

靶向特定蛋白互作界面抑制乙肝病毒的研究获进展

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/39462.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！

靶向特定蛋白互作界面抑制乙肝病毒的研究获进展

。乙型肝炎病毒（HBV）慢性感染是公共卫生领域的重要挑战。现有治疗手段仅能抑制病毒复制，难以实现彻底清除，患者常需终身服药且存在耐药风险。

近日，中国科学院上海药物研究所等团队，揭示靶向HBx-Smc6互作界面抑制乙型肝炎病毒的结构与功能机制，为慢性乙肝治疗提供新方向。

研究利用杆状病毒昆虫细胞表达体系，成功表达并纯化含HBx、CRL4及人源Smc5/6复合物的十亚基组装复合物，通过冷冻电镜单颗粒分析技术解析其三维结构。研究发现，该复合物在锌离子稳定下折叠形成Y形构象，其“下臂”与DDB1蛋白结合，而“上臂”则通过由螺旋—转角—螺旋（HTH）基序主导的组合型HTH疏水口袋，识别Smc6蛋白表面的“亮氨酸钥匙”。破坏该互作界面可阻断HBx介导的Smc6泛素化降解，抑制HBV转录与复制。这一“钥匙—锁”结构，构成了HBx识别并启动Smc5/6降解的分子基础。

研究同时发现，Smc5/6复合物参与基因组稳定性维持及DNA损伤修复。哺乳动物感染嗜肝病毒后，其X蛋白介导的Smc5/6降解可导致基因组稳定性受损。此外，HBV慢性感染中，病毒基因组整合至宿主基因组的比例近乎100%。其表达的HBx截短突变体中，带有组成型HTH口袋的突变体可维持对Smc5/6的降解能力。序列比对显示，构成HBx组合型HTH疏水口袋的氨基酸残基在所有HBV基因型乃至数千年前的古代HBV株中均一致。嗜肝病毒进化分析表明，X基因出现于哺乳动物肝炎病毒中，且该疏水口袋高度保守；从宿主角度看，Smc6的“亮氨酸钥匙”在鸟类中已出现，并在哺乳动物中完全保守，提示二者存在共进化关系。这与仅在受感染哺乳动物中出现原发性肝细胞癌的表型一致，表明X介导的Smc5/6降解可能对肝细胞癌发生具有重要影响。因此，阻断HBx-Smc6相互作用，有望成为抑制病毒复制并延缓肝炎向肝细胞癌转化的潜在新靶点。

团队基于这一高度保守且关键的相互作用界面，初步评估其药物靶点潜力，并通过高通量虚拟筛选，筛选出小分子化合物Tranilast。该化合物可竞争性结合至HBx的组合型HTH疏水口袋，有效阻断HBx与Smc6的相互作用，从而抑制Smc6的泛素化降解。体外及细胞水平实验显示其剂量依赖性的抑制效应，为靶向该互作界面的药物研发提供了概念验证。

相关研究成果在线发表在《细胞研究》（*Cell Research*

）上。研究工作得到国家重点研发计划和中国科学院战略性先导科技专项（B类）等的支持。

[论文链接](#)

HBx-CRL4-Smc5/6十亚基复合物的结构解析及HBx的高分辨率三维结构

靶向HBx组成型HTH口袋的药物概念性验证

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/>

本文版权归作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](http://iikx.com)转发