
改造“分子胶水”可开发抗肿瘤新药

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/16352.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

改造“分子胶水”可开发抗肿瘤新药。人体胚胎在发育过程中，指间蹼会逐渐消失；蝌蚪在生长过程中，尾巴会逐渐消失。在生长发育过程中，这种消失现象是一种受基因调控的细胞死亡，又被称为细胞凋亡，属于正常的生命现象。

然而，肿瘤细胞却因为细胞凋亡机制存在缺陷，从而打破了增殖与死亡的平衡，变成了不死的细胞。所以，治疗肿瘤的有效策略是利用化学药物或者基因调控等手段，诱导肿瘤细胞凋亡。

10月27日，北京生命科学研究所所长王晓东团队，清华大学结构生物学高精尖创新中心教授王宏伟团队，黄牛团队和齐湘兵团队合作，在《自然通讯》上发表论文，解析了三种结构不同的小分子化合物 (anagrelide, nauclefine, DNMDP) 处理条件下的PDE3A-SLFN12复合物结构，获得小分子与该蛋白复合物相互作用的关键结构信息。

三种小分子都能够使得PDE3A和SLFN12这两个蛋白质形成复合物。而PDE3A-SLFN12复合物一旦形成，细胞就会出现凋亡现象。王宏伟对《中国科学报》说。

研究人员基于所获得的PDE3A-SLFN12复合物结构模型与小分子结合模式，选用临床上药代动力学、药效学 and 安全性都较好的阿那格雷（anagrelide，一种治疗血小板增多症的上市药物）作为目标分子，进行计算机模拟和进一步优化改造。结果表明，改造后的阿那格雷类似物诱导细胞发生凋亡的活性更高，且在小鼠成瘤模型实验中，具有更强的抑制肿瘤生长的潜力。另外，研究人员还证实了阿那格雷是通过PDE3A-SLFN12通路直接诱导了血小板生成的前体巨核细胞(MKs)的凋亡，从而减少MKs细胞产生的血小板数量，起到抗血栓的作用。

不同结构的小分子化合物都能结合PDE3A是因为该蛋白的底物结合区域能够容纳结构不同的化学基团。而这些小分子化合物是激活还是抑制细胞凋亡，则取决于该分子是否具有能和SLFN12结合从而把PDE3A和SLFN12黏在一起的分子胶水的性质。

我们利用生物化学、结构生物学、计算生物学和化学生物学等手段，基于复合物的结构来设计优化分子胶水，创造出更有效的细胞凋亡诱导分子，这为开发新型肿瘤治疗药物奠定了基础。王宏伟说，这项工作是四个团队分别从不同的研究角度通力合作的结果，缺一不可。（来源：中国科学报张双虎）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41467-021-26546-8>

版权声明：凡本网注明来源：中国科学报、科学网、科学新闻杂志的所有作品，网站转载，请在正文上方注明来源和作者，且不得对内容作实质性改动；微信公众号、头条号等新媒体平台，转载请联系授权。邮箱：shouquan@stimes.cn。

作者：王晓东等 来源：《自然—通讯》

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发