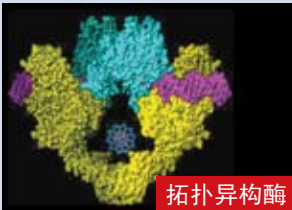


拓扑异构酶诱导

癌细胞 机制初探

凋亡



拓扑异构酶

关于特异性针对拓扑异构酶类药物是如何诱导肿瘤细胞凋亡的这个问题，已经有两项工作专门针对此课题进行了深入探讨。拓扑异构酶是一种在DNA复制时参与解除拓扑螺旋结构的酶类，针对该酶的药物往往是有效的抗癌药物，但这些药物的作用机制目前尚不明确。

Baxter和Diffley研究了酿酒酵母中唯一的II型拓扑异构酶——Top2突变体的功能。结果发现，去除Top2运输域形成的top2-td突变体，会导致DNA合成（S期）后期共价闭合连环二聚体的形成，这说明Top2是酿酒酵母中唯一一个负责解旋的拓扑异构酶。有意思的是，尽管DNA在有丝分裂时发生错误分离，并导致在随后G1期中细胞内DNA含量异常，但是细胞周期并没有因此而改变。同时他们发现，DNA损伤应答（DDR）的信号传导标志——Rad53磷酸化直到有丝分裂晚期才出现并依赖于胞质分裂，这表明在缺少Top2后，当两个子核开始分离时，发生了致死性的DNA损伤。作为对照，研究人员通过延缓有丝分裂过程，显著抑制了Top2-td细胞的死亡率。

接下来，Baxter和Diffley构建了一种Top2催化无效突变体——Top2Y-F的表达并对其功能进行了研究。奇怪的是，Top2Y-F的表达启动了有丝分裂起始之前的一个复制依赖性的关卡滞留，这样DNA复制无法顺利完成，由此产生的含有缺口的超链分子将可能启动DNA损伤应答。因此，能够影响拓扑异构酶相关功能的药物，例如，抑制剂icrf-193和“毒性药物”——如抑制DNA合成后期酶促反应的阿霉素，则能够以不同的方式造成细胞死亡。

Burgess等人以II型拓扑异构酶TOP2 α 为对象进行了一项研究，用来寻找阿霉素耐药的遗传性状。他们设计了一个作用于E μ -Myc小鼠淋巴瘤

细胞中“cancer 1000”基因的短发夹RNA（shRNA），并发现Trp53、Chek2和Top2 α 的下调导致了细胞的阿霉素耐药性。

接下来，他们将注射有Top2 α sh RNA的E μ -Myc;Arf^{-/-}淋巴瘤细胞进行了小鼠异体移植实验，并发现给予最大耐受剂量阿霉素的荷瘤鼠中，无瘤生存数和总生存数均有所下降，这表明Top2 α 下调也有助于体内阿霉素耐药。鉴于阿霉素是一种Top2 α 毒药而非抑制剂，下调Top2 α 无法模拟阿霉素的药物疗效。他们发现，Top2 α 丢失并不影响细胞存活及增殖。与Baxter和Diffley的发现相一致的是，Burgess等人也发现，DDR没有被强烈地激活，提示依赖于DDR的细胞凋亡启动也许能够解释阿霉素的杀伤作用。那么，这是不是拓扑异构酶药物的共同特点呢？喜树碱是针对I型拓扑异构酶Top1起作用的药物，研究者们发现，敲除E μ -myc;Arf^{-/-}淋巴瘤细胞和人类淋巴瘤细胞中的Top1基因会造成体外培养细胞和移植肿瘤对喜树碱和伊立替康（另一种I型拓扑异构酶毒药）的耐药，从而导致无瘤存活率的下降。最终观察发现，体内治疗产生药物耐受后，拓扑异构酶的表达水平产生了自发性变化。

研究人员预测，此结果将有助于研发一类改进的拓扑异构酶药物并改善可能产生持久应答反应的患者的临床诊断。

原文检索：www.signaling-gateway.org/

 Kitty/编译