

研究发现选择性激动SaClpP的新型抗生素

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/20908.html>

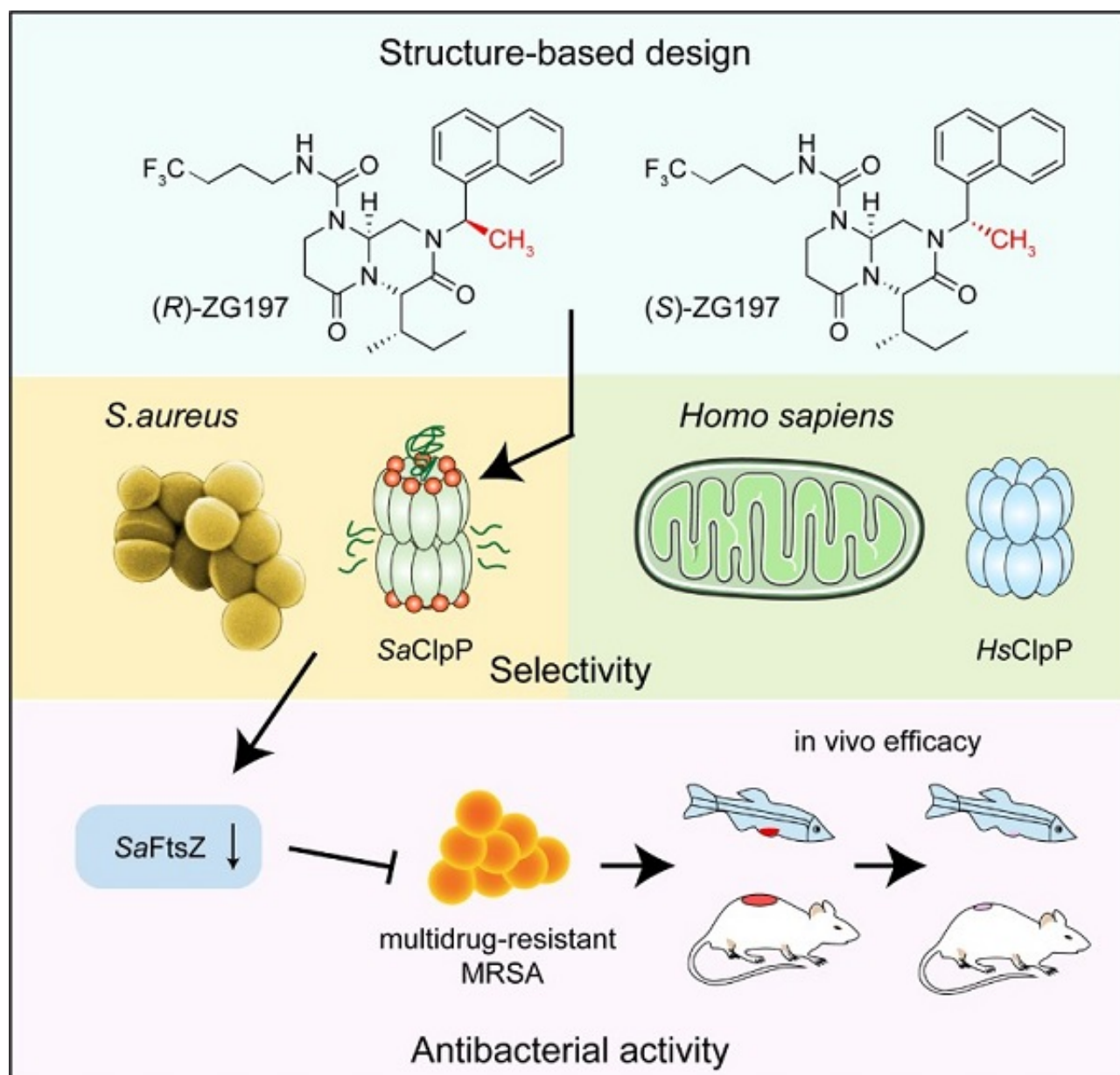
本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

研究发现选择性激动SaClpP的新型抗生素。ClpP是原核和真核生物中高度保守的ATP依赖的丝氨酸水解酶，负责调控蛋白质稳态。生理状态下，ClpP通过与伴侣蛋白（如ClpX形成ClpXP复合体）发挥水解蛋白的功能。小分子激动金黄色葡萄球菌ClpP(SaClpP)异常降解关键蛋白质，是抗生素发现的新策略。由于异常激活人源ClpP(HsClpP)可引起线粒体蛋白稳态失调从而产生细胞毒性，因此，理想的靶向性激动SaClpP的抗生素研究必须充分避免对线粒体HsClpP产生干扰。然而，目前尚未见选择性的SaClpP激动剂被报道。11月14日，中国科学院上海药物研究所杨财广课题组在《自然-通讯》(Nature Communications)上，在线发表了题为Anti-infective therapy using species-specific activators of Staphylococcus aureus ClpP的研究论文。

该研究利用高通量筛选发现Wnt信号通路抑制剂ICG-001可激动两种ClpP的酶活。通过对ICG-001进行结构优化，研究实现了一类新骨架ClpP激动剂ZG111通过引起线粒体蛋白稳态失调抗胰腺癌(Cell Chemical Biology, 2022, 29, 1396)。在构效关系研究基础上，研究获得了ZG111的衍生物ZG180，这对两种ClpP的激动活性均显著提高。科研人员在解析ZG180结合SaClpP与HsClpP的复合物晶体以及对比分析SaClpP与HsClpP蛋白序列中发现，ZG180在SaClpP蛋白结合口袋处的91位异亮氨酸与HsClpP的同源位置146位色氨酸在空间上具有较大差异。研究人员基于结构差异进一步开展设计，在ZG180中引入手性的甲基取代，得到(R)-和(S)-ZG197。生化实验表明，(R)-和(S)-ZG197可以选择性结合并激动SaClpP，而对HsClpP无明显激动活性。为此，该研究尝试解释(R)-和(S)-ZG197选择性的作用机制。研究发现，(S)-ZG197对SaClpP I91W突变体的作用减弱，而针对HsClpP的W146A突变则提高了(R)-ZG197的活性；HsClpP中存在着一个较长的C末端基序，而这个序列在SaClpP及其他原核生物的ClpP中缺失。去掉C端的HsClpP后(R)-ZG197的活性提高，而Hs

ClpPW146A及其与C末端基序的联合作用可使(R)-和(S)-ZG197活性增强。研究在细菌水平上进一步评价两个化合物的抗菌效果发现，(R)-和(S)-ZG197可以有效抑制临床多药耐药菌；体外杀菌实验也证实了(R)-和(S)-ZG197可以在6h内有效清除病原菌；同时，与传统抗生素利福平等联用，可杀死造成慢性感染的持留菌。研究基于斑马鱼和小鼠动物模型发现，(R)-和(S)-ZG197对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（MRSA）感染斑马鱼有显著的治疗作用，且在小鼠皮肤感染模型上可显著降低皮肤表面的细菌载量，从而有效抑制MRSA感染。该研究获得了两个选择性作用于SaClpP而不影响HsClpP的小分子激动剂，揭示了实现选择性作用的机制，并从概念上验证了针对两种种属同源性较强的ClpP蛋白可以实现选择性激活。此外，该工作为治疗MRSA感染提供了可能，并推动了新靶点抗生素药物的发现。研究工作得到国家自然科学基金的资助，并获得上海科技大学季泉江课题组、同济大学附属东方医院吴文娟课题组、上海药物所蓝乐夫课题组、复旦大学甘建华课题组，以及上海同步辐射光源、上海公共卫生临床中心、上海药物所先导专项化合物资源库的支持。中国科学院大学杭州高等研究院科研人员参与研究。

[论文链接](#)



小分子选择性激动金黄色葡萄球菌ClpP抗耐药菌感染

研究团队单位：上海药物研究所

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](https://www.iikx.com)转发