



☰ 新闻动态

- ▶ 图片新闻
- ▶ 头条新闻
- ▶ 综合新闻
- ▶ 学术活动
- ▶ 科研进展
- ▶ 传媒扫描
- ▶ 推荐视频
- ▶ 视频新闻

头条新闻

昆明植物所从天然PPAP中发现活性最强的Cav3.1钙通道天然抑制剂与激活剂

文章来源:植物化学与西部植物资源持续利用国家重点实验室 | 发布时间: 2020-02-14 | 作者:许刚 | 浏览次数: | 【打印】 【关闭】

近年来天然药物化学的研究越来越注重活性显著的新颖、特色天然产物类群的创新性研究。天然PPAP是一类异戊烯基杂合去芳化间苯三酚母核的特殊天然产物类群。由于其新颖、复杂、多变、独特的化学结构以及在神经系统与肿瘤等方面的潜力,吸引了全球科学家的广泛关注。然而由于天然PPAP的“分离-纯化-鉴定”存在巨大挑战,加之其功能研究一直未能够取得突破性的进展,导致近年来这一领域的研究主要集中在天然产物化学与全合成化学研究,在药学方面的进展一直未能够取得重大的突破。中科院昆明植物所许刚研究团队十多年来一直着力于天然PPAP的系统研究,并取得了一系列原创性研究成果,目前已在*Org. Lett.*, *Chem. Commun.*等期刊上发表SCI论文30多篇,并于2018年受邀在国际顶尖杂志“*Chem. Rev.*”发表综述,对这一领域的发展进行了总结与展望。

近期，研究团队与中科院昆明动物所年寅博士合作发现首个3,3,5,5-四异戊烯基取代生源前体的PPAP类化合物hyphenone A对Ca_v3.1有显著抑制作用（*Tetrahedron Lett.* 2019, 60, 151220），并被国际权威杂志*Nat. Prod. Rep.*评为“Hot Off Press”（2019, 36, 161）。合作双方以此为契机，对新近发现的新颖结构PPAP开展了离子通道方面药理活性的深入挖掘，结果发现金丝梅（*Hypericum patulum*）中具有新颖spiro[bicyclo[3.2.1]octane-6,1'-cyclohexan]-2',4',6'-trione笼状骨架的hypatone A（1）对Ca_v3.1的激活作用EC₅₀ = 3.80微摩尔，可被视为目前最强的Ca_v3.1激活剂。有趣的是，其可能的生源前体（2-4）表现出截然相反的抑制活性，其中化合物4是目前活性最强天然抑制剂（IC₅₀ = 0.19微摩尔）；电生理研究还揭示了化合物1和其生物学前体2作用于同一个靶点。值得指出的是，如上所述的生源直接相关却具有完全相反活性的案例，在天然产物中是十分罕见的，其构效关系与机制还值得进一步的研究。此外，研究还发现化合物1能够恢复诱发脊髓小脑性共济失调42型（目前无药可治的遗传性神经退行性疾病）的Ca_v3.1突变通道的门控特性，为相关药物研发提供了首个先导结构。下一步将以上述分子为探针分子，阐明它们与通道的结合位点及调控方式。这一工作不仅为天然PPAP的活性研究注入了新的活力，也将为Ca_v3.1这类特殊钙通道开放及关闭分子机理的认知夯实基础。

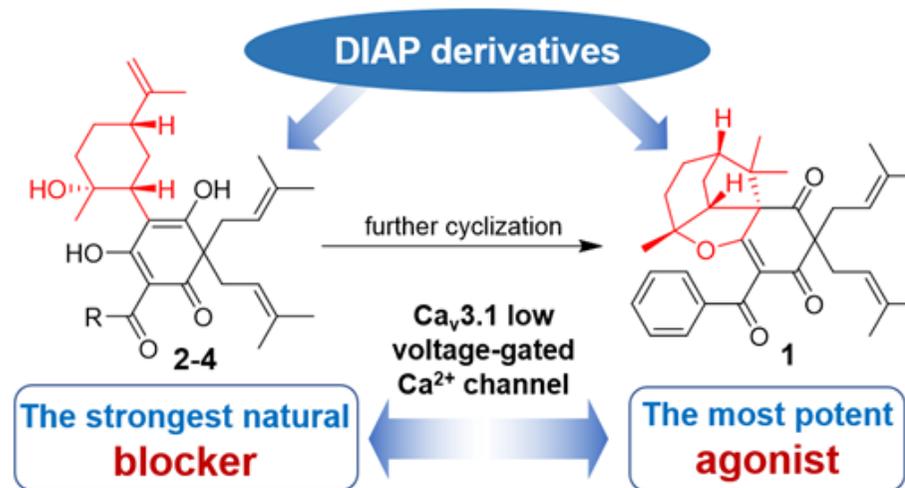


图1 分别为Ca_v3.1钙通道最强天然激活剂与抑制剂的PPAP类化合物

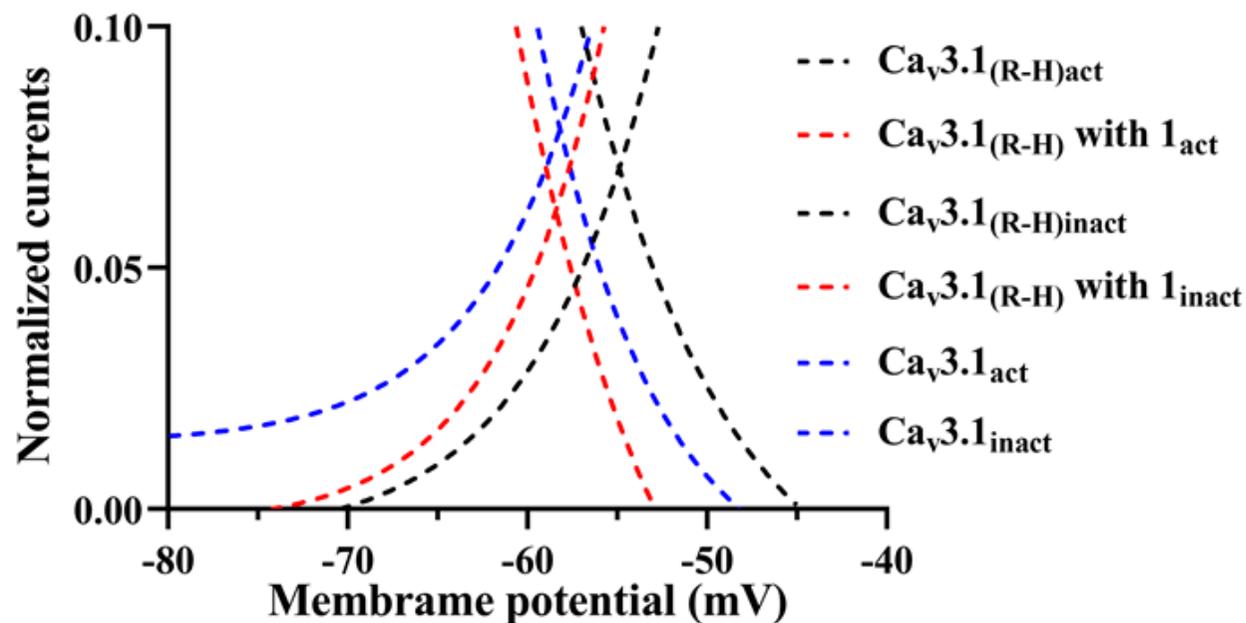


图2 化合物1使SCA42致病基因突变通道 ($\text{Ca}_v3.1(\text{R-H})$) 的门控特性恢复正常

目前以上成果以“Congenetic hybrids derived from dearomatized isoprenylated acylphloroglucinol with opposite effects on $\text{Ca}_v3.1$ low voltage-gated Ca^{2+} channel”为题在线发表于药物化学领域顶级期刊 *J. Med. Chem.* (DOI: 10.1021/acs.jmedchem.9b02056), 相关专利也已申报。中国科学院昆明植物研究所叶岩松博士和中国科学院昆明动物研究所李文艳、杜叔宗硕士为该论文的共同第一作者。昆明植物研究所许刚研究员和中国科学院昆明动物研究所年寅博士为文章的共同通讯作者。该研究得到了NSFC-云南省联合基金 (U1902213), 第二届青藏高原科学考察与研究计划 (2019QZKK0502), 中科院东南亚生物多样研究所 (2017CASSEABRIQG003) 等项目支持。

(责任编辑: 李雪)



中国科学院
CHINESE ACADEMY OF SCIENCES

版权所有 Copyright © 2002-2025 中科院昆明植物研究所, All Rights Reserved 【滇ICP备05000394号】

地址：中国云南省昆明市蓝黑路132号 邮政编码：650201 [点击这里联系我们](#) 手机版

原本山川 極命草木