

---

# 上海药物所研发新型硫鎘修饰糖肽抗生素

作者：writer 来源：中国科学院

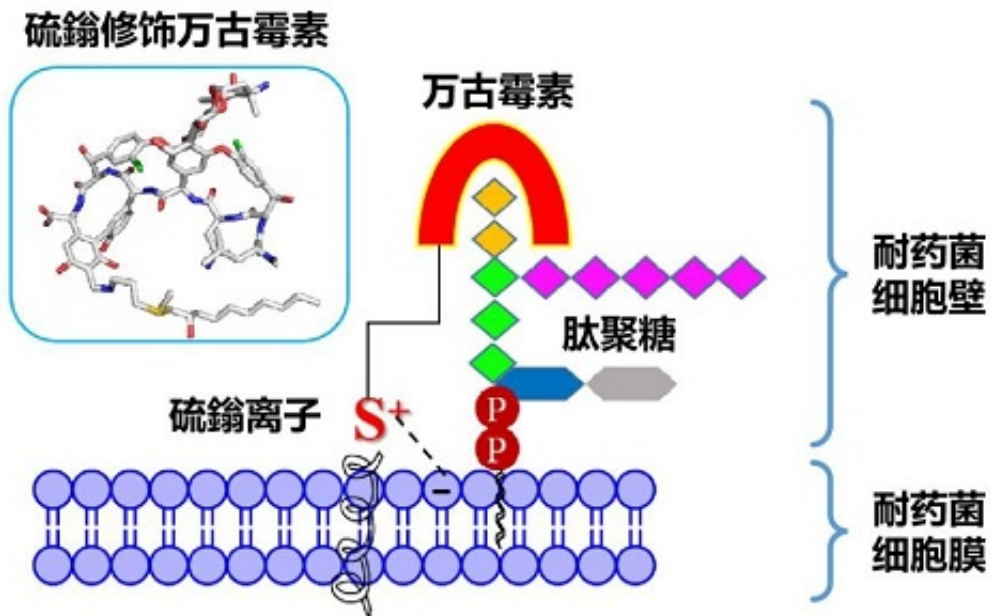
本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/4468.html>

**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！**

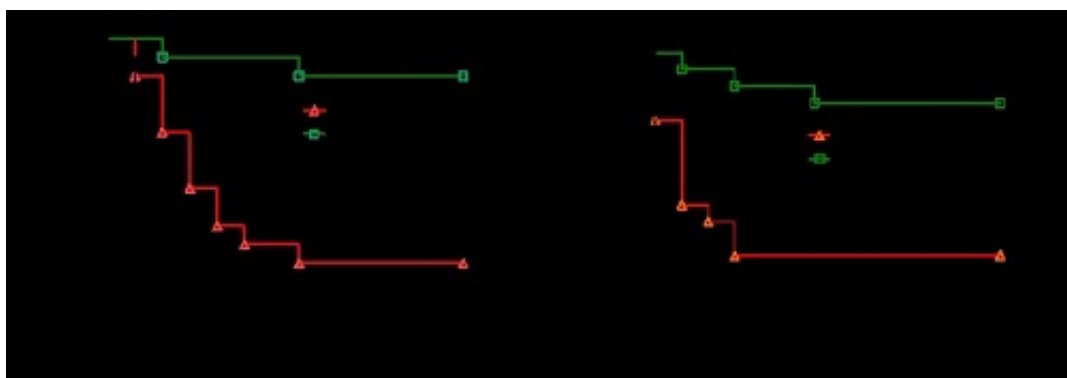
上海药物所研发新型硫鎘修饰糖肽抗生素。目前全世界每年有70万人死于耐药细菌的感染。万古霉素耐药的金黄色葡萄球菌(VISA, VRSA)和肠球菌(VRE)被世界卫生组织(WHO)列入亟需新型抗生素的12种重要耐药菌之中。

中国科学院上海药物研究所黄蔚、蓝乐夫和宫丽崑研究团队针对耐药菌感染的重大临床需求，积极研发新型糖肽抗生素，在前期研究中采用糖脂修饰策略和焦磷酸靶向策略发展了更为安全有效的抗耐药菌候选新药SM-V-61(J. Med. Chem. 2018, 286, ChemMedChem 2018, 1644)。最近，该研究团队针对万古霉素的结构骨架，分别在万古糖胺、间二苯酚、C-端和N-端等4个修饰位点，引入硫鎘分子片段，设计合成了一系列新型糖肽抗生素类似物。体外的药效学研究，这一策略被证明能有效地提高万古霉素的抗耐药菌活性，最高达到万古霉素的2048倍以上。该策略不仅对与万古霉素高度耐药的革兰氏阳性菌VRE有效，而且对某些革兰氏阴性菌也具有一定的效果。作用机制方面的研究表明，硫鎘修饰的糖肽抗生素能有效增加细菌细胞膜的通透性，造成去极化，破坏细胞膜的完整性，从而有效提高抗耐药菌活性。体内药代动力学研究表明，硫鎘糖肽抗生素能有效提高药物曝露量(AUC)，同时保持适中的体内清除率，避免积蓄毒性。在肾细胞毒性实验中，硫鎘衍生物对比硫醚修饰或季铵盐正离子修饰的化合物具有更高的安全性。整体上，基于硫鎘离子修饰的结构优化策略是有效的、安全的，具有良好的成药性特点，是药物化学中被低估的重要策略之一。该工作不仅为对抗多重耐药菌感染提供了新的糖肽抗生素结构，而且为药物化学结构改造策略提供了新颖的硫鎘修饰应用。

该研究工作于3月25日在线发表于《德国应用化学》(Angew. Chem. Int. Ed.)，文章第一作者是上海药物所博士研究生管栋梁。此课题获得国家自然科学基金委和国家重大新药创制项目的支持。



硫鎘修饰的糖肽抗生素对抗耐药菌的作用机制



硫鎘糖肽抗生素5d的体内抗耐药菌活性。(A)MRSA感染小鼠(B)VISA感染小鼠

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](http://www.iikx.com)转发