

## · 综述 ·

## P53-MDM2 界面的肽类及拟肽类抑制剂的研究进展

李 翔, 邹 燕, 吴茂诚, 黄 婷, 胡宏岗, 吴秋业 (第二军医大学药学院有机化学教研室, 上海 200433)

**[摘要]** 当前, 肿瘤疾病以日益增高的发病率越来越受到人们的重视。抑制 P53-MDM2 的相互作用已经成为治疗癌症药物设计的重要靶标, 通过各种药物筛选手段, 研究人员发现了许多肽类及小分子抑制剂。综述近年来国内外关于肽类及拟肽类的 P53-MDM2 抑制剂的研究进展。

**[关键词]** P53-MDM2; 肽; 抑制剂

**[中图分类号]** R73-3; Q51 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2015)06-0494-05

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2015.06.004

## Research progress of inhibitors of peptides and peptidomimetic acting on P53-MDM2 interface

LI Xiang, ZOU Yan, WU Maocheng, HUANG Ting, HU Honggang, WU Qiuye (Department of Organic Chemistry, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

**[Abstract]** Tumor diseases have attracted great attention of the society because of the increasing morbidity in recent years. To inhibit the P53-MDM2 interaction has become an important target for design of cancer drug, and a lot of peptide and small molecule inhibitors have been found with various kinds of drug screening and research tools. This paper summarized the recent progress of the peptide and peptidomimetic inhibitors of P53-MDM2 at home and abroad lately.

**[Key words]** P53-MDM2; peptide; inhibitor

抑癌蛋白 P53 在诱导细胞捕捉、凋亡以及衰老方面起重要作用<sup>[1,2]</sup>, 处于正常活性的 P53 能有效抑制肿瘤的生长, 素有“细胞卫士”的称号<sup>[3]</sup>。但 P53 的活性受控于癌基因蛋白 MDM2, 该蛋白能直接与 P53 相互作用, 从而抑制 P53 发挥正常功能<sup>[4,5]</sup>。事实上, 50% 的肿瘤细胞内出现了 MDM2 的过度表达。近期研究表明, P53 蛋白的 3 个残基 (Phe 19、Trp 23 和 Leu 26) 伸入到 MDM2 的疏水性裂缝, 形成与 MDM2 的相互作用<sup>[6,7]</sup>。因此, 抑制 P53-MDM2 的相互作用已经成为抗癌药物设计的重要靶标。

目前 P53-MDM2 抑制剂主要分为肽类和小分子两大类<sup>[8-15]</sup>。小分子 MDM2 抑制剂有顺式咪唑啉类<sup>[11]</sup>、苯二氮 类<sup>[14]</sup>和吡啶酮螺环类<sup>[15]</sup>等, 其中吡啶酮螺环类<sup>[15]</sup>已经进入临床试验阶段。本文主要综述近年来 P53-MDM2 相互作用的肽类抑制剂的研究进展。

使用肽类物质去抑制蛋白-蛋白的相互作用<sup>[16]</sup>已经成为发现活性化合物的一条新的、有潜力的途径。与传统小分子抑制剂相比, 肽类拥有更高的亲和力和特异性<sup>[17]</sup>, 使其更加容易结合并拮抗靶蛋白。然而, 肽类化合物存在两大技术难题: 体内不稳定以及透膜能力不强。为了克服肽类抑制剂存在的这两大难题, 科研工作者做了许多努力, 现将近年来关于 P53-MDM2 的肽类及拟肽类抑制剂的研究进展作一综述。

## 1 高亲和力的 MDM2 的肽类及拟肽类的研究

随着噬菌体展示技术、天然化学耦合技术以及固相合成技术的发展, 许多高亲和力的纳摩尔级别的肽类 MDM2 抑制剂被发现, 其中活性最强的主要有 PMI、PDI、ATSP 等几大类。

**1.1 PMI 及其衍生物** Pazgier 等<sup>[18]</sup>针对结合 P53(17~29)的人类 MDM2 蛋白区域的特定作用位点, 筛选了十二进位肽噬菌体抗体库, 得到了一些高效的肽类抑制剂, 其中最有效的就是 PMI(表 1), 其展现了对 P53-MDM2 相互作用较强的抑制效果,  $K_d = 3.36 \text{ nmol/L}$ , 而正常的 P53 片段对 MDM2 的  $K_d$  值仅  $450 \text{ nmol/L}$ 。随后, 为了增强其在体内的

**[作者简介]** 李 翔, 硕士研究生. E-mail: lixiangsmmu@163.com

**[通讯作者]** 吴秋业, 教授, 研究方向: 抗真菌、抗肿瘤药物、寡糖及其他天然产物的全合成研究. E-mail: wuqy6439@sohu.com

稳定性,利用 D-氨基酸原理设计合成了<sup>D</sup> PMI-α,<sup>D</sup> PMI-β和<sup>D</sup> PMI-γ, K<sub>d</sub> 值分别为 219、35 和 53 nmol/L,设计出的 D 型肽虽然具有比 L 型更好的稳定性,但同时也牺牲了部分的亲和强度。

表 1 PMI 以及衍生物的序列

肽	序列
P53	ETFSDLWKLLPE
PMI	TSFAEYWNLSP
<sup>D</sup> PMI-α	TN WYANLEKLLR
<sup>D</sup> PMI-β	TA WYANFEKLLR
<sup>D</sup> PMI-γ	H-DW WPLAFEALLR-amide

然而,这类肽类抑制剂虽然与靶标蛋白 MDM2

具有非常好的亲和力,但是由于缺少一定的细胞膜通透性,该类肽类抑制剂未能显现出与之靶蛋白活性相对应的细胞水平的抗增殖活性。

**1.2 ATSP 及其衍生物** Chang 等<sup>[19]</sup>报道了一种强效的 MDM2 的肽类抑制剂 ATSP,其中 ATSP-7041 的 IC<sub>50</sub> 值达到了 0.9 nmol/L(图 1),所报道的 ATSP 系列的肽(表 2)K<sub>d</sub> 值均达到了纳摩尔级别,而其作用的关键在于稳定的 α 螺旋结构。该肽类抑制剂通过类似装订的方式,在一定程度上以较小的肽段模拟了生物体内重要的 α 螺旋结构,而这在 P53-MDM2 的相互作用中是至关重要的,从而获得了与靶蛋白 MDM2 非常好的结合能力,X 衍射晶体结构也证明了实验假设。

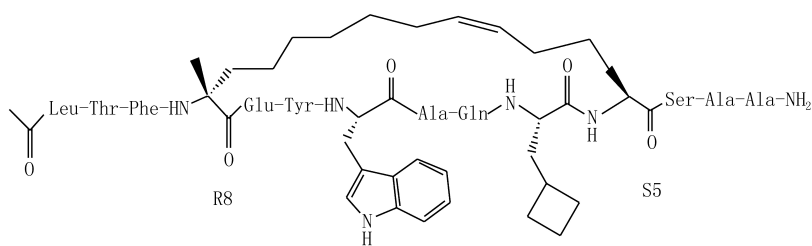


图 1 ATSP 及其衍生物的结构

表 2 ATSP 及其衍生物的序列

肽	序列
ATSP-1800	Ac-Gln-Ser-Gln-Gln-Thr-Phe-R8-Asn-Leu-Trp-Arg-Leu-Leu-S5-Gln-Asn-NH <sub>2</sub>
ATSP-3848	Ac-Leu-Thr-Phe-Glu-His-Tyr-Trp-Ala-Gln-Leu-Thr-Ser-NH <sub>2</sub>
ATSP-3900	Ac-Leu-Thr-Phe-R8-His-Tyr-Trp-Ala-Gln-Leu-S5-Ser-NH <sub>2</sub>
ATSP-4641	Ac-Leu-Thr-Phe-R8-Ala-Tyr-Trp-Ala-Gln-Leu-S5-Ser-NH <sub>2</sub>
ATSP-6935	Ac-Leu-Thr-Phe-R8-Glu-Tyr-Trp-Ala-Gln-Leu-S5-Ser-NH <sub>2</sub>
ATSP-7041	Ac-Leu-Thr-Phe-R8-Glu-Tyr-Trp-Ala-Gln-Cba-S5-Ser-Ala-Ala-NH <sub>2</sub>
ATSP-7342	Ac-Leu-Thr-Ala-R8-Glu-Tyr-Trp-Ala-Gln-Cba-S5-Ser-Ala-Ala-NH <sub>2</sub>

难能可贵的是,ATSP 类抑制剂在体外甚至体内都展现出了一定的生物活性,同时还具有良好的药动学性质,这可能与之稳定的 α 螺旋结构所产生的良好的细胞膜通透性关系密切。免疫印迹同样也证明了其对细胞的作用机制就是抑制了细胞内的 MDM2,从而激活了抑癌蛋白 P53 的作用。

**1.3 Stingin 及其衍生物** Li 等<sup>[20,21]</sup>以一种蜂毒明肽 Apamin 为模板,基于该结构全新设计合成了一系列 PMI 的后续衍生物(表 3)。蜂毒明肽作为一种 Ca<sup>2+</sup> 激活的 K<sup>+</sup> 通道阻断剂,包含了一个 N 端

的回环结构,同时其 C 端的 α 螺旋结构由 2 个二硫键所稳定(Cys1-Cys11 和 Cys3-Cys15),本身就具备了很好的细胞膜通透性。笔者选取了 P53-MDM2 相互作用界面的关键残基 Phe19、Tyr22、Trp23 和 Leu26,与 Apamin 上的螺旋区域结构相结合,全新设计了 Stingin1~5,其对靶蛋白 MDM2 的 K<sub>d</sub> 值均达到了纳摩尔级别。

表 3 Stingin 系列肽的序列

肽	序列
Apamin	CNCKAPETALCARRCQQH
Stingin 1	CNCKAPETFLCYWRCLQH
Stingin 2	CNCKAPETFLCYWRCLQ
Stingin 3	CNCKAPETFLCYWRCL
Stingin 4	CNCKAPETAFCAYWCQLH
Stingin 5	CNCKAPETAFCAYWCQL

**1.4 AA 肽类** Hu 等<sup>[22]</sup>设计合成了一组新的拟肽类 MDM2 抑制剂,即 AA 肽(图 2),与 P53 衍生肽和 MDM2 的结合能力基本相当,是由多个 N 酰化和 N 乙基化的氨基酸组成,由经过修饰的非天然氨基酸组成的 AA 肽具有一定的抗酶水解能力,从而提高了该类肽抑制剂在细胞体内的稳定性,这显

示出 AA 肽在拟肽类物质应用上的良好前景。

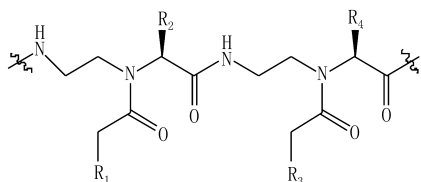


图2 AA 肽的结构

**1.5 KPY 类及其衍生物** Noguchi 等<sup>[23]</sup>利用化学排列的方法,通过筛选内部的化合物库,发现了一系列新的拟肽类的 MDM2 抑制剂(图3),其与 MDM2 的结合常数基本与 P53 相近。值得一提的是,该类拟肽抑制剂在细胞水平上表现出一定的活性,表明该拟肽类抑制剂具有一定的细胞膜通透性。从它的代表性结构中可以看出,将芳香环甲基化以及将吡啶环芳香磺酰化可能对肽类抑制剂的稳定性以及细胞膜通透性具有一定的帮助作用。

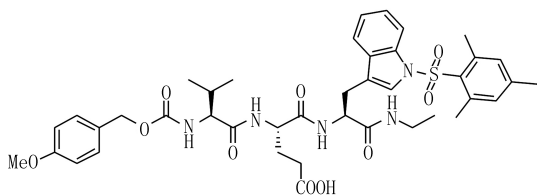


图3 KPY 类肽的代表性结构

**1.6 天然环肽类 MDM2 抑制剂** Duncan 等<sup>[24]</sup>从真菌的代谢产物中分离得到了一种 MDM2 的环肽类的抑制剂 chlorofusin,  $IC_{50} = 4.6 \mu\text{mol/L}$ ,不久 Lee 等<sup>[25]</sup>完成了对 chlorofusin 的全合成。这不仅证明了环肽在抑制 P53-MDM2 相互作用时有一定的前景,也说明了在天然产物提取领域, P53-MDM2 抑制剂的发现也是可预期的。

**1.7 其他** Sakurai 等<sup>[26]</sup>利用寡糖构象与 P53 关键残基构象的相似性,设计合成了一系列三糖的衍生物,并验证了其对 P53-MDM2 相互作用的抑制效果。从而看出,糖肽有可能在下一步的 MDM2 的抑制剂研究上成为一个重要方向。另外,Phan 等<sup>[27]</sup>利用噬菌体展示技术,以 MDM2 受体结构为基础,设计了一系列纳摩尔级别的 12 肽,即 pDI,其  $IC_{50} = 8 \text{ nmol/L}$ , pDI 序列为 LTFEHYWAQLTS。

**2 增强 P53-MDM2 界面肽类抑制剂的细胞膜通透性研究**

高效的 MDM2 的肽类和拟肽类抑制剂的结构与小分子类抑制剂相比,一般有较高的相似性,X 衍射晶体技术基本已经确证了 P53-MDM2 相互作用的关

键残基,所以肽类的 MDM2 的抑制剂与小分子相比,具有更高的亲和力。然而,正如前文所述,肽类化合物一般透膜效果不理想,很大程度上限制了蛋白-蛋白相互作用的肽类抑制剂的发展,现将增强肽类化合物细胞膜通透性的研究进展总结如下。

**2.1 D 型肽类抑制剂** 由于天然氨基酸多数为 L 型氨基酸,而由天然氨基酸组成的蛋白或者肽段一般形成的是  $\alpha$  螺旋,这样的肽段虽然亲和力很强,但多数不能透过细胞膜,且易于水解。Liu 等<sup>[28]</sup>利用左手螺旋的方法,在噬菌体展示技术的帮助下,成功找到了针对 L 型靶标的 D 型肽类构象的抑制剂,在与 MDM2 结合能力基本没有损失的情况下,大大增强了肽类抑制剂在体内的稳定性以及细胞膜的通透性。研究表明 D 型异构化的非天然肽类抑制剂具有较好的前景<sup>[29]</sup>。

**2.2  $\beta$  肽类抑制剂** 通常在想要提高肽类物质的稳定性以及细胞膜的通透性时,人们采取的重要方法就是使用非天然的氨基酸<sup>[28-31]</sup>,上述 D 型氨基酸就是非天然氨基酸的一种,而由 D 型氨基酸组成的 D 型肽类抑制剂形成的  $\alpha$  螺旋与天然  $\alpha$  螺旋较为相似。

与 D 型肽类抑制剂相比较,虽然  $\beta$  氨基酸组成的肽段的螺旋结构与天然螺旋结构有所区别,然而,在模仿疏水相互作用时, $\beta$  肽类构成的螺旋结构能够很好地模拟蛋白之间的相互作用。Harker 等<sup>[30]</sup>以及 Hintersteiner 等<sup>[31]</sup>利用  $\beta$  右手螺旋原理设计出的肽类抑制剂具有良好的细胞膜通透性,如图 4 所示; $i, i+4$  和  $i+7$  所组成的天然  $\alpha$  螺旋能够很好的被  $\beta$  肽中  $i, i+3, i+6$  所组成的螺旋结构所模拟(图 4)。

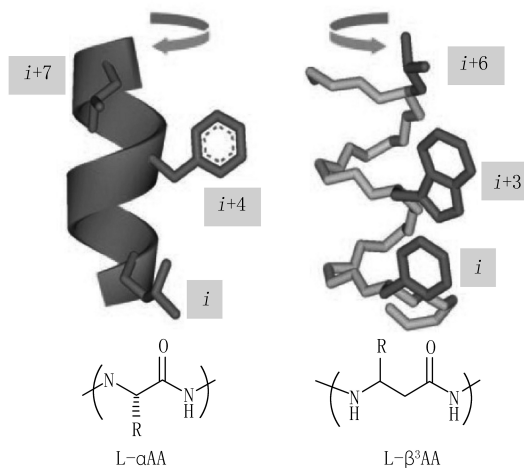


图4  $\beta$  肽类抑制剂模拟的  $\alpha$  螺旋

**2.3 蛋白转导区域的应用** 蛋白转导区域(PTD)是指有能力透过细胞膜的蛋白区域,PTD 如今已经在蛋白运输系统中占有相当重要的地位。在多数

PTD中,高精氨酸是非常重要的。Yamada等<sup>[32]</sup>利用11个Arg作为PTD,与核定位序列(NLS)以及层粘连蛋白连接到P53蛋白序列上,大大增强了P53的细胞膜通透性。

Li等<sup>[33]</sup>利用脂质体为D-PMI<sup>β</sup>的载体,以c(RGDyK)为PTD,同时将D型的肽棕榈酰化,从而达到透膜的效果,其通过RGD连接的肽类抑制剂透膜后对P53野生型的细胞株具有一定的选择性,奇怪的是,当用9个Arg作为PTD时,该抑制剂在P53野生或者缺失型细胞株上没有明显的选择性。

**2.4 肽的自身排列** 自身排列的肽的纳米结构具有折叠的二级结构,可以模拟蛋白的功能。Jeong等<sup>[34]</sup>利用α螺旋稳定的自身排列的肽的纳米结构,将P53肽段套入一段β折叠的片段中,再将该结构进行自身排列,组成的纳米结构正好可与MDM2结合,这一方法不仅增强了P53肽段的透膜性质,更大大增加了P53肽段在细胞内的稳定性。

**2.5 氨基酸之间基团的连接与距离的匹配** 为了使关键残基的作用得到最大的利用,同时增强肽类物质的稳定性以及细胞膜的通透性,常常在肽中氨基酸(主要为半胱氨酸)之间连接一段基团,使得其余关键残基的螺旋结构得到保证,从而显著增强透膜能力。

Muppidi等<sup>[35, 36]</sup>设计了一组双芳环亚基溴的结构作为半胱氨酸的刚性距离匹配的连接片段(图5),增强了肽类片段细胞膜的通透性以及稳定性。Madden等<sup>[37]</sup>利用1,3偶极光诱导环加成反应,在PDI的2个氨基酸残基之间加入含有四唑以及烷烃链的片段,使得其α螺旋结构得以稳定,从而起到透膜效果。

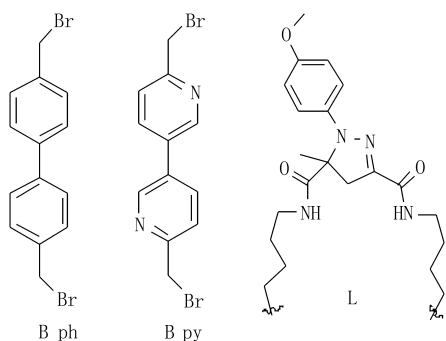


图5 代表性的连接片段结构

### 3 小结

肿瘤日益成为危害人类健康的头号杀手,寻找低毒、有效的抗肿瘤药物已迫在眉睫。肽类以及拟肽类化合物以其高度的亲和力、良好的特异性和微

弱的毒性已经越发受到研究者的关注。本综述总结国内外肽类MDM2抑制剂的研究进展,旨在为其研发工作打下基础。

### 【参考文献】

- [1] Oliner JD, Kinzler KW, Meltzer PS, et al. Amplification of a gene encoding a p53-associated protein in human sarcomas [J]. Nature, 1992, 358: 80-83.
- [2] Levine AJ. P53, the cellular gate keeper for growth and division [J]. Cell, 1997, 88(3): 323-331.
- [3] Bert V, David L, Arnold JL. Surfing the p53 network [J]. Nature, 408: 307-310.
- [4] Oliner JD, Pietenpol JA, Thiagalingam S, et al. Oncoprotein MDM2 conceals the activation domain of tumour suppressor p53 [J]. Nature, 1993, 362: 857-860.
- [5] Pickskey SM, Lane DP. The p53-mdm2 autoregulatory feedback loop: a paradigm for the regulation of growth control by p53 [J]. BioEssays, 1993, 15: 689-690.
- [6] Raymond EM, Melanie C, Tina ND, et al. Direct inhibition of the NOTCH transcription factor complex [J]. Nature, 2009, 462(7270): 182-188.
- [7] Wu X, Bayle JH, Olson D, et al. The P53-mdm-2 autoregulatory feedback loop [J]. Genes Devel, 1993, 7(7a): 1126-1132.
- [8] Almerico AM, Tutone M, Pantano L, et al. Molecular dynamics studies on Mdm2 complexes: an analysis of the inhibitor influence [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2012, 424(2): 341-347.
- [9] Meng W, Brigance RP, Chao HJ, et al. Discovery of 6-(aminomethyl)-5-(2,4-dichlorophenyl)-7-methylimidazo [1,2-a] pyrimidine-2-carboxamide as potent, selective dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) inhibitors [J]. J Med Chem, 2010, 53(15): 5620-5628.
- [10] Vassilev LT, Vu BT, Graves B, et al. In vivo activation of the P53 pathway by small-molecule antagonists of MDM2 [J]. Science, 2004, 303(5659): 844-848.
- [11] Wang B, Fang L, Zhao H, et al. MDM2 inhibitor nutlin-3a suppresses proliferation and promotes apoptosis in osteosarcoma cells [J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2012, 44(8): 685-691.
- [12] Warner WA, Sanchez R, Dawoodian A, et al. Identification of FDA-approved drugs that computationally bind to MDM2 [J]. Chem Biol Drug Des, 2012, 80(4): 631-637.
- [13] Zhuang C, Miao Z, Zhu L, et al. Synthesis and biological evaluation of thio-benzodiazepines as novel small molecule inhibitors of the P53-MDM2 protein-protein interaction [J]. Eur J Med Chem, 2011, 46(11): 5654-5661.
- [14] Grasberger BL, Lu T, Schubert C, et al. Discovery and co-crystalstructure of benzodiazepinedione MDM2 antagonists that activate P53 in cells. J Med Chem, 2005, 48(4): 909-912.

- over CLOVIS-2 (clopidogrel and response variability investigation study 2) [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2011, 4(4):392-402.
- [30] Wallentin L, James S, Storey RF, *et al*. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial [J]. *Lancet*, 2010, 376(9749):1320-1328.
- [31] Mega JL, Close SL, Wiviott SD, *et al*. Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel: relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes [J]. *Circulation*, 2009, 119(9):2553-2560.
- [32] Erlinge D, James S, Duvvuru S, *et al*. Clopidogrel metaboliser status based on point-of-care CYP2C19 genetic testing in patients with coronary artery disease [J]. *Thromb Haemost*, 2014, 111(5):943-950.
- [收稿日期] 2014-05-16 [修回日期] 2015-01-20  
[本文编辑] 李睿旻
- 
- (上接第 497 页)
- [15] Mohammad RM, Wu J, Azmi AS, *et al*. An MDM2 antagonist (MI-319) restores p53 functions and increases the life span of orally treated follicular lymphoma bearing animals [J]. *Mol Cancer*, 2009, 8: 115.
- [16] Andrea GC. Protein-protein interfaces: mimics and inhibitors [J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2001, 5:654-659.
- [17] Arkin MR and Wells JA. Small-molecule inhibitors of protein-protein interactions: progressing towards the dream [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2004, 3(4): 301-317.
- [18] Pazgier M, Liu M, Zou G, *et al*. Structural basis for high-affinity peptide inhibition of p53 interactions with MDM2 and MDMX [J]. *Proc Natl Acad Sci (USA)*, 2009, 106(12): 4665-4670.
- [19] Chang YS, Graves B, Guerlavais V, *et al*. Stapled alpha-helical peptide drug development: a potent dual inhibitor of MDM2 and MDMX for p53-dependent cancer therapy [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(36): E3445-E3454.
- [20] Li C, Pazgier M, Liu M, *et al*. Apamin as a template for structure-based rational design of potent peptide activators of p53 [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2009, 48(46): 8712-8715.
- [21] Li C, Zhan C, Zhao L, *et al*. Functional consequences of retro-inverso isomerization of a miniature protein inhibitor of the p53-MDM2 interaction [J]. *Bioorg Med Chem*, 2013, 21(14): 4045-4050.
- [22] Hu Y, Li X, Sebti SM, *et al*. Design and synthesis of peptides: a new class of peptide mimics [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, 21(5): 1469-1471.
- [23] Noguchi T, Oishi S, Honda K, *et al*. Affinity-based screening of MDM2/MDMX-p53 interaction inhibitors by chemical array: identification of novel peptidic inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2013, 23(13): 3802-3805.
- [24] Duncan SJ, Gruschow S, Williams DH, *et al*. Isolation and structure elucidation of chlorofusin, a novel P53-MDM2 antagonist from a *Fusarium sp* [J]. *J Am Chem Soc*, 2001, 123: 554-560.
- [25] Lee SY and Boger DL. Synthesis of the chlorofusin cyclic peptide [J]. *Tetrahedron*, 2009, 65(16): 3281-3284.
- [26] Sakurai K and Kahne D. Design and synthesis of functionalized trisaccharides as P53-peptide mimics [J]. *Tetrahedron Lett*, 2010, 51(29): 3724-3727.
- [27] Phan J, Li Z, Kasprzak A, *et al*. Structure-based design of high affinity peptides inhibiting the interaction of p53 with MDM2 and MDMX [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(3): 2174-2183.
- [28] Liu M, Pazgier M, Li C, *et al*. A left-handed solution to peptide inhibition of the P53-MDM2 interaction [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2010, 49(21): 3649-3652.
- [29] Li C, Pazgier M, Li J, *et al*. Limitations of peptide retro-inverso isomerization in molecular mimicry [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(25): 19572-19581.
- [30] Harker EA and Schepartz A. Cell-permeable beta-peptide inhibitors of p53/hDM2 complexation [J]. *Chembiochem*, 2009, 10(6): 990-993.
- [31] Hintersteiner M, Kimmerlin T, Garavel G, *et al*. A highly potent and cellularly active beta-peptidic inhibitor of the p53/hDM2 interaction [J]. *Chembiochem*, 2009, 10(6): 994-998.
- [32] Yamada S, Kanno H and Kawahara N. Trans-membrane peptide therapy for malignant glioma by use of a peptide derived from the MDM2 binding site of p53 [J]. *J Neurooncol*, 2012, 109(1): 7-14.
- [33] Li C, Shen J, Wei X, *et al*. Targeted delivery of a novel palmitylated D-peptide for antiglioblastoma molecular therapy [J]. *J Drug Target*, 2012, 20(3): 264-271.
- [34] Jeong WJ, Lee MS and Lim YB. Helix stabilized, thermo-stable, and protease-resistant self-assembled peptide nanostructures as potential inhibitors of protein-protein interactions [J]. *Biomacromolecules*, 2013, 14(8): 2684-2689.
- [35] Muppidi A, Wang Z, Li X, *et al*. Achieving cell penetration with distance-matching cysteine cross-linkers: a facile route to cell-permeable peptide dual inhibitors of Mdm2/MDMX [J]. *Chem Commun (Camb)*, 2011, 47(33): 9396-9398.
- [36] Muppidi A, Li X, Chen J, *et al*. Conjugation of spermine enhances cellular uptake of the stapled peptide-based inhibitors of p53-Mdm2 interaction [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, 21(24): 7412-7415.
- [37] Madden MM, Muppidi A, Li Z, *et al*. Synthesis of cell-permeable stapled peptide dual inhibitors of the p53-Mdm2/MDMX interactions via photoinduced cycloaddition [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, 21(5): 1472-1476.
- [收稿日期] 2013-11-25 [修回日期] 2014-03-31  
[本文编辑] 李睿旻