

先争优活动深入开展。落实“三定”方案,加强岗位管理,努力建设作风优良、办事高效、运转协调、保障有力的服务型管理机构。认真做好科学部专家咨询委员会换届工作。稳步推进科学部综合处改革,健全科学部主任办公会议制度,规范管理程序,完善运行机制,不断提升综合管理和战略规划能力。加强岗位管理,推进干部交流。继续加强管理培训和职业道德教育,着力建设一支政治素养高、服务意识

强、专业素质好、廉洁勤政的管理干部队伍。

繁荣基础研究,推进自主创新,使命光荣,任重道远。我们要紧密团结在以胡锦涛同志为总书记的党中央周围,切实增强机遇意识和忧患意识,把握战略定位,贯彻工作方针,突出战略导向,锐意进取,开拓创新,更加奋发有为地推进科学基金和基础研究事业繁荣发展,以更优异的成绩迎接建党九十周年!

## HIGHLIGHT STRATEGIC ORIENTATION AND CREATE INNOVATIVE ENVIRONMENT TO OPEN UP NEW PROSPECTS FOR THE DEVELOPMENT OF SCIENCE FUNDATION

Chen Yiyu

(National Natural Science Foundation of China, Beijing 100085)

· 资料 · 信息 ·

### 一种治疗脑卒中的新药物及作用靶点被发现

*Nature Medicine* 近期发表了南京医科大学药学院朱东亚教授等题为“阻断缺血诱导的 nNOS 与 PSD95 相互作用治疗脑缺血损伤”(Treatment of cerebral ischemia by disrupting ischemia-induced interaction of nNOS with PSD-95)的论文。该研究发现了一种治疗脑卒中的新药物作用靶点,研究了一种有效且能避免副作用的小分子药物。该杂志社特邀该领域的科学家为此发表评论,称小分子药物 ZL-006 的出现让我们看到了脑卒中等神经系统疾病治疗的新曙光。

众所周知,脑卒中是一种死亡率高、致残率高的常见病、多发病,严重危害人类的生命和健康。由于脑组织结构精细复杂,对缺血缺氧损伤特别敏感且脆弱,迄今临床上疗效确切的治疗药物还比较少。

根据国际上的研究成果,脑卒中病理现象的产生可能与细胞浆内的神经元型一氧化氮合酶(nNOS)与细胞膜上的突触后密度蛋白(PSD95)相结合有关。N-甲基-D-天门冬氨酸受体(NMDAR)介导的神经元型一氧化氮合酶(nNOS)激活是神经元兴奋性毒性发生的关键事件,围绕这两个靶分子开发了许多药物。但由于 NMDAR 和 nNOS 均具有非常重要的生理功能,对它们的直接干预往往导致严重的副作用。

朱东亚教授课题组由此展开思考:如果阻断了这种结合,那么能否使神经细胞免受损伤?在经过一系列复杂的动物和细胞实验之后,这种设想得到

了验证。药物作用的机理听上去简单,但实施起来却并非一帆风顺。从蛋白间结合的角度进行抗脑卒中药物的研究非常困难,在世界范围也鲜有先例可循。这是前人从未攻破过的领域,朱东亚课题组进行了大胆的尝试。通过研究发现,缺血诱导的 nNOS 与突触后密度蛋白 PSD95 耦联是脑缺血损伤的关键分子机制。在神经元中过表达 nNOS 的 N-端结构域(nNOS-N1-133)阻断这种耦联能有效保护脑缺血损伤。在分析 nNOS 与 PSD95 相互作用的化学和分子力学机制的基础上,课题组设计了 100 多种化合物,并最终筛选得到有较好药理活性的化合物 ZL006——一种一端亲水另一端疏水的小分子化合物。通过动物及细胞实验验证,该化合物确实可以阻断两蛋白的“结合”,而且在若干种脑卒中模型中都显示了它的疗效,更为重要的是,实验已经证实这种药物不仅具有较好的脑缺血保护作用,而且避免了直接干预 NMDAR 或 nNOS 带来的副作用,如学习记忆障碍等,也不会导致动物具有进攻性等行为异常,不具有其他药物针对受体的副作用。

可以预见,该研究结果对脑缺血损伤的分子病理机制及抗脑卒中新药的研究均有重要影响。

该研究得到了国家自然科学基金、江苏省教育厅、科技厅和教育部博士点基金项目的资助。

(南京医科大学药学院 供稿)