

学校编码: 10384
学号: 32320121153094

分类号 _____ 密级 _____
UDC _____

厦 门 大 学

硕 士 学 位 论 文

***N*-(4-哌啶基)-苯甲酰胺类化合物的设计、
合成及抗肿瘤活性研究**

**Evaluation of Novel *N*-(piperidin-4-yl)benzamide
Derivatives as Potential Cell Cycle Inhibitors in HepG2 cells**

侯瑾

指导教师姓名: 李福男 副教授
专业名称: 药物化学
论文提交日期: 2015年5月
论文答辩时间: 2015年5月
学位授予日期: 2015年 月

答辩委员会主席: _____
评 阅 人: _____

2015年5月

厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下,独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果,均在文中以适当方式明确标明,并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范(试行)》。

另外,该学位论文为(李福男老师)课题(组)的研究成果,获得(李福男老师)课题(组)经费或实验室的资助,在(合成药物化学)实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称,未有此项声明内容的,可以不作特别声明。)

声明人(签名):

年 月 日

厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文(包括纸质版和电子版)，允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

()1.经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，于2017年 4 月 30 日解密，解密后适用上述授权。

()2.不保密，适用上述授权。

(请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。)

声明人(签名)：

年 月 日

摘要	I
Abstract	II
缩略语简表	III
第一章 绪论	8
1.1 前言	1
1.2 CDKs 与细胞周期的关系	2
1.3 CDKs 与肿瘤的关系	4
1.4 p53-p21 Dependent Pathway	6
1.5 细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂	6
1.6 本文工作	7
1.6.1 立题依据	7
1.6.2 研究内容	11
第二章 <i>N</i> -(4-哌啶基)-苯甲酰胺类化合物的设计及合成	12
2.1 <i>N</i> -(4-哌啶基)-苯甲酰胺类化合物的设计	12
2.2 <i>N</i> -(4-哌啶基)-苯甲酰胺类化合物的合成	12
2.2.1 实验仪器和试剂	12
2.2.2 实验步骤	12
2.2.3 实验结果	15
第三章 抗肿瘤活性实验	35
3.1 仪器和试剂	35
3.2 细胞系与细胞培养	35
3.3 实验方法	35
3.3.1 细胞毒活性的评估	35
3.3.2 平板细胞克隆形成实验	36
3.3.3 细胞周期检测	36
3.3.4 Western blot	37
3.4 实验结果与讨论	37
3.4.1 细胞毒活性评估的结果与讨论	37
3.4.2 信号传导抑制肿瘤增殖研究的结果与讨论	43
第四章 总结与展望	47

4.1 总结.....	47
4.2 展望.....	47
参考文献.....	48
硕士期间发表论文.....	54
附录.....	55
致谢.....	59

厦门大学博硕士学位论文摘要库

Contents

Abstract In Chinese	I
Abstract	II
List of Abbreviation	III
Chapter 1 Review	8
1.1 Introduction	1
1.2 The relationship of CDKs and Cell Cycle	2
1.3 The Relationship of CDKs and Tumor	4
1.4 p53-p21 Dependent Pathway	6
1.5 Cyclin-Dependent Kinase Inhibitors	6
1.6 The Basis of Topics and The Main Contents	7
1.6.1 The Basis of Topics.....	7
1.6.2 The Main Contents.....	11
Chapter 2 Design and Synthesis of <i>N</i>-(piperidin-4-yl)benzamide	
Derivatives	12
2.1 Design of <i>N</i>-(piperidin-4-yl)benzamide Derivatives	12
2.2 Synthesis of <i>N</i>-(piperidin-4-yl)benzamide Derivatives	12
2.2.1 Reagent and Instruments.....	12
2.2.2 Experimental Procedures	12
2.2.3 Experimental Results	15
Chapter 3 Evaluation of Anti-tumor	35
3.1 Reagents and Instruments	35
3.2 Cell Lines and Cell Culture	35
3.3 Methods	35
3.3.1 MTT Assay.....	35
3.3.2 Colony Formation Assay.....	36
3.3.3 Cell Cycle Assay	36
3.3.4 Western Blot.....	37
3.4 Results and Discussions	37
3.4.1 MTT Assay.....	37
3.4.2 Signaling Pathway	43

Chapter 4 Conclusion and Pospect	47
4.1 Conclusion	47
4.2 Prospect	47
References	48
Publications	54
Appendix	55
Acknowledgements	59

厦门大学博硕士学位论文摘要库

摘要

肝癌是目前世界上引起致高死亡率的疾病之一。细胞周期紊乱是引起肿瘤细胞增殖失控的主要原因，越来越多的学者致力于研究细胞周期抑制剂。索拉非尼作为一个多靶点广谱抗肿瘤药，近几年来基于其结构改造的化合物层出不穷。因此，本文以索拉非尼为先导化合物，保留其二芳醚结构，将脲基改造成酰胺键，并插入一个亲水基团，设计合成了一系列的索拉非尼类似物——*N*-(4-哌啶基)-苯甲酰胺类化合物，共合成了 45 个终产物，合成方法简单易操作，产物易纯化，且收率高。通过初步生物学活性的筛选，我们发现其中部分类似物展现良好的抑制 HepG2 肿瘤细胞生长的活性，特别是化合物 **47**，不仅对 HepG2 细胞显示出良好的抑制活性 ($IC_{50}=0.25 \mu M$)，同时对 A549 和 MCF-7 显示出较差的抑制活性 ($IC_{50}>100 \mu M$)，意味着化合物 **47** 对 HepG2 细胞具有一定的选择特异性。由此，我们对化合物 **47** 展开更深入的生物学研究，探讨其作用机制。通过流式细胞仪和 Western Blot 生物学研究方法，我们发现化合物 **47** 可以阻滞细胞周期的 S 期和 G2/M 期，并通过激活 AMPK 磷酸化，诱导 p53 蛋白表达含量上调，过表达的 p53 启动细胞周期抑制剂 p21 合成，p21 一方面可与多种 cyclin-CDK 结合，形成三聚体，导致 cyclin-CDK 复合物活性受抑制，失活的 cyclin-CDK 复合物使细胞不能顺利通过若干个关卡，尤其是最重要的 G1/S 和 G2/M 限制点，从而阻止细胞周期各个阶段的过渡，使其不能完成 $G1 \rightarrow S \rightarrow G2 \rightarrow M$ 的转换过程；另一方面，p21 抑制 Rb 蛋白磷酸化，非磷酸化 Rb 蛋白与 E2F 紧密结合，使之失活，从而阻滞细胞周期。综上，本论文将索拉非尼结构改造成用于治疗肝癌的细胞周期抑制剂，为细胞周期抑制剂用于肝癌靶向治疗提供了有力的依据。然而，化合物 **47** 的结构修饰和作用机制还有待进一步的研究，希望化合物 **47** 会成为一个用于治疗肝癌的细胞周期抑制剂。

关键词：细胞周期抑制剂；p53-p21 信号通路；HepG2

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is a commonly occurring cancer that has a high mortality rate every year. Uncontrolled cell growth and proliferation are the main features of cancer and the main mechanisms of which occur by cell cycle disorders. Sorafenib as a broad-spectrum and multi-target anti-tumor drug, more and more sorafenib analogues were synthesized for tumor treatment in recent years. Therefore, based on the structure of sorafenib, we retained the diaryl ether, replaced the urea moiety with an amide moiety, and then introduce a hydrophilic part to obtain the *N*-(piperidine-4-yl)benzamide class of compounds. The synthetic method was relatively simple, the compounds were easily purified and produced in high yields, and forty five products were synthesized. Some compounds possessed more potential activity than sorafenib with regard to inhibition of HepG2 cells. Compound **47** exhibited the highest inhibitory activity against HepG2 ($IC_{50}=0.25\ \mu\text{M}$), as well as excellent selectivity toward HepG2 over A549 and MCF-7 cells ($IC_{50}>100\ \mu\text{M}$). Flow cytometry and western blot analysis revealed that compound **47** could block S phase and G2/M phase, activate the phosphorylation of AMPK, which probably induces the up-regulation of p53 and p21. p21 could combine with cyclin-CDK complexes forming trimer, and lead to the inactivation of the cyclin-CDK complexes, thereby prevent the transition of each phase of the cell cycle and completing the $G1 \rightarrow S \rightarrow G2 \rightarrow M$ phases of the conversion process. p21 also inhibits the phosphorylation of Rb, non-phosphorylated Rb could combine with E2F closely resulting in the inactivation of E2F, thereby block cell cycle. In summary, our study has provided a strong basis for cell cycle inhibitors for liver cancer targeted therapy. However, the structure modification and mechanism of compound **47** remains to be further studied. We hope compound **47** could be a potential agent for HCC therapy.

Key words: Cell cycle inhibitors; p53/p21-dependent pathway; HepG2

缩略语简表

英文缩写	英文全称	中文名称
WHO	World Health Organization	世界卫生组织
CDKs	Cyclin Dependent kinases	细胞周期素依赖激酶
CDKIs	Cyclin Dependent kinase Inhibitors	细胞周期依赖性激酶抑制剂
AMPK	Adenosine Mono-phosphate Activated Protein Kinase 腺苷酸活化蛋白激酶	
VEGFR	Vascular Epidermal Growth Factor Receptor	内皮生长因子受体
IGFR	Insulin Growth Factor Receptor	胰岛素样生长因子受体
KDR	Kinase inter Domain Receptor	激酶插入结构域受体
Flt	Fetal Liver Kinase	胎肝激酶
Tie	Tyrosine Kinase	酪氨酸激酶
EDCI	1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride 1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐	
HOBT	1-Hydroxybenzotriazole	1-羟基苯并三氮唑
PARP	Poly-ADP-Ribose Polymerase	聚腺苷二磷酸-核糖聚合酶
ERK	Extracellular Signal-Regulated Kinase	细胞外信号调节激酶
AKT	Protein Kinase B	蛋白激酶 B
MTT	3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide 3-(4, 5-二甲基噻唑-2)-2, 5-二苯基四氮唑溴盐	
PBS	Phosphate Buffer Solution	磷酸盐缓冲液
PI	Propidium Iodide	碘化丙啶

第一章 绪论

1.1 前言

癌症是严重危害人类健康、导致现代人类死亡的第一大恶疾。2014年，世界卫生组织 (World Health Organization 简称 WHO) 对全球致死性疾病的调查结果显示，癌症的致死率远远高于其他疾病，例如疟疾、结核病、艾滋病等，甚至比其他疾病致死人数的总和还要高^[1]。

在生物进化过程中，细胞发展并建立了一系列的精细的调控机制，而细胞周期的正常运行正是依赖于这精细的调控机制。细胞周期 (cell cycle) 也称细胞生活周期 (cell life cycle) 或细胞增殖周期 (cell reproductive cycle)，是指细胞从一次有丝分裂结束到下一次有丝分裂完成所经历的全过程。细胞周期分为两个阶段，即细胞间期与细胞分裂期。细胞间期又分为 DNA 合成前期 (G1 期)、DNA 合成期 (S 期) 与 DNA 合成后期 (G2 期)。M 期是指细胞分裂期，G0 期是指暂时离开细胞周期，停止细胞分裂，去执行一定生物学功能的细胞所处的时期^[2]。细胞能否进入分裂周期以及分裂周期能否成功完成主要取决于其是否能顺利通过若干个关卡 (check-points)，其中最重要的就是 G1/S 转换和 G2/M 转换，又称“启动点 (start)”或“限制点 (restriction point)”，位于 G1 期末，DNA 合成的起始，而后者位与 M 期的初始。G1/S 限制点是控制细胞从 G1 期进入 S 期，可以防止 G1 期细胞中受损的碱基复制，并且修复染色体中出现的突变；而 G2/M 限制点是细胞一分为二的控制点，能够使细胞在进入分裂期之前修复已复制好的 DNA 上出现的损伤 (图 1.1)。通过两个限制点后，即使刺激信号被去除，细胞仍然会开始正常的 DNA 复制。

一个完整的细胞周期受多种蛋白酶的调控，调控失调会导致细胞过度增殖，从而引发肿瘤。多数恶性肿瘤的发生、发展均与细胞周期调控功能紊乱有关，所以，调节或阻断细胞周期是治疗肿瘤的途径之一^[3,4]。自从 2001 年诺贝尔生理学 and 医学奖获得者发现细胞周期依赖性蛋白激酶和周期蛋白两大细胞周期的关键调节因子^[5]以来，细胞周期及其相关分子的调控研究成为肿瘤研究的热点。现已阐明，与细胞周期调控相关的分子主要有：细胞周期蛋白 (Cyclins)、细胞周期依

赖性激酶 (CDKs) 和细胞周期依赖性激酶抑制剂 (CDKIs)。这些基因被称为细胞周期基因 (Cdc)，其中 CDKs 是调控网络的核心，cyclins 对 CDKs 具有正调控作用，CDKIs 对 CDKs 具有负调控作用，这三大类分子共同组成了细胞周期调控的分子基础^[6]。

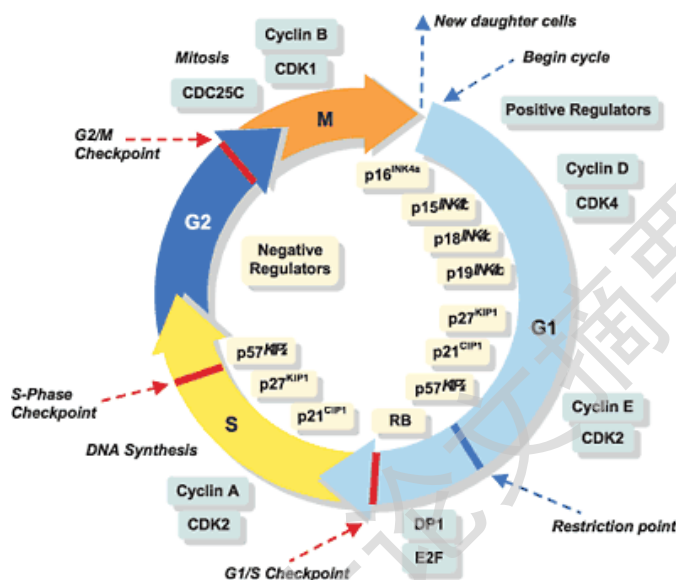


图 1.1

1.2 CDKs 与细胞周期的关系

CDKs 是一类丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶，人体中 CDKs 家族有 9 个成员 (CDK1~9) 和 11 个 cyclins (A~J) 已被鉴定，不同的 CDKs 分别连接不同的 cyclins 或 cyclin 的亚基，CDKs 和 cyclins 及其功能之间的关系见表 1.1。CDKs 可直接参与调控细胞分裂周期，启动 DNA 的复制，诱发细胞的有丝分裂，作为细胞内重要的信号传导分子，通过参与细胞周期的不同时期，促使细胞进行有序的生长、增殖、休眠或进入凋亡。与其他激酶不同，CDKs 必须和它们配对的 cyclins 构成二聚体络合物才会起到催化调节的作用。在细胞周期过程中，cyclins 周期性连续的表达或降解，并分别连接到由它们瞬间活化的 CDKs 上后^[7]，可以导致 CDKs 结构变化，使 CDKs 处于活化的构象，而有活性的 Cyclins/CDKs 复合物呈现出蛋白激酶活性，使不同的底物蛋白磷酸化，进而启动或调控细胞周期的主要事件，驱动细胞周期进程，推动细胞跨越细胞周期各时相转换的限制点，从而在细胞周期调控网络中处于中心地位^[8]。

细胞周期到外界信号刺激（如生长因子等）时，可以催化 CDK4/CDK6 与

CyclinD 的结合, 导致 CDKs 的残基被磷酸化/去磷酸化修饰而被激活^[9], CDKs 被激活后催化 Rb 蛋白, 使之磷酸化后与转录因子 E2F 形成复合物的能力丧失, 释放 E2F, 使其进入核内促进基因的表达, 导致细胞增殖^[10]。通过 G1/S 限制点后, 由于 CyclinE 自身的泛素化, 使在 G1 期时 E2F 诱导形成的 CyclinE-CDK2 复合体分解, 进而由 CyclinA-CDK2 复合体代之, 继续参与 DNA 复制的进程。在 S 晚期, CyclinA-CDK2 复合体分解, 形成 CyclinA-CDK1 复合体代替 CyclinA-CDK2 复合体进入 G2 期。CDK1 对细胞周期 G2 期的调控起着决定性的作用, 其先后与 CyclinA 和 CyclinB 结合形成 CyclinA-CDK1 和 CyclinB-CDK1 复合体, 构成了细胞 M 期的促进因子, 推动细胞周期进入 M 期。而自 G1 晚期合成的 CyclinA, 经过 S 期和部分 G2 期后, 逐渐被泛素化分解, 故在 G2 期内主要是 CyclinB /CDK1 复合体的功能, 其活化后直接参与了细胞的有丝分裂, 使细胞通过 G2/M 限制点, 完成细胞分裂。除了上述生物学功能已被阐明的 CDK1、CDK2、CDK4 及 CDK6 参与细胞周期外, CDKs 家族的其他成员的作用逐渐被发现。例如, CDK5 主要在神经元有丝分裂中起作用, 可被细胞支架蛋白磷酸化; CDK7 与 CyclinH 结合后, 可使 CDK2 和 CDK1 磷酸化, 进而启动二者的生物活性, 磷酸化 RNA 聚合酶 II, 发挥转录调节的作用; CDK8-CyclinC 和 CDK9-CyclinT 复合体也可以通过磷酸化 RNA 聚合酶 II 大亚基的羧基末端, 在转录中起一定的作用; CDK10 和 CDK11 可调控细胞转录; CDK12 和 CDK13 可与 CyclinL 结合, 且参与选择性剪接调控^[11-12]。

表 1.1 CDKs, cyclins 及其功能之间的关系

CDK	Cyclin	Functions
CDK1	A, B1-B3	调节 G2/M 期
CDK2	A, D1-D3, E	调节 G1, S 期, 促凋亡
CDK3	-	调节细胞周期
CDK4	D1-D3	调节 G1 期
CDK5	D1-D3	调节 G1, 促凋亡, 调节神经
CDK6	D1-D3, K	调节 G1 期
CDK7	H	影响转录
CDK8	-	影响转录
CDK9	-	影响转录

1.3 CDKs 与肿瘤的关系

细胞周期的异常与肿瘤的发生、发展密切相关, cyclins 或 CDKs 的异常表达、CDKIs 的缺失都将使细胞周期紊乱, 细胞增殖失控, 最终发生癌变。最新研究显示, 通过 CDKs 抑制剂调控特殊的 Cyclin-CDK 的复合物, 对保持不同细胞的静止期状态起着重要作用。CDKs 活性的下调可能使特别的组织中的内环境形成缺陷, 而 CDKs 活性的上调可能诱导细胞无限分裂增殖, 促进肿瘤形成。

通过两种家族蛋白来调控 CDKs 的活性: INK4 家族及 Cip/Kip 家族。4 种蛋白 p16^{INK4d}、p15^{INK4d}、p18^{INK4d} 和 p19^{INK4d} 组成 INK4(inhibitor of CDK4, INK4) 家族, 在这些蛋白中, 所含 40% 的氨基酸相同, 都具有锚蛋白重复序列 (ankyrin repeat) 结构。锚蛋白重复序列能抑制 Cyclins 有关激酶的活性, 能和 Cyclins 竞争结合 CDK 亚单位。在这 4 种蛋白中, 有关 p15、p18、p19 的研究相对比较少, 现研究表明 p16 蛋白与肿瘤的发生发展有着密切的关联。正常情况下, CyclinD 与 CDK4、CDK6 形成的复合物使细胞内的 Rb 磷酸化, 促进转录因子产生, 使细胞由 G1 期进入 S 期。当细胞受损或 DNA 异常时, p16 就与 CyclinD 竞争结合

CDK4, 通过抑制 CDK4/CDK6 介导的 Rb 蛋白产物的磷酸化, 阻止不正常细胞从 G1 期进入 S 期, 且被阻滞于 G1 晚期^[13]。

p16 通过调控细胞周期蛋白依赖激酶的活性而对细胞周期起到调节作用, 而 p16 基因的突变或缺失会引起 p16 蛋白的非正常表达, 导致肿瘤细胞无限增殖, 肿瘤细胞无限生长。在大多数肿瘤中, p16 基因的失活意味着 p16 基因的低表达, 但在宫颈癌中 p16 基因失活与 p16 表达关系却错综复杂。在宫颈癌中, p16 基因失活的主要原因是由于 p16 基因 CpG 岛异常甲基化所导致的。但 p16 能否作为妇科肿瘤临床标志物仍然存在争议, 因为 p16 基因甲基化后, 在宫颈病变中只是过表达, 但无具体功能, 因此, 在宫颈癌中 p16 基因的过表达机制仍需要更深入的研究^[14-15]。

CIP/KIP 家族由 3 种蛋白构成, 它们是 p21^{CIP1}、p27^{KIP1} 和 p57^{KIP2}, 是广谱的 CDKIs。这些蛋白有相似的抑制结构域, 可通过改变 CDKs 催化亚单位的构型并阻断其活性, 抑制 cyclins 与 CDK 在 G1 期形成复合体, 而发挥抑制作用。p21 蛋白是目前已知的最有广泛激酶抑制活性的细胞周期抑制蛋白。研究发现, p21 蛋白不仅可以抑制细胞周期蛋白每个家庭成员的活动, 参与肿瘤血管的生成和淋巴的转移, 而且 p21 蛋白还可以抑制哺乳动物细胞增殖, 抑制肿瘤细胞的增殖, 因此, p21 基因可能是细胞周期蛋白激酶的普遍抑制剂^[16-18]。

p27 是一种分子量为 27000 的细胞周期性激酶抑制剂, 通过抑制 CDKs 的活性, 阻断细胞的增殖过程^[19]。在动物实验中发现, p27 蛋白几乎表达于各种组织, 定位于细胞核。通常 p27 蛋白表达出常见于非增生性细胞中, 而罕见于增生的基底细胞。例如肠道中, 位于微绒毛中间和顶部的静止期细胞常出现 p27 阳性。在整个细胞周期中, 静止期细胞 p27 蛋白水平最高, 受促有丝分裂原的刺激后, p27 蛋白水平开始下降, 当达到 DNA 合成最高点时, p27 蛋白水平降到最低, 而后随着细胞周期的完成, p27 蛋白开始重新聚积, 细胞重新进入静止状态。在大多数哺乳动物细胞中, p21、p27 的表达常以量的方式调节细胞周期和细胞分化。

目前, 有关 p57 与肿瘤相关性的研究报道相对较少, 研究发现 p57 只在部分组织和细胞中表达, 尤其是在末端分化细胞中 p57 高表达, 能使细胞停滞于 G1 期, p57 在肿瘤发生发展中的具体作用有待于更深入的研究^[20]。

1.4 p53-p21 dependent pathway

p21 基因编码序列上游 2.4kb 处有一个 p53 结合位点, p21 通过野生型 p53 基因被诱导激活, 它被认为在细胞周期抑制中是一个关键性的 p53 效应基因。p21 也可通过非 p53 依赖而激活。p53 可以调控细胞周期抑制剂 p21^{WAF1/CIP1} 的合成, 从而导致由 G1 期进入 S 期所需的过渡复合物 cyclin-CDK 的活性受到抑制^[21-23]。当 DNA 出现损伤后, 细胞周期停滞在 G2 期。研究显示, 这种阻滞仅当 p53 蛋白持续存在于细胞中, 并且能够转录激活细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 p21 的时候才会出现。因此, p53 和 p21 对细胞能否顺利通过 G2/M 限制点起着决定性作用^[24]。

在真核细胞内, 与细胞能量代谢密切相关、能被 AMP 激活的蛋白激酶激酶——腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine mono-phosphate activated protein kinase, AMPK), 被称为“能量感受器”。研究发现, 激活的 AMPK 与肿瘤的生长增殖、细胞周期、凋亡、新生血管形成等密切相关, 包括肺癌、前列腺癌、胃癌、乳腺癌^[25-26]。研究发现, 在缺血、缺氧、葡萄糖丢失及运动时, AMPK 可以被激活^[27], 激活的 AMPK 诱导 p53 磷酸化从而启动细胞周期的停滞^[28], 其可能的机制是活化的 AMPK 可诱导 p53 磷酸化并启动 p21 合成, p21 是一种 CDKI, 其可与多种 Cyclin-CDK 结合, 形成三聚体, 导致复合物 cyclinD-CDK4 和 CyclinE-CDK2 活性受抑制, 抑制 Rb 蛋白磷酸化, 非磷酸化 Rb 蛋白与 E2F 紧密结合, 使之失活, 从而阻止细胞从 G1 期进入 S 期。文献报道, AMPK 通过 p53-p21 依赖性途径, 或者 p53、p21 和 p27 非依赖性途径, 限制细胞的脂肪酸, 蛋白质和胆固醇的合成, 改变细胞代谢途径来影响细胞增殖, p53 诱导肝癌细胞凋亡可能的途径是通过激活 AMPK^[29-32]。

1.5 细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂

近年来, 通过传统方法和高通筛选以及理想药物设计技术等已经获得一系列小分子抑制剂, 设计和开发高效并且具有选择性抑制 CDKs 的研究取得了突破性的进展, 以 CDKs 作为作用靶点的抑制剂种类繁多, 我们把已发现的 CDKs 抑制剂按结构主要分为: 嘌呤类(purines)、嘧啶类(pyrimidines)、黄酮类

Degree papers are in the “[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)”.

Fulltexts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to etd@xmu.edu.cn for delivery details.