
研究发现靶向PDI新抑制剂

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/38120.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！

蛋白二硫键异构酶（PDI）在多种肿瘤中高表达，尤其在胶质母细胞瘤中与肿瘤细胞的生存、侵袭和耐药密切相关，因此被认为是有潜力的抗肿瘤治疗靶点。

近日，中国科学院遗传与发育生物学研究所通过高通量筛选，从药物样化合物库中发现了PDI抑制

剂先

导化合物

TC8026。团队以

其为基础进行系统的药物化学优化

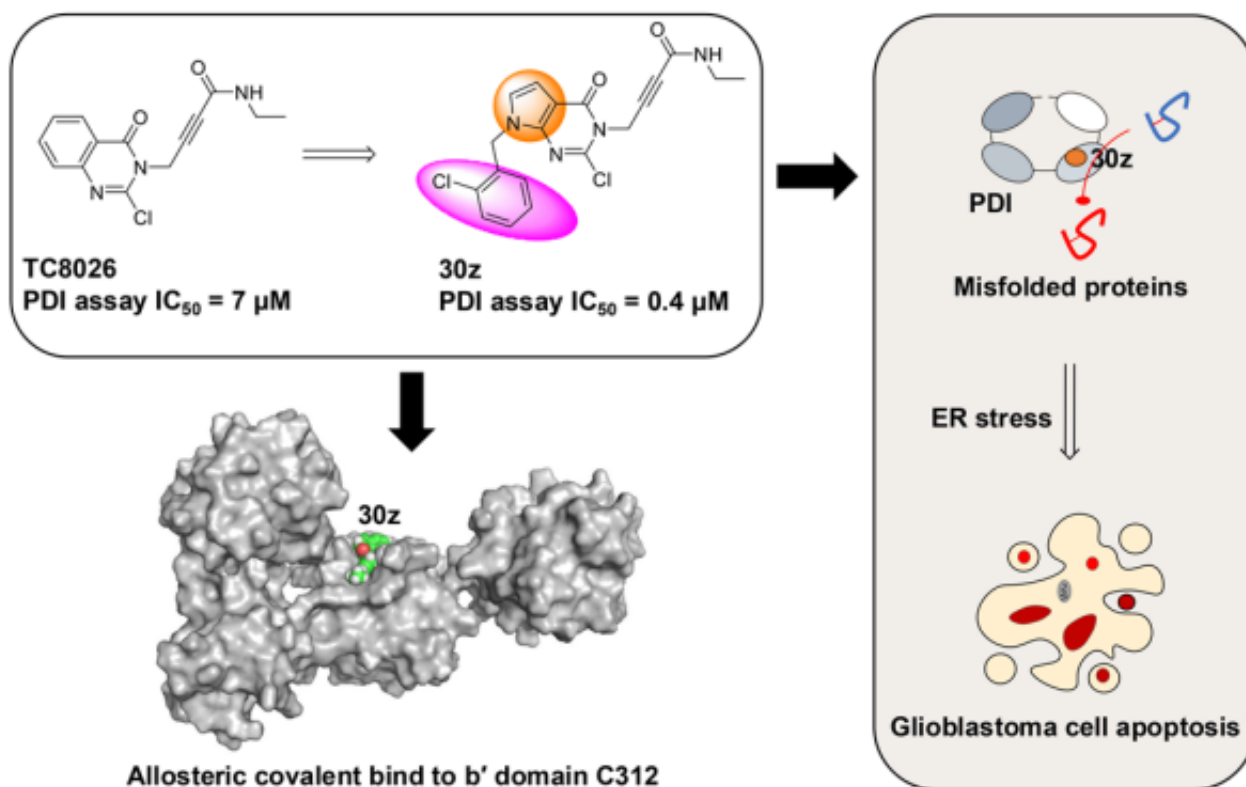
，构建了一类以pyrrolo[2,3-d

]pyrimidin-4-one为核心骨架的新型抑制剂系列，其抑制活性相较先导化合物最高提升约20倍。代表性化合物30w、30z、30aa和30ab在体外表现出强效的PDI抑制能力，并在多种胶质母细胞瘤细胞中显著诱导内质网应激和细胞凋亡。其中，化合物30z在U251异种移植瘤小鼠模型中显著抑制肿瘤生长，显示出良好的体内抗肿瘤效果。

团队揭示了该系列化合物不同于传统PDI抑制剂的作用方式。研究发现，小分子并非直接攻击PDI的催化半胱氨酸，而是先结合于PDI的b₂结构域变构口袋，通过与关键残基H256和F304的相互作用扰动底物结合界面，并诱导蛋白构象发生重排。这种构象变化暴露出一个原本“隐藏”的非催化半胱氨酸残基C312，随后小分子再与C312发生共价反应，从而实现了对PDI的稳定抑制。由于C312在PDI家族中具有独特性，该策略显著提高了抑制剂的靶点选择性，避免了传统共价抑制剂普遍存在的广谱反应性问题。

相关研究成果在线发表在《药物化学杂志》（Journal of Medicinal Chemistry）上。研究工作得到国家自然科学基金委员会、科学技术部、中国科学院等的支持。

[论文链接](#)



研究发现靶向PDI新抑制剂

研究团队单位：遗传与发育生物学研究所

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](http://www.iikx.com)转发