

Akt 抑制剂的研究进展

徐碧云(南京市溧水区人民医院药剂科, 南京 211200)

摘要: Akt 是一类丝/苏氨酸蛋白激酶, 是磷脂酰肌醇-3 激酶(PI3K)的下游靶点, 通过磷酸化其下游一系列底物来促进细胞生长、代谢、凋亡、血管新生等重要的细胞生物学过程, 其在多种恶性肿瘤中都存在过度表达或活性失调的现象。研究表明, 通过抑制 Akt 的活性能有效地遏制肿瘤的生长, 因此研发新型的 Akt 抑制剂已经成为抗肿瘤药物开发的热点之一。Akt 抑制剂主要分为 PH 结构域抑制剂、ATP 竞争性抑制剂、变构抑制剂等, 目前已有多个 Akt 的抑制剂进入临床研究。本文综述了不同类型的 Akt 抑制剂的 Akt 抑制活性及特点, 为开发新型抗肿瘤药物提供参考。

关键词: Akt; 抗肿瘤; 抑制剂

中图分类号: R966

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2016)02-0250-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.02.030

Research Progress for Akt Inhibitors

XU Biyun(Department of Pharmacy, Lishui District People's Hospital, Nanjing 211200, China)

ABSTRACT: Akt (PKB), a kind of serine/threonine protein kinase, is the downstream target of phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K), and it can promote cell growth, metabolism, apoptosis, angiogenesis, and other important process of cell biology by affecting phosphorylation of its downstream substrates. There exists the phenomenon of Akt overexpression or activity disorder in a variety of human malignant tumor. Research shows that it can effectively inhibit tumor cell proliferation by inhibiting the activity of Akt. Design and development of novel Akt inhibitors has been one of the hot spot of antitumor drug research. Akt inhibitor consists of PH structure domain inhibitors, ATP competitive inhibitors, allosteric inhibitors, etc., and currently, several small molecule Akt inhibitors have been into clinical stage. This paper reviews Akt inhibitory activity and feature of different Akt inhibitors for guiding the development of novel antitumor drugs.

KEY WORDS: Akt; antitumor; inhibitors

Akt, 又称为蛋白激酶 B(PKB), 是一类丝氨酸/苏氨酸激酶, 属于 AGC 激酶家族, 与 PKA(蛋白激酶 A)和 PKC(蛋白激酶 C)具有高度同源性。Akt 包含 3 种亚型: Akt1、Akt2 和 Akt3, 每种亚型都有独特的功能和表达图谱^[1]。在结构上, 每种亚型都由一个氨基末端的 PH 结构域(pleckstrin homologous domain, PH)、中部的激酶结构域(kinase domain, ATP 结合域)以及羧基末端的调节结构域(regulatory domain)组成。3 种亚型的 PH 结构域包含 110 个氨基酸, 其中大约 60%是相同的, 铰链区大致有 25%是相同的, 而激酶区有 90%是同源的。3 种亚型的 ATP 结合位点的氨基酸残基是相同的, 这表明无法通过 ATP 竞争性抑制剂来区分 3 种亚型。另外, 由于与 PKA 的高度同源性, 很多已报道的 ATP 竞争性抑制剂对 PKA 的选择性并不理想^[2]。

Akt 是一个高度灵活的蛋白^[3], 在细胞质中存在, 由 PH 调节的构象动态平衡。在生长因子的刺激下, PI3K 磷酸化 PIP2 生成 PIP3, 后者与 Akt 的

PH 结构域结合, 募集 Akt 从细胞质到细胞膜上, 使其 Thr308(PDK1)和 Ser473(mTOR)发生磷酸化, 形成活化的 Akt 分子, 控制下游分子形成级联反应, 影响细胞的生命活动。

Akt 有许多结合位点, 占据这些位点可以阻断 Akt 的某一方面的功能, 从而影响信号通路。这些位点包括: PH 结构域上的 PIP3 结合位点、磷酸化羧基末端的疏水口袋和 ATP 口袋。另外, 由于 PH 结构域、铰链区和激酶区的相互作用以及构象转变, 使得分子交界处存在一些小分子的结合位点。根据结合位点的不同, Akt 抑制剂可分为: PH 结构域抑制剂、ATP 竞争性抑制剂、变构抑制剂、生物抑制剂等。

1 Akt 与肿瘤

PI3K/Akt 信号通路可以影响细胞的生命活动, 与各种肿瘤的发生、发展有着密切的关系。在肿瘤细胞中, PTEN 的缺失或突变, 导致 PI3K/Akt 信号通路异常, 同时生长因子突变, 将

作者简介: 徐碧云, 女, 药师 Tel: 18752070468 E-mail: 18752070468@163.com

过量的 PI3K 募集到细胞膜上,使得活化的 PI3K 水平升高。而在对前列腺癌、乳腺癌和直肠癌的观测中发现 Akt 上游分子的活化会使得 Akt 磷酸化水平提高。另外,一些酪氨酸激酶抑制剂的临床试验结果也佐证了这个观点。研究显示格列卫、易瑞沙、特罗凯和赫塞汀对 Akt 磷酸化水平高的患者疗效良好,而从对这些药有耐药性的肿瘤患者可观察到 Akt 磷酸化水平高而 PTEN 含量偏低^[4]。这些结果充分表明,一些肿瘤的形成与其 Akt 磷酸化水平异常而导致的受体活化或者过表达密切相关。

几篇介绍 PTEN+/-小鼠的 PDK1 或者 Akt1 含量降低所产生影响的文献为 Akt 信号通路在肿瘤发生过程的重要性提供了证据^[5-7]。杂合 PTEN+/-小鼠 PIP3 和 Akt 磷酸化水平都相当高,出现了多种肿瘤包括前列腺、甲状腺、肾上腺、子宫内膜和肠道癌。PDK1 等位基因突变小鼠的 PDK1 的表达水平要比正常小鼠低 80%~90%,PDK1 突变小鼠与 PTEN+/-小鼠的杂合小鼠肿瘤发生率显著降低。PDK1 突变小鼠和 Akt-/-小鼠的杂合小鼠的子宫内膜癌、前列腺癌、甲状腺癌、肠道癌和肾上腺癌的发生率明显减少^[8]。这些结果表明,Akt 信号通路的活化在肿瘤的发生、发展和维持上发挥着重要作用。更重要的是,多种 Akt 抑制剂的动物实验和人体临床试验均表明 Akt 是癌症治疗的一个重要靶点。

2 小分子 Akt 抑制剂

2.1 PH 结构域抑制剂

该类抑制剂与 PIP3 竞争 PH 结构域的结合位点,是由经典的 ATP 竞争性抑制剂延伸而来,它在细胞质中直接与 Akt 结合,阻止其结合到质膜上而活化^[9]。该类抑制剂受 D-3-脱氧肌醇对变异细胞的生长有抑制活性启发而来,这类肌醇衍生物 DPI(1)对 HT-29 肠道癌细胞的生长抑制活性很好($IC_{50}=35 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$),将酯键用醚替代就获得了 DPIEL(2, $IC_{50}=2.1 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$),活性提高^[10]。最近,一个课题组检测了一系列 PI 类似物,发现 PIA5(3),对 H1603 有抑制活性($IC_{50}=4.13 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$),有别于其他 DPIEL 衍生物。PIA5 不影响 PDK1 的磷酸化,而抑制 Akt 下游蛋白的磷酸化,导致细胞凋亡。它同样抑制 Akt 移位到细胞膜上,与其他 PH 结构域抑制剂一致。

另一类是烷基胆碱磷酸类,它的临床试验进

展最好,如哌立福新(4),一类烷基胆碱磷酸脂衍生物,目前处于 III 期临床^[11]。该类抑制剂除了抑制 Akt 信号通路外,还影响 MAPK 和 JNK 通路,对恶性血液瘤和实体瘤疗效良好,目前正用于结肠癌和多发性骨髓瘤的 III 期临床研究。亚利桑那大学和安德森的科学家用计算机辅助药物设计,发现了 22 种化合物骨架,经过表面等离子体共振测量它们与 Akt 分子的 PH 结构域结合的牢固程度后,得到了一系列 4-烷基-N-(1,3,4-噻二唑-2-基)苯磺酰胺类化合物(5),其中 PHT-427(6)活性最佳,能抑制 Akt 活化并诱导肿瘤细胞凋亡,对移植瘤也有良好活性^[12]。化合物 1~6 结构见图 1。

虽然 PH 结构域抑制剂的抗肿瘤活性已经比较明确,见表 1。但从已有的报道来看,没有研究涉及到该类抑制剂是否具有选择性,人体有超过 500 种蛋白含有 100~120 个氨基酸组成的 PH 结构域,因此,很难确定该类抑制剂对其他含 PH 结构域的蛋白是否有高选择性^[13],这也是进一步研究所面临的问题。

表 1 部分 PH 结构域抑制剂的优劣

Tab. 1 Pros and cons of some pleckstrin homology domain inhibitors

化合物	优点	缺点
1	可抑制 H-29 肠道癌细胞	
2	抑制 H-29,活性有所提高	
3	抑制 H1603,不影响 PDK1 磷酸化,阻碍 Akt 移位到细胞膜上	难确定该类抑制剂对其他含 PH 结构域的蛋白
4	除了抑制 Akt 信号通路外,还影响 MAPK 和 JNK 通路,其对恶性血液瘤和实体瘤疗效良好	是否有高选择性
5	抑制 Akt 活化并诱导肿瘤细胞凋亡,对移植瘤也有良好活性	

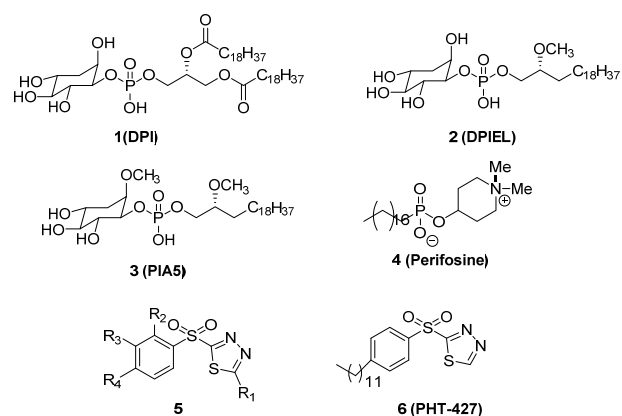


图 1 PH 结构域抑制剂

Fig. 1 Pleckstrin homology domain inhibitors

2.2 ATP 竞争性抑制剂

大多数激酶抑制剂可以结合酶的活化位点,表现出 ATP 竞争性。由于 Akt, PKA 和 PKC 的 ATP 结合口袋的高度同源性,很多典型的 PKA 和 PKC 抑制剂可以作为 Akt 抑制剂开发。例如,PKA 抑制剂十字孢碱和二喹啉马来酰亚胺类似物均具有一定程度的 Akt 抑制活性^[14],因此,人们开始基于 PKA 抑制剂进行改造(表 2)。研究者们根据 balanol 衍生物(7)的晶体结构,设计了二酰胺类似物(8),相对于化合物 7 来说,稳定性更好, Akt 抑制活性为 $4 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ^[15],但是它是没有激酶选择性,其 PKA 抑制活性(IC_{50})为 $2 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。针对 PKA 抑制剂 H-89(IC_{50} , PKA: $0.035 \text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$; PKB: $2.5 \text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$),人们通过结构修饰发现喹啉基团、磺酰胺部分和二元胺连接链部分的改变与 Akt 抑制活性密切相关。改造产物 NL-71-101(9)的 Akt1 活性(IC_{50})为 $3.7 \text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,同时其 PKA 活性(IC_{50})为 $9 \text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,实现了对 PKA 的选择性。化合物 7~10 的结构式见图 2。

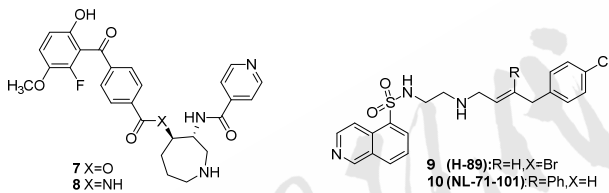


图 2 早期 ATP 竞争性抑制剂

Fig. 2 Early ATP-competitive Akt kinase inhibitors

表 2 部分 ATP 竞争性抑制剂的优劣 I

Tab. 2 Pros and cons of some ATP-competitive Akt inhibitors, part I

化合物	Akt1	PKA	优点	缺点
6	$4 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$	$2 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$	稳定性好, 活性高	无激酶选择性
7	$3.7 \text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	$9 \text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	诱导卵巢癌细胞凋亡	活性较弱
8	$3.4 \text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	$>50 \text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	实现对 PKA 的选择性	活性较弱
9	$0.26 \text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	$100 \text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	实现对 PKA 的选择性	活性较弱
10	$8 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$	$>8 \text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	实现对 PKA 的选择性	PKA 活性高

雅培公司通过高通量筛选发现反-3,4-二吡啶乙烯(11)是一个活性较弱的 Akt1 抑制剂($\text{IC}_{50} = 5 \text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$),该类化合物有明显的 ATP 竞争性,是可逆的泛 Akt 抑制剂^[16]。引入一个喹啉环得到化合物 12, Akt1 抑制活性提高了 350 倍。将烯烃环合到异喹啉环上,活性得到进一步增强,如化合物 13($\text{IC}_{50} = 1.3 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$)。由于 ATP 结合口袋的高度同源性,化合物 13 对相关激酶的选择性很差,对 PKA 的活性甚至优于 Akt 和 PKC。将化合物 13 的

异喹啉环用吲唑环替代得到化合物 14,其 Akt1 活性最好($\text{IC}_{50} = 0.16 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$),选择性良好。但是该化合物半衰期短,清除率高,没有口服生物活性。研究发现,化合物 14 有抗 MiaPaCa-2 人胰腺癌肿瘤细胞活性($\text{IC}_{50} = 100 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$),对 3 种 Akt 亚型的活性相当,也能够抑制 GSK α/β 和 TSC2 的磷酸化作用($\text{EC}_{50} = 0.3 \text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)。吲唑环 6 位用 N 原子取代得到化合物 15,其 Akt1 $\text{IC}_{50} = 0.6 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$,口服生物活性 $F = 25\%$ ^[17]。化合物 11~15 优劣见表 3。

巨浪公司发现了一类结构新颖的 ATP 竞争性抑制剂。以噻吩酰胺类化合物 16 为先导,经改造得到 17,其 Akt1、2、3 的活性分别是 $\text{IC}_{50} = 6, 23, 2.6 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。其 PKA 的抑制活性是 Akt 的 30~230 倍,能够明显抑制卵巢癌细胞的增殖活性($\text{EC}_{50} = 1 \text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)和对 GSK3 β 的磷酸化作用($\text{EC}_{50} = 0.3 \text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$),而体内研究未被报道。相似地,葛兰素史克公司以噻吩酰胺类化合物 18 为先导,经改造得到了 19,其 Akt1 抑制活性非常强效, IC_{50} 达到了 $0.03 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ^[18]。此外,葛兰素史克公司通过建模和共析晶手段发现了化合物 20 (GSK690693)^[19],其 Akt1、2、3 的活性分别是 $\text{IC}_{50} = 2, 13, 9 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$,同时该化合物抑制了 GSK3 β 的磷酸化,对 BT474 乳腺癌细胞的生长有抑制作用。并进入了临床一期研究,但由于试验中发现了高血糖症和胰岛素耐受性等问题,最终停止了临床试验。

辉瑞公司发现了一类结构新颖的吡咯-嘧啶类 Akt 抑制剂是在共晶技术的辅助下完成的。研究人员以 21 为先导化合物(Akt1 $\text{IC}_{50} = 210 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$)^[20],利用共结晶技术,确定了该类化合物与 Akt 的相互作用方式,并针对性地开展了结构优化,得到了 22,活性强度比 21 提高了 100 倍(Akt1 $\text{IC}_{50} = 2.4 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$),并进一步优化得到了 23(Akt1 $\text{IC}_{50} = 0.5 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$),具有很好的口服吸收特性和 PKA 选择性,目前处于临床前研究阶段。

阿斯利康公司发现了的嘧啶并吡咯类 Akt 抑制剂^[21],针对先导化合物 24 存在的 PK 性质不理想, hERG 通道阻滞作用, ROCK 选择性等问题,而开展的结构优化,并最终得到了 25(AZD5363),对 Akt1、2、3 的活性分别是 $\text{IC}_{50} = 3, 8, 8 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$, hERG 通道阻滞作用的 $\text{IC}_{50} > 10\ 000$, ROCK 活性的 IC_{50} 为 56。

Array 生物制药和基因科技发现了一类全新的磺酰胺类 Akt 抑制剂 26(Akt $\text{IC}_{50} = 3.4 \text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$),

能够实现对 PKA 的选择性 ($PKA IC_{50} > 50 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)^[22]。咪喃环用 2,6-二甲基苯环取代得到化合物 **27**, Akt1 $IC_{50}=0.26 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, PKA 选择性是 26 的 385 倍。进一步引入氨基嘧啶, 得到化合物 **28**, 其 Akt1 $IC_{50}=8 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$, PKA 选择性大于 1 000 倍, 具有很好的开发前景。化合物 **11~20** 结构式见图 3。化合物 **21~28** 结构式见图 4。

表 3 部分 ATP 竞争性抑制剂的优劣 II

Tab. 3 Pros and cons of some ATP-competitive Akt inhibitors, part II

化合物	Akt1	优点	缺点
11	$5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	激酶选择性好	无亚型选择性
12	$14 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$	活性高	无亚型选择性
13	$1.3 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$	活性高	无激酶选择性
14	$0.16 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$	激酶选择性好, 活性高	半衰期短, 清除率高, 无口服活性; 无亚型选择性
15	$0.6 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$	活性高, 口服生物利用度 $F=25\%$, $AUC=1.7 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h}$	CV 毒性

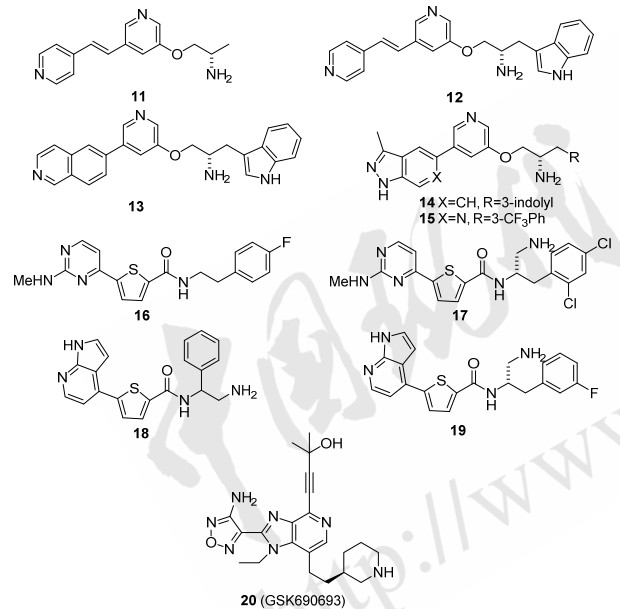


图 3 已报道的 ATP 竞争性抑制剂 I

Fig. 3 Published ATP-competitive Akt inhibitors, part I

2.3 变构 Akt 激酶抑制剂

考虑到 ATP 竞争性 Akt 抑制剂实现选择性的难度较大, 且对 Akt 亚型无法实现选择性, 一些研究机构将研究策略转向了 Akt 变构位点抑制剂的设计上, 这方面默克公司的开发最为出色。通过筛选, 默克公司发现化合物 **29** 和 **30** 对不同 Akt 同工酶的活性能实现差异化, **29** 有 Akt1 特异性 ($Akt1 IC_{50}=4.6 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, $Akt2 IC_{50}>250 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), 而化合物 **30** 是 Akt1-Akt2 双重抑制剂 ($Akt1 IC_{50}=$

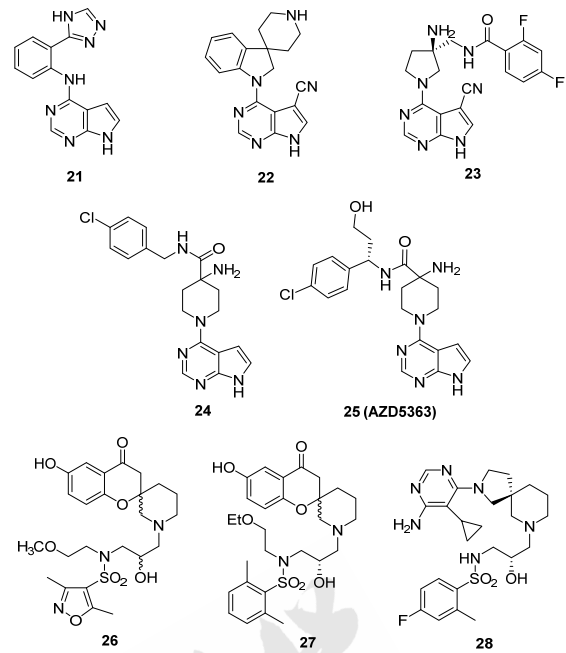


图 4 已报道的 ATP 竞争性抑制剂 II

Fig. 4 Published ATP-competitive Akt inhibitors, part II

$2.1 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, $Akt2 IC_{50}=21 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), 且这 2 个化合物并不抑制 Akt3、PH 结构域缺失突变 Akt 激酶和其他的 AGC 家族激酶。动力学分析表明, 这些抑制剂并不与 ATP 竞争结合位点, 是通过影响 Akt 的变构发挥作用^[23]。

2005 年, 默克公司公开了一系列由先导物 **30** 改造而来的变构抑制剂^[24], 其中化合物 **31** 具有 Akt1-Akt2 双重抑制活性 ($Akt1 IC_{50}=295 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$, $Akt2 IC_{50}=2\ 057 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$), 但是溶解度很差, 因此通过拼合一个咪唑环得到三环化合物 **32** ($Akt1 IC_{50}=58 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$, $Akt2 IC_{50}=210 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$), 理化性质得到了改善。2010 年, Brandhuber 和他的同事解析了化合物 **32** 与 Akt1 的共晶结构, 表明 **32** 与 Akt1 有 2 个结合位点: 苯并咪唑酮与 PH 结构域结合而咪唑并噻啉与激酶区域结合, 使得 Akt 终止在“PH-in”状态, 从而抑制 Akt 活性, 阻止其磷酸化下游蛋白^[25]。为了进一步提高溶解性, 研究者采用破坏的策略改用吡啶环代替噻啉结构, 并引入四氮唑取代得到化合物 **33**, 在 $\text{pH}=4.5$ 时表现出良好的水溶性^[26], 同时具有较强的 Akt 抑制活性 ($Akt1 IC_{50}=273 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$, $Akt2 IC_{50}=157 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$)。最后, 默克公司最终选择了三环类化合物 **34** (MK2206) 进入临床试验^[27], 其对 Akt1、2、3 的活性分别为 $IC_{50}=8, 12, 65 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$, 并没有 hERG 毒性^[28]。化合物 **29~34** 的结构式见图 5。变构 Akt 抑制剂 **29~33** 优劣见表 4。

表 4 部分变构 Akt 抑制剂的优劣

Tab. 4 Pros and cons of some allosteric isoform selective Akt inhibitors

化合物	Akt1	Akt2	优点	缺点
29	4.6 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	>250 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	实现亚型选择性	活性较弱
30	2.1 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	21 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	Akt1-2 双重抑制剂	活性较弱
31	295 $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$	2057 $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$	Akt1-2 双重抑制剂	
32	58 $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$	210 $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$	Akt1-2 双重抑制剂, 理化性质得到改善	理化性质较差
33	273 $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$	157 $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$	Akt1-2 双重抑制剂, 溶解性进一步提高	

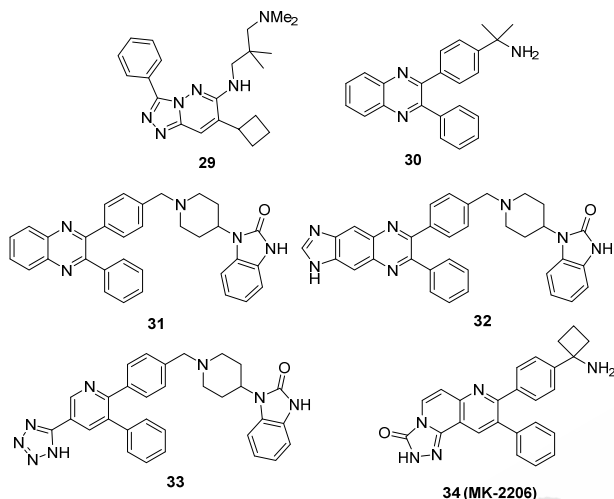


图 5 默克公司变构 Akt 抑制剂

Fig. 5 Allosteric isoform selective Akt inhibitors from Merck

2.4 其他类型的 Akt 抑制剂

曲西立滨(35), 1 个 DNA 合成酶抑制剂, 其磷酸盐(36)的临床试验在 20 多年前失败。然而最近美国癌症研究所发现曲西立滨可抑制 Akt 活化, 使其又成为了新的研究热点。南佛罗里达大学的 Cheng 等设计一系列衍生物, 可以阻止 3 种 Akt 亚型的磷酸化, 同时对 Akt 的磷酸化位点(Ser473 和 Thr308)有效。研究人员还发现该类化合物抑制肿瘤细胞的生长, 诱发凋亡, 不直接降低 Akt 的水平, 但是能显著降低下游靶标的磷酸化水平。此外, 35 对 AGC 家族激酶有高度选择性^[29]。从 2006 年起, 曲西立滨已进行了两场临床试验(转移癌和血癌)。化合物 35~36 结构式见图 6。

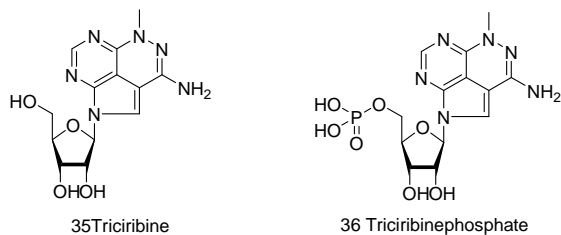


图 6 Triciribine 和其磷酸盐衍生物结构

Fig. 6 Triciribine and the analogous phosphate congener

3 生物制剂

除小分子抑制剂外, 文献还报道了特异性抗体作为 Akt 抑制剂。Nuclea 生物制剂申请了一个特异性抗体的专利, 该抗体作用于磷酸化 Akt 或者 Akt 底物^[30]。Nasteh 公布 mdRNA 可以降低或者沉默 Akt 基因表达^[31]。Isis 申请了 3 种 Akt 亚型的反义寡核苷酸, 其正处于临床研究^[32-34]。以 RX-0201 为例, 它已经完成了 I 期临床研究, 目前正处于 II 期, 与吉西他滨合用, 用于治疗胰腺癌^[35]。

4 小结

从 2003 年首个 Akt 抑制剂被报道至今, 人们对 Akt 生物学功能以及 Akt 抑制剂的作用机制有了深入的认识。当有关 ATP 竞争性抑制剂和 PH 结构域结合抑制剂的报道越来越多, Akt 的选择性和亚型特异性也越来越受到关注。随着变构抑制剂的发现, 这些问题在被逐步解决中。目前 ATP 竞争性抑制剂和变构抑制剂均有代表性的候选药物进入临床试验, 其疗效优劣有待进一步考察。此外, 多种生物制剂(抗体、mdRNA、反义寡核苷酸)的疗效也正在试验之中。关于 Akt 抑制剂能否在临床上顺利得以应用, 其面临的问题会在接下来几年中得到答案。

REFERENCES

- TESTA J R, BELLACOSA A. Cometary-AKT plays a central role in tumorigenesis [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2001, 98(20): 10983-10985.
- MURRAY A J. Pharmacological PKA inhibition: all may not be what it seems [J]. Sci Signal, 2008, 1(22): re4. Doi: 10.1126/scisignal.122re4.
- MILBURN C C, DEAK M, KELLY S M, et al. Binding of phosphatidylinositol 3, 4, 5-trisphosphate to the pleckstrin homology domain of protein kinase B induces a conformational change [J]. Biochem J, 2003, 375(Pt 3): 531-538.
- CAPPUZZO F, MARRINI E, CERESOLI G L, et al. Akt phosphorylation and gefitinib efficacy in patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. J Natl Cancer Inst 2004, 96(15): 1133-1141.
- SUZUKI A, DE LA POMPA J L, STAMBOLIC V, et al. High cancer susceptibility and embryonic lethality associated with mutation of the PTEN tumor suppressor gene in mice [J]. Curr Biol, 1998, 8(21): 1169-1178.
- DI CRISTOFANO A, PESCE B, CORDON-CARDO C, et al. Pten is essential for embryonic development and tumour suppression [J]. Nat Genet, 1998, 19(4): 348-355.
- PODSYPANINA K, ELLENSON L H, NEMES A, et al. Mutation of Pten/Mmac1 in mice causes neoplasia in multiple organ systems [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1999, 96(4): 1563-1568.
- CHEN M L, XU P Z, PENG X, et al. The deficiency of Akt1 is sufficient to suppress tumor development in Pten^{+/+}-mice [J]. Genes Dev, 2006, 20(12): 1569-1574

- [9] GILLS J J, DENNIS P A. The development of phosphatidylinositol ether lipid analogues as inhibitors of the serine/threonine kinase, Akt [J]. *Expert Opin Invest Drugs*, 2004, 13(7): 787-797.
- [10] QIAO L, NAN F, KUNKEL M, et al. 3-Deoxy-D-myo-inositol 1-phosphate, 1-phosphonate, and ether lipid analogues as inhibitors of phosphatidylinositol-3-kinase signaling and cancer cell growth [J]. *J Med Chem*, 1998, 41(18): 3303-3306.
- [11] PAL K S, RECKAMP K, YU H, et al. Akt inhibitors in clinical development for the treatment of cancer [J]. *Expert Opin Invest Drugs*, 2010, 19(11): 1355-1366.
- [12] MOSES S A, ALI M A, ZUOHE S, et al. *In vitro* and *in vivo* activity of novel small-molecule inhibitors targeting the pleckstrin homology domain of protein kinase B/Akt [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(12): 5073-5081.
- [13] AHAD A M, ZUOHE S, DU-CUNY L, et al. Development of sulfonamide Akt PH domain inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, 19(6): 2046-2054.
- [14] LI Q, ZHU G D. Targeting serine/threonine protein kinase B/Akt and cell-cycle checkpoint kinases for treating cancer [J]. *Curr Top Med Chem*, 2002, 2(9): 939-971.
- [15] BREITENLECHNER C B, WEGGE T, BERILLON L, et al. Structure-based optimization of novel azepane derivatives as PKB inhibitors [J]. *J Med Chem*, 2004, 47(6): 1375-1390.
- [16] LI Q, LI T, ZHU G D, et al. Discovery of trans-3, 4-*bis*-pyridinylethylenes as potent and novel inhibitors of protein kinase B (PKB/Akt) for the treatment of cancer: synthesis and biological evaluations [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2006, 16(6): 1679-1685.
- [17] LUO Y, SHOEMAKER A R, LIU X, et al. Potent and selective inhibitors of Akt kinases slow the progress of tumors *in vivo* [J]. *Mol Cancer Ther*, 2005, 4(6): 977-986.
- [18] SEEFELD M A, ROUSE M B, MCNULTY K C, et al. Discovery of 5-pyrrolopyridinyl-2-thiopenecarboxamides as potent Akt inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 19: 2244-2248.
- [19] HEERDING D A, RHODES N, LEBER J D, et al. Identification of 4-(2-(4-Amino-1, 2, 5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-7-((3S)-3-piperidinylmethyl)oxy)-1H-imidazo[4, 5-c]pyridin-4-yl)-2-methyl-3-butyn-2-ol (GSK690693), a Novel Inhibitor of AKT Kinase [J]. *J Med Chem*, 2008, 51(18): 5663-5679.
- [20] LIPPA B, PAN G, CORBETT M, et al. Synthesis and structure based optimization of novel Akt inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, 18(11): 3359-3363.
- [21] HU X, COMPTON J R, ABDULHAMEED M D M. 3-Substituted indole inhibitors against francisella tularensis FabI identified by structure-based virtual screening [J]. *J Med Chem*, 2013, 56(5): 2059-2073.
- [22] LIN H, YAMASHITA D S, XIE R, et al. Tetrasubstituted pyridines as potent and selective Akt inhibitors: reduced CYP450 and hERG inhibition of aminopyridines [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, 20(2): 648-688.
- [23] BARNETT S F, DEFEO-JONES D, FU S, et al. Identification and characterization of pleckstrin homology domain dependent and isozyme specific Akt inhibitors [J]. *Biochem J*, 2004, 385(Pt 2): 399-408.
- [24] LINDSLEY C W, ZHAO Z, DUGGAN M E, et al. Allosteric Akt (PKB) kinase inhibitors. Discovery and SAR of isozyme selective inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2005, 15(3): 761-764.
- [25] WU W I, VOEGTIL W C, STURGIS H L, et al. Crystal structure of human AKT1 with an allosteric inhibitor reveals a new mode of kinase inhibition [J]. *PLoS One*, 2010, 5(9): e12913. Doi: 10.1371/journal.pone.0012913.
- [26] ZHAO Z, DUGGAN M E, BARNETT S F, et al. Discovery of 2, 3, 5-trisubstituted pyridine derivatives as potent Akt1 and Akt2 dual inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2005, 15(4): 905-909.
- [27] ZHAO Z, ROBINSON R G, BARNETT S F, et al. Development of potent, allosteric Akt1 and Akt2 dual inhibitors with improved physical properties and cell activity [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, 18(1): 49-53.
- [28] SUI T, LI Y, NAGASAWA J, et al. The design and synthesis of potent and cell-active allosteric dual Akt1 and 2 inhibitors devoid of hERG activity [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, 18(14): 4191-4194.
- [29] DIETERLE A, ORTH R, DAUBRAWA M, et al. The Akt inhibitor triciribine sensitizes prostate carcinoma cells to TRAIL-induced apoptosis [J]. *Int J Cancer*, 2009, 125(4): 932-941.
- [30] Nuclea Biotechnologies LLC. WO20100092473 [P]. 2010.
- [31] Nastech Pharmaceuticals. WO20080293136 [P]. 2008.
- [32] Isis Pharmaceuticals. US5958773 [P]. 1999.
- [33] Isis Pharmaceuticals. US6043090 [P]. 2000.
- [34] Isis Pharmaceuticals. US6187586 [P]. 2001.
- [35] Rockville, MD: rexahn pharmaceuticals press release, 6 November 2006 [J/OL]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02089334?term=RX+0201&rank=1>.

收稿日期: 2015-07-26

抗肿瘤新靶点黏着斑激酶 FAK 及其抑制剂研究进展

陈瑛, 王丹丹, 朱虹, 何俏军, 杨波(浙江大学药学院, 浙江省抗肿瘤药物临床前研究重点实验室, 杭州 310058)

摘要: FAK 是细胞内一种非受体酪氨酸激酶, 参与胞内多条信号通路的传导。FAK 在多种类型的肿瘤细胞中都出现表达量和活性上调现象, 通过激酶依赖和非激酶依赖机制参与肿瘤细胞侵袭、转移、增殖、生长和抗凋亡等多个过程, 是目前研究较多的抗肿瘤靶点之一。多个不同机制的 FAK 抑制剂正处于临床前研究和临床试验阶段, 能够抑制特定类型肿瘤的生长、转移等。本文对近年来 FAK 与肿瘤的关系以及 FAK 抑制剂抗肿瘤作用的研究进展进行综述。

关键词: 黏着斑激酶(FAK); 肿瘤; FAK 抑制剂

中图分类号: R966 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2016)02-0255-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.02.031

作者简介: 陈瑛, 女 Tel: 15267035667 E-mail: chenying0218@zju.edu.cn *通信作者: 杨波, 女, 博士, 教授 Tel: (0571)88208400 E-mail: yang924@zju.edu.cn