

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.11.011  
文章编号: 1005-8982 (2022) 11-0062-05

综述

## 基于阻断蛋白质相互作用的 抗肿瘤多肽研究进展\*

覃韦宁, 谷春明, 杨方红, 张河燕, 杨恩泽, 武福云, 柯镜  
(湖北医药学院基础医学院, 湖北 十堰 442000)

**摘要:** 肿瘤的发病率在逐年增长, 其中恶性肿瘤严重影响着人类的健康和生命。目前, 临床上常规抗癌药物由于存在靶向性较低、毒副作用明显、容易产生耐药性等缺点, 正在失去其一些治疗用途。而抗肿瘤多肽类药物拥有分子量小、靶向性强、特异性高、毒性弱、易于合成等特点, 使其成为了治疗肿瘤的新方法。抗肿瘤多肽主要包括天然多肽、人工修饰多肽及人工合成多肽, 其作用机制非常复杂, 主要包括抑制肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭, 促肿瘤细胞凋亡, 免疫调节等。该文从多肽通过阻断蛋白质相互作用发挥抗肿瘤作用这一机制进行概述。

**关键词:** 蛋白质相互作用; 多肽; 肿瘤

**中图分类号:** R73

**文献标识码:** A

## Research progress of anti-tumor peptides based on blocking protein-protein interactions\*

Wei-ning Qin, Chun-ming Gu, Fang-hong Yang, He-yan Zhang, En-ze Yang, Fu-yun Wu, Jing Ke  
(College of Basic Medicine, Hubei University of Medicine, Shiyan, Hubei 442000, China)

**Abstract:** The incidence of cancer is increasing year by year, and malignant tumors seriously affect human health and life. At present, conventional anticancer drugs are losing some therapeutic applications due to their low targeting, obvious toxic and side effects, and drug resistance. The anti-tumor polypeptide drugs have the characteristics of small molecular weight, high specificity, weak toxicity, easy synthesis and so on, which makes them become a new drug for treatment of tumor. Antitumor peptides mainly include natural peptides, artificial modified peptides and synthetic peptides. Its mechanism of anti-tumor is very complex, including inhibition of tumor cell proliferation, migration and invasion, promotion of tumor cell apoptosis and immunoregulation. In this review, an overview of anti-tumor peptides based on blocking protein-protein interactions will be presented.

**Keywords:** protein-protein interaction; peptide; neoplasms

恶性肿瘤是临床上常见的导致患者死亡的原因, 目前癌症治疗包括手术、化疗、放疗、生物、激素治疗等。然而, 这些治疗主要存在的问题是其昂贵的成本和副作用<sup>[1]</sup>。抗肿瘤肽因其具有多种

优势而得到了广泛开发和应用。目前, 从植物、动物及微生物中分离出了多种抗肿瘤活性肽, 如罂粟花粉中分离的十三肽能够抑制肝癌及乳腺癌细胞的增殖。茜草科植物寒丁子中分离的多肽 RA-

收稿日期: 2021-12-03

\* 基金项目: 国家自然科学基金(No: 81702639); 湖北省卫生健康科研基金(No: WJ2019M052); 国家级大学生创新创业基金资助项目(No: 201910929001)

[通信作者] 柯镜, E-mail: 920767962@qq.com

V II 具有抗肿瘤活性, 在日本作为抗癌药已经进入临床 I 期<sup>[2-3]</sup>。许多动物来源的多肽也具有很好的抗肿瘤活性, 特别是海洋动物。如海绵和海鞘等的次生代谢产物, 因其含有一些特殊的氨基酸, 具有抗肿瘤活性<sup>[4]</sup>。除了天然的活性多肽, 利用噬菌体展示技术及化学合成的多种多肽都被报道具有抗肿瘤作用<sup>[5]</sup>。多肽药物具有多种优势, 如免疫原性低、受体结合率高、制备成本低且易于改造和联合应用等, 同时抗肿瘤肽又能通过多种机制发挥作用, 如抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡、促进肿瘤细胞坏死、抑制微管合成等<sup>[6-8]</sup>。目前, 一种新的多肽药物研发策略是阻断蛋白质相

互作用。因为大部分的蛋白质都是和伴侣分子一起作用或是与其他蛋白质形成复合物来发挥作用的。蛋白质相互作用几乎在整个细胞生命活动过程中发挥功能, 如 DNA 合成、蛋白质翻译、信号转导过程等, 蛋白质相互作用构成了细胞生命活动及信号转导的分子网络。蛋白质相互作用异常导致基因表达异常、蛋白质功能异常及信号转导异常, 是多种疾病的发病基础。因此, 蛋白质相互作用已成为多种疾病治疗的潜在靶点<sup>[9-10]</sup>。在肿瘤发生发展中, 有很多经典的蛋白质相互作用发挥了重要作用, 基于阻断这些蛋白质相互作用的抗肿瘤多肽已经取得了极大的研究进展。

表 1 抗肿瘤药物的特性比较

药物	分子量	穿透性	免疫原性	靶向性	稳定性	制备成本
小分子抑制剂	小	强	弱	胞内胞外	强	低
单克隆抗体	较大	弱	强	胞外	较强	高
活性多肽	较小	较强	弱	胞内胞外	差	低

## 1 阻断 P53-MDM2 相互作用抗肿瘤肽

P53 是一个重要的抑癌基因, 参与多种细胞生命活动, 如基因转录、DNA 损伤修复、细胞衰老及凋亡等。大约 50% 的肿瘤中, P53 基因发生了突变或缺失, 从而失去了对细胞生长、凋亡及 DNA 修复的调控<sup>[11]</sup>。泛素化 E3 连接酶 MDM2 是 P53 最主要的负调控因子, 通过 N 端与 P53 相互作用, 使 P53 泛素化降解。目前, 抑制 P53-MDM2 相互作用的一些小分子抑制剂, 如 Nutlins、MI-219, 通过靶向 MDM2 N 端的 P53 结合位点, 维持 P53 的稳定并激活 P53 信号通路, 发挥了较好的抗肿瘤作用<sup>[12]</sup>。除此之外, 基于阻断 P53-MDM2 相互作用的抗肿瘤肽也得到了开发。PAZGIER 等<sup>[13]</sup>利用噬菌体展示技术筛选到溶解度高且特异性强的抑制 P53-MDM2 相互作用的多肽 PMI (TSFAEYWNLSP)。LIU 等<sup>[14]</sup>利用镜像噬菌体展示技术 (Mirror image phage display) 筛选出与 MDM2 分子镜像对映体相互作用的 L-peptide 配体, 之后通过固相合成等手段合成出与筛选出来的 L-peptide 配体镜像对应的 D-peptide 配体、DPMI- $\gamma$  (DWWPLAFEALLR), D-peptide 对目标分子的亲和力与其对应筛选出的 L-peptide 与目标分子的亲和力相同, 但可以抵抗蛋白酶降解。这些多

肽都能够阻断 P53-MDM2 相互作用, 促进 P53 依赖的细胞死亡途径有效激活, 发挥抗肿瘤作用。

## 2 抗肿瘤肽靶向 EGF, 阻断 EGF-EGFR 相互作用

表皮生长因子受体 (EGFR 或 Her1 / ErbB1) 是 ErbB 细胞膜受体家族的 4 个成员之一, EGFR 广泛分布于哺乳动物细胞表面, 通过其细胞外结构域结合配体发生构象变化, 导致同型或异型寡聚化而被激活, 从而参与细胞的增殖和分化<sup>[15]</sup>。表皮生长因子 EGF 是一种包含 53 个氨基酸的小肽, 是 EGFR 的配体, 通过与 EGFR 的特异性结合, 并通过促进 EGFR 的二聚化和自磷酸化来启动一系列信号级联反应促进细胞增殖, 如 MAPK、Akt、JNK 信号通路等。相关报道表明已在多种肿瘤中发现 EGF 和 EGFR 的异常表达及 EGFR 的突变, 导致 EGFR 信号途径过度激活。EGFR 与肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移等密切相关, 是肿瘤化疗的重要靶点<sup>[16-17]</sup>。目前, 针对 EGFR 的药物有西妥昔单抗和帕尼单抗, 通过与 EGFR 胞外结构域结合从而阻断 EGFR 激活; 以及小分子药物吉非替尼和厄洛替尼, 通过阻断 EGFR 的自磷酸化从而阻断下游的致癌途径<sup>[18]</sup>。但是这些针对 EGFR 的药物最大的问题

是其副作用和产生的耐药性。GUARDIOLA 等<sup>[19]</sup>利用分子对接技术和 EGFR 受体热点模拟技术设计并合成了一条 EGF 结合肽 cp28 (CQGTSNKLTQLGTFE DHFLSLQRMEFNNC), 该多肽能够与 EGF 结合从而阻断 EGFR 与 EGF 的相互作用, 并抑制乳腺癌细胞的增殖。这一研究为小分子蛋白的药物多肽开发提供了基础。

### 3 阻断 PD-1/PD-L1 相互作用的肿瘤免疫治疗肽

肿瘤免疫治疗是一种新的肿瘤治疗方法。目前, 主要是通过抑制免疫检查点来治疗, 其中较为有代表性的就是 CTLA-4 拮抗剂和 PD-1/PD-L1 抑制剂。CTLA-4 是首个被发现的“免疫检查点”, 而 PD-1/PD-L1 被认为是目前肿瘤免疫治疗最有希望的重要靶点。程序性细胞死亡受体 1(PD-1)是一种在免疫细胞上表达的重要的免疫抑制分子, 通过向下调节免疫系统对人体细胞的反应, 以及通过抑制 T 细胞炎症活动来调节免疫系统并促进自身耐受。PD-L1 是 PD-1 的配体之一, 在多种肿瘤细胞中过表达。PD-L1 与 PD-1 的结合导致 T 细胞免疫抑制的激活, 并诱导 T 细胞凋亡, 使肿瘤细胞开启免疫逃逸<sup>[20-21]</sup>。目前, 靶向 PD-1/PD-L1 免疫检查点的药物通过阻断肿瘤细胞和 T 细胞结合, 使 T 细胞能正常发挥作用, 持续识别肿瘤细胞并清除。针对 PD-1 批准上市的单克隆抗体药有 Nivolumab 和 Pembrolizumab, 适用于黑色素瘤、非小细胞肺癌、头颈鳞状细胞癌等。而 PD-L1 的单克隆抗体抑制剂 Atezolizumab、Durvalumab 及 Avelumab 也已经被批准上市。尽管这些针对免疫抑制检查点的抗体药对部分肿瘤具有一定的疗效, 但随后产生的耐药性, 及其高成本对免疫治疗这一新兴疗法提出了挑战。LI 等<sup>[22]</sup>通过细菌表面展示技术, 筛选到了具有高亲和力和特异性结合 PD-L1 的多肽 TPP-1 (SGQYASYHCWCWRDPGRSGGSK), TPP-1 多肽能够阻断 PD-1/PD-L1 相互作用, 并使 T 细胞活化, 体外裸鼠致瘤实验表明该多肽具有抗肿瘤效应。LIU 等<sup>[23]</sup>利用噬菌体展示技术结合一种新的生物筛选程序得到了能够特异性结合 PD-L1 的 CLP002 肽 (WHRSYTWNLNT), 该肽能够特异地结合 PD-L1 与 PD-1 相互作用的残基, 并阻断 PD-1/PD-L1 在

肿瘤细胞中的相互作用, 从而激活 T 细胞发挥抗癌作用。

### 4 靶向 Bcl2-BH 结构域, 诱导肿瘤细胞凋亡多肽

Bcl-2 是凋亡调节蛋白家族中起关键作用的成员, 通过与其他凋亡蛋白相互作用, 发挥细胞凋亡主开关的作用。Bcl-2 家族包括抗凋亡蛋白和促凋亡蛋白两大类。Bcl-2 蛋白具有 4 个 BH 结构域 (BH1-4), 这是大多数抗凋亡家族成员所特有的, 而促凋亡家族成员仅具有 BH1-3 结构域 (例如 Bax 和 Bak)。另外一些促凋亡蛋白, 如 Bim 则仅具有 BH3 结构域, 充当激活 Bax 或 Bak 的前哨, 进而通过透化线粒体外膜并释放细胞色素 c 触发细胞凋亡。Bcl-2 通过结合这些促凋亡蛋白的 BH3 结构域形成异源二聚体, 从而抑制细胞凋亡。Bcl-2 蛋白在多种肿瘤中被发现表达升高, 从而增加了肿瘤细胞的凋亡抗性<sup>[24-25]</sup>。目前, 针对 Bcl-2 蛋白的癌症治疗药物主要是模拟 BH3 结构域的小分子药物, 如 ABT-737、ABT-263 (Navitoclax) 和 ABT-199 (Venetoclax), 通过竞争性地抑制 Bcl-2 与促凋亡蛋白 BH3 结构域的结合, 从而诱导肿瘤细胞凋亡<sup>[26]</sup>。除此之外, 来源于促凋亡蛋白 Bax、Bad、Bim 等的 BH3 结构域的抗肿瘤多肽得到了大量的开发。除此之外, 最新研究还开发了针对 Bcl-2 的 BH4 结构域的多肽来诱导肿瘤细胞凋亡。Bcl-2 能够通过其 BH4 结构域与肌醇 1, 4, 5-三磷酸受体 (IP3R) 结合, 抑制细胞内钙离子浓度升高而发挥抗凋亡的作用。LAVIK 等<sup>[27]</sup>合成了阻断 Bcl-2 与 IP3R 相互作用的多肽 BIRD-2 (RKKRRQRRRGGNVYTEIKCNSLLPLAAIVRV), 能够诱导多种淋巴瘤细胞的凋亡, 而且联合模拟 BH3 结构域的小分子药物 ABT-263 和 ABT-199, 肿瘤细胞凋亡效果更加明显。

### 5 抑制离子通道活化的抗肿瘤肽

钙库调控的钙通道 Orai1 与多种肿瘤密切相关, 如乳腺癌、前列腺癌、结肠癌等。在肿瘤细胞内, Orai1 蛋白的表达量明显上调, 钙电流升高, 钙信号被异常激活, 促进肿瘤细胞的侵袭迁移, 影响细胞增殖, 增加肿瘤血管生成。Orai1 钙通道的激活依赖于与内质网跨膜蛋白 STIM1 的相互作用。钙

离子信号与肿瘤细胞的发生发展密切相关, Orai1 已经成为治疗肿瘤的新的有效靶点<sup>[28]</sup>。但是, 目前研究使用的 Orai1 钙通道抑制剂, 如 2-APB 和 SKF-96365, 并没有特异性, 在抑制 Orai 通道的同时, 也会抑制其他一些钙通道。我们课题组合成了与 STIM1 相互作用区域的 Orai3-CT 多肽, 并偶联了细胞穿透肽 TAT, 成功将 TAT-Orai3CT 多肽 (YGRKRRQRRRGGRSLVAHKTDYKQELEELNRLQ GELQAV) 导入乳腺癌细胞内, 并阻断了 Orai1 与 STIM1 的相互作用, 抑制了细胞内的钙内流, 而且有效抑制了乳腺癌细胞的增殖<sup>[29]</sup>。

## 6 展望

目前, 蛋白质相互作用已经成为了重要的抗肿瘤靶点, 通过阻断蛋白质相互作用从而抑制相关受体的过度激活、促进免疫细胞活化以及诱导细胞凋亡等, 给肿瘤带来了新的治疗策略。很多针对蛋白质相互作用开发的小分子药物取得了较好的疗效, 但特异性差及耐药性是其主要问题。另外针对蛋白质相互作用开发的单克隆抗体应用到了临床, 但成本太高, 其次开发难度大, 很多蛋白质相互作用的表面比较大而且相对平坦, 并没有很好的抗体结合区域, 因此这是单克隆抗体药物开发的局限性, 而小分子多肽则具有很大的优势<sup>[30]</sup>。首先, 针对蛋白质相互作用位点合成的多肽已被证明能够有效阻断蛋白质相互作用, 发挥抗肿瘤作用; 其次, 抗肿瘤肽分子量小, 易于侵入肿瘤细胞; 再次, 抗肿瘤肽易于合成, 成本低, 且免疫原性低, 副作用小; 最后, 抗肿瘤肽靶向性好, 而且可以通过纳米药物传输系统进行靶向释放。但小分子多肽的主要缺陷是其不稳定性, 易于降解。针对这一问题有两种策略能够提高多肽的构象稳定性。一种是通过环化作用, 多肽可形成发卡结构、“订书钉”肽等新的更加稳定的构象, 另一种是通过修饰作用, 将多肽链中参入 D 型氨基酸或者  $\beta$  氨基酸分别合成 D 型多肽和  $\beta$  型多肽, 也可将多肽侧链与氮原子相连, 形成类肽。这些修饰的多肽能够更加稳定且有效地阻断重要蛋白之间的相互作用, 从而发挥更好的抗肿瘤作用<sup>[31]</sup>。总之, 基于阻断蛋白质相互作用的抗肿瘤肽以其独有的优势在肿瘤治疗中具有广阔的前景。

## 参考文献:

- [1] URRUTICOECHEA A, ALEMANY R, BALART J, et al. Recent advances in cancer therapy: an overview[J]. *Curr Pharm Des*, 2010, 16(1): 3-10.
- [2] ZHANG Y L, LIANG Y E, HE C W. Anticancer activities and mechanisms of heat-clearing and detoxicating traditional Chinese herbal medicine[J]. *Chin Med*, 2017, 12: 20.
- [3] MA X D, WU C F, WANG W, et al. Peptides from plants: a new source for antitumor drug research[J]. *Asian J Tradit Med*, 2006, 1: 85-90.
- [4] SUAREZ-JIMENEZ G M, BURGOS-HERNANDEZ A, EZQUERRA-BRAUER J M. Bioactive peptides and depsipeptides with anticancer potential: sources from marine animals[J]. *Mar Drugs*, 2012, 10(5): 963-986.
- [5] SAW P E, SONG E W. Phage display screening of therapeutic peptide for cancer targeting and therapy[J]. *Protein Cell*, 2019, 10(11): 787-807.
- [6] FISHER E, PAVLENKO K, VLASOV A, et al. Peptide-based therapeutics for oncology[J]. *Pharmaceut Med*, 2019, 33(1): 9-20.
- [7] 乔雪, 王义鹏, 于海宁. 抗癌肽的作用机制研究进展[J]. *生物工程学报*, 2019, 35(8): 1391-1400.
- [8] MARQUS S, PIROGOVA E, PIVA T J. Evaluation of the use of therapeutic peptides for cancer treatment[J]. *J Biomed Sci*, 2017, 24(1): 21.
- [9] ARKIN M R, WELLS J A. Small-molecule inhibitors of protein-protein interactions: progressing towards the dream[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2004, 3(4): 301-317.
- [10] PELAY-GIMENO M, GLAS A, KOCH O, et al. Structure-based design of inhibitors of protein-protein interactions: mimicking peptide binding epitopes[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2015, 54(31): 8896-8927.
- [11] TANG Q S, SU Z Y, GU W, et al. Mutant p53 on the path to metastasis[J]. *Trends Cancer*, 2020, 6(1): 62-73.
- [12] ZHANG B, GOLDING B T, HARDCASTLE I R. Small-molecule MDM2-p53 inhibitors: recent advances[J]. *Future Med Chem*, 2015, 7(5): 631-645.
- [13] PAZGIER M, LIU M, ZOU G Z, et al. Structural basis for high-affinity peptide inhibition of p53 interactions with MDM2 and MDMX[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(12): 4665-4670.
- [14] LIU M, LI C, PAZGIER M, et al. D-peptide inhibitors of the p53-MDM2 interaction for targeted molecular therapy of malignant neoplasms[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(32): 14321-14326.
- [15] SESHACHARYULU P, PONNUSAMY M P, HARIDAS D, et al. Targeting the *EGFR* signaling pathway in cancer therapy[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2012, 16(1): 15-31.
- [16] TRIVEDI S, CONCHA-BENAVENTE F, SRIVASTAVA R M, et al. Immune biomarkers of anti-*EGFR* monoclonal antibody therapy[J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(1): 40-47.

- [17] YEWALE C, BARADIA D, VHORA I, et al. Epidermal growth factor receptor targeting in cancer: a review of trends and strategies[J]. *Biomaterials*, 2013, 34(34): 8690-8707.
- [18] SINGH D, ATTRI B K, GILL R K, et al. Review on *EGFR* inhibitors: critical updates[J]. *Mini Rev Med Chem*, 2016, 16(14): 1134-1166.
- [19] GUARDIOLA S, DÍAZ-LOBO M, SECO J, et al. Peptides targeting EGF block the EGF-*EGFR* interaction[J]. *Chembiochem*, 2016, 17(8): 702-711.
- [20] THALLINGER C, FÜREDER T, PREUSSER M, et al. Review of cancer treatment with immune checkpoint inhibitors[J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2018, 130(3/4): 85-91.
- [21] BELLMUNT J, POWLES T, VOGELZANG N J. A review on the evolution of PD-1/PD-L1 immunotherapy for bladder cancer: the future is now[J]. *Cancer Treat Rev*, 2017, 54: 58-67.
- [22] LI C L, ZHANG N P, ZHOU J D, et al. Peptide blocking of PD-1/PD-L1 interaction for cancer immunotherapy[J]. *Cancer Immunol Res*, 2018, 6(2): 178-188.
- [23] LIU H, ZHAO Z, ZHANG L, et al. Discovery of low-molecular weight anti-PD-L1 peptides for cancer immunotherapy[J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 270.
- [24] ADAMS J M, CORY S. The BCL-2 arbiters of apoptosis and their growing role as cancer targets[J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25(1): 27-36.
- [25] UM H D. Bcl-2 family proteins as regulators of cancer cell invasion and metastasis: a review focusing on mitochondrial respiration and reactive oxygen species[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(5): 5193-5203.
- [26] SUVARNA V, SINGH V, MURAHARI M. Current overview on the clinical update of Bcl-2 anti-apoptotic inhibitors for cancer therapy[J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 862: 172655.
- [27] LAVIK A R, ZHONG F, CHANG M J, et al. A synthetic peptide targeting the BH4 domain of Bcl-2 induces apoptosis in multiple myeloma and follicular lymphoma cells alone or in combination with agents targeting the BH3-binding pocket of Bcl-2[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(29): 27388-27402.
- [28] XIE J S, PAN H M, YAO J L, et al. SOCE and cancer: Recent progress and new perspectives[J]. *Int J Cancer*, 2016, 138(9): 2067-2077.
- [29] LI S, YAO M L, NIU C Q, et al. Inhibition of MCF-7 breast cancer cell proliferation by a synthetic peptide derived from the C-terminal sequence of Orai channel[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 516(4): 1066-1072.
- [30] BEDARD P L, HYMAN D M, DAVIDS M S, et al. Small molecules, big impact: 20 years of targeted therapy in oncology[J]. *Lancet*, 2020, 395(10229): 1078-1088.
- [31] WÓJCIK P, BERLICKI Ł. Peptide-based inhibitors of protein-protein interactions[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2016, 26(3): 707-713.

(张西倩 编辑)

**本文引用格式:** 覃韦宁, 谷春明, 杨方红, 等. 基于阻断蛋白质相互作用的抗肿瘤多肽研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(11): 62-66.

**Cite this article as:** QIN W N, GU C M, YANG F H, et al. Research progress of anti-tumor peptides based on blocking protein-protein interactions[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2022, 32(11): 62-66.