

新型抗结核先导化合物的发现与验证

王洪海, 张雪莲, 沈洪波, 路静宁

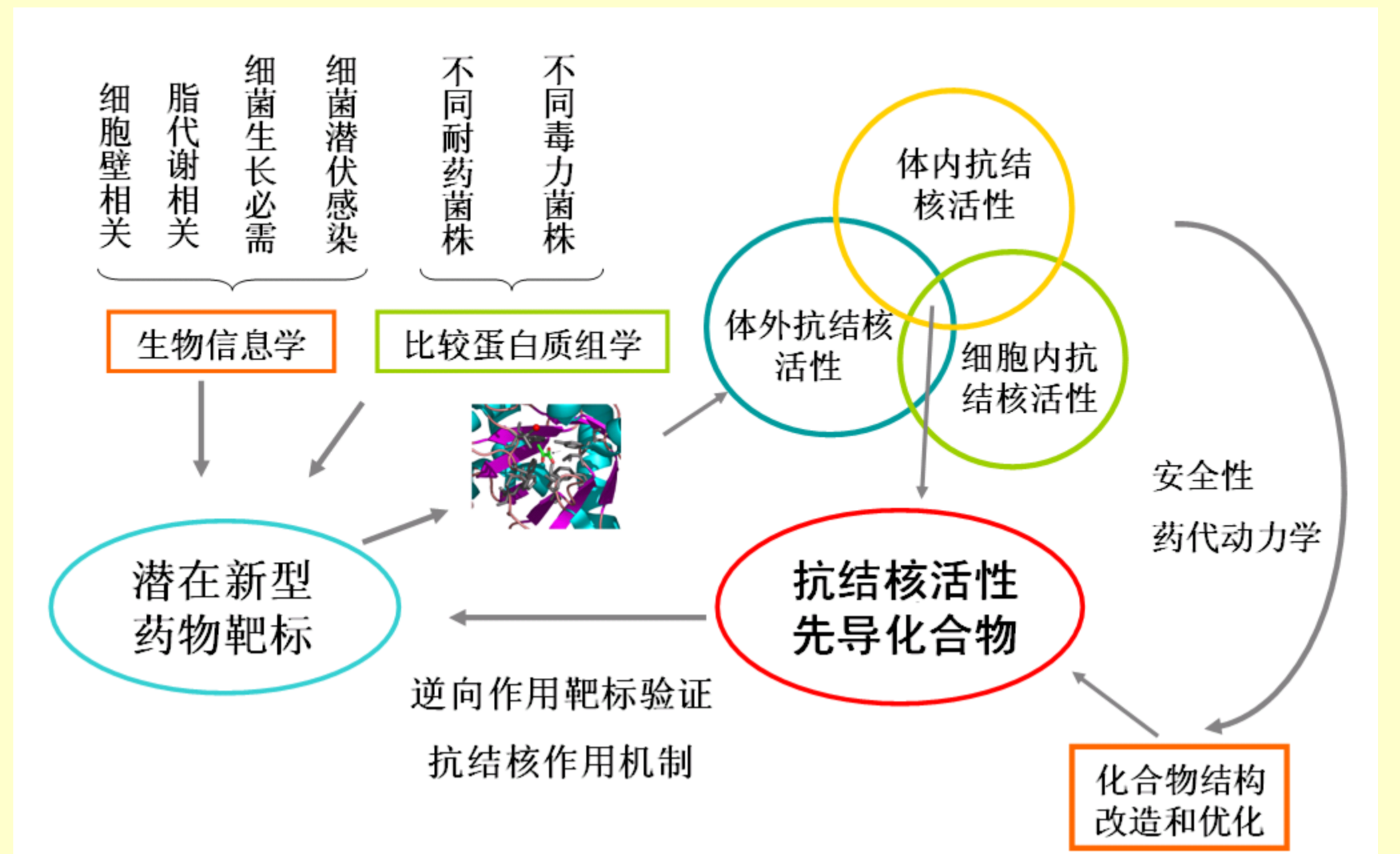
复旦大学遗传研究所

背景介绍

结核病(TB)是当今全球范围对人类最具威胁性的感染性疾病之一, 是单病因所致的感染性疾病中死亡率最高的疾病, 全球每年死于结核病的人数接近300万。2011年3月21日, 卫生部公布全国第五次结核病流行病学抽样调查的全国肺结核疫情现状, 目前我国结核病年发病人数约为130万, 占全球发病的14.3%, 位居全球第2位, 肺结核患者耐多药率为6.8%, 是全球27个耐多药结核病流行严重的国家之一。

国际上, 各国都非常重视抗结核新型药物的开发, 纷纷投入大量经费开展这方面的研究。目前抗结核药物的研发主要集中在以下几个方面: 1、提高抗耐药结核的能力; 2、可治疗非复制潜伏感染的结核菌; 3、缩短结核治疗疗程。相比国际上抗结核药物研究, 我国在该领域起步较晚, 目前还没有走上临床研究的新型抗结核药物。但随着科研投入力度的增加, 目前我国在抗结核药物研发上也取得比较好的进展。复旦大学遗传所王洪海教授课题组在新型抗结核药物研究进程中, 取得可喜的研究成果。针对体外体内均具有抗耐药结核活性的先导化合物进行结构改造优化和合成, 已经筛选到抑菌活性优于INH的药物候选分子, 且对耐药结核杆菌和非复制结核菌的抑菌效果也非常明显, 这些活性分子均具有全新的化学结构和独立自主知识产权。因此抗结核药靶和新药研究的成果能最终走上市场, 将给我国最终获得具有自主知识产权的新型抗结核药物带来希望。综合分析, 我们国家正面临着机遇和挑战, 在未来十年, 如果中国还不能获得具有自主知识产权的抗结核新药来治疗我国大量潜伏和耐药结核感染人群, 将需要从国际市场进口大量的抗结核药物, 势必给我国带来较大的经济负担, 因此研发具有自主知识产权的抗结核新药具有重大意义。

研究路线



结果

表 ATB107对临床敏感株和多重耐药菌株的抑制作用

Mycobacterial species	Total number of strains	Number of strains inhibited by 1.0 µg/ml	Number of strains inhibited by 0.1 µg/ml
<i>M. tuberculosis</i> , fully susceptible clinical isolates	50	50 (100%)	41 (82%)
<i>M. tuberculosis</i> resistant to at least isoniazid and rifampin	80	67 (83.8%)	25 (31.3%)

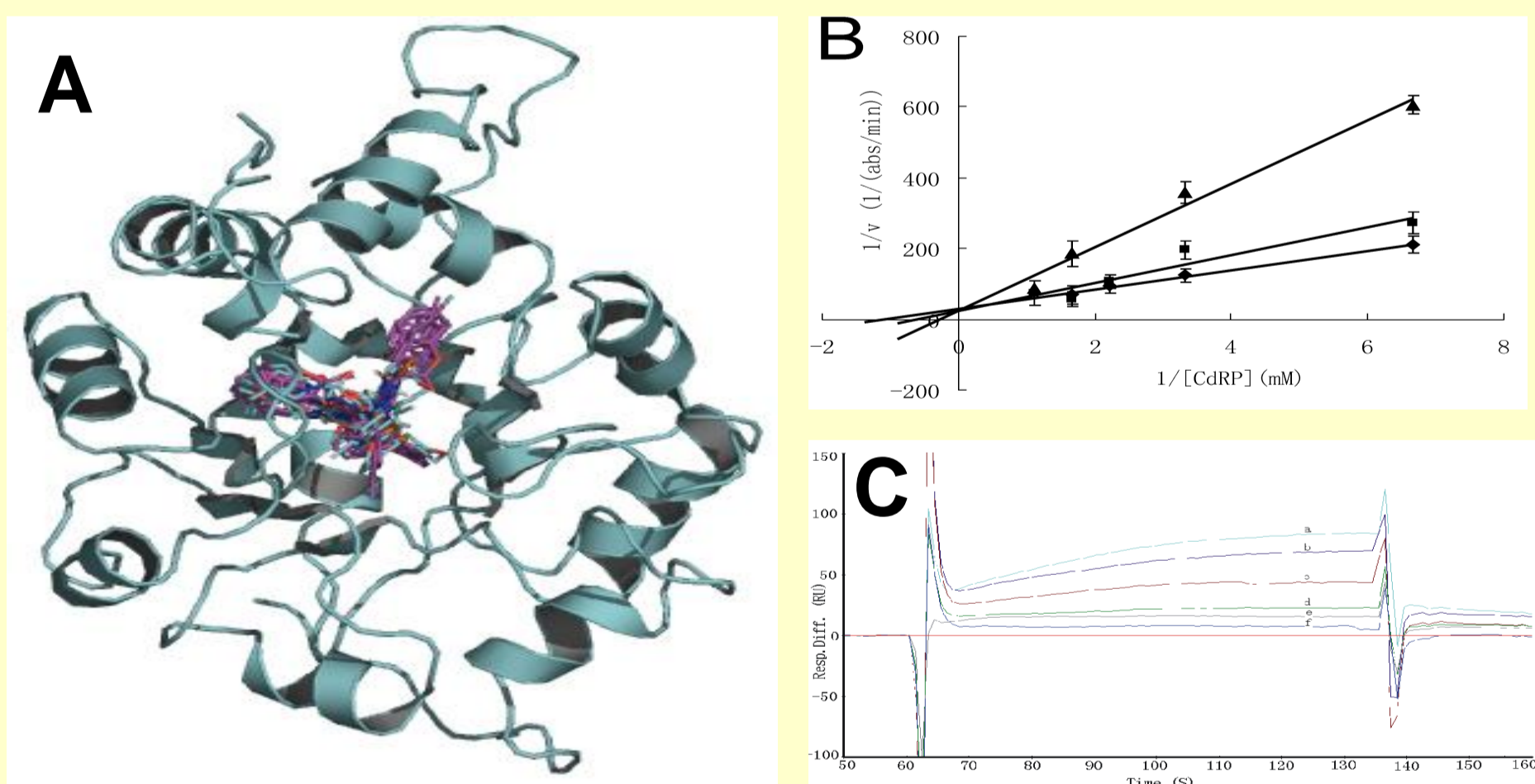


图 ATB107与作用靶标相结合 (A, C) 并抑制其生物学活性 (B)

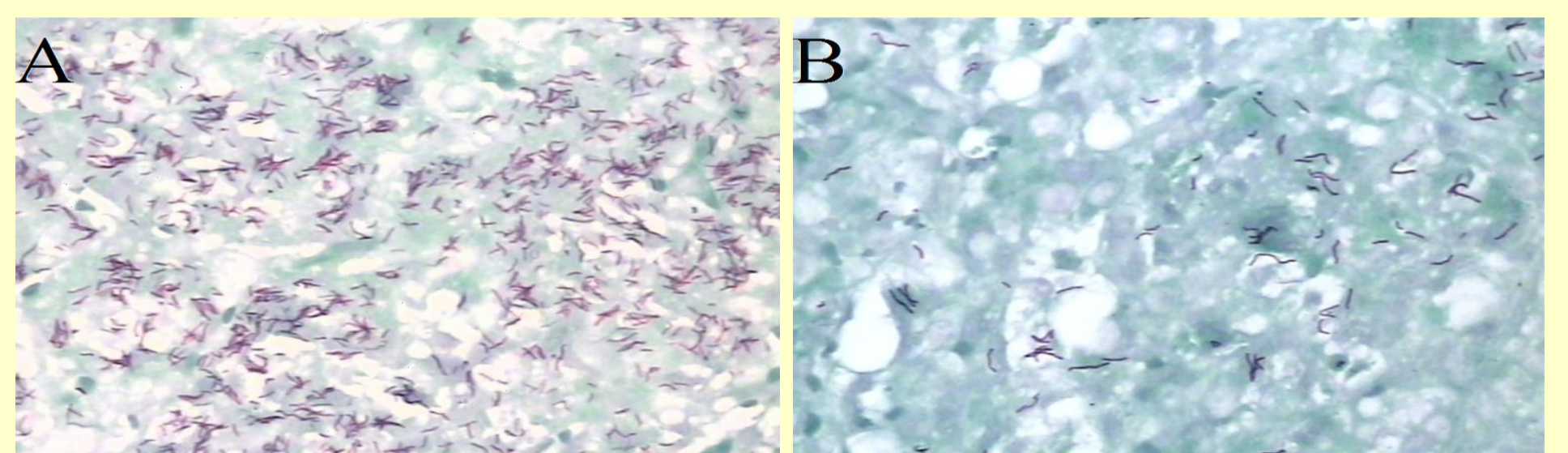
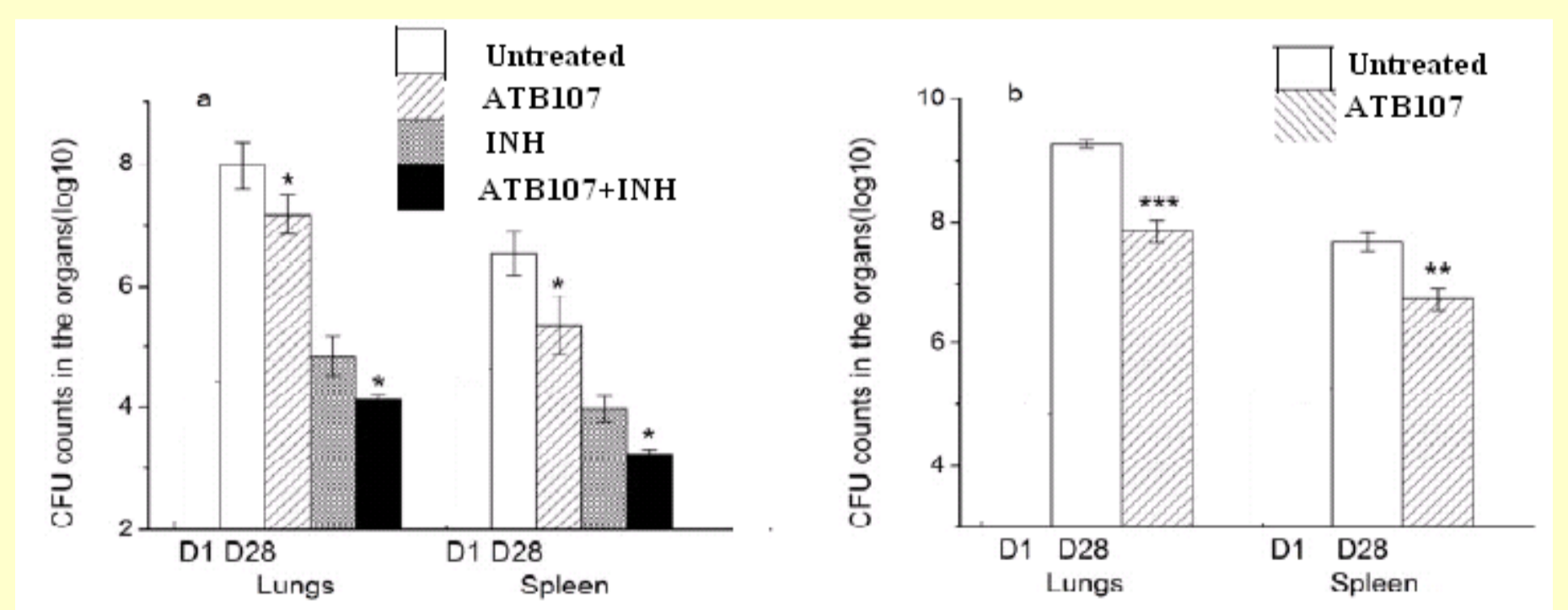


图 ATB107对临床多耐结核杆菌治疗后肺脏组织切片 (A未治疗对照, B治疗组)



图感染小鼠ATB107治疗后肺脏菌落计数 (A敏感株感染治疗组, B耐药株感染治疗组)

联系方式

王洪海 教授
 复旦大学遗传研究所
 hhwang@fudan.edu.cn
 021-55664543



参考文献: 1. Zhang XL, ...Wang 2009 HH. Synthesis and evaluation of (S, S)-N, N'-bis-[3-(2, 2', 6, 6'-tetramethylbenzhydryloxy)-2-hydroxy-propyl]-ethylenediamine (S2824) analogs with anti-tuberculosis activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 19: 6074 - 6077
 2. Shen HB, ...Wang HH, 2009. A novel inhibitor of indole-3-glycerol phosphate synthase with activity against multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *FEBS J.* 276, 144-154
 3. 专利: 王洪海 一种可以抑制结核杆菌生长的化合物及其应用
 专利号: ZL 200710040765.8