



招聘信息



学生园地



办公服务导航



重点实验室



校友会

科研进展

## 刘志博课题组报道基于季铵头基剪切的放疗前药激活策略

时间: 2022-07-07 19:45:00 来源: 作者: 访问量:

近日, 北京大学化学与分子工程学院应用化学系刘志博课题组在Angewandte Chemie International Edition上发表题为“Radiotherapy-Induced Cleavage of Quaternary Ammonium Groups Activates Prodrugs in Tumors”的研究论文。该研究发现, 芳香季铵头基 (Quaternary Ammonium Groups) 可以在临床相关的低剂量辐射下实现在试管以及活体水平上的剪切反应, 释放三级胺类活性物质。作者利用该反应, 成功实现了放疗驱动的肿瘤选择性季铵化前药激活。

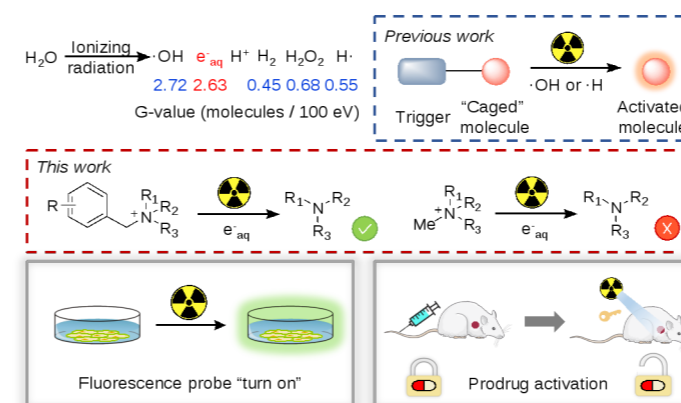


图1. 放疗射线介导的肿瘤内季铵化前药的释放策略

放化疗联用疗法作为肿瘤一线治疗手段, 可以显著提升患者预后, 但是联合疗法带来的毒副作用限制了该领域的进一步发展。因此, 如何利用放疗射线发展肿瘤选择性的化疗前药激活, 解决临床重大问题是刘志博课题组近些年来的研究焦点之一。基于水辐解可以产生多种高反应活性粒子 (如羟基自由基, 氢自由基, 水合电子等) 这一原理, 刘志博课题组于2020年首次报道基于羟基自由基氧化介导的活体剪切化学策略 (Angew Chem Int Ed, 2020, 59, 21546)。然而由于肿瘤内部的乏氧以及还原环境, 该策略在活体治疗中的效果并不理想。近日, 该课题组报道的辐射介导的氮氧化物还原策略 (J. Am. Chem. Soc. 2022, 144, 21, 9458), 作者充分利用了肿瘤微环境中辐射化学产额较高的水合电子, 实现对芳胺和氮杂环的有效还原。为了进一步拓宽水合电子介导的反应的底物普适性, 刘志博课题组将目光聚焦在常见的连接子化学上。



作者前期通过4-二甲氨基苄醇作为连接子，连接荧光报告基团香豆素，通过实验筛选和计算化学模拟两方面优化出最佳的反应头基——对乙酰基苄基季铵头基。由于胺类官能团广泛存在于药物分子设计中，于是作者设计并合成了一系列基于FDA批准的季铵化前药，并发现他们可以在放疗射线的存在下实现高效的释放。其中，抗肿瘤药物卡菲佐米（Carfilzomib）的季铵化药物被选为模型前药，在细胞和活体水平上证实了该放疗射线介导的前药激活策略的有效性。综上，该工作报告了一种既可以通过连接子化学释放伯胺物质又可以直接释放三级胺物质的策略，进一步拓宽了辐射剪切反应的底物普适性，为未来放疗化疗联用的发展提供了更多的可能。

博士生郭志滨以及2021届本科生洪涵渝为该文的共同第一作者，刘志博研究员为通讯作者。该工作得到了国家自然科学基金委、科技部、北京市重点研发专题、李革-赵宁生命科学青年研究基金、昌平实验室、化学与分子工程学院以及北大-清华生命科学联合中心的资助。

原文链接 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/anie.202205014>



教师FTP  
试剂平台  
在线办公  
信件通知

办公电话  
北京大学分析测试中心  
书记信箱  
院长信箱



北大化学微信

北京大学化学与分子工程学院 地址：北京市海淀区成府路292号 邮编：100871 电话：010-62751710 传真：010-62751708

