

文章编号: 1005-0108(2009)02-0147-08

## IDO 抑制剂的研究进展

孔令雷<sup>1</sup>, 匡春香<sup>1</sup>, 杨青<sup>2</sup>

(1. 同济大学 化学系, 上海 200092 2 复旦大学 药学院, 上海 200032)

**摘 要:** 吲哚胺 2,3-双加氧酶 (indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO) 是肝脏以外唯一的催化色氨酸沿犬尿氨酸途径分解代谢的限速酶。IDO 可通过降低微环境中色氨酸的浓度而达到抑制病原微生物增殖的作用; IDO 与神经系统疾病也密切相关, 它能降低 5 羟色胺的水平而导致抑郁, 也可造成脑中喹啉酸等具有神经毒性的代谢产物的累积; IDO 在抑制 T 细胞免疫和抗肿瘤免疫、诱导母胎免疫耐受和移植免疫耐受中均发挥重要的代谢性免疫调节作用。IDO 已被证实与阿尔茨海默病、白内障、癌症等多种人类重大疾病密切相关, 因此 IDO 抑制剂作为重要的药物受到日益广泛的关注。该文综述近年来 IDO 抑制剂的研究进展。

**关键词:** 吲哚胺 2,3-双加氧酶; IDO 抑制剂; 肿瘤免疫疗法; 活性检测

**中图分类号:** R914 **文献标志码:** A

## Recent advances of IDO inhibitors

KONG Ling-lei, KUANG Chun-xiang, YANG Qing

(1. Department of Chemistry Tongji University Shanghai 200092 China

2. School of Pharmacy Fudan University Shanghai 200032 China)

**Abstract:** Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) is an extrahepatic enzyme that catalyzes the initial and rate-limiting step in the degradation of tryptophan along the kynurenine pathway. IDO inhibits the proliferation of eukaryotic intracellular pathogens or tumor cells by depriving them of tryptophan. IDO has been targeted for neurological disorders; it causes decrease of serotonin level in the brain resulting depression and it causes the accumulation of neurotoxic quinolinic acid. IDO plays a key role in the suppression of T cell response and antitumor immune; it induces immune tolerance to embryo and explant. IDO has been validated to tightly correlates with some human diseases, such as Alzheimer's disease, cataract and cancer. Therefore the recent advances of IDO inhibitors are reviewed.

**Key words:** indoleamine 2,3-dioxygenase; IDO inhibitors; cancer immunotherapy; activity assay

吲哚胺 2,3-双加氧酶 (indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO) 在哺乳动物的组织与细胞, 尤其是淋巴组织和胎盘中广泛表达, 是肝脏以外唯一可催化色氨酸分子中吲哚环氧化裂解, 使其循犬尿氨酸途径分解代谢的限速酶<sup>[1]</sup>。IDO 在正常状态下呈低水平表达, 在炎症或感染过程中表达显著增加, 而且脂多糖 (LPS)、细胞因子 (如 IFN- $\gamma$ )

等均可诱导其表达<sup>[2]</sup>。IDO 通过降解色氨酸造成细胞微环境内色氨酸的缺失, 从而抑制病原微生物如肿瘤细胞以及病毒、细菌等的增殖<sup>[3]</sup>。

IDO 与神经系统疾病密切相关, IDO 至少可通过两种机制影响脑的功能: 1) 在炎症反应时通过代谢色氨酸, 降低了循环的色氨酸浓度, 从而使 5-羟色胺水平降低, 导致抑郁; 2) 催化色氨酸循犬

收稿日期: 2008-11-27

基金项目: 国家自然科学基金项目 (30873153); 上海市“科技创新行动”2008 年度生物医药重点项目 (08431902700)

作者简介: 孔令雷 (1984-) 男 (汉族) 山东曲阜人, 硕士研究生; 杨青 (1968-) 女 (汉族) 辽宁丹东人, 副教授,

硕士生导师, 主要从事药物先导化合物的发现、药物分子设计、药物动力学等领域的研究, Tel (021) 54237692, E-mail: yangqing86@fudan.edu.cn

尿氨酸途径代谢使犬尿氨酸和神经毒性喹啉酸累积<sup>[4]</sup>。最近的研究表明,IDO还参与调节T细胞的反应。IDO通过降解色氨酸,可切断T细胞的活化,因为T细胞对色氨酸耗竭特别敏感,在色氨酸浓度较低时,T细胞增殖就会静止在G<sub>1</sub>期<sup>[5]</sup>。基于这种机制,在胎盘中表达的IDO保护了胎儿免遭母体排斥<sup>[6]</sup>;而在肿瘤中表达的IDO介导了肿瘤的免疫逃逸<sup>[7]</sup>。抗原呈递细胞如巨噬细胞、树突状细胞(DC)上的IDO均可通过抑制T细胞增殖来诱导T细胞对肿瘤抗原的免疫耐受<sup>[8]</sup>。因此,IDO与多种疾病的发病机制密切相关,已被证实是阿尔茨海默病、白内障、癌症等

重大疾病的靶标<sup>[9]</sup>。IDO是一种细胞内含亚铁血红素的氧化还原酶,由403个氨基酸组成<sup>[10]</sup>。

Sugimoto等<sup>[11]</sup>对人IDO X射线晶体结构(图1)的研究证实,IDO包括两个折叠 $\alpha$ 螺旋结构域,大结构域包含催化口袋,底物可与IDO在催化口袋内发生氢键、盐桥、疏水等作用,底物/产物出入由大结构域上360~380残基构成的柔性环控制。亚铁血红素位于两域之中, $\text{Fe}^{2+}$ 离子氧化为 $\text{Fe}^{3+}$ 时IDO失活,而IDO又易自动氧化,因此需还原剂再活化(体内主要依赖黄素或四氢生物蝶呤等辅因子,体外可用亚甲基蓝或抗坏血酸等代替)<sup>[12]</sup>。

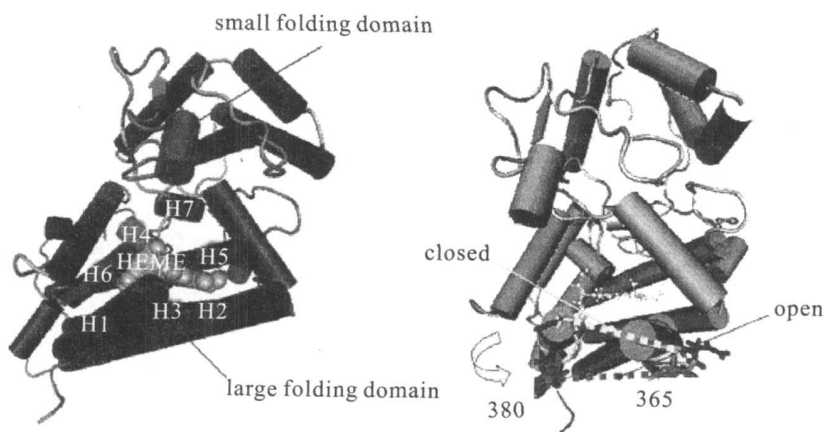


Figure 1 Left: The overall crystal structure of IDO. Right: A flexible loop (residues 360-380) borders the access to the catalytic site of IDO; an open and closed conformation of such loop control the shuttling of substrate and products to/from the catalytic site.

IDO参与了多种生理和病理的免疫调节,与人类多种重大疾病密切相关,因此IDO抑制剂作为极具潜力的药物已引起广泛关注。IDO抑制剂主要通过化学合成或天然提取的手段获得。本文作者综述近年来IDO抑制剂的研究进展。

## 1 竞争性IDO抑制剂

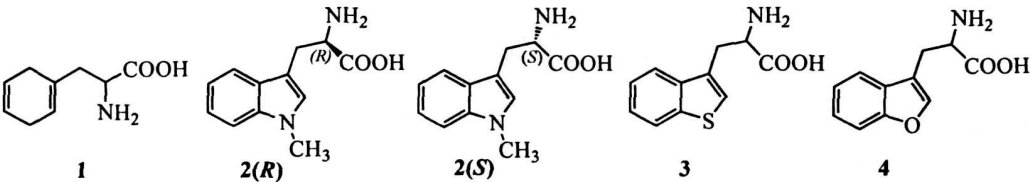
该类抑制剂主要是IDO底物L-色氨酸的衍生物,大多以色氨酸分子为结构模板进行结构修饰,其结构几乎覆盖了所有能修饰的基团,但缺乏高抑制活性的抑制剂。

1978年,Watanabe等<sup>[13]</sup>从放线菌中分离出非选择性的竞争性IDO抑制剂(1),但抑制效力很微弱( $K_i = 230 \mu\text{mol L}^{-1}$ )。1991年,Cady等<sup>[14]</sup>首次合成了色氨酸衍生物(1-methyl-DL-tryptophan, 1-MT, 2),苯并噻吩衍生物(3)、苯并咪唑衍生物(4),3种抑制剂都能与L-色氨酸竞争结合体内 $\text{Fe}^{2+}$ -O<sub>2</sub>酶的体外模拟物 $\text{Fe}^{2+}$ -CO酶,具

有一定的抑制效力( $K_i = 7 \sim 70 \mu\text{mol L}^{-1}$ )。

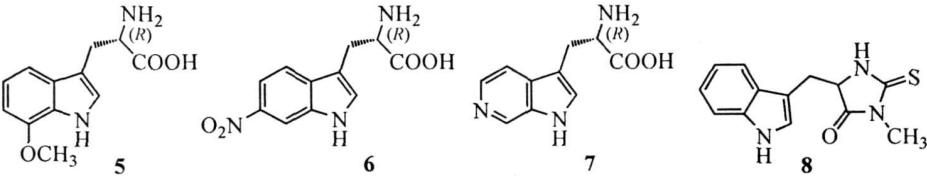
1-MT(2)作为与底物色氨酸结构最接近的抑制剂,引起了人们更多的关注<sup>[15]</sup>,该化合物在体外能增强肿瘤细胞对T细胞免疫刺激的敏感性;在体内的动物模型中能延缓肿瘤细胞的生长并增强化疗药物的抗肿瘤效果,而且对几乎所有的自发性肿瘤都起作用<sup>[16]</sup>。消旋的1-MT抑制效力较低( $K_i = 30 \mu\text{mol L}^{-1}$ ),Peterson等<sup>[17]</sup>证明1-MT的L或S型光学异构体在抑制IDO活性上比D或R型更有潜力( $100 \mu\text{mol L}^{-1}$ 时,L型和D型的抑制率分别为63%和12%)。但在某些生物系统中,化合物2的D型光学异构体更为有效。Hou等<sup>[18]</sup>发现在混合淋巴细胞应答试验中表达IDO的DC抑制了T细胞的活化,而D-1-MT比L-1-MT能更有效地减轻这种抑制;Müller等<sup>[19]</sup>发现D-1-MT能与化学或放射疗法结合,其治疗鼠乳腺癌和黑素瘤比L-1-MT的效果更好,这表明D-1-MT在体内具有更高抗肿瘤活性。因

此, D-1-MT被美国国立癌症研究所列入 RAID (rapid access intervention development) 计划<sup>[20]</sup>, 并于 2007 年秋进入 I 期临床试验<sup>[19]</sup>。



2004 年, L 等<sup>[21]</sup>运用 Schölkopf 手性辅剂首先立体选择性合成了 7 甲氧基-D 色氨酸 (5) 和其它光学纯的苯环被取代的色氨酸衍生物 (6, 7 等), 制备了光学纯的 IDO 抑制剂。Muller 等<sup>[16]</sup>从商品化的吲哚衍生物中筛选出比 2 更有效的抑制剂 8 (methylthiohydantoin-tryptophan, MTH-

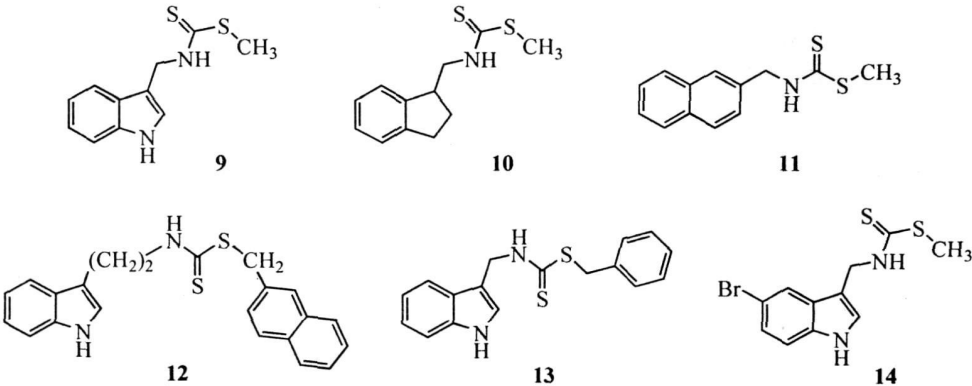
try,  $K_i = 11.4 \mu\text{mol L}^{-1}$ )。值得注意的是 8 中五元杂环取代了 2 中氨基酸部分; 基于细胞的筛选试验显示 8 ( $\text{EC}_{50} = 12.5 \mu\text{mol L}^{-1}$ ) 的抑制活性远优于 2 ( $\text{EC}_{50} = 200 \mu\text{mol L}^{-1}$ ), 并且 8 还克服了 2 不易溶于水、不易从血浆中快速清除的缺点。



Gaspar 等<sup>[22]</sup>从商品化的吲哚衍生物中发现十字花科植物来源的芸苔素 (brassicin, 9) 具有中等抑制活性 ( $K_i = 98 \mu\text{mol L}^{-1}$ )。他们将 9 的结构分为吲哚环核、烷基结合部、二硫代氨基甲酸酯部分和硫 烷基片段等 4 个部分。针对各个部分进行结构修饰获得不同的芸苔素类似物 10~14。构效关系研究显示: 二硫代氨基甲酸酯部分可能是芸苔素与亚铁血红素亚铁离子结合的关键部分; 吲哚环不一定是高效 IDO 抑制剂所必需的基团, 10 ( $K_i = 42.1 \mu\text{mol L}^{-1}$ ), 11 ( $K_i = 47.6 \mu\text{mol L}^{-1}$ ) 也有着不错的抑制效果, 这不同于从含吲哚环的化合物中筛选抑制剂的研究思路; 芳基取代硫 甲

基的 12 ( $K_i = 13.2 \mu\text{mol L}^{-1}$ )、13 ( $K_i = 11.5 \mu\text{mol L}^{-1}$ ) 作为抑制活性最强的芸苔素类抑制剂, 体外抑制效力高于 1-MT 3 倍左右。

Banerjee 等<sup>[23]</sup>研究了芸苔素类似物的体内抗癌机制: 芸苔素 (9,  $K_i = 27.9 \mu\text{mol L}^{-1}$ ) 及其衍生物 5 溴芸苔素 (14,  $K_i = 24.5 \mu\text{mol L}^{-1}$ ) 具有在体内抑制 IDO 活性的能力, 结合化学疗法使用对 MMTV-N<sup>u</sup> 鼠原发乳腺癌细胞的生长产生明显抑制作用; 而 14 又可单独使用无需与化学疗法结合就能充分抑制野生鼠 B16-F10 黑色素瘤的生长, 优于已进入临床阶段的抑制剂 2 作为肿瘤免疫治疗药物具有极大的潜力。



## 2 非竞争性 IDO 抑制剂

$\beta$  咔啉衍生物 norharman (**15**) 是文献报道最早的非竞争性 IDO 抑制剂<sup>[24]</sup>, 对 IDO 抑制效果甚微 ( $K_i=0.12 \text{ mmol L}^{-1}$ )。Peterson 等<sup>[17]</sup>对 **15** 的吡啶环进行修饰, 在 C-3 上插入烷基链, 得到具有较高抑制潜力的化合物 3-丁基  $\beta$  咔啉 (**16**)

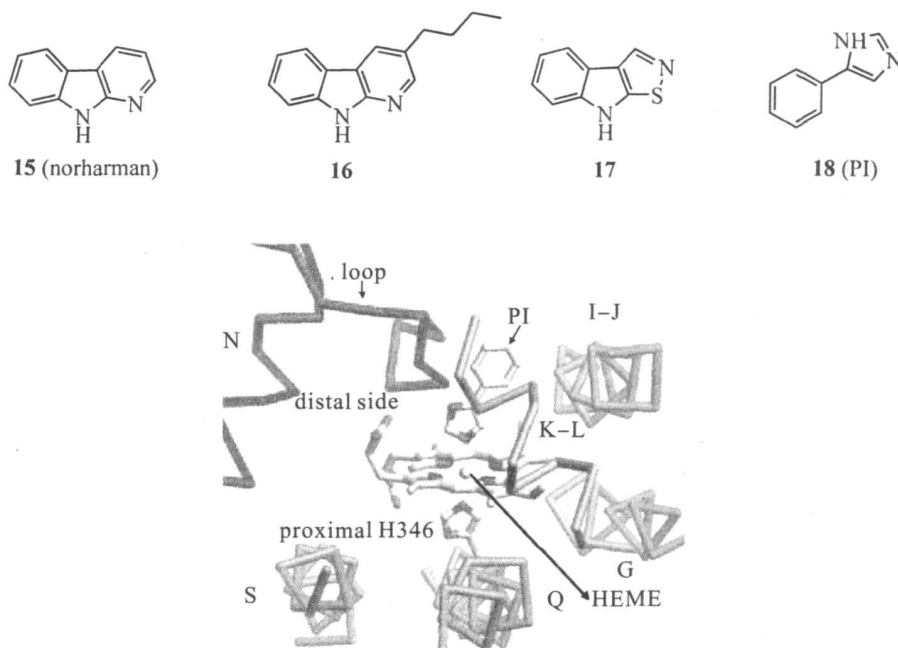


Figure 2 PI binds the ferric IDO at the sixth coordination site of iron-heme where the loop (residues 260–265) lies at its distal side

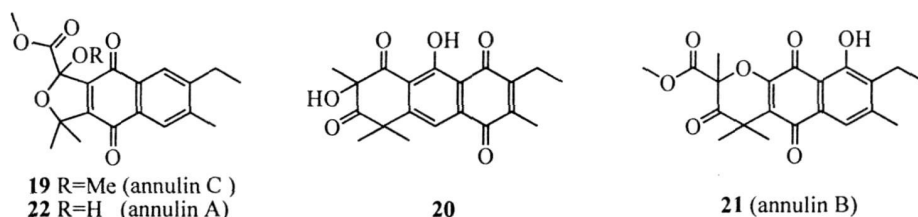
## 3 反竞争性 IDO 抑制剂

近年来, 人们相继发现了多种有效抑制浓度为纳摩尔级的高活性反竞争性 IDO 抑制剂, 而该类抑制剂大多数具有非吡啶环的全新结构, 使人们的眼光不再局限于色氨酸模拟物。

Pereira 等<sup>[26]</sup>从海水螽中提取了多种结构新颖的高活性的非吡啶环类化合物, 如聚酮化合物 annulin C (**19**  $K_i=0.14 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$ ) 和 2-hydroxy-

$K_i=3 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$ )。该类 IDO 抑制剂还包括 bras-silexin<sup>[25]</sup> (**17**) 和 苯基咪唑<sup>[25]</sup> (**18**) ( $\text{PI } IC_{50}=48 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$ )。2006 年, Sugimoto 等<sup>[11]</sup>证实 IDO 与化合物 **18** (PI) 的“蛋白质-配体”结合为非竞争性抑制模式, 其中 P 中氮原子通过与 IDO 结构中的 260~265 残基中亚铁血红素配位, 形成失活的三价铁形式的 IDO 从而抑制 IDO 活性 (见图 2)。

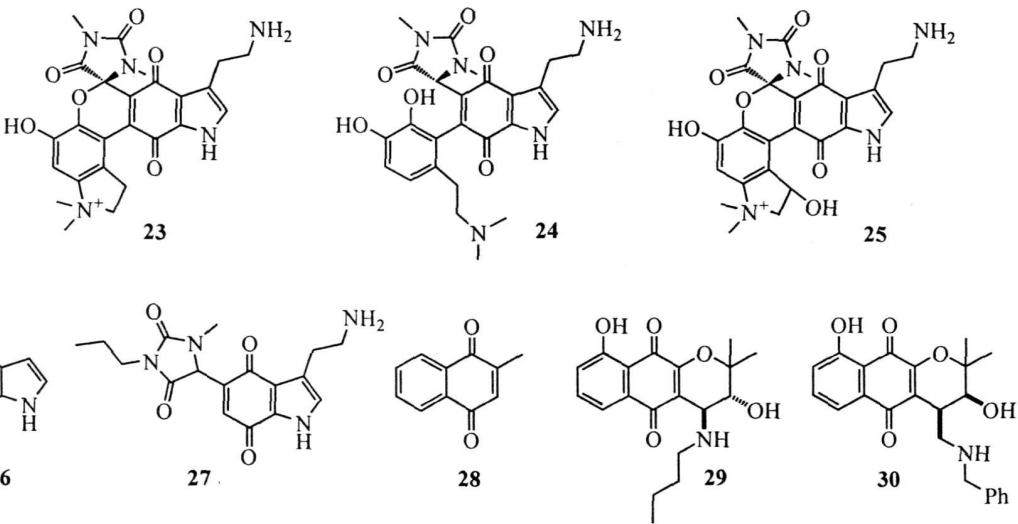
garveatin E (**20**,  $K_i=1.4 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$ ) 等。**19** 和已知的水螽虫提取物 annulin B (**21**,  $K_i=0.12 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$ )、annulin A (**22**,  $K_i=0.69 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$ ) 虽然体外抑制效果明显, 但 Vottero 等<sup>[27]</sup>采用“酵母生长恢复”筛选手段发现它们并未表现出 IDO 抑制效果, 这可能是因为它们不能穿过酵母菌细胞壁, 关于其体内活性尚需更多试验来验证。



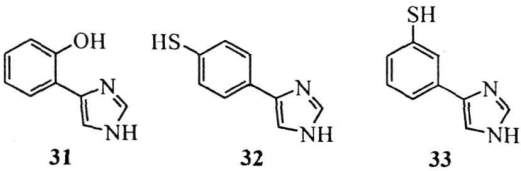
Brastanos 等<sup>[28]</sup>从海绵 *Neopetrosia exigua* 中取出生物碱 exiguanine A (**23**,  $K_i=41 \text{ mmol L}^{-1}$ ) 该

化合物是目前活性最强的 IDO 抑制剂。2008 年, Volgra 等<sup>[29]</sup>通过控制氧化剂  $\text{AsO}$  的用量对 **24**

的儿茶酚胺片段进行氧化,从而选择性地合成了 **23** 或 **25** (exiguamine B),更有意义的是 **24**、**25** 都可作为纳摩尔级的反竞争性 IDO 抑制剂 ( $K_i \approx 80 \text{ nmol L}^{-1}$ )。Car 等<sup>[30]</sup>对 **23** 的构效关系研究结果证实, **23** 中醌部分为抑制 IDO 活性的必要药效团,氮正离子的存在不利于其穿过细胞壁,基于以上思路,他们合成了分子质量远小于 **23** 的类似物 **26** ( $K_i=190 \text{ nmol L}^{-1}$ )、**27** ( $K_i=200 \text{ nmol L}^{-1}$ ) 等。 **26** 醌环上因没有立体位阻而易发生分子内迈克尔加成反应,在体内可因不能稳定存在具有脱靶毒性;而 **27** 醌环双键氢被大取代基团取代,可有效阻止迈克尔加成反应,且 **27** 易化学合成,比 1-MT 药效高 300 倍,具备作为药物的潜力。



Kumar 等<sup>[32]</sup>基于 DO 与 P 的“蛋白质配体”型结合晶体结构,修饰 PI 合成了比 P 药效高 10 倍的 **31** ( $K_i=8.9 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$ )、**32** ( $K_i=4.8 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$ )、**33** ( $K_i=5.3 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$ )。 **31** 与 IDO 残基 S167 形成氢键、**32** 与 IDO 残基 C129 形成硫氢键提高了抑制剂与 IDO 的亲合力 (见图 3)。 **32** 的抑制效果比 **31** 强证明了在“蛋白质配体”类型的抑制剂中巯基比羟基可更好地提高 IDO 与抑制剂的相互作用。对比试验证实,咪唑环上是 1 位而非 3 位氮原子与 IDO 亚铁离子结合。



Kuma 等<sup>[31]</sup>研究了具有抗癌功效的天然产物维生素 K<sub>3</sub> (**28**) 的体内 IDO 抑制活性,首先报道了 **28** 抗癌作用的机制在于对 IDO 的抑制。 **28** 单独使用能显著抑制鼠 B16-F10 同系移植肿瘤的生长,有和 5 溴萘苔素相似的抑制活性; **28** 对无胸腺鼠和 IDO 剔除鼠的肿瘤细胞生长无抑制,证实 **28** 的抗癌作用需要 T 细胞的参与以及 IDO 作为 **28** 抗癌治疗靶点的正确性。 Kumar 基于维生素 K<sub>3</sub> 的结构,在证实了萘醌是 annulin B 药效团的基础上,合成了一系列萘醌类纳摩尔级 IDO 抑制剂,如 **29** ( $K_i=61 \text{ nmol L}^{-1}$ )、**30** ( $K_i=66 \text{ nmol L}^{-1}$ ) 等,可作为体内药理试验的高活性候选药物。

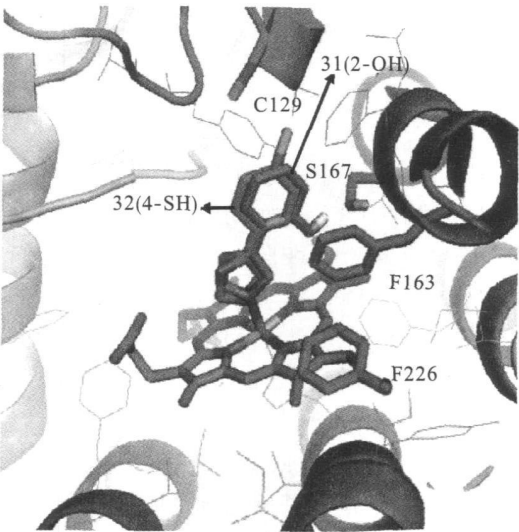
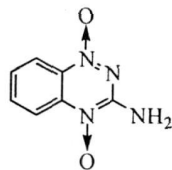


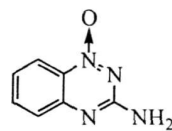
Figure 3 Predicted binding modes of **31** (2-OH) and **32** (4-SH) as docked in gold

Nakashima 等<sup>[33]</sup>将低氧细胞毒素 TPZ(**34**)与 IDO 抑制剂 1-MT(**2**)杂合新型乏氧肿瘤细胞定向识别的反竞争性抑制剂 1MT-TPZ(**35**, **36**)。该合成方法新颖独特,将 TPZ 抗癌功能与 1-MT 的 IDO 抑制功能巧妙结合,开阔了抗癌药合成的思路。化合物 **35** ( $K_i = 76.3 \mu\text{mol L}^{-1}$ ) 抑制效果

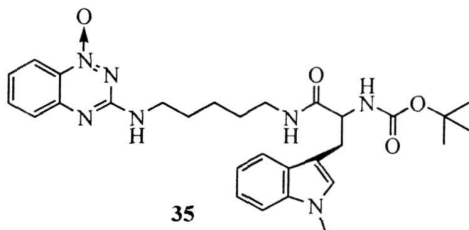
高于 **36** ( $K_i = 197 \mu\text{mol L}^{-1}$ )。作为细胞毒素, **36** 在低氧选择性上远高于 TPZ 这意味着 **36** 在体内可能具有双重生理功能:首先在低氧细胞中完成低氧细胞毒素的功能;其次可在低氧环境中代谢成单氧 TPZ 杂合物 **35** 具有 IDO 抑制功能。



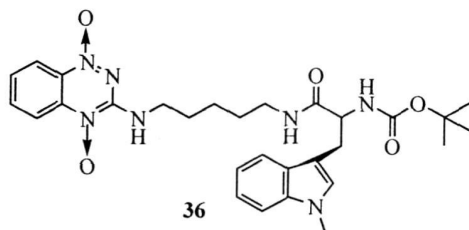
34(TPZ)



34(TPZ-monoxide)



35

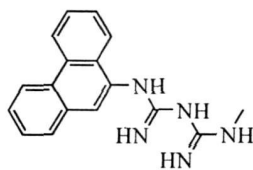


36

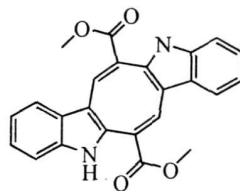
#### 4 其他类型 IDO 抑制剂

Votero 等<sup>[27]</sup>发现,在色氨酸营养缺陷型酵母细胞中表达人 IDO 可限制酵母细胞的生长,而 IDO 抑制剂的使用能恢复其生长。基于该手段,他们从化学库中筛选出非咪唑环化合物 **37** (NSC 401366,  $K_i = 1.5 \mu\text{mol L}^{-1}$ , 未知抑制类型);从

天然海藻提取物筛选出活性化合物蕨藻红素 **38** (caulerpin)。有意思的是, **38** 并不能直接抑制 IDO 活性,而是通过细胞酶代谢至某种化合物间接影响 IDO 的稳定性。该酵母生长恢复筛选手段结合了基于细胞和基于靶点筛选的优点,简单、廉价、有效,为药物筛选提供了有效的手段。



37 (NSC 401366)



38 (caulerpin)

IDO 可通过对哺乳动物基因如人和鼠 IDO 的 cDNA 进行克隆,添加 HIS-TAG 标记,在细菌(如大肠埃希利希氏杆菌)中表达获得。人们普遍采用重组人 IDO<sup>[34]</sup>与色氨酸进行体外酶催化反应,以分光光度法检测反应产物犬尿氨酸的多少来衡量 IDO 的活性;或者利用细菌脂多糖(LPS)的腹膜内给予能诱导不同组织 IDO 活性,导致犬尿氨酸产生的原理<sup>[35]</sup>,在测定血清中犬尿氨酸和色氨酸水平的基础上,计算犬尿氨酸/色氨酸比率来评估 IDO 活性,进而进行药效药动测定。

疗领域的研究热点。同时, IDO 抑制剂作为白内障以及一些神经系统疾病的治疗药物也有着不可限量的应用前景。IDO 自 1967 年被发现以来至今没有商品化,这给 IDO 活性检测系统的建立带来了困难,所以国内 IDO 抑制剂的化学合成与天然提取工作少有开展,杨青课题组已经获得了重组人 IDO 并建立了活性检测系统,在该系统的指导下正在积极开展 IDO 抑制剂的天然提取和化学合成工作。

参考文献:

[1] YAMAMOTO S, HAYA SHIQ. Trp ophan pyrro.

lase of rabbit intestine D- and L-tryptophan-cleaving enzyme or enzymes[ J]. J Biol Chem 1967 242 (22): 5260—5266

[ 2] BIANCHINI BERTINI R GHEZZI P Induction of indoleamine dioxygenase by interferon in mice: a study with different recombinant interferons and various cytokines[ J]. Biochem Biophys Res Commun 1988 152(1): 237—242

[ 3] BODAGHI B GOUREAU Q ZPETO D et al Role of FN-γ induced indoleamine 2,3-dioxygenase and inducible nitric oxide synthase in the replication of human cytomegalovirus in retinal pigment epithelial cells[ J]. J Immunol 1999 162(2): 957—964

[ 4] ROY E J TAKAWA Q KRANZ DM et al Neuronal localization of indoleamine 2,3-dioxygenase in mice[ J]. Neurosci Lett 2005 387(2): 95—99

[ 5] MUNN DH SHATZADEH F ATTWOOD JT et al Inhibition of T cell proliferation by macrophage tryptophan catabolism[ J]. J Exp Med 1999 189 (9): 1363—1372

[ 6] MUNN DH ZHOU M ATTWOOD JT et al Prevention of allogeneic fetal rejection by tryptophan catabolism[ J]. Science 1998 281 (5380): 1191—1193

[ 7] FRIBERG M JENNINGS R ALSARRAJ JM et al Indoleamine 2,3-dioxygenase contributes to tumor cell evasion of T-cell mediated rejection[ J]. Int J Cancer 2002 101(2): 151—155

[ 8] TERNESS P CHUANG JJ BAUER T et al Regulation of human auto- and alloreactive T cells by 2,3-dioxygenase (IDO)-producing dendritic cells: too much ado about IDO[ J]. Blood 2005 105(6): 2480—2486

[ 9] KATZ BJ MULLER AJ PRENDERGAST GC Indoleamine 2,3-dioxygenase in T-cell tolerance and tumoral immune escape[ J]. Immunol Rev 2008 222 206—221.

[ 10] 谢启超,王伶俐,陈正堂,等. 吡啶胺 2,3-双加氧酶在肿瘤局部免疫耐受中的作用[ J]. 医学研究生快报, 2008 21(1): 73—75

[ 11] SUGIMOTO H ODA S OTSUKI T et al Crystal structure of human indoleamine 2,3-dioxygenase: catalytic mechanism of O<sub>2</sub> incorporation by a heme-containing dioxygenase[ J]. Proc Natl Acad Sci USA 2006 103(8): 2611—2616

[ 12] MACCHIARULO A CAMADINE NUTIR et al Highlights at the gate of tryptophan catabolism: a review on the mechanisms of activation and regulation of indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO), a novel target in cancer disease[ EB/OL]. (2009—07—09)[ 2009—1—13]. <http://www.springerlink.com/content/fn2304750287815/?P=07bee6d1d5844f6b584852dl585&P=0>

[ 13] WATANABE Y FUJWARA M HAYASHI H et al 2,5-Dihydro-L-phenylalanine: a competitive inhibitor of indoleamine 2,3-dioxygenase and tryptophan 2,3-dioxygenase[ J]. Biochem Biophys Res Commun 1978 85(1): 273—279

[ 14] CADDY SG SONO M 1-Methyl-DL-tryptophan β-(3-benzofuranyl)-DL-alanine (the oxygen analogue of tryptophan) and β-[3-benzoyl)-thienyl]-DL-alanine (the sulfur analogue of tryptophan) are competitive inhibitors of indoleamine 2,3-dioxygenase[ J]. Arch Biochem Biophys 1991 291(2): 326—333

[ 15] 孙静昕,张玉刚,陈银露,等. 吡啶胺 2,3-二氧化酶在急性单核细胞白血病和急性淋巴细胞白血病细胞中的表达及其抑制剂 1-甲基色氨酸的治疗作用[ J]. 中国实验血液杂志, 2007 15(3): 478—482

[ 16] MULLER AJ DUHADAWAY JB DONOVER P S et al Inhibition of indoleamine 2,3-dioxygenase: an immunoregulatory target of the cancer suppression gene Bmi-1 potentiates cancer chemotherapy[ J]. J Nat Med 2005 11(3): 312—319

[ 17] PETERSON AC MIGAWA MT MARTIN MM et al Evaluation of functionalized tryptophan derivatives and related compounds as competitive inhibitors of indoleamine 2,3-dioxygenase[ J]. Med Chem Res 1994 3(8): 531—544

[ 18] HOU DY MULLER AJ SHARMA MD et al Inhibition of indoleamine 2,3-dioxygenase in dendritic cells by stereoisomers of 1-methyl tryptophan correlates with antitumor responses[ J]. Cancer Res 2007 67(2): 792—801

[ 19] MULLER AJ METZ R PRENDERGAST GC Differential targeting of tryptophan catabolism in tumors and in tumor-draining lymph nodes by the IDO inhibitor 1-methyl tryptophan[ J]. International congress series 2007 1304(4): 250—261

[ 20] MULLER AJ SCHERLE PA Targeting the mechanisms of tumoral immune tolerance with small molecule inhibitors[ J]. Nat Rev Cancer 2006 6(8): 613—625

[ 21] LI X Y YIN W Y SAMA P V et al Synthesis of optically active ring A substituted tryptophans as IDO inhibitors[ J]. Tetrahedron Lett 2004 45(46): 8569—8573

[ 22] GASPARI P BANERJEE T MALACHOWSKI W P et al Structure-activity study of brassinin derivatives as indoleamine 2,3-dioxygenase inhibitors

- [ 23 ] [ J. J Med Chem 2006 49(2): 684—692
- [ 23 ] BANERJEE T DUHAWAY JB GASPARIP et al  
A key in vivo antitumor mechanism of action of natural product based brassinins is inhibition of indoleamine 2 3-dioxygenase[ J. Oncogene 2008 27 (20): 2851—2857.
- [ 24 ] EGUCHIN WATANABE Y KAWANISHI K et al  
Inhibition of indoleamine 2 3-dioxygenase and tryptophan 2 3-dioxygenase by beta-carboline and indole derivatives[ J. Arch Biochem Biophys 1984 232(2): 602—609
- [ 25 ] SONOM CADY S G Enzyme kinetic and spectroscopic studies of inhibitor and effector interactions with indoleamine 2 3-dioxygenase. 1. Norhaman and 4-Phenylimidazole binding to the enzyme as inhibitors and heme ligands[ J. Biochemistry 1989 28(13): 5392—5399
- [ 26 ] PEREIRA A VOTTERO E ROBERGE M et al  
Indoleamine 2 3-dioxygenase inhibitors from the northeastern Pacific marine hydroid *Garveia annularis*[ J. J Nat Prod 2006 69(10): 1496—1499
- [ 27 ] VOTTERO E BALGIA WOODS K et al  
Inhibitors of human indoleamine 2 3-dioxygenase identified with a target-based screen in Yeast[ J. Biotechnol J 2006 1(3): 282—288
- [ 28 ] BRASTIANOSH C VOTTERO E PATRICK B Q et al  
Exiguamine A, an indoleamine 2 3-dioxygenase (IDO) inhibitor isolated from the marine sponge *Neopetrosia exigua*[ J. J Am Chem Soc 2006 128 (50): 16046—16047
- [ 29 ] VOLGRAF M LUMB J P BRASTIANOSH H C et al  
Biometric synthesis of the IDO inhibitors exiguamine A and B[ J. Nat Chem Biol 2008 4(9): 535—537.
- [ 30 ] CARR G MARCO K CHUNG W, et al  
Synthesis of indoleamine 2 3-dioxygenase inhibitory analogues of the sponge alkaloid exiguamine A[ J. J Med Chem 2008 51(9): 2634—2637.
- [ 31 ] KUMAR S MALACHOWSKI W P DUHADAWAY JB et al  
Indoleamine 2 3-dioxygenase is the anticancer target for a novel series of potent naphthoquinone-based inhibitors[ J. J Med Chem 2008 51 (6): 1706—1718
- [ 32 ] KUMAR S JALLER D PATEL B et al  
Structure based development of phenylimidazole-derived inhibitors of indoleamine 2 3-dioxygenase[ J. J Med Chem 2008 51(16): 4968—4977.
- [ 33 ] NAKASHIMA H UTO Y NAKATA E et al  
Synthesis and biological activity of L-methyl tryptophan tirapazamine hybrids as hypoxia targeting indoleamine 2 3-dioxygenase inhibitors[ J. Bioorg Med Chem 2008 16(18): 8661—8669
- [ 34 ] LITTLEJOHN T K TAKIKAWA Q SKYLAS D et al  
Expression and purification of recombinant human indoleamine 2 3-dioxygenase[ J. Protein Expression Purif 2000 19(1): 22—29
- [ 35 ] TAKIKAWA Q YOSHIDA R KIDO R et al  
Tryptophan degradation in mice initiated by indoleamine 2 3-dioxygenase[ J. J Biol Chem 1986 261(8): 3648—3653

## 《美国抗癌药物化学合成速查》已出版

陈清奇教授主编的《美国抗癌药物化学合成速查》已由科学出版社于 2009 年 2 月出版, 全书 110 万字, 658 页。全书共介绍 128 个抗癌药物。针对每一个药物, 本书还比较全面地列出了其化学合成方法。为了方便读者查找原文, 本书在合成路线之后还给出了详细的文献出处。读者通过本书可以很快了解到下列信息: ①美国所有已批准的抗癌药物的化学结构、用途和作用机理; ②每一种药物有多少种制剂在美国上市和详细的产品信息, 如商品名、剂型、剂量、是处方药还是非处方药 (即 OTC 药品)、市场状态 (指正在上市还是停止上市)、FDA 产品申请号、批准时间、申报厂商等; ③化学药物的合成路线和相应的参考文献。可供药物研究开发领域的科研机构、药厂的研发部门、药品监督管理部门等相关专业的科研和教学人员参考使用。

各地新华书店及医学专业书店有销售。定价 148.00 元。邮购联系人: 温晓萍。电话: 010-64034601, 64019031。地址: 100717 北京市东黄城根北街 16 号 科学出版社 (请在汇款附言注明您购书的书名、册数、联系电话、是否要发票等)。

