

海洋来源抗骨质疏松药物先导物的发现研究获进展

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/26098.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！

海洋来源抗骨质疏松药物先导物的发现研究获进展。近日，中国科学院南海海洋研究所研究员刘永宏团队与合作者在海洋来源抗骨质疏松药物先导物的发现领域取得重要进展。他们从红树林根和根际土壤来源的两株青霉真菌中分别筛选发现了可作为抗骨质疏松药物先导化合物的坦桑瓦酸和雌诱素类衍生物并阐明作用机制。相关成果分别发表于《药物化学杂志》和《欧洲药物化学杂志》。

骨质疏松症是一种全身性代谢性骨病，由于骨吸收超过骨形成而导致骨量减少和髓腔扩张，表现为脆性增加和骨折风险提高。随着人口老龄化速度的加快，骨质疏松症已成为中国乃至全球的重大公共卫生问题。目前，地诺单抗和唑来膦酸是骨质疏松症治疗的代表性药物，能有效抑制破骨细胞分化，但都伴随着严重的副作用。

因此，寻找新型抗骨质疏松药物先导物至关重要。红树林处于具有高盐、低氧、强紫外辐射和频繁的潮汐特点的海陆潮间带。在特殊的生态环境下，红树林共附生和底泥来源微生物可产生化学结构新颖和具有独特生物活性的代谢产物，是药物先导化合物的重要来源。

研究人员运用HPLC-

DAD和GNPS分子网络技术，从广东湛江沿海红树林的根部来源内生真菌*Penicillium steckii* SCSIO 41025中定向分离鉴定坦桑瓦酸衍生物40个，含22个新化合物。其中新化合物penicisteck acid F显著抑制NF- κ B荧光素酶活性和破骨细胞的生成。机制研究表明，penicisteck acid F降低了RANKL诱导的I κ B α 降解、NF- κ B p65核转位、NFATc1的激活和核转位以及相关mRNA的表达。通过细胞热转移实验、表面等离子共振以及基因敲除实验证明，NF- κ B p65是penicisteck acid F抗骨质疏松的潜在作用靶标。动物实验证明penicisteck acid F可显著减轻去卵巢小鼠的骨质疏松症。药代动力学实验表明坦桑瓦酸类药物先导化合物具有较好的成药性。

研究人员还从红树林根际土壤来源青霉真菌SCSIO

41410中分离鉴定了13个结构新颖的雌诱素衍生物，其中eupenicisirenin C显著抑制NF- κ B荧光素酶活性和破骨细胞的生成。进一步研究表明，eupenicisirenin C对cGAS-STING信号通路具有抑制作用，对RANKL诱导的破骨细胞分化具有显著的抑制作用。在泼尼松龙诱导的斑马鱼骨质疏松症模型中，eupenicisirenin C显示出显著的治疗潜力，其作用机制与调节细胞外基质受体相互作用相关通路相关。

上述研究基于海洋微生物天然产物和药理学的深度合作，为治疗骨质疏松症等骨骼疾病提供了两种具有应用前景的海洋来源新颖抗骨质疏松药物先导化合物。相关成果已申请了相关专利。（来源：中国科学报 朱汉斌 谢文燕）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.3c01748>

<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.116068>

作者：刘永宏等 来源：《药物化学杂志》

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