



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.02.02
文章编号: 2095-1264(2025)02-0152-09

抗实体瘤小分子靶向药物 基础研究与临床实践专栏

MDMX: 结构、功能、调控及其抑制剂的研究进展[★]

刘书琪, 王洪波^{*}

(烟台大学 药学院, 山东 烟台, 264005)

摘要: 鼠双微体 X(MDMX) 是一种致癌蛋白, 在多种恶性肿瘤中异常高表达, 且其过表达与患者不良预后密切相关。深入解析 MDMX 的功能机制及调控网络, 对于开发以 MDMX 为潜在靶标的新型抗肿瘤药物具有重要意义。由于 MDMX 结构的特殊性, 当前靶向 MDMX 的药物研发面临着特异性欠佳、活性不足等诸多挑战, 突破这些瓶颈已成为该领域的研究重点和难点。近年来, 以蛋白降解靶向嵌合体(PROTAC)为代表的新兴技术在该领域展现出独特优势并已取得初步进展。本综述系统总结了 MDMX 蛋白的结构特征、生物学功能、调控网络及其靶向抑制剂的最新研究进展, 以为相关疾病的机制研究和治疗策略优化提供参考。

关键词: MDMX; 结构; 生物学功能; 调控; 转录调控; 肿瘤治疗; 抑制剂

中图分类号: R730.2 **文献标识码:** A

MDMX: advances in structure, function, regulation and its inhibitors[★]

LIU Shuqi, WANG Hongbo^{*}

(School of Pharmacy, Yantai University, Yantai, 264005, Shandong, China)

Abstract: Murine double minute X (MDMX) is an oncogenic protein which is aberrantly overexpressed in multiple malignant tumors, and its overexpression is closely associated with poor patient prognosis. In-depth elucidation of its functional mechanisms and regulatory networks holds significant importance for developing novel anticancer drugs targeting MDMX as a druggable vulnerability. However, due to the unique structural characteristics of MDMX, the development of MDMX inhibitors currently faces many challenges, such as poor specificity and insufficient activity. Overcoming these bottlenecks has become a critical research focus and challenge in this field. In recent years, emerging technologies represented by proteolysis-targeting chimeras (PROTAC) have demonstrated unique advantages and achieved preliminary progress in this area. This review systematically summarizes the research progress of the structural characteristics, biological functions, regulatory networks and targeting inhibitors of MDMX, aiming to provide valuable insights for mechanistic research and therapeutic strategy optimization in related diseases.

Keywords: MDMX; Structure; Biological function; Regulation; Transcriptional regulation; Cancer treatment; Inhibitor

0 前言

鼠双微体 X(murine double minute X, MDMX), 亦被称作 HDM4 或 HDMX, 是一种与肿瘤发生密切相关的原癌蛋白^[1]。MDMX 在多种恶性肿瘤中高表达, 可干扰多种关键蛋白功能, 诱导和促进恶性肿

瘤的发生与发展, 与患者的不良预后密切相关^[2-3]。研究显示, MDMX 自身并不具备其同源蛋白鼠双微体 2(murine double minute 2, MDM2) 的 E3 泛素连接酶活性, 但可通过直接结合 p53 抑制其转录活性, 并能通过与 MDM2 形成复合物从而增强 MDM2 对 p53 的降解效率^[4]。在 p53 缺失细胞中, MDMX 通过调

[★]基金项目: 国家自然科学基金项目(82273969、82473967)。

作者简介: 刘书琪, 女, 博士研究生, 研究方向为肿瘤药理学。

^{*}通信作者: 王洪波, 男, 博士, 教授, 研究方向为肿瘤药理学。

控 E2F 家族成员和 p73 的功能在肿瘤细胞周期调控中发挥重要作用,且化学干预 MDMX 能抑制肿瘤细胞的复制叉进程^[5]。此外,MDMX 还参与多种非肿瘤性疾病的发生和进展,如 MDMX 高表达可诱发肥胖及炎症反应^[6-7]。综上,抑制细胞内 MDMX 的功能可有效阻断或延缓相关疾病的进展,因此 MDMX 是一个潜在的药物靶点。本文将对 MDMX 的结构特征、生物学功能、分子调控机制及其抑制剂的研究进行归纳与总结。

1 MDMX 的结构

MDMX 位于染色体 1q32.1 区域,包含 11 个外显子,编码 490 个氨基酸^[2]。MDMX 包含 4 个保守性区域(图 1):(1)p53 结合结构域(p53 binding domain),

位于 N 末端,表面由关键疏水残基 Phe19、Trp23、Leu26 构成三维疏水簇,可特异性结合并掩蔽 p53 的 N 末端反式激活结构域(transactivation domain, TAD),从而抑制 p53 介导的转录活性^[9]。(2)锌指结构域(zinc finger domain),在 p53 突变的细胞中,可通过促进基因组稳定抑制肿瘤的进展^[10]。(3)环指(really interesting new gene, RING)结构域,位于 C 末端,与 MDM2 的 RING 结构域具有高度的序列相似性,可介导 MDMX-MDM2 异源或同源二聚体的形成。(4)酸性结构域(acidic domain, AD),位于中央区域,具有相对较低的保守性,能够与 MDMX 自身的 N 末端结合,引起 MDMX 的自身抑制,并阻碍 MDMX-p53 相互作用,进而调控 p53 的 DNA 结合和转录活性^[4, 8]。

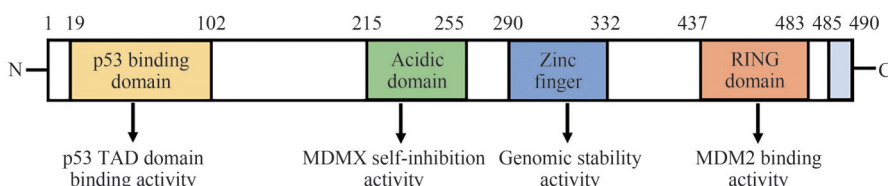


图 1 MDMX 主要结构域的线性示意图

Fig. 1 Linear schematic of the main domain in MDMX (Created with BioGDP. com)

2 MDMX 的功能

MDMX 与细胞内多种蛋白相互作用,在多种疾病的发生与进展中发挥重要作用。作为细胞内最重要的 p53 负调控因子之一,MDMX 可直接占据并结合 p53 的 TAD 结构域^[9],阻断该结构域与其共转录激活因子(如 p300/CBP)的结合,抑制 p53 的转录活性,从而阻止 p53 介导的细胞周期调控、DNA 复制、细胞凋亡等生物学过程^[11]。MDMX 还可与 p53 的 DNA 结合域(DNA binding domain, DBD)形成二次相互作用,进一步稳定 MDMX-p53 复合物^[12]。另一方面,在人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)阴性细胞内,MDMX 与 MDM2 形成异二聚体增强 MDM2 对 p53 的泛素化降解^[13];在 HPV 感染的宫颈癌细胞中,MDMX 可与 E3 泛素连接酶 E6AP 直接结合并增强后者介导的 p53 泛素依赖性降解^[14]。MDMX 的 C 末端 RING 结构域可与视网膜母细胞瘤蛋白(retinoblastoma protein, RB)的 C 末端口袋结合,增强 MDM2 与 RB 相互作用,进一步促进 MDM2 介导的 RB 降解,从而发挥其致癌活性^[15]。MDMX 可直接结合 SMAD 蛋白家族并抑制其转录活性,还可

通过减少 SMAD 与共激活因子 p300 的结合,进一步抑制 SMAD 介导的转录。这一机制削弱了转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)对敏感细胞的增殖抑制作用,进而促进肿瘤的发生与发展^[16-17]。此外,MDMX 可抑制酪蛋白激酶 1 α (casein kinase 1 α , CK1 α)活性,进而激活 CK1 α 调控的 Wnt/ β -Catenin 信号通路,促进白血病干细胞的异常增殖^[3, 18]。

MDMX 除参与肿瘤性疾病外,还与多种非肿瘤性疾病的进展有关^[2]。例如,MDMX 在其 Ser367 位点发生高磷酸化修饰后,通过触发自身泛素化降解促进小鼠缺血性脑卒中病理进程^[19];过表达的 MDMX 可通过与 p53 相互作用来调节细胞的应激反应,促使小鼠脂肪异常积累,进而引发脂肪组织重塑和肥胖^[20]。MDMX 的过表达会促进骨关节炎(osteoarthritis, OA)或类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)患者的滑膜细胞增殖从而引发炎症反应^[7];MDMX 的条件性敲除可通过促进神经元存活与轴突再生,增强中枢神经系统(central nervous system, CNS)损伤后的组织修复和功能恢复^[21]。

3 MDMX 的调控

细胞内 MDMX 的表达调控主要发生在基因转录、蛋白质翻译及翻译后修饰三个层面。在转录水平,MDMX 的表达受 c-Ets1 和 Elk-1 等转录因子^[22]、核异质结合蛋白 A2/B1 (heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A2/B1, hnRNP A2/B1)^[23] 及 G 四链体^[24] 的调控,且因剪接形式的不同存在 MDMX-S、MDMX-A/G 等多种转录本^[25-26]。在翻译水平,MDMX 的表达受到 miR-34a、miR-661、circ9119 等多种 miRNA、circRNA 微小分子的调控^[27]。在翻译后修饰层面,MDMX 的稳定性和功能受磷酸化和泛素化等修饰动态调控。DNA 损伤时,ATM/ATR 或 CK1 α 激酶通过磷酸化 MDMX,促使其与 p53 解离并启动 E3 泛素连接酶 MDM2 或 Peli1 等介导的泛素化修饰^[18, 28]。此外,ADP-核糖基化因子(ADP-ribosylation factor, ARF)蛋白或 FAM193A 蛋白可促进 MDMX-MDM2 异二聚体的形成及稳定,间接增强 MDMX 的泛素化降解^[29](图 2)。

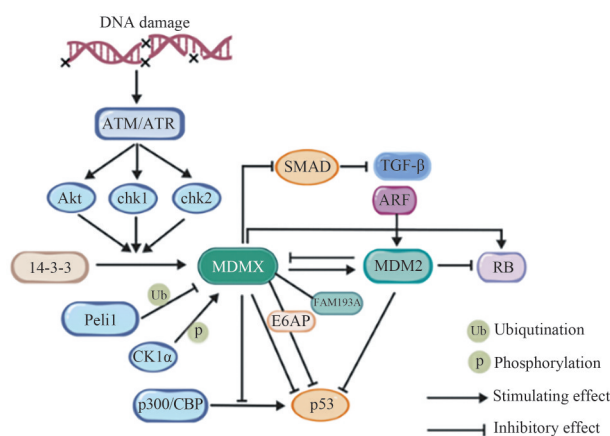


图 2 MDMX 的蛋白交互模式图

Fig. 2 The protein interaction schematic of MDMX (Created with BioGDP. com)

4 MDMX 的抑制剂

基于 MDM2 和 MDMX 在促进恶性肿瘤发生发展中的重要作用,已有多数针对 MDM2 和 MDMX 的抑制剂进入不同的研究阶段,其中多个 MDM2 小分子抑制剂已进入临床研究阶段^[30]。MDMX 小分子抑制剂的结合模式虽与 MDM2 相似,但 MDMX 的 Leu26 亚口袋结构较 MDM2 更窄、更浅,导致其与小分子的结合亲和力显著降低^[31](图 3)。这一结构特

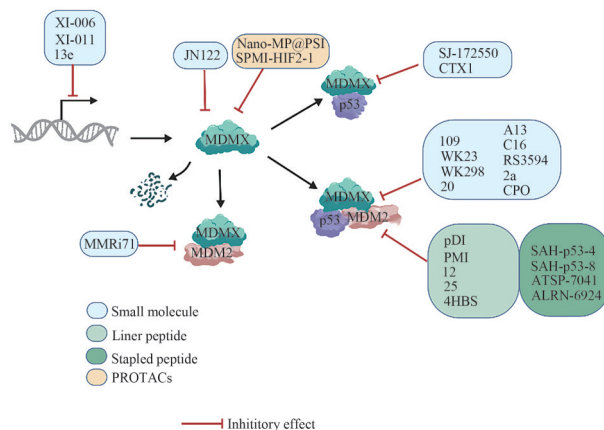


图 3 MDMX 抑制剂的作用模式

Fig. 3 The mode of action of MDMX inhibitors (Created with BioGDP. com)

征差异不仅增加了抑制剂设计的难度,也导致 MDMX 靶向小分子药物的研发进展相对缓慢。但已有研究显示,MDMX 抑制剂类抗肿瘤药物可能比 MDM2 抑制剂的毒性更低,预期患者用药安全性更高^[32]。

4.1 小分子抑制剂

4.1.1 靶向 MDMX 转录的小分子抑制剂 鉴于肿瘤细胞内 MDMX 的异常转录激活是其高表达的主要机制,本研究团队前期构建了针对 MDMX 转录活性调控的小分子抑制剂筛选体系,从中鉴定出特异性抑制 MDMX 转录的小分子化合物 XI-006 (NSC207895) 和 XI-011 (NSC146109);进一步研究表明,这两种化合物可通过抑制 MDMX 的转录,激活细胞内 p53 功能并诱导细胞凋亡^[33-34]。此外,后续研究进一步揭示了 XI-011 的作用机制:其通过结合 hnRNP A2/B1,阻断该蛋白与 MDMX 基因启动子及 3'UTR/5'UTR 区域的相互作用,从而抑制 MDMX 转录^[23]。联合用药实验证实,XI-011 与顺铂或阿帕替尼联用可协同增强后者的抗肿瘤活性^[14, 23]。近期,本研究团队基于 XI-011 设计并合成了一系列衍生物,其中化合物 13e 在体外实验中显示出显著的 MDMX 表达抑制与 p53 水平上调作用,但其转录抑制效能及机制验证尚在深入研究中^[35]。

4.1.2 靶向蛋白-蛋白相互作用的 MDMX 抑制剂 SJ-172550 是首个被公开报道的靶向 MDMX-p53 相互作用的小分子抑制剂,其发现基于一种使用特殊荧光基团的荧光偏振 (fluorescence polarization, FP) 光谱分析方法进行的筛选与验证。该化合物对 MDMX 表现出微摩尔级结合亲和力 ($EC_{50}=0.36 \mu M$),其作用机制为特异性占据 MDMX 的 p53 结合口袋,阻断 MDMX

与 p53 的相互作用,从而激活野生型 p53 的功能^[36]。化合物 CTX1 可直接与 MDMX 特异性结合,其 K_d 值可达到 450 nM,对 MDMX 具有突出选择优势,从而阻碍其形成 MDMX-p53 复合物^[37-38]。然而,MDMX 和 MDM2 的氨基酸序列具有高度相似性,且两者与 p53 的结合口袋亦存在相似之处,因而 MDMX 的小分子抑制剂可显示出一定的 MDM2 调节活性。现有研究发现,双重抑制 MDMX 和 MDM2 能更显著激活 p53 并增强抗肿瘤活性^[39],阻断 MDMX/MDM2 与 p53 之间的相互作用可能是更有效的治疗策略^[40]。继化合物 109、WK23、WK298 等 MDMX/MDM2 双重抑制剂被开发之后^[11, 41],研究人员还发现 Compound 20^[42]、A13^[13]、C16^[43]均显示出微摩尔级的 MDMX/MDM2 双

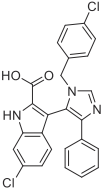
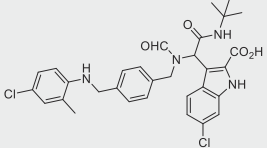
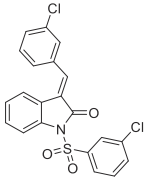
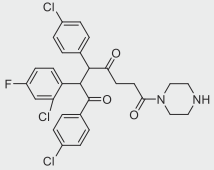
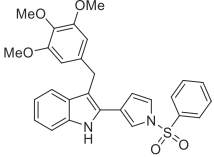
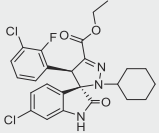
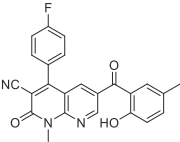
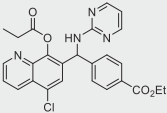
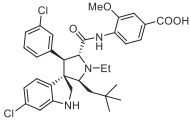
重抑制作用。随后纳摩尔级抑制能力的双重抑制剂 RS3594^[44]、2a^[45]被相继报道。近期研究发现,小分子配体 CPO 具有较强的抑制 MDMX/MDM2 的潜力,并且展现出良好的成药性和药代动力学特性^[46]。

另外,化合物 MMRi71 可靶向 MDMX-MDM2 异二聚体的 E3 连接酶,诱导 MDMX 的降解,提高野生型 p53 水平并显著抑制白血病细胞的增殖^[47]。此外,还有一些小分子抑制剂可直接作用于 MDMX,调控并影响其表达水平及稳定性。化合物 JN122 能够与 MDM2 和 MDMX 相互结合,引起 MDMX 的降解并激活 p53^[48]。这些化合物通过不同的机制调节 MDMX 本身的表达及稳定性,激活 p53 通路,抑制肿瘤细胞增殖(表1)。

表 1 小分子 MDMX 抑制剂
Tab. 1 Small molecule inhibitors of MDMX

名称	靶点	结构	结合强度/抑制浓度		应用
			MDMX	MDM2	
XI-006 (NSC207895)	MDMX 启动子		/	/	乳腺癌
XI-011 (NSC146109)	MDMX 启动子		/	/	乳腺癌 头颈癌 宫颈癌 胃癌
13e	MDMX 启动子		/	/	胶质母 细胞瘤
SJ-172550	MDMX		FP EC ₅₀ (2.3±0.3) μM	/	视网膜母 细胞瘤
CTX1	MDMX		SPR K _d 450 nM	/	/
109	MDMX/MDM2		K _d (0.027±0.004) μM	K _d (0.006±0.001) μM	HCT116、KAO、H164a

续表 1

名称	靶点	结构	结合强度/抑制浓度		应用
			MDMX	MDM2	
WK23	MDMX/MDM2		(44.5±1.9)μM	(1.71±1.10) μM	/
Compound 20	MDMX/MDM2		(3.73±0.30)μM	(0.47±0.04)μM	/
A13	MDMX/MDM2		(7.24±0.78)μM	(0.030±0.007)μM	HCT116、A549、MCF7
C16	MDMX/MDM2		K _i (2.45±0.71)μM	K _i (0.23±0.08)μM	HCT116、SJSA-1、MCF-7、SH-SY5Y
RS3594	MDMX/MDM2		ELISA(18.3±2.1)nM	ELISA(10.6±1.5)nM	多形性胶质母细胞瘤
2a	MDMX/MDM2		(14.8±5.2)nM	(18.5±2.1)nM	SJSA-1
CPO	MDMX/MDM2		/	/	/
MMRi71	MDMX/MDM2-RING-RING		/	/	白血病、淋巴瘤细胞
JN122	MDMX		/	/	/

4.2 肽类抑制剂

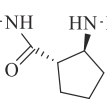
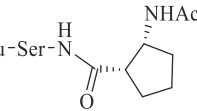
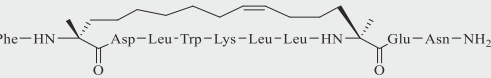
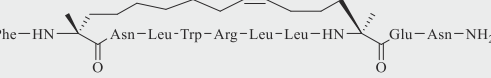
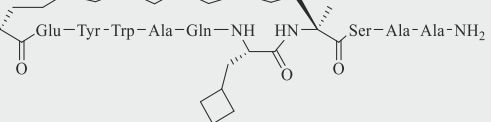
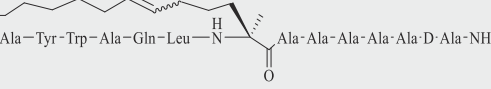
MDMX 肽类抑制剂通过模拟 p53 的 α 螺旋结构,特异性靶向 MDMX 的 N 端 p53 结合口袋,凭借高结合亲和力有效阻断 MDMX-p53 相互作用^[9],成为 MDMX 抑制剂研发的热点方向。

4.2.1 线性肽 线性肽由氨基酸通过肽键线性连接,因无固定构象而具有较高的构象自由度,可通过构象调整与 MDMX 的结合口袋形成良性互补。基于 PMI^[49]结构设计的 12 号、25 号多肽^[50]展现出纳摩尔级的抑制活性,可显著增强 p53 转录活性并诱

导细胞发生凋亡(抑制活性数据见表2)。进一步优化得到的PMI-M3及其衍生肽M3-2K显示出与MDMX/MDM2皮摩尔级的结合亲和力,并在体内外实验中展现出抑制胶质母细胞瘤生长的作用^[51]。此外,4HBS等线性肽也表现出对MDMX/MDM2纳摩

尔级的双重抑制活性^[52]。线性肽与MDMX结合时,其构象动态变化导致结合稳定性降低,从而削弱了其结合亲和力。此外,线性肽末端的氨基酸易被蛋白酶水解,导致其代谢稳定性较差^[53]。

表2 肽类MDMX抑制剂
Tab. 2 Peptide inhibitors of MDMX

类别	名称	序列	结合强度/抑制浓度	
			MDMX	MDM2
线性肽	pDI	H ₂ N-Leu-Thr-Phe-Glu-His-Tyr-Trp-Ala-Gln-Leu-Thr-Ser-OH	ELISA IC ₅₀ 550 nM	ELISA IC ₅₀ 44 nM
	PMI	H ₂ N-Thr-Ser-Phe-Ala-Glu-Tyr-Trp-Asn-Leu-Leu-Ser-Pro-OH	ELISA IC ₅₀ 40 nM	ELISA IC ₅₀ 20 nM
	12号	HOOC—Thr-Ser-Phe-Ala-Glu-Tyr-Trp-Ala-Leu-Leu-NH 	FP K _i (20.0±2.4)nM	FP K _i (6.0±0.7)nM
	25号	HOOC—Thr-Ser-Phe-Ala-Glu-Tyr-Trp-Ala-Leu-Leu-Ser-N 	FPK _i (1.2±0.1)nM	FPK _i (1.5±0.5)nM
	4HBS	 X-Gln-Glu-Gly*-Phe-Ser-Asp-Leu-Trp-Lys-Leu-Leu-Ser-Gly-Trp	/	/
环肽和 订书肽	SAH-p53-4	Ac-Leu-Ser-Gln-Glu-Thr-Phe-HN  Glu-Asn-NH ₂	FP K _d (12.9±1.7)nM	FP K _d (12.0±1.7)nM
	SAH-p53-8	Ac-Gln-Ser-Gln-Gln-Thr-Phe-HN  Glu-Asn-NH ₂	FP IC ₅₀ (229±57)nM	FP IC ₅₀ (216±48)nM
	ATSP-7041	Ac-Leu-Thr-Phe-HN  Ser-Ala-Ala-NH ₂	FP K _i 6.8 nM	FP K _i 0.9 nM
	ALRN-6924	Ac-Leu-Thr-Phe-HN  Ala-Ala-Ala-Ala-Ala-D-Ala-NH ₂	FP IC ₅₀ (24.7±17.0)nM	FP IC ₅₀ (7.7±3.0)nM
PROTACs 制剂	Nano-MP@PSI	/	EC ₅₀ (154±11)nM	/
	SPMI-HIF2-1	Ac-TSFR ₈ EYWALLS ₅ -PEG-LA-Hyp-Y-HIc-P-NH ₂	K _i 0.53 μM	K _i 0.35μM

4.2.2 环肽和订书肽 环肽因其刚性结构特性,显著提高了分子稳定性,同时减少了与靶标结合时的构象调整需求,从而增强了结合能。订书肽具有稳定的α螺旋或β折叠结构,可兼具环肽的刚性和线性肽的序列多样性^[54]。这两类多肽在稳定性、与MDMX的结合亲和力、靶标选择性、细胞渗透性以

及抗蛋白酶降解能力等方面均表现出显著优势^[55]。通过碳氢订书肽策略合成的α-螺旋肽段SAH-p53-4和SAH-p53-8,与MDMX和MDM2的结合K_d值均达到纳摩尔级别^[56]。基于pDI结构设计的α螺旋订书肽ATSP-7041展现出高结合亲和力和良好的体内外活性^[57-58]。基于p53 N末端结构域设计的ALRN-

6924 能够同时阻断 MDM2 和 MDMX 与 p53 的结合,解除 p53 的功能抑制,进而激活 p53 依赖性肿瘤细胞凋亡及细胞周期阻滞通路^[59]。ALRN-6924 是研究进展最快的双靶向肽类抑制剂,目前已进入 II 期临床试验阶段,并在多项临床试验中展现出积极的效果。另外,全碳氢化合物交叉链接的氮杂-固定肽 aSPDI-411 对 MDM2、MDMX 具有较高的结合亲和力,并且表现出显著的抗肿瘤活性^[60]。

4.3 靶向 MDMX 的蛋白降解靶向嵌合体 (proteolysis-targeting chimera, PROTAC)

研究人员开发的 Nano-MP@PSI 是一种创新性的靶向 MDMX 的 PROTAC 分子,该分子通过整合肽化学与纳米工程技术,成功实现了对 MDMX 的特异性泛素化降解。这种肽类 PROTAC 能有效恢复 p53 和 p73 的抑癌功能,并在体内外实验中均表现出显著的抗肿瘤活性^[11, 61]。基于线性肽 PMI 设计的 SP-PROTACs (如 SPMI-HIF2-1) 不仅保留了与 MDM2 和 MDMX 的高亲和力,还提高了螺旋含量、蛋白水解稳定性、细胞穿透性和药代动力学特性^[54]。

5 总结与展望

MDMX 作为药物开发的潜在靶标,其致癌机制的深入解析对推动新型抗癌药物的研发进程具有重要意义。现阶段 MDMX 抑制剂的研究仍面临多重挑战,其中单一靶向 MDMX 的抑制剂存在特异性不足的问题,双靶向 MDMX/MDM2 的抑制剂需要精确调控抑制平衡,以避免过度抑制带来的副作用。解决这些核心问题将成为未来 MDMX 抑制剂研发的重点突破方向。另外,基于肽类的 MDMX PROTACs 的开发也取得了重要突破,有效克服了小分子配体缺乏的局限性,这类新型 PROTACs 可直接靶向降解 MDMX,为 MDMX 抑制剂的研发开辟了新途径。研究人员通过前药设计、纳米递送系统构建、主动靶向修饰、配体优化等多种技术手段,显著改善了药物水溶性、细胞渗透性,同时降低了脱靶效应^[62],为 MDMX PROTACs 的临床转化奠定了重要基础。在药物发现领域,计算机辅助药物设计 (computer-aided drug design, CADD) 与人工智能 (artificial intelligence, AI) 技术的融合正展现出变革潜力,有望在老药新用、新化合物发现、成药性优化及耐药性克服等方面有效解决 MDMX 抑制剂研究中的诸多挑战。

参考文献

- [1] LIU Y Q, SU Z Y, TAVANA O, et al. Understanding the complexity of p53 in a new era of tumor suppression [J]. Cancer Cell, 2024, 42(6): 946–967. DOI:10.1016/j.ccell.2024.04.009.
- [2] LIN W, YAN Y X, HUANG Q L, et al. MDMX in cancer: a partner of p53 and a p53-independent Effector [J]. Biologics, 2024, 18: 61–78. DOI:10.2147/BTT.S436629.
- [3] UEDA K, KUMARI R, SCHWENGER E, et al. MDMX acts as a pervasive preleukemic-to-acute myeloid leukemia transition mechanism [J]. Cancer Cell, 2021, 39(4): 529–547. e7. DOI:10.1016/j.ccell.2021.02.006.
- [4] FENTON M, BORCHERDS W, CHEN L H, et al. The MDMX acidic domain uses allovalency to bind both p53 and MDMX [J]. J Mol Biol, 2022, 434(22): 167844. DOI: 10.1016/j.jmb.2022.167844.
- [5] KLEIN A M, BIDERMAN L, TONG D, et al. MDM2, MDMX, and p73 regulate cell-cycle progression in the absence of wild-type p53 [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2021, 118(44): e2102420118. DOI:10.1073/pnas.2102420118.
- [6] EL-DAHR S, HILLIARD S, SAIFUDEEN Z. Regulation of kidney development by the Mdm2/Mdm4-p53 axis [J]. J Mol Cell Biol, 2017, 9(1): 26–33. DOI:10.1093/jmcb/mjx005.
- [7] XU N W, WANG Y J, LI D W, et al. MDM4 overexpression contributes to synovocyte proliferation in patients with rheumatoid arthritis [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 401(3): 417–421. DOI:10.1016/j.bbrc.2010.09.069.
- [8] SONG Q Y, LIU X Q, RAINEY J K. The MDMX acidic domain competes with the p53 transactivation domain for MDM2 N-terminal domain binding [J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res, 2022, 1869(10): 119319. DOI: 10.1016/j.bbmr.2022.119319.
- [9] CHENG X Y, CHEN R, ZHOU T, et al. Leveraging the multivalent p53 peptide-MdmX interaction to guide the improvement of small molecule inhibitors [J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 1087. DOI:10.1038/s41467-022-28721-x.
- [10] MATIJASEVIC Z, KRZYWICKA-RACKA A, SLUDER G, et al. The Zn-finger domain of MdmX suppresses cancer progression by promoting genome stability in p53-mutant cells [J]. Oncogenesis, 2016, 5(10): e262. DOI:10.1038/onc.2016.62.
- [11] AGUILAR A, WANG S M. Therapeutic strategies to activate p53 [J]. Pharmaceuticals (Basel), 2022, 16(1): 24. DOI: 10.3390/ph16010024.
- [12] WEI X, WU S F, SONG T J, et al. Secondary interaction between MDMX and p53 core domain inhibits p53 DNA binding [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2016, 113(19): E2558–E2563. DOI:10.1073/pnas.1603838113.
- [13] WANG Y L, JI B, CHENG Z S, et al. Synthesis and biological evaluation of novel synthetic indolone derivatives as anti-tumor agents targeting p53-MDM2 and p53-MDMX [J]. Molecules, 2022, 27(12): 3721. DOI:10.3390/molecules27123721.
- [14] ZHANG J W, YU G H, YANG Y T, et al. A small-molecule inhibitor of MDMX suppresses cervical cancer cells via the inhibition of E6-E6AP-p53 axis [J]. Pharmacol Res, 2022, 177: 106128. DOI:10.1016/j.phrs.2022.106128.
- [15] ZHANG H, HU L, QIU W, et al. MDMX exerts its oncogenic activity via suppression of retinoblastoma protein [J]. Oncogene, 2015, 34(44): 5560–5569. DOI:10.1038/nc.2015.11.
- [16] TOSIOS K I, KALOGIROU E M, KOUTLAS I G. Association

- p>of MDM2 overexpression in ameloblastomas with
- MDM2*
- amplification and BRAF
- ^{V600E}
- expression [J].
- Int J Mol Sci*
- , 2024, 25(4): 2238. DOI:10.3390/ijms25042238.
- [17] KADAKIA M, BROWN T L, MCGORRY M M, et al. MdmX inhibits smad transactivation [J]. *Oncogene*, 2002, 21(57): 8776–8785. DOI:10.1038/sj.onc.1205993.
 - [18] HUANG Q L, CHEN L H, SCHONBRUNN E, et al. MDMX inhibits casein kinase 1 α activity and stimulates Wnt signaling [J]. *EMBO J*, 2020, 39(14): e104410. DOI: 10.15252/embj.2020104410.
 - [19] YAN H M, SASAKI T, KANKI H, et al. MDMX elevation by a novel Mdmx–p53 interaction inhibitor mitigates neuronal damage after ischemic stroke [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 21110. DOI:10.1038/s41598-022-25427-4.
 - [20] KON N, WANG D L, LI T Y, et al. Inhibition of Mdmx (Mdm4) *in vivo* induces anti-obesity effects [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(7): 7282–7297. DOI:10.18632/oncotarget.23837.
 - [21] JOSHI Y, SÓRIA M G, QUADRATO G, et al. The MDM4/MDM2–p53–IGF1 axis controls axonal regeneration, sprouting and functional recovery after CNS injury [J]. *Brain*, 2015, 138(Pt 7): 1843–1862. DOI:10.1093/brain/awv125.
 - [22] HU S K, WANG M X, JI A L, et al. Mutant p53 and ELK1 co-drive FRA-1 expression to induce metastasis in breast cancer [J]. *FEBS Lett*, 2023, 597(24): 3087–3101. DOI: 10.1002/1873-3468.14774.
 - [23] HU L, LIU S Q, YAO H Y, et al. Identification of a novel heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A2B1 (hnRNP A2B1) ligand that disrupts HnRNP A2B1/nucleic acid interactions to inhibit the MDMX–p53 axis in gastric cancer [J]. *Pharmacol Res*, 2023, 189: 106696. DOI:10.1016/j.phrs.2023.106696.
 - [24] FENG Y X, XUAN X, HU Y M, et al. Targeting G-rich sequence to regulate the transcription of murine double minute (MDM) genes in triple-negative breast cancers [J]. *Eur J Med Chem*, 2024, 267: 116156. DOI: 10.1016/j.ejmech. 2024. 116156.
 - [25] LENOS K, GRAWENDA A M, LODDER K, et al. Alternate splicing of the p53 inhibitor HDMX offers a superior prognostic biomarker than p53 mutation in human cancer [J]. *Cancer Res*, 2012, 72(16): 4074–4084. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-0215.
 - [26] GIGLIO S, MANCINI F, GENTILETTI F, et al. Identification of an aberrantly spliced form of HDMX in human tumors: a new mechanism for HDM2 stabilization [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(21): 9687–9694. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-05-0450.
 - [27] WEI J M, CHEN Y, FENG T M, et al. miR-34c-5p inhibited fibroblast proliferation, differentiation and epithelial-mesenchymal transition in benign airway stenosis *via* MDMX/p53 pathway [J]. *Funct Integr Genomics*, 2024, 24(2): 37. DOI: 10.1007/s10142-024-01317-y.
 - [28] SRDANOVIĆ S, WOLTER M, TRINH C H, et al. Understanding the interaction of 14-3-3 proteins with hDMX and hDM2: a structural and biophysical study [J]. *FEBS J*, 2022, 289(17): 5341–5358. DOI:10.1111/febs.16433.
 - [29] JIANG H, LUO J, LEI H T. The roles of mouse double minute 2 (MDM2) oncoprotein in ocular diseases: a review [J]. *Exp Eye Res*, 2022, 217: 108910. DOI: 10.1016/j.exer. 2021. 108910.
 - [30] PEUGET S, ZHOU X L, SELIVANOVA G. Translating p53-based therapies for cancer into the clinic [J]. *Nat Rev Cancer*, 2024, 24(3): 192–215. DOI:10.1038/s41568-023-00658-3.
 - [31] FANG Y, LIAO G C, YU B. Small-molecule MDM2/X inhibitors and PROTAC degraders for cancer therapy: advances and perspectives [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10(7): 1253–1278. DOI:10.1016/j.apsb.2020.01.003.
 - [32] GARCIA D, WARR M R, MARTINS C P, et al. Validation of MdmX as a therapeutic target for reactivating p53 in tumors [J]. *Genes Dev*, 2011, 25(16): 1746–1757. DOI: 10.1101/gad.16722111.
 - [33] WANG H B, MA X J, REN S M, et al. A small-molecule inhibitor of MDMX activates p53 and induces apoptosis [J]. *Mol Cancer Ther*, 2011, 10(1): 69–79. DOI:10.1158/1535-7163.MCT-10-0581.
 - [34] WANG H B, YAN C H. A small-molecule p53 activator induces apoptosis through inhibiting MDMX expression in breast cancer cells [J]. *Neoplasia*, 2011, 13(7): 611–619. DOI: 10.1593/neo.11438.
 - [35] FENG Y X, WANG Y J, LI X X, et al. Novel 9-methylanthracene derivatives as p53 activators for the treatment of glioblastoma multiforme [J]. *Molecules*, 2024, 29(10): 2396. DOI: 10.3390/molecules29102396.
 - [36] REED D, SHEN Y, SHELAT A A, et al. Identification and characterization of the first small molecule inhibitor of MDMX [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(14): 10786–10796. DOI: 10.1074/jbc.M109.056747.
 - [37] BROWN D W, BEATTY P H, LEWIS J D. Molecular targeting of the most functionally complex gene in precision oncology: p53 [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(21): 5176. DOI: 10.3390/cancers14215176.
 - [38] KARAN G, WANG H Y, CHAKRABARTI A, et al. Identification of a small molecule that overcomes HdmX-mediated suppression of p53 [J]. *Mol Cancer Ther*, 2016, 15(4): 574–582. DOI:10.1158/1535-7163.MCT-15-0467.
 - [39] MITOBE Y, SUZUKI S, NAKAGAWA-SAITO Y, et al. Antagonizing MDM2 overexpression induced by MDM4 inhibitor CEP-1347 effectively reactivates wild-type p53 in malignant brain tumor cells [J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(17): 4326. DOI:10.3390/cancers15174326.
 - [40] YIN Q K, HU Y M, DONG Z W, et al. Cellular, structural basis, and recent progress for targeting murine double minute X (MDMX) in tumors [J]. *J Med Chem*, 2024, 67(17): 14723–14741. DOI:10.1021/acs.jmedchem.4c00913.
 - [41] WANG W, ALBADARI N, DU Y, et al. MDM2 inhibitors for cancer therapy: the past, present, and future [J]. *Pharmacol Rev*, 2024, 76(3): 414–453. DOI:10.1124/pharmrev.123.001026.
 - [42] VAN DER VLAG R, YAGIZ UNVER M, FELICETTI T, et al. Optimized inhibitors of MDM2 *via* an attempted protein-templated reductive amination [J]. *ChemMedChem*, 2020, 15(4): 370–375. DOI:10.1002/cmde.201900574.
 - [43] LUO H J, SI D J, SUN X J, et al. Structure-based discovery of novel α -aminoketone derivatives as dual p53–MDM2/MDMX inhibitors for the treatment of cancer [J]. *Eur J Med Chem*, 2023, 252: 115282. DOI:10.1016/j.ejmech.2023.115282.
 - [44] DANIELE S, PIETRA V L, PICCARDUCCI R, et al. CXCR4 antagonism sensitizes cancer cells to novel indole-based MDM2/4 inhibitors in glioblastoma multiforme [J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 897: 173936. DOI: 10.1016/j.ejphar. 2021.

- 173936.
- [45] ESPADINHA M, LOPES E A, MARQUES V, et al. Discovery of MDM2-p53 and MDM4-p53 protein-protein interactions small molecule dual inhibitors [J]. *Eur J Med Chem*, 2022, 241: 114637. DOI:10.1016/j.ejmech.2022.114637.
- [46] OLUKUNLE O F, OLOWOSOKO C B, KHALID A, et al. Identification of a 1, 8-naphthyridine-containing compound endowed with the inhibition of p53-MDM2/X interaction signaling: a computational perspective [J]. *Mol Divers*, 2024, 28(3): 1109–1127. DOI:10.1007/s11030-023-10637-3.
- [47] LAMA R, GALSTER S L, XU C, et al. Dual targeting of MDM4 and FTH1 by MMR171 for induced protein degradation and p53-independent apoptosis in leukemia cells [J]. *Molecules*, 2022, 27(22): 7665. DOI:10.3390/molecules27227665.
- [48] CHENG J, YAN Z Q, JIANG K L, et al. Discovery of JN122, a spiroindoline-containing molecule that inhibits MDM2/p53 protein-protein interaction and exerts robust *in vivo* antitumor efficacy [J]. *J Med Chem*, 2023, 66(24): 16991–17025. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.3c01815.
- [49] LIU J, YANG J, PAN Q L, et al. MDM4 was associated with poor prognosis and tumor-immune infiltration of cancers [J]. *Eur J Med Res*, 2024, 29(1): 79. DOI:10.1186/s40001-024-01684-z.
- [50] FORTUNA P, TWARDA-CLAPA A, SKALNIAK L, et al. Systematic ‘foldamerization’ of peptide inhibiting p53-MDM2/X interactions by the incorporation of trans- or *Cis*-2-aminocyclopentanecarboxylic acid residues [J]. *Eur J Med Chem*, 2020, 208: 112814. DOI:10.1016/j.ejmech.2020.112814.
- [51] LI X, GOHAIN N, CHEN S, et al. Design of ultrahigh-affinity and dual-specificity peptide antagonists of MDM2 and MDMX for P53 activation and tumor suppression [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(9): 2655–2669. DOI: 10.1016/j.apsb.2021.06.010.
- [52] TORNER J M, YANG Y W, ROOKLIN D, et al. Identification of secondary binding sites on protein surfaces for rational elaboration of synthetic protein mimics [J]. *ACS Chem Biol*, 2021, 16(7): 1179–1183. DOI:10.1021/acschembio.1c00418.
- [53] YANG J, LIAO X F, HU D M, et al. Study on the design, synthesis, and activity of anti-tumor staple peptides targeting MDM2/MDMX [J]. *Front Chem*, 2024, 12: 1403473. DOI: 10.3389/fchem.2024.1403473.
- [54] CHEN S, LI X, LI Y H, et al. Design of stapled peptide-based PROTACs for MDM2/MDMX atypical degradation and tumor suppression [J]. *Theranostics*, 2022, 12(15): 6665–6681. DOI: 10.7150/thno.75444.
- [55] DIGIORNO M C, VITHANAGE N, VICTORIO C G, et al. Structural characterization of disulfide-linked p53-derived peptide dimers [J]. *Res Sq*, 2024: rs.3.rs-4644285. DOI: 10.21203/rs.3.rs-4644285/v1.
- [56] BEN-NUN Y, SEO H S, HARVEY E P, et al. Identification of a structural determinant for selective targeting of HDMX [J]. *Structure*, 2020, 28(7): 847–857. e5. DOI: 10.1016/j.str.2020.04.011.
- [57] CHANG Y S, GRAVES B, GUERLAVAIS V, et al. Stapled α -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. DOI: 10.1073/pnas.1303002110.
- [58] WOODFIELD S E, SHI Y, PATEL R H, et al. MDM4 inhibition: a novel therapeutic strategy to reactivate p53 in hepatoblastoma [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 2967. DOI: 10.1038/s41598-021-82542-4.
- [59] GUERLAVAIS V, SAWYER T K, CARVAJAL L, et al. Discovery of sulanemadlin (ALRN-6924), the first cell-permeating, stabilized α -helical peptide in clinical development [J]. *J Med Chem*, 2023, 66(14): 9401–9417. DOI:10.1021/acs.jmedchem.3c00623.
- [60] LUO Z H, XU L, TANG X M, et al. Synthesis and biological evaluation of novel all-hydrocarbon cross-linked aza-stapled peptides [J]. *Org Biomol Chem*, 2022, 20(40): 7963–7971. DOI: 10.1039/D2OB01496C.
- [61] YAN S Q, YAN J, LIU D, et al. A nano-predator of pathological MDMX construct by clearable supramolecular gold(I)–thiol-peptide complexes achieves safe and potent anti-tumor activity [J]. *Theranostics*, 2021, 11(14): 6833–6846. DOI: 10.7150/thno.59020.
- [62] WANG W S, ZHU C H, ZHANG B, et al. Self-assembled nano-PROTAC enables near-infrared photodynamic proteolysis for cancer therapy [J]. *J Am Chem Soc*, 2023, 145(30): 16642–16649. DOI: 10.1021/jacs.3c04109.

校稿: 王娟 于静

本文引用格式: 刘书琪, 王洪波. MDMX: 结构、功能、调控及其抑制剂的研究进展[J]. 肿瘤药 学, 2025, 15(2): 152–160. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.02.02.

Cite this article as: LIU Shuqi, WANG Hongbo. MDMX: advances in structure, function, regulation and its inhibitors[J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2025, 15(2): 152–160. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.02.02.