

• 专 论 •

天然药物化学史话：雷帕霉素

王于方, 付 炎, 吴一兵, 张嫚丽, 李力更, 霍长虹, 史清文*

河北医科大学药学院 天然药物化学教研室, 河北 石家庄 050017

摘 要: 天然产物化学研究在药物研发中起着非常重要的作用。微生物是新药的主要来源之一, 雷帕霉素就是一种从来自复活节岛土壤微生物中得到的化合物, 它的发现引领了一系列免疫与抗癌药物的问世。科学家对雷帕霉素作用靶点的研究已取得了“诺贝尔奖级别”的成果。对雷帕霉素的研发历程进行回顾, 期望能够为今后相关研究提供思路与启示。

关键词: 天然药物化学; 微生物; 雷帕霉素; 免疫药物; 抗癌药物

中图分类号: R284 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2017)04-0623-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.04.001

Historical story on natural medicinal chemistry: Rapamycin

WANG Yu-fang, FU Yan, WU Yi-bing, ZHANG Man-li, LI Li-geng, HUO Chang-hong, SHI Qing-wen

College of Pharmaceutical Sciences, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China

Abstract: The study on natural product chemistry plays an important role in drug development and microbe is one of the main sources of new drugs. Rapamycin is isolated from the bacterium ensconced in a sample of Easter Island's soil, the compound has led to several approved immunosuppressant and anticancer drugs. The researchers studying on the target of rapamycin have got the "Nobel-class" achievements. In this paper, the discovery and study on rapamycin is summarized to provide the references for future related research.

Key words: natural medicinal chemistry; microbe; rapamycin; immunosuppressant drugs; anticancer drug

微生物是药物的重要来源之一, 特别是抗生素和抗癌药物很多都来源于微生物。有学者研究发现, 所有生命的共同祖先是一个原生物^[1], 在其漫长的进化过程中产生 2 个重要分支, 一个是原核生物(细菌和古菌), 一个是真核生物。从生物进化的角度, 微生物可以说是一切生物的祖先, 在地球上出现的时间远远早于人类。曾有人形象地做过一个比喻, 如果把地球的年龄视作一年, 那么微生物大约在 3 月 20 日诞生, 而人类则大约在 12 月 31 日下午 7 时许才出现在地球上。微生物和人类有共同的祖先, 具有更长的进化史, 其来源丰富、种类繁多, 代谢产物的多样性更是难以估量, 因此从中分离出具有抗感染作用的抗生素也就不足为奇了。

雷帕霉素(rapamycin, rapamune, 图 1)又名西罗莫司(sirrolimus), 从结构上讲为大环内酯类化合物, 来源于只存在于复活节岛上的一种微生物 *Streptomyces hygroscopicus*, 是链霉素(streptomycin)来源微生物 *Streptomyces griseus* 的近亲, 链霉菌属 *Streptomyces* 中产生了 2 个伟大的药物。1999 年 9 月, 美国食品药品监督管理局(US Food and Drug Administration, FDA)批准将雷帕霉素作为免疫抑制剂用于肾移植抗排斥治疗, 商品名为 Rapamune。2015 年 5 月 FDA 批准雷帕霉素作为孤儿药用于治疗罕见的淋巴管肌瘤(lymphangioleiomyomatosis, LAM), 这也是第一个获批准用于这类罕见病的药物。2016 年 7 月美国化学与工程新闻杂志(Chemical & Engineering News)在封面报道了这个神奇的药物(图 2)^[2]。2016

收稿日期: 2016-10-11

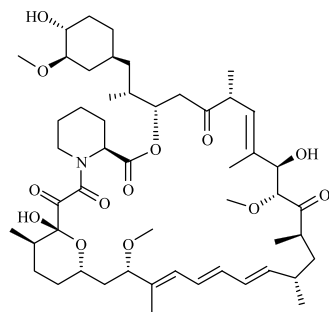
基金项目: 河北医科大学教育科学研究重点课题资助项目(2012yb-19, 2014yb-21, 2016yb-9); 2016 年河北医科大学校内科研发展基金(kyfz111); 河北省中医药管理局计划项目(2015021, 2015113); 河北省教育厅科技项目(QN2015249)

作者简介: 王于方(1984—), 主要研究方向为天然产物中活性成分的研究。Tel: (0311)86265634 E-mail: wang-yu-fang@163.com

***通信作者** 史清文(1964—), 男, 河北沧州人, 教授, 博士生导师, 主要从事天然产物中活性成分的研究。

Tel: (0311)86261270 86265634 E-mail: shiqingwen@hebm.edu.cn

年 9 月 21 日汤森路透 (Thomson Reuters) 更是预测发现雷帕霉素作用靶点和作用机制的 3 位生物化学家可能获得 2016 年度诺贝尔化学奖。虽然最终 3 位科学家没有获得 2016 年诺贝尔奖, 但他们对雷帕霉素的研究成果意义重大。而对发现雷帕霉素做出重要贡献的微生物学家 Georges L. N6grady (1919—2013, 图 3) 与化学家 Surendra N. Sehgal (1932—2003, 图 3) 博士均已过世, 本文对雷帕霉素进行简要介绍, 并以此纪念这 2 位逝去的科学家。



雷帕霉素 (rapamycin)

图 1 雷帕霉素的化学结构

Fig. 1 Chemical structure of rapamycin



图 3 Stanley C. Skoryna 医生、Georges L. N6grad 和 Surendra N. Sehgal 博士 (从左至右)

Fig. 3 Dr. Stanley C. Skoryna, Georges L. N6grad, and Dr. Surendra N. Sehgal (from left to right)



A



B

图 4 含雷帕霉素来源微生物土壤样本的采集地复活节岛 (A) 与雷帕霉素发现纪念铭牌 (B)

Fig. 4 Easter Island (A) and a plaque (B) on island commemorates discovery of rapamycin

1964 年国际卫生组织 (World Health Organization) 和加拿大医学会 (the Medical Research Council of Canada) 组织的一个由麦吉尔大学 (McGill University) 外科医生 Stanley C. Skoryna (1920—2003, 图 3) 率领的由医生和科学家组成的 40 余人科学考察探测队 (Medical Expedition to Easter Island, METEI) 乘加拿大海军 HMCS Cape

Scott 号于 1964 年 11 月 16 日从爱德华王子岛 (Halifax) 出发到南太平洋的复活节岛开始了为期 4 个月的科学考察, 科考队此行目的是研究岛上原住民的遗传性、生活环境和常见疾病^[3]。在科考队中, 来自加拿大蒙特利尔大学 (Universit6 de Montreal) 的微生物学家 Georges L. N6grad 负责采集植物和收集土壤标本。他发现岛上的居民不患破伤风, 这种

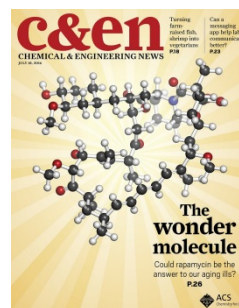


图 2 2016 年 7 月美国化学与工程新闻杂志封面

Fig. 2 Cover of Chemical & Engineering News, July 18, 2016

1 雷帕霉素的发现与研发

遥远而神秘的复活节岛位于东南太平洋上, 面积约 117 平方公里, 形状近似三角形, 由 3 座火山组成, 距离最近的陆地约 2 000 多公里, 是一个与世隔绝的孤岛。当地居民将该岛称作 Rapa Nui 或 Te Pito te Henua (意为“世界之脐”)。岛上矗立着 1 000 余座古代巨石像“摩埃 (moai)”, 复活节岛因此闻名于世, 而雷帕霉素的故事也起源于这些巨人石像 (图 4)。

感染经常在有马匹的地方发生，但是在复活节岛上不仅马匹数量众多，而且当地居民从不穿鞋，赤脚会大大增加接触破伤风孢子的机会。为了探明其中的原因，Georges L. N6grad 从复活节岛上采集了 60 余份土壤样品进行研究，却仅在一份样品中发现了破伤风孢子，随后他停止了分离工作，并将样品转交给了位于蒙特利尔的 Ayerst 制药公司研究中心。从此经历了几年的曲折之后，才由当时在 Ayerst 公司工作的 Surendra N. Sehgal 博士从中发现了雷帕霉素。

Surendra N. Sehgal 出生在巴基斯坦一个名叫 Khushab 的小村庄，印巴分治后举家迁往印度新德里。1957 年于英国获得博士学位后前往加拿大作博士后(National Research Council of Canada, Ottawa)，1959 年加入 Ayerst-McKenna-Harrison 研究所的微生物研究室(Claude V6zina 博士团队)从事微生物天然产物研究。1972 年 Sehgal 从复活节岛土壤样品中的细菌 *Streptomyces hygroscopicus* 代谢物里分离出一种物质，发现其具有很好的抗炎作用^[4-6]，为了纪念其发现地，Sehgal 取当地语言对复活节岛的称谓“Rapa Nui”，将这种物质命名为 rapamycin (雷帕霉素)。Sehgal 把雷帕霉素样品送到美国癌症研究所(National Cancer Institute)，发现其对实体肿瘤也具有很好的抑制作用^[7]。此后，雷帕霉素的化学结构通过 X 射线衍射法得到了确定^[8-9]。

但是由于 Ayerst 公司内外种种原因，对于雷帕霉素的研究并没有沿着药物开发的方向深入进行，相反 1983 年公司关闭了在蒙特利尔的研究所，剩下部分核心人员转移到了新泽西的普林斯顿，雷帕霉素的研究与开发计划也一度中止，Sehgal 只能把雷帕霉素样品放在家中的冰柜里储存，直到 1987 年 Wyeth (惠氏) 和 Ayerst 两家公司合并后，此项研究才开始有了转机。1988 年，Sehgal 终于说服新的管理层，关于雷帕霉素的研究得以继续。Sehgal 及其团队很快发现雷帕霉素除了具有抗炎活性外还具有抑制免疫系统的作用^[10]。

20 世纪 80 年代是抑制自身免疫药物热潮期，1983 年作为诺华 (Novartis) 集团成员之一的山德士 (Sandoz) 公司刚刚研发了第 1 个器官移植免疫抑制剂环孢霉素 (cyclosporin A)，并很快成为公司的重磅产品。与此同时，1987 年日本藤泽 (Fujisawa) 制药也报道了他们从土壤微生物 *Streptomyces tsukubaensis* 中得到的免疫抑制剂 FK-506 (图 5)，

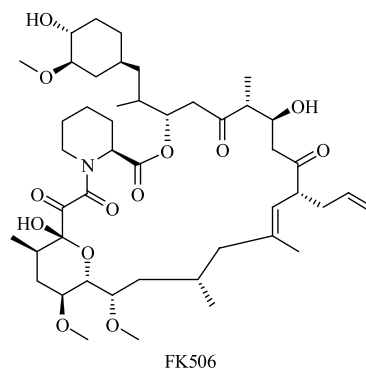


图 5 FK506 的化学结构

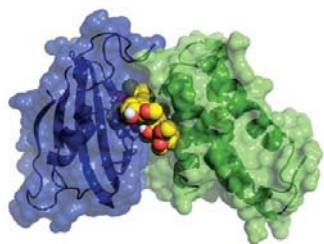
Fig. 5 Chemical structure of FK506

其结构一半与雷帕霉素相同^[11]。20 世纪 80 年代末期到 90 年代初期，FK-506 的活性研究完成，很快在 1994 年作为第 1 个大环内酯免疫抑制剂被美国 FDA 批准上市，通用名为 Tacrolimus (他克莫司)，最初作为肝脏的器官移植免疫抑制剂，后来扩展到其他类型的器官移植。在 FK-506 活性和结构的启示下，惠氏公司的药物化学家和药理学家都对雷帕霉素产生了浓厚的兴趣，他们把研究焦点放在剂型开发上，成功制备出雷帕霉素口服剂。

1998 年 12 月 15 日雷帕霉素临床试验即将完成时，惠氏公司向美国 FDA 递交了新药申请(new drug application)；1999 年 2 月 1 日，雷帕霉素获得 FDA 优先评价资格 (priority review status)，并于 7 月 27 日通过了评审；1999 年 9 月 15 日，距递交新药申请仅仅过了 9 个月，惠氏公司拿到了 FDA 正式批文，随后在加拿大等国家相继批准了该药的使用。2009 年惠氏被辉瑞 (Pfizer) 收购，雷帕霉素被重新包装为 rapamune (雷帕鸣)、sirolimus (西罗莫司)。

2 雷帕霉素的衍生物

20 世纪 80 年代当雷帕霉素抑制肿瘤生长的活性被发现后，化学家们开始着手对其进行化学结构改造以求获得更好的抗癌药物。在此之前，惠氏公司与哥伦比亚大学 (Columbia University) 合作进行了雷帕霉素与靶标蛋白结合的实验，以指导在分子的哪些部位修饰能不改变其抗肿瘤活性。这时，几个不同的实验室均研究发现雷帕霉素可以结合 2 个截然不同的蛋白 FKBP12 和 mTOR (图 6)^[2]。为了避免干扰雷帕霉素与靶标的相互作用，化学家确定先从雷帕霉素外围上的环己烷环进行修饰。从化学的角度分析，雷帕霉素的环己烷结构上的羟基非常适宜衍生出新化合物，而不影响与 2 个蛋白的结合，这种策略催生出了多项成果^[12]。很快，惠氏开发了



外围的羟基（红色和白色）是设计第一代雷帕霉素类似物的关键官能团，它指向 2 个靶标的外面

Hydroxyl group (in red and white), key for making the first generation of rapalogs, pokes out from between the two

图 6 雷帕霉素结合 FKBP12 (蓝色) 和 mTOR (绿色) 的晶体结构

Fig. 6 Crystal structure of rapamycin bound to FKBP12 (blue) and its binding domain in mTOR (green)

雷帕霉素的酯衍生物 Torisel/temsirolimus (馱瑞塞尔/坦西莫司, CCI-779, 图 7), 用于治疗肿瘤, 2007 年 5 月被 FDA 批准为治疗肾癌的药物, 现在同样为辉瑞公司的产品。2007 年 11 月被欧盟 (European Medicines Agency, EMEA) 批准。2010 年也被日本批准, 在美国国家健康研究所 (NHI) 的资助下其他各种癌症的临床研究也正在进行中。

2014 年雷帕霉素的专利已经过期, 惠氏的竞争对手也在加紧雷帕霉素的环己烷羟基衍生物的开

发, 由于作用靶标特殊, 现在仍有雷帕霉素衍生物作为新型抗肿瘤药物被科学家研究。Afinitor/everolimus (飞尼妥/依维莫司, RAD001, Votubia, 图 7)^[13-14] 是诺华公司合成的雷帕霉素类似物, 早在 2004 年就被批准作为免疫抑制剂使用, 随后在 2009 年又首先得到作为肾癌药物的批准, 并在 2010—2012 年分别被批准成为治疗脑肿瘤、胰腺癌和乳腺癌的药物, 2015 年全球销售额超过 19 亿美元, 成为公司的重磅产品。Zotarolimus (佐他莫司, ABT-578, 图 7) 是雷帕霉素的一个活性代谢产物, 2005 年由美国美敦力 (Medtronic) 研发作为洗脱支架中的携带药物治疗血管再狭窄 (arterial restenosis)。Merck (默克) 和 Ariad 联合开发的雷帕霉素的衍生物 ridaforolimus (AP23573, MK-8669, deforolimus, 图 7) 目前在作 III 期临床试验, 主要用于软组织瘤和骨癌的治疗。惠氏制备的雷帕霉素衍生物 ILS-920 (WAY-265920, 图 7) 对原化合物结构改动较大, 通过改变骨架上的共轭三烯键进而改变了雷帕霉素的作用靶点^[15-16], ILS-920 治疗急性缺血性脑卒中的 I 期临床试验正在进行当中。

3 雷帕霉素的作用靶点

自 1990 年起, 山德士公司科学家发现雷帕霉素能够阻断细胞内管理生长与代谢的通道。这一通道

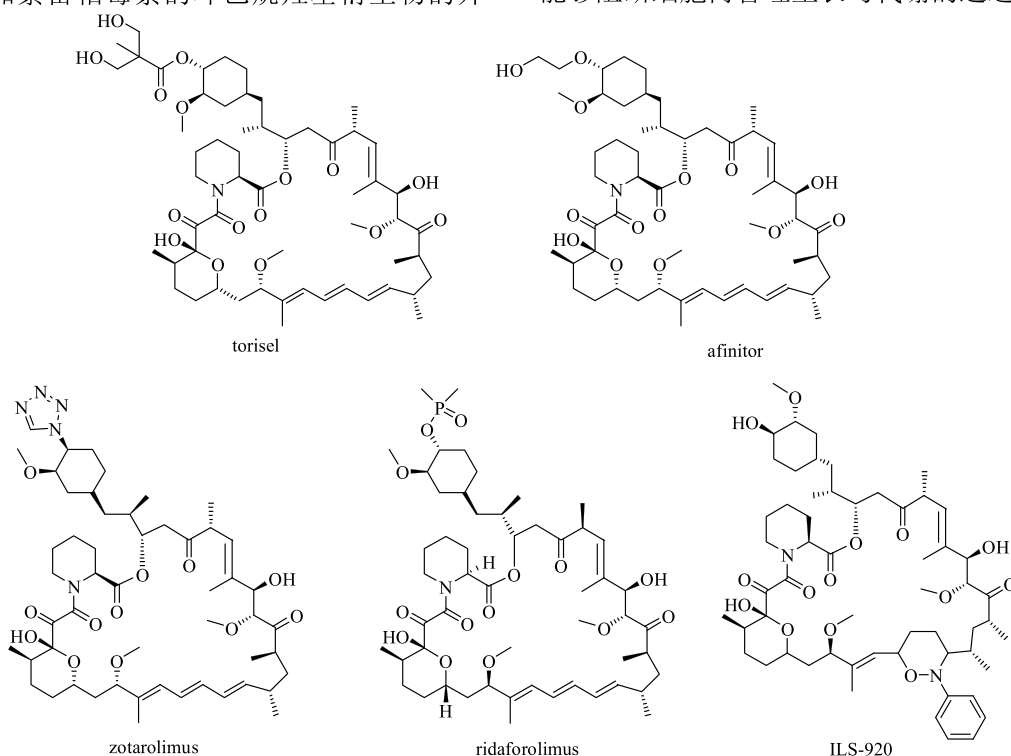


图 7 几种基于雷帕霉素结构开发的大环内酯类药物的化学结构

Fig. 7 Chemical structures of some rapamycin-based macrolide drugs

被发现存在于从单细胞酵母到人体各种生物细胞，在发现雷帕霉素对酵母和人类细胞都具有抑制作用后，研究人员意识到调控生长的基因是一个在长期进化中保留下来的高度保守 (highly conserved) 基因。1991 年，瑞士巴塞尔大学 (University of Basel) Michael N. Hall 教授 (1953—，图 8) 在对雷帕霉素耐药突变酵母的遗传及分子生物学研究中发现了通过与雷帕霉素作用对细胞生长和代谢产生影响的关键调控蛋白质，并将其命名为“雷帕霉素靶标 (target

of rapamycin)”或 TOR^[17-19]。Hall 博士因此获得了 2014 年的生命科学突破奖 (Breakthrough Prize in Life Sciences) 和 2014 年欧洲研究委员会 (European Research Council, ERC) Synergy Grant 研究经费，并在 2014 年被评为美国科学院院士 (Member of the National Academy of Sciences USA)。

特别值得一提的是美国哈佛大学的 Stuart L. Schreiber 教授 (1956—，图 8)，早年曾完成一系列大环内酯类复杂天然产物的全合成工作，20 世纪 90



图 8 Michael N. Hall 教授、Stuart L. Schreiber 教授和 David M. Sabatini 教授 (从左至右)

Fig. 8 Prof. Michael N. Hall, Prof. Stuart L. Schreiber, and Prof. David M. Sabatini (from left to right)

年代起，开始利用小分子探针 (small-molecule probes) 作为工具，在探索药物作用机制、发病原理等方面做出了开拓性工作，他也被视为化学生物学 (chemical biology) 这门新兴学科的创始人之一^[20]。Schreiber 教授长期致力于 FK-506、雷帕霉素作用机制的研究^[21-25]，1994 年，Schreiber 团队在哺乳动物 (mammalian) 细胞中发现了 TOR 相同的雷帕霉素靶点则被命名为 mTOR (mammalian target of rapamycin, mechanistic target of rapamycin)^[26]。Schreiber 教授 1995 年当选美国科学院院士，因其在化学生物学、分子生物学领域的一系列杰出贡献^[20-28]，Schreiber 教授和 Kyriacos C. Nicolaou 教授分享了 2016 年度的 Wolf 奖 (Wolf Prize)^[29]。

麻省理工学院怀特黑德生物医学研究所 (Whitehead Institute for Biomedical Research) 和麻省理工学院技术研究所 (Massachusetts Institute of Technology) 的 David M. Sabatini 教授 (1968—，图 8) 也发现雷帕霉素在哺乳动物细胞中的蛋白靶标 (mTOR, RAFT1)^[30]。2004 年 Michael N. Hall 研究发现^[31]，mTOR 是 2 个多蛋白 mTORC1 和 mTORC2 的复合物，其中 mTORC1 包含 mTOR、raptor (regulatory-associated protein of mTOR) 和其他蛋白，主要调控细胞生长，而 mTORC2 则由 mTOR、rictor (rapamycin-insensitive companion of mTOR) 等部分组成，被认为能够促进细胞存活^[32]。

在对 mTOR 及其相关信号通路的研究过程中^[33-35]，Sabatini 的团队发现 rictor 有调节细胞骨架重组作用^[36-37]，rictor-mTOR 复合体 (mTORC2) 能够直接激活其下游信号蛋白 Akt，Akt 则与癌症和糖尿病的发病机制息息相关^[37]，对于 mTORC2 感受胰岛素 (insulin) 信号的作用机制也进行了相关研究^[38]。

雷帕霉素可与细胞中的蛋白 FKBP12 (FK506 binding protein 12) 和 mTOR 结合形成复合物。通过对 mTOR 的结构与信号通路研究，进一步阐明了雷帕霉素的作用机制，mTOR 能够如同中央处理器一样，调控包括氨基酸、糖类、胰岛素、瘦素、氧气等各种营养信号，从而使细胞凋亡或增殖。在 mTOR 的 2 种复合物 (mTORC1 和 mTORC2) 存在形式中，只有 mTORC1 对雷帕霉素敏感，通过调控营养物质信号，抑制 mTOR，从而抑制了细胞增殖，显示出抗癌活性。同时，雷帕霉素与免疫蛋白 FKBP12 的结合，抑制了免疫 B 细胞和 T 细胞的生长，而抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 通路，则能产生免疫抑制等作用^[39-41]。

4 结语

雷帕霉素靶蛋白 (TOR) 一经被发现，就引起了生物界的极大重视，2010 年更被《科学》杂志评为十大最热门的研究领域，雷帕霉素作为 TOR 信号抑制剂的发现对于理解与治疗癌症具有重要意义，大量的新药研发开始长期关注于 mTOR 激酶调节

剂的识别与开发,并由此得到了一系列作用机制不尽相同的 mTOR 抑制剂^[42-45]。目前,关于雷帕霉素与 TOR 的研究取得了巨大的成就,已成为 2016 年诺贝尔化学奖的热门领域,由这些研究成果而开发出一系列抗癌药物也已经获批上市,雷帕霉素不仅是一种新型免疫抑制剂,也是一种多用途药物,由于美国生产的雷帕霉素在我国未能获得行政保护,故国内企业可以对其进行生产。据了解,自 2001 年至今先后批准了 7 家企业生产雷帕霉素,其中浙江新昌制药厂、福建科瑞药业、杭州中美华东制药、华北制药科研开发公司 4 家为雷帕霉素原料药厂。获批准的雷帕霉素统一命名为“西罗莫司”。相信随着我国雷帕霉素原料药生产技术的不断改进和产量的提高,雷帕霉素将有望成为国内一类高速增长的药物品种,其市场空间巨大。

近年来,对于雷帕霉素新药理作用的探索一直没有停止。2009 年,巴夏普长寿与衰老研究所(Barshop Institute for Longevity and Aging Studie)的 Randy Strong 实验室、Jackson 实验室的 David E. Harrison 小组和密歇根大学安阿伯分校(University of Michiga, Ann Arbor VA Medical Cente)的 Richard A. Mille 实验室联合报道雷帕霉素可延长小鼠的寿命,研究发现雄性小鼠能延长 9% 的生命,而使雌性小鼠寿命延长了 14%^[46]。这几个相关机构在后续的研究中发现,雷帕霉素能够减缓肌腱硬化和肝脏功能退化的速度,恰恰是能延缓衰老的两大指标^[47]。2014 年,诺华制药在《科学·转化医学》(Science Translational Medicine)上报道,雷帕霉素能明显提高老年人免疫系统功能^[48];同时雷帕霉素能对衰老引起的阿尔茨海默病(Alzheimer's disease)具有治疗作用也得到了报道^[49]。上述实验结果让雷帕霉素的抗衰老作用得到了高度关注,但是关于这个问题的结论仍在研究与讨论中。

天然产物作为化学和生物学之间一个天然的道路,是大自然经过漫长的筛选和进化选择出来的,来源多样且种类丰富,对天然产物的结构与功能研究将对新药发现、生命科学的认识、探索药物作用机制具有重要科学意义。作为 20 世纪后期间世的天然产物新药,雷帕霉素其研发过程是在当代制药工业迅猛壮大、科技水平飞速发展的时代背景下对天然产物进行科学探索与医药应用的一个经典实例。而近年来,对雷帕霉素作用靶标和新药理作用的研究也反映了目前科研领域和医药行业的前沿与热

点,天然药物不仅作为新药用于治疗,也能成为分子生物学研究的重要工具,对天然药物深入而全面地研究能够促进药物研发与分子生物学的发展,具有极大的价值和广阔的前景^[50-52]。

本文是作者所编写《天然药物化学史话》系列文章之一^[53-55]。本文大部分图片来源于网络,特此感谢。

参考文献

- [1] Delaye L, Becerra A. Cenancestor, the last universal common ancestor [J]. *Evolution Education Outreach*, 2012, 5(3): 382-388.
- [2] Halford B. Rapamycin's secrets unearthed [J]. *Chem Eng News*, 2016, 94(29): 26-30.
- [3] Tector A. The delightful revolution: The canadian medical expedition to Easter Island, 1964-65 [J]. *Br J Can Stud*, 2014, 27(2): 181-193.
- [4] Vézina C, Kudelski A, Sehgal S N. Rapamycin (AY-22, 989), a new antifungal antibiotic. I. Taxonomy of the producing streptomycete and isolation of the active principle [J]. *J Antibiotics*, 1975, 28(10): 721-726.
- [5] Sehgal S N, Baker H, Vézina C. Rapamycin (AY-22, 989), a new antifungal antibiotic. II. Fermentation, isolation and characterization [J]. *J Antibiotics*, 1975, 28(10): 727-732.
- [6] Baker H, Sidorowicz A, Sehgal S N, et al. Rapamycin (AY-22, 989), a new antifungal antibiotic. III. *In vitro* and *in vivo* evaluation [J]. *J Antibiotics*, 1978, 31(6): 539-545.
- [7] Eng C P, Sehgal S N, Vézina C. Activity of rapamycin (AY-22, 989) against transplanted tumors [J]. *J Antibiotics*, 1984, 37(10): 1231-1237.
- [8] Swindells D C N, White P S, Findlay J A. The X-ray crystal structure of rapamycin, C₅₁H₇₉NO₁₃ [J]. *Can J Chem*, 1978, 56(18): 2491-2492.
- [9] Findlay J A, Radics J. On the chemistry and high field nuclear magnetic resonance spectroscopy of rapamycin [J]. *Can J Chem*, 1980, 58(6): 579-590.
- [10] Sehgal S N, Molnar-Kimber K, Ocain T D, et al. Rapamycin: a novel immunosuppressive macrolide [J]. *Med Res Rev*, 1994, 14(1): 1-22.
- [11] Tanaka H, Kuroda A, Marusawa H, et al. Structure of FK506, a novel immunosuppressant isolated from *Streptomyces* [J]. *J Am Chem Soc*, 1987, 109(16): 5031-5033.
- [12] Luengo J I, Yamashita D S, Dunnington D, et al. Structure-activity studies of rapamycin analogs: evidence that the C-7 methoxy group is part of the effector domain and positioned at the FKBP12-FRAP interface [J]. *Chem*

- Biol*, 1995, 2(7): 471-481.
- [13] Sendur M A, Zengin N, Aksoy S, *et al*. Everolimus: a new hope for patients with breast cancer [J]. *Curr Med Res Opin*, 2014, 30(1): 75-87.
- [14] Niraula S, Ocana A, Amir E. One step forward, two steps back: The story of everolimus in advanced breast cancer [J]. *Breast*, 2015, 24(5): 529-531.
- [15] Ruan B, Pong K, Jow F, *et al*. Binding of rapamycin analogs to calcium channels and FKBP52 contributes to their neuroprotective activities [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2008, 105(1): 33-35.
- [16] Abou-Gharbia M, Childers W. Targeting neurodegenerative diseases: Drug discovery in a challenging arena [J]. *Pure Appl Chem*, 2012, 84(7): 1543-1556.
- [17] Heitman J, Movva N R, Hall M N. Targets for cell cycle arrest by the immunosuppressant rapamycin in yeast [J]. *Science*, 1991, 253(5022): 905-909.
- [18] Beck T, Hall M N. The TOR signalling pathway controls nuclear localization of nutrient-regulated transcription factors [J]. *Nature*, 1999, 402(6762): 689-692.
- [19] Wullschlegel S, Loewith R, Hall M N. TOR signaling in growth and metabolism [J]. *Cell*, 2006, 124(3): 471-484.
- [20] Polak P, Hall M N. mTOR and the control of whole body metabolism [J]. *Current Ppinion Cell Biol*, 2009, 21(2): 209-218.
- [21] Owens J. Stuart Schreiber: biology from a chemist's perspective [J]. *Drug Discov Today*, 2004, 9(7): 299-303.
- [22] Harding M W, Galat A, Uehling D E, *et al*. A receptor for the immunosuppressant FK506 is a *cis-trans* peptidyl-prolyl isomerase [J]. *Nature*, 1989, 341(6244): 758-760.
- [23] Bierer B E, Mattila P S, Schreiber S L, *et al*. Two distinct signal transmission pathways in T lymphocytes are inhibited by complexes formed between an immunophilin and either FK506 or rapamycin [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 1990, 87(23): 9231-9235.
- [24] Van Duyne G D, Standaert R F, Schreiber S L, *et al*. Atomic structure of the rapamycin human immunophilin FKBP-12 complex [J]. *J Am Chem Soc*, 1991, 113(19): 7433-7434.
- [25] Chen J, Zheng X F, Brown E J, *et al*. Identification of an 11-kDa FKBP12-rapamycin-binding domain within the 289-kDa FKBP12-rapamycin-associated protein and characterization of a critical serine residue [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 1995, 92(11): 4947-4951.
- [26] Brown E J, Albers M W, Schreiber S L, *et al*. A mammalian protein targeted by G1-arresting rapamycin-receptor complex [J]. *Nature*, 1994, 369(6483): 756-658.
- [27] Kuruvilla F G, Shamji A F, Sternson S M, *et al*. Dissection of a glucose-sensitive pathway of the nutrient-response network using diversity-oriented synthesis and small molecule microarrays [J]. *Nature*, 2002, 416(6881): 653-656.
- [28] Shamji A F, Nghiem P, Schreiber S L. Integration of growth factor and nutrient signaling: implications for cancer biology [J]. *Molecular Cell*, 2003, 12(2): 271-280.
- [29] Halford B K, Nicolaou C, Stuart L. Schreiber share 2016 Wolf prize [J]. *Chem Eng News*, 2016, 94(4): 9.
- [30] Sabatini D M, Erdjument-Bromage H, Lui M, *et al*. RAFT1: a mammalian protein that binds to FKBP12 in a rapamycin-dependent fashion and is homologous to yeast TORs [J]. *Cell*, 1994, 78(1): 35-43.
- [31] Jacinto E, Loewith R, Schmidt A, *et al*. Mammalian TOR complex 2 controls the actin cytoskeleton and is rapamycin insensitive [J]. *Nat Cell Biol*, 2004, 6(11): 1122-1128.
- [32] Sabatini D M. mTOR and cancer: Insights into a complex relationship [J]. *Nat Rev Cancer*, 2006, 6(9): 729-734.
- [33] Laplante M, Sabatini D M. mTOR signaling at a glance [J]. *J Cell Sci*, 2009, 122(20): 3589-3594.
- [34] Laplante M, Sabatini D M. mTOR Signaling in growth control and disease [J]. *Cell*, 2012, 149(2): 274-293.
- [35] Chantranupong L, Sabatini D M. Cell biology: The TORC1 pathway to protein destruction [J]. *Nature*, 2016, 536(7615): 155-156.
- [36] Sarbassov D D, Ali S M, Kim D H, *et al*. Rictor, a novel binding partner of mTOR, defines a rapamycin-insensitive and raptor-independent pathway that regulates the cytoskeleton [J]. *Curr Biol*, 2004, 14(14): 1296-1302.
- [37] Sarbassov D D, Guertin D A, Ali S M, *et al*. Phosphorylation and regulation of Akt/PKB by the Rictor-mTOR complex [J]. *Science*, 2005, 307(5712): 1098-1101.
- [38] Lamming D W, Ye L, Katajisto P, *et al*. Rapamycin-induced insulin resistance is mediated by mTORC2 loss and uncoupled from longevity [J]. *Science*, 2012, 335(6076): 1638-1643.
- [39] Dobashi Y, Watanabe Y, Miwa C, *et al*. Mammalian target of rapamycin: A central node of complex signaling cascades [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2011, 4(5): 476-495.
- [40] Li J, Kim S G, Blenis J. Rapamycin: one drug, many effects [J]. *Cell Metab*, 2014, 19(3): 373-379.
- [41] Foley J F. Why rapamycin is a good immunosuppressant [J]. *Science*, 2016, 352(6290): 1185-1187.

- [42] Cragg G M, Pezzuto J M. Natural products as a vital source for the discovery of cancer chemotherapeutic and chemopreventive agents [J]. *Med Princ Pract*, 2016, 25(Suppl 2): 41-59.
- [43] Liu Q, Thoreen C, Wang J, *et al.* mTOR mediated anti-cancer drug discovery [J]. *Drug Discov Today Ther Strateg*, 2009, 6(2): 47-55.
- [44] Meng L, Zheng X F S. Toward rapamycin analog (rapalog)-based precision cancer therapy [J]. *Acta Pharm Sin*, 2015, 36(10): 1163-1169.
- [45] Pópulo H, Lopes J M, Soares P. The mTOR signalling pathway in human cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(2): 1886-1918.
- [46] Harrison D E, Strong R, Sharp Z D, *et al.* Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice [J]. *Nature*, 2009, 460(7253): 392-395.
- [47] Wilkinson J E, Burmeister L, Brooks S V, *et al.* Rapamycin slows aging in mice [J]. *Aging Cell*, 2012, 11(4): 675-682.
- [48] Mannick J B, Giudice G D, Lattanzi M, *et al.* mTOR inhibition improves immune function in the elderly [J]. *Sci Translat Med*, 2014, 6(268): 268ra179.
- [49] Richardson A, Galvanb V, Linc A L, *et al.* How longevity research can lead to therapies for Alzheimer's disease: The rapamycin story [J]. *Experim Gerontol*, 2015, 68: 51-58.
- [50] 郭瑞霞, 李力更, 王于方, 等. 天然药物化学史话: 天然产物化学研究的魅力 [J]. *中草药*, 2015, 46(14): 2019-2033.
- [51] 史清文, 李力更, 霍长虹, 等. 天然药物研究与新药开发 [J]. *中草药*, 2010, 41(10): 1583-1589.
- [52] 史清文, 李力更, 霍长虹, 等. 天然药物化学学科的发展以及与相关学科的关系 [J]. *中草药*, 2011, 42(8): 1457-1463.
- [53] 付炎, 李力更, 王于方, 等. 天然药物化学史话: 维生素 B12 [J]. *中草药*, 2015, 46(9): 1259-1264.
- [54] 郭瑞霞, 李力更, 王于方, 等. 天然药物化学史话: 甾体化合物 [J]. *中草药*, 2016, 47(8): 1251-1264.
- [55] 王思明, 王于方, 李勇, 等. 天然药物化学史话: 来自海洋的药物 [J]. *中草药*, 2016, 47(10): 1629-1642.