
抗生素耐药性迎来“克星”，全新靶点药物问世

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/36994.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！

抗生素耐药性迎来“克星”，全新靶点药物问世。近日，西安交通大学第一附属医院教授刘冰团队在《先进科学》封面发表了研究论文。该研究从细菌的天敌噬菌体入手，基于噬菌体天然的抑菌机制，创新性地开发出一类可精准靶向细菌类核相关蛋白HU的小分子候选药物——肉桂羟肟酸衍生物（CHADs），为解决全球抗生素耐药问题提供了全新策略。

全球范围内，抗生素耐药性正以前所未有的速度蔓延。传统抗生素靶点如细胞壁合成酶、拓扑异构酶等因长期使用已普遍面临耐药压力，开发作用于全新靶点、且不易诱发耐药突变的抗生素，成为当前抗感染领域亟待突破的关键难题。

针对这一困境，研究团队从噬菌体抑制HU的天然策略中获得关键启示。刘冰、王亚文团队发现，SPO1噬菌体分泌Gp46蛋白，通过特异性结合HU并阻断其与DNA的相互作用，导致细菌基因组失去结构稳定性，最终导致死亡，从而实现高效结构性杀菌。基于此机制，团队提出设想：能否开发出可模拟Gp46功能的小分子抑制剂，将HU转化为可成药的抗菌靶点？

为实现这一目标，研究团队运用华为科技的盘古药物大模型构建虚拟筛选体系，系统评估了Drug Bank数据库中数千种化合物与HU - DNA界面的结合潜力。筛选结果显示，一类含有肉桂羟肟酸骨架的小分子可高度模拟Gp46的作用模式，稳定占据HU关键结合区域。研究团队据此将该类分子命名为：肉桂羟肟酸衍生物（cinnamic-hydroxamic-acid derivatives, CHADs），并展开系统性功能验证。

研究团队根据HU蛋白的特性与其参与的生物学功能，从核区解构、DNA拓扑紊乱到生物膜破坏，多角度地验证了CHADs对细菌生存的影响。CHADs处理后的细菌表现出典型的HU功能受损表型——核质弥散、细胞形态拉长、染色质结构紊乱。生化实验进一步证明CHADs可直接抑制HU与DNA的结合，从根本上破坏细菌基因组的三维结构组织。这种结构性杀菌方式不同于传统的代谢抑制或细胞壁靶向抗生素，它从细菌生命的最核心层面切断了生存基础。

该研究首次系统证实了HU作为抗菌药物靶点的非拓扑酶依赖，不仅为开发克服耐药菌感染的全新药物奠定了科学基础，也展示了一条从天然微生物互作中发掘抑菌策略、再通过AI手段实现小分子转化的创新研发路径。（来源：中国科学报 李媛）

作者：刘冰等 来源：《先进科学》

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