
上海有机所在高效抑制自噬关键转录因子TFEB的小分子化合物研发方面获进展

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/21990.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！

上海有机所在高效抑制自噬关键转录因子TFEB的小分子化合物研发方面获进展

。2月8日，中国科学院上海有机化学研究所研究员王婧与中科院院士俞飏研究团队、研究员房鹏飞，联合上海交通大学医学院附属仁济医院研究员冯海忠，在《美国国家科学院院刊》（*PNAS*）上，在线发表了题为《特异抑制自噬关键转录因子TFEB的小分子化合物研发》的最新研究成果。该工作首次报道了具有明确作用机理、高效抑制自噬关键转录因子TFEB（transcription factor EB）的小分子化合物。

自噬促进肿瘤的快速生长，导致肿瘤对多种治疗产生抗性。抑制自噬是颇有前景的肿瘤治疗策略。然而，当前缺乏适合临床使用的有效的自噬抑制剂。探索新型自噬靶点和高效特异的自噬抑制剂具有重要意义。转录因子TFEB是自噬的中心转录调节因子，系统调控溶酶体生物发生和功能相关基因的转录表达，直接响应外界营养状态的改变，调控细胞自噬状态。尽管大量研究表明TFEB在自噬调控过程中的核心作用，但TFEB作为转录因子，没有已知的可用于药物设计的活性口袋，故目前尚无直接、高效的TFEB小分子抑制剂的报道。

通过高灵敏度的筛选模型建立和高通量筛选，研究团队发现一种美国食品和药物管理局（FDA）批准的药物小分子艾曲波帕（Eltrombopag, EO）可以显著抑制TFEB。基于机制研究，科研人员发现了EO通过结合TFEB的basic helix-loop-helix-leucine zipper (bHLH-LZ) 结构域，特别是HLH结构域的底部表面，影响TFEB识别DNA。科研团队通过进一步研究发现了小分子化合物EO，在体外和细胞环境中破坏TFEB-DNA相互作用，在基因组水平选择性抑制TFEB的转录活性，以剂量依赖的方式抑制自噬，并在动物模型中增加胶质母细胞瘤对化疗药物替莫唑胺的敏感性。综上，该团队首次研发了具有明确作用机理、高效特异的TFEB小分子抑制剂EO，为多种肿瘤类型治疗提供了新的潜在协同治疗方案。

研究工作得到国家自然科学基金、中科院、上海市科学技术委员会的支持。

[论文链接](#)

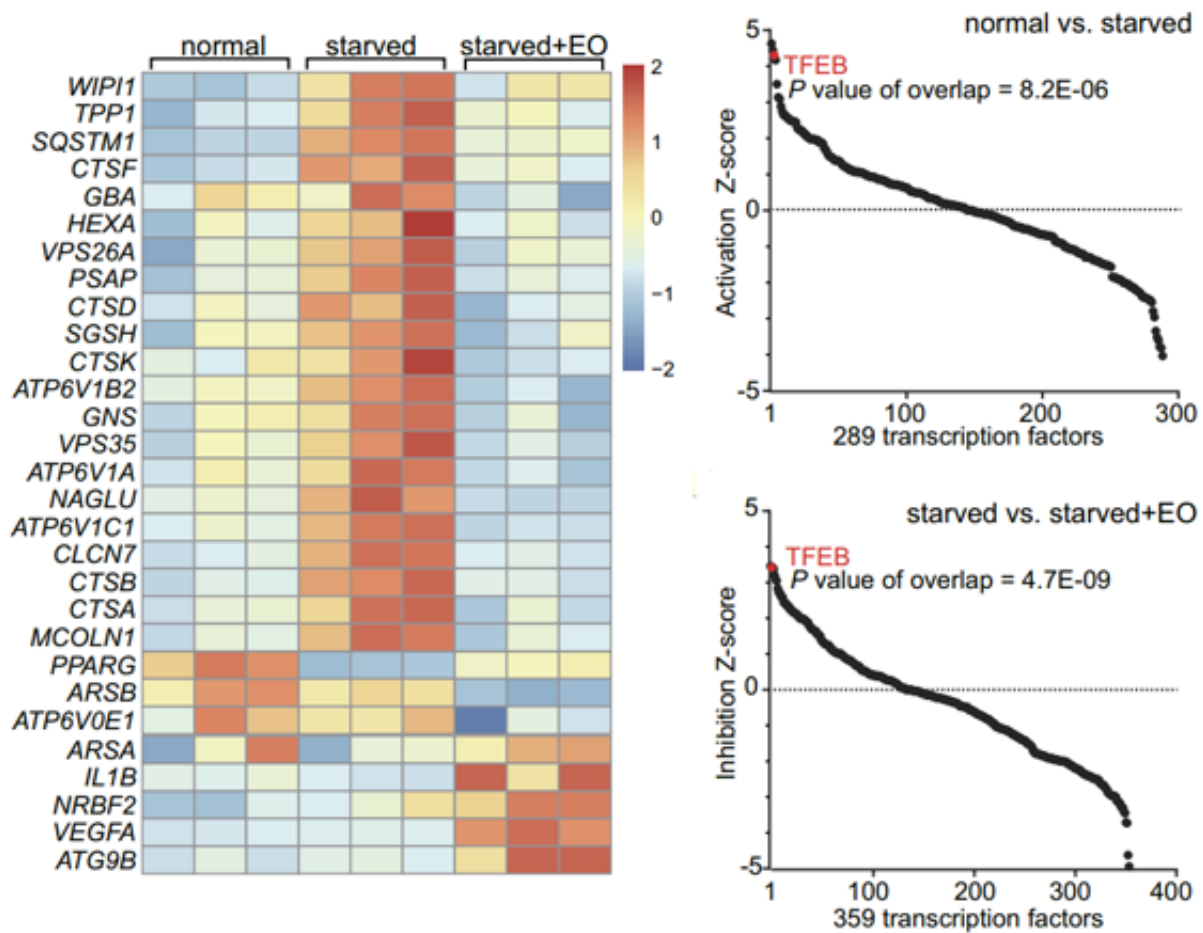


图1.小分子化合物EO在基因组水平选择性抑制TFEB的转录活性

STARVATION
MALIGNANT TUMOR ENVIRONMENT
TUMOR THERAPY

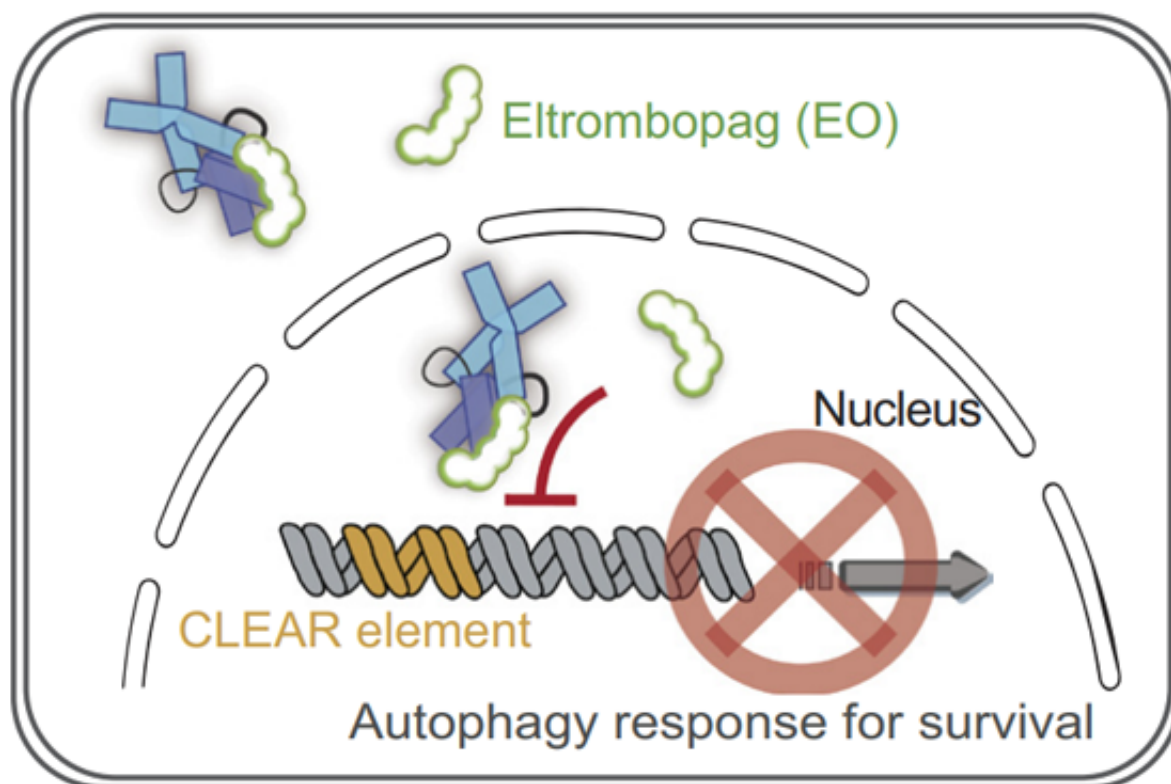


图2.小分子抑制剂EO与TFEB结合干扰CLEAR DNA识别，抑制自噬反应

研究团队单位：上海有机化学研究所

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