

# 以蛋白激酶 G 为靶点的抗结核药物筛选模型

邱并生

(《微生物学通报》编委会 北京 100101)

结核分枝杆菌在被巨噬细胞吞噬、形成吞噬体后,可以通过阻止吞噬体的成熟及其与溶酶体的融合,而使其自身不被溶酶体酶降解,从而在巨噬细胞内长期存留下来。此时的细菌代谢活动降至最低,生长繁殖几乎停止,不易被抗菌药物杀灭,这种类似于休眠的长期存活状态被称为“持留”状态。当机体免疫力下降时,持留状态的细菌又可继续生长繁殖,恢复致病力。“持留”状态形成的原因很复杂,涉及多方面的机制。其中,结核分枝杆菌分泌的蛋白激酶 G (PknG)——一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶对于“持留”状态的形成和维持有重要作用<sup>[1-3]</sup>。

本期介绍了邵天舒、余利岩等<sup>[4]</sup>以结核分枝杆菌基因组 DNA 为模板,在大肠杆菌中克隆表达了 MTB PknG 蛋白,并分离纯化得到 PknG 纯酶。该研究还采用三步级联反应方法测定了 PknG 酶活性,建立和优化了 PknG 抑制剂高通量筛选模型。利用此模型共筛选发酵液样品 2120 个、化合物样品 2300 个,筛选得到阳性化合物 1 个、阳性发酵液 13 个,阳性率 0.32%。通过建立酶水平的筛选模型来筛选有效的 PknG 抑制剂,为今后开发真正有效抑制持留菌的抗结核新药奠定基础。

关键词: 药物筛选模型, 持留, PknG

## 参考文献

- [1] Walburger A, Koul A, Ferrari G, *et al.* Protein kinase G from pathogenic mycobacteria promotes survival within macrophages. *Science*, 2004(304): 1800–1804.
- [2] Székely R, Wázquez F, Szabadkai I, *et al.* A novel drug discovery concept for tuberculosis: inhibition of bacterial and host cell signaling. *Immunol Lett*, 2008, **116**(2): 225–231.
- [3] Hegymegi-Barakonyi B, Székely R, Varga Z, *et al.* Signalling inhibitors against *Mycobacterium tuberculosis* – early days of a new therapeutic concept in tuberculosis. *Curr Med Chem*, 2008, **15**(26): 2760–2770.
- [4] 邵天舒, 魏玉珍, 李秋萍, 等. 以蛋白激酶 G 为靶点的抗结核药物筛选模型的建立和初步应用. *微生物学通报*, **37**(2): 312–318.

## Anti-tuberculosis Drugs Screening Model Targeting to PknG

QIU Bing-Sheng

(The Editorial Board of Microbiology China, Beijing 100101, China)

**Keywords:** Drugs screening model, Persistence, PknG