

• 計畫中文名稱	以有機合成技術修飾天然化合物以增加對黃嘌呤氧化酶之抑制活性		
• 計畫英文名稱	Modification of Natural Products Using Organic Synthesis to Enhance Inhibitory Activity of Xanthine Oxidase		
• 系統編號	PA9607-0520	• 研究性質	基礎研究
• 計畫編號	NSC96-2113-M038-001	• 研究方式	學術補助
• 主管機關	行政院國家科學委員會	• 研究期間	9608 ~ 9707
• 執行機構	臺北醫學大學醫學系		
• 年度	96 年	• 研究經費	515 千元
• 研究領域	化學類		
• 研究人員	林俊茂		
• 中文關鍵字	黃嘌呤氧化.. 多酚類化合物. 活性中心. 疏水性結合作用		
• 英文關鍵字	--		

• 中文摘要

在生物體中，黃嘌呤氧化(xanthine oxidase)會造成組織氧化破壞且為引起痛風和的主要酵素。黃嘌呤氧化.催化次黃嘌呤(hypoxanthine)及黃嘌呤(xanthine)產生尿酸及超氧自由基。活化型的黃嘌呤氧化.為一同質雙體(homodimers)，每一次單元包含一 molybdopterin 輔因子(Mo-pt)、兩個不同的 [2Fe-2S] 中心，及一個 flavin adenine dinucleotide (FAD) 輔因子。目前有許多已知的天然多酚化合物為此酵素 Mo 活性中心的競爭型抑制劑。酵素的受質結合及氧化作用位置是在輔因子(Mo-pt)，而 Arg 880、Phe 914、Thr 1010 及 Glu 1261 是受質結合位(活性中心)中重要的胺基酸殘基，其與競爭性抑制劑之間有氫鍵及靜電結合力。疏水性結合力有助於多酚類化合物結合到黃嘌呤氧化.，非芳香環部分基團會延伸到由數個疏水性殘基 Phe1076、Phe649、Leu648、Leu873 及 Leu1014 所環繞起來的區域。其推論疏水性結合力可以穩定化合物存在於狹長型口袋區域。此口袋區域恰可供應龐大的疏水性部份，我們可利用這部份找到相似黃嘌呤氧化.受質結構化合物或是黃嘌呤氧化.抑制劑。在我們先前的研究顯示出類黃酮(flavonoids)、苯丙酯類(phenylpropanoids)和香豆素(coumarin)不單單扮演著清除自由基的角色也可直接結合在黃嘌呤氧化.的活性區而抑制酵素與受質結合。我們設計許多帶有長鏈的疏水端類黃酮、苯丙酯類和香豆素的衍生物，預期這些化合物會結合在於黃嘌呤氧化.狹長型口袋區域，阻礙受質進入輔因子(Mo-pt)活性區。多酚類的疏水支鏈會增加結合在疏水性口袋的親和力，進而增強對於黃嘌呤氧化.的抑制能力。由於與上述分子產生作用力的所有胺基酸殘基在人類及牛的黃嘌呤氧化.都高度的具有保留性，因此，利用天然多酚化合物的結構修飾進而抑制酵素活性，可提供發展抑制黃嘌呤氧化.的藥物的指標。

