
“ 饿死 ” 疟原虫或有助开发新型抗疟药

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/10926.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

“ 饿死 ” 疟原虫或有助开发新型抗疟药。8月28日，原清华大学生命科学学院教授颜宁团队和清华大学药学院教授尹航团队合作，在《细胞》上在线发表了题为《抑制恶性疟原虫糖摄入的结构基础》研究论文。同时，该研究的姊妹篇《靶向PfHT1蛋白正构-别构双位点的选择性抗疟药物开发》也于生物预印本网站BioRxiv在线发表。

研究展示了恶性疟原虫摄取能源物质的关键蛋白——己糖转运蛋白PfHT1分别在天然底物葡萄糖和一个选择性与抑制效果都比较微弱的抑制剂C3361结合下的不同构象结构，在此基础上，团队成员开发出了一系列具有更高亲和力的选择性抑制剂，为该系列抗疟药物的进一步开发奠定了基础。

青蒿素化合物出现耐药性

疟疾是疟原虫通过雌性按蚊为媒介传播的传染性疾病，是当今世界公共卫生的突出问题。在可寄生于人类的5种疟原虫中，恶性疟原虫可感染各个时期的红细胞，引起严重的全身症状甚至导致死亡，对人类健康威胁最大。

上世纪70年代，屠呦呦等人从黄花蒿中成功提取出抗疟效果良好的青蒿素化合物。至今，以青蒿素为基础的药物联用疗法（ACT）仍是治疗恶性和重症疟疾的一线疗法，对全球的抗疟工作做出了突出贡献，屠呦呦也因此获得2015年诺贝尔生理与医学奖。

然而，由于耐药性疟原虫的产生，ACT疗法已先后在东南亚和非洲地区出现了治疗失败的病例，开发新型抗疟药物已成为亟需解决的重要科学和公共卫生问题。

饿死疟原虫

恶性疟原虫摄取能源物质的关键蛋白是己糖转运蛋白PfHT1，在早期将PfHT1作为抗疟靶点的研究中，由于缺乏该蛋白的结构信息，抑制剂的开发工作没有取得突破性进步。

2007年我在清华开始独立研究以后，就一直从事糖转运蛋白的结构生物学与生化研究，致力于揭示这些小小的蛋白机器的工作机理。颜宁说。

她及团队曾在2014年和2015年相继解析了人源葡萄糖转运蛋白GLUT1和GLUT3的高分辨率晶体结构。

针对PfHT1的研究也始于多年前，但由于早期对真核膜蛋白的表达纯化经验不足，一直进展不大。当时，我们刚刚在GLUT1和GLUT3的过程中积累了大量经验教训，蒋鑫和袁亚飞接手PfHT1课题后，很快就获得了它与葡萄糖的复合物结构。本文的共同通讯作者颜宁告诉《中国科学报》。

葡萄糖是大多数动物细胞的主要能源物质，通过抑制细胞摄取葡萄糖的饥饿疗法，可作为治疗一些相关疾病的潜在治疗策略。

我们就想，能不能利用‘饿死疟原虫’的方法治疗疟疾呢？对于恶性疟原虫来说，只要把己糖转运蛋白PfHT1这条路堵上，它没了能量来源，就活不下去。该研究的共同第一作者、清华大学生命科学学院博士蒋鑫说。

他表示，这样做的难度在于，如何做到定向抑制疟原虫的糖摄入，而不影响人体细胞。

堵上输糖通道

在药物发现中，最传统的方法是通过筛选来确定苗头化合物，但我们初步筛选的结果很不理想。活性较高的，选择性较差；而选择性较高的，活性很低。该研究的共同第一作者、清华大学化学系博士生黄健说。因此，他们计划从头设计、开发抑制剂。

在以往的研究中发现，糖转运蛋白的构象动态变化非常明显，GLUT1每秒内约交替开放1200次，很难通过化学干预将其固定在某一个单一构象。

如果把糖转运蛋白比作锁孔，抑制剂比作钥匙的话，现在锁孔形状不停变化，很难设计出对应的钥匙。但如果能让锁孔固定，设计钥匙就会容易一些。黄健说。

因此，解析出PfHT1与天然底物葡萄糖结合的晶体结构后，蒋鑫等人选择抑制剂C3361作为探针性分子，利用脂质立方相法解析了PfHT1与其结合的晶体结构。

我们发现，PfHT1和葡萄糖结合后，会产生一个空腔。而PfHT1与C3361结合后，PfHT1的结构会发生巨大的变化，跨膜螺旋TM1e和TM7b会由弯变直，衍生出另一个全新的空腔，且C3361的尾部结合在该空腔内，部分阻挡了PfHT1摄取葡萄糖的通道。该研究的共同第一作者、清华大学生命科学学院博士后袁亚飞说。

如果对C3361这个尾部结合位点进行改造，使其严丝合缝地占据空腔，最大程度地堵上通道，就可以更好地抑制PfHT1蛋白。他说。

颜宁表示，这个构象变化完全出乎意料，甚至颠覆了过去十几年我们对糖转运蛋白家族工作机制最基本的理解。

为发展青蒿素替代品奠基

在其后2年多的时间里，研究人员合成了根据结构设计的100多个分子并测定了活性，最终发现，HTI-1分子的抑制效果较好，在此基础上，他们又设计了活性更好的TH-PF系列分子，均能够同时结合两个空腔并抑制糖的摄取。

经过疟原虫抑制实验后发现，其对疟原虫的杀伤力增强，但细胞毒性没有明显变化。

也就是说，TH-PF系列分子能够定向抑制疟原虫的糖摄入，而基本不影响人体其他细胞对葡萄糖的摄取。黄健说。

在第二篇预印本论文中，研究人员详细阐明了新一代小分子抑制剂的设计思路、构效关系及原虫抑制实验结果。

在药物设计上，我们发展了一个正构（PfHT1+葡萄糖产生的空腔）和别构（PfHT1与C3361结合后的衍生空腔）同时抑制的策略。这为当前出现抗药性的疟疾治疗提供了一个崭新的思路，为未来发展青蒿素的替代升级产品奠定了基础。该研究的共同通讯作者尹航告诉《中国科学报》。

颜宁表示，我一直强调基础研究的重要性，当基础研究有了突破，转化是水到渠成的过程。这次便是完全从基础研究开始，因意外的发现而有了应用的可能。如果日后能在此基础上开发出用于临床的新型抗疟药，那我的科研生涯就圆满了。

中国科学院院士、清华大学教授饶子和评价说，研究团队以阻断疟原虫能源摄取为新手段开发的新一代化合物，有望解决日趋严重的疟疾耐药性问题。同时抑制剂设计思路非常具有创造性，为其它药物理性设计提供了参考。（来源：中国科学报刘如楠）

相关论文信息：

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.015>

<https://doi.org/10.1101/2020.08.25.260232>

版权声明：凡本网注明来源：中国科学报、科学网、科学新闻杂志的所有作品，网站转载，请在正文上方注明来源和作者，且不得对内容作实质性改动；微信公众号、头条号等新媒体平台，转载请联系授权。邮箱：shouquan@stimes.cn。

作者：颜宁等 来源：《细胞》

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发