

金属抗肿瘤药物和蛋白质的相互作用研究

近年来, 蛋白质作为金属抗癌药物的可能靶点受到越来越多的关注。我们应用自上而下与自下而上的高分辨质谱分析 (FT-ICR-HR-MS, ESI-TOF-MS) 比较研究了顺铂、光活性四价铂、金属有机钌等抗癌化合物与铜伴侣蛋白 Atox1、硫氧还蛋白 Trx、钙调蛋白、转铁蛋白、谷胱甘肽转移酶-pi (GST-pi) 等蛋白质的相互作用及其作用位点。我们研究发现转铁蛋白与顺铂结合后不能将铂释放入细胞内, 因此对顺铂活性有抑制作用; 相反, 转铁蛋白与两种钌类抗癌化合物的结合却有助于其在细胞内释放, 起到跨膜传输的作用。我们还在已有蛋白质稳定同位素标记方法基础上, 建立了多种用于研究金属配合物与蛋白质上特定氨基酸残基结合率的定量分析方法, 将顺铂、光活性四价铂和金属有机钌抗肿瘤化合物与 Trx、Atox1、COX17、GST-pi 等蛋白质的结合位点和结合率进行了解析和对比, 研究了不同金属配合物对蛋白质特定功能位点的影响, 首次阐明了还原性蛋白氧化损伤并导致细胞内 ROS 水平升高可能是光活性四价铂化合物抗肿瘤活性的作用机理。我们还发展和建立氢氘交换质谱分析新方法, 研究了铂基抗癌药物损伤 DNA 与特异性结合蛋白 HMGB1 的作用位点和结合方式。该系列研究为阐明铂、钌等金属抗癌化合物的作用靶点、分子作用机理以及毒副作用机制提供了重要依据。

Primary author: Dr 赵, 耀 (中国科学院化学研究所, 活体分析化学中科院重点实验室, 北京分子科学国家研究中心)

Co-author: Prof. 汪, 福意 (中国科学院化学研究所, 活体分析化学中科院重点实验室, 北京分子科学国家研究中心)

Presenter: Dr 赵, 耀 (中国科学院化学研究所, 活体分析化学中科院重点实验室, 北京分子科学国家研究中心)