



化学生物学研究部雷晓光课题组发现通过新机制靶向p53通路的抗肿瘤天然产物候选药物分子

发布时间: 2019-12-26

TP53作为最著名的抑癌基因之一，其编码的p53蛋白控制着一个广泛而灵活的生物网络，并承担基因组守护者的角色。TP53基因的缺失或突变与各种癌症的形成、发展有着至关重要的联系。正是由于p53蛋白在控制肿瘤中所具有的重要作用，不论是医药企业还是科研界都在积极地开发靶向p53生物通路的抗肿瘤候选药物。

近日，化学生物学研究部的雷晓光课题组在《Angewandte Chemie International Edition》期刊上发表了题为“Biomimetic synthesis of rhytidenone A and elucidation of mode of action of the cytotoxic rhytidenone F”的研究论文，利用仿生合成策略首次合成了天然产物rhytidenones家族中化学结构最为复杂的rhytidenone A分子，并且运用化学生物学手段进一步阐明了该家族中抗肿瘤活性最强的rhytidenone F的靶点蛋白及生物作用机制。该研究发现：rhytidenone F通过共价作用于蛋白酶体激活因子PA28 γ 的Cys92位点，从而阻碍了p53蛋白的有效降解，进一步导致p53蛋白在细胞内积累，最终激活Fas信号通路并引起肿瘤细胞凋亡。该工作揭示了天然产物rhytidenone F作为第一个被发现的PA28 γ 小分子抑制剂，有望成为靶向p53信号通路的新一代抗肿瘤候选药物分子；同时，该分子也可以作为化学探针，帮助进一步研究p53蛋白降解途径的新的生物机制。雷晓光课题组目前正在进一步将积极推进该候选药物分子的转化医学研究和临床前抗肿瘤药物开发。

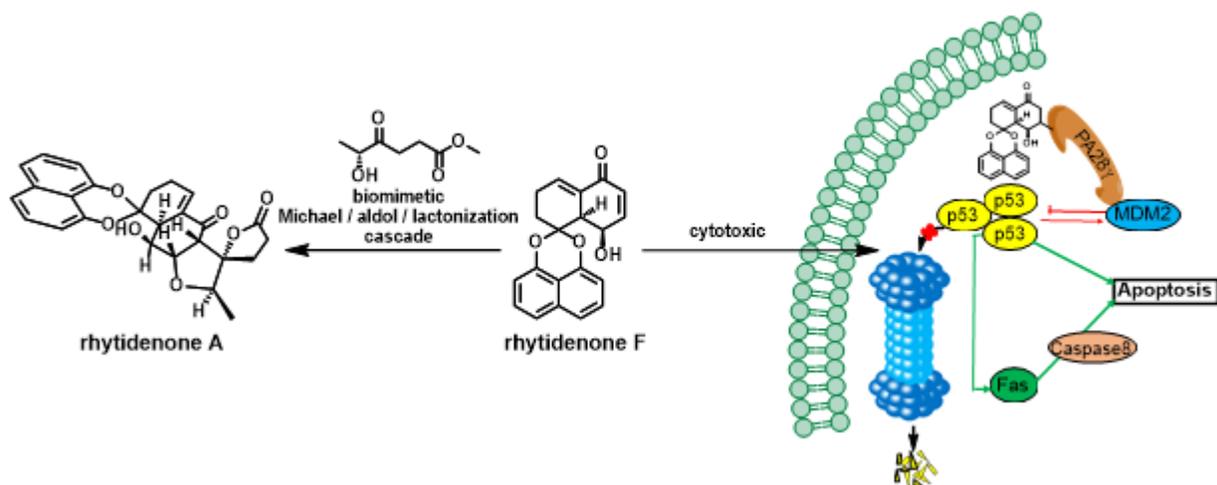


图1. Rhytidenone A的仿生合成与rhytidenone F的抗肿瘤生物学机制。



雷晓光课题组的博士生岳宗伟和博士后林晓骏博士为该论文的共同第一作者，雷晓光教授为通讯作者。此外，博士生陈凯骐，泰国籍博士后Ittipon Siridechakorn博士，和泰国朱拉隆功大学Khanitha Pudhom教授也为该工作做出了重要贡献。

原文链接: <https://doi.org/10.1002/anie.201914257>

版权所有 © 北京分子科学国家研究中心 备案序号: 京ICP备05002796号

地址: 北京市海淀区中关村北一街2号 电话: 010-62562693 技术支持: 青云软件 (<http://www.blqys.com/>)



(https://www.cnzz.com/stat/website.php?web_id=1275421906)

