

论文

应用假病毒技术研究HIV-1复制抑制剂

曹颖莉;郭颖

中国医学科学院、中国协和医科大学 药物研究所, 北京 100050

摘要:

建立以HIV-1复制为靶点的细胞水平假病毒药理筛选模型,并运用该模型筛选化合物库中随机选取的化合物。细胞水平的HIV-1假病毒药理筛选模型是应用水泡性口膜炎病毒的外壳糖蛋白(vesicular stomatitis virus glycoprotein, VSV-G)包装HIV-1核心建立的,简称VSVG/HIV模型。细胞被VSVG/HIV感染后,病毒携带的报告基因的表达水平(荧光素酶活性或GFP阳性细胞比例)反映了HIV-1的复制水平。对HIV-1复制有抑制作用的化合物应用VSVG/MLV模型对其特异性地进一步检测。被感染细胞中报告基因的表达水平与病毒稀释度呈显著的剂量依赖效应。阳性药物齐多夫定(zidovudine, AZT)、拉米夫定(lamivudine, 3TC)、去羟基苷(didanosine, DDI)可剂量依赖性抑制HIV-1的复制,其 IC_{50} 分别为 $48.5 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 、 $0.13 \text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 和 $1.73 \text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,与文献报道一致。在随机筛选的500个化合物中有3个化合物可以抑制HIV-1的复制, IC_{50} 分别为1.92、5.38和 $3.39 \text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,而对MLV的复制无影响。VSVG/HIV假病毒系统是一种安全、有效的针对HIV-1复制的药理筛选模型。当将此模型与VSVG/MLV模型联合使用时,可判断化合物作用的特异性。实验表明:3个化合物,2-甲硫基-5-(4-甲基苯并)酰胺基-1,3,4-噻二唑(化合物A)、*N*-(3-羟基苯基)-2-(4-异丁基苯基)丙酰胺(化合物B)和*N*-(4-甲基吡啶基)-4-甲基苯磺酰胺(化合物C)可以特异性抑制HIV-1的复制。

关键词: HIV-1 药物筛选 假病毒 复制抑制剂

Screening of HIV-1 replication inhibitors by using pseudotyped virus system

CAO Ying-li; GUO Ying

Abstract:

This study is to establish a cell-based pharmacological model targeting HIV-1 replication for compounds screening and to screen compounds randomly selected from compounds library by using this pseudotyped viral system. The cell-based HIV-1 replication pharmacological model was set up by HIV-1 core packed with vesicular stomatitis virus glycoprotein. The level of HIV-1 replication was presented by reporter genes expression (luciferase activity or percentage of GFP positive cells). When a compound has inhibitory effect on VSVG/HIV model, VSVG/MLV model would be used to test for specificity. Vesicular stomatitis virus glycoprotein can efficiently mediate HIV core into a wide range of host cells. Expression level of reporter genes showed dose-dependent manner with virion dilution. Among 500 compounds, three compounds dose-dependently inhibit HIV-1 replication, but not MLV replication. VSVG/HIV pseudotyped viral system can be used as a pharmacological model for HIV-1 replication inhibitor screening. Compounds 2-methylthio-5-(4-methylbenzo)amido-1,3,4-thiadiazole, *N*-(3-hydroxyphenyl)-2-(4-isobutylphenyl)propionamide, and *N*-(4-picoly)-4-methylbenzenesulfonamide can specifically inhibit HIV-1 replication with IC_{50} of 1.92, 5.38, and $3.39 \text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ respectively.

Keywords: drug screening pseudotyping virus replication inhibitor HIV-1

收稿日期 2007-07-23 修回日期 网络版发布日期

DOI:

基金项目:

通讯作者: 郭颖

作者简介:

参考文献:

本刊中的类似文章

扩展功能

本文信息

- ▶ Supporting info
- ▶ PDF(1731KB)
- ▶ [HTML全文]
- ▶ 参考文献

服务与反馈

- ▶ 把本文推荐给朋友
- ▶ 加入我的书架
- ▶ 加入引用管理器
- ▶ 引用本文
- ▶ Email Alert
- ▶ 文章反馈
- ▶ 浏览反馈信息

本文关键词相关文章

- ▶ HIV-1
- ▶ 药物筛选
- ▶ 假病毒
- ▶ 复制抑制剂

本文作者相关文章

- ▶ 曹颖莉
- ▶ 郭颖

PubMed

- ▶ Article by
- ▶ Article by

1. 曹原;刘新泳.HIV-1 Rev蛋白及相关抑制剂[J]. 药学学报, 2007,42(4): 347-351
2. 于明艳;刘新泳.HIV-1的转录因子NF- κ B及其抑制剂的研究进展[J]. 药学学报, 2007,42(10): 1007-1012
3. 姚文雪;吴英良;郭颖.HIV-1逆转录过程及应用PCR检测[J]. 药学学报, 2008,43(2): 118-122
4. 彭宗根;陈鸿珊;郭志敏;董飏;田庚元;王光强.牛膝多糖硫酸酯体外和体内抗艾滋病病毒作用[J]. 药学学报, 2008,43(7): 702-706
5. 陈洪飞;刘新泳.TSG101蛋白在HIV-1出芽过程中的作用及其抑制剂[J]. 药学学报, 2008,43(12): 1165-1170
6. 黄流生;陶国新;李兰燕;迟翰林.HIV-1蛋白酶解聚型抑制剂的计算机辅助分子设计[J]. 药学学报, 1999,34(5): 353-357
7. 郭志敏;陈鸿珊;王琳.多羟基芳香族化合物对HIV-1整合酶的抑制作用[J]. 药学学报, 2002,37(4): 253-256
8. 白如琚;刘新泳.HIV-1转录反式激活及其抑制剂[J]. 药学学报, 2006,41(4): 289-295
9. 惠斌;耿美玉;李静.硫酸多糖聚甘古酯抑制HIV-1反式转录调节蛋白诱导的THP-1细胞炎症细胞因子释放及机制探讨[J]. 药学学报, 2006,41(4): 338-341
10. 曹颖莉 李少雄 陈虹 郭颖.非核苷类逆转录酶抑制剂耐药型HIV-1药理评价体系的建立[J]. 药学学报, 2009,44(4): 355-361

文章评论 (请注意:本站实行文责自负, 请不要发表与学术无关的内容!评论内容不代表本站观点.)

反 馈 人	<input style="width: 95%;" type="text"/>	邮箱地址	<input style="width: 95%;" type="text"/>
反 馈 标 题	<input style="width: 95%;" type="text"/>	验证码	<input style="width: 50%;" type="text"/> 7828