

强磁场中心等合作开发出DDR1激酶选择性抑制剂

文章来源：合肥物质科学研究院

发布时间：2013-09-04

【字号：小 中 大】

近日，中科院合肥物质科学研究院强磁场科学中心刘青松研究员课题组与美国哈佛大学医学院Nathanael S. Gray教授课题组以及SamW. Lee教授课题组对在多种癌症中表现异常的激酶DDR1合作开发了一种新型抑制剂DDR1-IN-1，并应用高通量筛选技术和组合药学的方法发现该抑制剂和另一种激酶抑制剂GSK2126458联合用药后，可显著增强其对结直肠癌细胞的杀伤能力。

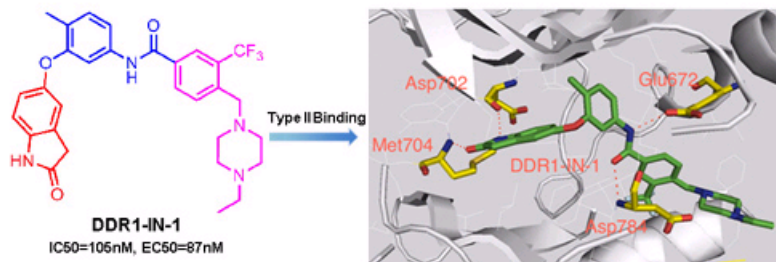
DDR1激酶是一种与细胞增殖、分化、粘附、迁移和侵袭等多种细胞功能有关的受体酪氨酸激酶，主要在人体多种组织的表皮细胞中表达。最近一些研究发现，DDR1激酶的过度表达和功能获得性突变可增加肿瘤模型动物的致癌性，而敲除DDR1激酶的基因会抑制肿瘤的发生和转移。这些证据显示DDR1激酶很有可能是一个抗癌药物开发的靶点。开发DDR1的选择性抑制剂对揭示DDR1激酶介导的癌症发生发展的病理过程和开发抗癌药物具有积极意义。

研究团队利用片段式药物组合设计的方法，设计开发了靶向DDR1激酶的小分子化合物DDR1-IN-1和DDR1-IN-2。在对这两种化合物进行一系列体外生化水平测试后，研究发现DDR1-IN-1和DDR1-IN-2对DDR1激酶的自磷酸化均具有抑制作用，且DDR1-IN-1对DDR1激酶具有很高的选择性。在应用高通量筛选技术，将DDR1-IN-1分别和200多个激酶抑制剂进行组合药学筛选后，发现PI3K/mTOR双抑制剂GSK2126458可明显增强其对结直肠癌细胞增殖的抑制作用。这显示DDR1在癌症发生发展中可能与其他的信号通路共同起作用。

目前，人们对于DDR1在癌症病理过程中所发挥的具体作用的认知还非常有限，选择性抑制剂DDR1-IN-1的发现为进一步揭示DDR1激酶在人体内的生理和病理功能，及验证DDR1是否可以作为抗癌药物开发的靶点奠定了基础。

相关研究结果于7月30日在《美国化学学会化学生物学杂志》(ACS Chemical Biology)上在线发表，题目为《DDR1受体酪氨酸激酶选择性抑制剂的发现》(Discovery of Potent and Selective DDR1 Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor)。强磁场科学中心的研究实习员刘飞扬、吴宏，副研究员赵铮参与了此项工作。

[文章链接](#)



DDR1-IN-1的结构及其与DDR1激酶结合的模式图

打印本页

关闭本页