
研究发现全新自主知识产权抗肿瘤选择性抑制剂

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/29691.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！

研究发现全新自主知识产权抗肿瘤选择性抑制剂。近日，西安交通大学药学院李义平教授团队和美国佛罗里达大学药学院李成龙教授开展国际合作，针对磷脂酰肌醇-3-激酶 α （PI3K α ）选择性抑制剂的发现，历经十年，在设计合成的600多个6H-苯并[c]苯并吡喃母核化合物中，发现了全新结构、具有完全自主知识产权的PI3K α 选择性抑制剂，编号为XJTU-L453。该研究成果发表在《药物化学杂志》上。

PI3K α 的过度活化是多种实体瘤存活、增殖和生长的关键途径。PI3K α 作为抗肿瘤治疗的重要靶点，其高选择性抑制剂的发现成为抗肿瘤药物研发的热点，也是难点。Alpelisib是全球首个，也是唯一上市的PI3K α 选择性抑制剂，而我国尚无上市的自主知识产权的PI3K α 选择性抑制剂。

XJTU-L453对PI3K α 具有高度选择性抑制作用，抑制活性和选择性均高于诺华已上市的药物alpelisib。通过分子动力学模拟，发现XJTU-L453的3位侧链与非保守氨基酸Gln859以及9位嘧啶环上的乙氨基与疏水核糖口袋的相互作用是其具有高度选择性的分子机制。在细胞水平上，证实XJTU-L453对PI3K α 突变型乳腺癌细胞T-47D（H1047R）和MCF-7（E545K）具有显著的增殖抑制作用，抑制活性强于alpelisib。在机制上，证实XJTU-L453抑制PI3K/AKT/mTOR信号通路，阻滞细胞周期到G0/G1期，并诱导细胞凋亡。研究发现了新结构类型的PI3K α 选择性抑制剂，证实了XJTU-L453是高选择性PI3K α 抑制剂，具有显著的体内外活性和良好的药动学性质，为开发自主知识产权的抗肿瘤创新药物提供了强力支撑。目前，团队已启动了XJTU-L453的临床前研究工作。（来源：中国科学报 严涛）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.4c00992>

作者：李义平等 来源：《药物化学杂志》

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