

· 药学前沿 ·

作用于 Polo-box 结构域的 Polo 样激酶 1 抑制剂的研究进展

姚爱红,常玉杰,江程*,孙海鹰**

(中国药科大学药学院,江苏省药物分子设计与成药性优化重点实验室,南京 210009)

摘要 Polo 样激酶 1(Plk1)的过度表达在多种肿瘤的发生及发展过程中起着关键作用,目前已有多个不同结构的作用于 ATP 结合口袋和底物结合位点的小分子 Plk1 抑制剂进入临床研究。Polo-box 结构域(PBD)是 Plks 特有的结构域,对 Plk1 在细胞中的定位及其与底物的结合有重要作用,被认为是另一个靶向型 Plk1 抑制剂研究的潜在靶点。本文介绍了 Plk1 的 PBD 功能,从小分子化合物和含有磷酸化的丝氨酸/苏氨酸短肽及其衍生物两个方面综述了作用于 PBD 的 Plk1 抑制剂的最新研究进展,并对这类抑制剂的研究前景进行了展望。

关键词 Polo 样激酶 1;Polo-box 结构域;抑制剂;抗肿瘤;进展

中图分类号 R914 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2016)01-0001-08

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20160101

引用本文 姚爱红,常玉杰,江程,等. 作用于 Polo-box 结构域的 Polo 样激酶 1 抑制剂的研究进展[J]. 中国药科大学学报,2016,47(1):1-8.
Cite this article as: YAO Aihong, CHANG Yujie, JIANG Cheng, et al. Research progress of Polo-like kinase 1 inhibitors targeting Polo-box domain [J]. J China Pharm Univ, 2016, 47(1): 1-8.

Research progress of Polo-like kinase 1 inhibitors targeting Polo-box domain

YAO Aihong, CHANG Yujie, JIANG Cheng*, SUN Haiying**

Key Laboratory of Drug Design and Optimization of Jiangsu Province, School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

Abstract The over-expression of Polo-like kinase 1(Plk1) is critical in the production and progression of multiple human tumors and is recognized as an effective target for the development of novel anti-cancer drugs. Currently a variety of small molecules targeting ATP or substrate binding sites have entered different stages of clinical trials. Polo-box domain(PBD) is a unique domain of Plks which plays an important role in the sub-cellular location of Plks and in the recognition of their substrates, therefore it has become an attractive target for the development of novel target-directed Plk1 inhibitors. In this paper, PBD function of Plk1 was introduced, the progress of small molecule and phosphoserine/phosphothreonine contained short peptide Plk1 inhibitors targeting PBD is summarized. Further development of this kind of inhibitors is also proposed.

Key words Polo-like kinase 1; Polo-box domain; inhibitors; antitumor; progress

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China(No. 81573278); the "Qin-Lan" Project of Jiangsu Province; and the Program for the Distinguished Professors of Jiangsu Province

Polo 样激酶(Polo-like kinases, Plks)是一类在细胞周期进程中有重要作用的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,目前在哺乳动物细胞中已发现 5 种亚型

(Plk1-5),其中被研究的最广泛的是 Plk1。随着有丝分裂的进程,Plk1 可以定位于细胞中的不同位点,并且在有丝分裂的启动、中心体成熟、纺锤体分

收稿日期 2015-11-16 通信作者 * Tel:025-83271414 E-mail:cpujc7@126.com

** Tel:025-83271414 E-mail:haiyings1969@163.com

基金项目 国家自然科学基金资助项目(No. 81573278);江苏省高校“青蓝工程”资助项目;江苏省特聘教授资助项目

离、分裂中期至后期的过渡、有丝分裂的结束和胞质分离的启动等过程中都起着重要调控作用^[1-2]。敲除 Plk1 基因会导致细胞周期停滞于 G₂/M 期^[3]。Plk1 的整体结构包括 N 端的激酶结构域 (kinase domain, KD)、C 端的由两个 Polo-box 组成的 Polo-box 结构域 (Polo-box domain, PBD) 和中间的连接部分,其激酶结构域与其他丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶高度相似,而 PBD 则是 Plks 所特有的结构域^[3-4],其功能是识别带有磷酸化的丝氨酸/苏氨酸的多肽。未被激活时,Plk1 中的 PBD 可以与 KD 结合,使 Plk1 以一种自我抑制的形式存在,而 KD 上铰链区和活化区中保守的关键丝氨酸/苏氨酸被上游蛋白激酶磷酸化及 PBD 与其他蛋白中磷酸化的多肽的结合可以部分或完全激活 Plk1^[5-6]。Plk1 在多种肿瘤细胞中都有过度表达,它的过度表达可以保护肿瘤细胞使其免于凋亡、影响有丝分裂检查点的激活、破坏基因的稳定并导致人体正常细胞的癌变^[7-8]。抑制 Plk1 的功能可以诱导多数肿瘤细胞凋亡并抑制肿瘤的生长,但对正常细胞却没有明显影响,因此,Plk1 是新型抗肿瘤药物研发的一个有效靶点^[9-10]。值得注意的是,与 Plk1 在细胞增殖及肿瘤生长中的作用不同,Plks 中与 Plk1 结构高度类似的两个激酶 Plk2 和 Plk3 在检查点调控的细胞周期停滞中有重要功能,并对保持基因的稳定及阻止细胞癌变有重要作用,因此,在研究作用于 Plk1 的抗肿瘤药物时,必须考虑如何高选择性地抑制 Plk1 而不影响 Plk2/3^[11-12]。

因为 Plk1 在肿瘤产生及发展中的重要作用,已有多种作用于不同位点的小分子 Plk1 抑制剂被报道。在 Plk1 抑制剂中,研究最广泛的是作用于 ATP 结合位点的 ATP 竞争性的小分子化合物,目前已有许多化合物进入临床研究^[13],对这类化合物已有多篇综述发表^[13-17]。这类化合物中进展最为迅速的是 Boehringer-Ingelheim 公司研发的 Volasertib (图 1, 化合物 1, BI6727)^[14]。这一化合物针对实体瘤和急性骨髓性白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 的单一用药和与其他化疗药联合用药的多项 I/II 期临床研究正在进行中,一项针对 AML 的 III 期临床研究也已开始。然而,ATP 竞争性的 Plk1 抑制剂不可避免地会面临对不同激酶,尤其是不同亚型的 Plks 的选择性问题,而且,肿瘤细胞的变异常常可以迅速导致其对作用于

ATP 结合域的激酶抑制剂产生耐药性,因此在研发新型 ATP 竞争性的 Plk1 抑制剂的同时,对具有高度选择性的 ATP 非竞争性的 Plk1 抑制剂的研究也受到药物化学家越来越多的关注。

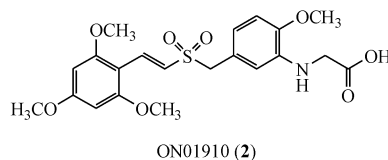
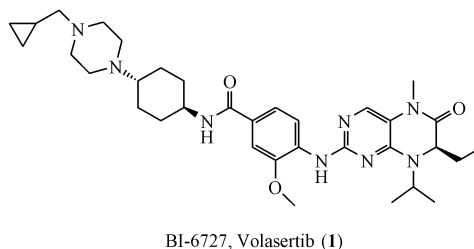


图 1 Volasertib (1) 和 ON01910 (2) 的化学结构

另一类进展较快的小分子 Plk1 抑制剂是作用于待磷酸化的底物结合位点的小分子化合物。2005 年, Gumireddy 等^[18]报道了一个小分子 Plk1 抑制剂 ON01910 (图 1, 化合物 2)。ON01910 对 Plk1 表现为 ATP 非竞争性和底物竞争性的抑制,这是首个被报道的 ATP 非竞争性的小分子 Plk1 抑制剂。机制研究表明这个化合物可能是作用于待磷酸化的底物的结合位点。ON01910 可引起肿瘤细胞中心体和多极纺锤体异常,导致纺锤体和染色体结合不稳定,致使细胞分裂阻滞在 G₂/M 期,最终诱导肿瘤细胞的凋亡,其抑制 Plk1 的 IC₅₀ 约为 10 nmol/L^[19]。对 100 多种不同人类肿瘤细胞系进行的体外实验显示,ON01910 具有广泛的(包括多种耐药细胞系)抗肿瘤活性,其 IC₅₀ 为 50 ~ 240 nmol/L。在多个肿瘤细胞系及其异种移植模型中,ON01910 与紫杉醇、阿霉素、奥沙利铂、依立替康等抗肿瘤药物联用时,均显示出协同抗肿瘤作用^[20]。目前这一化合物的钠盐 (Regosertib) 已经进入 III 期临床研究^[21]。

除了上述两类化合物外,作用于 Plk1 的 PBD 的小分子化合物的研究也受到了药物化学家们越来越多的关注。PBD 是 Plks 中特有的结构,对 Plk1 在细胞中的定位及对底物的磷酸化过程中起到重要作用,作用于 Plk1 的 PBD 的小分子化合物有可能被发展成为新型的具有高度选择性的 Plk1

抑制剂。近年来针对这一结构域的小分子 Plk1 抑制剂的研究已有较多报道,本文对近年来关于这类化合物的研究进展进行综述。

1 Plk1 的 PBD 的功能

2003 年,Michael Yaffe 的研究小组发现 Plk1 的 PBD 可以识别一个含磷酸化的丝/苏氨酸的多肽序列 [Pro/Phe]-[Φ/Pro]-[Φ]-[Thr/Gln/His/Met]-Ser-[pThr/pSer]-[Pro/X], 其中 Φ 代表疏水性残基, X 代表其他残基^[22-23]。这些磷酸肽与 Plk1 的 PBD 所形成的复合物的晶体结构表明它们是结合于 PBD 中两个 Polo-box (PB) 之间, 其中磷酸肽中的磷酸基主要与 PB2 中的 His538 和 Lys540 通过盐桥作用结合, 而 PB1 中的 Trp414 与 Leu490 也对磷酸肽的结合有重要贡献(图 2)^[24]。在 PBD 中, 两个 Polo-box 尽管序列同一性相对较低, 却具有几乎相同的二级结构。

Plk1 的 PBD 主要有两方面的功能: 一是影响 Plk1 在细胞中的定位。PBD 在有丝分裂中根据不同时相的需要可通过与中心粒、动粒、纺锤体以及高尔基体等细胞器的相应蛋白中含有磷酸化的丝氨酸或苏氨酸的多肽的结合而“锚定”于这些结构上, 从而发挥对有丝分裂不同阶段的调控作用。大量研究表明, 包括 Cdc25C 在内的很多重要的有丝分裂蛋白都是结合于 Plk1 的 PBD 区域来发挥其作用。二是促使底物的磷酸化。Plk1 的 PBD 可以

通过与底物蛋白的某个磷酸化序列结合, 使 Plk1 的激酶区域接近底物, 从而促使底物的磷酸化^[25-26]。

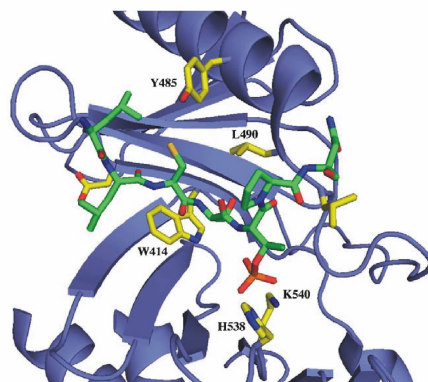


图 2 磷酸化的 Cdc25C 衍生肽与 Plk1 的 PBD 相互作用^[24]

2 作用于 PBD 的 Plk1 抑制剂

目前已有报道的作用于 PBD 的小分子 Plk1 抑制剂主要包括两种类型, 一类是通过筛选和结构改造获得的小分子化合物; 另一类是含有磷酸化的丝氨酸/苏氨酸的短肽及其衍生物。

2.1 通过筛选和结构改造获得的小分子化合物

高通量筛选是目前最常用的发现先导化合物的方法之一。通过高通量筛选, 国内外的多个研究组已发现了一系列作用于 PBD 的小分子天然产物(图 3, 化合物 3~7), 并对它们的作用机制进行了详细的研究^[27-35]。

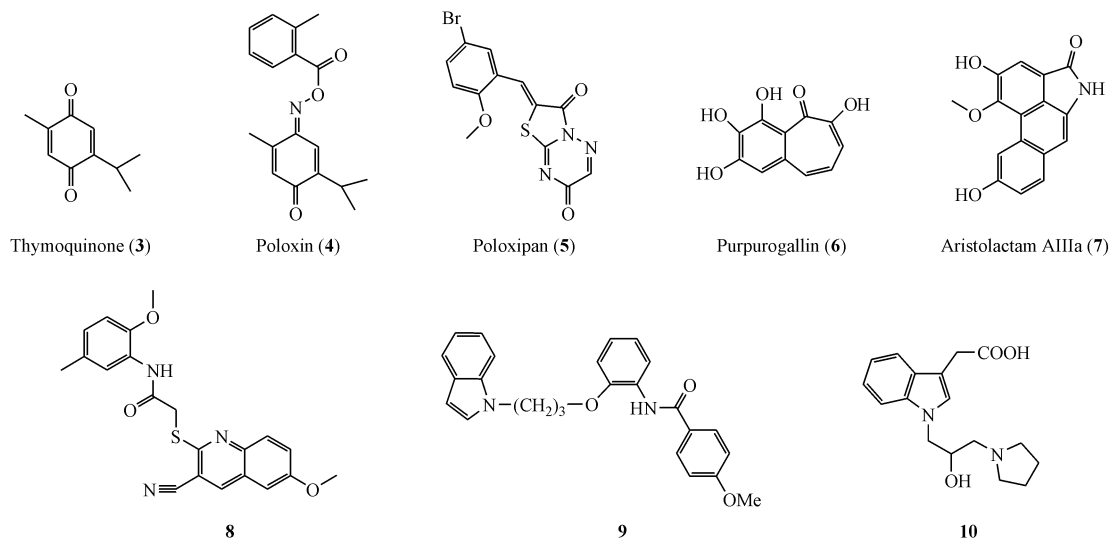


图 3 通过筛选和结构改造获得的作用于 PBD 小分子化合物

百里醌(thymoquinone, **3**)是一种从埃及黑种草(*Nigella sativa*)中提取出的天然产物,具有抗氧化、抗炎、抗糖尿病、抗肿瘤等多种药理活性,并且其抗肿瘤作用早已为人所知^[27]。百里醌对肿瘤细胞具有特异性,对多种肿瘤细胞系的生长均具有抑制作用,但其作用的分子靶标一直不明确,直到近年来 Plk1 的 PBD 才被确认为百里醌的作用靶点之一^[28]。体内外生物活性实验表明,百里醌可阻断 PBD 与该磷酸化基团结合,从而干扰 Plk1 的亚细胞定位,使得细胞周期阻断在 G₂/M 期,最终导致细胞凋亡^[29],其对 PBD 抑制的 IC₅₀ 为 1 μmol/L 左右,但对 Plk1 的选择性较差^[30]。

Poloxin(**4**)是百里醌的合成类似物,其核心结构与百里醌相似。它是由 Reindl 等^[30]运用高通量筛选的方法,利用荧光偏振技术从 22 461 个分子的化合物库中筛选出的一个可结合于 PBD 的小分子化合物。与百里醌类似,Poloxin 也是通过与 PBD 结合,干扰 Plk1 与底物间的相互作用,从而实现对 Plk1 的抑制作用,其抑制 Plk1 PBD 的 IC₅₀ 为 4.8 μmol/L,略弱于百里醌,但它对 Plk1 的选择性优于百里醌。

Poloxin 和百里醌均可以通过与 PBD 结合引起 Plk1 的错误定位和染色体异常聚集,从而阻碍有丝分裂,最后导致肿瘤细胞的凋亡。Poloxin 抑制肿瘤细胞最鲜明的特点是对中心体的严重破坏。研究人员发现,细胞中存在一种中心体调控时期的重要底物(其本质是一种肽),该底物与 Plk1 关系密切,二者的相互作用依赖于 PBD。阻碍它们的相互作用或者敲除该底物的部分片段均可导致有丝分裂前中期中心体的损害,从而导致有丝分裂异常^[31]。

最近,宋云龙研究组报道了百里醌和 Poloxin 与 Plk1 的 PBD 所形成的复合物的晶体结构,证实这两个化合物均可以与 Plk1 的 PBD 中底物的磷酸基的结合位点相结合。他们对百里醌与 Plk1 的作用模式进行了研究,证明这两个化合物可能并非是通过共价键与 PBD 结合,而是通过 π-cation 相互作用与磷酸基的结合位点的氨基酸残基作用^[32]。

Reindl 等^[33]还筛选出了一种非特异性的 PBD 抑制剂 poloxipan(**5**),其对 Plk1、Plk2 和 Plk3 的 PBD 均具有抑制作用,IC₅₀ 分别为 3.2、1.7 和 3.0 μmol/L。

红倍酚(purpurogallin, **6**)是一种从没食子中提取出的以苯并托酚酮结构为母核的化合物。日本理化研究所对其化合物库(2400 个化合物)进行高

通量筛选时发现红倍酚可以抑制 Plk1 的 PBD 对底物的识别,并能够延迟有丝分裂的起始和延长 HeLa 细胞的有丝分裂周期^[34]。红倍酚对 PBD 的抑制特性与 poloxin 相仿,IC₅₀ 约为 0.3 μmol/L。

沈旭课题组通过对他们的天然化合物库进行筛选发现了 Aristolactam AIIIa(**7**)^[35]。该化合物是马兜铃内酰胺(aristolactam)的衍生物,有报道称 Aristolactam AIIIa 具有抑制血小板聚集的作用。他们将 10 μmol/L Aristolactam AIIIa 显微注射入 HeLa 细胞,结果 24 h 后发现所有细胞都与该化合物结合,并且细胞周期停滞于 G₂/M 期。运用显微镜观察处理过的 HeLa 细胞,他们发现约 70% 的细胞呈现多极纺锤体和无法重合的染色体,该现象与 Plk1 的小分子抑制剂对细胞的效应非常相似。Aristolactam AIIIa 对 HeLa 细胞系、肺腺癌上皮细胞系等均有很好的抑制作用,IC₅₀ 为 7 ~ 30 μmol/L。Aristolactam AIIIa 抑制腺癌细胞株的 IC₅₀ 为 3.55 μmol/L,比腺癌常用药长春瑞滨活性还要高。另外, Aristolactam 的其他衍生物对淋巴瘤细胞、恶性上皮肿瘤细胞等也有抑制作用,但其具体的作用机制尚未明确。

除了高通量筛选,虚拟筛选也被用于发现作用于 Plk1 的 PBD 的先导化合物。林硕课题组以 Plk1 的结构为靶标通过虚拟筛选从 60 000 个化合物中选取 370 个化合物,再通过斑马鱼试验筛选出 3 个可以抑制细胞分裂的小分子化合物,其中化合物 I2(图 3, 化合物 **8**)在体外实验中可以有效抑制多种肿瘤细胞增殖^[36]。I2 抑制 Plk1 的 IC₅₀ 与 ON01910 相当,但是 I2 是否是 ATP 竞争性 Plk1 抑制剂并未得到确证,因为它对 Plk1 的 ATP 结合域和 PBD 均有较高的结合力,而且也不排除 I2 作用于其他激酶靶标的可能性。

本课题组针对 Plk1 的 PBD 的晶体结构,对筛选获得的小分子进行结构改造,发现了两个系列的小分子化合物,并对它们进行了详细的构效关系研究^[37-38]。这些化合物对 Plk1 均表现为底物依赖性和 ATP 非依赖性的抑制,其中活性最强的两个化合物(图 3, 化合物 **9** 和 **10**)可以有效抑制 Plk1 的激酶活性,其 IC₅₀ 分别为 0.68 和 0.13 μmol/L。化合物 **9** 抑制 Plk2 和 Plk3 的 IC₅₀ 分别为大于 50 和 28.05 μmol/L。化合物 **10** 抑制 Plk2 和 Plk3 的 IC₅₀ 均大于 50 μmol/L,表现出较高的对 Plk1 的选择性。

2.2 含有磷酸化的丝氨酸/苏氨酸的短肽及其衍生物

最近,对作用于 Plk1 的 PBD 的多肽及多肽衍生物的研究取得了显著的进展^[39-45]。2009 年 Kyung Lee 的研究组以从 Plk1 的底物蛋白 PBIP1 中截取的磷酸肽为模板,通过分别从 C 端和 N 端对多肽切断,发现能保持与 Plk1 的 PBD 结构域有较强结合能力的最短的多肽序列是磷酸化的五肽 PLHSpT(图 4,化合物 **11**)^[39]。化合物 **11** 中的磷酸基和多肽骨架均对蛋白结合能力有显著影响,而 N 端的脯氨酸残基和亮氨酸残基则对与 Plk1 结合的选择性有重要作用。晶体结构表明,磷酸基可以与 Plk1 中 His538 和 Lys540 的残基形成盐桥,多肽骨架则与 Plk1 中的多个肽键有氢键作用。化合物 **11** 中脯氨酸的羰基可以与 Plk1 中 Arg516 的胍基形成氢键,而脯氨酸中疏水性的五元环则与由 Plk1 中 Trp414、Phe535 和 Arg516 组成的疏水性口袋结合。在 Plk2 和 Plk3 中,对应于 Plk1 中的 Arg516 和 Phe535 的氨基酸分别是 Lys 和 Tyr,不利于脯氨酸的结合,因而化合物 **11** 对 Plk1 具有很高的

选择性。化合物 **11** 中的组氨酸与 Plk1 没有直接的相互作用,但用丙氨酸取代组氨酸却会导致蛋白结合能力显著降低。从晶体结构中可以看出,组氨酸中咪唑环上的 NH 可以与丝氨酸中的羰基形成很强的分子内氢键,这个氢键可以有效控制化合物 **11** 的构象,表明化合物 **11** 的构象对其蛋白结合能力很重要(图 5)^[39]。随后,他们又发现在组氨酸的咪唑环上通过适当长度的疏水性碳链引入疏水性基团^[40](图 4,化合物 **12**)或在脯氨酸的五元环上引入疏水性基团^[41](图 4,化合物 **13**)均可以将多肽与 Plk1 的结合能力提高 100 倍左右。晶体结构表明,在化合物 **12** 和 **13** 中引入的疏水性基团在空间构型上基本重合,而且均可以与 Plk1 中的一个疏水性口袋结合^[41]。在此基础上,Ahn 等对化合物 **12** 进行了进一步的结构改造得到了三肽模拟物 **14**(图 4)^[44]。这个化合物有与化合物 **12** 相似的与 Plk1 的 PBD 结合的能力,并能够保持对 Plk1 的选择性,而且因为肽键的减少,与化合物 **12** 相比,化合物 **14** 具有较高细胞穿透性和较好的代谢稳定性^[44]。

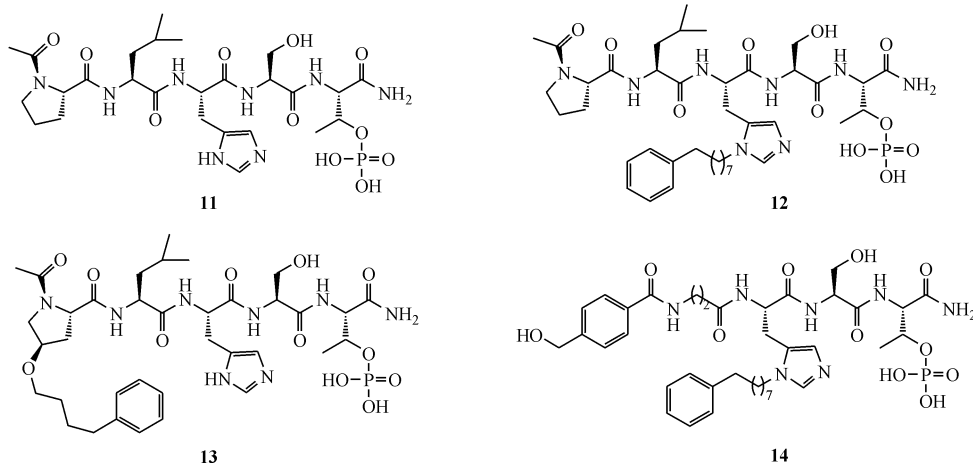


图 4 作用于 Plk1 的 PBD 的短肽及其衍生物

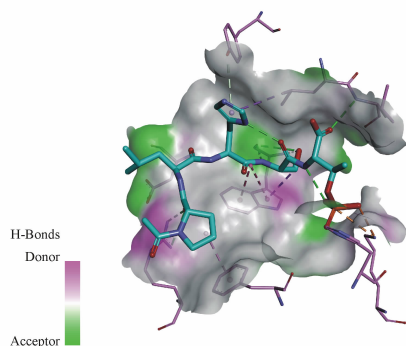


图 5 化合物 **11** 与 Plk1 的 PBD 结合示意图(PDB ID:3HIK)^[39]

基于对化合物 **11** 和 **12** 与 Plk1 所形成的复合物的晶体结构进行分析,Murugan 等^[45]设计并合成了一系列环肽(图 6)。在这些环肽中,化合物 **11** 和 **12** 中的脯氨酸被甘氨酸所替代,同时在甘氨酸的氨基上引入疏水性基团与 Plk1 中由 Trp414、Phe535 和 Arg516 侧链中的疏水性部分形成的疏水性口袋结合。他们对环化时所采用的连接基团进行了探索,发现用硫醚作为连接基团可以得到较好的结果。从这些环肽中他们发现了两个化合物 PL-116(化合物 **15**)和 PL-120(化合物 **16**),**15** 和

16 对 Plk1 的 PBD 的结合能力比 11 强约 30 倍, 同时能保持对 Plk1 的选择性。这些环状肽的发现,

为将来设计新型的作用于 PBD 的小分子 Plk1 抑制剂提供了有价值的参考。

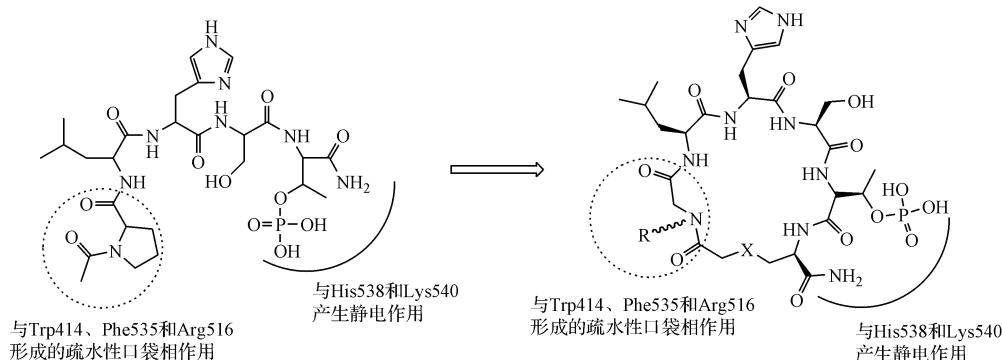


图 6 作用于 Plk1 的 PBD 环肽化合物的设计

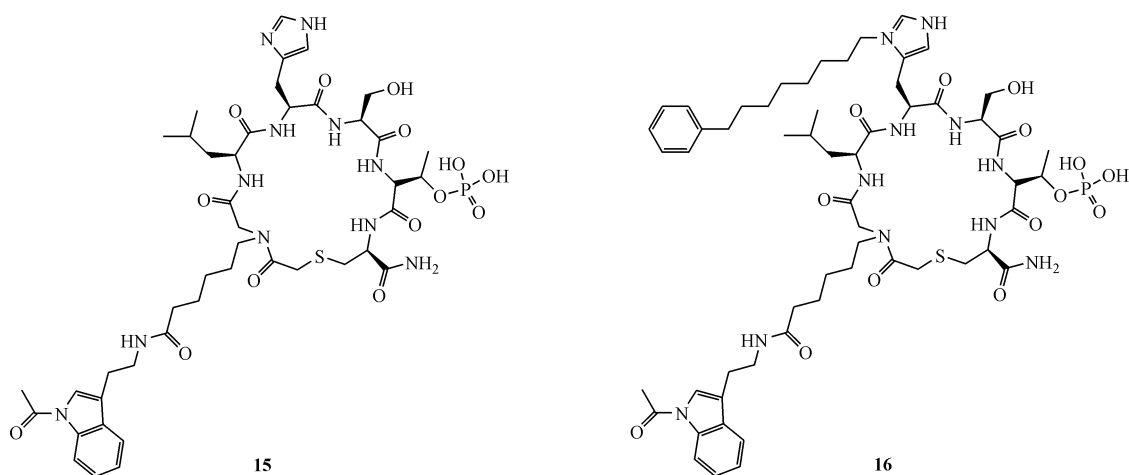


图 7 作用于 Plk1 的 PBD 的环肽化合物

3 结语与展望

目前已被发现的作用于 PBD 的小分子 Plk1 抑制剂主要有两类, 一类是通过筛选和结构改造获得的小分子化合物; 另一类是含有磷酸化的丝氨酸/苏氨酸的短肽及其衍生物。这两类化合物各有优缺点, 前者蛋白结合能力较弱, 对靶点的选择性较差, 但代谢稳定性、生物利用度、细胞穿透性等强于肽类化合物; 后者蛋白结合能力强, 对靶点的选择性也较好, 但具有肽类化合物所固有的代谢稳定性差、生物利用度不理想等缺陷。针对这些特征, 未来对作用于 PBD 的小分子化合物的研发有两个主要方向: 一是利用已有的结构信息对非肽类的小分子化合物进行结构改造以提高其蛋白结合能力和对 Plk1 的选择性; 二是对肽类化合物进行结构优化, 如设计拟肽类化合物等, 在保持其蛋白结合

能力的同时, 减少其多肽的结构特性, 克服其内在缺陷, 前人的工作已经初步证实了这种策略的可行性。通过这些工作, 有可能开发出新型的具有高度选择性的 Plk1 抑制剂。

参考文献

- [1] Lobjois V, Jullien D, Bouché JP, et al. The polo-like kinase 1 regulates CDC25B-dependent mitosis entry [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, **1793**(3): 462-468.
- [2] Hansen DV, Loktev AV, Ban KH, et al. Plk1 regulates activation of the anaphase promoting complex by phosphorylating and triggering SCFbetaTrCP-dependent destruction of the APC inhibitor Emi1 [J]. *Mol Cell Biol*, 2004, **15**(12): 5623-5634.
- [3] Barr FA, Silljé HH, Nigg EA, et al. Polo-like kinase and the orchestration of cell division [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2004, **5**(6): 429-440.
- [4] Lowery DM, Lim D, Yaffe MB. Structure and function of polo-like kinases [J]. *Oncogene*, 2005, **24**(2): 248-259.

- [5] Xu J, Shen C, Wang T, et al. Structural basis for the inhibition of polo-like kinase 1 [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2013, **20**(9): 1047–1053.
- [6] Jang Y, Lin CY, Ma S, et al. Functional studies on the role of the C-terminal domain of mammalian polo-like kinase [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, **99**(4): 1984–1989.
- [7] Fisher RAH, Ferris DK. The functions of polo-like kinases and their relevance to human disease [J]. *Curr Med Chem*, 2002, **2**(2): 125–134.
- [8] Takai N, Hamanaka R, Yoshimatsu J, et al. Polo-like kinases (Plks) and cancer [J]. *Oncogene*, 2005, **24**(2): 287–291.
- [9] Liu X, Erikson RL. Polo-like kinase (Plk) 1 depletion induces apoptosis in cancer cells [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, **100**(10): 5789–5794.
- [10] Strebhardt K, Ullrich A. Targeting polo-like kinase 1 for cancer therapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2006, **6**(4): 321–330.
- [11] Burns TF, Fei P, Scata KA, et al. Silencing of the novel p53 target gene *Snk/Plk2* leads to mitotic catastrophe in paclitaxel (taxol)-exposed cells [J]. *Mol Cell Biol*, 2003, **23**(16): 5556–5571.
- [12] Xie S, Xie B, Lee MY, et al. Regulation of cell cycle checkpoints by polo-like kinases [J]. *Oncogene*, 2005, **24**(2): 277–286.
- [13] Kong KL, Lu S, Gao YP, et al. Advances on the study of PLK1 inhibitors as antitumor agents [J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2011, **42**(1): 9–15.
- [14] Gjertsen B T, Schöffski P. Discovery and development of the polo-like kinase inhibitor volasertib in cancer therapy [J]. *Leukemia*, 2015, **29**(1): 11–19.
- [15] Li S, Zhang Y, Xu W. Developments of polo-like kinase 1 (Plk1) inhibitors as anti-cancer agents [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2013, **13**(14): 2014–2025.
- [16] Zhang L, Cao YH, Lu S, et al. Targeting the substrate binding domain of polo-like kinase 1: advances in the study of PBD1 inhibitors [J]. *Acta Pharm Sin* (药理学学报), 2013, **48**(3): 315–324.
- [17] Liu X. Targeting polo-like kinases: a promising therapeutic approach for cancer treatment [J]. *Transl Oncol*, 2015, **8**(3): 185–195.
- [18] Gumireddy K, Reddy MV, Cosenza SC, et al. ON01910, a non-ATP competitive small molecule inhibitor of Plk1, is a potent anticancer agent [J]. *Cancer Cell*, 2005, **7**(5): 275–286.
- [19] Chun AW, Cosenza SC, Taft DR, et al. Preclinical pharmacokinetics and *in vitro* activity of ON 01910, a novel anti-cancer agent [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2009, **65**(1): 177–186.
- [20] Jimeno A, Li J, Messersmith WA, et al. Phase I study of ON 01910, a novel modulator of the Polo-like kinase 1 pathway, in adult patients with solid tumors [J]. *J Clin Oncol*, 2008, **26**(34): 5504–5510.
- [21] Reddy MV, Venkatapuram P, Mallireddigari MR, et al. Discovery of a clinical stage multi-kinase inhibitor sodium (E)-2-[(2-methoxy-5-[(2',4',6'-trimethoxystyrylsulfonyl) methyl] phenylamino] acetate (ON 01910. Na): synthesis, structure-activity relationship, and biological activity [J]. *J Med Chem*, 2011, **54**(18): 6254–6276.
- [22] Elia AE, Cantley LC, Yaffe MB. Proteomic screen finds pSer/pThr-binding domain localizing Plk1 to mitotic substrates [J]. *Science*, 2003, **299**(5610): 1228–1231.
- [23] Elia AE, Rellos P, Haire LF, et al. The molecular basis for phospho-dependent substrate targeting and regulation of Plks by the polo-box domain [J]. *Cell*, 2003, **115**(1): 83–95.
- [24] Kirkland LO, McInnes C. Non-ATP competitive protein kinase inhibitors as anti-tumor therapeutics [J]. *Biochem Pharm*, 2009, **77**(10): 1561–1571.
- [25] García-Alvarez B, de Cárcer G, Ibañez S, et al. Molecular and structural basis of polo-like kinase 1 substrate recognition: Implications in centrosomal localization [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, **104**(9): 3107–3112.
- [26] Cheng KY, Lowe ED, Sinclair J, et al. The crystal structure of the human polo-like kinase-1 Polo-box domain and its phosphopeptide complex [J]. *EMBO J*, 2003, **22**(21): 5757–5768.
- [27] Yuan J, Sanhaji M, Krämer A, et al. Polo-box domain inhibitor poloxin activates the spindle assembly checkpoint and inhibits tumor growth *in vivo* [J]. *Am J Pathol*, 2011, **179**(4): 2091–2099.
- [28] Yin Z, Chen JH, Rehse PH. Thymoquinone and poloxin are slow-irreversible inhibitors to human polo-like kinase 1 polo-box domain [J]. *Med Col PLA*, 2010, **24**(3): 136–142.
- [29] Lee KS, Idle JR. Pinning down the polo-box domain [J]. *Chem Biol*, 2008, **15**(5): 415–416.
- [30] Reindl W, Yuan J, Krämer A, et al. Inhibition of polo-like kinase 1 by blocking polo-box domain-dependent protein-protein interactions [J]. *Chem Biol*, 2008, **15**(5): 459–466.
- [31] Oshimori N, Ohsugi M, Yamamoto T. The Plk1 target Kizuna stabilizes mitotic centrosomes to ensure spindle bipolarity [J]. *Nat Cell Biol*, 2006, **8**(10): 1095–1101.
- [32] Yin Z, Song Y, Rehse PH. Thymoquinone blocks pSer/pThr recognition by Plk1 Polo-box domain as a phosphate mimic [J]. *ACS Chem Biol*, 2013, **8**(2): 303–308.
- [33] Reindl W, Yuan J, Krämer A, et al. A pan-specific inhibitor of the polo-box domains of polo-like kinases arrests cancer cells in mitosis [J]. *ChemBioChem*, 2009, **10**(7): 1145–1148.
- [34] Watanabe N, Sekine T, Takagi M, et al. Deficiency in chromosome congression by the inhibition of plk1 Polo-box domain-dependent recognition [J]. *J Biol Chem*, 2009, **284**(4): 2344–2353.
- [35] Li L, Wang X, Chen J, et al. The natural product Aristolactam AIIIa as a new ligand targeting the polo-box domain of polo-like kinase 1 potently inhibits cancer cell proliferation [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2009, **30**(10): 1443–1453.
- [36] Lu J, Xin S, Meng H, et al. A novel anti-tumor inhibitor identified by virtual screen with Plk1 structure and zebrafish assay [J].

- PLoS One* 2013, **8**(4):1-7.
- [37] Chen DX, Huang J, Liu M, *et al.* Design, synthesis, and evaluation of non-ATP-competitive small-molecule Polo-like kinase 1 (Plk1) inhibitors[J]. *Arch Pharm*, 2015, **348**(1):2-9.
- [38] Liu M, Huang J, Chen DX, *et al.* Identification of indole-3-carboxylic acids as non-ATP-competitive polo-like kinase 1 (Plk1) inhibitors[J]. *Bioorg Med Chem. Lett*, 2015, **25**(3):431-434.
- [39] Yun SM, Moulaei T, Lim D, *et al.* Structural and functional analyses of minimal phosphopeptides targeting the polo-box domain of polo-like kinase 1 [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2009, **16**(8):876-882.
- [40] Liu F, Park JE, Qian WJ, *et al.* Serendipitous alkylation of a Plk1 ligand uncovers a new binding channel [J]. *Nat Chem Biol*, 2011, **7**(9):595-601.
- [41] Liu F, Park JE, Qian WJ, *et al.* Identification of high affinity polo-like kinase 1 (Plk1) polo-box domain binding peptides using oxime-based diversification [J]. *ACS Chem Biol*, 2012, **7**(5):805-810.
- [42] Liu F, Park JE, Qian WJ, *et al.* Peptoid-peptide hybrid ligands targeting the polo-box domain of polo-like kinase 1 [J]. *ChemBioChem*, 2012, **13**(9):1291-1296.
- [43] Qian WJ, Park JE, Lee KS, *et al.* Non-proteinogenic amino acids in the pThr-2 position of a penta-mer peptide that confer high binding affinity for the polo-box domain (PBD) of polo-like kinase 1 (Plk1) [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, **22**(24):7306-7308.
- [44] Ahn M, Han YH, Park JE, *et al.* A new class of peptidomimetics targeting the polo-box domain of polo-like kinase 1 [J]. *J Med Chem*, 2015, **58**(1):294-304.
- [45] Murugan RN, Park JE, Lim D, *et al.* Development of cyclic peptomer inhibitors targeting the polo-box domain of polo-like kinase 1 [J]. *Bioorg Med Chem*, 2013, **21**(9):2623-2634.

· 校园信息 ·

本刊编委孔令义教授主持的科技成果喜获 2015 年度国家科技进步二等奖

1月8日,中共中央、国务院在北京人民大会堂隆重举行国家科学技术奖励大会,表彰2015年度对中国科学技术事业做出重要贡献的单位和个人。党和国家领导人习近平等出席大会并为获奖代表颁奖。2015年度国家科学技术奖共授奖295项成果、7位外籍科技专家,其中国家自然科学奖42项(一等奖1项、二等奖41项)、国家技术发明奖66项(一等奖1项、二等奖65项)、国家科学技术进步奖187项(特等奖3项、一等奖17项、二等奖167项)、中华人民共和国国际科学技术合作奖7名外籍科学家。

此次,中国药科大学副校长、《中国药科大学学报》编委孔令义教授作为第一完成人、中国药科大学作为独立完成单位的《中药及天然药物活性成分分离新技术研究与应用》的研究成果喜获国家科技进步奖二等奖。孔令义教授作为获奖者代表受到了习近平总书记、李克强总理等党和国家领导人的亲切接见。

孔令义教授带领课题组历时20年的努力,创建了系列色谱和波谱技术联用的制备分离和结构识别一体化的中药及天然药物化学成分分离新技术,应用新技术制备分离了5000余个化合物,发现了600余个新化合物,建立了中药和天然药物化合物库,其中2个活性化合物被列为重大新药创制国家重大科技专项候选药物。共发表SCI论文116篇,其中国际权威期刊35篇,获得发明专利授权8项,获得省部级科技奖励3项。该成果积极推动了中药物质基础的研究与新药创制,提升了我国中药化学学科的研究水平,为中药现代化和国际化做出了重要贡献。这是近年来为数很少的由一个单位独立完成的国家科技进步奖成果。

近年来,我校围绕国家医药事业、医药产业发展方向,大力推进协同创新,全面激发科研活力,建立了药学领域一批关键核心技术,助推医药产业转型升级,为我校转型发展奠定了坚实基础。我校科技成果在“十二五”期间获国家级奖励2项,省部级奖励19项(其中一等奖9项)。此次喜获国家科学技术进步二等奖,正是我校在医药研究领域持续奋斗、不懈努力、厚积薄发的结果,也是我校医药科研实力和影响力的集中体现。

(本刊编辑部)