

開發強效且具有選擇性的己糖胺水解酶抑制劑

本院覽號

公告日期

智財權狀態

11A-970730

美國臨時案已申請、美國 8,466,291 B2放棄維護

摘要

人類醣水解酶通常是多重酵素存在,而且彼此的功能相近。許多抑制劑對於這一類酵素產生混雜抑制行為,使得對於研究細胞和生物體的專一酵素的生理角色受到限制,因為這些抑制劑將會引起複雜的表徵(phenotypes)。因此針對單一酵素開發具有選擇性的抑制物是項重要的課題,可以減低產生不必要的副作用對其他相似性的酵素。己糖胺水解酶是主要降解glycosaminoglycan 的醣水解酵素,由軟骨細胞分泌到細胞外組成,而且在關節炎病人的關節組織液中也是主要的醣水解酵素。抑制這個酵素已被報導可以避免或是甚至回復軟骨降解的程度。己糖胺水解酶也與溶小體累積病變中的GM2神經節苷脂儲積症有關。泰-歇克斯症和山德霍夫症是因為形成己糖胺酶的基因突變,分別是hexa 和 hexb。酵素抑制劑已被用來提供成為pharmacological chaperones,可以增加這缺陷酵素的穩定性以致維持這些酵素有代謝功能的最低程度。己糖胺酶和O-GlcNAcase都是將末端為N-acetylglucosamine的多醣體水解,兩個酵素都擁有一樣的催化機制。為了要開發這一類藥物並降低副作用,建立具有選擇性的且強效的抑制劑是現今階段的重點。在O-GlcNAcase抑制劑的開發上目前已有許多強效且選擇性高的抑制劑,但在己糖胺水解酶的抑制劑開發上卻仍受到限制。我們在此研發了具有強效且選擇性的己糖胺酶抑制劑,最好的抑制強度可以到達0.69 nM,而且對於O-GlcNAcase的選擇性可以高達19000倍。此分子除了對於可以直接針對溶小體的己糖胺水解酶,也同時可以調控在細胞外的GM2神經節苷脂。因為此分子抑制O-GlcNAcase的抑制活性只在microM範圍,所以此分子非常有潛力在藥劑的開發。

創作人

林俊宏、何靜玟



中央研究院
ACADEMIA SINICA