
上海药物所等发现小G蛋白Rho亚家族不可逆变构抑制剂

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/9683.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！

5月13日，中国科学院上海药物研究所罗成课题组、复旦大学党永军课题组、哈尔滨工业大学刘川鹏课题组以及广州中医药大学刘博课题组合作，在Advanced Science上在线发表题为Covalent inhibitors allosterically block the activation of Rho family proteins and suppress cancer cell invasion

的研究论文。该研究报道了小G蛋白Rho亚家族的共价抑制剂，发现其新型变构调控口袋，并阐明其变构调控分子机制。

小G蛋白家族关键成员Rho亚家族是细胞内重要的调控因子，由于临床发现其关键成员RhoA等存在多种致病性突变，引发肿瘤恶性增殖和转移，因而该家族成为抗肿瘤药物研发领域的重要靶标。由于底物与蛋白亲和力达pM级，导致传统的药物研发方法难以发现直接靶向，现有小分子抑制剂极度匮乏。因此迫切需要发展新的策略，以实现靶向性包括RhoA在内Rho亚家族成员的抑制剂开发。

研究团队合作通过分子动力学模拟发现位于RhoA蛋白Cys107附近的变构“口袋”，功能研究表明邻近的S188可被磷酸化修饰，从而抑制RhoA蛋白的活性；靶向该变构口袋，开展虚拟筛选结合实验验证，发现了苗头化合物DC-Rhoin；利用NMR、MS和 Pull Down实验，证实化合物结合Cys107，选择性地破坏其与调控蛋白RhoGEF及RhoGDI的相互作用，而不影响与RhoGAP的相互作用。

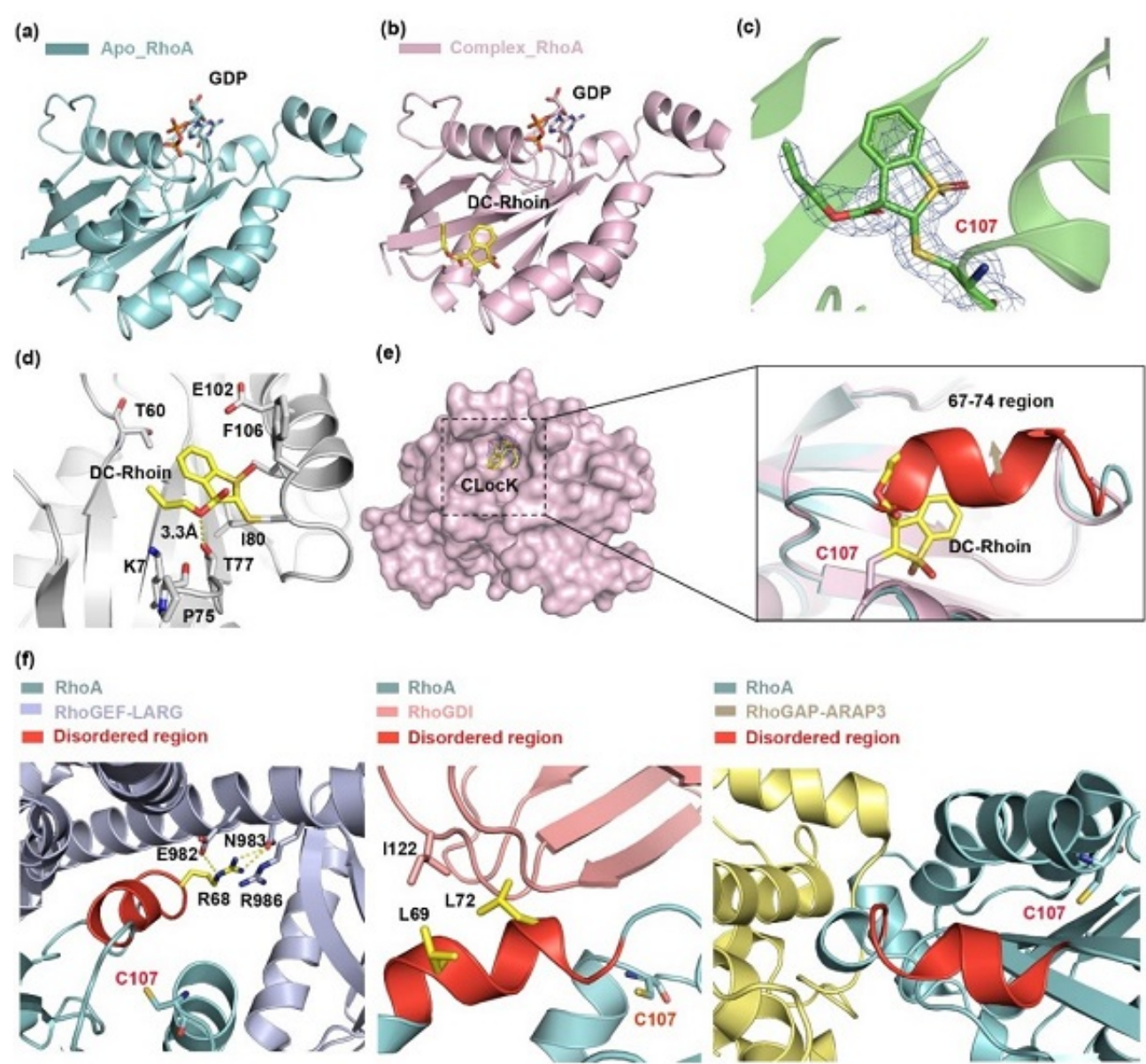
为了阐明DC-Rhoin变构调控分子机制，研究团队解析了其RhoA蛋白的复合物晶体结构，捕捉到新型变构调控口袋“CLOCK”。晶体结构表明，DC-Rhoin修饰于Cys107，引起远端构象变化。而RhoA构象部分位于其与RhoGEF-LARG、RhoGDI的相互作用界面，而不在与RhoGAP-ARAP3互作界面，最终阐明DC-Rhoin选择性破坏RhoA与其调控蛋白相互作用的分子机制。

该研究运用分子动力学模拟揭示内源修饰功能调控位点，通过虚拟筛选结合实验发现靶向内源修饰的共价化学分子，结合晶体复合物结构揭示其动态调控过程，发现全新变构调节口袋“CLOCK”，最终实现靶向翻译后修饰位点的先导化合物的发现。该研究为Rho家族蛋白的靶向性药物开发奠定先导化合物基础，也为实现对“难以靶向”蛋白的药物研发提供了可借鉴的思路。

上海药物所研究员罗成、复旦大学研究员党永军、哈尔滨工业大学副教授刘川鹏以及广州中医药大学研究员刘博为该论文的共同通讯作者；上海药物所与哈尔滨工业大学联合培养博士生孙中雅、上海药物所博士张豪、副研究员张元元、博士生廖丽萍以及广州中医药大学博士生周文为该论

文共同第一作者。该研究得到中科院院士、上海药物所研究员陈凯先、蒋华良，上海药物所研究员周兵、张乃霞及谭敏佳的支持。该项目获得基金委生物大分子动态修饰重大科学计划、中科院先导专项、上海市科委、重大专项、王宽诚教育基金会以及广州中医药大学一流学科研究重点项目的资助。

[论文链接](#)



DC-RhoA复合物晶体结构示意图

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](http://iikx.com)转发