中国科学: 化学 2025 年 第 55 卷 第 4 期: 859 ~ 876
SCIENTIA SINICA Chimica chemcn.scichina.com
《中国科学》杂志社 SCIENCE CHINA PRESS

评 述 生物大分子动态修饰与化学干预专刊

金属介导的生物大分子动态修饰

曹乾, 夏炜, 吴超, 巢晖, 毛宗万*

中山大学化学学院, 生物无机与合成化学教育部重点实验室, 广州 510006
*通讯作者, E-mail: cesmzw@mail.sysu.edu.cn

收稿日期: 2024-09-30; 接受日期: 2024-11-28; 网络版发表日期: 2025-01-07
国家重点研发计划(2022YFB3804502)、国家自然科学基金(92353301, 22293053, 22371305)和广东省自然科学基金(2024A1515010770, 2024A1515010944)资助项目

摘要 金属介导的生物大分子动态修饰参与了生物信号传导、能量转换、代谢调控等重要生理过程, 是细胞赖以生存的基础, 同时也在人类重大疾病的发生发展、诊断与治疗中发挥着关键的作用. 一方面, 金属-生物大分子的结合具有动态、多价以及立体的特征, 其本身就是一种独特的生物大分子动态修饰形式, 能够直接影响核酸和蛋白质的结构、构象与功能; 另一方面, 内源性金属离子包括锌、铁、铜等辅因子以及外源性金属及其配合物都能错综复杂地影响生物大分子的修饰图谱, 致使其磷酸化、乙酰化、泛素化、糖基化、甲基化等修饰状态发生改变, 进而动态地塑造细胞反应. 本文综述了近年来内源金属稳态和外源金属干预介导的生物大分子动态修饰研究进展, 并对其修饰机制和功能调控进行了归纳总结, 希望通过本文可以对未来生物大分子动态修饰策略的发展提供新的研究基础与启发.

关键词 金属-生物大分子互作, 表观遗传修饰, 翻译后修饰, 金属配合物, 动态调控

1 引言

构成生命系统的32种元素中, 金属元素占18种, 这些内源性金属元素是生物体的重要组成部分, 在完成生命活动的过程中不可或缺(示意图1a). 在生物演化的过程中, 金属元素主要以金属蛋白(酶)形式存在, 与生物大分子结合保持着动态平衡, 参与信号传导、能量转换、代谢调控等重要生理过程[1~3], 是细胞赖以生存的基础. 锌、铁、铜、钙等必需金属元素作为辅助因子也发挥着关键作用, 指导细胞环境中许多蛋白质的构象变化、稳定性和催化功能[4,5]. 这些金属-蛋白质相互作用对酶、受体和转运体的功能至关重要. 例如作为阿尔茨海默病的病理性特征之一的β淀粉样蛋白(amyloid-β, Aβ)沉淀斑的形成与脑中的金属离子(Cu^{2+}、Zn^{2+}、Fe^{3+})的过量有着重要的关系[6,7]. 另一方面, 随着人类社会的工业化, 环境、食物和药物中的外源性金属也在生命过程中产生重要影响, 在疾病诊断与治疗的76种元素中, 金属元素占65种(示意图1b), 例如以顺铂为代表的金属药物被世界卫生组织列为基本药物, 广泛应用于临床癌症治疗, 且目前依然在50%癌症患者的化疗方案中使用[8]. 这充分说明金属在生命健康、疾病治疗中起着关键、不可忽视的作用.

金属往往通过调控生物大分子的动态修饰实现其对生理病理过程的影响和干预. 金属介导的生物大分

引用格式: Cao Q, Xia W, Wu C, Chao H, Mao ZW. Metal-mediated dynamic modification of biomacromolecules. *Sci Sin Chim*, 2025, 55: 859–876, doi: 10.1360/SSC-2024-0232

© 2025 《中国科学》杂志社

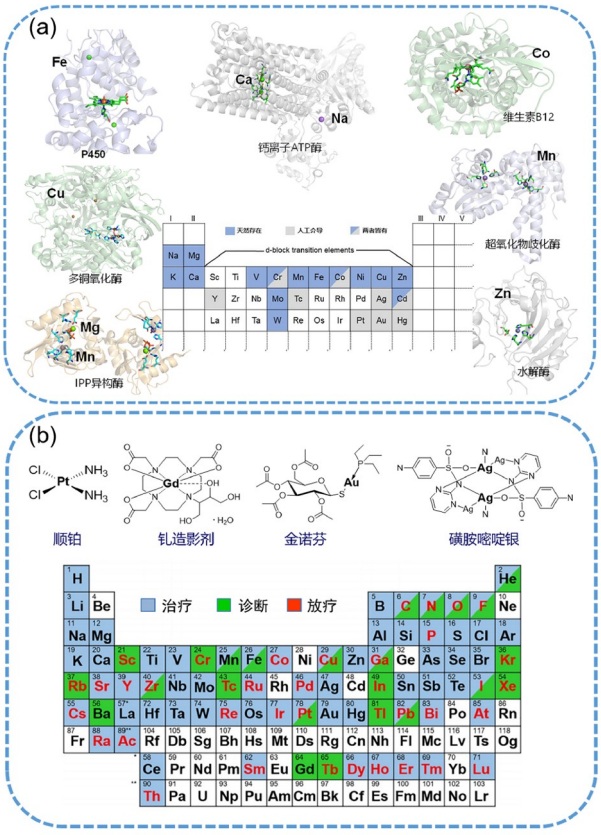


示意图 1 (网络版彩图) (a) 生命过程常见的含金属的生物大分子; (b) 金属广泛应用于疾病诊疗

Scheme 1 (Color online) (a) Common metal-containing biomacromolecules in life processes; (b) metals play crucial roles in disease diagnosis and treatment.

子动态修饰主要包括两个方面, 如示意图2所示.

(1) 首先在分子层面, 金属离子一般通过与内源配体或外源配体配位结合到生物大分子中, 既为生化反应提供活性中心, 也能够调控生物大分子的电荷分布及结构功能[9]. 在复杂生物体系中, 配体原子除了和金属中心配位(第一配位层), 还可以和周围环境中的离子或分子发生氢键、范德华力、偶极、疏水等相互作用(第二配位层), 进而显著地影响金属对生物大分子的调控. 例如, 锌离子是生物系统中最丰富的过渡金属离子之一, 在许多蛋白质中作为辅助因子发挥着关键作用, 锌的配位化学性质使其能够通过与氨基酸残基, 特别是半胱氨酸、组氨酸和天冬氨酸、谷氨酸的相互作用来稳定蛋白质结构, 形成锌指结构域、锌簇或锌结合位点[10], 这些结构排列性质对于维持蛋白质的稳定性和完整性至关重要; 参与中枢神经系统许多

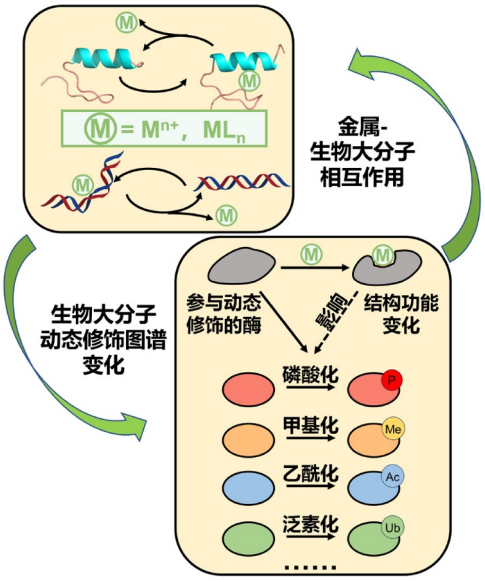


示意图 2 (网络版彩图)金属介导的生物大分子动态修饰

Scheme 2 (Color online) Metal mediated dynamic modification of biomacromolecules.

重要功能的朊病毒蛋白(prion protein, PrP^C)因其非结构化的N端部分有着特征的组氨酸序列能够配位金属离子, 尤其是铜离子(K_d < 0.1 nM), 使得Cu^{2+}在朊病毒蛋白所参与的生命过程中起到了至关重要的作用; 有毒金属镉能竞争性地抑制金属蛋白中的锌结合位点, 破坏其天然结构并损害其生物活性[11]; 以顺铂为代表的铂类药物通过与DNA双链发生交联抑制基因转录和细胞增殖. 因此, 金属-生物大分子的结合具有动态、多价以及立体的特征, 其本身就是一种独特的生物大分子动态修饰形式.

(2) 核酸化学修饰和蛋白质翻译后修饰是精细调节基因转录、表观遗传和蛋白质功能的关键机制. 这些修饰不改变基因和多肽链合成序列, 而是引入了遗传密码以外的化学改变, 为基因组和蛋白质组增加了额外的复杂性, 可显著增强细胞过程的多样性[12]. 金属离子是控制蛋白质功能的复杂调控系统中不可或缺的参与者, 内源性金属包括锌、铁、铜等辅因子和外源性金属都能错综复杂地影响修饰酶或去修饰酶的生物学功能以及生物大分子的修饰状态, 致使生物大分子的修饰图谱如磷酸化、乙酰化、泛素化、糖基化、甲基化等发生改变, 进而影响表观遗传、蛋白质结构、功能和定位, 动态地塑造细胞反应[13]. 这些动态修饰也能反过来影响金属结合蛋白的结构与功能, 导

致内源金属稳态失衡和代谢紊乱. 例如, 调节蛋白质翻译后修饰的几种酶需要锌、铜等必需金属离子作为特定的辅因子才能发挥催化活性, 金属离子水平失调或非特异性结合都可能会损害酶的活性, 而外源金属离子与这些酶的过度结合也会与天然金属辅因子竞争、破坏它们的配位构型, 导致蛋白质翻译后修饰模式和细胞信号通路的失调[14]; 金属离子诱导的组蛋白乙酰化或甲基化修饰会改变染色质结构和基因转录, 导致癌症或神经退行性疾病等疾病的发病机制[15].

因此, 金属介导的生物大分子动态修饰在细胞生理活动和重大疾病中扮演着非常关键、不可或缺的角色, 也不仅限于人体内源金属元素, 还延伸到外源金属元素和配合物. 深入系统地研究金属介导的生物大分子动态修饰, 对于理解基因组、蛋白质组和复杂的细胞调控网络至关重要, 也对金属离子和生物大分子动态修饰失调相关的疾病诊断与治疗具有重要意义. 本文将概述近年来金属介导的生物大分子动态修饰的研究进展.

2　金属离子稳态在生物大分子功能和生物过程中的作用概述

细胞内金属离子在多种生理过程中起着至关重要的作用, 包括催化作用、各种细胞过程、细胞内信号传导和电子转移. 金属离子在生物体内的浓度对其生物活性及介导的生物大分子修饰作用具有重要影响. 在正常生理条件下, 金属离子并非均匀分布, 其稳态的维持和组织特异性表达差异依赖于细胞内金属原子的储存和释放, 以及金属离子转运、储存、感应等相关蛋白的精细调节. 维持细胞内金属离子稳态至关重要, 其稳态的紊乱及水平的异常会引发化学反应并影响各种生理功能, 通常与神经退行性疾病、癌症、免疫缺陷等多种疾病的发生发展以及治疗密切相关[16].

锌(Zn)作为300多种蛋白质的辅因子, 在各种生化过程中起着关键作用. 细胞内Zn^{2+}的分布并不均匀, 在线粒体中约为0.14 pM, 线粒体基质中约为0.2 pM, 内质网中约为0.9 pM~5 nM, 高尔基体中约为0.2 pM, 血浆中Zn^{2+}浓度也只有10~20 pM, 因此Zn^{2+}的跨膜运输受到锌转运蛋白ZnT (锌转运)或ZIPs (Zrt-和Irt-样蛋白)的精密控制. 金属硫蛋白(MT)是一个富含半胱氨酸的蛋白质家族, 对Zn^{2+}具有特殊的亲和力, 是细胞Zn^{2+}水平与细胞氧化还原平衡之间的关键纽带, 这种平衡的扰动导致MT中Zn^{2+}的释放. 锌已被证明对氧化应激诱导的糖尿病具有预防作用, 并可作为预防酒精诱导的肝损伤的保护因子, 氧化应激升高可能是由于容纳锌的关键抗氧化酶活性受损造成的, 包括Cu、Zn-SOD和Zn-MT复合物等[17]. 锌离子浓度的波动也会影响机体免疫过程, 例如, 缺锌可降低自然杀伤(NK)细胞的活性, 适量补锌可增加NK细胞分化及其细胞毒性; 营养性缺锌还会导致未成熟B淋巴细胞的大量损失和抗体产生的减少; 在适应性免疫系统中, 前T细胞最容易受到锌缺乏的影响, 在锌营养不良期间, 细胞凋亡率的增加导致成熟T细胞损失50%, 这与胸腺萎缩和淋巴细胞减少等锌缺乏症的常见临床现象一致[18]. 最近第一个锌金属伴侣蛋白(ZNG1)被报道, 能够将锌“按需”输送到关键的蛋白质和酶中, 为锌稳态的研究提供了重要参考[19].

铁(Fe)是另一种必需金属离子, 在众多蛋白质中充当辅因子, 在氧气运输、电子转移、酶催化等各种生物过程起着不可或缺的作用. 铁的分布跨越不同的细胞区域, 其浓度在线粒体中约16 μM, 细胞质中约6 μM, 细胞核中约7 μM, 溶酶体中约16 μM. 铁蛋白主要作为铁的储存库, 进一步将铁整合到血红素和铁硫簇蛋白中. 细胞内不稳定铁的水平特别是Fe^{2+}的存在, 会加速芬顿反应, 导致有害羟基自由基的形成进而对DNA、蛋白质和脂质造成损伤, 引发细胞毒性作用并导致各种疾病的发病. 同时, 某些含铁蛋白质也具有产生大量活性氧(ROS)的能力. 例如, Fe^{2+}充当脂肪氧合酶(LOX)的辅因子, LOX是非血红素的铁依赖性双加氧酶, 具有对多不饱和脂肪酸(PUFA)直接氧化的底物偏好, 并且这种活性可作用于生物膜内含PUFA的脂质, 可导致PUFA过氧化累积和铁死亡的发生; 含有[4Fe-4S]簇的酶容易受到ROS的攻击, 导致这些簇转化为[3Fe-4S]构型, 进而失活并释放不稳定铁, 不稳定铁参与芬顿反应产生ROS进而对含铁酶构成威胁, 这样的循环过程会导致生物大分子的氧化损伤和细胞毒性[20]. 2012年, 一种铁依赖性磷脂过氧化驱动的非凋亡性细胞死亡方式, 即铁死亡首次被提出[20]. 在铁死亡过程中, 谷胱甘肽的耗竭导致谷胱甘肽过氧化物酶(GPX4)活性下降, 脂质氧化物无法通过GPX4催化的谷胱甘肽还原酶反应代谢, 促使二价铁离子氧化脂质产生活性氧进而引发铁死亡. 自铁死亡概念被提出以

来, 针对铁死亡和铁稳态的研究迅速成为研究热点. 最近, 美国亚利桑那大学Zhang等[21]揭示了NRF2因子可利用HERC2、VAMP8和NCOA4控制铁蛋白的合成/降解和维持铁的平衡, 提出通过抑制NRF2和诱导铁死亡的组合疗法作为有效的癌症治疗策略. 针对心脏疾病, 浙江大学王福俤团队[22]发现铁死亡是心肌损伤过程中的重要机制, 并提出包括利用铁死亡抑制剂、铁螯合剂等策略用于预防心脏损伤疾病.

铜在生物体中主要显示两种氧化态(Cu^{+}和Cu^{2+}), 不同价态的铜具有不同的细胞活性. 细胞外Cu^{2+}错综复杂地调节着细胞膜受体和生长因子之间的动态相互作用. 在转移到细胞膜后, Cu^{2+}被金属还原酶还原成Cu^{+}并用于修饰蛋白质结构或磷酸化状态. 这种修饰反过来又影响了位于质膜上的生长因子受体的激活状态. 细胞内的铜含量在细胞核中约为20~70 μM, 在细胞质中约为120 μM, 细胞质和细胞核Cu^{+}分别促进氧化还原平衡和调节基因表达. 铜水平的失调不仅影响线粒体呼吸, 还会影响糖酵解、胰岛素敏感性和脂质代谢. 与铁死亡类似, 一种基于铜过载、通过铜与三羧酸循环(TCA)的脂酰化成分直接结合而引发的死亡方式在2022年被正式命名为铜死亡[23], 在铜死亡过程中脂酰化蛋白质的聚集和铁硫簇(Fe-S cluster)蛋白质的丢失阻断了三羧酸循环, 进而引发蛋白质毒性应激并诱导细胞死亡. 蛋白质脂酰化的上游调节因子FDX1是铜死亡过程中的关键因子, 包括双硫仑、伊利司莫在内的铜离子转运载体已被证实能够有效激活铜死亡通路. 含铜酶也在各种生理过程中起着关键作用, 例如, 超氧化物歧化酶铜伴侣蛋白(CCS)作为铜转运蛋白, 将铜输送到超氧化物歧化酶SOD1, 而SOD1也称为Cu、Zn-SOD, 是调节细胞内ROS稳态不可或缺的一部分, 它的精确功能对于保护DNA、脂质和蛋白质等基本生物分子的完整性、防止氧化损伤至关重要.

锰(Mn)也是多种生理过程所必需的, 包括发育、抗氧化防御、生殖和神经元功能等. 哺乳动物细胞中平均含有0.3~2.9 ppm的锰(一般是$Mn^{2+/4+}$), 是许多金属酶的组成成分, 对控制这些酶的生物功能起着关键作用, 如锰超氧化物歧化酶、谷氨酰胺合成酶、丙酮酸羧化酶和精氨酸酶等, 最近还发现锰对外壳蛋白复合物(COPII)凝结的调节可以控制循环脂质稳态[24]. 因此, 锰稳态在细胞中需严格维持, 以防止毒性、同时确保其生物可用性[25]. 近年来, 锰离子在免疫调节方面的作用受到了广泛关注. 蒋争凡课题组[26]发现Mn^{2+}在病毒感染时能从线粒体和高尔基体中释放出来, 在胞质中累积并与环状GMP-AMP合成酶(cGAS)结合, 增强cGAS对双链DNA的敏感性及其酶活性, 也增强了cGAMP与干扰素基因刺激器(STING)结合的亲和力; 锰缺乏的小鼠肿瘤的生长和转移显著增强, 且肿瘤浸润性$CD8^{+}$毒性T细胞明显减少; Mn^{2+}促进树突状细胞和巨噬细胞成熟和肿瘤特异性抗原呈递, 增强$CD8^{+}$ T细胞的分化、活化和NK细胞的激活, 以及增加记忆$CD8^{+}$ T细胞的表达[27]. 目前Mn^{2+}和抗PD-1抗体的联合方案也进入了I期临床试验, 在大多数晚期转移性实体瘤患者中表现出I型IFN诱导和对免疫疗法的恢复反应[28].

这些研究表明, 在生命体内, 金属离子控制着一系列重要的生理过程, 然而当超过一定的浓度水平, 金属离子可能对细胞具备很强毒性. 金属介导新型细胞死亡形式近年来引起了广泛的关注, 如铁死亡、铜死亡和钙超载等在癌症治疗中展现出巨大潜力, 钠和锌等其他金属离子诱导的细胞死亡形式也在不断被发现, 并基于此侯仰龙教授团队[29]提出金属死亡(metallopto-sis)这一概念, 为开发基于金属离子的药物疗法提供了关键信息.

3 金属介导的核酸动态修饰

3.1 金属直接调控表观遗传修饰及相关酶的活性

表观遗传是指在基因序列没有发生改变的情况下, 基因功能发生了可遗传的变化, 并最终导致了表型的变化. 其中, DNA、RNA甲基化和组蛋白修饰是目前研究最充分的表观遗传修饰形式, 这些化学修饰对其所在转录本的稳定性和翻译效率起着关键的调节作用, 为基因的调控增添了新一层的动态性, 从而影响细胞命运的决定过程. 美国芝加哥大学何川教授[30]开发了多个RNA修饰和DNA修饰等内源组学的检测方法, 并揭示了内源修饰对人类癌症、遗传疾病、发育等重要生物学过程的关键作用.

近年来, 越来越多的证据表明, 金属在与癌症相关的异常表观遗传修饰中发挥了重要作用. 一般来说, 正常细胞的特征是基因特异性低甲基化和整体高甲基化, 而癌细胞则表现出与这种正常情况相反的特征、

出现独特的甲基化组. Okamoto等[31]使用甲基化特异性荧光原位杂交(MeFISH)对两种典型重复DNA元件(LINE-1和 α-sat)的甲基化状态进行成像和评估, 并利用该技术阐明了几种金属离子对重复DNA序列甲基化水平的影响. 研究发现, Cu^{2+}和Co^{2+}在检测浓度下对LINE-1和α-sat的甲基化水平几乎没有影响, Ni^{2+}随着浓度的增加可逐渐升高α-sat甲基化水平, 而Zn^{2+}触发α-sat甲基化的下调且与离子浓度无关. 这说明金属离子介导的DNA甲基化水平变化与金属离子浓度关系密切.

镍、砷、镉、铬等致癌金属能通过引发高甲基化和低甲基化事件来改变DNA甲基化谱, 这种金属刺激的甲基化组偏差很可能是金属诱导致癌的机制, 并为癌症检测提供潜在的生物标志物. 例如, 铬化合物是已知的环境污染物和公认的人类致癌物, 六价铬暴露与参与细胞周期控制的基因的超甲基化和暴露于铬酸盐的肺癌患者的DNA修复有关, 受高甲基化影响的特定基因包括p16、MLH1和抗原呈递细胞(APC), 它们在肿瘤抑制和DNA修复中起着至关重要的作用[32]; 镍暴露与致癌作用有关, 因为它会促进E-钙黏蛋白启动子高甲基化, 同时显著影响整体组蛋白修饰, 包括组蛋白H3甲基化、H3S10磷酸化以及组蛋白H2A和H2B泛素化(图1). 值得注意的是, 用DNA甲基化酶抑制剂和ROS抑制剂分别处理后的细胞都能恢复$NiCl_2$对E-钙黏蛋白的表达抑制, 说明镍介导的E-钙黏蛋白启动子高甲基化很可能是由于DNA甲基化酶的过度激活和ROS过量产生导致的[15]. 相反, 与曲古抑菌素A (TSA, 组蛋白脱乙酰酶抑制剂)的联合治疗不会影响$NiCl_2$对E-钙黏蛋白的下调, 表明组蛋白脱乙酰化与$NiCl_2$抑制E-钙黏蛋白的表达无关. 镍暴露还可以通过抑制组蛋白去甲基化酶JMJD1A上调Spry2启动子处H3K9me2的水平, 从而抑制细胞中的Spry2的表达. 这些组蛋白修饰会影响组蛋白与DNA双链的亲和性, 从而改变染色质的疏松和凝集状态, 影响转录因子等调节蛋白与染色质的结合, 进而影响基因表达及癌症发生发展的重要细胞过程, 如组织侵袭和转移等[33].

靶向干预细胞核内的DNA、RNA(去)甲基化酶可以有效地抑制癌细胞增殖, 提高抗肿瘤疗效[34,35]. DNA甲基转移酶(DNMT)是将5-甲基胞嘧啶(5mC)写入基因组的关键酶, 与肿瘤的发生和进展呈正相关. Summerer等[36]通过基因编码光笼半胱氨酸作为催化

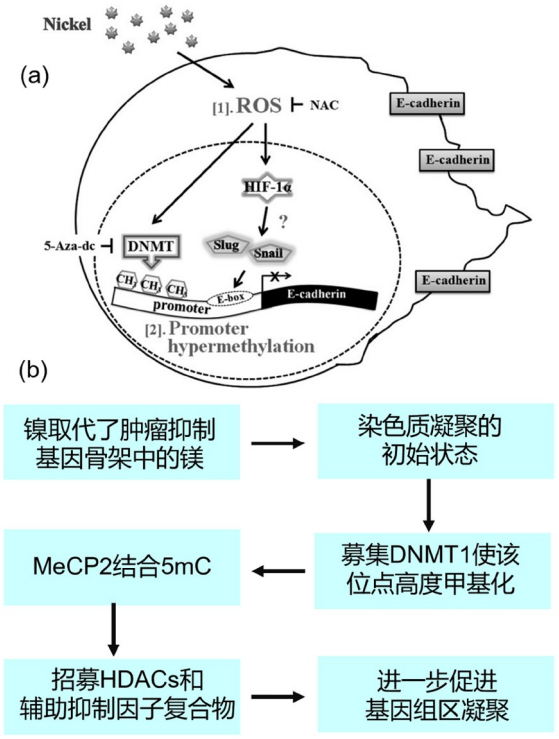


图 1　(网络版彩图) (a) 镍促进E-钙粘蛋白启动子的高甲基化, 从而抑制钙粘蛋白表达、调控上皮间充质转变; (b) 镍诱导的DNA高甲基化和染色质凝聚促进基因抑制[15]

Figure 1　(Color online) (a) Nickel represses E-cadherin by promoter hypermethylation to modulate epithelial mesenchymal transition; (b) nickel-induced gene repression facilitated by DNA hypermethylation and chromatin condensation. Reproduced with permission from Ref. [15]. Copyright 2020, Oxford Academic.

残基实现了对非活性DNMT的光控快速激活和后续翻译, 并对DNA甲基化进行监测, 为剖析正常和异常DNA甲基化触发的各种染色质相关事件的顺序和动力学奠定了基础. mRNA上N^6-甲基腺苷 (m^6A)水平也与癌症发展密切相关, 受到m^6A甲基化酶和去甲基化酶的平衡调节[37]. 肥胖相关蛋白(FTO)是第一个被发现的mRNA m^6A去甲基化酶, 使用辅因子2-酮戊二酸(2OG)和Fe^{2+} 催化m^6A的去除, 逐步产生N^6羟甲基腺苷和N^6甲酰基腺苷[38,39]. 刘红科等[40]设计了基于大黄酸的金属铱(III)-芳烃复合物, 能够通过FTO-依赖的方式上调全细胞的RNA m^6A丰度, 并诱导细胞自噬核细胞周期停滞, 在几种不同的肿瘤细胞系中都表现出有效的抗增殖作用. 毛宗万等[41]设计了偶联临床铁螯合剂地拉罗司的线粒体靶向的铱(I)配合物, 特异性将细胞铁富集于线粒体, 干扰线粒体代谢, 同时提高DNA、

RNA和组蛋白的甲基化水平, 最终改变RNA聚合酶II的活性以及基因表达图谱, 并在体内表现出优异的抗肿瘤活性(图2); 他们还合成了偶联地拉罗司的四价铂配合物DFX-Pt, 能够有效地降低细胞内游离的铁含量, 调节RNA去甲基化酶的表达, 提高RNA上m^6A的水平, 从而以m^6A依赖的方式降解双链断裂(DSB)相关基因[42].

3.2 金属-核酸结合调控核酸结构与功能

金属与核酸的直接结合能够动态调控核酸结构及稳定性, 进而影响其生物学功能, 也是一种独特的核酸化学修饰形式. 金属-核酸互作研究不仅可以揭示金属离子在人类健康及疾病发展中扮演的角色, 而且为一系列离子作用的生物技术的开发奠定了基础. 同时, 基于铂类药物在临床癌症化疗中的广泛使用, 靶向结合DNA的金属抗肿瘤配合物也一直是研究热点, 深入理解金属药物与DNA的精确交互机制, 有助于其在临床上的应用和优化, 并且为开发针对性强、效果显著的金属基治疗方案提供理论基础和实验依据.

金属配合物在结合基因组DNA后, 会引起DNA的二级结构发生变化, 从而影响金属配合物结合位点附近的内源表观遗传修饰以及染色质的高级结构. 这些发现极大地促进了国内外的研究机构对金属配合物内源多组学的研究. 以顺铂为例, 通常认为顺铂等铂类药物在细胞内的靶点是核双链DNA, 通过与DNA交联破坏核酸结构, 从而造成遗传毒性, 诱导肿瘤细胞死亡[43]. 伊成器等[13]利用多组学分析技术完成了多项金属介导的生物大分子动态修饰研究, 发展了铂类药物的全基因组水平修饰DNA位点的图谱新技术并解析了其与内源核小体蛋白的相互作用关系(图3); 解析了四价铂类配合物通过交联线粒体基因组从而影响癌细胞的线粒体功能进而抑制癌症的分子机制[44]; 发展了m^1A、m^6A修饰等多个内源修饰组学的检测技术、并

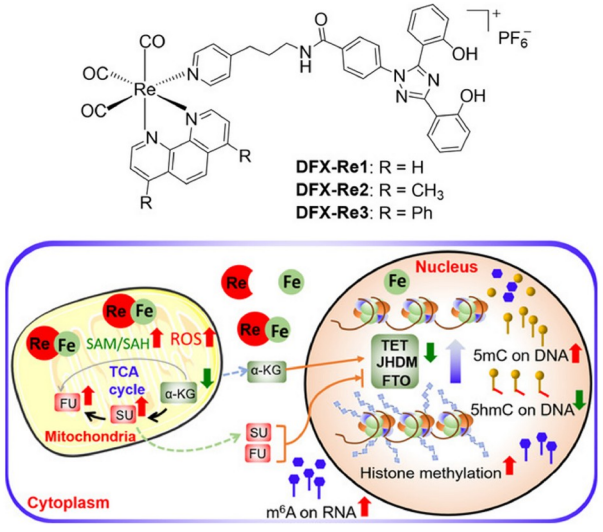


图 2 (网络版彩图) 通过与线粒体靶向的铼(I)配合物参与代谢和铁稳态来重新编码癌症表观基因组[41]

Figure 2 (Color online) Recoding the cancer epigenome by intervening in metabolism and iron homeostasis with mitochondria targeted rhenium(I) complexes. Reproduced with permission from Ref. [41]. Copyright 2022, American Association for the Advancement of Science.

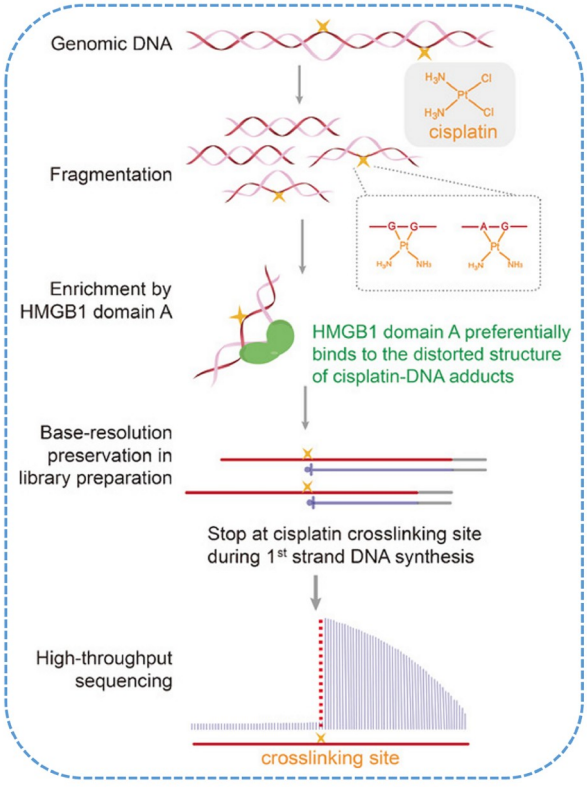


图 3 (网络版彩图)顺铂测序的工作流程, 用于可靠检测模型DNA和人类全基因组中的顺铂-DNA加合物: 在DNA断裂后, 顺铂修饰的DNA片段被HMGB1的结构域A富集; 顺铂-DNA加合物导致引物延伸(第一链DNA合成)在顺铂交联位点停止, 这提供了顺铂交联位点的碱基拆分信息[13]

Figure 3 (Color online) Workflow of cisplatin-seq to reliably detect cisplatin–DNA adducts in model DNA and the human whole genome: following DNA fragmentation, cisplatin-modified DNA fragments are enriched by domain A of HMGB1. Cisplatin–DNA adducts cause primer extension (first strand DNA synthesis) to stop at the sites of cisplatin crosslinking, which gives base-resolution information of cisplatin crosslinking sites. Reproduced with permission from Ref. [13]. Copyright 2016, Wiley.

开发了生物信息学流程解析了上述RNA修饰及H3K27ac等组蛋白修饰在肝癌发生发展以及神经和心血管等遗传疾病中的调控功能和疾病意义[45,46]. 美国北卡罗来纳大学的诺贝尔奖获得者Aziz Sancar教授等[47]也发展了顺铂的全基因组修饰检测图谱并揭示了其与核苷酸切除与修复等相关性. 美国约翰霍普金斯医学院Edward A. Ratovitski教授等[48]阐明了顺铂处理诱导丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶(ATM)依赖的磷酸化在顺铂诱导的癌症细胞死亡过程中的重要作用等.

金属结合介导的核酸结构调控也有很多报道. 例如, 大连理工大学段春迎等[49]设计了靶向癌细胞中线粒体DNA的含双核Ir(III)的发光金属螺旋, 具有可调光动力疗效, 该金属螺旋中的二胺烷基连接基的长度和奇偶特性决定了其立体化学性质, 分子对接研究表明, 具有适当长度的二胺间隔基的甲磺酸盐对DNA的小沟显示出更强的亲和力; Jacqueline K. Barton课题组[50]设计合成了一个大平面Rh(III)配合物, 利用溶液结构和共晶结构分别揭示了其与DNA大小沟槽两种不同结合模式, 从而能特异性识别一段寡核苷酸片段中的错配碱基. 毛宗万等[51]报道了一种具有DNA高亲和力和DNA“光开关”特性Ru(II)配合物, 其两个含有三苯基膦取代基的柔性烷基链配体和一个大平面核酸嵌插配体可以使Ru(II)配合物与DNA间产生静电作用、疏水作用及π-π堆叠作用, 从而诱导DNA相分离, 进而改变基因表达谱和染色质开放状态, 诱导肿瘤细胞凋亡. 此外, 上海交通大学顾宏周团队[52]通过开发一种新型试管内筛选进化策略, 发现了一系列短链DNA片段可选择性稳定结合Zn^{2+}或Cd^{2+}等过渡态金属离子, 并展示了此类DNA作为离子载体在定向递送上的潜力, 为基于金属离子-DNA互作的生物技术的进一步发展提供了潜在的新工具.

除了经典的双链DNA结构, G-四链体(G4s)是参与人类基本生物学过程的非典型核酸结构, 在生命体中许多关键生理和病理过程发挥重要作用. 毛宗万等[53]设计了以铂配合物为代表的G4-DNA调控试剂, 在溶液环境下用二维核磁共振(NMR)技术揭示金属铂配合物与人体端粒G4-DNA的动态结合过程, 且随着铂配合物比例增加能够逐步诱导G4 DNA形成多种铂配合物/DNA的复合物, 并证明该铂配合物能显著抑制端粒酶的活性; 开发了一种非平面、电中性铂配合物通过惰性配位键水解动力学和配体自适应时空控制其与G4-DNA结合并调控血管内皮生长因子(VEGF)功能, 提出G4靶向调控的动态控制新策略[54]; 基于金属-配体协同策略设计了一系列萘二酰亚胺-铂配合物, 实现了对脑组织和癌基因中高频率存在的杂合型G4-DNA的特异性结合[55], 获得了首个小分子与G4-DNA共价结合的复合物结构(图4), 并展现出15~20倍的抗肿瘤效应提升[56]. 这些研究表明, 金属及其配合物在核酸动态修饰中扮演着非常关键的角色, 对细胞生理活动和重大疾病的治疗有重大意义.

4　金属介导的蛋白质动态修饰

4.1　金属介导的翻译后修饰及相关酶活性调控

蛋白质翻译后修饰(PTMs)是精细调节蛋白质功能的关键机制, 这些修饰发生在多肽链合成之后, 引入了遗传密码以外的化学改变, 从而影响蛋白质结构、活性和细胞定位, 这对于维持细胞稳态、响应外部刺激以及影响各种细胞过程和与疾病相关的通路至关重

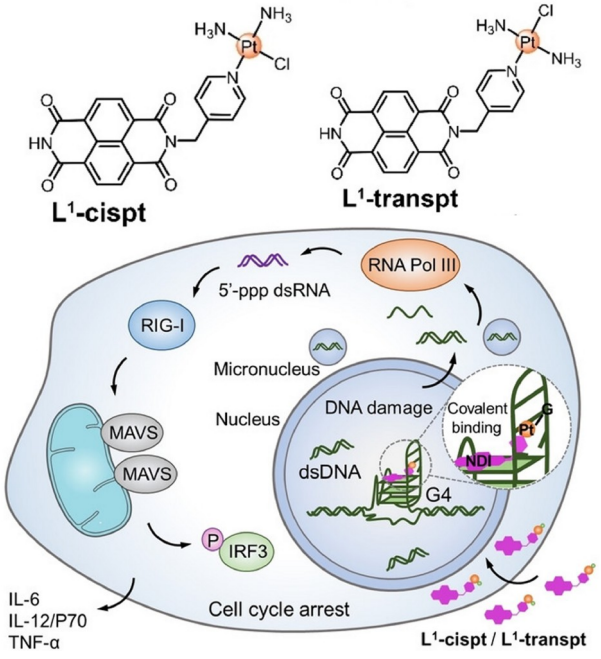


图 4　(网络版彩图)有机-铂杂化物通过对G四联体特异性空间识别和共价结合激活视黄酸诱导的基因I通路, 进而激活抗肿瘤免疫[56]

Figure 4　(Color online) Organic-platinum hybrids activate the retinoic acid-induced gene I pathway through specific spatial recognition and covalent binding of G-quadruplex, thereby activating antitumor immunity. Reproduced with permission from Ref. [56]. Copyright 2023, Wiley.

要[57]. 参与蛋白质翻译后修饰过程的几种酶需要特定的金属辅因子才能发挥催化活性. 锌(Zn)、铁(Fe)、铜(Cu)、钙(Ca)等必需金属元素通常作为调节蛋白质翻译后修饰的酶的辅因子, 是翻译后修饰过程中不可或缺的成分.

另一方面, 金属离子作为激酶信号调节剂的非传统作用也正在兴起, 在某些情况下, 这些金属离子不作为活性蛋白质的催化中心、而是通过与蛋白质翻译后修饰的修饰酶活性位点或异位调节位点结合抑制或增强其活性. 这种抑制或增强作用可阻止酶有效地修饰目标蛋白质或改变其底物特异性, 从而导致蛋白质翻译后修饰模式失调. 此外, 金属离子还可充当翻译后修饰相关酶的变构调节剂, 通过构象变化微调蛋白质活性. 例如, 金属离子与维持正常折叠所必需的氨基酸残基结合, 从而干扰蛋白质的天然结构, 这种干扰可能导致蛋白质的错误折叠或解折叠, 使其失去功能或易于聚集, 进而蛋白质翻译后修饰位点可能变得无法接近或发生结构改变, 从而削弱酶准确识别和修改这些位点的能力.

4.1.1 金属调控的磷酸化修饰

蛋白质的磷酸化是指在蛋白激酶催化下向蛋白质中的特定氨基酸残基(通常是丝氨酸、苏氨酸或酪氨酸)添加磷酸基团的过程. 其生物学功能通常与细胞信号、酶活性调节、蛋白质相互作用、细胞定位、DNA损伤响应和细胞周期调节密切相关.

细胞内Zn^{2+}信号能错综复杂地调节蛋白质磷酸化[58]. 例如, 锌已被确定为tau蛋白磷酸化的调节因子, 能通过诱导蛋白磷酸酶(PP2A)失活和Src依赖途径促进tau蛋白的过度磷酸化; 饮食中Zn^{2+}浓度升高(250 μM)会激活细胞外信号调节激酶(ERK)及Ras-Raf/丝裂原活化蛋白激酶/ERK通路, 导致tau Ser214磷酸化, 进而破坏微管聚合, 而当Zn^{2+}浓度降低到100 μM会诱导tau的去磷酸化; 一些酪氨酸磷酸酶也会受到锌离子的抑制[59].

铜也能影响参与磷酸化依赖性信号通路的激酶或磷酸酶的活性. 例如, 酪蛋白激酶(CK2)是一种进化上保守的丝氨酸/苏氨酸激酶, 涉及广泛的细胞功能, 已知在癌症等多种疾病中失调, Cu^{2+}已被证实能够直接与CK2结合、增强CK2的酶活性, 细胞内铜水平升高和减少可分别导致CK2激酶活性增强和降低, 进一步表明铜是CK2依赖性信号通路的关键调节剂[60]; Cu^{2+}也是丝氨酸/苏氨酸特异性蛋白激酶(ULK1)和Unc-51样激酶2 (ULK2)的重要调节剂, 它们是一类自噬激酶, 直接的Cu-ULK1/2相互作用对ULK1和ULK2的活性是必需的, 铜转运蛋白Ctr1的遗传损失或破坏铜-ULK1结合的突变都能显著降低ULK1/2依赖性信号传导和自噬体复合物的形成, 进而有效抑制肿瘤生长[61]; Cu^{2+}还能增强丝裂原活化蛋白激酶激酶1 (MEK1), 也可以抑制参与磷酸化依赖性信号通路的激酶或磷酸酶, 从而破坏细胞信号级联和生理反应(图5a)[62].

钙也能通过与激酶等蛋白质结合参与磷酸化修饰的调节. 当钙调素(CaM)结合的Ca^{2+}激活钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶II (CaMKII)时, 就会出现这种情况. Ca^{2+}/钙调素复合物与调节激酶结构域结合, 释放酶的自抑制作用. 类似地, 钙调神经磷酸酶(蛋白磷酸酶2B)通过Ca^{2+}与其调节亚基和钙调素/钙调神经磷酸酶复合物的直接结合而被激活(图5b)[63].

毛宗万等[64]近期开发了一类Pt(II)-二甲双胍偶联物Pt-Met (图6), 作为免疫化疗中基于抗体PD-L1抑制剂的有前景的替代品, 它选择性地将二甲双胍富集在溶酶体, 激活了AMP活化蛋白激酶-转录因子EB (AMPK-TFEB)通路, 通过调控通路关键因子的磷酸化水平如AMPK的磷酸化水平显著上升、TFEB的磷酸化水平显著下降, 极大增强了溶酶体的生物生成与活性并促进了溶酶体依赖的PD-L1降解, 从而全面下调非小细胞肺癌中PD-L1的总体水平, 最终通过单个小分子在体内实现高效的抗肿瘤免疫化疗.

4.1.2 金属调控的乙酰化修饰

乙酰化是在蛋白质中赖氨酸残基上添加乙酰基的过程, 通常由组蛋白乙酰转移酶(HAT)催化, 其生物学功能通常与基因表达调控、蛋白质稳定和降解、细胞信号和代谢、蛋白质相互作用密切相关. 组蛋白的乙酰化水平与肿瘤的产生、增殖、致癌基因和抑癌基因的表达水平有密切关联. 在细胞核内, 组蛋白乙酰化与组蛋白去乙酰化过程处于动态平衡, 并由组蛋白乙酰化转移酶(HAT)和组蛋白去乙酰化酶(HDACs)共同调控. HDAC可以使组蛋白去乙酰化, 与带负电荷的DNA紧密结合, 染色质致密卷曲, 基因的转录受到抑制. 在多种肿瘤细胞样本中都存在不同的HDACs家族蛋白的过表达, 因此也成为了抗肿瘤药物设计的新靶点[65].

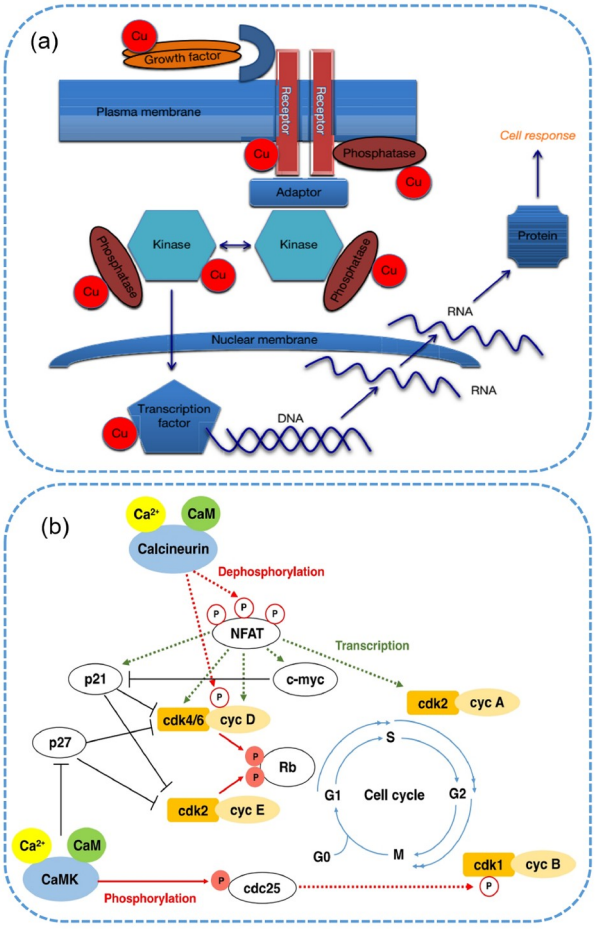


图 5　(网络版彩图) (a) 铜可以通过直接的结构修饰或磷酸酶活性抑制调节生长因子膜受体的磷酸化状态和激酶的活性[62]; (b) 钙依赖性钙调神经磷酸酶CaN和钙调素CaM使NFAT转录因子去磷酸化, 进而激活p21、细胞周期蛋白D1、CDK4、c-myc和细胞周期蛋白A, 进而调节细胞周期进程[63]

Figure 5　(Color online) (a) Calcium can regulate the phosphorylation status of growth factor membrane receptors and the activity of kinase through direct structural modification or inhibition of phosphatase activity. Reproduced with permission from Ref. [62]. Copyright 2014, Cambridge University Press. (b) Serine/threonine phosphatase calcineurin (CaN) and calmodulin (CaM) dephosphorylate the NFAT transcription factor, which in turn activates p21, cyclin D1, CDK4, c-myc, and cyclin A, thus regulating cell cycle progression. Reproduced with permission from Ref. [63]. Copyright 2022, the Authors.

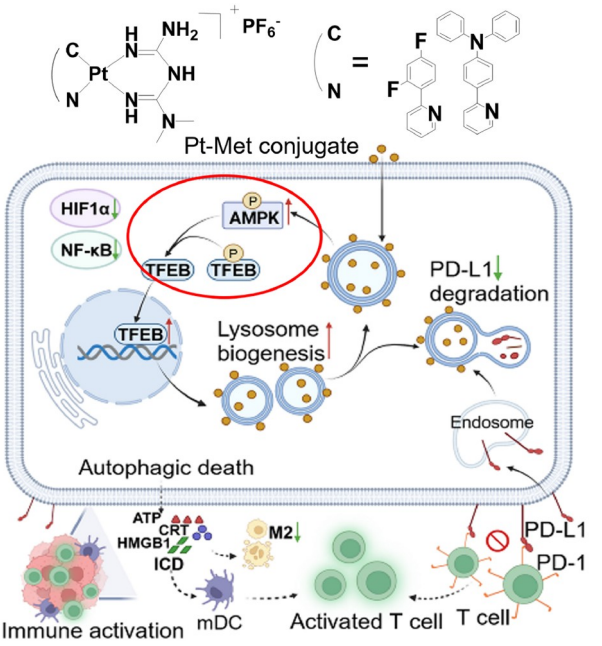


图 6　(网络版彩图)铂(II)-二甲双胍偶联物通过调控AMPK-TFEB通路关键因子的磷酸化水平促进了溶酶体依赖的PD-L1降解[64]

Figure 6　(Color online) Pt(II)-metformin conjugates promote lysosomal dependent PD-L1 degradation by regulating the phosphorylation of AMPK-TFEB pathway. Reproduced with permission from Ref. [64]. Copyright 2024, Wiley.

HDACs需要锌离子来发挥其催化作用(图7)[66], 锌缺失(如酒精性肝病)会导致HDACs失活, 非特异性金属结合也会抑制HDACs的活性, 从而影响组蛋白乙酰化水平和基因表达调控[67]. 近年来, 许多基于金属的HDAC抑制剂已被报道并评估了其抗癌活性, 包括基于铂、二茂铁、铱、钌、铑、镍、铜等金属中心的配合物, 它们通常与HDAC的锌离子活性中心结合抑制其活性. 例如, Hartinger等[68]设计了一系列含有2-吡啶碳硫代酰胺(PCA)和异羟肟酸基团的有机金属配合物, 其中异羟肟酸具有锌离子活性中心亲和能力, 而金属-PCA结构使配合物对氨基酸侧链的偏好高于DNA且金属-PCA键在酸性条件下的高稳定性提供了一种适合口服给药的结构支架. 这些配合物对HDAC表现出纳摩尔级的抑制活性, 特别是其中一例Rh(III)配合物对HDAC6的有效抑制远优于对HDAC1和HDAC8, 且该配合物在人类癌细胞中具有高度的细胞毒性, 而在溶血研究和斑马鱼中却显示出低毒性, 证明了金属中心的作用.

外源金属离子也能通过与蛋白质直接结合影响翻译后修饰. 例如, 镍离子对组蛋白乙酰化动力学产生了多方面的影响, 塑造了组蛋白H4的蛋白质翻译后修饰特征. 一方面, 镍(II)离子直接抑制乙酰化酶(HAT)的活性, 从而破坏乙酰化过程, 导致组蛋白H4乙酰化状态发生改变, 这种对乙酰化酶活性的干扰导致染色质内

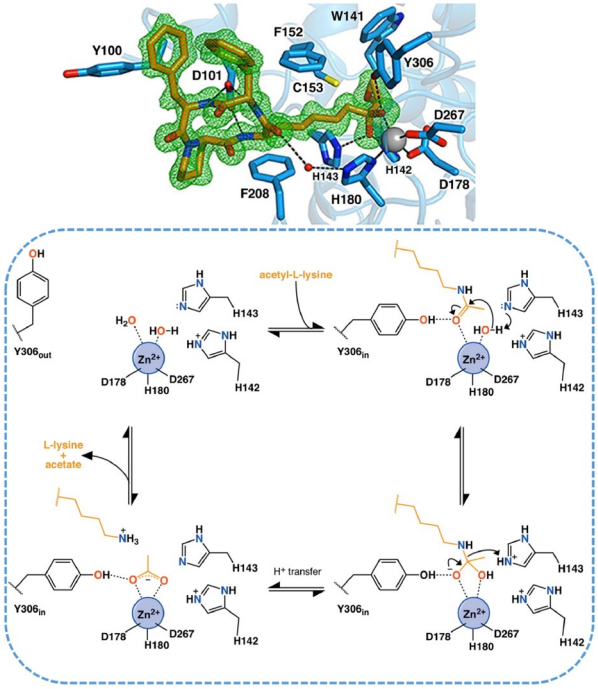


图 7 (网络版彩图)锌依赖性组蛋白脱乙酰基酶HDAC8与环四肽抑制剂的复合物结构(PDB 5VI6, 1.24 Å分辨率)和HDAC8催化乙酰赖氨酸水解的机理[66]

Figure 7 (Color online) The structure of zinc dependent histone deacetylase HDAC8 complex with cyclic tetrapeptide inhibitors determined at 1.24 Å resolution (PDB 5VI6) and the catalytic mechanism of HDAC8 for acetyllysine hydrolysis. Reproduced with permission from Ref. [66]. Copyright 2019, Elsevier.

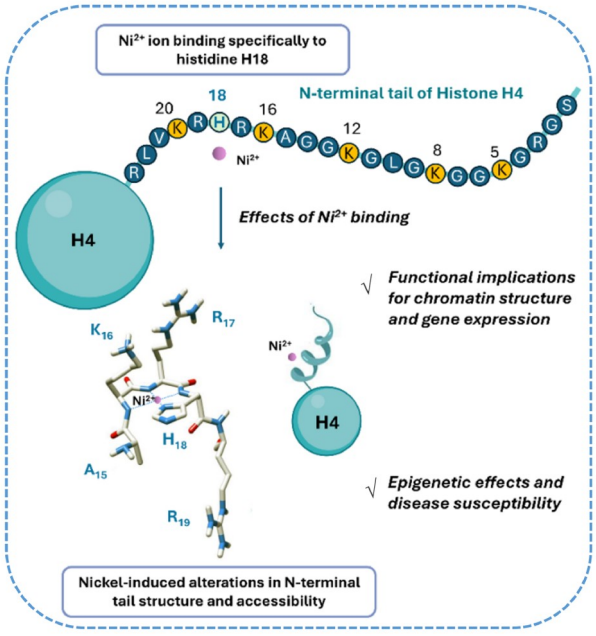


图 8 (网络版彩图)镍离子与组蛋白H4 N端尾部的组氨酸His18结合, 抑制附近赖氨酸残基的乙酰化, 影响染色质动力学、基因调控, 并导致表观遗传效应和疾病易感性[69]

Figure 8 (Color online) Ni ions bind to histidine His18 within the N-terminal tail of Histone H4, inhibiting acetylation of nearby lysine residues impacting chromatin dynamics, gene regulation, and contributing to epigenetic effects and disease susceptibility. Reproduced with permission from Ref. [69]. Copyright 2021, Elsevier.

组蛋白乙酰化水平失衡, 影响基因表达的调控; 另一方面, 镍离子也与促进组蛋白去乙酰化酶(HDAC)的活性有关, 能促进乙酰基从组蛋白中去除, 从而加剧乙酰化酶抑制诱导的组蛋白乙酰化水平总体降低. 镍离子对组蛋白乙酰化动力学的这种双重影响进一步导致组蛋白H4乙酰化模式发生复杂的改变. 这些由镍离子介导的组蛋白乙酰化模式的改变最终影响染色质结构和基因调控, 凸显了镍暴露对表观遗传过程的多方面影响(图8)[69].

4.1.3 金属调控的甲基化修饰

蛋白甲基化是最常见的组蛋白修饰, 是基因转录的高度动态调节因子. 赖氨酸残基的甲基化可以改变染色质的结构, 有助于调节基于DNA的核活动[70,71]. 组蛋白去甲基化酶(KDMs)控制和维持影响染色质结构和细胞特征的表观遗传因素, 在许多恶性肿瘤组织中高表达, 其中含Jumonji C结构域的赖氨酸去甲基化酶(JmjC-KDMs, KDM2-7)是Fe^{2+}和α-酮戊二酸依赖酶, 可以特异性地使组蛋白H3在赖氨酸36 (H3-K36)处去甲基化并生成甲醛和琥珀酸, 进而调节染色质的可及性和转录调控, 这一过程依赖Fe^{2+}的催化(图9a)[72]. 早期的KDM小分子抑制剂是2OG的类似物, 通过与催化中心的Fe^{2+}离子配位抑制其活性, 但这些化合物通常是非选择性抑制剂, 具有较差的细胞渗透性和强烈的金属螯合特性. 最近研究人员通过高通量筛选和基于结构的药物设计确定了一系列选择性高的JmjC-KDMs抑制剂[73].

金属配合物也能够与翻译后修饰相关的酶发生直接结合或间接影响其活性. 组蛋白赖氨酸去甲基化酶5A (KDM5A)在许多肿瘤细胞核中过表达, 可以特异性去除组蛋白H3第4位赖氨酸上的二甲基和三甲基(H3K4me2/3)使基因沉默, 促进肿瘤发生、转移和耐药, Chung-Hang Leung教授课题组[74]设计了一类Rh(III)配合物作为特异性的高效KDM5A抑制剂, 且对

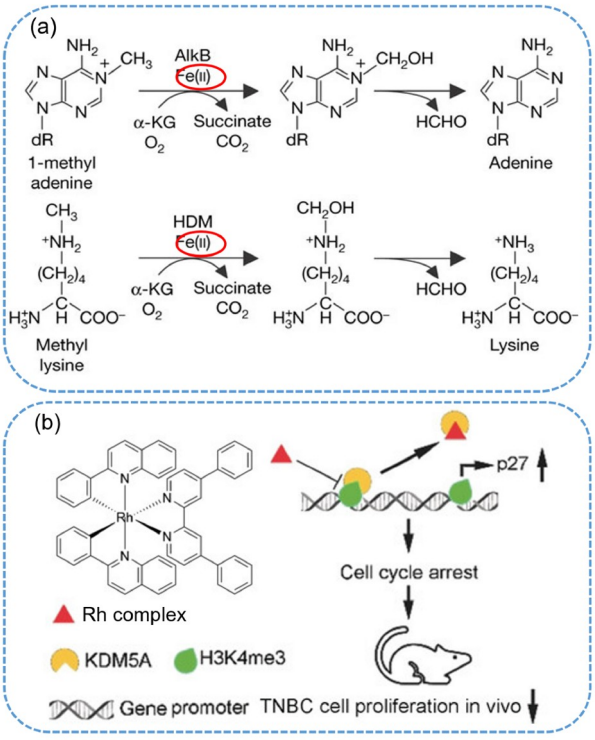


图 9　(网络版彩图) (a) 含JmjC结构域蛋白家族的铁依赖的组蛋白去甲基化[72]; (b) 铑(III)配合物是三阴性乳腺癌的表观遗传学靶点KDM5A的选择性抑制剂, 能有效抑制KDM5A–H3K4me3相互作用[74]

Figure 9　(Color online) (a) Iron-dependent histone demethylation by a family of JmjC domain-containing proteins. Reproduced with permission from Ref. [72]. Copyright 2006, Nature Publishing Group. (b) Rh(III) complex selectively inhibits lysine-specific demethylase 5A (KDM5A) via inhibition of the KDM5A–H3K4me3 interaction. Reproduced with permission from Ref. [74]. Copyright 2018, Wiley.

KDM5A的选择性优于KDM1A、KDM4A和KDM6B, 该配合物通过对抗KDM5A与H3K4me2/3间蛋白-蛋白相互作用来阻断KDM5A去甲基化酶活性, 使H3K4me2/3积累并促进p27基因激活, 从而诱导细胞周期阻滞和细胞死亡, 同时在体内该配合物也通过表观遗传操控显著抑制肿瘤生长(图9b).

4.1.4　金属调控的其他翻译后修饰

锌离子是生物系统中最丰富的过渡金属离子之一, 在各种蛋白质翻译后修饰过程中发挥着重要作用, 特别是涉及锌依赖性酶(锌金属蛋白)的过程. 这些锌依赖性酶可调节蛋白质的结构、功能和信号通路. 例如, 金属蛋白酶(MMPs)和半胱氨酸蛋白酶需要锌离子才能发挥其催化活性[75], 这些蛋白酶参与多种蛋白质翻译后修饰过程, 包括蛋白质裂解, 其有助于调节蛋白质的活化、降解和参与细胞凋亡、炎症和组织重塑等过程的信号通路.

铜和铁也参与了铁依赖性双加氧酶、胺氧化酶、单加氧酶介导的蛋白质翻译后修饰过程, 包括脯氨酰羟基化、赖氨酰羟基化、色氨酸羟基化、组蛋白去甲基化、磷酸化等, 这些反应对蛋白质交联、胶原形成、染色质结构调节、神经递质生物合成、神经元信号通路调节等至关重要[76]. 铁和铜还可参与氧化还原反应, 通过芬顿反应或哈伯-韦斯反应等过程产生活性氧, 从而导致包括修饰酶在内的蛋白质氧化损伤, 损害其功能. 氧化应激诱导的修饰可能通过氧化蛋白质翻译后修饰位点直接干扰蛋白质翻译后修饰过程或间接影响参与蛋白质翻译后修饰调节的调节蛋白.

钙离子也能参与蛋白质翻译后修饰, 例如肽酰基精氨酸脱亚氨酶将蛋白质中的精氨酸转化为瓜氨酸, 钙离子在这种酶中既起催化作用, 又起结构作用[76].

4.1.5　蛋白质翻译后修饰对金属结合能力的影响

金属是调节蛋白质翻译后修饰及相关酶活性的关键调节剂, 而蛋白质翻译后修饰又反过来影响金属结合蛋白的功能. 蛋白质翻译后修饰可以通过空间位阻、电荷改变或修饰诱导的构象变化直接影响蛋白质内金属离子的结合亲和力和配位构型. 例如, 附近氨基酸残基的磷酸化可能引起构象变化, 从而影响金属离子结合位点的可及性或破坏金属配位所需的关键静电相互作用; 同样, 糖基化或乙酰化修饰可能会在金属结合位点附近引入大体积或带电的基团, 从而改变局部环境, 调节金属离子的亲和力和配位构型[76].

以神经退行性疾病为例, Aβ (β-淀粉样蛋白)、tau、和α-突触核蛋白都是常见的生物标志物, 其与Zn、Fe和Cu离子的相互作用是病理的关键, 而磷酸化、乙酰化修饰会干扰其金属结合能力, 进而影响神经退行性疾病的发生发展. 例如, 在Aβ(1-16)多肽的Ser8残基发生磷酸化后, 会形成一个新的Zn^{2+}结合位点, 通过His6的咪唑、Asp7的碳基氧和修饰的Ser8的磷酸基这三个连续的氨基酸共同配位结合, 其中, His6的参与被认为是有利于Aβ二聚体而不是低聚物或聚集物形成的决定性因素, 这可能极大地影响了Aβ聚集过程[77]; Tau蛋白短肽模型显示, Cu^{2+}结合位点附近的丝氨酸磷酸化与未修饰的相比增加了对金属离子

的亲和力(pH~6.3时最有效、在pH值超过7.9时降低)[78], 而GSK3β磷酸化全长tau蛋白则降低了对Zn^{2+}的结合, 阻止了Cu^{2+}和$Fe^{2+/3+}$的结合[79]; α-突触核蛋白的丝氨酸和酪氨酸残基的磷酸化也被证明增加了对Cu^{2+}、Fe^{2+}和Pb^{2+}的亲和力, 但对Fe^{3+}的亲和力没有增加[80]. 此外, 蛋白质和多肽中的N端胺是金属离子的良好配体, 该基团的乙酰化消除了金属离子与修饰氮原子的配位, 在α-突触核蛋白的N端Cu^{2+}结合位点上观察到了这种影响,然而N-乙酰化并不直接影响Cu^{+}在同一位点的结合, 然而, 通过稳定一个局部的α-螺旋二级结构, α-突触核蛋白的N-乙酰化增加了Cu^{+}结合的强度[77]. 值得一提的是, 乙酰化不仅涉及N-端胺, 赖氨酸侧链也可以通过添加乙酰基来修饰, 而这种修饰被认为可以提高tau蛋白对多种金属离子的亲和力, 特别是Zn^{2+}、Al^{3+}、Cu^{2+}和Fe^{3+}[81].

因此, 金属离子和蛋白质翻译后修饰之间存在相互作用, 这对维持细胞完整性和疾病发生发展都至关重要, 其中金属离子通过调节催化效率和底物特异性来影响蛋白质翻译后修饰的酶活性, 而蛋白质翻译后修饰通过调节金属结合蛋白的结构构象、稳定性和金属结合亲和力来调节金属结合蛋白, 对它们相互作用之间关系的研究能为细胞调节和疾病发病机制的深入理解提供重要线索.

4.2 金属-蛋白质结合调控蛋白质结构与功能

金属-蛋白质相互作用是蛋白质结构和功能中一个重要方面, 指导细胞环境中许多蛋白质的构象变化、稳定性和催化功能[4,5]. 酶与其他蛋白质的不同之处在于酶具有催化活性中心, 底物诱导酶蛋白构象的变化, 导致催化基团的正确定位, 使底物结合到酶的活性部位上去, 进而打开酶的催化活性. 金属离子的结合对酶的功能起着重要作用, 金属离子的浓度变化或非特异性结合会破坏酶活性中心的配位构型或与这些酶的天然金属辅因子竞争, 进而损害酶的活性, 导致蛋白质翻译后修饰模式和细胞信号通路的失调.

金属及金属配合物的结合也是蛋白质动态修饰的一种独特形式, 能直接影响酶的活性并动态调控细胞信号传导、基因表达等相应的生物过程. 近年来, 基于金属介导的蛋白酶动态修饰策略多集中于发展金属配合物. 例如, 北京大学张俊龙等[67]设计了Ga(III)配合物[Ga(Salen)]Cl, 能够特异性与重组人蛋白质二硫键异构酶A3 (PDIA3)结合, 而PDIA3是参与内质网应激的蛋白质二硫键异构酶(PDI)家族的成员, 因此能够触发内质网应激和线粒体功能障碍, 在体外和体内均显示出肿瘤生长抑制作用(图10a); 中山大学巢晖和华中师范大学万坚等[82]合作开展了基于Ru(II)配合物的DNA拓扑异构酶Topo I/II双重催化抑制研究, 通过改变辅助配体调控钌配合物的细胞摄取、细胞器靶向性, 以及和酶相互作用的能力, 证实了其中一个活性最为优异的配合物Ru7是通过π-π堆积、阳离子-π相互作用以及氢键与Topo I/II的催化口袋相结合, 从而阻止DNA拓扑异构酶与DNA的结合, 是罕见的Topo I/II双重催化抑制剂, 可激活DNA修复酶PARP-1及下游RIPK1-RIPK3-MLKL坏死性凋亡核心通路, 从而有效克服肿瘤耐药(图10b); 南京中医药大学刘武昆等[83]选用临床选择性雌激素受体降解剂(SERDs) G1T48与TrxR抑制剂*N*-杂环卡宾Au(I) [NHC-Au(I)]结合, 形成双重靶向复合物, 可同时降解雌激素受体和抑制TrxR活性, 进而表现出显著的抗肿瘤作用.

毛宗万等[84]基于锌在细胞生理过程中的关键作

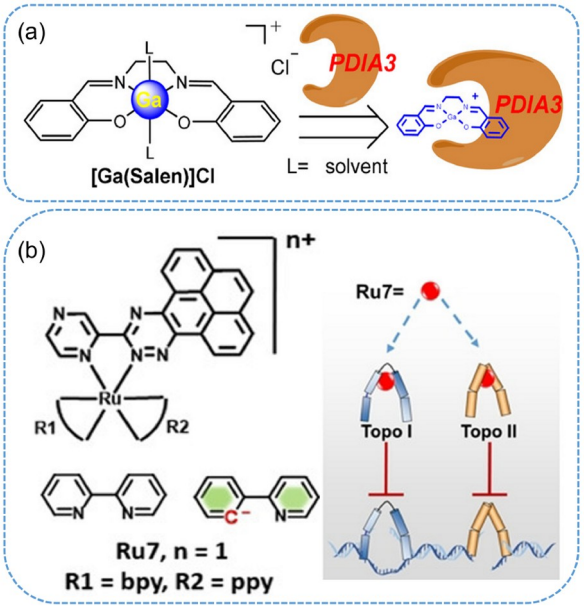


图 10 (网络版彩图) (a) 镓(III)配合物直接结合蛋白质二硫键异构酶A3并抑制其活性[67]; (b) 金属钌(III)配合物作用于拓扑异构酶I/II的DNA结合位点, 抑制其与DNA的结合[82]

Figure 10 (Color online) (a) Gallium(III) complex directly binds to protein disulfide isomerase A3 and inhibits its activity. Reproduced with permission from Ref. [67]. Copyright 2020, Wiley. (b) Ruthenium(II) can bind to the DNA-binding site of topoisomerase I/II to inhibit their interaction with DNA. Reproduced with permission from Ref. [82]. Copyright 2020, Wiley.

用，发展了一系列靶向调控锌金属蛋白的配合物. 例如，设计了碳酸酐酶(CAIX)抑制剂作为轴向配体的四价Pt(IV)前药CAIXplatin，通过轴向配体的磺酰胺基团与CAIX活性中心的锌离子配位，抑制了CAIX活性中心的催化活性，进而缓解CAIX介导的肿瘤乏氧和弱酸性的微环境并显著促进了缺氧肿瘤细胞的选择性摄取，降低了铂药的毒副作用；还设计了一种含有CAIX靶向基团的铼(I)光敏剂CA-Re，也是通过配合物上的磺酰胺基团与癌细胞膜上过表达CAIX的锌离子活性中心发生配位，将光敏剂锚定在癌细胞的细胞膜上同时抑制CAIX的表达与活性，不仅能够在乏氧条件下高效地实现I型和II型光动力治疗，也能通过诱导GSDMD介导的细胞焦亡，有效地刺激产生肿瘤免疫原性(图11a)[85]；还基于锌离子在维持细胞稳态和进程中的重要作用开发了首例调节锌稳态以激活抗肿瘤免疫的铂(IV)配合物，该配合物通过诱导细胞中一系列锌调节蛋白如锌转运蛋白ZIP、锌外泌蛋白ZnT，锌储存蛋白金属硫蛋白MT、锌感应元件结合转录因子MTF-1的转录和表达水平异常，实现了细胞质中锌离子的过量积累和氧化还原失衡，进而表现出高效的肿瘤抑制效果(图11b)[86]. 此外，他们近期还开发了纳摩尔级光毒性的铱(III)-三苯胺光敏剂来构建细胞焦亡和铁死亡的联合调控网络，在此网络中铱配合物发生光驱动细胞内迁移，造成Kelch样ECH相关蛋白1(KEAP1)、DNA等生物大分子的级联损伤. 一方面，受损的DNA引起黑色素瘤2 (AIM2)相关细胞质核酸传感通路的激活，导致诱发gasdermin D介导的细胞焦亡，另一方面，配合物通过作用于KEAP1/核因子红细胞2相关因子2 (NRF2)复合物，上调血红素加氧酶1(HO-1)的表达，促进HO-1催化血红素(Heme)释放亚铁离子，引起铁应激，不仅激活铁死亡，还促进gasdermin E介导的非经典焦亡通路[87].

5　金属介导的生物大分子动态修饰相关的关键技术研究

针对细胞内源性金属的可视化检测，目前，研究生命体系中的金属元素主要依赖于开发特异性金属探针进行荧光成像和化学蛋白质组学. 例如，加州大学旧金山分校Renslo等[88]设计合成了一种对亚铁离子高选择性的荧光探针，该探针与细胞内的亚铁离子发生芬顿

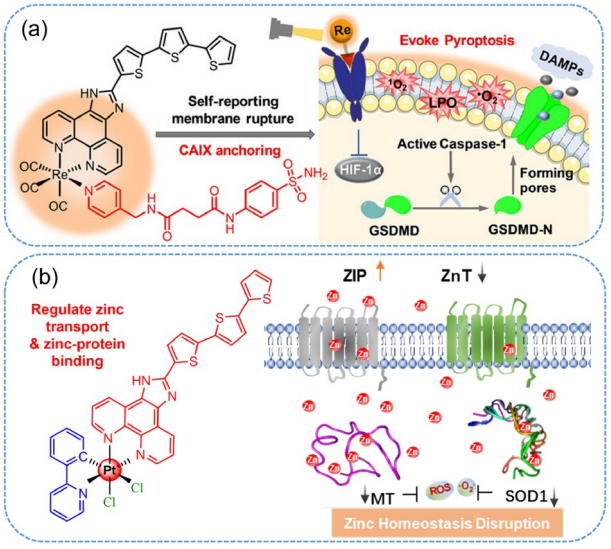


图 11　(网络版彩图) (a) 铼(I)光敏剂通过与锌离子活性中心结合锚定在碳酸酐酶IX上并抑制其活性，实现乏氧光动力免疫治疗[85]；(b) 环金属铂(IV)-三联噻吩络合物通过和锌离子的动态结合调控细胞内锌稳态及锌结合蛋白的结构与活性，进而激活细胞焦亡和抗肿瘤免疫[86]

Figure 11　(Color online) (a) Rhenium(I) photosensitizer is anchored to carbonic anhydrase IX by binding to zinc ion active centers and inhibiting its activity, achieving hypoxic photodynamic immunotherapy. Reproduced with permission from Ref. [85]. Copyright 2022, Wiley. (b) Pt(IV)-trithiophene complex regulates intracellular zinc homeostasis and the structure and activity of zinc binding proteins through dynamic binding with zinc ions, thereby activating cell pyroptosis and anti-tumor immunity. Reproduced with permission from Ref. [86]. Copyright 2023, Wiley.

反应后，探针中的噻吟霉素氨基核苷被释放出来，发出荧光信号. 京都大学Hamachi等[89]设计合成了包含锌离子结合位点的酰基咪唑染料，锌离子的结合会激活酰基咪唑亲电试剂共价标记邻近的蛋白质，以便利用定量质谱对其进行鉴定. 美国伊利诺伊大学香槟分校的陆艺等[90]利用体外筛选技术获取了一系列对金属离子特异性响应的DNAzyme，并将其制备成OFF-ON型荧光探针，用于生物体内金属离子的高灵敏、高选择性检测，该团队[91]近期又开发了针对不同价态金属离子(Fe^{2+}/Fe^{3+})的DNAzymes，并得出细胞内的Fe^{3+}含量高于Fe^{2+}的结论. 南京大学郭子建与美国刁佳杰等[92]通过调节萘酰亚胺衍生的锌离子探针的亲脂性，首次报道了一种能够靶向多种亚细胞器的锌离子小分子荧光探针(NapBu-BPEA)，结合超分辨显微成像技术，对细胞器的形态进行鉴定，实现了多种细胞器中的锌离子水平变化的同时监测.

荧光成像虽然具有高时空分辨率，但是受到光谱

重叠和背景干扰的限制, 能够同时检测的分析物种类十分有限. 与之相比, 质谱成像具有多种优势, 包括无需染色标记、可以一次实现数十甚至上百种分析物的原位检测、成像成本低等, 为研究生命体系中的金属元素提供了一种强大的工具. 法国国家科学研究院Lobinski等[93]利用激光剥蚀电感耦合等离子质谱(LA-ICP MS)和基质辅助激光解吸电离质谱(MALDI)双重成像技术, 研究了顺铂和奥沙利铂在人肿瘤样本中的渗透和分布. 他们发现奥沙利铂主要分布在肿瘤外围, 而顺铂可以深入肿瘤组织. 除此之外, 一部分金属配合物还可通过伽马闪烁扫描、断层扫描和磁共振成像等手段用于标记和追踪神经系统疾病和癌症等疾病的受体分子. 近年来, 国内外学者还发展了利用先进的电子顺磁共振光谱(EPR)对生物大分子体系中的关键顺磁物种进行捕捉、追踪、及三维结构鉴定并研究了其原子、分子机制, 主要包括特定价态的金属离子(Cu^{2+}、$Fe^{2+/3+}$、Mn^{2+}、Co^{2+})及多核簇合物($[4Fe\text{-}4S]^{1+}$、$[2Fe\text{-}2S]^{1+}$)、含有亚铁血红素(Heme)活性中心的细胞色素P450单加氧酶、Cu^{2+}和$Fe^{2+/3+}$在β淀粉样蛋白沉淀斑、朊病毒蛋白中的结合影响、血浆铜蓝蛋白(Ceruloplasmin), 以及金属天然产物等[23,94~98]. 然而目前的研究主要集中在体外蛋白质层面, 更接近于人体真实生理环境下, 以及细胞层面的研究则较少, 仍有巨大的发展空间.

6 总结与展望

金属介导的生物大分子动态修饰参与了生物信号传导、能量转换、代谢调控等重要生理过程, 是细胞赖以生存的基础, 同时也在人类重大疾病的发生发展、诊断与治疗中发挥着关键的作用. 一方面, 金属-生物大分子的结合具有动态、多价以及立体的特征, 其本身就是一种独特的生物大分子动态修饰形式, 能够直接影响核酸和蛋白质的结构、构象与功能; 另一方面, 内源性金属离子包括锌、铁、铜等辅因子以及外源性金属及其配合物都能错综复杂地影响生物大分子的修饰图谱, 致使其磷酸化、乙酰化、泛素化、糖基化、甲基化等修饰状态发生改变, 进而动态地塑造细胞反应. 调节细胞内金属离子的浓度变化、非特异性金属离子结合、金属配合物-生物大分子直接相互作用都有可能改变核酸的结构与构象、破坏酶活性中心的配位构型、与酶的天然金属辅因子竞争等, 进而损害核酸的功能和酶的活性、诱导表观遗传修饰和蛋白质翻译后修饰模式失调.

尽管已取得了上述一些进展, 但金属介导的生物大分子动态修饰机制并不清晰, 也缺乏系统性的研究. 一方面, 目前人们对于从原子、分子层面认识和理解金属离子如何通过与生物大分子相互作用来影响生命过程还很局限, 这主要是由于生物体系的高度复杂性、个体差异性、动态变化性为此类研究带来了巨大的挑战; 另一方面, 由于金属离子的价态和电子结构变化, 以及金属配位动力学的特殊性, 目前已知的能够调控细胞内源金属稳态的分子工具数量有限, 外源金属及其配合物介导的生物大分子动态修饰也缺乏高灵敏度检测和通量化组学分析手段.

因此, 针对金属介导的生物大分子动态修饰和功能调控研究, 亟需化学、生物学乃至医学等多个领域跨学科交叉合作, 为阐明作用机制提供更多的理论支撑与分子工具, 也为癌症、神经退行性疾病等重大疾病的治疗提供新的突破方案. 例如, 设计高度特异性的金属化学探针和金属稳态调控分子工具, 并与高分辨质谱成像、超分辨荧光成像、单细胞测序和空间组学等先进技术结合, 发展出全新的多尺度、多维度金属组学和细胞原位示踪成像方法, 这将有助于解析金属元素的时空分布、金属稳态、与金属介导的生物大分子动态修饰的关系, 绘制多种外源金属配合物结合基因组DNA和蛋白质的高清图谱, 揭示不同金属配合物靶点的特异性分布以及动态变化规律, 建立外源金属配合物对内源金属稳态以及表观基因组修饰、表观转录组修饰、基因表达调控等多个内源生物大分子的多组学层次动态调控机制及因果关系图谱, 进而系统性地理解不同金属配合物发挥作用的分子生物学机制; 在此基础上, 考虑不同金属在不同疾病中的角色差异, 建立符合临床需求的评价模型, 对金属介导的生物大分子动态修饰的化学靶向干预效果进行评价, 促进对细胞生理活动和病理变化的理解, 为发展生物大分子动态修饰的化学靶向干预策略提供理论基础、提供新型分子工具; 针对肿瘤进程相关的生物大分子如核酸、组蛋白去乙酰化酶、碳酸酐酶等, 通过对其动态修饰的精准测量和分子机制的深入探索, 发展基于动态修饰的新药靶点、新的靶向干预策略和相应的干预小分子或配合物, 加速从基础研究到药物开发的转化, 也为开发新型药物或治疗手段提供理论基础.

参考文献

1 Moustakas M. *Materials*, 2021, 14: 549
2 Krzywoszyńska K, Witkowska D, Świątek-Kozłowska J, Szebesczyk A, Kozłowski H. *Biomolecules*, 2020, 10: 1417
3 Prabhu A, Gadgil M. *Process Biochem*, 2021, 110: 251–262
4 Zoroddu MA, Aaseth J, Crisponi G, Medici S, Peana M, Nurchi VM. *J InOrg Biochem*, 2019, 195: 120–129
5 Kiouri DP, Tsoupra E, Peana M, Perlepes SP, Stefanidou ME, Chasapis CT. *Excli J*, 2023, 22: 809–827
6 Mezzaroba L, Alfieri DF, Colado Simão AN, Vissoci Reiche EM. *Neuro Toxicol*, 2019, 74: 230–241
7 Ge EJ, Bush AI, Casini A, Cobine PA, Cross JR, DeNicola GM, Dou QP, Franz KJ, Gohil VM, Gupta S, Kaler SG, Lutsenko S, Mittal V, Petris MJ, Polishchuk R, Ralle M, Schilsky ML, Tonks NK, Vahdat LT, Van Aelst L, Xi D, Yuan P, Brady DC, Chang CJ. *Nat Rev Cancer*, 2022, 22: 102–113
8 Kelland L. *Nat Rev Cancer*, 2007, 7: 573–584
9 Waldron KJ, Rutherford JC, Ford D, Robinson NJ. *Nature*, 2009, 460: 823–830
10 Laitaoja M, Valjakka J, Jänis J. *Inorg Chem*, 2013, 52: 10983–10991
11 Peana M, Pelucelli A, Chasapis CT, Perlepes SP, Bekiari V, Medici S, Zoroddu MA. *Biomolecules*, 2022, 13: 36
12 Tak IuR., Ali F, Dar JS, Magray AR, Ganai BA, Chishti MZ. Posttranslational modifications of proteins and their role in biological processes and associated diseases. In: Dar TA, Singh LR (eds). *Protein Modificomics*. Academic Press, 2019. 1–35
13 Shu X, Xiong X, Song J, He C, Yi C. *Angew Chem Int Ed*, 2016, 55: 14246–14249
14 Tamás M, Sharma S, Ibstedt S, Jacobson T, Christen P. *Biomolecules*, 2014, 4: 252–267
15 Zhu Y, Costa M. *Carcinogenesis*, 2020, 41: 1161–1172
16 Xu L, Peng M, Gao T, Wang D, Lian X, Sun H, Shi J, Wang Y, Wang P. *Adv Sci*, 2024, 11: 2306203
17 Kiouri DP, Chasapis CT, Mavromoustakos T, Spiliopoulou CA, Stefanidou ME. *Arch Toxicol*, 2025, 99: 23–41
18 Wessels I, Fischer HJ, Rink L. *Semin Cell Dev Biol*, 2021, 115: 62–69
19 Weiss A, Murdoch CC, Edmonds KA, Jordan MR, Monteith AJ, Perera YR, Rodríguez Nassif AM, Petoletti AM, Beavers WN, Munneke MJ, Drury SL, Krystofiak ES, Thalluri K, Wu H, Kruse ARS, DiMarchi RD, Caprioli RM, Spraggins JM, Chazin WJ, Giedroc DP, Skaar EP. *Cell*, 2022, 185: 2148–2163.e27
20 Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, Skouta R, Zaitsev EM, Gleason CE, Patel DN, Bauer AJ, Cantley AM, Yang WS, Morrison III B, Stockwell BR. *Cell*, 2012, 149: 1060–1072
21 Anandhan A, Dodson M, Shakya A, Chen J, Liu P, Wei Y, Tan H, Wang Q, Jiang Z, Yang K, Garcia JG, Chambers SK, Chapman E, Ooi A, Yang-Hartwich Y, Stockwell BR, Zhang DD. *Sci Adv*, 2023, 9: eade9585
22 Fang X, Wang H, Han D, Xie E, Yang X, Wei J, Gu S, Gao F, Zhu N, Yin X, Cheng Q, Zhang P, Dai W, Chen J, Yang F, Yang HT, Linkermann A, Gu W, Min J, Wang F. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116: 2672–2680
23 Tsvetkov P, Coy S, Petrova B, Dreishpoon M, Verma A, Abdusamad M, Rossen J, Joesch-Cohen L, Humeidi R, Spangler RD, Eaton JK, Frenkel E, Kocak M, Corsello SM, Lutsenko S, Kanarek N, Santagata S, Golub TR. *Science*, 2022, 375: 1254–1261
24 Wang X, Huang R, Wang Y, Zhou W, Hu Y, Yao Y, Cheng K, Li X, Xu B, Zhang J, Xu Y, Zeng F, Zhu Y, Chen XW. *Nat Cell Biol*, 2023, 25: 1650–1663
25 Baj J, Flieger W, Barbachowska A, Kowalska B, Flieger M, Forma A, Teresiński G, Portincasa P, Buszewicz G, Radzikowska-Büchner E, Flieger J. *Int J Mol Sci*, 2023, 24: 14959
26 Lv M, Chen M, Zhang R, Zhang W, Wang C, Zhang Y, Wei X, Guan Y, Liu J, Feng K, Jing M, Wang X, Liu YC, Mei Q, Han W, Jiang Z. *Cell Res*, 2020, 30: 966–979
27 Li Y, Wang C, Lv H, Li J, Zhang X, Zhang S, Shen Q, Wu Q, Liu Y, Peng R, Liu Z. *Adv Healthcare Mater*, 2024, 13: 2401675
28 Zhang K, Qi C, Cai K. *Adv Mater*, 2023, 35: 2205409
29 Wang S, Ma R, Mei Z, Hou Y. *MedMat*, 2024, 1: 6–26
30 Feng X, He C. *Mol Cell*, 2023, 83: 343–351
31 Liu S, Morihiro K, Takeuchi F, Li Y, Okamoto A. *Front Chem*, 2023, 11: 1122474

32 Brocato J, Costa M. *Crit Rev Toxicol*, 2013, 43: 493–514
33 Wu CH, Tang SC, Wang PH, Lee H, Ko JL. *J Biol Chem*, 2012, 287: 25292–25302
34 Huang Y, Xia W, Dong Z, Yang CG. *Acc Chem Res*, 2023, 56: 3010–3022
35 Wang K, He Z, Jin G, Jin S, Du Y, Yuan S, Zhang J. *Bioorg Chem*, 2024, 151: 107652
36 Wolffgramm J, Buchmuller B, Palei S, Muñoz-López Á, Kanne J, Janning P, Schweiger MR, Summerer D. *Angew Chem Int Ed*, 2021, 60: 13507–13512
37 Xia Z, Kong F, Wang K, Zhang X. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 908079
38 Zhou LL, Xu H, Huang Y, Yang CG. *RSC Chem Biol*, 2021, 2: 1352–1369
39 Lai GQ, Li Y, Zhu H, Zhang T, Gao J, Zhou H, Yang CG. *RSC Chem Biol*, 2024, 5: 335–343
40 Liu L, Kong Y, He L, Wang X, Wang MM, Xu H, Yang CG, Su Z, Zhao J, Mao ZW, Huang Y, Liu HK. *Chin J Chem*, 2022, 40: 1156–1164
41 Pan ZY, Tan CP, Rao LS, Zhang H, Zheng Y, Hao L, Ji LN, Mao ZW. *Angew Chem Int Ed*, 2020, 59: 18755–18762
42 Pan ZY, Ling YY, Zhang H, Hao L, Tan CP, Mao ZW. *J Med Chem*, 2022, 65: 14692–14700
43 Galluzzi L, Senovilla L, Vitale I, Michels J, Martins I, Kepp O, Castedo M, Kroemer G. *Oncogene*, 2012, 31: 1869–1883
44 Jin S, Hao Y, Zhu Z, Muhammad N, Zhang Z, Wang K, Guo Y, Guo Z, Wang X. *Inorg Chem*, 2018, 57: 11135–11145
45 Xiong X, Hou L, Park YP, Molinie B, Ardlie KG, Aguet F, Gregory RI, Kellis M. *Nat Genet*, 2021, 53: 1156–1165
46 Wang Y, Wang J, Li X, Xiong X, Wang J, Zhou Z, Zhu X, Gu Y, Dominissini D, He L, Tian Y, Yi C, Fan Z. *Nat Commun*, 2021, 12: 6314
47 Hu J, Lieb JD, Sancar A, Adar S. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113: 11507–11512
48 Samaržija I, Tomljanović M, Novak Kujundžić R, Trošelj KG. *Cancers*, 2022, 14: 4761
49 Li X, Wu J, Wang L, He C, Chen L, Jiao Y, Duan C. *Angew Chem Int Ed*, 2020, 59: 6420–6427
50 Boyle KM, Barton JK. *J Am Chem Soc*, 2018, 140: 5612–5624
51 Wang WJ, Mu X, Tan CP, Wang YJ, Zhang Y, Li G, Mao ZW. *J Am Chem Soc*, 2021, 143: 11370–11381
52 Zhou M, Xu T, Xia K, Gao H, Li W, Zhai T, Gu H. *J Am Chem Soc*, 2023, 145: 8776–8780
53 Liu W, Zhong YF, Liu LY, Shen CT, Zeng W, Wang F, Yang D, Mao ZW. *Nat Commun*, 2018, 9: 3496
54 Zhu BC, He J, Liu W, Xia XY, Liu LY, Liang BB, Yao HG, Liu B, Ji LN, Mao ZW. *Angew Chem Int Ed*, 2021, 60: 15340–15343
55 Liu LY, Wang KN, Liu W, Zeng YL, Hou MX, Yang J, Mao ZW. *Angew Chem Int Ed*, 2021, 60: 20833–20839
56 Liu LY, Ma TZ, Zeng YL, Liu W, Zhang H, Mao ZW. *Angew Chem Int Ed*, 2023, 62: e202305645
57 Wang H, Yang L, Liu M, Luo J. *Cancer Gene Ther*, 2023, 30: 529–547
58 Ha JH, Prela O, Carpizo DR, Loh SN. *Front Mol Biosci*, 2022, 9: 895887
59 Bellomo E, Birla Singh K, Massarotti A, Hogstrand C, Maret W. *Coord Chem Rev*, 2016, 327-328: 70–83
60 Chojnowski JE, Li R, Tsang T, Alfaran FH, Dick A, Cocklin S, Brady DC, Strochlic TI. *Front Mol Biosci*, 2022, 9: 878652
61 Tsang T, Posimo JM, Gudiel AA, Cicchini M, Feldser DM, Brady DC. *Nat Cell Biol*, 2020, 22: 412–424
62 Grubman A, White AR. *Expert Rev Mol Med*, 2014, 16: e11
63 Masaki T, Shimada M. *Int J Mol Sci*, 2022, 23: 1122
64 Liu B, Liang BB, Cao WD, Su XX, Cao Q, Mao ZW. *Angew Chem Int Ed*, 2024, 63: e202410586
65 Kaur M, Loveleen M, Kumar R. *Bioorg Chem*, 2020, 105: 104396
66 Porter NJ, Christianson DW. *Curr Opin Struct Biol*, 2019, 59: 9–18
67 Yin H, Gao JJ, Chen X, Ma B, Yang ZS, Tang J, Wang BW, Chen T, Wang C, Gao S, Zhang JL. *Angew Chem Int Ed*, 2020, 59: 20147–20153
68 Hanif M, Arshad J, Astin JW, Rana Z, Zafar A, Movassaghi S, Leung E, Patel K, Söhnel T, Reynisson J, Sarojini V, Rosengren RJ, Jamieson SMF, Hartinger CG. *Angew Chem Int Ed*, 2020, 59: 14609–14614
69 Zhou C, Liu M, Mei X, Li Q, Zhang W, Deng P, He Z, Xi Y, Tong T, Pi H, Lu Y, Chen C, Zhang L, Yu Z, Zhou Z, He M. *Sci Total Environ*, 2021, 783: 147014
70 Zhang L, Chen Y, Li Z, Lin C, Zhang T, Wang G. *Drug Discov Today*, 2023, 28: 103519
71 Tong D, Tang Y, Zhong P. *Cancer Metastasis Rev*, 2024, 43: 795–821
72 Tsukada Y, Fang J, Erdjument-Bromage H, Warren ME, Borchers CH, Tempst P, Zhang Y. *Nature*, 2006, 439: 811–816
73 He X, Zhang H, Zhang Y, Ye Y, Wang S, Bai R, Xie T, Ye XY. *Eur J Med Chem*, 2022, 231: 114143
74 Yang GJ, Wang W, Mok SWF, Wu C, Law BYK, Miao XM, Wu KJ, Zhong HJ, Wong CY, Wong VKW, Ma DL, Leung C. *Angew Chem Int Ed*,

2018, 57: 13091–13095
75 Madzharova E, Kastl P, Sabino F, auf dem Keller U. *Int J Mol Sci*, 2019, 20: 3077
76 Peana M, Frączyk T, Zoroddu MA. *Eur J Inorg Chem*, 2024, 27: e202400175
77 Frączyk T. *Chem Biodiversity*, 2021, 18: e2100043
78 Kyriakou D, Bletsa E, Moussis V, Deligiannakis Y, Malandrinos G. *Dalton Trans*, 2022, 52: 58–69
79 Ahmadi S, Zhu S, Sharma R, Wilson DJ, Kraatz HB. *J InOrg Biochem*, 2019, 194: 44–51
80 Lu Y, Prudent M, Fauvet B, Lashuel HA, Girault HH. *ACS Chem Neurosci*, 2011, 2: 667–675
81 Rane JS, Kumari A, Panda D. *ACS Chem Neurosci*, 2020, 11: 291–303
82 Xiong K, Qian C, Yuan Y, Wei L, Liao X, He L, Rees TW, Chen Y, Wan J, Ji L, Chao H. *Angew Chem Int Ed*, 2020, 59: 16631–16637
83 Lu Y, Sheng X, Liu C, Liang Z, Wang X, Liu L, Wen Z, Yang Z, Du Q, Liu W. *Pharmacol Res*, 2023, 190: 106731
84 Cao Q, Zhou DJ, Pan ZY, Yang GG, Zhang H, Ji LN, Mao ZW. *Angew Chem Int Ed*, 2020, 59: 18556–18562
85 Su X, Wang WJ, Cao Q, Zhang H, Liu B, Ling Y, Zhou X, Mao ZW. *Angew Chem Int Ed*, 2022, 61: e202115800
86 Su X, Liu B, Wang WJ, Peng K, Liang BB, Zheng Y, Cao Q, Mao ZW. *Angew Chem Int Ed*, 2023, 62: e202216917
87 Zeng Y, Liu L, Ma T, Liu Y, Liu B, Liu W, Shen Q, Wu C, Mao ZW. *Angew Chem Int Ed*, 2024, 63: e202410803
88 Spangler B, Morgan CW, Fontaine SD, Vander Wal MN, Chang CJ, Wells JA, Renslo AR. *Nat Chem Biol*, 2016, 12: 680–685
89 Miki T, Awa M, Nishikawa Y, Kiyonaka S, Wakabayashi M, Ishihama Y, Hamachi I. *Nat Methods*, 2016, 13: 931–937
90 Lin Y, Yang Z, Lake R, Zheng C, Lu Y. *Angew Chem Int Ed*, 2019, 58: 17061–17067
91 Wu Y, Torabi SF, Lake RJ, Hong S, Yu Z, Wu P, Yang Z, Nelson K, Guo W, Pawel GT, Van Stappen J, Shao X, Mirica LM, Lu Y. *Sci Adv*, 2023, 9: eade7622
92 Fang H, Geng S, Hao M, Chen Q, Liu M, Liu C, Tian Z, Wang C, Takebe T, Guan JL, Chen Y, Guo Z, He W, Diao J. *Nat Commun*, 2021, 12: 109
93 Bianga J, Bouslimani A, Bec N, Quenet F, Mounicou S, Szpunar J, Bouyssiere B, Lobinski R, Larroque C. *Metallomics*, 2014, 6: 1382–1386
94 Tao L, Stich TA, Liou SH, Soldatova AV, Delgadillo DA, Romano CA, Spiro TG, Goodin DB, Tebo BM, Casey WH, Britt RD. *J Am Chem Soc*, 2017, 139: 8868–8877
95 Zhang K, Liu J, Wang L, Jin B, Yang X, Zhang S, Park JH. *J Am Chem Soc*, 2020, 142: 8641–8648
96 Wei X, Wen X, Liu Y, Chen C, Xie C, Wang D, Qiu M, He N, Zhou P, Chen W, Cheng J, Lin H, Jia J, Fu XZ, Wang S. *J Am Chem Soc*, 2022, 144: 11530–11535
97 Britt RD, Rao G, Tao L. *Nat Rev Chem*, 2020, 4: 542–549
98 Tang C, Gong Z. *J Mol Biol*, 2020, 432: 2913–2929

Metal-mediated dynamic modification of biomacromolecules

Qian Cao, Wei Xia, Chao Wu, Hui Chao, Zong-Wan Mao*

MOE Key Laboratory of Bioinorganic and Synthetic Chemistry, School of Chemistry, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510006, China
**Corresponding author (email: cesmzw@mail.sysu.edu.cn)*

Abstract: Metal-mediated dynamic modification of biomacromolecules is involved in important physiological processes such as biological signal transduction, energy conversion, and metabolic regulation. It is the basis for cell survival and plays a crucial role in the occurrence, development, diagnosis, and treatment of major human diseases. On the one hand, the binding of metal biomolecules has dynamic, multivalent, and three-dimensional characteristics, which is a unique form of dynamic modification of biomolecules and can directly affect the structure, conformation, and function of nucleic acids and proteins; on the other hand, endogenous metal ions, including cofactors such as zinc, iron, and copper, as well as exogenous metals and their complexes, can intricately affect the modification profile of biomolecules, causing changes in their phosphorylation, acetylation, ubiquitination, glycosylation, methylation, and other modification states, thereby dynamically shaping cellular responses. This article reviews the studies on dynamic modification of biomacromolecules mediated by endogenous metal homeostasis and exogenous metal intervention in recent years, and summarizes their modification mechanisms and functional regulation. It is hoped that this article can provide new research basis and inspiration for the development of dynamic modification strategies of biomacromolecules in the future.

Keywords: metal-biomacromolecule interactions, epigenetic modifications, posttranslational modifications, metal complex, dynamic regulation

doi: 10.1360/SSC-2024-0232