•研究论文•

表柔比星--铜体系与 DNA 作用的光谱和电化学法研究

席小莉 杨曼曼 杨频*

(山西大学分子科学研究所化学生物学与分子工程教育部重点实验室 太原 030006)

摘要 表柔比星是临床上广泛用于治疗增殖很快的肿瘤. 应用紫外、荧光、黏度、循环伏安等方法研究了表柔比星及 表柔比星-Cu²⁺体系与 DNA 的作用. 结果发现: 在 pH=7.4 时, 表柔比星可与 Cu²⁺形成稳定体系. 加入 DNA 后表柔比 星-Cu²⁺体系的紫外吸收明显降低; Scatchard 图表明表柔比星-Cu²⁺体系对溴化乙锭(EB)与 DNA 的结合为竞争性抑制; 同时此体系可使 DNA-EB 体系荧光偏振度增大; 使 DNA 的热变性温度(*t*_m)上升; 黏度增大; 循环伏安法表明 DNA 的加 入使得表柔比星及表柔比星-Cu²⁺体系的式量电位正移; 凝胶电泳表明表柔比星-Cu²⁺体系对 pBR322 DNA 有非常好的 水解切割活性. 综合以上结果得出: 表柔比星及表柔比星-Cu²⁺体系与 DNA 之间均为嵌插作用; 表柔比星-Cu²⁺体系具 有更好的水解切割活性. 这些结果可为合理改善药效、降低抗癌药物毒性和设计新药提供依据. **关键词** 表柔比星-Cu²⁺体系; CT DNA; Scatchard 图

Study on the Interaction between Epirubicin-Cu System and DNA by Spectroscopic and Electrochemical Methods

XI, Xiao-Li YANG, Man-Man YANG, Pin*

(Key Laboratory of Chemical Biology and Molecular Engineering of Ministry of Education, Institute of Molecular Science, Shanxi University, Taiyuan 030006)

Abstract The interaction of epirubicin-Cu system with calf thymus DNA has been investigated using UV spectra, fluorescent spectra, viscosity, cyclic voltammetry, *etc.* Hypochromism was observed in the UV spectra of the system in the presence of the DNA. The Scatchard plots showed competitive inhibition aganist ethidium bromide (EB) binding to DNA. The relative viscosity and thermal deformation temperature of DNA increased with addition of the epirubicin-Cu system. The fluorescence polarization of the DNA-EB system increased with addition of the epirubicin-Cu system. Determination of cyclic voltammetry showed that the DNA made the epirubicin-Cu formal potential positively shift. Then the interaction of the epirubicin-Cu system with pBR322 DNA was studied by the method of gel electrophoresis. The result showed that the epirubicin-Cu system could cleave pBR322 DNA very effectively. So it can be concluded that the binding mode of the epirubicin-Cu system with CT DNA belongs to intercalation action.

Keywords epirubicin-Cu system; calf thymus DNA; Scatchard plot

新型抗癌症药剂的开发和抗癌机理研究,一直是人 们争相研究的前沿课题^[1~5].而许多治疗癌症的药物大 都是以 DNA 为靶分子来设计的^[6,7].全面了解与掌握活 性小分子和 DNA 的作用,对药物的设计具有指导作用.

表柔比星是一种新的葱环类抗生素,具有广谱抗肿瘤活性.细胞培养研究表明,该药可迅速透入细胞,进入细胞核,抑制核酸的合成和有丝分裂,常用于治疗 L1210 和 P388 白血病、肉瘤 SA180(团块性,腹水型)、淋巴瘤、

^{*} E-mail: yangpin@sxu.edu.cn

Received June 13, 2007; revised October 23, 2007; accepted February 1, 2008. 国家自然科学基金(No. 20601018)资助项目.

乳腺癌、卵巢癌、胃癌、黑色素瘤 B16、路易斯肺癌以 及结肠癌 38 等. 尽管已知其靶分子是核酸, 但药物表柔 比星与核酸的作用机理尚鲜见报道. 本文应用光谱法等 手段研究了表柔比星及表柔比星-Cu²⁺体系与小牛胸腺 DNA 的作用, 首次发现生命金属铜与表柔比星形成的 稳定体系能够与 DNA 发生作用, 引起一系列性质变化.

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

Hewlett-Packard 8453 型紫外分光光度计; Perkin-Elmer LS-50B 型荧光光谱仪; Ubbelodhe 黏度计; CHI660 电化学工作站; BECKMANΦ50 pH 计.小牛胸腺 DNA(华 美生物工程公司), 溶液纯度以 A260 nm/A280 nm>1.8 衡量, 浓度以 260 nm 处的吸光度来确定(ε=6600 L•mol⁻¹• cm⁻¹), 于4℃冰箱保存备用; 缓冲液由 0.1 mol•L⁻¹ Tris 溶液和 0.1 mol·L⁻¹ 盐酸配制(pH=7.2); 溴化乙啶 (EB)(舒伯韦公司); 盐酸表柔比星(Epirubicin, Scheme 1) 由济南富创医药科技有限公司提供纯品(含量≥99%), 其化学学名为(7S:9S)-9-羟乙酰基-4-甲氧基-7,8,9,10-四 氢-6,7,9,11-四羟基-7-O-(2,3,6-三去氧-3-氨基-a-L-阿拉 伯吡喃糖基)-5,12-萘二酮盐酸盐; pBR322 DNA 购自宝生 物工程(大连)有限公司, pBR322 DNA 为应用最广的质粒 DNA, 是分子克隆技术中的重要载体, 呈共价闭合环状 超螺旋状态,长度为4363 bp,分子量为2.88×10⁶道尔顿. 本次实验所用 pBR322 DNA 纯度符合两个要求: (1)含 70% 以上的双链 Covalently closed circular form I (RFI); (2) 在 TE Buffer (pH 8.0)条件下, A260 nm/A280 nm ≥1.8. 其他试 剂均为国产分析纯试剂.



1.2 表柔比星-Cu²⁺体系的吸收光谱特征

1.2.1 表柔比星-Cu²⁺体系的制备及其吸收光谱

将 CuCl₂ 和药物表柔比星(Epirubicin)分别配成 1×10⁻⁴ mol•L⁻¹的溶液,然后将表柔比星溶液逐滴滴加 入 CuCl₂ 溶液中,在一定酸度及波长条件下,测定溶液 的吸光度.将所得吸光度对[R]/[M] (R:表柔比星, M: 金属离子)作图.当药物的量较小时,金属离子没有被完 全配合. 当金属离子被配合后, 这时药物的量再增多吸 光度也不会增大. 运用外推法得一交点, 从交点向横坐 标作垂线, 对应的[R]/[M]比值就是表柔比星铜体系的 配合比 *n*.

1.2.2 表柔比星及表柔比星-Cu²⁺体系与 DNA 的吸收 光谱

以缓冲溶液作为空白对照液,样品池分别为表柔比 星和表柔比星-Cu²⁺,浓度 *c* 均固定为 15 μ mol•L⁻¹,然后 向此样品池中逐次加入 DNA 溶液,使得 *c*_{DNA}/*c*_{Epirubicin}= *c*_{DNA}/*c*_{Epirubicin}-Cu²⁺=0,0.1,0.3,0.5,0.7,0.9,1.1. 在室温下 反应 30 min 后,进行紫外扫描.

1.3 Scatchard 图及荧光偏振度

在荧光测定中,固定 DNA 浓度为 2.5 μ mol·L⁻¹,分 别逐次滴加表柔比星和表柔比星-Cu²⁺体系,使得 $c_{Epirubicin}/c_{DNA} = c_{Epirubicin-Cu²⁺}/c_{DNA} = 0, 0.25, 0.5, 1.0. 室温$ $下反应 30 min 后,再将 100 <math>\mu$ g/mL EB 溶液分别加入上述 表柔比星-Cu²⁺体系,激发波长 520 nm,狭缝 Ex=Em= 6 nm,测定其荧光发射谱.数据按 Scatchard 方程^[8]处理, 以 r/c 对 r 作图(r 是与 DNA 分子中每个核苷酸成键的 EB 分子数, c 是游离 EB 的浓度).

在荧光偏振度测定中,固定 EB-DNA 浓度为 2.5 μ mol·L⁻¹,分别逐次滴加表柔比星和表柔比星-Cu²⁺体 系,使得 $c_{Epirubicin}/c_{EB-DNA} = c_{Epirubicin-Cu²⁺/c_{EB-DNA}} = 0, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27. 室温下反应 30 min 后,利用荧光仪的偏振功能,取激发波长 520 nm,狭缝 Ex=Em= 6 nm,测定其荧光发射谱.数据按下式计算^[9]:$

$$P = (F_{\rm VV} - F_{\rm VH}G)/(F_{\rm VV} + F_{\rm VH}G) \qquad G = F_{\rm HV}/F_{\rm HH}$$

式中, P为偏振度, F_{vv}和 F_{vH}分别为垂直偏振光激发下的垂直偏振发射光强度和水平偏振发射光强度; F_{Hv}和 F_{HH}分别为水平偏振光激发下的垂直偏振发射光强度和 水平偏振发射光强度.

1.4 热变性研究

配 制 DNA-EB 溶 液 ($c_{\text{DNA}}/c_{\text{EB}} = 20$), DNA-EB-Epirubicin ($c_{\text{DNA}}/c_{\text{EB}} = 20$, $c_{\text{EB}} = c_{\text{Epirubicin}}$)及 DNA-EB-(Epirubicin-Cu²⁺) ($c_{\text{DNA}}/c_{\text{EB}} = 20$, $c_{\text{EB}} = c_{\text{Epirubicin-Cu}^{2+}}$)溶液, 在不同温度下测其荧光强度.

1.5 黏度测定

固定小牛胸腺 DNA 浓度为 1 mmol•L⁻¹, 依次增大表 柔比星- Cu²⁺体系浓度, 温度恒定在(28±0.1) ℃, 反应 30 min 后, 进行测量. 以(η/η_0)^{1/3} 对表柔比星-Cu²⁺体系浓度 作图. η 代表 DNA 在表柔比星-Cu²⁺体系中的黏度, η_0 代表 DNA 单独存在时的黏度.

1.6 电化学行为研究

将玻碳电极分别用金相砂纸和 0.05 µm Al₂O₃ 悬浊液

抛光至镜面, 然后依次用 6 mol•L⁻¹丙酮和二次蒸馏水超 声洗净. 支持电解质为 50 mmol•L⁻¹ NaCl, 5 mmol•L⁻¹ Tris (pH=7.2); 扫描速度: 100 mV•s⁻¹; 玻碳电极为工作 电极, 饱和甘汞电极为参比电极, 铂电极为辅助电极.

1.7 表柔比星-Cu²⁺体系与质粒 pBR322 DNA 作用的电 泳实验

在 20 µL 5 mmol/L Tris-HCl (pH 7.40, 5 mmol/L NaCl)缓冲液中,加入一定体积(即得到不同浓度)的表柔 比星、表柔比星-Cu²⁺和 pBR322 DNA 溶液,混匀,然后 在 37 ℃恒温水浴中恒温 4 h,通过加入 EDTA 和溴酚蓝 终止反应. 然后应用琼脂糖凝胶电泳分析结果,从中选 出表柔比星-Cu²⁺浓度为 1.0×10⁻⁵ mol•L⁻¹ 做时间梯度 实验,体系恒温时间分别为 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h. 然后应用琼脂糖凝胶电泳分析结果,选出 4 h 为合适时 间,做羟基自由基清除剂实验.

2 结果与讨论

2.1 吸收光谱研究

我们发现在 pH=7.4 时 Cu²⁺可与表柔比星形成 2: 5 的稳定体系(以下简写为 Epirubicin-Cu system);同时 采用连续变化法作对照,测定了此体系的表观摩尔吸光 系数,表观稳定常数及组成比,其具体数据见表1,可见 两者都支持 Cu²⁺和表柔比星可形成 2:5 的稳定体系; 进而我们应用分子模拟优化得到如图 1 示出的配位形 式.

表1 表柔比星铜体系的有关参数 **Table 1** The parameter of Epirubicin metal system

	Apparent molar absorptivity $\varepsilon/(10^4 \text{ cm}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{L})$	Apparent stability constant $K/(10^9 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1})$	n(metal) : n(ligand)
Epirubicin- Cu system (pH=7.4)	3.32 ± 0.02	1.16±0.01	2:5
		att	



Figure 1 The optimized structure of the Epirubicin- Cu^{2+} system

图2中曲线1为表柔比星及表柔比星-Cu²⁺的紫外吸 收光谱,曲线2~7为它们中加入DNA后的紫外吸收光 谱,由图可见当加入DNA后表柔比星及表柔比星-Cu²⁺ 的最大吸收峰强度减小,且表柔比星-Cu²⁺的最大吸收 峰强度减小明显.根据文献报道^[10~12],当小分子以嵌入 方式结合于CT-DNA双螺旋碱基对之间时,其吸收光谱 表现出减色效应;当小分子以静电方式结合于CT-DNA 时,其吸收光谱表现出增色效应;因此,此时及表柔比 星-Cu²⁺与CT-DNA之间的相互作用应以嵌入方式为主.



图 2 表柔比星及表柔比星-Cu²⁺与 DNA 的紫外吸收谱 **Figure 2** UV absorption spectra of epirubicin and epirubicin-Cu²⁺ with increasing concentration of DNA (a) epirubicin, (b) epirubicin-Cu²⁺. c_{DNA}/c_{Epirubicin}=0 (1), 0.1 (2), 0.3 (3), 0.5

(a) epitubicii, (b) epitubicii-Cu $\cdot c_{DNA}/c_{Epirubicii} = 0$ (1), 0.1 (2), 0.3 (3), 0.3 (4), 0.7 (5), 0.9 (6), 1.1 (7). Arrow shows that the absorbance changes with increasing DNA concentration.

2.2 Scatchard 图及荧光偏振度研究

2.2.1 表柔比星-Cu²⁺及表柔比星对 DNA-EB 抑制作用 类型分析

利用表柔比星-Cu²⁺体系存在下 DNA 与 EB 作用的 Scatchard 图可判别表柔比星-Cu²⁺体系的作用方式^[8].

如图 3, 在不同浓度的表柔比星-Cu²⁺体系存在下, Scatchard 图是几条不平行的线. 表明随着表柔比星-Cu²⁺ 体系浓度的增大, DNA 与 EB 的结合常数发生变化, 证 明表柔比星-Cu²⁺体系与 EB 在 DNA 上的结合位点存在 竞争.

2.2.2 表柔比星-Cu²⁺及表柔比星对 DNA-EB 体系荧光 偏振度的影响

偏振荧光强度与分子转动的速度成反比, 复合物分



图 3 不同浓度的表柔比星-Cu²⁺体系存在下 DNA 与 EB 作用的 Scatchard 图

Figure 3 The fluorescence Scatchard plots of DNA and EB with the different concentration of epirubicin- Cu^{2+}

(a) [epirubicin]/[DNA]=0, 0.25, 0.5, 1.0, respectively from up to down; (b) [epirubicin-Cu²⁺]/[DNA]=0, 0.25, 0.5, 1.0, respectively from up to down. [DNA]= $2.5 \ \mu$ mol•L⁻¹

子量大,旋转慢,偏振荧光强;游离标记抗原的分子量 小,偏振荧光弱.在粘度小的溶剂(如水)中,由于小分子 旋转扩散很快,其荧光偏振一般很小.而当小分子荧光 体嵌入到 DNA 的碱基对中时,其转动受阻,导致小分子 转动速度变慢,因而荧光偏振会随之变大^[13].由图4可看 出表柔比星及表柔比星-Cu²⁺体系加入到DNA-EB 体系中 时,*P* 值上升,这是由于表柔比星及表柔比星-Cu²⁺体系和 EB 竞争,使得少量 EB 从 DNA 分子中游离出来,从而 使 *P* 值上升.

2.3 CT-DNA 的热变性实验

通过测定 DNA 的热变性温度(t_m)可以区分表柔比星 及表柔比星-Cu²⁺体系与 DNA 的作用模式(嵌插, 外部键 合). 若它们与 DNA 发生插入反应, 将稳定 DNA 的双链 结构, 并使 t_m 急剧上升; 若它们仅与 DNA 发生外部键合 时,则 t_m 上升幅度较小或不上升^[14]. 在本实验条件下, DNA 的 t_m 为 84 ℃. 当 DNA 与表柔比星作用后, 其 t_m 为 86 ℃; 当 DNA 与表柔比星-Cu²⁺体系作用后, 其 t_m 为 88 ℃. 这表明表柔比星-Cu²⁺体系的加入, 增加了双螺旋构 象的稳定性.

2.4 黏度研究

具有光学活性的光物理探针对于探讨键合模式一



图 4 表柔比星(a)及表柔比星-Cu²⁺ (b)体系对 DNA-EB 体系 荧光偏振度图

Figure 4 The fluorescence polarization of DNA-EB system increased with addition of the epirubicin (a) and epirubicin- Cu^{2+} (b) system

 $[EB-DNA]=2.5 \ \mu mol \cdot L^{-1}$

般可以提供必要的但不是充分的证据^[15].在缺乏晶体数 据的情况下, 黏度测定一般被认为是确定键合模式最有 力的证据之一^[16]. 从图 5 可看出, DNA 与表柔比星-Cu²⁺ 体系相互作用后, 黏度值升高. 黏度对分子长度变化非 常敏感. 当表柔比星-Cu²⁺体系以经典插入方式与 DNA 相互作用时, DNA 相邻碱基对的距离会增大以容纳插入 的表柔比星-Cu²⁺体系分子, 导致 DNA 螺旋伸长, 相应 DNA 黏度增加. DNA 本身是一多聚阴离子, 在溶液中, 由于负电荷之间的相互静电排斥, 使 DNA 大分子较为 伸展, 而当表柔比星-Cu²⁺体系阳离子与 DNA 带负电荷 的磷酸氧基团以静电作用结合时, DNA 的负电荷被部分 中和, 导致 DNA 螺旋收缩, 分子长度变小, 相应 DNA 黏度降低. 因此, 图 5 表明表柔比星-Cu²⁺体系以插入方 式与 DNA 相互作用.

2.5 电化学行为研究

根据循环伏安曲线所得的式量电位的移动可以判断小分子与 DNA 相互作用模式^[17].通常,当外源小分子与 DNA 发生插入作用时,小分子的式量电位正移;反之,如果外源小分子与 DNA 骨架上的带负电荷的磷酸基发生静电作用,则其式量电位负移.

由图 6 可见, 表柔比星的阳极峰电位(*E*_{pa})和阴极峰 电位(*E*_{pc})分别为-0.667 和-0.720 V, 峰电位相差 53







图6 循环伏安图

Figure 6 Cyclic voltammograms

(a) 1, Epirubicin $(1.0 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1})$; 2, Epirubicin+DNA $(1.0 \times 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1})$. (b) 1, Epirubicin-Cu²⁺ $(1.0 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1})$; 2, Epirubicin-Cu²⁺ +DNA $(1.0 \times 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1})$. 5 mmol $\cdot \text{L}^{-1}$ Tris, pH=7.2; scan rate: 100 mV $\cdot \text{s}^{-1}$.

mV, 式量电位为-0.6935 V. 表柔比星与 DNA 作用后 的阳极峰电位(*E*_{pa})和阴极峰电位(*E*_{pc})分别为-0.665 和 -0.718 V, 峰电位相差 53 mV, 式量电位为-0.6915 V, 式量电位正移较小; 表柔比星-Cu²⁺体系的阳极峰电位 (*E*_{pa})和阴极峰电位(*E*_{pc})分别为-0.676 和-0.719 V, 峰电 位相差 43 mV, 式量电位为-0.6975 V, 表柔比星-Cu²⁺ 体系与 DNA 作用后的阳极峰电位(*E*_{pa})和阴极峰电位 (*E*_{pc})分别为-0.664 和-0.719 V, 峰电位相差 55.9 mV, 式量电位为-0.6915 V, 式量电位正移较大.

2.6 凝胶电泳分析

为了进一步比较表柔比星及表柔比星-Cu²⁺体系与 DNA 的相互作用以及它们的作用机理,我们做了三个 凝胶电泳实验.在 20 μL 5 mmol/L Tris-HCl (pH 7.40, 5 mmol/L NaCl)缓冲液中,加入一定体积的表柔比星或表 柔比星-Cu²⁺和 pBR322 溶液,混匀,然后在 37 ℃恒温水 浴中恒温 4 h,通过加入 EDTA 和溴酚蓝终止反应,然后 应用琼脂糖凝胶电泳分析结果,得图 7.图 7a 为表柔比 星切割 pBR322DNA 的凝胶电泳图;图 7b 为表柔比 星-Cu²⁺体系切割 pBR322DNA 的凝胶电泳图;图 7c 为 羟基自由基清除剂存在下表柔比星-Cu²⁺体系切割



图 7 表柔比星及表柔比星-Cu²⁺体系在不同的浓度下与 pBR322 DNA 作用的电泳图

Figure 7 Results of electrophoresis of pBR322 DNA in the presence of varying concentrations of epirubicin and epirubicin- Cu^{2+} system

(a) electrophorogram of epirubicin with pBR322 DNA. Lane 1: DNA control; Lane 2~6: [Epirubicin]=5, 10, 20, 30, 50 µmol•L⁻¹. (b) electrophorogram of Epirubicin-Cu²⁺ with pBR322 DNA. Lane 1: DNA control; Lane 2~6: [Epirubicin-Cu²⁺]=5, 10, 20, 30, 50 µmol•L⁻¹. (c) Cleavage of pBR322 DNA by Epirubicin-Cu²⁺ in the presence of radical scavengers. Lane 1: DNA control; Lane 2: $2 \times 10^{-5} \text{ mol•L}^{-1}$ Epirubicin-Cu²⁺; Lane 3: $2 \times 10^{-5} \text{ mol•L}^{-1}$ Epirubicin-Cu²⁺ +0.4 mol•L⁻¹ DMSO; Lane 4: $2 \times 10^{-5} \text{ mol•L}^{-1}$ Epirubicin-Cu²⁺ +0.4 mol•L⁻¹ glycerol; Lane 5: $2 \times 10^{-5} \text{ mol•L}^{-1}$ Epirubicin-Cu²⁺ +2.5 mol•L⁻¹ MeOH pBR322DNA 的凝胶电泳图. 由图 7a 可看出, 当表柔比 星浓度达到 0.5×10^{-5} mol·L⁻¹时有线性出现, 但不明显, 而当浓度达到 2×10^{-5} mol·L⁻¹时线性逐渐减弱, 超螺旋 DNA (form I, CCC 带)又在逐渐增加. 由图 7b 可看出, 当 表柔比星-Cu²⁺体系达到 0.5×10^{-5} mol·L⁻¹时有线性 (form III, linear 带)出现, 当表柔比星-Cu²⁺体系达到 1.0×10^{-5} mol·L⁻¹时线性很明显,并且随着表柔比星-Cu²⁺体系浓度增大,线性逐渐增加, 超螺旋DNA逐渐减 少直至消失. 说明表柔比星-Cu²⁺体系具有较高的切割质 粒 DNA 的活性. 由图 7c 可看出, 当0.4 mol·L⁻¹的 DMSO, 甘油或2.5 mol·L⁻¹的甲醇加入到表柔比星-Cu²⁺ 与 DNA 的反应体系中并温育4h, DNA 的切割几乎没受 影响(在切割误差范围内). 由此可见,反应没有产生羟 基自由基. 因而我们推测,表柔比星-Cu²⁺对质粒 DNA 的作用很可能是水解切割.

3 结论

应用光谱法、粘度法、电化学等方法研究了表柔比 星及表柔比星-Cu²⁺体系与 DNA 的相互作用. 当邻菲咯 啉-Cu²⁺等体系作为印迹试剂用于基因工程时, 是通过氧 化还原作用切割 DNA 的^[18,19]. 但我们的研究^[20]指出, 在 一定条件下 Cu²⁺的不同体系,也有可能以水解方式切割 DNA. 关于其切割机理,通过自由基捕捉剂 4 h 的温育, 未观察到自由基产生. 从而表明,表柔比星-Cu²⁺体系与 DNA 之间很可能属于水解反应,且具有良好的切割活 性. 表柔比星及表柔比星-Cu²⁺体系与 DNA 之间均为嵌 插作用,但表柔比星-Cu²⁺体系能在 1.0×10⁻⁵ mol•L⁻¹ 浓度下将 pBR322 DNA 切割出明显的线性. 这些结果, 为从分子水平上探讨药物及表柔比星-Cu²⁺体系抗肿瘤 活性不同的成因及其与 DNA 作用方式之间的联系提供 了有价值的信息. 同时可为合理改善药效,降低抗癌药 物毒性和设计新药提供依据.

References

- 1 Mokhir, A. A.; Kraemer, R. *Bioconjugate Chem.* 2003, 14(5), 877.
- Liu, F.; Wang, K.; Bai, G.; Zhang, Y.; Gao, L. *Inorg. Chem.* 2004, 43(5), 1799.
- 3 Okamoto, A.; Tanabe, K.; Saito, I. J. Am. Chem. Soc. 2002, 124(35), 10262.

- 4 Wu, J.-Z.; Yuan, L. J. Inorg. Biochem. 2004, 98(1), 41.
- Song, Y.-M.; Yang, P.-J.; Wang, L.-F.; Yang, M.-L.; Kang, J.-W. Acta Chim. Sinica 2003, 61(8), 1266 (in Chinese).
 (宋玉民,杨培菊,王流芳,杨美玲,康敬万,化学学报, 2003, 61(8), 1266.)
- 6 Yang, P.; Gao, F. *The Principle of Bioinorganic Chemistry*, Science Press, Beijing, 2002, pp. 47~53 (in Chinese). (杨频,高飞,生物无机化学原理,科学出版社,北京, 2002, pp. 47~53.)
- 7 Zhao, L.; Wu, B.-Y.; Gao, L.-H.; Wang, K.-Z. Acta Chim. Sinica 2006, 64(13), 1402 (in Chinese).
 (赵琳, 吴宝燕, 高丽华, 王科志, 化学学报, 2006, 64(13), 1402.)
- 8 Yang, P.; Guo, M.-L. Met.-Based Drugs 1998, 5(1), 41.
- 9 Chen, G.-Z.; Huang, X.-Z.; Xu, J.-G. *Fluorescence Spectrum*, Science Press, Beijing, **1990**, p. 24 (in Chinese).
 (陈国珍, 黄贤智, 许金钩, 荧光光谱, 科学出版社, 北京, **1990**, p. 24.)
- 10 Tu, C.-Y.; Luo, Z.-D.; Chen, G.; Zhao, T.-J. J. Cryst. Growth 1995, 152(3), 235.
- Li, W.-Y.; Zhu, S.-T.; He, X.-W.; Liang, H. Acta Chim. Sinica 2002, 60(1), 105 (in Chinese).
 (李文友,朱守田,何锡文,梁宏,化学学报, 2002, 60(1), 105.)
- Wang, X.-M.; Li, H.-B.; Hu, Y.-M.; Yang, D.-M.; Fei, D. Acta Chim. Sinica 2007, 65(2), 140 (in Chinese). (王兴明,黎泓波,胡亚敏,杨定明,费丹,化学学报, 2007, 65(2), 140.)
- 13 Mulqueen, P. T.; Horrocks, W. D. *Biochemistry* **1985**, 24(23), 6639.
- 14 Jin, L.; Yang, P.; Li, Q.-S. Chem. J. Chin. Univ. 1996, 17(9), 1345 (in Chinese).
 (靳兰,杨频,李青山,高等学校化学学报, 1996, 17(9), 1345.)
- 15 Sigma, D. S.; Mazuder, A.; Perrin, D. M. Chem. Rev. 1993, 93(6), 2295.
- 16 Satyanarayana, S.; Dabrowiak, J. C.; Chaires, J. B. *Bio-chemistry* **1992**, *31*(39), 9319.
- Pang, D. W.; Abruna, H. D. Anal. Chem. 1998, 70(15), 3162.
- 18 Chen, C. H. B.; Miline, L.; Landgraf, R.; Perrin, D. M.; Sigman, D. S. *ChemBioChem* **2001**, *2*, 735.
- Lu, L.-P.; Zhu, M.-L.; Yang, P. J. Inorg. Biochem. 2003, 95, 31.
- 20 Ren, R.; Yang, P.; Zheng, W.-J.; Hua, Z.-C. Inorg. Chem. 2000, 39(24), 5454.

(A0706132 LI, L. T.; ZHENG, G. C.)