研究发现小分子对副黏病毒聚合酶跨属抑制机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/39830.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！

研究发现小分子对副黏病毒聚合酶跨属抑制机制
。副黏病毒目包含多种重要人类及动物病原体，如麻疹病毒、小反刍兽疫病毒以及尼帕病毒等。其中，尼帕病毒具有较高致死率和跨种传播能力。然而，目前针对尼帕病毒感染尚缺乏特异性抗病毒药物，因此围绕病毒复制酶开展靶向药物研发，具有重要科学价值与现实意义。

近日，中国科学院广州生物医药与健康研究院联合武汉病毒研究所等科研团队，系统解析了小分子抑制剂ERDRP-0519在麻疹病毒属和亨尼帕病毒属病毒聚合酶中的作用机制。该研究整合冷冻电镜结构解析、生化细胞实验和病毒学验证，揭示了跨病毒抑制差异的分子基础，并成功开发出针对尼帕病毒活性新一代候选分子。

研究发现，最初针对麻疹病毒开发的小分子抑制剂ERDRP-0519，除对麻疹病毒和小反刍兽疫病毒等麻疹病毒属成员具有较强抑制作用外，还可对亨尼帕病毒属的尼帕病毒产生交叉抑制活性。

结构与机制研究表明，麻疹病毒、小反刍兽疫病毒及尼帕病毒的RNA依赖的RNA聚合酶，其手掌结构域内存在一个较为保守的结合口袋，而ERDRP-0519能够与该口袋相结合。ERDRP-0519通过占据聚合酶活性中心的关键位置，阻碍RNA模板和核苷酸结合，从而抑制病毒RNA的合成。

研究还发现，与结合麻疹病毒属聚合酶相比，ERDRP-0519在与尼帕病毒聚合酶结合时，需要诱导其结合口袋发生更为明显的构象变化。这可能带来更高的能量损耗，从而降低结合亲和力，这在一定程度上解释了该药物对尼帕病毒的抑制作用为何相对较弱。

在上述机制基础上，研究团队进一步对ERDRP-0519进行定向优化，获得了两种衍生物GL22和G671。两种新化合物通过引入延伸基团，介导跨结构域相互作用，增强了与尼帕病毒聚合酶的结合，同时增加了对RNA模板及核苷酸结合的空间位阻，从而提升了对尼帕病毒聚合酶的抑制活性。

该研究阐明了ERDRP-0519跨属抑制副黏病毒聚合酶的分子基础，揭示了相对保守的聚合酶药物结合口袋在不同病毒中的精细结构差异及其对抑制效果的影响，并提出了针对该口袋跨病毒差异精准优化的药物设计策略。研究成果为开发针对尼帕病毒等高致病性病毒的聚合酶抑制剂提供了新的候选化合物和设计思路，也为广谱抗副黏病毒药物研发奠定了基础。

相关研究成果发表在《细胞》（*Cell* ）上。

论文链接

ERDRP-0519对麻疹病毒属聚合酶的结合亲和力高于尼帕病毒聚合酶

研究团队单位：广州生物医药与健康研究院

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