



面向世界科技前沿,面向国家重大需求,面向国民经济主战场,率先实现科学技术跨越发展,率先建成国家创新人才高地,率先建成国家高水平科技智库,率先建设国际一流科研机构。

——中国科学院办院方针



搜索

长春应化所广谱戒毒药物研究取得系列进展

文章来源: 长春应用化学研究所 发布时间: 2018-05-04 【字号: 小 中 大】

我要分享

毒品滥用带来非常严重的医学和社会问题。毒品种类不同,其药物成瘾性机制也不尽相同。当前临床应用的戒毒药物的靶点是鸦片GPCR受体,这类拮抗剂(antagonist)或部分激动剂(partial agonist)药物对鸦片成瘾治疗有一定的效果,但对新型合成毒品成瘾治疗没有作用。基于此,中国科学院长春应用化学研究所药物化学生物学课题组开展了广谱戒毒药物研究,阐明了潜在广谱戒毒药物(+)-naltrexone的分子细胞药理学,发现其结构-活性规律,为开发下一代强活性的广谱戒毒药物奠定了基础。

吗啡、可卡因和冰毒不同类型的毒品被中枢神经系统的小胶质细胞作为异源物被天然免疫受体TLR4/MD-2识别,激活小胶质细胞,产生炎症因子,从而放大成瘾药物诱导的神经信号活性,导致其药物耐受、依赖和成瘾(Prog. Pharm. Sci., 2016, 40, 56-61)。因此,TLR4是研发广谱戒毒治疗药物的靶点。研究发现具有良好血脑屏障透过能力的鸦片类结构(+)-naltrexone偏好性地抑制TLR4-TRIF-IRF3通路,是首次报道的TLR4信号通路的偏好性抑制剂(Br. J. Pharmacol., 2016, 173, 856-869),从而阐明其抑制吗啡、可卡因和冰毒的依赖和奖赏的分子细胞药理学机理。分子动力学模拟(J. Chem. Inf. Model, 2018, 58, 816-825)发现MD-2空腔中的疏水残基直接与TLR4抑制剂(+)-naltrexone及其衍生物相互作用,疏水作用在结合能中占主导地位。这些工作阐明了(+)-鸦片对受体TLR4抑制剂的天然免疫识别分子机理,这将有助于开发下一代(+)-鸦片类结构TLR4抑制剂戒毒药物。

研究工作获得国家重点研发计划、中科院“百人计划”、国家自然科学基金和吉林省科技厅的资助,获得了中国药理学会-施维雅青年药理学奖、中国药学会-赛诺菲青年生物药物奖、亚太神经化学学会青年科学家奖。

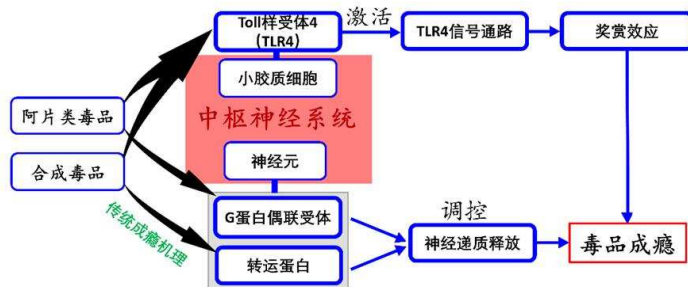


图1: 毒品成瘾机理和TLR4作为广谱戒毒药物靶标

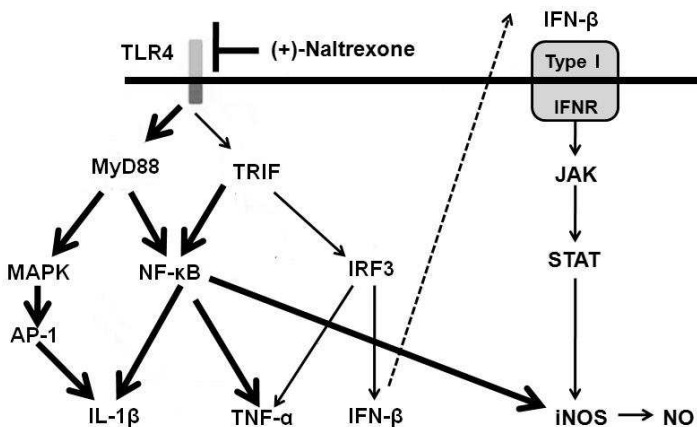


图2: 鸦片类结构TLR4抑制剂(+)-naltrexone偏好性地抑制TLR4-TRIF-IRF3 信号通路

热点新闻

中科院与国家开发投资集团签署...

- 中科院与恒大集团签约首批合作项目
中科院分子科学科教融合卓越创新中心心理...
中科院党组重温习近平总书记重要讲话指...
中科院党组学习贯彻习近平总书记对中央...
中科院召开巡视整改“回头看”工作部署会

视频推荐

- 【新闻联播】“率先行动”计划 领跑科技体制改革
【辽宁卫视】“大连光源”二期项目启动

专题推荐

- 中科院2018年第2季度 两类亮点工作筛选结果
中国科学院 “一所一人一事” 先进事迹展示

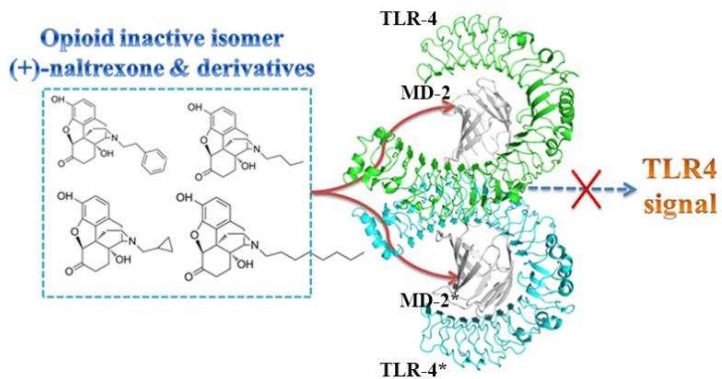


图3: (+)-鸦片类结构TLR4抑制剂(+)-naltrexone及其衍生物结合到MD-2蛋白, 阻遏TLR4信号通路和小胶质细胞活化

(责任编辑: 叶瑞优)



© 1996 - 2018 中国科学院 版权所有 京ICP备05002857号 京公网安备110402500047号 联系我们
地址: 北京市三里河路52号 邮编: 100864