
抗真菌药物研发找到新靶点

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/30326.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！

抗真菌药物研发找到新靶点。近日，四川大学华西二院教授刘瀚旻团队、研究员邓东团队和研究员王祥合作在抗真菌药物作用机制研究中取得重要突破。该研究聚焦药物分子Manogepix抑制真菌GWT1的分子机制，为抗真菌药物的研发提供重要理论支撑。相关研究成果发表于《自然—通讯》。

近年来，真菌感染已成为全球公共卫生领域的一大挑战。据统计，每年由霉菌和酵母菌（如曲霉菌和念珠菌）等致病真菌引发的感染，导致全球超过150万人死亡，这一数字甚至超过了疟疾造成的死亡人数，几乎与结核病致死人数相当。

尤为值得关注的是，曲霉菌感染在儿童肺部疾病中表现得十分严重，已然成为儿童健康的一个重大威胁。更令人担忧的是，随着真菌对现有药物的耐药性逐渐增强，抗真菌药物的研发变得愈发迫切。目前，市场上的抗真菌药物主要涵盖多烯类、唑类和棘白菌素三大类。然而，这些药物的作用范围有限，无法应对所有真菌感染，且部分真菌已对唑类药物产生了耐药性。尽管真菌感染率和耐药性正在不断增加，但抗真菌药物的开发速度却相对缓慢。在过去二十年里，只有一种新的抗真菌药物获得美国食品和药物管理局（FDA）批准，并且直到最近，都未有新的抗真菌药物类别出现。

GWT1是一种在真菌中广泛存在的ER（内质网）膜蛋白，其重要性在抗真菌药物研究领域日益凸显。GWT1在GPI（糖基磷脂酰肌醇）合成过程中起着关键作用，它催化GlcN-PI在2位的棕榈酰化，这是真菌生长和致病性的重要环节。而药物分子manogepix作为一种针对侵袭性真菌感染的创新药物，通过阻断GWT1来抑制病原体粘附在身体组织表面的能力，已在多个临床二期试验中取得了显著成效。然而，GWT1的具体催化和manogepix的抑制机制一直缺乏深入了解。

该研究利用冷冻电镜技术，成功解析真菌GWT1蛋白结合其天然底物棕榈酰辅酶A的三维结构以及GWT1与抑制剂Manogepix的结合结构。揭示了GWT1在真菌GPI合成过程中的关键作用，并阐明了Manogepix如何特异性地抑制GWT1的活性。研究人员发现Manogepix占据了GWT1的棕榈酰辅酶A结合口袋，阻断了脂肪酸尾的转移和新的酯键的形成，从而抑制了GPI锚的合成。

这一重要发现不仅为抗真菌药物的研发提供了新的靶点，也为理解抗真菌药物的耐药机制提供了宝贵的线索。（来源：中国科学报 杨晨）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41467-024-53512-x>

作者：刘瀚旻等 来源：《自然—通讯》

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