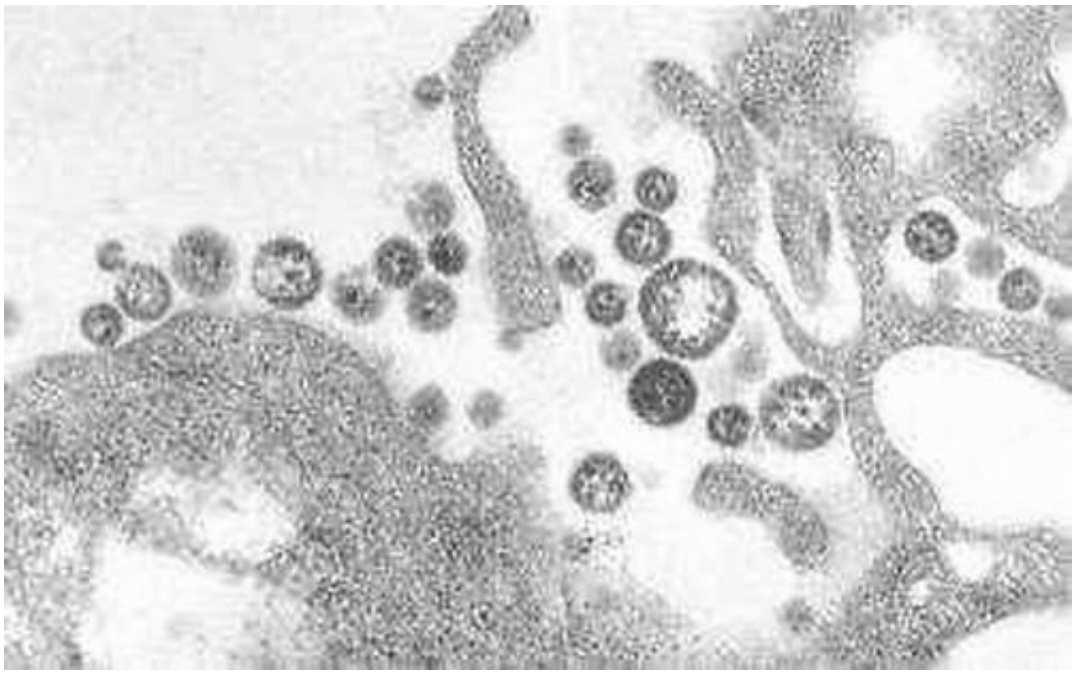
拉沙病毒入侵抑制剂被成功筛选

作者：张思玮 来源：中国科学报

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/4046.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！



拉沙病毒入侵抑制剂被成功筛选。拉沙病毒(LASV)属沙粒病毒科、哺乳类沙粒病毒属，能引发烈性传染病拉沙热，致死率极高，并且目前尚无特效药物和疫苗。它已经被美国疾控中心归类为A类生物恐怖病原。

近日，中国科学院武汉病毒研究所/病毒学国家重点实验室肖庚富研究组与南开大学药学院、天津国际生物医药联合研究院的联合科研团队成功筛选出能够阻断拉沙病毒入侵的抑制剂，具有广谱的抗病毒活性。相关研究成果已在线发表于国际期刊《蛋白质与细胞》。

LASV的天然宿主是啮齿类多乳鼠，人主要通过接触含有病毒的动物排泄物或气溶胶感染，人与人之间也会发生相互传播。LASV主要在西非地区流行，潜伏期为6天到21天，主要症状为发烧、头痛、喉咙痛、腹泻、咳嗽等，每年有30万~50万人感染，在住院患者中的致死率最高可达70%，幸存者往往也会伴有耳聋等严重后遗症。

就在前不久，几内亚共和国卫生安全局称，该国中部和南部发现82例拉沙热疑似病例，另有1例确诊死亡病例。

遗憾的是，目前临床上对于感染LASV患者的治疗手段，仅限于在感染早期使用广谱抗病毒药物利巴韦林。

据研究人员介绍，通常病毒入侵是病毒生命周期的第一步，是抗病毒药物设计的重要靶点之一。LASV病毒囊膜糖蛋白GPC由滞留信号肽(SSP)、GP1(参与受体识别)、GP2(参与膜融合)组成，由SSP和GP2构成的SSP-GP2互作界面是进入抑制剂的主要靶点。

为此，研究人员构建了以水泡性口炎病毒(VSV)为骨架、囊膜蛋白为LASV GPC的假型病毒(LASVpv)和重组病毒(LASVrv)，LASVpv和LASVrv由于囊膜蛋白与LASV相同，因此可以在生物安全二级的条件下模拟LASV的入侵过程。由于其携带报告基因，可用于高通量筛选实验。

随后，研究人员通过对已报道的由SIGA公司筛选的LASV特异性进入型抑制剂ST-161进行构效关系优化，得到72种衍生物。并通过在不同细胞上进行假型病毒和重组病毒抗病毒实验，他们鉴定出4种效果最优的拉沙病毒进入抑制剂：化合物21、29、57、72。其中，化合物57对沙粒病毒科其他四级病原也有显著的抑制效果，有望成为沙粒病毒的广谱性抑制剂。

最终，实验证明4种化合物可以显著抑制LASV的进入，相比于ST-161，显著提高了抗病毒效果，并具有广谱的抗病毒活性。其作用机制是通过作用于SSP与GP2的相互作用界面，稳定GPC融合前的构象，抑制膜融合而达到抗病毒的效果。

业内人士表示，上述研究成果不仅为沙粒病毒的暴发流行提供了候选应急药物储备，还能为抗沙粒病毒的药物研发提供了理论依据与优化策略。

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