

---

# 昆明植物所在活性天然产物分子靶点和作用机制研究中取得进展

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/19337.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！**

活性天然产物的靶点与作用机制等分子药理学研究对于天然产物的创新药物研发十分重要。中药药效物质和作用靶点不清晰是阻碍中药现代化与国际化的重要因素。用现代科学技术阐明中药主要活性成分的作用靶点和分子机制，在分子层面研究药用植物活性成分-靶点作用关系，是中药现代研究的关键。

中国科学院昆明植物研究所植物化学与西部植物资源持续利用国家重点实验室“创新药与中药现代研究”团队长期致力于针对特定药物靶点的天然产物先导化合物发现及功能的系统研究。近期，该团队副研究员刘将新在对传统中药材丹参、土荆皮的研究中取得重要进展。

研究从丹参主要成分中发现特异靶向关键免疫因子和免疫检查点IDO1和TDO的新抑制剂并阐明了其作用机制。

人体必需氨基酸色氨酸代谢主要

通过犬尿氨酸途径，吲哚胺2,3-

双加氧酶IDO和色氨酸2,3-双加氧酶TDO共同催化该代谢途径的第一步。IDO和TDO在多种肿瘤细胞中高表达，介导肿瘤免疫逃逸，因此作为肿瘤免疫治疗靶点受到关注。刘将新从丹参主要成分中发现特异靶向关键免疫因子和免疫检查点IDO1和TDO的新抑制剂。研究以丹参酮IIA和隐丹参酮为母体化合物，进行结构修饰，系统研究构效关系，获得一系列IDO/TDO双选择性抑制活性增强的衍生物。化合物专利已获授权（具有IDO/TDO双选择性抑制活性的丹参酮IIA衍生物）。研究对于先导化合物30已完成临床前一系列生物学评价，评价了先导化合物的生物活性和确定作用机理，阐释了先导化合物30与靶点IDO、TDO的分子作用机制、结合方式和作用机理。该研究为后续基于特定药物靶点的天然产物先导化合物的临床前研究奠定基础。

研究还发现土荆皮甲酸PAA为新的Hsp90抑制剂并阐明了其作用机理。传统中药土荆皮（或土槿皮）（*Pseudolarix kaempferi*

Gord.

）是我国特有松科植物金钱松的干燥根皮或近根树皮，收载于《中华人民共和国药典》，其主要药理学功能为抗菌和抗肿瘤活性。土荆皮甲酸PAA是其活性成分之一，然而PAA抗肿瘤的作用靶点不清晰。刘将新利用化学蛋白质组学系统研究土荆皮甲酸PAA的潜在靶点，通过核磁共振NMR、变性荧光素酶复性、基于表面等离子共振的Biacore等多种技术确认，PAA直接作用靶点之一是热休克蛋白90（heat shock protein, HSP90），深入研究靶点Hsp90与PAA分子水平相互作用，解析了参与相互作用的重要氨基酸和PAA关键基团（图2），阐释了土荆皮甲酸PAA作为新的Hsp90抑制剂，通过caspase-8/caspase-3途径诱导肿瘤细胞凋亡。

相关研究成果发表在European Journal of Medicinal Chemistry、Phytochemistry、Bioorganic Chemistry上。研究工作得到国家自然科学基金面上项目等的支持。

图1. 靶向IDO/TDO的先导化合物30的发现及作用机制研究



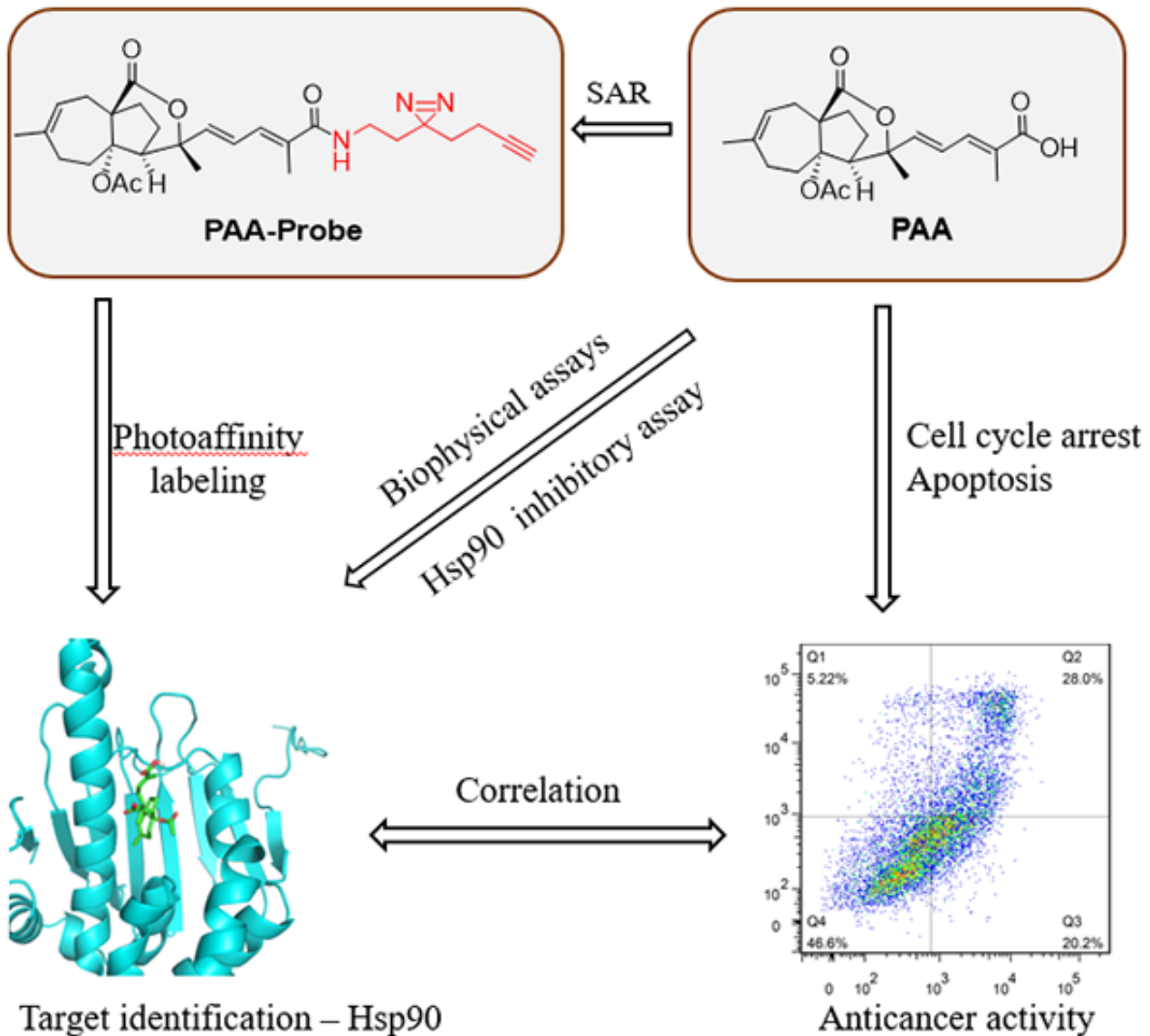


图2.土荆皮甲酸PAA、PAA分子探针、化学蛋白质组学鉴定靶点Hsp90，以及靶点Hsp90与PAA相互作用研究

研究团队单位：昆明植物研究所

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](http://www.iikx.com)转发