



网站搜索
Search

关键词:

搜索类别:

[搜索](#) [高级搜索](#)

合理药物设计和结构生物学用于抗幽门螺旋杆菌药物发现

上海药物研究所

近日, 中科院上海药物所在抗幽门螺旋杆菌药物研究方面取得重要进展, 发现了一系列具有显著抗幽门螺旋杆菌活性的新化合物, 其研究结果发表在最近一期《美国药物化学杂志》(Journal of Medicinal Chemistry)上(见论文1)。

幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, Hp) 是一种螺旋状厌氧细菌, 与慢性胃炎、胃粘膜相关淋巴样组织 (MALT) 淋巴瘤等疾病的发生都关系密切。Hp感染了世界范围内一半以上的人口, 也是目前唯一被确认为胃癌致病因素之一的细菌。脂肪酸是生物体内一类具有十分重要生理活性和生物学功能的物质。 β -羟酯酰脱水酶 (FabZ) 是II型脂肪酸合成途径脂肪酸碳链延长循环阶段中的一个重要的酶, 是抗菌药物设计的重要靶标。Hp感染目前主要采用联合用药, 但由于易产生严重的副作用, 或易产生耐药性, 因此, 需要寻找更有效的新型药物。

上海药物所沈旭课题组与蒋华良课题组合作, 带领博士生张良和刘伟治通过高通量筛选技术发现两个HpFabZ小分子抑制剂, 同时解析了HpFabZ和HpFabZ-抑制剂复合物的晶体结构, 阐述了FabZ的催化和抑制机制(见论文2)。在此基础上, 柳红研究员带领博士生贺凌燕等综合运用药物设计、有机合成、结构生物学和分子细胞生物学方法, 发现了一系列具有显著抗幽门螺旋杆菌活性的新化合物。他们设计合成了两个系列的化合物, 并测试了对HpFabZ的酶抑制活性, 其中有五个化合物的半数抑制浓度小于 $2 \mu\text{M}$, 并测定了这五个抑制剂与HpFabZ复合物的晶体结构。为进一步提高活性, 他们又针对抑制剂与酶复合物结构, 运用组合化学集中库的方法设计了280个小分子, 经虚拟筛选及类药性分析, 选择了十二个化合物进行了合成和生物测试, 结果有八个化合物有较好的活性, 阳性率 (hit rate) 高达66.7%, 其中一个化合物的半数抑制浓度为 $0.86 \mu\text{M}$, 活性是起始化合物的46倍。

这些研究成果具有重要的学术价值, 为基于HpFabZ的药物设计提供了重要的信息, 也为运用交叉学科技术进行药物发现研究提供了好的模式。

论文1. Lingyan He, Liang Zhang, Xiaofeng Liu, Xianghua Li, Mingyue Zheng, Honglin Li, Kunqian Yu, Kaixian Chen, Xu Shen,

中国科学院-当日要闻

- 白春礼调研纳米材料绿色打印制版技术试验现场
- 科技部副部长刘燕华在中国科学院人文论坛发表...
- 路甬祥会见法国原子能委员会主席并续签合作...
- 陈嘉庚科学奖首场报告会在京举行
- 路甬祥调研中科院半导体照明关键技术产业化项目
- 中国科学院研制成功单精度千万亿次超级计算...
- 金属所学者提出提高材料综合强韧性的新途径
- 《求是》发表白春礼署名文章: 努力培养造就...
- 基金委与中科院合作开展学科发展战略研究
- 路甬祥在电工所调研时指出: 前沿技术要与国...

Hualiang Jiang, and Hong Liu, Discovering Potent Inhibitors Against the β -Hydroxyacyl-Acyl Carrier Protein Dehydratase (FabZ) of *Helicobacter pylori*: Structure-Based Design, Synthesis, Bioassay, and Crystal Structure Determination. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2009, 52, 2465 - 2481

论文2. Liang Zhang, Weizhi Liu, Tiancen Hu, Li Du, Cheng Luo, Kaixian Chen, Xu Shen, and Hualiang Jiang, Structural Basis for Catalytic and Inhibitory Mechanisms of β -Hydroxyacyl-acyl Carrier Protein Dehydratase (FabZ). *Journal of Biological Chemistry*, 2008, 283, 5370 - 5379.

[时间: 2009-04-27]

[关闭窗口]