

抗癌药物顺铂与 DNA 的作用

顺铂(cisplatin)是临床上广泛应用的一种抗癌药物,对多种恶性肿瘤有治疗作用.它含有一个铂原子、两个氯原子和两个氨分子,是一种无机络合物,结构非常简单.但它的抗癌作用机制还没有被完全研究清楚.通常认为顺铂是通过与癌细胞中的 DNA 结合,形成链内、链间连结,影响 DNA 的功能,干扰 DNA 复制、转录等,从而消灭肿瘤.

我们利用原子力显微镜(AFM)和磁镊研究了经顺铂处理后的 DNA 单分子结构、力学性质以及凝聚.发现在低浓度顺铂作用下,DNA 变得比自然状态下更为柔软,DNA 的驻留长度(persistence length)从大约 52nm 急剧减小为大约 15nm.在高浓度顺铂情况下,我们发现了 DNA 的成环和凝聚现象.根据实验结果,我们提出顺铂导致的 DNA 凝聚现象是分层次进行的:第一步,顺铂双臂加合物(di-adduct)导致 DNA 局部弯折形变;第二步,通过较远的交联形成 DNA 微环(大小约 20nm);第三步,通过更远的交联形成大的 DNA 聚集体;最后,DNA 分子凝聚成紧密的小球团.从第二步开始,顺铂单臂加合物(mono-adduct)起重要作用.我们提出一个顺铂导致的 DNA 变软(softening)–成环(looping)–缩短(shortening)–凝聚(condensing)模型(简称为 SLSC 模型)来解释观察到的顺铂对 DNA 分子结构的影响过程.我们认为通过远程交联使 DNA 形成小环结构是铂类抗癌药物(顺铂、卡铂、奥沙利铂等)作用的重要特征.更详细的介绍见本期研究快讯“用单分子技术研究抗癌药物顺铂对 DNA 结构的影响”.

(中国科学院物理研究所 王鹏业)