科学家解析“药靶-药物”三维结构

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/9351.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！

科学家解析“药靶-药物”三维结构。

北京时间4月24日凌晨，《科学》以研究长文（Research Article）形式在线发表上海科技大学免疫化学研究所饶子和院士研究团队与合作者的研究论文。据悉，这项工作在国际上首次成功解析了分枝杆菌关键的阿拉伯糖基转移酶复合体EmbA-EmbB和EmbC-EmbC的药靶-药物三维结构，首次揭示了一线抗结核药物乙胺丁醇作用于该靶点的精确分子机制，为解决结核病耐药问题，研发新型抗结核药物奠定了重要基础。

结核病是全球十大致死疾病之一，是单一传染病中的头号杀手（排名超过艾滋病和疟疾）。目前，治疗结核病的一线药物均为上世纪40~60年代开发，使用已长达半个多世纪。耐药性问题随之产生并且日趋严重，甚至无药医治，给结核病防治和公共卫生安全带来了前所未有的压力。因此，针对抗结核药物靶点的研究以及新药的研发迫在眉睫。

结核分枝杆菌是引起结核病的病原菌，其细胞壁极为特殊，主要成分包括分枝菌酸（MA）、阿拉伯半乳聚糖（AG）、肽聚糖（PG）和脂阿拉伯聚糖（LAM）等，对结核菌起到天然保护作用。抑制细胞壁成分的合成被认为是合理的抗结核新药研发思路。当前使用的一线抗结核药物异烟肼、乙胺丁醇等均是通过抑制细胞壁合成发挥作用的。研究表明，乙胺丁醇靶向参与AG和LAM合成的阿拉伯糖基转移酶EmbA，EmbB和EmbC。但是自该药物问世以来，其分子机制一直未被解开，也就无法对乙胺丁醇这一传统老药进行更新换代，以解决其日益严重的耐药性问题。

结构研究表明，EmbA和EmbB以异源二体形式，而EmbC则以同源二体形式发挥生理功能。一个令人意外的发现是，参与细胞壁MA合成的AcpM蛋白结合于每个Emb蛋白的胞内侧，分别形成EmbA-EmbB-AcpM2和EmbC2-AcpM2复合体。每个Emb蛋白结构均可划分为一个15次跨膜结构域和两个含有jelly-roll折叠形式的胞外结构域，活性口袋则位于跨膜结构域和胞外结构域之间。研究分析了阿拉伯糖供体（DPA）和二糖（Ara2）在活性位点的精确结合方式。

进一步研究发现，乙胺丁醇同样结合于EmbB和EmbC的活性口袋，其结合位点分别占据了催化氨基酸Asp两侧的底物结合位置（D-site 和A0-site），从而同时阻断了阿拉伯糖供体和受体的结合，最终抑制了细胞壁AG和LAM的合成。通过分析乙胺丁醇临床耐药突变位点，团队成员发现大部分位点均位于EmbB和EmbC的药物结合位置附近。相关位点氨基酸的突变可直接或者间接影响到乙胺丁醇的结合。因此，对于解决耐药性问题，需要在新药设计时考虑到避免这些位点的空间影响。以上研究成果将为乙胺丁醇的优化和靶向Emb蛋白的新药开发奠定坚实的结构理论基础。

这项工作的完成标志着饶子和团队通过多年努力，基本攻克了结核病关键药靶领域已知仅剩的几大战略高地。目前，研究团队正充分利用上海科技大学和张江生物医药产业基地的优势，通过全面合作，全力推动抗结核新药的研发，加快基础研究成果的转化。（来源：中国科学报 黄辛）

相关论文信息：https://doi.org/10.1126/science.aba9102

版权声明：凡本网注明来源：中国科学报、科学网、科学新闻杂志的所有作品，网站转载，请在正文上方注明来源和作者，且不得对内容作实质性改动；微信公众号、头条号等新媒体平台，转载请联系授权。邮箱：shouquan@stimes.cn。
作者：饶子和等 来源：《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转发