
新策略助力蛋白-蛋白相互作用先导化合物设计

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/35147.html>

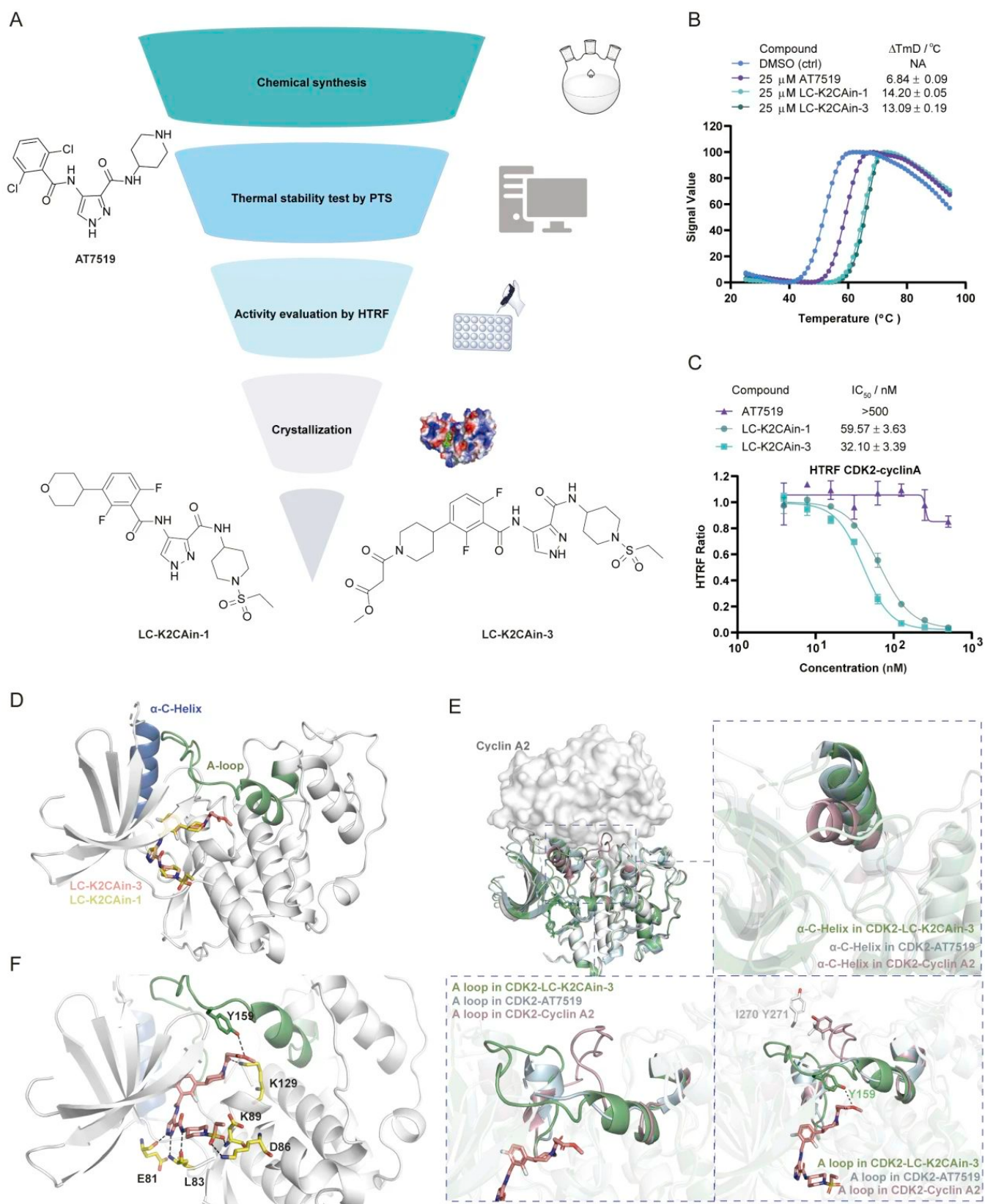
本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

新策略助力蛋白-蛋白相互作用先导化合物设计。中国科学院上海药物研究所研究员罗成、周兵、陈奕和华东师范大学研究员陈示洁合作，提出强支点占据-杠杆干扰（FOLP）的蛋白-蛋白相互作用（PPI）先导化合物设计策略，为PPI领域研究提供新的概念和方法，将有助于未来其他PPI调控剂的开发。相关研究8月19日发表于《德国应用化学》，并被推荐为Hot Paper。

PPI参与信号转导、结构组装以及细胞周期调控等过程，其失衡或异常可直接引发癌症、神经退行性病变及自身免疫病等一系列疾病。与传统药物靶标相比，PPI界面具有开放性、动态性、广泛性等特点。但受限于界面平坦、亲和力低等问题，难以快速获得高活性、高选择性的PPI先导化合物。

针对以上问题，研究团队提出FOLP新策略，即将已知高亲和力片段作为支点稳固锚定正构口袋，再利用分子模拟技术设计杠杆伸入邻近的互作界面处潜在变构口袋，扰动互作界面，快速获得高活性PPI抑制剂，从而实现撬动PPI、最终破坏PPI的目的。

在此基础上，研究团队以CDK2-Cyclin A2为模型进行了概念验证。研究团队首先确定了CDK2的A-loop位置存在潜在的变构口袋，进而以泛CDK抑制剂AT7519为支点往A-loop口袋延伸杠杆，快速合成并筛选出纳摩尔级PPI抑制剂LC-K2CAin-3。进一步地，研究团队证实了LC-K2CAin-3可稳定A-loop，将CDK2锁定在不利于与Cyclin A2结合的构象，从而瓦解其蛋白-蛋白相互作用。LC-K2CAin-3在CDK2高表达的黑色素瘤细胞中通过选择性破坏CDK2与Cyclin A2相互作用，进而诱导G2/M期阻滞与细胞凋亡，表明其具备抗肿瘤的潜力。（来源：中国科学报江庆龄）



CDK2-Cyclin A2交互抑制剂LC-K2CAin-3的活性表征与结构基础解析。图片由研究团队提供

?

相关论文信息：<https://doi.org/10.1002/ange.202513542>

作者：罗成等 来源：《德国应用化学》

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