靶向阻断蛋白-蛋白相互作用的抗肿瘤药研发

陈　曦，蒋　南*
（南京医科大学药学院，江苏南京 211166）

摘要：蛋白 - 蛋白相互作用（PPI）以及通过相互作用而形成的蛋白复合物是细胞完成各项基本功能的重要基础。大多数重要的生命活动，如 DNA 的复制与转录、蛋白质的合成与转运、细胞信号转导与物质代谢调节等，都是通过密集的 PPI 网络维持的。基因突变、表观遗传学改变、细胞微环境变化能够干扰 PPI 模式或者直接诱导蛋白结合，形成新的、肿瘤特有的相互作用，导致肿瘤的发生、发展、侵袭以及转移。近年来，以 PPI 为靶点进行的抗肿瘤药研发取得了显著进展，有些药物正处于临床试验阶段或已获得批准上市。越来越多的证据表明，靶向特异性 PPI 的药物可能比抑制原癌基因蛋白活性的药物具有更高的特异性和疗效，为治愈特定肿瘤提供了治疗机遇。该综述系统总结了靶向 PPI 的抗肿瘤药研究进展，阐述其研发所面临的挑战及对策，以期为靶向 PPI 的抗肿瘤药研发提供参考。

关键词：蛋白-蛋白相互作用；抗肿瘤药；小分子抑制剂；多肽抑制剂；靶向
中图分类号：R979.1　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2023)02-0182-09
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.02.003

Development of Antineoplastics Targeting Blocking Protein-protein Interactions

CHEN Xi, JIANG Nan*
(*School of Pharmacy, Nanjing Medical University, Nanjing 211166*)

ABSTRACT: Protein-protein interactions (PPIs) and the protein complexes formed through the interactions are essential for the cells to perform various basic functions. Most important life activities, such as DNA replication and transcription, protein synthesis and transport, cellular signal transduction and regulation of substance metabolism, are maintained through dense PPI networks. Genetic mutations, epigenetic alterations, and changes in the cellular microenvironment can interfere with PPI patterns or directly induce protein binding to form new tumor-specific interactions, leading to the genesis, progression, invasion and metastasis of tumors. In recent years, significant progress has been made in developing antineoplastics targeting PPI, some of which are in clinical trials or have been approved for marketing. There is growing evidence that drugs targeting specific PPI may have higher specificity and efficacy than those that inhibit the activity of proto-oncogene proteins and offer therapeutic opportunities to cure specific cancers. This paper systematically reviews the research progress of antineoplastics targeting PPI, and describes the challenges and countermeasures for the research of antineoplastics targeting PPI to provide a reference for their development.

Key Words: protein-protein interaction; antineoplastics; small molecule inhibitor; polypeptide inhibitor; targeting

蛋白 - 蛋白相互作用（protein-protein interaction，PPI）是细胞进行生命活动重要基础[1]。作为病理信号传导的中枢，PPI 在肿瘤的发生、发展、侵袭与迁移过程中发挥着关键作用。PPI 界面因面积大、形状复杂等特点难以结合小分子药物，因而长期以来被认为是“不可成药”的靶点。随着蛋白质组学的飞速发展，靶向 PPI 的药物成为创新药物研发领域的前沿方向，并在近些年取得了重要进展。本研究综述了肿瘤发生、发展与 PPI 的关系以及靶

收稿日期：2022-09-01
作者简介：陈　曦(1999—)，女，硕士研究生，专业方向：计算机辅助药物设计。
通信作者：蒋　南(1979—)，女，副教授，从事计算机辅助药物设计和药物合成研究工作。
E-mail：jiangnan@njmu.edu.cn

向阻断 PPI 的小分子和多肽抗肿瘤药研究进展，并展望靶向 PPI 的药物设计方法，以期为抗肿瘤药研发提供参考。

1 PPI 对肿瘤发生、发展的影响

恶性肿瘤是全球发病率和致死率较高的疾病，其发生、发展是正常细胞在环境因素、遗传因素和饮食习惯等机体内外多种致病因素的共同作用下，经过多基因参与和多阶段发展转化为无限增殖细胞的过程。这些因素赋予了肿瘤细胞特殊的生理特征，包括维持增殖信号、躲避生长抑制、抵抗细胞凋亡、诱导血管生成、激活组织浸润和转移，以及基因组的不稳定性和突变性 [2]。

近年来，肿瘤基因组学和肿瘤生物学研究表明，PPI 构成了肿瘤细胞病理信号转导的中枢和节点，并通过生物分子网络传递致癌信号。例如，细胞分裂周期蛋白 37（cell division cycle37，Cdc37）可将蛋白激酶加载到热休克蛋白 90（heat shock protein 90，Hsp90）的复合体上，从而促进蛋白激酶的成熟，导致肿瘤细胞增殖 [3—4]。

除了传递致癌信号，PPI 还参与肿瘤细胞的生长。例如，表皮生长因子受体（epithelial growth factor receptor，EGFR）可与表皮生长因子（epidermal growth factor，EGF）相互作用，通过酶活性的激活促进肿瘤细胞的增殖、表达、侵袭与转移 [5]。某些 PPI 在帮助肿瘤细胞躲避生长抑制方面也起到重要作用。例如，肿瘤细胞通过组成性磷酸化、与周期蛋白依赖性激酶（cyclin-dependent kinases，CDK）结合，使成视网膜母细胞瘤蛋白（retinoblastoma protein，pRb）失活，以克服依赖性生长抑制，从而逃避生长抑制作用 [6]。

由此可见，PPI 网络与新型抗肿瘤药研发密不可分。

2 靶向 PPI 的抗肿瘤药

2016 年，全球首个 PPI 抑制剂 venetoclax（研发代码 ABT-199，表 1）获得美国 FDA 批准上市，它用于治疗慢性淋巴细胞白血病。随后，靶向 PPI 的小分子抑制剂和多肽类抑制剂的成功案例数量迅速增长，它们为肿瘤的精准靶向治疗带来了希望。

2.1 靶向 PPI 的小分子抑制剂

PPI 界面上的氨基酸残基对结合自由能的贡献不是等同的，实际上，小部分氨基酸残基贡献了大部分的结合自由能 [7—8]。这部分氨基酸残基被称为“热点”，它们倾向于聚集在一起，并包埋于受体蛋白表面的结合口袋，形成一个交互网络，即热区 [9]。基于热区中的热点残基，多种靶向 PPI 的小分子抑制剂被设计出来，如蛋白 53（protein 53，P53）/ 小鼠双微体扩增基因蛋白（mouse double minute 2 homolog，MDM2）小分子抑制剂、B 淋巴细胞瘤 -2（B cell lymphoma 2，BCL-2）/BCL-2 关联 X 蛋白（BCL-2 associated X protein，BAX）小分子抑制剂、骨髓细胞瘤病毒癌基因同源物重组蛋白（recombinant V-MYC myelocytomatosis viral oncogene homolog，MYC）/MYC 关联因子 X 重组蛋白（recombinant MYC associated factor X，MAX）小分子抑制剂等（表 1）。

2.1.1 P53/MDM2 小分子抑制剂

肿瘤抑制因子 P53 的缺失、突变或失活对肿瘤形成起重要作用 [21]。在所有的恶性肿瘤中，50% 以上会出现 P53 突变 [22]。例如，缺失 P53 的小鼠虽然能够正常生长发育，但易自发产生肿瘤 [23—24]。MDM2 作为 P53 的特异性 E3 泛素连接酶，能与 P53 的末端氨基酸结合，使其被蛋白酶体降解 [25]。因此，靶向阻断 P53 与 MDM2 的相互作用是一种理想的抗肿瘤药设计策略。

例如，VASSILEV 等 [10] 开发了首个特异性小分子抑制剂 Nutlin-3a（图 1）。为进一步提高小分子抑制剂与 MDM2 的结合力，ZHAO 等 [11] 和 WANG 等 [12] 分别对 Nutlin-3a 进行了结构优化并合成了 MI-888 和 MI-77301（图 1），它们与 MDM2 的结合亲和力更高，对 P53 的激活能力更强。首个进入人体临床试验的 P53/MDM2 抑制剂是 RG7112（图 1），它能有效抑制携带野生型 P53 的肿瘤细胞生长，并且对 P53 突变的肿瘤细胞选择性更好 [13]。

2.1.2 BCL-2/BAX 小分子抑制剂

BCL-2 家族蛋白可分为促凋亡因子和抗凋亡因子。BCL-2 蛋白是抗凋亡家族的成员之一，BAX

和 BCL-2 拮抗因子（BCL-2 antagonist/killer，BAK）属于促凋亡 BCL-2 家族的成员[26]。促凋亡蛋白具有 BCL-2 家族结构域 3（BCL-2 homology-3，BH3），它通过 α- 疏水螺旋与 BCL-2 的疏水口袋结合。当 BAX、BAK 与 BCL-2 结合时，肿瘤细胞凋亡被阻断[27]。因此，模拟 BH3 结构域中的 α- 螺旋结构有望靶向阻断 BCL-2 与 BAX 的相互作用，进而为肿瘤治疗提供有效方法。

例如，OLTERSDORF 等[14]基于核磁共振（nuclear magnetic resonance，NMR）筛选得到了 BCL-2/MAX 小分子抑制剂 ABT-737（图 2），它对淋巴系恶性肿瘤和小细胞肺癌的细胞系亚群展示出强大的单药活性。但是，ABT-737 的口服生物利用度较低。为了改善这一缺点，ABT-263 被设计出来（图 2），它在低纳摩尔浓度范围内仍能与 BCL-2 结合[15]。SOUERS 等[16]在 BH3 结构域的模拟物中进行筛选并合成了 ABT-199（图 2），它对 BCL-2 依赖性肿瘤具有显著疗效，并且不会引发剂量相关性血小板减少症。

2.1.3　MYC/MAX 小分子抑制剂

MYC 能广泛参与细胞增殖、分化和凋亡等过程[28]。它与 MAX 通过碱性或螺旋 - 环 - 螺旋结构（basic/helix-loop-helix，bHLH）耦合折叠形成 MYC-MAX 复合物，激活 MYC 靶基因的转录等过程，进而导致肿瘤形成[29]。BERG 等[17]筛选得到了首个 MYC-MAX 小分子抑制剂 IIA6B17（图 3），它能有效抑制肿瘤细胞生长。YIN 等[18]通过酵母双杂交法得到了 10058-F4 和 10074-G5（图 3），它们能阻止 MYC-MAX 异源二聚体的反激活。10058-F4 和 10074-G5 在体内代谢迅速、生物利用度较低，因而临床应用受限。HART 等[19]从 Krohnke 吡啶库中筛选出了一种新的抑制剂 KJ-Pyr-9（图 3），它不仅能干扰细胞中 MYC-MAX 复合物的形成，特异性抑制 MYC 诱导的致癌转化，还可以穿透血脑屏障。SINGH 等[20]报道了能破坏 MYC-MAX 异源二聚体并能稳定 MYC 转录因子的构象

表 1　常见的 PPI 小分子抑制剂

Tab.1　Common PPI Small Molecule Inhibitors

研发代码	靶点	适应证	发现途径	所处阶段	参考文献
Nutlin-3a	P53/MDM2	卵巢癌、结直肠癌	高通量筛选（high-throughput screening，HTS）	Ⅰ期临床	[10]
MI-888	P53/MDM2	肝癌	基于Nutlin-3a的结构优化	Ⅰ期临床	[11]
MI-77301	P53/MDM2	肝癌	基于Nutlin-3a的结构优化	Ⅰ期临床	[12]
RG7112	P53/MDM2	急性髓系白血病	基于Nutlin-3a的结构优化	Ⅰ期临床	[13]
ABT-737	BCL-2/BAX	慢性淋巴细胞白血病	基于核磁共振筛选	Ⅱ期临床	[14]
ABT-263	BCL-2/BAX	慢性淋巴细胞白血病	基于ABT-737的化学改性	Ⅱ期临床	[15]
ABT-199	BCL-2/BAX	慢性淋巴细胞白血病	基于BH3模拟物的设计	上市	[16]
IIA6B17	MYC/MAX	恶性淋巴瘤	组合化学库筛选	临床前	[17]
10058-F4	MYC/MAX	慢性粒细胞白血病	酵母双杂交测定	临床前	[18]
10074-G5	MYC/MAX	慢性粒细胞白血病	酵母双杂交测定	临床前	[18]
KJ-Pyr-9	MYC/MAX	恶性淋巴瘤	吡啶库筛选	临床前	[19]
L755507	MYC/MAX	肺癌、胰腺癌	Selleckchem库筛选	临床前	[20]

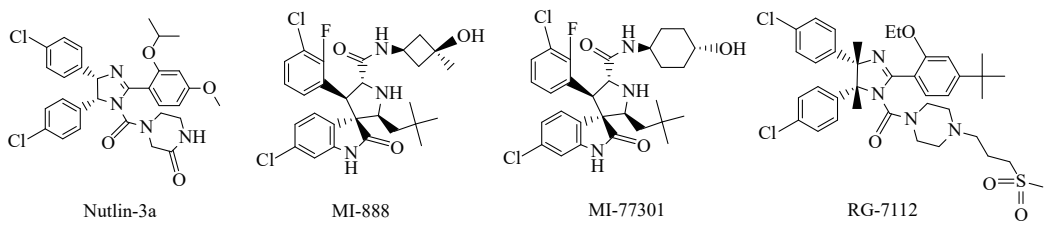


图 1　P53/MDM2 小分子抑制剂的化学结构

Fig.1　Chemical Structures of P53/MDM2 Small Molecule Inhibitors

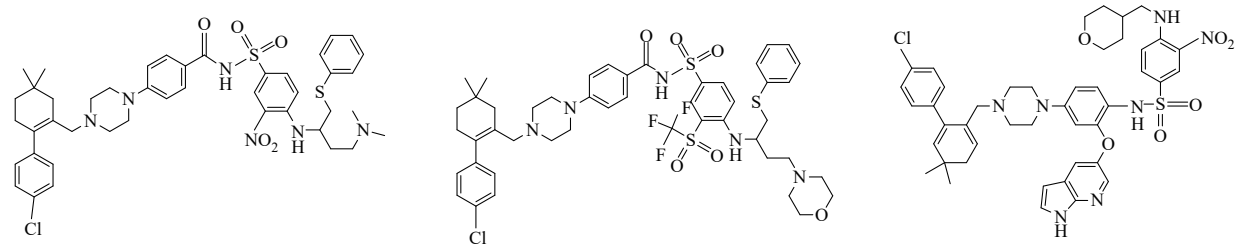


图 2 BCL-2/BAX 小分子抑制剂的化学结构

Fig.2 Chemical Structures of BCL-2/BAX Small Molecule Inhibitors

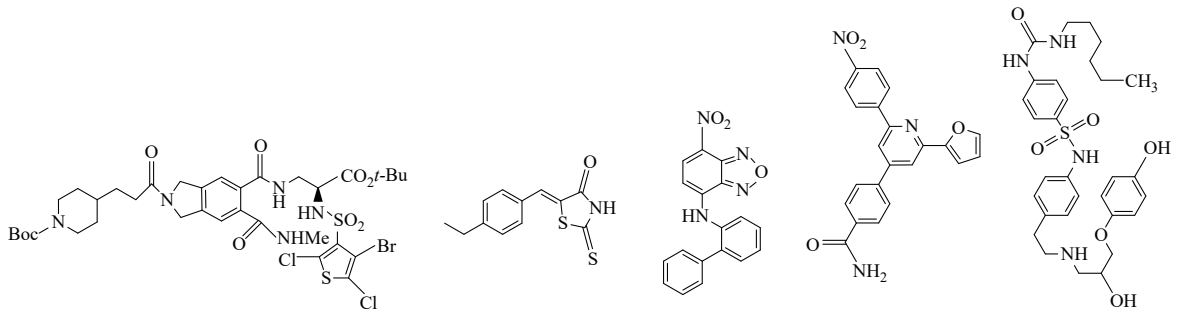


图 3 MYC/MAX 小分子抑制剂的化学结构

Fig.3 Chemical Structures of MYC/MAX Small Molecule Inhibitors

L755507（图 3）。

2.2 靶向 PPI 的多肽类抑制剂

与小分子相比，多肽分子具有更大的比表面积，与靶蛋白的结合界面更大、结合力更强。此外，它还具有用量少、不良反应小和特异性高等特点。目前，已有多种多肽抑制剂进入研发阶段，可根据作用靶点分为程序性死亡蛋白 -1（programmed death-1，PD-1）/ 程序性死亡配体 -1（programmed death ligand-1，PD-L1）多肽抑制剂、血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）/ 血管内皮生长因子受体 2（vascular endothelial growth factor receptor 2，VEGFR-2）多肽抑制剂和整合素相关蛋白（integrin-associated protein，IAP，又称 CD47）/ 巨噬细胞表面受体信号调节蛋白 α（signal regulatory protein α，SIRPα）（表 2）。

2.2.1 PD-1/PD-L1 多肽抑制剂

PD-L1 的表达可诱导抗肿瘤 T 细胞凋亡，进而促进肿瘤生长。PD-1/PD-L1 通路的激活能使肿瘤细胞逃避 T 细胞介导的免疫监测 [37]。当肿瘤细胞上的 PD-L1 与 PD-1 结合时，PD-1 中的免疫受体酪氨酸抑制基序（immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif，ITIM）和免疫受体酪氨酸转换基序（immunoreceptor tyrosine-based switch motif，ITSM）发生一系列磷酸化反应，招募蛋白酪氨酸磷酸酶（src homology 2-containing tyrosine phosphatase）1 和 2（SHP-1 和 SHP-2），进而使 T 细胞抗原受体（T cell receptor，TCR）近端信号分子去磷酸化，致使 T 细胞失活 [38]。因此，靶向阻断 PD-1 与 PD-L1 的相互作用可成为有效的肿瘤治疗策略。

LI 等 [30] 应用从头设计方法开发出 Ar5Y-4，其解离常数（K_D）与同源 PD-L1（hPD-L1）相当。在 2014 年的一项专利中，印度 Aurigene 公司开发的抑制剂 AUNP-12 被报道能克服单克隆抗体的半衰期较长这一药动学局限性以避免不良反应的

表 2　常见的 PPI 多肽类抑制剂

Tab.2　Common PPI Polypeptide Inhibitors

研发代码	靶点	发现途径	适应证	所处阶段	参考文献
Ar5Y-4	PD-1/PD-L1	从头设计	肺癌、肾癌	临床前	[30]
AUNP-12	PD-1/PD-L1	结合域设计	恶性淋巴瘤	临床前	[31]
BMS-986189	PD-1/PD-L1	拟合环肽	恶性淋巴瘤	Ⅰ期临床	[32]
V3	VEGF/VEGFR2	柔性对接	血管瘤	临床前	[33]
pepA	VEGF/VEGFR2	多肽突变筛选	实体瘤	临床前	[34]
pepC	VEGF/VEGFR2	多肽突变筛选	实体瘤	临床前	[34]
pep-20	CD47/SIRPα	噬菌体展示技术	实体瘤	临床前	[35]
D4-2	CD47/SIRPα	随机多肽库筛选	实体瘤	临床前	[36]

发生[31]。美国百时美施贵宝公司还开发了针对 PD-1/PD-L1 通路的拟大环多肽 BMS-986189。它与 PD-L1 之间具有强亲和力，从而能有效阻断 PD-1 与 PD-L1 的相互作用，进而抑制肿瘤细胞的生长[32]。

2.2.2　VEGF/VEGFR2 多肽抑制剂

VEGF 可以结合能够调控血管内皮细胞生物学活性的 VEGFR-2[39]。VEGF/VEGFR2 信号通路的激活会促进肿瘤细胞的生长、迁移并增加细胞的耐药性。基于此通路的多肽药物开发为肿瘤治疗提供了有力的工具。

例如，WU 等[33]通过柔性连接子 Ala-Ala 将多肽 ATWLPPR 与 NLLMAAS 连接起来，得到了能靶向阻断 VEGF 与 VEGFR2 相互作用的新型多肽 V3（ATWLPPRAANLLMAAS），在抑制肿瘤生长和血管生成方面比 ATWLPPR 和 NLLMAAS 单独使用及联合应用更有效。GHASEMALI 等[34]通过大规模的多肽突变筛选，获得了与 VEGF 具有高亲和力的多肽 pepA（NGIDFNRDFFLGL）和 pepC（NGIDFNRDKFLFL）。

2.2.3　CD47/SIRPα 多肽抑制剂

CD47 在许多实体肿瘤和血液系统恶性肿瘤细胞中往往过度表达[40]。CD47 可与 SIRPα 结合，磷酸化其胞质区的 ITIM，随后招募 SHP-1 和 SHP-2，最终抑制巨噬细胞的吞噬作用[41]。因此，靶向阻断 CD47 与 SIRPα 的相互作用可以重新激活巨噬细胞的吞噬功能，从而抑制肿瘤生长。

例如，WANG 等[35]利用噬菌体展示技术，得到了能靶向阻断 CD47/SIRPα 相互作用的一系列多肽，如 pep-3、pep-20 等，其中的 pep-20 表现出最大的剂量依赖效应。HAZAMA 等[36]通过筛选随机多肽文库，得到了多肽 L4-4、D4-2 等，其中的 D4-2 对 SIRPα 表现出较强的结合力。

2.3　靶向 PPI 抗肿瘤药的特点

与抗 EGFR、激酶抑制剂等抗肿瘤药相比，靶向 PPI 的药物具有如下优势。(1) 适应证类型多样。如，靶向 PPI 的药物还能治疗新型冠状病毒肺炎等疾病。(2) 特异性强。它们具有更高的选择性和特异性，能更精准地治疗某种疾病。(3) 结构来源丰富。在 PPI 结构信息已知的情况下，多肽抑制剂往往来源于相互作用蛋白的一个 α 螺旋、β 片层或 β 转角，并常通过化学大环化来改善亲和力、代谢稳定性以及细胞透膜性。(4) 在复合物结构信息未知时，可使用多肽微阵列技术找到多肽结合的基础序列以供进一步优化。

3　基于 PPI 的药物设计方法

PPI 界面不仅缺乏与药物分子结合的凹型口袋，并且它们之间的结合位点较浅且不连续，这些特点使得靶向 PPI 的抗肿瘤药研发面临着较大困难[42]。此外，大多数药物分子都符合里宾斯基五规则（Lipinski's rules）的类药性原则，而 PPI 却难以满足这一要求[43]。以下综述了几种可行的、靶向 PPI 的抗肿瘤药设计方法。

3.1　基于结构的设计方法

基于热区中的热点残基可得到多种靶向 PPI 的抑制剂。例如，希佩尔 - 林道（von Hippel-Lindau，VHL）肿瘤抑制因子可以特异性地与羟基化的缺氧诱导因子（hypoxia inducible factor，HIF）-1α 结合，并激活 HIF 靶基因的转录，这些靶基因将参与肿瘤的发生、发展，进而导致肿瘤的形成[44]。HIF-1α 中的羟脯氨酸 564（Hyp564）能补充羟脯氨酸环

的向上褶皱构象，并形成一个复杂的氢键网络，为氧依赖性羟基化后有效捕获 HIF-1α 提供基础 [45]。BUCKLEY 等 [46] 利用从头设计方法，基于 Hyp564 模拟了 HIF-1α 与 VHL 的结合模式，合成了抑制肿瘤细胞生长的小分子抑制剂。

在基于结构的设计中，由 PPI 位点衍生的肽结合表位也可作为药物设计的起点 [47]。它主要利用常规骨架取代关键肽链中的相关氨基酸侧链，从而模拟几种重要的二级结构，如 α- 螺旋等。例如，B 淋巴细胞瘤蛋白 9（B-cell lymphoma 9，BCL9）与 β- 联蛋白（β-catenin）相互作用会激活 Wnt/β- 联蛋白信号通路，从而促进肿瘤细胞的生长 [48]。VAREKA 等 [49] 通过 Pd 催化的交叉偶联反应合成得到一个具有 BCL9 侧链的四芳基片段，基于该片段设计出的 α 螺旋模拟物能有效阻止 β- 联蛋白与 BCL9 结合。

3.2 基于筛选的设计方法

通过 HTS 技术能在化合物库中迅速鉴定出具有特异性和选择性的靶向 PPI 药物 [50]。目前，应用较广泛的一种 HTS 技术是荧光偏振（fluorescence polarization，FP）技术，它的主要原理是监测能与蛋白结合的、具有荧光基团的小分子在溶液中的偏振信号变化。FASOLINI 等 [51] 基于 FP 原理，以 β- 联蛋白 / 转录因子 4（transcription factor 4，TCF4）相互作用的界面为靶标，以异硫氰酸荧光素（fluorescein isothiocyanate，FITC）标记的 TCF4 为探针，通过酶联免疫吸附试验进行生物学活性评价，设计出具有治疗结肠肿瘤潜力的 S720。

基于碎片的药物设计（fragment-based drug design，FBDD）能在碎片库中筛选以毫摩尔浓度数量级亲和力与靶蛋白结合的分子片段，然后经过优化和改造，得到具有更强亲和力的先导化合物 [52]。OLTERSDORF 等 [14] 基于抗磁共振筛选方法，筛选了小分子片段库以识别能与抗凋亡蛋白 BCL-XL 的 BH3 凹槽结合的片段，得到了对 BCL-XL 有较高亲和力的 ABT-737。

虚拟筛选（virtual screening，VS）是利用计算机技术及分子对接方法，在包含几十万个小分子的化合物库中，搜索并识别与蛋白质受体相匹配的小分子。一类是基于配体的虚拟筛选（ligand-based virtual screening，LBVS），另一类是基于受体的虚拟筛选（receptor-based virtual screening，SBVS）。YAN 等 [53] 创建了一个基于极样激酶 1（polo-like kinase，PLK1）/polo-box 结构域（polo-box domain，PBD）相互作用界面的药效团模型，以筛选出具有潜在结合活性的肽抑制剂，再将选定的肽对接到 PLK1/PBD 活性位点，进而筛选出对接分数较高的抑制剂多肽 5。该肽能使细胞有丝分裂阻滞于 G2/M 期，进而抑制肿瘤细胞生长。

4 总结与展望

基于 PPI 的抗肿瘤药研发为肿瘤治疗提供了新的方向。相比于小分子抑制剂，多肽类抑制剂具有易于合成和改造、选择性和安全性较高等优点。但是，它也有一些缺陷，如口服利用度低、半衰期短且不稳定等。为了改善多肽药物的成药性，可以从以下几个方面进行研究。

（1）提高生物活性和特异性。可以进行侧链基团的结构修饰与改造，如基于氨基、硫醇等“活性”官能团的转化或引入非天然氨基酸；或采用 HTS 策略，如 mRNA 展示等，识别并筛选出与靶点具有高亲和力的多肽。

（2）提高多肽药物的稳定性和生物利用度。将线性多肽环化，如促进形成环结构内的分子内氢键、减少分子外部氢键的形成，可以降低分子的极性、增加膜渗透性，且环化引起的 β 转角等局部二级结构也会限制骨架柔性，增强与靶点表面结合的强度。采用固相和液相合成方案，掺入非天然氨基酸等，也能提高选择性空间。

（3）构建新型靶向递药系统。如，基于体内胆酸的生理转运途径，构建胆酸修饰的仿生释药系统可显著提高多肽药物艾塞那肽的口服吸收 [54]；已有研究团队设计了一种自组装超分子手性嫁接蛋白，实现了手性多肽药物蜂毒明肽的靶向富集与治疗，且显著降低了其免疫源性 [55]。

综上所述，基于 PPI 的小分子抑制剂以及多肽类抑制剂在肿瘤治疗中具有巨大的潜力。伴随肿瘤

基因组学、肿瘤生物学的飞速发展，HTS、计算化学和计算机辅助药物设计等技术的日益完善，靶向PPI的药物将会在肿瘤治疗领域发挥更大的作用。

参考文献：

[1] IDEKER T, SHARAN R. Protein networks in disease [J]. *Genome Res*, 2008, **18**(4): 644-652.

[2] HANAHAN D, WEINBERG R A. Hallmarks of cancer: the next generation [J]. *Cell*, 2011, **144**(5): 646-674.

[3] SIDDIQUI F A, PARKKOLA H, MANOHARAN G B, *et al*. Medium-throughput detection of Hsp90/Cdc37 protein-protein interaction inhibitors using a split renilla luciferase-based assay [J]. *SLAS Discov*, 2020, **25**(2): 195-206.

[4] ZHANG Q Y, WU X X, ZHOU J R, *et al*. Design, synthesis and bioevaluation of inhibitors targeting HSP90-CDC37 protein-protein interaction based on a hydrophobic core [J]. *Eur J Med Chem*, 2021, **210**: 112959.

[5] ZENG X Y, XIE H, YUAN J, *et al*. M2-like tumor-associated macrophages-secreted EGF promotes epithelial ovarian cancer metastasis via activating EGFR-ERK signaling and suppressing lncRNA LIMT expression [J]. *Cancer Biol Ther*, 2019, **20**(7): 956-966.

[6] ZHANG M N, ZHANG L X, HEI R X, *et al*. CDK inhibitors in cancer therapy, an overview of recent development [J]. *Am J Cancer Res*, 2021, **11**(5): 1913-1935.

[7] TIWARI S, DWIVEDI U N. Discovering innovative drugs targeting both cancer and cardiovascular disease by shared protein-protein interaction network analyses [J]. *OMICS*, 2019, **23**(9): 417-425.

[8] ROSELL M, FERNÁNDEZ-RECIO J. Hot-spot analysis for drug discovery targeting protein-protein interactions [J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2018, **13**(4): 327-338.

[9] COWMAN S J, FUJA D G, LIU X D, *et al*. Macrophage HIF-1α is an independent prognostic indicator in kidney cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, **26**(18): 4970-4982.

[10] VASSILEV L T, VU B T, GRAVES B, *et al*. *In vivo* activation of the p53 pathway by small-molecule antagonists of MDM2 [J]. *Science*, 2004, **303**(5659): 844-848.

[11] ZHAO Y J, YU S H, SUN W, *et al*. A potent small-molecule inhibitor of the MDM2-p53 interaction (MI-888) achieved complete and durable tumor regression in mice [J]. *J Med Chem*, 2013, **56**(13): 5553-5561.

[12] WANG S M, SUN W, ZHAO Y J, *et al*. SAR405838: an optimized inhibitor of MDM2-p53 interaction that induces complete and durable tumor regression [J]. *Cancer Res*, 2014, **74**(20): 5855-5865.

[13] KONOPLEVA M, MARTINELLI G, DAVER N, *et al*. MDM2 inhibition: an important step forward in cancer therapy [J]. *Leukemia*, 2020, **34**(11): 2858-2874.

[14] OLTERSDORF T, ELMORE S W, SHOEMAKER A R, *et al*. An inhibitor of Bcl-2 family proteins induces regression of solid tumours [J]. *Nature*, 2005, **435**(7042): 677-681.

[15] KARPEL-MASSLER G, ISHIDA C T, ZHANG Y R, *et al*. Targeting intrinsic apoptosis and other forms of cell death by BH3-mimetics in glioblastoma [J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2017, **12**(10): 1031-1040.

[16] SOUERS A J, LEVERSON J D, BOGHAERT E R, *et al*. ABT-199, a potent and selective BCL-2 inhibitor, achieves antitumor activity while sparing platelets [J]. *Nat Med*, 2013, **19**(2): 202-208.

[17] BERG T, COHEN S B, DESHARNAIS J, *et al*. Small-molecule antagonists of MYC/MAX dimerization inhibit MYC-induced transformation of chicken embryo fibroblasts [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, **99**(6): 3830-3835.

[18] YIN X Y, GIAP C, LAZO J S, *et al*. Low molecular weight inhibitors of MYC-MAX interaction and function [J]. *Oncogene*, 2003, **22**(40): 6151-6159.

[19] HART J R, GARNER A L, YU J, *et al*. Inhibitor of MYC identified in a Krohnke pyridine library [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, **111**(34): 12556-12561.

[20] SINGH A, KUMAR A, KUMAR P, *et al*. A novel inhibitor L755507 efficiently blocks c-MYC-MAX heterodimerization and induces apoptosis in cancer cells [J]. *J Biol Chem*, 2021, **297**(1): 100903.

[21] ZHANG C, LIU J, XU D D, *et al*. Gain-of-function mutant p53 in cancer progression and therapy [J]. *J Mol Cell Biol*, 2020, **12**(9): 674-687.

[22] LIU J, ZHANG C, HU W W, *et al*. Tumor suppressor p53 and its mutants in cancer metabolism [J]. *Cancer Lett*, 2015, **356**(2 Pt A): 197-203.

[23] VOUSDEN K H, LU X. Live or let die: the cell's response to p53 [J]. *Nat Rev Cancer*, 2002, **2**(8): 594-604.

[24] DONEHOWER L A, HARVEY M, SLAGLE B L, *et al*. Mice deficient for p53 are developmentally normal but susceptible to spontaneous tumours [J]. *Nature*, 1992,

356(6366): 215-221.

[25] ZAFAR A, WANG W, LIU G, *et al*. Targeting the p53-MDM2 pathway for neuroblastoma therapy: rays of hope [J]. *Cancer Lett*, 2021, **496**: 16-29.

[26] LUO X, O'NEILL K L, HUANG K. The third model of Bax/Bak activation: a Bcl-2 family feud finally resolved? [J]. *F1000Res*, 2020, **9**: F1000 Faculty Rev-935.

[27] EDLICH F. BCL-2 proteins and apoptosis: recent insights and unknowns [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, **500**(1): 26-34.

[28] DUFFY M J, O'GRADY S, TANG M H, *et al*. MYC as a target for cancer treatment [J]. *Cancer Treat Rev*, 2021, **94**: 102154.

[29] YAMASHITA T, HIGASHI M, MOMOSE S, *et al*. Decreased MYC-associated factor X (MAX) expression is a new potential biomarker for adverse prognosis in anaplastic large cell lymphoma [J]. *Sci Rep*, 2020, **10**(1): 10391.

[30] LI Q, QUAN L, LYU J K, *et al*. Discovery of peptide inhibitors targeting human programmed death 1 (PD-1) receptor [J]. *Oncotarget*, 2016, **7**(40): 64967-64976.

[31] CHEN T K, LI Q, LIU Z L, *et al*. Peptide-based and small synthetic molecule inhibitors on PD-1/PD-L1 pathway: a new choice for immunotherapy? [J]. *Eur J Med Chem*, 2019, **161**: 378-398.

[32] PAN C H, YANG H Y, LU Y, *et al*. Recent advance of peptide-based molecules and nonpeptidic small-molecules modulating PD-1/PD-L1 protein-protein interaction or targeting PD-L1 protein degradation [J]. *Eur J Med Chem*, 2021, **213**: 113170.

[33] WU D D, GAO Y F, CHEN L X, *et al*. Anti-tumor effects of a novel chimeric peptide on S180 and H22 xenografts bearing nude mice [J]. *Peptides*, 2010, **31**(5): 850-864.

[34] GHASEMALI S, FARAJNIA S, BARZEGAR A, *et al*. Rational design of anti-angiogenic peptides to inhibit VEGF/VEGFR2 interactions for cancer therapeutics [J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2021, **22**(10): 2026-2035.

[35] WANG H F, SUN Y X, ZHOU X M, *et al*. CD47/SIRPalpha blocking peptide identification and synergistic effect with irradiation for cancer immunotherapy [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, **8**(2): e000905.

[36] HAZAMA D, YIN Y Z, MURATA Y, *et al*. Macrocyclic peptide-mediated blockade of the CD47-SIRP alpha interaction as a potential cancer immunotherapy [J]. *Cell Chem Biol*, 2020, **27**(9): 1181-1191.

[37] YI M, NIU M K, XU L P, *et al*. Regulation of PD-L1 expression in the tumor microenvironment [J]. *J Hematol Oncol*, 2021, **14**(1): 10.

[38] YANG J, HU L Q. Immunomodulators targeting the PD-1/PD-L1 protein-protein interaction: from antibodies to small molecules [J]. *Med Res Rev*, 2019, **39**(1): 265-301.

[39] MARQUINA G, MANZANO A, CASADO A. Targeted agents in cervical cancer: beyond bevacizumab [J]. *Curr Oncol Rep*, 2018, **20**(5): 40.

[40] VEILLETTE A, CHEN J. SIRPα-CD47 immune checkpoint blockade in anticancer therapy [J]. *Trends Immunol*, 2018, **39**(3): 173-184.

[41] LOGTENBERG M E W, SCHEEREN F A, SCHUMACHER T N. The CD47-SIRPα immune checkpoint [J]. *Immunity*, 2020, **52**(5): 742-752.

[42] SHIN W H, KUMAZAWA K, IMAI K, *et al*. Current challenges and opportunities in designing protein-protein interaction targeted drugs [J]. *Adv Appl Bioinform Chem*, 2020, **13**: 11-25.

[43] SCOTT D E, BAYLY A R, ABELL C, *et al*. Small molecules, big targets: drug discovery faces the protein-protein interaction challenge [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2016, **15**(8): 533-550.

[44] RAJAMANI K, THIRUGNANASAMBANDAN S S, NATESAN C, *et al*. Squalene deters drivers of RCC disease progression beyond VHL status [J]. *Cell Biol Toxicol*, 2021, **37**(4): 611-631.

[45] XUE X, KANG J B, YANG X, *et al*. An efficient strategy for digging protein-protein interactions for rational drug design — a case study with HIF-1α/VHL [J]. *Eur J Med Chem*, 2022, **227**: 113871.

[46] BUCKLEY D L, VAN MOLLE I, GAREISS P C, *et al*. Targeting the von Hippel-Lindau E3 ubiquitin ligase using small molecules to disrupt the VHL/HIF-1α interaction [J]. *J Am Chem Soc*, 2012, **134**(10): 4465-4468.

[47] 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.

[48] WANG Z, LI Z L, JI H T. Direct targeting of β-catenin in the wnt signaling pathway: current progress and perspectives [J]. *Med Res Rev*, 2021, **41**(4): 2109-2129.

［49］ VAREKA M, DAHMS B, LANG M, *et al*. Synthesis of a Bcl9 alpha-helix mimetic for inhibition of PPIs by a combination of electrooxidative phenol coupling and Pd-catalyzed cross coupling［J］. *Catalysts*, 2020, **10**(3): 340.

［50］ SONG J M, MENON A, MITCHELL D C, *et al*. High-throughput chemical probing of full-length protein-protein interactions［J］. *ACS Comb Sci*, 2017, **19**(12): 763-769.

［51］ FASOLINI M, WU X Q, FLOCCO M, *et al*. Hot spots in Tcf4 for the interaction with beta-catenin［J］. *J Biol Chem*, 2003, **278**(23): 21092-21098.

［52］ BANCET A, RAINGEVAL C, LOMBERGET T, *et al*. Fragment linking strategies for structure-based drug design［J］. *J Med Chem*, 2020, **63**(20): 11420-11435.

［53］ YAN F, LIU G M, CHEN T T, *et al*. Structure-based virtual screening and biological evaluation of peptide inhibitors for polo-box domain［J］. *Molecules*, 2019, **25**(1): 107.

［54］ HAN Y, LIU W, CHEN L, *et al*. Effective oral delivery of Exenatide-Zn^{2+} complex through distal ileum-targeted double layers nanocarriers modified with deoxycholic acid and glycocholic acid in diabetes therapy［J］. *Biomaterials*, 2021, **275**: 120944.

［55］ YAN J, YAO Y, YAN S, *et al*. Chiral protein supraparticles for tumor suppression and synergistic immunotherapy: an enabling strategy for bioactive supramolecular chirality construction［J］. *Nano Lett*, 2020, **20**(8): 5844-5852.

