



[高级]

[首页](#) [新闻](#) [机构](#) [科研](#) [院士](#) [人才](#) [教育](#) [合作交流](#) [科学传播](#) [出版](#) [信息公开](#) [专题](#) [访谈](#) [视频](#) [会议](#) [党建](#)
 您现在的位置：[首页](#) > [科研](#) > [科研进展](#)

上海药物所基于四氢异喹啉骨架的药物结构优化研究获进展

文章来源：上海药物研究所

发布时间：2013-03-12

【字号：小 中 大】

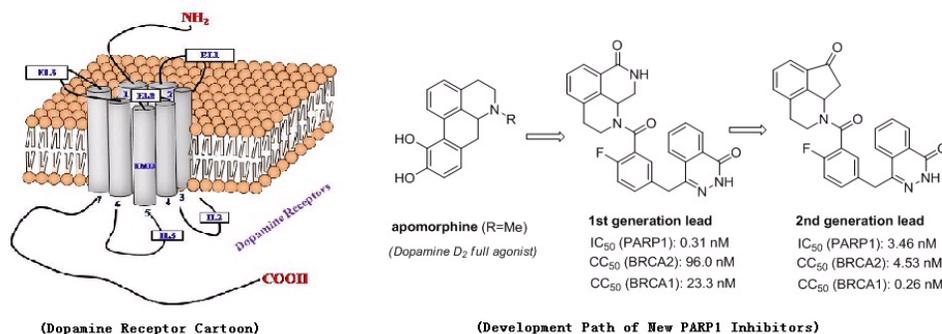
3月7日至8日，美国化学会知名期刊*Chemical Reviews*和*Journal of Medicinal Chemistry*在线刊登了中科院上海药物研究所新药研发团队围绕四氢异喹啉这一优势骨架进行药物研发所取得的进展。

四氢异喹啉，尤其是其构型受限的多环衍生物（如阿朴吗啡等）是多巴胺受体最经典的激动剂骨架。近年来，张翱研究员课题组与神经药理镇学初研究员课题组合作，通过对四氢异喹啉多环骨架进行合理的环系增减和官能团跃迁，发现在四氢异喹啉多环骨架中存在一个5-羟色胺1A受体结合区域（*J. Med. Chem.* 2010, 53, 1319-28），进而利用多巴胺受体和5-羟色胺受体的杂泛性设计得到多靶点药物（*J. Med. Chem.* 2011, 54, 4324-38）。这些工作受到国际同行的高度认可，并继2007年后（*Chem. Rev.* 2007, 107, 274-302），再次受*Chemical Reviews*邀请对多巴胺受体药物的研发撰写评述和展望。

有趣的是，研究团队最近发现，在四氢异喹啉多环骨架的氮原子上引入吸电子基团后，多巴胺受体活性完全消失，但对DNA修复中具有重要作用的聚腺苷酸二磷酸核糖转移酶-1 (PARP1) 却表现出nM级活性。通过与肿瘤药理缪泽鸿研究组合作，发现在四氢异喹啉骨架中引入一个官能团化的长链即可获得新一代PARP1抑制剂，分子水平活性高达0.31nM，细胞活性约为100 nM，与目前临床在研的PARP1抑制剂活性相当。随后通过与结构生物学许叶春研究组合作，成功获得小分子抑制剂与PARP1酶的复合物晶体结构，并阐明了四氢异喹啉骨架与PARP1酶的催化区域关键氨基酸结合模式。

基于此结果，该团队进一步优化侧链获得高活性的第二代PARP1抑制剂，酶和细胞活性均高达低nM级，尤其是对BRCA1基因缺陷的细胞MDA-MB-436活性达到0.26 nM，是目前文献公开报道的活性最高的PARP1抑制剂。随后通过机制研究，进一步验证了这些化合物作为新一代PARP1抑制剂的功能及其潜在的抗肿瘤活性。

本工作是在国家杰出青年基金、国家自然科学基金、中科院百人计划、“十二五”新药研究重大专项及科学院科技创新“交叉与合作团队”等项目支持下完成的。

[述评链接](#)
[论文链接](#)


基于四氢异喹啉骨架的药物结构优化研究取得进展