



藥物應用

SIRT2 酵素



美國麻薩諸塞州神經退化疾病研究院 (MGH-MIND) 的研究人員已經為巴金森氏症和其他的神經退化疾病的治療找到可能的新藥物目標。在最近一期的「科學」雜誌中，研究人員報導，在細胞和動物實驗中，阻斷一種稱為 SIRT2 的酵素能保護巴金森氏症患者的神經元不被堆積在腦內的 α -synuclein 阿爾發毒蛋白所損害。實驗還顯示，抑制 SIRT2 酵素可以治療其他因為蛋白質堆積於腦中而產生的疾病，像亨丁頓氏病和阿茲海默症等。這項研究的結果已經在「科學快訊」網上提早宣佈。

巴金森氏症，具有顫抖、肢體僵硬，步行困難和其他的症狀，是由生產多巴胺神經傳導體的腦內神經



藥物應用

SIRT2 酵素

細胞被破壞所引起。近幾年來，許多巴金森氏病中心的研究人員一直在探討 α -synuclein 聚積在產生多巴胺的神經元所扮演的角色，這種現象出現在遺傳性和自發性的巴金森氏病患者的腦內。MGH-MIND 的研究人員已經發現，巴金森氏症患者 α -synuclein 的分子有不正常的摺疊，而集結成包涵體(inclusion body)。這種由異常蛋白質結合成包涵體也出現在其他病症，但它對神經元有破壞或保護作用還是有爭議的。

SIRT 是一種屬於去乙酰酯酵素組織蛋白的蛋白質。這類蛋白質參與細胞許多的作用，並和老化有關。研究者發現強力的 SIRT2 抑制劑，可以去除 α -synuclein 的毒性，並在巴病細胞實驗中改變包涵體的形態。它更進一步的在果蠅實驗中顯示能夠保護多巴胺能細胞不受到損害。此項結果顯示出神經細胞退化和老化的關係。



MGH 藥物發展實驗室及本研究的負責人，哈佛大學醫學院神經學助理教授 Aleksey Kazantsev 博士說，「我們發現的巴金森氏症新療法，將讓我們的科學



藥物應用

SIRT2 酵素

家，以及藥廠和生化科技公司去研發新藥物來治療甚至治癒疾病。由於 α -synuclein 阿爾發毒蛋白的異常堆積也出現在亨丁頓氏病和阿茲海默症，以及路易體失智症的患者腦內，我們也打算對這些病症做類似的實驗。」

在去年美國國家科學院會議發表的論文中，報導 Kazantsev 領導的一個研究小組分析了減少包含 α -synuclein 的異常堆積或與亨丁頓氏病有關的 huntingtin 蛋白質。他們發現一種稱為 B2 的化合物，能夠促成較大的包涵體，但是卻很矛盾地在細胞的疾病模型實驗中顯示似乎可以減少毒性，這可能是減少包涵體的總數所致。

目前，研究人員正開始尋求 B2 減少毒性效果的機制。在分析 B2 化合物對一組主要酵素的活性中只發現了一個重要的關係-SIRT2 具有微弱而有選擇性的抑制效果。SIRT2 被認為能夠調節細胞周期並與老化有關。一個使用 RNA 的干擾來抑制 SIRT2 和人體細胞內釋出 α -synuclein 酵素的實驗證明，只有抑制 SIRT2 才能減少 α -synuclein 的毒性。

Kazantsev 的小組隨後發展並確認了以 B2 的結構



藥物應用

SIRT2 酵素

為基礎，比 SIRT2 更強力的新抑制體，其中有一稱為 AGK2 的抑制體有 B2 十倍的效力，在培養的老鼠神經元和果蠅的 PD 模型實驗中顯示能夠保護產生多巴胺的神經元免於 α -synuclein 毒性的侵襲。另外一些對 SIRT2 有類似反應的化合物也已經被確認，有的甚至比 AGK2 的效力更強，可以用於藥物的發展。

SIRT2 被認為對微小管(microtubules，能夠在細胞之間移動物件的細胞結構)的主要蛋白質成份產生作用。研究人員推論抑制 SIRT2 可以促進依賴微小管運送的 α -synuclein 形成大的結合體，或是強化容易被 α -synuclein 破壞穩定性的微小管。

Kazantsev 解釋，「對巴金森氏症，我們現在能藉由動物研究和人類試驗，確認出有力且具選擇性的化合物，來尋求較直接的藥物發展程序。最令人滿意的是，它證實我們可以完美地藉由最新的工具並結合臨床醫師與科學家，共同研究進行藥物的發展。」

本文參考：

“Novel Parkinson’s Disease Drug Target Identified”, June 23, 2007, Science Daily