



面向世界科技前沿, 面向国家重大需求, 面向国民经济主战场, 率先实现科学技术跨越发展, 率先建成国家创新人才高地, 率先建成国家高水平科技智库, 率先建设国际一流科研机构。

——中国科学院办院方针



官方微博



官方微信

首页 组织机构 科学研究 人才教育 学部与院士 资源条件 科学普及 党建与创新文化 信息公开 专题

搜索

首页 > 科研进展

## 科学家发现靶向铜离子伴侣蛋白调控剂的抗肿瘤作用机制

文章来源: 上海药物研究所 发布时间: 2015-11-10 【字号: 小 中 大】

我要分享

中国科学院上海药物研究所蒋华良课题组与芝加哥大学何川课题组、艾默里大学陈靖课题组多位研究人员组成合作团队, 综合采用理论模拟以及化学生物学和药理学实验验证策略, 首次发现了铜伴侣蛋白的小分子抑制剂。该抑制剂可同时靶向两种铜伴侣蛋白Atox1和CCS, 选择性调控铜离子转运, 从而选择性地抑制肿瘤细胞增殖, 且在多种动物实验中表现出良好的抗肿瘤活性。该研究成果于11月9日在线发表于Nature Chemistry 杂志。

铜是一种人体所必须的微量元素。然而, 铜离子水平的紊乱也会导致多种疾病。近年来, 体内铜调控机制研究已经成为肿瘤生物学研究的重要方向。相对正常细胞, 铜离子在肿瘤细胞中明显富集。临床研究发现, 癌症患者血浆中铜离子的浓度与肿瘤的恶化程度以及药物治疗的反应相关。通过铜离子螯合剂四硫钼酸盐(Tetrathiomolybdate, TM)减少体内铜离子的含量可以显著减缓肿瘤的血管生成, 抑制肿瘤生长。最近研究证实, 铜离子在介导BRAF信号通路、促进肿瘤细胞增殖中也具有重要作用。同样, 通过四硫钼酸盐降低细胞内铜离子水平也能抑制含有BRAF<sup>V600E</sup>突变的肿瘤细胞的增殖(Nature, doi:10.1038/nature13180)。种种证据都表明, 靶向铜离子调控和转运通路的药物研究可能成为抗肿瘤药物研发的新策略。

采用非选择性铜离子螯合剂(如四硫钼酸盐)是目前调控体内铜离子水平的唯一手段。然而, 在临床上使用铜离子螯合剂治疗其他铜离子紊乱相关疾病时发现, 铜离子螯合剂往往容易导致铜离子浓度过低, 从而产生严重的毒副作用。此外, 铜离子螯合剂还可能非特异性地螯合其他金属阳离子, 进一步产生其他毒副作用。因此, 亟需寻找一种调控体内铜离子浓度的方式, 实现能够安全、有效治疗肿瘤的作用。细胞内有多种铜离子伴侣蛋白负责铜离子在胞内的运输。现有研究发现, 铜离子伴侣蛋白Atox1和CCS在多种肿瘤组织中的表达明显高于正常组织。同时, Atox1和CCS也被发现在多种白血病细胞系以及白血病病人样本中高表达。这些信息显示了肿瘤细胞的生存可能依赖于这些铜离子伴侣蛋白。与金属螯合剂相比, 靶向铜离子伴侣蛋白可以更加特异、精细地调节胞内铜离子的浓度以及分布, 从而在实现治疗效果的同时减少毒副作用。

该研究团队采用基于结构的药物设计方法, 从化合物库中筛选出一批能结合于Atox1和CCS铜转运界面的化合物, 结合生物实验, 进行了深入的研究, 获得具有更强结合能力的化合物DC-AC50。后续一系列的生化实验以及细胞生物学实验证实, DC-AC50可以通过结合Atox1和CCS的铜转运界面, 阻断铜离子在细胞内的转运, 特异性地抑制了肿瘤细胞增殖而不影响正常体细胞的存活。作用机制研究表明, 该化合物通过干扰铜离子转运, 抑制以铜离子为辅因子的Cu/Zn超氧化物歧化酶SOD1的活性, 提高了肿瘤细胞内反应性氧化物(ROS)的水平, 并同时影响线粒体功能, 降低ATP的产生, 双管齐下, 阻断肿瘤细胞增殖。

在Chemical & Engineering News 报道中, 第一个铜转运途径无机分子抑制剂四硫钼酸盐(TM)的发明人——美国西北大学教授Thomas O' Halloran认为: 设计与铜调控过程有关抑制剂的挑战是不能影响铜在正常细胞中的功能。DC-AC50在阻断铜金属伴侣蛋白的功能时没有直接与铜作用。作为这类新型抑制剂的第一个成员, DC-AC50的发现为干预和攻克铜转运紊乱提供了新的途径。

该研究不仅为肿瘤的靶向治疗提供了高效、低毒的先导化合物, 为抗肿瘤研究开辟了全新的领域, 同时也为铜离子在生物体内的化学调控机制研究奠定了坚实的基础。该论文的第一作者为王晶、罗成、山长亮和Qiancheng You, 通讯作者为何川、蒋华良和陈靖。该研究工作申请美国专利并获批准, 该研究工作得到了科技部药靶发现与药物分子设计“863”计划课题、国家自然科学基金、中国科学院专项和美国NIH的资助。

文章链接

### 热点新闻

中科院与广东省签署合作协议 ...

白春礼在第十三届健康与发展中山论坛上...

中科院江西产业技术创新与育成中心揭牌

中科院西安科学园暨西安科学城开工建设

中科院与香港特区政府签署备忘录

中科院2018年第三季度两类亮点工作筛选结...

### 视频推荐

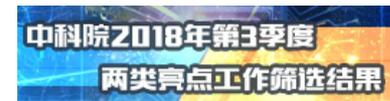


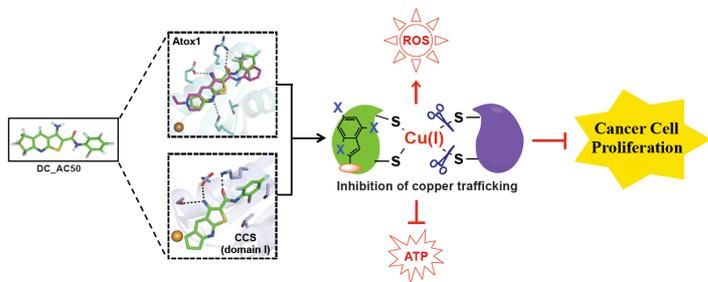
【新闻联播】“先行行动”计划领跑科技体制改革



【时代楷模发布厅】王逸平先进事迹

### 专题推荐





铜伴侣蛋白调控剂抗肿瘤作用机制

(责任编辑: 叶瑞优)



© 1996 - 2018 中国科学院 版权所有 京ICP备05002857号 京公网安备110402500047号 联系我们  
地址: 北京市三里河路52号 邮编: 100864