

南京医科大学朱东亚教授研究团队发现焦虑症的治疗新靶点

日期 2014-09-25 来源: 医学科学部 作者: 朱丽君 曹河圻 霍名赫 【大】 【中】 【小】 【打印】 【关闭】

2014年9月, Nature Medicine杂志20卷第9期发表了南京医科大学药学院朱东亚教授等题为“CAPON-nNOS耦联可作为研发新型抗焦虑药的靶点”(CAPON-nNOS coupling can serve as a target for developing new anxiolytics)的研究论文。研究者发现神经型一氧化氮合酶(nNOS)和nNOS的PDZ结构域的羧基末端配体蛋白(CAPON)结合可以作为开发新型抗焦虑药的一个靶点。

焦虑症是常见的情感障碍性疾病,严重的焦虑会导致自杀企图或自杀行为,社会危害性极大。由于对焦虑症的发病机制所知甚少,临床还缺乏针对关键病理机制的治疗药物,迫切需要深入探索焦虑行为控制机制并研究新型的抗焦虑药物。

朱东亚教授的研究团队最新研究发现,在慢性应激等不良因素的作用下,脑内的神经型一氧化氮合酶(nNOS)与它的羧基末端配体蛋白(CAPON)及CAPON的耦联蛋白Dexras1(地塞米松诱导的ras蛋白1)结合,形成三元复合体,使得三种蛋白能够在空间上密切接触,利于nNOS将Dexras1亚硝基化,从而激活Dexras1。被激活的Dexras1抑制了ERK磷酸化,导致神经元之间突触发生障碍和电生理功能异常,进而引发焦虑行为。因此,阻断nNOS与CAPON的结合可以作为抗焦虑的新治疗靶点。该研究结果是对焦虑症的全新认识,突破了焦虑症病理机制的传统理论。

如何利用这个靶点研究抗焦虑药物是需要攻克的一大难点。朱东亚研究团队仔细分析了CAPON的羧基末端与nNOS的PDZ结构域结合,以及PSD-95的PDZ结构域与nNOS的PDZ结构域相互作用的异同,利用计算机辅助等手段设计多系列的小分子化合物,筛选出药理作用较强且选择性阻断nNOS-CAPON结合的ZLc-002。ZLc-002是一种机制全新的药物,且药物代谢动力学研究发现,ZLc-002是一种前药,在血循环中迅速水解成ZLc-002-1,并极易透过血脑屏障在脑内发挥作用。这一发现为抗焦虑药研究提供了新的方向。

朱东亚教授研究团队近年来在精神神经疾病治疗靶点领域取得了一系列丰硕成果,其中2007年报道了nNOS介导的神经发生在抑郁症中的作用(J Neurochem);2010年发现nNOS是5-羟色胺1A受体调控焦虑行为的效应子(J Neurosci),nNOS-PSD-95耦联是脑卒中治疗的新靶点(Nat Med),以及神经元nNOS调控神经干细胞命运(Stem Cells);2011年发现nNOS在应激-HPA轴亢进-抑郁病理过程中起关键作用(J Neurosci),以及海马端粒酶调控抑郁行为(J Neurosci);2012年诠释了nNOS在抑郁症发病的性别差异中的生物学意义(PNAS)。

这些研究成果得到了国家自然科学基金重点项目(81030023)、重大研究计划项目(91232304)、“973”项目、国家自然科学基金优秀青年基金项目(81222016)、江苏省杰出青年基金项目和江苏省重大研究专项项目的资助。

论文的在线网址链接:

<http://www.nature.com/nm/journal/vaop/ncurrent/full/nm.3644.html>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25129479>