科学家发现新型抗帕金森病的先导化合物

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/28719.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！

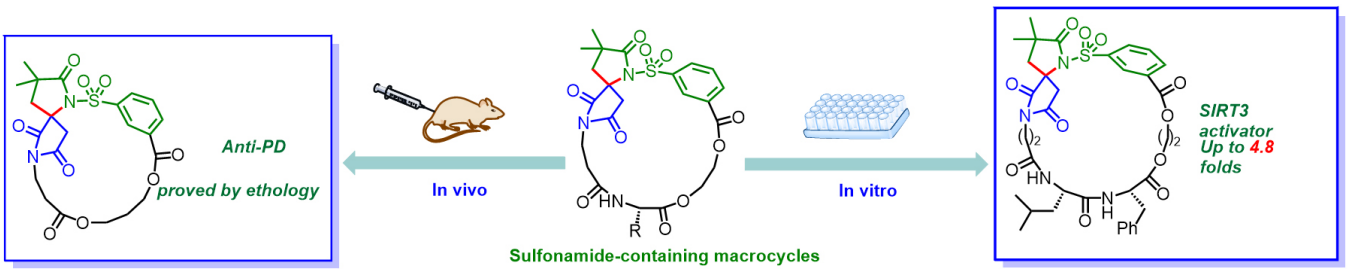
科学家发现新型抗帕金森病的先导化合物

。7月31日，中国科学院上海药物研究所研究员杨伟波课题组与上海交通大学教授张健课题组、浙江大学教授徐晓军课题组合作，实现了一类大环磺酰胺化合物的设计与合成，并从中发现了靶向沉默信息调节因子3（SIRT3）的抗帕金森病（PD）先导化合物，为PD治疗提供了新思路。相关研究发表于《德国应用化学》。

PD是仅次于阿尔兹海默症（AD）的第二大神经退行性疾病，长期危害中老年人的身体健康，并出现一定的年轻化趋势。由于发病机制尚无定论，当前PD的治疗药物非常有限，药物靶点主要局限于中枢多巴胺能系统，同时长期使用这些药物也会带来诸多副作用。科学家们迫切需要寻找新的骨架分子和新的作用靶点，推进抗PD药物研发。

SIRT3是Sirtuins家族的成员，该家族属于NAD+依赖的III类组蛋白去乙酰基酶。越来越多研究表明，SIRT3的上调在各种PD模型中显示出神经保护作用，但能用于PD治疗的高活性、低毒性SIRT3小分子激动剂仍未见报道。

研究团队通过仿生模块化策略和配体介导的钯催化C(sp3) – H活化大环化方法，设计并合成了一类全新骨架的大环磺酰胺类化合物。虚拟筛选和生物活性测试表明，部分大环磺酰胺化合物可以有效激活SIRT3。同时，研究人员在小鼠模型中证实了化合物具有治疗PD的潜力。



大环磺酰胺类抗PD先导化合物的发现。图片由杨伟波课题组提供

其中，化合物2a可以有效清除PD细胞模型中过表达的α-突触核蛋白。在小鼠行为学上，化合物2a可以显著改善模型小鼠的运动功能障碍，且能够剂量依赖性提高小鼠黑质多巴胺能神经元数量。基因沉默实验结果显示，化合物2a的PD治疗作用与SIRT3密不可分，可能是通过激活SIRT3来达到治疗效果。

相关论文信息：https://doi.org/10.1002/anie.202412296

作者：江庆龄 来源：中国科学院上海药物研究所

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转发