

科学家在线粒体ClpP激动剂干预蛋白质稳态抗胰腺癌研究方面获进展

作者：writer 来源：中国科学院

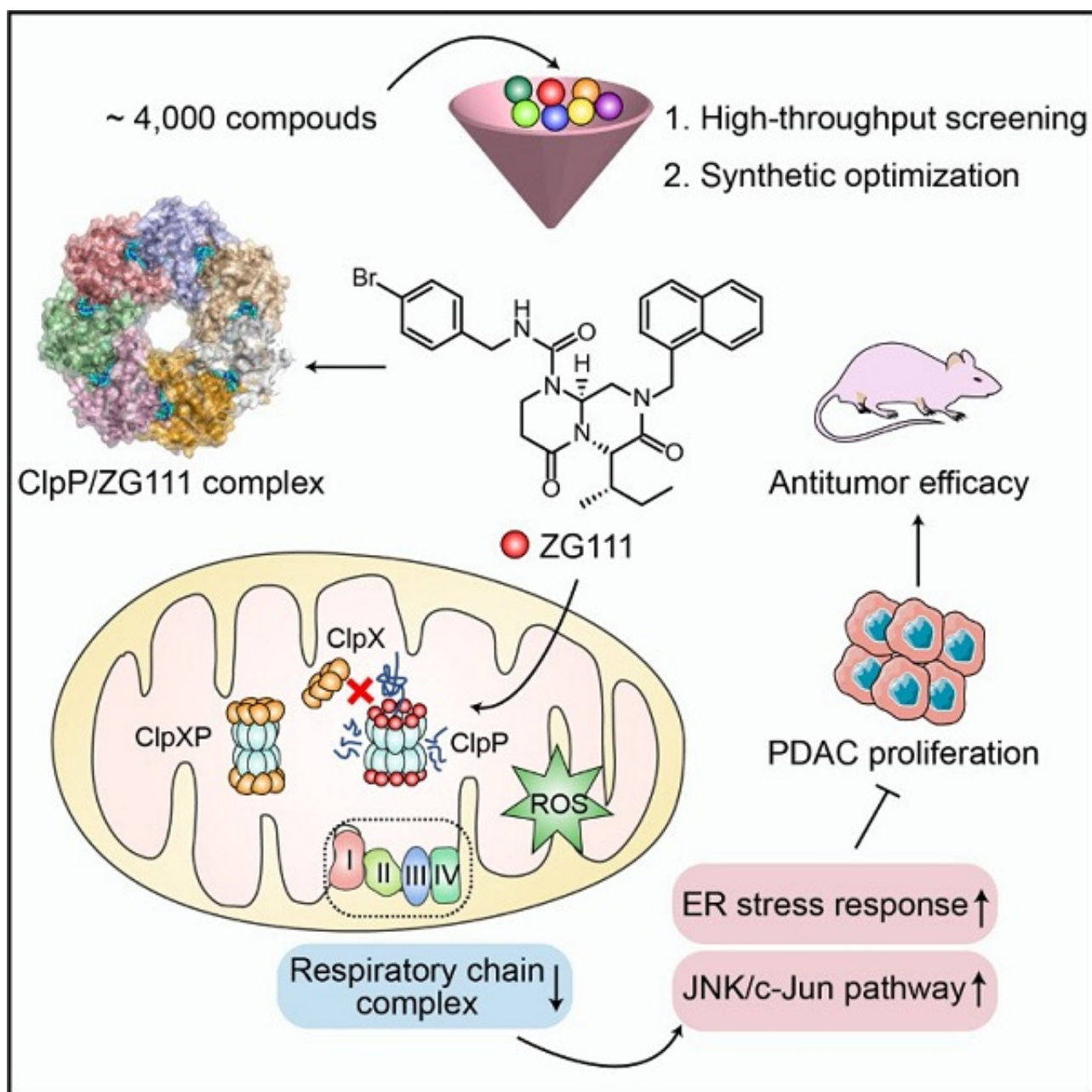
本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/20062.html>

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！

9月15日，中国科学院上海药物研究所、中国科学院大学杭州高等研究院化学生物学研究中心杨财广团队等在Cell Chemical Biology上发表了题为Aberrant human ClpP activation disturbs mitochondrial proteome homeostasis to suppress pancreatic ductal adenocarcinoma

的研究论文。该研究报道了一类新骨架的ClpP小分子激动剂，并概念性验证了异常激活ClpP扰乱线粒体蛋白质组内稳态是值得尝试的胰腺癌治疗策略。ClpP是高度保守的丝氨酸蛋白水解酶，广泛存在原核生物和真核生物中。该研究团队早期针对金黄色葡萄球菌ClpP开展结构和机制的合作研究（J Biol Chem, 2011, 286, 37590; J Biol Chem, 2013, 288, 17643; ACS Chem Biol, 2016, 11, 1964），针对水稻白叶枯病菌ClpP开展化学干预研究（J Agric Food Chem, 2021, 69, 7545），揭示了抗水稻细菌性叶枯病感染新药发现的潜在新靶标。线粒体作为细胞的“能量工厂”，是细胞内氧化磷酸化（OXPHOS）和三羧酸循环等多种生化反应的重要场所。目前，抑制呼吸链复合物干预OXPHOS功能是一种新兴的肿瘤治疗策略。人源丝氨酸水解酶ClpP严格定位于线粒体基质，及时清除线粒体内因应激压力等产生的错误或异常蛋白，发挥维持线粒体蛋白质稳态的重要功能。ClpP的功能紊乱会引起呼吸链复合物的稳态失调，抑制OXPHOS功能，引起蛋白质毒性应激和细胞死亡。靶向干预ClpP是潜在的抗肿瘤研究新方向，但ClpP小分子激动剂能否抗胰腺癌尚不清楚。发展新类型ClpP激动剂开展肿瘤生物学和化学生物学研究，对于理解线粒体蛋白质稳态，促进候选新药发现具有重要意义。研究团队基于数据分析发现，CLPP基因高表达与胰腺癌病人的预后正相关，并且胰腺癌组织ClpP蛋白质比正常组织丰度显著偏高。基于遗传操作的细胞水平和动物模型研究都展示，ClpP水解活性的增强显著抑制胰腺癌细胞增殖以及成瘤性，预示着ClpP活性激动抗胰腺癌的可行性。高通量筛选结合合成优化获得新骨架的ClpP激动剂ZG111，在不同KRAS基因型的胰腺癌细胞中均激活ClpP蛋白水解酶功能，干预线粒体呼吸链复合物稳态，间接抑制OXPHOS功能抗胰腺癌细胞增殖。ZG111对不同KRAS遗传背景的异种移植胰腺癌模型均有较好的抗肿瘤作用，表明ClpP的功能紊乱激活可能是胰腺癌的潜在治疗策略。

[论文链接](#)



小分子激动ClpP扰乱线粒体功能抗胰腺癌
研究团队单位：上海药物研究所

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