

顶复门原虫电子转移链代谢及 II 型 NADH 脱氢酶研究进展

廖申权, 蔡建平, 戚南山, 吴彩艳, 吕敏娜, 袁建丰, 余劲术, 孙铭飞*

(广东省农业科学院兽医研究所, 广州 510640)

摘要: 顶复门原虫是包括刚地弓形虫、疟原虫及球虫等在内的一大类寄生性原虫的总称, 可引起重要的人畜寄生虫病。抗顶复门原虫药物的长期使用, 甚至是滥用, 使得这类寄生虫对现有药物产生了明显的抗药性, 急需开发新型药物。II 型 NAD(P)H 脱氢酶是电子转移链途径中的关键酶, 由于其仅存在于某些植物、细菌、真菌和寄生原虫等一些低等生物体内, 而在高等动物体内缺失, 是研发新型抗感染性药物的重要靶标。笔者主要针对顶复门原虫线粒体电子转移链代谢途径以及 II 型 NAD(P)H 脱氢酶的研究概况进行综述。

关键词: 顶复门原虫; 电子转移链; II 型 NAD(P)H 脱氢酶; 药靶

中图分类号: S852.723; Q591

文献标识码: A

文章编号: 0366-6964(2012)01-0001-06

Research Advances on Electron Transfer Chain and Type II NADH Dehydrogenases, NDH-2s in Apicomplexa

LIAO Shen-quan, CAI Jian-ping, QI Nan-shan, WU Cai-yan, LV Min-na, YUAN Jian-feng,
YU Jing-shu, SUN Ming-fei*

(Institute of Veterinary Medicine, Guangdong Academy of Agricultural Sciences,
Guangzhou 510640, China)

Abstract: Infections with apicomplexan parasites are major causes of several parasitic diseases in human and animal. Unfortunately, the drug misuse has slowly led to the wide and serious drugs resistance in apicomplexan parasites, rendering serial drugs much less effective. Developing new and effective drugs against parasitic diseases has become extremely urgent. Many apicomplexans have an electron transport chain (ETC) superficially resembling that of the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. The inherent difference between ETC pathways of the parasite and the host make it an appealing target for the development of novel drug. It has recently been demonstrated that an “alternative” or type II NADH dehydrogenases (NDH-2s) involved in ETC is completely lacking in host, NDH-2s were proposed to be promising drug targets against apicomplexa. ETC pathways and NDH-2s of apicomplexan parasites were reviewed.

Key words: apicomplexa; electron transport chain (ETC); type II NADH dehydrogenases (NDH-2s); drug target

近年来, 以生物体的基因组学、蛋白质结构组学和代谢组学为基础的药物筛选理念的出现为新型抗顶复门原虫药物的开发带来了曙光^[1]; 过去五六年

来在疟原虫、锥虫、利什曼原虫、弓形虫等的药物研究中已取得了长足的进展。最近, 对于一些病原细菌、真菌和部分寄生原虫(主要是腰鞭门 Dinoflagel-

收稿日期: 2011-05-04

基金项目: 广东省国际科技合作专项(2008A050200015); 广东省自然科学基金项目(1045106001006126); 广东省农业科学院院长基金项目(201014; 201115); 广东省农业科学院兽医研究所所长基金项目(2010)

作者简介: 廖申权(1981-)女, 重庆荣昌人, 博士, 助理研究员, 主要从事鸡球虫生化代谢研究, E-mail: lsq6969@163.com

* 通讯作者: 孙铭飞, E-mail: smfei7810@yahoo.com.cn

lata 和顶复门 Apicomplexa) 的线粒体电子转移链途径 (Electron transport chain, ETC) 及其关键酶——II 型 NAD(P)H 脱氢酶 (Type II NADH dehydrogenases, NDH-2s) 的研究发现, 这一关键酶在其宿主等一些高等生物中不存在, 可以作为开发新型治疗药物的靶标, 已经成为近年来抗结核药、抗弓形虫药和抗疟药等研究的焦点问题之一^[2-9]。

1 顶复门原虫电子转移链途径研究

1.1 电子转移链功能

电子转移链也称为呼吸链, 是由一系列的递氢反应 (Hydrogen transfer reactions) 和递电子反应 (Electron transfer reactions) 按一定的顺序排列所组成的连续反应体系, 它定位于线粒体内膜, 由一组排列有序的 H^+ 和电子递体 (酶与辅酶) 构成的功能单位^[9]。至目前为止, 顶复门原虫线粒体电子转移链的功能尚不完全清楚, 但与高等生物最大的区别就是, 不是顶复门原虫能量供应的主要途径^[10-11]。综合分析目前的研究资料, 其对寄生虫的生物活性至少起到以下 3 个方面的作用。首先, 可以肯定的功能是为寄生虫的嘧啶合成途径 (Pyrimidine biosynthesis pathway) 的二氢乳清酸脱氢酶 (Dihydroorotate dehydrogenase, DHODH) 反应提供电子储备^[9,11-12]。其次, 顶复门原虫线粒体电子转移链可以为寄生虫提供遍布线粒体内膜的膜静息电位 (Membrane potential, $\Delta\psi$), 而 $\Delta\psi$ 对于一些必需蛋白进入寄生虫体内具有重要的作用^[9,11-12]; 另外, $\Delta\psi$ 可以控制寄生虫 Ca^{2+} 的跨膜传导, 为寄生虫胞

质 Ca^{2+} 水平的平衡起到极其重要的作用^[9,11-12]。再次, 顶复门原虫线粒体电子转移链是否能够通过线粒体内外膜的质子梯度差异为寄生虫提供能量 (ATP) 还仅仅是一种推测^[9,11], 目前的研究证实, 顶复门原虫的能量主要是通过糖酵解 (Glycolysis) 来提供^[13], 但也有部分的研究资料证实, 在寄生虫的无性生殖阶段, 可以通过线粒体电子转移链途径产生少量的 ATP^[10-11,14]。

目前, 虽然对顶复门原虫线粒体电子转移链的功能并没有完全了解, 但已证实的任何一个功能对于顶复门原虫来说都是至关重要的。

1.2 电子转移链代谢过程

大多数的顶复门原虫 (弓形虫、疟原虫、泰勒虫和巴贝斯虫等) 线粒体电子转移链主要是通过 NDH-2s (Complex I)、琥珀酸脱氢酶 (Succinate dehydrogenase, SDH; complex II)、苹果酸: 醌氧化还原酶 (Malate: quinone oxidoreductase)、DHODH 和 3 磷酸甘油穿梭等收集电子, 并且转移到辅酶 Q (Coenzyme Q) 形成泛醇 (Ubiquinol)。然后泛醇再提供电子给 Q-细胞色素 C 氧化还原酶 (Q-cytochrome C oxidoreductase; complex III)。细胞色素 C 是下一个电子受体, 并且将得到的电子再提供给细胞色素 C 氧化酶 (Cytochrome C oxidase, COX; complex IV), COX 将氧化分子态的氧形成水。复合物 I、复合物 III 和复合物 IV 利用电子转移到线粒体内膜上形成的质子泵产生电化学质子梯度, 储存在电化学质子梯度的能量可以使顶复门原虫利用 ATP 合成酶 (ATPase, complex V) 生成 ATP^[5,7,15-17]。其详细过程如图 1 所示。

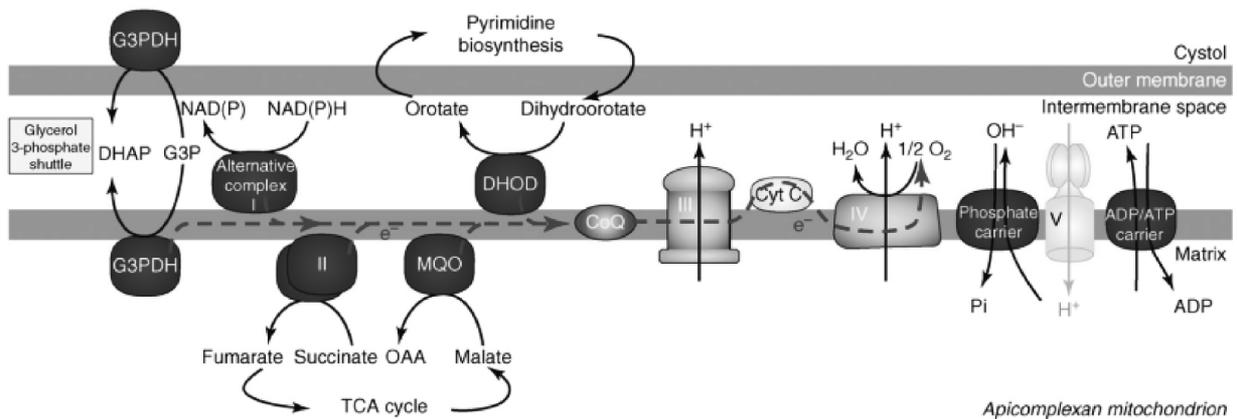


图 1 顶复门原虫 (弓形虫、疟原虫、泰勒虫和巴贝斯虫等) 线粒体电子转移链模式 (Seeber 等^[15], 2008)

Fig. 1 Model for electron transfer chain in Apicomplexans (*T. gondii*, *Plasmodium* spp., *Theileria* spp., and *Babesia* spp.) (Seeber et al^[15], 2008)

虽为顶复门原虫中的一个重要成员,但隐孢子虫(*Cryptosporidium* spp.)的电子转移链却与其他顶复门原虫有很大的差别^[18]。隐孢子虫不具有完整的线粒体,仅仅有 1 个线粒体的残迹,在其线粒体残迹上有一个非典型的电子转移链^[19]。主要是利用 NDH-2s 从胞质内通过糖酵解途径产生的

NADH 收集电子,并且将这些电子转到辅酶 Q 上。辅酶 Q 上的电子通过泛醇的穿梭运载到一个非典型的末端氧化酶(Alternative terminal oxidase, AOX),然后通过 AOX 转移电子直接到氧。这种方式的电子流传递并不能形成膜静息电位^[16,19~21]。其详细过程如图 2 所示。

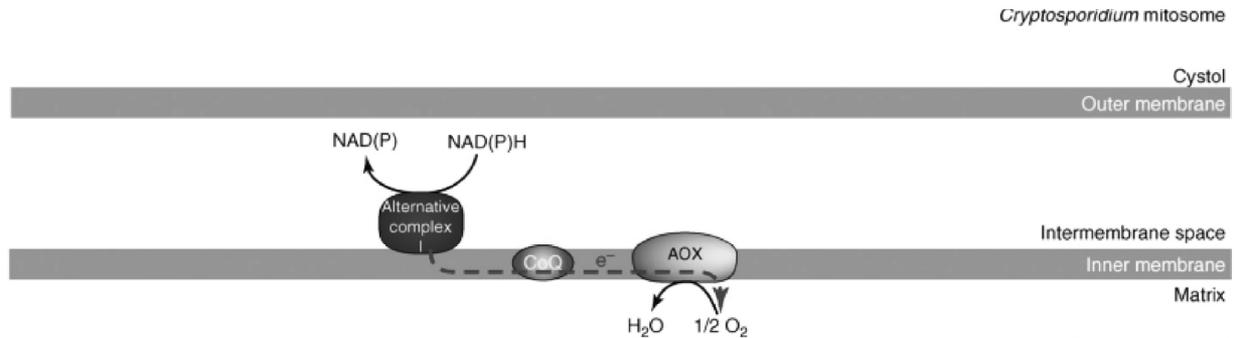


图 2 隐孢子虫线粒体电子转移链模式(Seeber 等^[15], 2008)

Fig. 2 Model for electron transfer chain in *Cryptosporidium* spp. (Seeber et al^[15], 2008)

至目前为止,对于顶复门原虫的一个重要成员——引起畜禽重要疾病的艾美耳球虫(*Eimeria* spp.),仅有早期的 2 个文献推测一些抗球虫药物——癸氧喹酯(Decoquinatate)、氯吡多(Clopidol)和吡喹酮(Quinolone)的作用可能与其电子转移链上一些关键酶有关^[22-23],尚无其他有关 *Eimeria* spp. 电子转移链的研究资料,对其整个代谢途径目前几乎一无所知。但根据顶复门原虫代谢途径的种系进化关系分析,推测其重要成员之一柔嫩艾美耳球虫(*E. tenella*)的电子转移链途径可能与大多数的顶复门原虫(弓形虫、疟原虫、泰勒虫和巴贝斯虫等)相似,而区别于隐孢子虫^[19]。

2 顶复门原虫 NDH-2s 的研究

2.1 NDH-2s 种类

NADH 脱氢酶的主要功能是电子转移链途径中的一系列反应中的第 1 个催化酶,主要负责氧化 NAD(P)H 形成 NAD(P)⁺,并且将在氧化过程中获得的电子转到辅酶 Q,启动整个呼吸链的运转,这对于所有生物的生存都极其重要^[15,24]。目前的研究资料显示,从低等生物细菌、植物到高等的哺乳动物至少存在 3 种不同形式的 NADH 脱氢酶,第 1 种是非质子泵的非典型 NADH 脱氢酶(Non-pumping “alternative” NADH dehydrogenase, NDH-2),也称之为 II 型 NAD(P)H 脱氢酶;第 2 种是钠泵

NADH 脱氢酶(Sodium-pumping NADH dehydrogenase, Nqr);第 3 种是质子泵 NADH 脱氢酶(Proton-pumping NADH dehydrogenase, NDH-1, complex I)^[5,7,15-17,19,24]。

Nqr 主要存在于一些海洋病原菌,这与这些物种特殊的高钠盐生存环境相关^[25],相关的研究甚少。

NDH-1 存在于大多数的真核生物的线粒体和原核生物的细胞膜上^[26],是一个具有 NAD(P)H 氧化、醌还原和质子泵作用的多功能酶^[26];其最为重要的特征是对鱼藤酮(Rotenone)极其敏感,为此鱼藤酮也成为判定是否为 NDH-1 的标准之一^[5,7,15-17,19,24]。在大多数的细菌中 NDH-1 是一个由 14 个亚单位组成,相对分子质量在 550 ku 的多聚体^[27];在一些高等生物(包括所有顶复门原虫的终末宿主)中,是由 45 个不同亚基组成一个大的酶复合体,相对分子质量高达 1 000 ku^[28]。在一些植物和酵母中也存在 NDH-1,但其他的一些相关研究数据提示,在 NDH-1 之外也存在第 2 种对鱼藤酮不敏感的 NADH 脱氢酶^[29-31]。

NDH-2 是广泛存在于一些植物、真菌、寄生原虫和细菌的一种黄素酶(Flavoenzyme)^[24],明显区别于包括寄生原虫宿主在内的高等生物所存在的典型 NADH 脱氢酶(Complex I, NDH-1)。在结构特征上,NDH-2 仅仅具有单一的亚单位,而高等生

物 NDH-1 是由 45 个亚单位组成的多聚酶,相对分子质量仅 50 ku 左右;在生物学特性上,NDH-1 对鱼藤酮极其敏感,而鱼藤酮并不能抑制 NDH-2 的酶活性;在功能上,NDH-1 与 NDH-2 都具有将从氧化 NAD(P)H 获得的电子转移到辅酶 Q 上的功能,但 NDH-2 并不具有 NDH-1 在此过程中转移质子的能力^[29-31]。基于顶复门原虫的 II 型 NAD(P)H 脱氢酶在其宿主体内并不存在的特征,可以作为抗顶复门原虫药物的重要靶标,这也成为广大学者关注的焦点。

现有的研究资料证实在顶复门原虫中,疟原虫只存在 1 种 NDH-2,而弓形虫则存在 2 种不同的 NDH-2,称之为 TgNDH2-1 和 TgNDH2-2^[6,8,32-33];所有的 NDH-2s 都定位于线粒体的内膜上,但弓形虫的 2 种不同的 NDH-2 则分别位于线粒体内膜的内外两侧,位于外侧的 TgNDH2-1 主要利用胞质的 NAD(P)H 作为电子的供体,而内侧的 TgNDH2-2 则利用线粒体基质中的 NAD(P)H 作为电子的供体^[7,33],也有其他一些生物存在多种 NDH-2s 的报道,例如拟南芥(*Arabidopsis*)同时存在 7 种 NDH-2s,其中 3 种定位于线粒体内膜的内侧,另 4 种定位于外侧^[34]。

2.2 NDH-2s 作为药靶

虽然对顶复门原虫 NDH-2s 的研究已取得了重要的进展,但到目前为止,尚无顶复门原虫 NDH-2s 晶体结构的 X 衍射数据报道。但 Fisher 等在 2007 年利用生物信息学技术基于序列和结构的相似性对疟原虫 NDH-2s 进行了同源建模,所得到的数据信息为我们了解顶复门原虫 NDH-2s 的结构特征提供了重要的参考^[4]。该模型显示,疟原虫 NDH-2s 分子分为 2 个部分,包括 2 个核苷酸结合结构域和 Rossmann 样的 $\beta\alpha\beta$ 夹心折叠结构特征,每个部分都由 5 个平行折叠和 3 个反平行折叠以及 1 个 α 螺旋组成^[4];分别具有 1 个 GxGxxG 样的保守结构域,与其他物种的 NDH-2s 一样,被认为是 NAD(P)H 或其他底物的结合位点^[2,4,24],如图 3 所示。

顶复门原虫 NDH-2s 作为药靶的研究也取得了重要的进展,一些先导化合物不仅证实可以抑制 NDH-2s 的酶活性,并且在体外也能够抑制寄生虫的生存,已经显示出作为抗顶复门原虫药物的广阔前景。通过对 1 种常用的抗疟原虫药物——青蒿素(Artemisinin)的作用机理的研究,现已证实其作用

药靶就是疟原虫 NDH-2s^[35]。此外,1-hydroxy-2-alkyl-4(1H)quinolones (HDQ)^[2,32,36]、氯化二苯基碘鎓(Dibenziodolium chloride, DPI)^[3]、二苯基碘酞氯(Diphenyliodonium chloride, IDP)^[3]等不仅能够抑制疟原虫 NDH-2s 活性,而且对疟原虫的生长发育也有抑制作用。2007 年 Saleh 等首先报道 HDQ 可以抑制弓形虫和疟原虫的生长发育^[32],2008 年 Lin 等人试验证实 HDQ 主要是通过抑制弓形虫 TgNDH2-1 的活性而抑制弓形虫的发育^[6],最近 Lin 等进一步揭示了 HDQ 抑制 TgNDH2-1 的作用机理^[7]。这些研究成果证实了 NDH-2s 作为研发新型抗顶复门原虫药物靶标的设想,并且已经显现了曙光。

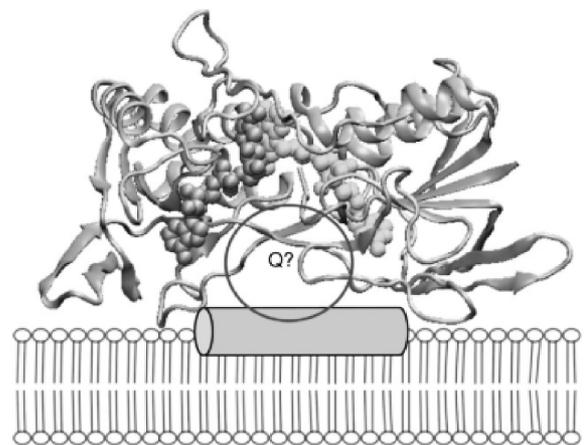


图 3 疟原虫 II 型 NAD(P)H 脱氢酶同源建模结构示意图 (Fisher 等^[4],2007)

Fig. 3 The tertiary structure of *Plasmodium* spp. NDH-2 from homology modeling (Fisher et al^[4], 2007)

3 小结与展望

顶复门原虫电子转移链自身,以及其关键酶——NDH-2s 特有的一些特征,使其成为近年来抗顶复门原虫药物研发领域的研究热点,并已取得长足的进展。至目前为止对电子转移链代谢途径在顶复门原虫上的确切功能,以及不同物种之间的差异等问题,都尚未清楚。对于电子转移链代谢途径中至关重要的代谢酶——NDH-2s 的研究尚处于基因和生化研究的层面,对于基于药靶研制新药的核心问题,蛋白结构及作用机制的问题,目前尚无清楚的认识。此外,虽然顶复门原虫电子转移链代谢与 II 型 NAD(P)H 脱氢酶的研究取得了诸多的进展,但是必须看到这些成果主要集中在少数的一些

人兽共患寄生虫的研究上,在其他一些重要的能够引起畜禽严重疾病的顶复门原虫,如艾美耳球虫(*Eimeria* spp.)等的研究几乎一片空白。

鉴于目前抗寄生虫药物已经呈现严重耐药性的现状,借鉴现有的研究成果,系统地研究顶复门原虫特殊的电子转移链代谢途径及其关键的代谢酶,必将能够为研发新型抗顶复门原虫药物提供新的思路。

参考文献:

- [1] ROSAMOND J, ALLSOP A. Harnessing the power of the genome in the search for new antibiotics [J]. *Science*, 2000, 287 (5460): 1973-1976.
- [2] ESCHEMANN A A, GALKIN W, OETTMEIER U, et al. HDQ (1-hydroxy-2-dodecyl-4(1H)quinolone), a high affinity inhibitor for mitochondrial alternative NADH dehydrogenase [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280 (5): 3138-3142.
- [3] BIAGINI G A, VIRIYAVEJAKUL O, O'NEILL P M, et al. Functional characterization and target validation of alternative complex I of *Plasmodium falciparum* mitochondria [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, 50 (5): 1841-1851.
- [4] FISHER N, BRAY P G, WARD S A, et al. The malaria parasite type II NADH: quinone oxidoreductase; an alternative enzyme for an alternative lifestyle [J]. *Trends Parasitol*, 2007, 23 (7): 305-310.
- [5] VAIDYA A B, PAINTER H J, MORRISEY J M, et al. The validity of mitochondrial dehydrogenases as antimalarial drug targets [J]. *Trends Parasitol*, 2008, 24 (1): 8-9.
- [6] LIN S S, KERSCHER S, SALEH A, et al. The *Toxoplasma gondii* type-II NADH dehydrogenase TgNDH2-I is inhibited by 1-hydroxy-2-alkyl-4(1H)quinolones [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2008, 1777 (11): 1455-1462.
- [7] LIN S S, GROSS U, BOHNE W. Type II NADH dehydrogenase inhibitor 1-hydroxy-2-dodecyl-4(1H)quinolone leads to collapse of mitochondrial inner-membrane potential and ATP depletion in *Toxoplasma gondii* [J]. *Eukaryot Cell*, 2009, 8 (6): 877-887.
- [8] RODRIGUES T, LOPES F, MOREIRA R. Inhibitors of the mitochondrial electron transport chain and *de novo* pyrimidine biosynthesis as antimalarials: The present status [J]. *Curr Med Chem*, 2010, 17 (10): 929-956.
- [9] FISHER N, WARMAN A J, WARD S A, et al. Chapter 17 Type II NADH: quinone oxidoreductases of *Plasmodium falciparum* and *Mycobacterium tuberculosis* kinetic and high-throughput assays [J]. *Methods Enzymol*, 2009, 456: 303-320.
- [10] PFANNER N, GEISSLER A. Versatility of the mitochondrial protein import machinery [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2001, 2 (5): 339-349.
- [11] van DOOREN G G, STIMMLER L M, MCFADDEN G I. Metabolic maps and functions of the *Plasmodium* mitochondrion [J]. *FEMS Microbiol Rev*, 2006, 30 (4): 596-630.
- [12] EVANS D R, GUY H I. Mammalian pyrimidine biosynthesis: fresh insights into an ancient pathway [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279 (32): 33035-33038.
- [13] BHOWMICK I P, KUMAR N, SHARMA S, et al. *Plasmodium falciparum* enolase: stage-specific expression and sub-cellular localization [J]. *Malaria J*, 2009, 8: 179.
- [14] LALOI M. Plant mitochondrial carriers: an overview [J]. *Cell Mol Life Sci*, 1999, 56 (11-22): 918-944.
- [15] MELO A M, BANDEIRAS T M, TEIXEIRA M. New insights into type II NAD(P)H: quinone oxidoreductase [J]. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2004, 68 (4): 603-616.
- [16] SEEBER F, LIMENITAKIS J, SOLDATI-FAVRE D. Apicomplexan mitochondrial metabolism: a story of gains, losses and retentions [J]. *Trends Parasitol*, 2008, 24 (10): 468-478.
- [17] FISHER N, BRAY P G, WARD S A, et al. Malaria-parasite mitochondrial dehydrogenases as drug targets: too early to write the obituary [J]. *Trends Parasitol*, 2008, 24 (1): 9-10.
- [18] KEITHLY J S, LANGRETH S G, BUTTLE K F, et al. Electron tomographic and ultrastructural analysis of the *Cryptosporidium parvum* relict mitochondrion, its associated membranes, and organelles [J]. *J Eukaryot Microbiol*, 2005, 52 (2): 132-140.
- [19] RIDER S D Jr, ZHU G. *Cryptosporidium*: genomic and biochemical features [J]. *Exp Parasitol*, 2010, 124 (1): 2-9.
- [20] PAINTER H J, MORRISEY J M, MATHER M W, et al. Specific role of mitochondrial electron transport in blood-stage *Plasmodium falciparum* [J]. *Nature*, 2007, 446 (7131): 88-91.
- [21] KEITHLY J S. The mitochondrion-related organelle

- of *Cryptosporidium parvum* [M]// Hydrogenosomes and mitosomes: mitochondria of anaerobic eukaryotes. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2008, 9: 231-253.
- [22] WANG C C. Studies of the mitochondria from *Eimeria tenella* and inhibition of the electron transport by quinolone coccidiostats[J]. *Biochim Biophys Acta*, 1975, 396 (2): 210-219.
- [23] FRY M, WILLIAMS R B. Effects of decoquinate and clodidol on electron transport in mitochondria of *Eimeria tenella* (Apicomplexa: Coccidia) [J]. *Biochem Pharmacol*, 1984, 33 (2): 229-240.
- [24] KERSCHER S, DRÖSE S, ZICKERMANN V, et al. The three families of respiratory NADH dehydrogenases [J]. *Results Probl Cell Differ*, 2008, 45: 185-222.
- [25] TOKUDA H, UNEMOTO T. Na⁺ is translocated at NADH: quinone oxidoreductase segment in the respiratory chain of *Vibrio alginolyticus* [J]. *J Biol Chem*, 1984, 259 (12): 7785-7790.
- [26] SEO B B, MARELLA M, YAGI T, et al. The single subunit NADH dehydrogenase reduces generation of reactive oxygen species from complex I [J]. *FEBS Lett*, 2006, 580 (26): 6105-6108.
- [27] FRIEDRICH T. The NADH: ubiquinone oxidoreductase (complex I) from *Escherichia coli* [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1998, 1364 (2): 134-146.
- [28] CARROLL J, FEARNLEY I M, SKEHEL J M, et al. Bovine complex I is a complex of 45 different subunits [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281 (43): 32724-32727.
- [29] DE VRIES S, GRIVELL L A. Purification and characterization of a rotenone-insensitive NADH: Q6 oxidoreductase from mitochondria of *Saccharomyces cerevisiae* [J]. *Eur J Biochem*, 1988, 176 (2): 377-384.
- [30] MARRES C A, DE VRIES S, GRIVELL L A. Isolation and inactivation of the nuclear gene encoding the rotenone-insensitive internal NADH: ubiquinone oxidoreductase of mitochondria from *Saccharomyces cerevisiae* [J]. *Eur J Biochem*, 1991, 195 (3): 857-862.
- [31] RASMUSSEN A G, SVENSSON A S, KNOOP V, et al. Homologues of yeast and bacterial rotenone-insensitive NADH dehydrogenases in higher eukaryotes: two enzymes are present in potato mitochondria [J]. *Plant J*, 1999, 20 (1): 79-87.
- [32] SALEH A, FRIESEN J, BAUMEISTER S, et al. Growth inhibition of *Toxoplasma gondii* and *Plasmodium falciparum* by nanomolar concentrations of 1-hydroxy-2-dodecyl-4(1H)quinolone, a high-affinity inhibitor of alternative (type II) NADH dehydrogenases [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51 (4): 1217-1222.
- [33] DONG C K, PATEL V, YANG J C, et al. Type II NADH dehydrogenase of the respiratory chain of *Plasmodium falciparum* and its inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 19 (3): 972-975.
- [34] ELHAFEZ D, MURCHA M W, CLIFTON R, et al. Characterization of mitochondrial alternative NAD(P)H dehydrogenases in Arabidopsis; intraorganelle location and expression [J]. *Plant Cell Physiol*, 2006, 47 (1): 43-54.
- [35] LI Q, XIE L H, SI Y, et al. Toxicokinetics and hydrolysis of artelinate and artesunate in malaria-infected rats [J]. *Int J Toxicol*, 2005, 24 (4): 241-250.
- [36] BAJOHR L L, MA L, PLATTE C, et al. *In vitro* and *in vivo* activities of 1-hydroxy-2-alkyl-4(1H)quinolone derivatives against *Toxoplasma gondii* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54 (1): 517-521.

(编辑 白永平)