
科学家开发新型哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/38250.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！

科学家开发新型哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂

。mTOR信号通路作为调控细胞生长、增殖与存活的核心枢纽，其异常激活与胃癌、肺癌、乳腺癌等多种癌症的发生发展密切相关，是抗癌药物研发的重要靶点。然而，目前已上市的mTOR抑制剂有限。因此，开发兼具强效与安全性的新一代mTOR抑制剂，成为该领域亟待突破的难题。

近日，中国科学院广州生物医药与健康研究院研究团队，通过精巧的理性药物设计，成功开发出一类新型4-氨基蝶啶-7(8H)-酮衍生物，作为ATP竞争性mTOR抑制剂，其中先导化合物T133表现突出。通过构效关系研究和分子模拟，研究揭示了T133分子中的羟基苯并呋喃和反式环己烷羧酸片段，可通过与mTOR形成特定的氢键和盐桥相互作用，从而赋予其高亲和力与良好的激酶选择性。

细胞实验表明，T133在胃癌、肺癌、乳腺癌等多种癌细胞系中，均能有效抑制细胞增殖与迁移。机制研究进一步证实，T133可阻断mTOR下游信号通路，明显降低AKT、S6K1、4EBP1等关键信号蛋白的磷酸化水平，进而诱导肿瘤细胞发生凋亡、细胞周期阻滞及自噬。

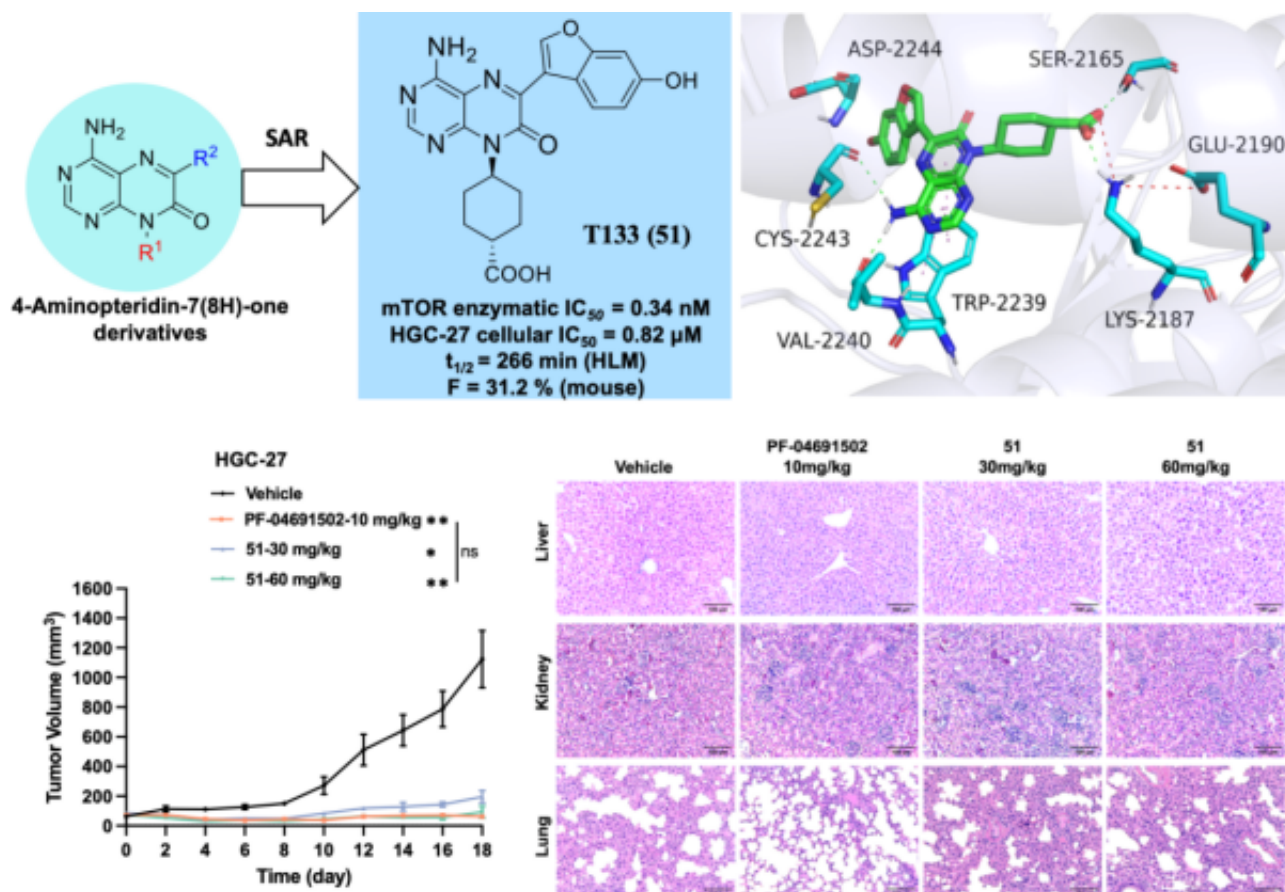
在HGC-27胃癌细胞移植瘤模型中，口服T133表现出剂量依赖性抑瘤效果：30mg/kg与60mg/kg剂量组的肿瘤抑制率分别达83%与92%，其疗效与进入临床研究的抑制剂PF-04691502相当，但在安全性方面优势明显。相比PF-04691502引起的肝损伤、肺损伤及皮肤毒性等，T133治疗组小鼠的重要器官未见明显的病理损伤，生理生化指标保持稳定。同时，该药物的广谱抗癌效果，在NCI-H1299肺癌模型中也得到了验证。

在成药性方面，T133口服生物利用度良好，对主要的药物代谢酶抑制较弱，无潜在的心脏毒性和遗传毒性，整体成药风险低。

该研究立足于临床未满足需求，聚焦现有mTOR抑制剂的毒性瓶颈，通过理性的结构优化设计得到候选分子T133。T133在保持高效与高选择性的同时，在临床前研究中展现出卓越的安全性特征，为突破第二代mTOR抑制剂的研发瓶颈带来了新希望。

相关研究成果在线发表在《药物化学杂志》（*Journal of Medicinal Chemistry*）上。

[论文链接](#)



理性药物设计与优化成功开发更安全高效的新型mTOR抑制剂

研究团队单位：广州生物医药与健康研究院

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