广州生物院等发现增强而非抑制谷氨酸激酶可以杀死结核分枝杆菌

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/5678.html

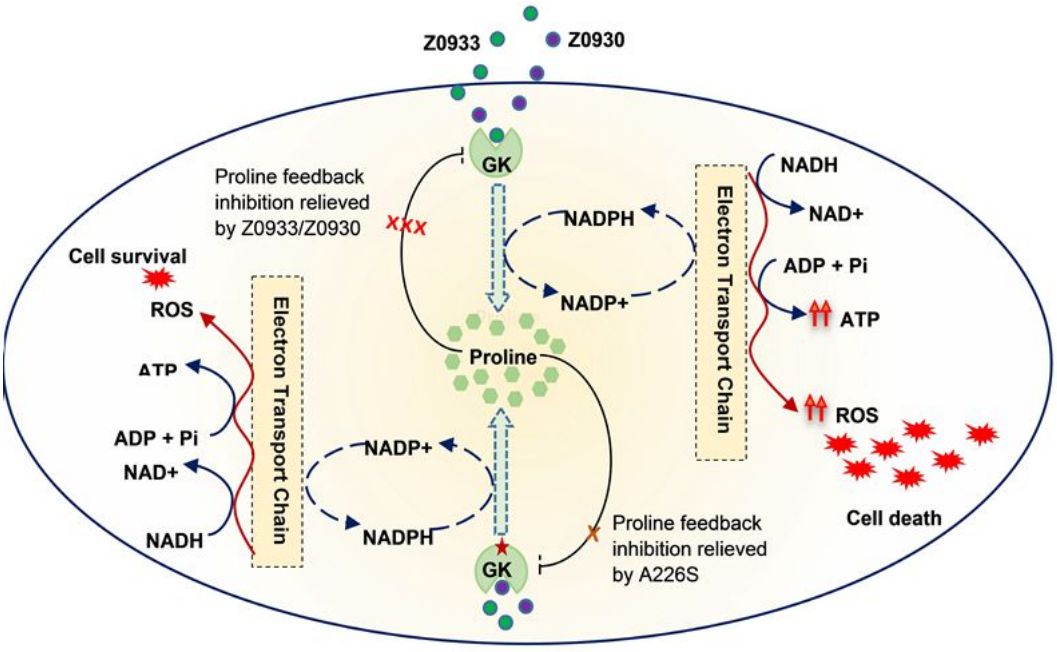
本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

广州生物院等发现增强而非抑制谷氨酸激酶可以杀死结核分枝杆菌。结核病(tuberculosis，TB)是由结核分枝杆菌(Mycobacterium tuberculosis，Mtb)引起的致死性疾病，由于抗TB药物相继出现，结核病曾经一度销声匿迹。然而随着耐药Mtb、Mtb与HIV共感染以及其他免疫力下降人群感染Mtb不断增加等，TB死灰复燃。根据世界卫生组织在2016年以来公布的数据，TB已经重新持续成为世界第一大传染病，每年新发病例超过1000万人，造成死亡的人数持续在160万人以上。糟糕的是50多年来，没有新的抗TB一线药物出现，研发新型高效、低毒的新型抗TB药物迫在眉睫。

目前靶向筛选抗TB药物研发的策略几乎都是寻找Mtb关键代谢酶的抑制剂。近日，中国科学院广州生物医药与健康研究院团队联合广州市胸科医院(刘健雄等)、深圳市第三人民医院(黄乃淇)及奥尔巴诺瓦大学中心KTH皇家理工学院(周洋)等单位合作发现谷氨酸激酶(glutamate kinase，GK)可能成为抗TB药物的新靶标。新的喹啉类化合物Z0930/Z0933(专利已授权ZL 201310385431.X)以前药的形式起作用。其活性形式通过与脯氨酸竞争结合GK增强而非抑制GK的活性，可以破坏脯氨酸合成通路的反馈抑制，进而影响电子传递链，导致产生过多的活性氧(reactive oxygen species，ROS)，从而杀死Mtb。突变的GK活性不受化合物Z0930/Z0933的影响，从而导致Mtb可以忍受较高浓度这类化合物。GK的突变点A226S可能位于Z0930/Z0933结合位点(图1)。该研究首次报道了小分子增强而不是抑制代谢酶的活性可成为潜在抗结核药物的新策略。相关研究成果以Quinoline derivatives kill Mycobacterium tuberculosis by activating glutamate kinase为题于6月14日在线发表于Cell Chemical Biology。

该研究提示：1)GK可能成为抗TB药物的新靶标;2)喹啉类化合物等经过优化、改造可能开发出具有新机制的抗Mtb的候选药物;3)基于靶标的抗TB药物发现策略，不应仅仅是筛选抑制剂，酶活性增强剂同样也有望成为新药。

广州生物院呼吸疾病国家重点实验室暨广州再生医学与健康广东省实验室的国际博士生Gaelle G. Makafe、Muzammal Hussain为共同第一作者，刘劲松和张天宇为共同通讯作者，张建存课题组和朱强课题组给予了大力支持和协助。该研究受到中科院项目(154144KYSB20150045，YJKYYQ20170036)大力支持，同时部分受到广东省海洋经济发展专项(GDME-2018C003)和呼吸疾病国家重点实验室项目(SKLRD2016ZJ003，SKLRD-OP-201919)的支持。文章第一作者及Chiwala Gift受到CAS-TWAS奖学金资助，Goverdhan Surineni受到中科院CAS-PIFI和黄埔区开发区博士后项目的资助，张天宇受到广东特支计划的支持。



Z0933/Z0930杀死Mtb的作用机制示意图

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