科学家创建新化合物库

作者：赵熙熙 来源：中国科学报

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/4238.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！

科学家创建新化合物库。美国科学家日前创建并筛选了一个化合物库，共选出45000个新化合物。所有这些化合物中均含有广泛用于免疫系统抑制剂的化学元素。同时，科学家还发现了一种可预防再灌注损伤(组织损伤性常见手术并发症)、心脏病发作、卒中等并发症的化合物。

约翰斯·霍普金斯大学研究团队将此新发现的化合物称为rapadocin，并为它和相关45000种化学同类物申请了专利。同时，该团队还将此药授权给总部位于巴尔的摩的生物科技公司Rapafusyn Pharmaceuticals。该研究主管刘钧系该公司联合创始人，同时也是约翰斯·霍普金斯大学医学院药理学与肿瘤学教授。研究人员表示，该药必须经过大量人体安全和效益研究后方可出售或用于临床。

研究人员日前在《自然—化学》杂志上报告了这一研究成果。

刘钧是该校药品库监管员。该药品库中收录了世界范围内应用的数千种药物。他表示：再灌注损伤是常见的术后并发症，在老年人中尤为常见。

在手术后，当医生松开血管钳，大量含氧血液流回暂时缺血的组织，此时就会发生损伤。血流波动会冲击组织，造成发炎和器官损伤。在心脏病发和卒中后，阻塞动脉重新疏通时，也会出现这种情况。目前，大量治疗再灌注损伤的药物正在研究中，其中血液稀释剂和抗炎药物等部分药物对某些情况成效甚微。

刘钧之前在博士后培训那几年，主要研究雷帕霉素的工作原理。该药通过抑制免疫系统发挥作用，是肾移植患者的常用药，用于预防新器官排斥。

刘钧说：我一直觉得雷帕霉素的性质很有意思，该药非常稳定——因为特殊的化学结构，其细胞吸收率高。

雷帕霉素和另一种免疫抑制药FK506含有一种独特的化学支架，几乎可以形成半环。该半环叫作FKBP结合域，在两种药物中几乎完全一样。而另一半叫作效应域，每种药物都不同。这些药物的FKBP结合域有诸多优势，包括稳定、在体内分布较多等。效应域能让每种药物以不同蛋白为靶点抑制免疫系统或癌细胞生长。

了解雷帕霉素和FK506的独特化学结构后，刘钧想知道是否能通过将雷帕霉素的效应域替换为新的成分来构建类似的环形分子，从而将人类疾病的其他蛋白作为靶点。

为此，刘钧及团队以FKBP结合域和不同的效应域构建了45000种化合物组合。研究人员首先将45000种化合物分为3000个小组，然后测试每组化合物是否会阻断再灌注损伤的相关化学通路。

该通路是一种泵系统，称为平衡型核苷转运蛋白(ENT)，可将腺苷分子(一种重要的生物信使)转运至细胞中。严重缺氧的组织可产生大量腺苷。腺苷可通过与细胞表面的受体连接，进而保护细胞免受伤害。为了控制腺苷与其受体的连接数量和时长，细胞可通过ENT转运蛋白，并将腺苷吞入细胞中，从而抑制其活性。因此，我们的目标是延长腺苷留在细胞外的时间，以防止再灌注损伤。刘钧说。

为了将腺苷留在细胞外，研究人员研究了多种化合物，这些化合物均能抑制ENT活性并将大多数腺苷留在细胞外，进而尽可能延长其组织保护效果。其中一种化合物脱颖而出，他们将其命名为rapadocin。

在对25只小鼠进行的实验室研究中，研究人员向所有小鼠体内注入rapadocin，后摘除其一个肾，并夹住另一个肾45分钟。24小时后对小鼠采血，以测定肌苷酸和氮的含量，因为这两种物质都是再灌注损伤的标志物。

结果显示，给予rapadocin的小鼠肌苷酸含量比给予抵消rapadocin效果药物的对照组小鼠低了1/3，氮含量低一半。

目前，Rapafysyn Pharmaceuticals公司正在研发rapadocin，以期能够治疗再灌注肾损伤。

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