管已有大量的文献研究基序, 但由于生物现象的复杂性和多样性, 亟待解决的问题依旧很多, 这依然是一个活跃的研究方向.

4 单功能模块信号网络

4.1 细胞存活网络模型

NF- κ B 蛋白质是细胞存活网络的核心蛋白, 可以通过进入细胞核、调控靶基因的表达来介导细胞的多种生理功能, 其中之一就是对细胞存活的调控 [28]. NF- κ B 功能的正常与否与癌症的发生有着密切的联系: 功能增强的 NF- κ B 会阻碍细胞的正常死亡, 增加致癌风险; 而功能缺失的 NF- κ B 则

中, 杂合表型 (一种混合了上皮细胞和间质细胞特征的细胞) 可以被认为是一个三态基因调控网络的中间状态 [26]. 在调控 EMT 的细胞信号网络的核心通路中, 包含了多个类似的基序, 即 miRNA (miRNA) 和两个转录因子的互调节. 这类基序可抽象成图 4 (a) 所示的由两个正反馈或一个正反馈和一个负反馈耦合而成的环路.

可以促进细胞的死亡, 降低癌症发生的可能性 [29]. Nakanishi 和 Toi [30] 就提出, NF- κ B 信号通路上有诸多潜在的抗癌药物靶点. 因此, 阐明 NF- κ B 信号通路的动力学和功能对进一步认识癌症的发病机理具有重要的价值.

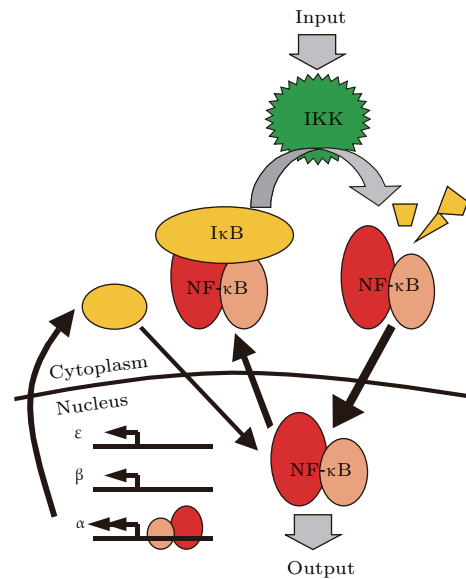


图5 NF- κ B 信号通路的激活过程 [32]

Fig. 5. Activation of the NF- κ B signaling network [32].

I κ B 家族蛋白在哺乳动物中主要是以 I κ B α , I κ B β , I κ B ϵ 三种形式存在. 在细胞未受刺激的情况下, I κ B 家族蛋白通过与 NF- κ B 结合形成二聚体来抑制其活性 [31]. Hoffmann 等 [32] 构建 NF- κ B 信号通路网络模型 (图 5), 理论预测并实验验证了

三种形式的 I κ B 家族蛋白质对 NF- κ B 的不同调控机理. 通过对构建的信号网络模型分别进行 I κ B β 和 I κ B ϵ , I κ B α 和 I κ B ϵ , I κ B α 和 I κ B β 两两组合, 进行去除分析及通过小鼠实验对相应蛋白进行敲除观测. 结果表明: I κ B α 与 NF- κ B 的强相互作用是引起 NF- κ B 蛋白质活化过程快速切换的主要因素; 而 I κ B β 和 I κ B ϵ 则能抑制 NF- κ B 活化过程中的振荡行为, 一定程度上保证 NF- κ B 活化水平的稳定. I κ B 家族蛋白的不同调控机理为解释细胞间的差异, 尤其是正常细胞与癌细胞间的差异性, 提供了一定的理论依据.

4.2 细胞增殖网络模型

Ras 蛋白质是介导细胞增殖信号上游的关键蛋白. 1982 年, Weinberg 等 [33] 发现 Ras 基因的突变在人的膀胱癌细胞中扮演重要的角色, 引起了人们的重视. 研究表明, Ras 基因是人类癌细胞中最容易突变的基因之一. 在人类肿瘤细胞中, Ras 基因的变异占 20%—30%, Ras 变异发生率最高的是胰腺癌 (90%), 其次为结肠癌 (50%) 和肺癌 (30%) [34]. Ras 蛋白可以通过结合鸟核苷酸 (GTP 和 GDP) 控制细胞信号转导, 从而调节细胞的增殖. 目前知道的 Ras 信号传导通路是人类绝大多数肿瘤的发生发展过程密切相关, 该通路中的任何组分发生突变都会影响细胞的命运. 因此, 发展以 RAS 信号转导通路为靶点的抗肿瘤抑制剂, 具有很好的药学前景.

Ras 的活性主要受两种蛋白控制 [35], 一个是鸟苷交换因子 (guanine nucleotide exchange factor, GEF), 它能促使 GDP 从 Ras 蛋白上释放出来, 取而代之的是 GTP, 从而激活 Ras; GEF 的活性受生长因子及其受体的影响. 另一个是 GTP 酶激活蛋白 (GTPase activating protein, GAP), 存在于正常细胞中, 主要作用是将结合在 Ras 蛋白上的 GTP 水解成 GDP, 使 Ras 蛋白失活. 正常情况下, Ras 蛋白基本上都与 GDP 结合在一起, 定位在细胞质膜内表面上. 如果其发生突变, 则不能正常完成其介导的信号转导过程, 相应的生理活动也受影响, 从而导致癌症的发生.

Stites 等 [36] 结合相关的实验数据构建出 Ras 信号调控网络 (图 6), 基于对网络动力学的分析, 考察信号通路中蛋白质的稳态浓度随参数的变化, 解释了癌症细胞中常见的点突变. 他们首先考虑

了两种癌症中常见的 Ras 点突变类型: Ras^{G12V} 和 Ras^{G12D}, 并与未发生突变的情况进行了对比, 通过对模型中参数的敏感性分析, 发现 Ras 蛋白的激活主要被网络中的四个过程影响, 这与目前已知的病理和生理机理相一致. 此外, 基于对参数的讨论及实验证实, 他们引入了另一种点突变, Ras^{F28L}, 阐述了为什么这种突变在临床癌症中较 Ras^{G12D} 很少发生. 主要原因是在正常生理浓度范围, Ras^{F28L} 对 Ras 信号通路的激活作用较 Ras^{G12D} 会小很多.

最后, 通过模型的预测分析, 他们提出在临床上若存在一个可以拥有和 Ras^{G12V} 及 Ras 有相同亲和力的药物, 不仅可以减小对正常细胞中的 Ras 信号通路抑制, 而且更重要的是不影响对癌症中该信号通路的抑制, 为癌症的治疗提供了新线索.

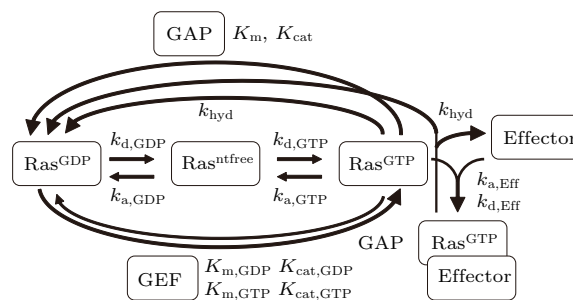


图 6 Ras 激活信号通路 [36]

Fig. 6. Activation of the Ras signaling network [36].

4.3 细胞侵袭网络模型

癌细胞具有很强的侵袭和迁移能力, 这与细胞的 EMT (上皮细胞-间充质转化) 过程有着密切的联系 [37]. EMT 是哺乳动物的发育过程中所必需的生理过程 [38]. 上皮细胞属于终端分化细胞, 分布在皮肤和腔道表层, 细胞两端在结构和功能上有显著差异, 呈现出明显的极性. 上皮细胞彼此间存在紧密的黏附能力, 从而限制其随意的迁移. 然而近些年的研究发现, 在某些环境改变或是外界刺激的情况下, 上皮细胞会失去其黏附能力, 可以在组织任意游走, 具有了间质细胞的形态和特性. 大量实验也先后报道了 EMT 过程在肺癌、肝癌、乳腺癌等诸多癌症的继发性转移过程中扮演重要角色 [39,40]. 所以, 对介导 EMT 分子调控机理的研究, 对癌症的治疗, 尤其是对癌症的转移治疗及寻找可能的作用靶点具有重要的价值 [41].

2014年, Steinway等^[42]基于布尔网络理论, 构建了TGFβ诱导肝癌细胞调控EMT过程的信号网络模型. 通过对模型的动力学分析, 模拟重现了目前已知EMT过程中的诸多异常现象, 并预测了Wnt信号和Sonic hedgehog信号的激活对异常的EMT过程有重要作用. 随后, 通过实验上对多个小鼠细胞系和人肝癌细胞系的研究, 证实了TGFβ是诱导细胞间质化的主要因素, 并证实了Wnt信号通路和Sonic hedgehog信号通路同样会在这些细胞系中被激活. 最后, 通过对模型的进一步理论分析, 确定了信号网络中的8个信号分子间的反馈调控对保证EMT过程的进行起决定性的作用, 并且这些调控是不同信号模块间的相互作用. 该结果进一步阐述了细胞EMT过程的内在调控机理, 并为临床上对癌症的治疗, 尤其是肝癌的治疗提供了更多潜在的治疗靶点.

4.4 细胞凋亡网络模型

人们对癌症的一个普遍认知是: “基因突变改变并扰乱了正常细胞的各项生理调控功能, 进而驱动了癌症的发生和发展”. 但在系统层面上, 基因突变诱导癌症的机理尚不清晰. 细胞凋亡功能的缺失是癌细胞最主要的特征之一, 其过程的实现与线粒体密不可分^[43].

最近, 北京大学的欧阳颀院士等利用系统生

物学理论对细胞内的信号网络进行动力学分析, 并结合蛋白质相互作用分子动力学, 从理论上对基因突变导致癌症病发的机理进行了详细阐述^[44]. 他们构建了调控细胞凋亡内途径信号网络(图7), 得到细胞凋亡的分岔模型, 并将目标蛋白质Caspase8的鞍节点分岔行为与细胞死亡的理论相对应.

他们通过分岔点的参数敏感性分析, 得出模型中不同参数对分岔点位置影响程度的敏感性; 进一步, 他们统计了网络中所涉及的致癌突变在蛋白质结构上的分布情况, 发现致癌的相关突变倾向于分布在敏感参数所对应的蛋白质相互作用结构域上. 随后, 他们利用分子动力学模拟分析了突变对网络中蛋白质相互作用动力学参数的影响. 通过计算29对野生型与突变型蛋白复合物的结合自由能, 发现突变导致的蛋白质复合物结合自由能的变化, 与网络中参数的扰动方向具有确定性的联系.

基于以上理论与计算分析, 他们提出了癌症病发的一种可能机理, 即基因突变改变了蛋白质相互作用的动力学参数, 进而对网络模型中的参数产生了扰动, 影响了网络的系统动力学行为, 从而导致癌症的发生和发展. 这种机理为从动力学角度理解癌症的发生以及有效选择和发现抗癌药物靶点提供了新的启示.

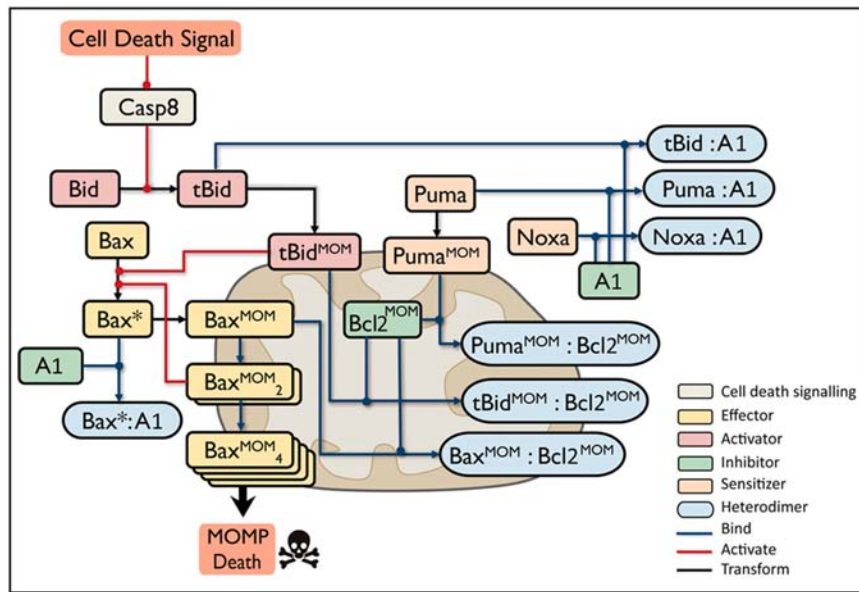


图7 细胞凋亡内途径信号通路^[44]

Fig. 7. Signaling network of the intrinsic apoptosis process^[44].

5 多模块耦合信号网络模型

5.1 p53 信号网络模型

p53 蛋白质是最重要的肿瘤抑制因子之一, 被誉为“基因组卫士”; 人类 50% 以上的肿瘤与 p53 基因突变有关. 作为转录因子, p53 可调控数百个靶基因的表达, 其表达产物参与 DNA 损伤修复、细胞周期阻断、细胞凋亡等. 故细胞内存在一个以 p53 为中心、包含其上游信号分子和下游效应因子的信号转导网络. p53 网络能被 DNA 损伤和癌基因活化等众多信号激活, 介导细胞的应激反应. 因此, 阐明 p53 网络如何促进内环境的稳定和抑制肿瘤的发生发展就具有非常重要的意义. 这迫切需要引入新的研究思路和方法, 希望能给出与生化实验结果互补的有关信号处理过程的整合、定量、动态信息.

基于乳腺癌 MCF-7 细胞中的信号通路, Zhang 等^[45] 构建了 p53 网络对 DNA 损伤响应的理论模型. 该模型首次整合了 DNA 损伤的产生和修复、损伤感知、p53 振荡和细胞命运抉择等模块, 刻画了 p53 网络应答 DNA 损伤的整个过程. 模型假定, p53 促进对轻度 DNA 损伤的修复, 而抑制对严重损伤的修复. 用反馈环路机理解释了 p53 蛋白浓度的周期性振荡 (脉冲), 发现损伤细胞的命运是由 p53 脉冲的数目决定的: 对轻微损伤, p53 脉冲数少, p53 仅诱导短暂的细胞周期阻断, 细胞在完成修复后继续增殖; 对严重损伤, 持续的 p53 脉冲足以诱导细胞凋亡. 这样, p53 对 DNA 损伤修复和细胞命运的调控就被统一起来, 可最大程度地减少细胞命运抉择过程中的个体差异性, 使得低辐射剂量下大部分细胞得以存活, 而高辐射剂量下大部分细胞都被杀死. 相比 p53 蛋白浓度, 由 p53 脉冲数目决定细胞命运更具有鲁棒性和灵活性, 可避免随机因素引起的细胞非正常死亡.

Zhang 等^[46] 还针对未发生严重基因突变的乳腺癌 MCF-10A 细胞系, 构建了含有 4 个模块的 p53 网络模型, 研究细胞应答 DNA 双链断裂的动力学和分子机理. 该模型主要考虑了三个与 p53 相关的反馈回路: p53-Mdm2 负反馈、p53-Wip1-ATM 负反馈和 p53-PTEN-Mdm2 正反馈, 它们能精细调控 p53 的动力学与功能 (图 8). 研究发现, 根据 DNA 损伤程度的不同, p53 蛋白浓度呈现周期性振荡, 或

先振荡再升到高水平的稳态. 依然由 p53 脉冲的个数决定细胞的命运 (存活或凋亡), 但高浓度的 p53 促进细胞快速凋亡. 因此, p53 水平和活性是以渐进的方式被调控: 初步激活的低幅度脉冲引起细胞周期阻断, 而完全激活的高水平 p53 则引起细胞凋亡. p53 两相动力学代表了一类新的调控机理, 使得 p53 响应兼具灵活性与鲁棒性, 可能在细胞信号处理过程中有更广泛的作用. 这些研究也为基于 p53 的肿瘤治疗提供了新思路, 可调控 p53 动力学, 诱导肿瘤细胞的凋亡.

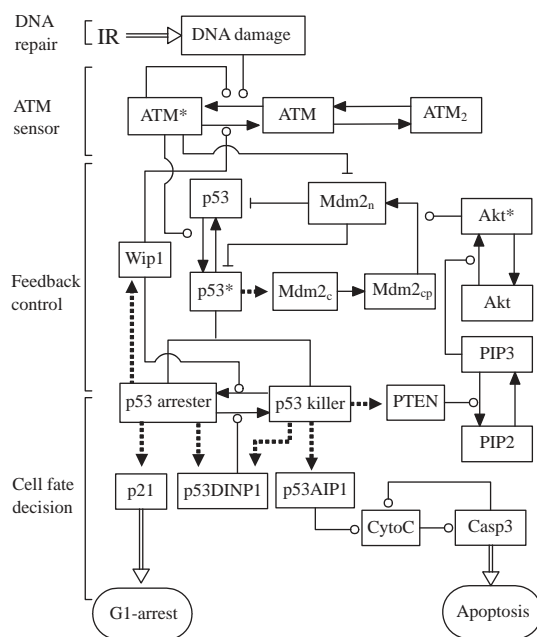


图 8 含四模块的 p53 网络^[46]

Fig. 8. A four-module model of the p53 network^[46].

5.2 细胞存活凋亡信号网络模型

细胞内负责不同生物功能的模块信号网络除了执行自身信号通路的功能, 还与其他模块间存在着相互制约或促进作用. Beg 等^[47] 通过对小鼠模型的研究发现, RelA 基因 (NF- κ B 的组成部分) 敲除的小鼠在发育过程中会大量地死于肝脏细胞凋亡, NF- κ B 信号通路的激活对于小鼠发育过程中防止细胞过度凋亡具有重要的保护作用. 目前研究较为成熟的一个就是 NF- κ B 通过进入细胞核调控相应蛋白, 如 FLIP, XIAP 和 Bcl-2 等对细胞的凋亡过程进行调控^[48-50].

同义突变, 由于不改变所编码的氨基酸, 长期以来一直不被人们认为与疾病的发生相关. 因此,

在致病基因突变的研究中, 同义突变并不被人们所关注. 然而, Li等^[51]最近对TNF- α 诱导细胞存活和凋亡的调控网络的建模讨论(图9), 表明在癌症的病发过程中, 同义突变同样发挥着重要的作用. 基于对模型的非线性动力学分析, 建立了模型参数的敏感性 with 癌症基因突变的联系. 随后选取9种具有高发病率癌组织细胞的基因突变数据, 证明了同义突变与错义突变和无义突变类似, 与模型参数的敏感性具有密切相关性.

此外, 基于模型参数的敏感性与癌症基因突变的密切相关性, 理论和计算分析发现, 在不同的癌细胞中, 当考虑Caspases家族对NF- κ B的负调控作用时, 该相关性均会有不同程度的提高. 基于这个结果, 文章预测在TNF- α 诱导细胞存活和凋亡的调控网络中, 存在一个细胞凋亡信号抑制细胞存活信号的通路. 癌细胞凋亡信号中关键蛋白的突变, 不仅影响自身的凋亡功能, 同时还减弱了对存活信号的抑制作用.

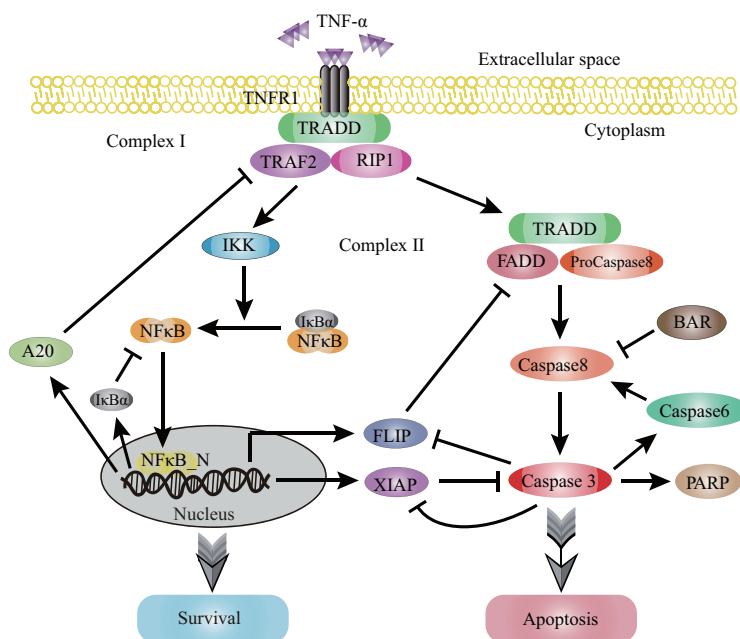


图9 TNF- α 介导细胞存活凋亡信号通路^[51]

Fig. 9. Schematic representation of the TNF- α -induced cell survival and apoptosis signaling network^[51].

6 癌细胞信号网络模型

6.1 乳腺癌细胞信号网络

基因突变及抑癌和致癌基因的异常表达是癌症病发的主要因素. 尽管人们目前的主要任务是要研究这些与癌症相关的基因及其编码的蛋白产物, 但仍有许多其他方面的问题未被解决, 其中之一就是很多与癌症相关的基因仍未被发现^[52]. 此外, 越来越多的证据表明, 癌细胞中的基因及蛋白质间的信号网络与正常细胞间并不相同^[53]. 因此, 为了深入了解癌症病发的内在机理, 我们需要从整体的角度、基于一个复杂的相互依赖的信号网络, 来研究网络内的基因及蛋白质间的相互关联在癌细胞中扮演的角色.

Pujana等^[54]提出了通过构建复杂的信号网

络及结合实验数据, 可以鉴定出那些与乳腺癌病发具有高度相关性的基因. 基于在乳腺癌细胞中已知的4种抑癌基因并结合从多种细胞中获得的功能基因组学和蛋白质组学数据得到的基因表达谱, 他们构建了一个由118个基因组成、具有866个可能相互作用的信号网络(图10). 较随机情况下的相互作用, 该网络具有更高的网络连通性, 表明不同模块在相应的生物信号通路上发挥着作用. 对于网络中的一个编码细胞中心体亚基的基因-HMMR, 此前被认为与乳腺癌的发生无关. 然而, 通过两组乳腺癌病例对照并结合信号网络研究发现, HMMR基因与乳腺癌的病发具有密切的联系, 该基因的异常会增加乳腺癌病发的风险. 该研究表明, 信号网络模型的构建对发现癌症中未知的致病基因具有重要意义.

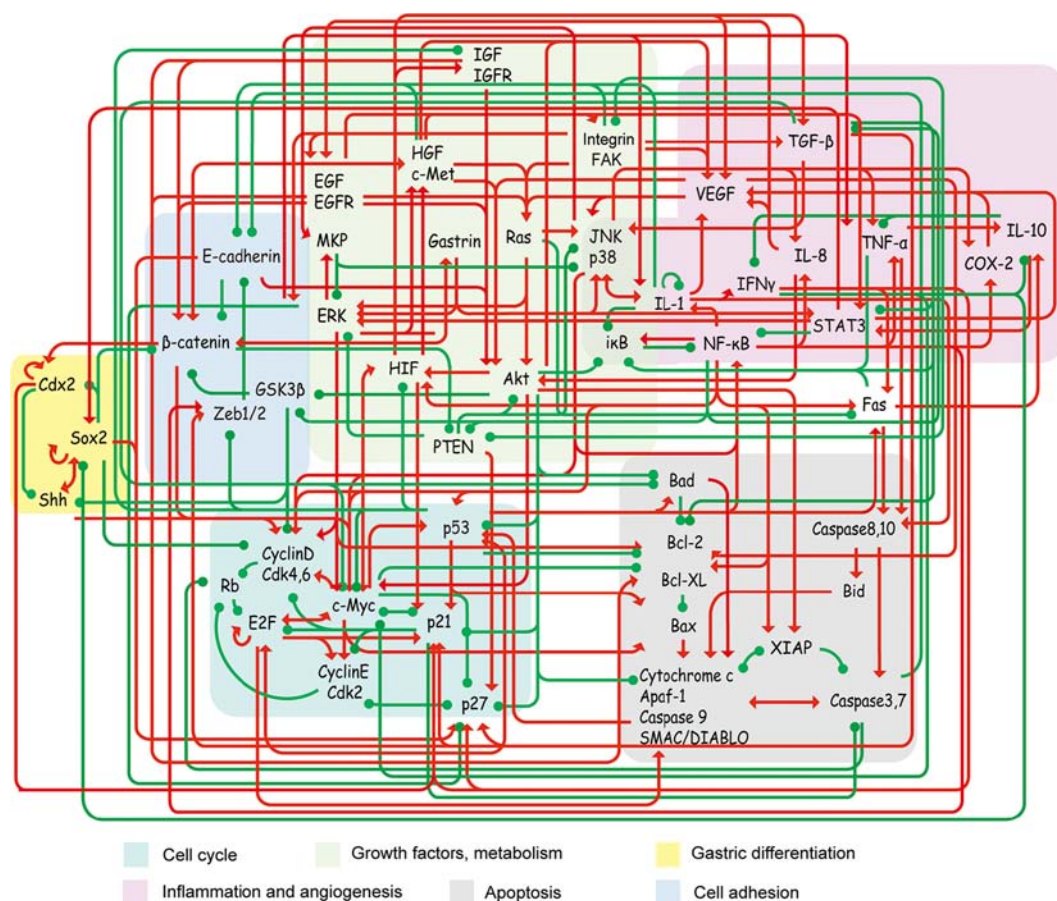


图 11 胃癌细胞内的内源性信号网络 [58]
 Fig. 11. The core endogenous network of gastric cancer [58].

长期以来, 肿瘤细胞基因突变引起 DNA 损伤和基因组不稳定性是肿瘤研究的焦点, 大量的癌基因和抑癌基因被发现, 它们的作用被鉴别. 但它们不是孤立地在起作用, 而是通过广泛的信号转导来实现功能. 有充分证据提示, 从正常细胞到肿瘤细胞的转变归根到底是由细胞的信号调控机理发生紊乱造成的. 研究肿瘤细胞恶性演化过程中细胞信号转导机理的变化, 既可以揭示肿瘤细胞演化的机理, 也为抗肿瘤药物的开发提供靶点. 所以, 研究细胞的信号转导是肿瘤研究一个非常重要的方向. 建立真实的生物网络模型, 结合描述网络的动力学来阐述细胞信号处理过程的机理, 已被证明是一条行之有效的研究途径.

癌症的发生需要一系列基因突变的积累过程, 每个突变都会不同程度地增加癌症病发的风险 [60]. 随着基因检测技术的发展, 人们在癌症中发现了大量的突变数据, 如何正确认识这样庞大的突变数据, 是基因组学面临的重要挑战之一. 而如何把生物信号网络动力学和基因调控机理结合起来, 讨论

癌细胞中基因调控的信号网络动力学, 研究对比基因突变对蛋白信号网络动力学的影响, 是信号网络研究的一个重要发展方向.

“司机突变”和“乘客突变”是人们目前对癌症的普遍认识之一 [61], “司机突变”是指该类基因的突变对外界响应程度较大, 对细胞的生长、侵袭等功能有明显增强型的突变, 在癌症演变过程中起积极作用. “乘客突变”则是指该类基因突变对外界响应程度较小, 对细胞的生长、侵袭等功能影响不大. 一个核心问题是, 如何从这大量突变数据中筛选出“司机突变”, 并通过对这些基因的靶向作用高效抑制癌症的发生. 而如何把细胞信号网络动力学和癌症“司机突变”和“乘客突变”理论相结合, 讨论“司机突变”和“乘客突变”基因对信号网络动力学的不同影响, 将是未来信号网络研究的一个重要问题.

癌症具有很强的组织特异性, 即使是同一组织中的癌细胞, 其细胞生理功能上仍存在很大的差异. 例如, 有的癌细胞侵袭能力较强, 而有的则相

对较弱. 生理功能上的差异可以通过细胞内执行不同模块信号的功能来反映. 如何基于实验数据, 对这些不同细胞内的信号通路分别进行建模, 对比不同细胞之间的信号网络动力学差异, 从而对不同癌细胞提出特异性信号网络调控方案, 有效抑制癌细胞的增殖、侵袭和迁移, 将是信号网络建模研究对癌症精准治疗的一个重要贡献.

在癌细胞组织层次, 癌细胞间的相互协同或彼此竞争博弈, 癌细胞与周围环境细胞组织的作用等过程, 也受到细胞内信号通路的调控, 并影响到细胞内的信号通路动力学. 如细胞信号网络性质决定了细胞对能量的博弈规则, 博弈的结果则影响到细胞的能量代谢网络, 而细胞侵袭网络和能量代谢过程的关键蛋白则决定了癌细胞的随机迁移能力. 在癌细胞的侵袭过程中, EMT的作用一直存在着很大的争议. 已有大量的实验表明EMT激活与癌细胞的转移有着密切联系, 研究者认为该过程可能使得癌细胞与周围细胞分离, 转移到其他组织中形成肿瘤转移灶. 然而, 通过建立了一个EMT追踪系统, Fischer等^[62]的研究表明EMT并非癌细胞转移的必须条件. 此外, 近期的一项研究表明^[63], 癌细胞在EMT过程中, 发生了明显的细胞骨架重建, 具有间质细胞状态的癌细胞能分泌胞外基质降解酶等, 影响了癌细胞在细胞间质中的运动及黏附能力. 因此, 对于EMT过程的研究, 除了在细胞层次上考虑癌细胞内信号通路的调控, 在组织层次上, 细胞群体间的相互调控作用同样需要被重视^[64]. 如何从组织层次上对癌细胞进行研究, 建立具有胞内信号网络的细胞群体生长、博弈和迁移等模型, 定量评估及预测肿瘤细胞的生长和侵袭能力等, 不仅可以为不同观点提供理论评论或支持, 还可以为临床决策提供重要参考信息.

从癌症治疗角度看, 癌细胞信号网络研究的一个重要目标, 是通过揭示癌细胞信号网络动力学机理, 针对信号网络中关于细胞生存、凋亡、增殖、侵袭等重要蛋白, 提出有效的调控手段, 实现对癌细胞生存、增殖、侵袭的抑制, 增强癌细胞的凋亡. 所以, 在癌细胞信号网络建模研究中, 一个重要发展方向是研究各种药物和治疗方法对癌细胞信号网络的影响, 讨论可能的最佳疗法, 或者从理论上提出一些可能的药物靶点治疗方案.

从理论方法上讲, 现有的研究手段和分析方法远不足以应付复杂的生物信号网络. 我们相信,

面对复杂的信号网络结构, 还需要发展新的研究手段, 拓宽分析能力, 提供更有效的定量刻画方法. 在此基础上, 总结生物网络动力学的普适性规律, 揭示生物网络动力学性质与拓扑性质的一般关系, 以及它们对生物功能的影响, 进而为疾病干预、药物设计提供理论基础和研究手段^[65,66].

癌症不仅是一种基因突变引发的疾病, 从单个细胞来看, 癌症可以看作是信号转导通路疾病, 而其群体繁殖和侵袭传播更与癌细胞间及其微环境的信号相互作用有密切关系. 分子生物学关于癌症的研究注重于基因“细节”, 也提供了海量的基因组、转录组、蛋白质组、代谢物组等数据. 而系统生物学则着眼于单个细胞或群体细胞的整体性质, 从系统建模角度来研究肿瘤的发生发展机理, 并讨论其复杂的动力学行为, 将会帮助我们更系统地认识细胞信号调控各种生命活动的具体机理, 探讨癌细胞中关键信号蛋白药物靶向目标, 为相应的药物治疗提供理论基础和新的思路, 并为各种癌疾病提供可能的治疗方案和理论依据.

参考文献

- [1] Torre L, Bray F, Siegle R L, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A 2012 *CA Cancer J. Clin.* **65** 87
- [2] Chen W, Zheng R, Baade P D, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu X Q, He J 2015 *CA Cancer J. Clin.* **66** 115
- [3] Hanahan D, Weinberg R A 2011 *Cell* **144** 646
- [4] Hanahan D, Weinberg R A 2000 *Cell* **100** 57
- [5] Futreal P A, Kasprzyk A, Birney E, Mullikin J C, Wooster R, Stratton M R 2001 *Nature* **409** 850
- [6] Parsons D W, Jones S, Zhang X, Lin J C, Leary R J, Angenendt P, Mankoo P, Carter H, Siu I M, Gallia G L, Olivi A, McLendon R, Rasheed B A, Keir S, Nikolskaya T, Nikolsky Y, Busam D A, Tekleab H, Diaz L A Jr, Hartigan J, Smith D R, Strausberg R L, Marie S K, Shinjo S M, Yan H, Riggins G J, Bigner D D, Karchin R, Papadopoulos N, Parmigiani G, Vogelstein B, Velculescu V E, Kinzler K W 2008 *Science* **321** 1807
- [7] Jones S, Zhang X, Parsons D W, Lin J C, Leary R J, Angenendt P, Mankoo P, Carter H, Kamiyama H, Jimeno A, Hong S M, Fu B, Lin M T, Calhoun E S, Kamiyama M, Walter K, Nikolskaya T, Nikolsky Y, Hartigan J, Smith D R, Hidalgo M, Leach S D, Klein A P, Jaffee E M, Goggins M, Maitra A, Iacobuzio-Donahue C, Eshleman J R, Kern S E, Hruban R H, Karchin R, Papadopoulos N, Parmigiani G, Vogelstein B, Velculescu V E, Kinzler K W 2008 *Science* **321** 1801
- [8] Cancer Genome Atlas Research Network 2008 *Nature* **455** 1061

- [9] Citri A, Yarden Y 2006 *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **7** 505
- [10] Hood L 2003 *Mech. Ageing Dev.* **124** 9
- [11] Kitano H 2002 *Science* **295** 1662
- [12] Iyengar R 2009 *Sci. Signal* **2** eg3
- [13] Friedman N, Linial M, Nachman I, Pe'er D 2000 *J. Comput. Biol.* **7** 601
- [14] Kauffman S 1969 *Nature* **224** 177
- [15] Schoeberl B, Eichler-Jonsson C, Gilles E D, Müller G 2002 *Nat. Biotechnol.* **20** 370
- [16] Markevich N I, Tsyganov M A, Hoek J B, Kholodenko B N 2006 *Mol. Syst. Biol.* **2** 61
- [17] Gillespie D T 2007 *Annu. Rev. Phys. Chem.* **58** 35
- [18] Kirkpatrick S, Vecchi M P 1983 *Science* **220** 671
- [19] Holland J H 1975 *Adaptation in Natural and Artificial Systems: An Introductory Analysis with Applications to Biology, Control, and Artificial Intelligence* (Ann Arbor: Control & Artificial Intelligence University of Michigan Press)
- [20] Jerne N K 1974 *Ann. Immunol. (Paris)* **125C** 373
- [21] Kreeger P K, Lauffenburger D A 2010 *Carcinogenesis* **31** 2
- [22] Khalil I G, Hill C 2005 *Curr. Opin. Oncol.* **17** 44
- [23] Aldridge B B, Burke J M, Lauffenburger D A, Sorger P K 2006 *Nat. Cell. Biol.* **8** 1195
- [24] Zhang X P, Cheng Z, Liu F, Wang W 2007 *Phys. Rev. E* **76** 031924.
- [25] Tian X J, Zhang X P, Liu F, Wang W 2009 *Phys. Rev. E* **80** 011926
- [26] Lu M, Jolly M K, Levine H, Onuchic J N, Ben-Jacob E 2013 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **110** 18144
- [27] Huang B, Xia Y, Liu F, Wang W 2016 *Sci. Rep.* **6** 28096
- [28] Karin M, Lin A 2002 *Nat. Immunol.* **3** 221
- [29] Perkins N D 2012 *Nat. Rev. Cancer* **12** 121
- [30] Nakanishi C, Toi M 2005 *Nat. Rev. Cancer* **5** 297
- [31] Karin M, Ben-Neriah Y 2000 *Annu. Rev. Immunol.* **18** 621
- [32] Hoffmann A, Levchenko A, Scott M L, Baltimore D 2002 *Science* **298** 1241
- [33] Parada L F, Tabin C J, Shih C, Weinberg R A 1982 *Nature* **297** 474
- [34] Bos J L 1989 *Cancer Res.* **49** 4682
- [35] Bos J L, Rehmann H, Wittinghofer A 2007 *Cell* **129** 865
- [36] Stites E C, Trampont P C, Ma Z, Ravichandran K S 2007 *Science* **318** 463
- [37] Thiery J P 2002 *Nat. Rev. Cancer* **2** 442
- [38] Nakaya Y, Sheng G 2008 *Dev. Growth Differ.* **50** 755
- [39] Morel A P, Lièvre M, Thomas C, Hinkal G, Ansieau S, Puisieux A 2008 *PLoS One* **3** e2888
- [40] Yang A D, Camp E R, Fan F, Shen L, Gray M J, Liu W, Somcio R, Bauer T W, Wu Y, Hicklin D J, Ellis L M 2006 *Cancer Res.* **66** 46
- [41] De Craene B, Berx G 2013 *Nat. Rev. Cancer* **13** 97
- [42] Steinway S N, Zañudo J G, Ding W, Rountree C B, Feith D J, Loughran Jr T P, Albert R 2014 *Cancer Res.* **74** 5963
- [43] Tait S W, Green D R 2010 *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **11** 621
- [44] Zhao L, Sun T, Pei J, Ouyang Q 2015 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **112** E4046
- [45] Zhang X P, Liu F, Cheng Z, Wang W 2009 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **106** 12245
- [46] Zhang X P, Liu F, Wang W 2011 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **108** 8990
- [47] Beg A A, Sha W C, Bronson R T, Ghosh S, Baltimore D 1995 *Nature* **376** 167
- [48] Neumann L, Pforr C, Beaudouin J, Pappa A, Fricker N, Krammer P H, Lavrik I N, Eils R 2010 *Mol. Syst. Biol.* **6** 352
- [49] Takahashi R, Deveraux Q, Tamm I, Welsh K, Assa-Munt N, Salvesen G S, Reed J C 1998 *J. Biol. Chem.* **273** 7787
- [50] Khoshnan A, Tindell C, Laux I, Bae D, Bennett B, Nel A E 2000 *J. Immunol.* **165** 1743
- [51] Li X, Chen Y, Qi H, Liu L, Shuai J 2016 *Oncotarget* **7** 34599
- [52] Futreal P A, Coin L, Marshall M, Down T, Hubbard T, Wooster R, Rahman N, Stratton M R 2004 *Nat. Rev. Cancer* **4** 177
- [53] Kitano H 2004 *Nat. Rev. Cancer* **4** 227
- [54] Pujana M A, Han J D, Starita L M, Stevens K N, Tewari M, Ahn J S, Rennert G, Moreno V, Kirchhoff T, Gold B, Assmann V, Elshamy W M, Rual J F, Levine D, Rozek L S, Gelman R S, Gunsalus K C, Greenberg R A, Sobhian B, Bertin N, Venkatesan K, Ayivi-Guedehoussou N, Solé X, Hernández P, Lázaro C, Nathanson K L, Weber B L, Cusick M E, Hill D E, Offit K, Livingston D M, Gruber S B, Parvin J D, Vidal M 2007 *Nat. Genet.* **39** 1338
- [55] Lei X, Tian W, Zhu H, Chen T, Ao P 2015 *Scientific Reports* **5** 13597
- [56] Barros R, Freund J N, David L, Almeida R 2012 *Trends Mol. Med.* **18** 555
- [57] Tsukamoto T, Inada K, Tanaka H, Mizoshita T, Mihara M, Ushijima T, Yamamura Y, Nakamura S, Tatematsu M 2004 *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **130** 135
- [58] Li S, Zhu X, Liu B, Wang G, Ao P 2015 *Oncotarget* **6** 13607
- [59] Anderson A R, Quaranta V 2008 *Nat. Rev. Cancer* **8** 227
- [60] Tomasetti C, Vogelstein B 2015 *Science* **347** 78
- [61] Stratton M R, Campbell P J, Futreal P A 2009 *Nature* **458** 719
- [62] Fischer K R, Durrans A, Lee S, Sheng J, Li F, Wong S T, Choi H, El Rayes T, Ryu S, Troeger J, Schwabe R F, Vahdat L T, Altorki N K, Mittal V, Gao D 2015 *Nature* **527** 472
- [63] Li W, Kang Y 2016 *Trends Cancer* **2** 65
- [64] Wei S C, Yang J 2016 *Trends Cell Biol.* **26** 111
- [65] Bild A H, Potti A, Nevins J R 2006 *Nat. Rev. Cancer* **6** 735
- [66] Wang Z, Deisboeck T S 2014 *Drug Discov. Today* **19** 145

SPECIAL TOPIC — Progress in Soft Matter Research

Dynamical studies of cellular signaling networks in cancers*

Li Xiang¹⁾ Liu Feng²⁾ Shuai Jian-Wei^{1)†}1) (*Physics Department, Xiamen University, Xiamen 361005, China*)2) (*Physics Department, Nanjing University, Nanjing 210093, China*)

(Received 6 June 2016; revised manuscript received 27 June 2016)

Abstract

Cancer, as a conundrum, is currently the biggest killer of human health. The major viewpoint of carcinogenesis is owing to somatic gene mutations. Based on such a viewpoint and the development of gene sequencing technology, extensive genomic alterations in cancer genomes have been identified. How to develop a better understanding of the link between gene mutations and carcinogenesis as well as efficient clinical cancer therapy is therefore a major challenge. Weinberg and Hanahan have suggested 10 hallmarks of cancer. The hallmarks are highly regulated by the corresponding signaling pathways. Thus, cancer itself is also a disease of dysfunction of signal transduction pathways related to multiple fundamental cell processes, including proliferation, differentiation, apoptosis, invasion and so on. Despite the signaling pathways are extremely complex in cancer cells, one can still focus on the signaling networks that govern the corresponding cell processes for modeling to discuss its dynamics and regulation functions quantitatively. Systems biology provides appropriate approach to integrate the experimental data (clinical data) and signaling pathway for a comprehensive analysis, resulting in a further prediction for optimal therapy and drug discovery. In this paper, we review the recent progress of dynamical modeling of signaling networks by using systems biology approaches that help to exploring the mechanisms of carcinogenesis. We first discuss the motif dynamics of the signaling networks. The presented generic circuit model can be decomposed into two loops and the circuit can achieve tristability through four kinds of bifurcation scenarios when parameter values are varied in a wide range. Then, we show the relative well-studied core signaling networks that regulate the cell survival, apoptosis, proliferation, invasion and energy metabolism processes. For each fundamental cell process, we individually review the dynamics of corresponding signaling network based on the systems biology approaches, including the NF- κ B signaling pathway that regulates the cell survival process, the Ras signaling pathway that governs the cell proliferation process, the EMT and mitochondrial signaling pathway that modulate the cell invasion and apoptosis processes. Furthermore, two coupled signaling networks, i.e., the p53 and TNF- α signaling networks are discussed. Lastly, we review the breast cancer and gastric cancer signaling networks which contain several fundamental cell processes. The potential contribution for cancer treatment is also suggested. These dynamical modeling based on the core signaling networks can facilitate the understanding of the mechanisms of carcinogenesis and provide us the possible clues and ideas of the cancer treatment and drug design. We believe more exciting research works in this field will be stimulated in the near future.

Keywords: cancer, systems biology, cellular signaling networks

PACS: 87.19.xj, 87.18.Vf, 87.18.Mp, 82.20.Wt

DOI: 10.7498/aps.65.178704

* Project supported by 973 program (No. 2013CB834104), the National Natural Science Foundation of China (Grant Nos. 31370830, 11175084, 31361163003) and the Fujian Province Funds for Leading Scientist in Universities.

† Corresponding author. E-mail: jianweishuai@xmu.edu.cn