科学家提出多靶点多功效药物设计新理念

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/26760.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！

科学家提出多靶点多功效药物设计新理念。3月28日，《细胞》（Cell）在线发表了中国科学院分子细胞科学卓越创新中心汪胜研究组联合上海科技大学iHuman研究所程建军团队、中国科学院上海药物研究所徐华强团队完成的题为Flexible Scaffold-based Cheminformatics Approach for Polypharmacological Drug Design的研究成果。该研究综合运用化学信息学、结构生物学、细胞功能学、在体动物行为学等技术手段，提出了基于可变形骨架的化学信息学方法（FSCA）的全新多靶点、多功效药物设计理念，为治疗复杂精神疾病的药物开发提供了新路径。

精神疾病的治疗是医学界的重要挑战。这些疾病的发病机理异常复杂，症状表现千差万别。以精神分裂症与痴呆症为例，这两类精神病患既发生精神错乱又表现出记忆力减退和思维混乱等认知障碍。传统的单一靶点药物难以满足患者的需求，而组合用药面临药物体内互作带来的未知副作用风险。因此，亟需研发出能够同时作用于多个靶点的药物。

以血清素2A受体与1A受体为例，这两个受体是较多精神疾病药物的主要靶点。匹莫范色林是选择性拮抗血清素2A受体的药物，在缓解精神分裂症、阿尔兹海默症和帕金森病相关的精神错乱症状方面显示出临床疗效，但未能延缓患者的认知减退进程。此外，血清素1A受体的激动剂如坦度螺酮，能够改善老年痴呆症患者的精神错乱症状。在精神分裂症治疗中，坦度螺酮与典型抗精神病药物氟哌啶醇联用可同时改善精神错乱以及部分认知功能。因此，该团队尝试设计同时作用于这两类受体的多靶点、双向活性的化合物分子，即拮抗血清素2A受体和激活血清素1A受体，以实现双向调控精神疾病症状的目标。

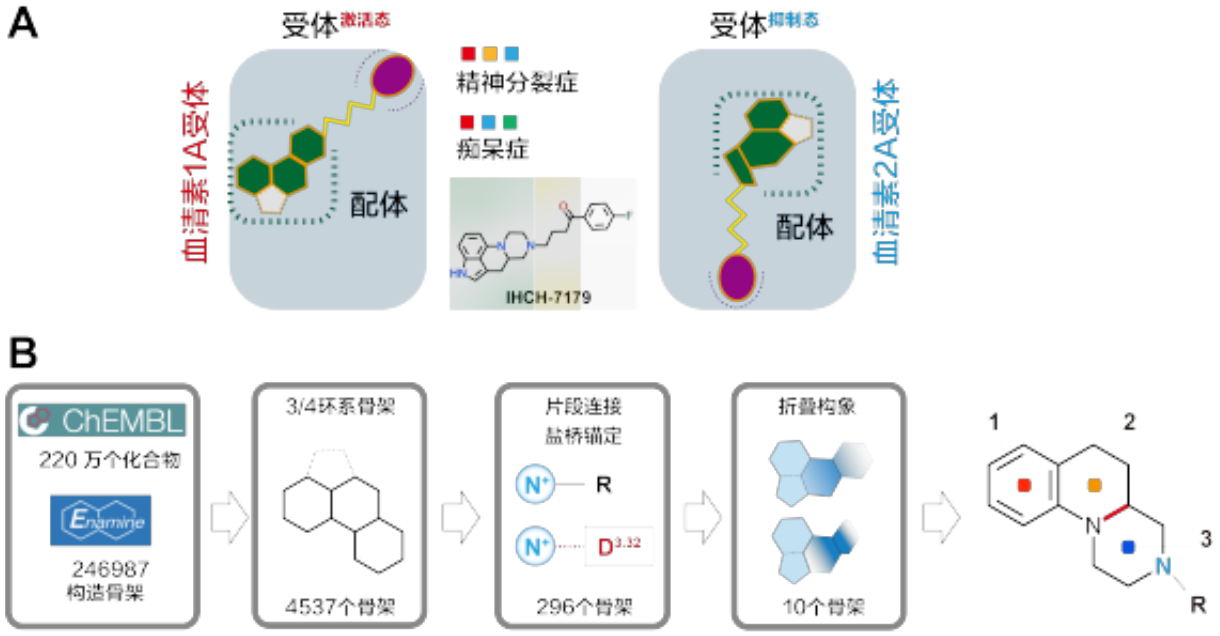
多靶点药物分子在结合不同类型受体时可以发生形态转化，通过调整分子本身构象状态和结合姿势，以适应不同受体口袋的形状，对受体活性进行调节。

汪胜研究组基于多年来对受体结构药理研究发现，血清素受体家族的激动剂配体倾向采取舒展向上的结合状态，而拮抗剂配体则倾向采取弯折向下的结合状态。具有代表性的激动剂和拮抗剂分别是致幻剂LSD和抗精神病药物卢美哌隆。LSD的麦角林四环骨架在受体中呈现近似平面构象，而侧链二乙基酰胺基团则伸展向上，结合于受体浅表口袋；与之相反，卢美哌隆的四环骨架在受体中呈现弯折构象，与之相连的丁酮基氟苯基团则斜插向下，结合于受体的深部口袋。研究显示，具备类似构造的药物，其结合受体的模式可预测药效活性。在这一理念的启发下，科研人员运用化学信息学手段在ChEMBL与Enamine两个化合物库中筛选出具备可变构象特征的多环骨架，并连接第二药效团氟苯环，使得完整分子在结合血清素1A受体与2A受体时可分别采取舒展向上和弯折向下两种构象状态，从而实现激动血清素1A受体与拮抗血清素2A受体的双向活性。为验证这一理念，研究选取具有代表性的四环骨架与氟苯基团相连，合成了IHCH-7179，并在细胞功能实验、复合物结构解析、行为药理学等多维角度验证了该分子的多重药理特性。

该研究鉴定出通用可变形骨架所应具备的特征，并提出了全新的多靶点、多功效活性的药物设计思路。这深化了科学家对复杂精神疾病药物治疗的药理认知，为未来开发更多、更有效针对复杂疾病的多靶点药物提供了理论指导。

研究工作得到国家自然科学基金、国家重点研发计划、上海市自然科学基金以及中国科学院青年创新促进会等的支持。（来源：中国科学院分子细胞科学卓越创新中心）

相关论文信息：https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.02.034



（A） 以IHCH-7179为代表的多靶点、多功效活性的药物前体分子的设计理念及其在精神分裂症与痴呆症治疗中的潜在应用；（B）运用化学信息学方法在ChEMBL与Enamine两个化合物库中筛选出具备可变构象特征的多环系骨架

特别声明：本文转载仅仅是出于传播信息的需要，并不意味着代表本网站观点或证实其内容的真实性；如其他媒体、网站或个人从本网站转载使用，须保留本网站注明的“来源”，并自负版权等法律责任；作者如果不希望被转载或者联系转载稿费等事宜，请与我们接洽。
作者：汪胜等 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转发