
QB SARS-CoV-2主蛋白酶对不同临床药物的耐药性分析

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/30380.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！

QB SARS-CoV-2主蛋白酶对不同临床药物的耐药性分析。论文标题：Assessing the inhibition efficacy of clinical drugs against the main proteases of SARS-CoV-2 variants and other coronaviruses

期刊：Quantitative Biology

作者：Wenlong Zhao, Cecylia S. Lupala, Shifeng Hou, Shuxin Yang, Ziqi Yan, Shujie Liao, Xuefei Li, Nan Li

发表时间：06 July 2024

DOI：<https://doi.org/10.1002/qub2.60>

微信链接：[点击此处阅读微信文章](#)

在过去几年里，新冠病毒经历了从野生型毒株到Omicron突变毒株的快速演变。有研究发现，Omicron毒株已经对野生型疫苗和单克隆抗体产生了免疫逃逸。主蛋白酶（main protease, Mpro），又称NSP5或3CL蛋白酶，负责SARS-CoV-2在细胞内的蛋白切割和成熟，是新冠药物的重要靶点之一。

奈玛特韦（Nirmatrelvir, NTV）是首款针对Mpro的口服药物，于2021年获得FDA批准，商品名为Paxlovid。然而，有一部分患者在服用奈玛特韦后，新冠病毒的Mpro基因发生了突变，尤其是E166V突变，能使NTV的IC50增加约100倍。除了NTV外，其它被批准Mpro药物还包括恩赛特韦（ensitrelvir, ETV）和来瑞特韦（Ieritrelvir, LTV）。其中，来瑞特韦（商品名：乐睿灵）是我国首款无需联用利托那韦的Mpro药物，于2024年3月被批准上市。

然而，这些临床药物对不同Mpro突变体的有效性还有待评估。近期，中国科学院深圳先进技术研究院李楠/李雪飞课题组在Quantitative Biology期刊发表了一篇题目为Assessing the inhibition efficacy of clinical drugs against the main proteases of SARS-CoV-2 variants and other coronaviruses的文章，分析了三种临床药物（NTV、ETV和LTV），以及一种广谱病毒蛋白酶抑制剂GC376，对SARS-CoV-2突变体和其他冠状病毒Mpro的抑制活性。

Assessing the inhibition efficacy of clinical drugs against the main proteases of SARS-CoV-2 variants and other coronaviruses

Wenlong Zhao^{1,2} | Cecylia S. Lupala¹ | Shifeng Hou¹ | Shuxin Yang¹ |
Ziqi Yan¹ | Shujie Liao^{1,2} | Xuefei Li¹ | Nan Li¹

全文概要

作者首先比较了四种Mpro抑制剂的化学结构和结合模式（图1A和B）。其中，ETV为非共价抑制剂，而另外三种均为共价抑制剂。NTV与GC376具有类似的结构特征，主要占据Mpro的P1~3口袋，而ETV与P1'~2口袋相结合。值得注意的是，LTV具有特殊的 α -酮酰胺弹头结构，能够与P1'口袋形成疏水相互作用，而NTV的脒基弹头缺乏这种相互作用。

接下来，作者分析了Mpro口袋周围6个氨基酸的突变情况，在GISAID数据库中的新冠数据显示这些位点都存在逐年增加的突变（图1C-E）。在通过大肠杆菌BL21表达Mpro突变蛋白后，研究者分别检测了4种抑制剂对野生型和突变Mpro的抑制活性（IC₅₀）的变化倍数。其中，NTV和ETV分别对E166、S144位点的突变产生耐药性，而LTV能维持较好的抑制活性。

最后，除SARS-CoV-2外，其它致病性的 α 和 β 冠状病毒也具有Mpro蛋白，并且具有序列同源性（图1F和G）。因此，作者分析了4种抑制剂对其它冠状病毒Mpro的抑制活性。结果发现，LTV对不同冠状病毒的Mpro都具有良好的抑制活性（IC₅₀ < 1 μ M），而ETV对229E和NL63两种 α 冠状病毒的活性较差。

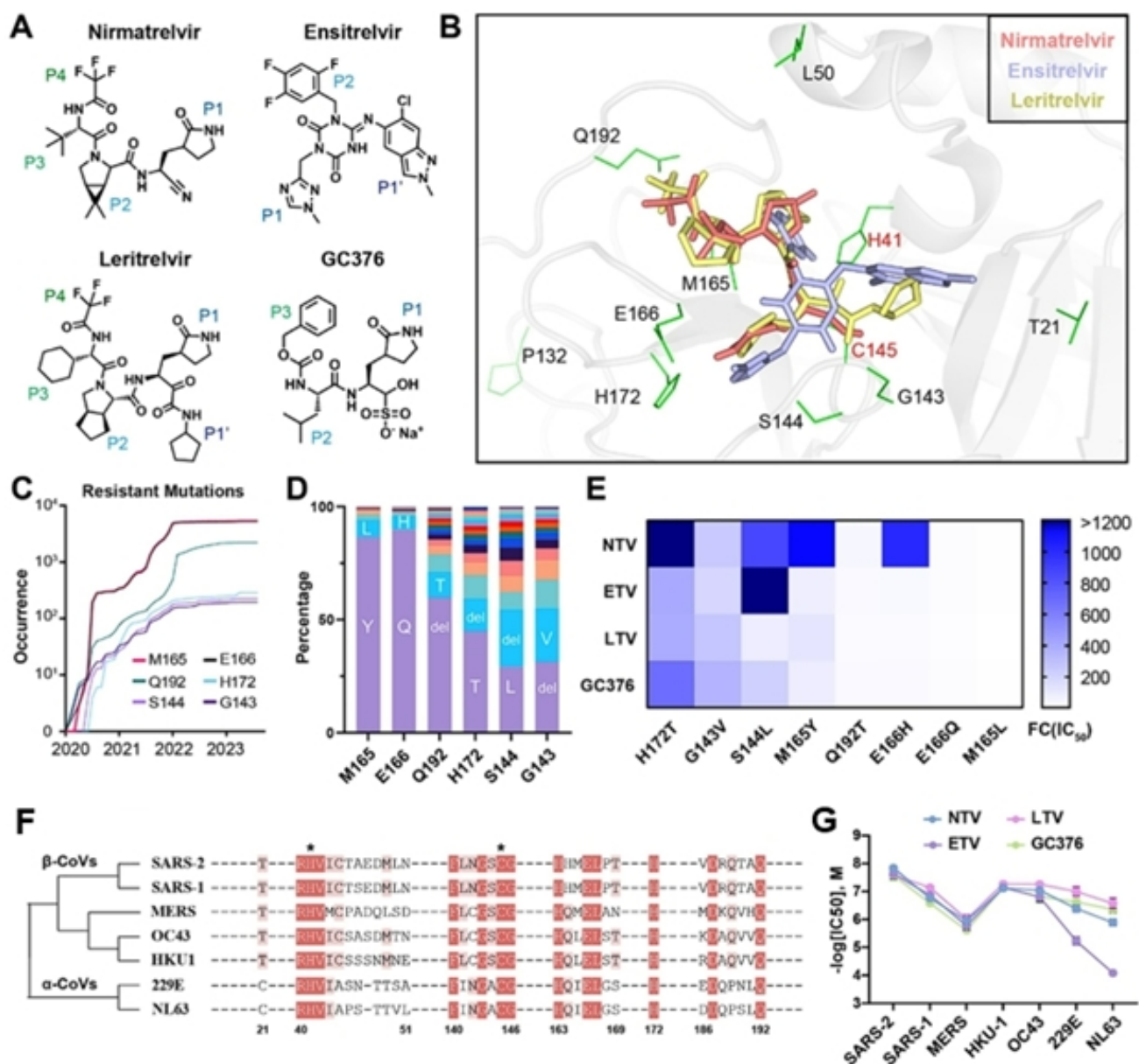


图1. 不同Mpro抑制剂的化学结构和结合模式, Mpro口袋内的突变对药物活性的影响及抑制剂对不同冠状病毒Mpro的活性分析

综上所述，该研究通过分析新冠病毒Mpro口袋内的突变情况，发现LTV对Mpro突变蛋白具有比NTV和ETV更好的抑制活性，并且LTV对不同冠状病毒的Mpro都表现出较好的活性。这提示LTV在临床上可能对耐药的新冠毒株具有更好的药效，并且有望成为一种广谱的冠状病毒药物。未来的研究有必要监测SARS-CoV-2的突变情况，并且进一步探索LTV在体内对突变毒株的药物活性。

QB期刊介绍

Quantitative Biology (QB) 期刊是由清华大学、北京大学、高教出版社联合创办的全英文学术期刊。QB主要刊登生物信息学、计算生物学、系统生物学、理论生物学和合成生物学的最新研究成果和前沿进展，并为生命科学与计算机、数学、物理等交叉研究领域打造一个学术水平高、可

读性强、具有全球影响力的交叉学科期刊品牌。

《前沿》系列英文学术期刊

由教育部主管、高等教育出版社主办的《前沿》（Frontiers）系列英文学术期刊，于2006年正式创刊，以网络版和印刷版向全球发行。系列期刊包括基础科学、生命科学、工程技术和人文社会科学四个主题，是我国覆盖学科最广泛的英文学术期刊群，其中12种被SCI收录，其他也被A&HCI、Ei、MEDLINE或相应学科国际权威检索系统收录，具有一定的国际学术影响力。系列期刊采用在线优先出版方式，保证文章以最快速度发表。

中国学术前沿期刊网

<http://journal.hep.com.cn>



特别声明：本文转载仅仅是出于传播信息的需要，并不意味着代表本网站观点或证实其内容的真实性；如其他媒体、网站或个人从本网站转载使用，须保留本网站注明的“来源”，并自负版权等法律责任；作者如果不希望被转载或者联系转载稿费事宜，请与我们联系。

来源：Quantitative Biology

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](http://www.iikx.com)转发