

金属抗肿瘤药物相互作用组学研究

近年来, 本研究团队围绕“金属抗肿瘤药物/候选药物与生物靶分子相互作用及其生物学、药理学意义”这一前沿科学课题展开研究工作, 发展和建立基于质谱及质谱成像的药物相互作用组学研究新方法, 从分子和细胞两个层次研究金属抗肿瘤药物与生物靶分子的相互作用, 特别是药物与 DNA、蛋白质的作用位点, 进而诠释药物分子对生物靶分子结构和功能的调控作用。代表性研究成果包括:

1. 建立了一种纳米亲和探针-HPLC-MS 联用的蛋白质组学研究新方法, 研究了肿瘤细胞对铂基抗肿瘤药物损伤 DNA 的应答机制, 首次发现人源核蛋白阳性辅助因子 PC4 特异性结合反铂交联损伤 DNA, 在抗肿瘤活性反铂配合物的作用机制中起到重要作用;
2. 发展和建立了一种“自下而上”和“自上而下”相结合的质谱分析方法, 研究了铂基、钆基抗肿瘤候选药物与 DNA 的作用位点及其在 DNA 双链上的迁移机理, 发现 DNA 链上的胸腺嘧啶碱基在动力学上能与鸟嘌呤碱基竞争与钆的结合, 而光活性四价钆前药不仅能与四种碱基配位, 还能诱导碱基的氧化损伤。
3. 建立了“自下而上”的质谱分析方法, 研究了铂、钆基抗肿瘤药物与血清白蛋白、转铁蛋白和谷胱甘肽转移酶等的相互作用及作用位点, 发现铂基药物主要与蛋白表面的蛋氨酸残基配位, 而钆基化合物更倾向于与蛋白质表面的组氨酸残基结合, 为阐明铂基、钆基药物不同的抗肿瘤作用机理和毒副作用机制提供了实验依据。

Primary author: Prof. 汪, 福意 (中国科学院化学研究所, 中国科学院大学)

Co-author: 赵, 耀 (中国科学院化学研究所)

Presenter: Prof. 汪, 福意 (中国科学院化学研究所, 中国科学院大学)