
《自然》揭示抗真菌药物全新潜在作用机制

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/22514.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！

《自然》揭示抗真菌药物全新潜在作用机制。

3月22日，中国科学院院士、南方科技大学生命科学学院院长张明杰团队的研究助理教授刘晓天与华中科技大学基础医学中心教授于洪军、副研究员张敏深度合作，解析了真菌细胞壁合成关键蛋白质机器的三维结构，并揭示抗真菌药物的全新潜在作用机制。相关成果发表于《自然》。

研究示意图 来源：科研团队供图

β -1,3-葡聚糖是真菌细胞壁特有的核心组成成分，对多种致病真菌的生存能力发挥至关重要的作用。以破坏 β -1,3-葡聚糖合成为目标而开发出的棘白菌素类药物自19世纪问世以来就成为临床上

广泛使用的一线抗真菌药物。然而，真菌细胞壁 β -1,3-葡聚糖的合成机理，以及棘白菌素类抗真菌药物的作用机制，在临床上广泛出现的耐药性来源等一系列问题，严重阻碍了靶向 β -1,3-葡聚糖合成的新型抗真菌药物开发。

针对上述问题，研究团队运用单颗粒冷冻电镜技术(Cryo-EM)解析了真菌 β -1,3-葡聚糖合成酶FKS1的高分辨率结构(3.4埃)，首次报道了其独特的分子全貌，揭示了其参与 β -1,3-葡聚糖合成的关键元件。系统性的突变结合体内、体外的功能分析进一步验证了FKS1的催化合成和转运机制，并揭示了在多种致病真菌中保守的关键氨基酸位点。

接下来，研究人员解析了临床上最常见的代表性耐药突变体FKS1-S643P的高分辨率电镜结构(3.5埃)，结构比对分析发现，该位点突变会引起耐药突变热点区域的Y638和F639发生明显的构象变化，并最终引起附近脂分子的重排，提示了一种耐药性产生的独特分子机理。

更加重要的是，研究团队成功摸索到了影响FKS1活性的重要突变，以及关键的提纯和反应条件，并成功建立了FKS1家族蛋白高效可重复的体外反应体系，首次剔除了繁琐的放射性标记检测手段，极大程度上优化了药物筛选体系，填补了领域内的空白。

该研究描绘了真菌葡聚糖合成酶FKS1的三维结构，成功阐释了其分子机制，鉴定了发生耐药性突变的关键氨基酸及其潜在的耐药机制，为今后研究以及开发新型抗真菌药物夯实了基础。审稿人一致对于此工作给予了高度评价，认为它是领域内的重要突破。(来源：中国科学报 刁雯蕙)

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41586-023-05856-5>

作者：张明杰等 来源：《自然》

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