化学所等在铂类抗癌化合物分子作用机制研究方面取得进展

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/20022.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

金属抗肿瘤药物损伤DNA会导致一系列细胞应激反应，其中最直接的就是多种核蛋白对DNA损伤的识别和结合，因此探索DNA结合蛋白对药物抗癌活性的调控作用具有重要意义。中国科学院化学研究所研究员汪福意团队利用功能化纳米金作为亲合富集工具，应用基于质谱的蛋白质组学研究方法，从肿瘤细胞裂解液中富集、捕获和定性、定量鉴定了特异性结合铂类抗癌药物交联损伤DNA的蛋白质（*J. Am. Chem. Soc.* 2014, 136, 2948-2951; *Anal. Chem.* 2019, 91,
60
35-6
042）。
研究发现，人源
细胞核蛋白阳性共激活因子PC4
特异性识别反铂类抗癌化合物（*trans*
-PtTz）交联损伤DNA，在反铂损伤DNA的细胞应答过程中可能起到重要的调控作用。

近年来，研究人员利用飞行时间二次离子质谱（ToF-SIMS）成像技术在单细胞水平上研究了铂类抗肿瘤化合物的亚细胞分布以及其与生物靶分子的相互识别和相互作用，原位观察到细胞内高迁移率族蛋白HMGB1与顺铂损伤DNA的特异性结合（*Anal. Chem.* 2020, 92, 15517-15525），并且首次发现顺铂损伤DNA阻碍关键转录因子Smad3与DNA的结合并抑制Smad3的转录活性（*Chem. Sci.* 2021, 12, 5419-5429）。

近日，该团队和山东中医药大学教授王世军合作，通过质谱定量蛋白质组学分析方法，研究发现一种G-四链体诱导和稳定剂吡啶骈他叮（PDS）可以显著下调HeLa宫颈癌细胞中PC4蛋白的表达，同时显著增强反铂配合物*trans*
-PtTz的抗肿瘤活性。结合前期研究结果，研究人员利用电感耦合等离子质谱（ICP-MS）定量分析和ToF-SIMS成像分析（图1）进一步表明，PC4与反铂损伤DNA的特异性识别和结合可能启动细胞对铂损伤的修复，从而降低反铂配合物的抗肿瘤活性；PDS可以通过下调PC4表达，抑制铂损伤DNA的修复，显著提升细胞中铂的积累，这可能是其增强反铂抗肿瘤活性的主要原因（图2

*Nucleic Acids Research*上。

论文链接

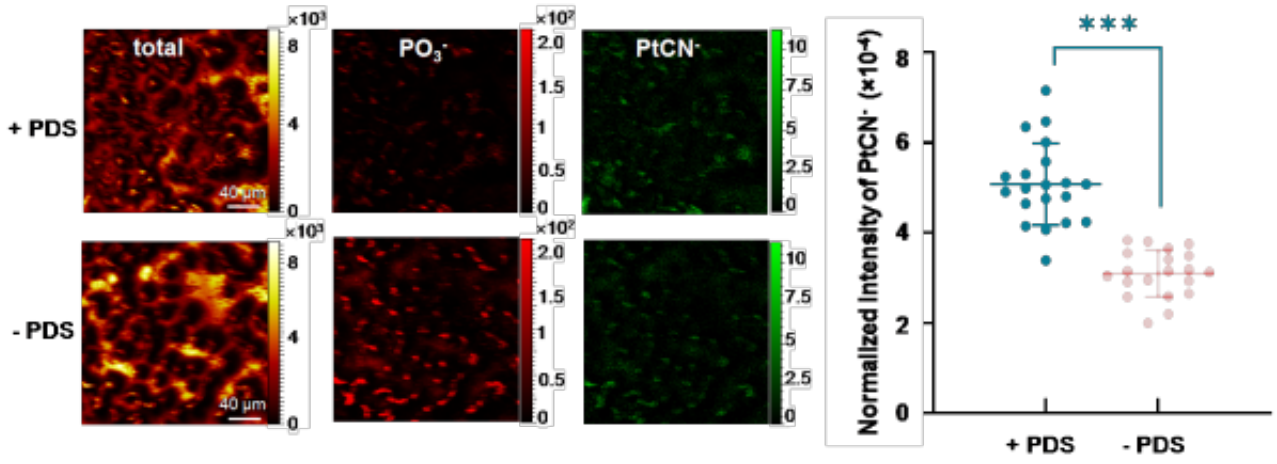


图1 应用ToF-SIMS进行通量细胞成像，结合区域定量统计分析方法发现，PDS预处理后的HeLa细胞内铂累积量显著上升。

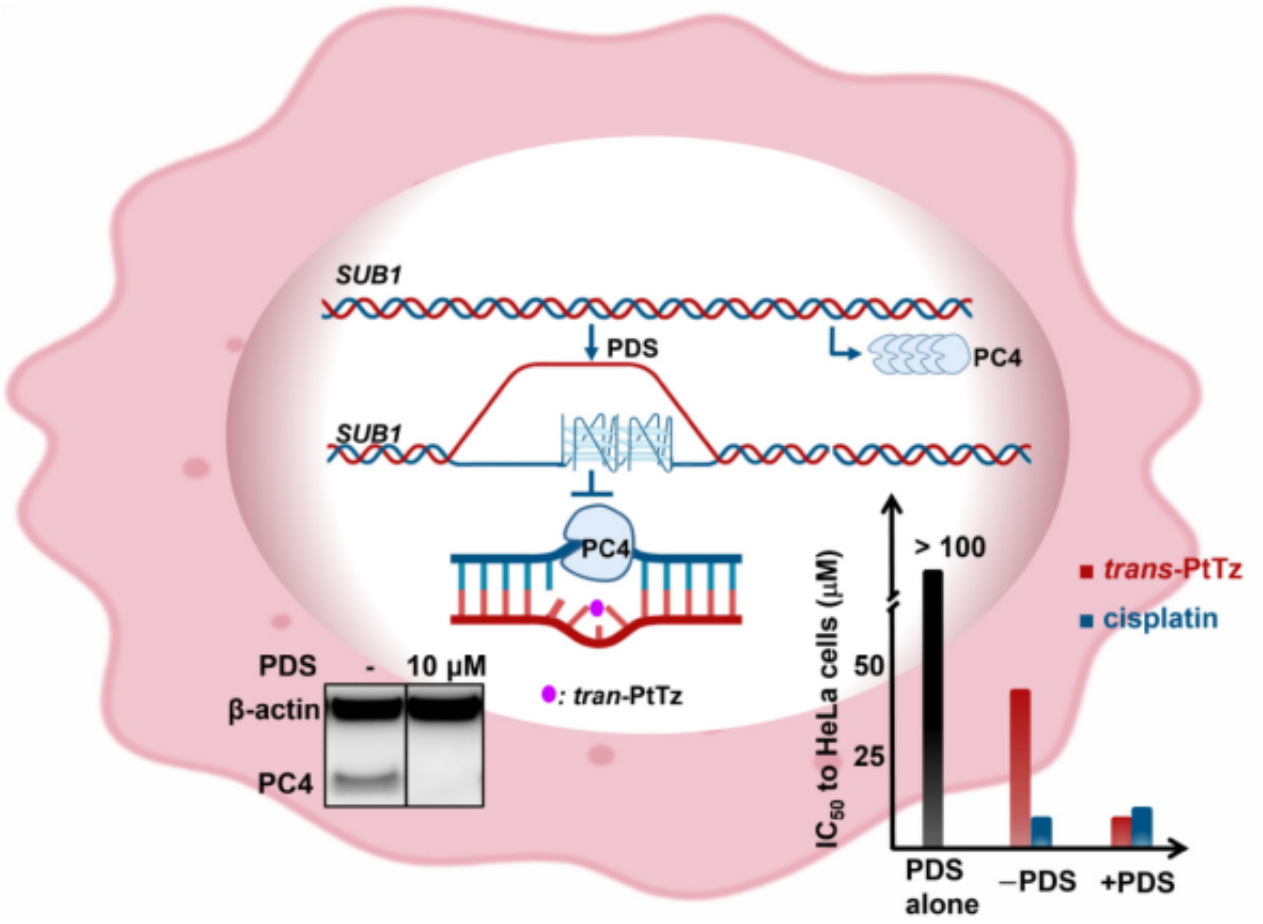


图2
PDS下调*trans*
-PtTz损伤DNA特异性结合蛋白PC4的表达，抑制DNA损伤的修复，显著增强反铂配合物的抗肿瘤活性。

研究团队单位：化学研究所

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发