

- Internet Explorer is missing updates required to properly view this site. Click here to update... (https://www.microsoft.com/windows/internet-explorer/default.aspx)
- 您的浏览器已禁用JavaScript,(da)启(kai)用才能正常访问!



中国科学院大学
University of Chinese Academy of Sciences

中国科学院大学

(http://www.ucas.ac.cn) | 中国科学院大学新闻

网 (1)

/ 首页 (/index.php) / 科研动态 (/index.php/kydd) / 上海药物所合作发现小G蛋白Rho亚家族不可逆变构抑制剂

搜索

上海药物所合作发现小G蛋白Rho亚家族不可逆变构抑制剂

- 上海药物所 (中国科学院上海药物研究所)
- 创建于 2020-05-22
- 2518

2020年5月13日,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,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。由于其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小G蛋白抑制剂,从而导致现有小分子抑制剂极度匮乏。因此,迫切需要发展新的策略,以实现靶向包括RhoA在内Rho亚家族以及整个小G蛋白的抑制剂开发。

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。

中国科学院大学博士生导师、上海药物所罗成研究员、复旦大学党永军研究员、哈尔滨工业大学刘川鹏副教授以及广州中医药大学刘博研究员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、上海药物所张豪博士、张元元副研究员、国科大博士生廖丽萍(培养单位:上海药物所)以及广州中医药大学博士生周文为该论文共同第一作者。该研究得到了上海药物所陈凯先院士、蒋华良院士、周兵研究员、张乃霞研究员及谭敏佳研究员的支持。该项目获得了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。

原文链接: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/advs.202000098>
(<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/advs.202000098>)

追思童秉纲院士
(/index.php/tongbinggang)

青少年高校科学营专题
(/index.php/gxkexueying)

垃圾分类专题
(/index.php/rubbish)

抗新冠病毒专题
(/index.php/topicoronavirus)

春分工程 (/index.php/春分工程)

《国科大》电子刊
(/index.php/dzk)

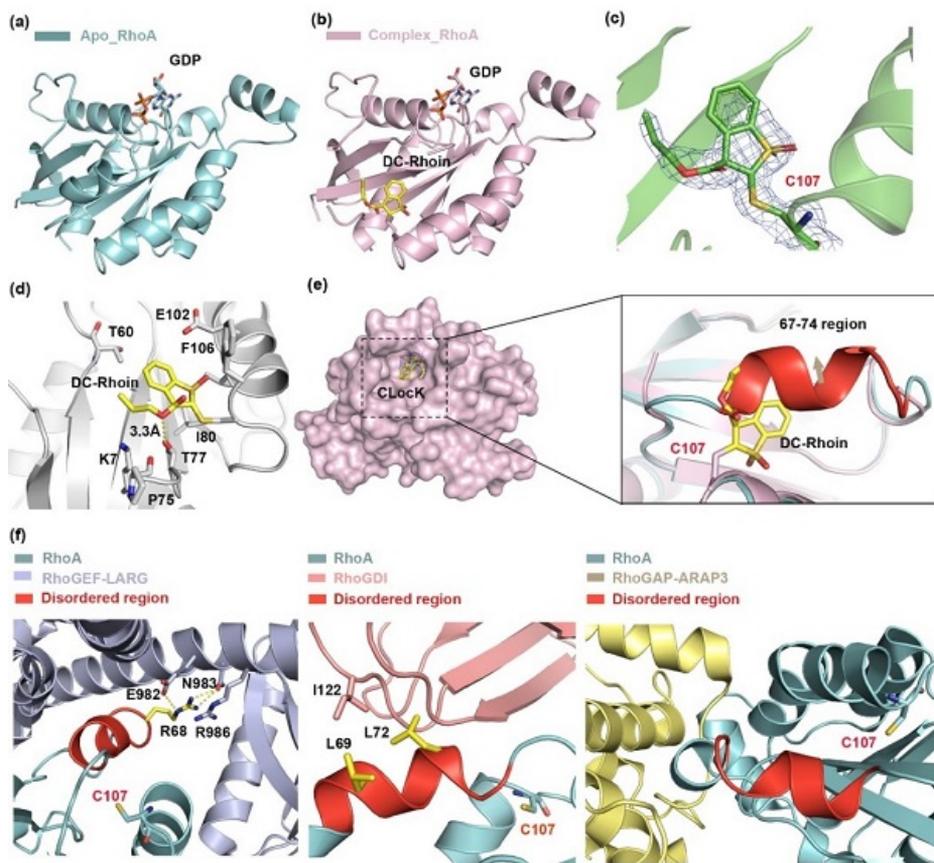
往期专题 (/index.php/往期专题)

视频新闻 (/index.php/spfx)

博客微博 (/index.php/wbzq)

微信公众号 (/index.php/wxgh)

关于我们(new)
(/index.php/about-us/zdlc)



图：DC-Rhoin与RhoA复合物晶体结构示意图

责任编辑：余玉婷

分享到：QQ空间新浪微博腾讯微博人人网微信



(<https://news.ucas.ac.cn/images/home/news-weixin.png>)



(<https://news.ucas.ac.cn/images/home/jizhetuan.png>)

中国科学院 (<http://www.cas.cn/>)
 中国科学院教育云 (<http://sep.ucas.ac.cn/>)
 科学网 (<http://www.sciencenet.cn/>)
 中国青年报 (<http://zqb.cyol.com/>)
 中国教育报 (<http://paper.jyb.cn/>)

中国科普博览 (<http://www.kepu.net.cn/gb/index.html>)

旧网查询 (<https://news.ucas.ac.cn/index.php/old>)

@2015 中国科学院大学 All Rights Reserved 地址: 北京市石景山区玉泉路19号(甲) 邮编:100049

京ICP备05002800号 (<http://www.miibeian.gov.cn/>) |  京公网安备 11010702001635号