
中山大学通过新型策略设计高效低毒的金属配合物前药

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/18395.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！

中山大学通过新型策略设计高效低毒的金属配合物前药。

2022年5月5日，中山大学药学院赵春顺教授课题组在Angewandte Chemie International Edition上发表了一篇题为A Stimuli-Responsive Small-Molecule Metal-Carrying Prochelator: A Novel Prodrug Design Strategy for Metal Complexes的新研究。

课题组提出了携带金属离子的前配体作为一种新型的金属配合物前药的设计策略，可实现特异性触发活性金属配合物的原位形成。

中山大学博士研究生黄泽倩、罗勇和张涛为论文的第一作者，中山大学赵春顺教授为论文通讯作者。

设计在病变部位可被选择性激活的前药是实现药物高效低毒的重要手段。中山大学药学院赵春顺教授课题组提出了一种新型的金属配合物前药的设计策略，即携带金属离子的前配体前药（见图1 A）。该类前药为单一小分子化合物，由三部分组成：前配体、病理特征响应的化学敏感键、可携带金属离子的基团。其激活原理为：在特定条件下，化合物中的化学敏感键选择性断裂，释放出配体原型，其可竞争性螯合分子内携带的金属离子，原位形成具有生物活性的金属配合物，发挥治疗作用。

论文以二乙基二硫代氨基甲酸（DTC）为模型设计了携带Cu²⁺的前配体前药。DTC可与Cu²⁺形成配合物Cu(DTC)₂，其具有显著的抗肿瘤活性；而相同剂量的DTC或Cu²⁺则无明显的抗肿瘤活性。又基于肿瘤细胞与正常细胞的活性氧（过氧化氢等）水平的差异性，设计了基于DTC和Cu²⁺的过氧化氢敏感的前药（DPBD和DPPBD）（见图1 B和图1 C），旨在通过肿瘤微环境的特征实现Cu(DTC)₂的原位合成，发挥抗肿瘤作用。

结果显示，DPBD可以1:1的配位比螯合Cu²⁺形成金属配合物前药DPBD-Cu。在高过氧化氢水平下，DPBD-Cu可响应性断裂释放出游离DTC。由于DTC比DPA具有更强的Cu²⁺螯合能力，DTC可竞争性螯合DPBD-Cu分子内的Cu²⁺，在原位形成具有生物活性的Cu(DTC)₂。体内外实验结果均表明DPBD-Cu具有较好的抗肿瘤效果。

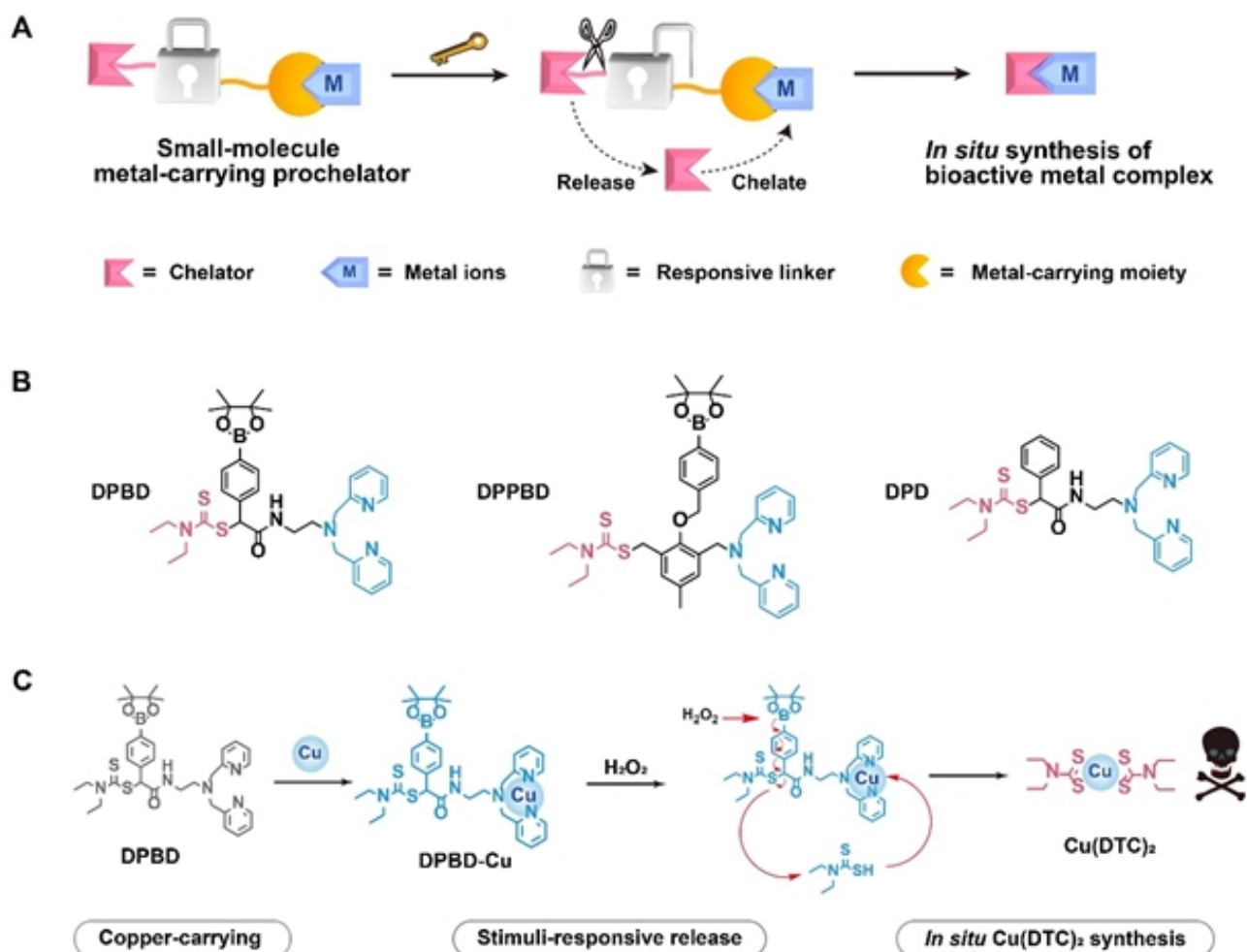


图1：（A）携带金属离子的前配体前药设计原理图；（B）小分子前药DPBD和DPPBD，以及阴性对照化合物DPD；（C）前药DPBD-Cu生成Cu(DTC)₂的机制图

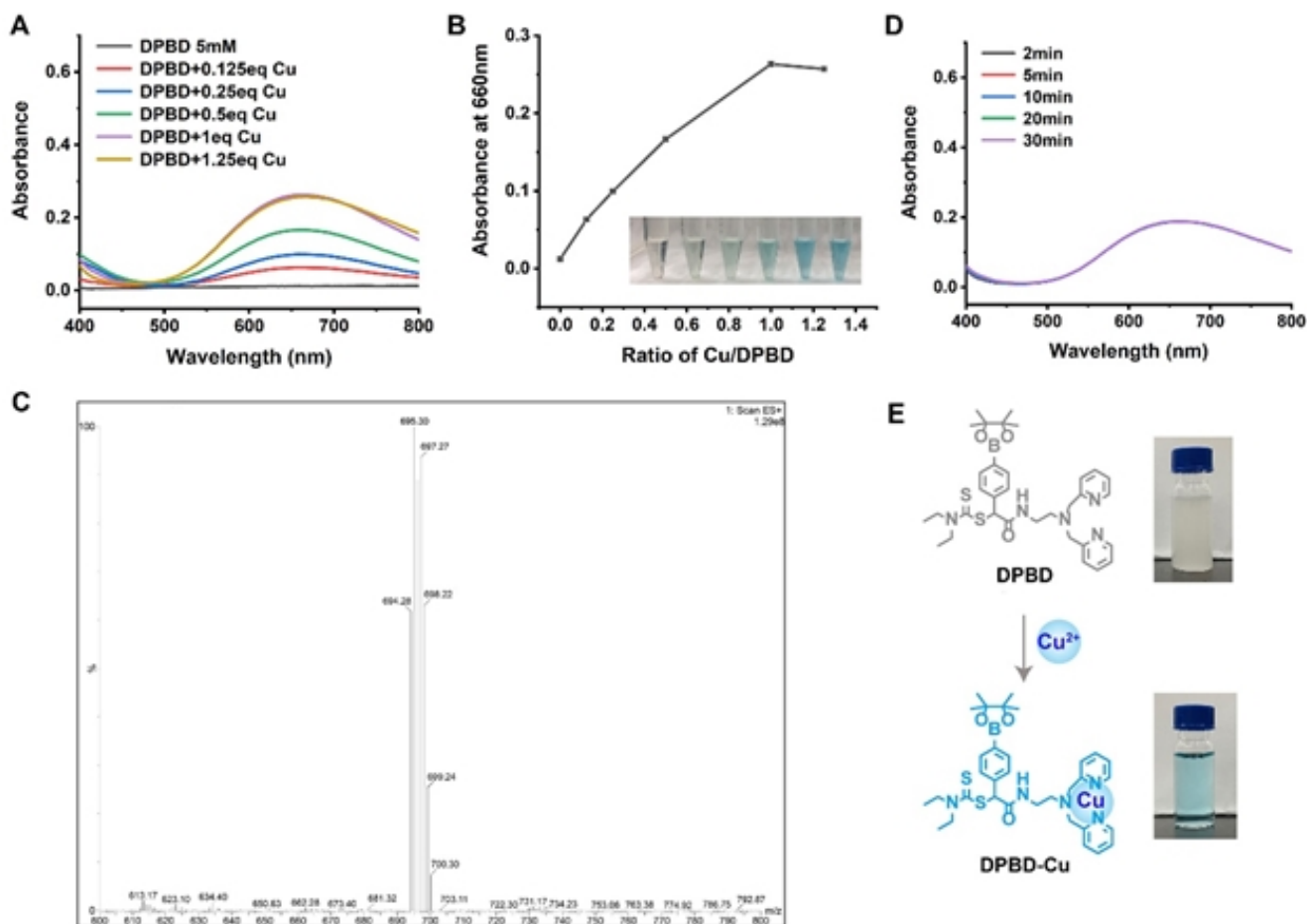


图2：DPBD可携带 Cu^{2+} 形成金属配合物前药DPBD-Cu

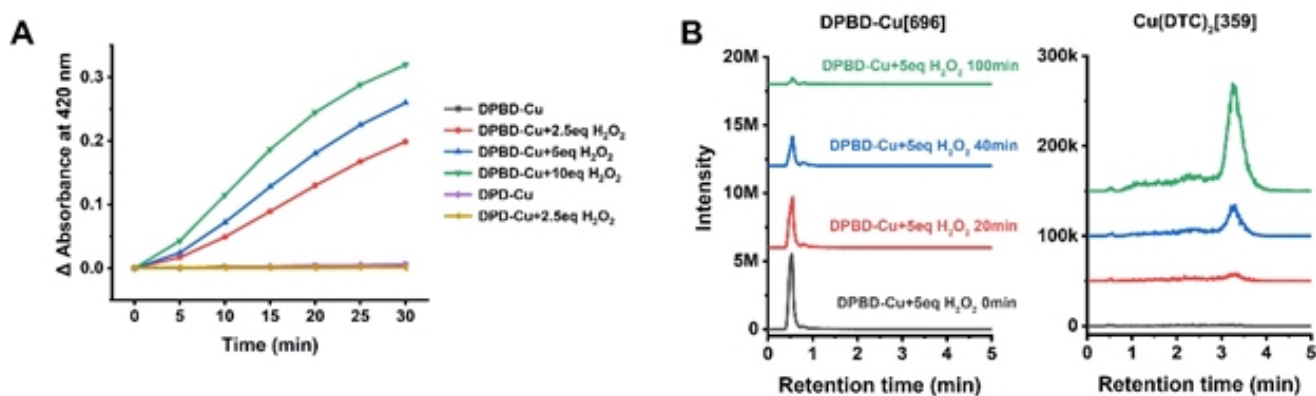


图3：DPBD-Cu可在过氧化氢条件下生成 $\text{Cu}(\text{DTC})_2$

论文提出的携带金属离子的前配体前药设计策略具有单一的小分子化合物的优势及触发后原位生成活性金属配合物的特点，为金属配合物的前药设计提供了借鉴思路。（来源：科学网）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1002/anie.202203500>

作者：赵春顺等 来源：《德国应用化学》

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