

---

# 上海药物所等发现人线粒体ClpP选择性激动剂抗肺鳞癌

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/24862.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！*

线粒体拥有独立的蛋白质翻译和降解系统。其中，人线粒体ClpP（Hs ClpP）是线粒体基质中高度保守的丝氨酸蛋白酶，参与维持线粒体内蛋白质稳态。近年来，随着对HsClpP生物学功能研究的深入，越来越多的证据表明Hs ClpP在多种肿瘤的发生发展中发挥着重要作用。肺鳞癌患者约占非小细胞肺癌患者人数的30%，目前肺鳞癌的靶向治疗效果差，免疫治疗策略的总体响应率较低，亟需新靶点新策略拓宽新药发现研究。

Hs ClpP激动剂是目前靶向ClpP抗肿瘤的重要途径。由于ClpP蛋白在人和细菌中高度保守，如何实现选择性激动Hs ClpP，而不影响人体共生菌ClpP功能，保证肺鳞癌治疗的安全性，是该研究方向的挑战之一。目前，已报道的Hs ClpP激动剂均无选择性或者缺乏选择性研究，酶学上有选择性的抑制剂（D9）没有细胞活性。因此，目前尚无HsClpP选择性激动抗肿瘤的报道。

中国科学院上海药物研究所杨财广课题组致力于关于ClpP蛋白酶的结构、作用机制及小分子激动剂等方面的研究，并取得了一系列进展。11月3日，杨财广课题组在《自然-通讯》（Nature Communications）上，在线发表了题为Selective activator of human ClpP triggers cell cycle arrest to inhibit lung squamous cell carcinoma的研究论文，为设计HsClpP选择性激动剂提供新策略。

本研究利用高通量筛选发现，趋化因子受体CCR1拮抗剂BX471可以选择性激动Hs ClpP。结构优化之后获得一类具有柔性骨架的Hs ClpP激动剂。其中，化合物ZK53能够结合HsClpP并激动其酶学活性。Hs ClpP/ZK53的复合物晶体结构揭示了小分子的作用机制。与已报道的多数具有刚性骨架结构的Hs

---

ClpP激动剂不同，ZK53不具有ONC201的多环并环结构，也没有ADEP4中复杂的环肽类骨架，而是以结构简单的柔性六元环为基础，

支撑两部分“边臂”与Hs

ClpP蛋白结合。在选择性上

，ZK53不结合也不激动金黄色葡萄球菌SaClpP、大肠杆菌Ec

ClpP和罗伊斯乳杆菌Lr

ClpP，不影响肠道菌群的体外生长。研究通过序列比对与蛋白突变实验发现，选择性产生的原理是由于HsClpP中146位色氨酸与ZK53的3,5-二氟苯基产生了 $\pi$ - $\pi$ 堆积作用，稳定了ZK53与HsClpP的结合，而细菌蛋白中该位置为体积较小的氨基酸，削弱了这一作用，进而降低了ZK53与细菌ClpP的结合能力。ZK53的发现，为设计HsClpP选择性激动剂提供了新的机制和策略。

此外，该团队借助遗传学手段，通过体内外

实验证明Hs

ClpP功能的激

活在肺鳞癌中具有抗肿瘤活

性。ZK53通过靶向激动肺鳞癌细胞内的Hs

ClpP，促进线粒体呼吸链复合物蛋白降解，进而影响线粒体膜电位、ROS水平、mtDNA拷贝数、氧化磷酸化和线粒体形态，最终干扰线粒体正常功能。ZK53抑制肺鳞癌细胞增殖，诱导细胞周期阻滞和细胞

凋亡。在动物水平上，ZK53抑

制肺鳞癌细胞系裸鼠移植瘤和KrasLSL-G12D/+ ; Lkb1<sup>fl/fl</sup>

(KL)自发肺鳞癌模型中肿瘤的增殖和发展。

该工作开发了具有新颖骨架结构的Hs

ClpP选择性小分子激动剂，概念上验证了针对不同物种同源性较强的ClpP蛋白酶可以实现选择性激活，为ClpP选择性激动

剂的设计提供了新方法。此外，开展通过激动Hs

ClpP抑制肺鳞癌发生发展的抗肿瘤活性研究，为肺鳞癌的治疗提供了颇有前景的策略。

该研究由上海药物所和

中国科学院分子细胞科学卓越创新中心合作完

成。

复旦大学的科研人员参与研究。研究工作得到国家重点研发计划、国家自然科学基金和中国科学院青年创新促进会的资助，并获得上海同步辐射光源和先导专项化合物资源库的支持。

[论文链接](#)

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](http://www.iikx.com)转发