• 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胺之抑制活性		
• 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爲引起 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.爲一同質雙體 （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爲此酵素 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。		

• 英文摘要	查無英文摘要