
“神药”雷帕霉素“一箭三雕”抗肿瘤

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/16295.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

“神药”雷帕霉素“一箭三雕”抗肿瘤。

抗衰老、抗肿瘤、改善神经退行性疾病……除了作为强效免疫抑制剂用于肾移植抗排异，近年来，雷帕霉素被视为一个药物，多种疗效的神药。

然而，目前雷帕霉素已知的明确靶标只有mTOR，探索更多未知靶标，是让神药发挥更神奇治疗作用的关键。

10月26日发表于《细胞化学生物学》的一项研究中，中国科学院上海有机化学研究所生物与化学交叉研究中心研究员张耀阳团队与合作者掀开了神药更多的神秘面纱。他们发现，除了mTOR，雷帕霉素还可以通过直接靶向不可成药的STAT3，并影响另一个不可成药的c-Myc，以抑制肿瘤细胞生长。

张耀阳在接受《中国科学报》采访时表示，雷帕霉素在抗肿瘤药物中具有潜在优势的原因，可能就在于它可以同时靶向多个癌基因，起到一箭三雕的作用，服用一种药物就可能产生多药联用的效果。



张耀阳与部分团队成员 受访者供图

神药为何神

1975年，科学家从智利复活节岛上的土壤中分离出了雷帕霉素。这是一种大环内酯类化合物，起初被视作抗真菌药物，随后被发现具有强效免疫抑制作用。目前，临床上雷帕霉素主要作为免疫抑制剂，用于对抗器官移植后的排斥反应。

近年来，研究人员逐渐发现雷帕霉素还具有其他治疗功效，例如抗衰老、抗肿瘤、改善神经退行性疾病等。但目前，人们对雷帕霉素在体内发挥作用已知且比较明确的蛋白质靶标，只有mTOR。

既然雷帕霉素有这么多功效，仅靠已知的靶标mTOR是无法解释所有药理学机制的，一定还存在其它的未知重要靶标。张耀阳认为，发现雷帕霉素的未知靶标，对新靶点发现和相关药物研发具有重要意义。

2016年，基于在质谱蛋白质组学和化学生物学研究方面多年的积累和兴趣，张耀阳团队开启了这场探索神药背后未知靶标的研究。

要找到目标靶标，必须先搜罗所有可能的候选靶标。为此，研究人员设计了一种具有光交联活性的雷帕霉素探针alk-
rapa，并利用化学蛋白质组学方法鉴定到213个高可信度的雷帕霉素候选靶标蛋白。

这些蛋白质在多种细胞生物学过程中发挥着重要作用。该论文第一作者、中科院生物与化学交叉研究中心博士研究生孙乐说。

她告诉记者，这项研究中比较核心的部分，就是设计功能性分子探针，该探针同时具备光反应活性和点击化学反应活性。

这是因为，大部分的药物分子和蛋白质靶标是以非共价的形式结合，具有不稳定性，在针对复杂样品的靶标发现研究中很难被捕获。

而利用这种具有光交联活性的探针，在紫外光照射下，就可以通过共价键把雷帕霉素牢牢地锚定在它作用的蛋白质靶标上面。然后再利用蛋白质谱技术，研究人员就可以发现潜在的靶标蛋白。

发现两个新靶标

要从213个雷帕霉素候选靶标蛋白中找到目标靶标，可谓大海捞针。这需要一定经验，也存在一丝运气。孙乐说。

研究开展不久，具有不可成药性的STAT3就引起了团队的关注。‘不可成药’，主要在于其没有合适的小分子结合口袋，药物研发难度极大，暂时没有成功先例被批准用于临床。张耀阳解释道。

STAT3是一个在肿瘤中高表达的转录因子，调控着很多癌基因的转录表达。他告诉记者，理论上，通过药物筛选和设计，如果有药物可以直接靶向STAT3并抑制其活性，将有望成为肿瘤治疗的有效途径。

遗憾的是，STAT3蛋白结构表面比较平滑，缺乏结合小分子的疏水性或特异性口袋，因而药物研发难度很大。

带着对STAT3的假设，研究人员通过一系列细胞和分子层面的功能研究，并结合DARTS，MS、SPR、CETSA、分子计算模拟等多种生物化学、分析化学、计算生物学的方法，最终验证了雷帕霉素可以直接靶向STAT3，调控其转录活性。

接下来的研究，他们发现了一个意外的惊喜：另一种不可成药转录因子c-Myc，也可以被雷帕霉素所抑制。

孙乐告诉记者，在多维组学数据中，他们发现雷帕霉素处理细胞不足以引起整个蛋白质组学发生明显变化，但却对蛋白质的动态合成产生巨大影响。

转录因子是一类可以调控下游很多基因表达的蛋白。她猜想，也许是上游某些转录因子受到了雷帕霉素的影响。

顺着这一猜想，研究团队又设计了一些实验，最终证明雷帕霉素确实可以影响c-Myc。

将进一步优化改造

孙乐告诉记者，这项研究最大的困难还在于如何证明雷帕霉素可以不依赖mTOR，直接调控STAT3的功能。

由于目前雷帕霉素只有一个明确已知的靶标mTOR，并且mTOR和STAT3还存在千丝万缕的联系

。因此，即使研究团队已经通过多种方法证明了雷帕霉素可以直接物理性地结合STAT3蛋白并影响其功能，但还不足以说明药物的体内作用机制就是通过直接调控STAT3产生的。

为此，研究人员又设计了一系列对照实验，最终证明了雷帕霉素调控STAT3的功能是可以不依赖mTOR的。

在肿瘤细胞系异种移植模型上，研究人员也发现，长期给予小鼠雷帕霉素处理，会导致其STAT3和c-Myc表达量降低，从而抑制体内肿瘤生长。

雷帕霉素作为被批准上市的药物，在这项研究中被证明可以靶向或影响这两个传统被认为‘不可成药’的靶标，在‘老药新用’和肿瘤药物研发中具有重要的潜在意义和价值。张耀阳说。

实际上，这项研究进行的同时，也面临着激烈的同行竞争。张耀阳认为，研究之所以取得成果，一方面是从众多候选蛋白中选择对了重要靶标STAT3，另一方面也与团队多年积累，课题组之间的密切合作和研究平台支持有重要关系。

张耀阳表示，目前雷帕霉素用于肿瘤治疗还多处于临床研究起步阶段。STAT3在多种肿瘤中异常激活，我们的工作证明了雷帕霉素直接结合抑制STAT3，并影响c-Myc活性。从原理上来说，针对STAT3、c-Myc和mTOR过度表达的多种肿瘤，雷帕霉素都可能具有抑制效果，但具体的临床适应症还需要更多的临床研究和数据。

在孙乐看来，雷帕霉素与STAT3结合常数在亚微摩尔级别，结合力还不算强。因此，为了实现小分子在体内的高效性和安全性，还需要对小分子结构进行优化和改造，以提高小分子和蛋白的亲合力，为STAT3抑制剂的药物研发提供一个新的视角。

除了STAT3和c-Myc，我们在雷帕霉素候选靶标中还发现了一些其它有趣的重要蛋白质靶标，将用于后续的机制研究和药物研发中。张耀阳说。（来源：中国科学报田瑞颖）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2021.10.006>

版权声明：凡本网注明来源：中国科学报、科学网、科学新闻杂志的所有作品，网站转载，请在正文上方注明来源和作者，且不得对内容作实质性改动；微信公众号、头条号等新媒体平台，转载请联系授权。邮箱：shouquan@stimes.cn。
作者：张耀阳等 来源：《细胞化学生物学》

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发