

· 论 文 ·

作用于 polo-box 结构域的拟肽类 polo 样激酶 1 抑制剂的设计、合成及其生物活性

李芝艳^{1,2,3}, 刘 婕^{1,2,3}, 李冰艳^{1,2,3}, 江 程^{1,2,3*}

(¹中国药科大学江苏省药物分子设计与成药性优化重点实验室, 南京 210009; ²中国药科大学蛋白质化学与结构生物学重点实验室, 南京 210009; ³中国药科大学药学院药物化学系, 南京 210009)

摘 要 为寻找新型的作用于 polo-box 结构域的拟肽类 polo 样激酶 1 (Plk1 PBD) 抑制剂, 将先导化合物 (PLHSpT) 结构中的磷酸基团替换为羧基, 并采用非天然氨基酸进一步改造与优化, 设计合成了一系列不含磷酸基团的拟肽类 Plk1 PBD 抑制剂 (化合物 **7a~7u**)。设计合成的 21 个拟肽类化合物均对 Plk1 PBD 抑制作用较强, 其中化合物 **7l** 高选择性地抑制 Plk1 PBD, IC₅₀ 为 0.285 μmol/L, 体外对 HeLa 肿瘤细胞株的生长抑制作用优于含磷酸基团的化合物。经过非天然氨基酸修饰和改造, 化合物在大鼠血浆中的稳定性得到了提高。实验证明, 用羧基替换磷酸基团并进行肽链的结构改造, 可以获得成药性更好的选择性 Plk1 PBD 抑制剂。

关键词 Plk1 PBD; 抑制剂; 合成; 抗肿瘤

中图分类号 R914 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2020)03-0287-08

doi: 10.11665/j.issn.1000-5048.20200305

引用本文 李芝艳, 刘婕, 李冰艳, 等. 作用于 polo-box 结构域的拟肽类 polo 样激酶 1 抑制剂的设计、合成及其生物活性[J]. 中国药科大学学报, 2020, 51(3): 287–294.

Cite this article as: LI Zhiyan, LIU Jie, LI Bingyan, et al. Design, synthesis and evaluation of peptidomimetics targeting the polo-box domain of polo-like kinase 1[J]. J China Pharm Univ, 2020, 51(3): 287–294.

Design, synthesis and evaluation of peptidomimetics targeting the polo-box domain of polo-like kinase 1

LI Zhiyan^{1,2,3}, LIU Jie^{1,2,3}, LI Bingyan^{1,2,3}, JIANG Cheng^{1,2,3*}

¹Jiangsu Key Laboratory of Drug Design and Optimization, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009; ²Key Laboratory on Protein Chemistry and Structural Biology, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009; ³Department of Medicinal Chemistry, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

Abstract To identify novel inhibitors targeting the polo-box domain of polo-like kinase 1 (Plk1 PBD), a series of new peptidomimetics (**7a–7u**) without phosphate group were designed and synthesized, where the phosphate group in the structure of the selective Plk1 PBD inhibitor PLHSpT was replaced by the carboxyl group, and the unnatural amino acids were applied for further modification and optimization. The 21 peptidomimetic compounds designed and synthesized had a strong inhibitory effect on Plk1 PBD, of which compound **7l** highly selectively inhibited Plk1 PBD with IC₅₀ of 0.285 μmol/L. The growth inhibition effect of HeLa tumor cell lines *in vitro* was better than that of compounds containing phosphate group. Moreover, the stability of the compound in rat plasma was improved by unnatural amino acids. Thus it is proved that selective Plk1 PBD inhibitor with improved characters can be obtained by replacing the phosphate group with a carboxyl group and restructuring the peptide chain.

Key words Plk1 PBD; inhibitor; synthesis; antitumor

收稿日期 2020-03-27 * 通信作者 Tel: 025-86185296 E-mail: jc@cpu.edu.cn

基金项目 国家自然科学基金资助项目 (No. 81573278); 2017 年江苏省高等学校优秀科技创新团队资助项目

This work has been financially supported by National Natural Science Foundation of China (No. 81573278) and the Excellent Science and Technology Innovation Team Projects of Jiangsu Provincial Universities in 2017

Polo样激酶家族(polo-like kinases, Plks)是一类结构上高度保守的丝氨酸和苏氨酸蛋白激酶,在细胞周期进程中有重要的调控作用^[1]。研究发现Plks主要有5种亚型,即Plk1, Plk2, Plk3, Plk4和Plk5^[2]。人类Plks中,Plk1-4含有N末端激酶结构域(kinase domain, KD),以及一个或多个高度保守的C末端polo-box结构域(polo-box domains, PBDs),而Plk5不含N末端的KD部分^[2]。PBD是Plks特有的结构,对Plks在亚细胞中的定位及对底物蛋白识别和磷酸化过程中起到重要作用^[2]。

Plk1, Plk2和Plk3这3种亚型的结构相似,而Plk4与前三者差别较大^[3-4]。Plk1在多种肿瘤细胞中过度表达,抑制其功能可以引起肿瘤细胞凋亡并抑制肿瘤细胞的生长,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标,目前也报道了多种Plk1抑制剂^[5-6]。然而,与Plk1结构高度类似的两个激酶Plk2和Plk3对保持基因的稳定及阻止细胞癌变具有重要作用,通常被认为具有抑制肿瘤生长的作用^[7-9]。因此,在研究作用于Plk1的抑制剂时,必须考虑如何高选择性地抑制Plk1而不抑制Plk2和Plk3^[9-10]。在Plk1抑制剂中,研究最为广泛的是作用于ATP结合位点的ATP竞争性小分子化合物,目前已有许多化合物进入临床研究(表1),作用于Plk1 PBD的ATP非竞争性抑制剂也受到了越来越多的关注^[11-12]。PBD是Plks特有的结构,对Plk1在亚细胞中的定位及对底物的磷酸化过程中起到重要作用,不同亚型的Plk磷酸化的底物不同,其PBD的结合口袋也不相同,因此以Plk1 PBD为靶点开发抑制剂,对于寻找高选择性的Plk1抑制剂具有重要意义。

以从Plk1的底物蛋白PBIP1中截取的磷酸肽为模板, Lee等^[13]报道了第1个五肽结构的高活性、选择性的Plk1 PBD抑制剂PLHSpT(图1, 化合物1)。此后,一系列拟肽结构的Plk1 PBD抑制剂被报道出来(图1, 化合物2~5)^[14-19]。本课题组前期也报道了一些在结构中引入非天然氨基酸,获得高活性、选择性的拟肽结构的Plk1 PBD抑制剂(图1, 化合物6),这些抑制剂的血浆稳定性与PLHSpT

相比也得到了较大提高^[20-22]。

目前文献报道的高活性拟肽结构的Plk1 PBD抑制剂通常含有磷酸基团,并且这个磷酸基团被认为对于保持化合物的高活性起到了重要作用^[12]。然而,磷酸基团通过磷酸酯键和拟肽化合物骨架相连,这个部分容易受到细胞中磷酸酯酶的破坏,同时,磷酸基的存在降低了化合物的细胞穿透性,大大降低了化合物对细胞的作用^[18]。用一系列(2*S*, 3*R*)-2-氨基-3-甲基-4-磷酸基丁酸(Pmab)掺入肽模拟物,得到的拟肽化合物保留了对Plk1 PBD的高效抑制作用,同时还对磷酸酶十分稳定^[18]。但是由于Pmab合成难度非常大,给这类拟肽化合物的制备和使用带来了一定的局限。本研究将五肽中磷酸化的苏氨酸中的磷酸基替换为羧基,获得了一系列不含磷酸基团的拟肽化合物,为寻找新型的选择性Plk1 PBD抑制剂提供了参考。

1 材料

1.1 药品与试剂

Rink树脂(替代度SD = 0.8 mmol/g)、9-芴甲基氯甲酸酯(Fmoc)、*O*-苯并三唑-*N,N,N',N'*-四甲基脲四氟硼酸盐(HBTU)、1-羟基苯并三唑(HOBt)和各种氨基酸均购自上海毕得医药科技有限公司;三氟醋酸(阿拉丁试剂);*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF, 天津化学试剂厂);FITC-Probe1(FITC-GP-MQSpTPLNG-OH)、FITC-Probe2(FITC-GPMQSpTP-KNG-OH)、FITC-Probe3(FITC-GPLASpTPKNG-OH)购自上海沐晋生物有限公司;其他试剂均为市售分析纯;人类HeLa细胞由中国药科大学基础医学与临床药学院提供。

1.2 仪器

多肽合成反应管(北京欣维尔玻璃仪器有限公司);振荡器(杭州奥盛仪器有限公司);1100型高效液相色谱仪(美国Agilent公司);岛津SPD-20A制备液相色谱仪(日本岛津公司);Thermo Scientific TSQ Quantis液质联用仪(美国Thermo-Finnigan公司)。

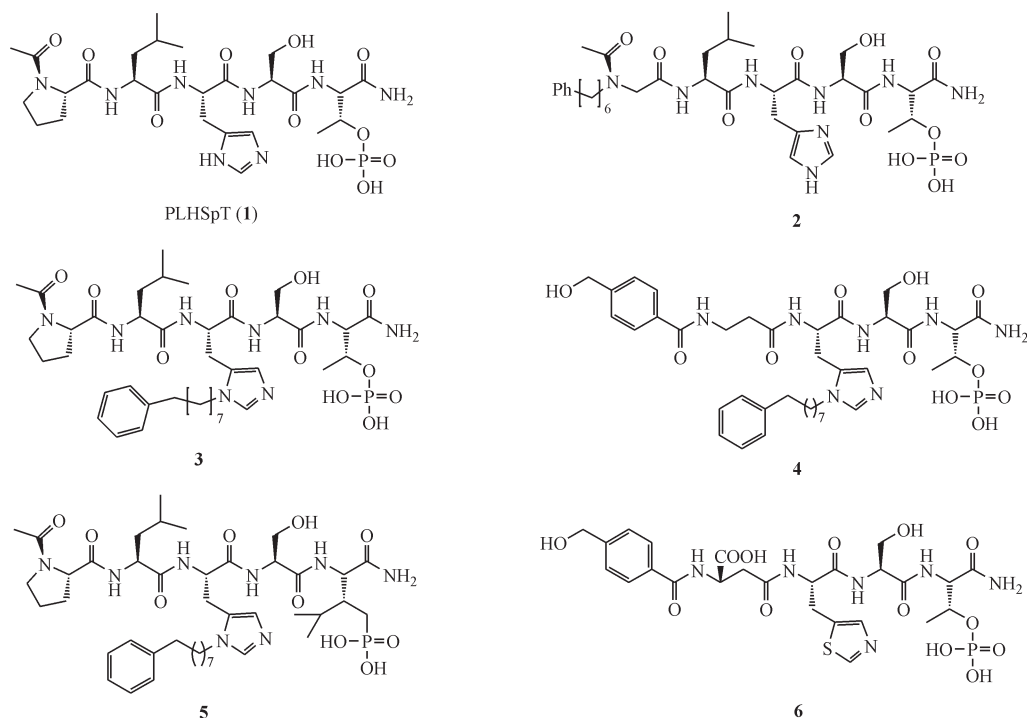


Figure 1 Representative reported peptidomimetics as Plk1 PBD inhibitors

2 方 法

2.1 拟肽化合物的合成

目标化合物的合成采用的是文献报道的 Fmoc 保护基固相合成法^[17]。目标化合物合成路线通式见图 2。Rink 树脂用 DMF 溶胀 20 min, 将 Fmoc 保护的氨基酸 (3.0 eq.)、HBTU (3.0 eq.)、HOBt (3.0 eq.) 和 *N,N*-二异丙基乙二胺 (DIEPA, 6.0 eq.) 与 DMF (1 mL) 混合 2 min, 加入到树脂中, 剧烈振荡 1 h, 减压抽滤掉反应液, 再用 DMF 和 DCM 交替洗涤树脂 3 次后, 加入配制好的封端液 (DMF-醋酐-DIEPA, 7:2:1) 1 mL 左右, 在涡旋振荡仪上反应 30 min, 再重复上述洗涤操作。向混合物中加入事先配制好的 Fmoc 脱保护溶液 (DMF-哌啶, 4:1) 2 mL, 在涡旋振荡器上振荡反应 10 min, 减压抽滤掉溶液, 再用 DMF、DCM 交替洗涤 3 次, 再加入脱 Fmoc 溶液 2 mL, 振荡 15 min 后, 重复上述洗涤步骤洗涤之后, 用刮刀取少量置于试管中, 加入几滴配制好的 5% 苯并茚三酮溶液, 100 °C 水中煮沸 2 min 后, 树脂显蓝紫色则表示 Fmoc 脱除完毕, 如树脂显无色透明状, 或者浅红色则需再加脱 Fmoc 溶液, 振荡, 直到 Fmoc 脱除完全, 才可进行下步操作。用后续连接需要的不同“砌块”重复以上偶联-

脱保护过程, 直至完成所需拟肽链的合成。将合成结束后的树脂用 DMF 洗涤 2 次, 减压抽滤掉 DMF, 尽可能地抽干溶液, 然后加入冰三氟醋酸 2 mL 左右, 摇晃使溶液和树脂的颜色变红或变黑之后, 再将其放置于涡旋振荡仪上振荡 3~4 h, 使其充分脱掉多肽上的保护基并从树脂上裂解完全。将裂解后的反应液缓慢滴入 3~5 倍体积冷却的无水乙醚 (0 °C) 中, 将沉淀及无水乙醚倒入 20 mL 离心管中, 用转速 2 500 r/min 的离心机, 离心 3 min 后, 倒掉上层的无水乙醚, 下层沉淀再加冰乙醚搅拌洗涤后, 再对其离心, 重复上述步骤, 最后得到固体的粗肽。裂解沉降得到的粗肽用溶剂 (超纯水-色谱级乙腈, 1:1) 溶解, 用 0.45 μm 粒径的水滤膜对其进行过滤, 得到的滤液用岛津反相高效制备液相仪对其进行分离纯化, 流动相 A 为超纯水溶液, 流动相 B 为含 0.1% 三氟醋酸的色谱级乙腈。目标物纯度经 HPLC 检测均高于 95%, 高分辨质谱确定其相对分子质量 (表 1)。

2.2 目标化合物对 Plk1 的抑制活性

采用荧光偏振法测定目标化合物对 Plk1 PBD 的抑制活性。将 FITC-Probe1 (60 nmol/L) 与 Plk1 PBD (300 nmol/L) 以及不同浓度的待测试目标化合物各 20 μL 依次加入 384 黑色孔板中, 先从高浓度

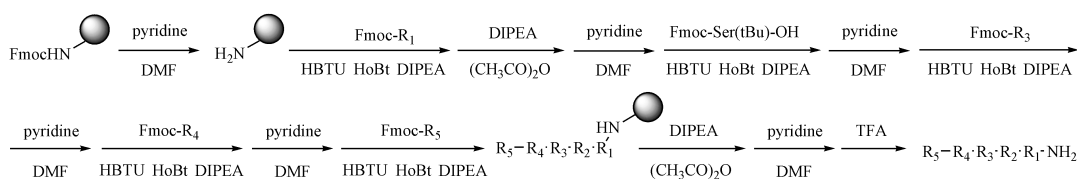


Figure 2 Synthetic route of target compound. "R" represents different amino acids or small molecule acids

Table 1 HRMS and purity data of the target compounds

Compd.	Calculated [M+H] ⁺	Found [M+H] ⁺	Purity/%
7a	609.299 6	609.299 6	99.14
7b	623.315 3	623.315 4	99.74
7c	637.331 0	637.331 2	97.26
7d	634.320 1	634.320 2	99.45
7e	634.320 1	634.319 8	99.36
7f	634.320 1	634.320 1	96.05
7g	639.281 2	639.281 6	98.76
7h	625.305 8	625.305 9	99.33
7i	640.276 5	640.276 8	98.63
7j	595.218 6	595.218 5	97.98
7k	658.250 7	658.250 8	99.32
7l	637.192 8	637.192 7	95.42
7m	638.188 1	638.188 3	99.80
7n	639.172 1	639.172 3	99.45
7o	643.163 4	643.163 6	97.53
7p	675.169 2	675.168 9	98.89
7q	689.185 3	689.185 5	98.92
7r	657.179 0	657.179 0	99.75
7s	657.179 0	657.179 5	99.91
7t	657.179 0	657.179 1	99.80
7u	657.179 0	657.179 4	98.12

到低浓度加待测试化合物,再从低浓度到高浓度加入 Plk1 PBD (300 nmol/L) 蛋白溶液,最后从低浓度到高浓度加入 FITC-Probe1 (60 nmol/L) 探针溶液,每个浓度设立 3 个复孔。此外,需要加入 FITC-Probe1 (60 nmol/L) 标签溶液 20 μ L,再加缓冲液 40 μ L 作为测试的空白对照,以及含有 FITC-Probe1 (60 nmol/L) 标签溶液 20 μ L 和 Plk1 PBD (300 nmol/L) 蛋白溶液 20 μ L,再加缓冲液 20 μ L 的混合溶液作为阴性对照,空白对照孔与阴性对照孔都需要设置 3 个复孔,空白对照与阴性对照处理方法与每个化合物的处理方法一致。加完之后室温避光在台式摇床上缓慢振摇孵育 30 min 后,在荧光偏振仪上进行偏振检测并进行数据分析,通过计算公式计算出目标化合物对 Plk1 PBD 的抑制率。抑制率(%)=[1-(阳性对照偏振值-空白对照偏

振值)/(阴性对照偏振值-空白对照偏振值)] \times 100。再用 GraphPad Prism 5 软件拟合抑制曲线并计算出目标化合物的 IC₅₀,实验结果见表 2。

2.3 化合物 7l 对 Plk2、Plk3 的抑制活性

化合物对 Plk2 PBD 和 Plk3 PBD 的抑制活性测试方法与 Plk1 PBD 的抑制活性测试方法相同,只需将探针和标签分子换成相应的 FITC-Probe2 和 FITC-Probe3 即可。

2.4 目标化合物对 HeLa 细胞增殖的抑制活性

Plk1 在 HeLa 细胞中高表达,因此选择 HeLa 细胞测试化合物对细胞增殖的抑制活性。将培养的 HeLa 细胞以每孔 2 500 个细胞加入到 96 孔板中,然后加入不同浓度的待测化合物(0, 100, 200, 300, 400, 500 μ mol/L)100 μ L,再加入细胞培养基进行培养。培养孵育 24 h 后,每孔加入浓度为 5 mg/mL 的 3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5-二苯基溴化四唑(MTT)溶液 20 μ L,继续培养 4 h 后弃去上清液,每孔加入二甲基亚砷(DMSO)100 μ L。将该悬浮液置于微型振荡器上振荡 5 min 后,使用广谱酶标仪测定其在波长为 570 nm 处的吸收度(A)。实验重复 3 次,最终结果取 3 次结果的平均值。化合物对肿瘤细胞增殖抑制率通过下式计算:抑制率(%)=[(对照组吸收度-给药组吸收度)/对照组吸收度] \times 100。

2.5 大鼠血浆稳定性测试

将待测化合物与阳性药配制为 100 μ g/mL 的溶液,取 0.1 mL 加入到新鲜的大鼠血浆 1 mL 中,终浓度为 10 μ g/mL,混合均匀在 37 $^{\circ}$ C 下恒温孵育。在不同时间点取孵育的混合溶液 100 μ L 加入到溶剂(甲醇-乙腈,1:1)300 μ L 中,涡旋振荡后在 4 $^{\circ}$ C 下以 12 000 r/min 离心 20 min 以沉降血浆蛋白。取上清液并用 LC-MS 测定不同时间点大鼠血浆中残留的化合物含量。

LC-MS 分析是通过 Thermo TSQ Quantis LC MS/MS 系统进行的,色谱分离使用 InertSustain C₁₈ 色谱柱(150 mm \times 4.6 mm, 5 μ m),流动相 A 是超纯

2.6 分子对接研究

Plk1 PBD 蛋白结构从 RCSB 的蛋白数据库中获得, 网址为 <http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>, 晶体结构 ID 为 3HIK。晶体结构首先用 GOLD 5.1 软件进行结构优化, 添加极性氢以及去除原晶体结构中的配体文件, 保存为 sdf 格式文件备用。小分子文件采用 MOE 2019.01 优化, 使用 MMFF94x 力场进行能量优化。能量收敛到 41.86 J/mol, 最大迭代次数 1 000 至优化结束, 保存为 sdf 文件备用。对接采用 CCDC GOLD v5.1 软件中的 ChemScore 计算方法, 活性位点定义为以配体分子几何中心为圆心、半径为 8 Å 的球, 遗传算法参数 (GA) 设置为 10, 采用 ChemScore 打分函数并设定选择所有的对接构象, 要求计算结果 RMSD < 1.5 Å。根据 ChemScore 的打分、氢质子转移的可行性以及化合物与酶形成氢键综合挑选, 获得最优对接构象。最佳构象用 MOE 2019.01 做可视化图象。

3 结果和讨论

由表 2 可知, 以 PLHSpT 为先导化合物, 将结构中的磷酸基团替换为羧基, 并考察羧基与拟肽骨架之间连接链的长度对活性的影响。当羧基与骨架之间的距离为 2 个原子 (化合物 **7b**) 时, 化合物对 Plk1 PBD 的抑制活性与先导化合物 PLHSpT 相当, 延长 (如化合物 **7c**) 或缩短 (如化合物 **7a**) 均引起活性下降。接下来, 将肽链中组氨酸的咪唑基团用不同的杂环化合物进行替换, 也就是将组氨酸残基用非天然氨基酸残基进行替换, 所获得的化合物均保持了对 Plk1 PBD 的抑制活性, 选取化合物 **7i** (咪唑环被噻唑环替换) 进行进一步的探索。对 *N*-末端的 Pro-Leu 基团的修饰, 参考本课题组前期研究工作^[22], 引入了多种非天然的氨基酸取代基, 大部分化合物表现出较高的 Plk1 PBD 抑制活性, 其中化合物 **7l** (*N*-末端的取代基是 4-羟甲基苯甲酰-D-β-天冬氨酸基) 表现出最高的 Plk1 PBD 抑制活性 ($IC_{50} = 0.285 \mu\text{mol/L}$)。化合物 **7l** 的选择性测试结果如图 3 所示, 其对 Plk2 PBD 和 Plk3 PBD 的 IC_{50} 均大于 100 $\mu\text{mol/L}$, 表现出显著的亚型选择性。

先导化合物 (PLHSpT, 化合物 **1**) 在 500 $\mu\text{mol/L}$ 下对 HeLa 细胞增殖没有抑制作用, 酶水平的抑制

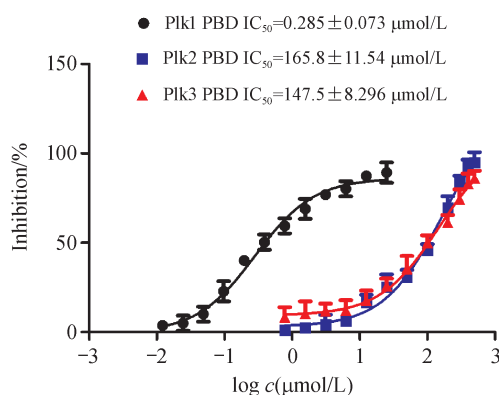


Figure 3 Inhibition of compound **7l** to Plk1, Plk2, and Plk3 PBD ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

活性和肿瘤细胞增殖抑制活性之间的巨大差别由于磷酸肽对细胞膜较差的渗透性所导致^[17]。化合物 **7l** 对 HeLa 细胞增殖的 IC_{50} 为 362 $\mu\text{mol/L}$ (图 4)。虽然化合物 **1** 对 Plk1 PBD 的抑制活性与化合物 **7l** 相当, 但是对肿瘤细胞增殖的作用却远远低于化合物 **7l**。这说明对拟肽化合物结构改造提高了化合物对肿瘤细胞生长的抑制作用。

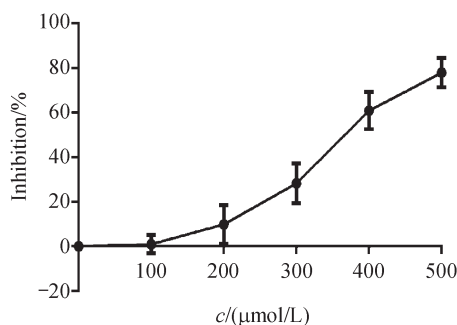


Figure 4 *In vitro* cell toxicity of compound **7l** on HeLa cells after 24 h incubation ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

化合物的大鼠血浆稳定性实验结果如图 5 所示, 当孵育时间达到 30 min 或者更久时, 化合物 **7l** 的降解速度明显慢于阳性对照 (PLHSpT, 化合物 **1**)。孵育到 120 min 时, 血浆中阳性对照 PLHSpT 的残留量为 43.3%, 而相比之下, 化合物 **7l** 的剩余量仍超过 70%。PLHSpT 结构中全部是天然氨基酸, 而改造得到的化合物 **7l** 的结构中仅含有两个天然氨基酸残基, 这样的非天然氨基酸修饰增加了拟肽化合物的血浆稳定性。

选取活性最好的化合物 **7l**, 将其进行对接研究, 对接结果见图 6。从分子对接图中可以看出, 化合物 **7l** 上 C 端的羧基可以进入磷酸基结合口袋

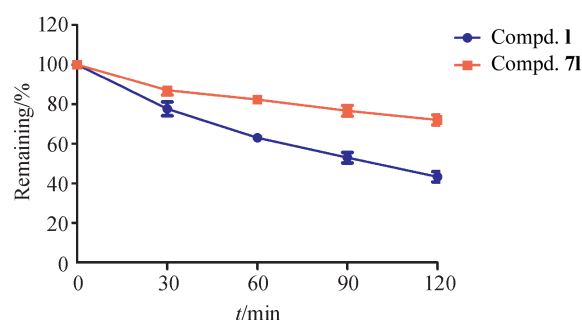


Figure 5 Plasma stability of PLHSpT (1) and compound 71 ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

与 Plk1 PBD 上的 Lys540 产生静电相互作用,这与 PLHSpT 类似。丝氨酸残基上的羰基和氨基与 Trp414 上的氨基与羰基产生氢键相互作用, β -D-天冬氨酸侧链的羧基与 Plk1 PBD 上的 Arg516 的胍基产生静电相互作用,这个作用力的增加可能是化合物 71 结构中虽然缺少了磷酸基这样强作用的基团却仍然能保持活性的主要原因。

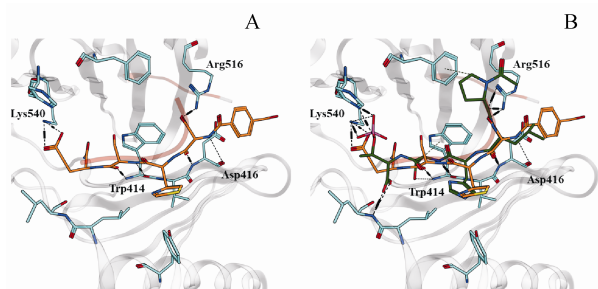


Figure 6 Docking study on compound 71 with Plk1 PBD(A). Binding modes of compound 71 (yellow) and the co-crystallized ligand PLHSpT (cyan)(B), where consistent binding modes were found between compound 71 and PLHSpT in the crystal structure (PDB code 3HIK)

4 结 论

通过将磷酸肽结构的 Plk1 PBD 抑制剂的磷酸基用羧基替换,并且将肽链中用各种非天然氨基酸进行改造和修饰,本研究获得了一系列不含磷酸基团的选择性 Plk1 PBD 抑制剂。大部分化合物表现出对 Plk1 PBD 的中等抑制活性,其中化合物 71 对 Plk1 PBD 抑制活性与先导化合物 PLHSpT 相当,且具有高选择性。与磷酸肽类结构化合物相比,改造后的化合物具有更好的肿瘤细胞生长抑制作用。并且,经过非天然氨基酸修饰和改造,化合物的血浆稳定性得到了提高。这类不含磷酸基团的拟肽类化合物的发现,为寻找新型的选择性

Plk1 PBD 抑制剂提供了参考。

参 考 文 献

- [1] Park JE, Soung NK, Johmura Y, *et al.* Polo-box domain: a versatile mediator of polo-like kinase function [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2010, **67**(12): 1957-1970.
- [2] de Cárcer G, Manning G, Malumbres M. From Plk1 to Plk5: functional evolution of polo-like kinases [J]. *Cell Cycle*, 2011, **10**(14): 2255-2262.
- [3] Strebhardt K, Ullrich A. Targeting polo-like kinase 1 for cancer therapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2006, **6**(4): 321-330.
- [4] Lowery DM, Lim D, Yaffe MB. Structure and function of Polo-like kinases [J]. *Oncogene*, 2005, **24**(2): 248-259.
- [5] Golsteyn RM, Mundt KE, Fry AM, *et al.* Cell cycle regulation of the activity and subcellular localization of Plk1, a human protein kinase implicated in mitotic spindle function [J]. *J Cell Biol*, 1995, **129**(6): 1617-1628.
- [6] Lee KS, Burke TR Jr, Park JE, *et al.* Recent advances and new strategies in targeting Plk1 for anticancer therapy [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2015, **36**(12): 858-877.
- [7] Ma S, Liu MA, Yuan YL, *et al.* The serum-inducible protein kinase Snk is a G1 phase polo-like kinase that is inhibited by the calcium- and integrin-binding protein CIB [J]. *Mol Cancer Res*, 2003, **1**(5): 376-384.
- [8] Ma S, Charron J, Erikson RL. Role of Plk2 (Snk) in mouse development and cell proliferation [J]. *Mol Cell Biol*, 2003, **23**(19): 6936-6943.
- [9] Burns TF, Fei PW, 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.
- [10] Xie SQ, Xie B, Lee MY, *et al.* Regulation of cell cycle checkpoints by polo-like kinases [J]. *Oncogene*, 2005, **24**(2): 277-286.
- [11] 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.
- [12] Yao AH, Chang YJ, Jiang C, *et al.* Research progress of Polo-like kinase 1 inhibitors targeting Polo-box domain [J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2016, **47**(1): 1-8.
- [13] Yun SM, Moulai 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.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] Qian WJ, Park JE, Lee KS, *et al.* Non-proteinogenic amino acids in the pThr-2 position of a pentamer 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.
- [17] 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.
- [18] Hymel D, TRJrBurke. Phosphatase-stable phosphoamino acid mimetics that enhance binding affinities with the polo-box domain of polo-like Kinase 1 [J]. *ChemMedChem*, 2017, **12**(3): 202–206.
- [19] Zhao XZ, Hymel D, Burke TR Jr. Enhancing polo-like kinase 1 selectivity of polo-box domain-binding peptides [J]. *Bioorg Med Chem*, 2017, **25**(19): 5041–5049.
- [20] Chen YH, Li ZY, Liu Y, *et al.* Identification of novel and selective non-peptide inhibitors targeting the polo-box domain of polo-like kinase 1 [J]. *Bioorg Chem*, 2018, **81**: 278–288.
- [21] Li ZY, Zhang ZG, Chen YH, *et al.* Design, synthesis and evaluation of d-amino acid-containing peptidomimetics targeting the polo-box domain of polo-like kinase 1 [J]. *Bioorg Chem*, 2019, **85**: 534–540.
- [22] Li ZY, Zhang ZG, Sun HY, *et al.* Identification of novel peptidomimetics targeting the polo-box domain of polo-like kinase 1 [J]. *Bioorg Chem*, 2019, **91**: 103148.

·本刊讯·

本刊副主编孔令义教授及编委郝海平教授受邀参加江苏省科学技术奖励大会接受颁奖

2020年6月10日,江苏省委、省政府在宁举行全省科学技术奖励大会,隆重表彰2019年度省科学技术奖获奖单位和个人,激励全省广大科技工作者攻坚克难、勇攀高峰,为推动高质量发展走在前列、建设“强富美高”新江苏提供坚实科技支撑。本刊副主编孔令义教授作为江苏省科学技术一等奖获奖代表上台领奖,郝海平教授作为江苏省青年科技杰出贡献奖获奖者上台领奖。江苏省长吴政隆同志为孔令义教授颁奖,政协主席黄莉新同志为郝海平教授颁奖,并亲切握手表示祝贺。

孔令义教授团队获得江苏省科学技术一等奖项目为“中药和天然药物活性物质的发现与研究”,项目实施期间在常用中药物质基础的阐明、中药和天然药物新颖结构化学成分的发现、基于化学对照品的中药质量标准的提升以及从天然活性成分中发现新药等方面都取得了在国内外具有重要影响的成果。在 *Organic Letters*, *Cancer Letters*, *Journal of Natural Products* 等天然药物化学及其相关领域国际权威和著名期刊上共发表学术论文 266 篇,14 个化合物当选为国际热点天然产物,获得中国和国际授权发明专利 10 项。研究成果对阐明中药和天然药物的科学内涵,促进基于中药和天然药物活性成分的新药创制,提高临床应用的中药和天然药物的质量控制水平,实现中药的现代化和国际化都具有十分重要的意义。

郝海平教授从事代谢调控与靶标发现、中药及天然药物体内过程及作用机理研究,构建了完善、普适的体内外天然药物复杂成分定性、定量分析与体内过程研究的方法学体系,提出并建立了符合天然药物多成分多靶标作用特点的药代动力学研究理论与模式。所领导的团队完成创新药物临床前药代动力学 20 余项,关键技术为省内外知名药企提供技术支持。提出“反向药代动力学”新理论,发现胆汁酸等重要内源活性分子的新靶标,针对代谢性脂肪肝炎等疾病的药物研发提出新策略。在 *Cell Metab*, *Nat Commun* 等重要期刊发表高水平论文 120 余篇,作为主要完成人之一,获国家科技进步二等奖 2 项,部省级一等奖 3 项。

(来源:科学技术处,本刊有删改)