
广州生物院揭示潜在肺癌靶点Skp1的小分子抑制剂的作用机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/19255.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

近日，中国科学院广州生物医药与健康研究院刘劲松团队发现，一个结合接头蛋白Skp1的小分子Z0933M可以抑制SCF E3泛素酶活性，并诱导p53基因依赖的细胞死亡。相关研究成果以*A small-molecule Skp1 inhibitor elicits cell death by p53-dependent mechanism*为题，在线发表在*iScience*上。

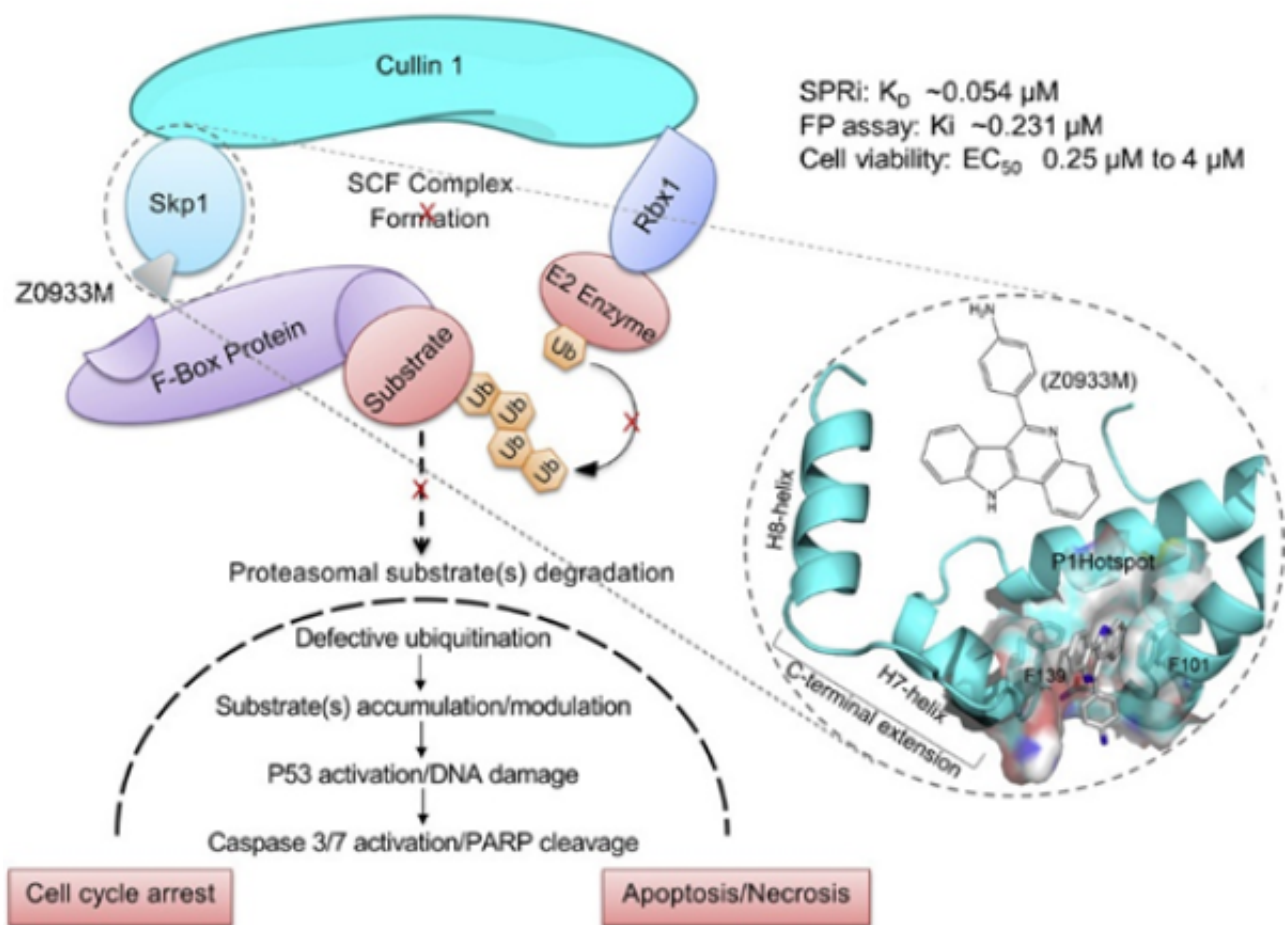
SCF泛素连接酶复合物在肿瘤发生中扮演重要角色。Skp1作为SCF的核心组成部分，其过表达被认为与肿瘤发生的过程中的基因组不稳定性等相关。刘劲松团队在之前研究中鉴定到SCF复合物中的接头蛋白Skp1是潜在的肺癌的治疗靶标，并发现首个可靶向Skp1的抗癌中药小分子化合物6-氧-当归酰多梗白菜菊素（6-O-angeloylplenolin, 6-OAP），而6-OAP细胞活性较弱。

为进一步获得更有效的结合Skp1的小分子化合物，探究Skp1在肿瘤发生中的作用，该团队针对Skp1的结构进行大量筛选，结合分子动力学研究，发现小分子Z0933M可结合到Skp1的一个疏水口袋。体外实验发现Z0933M结合Skp1的亲和性达到54 nM，并可抑制其与F-box蛋白相互作用；体内实验显示Z0933M破坏SCFE3连接酶的组装，导致依赖泛素化的蛋白降解和信号传导功能缺陷、细胞周期进程受损以及诱导氧化应激机制产生，进而诱导p53依赖的细胞凋亡。

该成果表明Z0933M可作为探索Skp1生理功能和肿瘤发生中的作用机制的工具化合物，并为靶向Skp1的药物研发提供思路。

研究工作得到国家重点研发计划、呼吸疾病国家重点实验室、广东省生物医药计算重点实验室、广东省自然科学基金与中国博士后科学基金等的支持。

[论文链接](#)



Z0993M通过结合Skp1抑制SCF泛素连接酶复合物组装并导致P53依赖的细胞凋亡示意图

研究团队单位：广州生物医药与健康研究院

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发