



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

上海药物所等在体内谷胱甘肽动态平衡与肝癌耐药研究方面取得进展

文章来源: 上海药物研究所 发布时间: 2017-10-31 【字号: 小 中 大】

我要分享

肿瘤耐药是导致肿瘤治疗效果差、预后不良的重要因素, 是肿瘤治疗中亟待解决的严峻问题之一。造成肿瘤耐药的机制较为复杂, 研究表明, 肿瘤组织中高水平的还原性谷胱甘肽 (GSH) 是造成抗肿瘤药物耐药的重要原因。

科研人员在研究中发现, 谷胱甘肽可以通过中和化疗产生的氧化应激, 修复DNA损伤, 参与化疗药物的外排等机制造成耐药; 但同时又可在厄洛替尼治疗非小细胞肺癌过程中, 发现耐药性的获得与肿瘤细胞中低水平的谷胱甘肽密切相关。上述矛盾性的结论提示, 有必要系统性研究谷胱甘肽在肿瘤耐药中的作用及机制。

10月4日, 英国皇家化学会 (RSC) 化学类综合刊物《化学科学》发表了上海药物所研究员李佳、臧奕与浙江大学药学院副教授李新合作的有关高灵敏度小分子探针研究体内GSH动态平衡与肝癌耐药的最新科研成果。

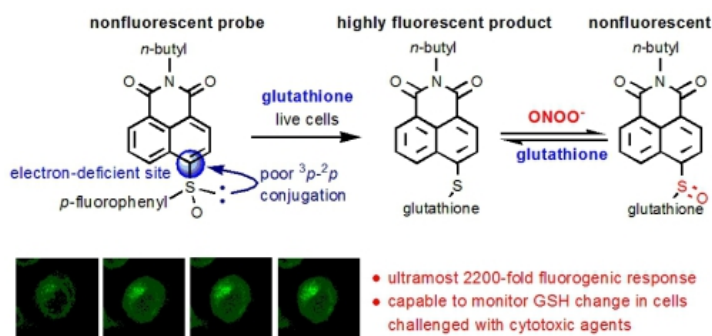
基于缺电子C2P-S3P易于接受亲核进攻的化学原理, 研究合作团队构建了小规模探针库, 并从中筛选出对谷胱甘肽具有较好响应灵敏性特异性的荧光探针Na-8。在体外分子测试中, 科研人员发现Na-8与GSH特异性结合, 并产生将近2200倍的荧光反应。在细胞成像实验中, 发现Na-8能敏感地指示细胞中内源性GSH含量, 其效果远好于市售的GSH染料monochlorobimane。

前期研究发现, 肝癌细胞HepG2和正常肝细胞L02相比对多柔比星相对耐药, 且高GSH含量在其中发挥作用。因此, Na-8被应用于监测细胞应答过程中GSH含量的动态变化。科研人员发现, 与正常肝细胞相比, 肝癌细胞长期处于高氧化应激状态, 迫使细胞适应性地产生产高含量GSH, 从而提高细胞应答多柔比星快速诱导的氧化应激能力。因此, 该研究工作通过高灵敏度的小分子探针指示胞内GSH含量的动态变化, 证实肝癌细胞中高GSH含量是促进肝癌细胞耐药的机制之一。

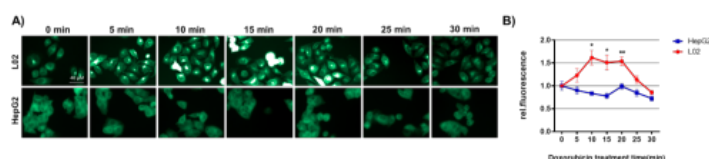
此外, 科研人员发现, Na-8与GSH结合产生的不可逆的荧光产物在体外能被过氧亚硝酸盐 (ONOO⁻) 淬灭, 并再次与GSH结合产生荧光, 这一可逆反应在细胞中亦被证实可行。这一生物型可逆的探针设计亦为新型小分子探针的设计提供新思路。

该研究工作获得了国家自然科学基金、浙江省自然科学基金以及上海市科学技术委员会等的资助。

论文链接



荧光探针Na-8的设计思路与分子作用机制



Na-8检测Doxorubicin应激时细胞内GSH动态变化

热点新闻

国科大举行2018级新生开学典礼

中科院召开党建工作推进会
驻中科院纪检监察组发送中秋国庆期间廉...
中科院党组学习贯彻习近平总书记在全国...
中科院党组学习研讨药物研发和集成电路...
中国科大举行2018级本科生开学典礼

视频推荐



【新闻联播】“率先行动”计划 领跑科技体制改革



【新闻直播间】研究成果在《自然》杂志上发表: 我国随机数实验研究获重大突破

专题推荐





© 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