

您现在的位置: 首页 &gt; 新闻中心 &gt; 科研动态

## 上海药物所SIRT1研究取得新进展

发表日期: 2013-06-18

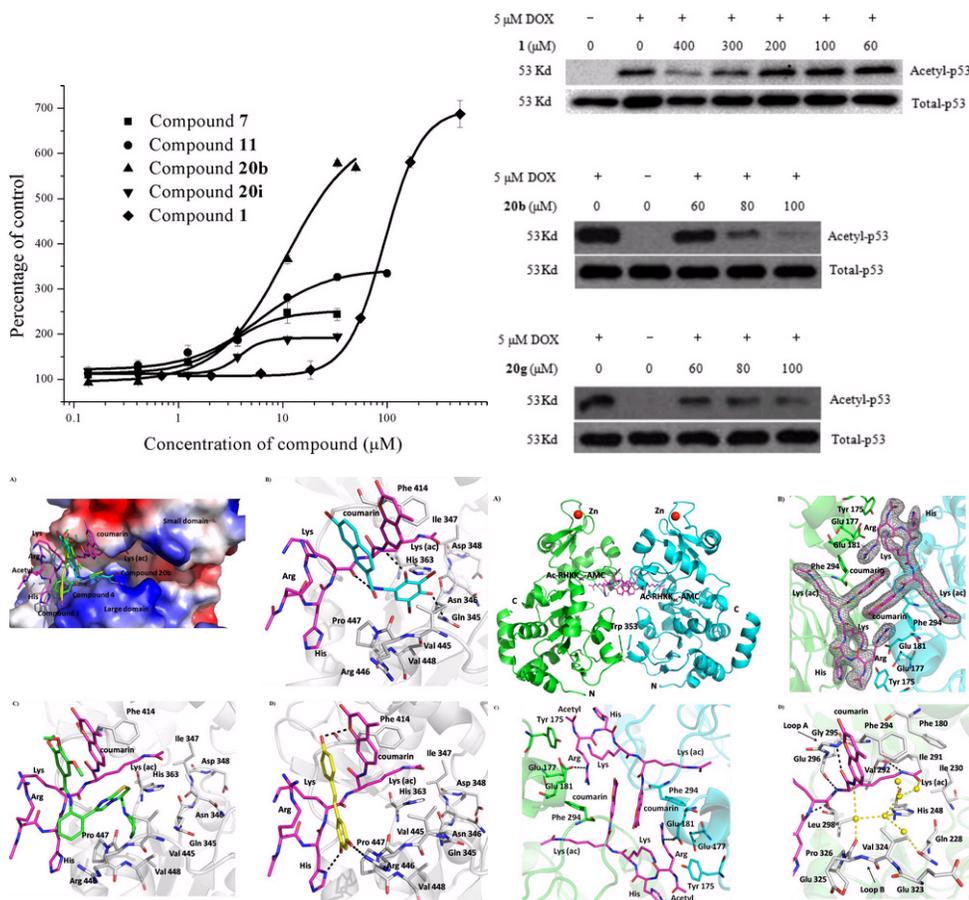
打印 中 大 关闭 浏览次数:

Sirtuin是生命中广泛存在的一类依赖于NAD<sup>+</sup>的组蛋白去乙酰化酶,哺乳动物的sirtuin分为四类:SIRT1-3属于第一类,SIRT4属于第二类,SIRT5属于第三类而SIRT6/7属于第四类。这些蛋白分布在不同亚细胞层中,它们催化的底物和酶反应也各不相同。SIRT1是目前研究最为广泛的sirtuin蛋白,也是近年来热门的一个药物设计靶标。SIRT1广泛参与脂肪酸氧化、应激耐受、胰岛素分泌和葡萄糖合成等生理活动,这些生理活动与二型糖尿病、心血管疾病、代谢综合征、炎症和衰老等密切相关。已有研究发现,促进SIRT1酶活能够延长低等生物的生命,对二型糖尿病肥胖小鼠也有较好的治疗作用。

近期,上海药物所科研人员通过荧光高通量筛选方法找到了一类二芳基酰胺类化合物,该类化合物对SIRT1酶活产生强烈的激动效果。进一步研究发现,该类化合物具有底物选择性,而这种底物选择性也是目前所有已经报道的SIRT1激动剂的一种共同特征。因此,科研人员使用SIRT1蛋白的同源蛋白SIRT3与特定的底物进行共结晶,通过比较不同底物的复合物晶体结构推测出化合物可能的结合模型以及其产生激动效果的原理,最后结合分子模拟、酶动力学实验等方法证实了该推测的合理性。该工作首次用详尽的实验数据揭示了SIRT1小分子激动剂的激动机制,在SIRT1蛋白的研究领域具有重要的参考意义。

本研究由上海药物所刘东祥课题组和柳红课题组合作完成。研究结果已发表在*Journal of Medicinal Chemistry* 本研究工作得到国家自然科学基金委和上海市科委项目的支持。

文章链接: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jm301032j>



(供稿部门: 刘东祥研究组)

