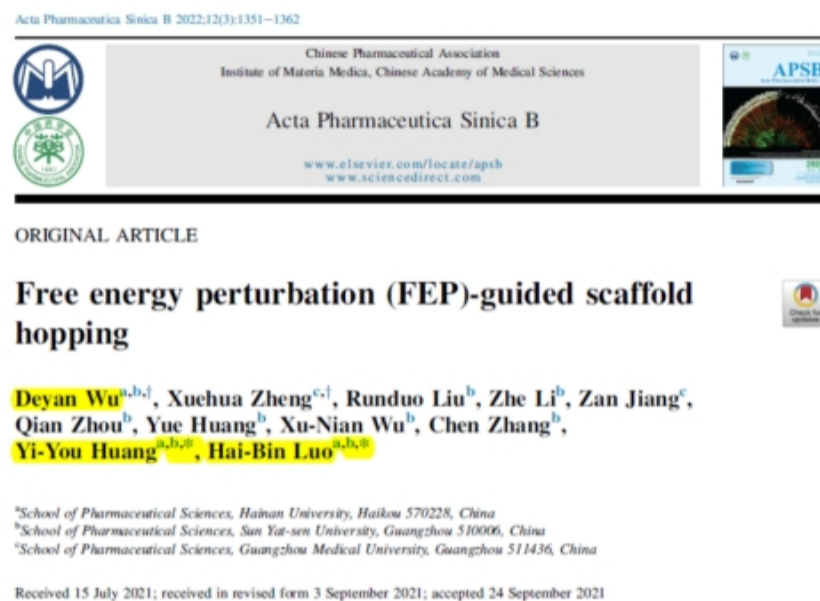


药学院罗海彬教授团队：高活性药物新骨架发现关键技术获得重要进展

时间: 2022年04月18日 10:34 来源: 宣传部 点击: [999]



创新药物先导结构发现和优化效率低下是当前困扰新药研发的核心问题，当前是事关创新药物研究成败的关键。而先导结构发现和优化效率与两个科学问题直接相关，分别是：1）如何实现药物对靶标结合强度的快速和精准预测？亟待建立药物设计新方法或新技术，从海量的化学空间中快速并精准获取高活性且结构新颖的先导结构；2）如何提高药物对靶标选择性以降低剂量限制性毒性？亟待采用药物设计新方法探索对靶标选择性有重要影响的结构要素，以提高药物对靶点选择性从而降低剂量限制性毒性，实现从先导结构向候选药物转化。

为此，药学院罗海彬教授团队利用自主发展的基于自由能微扰（Free Energy Perturbation）药物设计新方法，发展一种“骨架跃迁”关键新技术。该方法具有较高的成功率，明显提高靶标对新骨架结合能力预测，获得高活性新骨架结构，从而提高先导结构的发现和优化效率，推动创新药物研发从先导结构向候选药物的转化（图1）。

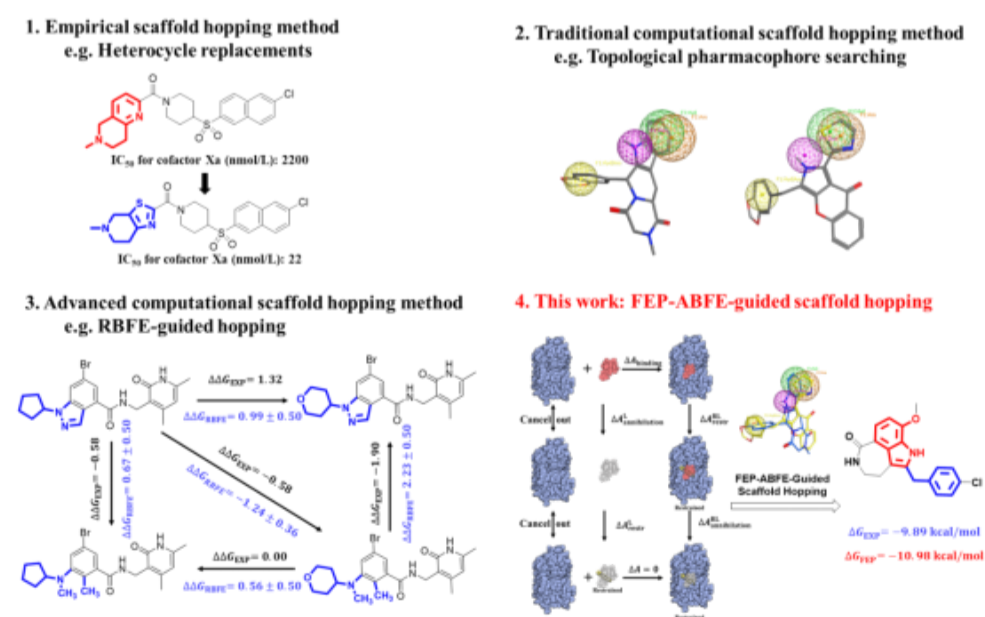


图1. 基于自由能微扰的骨架跃迁新技术，发现高活性药物新骨架

研究中以磷酸二酯酶五型（PDE5）抑制剂的发现为例，精准地从上市药物他达那非骨架跃迁获得活性相当的全新骨架化合物L12（IC₅₀为8.3 nM，图2）。并通过亚型选择性研究、蛋白-小分子共晶研究及初步成药性研究，发现化合物L12具有高效、低毒等特点，具有开发为新型抗肺动脉高压候选药物的潜力，进一步验证了基于自由能微扰的骨架跃迁新技术的有效性及可行性。

新闻首页 海大新闻
 海大公告 教学动态
 科研动态 人物风采
 学术讲座 学术动态
 高教动态 高教文件
 智库建设 媒体报道
 政府文件 视觉海大
 视听海大 部省合建
 校内门户

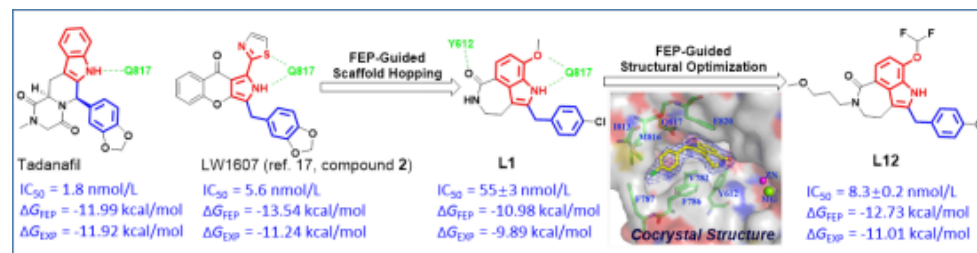


图2. 采用该骨架跃迁新技术发现PDE5高活性新骨架抑制剂

该研究论文“Free Energy Perturbation (FEP)-Guided Scaffold Hopping”于2022年3月30日正式发表于中科院医学1区期刊《Acta Pharmaceutica Sinica B》上，期刊影响因子为11.6。海南大学为第一完成单位，药学院罗海彬教授和黄仪有研究员为论文的共同通讯作者，药学院吴德燕教授、广州医科大学郑雪花副教授为论文的并列第一作者，论文还得到中山大学药学院李哲副教授的重要支持。本研究得到国家自然科学基金、海南大学基础研究基金等经费支持。

全文链接：www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211383521003889?via%3Dihub.

【关闭】

分享：

校长信箱 书记信箱
 学校地址：海南省海口市人民大道58号 邮编：570228
 琼ICP备05000523号 公安部备案号：46010802000190
 Copyright © 2005-2019 hainan university

海南大学

HAINAN UNIVERSITY

信息管理：党委宣传部
 技术支持：信息化服务中心