研究发现新型抗流感病毒药物的靶点及作用机制

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/21623.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

研究发现新型抗流感病毒药物的靶点及作用机制。近日，华南农业大学材料与能源学院制药工程系宋高鹏副教授联合南方医科大学教授刘叔文团队发现了一类基于苄基四氢异喹啉为结构骨架的三位点结合型流感病毒PAN抑制剂。相关研究在线发表于Journal of Medicinal Chemistry。这是该团队继发表于European Journal of Medicinal Chemistry之后的又一标志性研究成果。

流感病毒（IFV）的爆发给全球人类的健康和生命造成了严重危害，小分子药物依然是防治流感的主要手段。在流感病毒的生命周期中，核酸内切酶（PAN）通过cap-snatching的方式来夺取宿主mRNA的cap帽状结构用于病毒自身mRNA转录，其已成为开发新型抗IFVs药物的重要靶点。

PAN抑制剂巴洛沙韦（简称BXM，商品名Xofluza）作为目前临床上药效最强的抗IFVs药物，已在日本和美国上市，用于治疗甲型和乙型流感，该药物也是近二十年来全球唯一的一个已上市的口服抗流感病毒药物。

值得警惕的是，研究人员已在巴洛沙韦治疗的患者体内发现了Ile38T突变的A/H1N1pdm和A/H3N2毒株，该突变使得BXM有效治疗剂量下降了67-233倍。因此，市场迫切需要开发具有新颖作用机制的PAN抑制剂来应对上述耐药病毒株或其它重组病毒株的出现。

在该项工作中，研究人员以天然PAN抑制剂D, L-氢溴酸劳丹素（LDS）为hit，通过对LDS与核酸内切酶（PAN）复合物结构生物学信息的分析，运用多位点结合策略，对LDS进行基于靶标结构和多样性导向的结构修饰，经过多轮的hit-to-lead等结构优化发现了一类基于1, 3-顺式-苄基四氢异喹啉为结构骨架的新型多位点结合型流感病毒PAN抑制剂，其能够同时靶向PAN的催化中心-口袋3和口袋4。

该研究通过抑酶活性、细胞水平及动物（小鼠）水平的抗病毒活性评价，发现了多个具有高活性、低毒性、抗耐药的先导化合物。在初步成药性评价中，发现先导化合物35具有较高的代谢稳定性和较低的体内外毒性，是具有广阔开发前景的抗流感病毒候选药物。

该研究为开发新型的多位点结合型流感病毒PAN抑制剂奠定了重要基础。

上述研究得到国家自然科学基金重点项目、国家自然科学基金面上项目、广东省基础与应用基础研究基金等项目的资助。（来源：中国科学报 朱汉斌）

相关论文信息：https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.2c00857

作者：宋高鹏等 来源：《药物化学杂志》

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发