

上海药物所新咪唑类系列化合物研究获进展

文章来源：上海药物研究所

发布时间：2014-09-16

【字号：小 中 大】

新咪唑类系列化合物是由中国科学院上海药物研究所沈竞康课题组采用组合化学技术合成的一类全新的咪唑并杂环类结构化合物；上海药物所沈竞康课题组、丁健课题组及缪泽鸿课题组合作，先后阐明了该系列化合物的抗肿瘤作用、靶点、细胞分子机制及构效关系 [*Invest New Drug*. 2010;28(6):715-28; *Int J Cancer*. 2011; 129(1):214-24; *Bioorg Med Chem*. 2014; 22:848-55; *Mol Cancer Ther*. 2014;13(6); 1480-91]。

MT7是该系列的早期代表性化合物，对12株不同组织来源的肿瘤细胞株显示出非选择性生长增殖抑制作用，平均 IC_{50} 为2.58mM (0.58mM~5.01mM)，特异性诱导可逆性有丝分裂(M期)阻滞，引起M期阻滞相关的基因表达谱改变；MT7抑制细胞内微管聚合，破坏纺锤体装配，激活纺锤体装配检查点，导致M期阻滞，形成多极纺锤体；此外，MT7并不影响除微管蛋白以外的其它有丝分裂调控因子，也不嵌入DNA或抑制拓扑异构酶；这些结果提示MT7是微管抑制剂 [*Invest New Drug*. 2010;28(6):715-28]。但遗憾的是，MT7在无细胞体系中并未显示抑制微管聚合的活性。

为此，科研人员进一步采用生长增殖抑制作用显著增强(10株肿瘤细胞株的平均 IC_{50} : 0.34mM; 范围: 0.06mM~0.53mM)的MT7新衍生物MT119进行该系列化合物的抗肿瘤靶点研究。结果显示，MT119能够直接结合于微管蛋白的秋水仙碱结合位点，抑制微管聚合，表明该类化合物的抗肿瘤靶点为微管蛋白 [*Int J Cancer*. 2011; 129(1):214-24]。

为深入揭示该类化合物的细胞分子机制，他们采用生长增殖抑制活性进一步增强(14株肿瘤细胞株的平均 IC_{50} : 0.1mM; 范围: 0.01mM~0.3mM)的新衍生物MT189进行研究。结果发现，MT189不仅通过抑制微管聚合、导致持续性有丝分裂阻滞、诱导凋亡，产生抗肿瘤作用，而且还经MEKK1/TAK1-MKK4通路激活JNK激酶，导致抗凋亡蛋白MCL-1磷酸化，促进其降解，增强凋亡诱导，从而产生强效的抗肿瘤作用 [*Mol Cancer Ther*. 2014;13(6); 1480-91]。基于以上作用、靶点与机制的阐明，还对该系列化合物进行了较系统的构效关系研究，为本类化合物的继续研究开发奠定了基础 [*Bioorg Med Chem*. 2014; 22:848-55]。

除此之外，研究团队还围绕该类化合物开展了大量的研发工作，包括体内抗肿瘤活性、早期药代等。但令人遗憾的是，该系列化合物的体内抗肿瘤活性未能随体外作用的增强而增强；即使在裸小鼠移植瘤内的化合物浓度已达到甚至超过细胞水平的有效浓度时，体内抗肿瘤活性依然较弱，表明抗肿瘤新药研发过程中，还有很多未知且关键的影响因素值得不断探索。

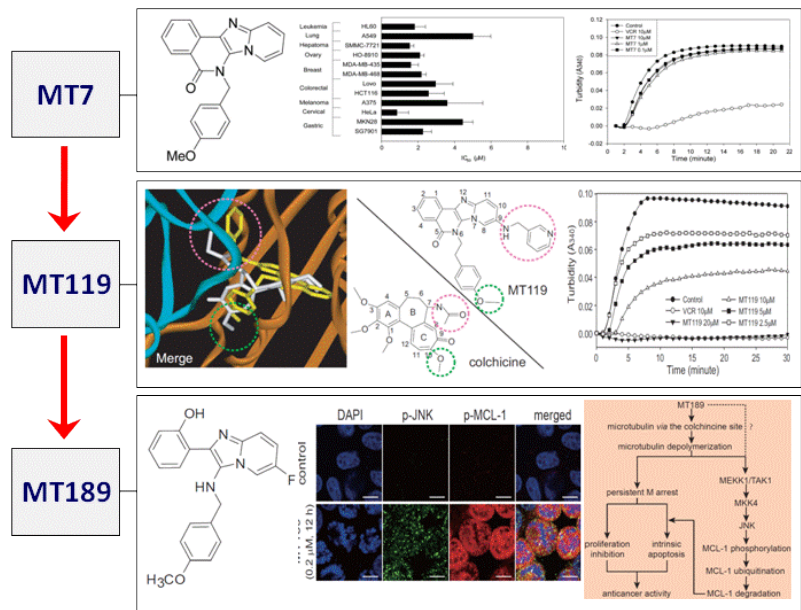
论文信息:

1. Zhixiang Zhang, Tao Meng, Jingxue He, Ming Li, Lin-Jiang Tong, Bing Xiong, Liping Lin, Jingkang Shen, Ze-Hong Miao* and Jian Ding*. *MT7, a novel compound from a combinatorial library, arrests mitosis via inhibiting the polymerization of microtubules*. *Invest New Drug*. 2010;28(6):715-28.

2. Zhixiang Zhang, Tao Meng, Na Yang, Wei Wang, Bing Xiong, Yi Chen, Lanping Ma, Jingkang Shen, Ze-Hong Miao*, Jian Ding*. *MT119, a new planar-structured compound, targets the colchicine site of tubulin arresting mitosis and inhibiting tumor cell proliferation*. *Int J Cancer*. 2011; 129(1):214-24.

3. Tao Meng, Wei Wang, Zhixiang Zhang, Lanping Ma*, Yongliang Zhang, Zehong Miao*, Jingkang Shen*. *Synthesis and biological evaluation of 6H-pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-c]isoquinolin-5(6H)-ones as antimetabolic agents and inhibitors of tubulin polymerization*. *Bioorg Med Chem*. 2014; 22:848-55.

4. Wei Wang, Ying-Qing Wang, Tao Meng, Jun-Mei Yi, Xia-Juan Huan, Lan-Ping Ma, Lin-Jiang Tong, Yi



新咪唑类系列化合物的抗肿瘤靶点与细胞分子机制

打印本页

关闭本页