



首页

新闻动态

科研进展

通知公告

人才招聘

学术活动日程

English

科研进展

首页 科研进展

实验室癌症免疫检查点抑制剂研究取得新进展

2019-09-25 677

首页

新闻动态

科研进展

通知公告

人才招聘

学术活动日程

Bioorganic Chemistry 89 (2019) 102870

Contents lists available at ScienceDirect

Bioorganic Chemistry

journal homepage: www.elsevier.com/locate/bioorg

Rational design, synthesis and biological evaluation of ubiquinone derivatives as IDO1 inhibitors

g Ding^{a,b}, Fei Tang^a, Xiaoqian Xue^c, Jinfeng Luo^a, Muzammal Hussain^{a,b}, Yanhui Huang^a, Wang^d, Hao Jiang^{a,*}, Zhengchao Tu^{a,d,*}, Jiancun Zhang^{a,*}

^aLaboratory of Respiratory Disease, Guangzhou Institutes of Biomedicine and Health, Chinese Academy of Science, Guangzhou 510530, China
^bof Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China
^cUniversity, Huaihou 516007, China
^dCollege of Pharmacy, Jinan University, Guangzhou 510632, China

ARTICLE INFO

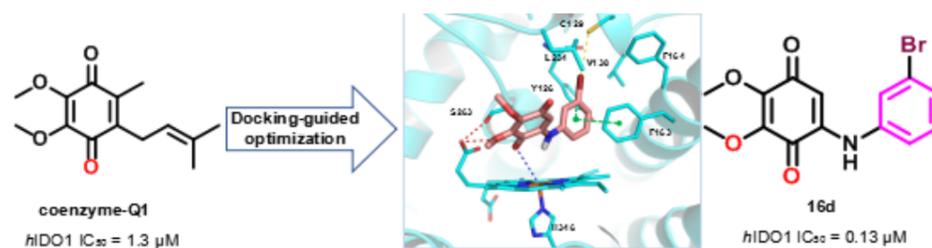
Keywords:
Indoleamine 2,3-dioxygenase 1
Inhibitor
Ubiquinone derivatives
Docking
Halogen bonding

ABSTRACT

Indoleamine 2,3-dioxygenase 1 (IDO1) is an attractive therapeutic target for the treatment of cancer, chronic viral infections and neurological disorders characterized by pathological immune stimulation. Herein, a series of known metal-chelating ubiquinone derivatives were designed, synthesized and evaluated for the IDO1 inhibiting activities. The docking studies showed that the compounds **11**, **16**, **18** and coenzyme-Q1 exhibited different binding modes to IDO1 protein. Among these compounds, the most active compound is **16d** with an IC₅₀ of 0.13 μM in enzymatic assay. The results reveal that a possible halogen bonding interaction between the bromine atom (3-Br) and ... s the inhibition activity against IDO1. This study provides structural insights c... unone analogues and IDO1 protein for the further modification and optimizati

English

吲哚胺-2,3-双加氧酶1 (IDO1) 是一种含有血铁红素的非分泌型血液酶，它是色氨酸犬尿酸代谢途径的起始酶和限速酶，激活时可促进色氨酸的消耗。一方面，色氨酸耗竭会抑制微环境中的T细胞增殖。另一方面，色氨酸的代谢产物直接抑制T细胞功能。因此，IDO1被认为是重要的免疫调节器。IDO1在癌细胞中高表达与癌症较差的预后密切相关。IDO1在肿瘤患者体内被激活，进而降低人体的免疫反应，帮助癌症细胞逃过免疫系统的攻击。IDO1的表达也与多种免疫相关疾病有密切联系，例如慢性病毒感染、炎症相关疾病和多种神经系统疾病。因此，IDO1成为潜在的免疫治疗靶点。



计算机虚拟分子对接技术介导的辅酶Q类IDO1酶抑制剂

本研究通过合理的药物设计策略获得了骨架新颖且活性较好的辅酶Q类IDO1抑制剂。通过构效关系和分子对接阐明了这类化合物和IDO1蛋白的结合特点，并验证了A口袋中的卤键作用力对抑制活性的重要性，为IDO1的抑制机制研究提供了优秀的小分子探针。此外，该研究为开发IDO1抑制剂提供一类新的先导化合物，也为进一步开发具有自主知识产权的创新药物奠定基础。

实验室张健存研究员、涂正超研究员与姜焱副研究员为该论文的共同通讯作者。该项研究得到了实验室自主课题（青年项目）SKLRD-QN-201709和中国科学院战略性先导科技专项（A类）XDA12020336等经费的资助。

原文链接：<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0045206818313750>

联系信息:

传真: 020-83205074

电子邮箱: sklrdirector@gird.cn

临床实验部地址: 广东省广州市沿江西路151号呼吸疾病国家重点实验室

基础实验部地址: 广东省广州市东风西路195号广州医科大学16号楼



欢迎关注我们官方微信