

# 羟喜树碱结合肽的结合作用分析\*

★ 朱威\*\* 张莲芬 雷捷勇 金坚\*\*\* (江南大学医药学院分子药理学研究室, 江南大学工业生物技术教育部重点实验室 无锡 214122)

**摘要:**目的:对羟喜树碱结合肽进行结合作用分析,为进一步研究阐明羟喜树碱的抗癌机制、耐药机制以及毒理机制提供帮助。方法:使用生物信息学软件对羟喜树碱结合肽序列进行比对分析,寻找羟喜树碱结合肽同源保守性模式,对羟喜树碱结合肽进行结合作用分析。结果:羟喜树碱结合肽原始序列的保守性模式为 xxxxxLxPxxxx。其中 L、P 皆为疏水脂肪族氨基酸。依据氨基酸可以分为疏水脂肪族氨基酸、疏水芳香族氨基酸、极性带电氨基酸和极性不带电氨基酸的原则,分别以 G、F、R、N 四个符号来代表四大类氨基酸,对羟喜树碱结合肽原始序列进行了简并转换,羟喜树碱结合肽简并序列的保守性模式为 xGxxGGGNxGGx。结论:预测羟喜树碱结合肽可能通过形成疏水口袋区与羟喜树碱发生相互作用,而疏水口袋中的易形成氢键的极性不带电氨基酸则可能与羟喜树碱形成氢键,进一步稳定加强其相互作用。

**关键词:**羟喜树碱;结合肽;保守性模式

中图分类号:TQ 464.4 文献标识码:A

## To search for homologous sequence mode of 10-Hydroxyl camptothecine binding peptides

ZHU Wei, ZHANG Lian-fen, LEI Jian-yong, JIN Jian

Molecular Pharmacological Laboratory, Medical Institute of Southern Yangtze University, Wuxi 214122

**Abstract:** Object: To search for homologous sequence mode of 10-Hydroxyl camptothecine (HCPT) binding peptides and their binding mechanism, so as to offer help with researches on decoding the anticancer mechanism of HCPT, the mechanism underlying resistance to HCPT and the mechanism of its side effects. Method: The homologous sequence mode and binding effects of HCPT binding peptides were analyzed by bioinformatical software. Result: The homologous sequence mode of original HCPT binding peptides was identified as xxxxxLxPxxxx while the homologous sequence mode of degeneracy HCPT binding peptides was identified as xGxxGGGNxGGx by sequence alignment analysis. The homologous sequence mode of HCPT binding peptides consisted of hydrophobic amino acid residues. Conclusion: The HCPT binding peptides might form hydrophobic pockets to interact with HCPT and uncharged polar amino acid residues within the hydrophobic pockets would enhance the binding effects between HCPT and HCPT binding peptides by forming hydrogen bonds with HCPT.

**Key Words:** 10-Hydroxyl Camptothecine; Binding peptides; Homologous sequence mode

### 1 研究背景与意义

羟喜树碱(10-Hydroxyl camptothecine, HCPT)是我国天然药物宝库中的一颗耀眼的希望之星。中国科学院上海药物研究所从 20 世纪 60 年代末期开始起从我国特有山茱萸目珙桐科植物喜树(Camptotheca acuminata Decaisne)树皮、树枝、树叶以及果实等大量原料中提取了多种成分进行抗癌活性实验,

发现羟喜树碱的抗癌活性最高而毒副作用少<sup>[1]</sup>。羟喜树碱同型药物拓扑特康已被美国 FDA 批准用于包括直肠癌、结肠癌、卵巢癌、小细胞肺癌以及骨髓恶性肿瘤等多种癌症的临床治疗<sup>[2]</sup>。但羟喜树碱的抗癌机制、耐药机制以及毒理机制还有待于进一步的研究深入阐明。

### 2 研究材料与方法

\* 基金项目:江苏省卫生厅科研资金资助课题(H200625)

\*\* 作者简介:朱威(1984-),男,硕士研究生,研究方向:分子药理、生物信息。Tel:13570525127;E-mail:erving118@126.com

\*\*\* 通讯作者:金坚,(1960-),男,教授,博士生导师,长期从事分子药理学研究。Tel:0510-85918220;E-mail:Jinjian31@126.com

本研究依据本课题组前阶段噬菌体展示实验所得的14条羟喜树碱结合肽序列<sup>[3]</sup>(如表1所示),使用Vector NTI Advance9软件(Invitrogen公司)的AlignX程序模块对羟喜树碱结合肽序列进行比对分析,寻找羟喜树碱结合肽原始序列的同源保守性模式。

表1 羟喜树碱结合肽序列

编号	羟喜树碱结合肽序列	编号	羟喜树碱结合肽序列
1	SGHQLLLKMPN	8	HAAMPQAISV
2	SPYPSWSTPAGR	9	SYLAPASRTYVT
3	SNTSAVPQSRSS	10	DPFPQRVNYLKR
4	LLADTTHHRPWT	11	HPSHMAMDRSQP
5	TAPLPNTLNSRL	12	VITENTHPPRSP
6	QSNHPWMGPALL	13	DTSSLMPTNALP
7	SLDSMSPQWHAD	14	HPTLPNKPALPH

依据氨基酸可以分为疏水脂肪族氨基酸、疏水芳香族氨基酸、极性带电氨基酸和极性不带电氨基酸的原则,分别以G、F、R、N四个符号来代表四大类氨基酸,对羟喜树碱结合肽原始序列进行了简并转换,使用Vector NTI Advance9软件的AlignX程序模块对其进行比对分析,寻找羟喜树碱结合肽简并序列的同源保守性模式。

### 3 研究结果与讨论

经过Vector NTI Advance9软件的比对分析,羟喜树碱结合肽原始序列的保守性序列为xxxxLx-Pxxxx(如图1所示)。其中L和P皆为疏水脂肪族氨基酸。

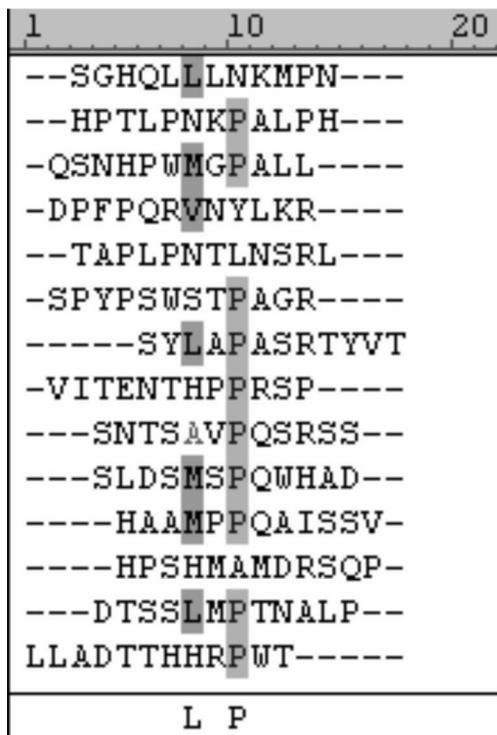


图1 羟喜树碱结合肽同源序列分析

Fig. 1 Analysis of the homologous sequence of HCPT binding peptides

通过Vector NTI Advance9软件的比对分析,经过简并的羟喜树碱结合肽的保守性序列为xGxxGGNxGGx,即为主要由多个疏水脂肪族氨基酸组成、并带有一个极性不带电氨基酸的模式(如图2所示)。羟喜树碱结合肽的原始序列保守性模式与其简并序列保守性模式相符合。依据羟喜树碱结合肽的保守性序列模式,预测羟喜树碱结合肽可能通过形成疏水口袋区与羟喜树碱发生相互作用,而疏水口袋中的易形成氢键的极性不带电氨基酸则可能与羟喜树碱形成氢键,进一步稳定加强其相互作用。

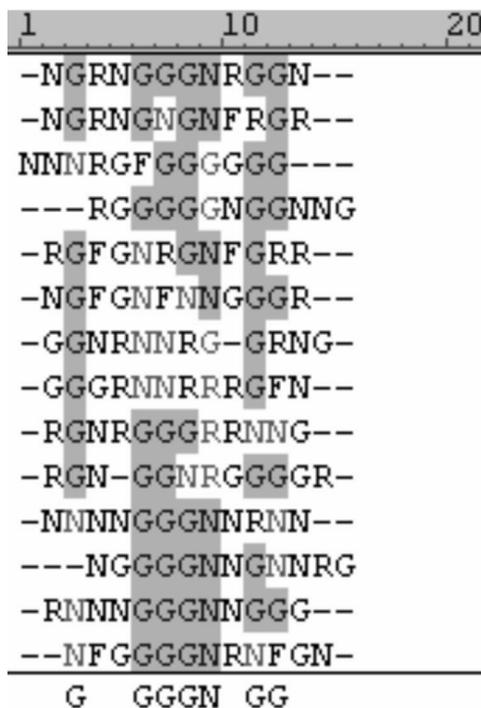


图2 简并羟喜树碱结合肽同源序列分析

Fig. 2 Analysis of the homologous sequence of degeneracy HCPT binding peptides

本研究探讨了羟喜树碱结合肽的同源保守性序列模式,预测分析了羟喜树碱结合肽的结合作用模式,为进一步研究阐明HCPT的抗癌靶点蛋白、耐药蛋白以及毒理作用蛋白提供了参考,为HCPT的进一步药物活性改造以及抗癌新药的研发提供了帮助,并为药物理化设计积累了数据。

### 参考文献

[1]中国科学院上海药物研究所. 10-羟喜树碱抗癌作用的研究[J]. 中华医学杂志, 1978, 10: 598.  
 [2] Rasheed ZA, Rubin EH. Mechanisms of resistance to topoisomerase I-targeting drugs[J]. Oncogene, 2003, 22: 7 296 - 7 304.  
 [3] 朱威, 张莲芬, 雷健勇, 等. 羟喜树碱结合肽的研究[J]. 生物技术通报, 2009, 1. (已接收).

(收稿日期: 2008-12-15)