

抗生素研发有了全新途径

上科大首次解析分枝杆菌关键药靶蛋白结构

2019年01月30日 版面：A3

作者：刘禹

近日，上科大免疫化学研究所领衔的科研团队率先在国际上成功解析分枝杆菌关键药靶蛋白MmpL3及“药靶—药物”复合物的三维空间结构，揭示了创新药物杀死细菌的全新分子机制，为今后新型抗生素的研发开辟了一条全新路径。这一成果近日发布于著名期刊《细胞》。

结核分枝杆菌是引起结核病的病原菌，可侵犯全身各器官，尤以肺结核为最多见。然而近年来，艾滋病与结核病的交叉感染及药物的不合理使用，导致了耐药结核病的产生，使得结核病在感染性疾病中堪称“头号杀手”。

结核分枝杆菌的细胞表面有一层非常致密的细胞壁，而分枝菌酸就是这层细胞壁的主要成分之一，使得结核杆菌不仅可以免受许多化学物质的侵蚀，还可以耐受很多常见抗生素。然而，科学家发现，分枝菌酸的合成与运输过程恰恰就是它的致命弱点，有一种被称为“MmpL3”的膜蛋白在其制造过程中起关键作用。它像一台“传送机”，负责把细菌在细胞内合成的分枝菌酸前体转运到细胞膜外，再进一步加工合成为分枝菌酸。

鉴于MmpL3对分枝杆菌至关重要的地位，它已成为抗结核新药研发的一个关键靶标。但是，这台“传送机”的构造仍然是一个谜，科学家们对临床抗结核药物SQ109如何靶向MmpL3的分子机制更是一无所知。

为了揭示分枝杆菌中关键药靶蛋白MmpL3的工作机制和相关药物的杀菌机理，免疫化学研究所特聘教授饶子和院士科研团队历经近6年时间，先后克服了样品量少、稳定性差及晶体生长和衍射等一系列难题，最终利用X-射线晶体衍射技术，成功解析了MmpL3蛋白及其与多种候选药物复合物在原子分辨率水平的三维空间结构，破解了这台“传送机”工作的奥秘和候选药物的杀菌机制。

研究发现，MmpL3蛋白可分为膜外、跨膜和细胞内三个部分。同时，研究人员还捕捉到这台“传送机”在输送底物分枝菌酸合成前体类似物时的状态，首次描绘了其在工作状态的三维图像。不仅如此，研究团队还分别解析了MmpL3蛋白与三种抑制剂复合物三维空间结构，揭开了SQ109

如何进攻MmpL3蛋白使其失活、杀死细菌之谜。研究发现，SQ109等抑制剂小分子都靶向MmpL3蛋白的跨膜区，“封闭”该蛋白的质子内流通道，破坏MmpL3工作时的能量供给，直接造成这台“传送机”的“瘫痪”。

据饶子和院士介绍，研究首次勾勒出药物分子如何精确制导“打击”引发细菌耐药的蛋白质超家族成员关键活性部位的三维图像，其意义在于不仅为治疗由分枝杆菌引起的疾病（结核病、麻风病等）的药物研发奠定了重要的理论基础，更为新型抗生素的研发、解决全球日趋严重的抗生素耐药问题开辟了一条全新途径。

编辑：chunchun 审核：刘纯

 [点击下载PDF \(//www.shkjb.com/FileUploads/pdf/190130/kj01303.pdf\)](http://www.shkjb.com/FileUploads/pdf/190130/kj01303.pdf)

证件信息：沪ICP备10219502号 (<https://beian.miit.gov.cn>)

 沪公网安备 31010102006630号 (<http://www.beian.gov.cn/portal/registerSystemInfo?recordcode=31010102006630>)

中国互联网举报中心 (<https://www.12377.cn/>)

Copyright © 2009-2022

上海科技报社版权所有

上海科荧多媒体发展有限公司技术支持



([//bszs.conac.cn/sitename?method=show&id=5480BDAB3ADF3E3BE053012819ACCD59](http://bszs.conac.cn/sitename?method=show&id=5480BDAB3ADF3E3BE053012819ACCD59))