



面向世界科技前沿, 面向国家重大需求, 面向国民经济主战场, 率先实现科学技术跨越发展,
率先建成国家创新人才高地, 率先建成国家高水平科技智库, 率先建设国际一流科研机构。

——中国科学院办院方针



官方微博



官方微信

首页 组织机构 科学研究 人才教育 学部与院士 资源条件 科学普及 党建与创新文化 信息公开 专题

搜索

首页 > 科研进展

科学家发现PI4KII α 特异底物竞争小分子抑制剂

文章来源: 生物物理研究所 上海药物研究所 发布时间: 2017-09-06 【字号: 小 中 大】

我要分享

8月21日,《癌症研究》(Cancer Research)杂志在线发表了中国科学院生物物理研究所陈畅课题组与上海药物研究所罗成、蒋华良课题组合作的研究论文PI-273, a substrate-competitive, specific small molecule of PI4KII α , inhibits the growth of breast cancer cells. 该研究发现了磷脂酰肌醇4位激酶II型 α 亚型(PI4KII α)的第一个亚型特异小分子抑制剂PI-273, 该抑制剂通过竞争其底物磷脂(PI)进而抑制酶活性, 最终抑制乳腺癌肿瘤的生长。

PI4KII α 是磷脂酰肌醇信号通路和磷脂酰肌醇代谢中的关键分子, 在PI(4,5)P2生物合成、溶酶体和高尔基体相关膜转运、细胞内信号通路传导、病原体吞噬和神经突触囊泡循环等方面起着重要作用。PI4KII α 的功能异常与肿瘤生长、痉挛性截瘫、高雪氏症和阿尔茨海默症等人类疾病密切相关。然而, PI4KII α 的基础研究和临床应用却因为缺少其特异性抑制剂受到限制。已发现的PIK家族抑制剂绝大多数是PI3K的ATP竞争性抑制剂。因为PIK家族各亚型激酶核酸结合口袋氨基酸序列的高度保守性, 大多数ATP竞争抑制剂不具有亚型选择性抑制。

在前期系列工作基础上, 生物物理所和上海药物所科研人员靶向PI4KII α 的PI变构位点, 采用基于配体底物PI的药物设计策略, 开展了PI4KII α 抑制剂的虚拟筛选。通过酶和细胞实验筛选, 结合表面等离子共振实验和蛋白热稳定实验等生物物理实验, 获得了PI4KII α 的首个抑制剂PI-273, 显著抑制PI4KII α 高表达的多种乳腺癌细胞系的细胞增殖。酶动力学研究表明, 与其他绝大部分结合在激酶ATP位点的PIK激酶家族抑制剂不同, PI-273可逆竞争PI4KII α 底物PI, 从而抑制其酶活性。突变实验研究进一步证明了PI4KII α 的棕榈酰化插入片段是PI-273的关键作用位点。利用CRISPR/Cas9技术构建敲除PI4KII α 的细胞系, 研究发现PI-273对敲除PI4KII α 的细胞系细胞增殖和PI4KII α 下游信号通路抑制作用显著降低, 说明PI4KII α 是PI-273的特异性作用靶点。进一步机制研究表明, PI-273可以通过阻碍细胞周期G2/M期而抑制细胞增殖, 诱导细胞凋亡, 抑制癌细胞克隆能力。在小鼠移植瘤模型中, PI-273可以显著的抑制MCF-7乳腺癌细胞诱导的小鼠肿瘤的生长, 并对小鼠无明显毒副作用。

该研究有效整合了药物设计与实验验证, 发现了PI4KII α 的第一个亚型特异小分子抑制剂。与绝大多数激酶的ATP竞争性抑制剂不同, 由于PI-273是PI4KII α 变构位点底物PI的竞争性抑制剂, 其具有更高的亚型选择性。该抑制剂的发现对PI4KII α 的基础科学研究和应用均具有重要的促进意义。

论文的共同通讯作者为陈畅和罗成, 论文的共同第一作者为陈畅课题组博士李江美、博士研究生高振以及罗成课题组博士研究生赵丹。该研究工作得到中科院个性化药物先导专项(A类)、国家重点研发计划重大专项以及国家自然科学基金的资助。

论文链接

热点新闻

2018年诺贝尔生理学或医学奖、...

“时代楷模”天眼巨匠南仁东事迹展暨...
中科院A类先导专项“泛第三极环境变化与...
中国科大建校60周年纪念大会举行
中科院召开党建工作推进会
中科院党组学习贯彻习近平总书记在全国...

视频推荐

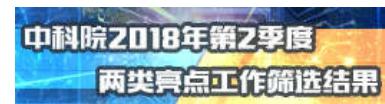


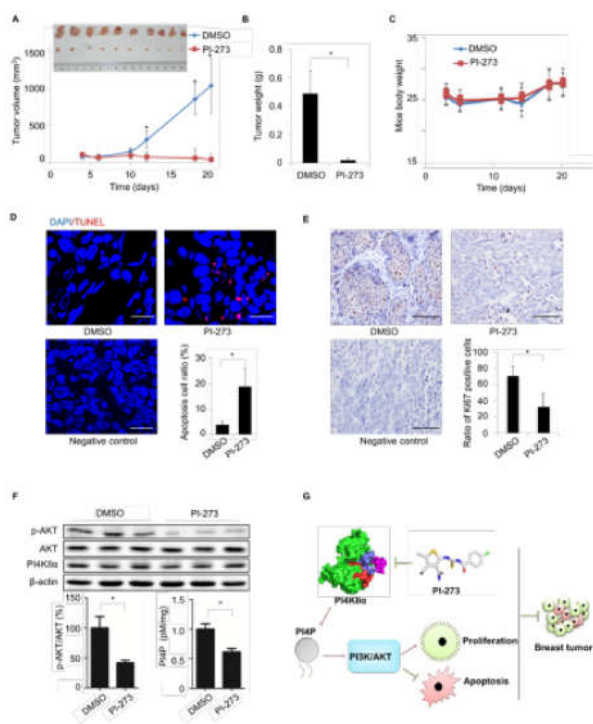
【新闻联播】“率先行动”计划 领跑科技体制改革



【朝闻天下】勋章的故事
·“两弹元勋”郭永怀: 心有大我 以身许国 誓死无憾

专题推荐



PI4KII α 特异底物竞争小分子抑制剂PI-273抑制乳腺癌作用及机制

(责任编辑: 任霄鹏)



© 1996 - 2018 中国科学院 版权所有 京ICP备05002857号 京公网安备110402500047号 联系我们

地址: 北京市三里河路52号 邮编: 100864