



我国科学家发现新型PGAM1别构调节抑制剂抑制非小细胞肺癌的生长和转移

日期: 2019年10月28日 08:48 来源: 科技部

2019年10月10日, 上海交通大学医学院药理学与化学生物学系沈瑛副研究员课题组联合复旦大学药学院周璐副教授和上海中医药大学陈红专教授在Cell Metabolism杂志发表长文“A novel allosteric inhibitor of phosphoglycerate mutase 1 suppresses growth and metastasis of non-small cell lung cancer”, 率先报道磷酸甘油酸变位酶1 (phosphoglycerate mutase 1, PGAM1) 新型别构抑制剂对非小细胞肺癌的增殖、耐药和转移等生物学活性的多重抑制作用, 揭示通过别构调节PGAM1同时干预PGAM1的代谢酶活性和非代谢酶依赖的蛋白-蛋白相互作用的抗肿瘤药理学新机制。

研究团队通过共晶结构解析, 对先导化合物优化改造, 得到了一种新型的PGAM1别构抑制剂(命名为HKB99), 具有高选择性、高活性、低毒性优势。药理学研究表明: HKB99巧妙避开了与3-磷酸甘油酸(3-PG)直接竞争底物结合位点, 与PGAM1邻近底物结合口袋的别构位点相互作用, 抑制3-PG向2-磷酸甘油酸(2-PG)转化, 显著降低PGAM1代谢酶活性; 同时, HKB99别构结合PGAM1, “锁住”了201-210段氨基酸的构象, 大大削弱PGAM1与 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, ACTA2)相互作用, 从而抑制非小细胞肺癌和分子靶向药物厄洛替尼(Erlotinib)耐药的肺癌细胞的生长和转移。进一步研究表明HKB99通过上调细胞中活性氧(ROS)水平, 激活JNK/c-Jun信号通路诱导非小细胞肺癌细胞凋亡; 使p-AKT和p-ERK激活减少, 抑制非小细胞肺癌细胞的增殖。

该研究工作首次阐明别构调节PGAM1, 能同时抑制PGAM1代谢酶活性和非代谢酶依赖的蛋白-蛋白相互作用, 发挥抗肿瘤作用的分子机制; 揭示PGAM1作为抗肿瘤药物新靶标, 为靶向代谢酶的抗肿瘤药物设计和开发提供新思路。

扫一扫在手机打开当前页

 打印本页 关闭窗口

版权所有: 中华人民共和国科学技术部

地址: 北京市复兴路乙15号 | 邮编: 100862 | 联系我们 | 京ICP备05022684 | 网站标识码bm06000001