
科研人员发展蛋白- 蛋白相互作用先导化合物开发新策略

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/35187.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！

科研人员发展蛋白-蛋白相互作用先导化合物开发新策略。

蛋白-蛋白相互作用（PPI）参与信号转导、结构组装以及细胞周期调控等过程。PPI的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。传统的PPI抑制剂开发受限于界面平坦、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。目前，其药物化学优化是相关研究的难点。

针对上述问题，中国科学院上海药物研究所研究员罗成、周兵、陈奕团队联合华东师范大学研究员陈示洁，提出“强支点占据-杠杆干扰”（FOLP）的PPI先导化合物设计策略。该策略将已知高亲和力片段作为“支点”稳固锚定正构口袋，并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，以扰动互作界面，快速获得高活性PPI抑制剂，从而实现撬动PPI且破坏PPI的目的。

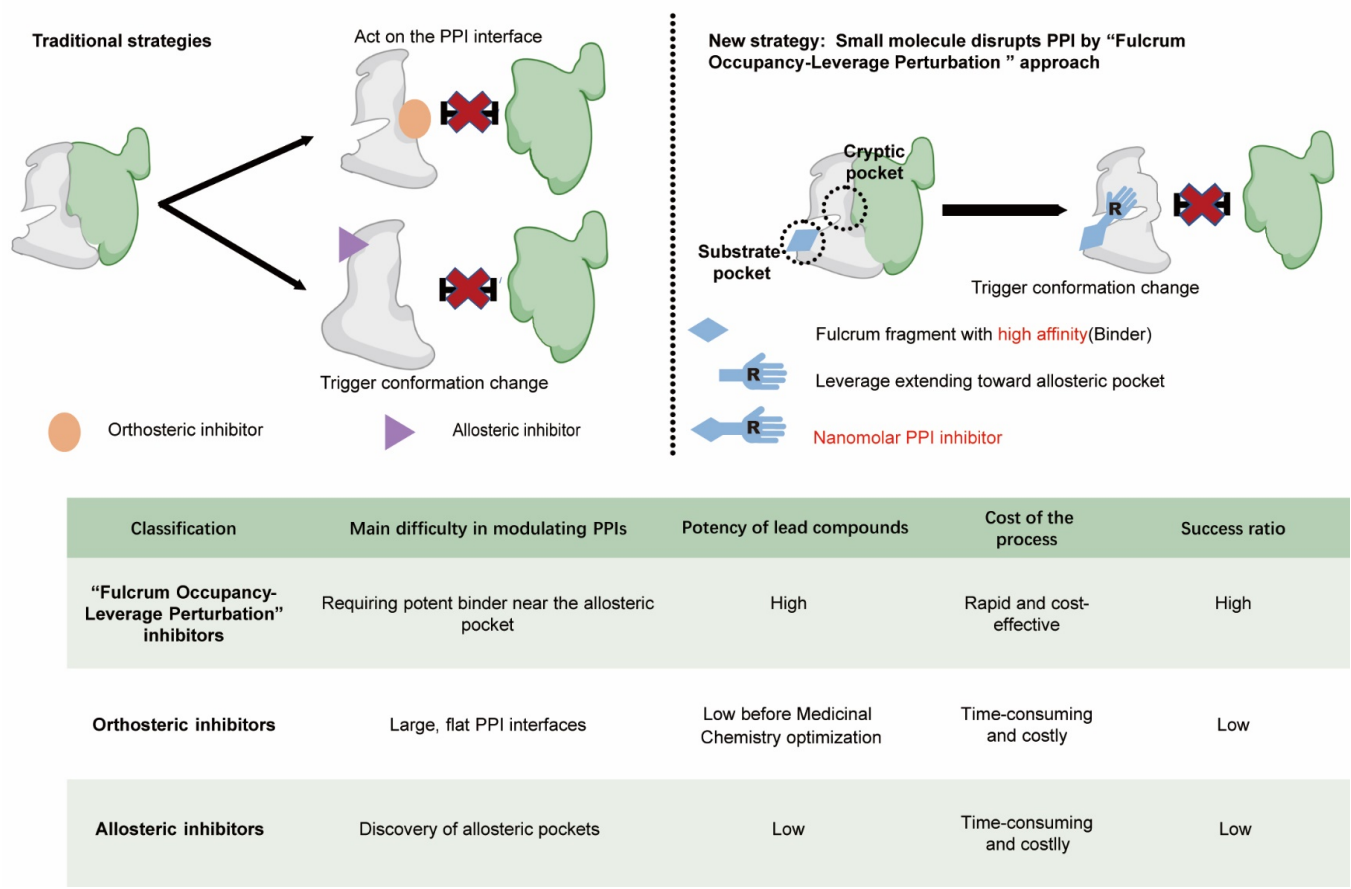
研究人员针对PPI抑制剂设计耗时低效、难以快速获得高活性先导化合物的问题，提出FOLP新策略并以CDK2-Cyclin A2为模型完成其概念验证。研究通过分子动力学模拟和基于深度学习的口袋发现工具PocketMiner，确定CDK2的A-loop位置存在潜在的变构口袋。同时，研究以泛CDK抑制剂AT7519为“支点”向A-loop口袋延伸杠杆，快速合成并筛选出nM级PPI抑制剂LC-K2CAin-3（ $IC_{50} = 32.1\text{nM}$ ）。进一步，X射线衍射复合物晶体结构和氢氘交换质谱数据证实，该化合物可稳定A-loop，并将CDK2锁定在不利于与Cyclin A2结合的构象，继而瓦解其蛋白-蛋白相互作用。最终，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，诱导G2/M期阻滞与细胞凋亡，进而证实其具备抗肿瘤潜力。

该策略为PPI领域研究提供了新的概念和方法，且该工作流程和理论依据有助于其他PPI调控剂的

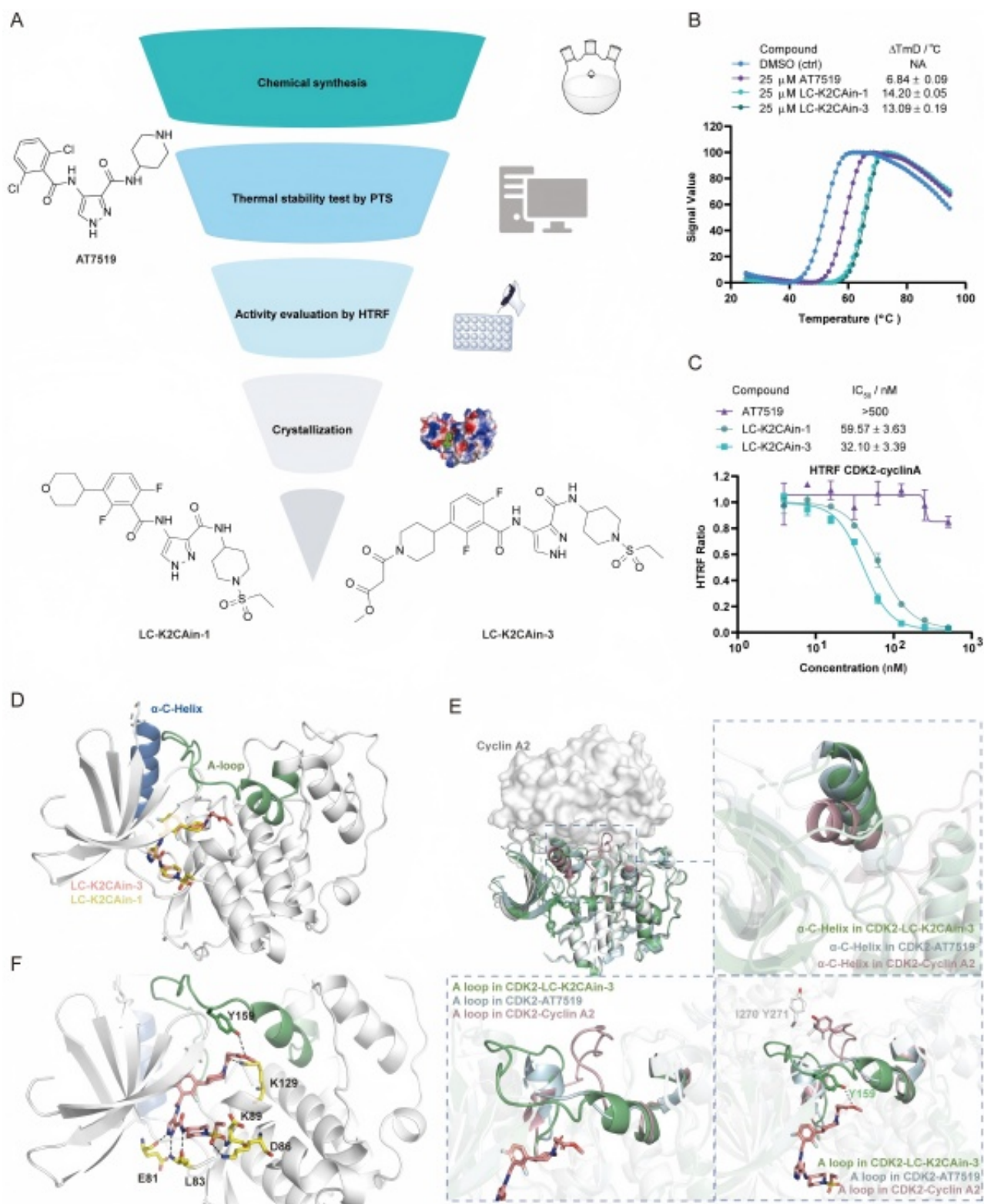
进一步开发。

近期，相关研究成果以Fulcrum Occupancy – Leverage Perturbation Strategy Enables Rapid Discovery of Potent CDK2 – Cyclin A2 Interaction Inhibitors为题，发表在《德国应用化学》（Angewandte Chemie International Edition）上。研究工作得到国家自然科学基金委员会、科学技术部等的支持。

论文链接



传统蛋白-蛋白相互作用设计策略与“强支点占据-杠杆干扰”策略的优劣比较



CDK2-Cyclin A2互作抑制剂LC-K2CAin-3的活性表征与结构基础解析

研究团队单位：上海药物研究所

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

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