

科学家发现猴痘病毒关键抑制剂

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/32902.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！

科学家发现猴痘病毒关键抑制剂

。中国科学院上海药物研究所柳红团队与上海科技大学、清华大学、中国科学院武汉病毒研究所、重庆医科

大学等的科研人员合作

，在国际上首次阐明了猴痘病毒核心蛋白酶（

Core^{Pro}

）三维结构，揭示了核心蛋白酶底物识别与催化的分子机制，通过基于结构的药物设计策略发现了具有高效酶抑制活性和广谱抗正痘病毒活性（猴痘病毒和痘苗病毒）的先导化合物，并阐明了其微观作用机制。这一研究证实了正痘病毒的核心蛋白酶是全新的广谱抗病毒药物靶标，为靶向核心蛋白酶开发广谱高效抗正痘病毒药物提供了重要的结构基础和良好的先导化合物。

猴痘病毒属于正痘病毒属，该属还包含天花病毒、痘苗病毒和牛痘病毒3种已知的人畜共患病毒。历史上，人类与天花病毒斗争近千年，曾有数亿人因天花病毒感染死亡。当前，尚无具有明确疗效的抗猴痘病毒药物。因此，发现和确证抗猴痘病毒新靶标，开发结构新颖、低毒高效且具有自主知识产权的抗猴痘病毒药物具有重要意义。

正痘病毒是包膜的双链DNA病毒，复制过程中会编码高度保守的核心蛋白酶，核心蛋白酶通过水解核心蛋白前体驱动感染性成熟颗粒形成，在正痘病毒生命周期中发挥作用。因此，阐明正痘病毒三维结构和底物识别机制，并基于此开展先导化合物的发现研究具有重要意义。

该研究解析了猴痘病毒核心蛋白酶的高分辨率三维结构。核心蛋白酶为二聚体，每个单体可分为N端结构域NTD、催化结构域CD和C端结构域CTD。活性中心位于催化结构域，包含一个特征的催化三联体Cys328-His241-Asp258。研究通过高通量筛选策略发现，泛半胱氨酸蛋白酶抑制剂E64d具有潜在的核心蛋白酶抑制效果和抗猴痘病毒活性，但活性较弱。猴痘病毒核心蛋白酶与E64d的复合物结构解析发现，其与活性中心附近一个非催化Cys237残基发生共价结合，未能完全占据底物结合口袋。

为开发更强效的猴痘病毒核心蛋白酶抑制剂，该研究开展了猴痘病毒核心蛋白酶底物识别和催化机制的工作。基于核心蛋白酶天然底物P25K序列，研究利用醛基替换切割断裂的酰胺键设计了底物类似物I-G18，以期与催化中心Cys328共价结合，模拟催化中间体的结构特征。研究通过冷冻电镜技术，解析了CorePro-I-G18复合物结构。与apo结构相比，在底物的诱导下，核心蛋白酶活性中心发生一系列构象变化，暴露出催化活性中心，完成底物水解。S1和S2口袋形成特征性的狭长空腔，仅可容纳Gly和Ala等侧链尺寸较小的氨基酸残基，解释了正痘病毒核心蛋白酶Ala-Gly序列识别专一性。

以核心蛋白酶的底物识别机制为基础，该研究利用基于结构的药物设计策略设计合成了拟肽类抑制剂A1-A6，引入P1-P5片段分别占据核心蛋白酶S1-S5底物结合口袋，同时在P1位置连接亲电弹头warhead与催化中心Cys328残基共价结合。活性测试发现，A2-A6具有高效的猴痘病毒核心蛋白酶抑制活性，其中化合物A3活性最优， IC_{50} 达到44.9 nM，较底物衍生的九肽醛I-G18提高7倍。进一步，为阐明酶抑制活性的差异，研究解析了A1、A3和A4与核心蛋白酶的复合物结构。结果显示，3个化合物均可与催化中心的Cys328残基共价结合，并能够较好地占据底物结合口袋，其中A3的P4片段F原子能够与Asp194残基形成额外氢键相互作用，揭示了A3酶抑制活性更优的原因。抗病毒活性测试发现，化合物A3-A6具备较强的抗猴痘病毒活性和抗痘苗病毒活性，具有广谱性；同时表现出良好的安全性， CC_{50} 均大于200 μ M。相较于九肽醛I-G18，拟肽类化合物的抗病毒活性提升。研究表明，A3-A6是良好的先导化合物，有望通过进一步成药性结构优化开发出广谱抗正痘病毒药物。

4月22日，相关研究成果以加速预览形

式发表在《自然》（Nature

）上。研究工作得到教育部学科突破先导项目、国家自然科学基金、中国科学院战略性先导科技专项及上海市相关项目等的支持。

[论文链接](#)

核心蛋白酶抑制剂的设计发现与作用模式研究

研究团队单位：上海药物研究所

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](https://www.iikx.com)转发