我国科学家破译高致死蜱传病毒“作案密码”

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/42214.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！

我国科学家破译高致死蜱传病毒“作案密码”。近日，山东大学药学院联合多家科研单位在《自然》发表论文，首次完整解析克里米亚-刚果出血热病毒（CCHFV）聚合酶内部原子尺度的精细样貌，系统揭示病毒复制调控规律，同时阐明药物WXSH0208、核苷类化合物2'-脱氧-2'-氟胞苷（2FC）抑制剂作用机制，为靶向克里米亚-
刚果出血热病毒聚合酶的新型抗病毒药物研发提供了关键结构基础。

克里米亚-刚果出血热病毒是蜱传高致病性布尼亚病毒，致死率高达40%，被世界卫生组织列为优先防控病原体，目前无上市疫苗与特效药。L蛋白是其复制核心靶点，但该蛋白分子量巨大、构象高度复杂，长期以来，科研人员仅确认该病毒聚合酶的功能，却无法看清它内部原子尺度的精细样貌，难以揭示它的工作机理，也制约了抗病毒药物的研发。

科研团队利用冷冻电镜，拍下了这款病毒聚合酶在工作不同阶段的精细结构，完整地看清它识别RNA、合成遗传物质全过程的形态变化。团队找到调控酶活性的锌结合位点，阐明病毒RNA合成机制，解析抢帽内切酶功能。锁定两处药物作用靶点，为改良抗病毒药物提供结构参考。

基于完整的聚合酶结构，团队系统开展了抑制剂筛选与作用机制研究。通过前期抗流感领域的工作积累，发现抗流感候选药物WXSH0208具备良好的抗克里米亚-刚果出血热病毒活性与安全性，其占据酶的关键位点，抢走上宿主RNA的结合位置，阻断病毒抢帽，从而抑制病毒转录。此外，团队还发现核苷类化合物2'-脱氧-2'-氟胞苷展现出强效抗克里米亚-刚果出血热病毒活性。研究首次明确其会混入病毒RNA链，靠氟原子阻断后续片段拼接，终止RNA合成，抑制病毒复制。

该研究解析了克里米亚-刚果出血热病毒聚合酶复制机制与两类抑制剂作用模式，破解靶点结构、强效先导化合物双重科研难题，打通靶点结构到候选分子转化通路，建立可推广的布尼亚病毒结构生物学-药物化学交叉研究范式，为抗病毒新药研发提供参考路径。

本研究得到中药功效成分发掘与利用全国重点实验室及基金委创新群体项目的支持。（来源：中国科学报 廖洋 王冰 宋俊谕）

论文信息：https://doi.org/10.1038/s41586-026-10701-6

作者：展鹏等 来源：《自然》

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