石斛活性成分靶向丙酮酸羧化酶治肝癌效果获揭示

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/16978.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！

石斛活性成分靶向丙酮酸羧化酶治肝癌效果获揭示。近日，中科院成都生物研究所研究员王飞团队在《医药化学杂志》上报道了石斛中的活性成分毛兰素靶向丙酮酸羧化酶治疗肝癌的研究。

代谢异常是肿瘤的主要特征之一。肿瘤细胞可通过Warburg效应，在有氧环境下加速糖酵解来提供增殖和迁移的能量。然而，Warburg效应产生ATP的效率相对较低，仅靠增强糖酵解不足以为肿瘤生长和转移提供足够的能量和所有必需的代谢中间体。因此，癌细胞进一步利用草酰乙酸作为重要的碳源，补充三羧酸循环（TCA）中间体的生物合成前体，从而促进细胞间回补，满足合成代谢需求。丙酮酸羧化酶（PC）是催化丙酮酸羧化生成草酰乙酸的关键线粒体酶，抑制PC酶活性能够有效阻断肿瘤细胞能量回补，从而导致肿瘤细胞因能量匮乏无法增殖、迁移，是一个潜在的肿瘤治疗新靶点，但是目前尚缺乏有效的PC酶抑制剂。

肝癌是世界范围内癌症相关死亡的重要原因之一，高居我国癌症发病率第5位、死亡率第2位。手术切除是肝癌发病早期的一种治疗方法，但治愈率并不理想，5年内复发率高达70%。此外，许多肝癌患者在诊断时已处于晚期，不适合手术治疗，因此通过化疗或靶向治疗药物是这些患者的关键治疗选择。由于肝癌的高耐药性和潜在的药物毒性，目前尚无一致的全身化疗方案，而靶向药物索拉菲尼和乐伐替尼也只有少数患者能从中受益。因此，开发新的抗肝癌药物是改善目前肝癌治疗困境的有效方法之一。

据悉，石斛是我国珍贵中药材之一，在我国作为民间药材已有2300多年的历史。
毛兰素是从石斛中提取出来的一种天然联苄类化合物, 是中国药典中鼓槌石斛的质量标准成分。已有研究表明，毛兰素具有较强的抗结肠癌、胃癌、肺癌以及膀胱癌的作用，但其体内直接作用靶蛋白及其分子机制并不清楚，限制了对石斛药理作用的理解。

王飞团队通过研究发现毛兰素具有优异的体外和体内抗肝癌增殖和转移的活性，并进一步利用基于光亲和标记点击化学的小分子探针技术，将PC确定为毛兰素的细胞内直接靶点，其抑制PC活性IC50值 ~ 9 nM,
是迄今为止报道的活性最好的PC抑制剂（之前报道的活性最好的人工合成的PC抑制剂IC50 值~1 μM）。通过转录组和代谢组等研究手段，发现毛兰素通过PC调节癌症相关基因表达，诱导代谢中间体的变化，从而促进线粒体氧化应激，抑制糖酵解，导致细胞增殖所需能量不足，从而抑制肝癌细胞的增殖和转移。通过对石斛中提取出的14个与毛兰素结构类的天然小分子化合物进行活性测定及分子对接，发现部分化合物也具有良好的PC抑制活性和抗肿瘤活性。该研究首次揭示了毛兰素的细胞内靶点为PC，阐明了毛兰素通过PC介导的代谢重编程发挥抗癌作用的潜在机制，发现了PC在肝癌发生和转移中的新功能，为进一步开发抗肝癌的创新药物提供了新的药物

靶点及候选小分子。

该研究得到了国家自然科学基金，中国科学院战略生物资源服务网络计划，中国科学院西部之光等项目的资助。（来源：中国科学报杨晨）

相关论文信息：https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c01605

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：王飞等 来源：《医药化学杂志》

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转发