

## 探索发现 · 交大智慧

# 上海交大吴方课题组最新研究成果发现细菌硫化氢气体产生酶新型抑制剂可增效抗生素

2020年11月13日 责任编辑：王华瑶



近日，Cell子刊Cell Chemical Biology在线刊发了上海交大系统生物医学研究院吴方课题组关于硫化氢气体产生酶抑制剂研究的最新成果。该工作通过构建细菌巯基丙酮酸转硫酶（MST）的高通量药物筛选模型，从26,000个化合物中筛选发现了细菌MST的第一个活性抑制剂，并系统研究了该抑制剂的分子机制和细菌水平作用机理，揭示了该抑制剂可增强已知抗生素的杀菌效果。

## Cell Chemical Biology

Available online 12 November 2020

In Press, Corrected Proof [?](#)



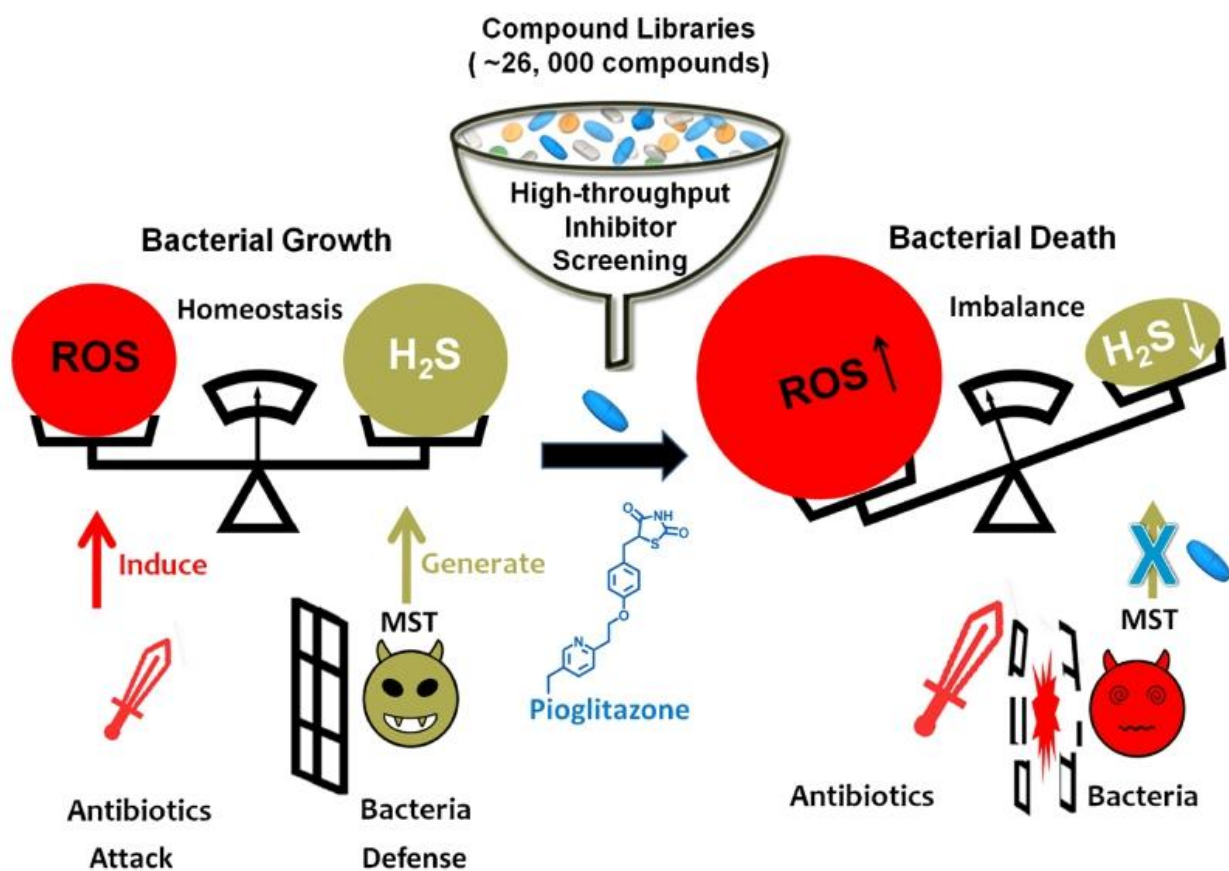
Article

### Discovery of an Inhibitor for Bacterial 3-Mercaptopyruvate Sulfurtransferase that Synergistically Controls Bacterial Survival

Giorgia Croppi<sup>1</sup>, Yueyang Zhou<sup>1</sup>, Rong Yang<sup>1</sup>, Yunfei Bian<sup>2</sup>, Mingtao Zhao<sup>3</sup>, Youtian Hu<sup>1</sup>, Benfang Helen Ruan<sup>2</sup>, Jing Yu<sup>4</sup> , Fang Wu<sup>1,5</sup> 

细菌耐药性是亟待解决的全球性问题,但近30年来只有为数不多的抗生素药物被批准上市,因此急需具有新机制和新靶点的药物先导物。最新研究表明, H<sub>2</sub>S产生酶可通过产生H<sub>2</sub>S来拮抗抗生素的抑菌效果。但是, 细菌MST靶向抑制剂至今尚无报道, 这已成为概念性验证 (proof-of-concept) “MST作为治疗细菌耐药性的新型药靶” 的难点之一。

本研究中, 基于课题组发明的H<sub>2</sub>S高通量并行检测特色技术以及在H<sub>2</sub>S产生酶抑制剂研究领域的长期积累 (参见Chem. Comm. 2013; Cell Death and Disease 2018; J. Med. Chem. 2019和已授权的2018年中国发明专利CN201310467388.1), 通过高通量药物筛选发现了细菌MST的第一个抑制剂—罗格列酮 (pioglitazone,一种FDA批准的治疗II型糖尿病的药物)。重要地, 该抑制剂具有良好的选择性, 其不抑制其人MST同源酶等其它氧化还原酶活性。通过酶动力学、分子突变、代谢物靶向质谱检测、反应活性氧RoGFP2实时探针和细菌CRISPER/Cas9基因编辑等多学科交叉方法, 系统地证实了罗格列酮在分子和细菌水平在靶性 (on-target)、有效性和分子机制。本研究成果, 获得了细菌MST的首个特异抑制剂和小分子探针工具, 并系统阐述该酶与抑制剂相互作用的分子机制, 率先确定细菌MST在抗生素耐药性中的药靶可行性, 为细菌耐药性的治疗提供具有“新型骨架的药物先导物”和“新靶点”。



生物体内，ROS和H<sub>2</sub>S含量具有平衡关系。通过发现并应用细菌中H<sub>2</sub>S产生酶的抑制剂，可降低细菌中H<sub>2</sub>S含量从而打破这一平衡，造成细菌内ROS含量提升并促进抗生素的杀菌效果。

该题为“Discovery of an inhibitor for bacterial 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase that synergistically controls bacterial survival”的文章于2020年11月12日在线发表。上海交通大学为第一署名单位/通讯单位，系统生物医学研究院博士留学生Giorgia Croppi为第一作者，周越洋高级实验师为第二作者。生命科学技术学院于晶副研究员和系统生物医学研究院吴方研究员为通讯作者。该工作得到了国家自然科学基金、上海市自然基金等基金的资助，并得到浙江工业大学阮奔放教授课题组的大力协助。

**论文链接：** [https://www.cell.com/cell-chemical-biology/fulltext/S2451-9456\(20\)30428-1](https://www.cell.com/cell-chemical-biology/fulltext/S2451-9456(20)30428-1) ([https://www.cell.com/cell-chemical-biology/fulltext/S2451-9456\(20\)30428-1](https://www.cell.com/cell-chemical-biology/fulltext/S2451-9456(20)30428-1))

作者： 吴方  
供稿单位： 系统生物医学研究院

---