

学校编码: 10384  
学号: 32320131153399

分类号\_密级\_  
UDC\_

厦 门 大 学

硕 士 学 位 论 文

新型酰胺类化合物的设计、合成及抗肿瘤活  
性研究

Design, Synthesis and Evaluation of Novel Benzamide  
Derivatives as Antitumor Agents

黄志宁

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: 2016 年 4 月

论文答辩时间: 2016 年 5 月

学位授予日期:

答辩委员会主席: \_\_\_\_\_

评 阅 人: \_\_\_\_\_

2016 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 222 )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  
年 月 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

肿瘤作为威胁人类身体健康的一种重大疾病，其治疗一直被全世界所重视。随着研究的不断深入，研究发现肿瘤是复杂的疾病，其生长和存活不仅仅依赖于一种受体或一种信号通路。单一靶点药物不能阻断肿瘤的所有信号通路，而联合用药又有可能影响药物的吸收和代谢，甚至造成更加严重的药物不良反应。因此，多靶点抗肿瘤药物随之诞生，它能够同时作用于某一肿瘤的多个靶点从而产生多种药理活性。相较于单一靶点而言，具有避免药物相互影响、作用全面、不良反应少等优势。

本文以课题组前期研究中发现的化合物 **HJ-47** 和 **YSM-14** 为先导化合物，通过生物电子等排体理论、药代动力学等药物分子设计理论，设计合成了两个系列共 42 个新型酰胺类化合物(*N*-(1-(2,6-二氟苄基)4-哌啶基)-苯甲酰胺类和 *N*-(1,2,3,4-四氢-1-萘基)肉桂酰胺类)。其合成的所有化合物通过核磁共振氢谱、核磁共振碳谱和质谱等方法进行了结构确证。通过对肝癌细胞 HepG2 增殖活性抑制的初步筛选，结果表明其中一些衍生物呈现良好的抑制肿瘤细胞生长活性的作用，例如是化合物 **HZN-12**, **HZN-14**, 其  $IC_{50}$  值分别为 1.70  $\mu$ M 和 1.16  $\mu$ M。它们对 HepG2, HeLa 和 U87MG2 细胞显示出良好的抑制活性,但对 A549、MG63 及 MCF-7 细胞抑制活性较差,表明化合物 **HZN-12**, **HZN-14** 对 HepG2 等肿瘤细胞的增殖活性抑制具有一定的特异性。同时,经研究发现化合物 **HZN-12**, **HZN-14** 能够明显诱导 HIF-1 $\alpha$  蛋白水平的表达,激活其下游靶基因 p21 的表达,继而上调 Cl-caspase3 的表达促进肿瘤细胞的凋亡,从而抑制其恶性增殖。本研究结果表明新型酰胺类化合物 **HZN-12**, **HZN-14** 通过诱导低氧诱导因子 HIF-1 $\alpha$  及其下游靶基因 p21 的表达促进肿瘤细胞的凋亡产生抗肿瘤增殖活性。

综上,本文以化合物 **HJ-47** 和 **YSM-14** 为先导化合物,经结构优化获得的新化合物 **HZN-12** 和 **HZN-14**,为抗肿瘤靶向药物设计提供了重要的研究基础。此类化合物有应用前景,深入的抗肿瘤机制正在进行中。

**关键词:** 先导化合物; HepG2; HIF

## Abstract

As a kind of major disease, cancer threatens our health, and its treatment has been valued by the world. With the deepening of the researches, it is found that cancer is complex, its growth and survival are not only dependent on a single receptor or a single signal pathway. Single-target drugs can not be efficacious to all signal pathways of tumors, but the combination of different drugs may affect the absorption and metabolism of drugs, even lead to more serious adverse drug reactions. Therefore, there come antitumor drugs named multi-target drugs, which are efficacious to various targets of one tumors at the same time against tumors' proliferation. Compared with single-target drugs, multi-target drugs have the advantages of more comprehensive effects, avoiding drugs' interactions and less adverse drug reactions.

In this paper, we consider compound **HJ-47** and **YSM-14** as lead compound, which are found from our preliminary study. Then according to some theories of drug design such as the theories of bioisosterism and pharmacokinetic, we design and syntheses two series of novel benzamide derivatives including *N*-(1-(2,6-difluorobenzyl) piperidin-4-yl) benzamide derivatives and (*S*)-*N*-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl) cinnamamide derivatives. All of the compounds are confirmed through  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$  and mass spectrum analysis. It is found that some compounds show good bioactivities against HepG2 cells from preliminary biology experiments. For example, compounds **HZN-12** and **HZN-14** exhibit great bioactivities against HepG2 cells, with an  $\text{IC}_{50}$  value of 1.70  $\mu\text{M}$  and 1.16  $\mu\text{M}$  respectively. But they show poor inhibitory activities against A549 cells, MG63 cells and MCF-7 cells. These facts tell that compounds **HZN-12** and **HZN-14** have specific selectivity to HepG2 cell lines. Then there comes that compounds **HZN-12** and **HZN-14** induce the expression of HIF-1 $\alpha$ , p21 和 Cl-caspase3 to promote apoptosis of cancer cells. So it is predicted that compounds **HZN-12** and **HZN-14** could affect cancer cells through two ways of HIF-1 $\alpha$  up-regulation and

cell-cycle arrest.

In conclusion, in this research, it is considered compound **HJ-47** and **YSM-14** as the lead compounds. After design and synthesis, we gain compound **HZN-12** and **HZN-14**, which provide an important foundation for the design of antitumor drugs. This series of compounds is potential for drugs, more deep experiment is in progress.

**Key words:** Lead compound; HepG2; HIF

厦门大学博硕士学位论文摘要库

## 缩略语简表

HCC	Hepatocellular Carcinoma	肝细胞癌
TACE	Transcatheter Arterial Chemoembolization	经肝动脉灌注化疗栓塞术
SAR	Structure activity relationships	构效关系
RTKs	Receptor Tyrosine Kinases	酪氨酸蛋白激酶
AMPK	Adenosine Mono-phosphate Activated Protein Kinase 腺苷酸活化蛋白激酶	
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor	血管内皮生长因子
PDGF	Platelet Derived Growth Factor	血小板衍生生长因子
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor	内皮生长因子受体
FGFR	Fibroblast Growth Factor Receptor	成纤维细胞生长因子受体
IGFR	Insulin Growth Factor Receptor	胰岛素样生长因子受体
HGF	Hepatocyte Growth Factor	肝细胞生长因子
HIF	Hypoxia Inducible Factor	缺氧诱导因子
CSC	Cancer Stem Cell	肿瘤干细胞
Tie	Tyrosine Kinase	酪氨酸激酶
TAD	Transactivation Domain	反式激活区
ODDD	Oxygen-Dependent-Degradation Domain	氧依赖性降解结构
PI3K	Phosphatidylinositol 3-Kinase	磷脂酰肌醇-3 激酶
PHD	Prolyl Hydroxylases Domain-containing Protein	脯氨酸氢化酶
PGK1	Phosphoglycerate Kinase 1	磷酸甘油酸酯激酶 1
PDK1	Pyruvate Dehydrogenase Kinase 1	丙酮酸脱氢酶激酶 1

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
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
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamide	氮氮二甲基甲酰胺
HOAc	Acetic Acid	乙酸
Pd/C	Palladium 10% on Carbon	钯碳
ERK	Extracellular Signal-Regulated Kinase	细胞外信号调节激酶
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



摘要.....	I
ABSTRACT.....	II
缩略语简表 .....	III
第一章 绪论 .....	1
1.1 前言 .....	1
1.2 索拉非尼的靶向作用与肝癌治疗的研究进展 .....	4
1.3 靶点、分子靶向药物与肝癌治疗的研究进展.....	7
1.4 缺氧诱导因子 HIF 与肝癌的联系.....	10
1.5 本文工作.....	13
1.5.1 立题依据.....	13
1.5.2 研究内容.....	16
第二章 <i>N</i> -(1-(2,6-二氟苄基)-4-哌啶基)苯甲酰胺类化合物的设计以及合成.....	17
2.1 <i>N</i> -(1-(2,6-二氟苄基)-4-哌啶基)苯甲酰胺类化合物的设计 .....	17
2.2 <i>N</i> -(1-(2,6-二氟苄基)-4-哌啶基)苯甲酰胺类化合物的合成.....	18
2.2.1 实验仪器和试剂.....	18
2.2.2 实验步骤.....	18
2.2.3 实验结果.....	22
第三章 ( <i>S</i> )- <i>N</i> -(1,2,3,4-四氢-1-萘基)肉桂酰胺类化合物的设计及合成.....	46
3.1 ( <i>S</i> )- <i>N</i> -(1,2,3,4-四氢-1-萘基)肉桂酰胺类化合物的设计 .....	46
3.2 ( <i>S</i> )- <i>N</i> -(1,2,3,4-四氢-1-萘基)肉桂酰胺类化合物的合成.....	47
3.2.1 实验仪器和试剂.....	47
3.2.2 实验步骤.....	47
3.2.3 实验结果.....	49
第四章 抗肿瘤活性实验 .....	53
4.1 仪器和试剂 .....	53

<b>4.2 细胞系与细胞培养</b> .....	53
<b>4.3 实验方法</b> .....	53
4.3.1 体外肿瘤细胞增殖抑制率的评价.....	53
4.3.2 平板细胞克隆形成实验.....	55
4.3.3 WESTERN BLOT(蛋白质印迹实验).....	55
4.3.4 流式细胞凋亡实验(PI 染色法) .....	56
<b>4.4 实验结果与讨论</b> .....	56
4.4.1 细胞毒活性评估的结果与讨论.....	56
4.4.2 Western Blot 实验评估的结果与讨论.....	67
<b>第五章 总结与展望</b> .....	70
5.1 总结 .....	70
5.2 展望 .....	70
<b>参考文献</b> .....	72
<b>硕士期间发表论文</b> .....	79
<b>附录</b> .....	81
<b>致谢</b> .....	83

---

## Contents

<b>Abstract in Chinese</b> .....	I
<b>Abstract</b> .....	II
<b>List of Abbreviation</b> .....	III
<b>Chapter 1 Review</b> .....	1
<b>1.1 Introduction</b> .....	1
<b>1.2 The Research of Hepatoma and Sorafenib</b> .....	4
<b>1.3 The Research of Hepatoma and Molecular Targeted Agents</b> .....	7
<b>1.4 The Research of Hepatoma and Hypoxia Inducible Factor</b> .....	10
<b>1.5 The Basis of Topics and The Main Contents</b> .....	13
1.5.1 The Basis of Topics .....	13
1.5.2 The Main Contents .....	16
<b>Chapter 2 Design and Synthesis of</b>	
<b><i>N</i>-(1-(2,6-difluorobenzyl)piperidin-4-yl)benzamide Derivatives</b> .....	17
<b>2.1 Design of <i>N</i>-(1-(2,6-difluorobenzyl)piperidin-4-yl)benzamide Derivatives</b> .....	17
<b>2.2 Synthesis of <i>N</i>-(1-(2,6-difluorobenzyl)piperidin-4-yl)benzamide Derivatives</b> .....	18
2.2.1 Reagent and Instruments .....	18
2.2.2 Experimental Procedures .....	18
2.2.3 Experimental Results .....	22
<b>Chapter 3 Design and Synthesis of</b>	
<b><i>(S)</i>-<i>N</i>-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)cinnamamide</b> .....	46
<b>3.1 Design of <i>(S)</i>-<i>N</i>-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)cinnamamide Derivatives</b> .....	46
<b>3.2 Synthesis of <i>(S)</i>-<i>N</i>-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)cinnamamide Derivatives</b> .....	47
3.2.1 Reagent and Instruments .....	47
3.2.2 Experimental Procedures .....	47
3.2.3 Experimental Results .....	49

<b>Chapter 4 Evaluation of Anti-tumor</b> .....	53
<b>4.1 Reagents and Instruments</b> .....	53
<b>4.2 Cell Lines and Cell Culture</b> .....	53
<b>4.3 Methods</b> .....	53
3.3.1 MTT Assay.....	53
3.3.2 Colony Formation Assay.....	55
3.3.3 Western Blot.....	55
3.3.4 Flow Cell Apoptosis Assay .....	56
<b>4.4 Results and Discussions</b> .....	56
3.4.1 MTT Assay.....	56
3.4.2 Signaling Pathway .....	67
<b>Chapter 5 Conclusion and Prospect</b> .....	70
<b>5.1 Conclusion</b> .....	70
<b>5.2 Prospect</b> .....	70
<b>References</b> .....	72
<b>Publication</b> .....	79
<b>Appendix</b> .....	81
<b>Acknowledgements</b> .....	83

廈門大學博碩士論文摘要庫

## 第一章 绪论

### 1.1 前言

肿瘤作为威胁人类身体健康的一种重大疾病，其治疗一直被全世界所重视。由于近年来疾病模式的转变、人口老龄化的趋势、微生物的感染、吸烟率的提升、以及饮食失衡和活动减少带来的肥胖等等问题，致使我国的癌症负担日益沉重，癌症的防治形势严峻<sup>[1]</sup>。在 2013 年 2 月，中华人民共和国政府环保部发表官方文件首次承认“中国存在癌症村”。癌症村这一概念，是指由于生存环境和土壤收到污染、以及饮用了上游工业企业排出的处理不当的污水，导致人体内部机制受损严重，造成某一村庄或地区大规模癌症病发的现象。21 世纪以来，我国癌症村数量呈现极快的增长趋势，进入严峻的“癌症村群发年代”如图 1.1<sup>[2]</sup>。如何运用科学的方法对癌症进行有效地预防和治疗已是我国乃至世界最重要的公共卫生问题之一<sup>[3]</sup>。

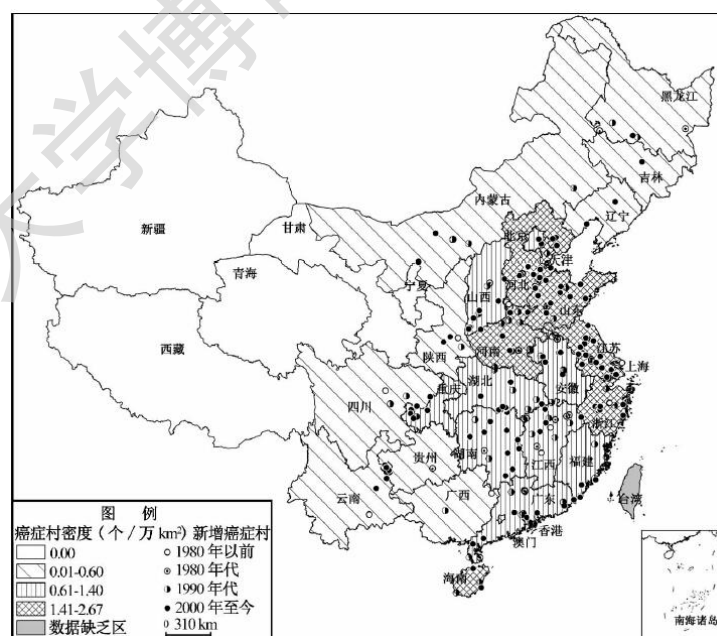


图 1.1 中国“癌症村”分布与密度分级图

肝癌(liver cancer)，不仅是全球最常见的癌症之一，对我国而言也是仅次于

肺癌的危害居民生命健康的第二大恶性肿瘤, 不论男性女性发病率和病死率都很高<sup>[4]</sup>。肝癌主要分为原发性肝癌和继发性性肝癌两大类。原发性肝癌(primary liver carcinoma)是原发于胆管上皮或肝细胞的恶性肿瘤, 按照病理类型分为肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)、胆管细胞癌(cholangiocellular carcinoma, CCC)和混合型肝癌三种。继发性肝癌(secondary hepatic carcinoma)则是指人体其他部位产生的恶性肿瘤通过淋巴系统或者血液转移到肝脏, 尤其是邻近器官的肿瘤甚至可以直接浸润侵蚀肝脏<sup>[5]</sup>。一般较为常见的是原发性肝细胞癌, 其恶性程度较高, 病理特点是在肝脏内部有弥漫性小病灶和/或呈现卫星灶围绕单结节状, 极易发生肝内外转移和术后复发的问题。由于病因和发病分子机制尚不明确, 当前认为肝癌的发病是由多因素、多步骤、受环境和遗传共同影响的复杂过程。根据流行病学和实验研究资料表明, 肝癌发病有诸多危险因素, 如: 乙肝病毒(hepatitis B virus, HBV)和丙肝病毒(hepatitis C virus, HCV)感染、黄曲霉毒素、性激素、酒精、肝硬化、饮水污染、亚硝酸胺类物质、非酒精性脂肪肝疾病等等<sup>[6]</sup>。而在这些发病危险因素中, HBV 和 HCV 占据最主要地位, 据统计全球约 80%的肝癌疾病是由 HBV 和/或 HCV 所导致的<sup>[7]</sup>。经肝动脉灌注化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)为主的介入治疗经历了长时间的验证和研究<sup>[8]</sup>, 成为了非手术治疗肝癌的主要方案。然而单一的 TACE 治疗具有较多的局限性, 如栓塞不彻底和肿瘤侧支血管建立导致无法使肿瘤达到病理上完全坏死、由于治疗后组织缺血缺氧刺激缺氧诱导因子表达导致肿瘤而转移和复发等等, 使能够分子靶向的药物索拉非尼(Sorafenib)成为与 TACE 治疗联合应用独特的药物<sup>[9]</sup>。据众多 II 期临床试验结果显示, 索拉非尼参与的单一或联合治疗能够较大地提升肝癌患者的治疗效果和生存时间<sup>[10-12]</sup>。作为目前世界上唯一被批准应用于治疗中晚期肝癌的多靶点多激酶抑制剂, 索拉非尼具有抑制肿瘤细胞增殖和抗血管生成的双重作用, 是肝癌治疗中的首选药物, 也是肝癌治疗领域众多学者的着重研究对象。

近年来, 非特异性阻断细胞分裂从而无差别的杀死肿瘤细胞和正常细胞的传统化学药物治疗方法逐渐被靶向于特异性通路阻止肿瘤生长减少正常细胞死亡的新型抗肿瘤药物所替代。抗肿瘤药物研发的方向也已逐渐从基于经验的随机筛选转变为更合理地基于作用机制靶向特异的功能异常的细胞<sup>[13]</sup>。

索拉非尼之所以成为肝癌治疗领域众多学者的着重研究对象, 主要原因在于

索拉非尼是一个对于肝癌细胞具有多个有效靶点的靶向性的药物。曾经传统肝癌化疗药物存在的最大缺点就是缺乏对肿瘤组织的特异选择性,在发挥疗效的同时时常伴随着严重的全身性毒副作用导致出现恶心呕吐(消化道上皮细胞毒性)、白细胞下降和免疫抑制(骨髓抑制)、毛发脱落(毛发细胞毒性)等现象,不仅影响治疗效果,还降低了患者的生活质量。因此,肿瘤研究领域提出了靶点药物(target drug)、分子靶向治疗(molecular targeted therapy)的前沿概念。靶向肿瘤治疗药物依据其特定的组织分布特征,在靶向载药系统的作用下,能将药物有效输送至病变部位,提升药物在病灶的局部浓度以增强疗效减少用药次数和剂量,还能极大程度上减少药物在非病灶部位的分布,降低全身性毒副作用。近年来,由分子生物学和药物虚拟设计技术的迅猛发展奠定基础,也使得靶向药物的研发成为肝癌化学药物创新研究的重点<sup>[14, 15]</sup>。

随着肝癌相关的分子信号通路机制研究的逐渐深入,治疗肝癌药物的潜在靶点也一一呈现在世人面前<sup>[16]</sup>。已知的肝癌相关的主要分子信号通路有:肝癌血管生成相关的酪氨酸蛋白激酶(receptor tyrosine kinases, RTKs)信号转导通路、PI3K/Akt 信号转导通路、Ras/Raf/MEK/MAPK 信号转导通路、Wnt/ $\beta$ -Catenin 信号转导通路、TGF- $\beta$  信号转导通路、Hedgehog(Hh)信号转导通路。除此之外,还有与肿瘤生长增殖共性关系密切的 Notch 信号转导通路、IKK/NF- $\kappa$ B 信号转导通路等等。而也有很多的靶点因子如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)等,能够同时刺激调节多个信号通路,从而对肝癌细胞产生增值抑制或凋亡的作用。

作为能够调节多个信号通路的前沿靶点之一,缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)是细胞在基因转录水平协调缺氧变化的最主要的调节因子,其表达调控与肿瘤发生发展病理生理过程密切相关。缺氧诱导因子是由结构同源的  $\alpha$  亚基和  $\beta$  亚基组成的异二聚体转录因子<sup>[17]</sup>。目前已经发现的成员有 HIF-1, HIF-2, HIF-3 三个,又可以细分为 HIF-1 $\alpha$ , HIF-1 $\beta$ , HIF-2 $\alpha$ , HIF-3 $\alpha$ , 其中 HIF-1 和 HIF-2 的相关研究最为丰富。虽然关于 HIF 在治疗中对肝癌细胞的生长增殖是产生促进作用还是抑制作用学者们的看法有所不同,有的学者认为在肿瘤组织周围的缺氧环境下 HIF 的表达增加有利于肝癌血管的生成和侵袭转移,从而促进肿瘤的发展<sup>[18, 19]</sup>,而也有学者认为通过诱导 HIF 基因的过表达可以促进凋亡相

关的蛋白如 Bax, Bad 表达同时抑制靶基因 TFDP3 来抑制肿瘤的生长和发展<sup>[20]</sup>。但毫无疑问,以 HIF 作为突破口,对以靶向性为目标的化学合成抗肿瘤药物的研发是很有潜力的。

## 1.2 索拉非尼的靶向作用与肝癌治疗的研究进展

索拉非尼(Sorafenib, 图 1.2),是一个具有较大潜力的已上市抗肝癌肾癌常规治疗药物<sup>[21]</sup>。其潜力在于它的多靶点特性,具体表现为对于肿瘤增值的双重阻断作用。一方面,它能抑制肿瘤增殖和血管生成相关的酪氨酸激酶受体 RTKs 家族成员血管内表皮生长因子受体 VEGFR,血小板源生长因子受体 PDGFR 等,来阻断肿瘤新生血管的形成,从而间接地抑制肿瘤发展并限制其转移复发<sup>[22]</sup>。另一方面,它能阻断 Ras/Raf/MEK 信号传导通路,导致如下调 eIF4E 磷酸化和 Mcl-1 蛋白表达水平的结果,来达到直接抑制肿瘤细胞生长增值的效果<sup>[23]</sup>。此外,也有学者在体外生物活性研究中发现,它能有效抑制 PLC/PRF/5,联合其抑制 Raf 激酶的活性,阻断 MEK/ERK 信号通路的传导的同时还能够降低这两种细胞株中 G1/S-特异性周期蛋白-D1(cyclin D1)的表达水平来抑制肝癌细胞的增殖<sup>[24]</sup>。

作为已知的蛋白大家族,蛋白激酶(protein kinases)的主要作用是将 ATP 上的  $\gamma$ -磷酸基转移到下游底物上特定的氨基酸残基来活化其下游底物。蛋白激酶按照底物蛋白被磷酸化的氨基酸残基分类,能分为 5 大类,其中酪氨酸激酶(protein tyrosine kinase, PTK)的蛋白激酶研究的较为普遍<sup>[25]</sup>。蛋白酪氨酸激酶的异常表达与许多疾病甚至肿瘤的发生有着紧密的联系。

作为索拉非尼的靶点酪氨酸激酶,按照其定位和功能分为非受体酪氨酸激酶(nrPTKs)和受体酪氨酸激酶(rPTKs)两种。其中,嵌于胞质区与胞外区的跨膜蛋白 rPTKs,它的配体结合域位于胞外区;而酪氨酸蛋白激酶的催化部位在胞内区,具有自磷酸化位点的多数酪氨酸激酶都在胞外区配体结合,完成活性的激活。而 nrPTKs 一般没有细胞外结构,而常游离于细胞质中或者与细胞膜耦联的形式存在。nrPTKs 主要有 FAK(Focal adhesion kinase), JAK(just another kinase)和 Tec 家族<sup>[26]</sup>。在肿瘤组织中 nrPTKs 常被检测到处于异常激活状态,使下游信号通路级联反应发生异常,呈现为细胞增殖异常、凋亡进程减弱,最终发展成为肿瘤<sup>[27]</sup>。酪氨酸激酶在细胞致癌性转化过程中十分重要,作用途径有<sup>[28]</sup>:一 PTK 激酶区



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](mailto:etd@xmu.edu.cn) for delivery details.