

作者: 张若婷 来源: 澎湃新闻 发布时间: 2020/3/22 9:04:57

选择字号: [小](#) [中](#) [大](#)

《科学》：中德解析新冠主要蛋白酶晶体结构，有助抑制剂研发

自新型冠状病毒引起的疫情暴发以来，科学家们一直在努力寻找有效的病毒抑制剂。当地时间3月20日，顶级学术期刊《科学》在线发表了一篇题为“Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved α -ketoamide inhibitors”的研究报告，科学家们用X射线以1.75埃分辨率解析了新冠病毒Mpro的晶体结构。新冠病毒中的主要蛋白酶（Mpro，又称为3CLpro）是一个重要的潜在药物靶标，对抑制病毒的复制至关重要。

此外，该研究探讨了一种 α -酮酰胺抑制剂的作用。通过优化结构，研究人员将先导化合物开发成为SARS-CoV-2 Mpro的有效抑制剂。优化抑制剂的药代动力学特征显示出明显的肺向性，并且适用于通过吸入途径给药。

由于尚无具有类似裂解特异性的人蛋白酶，该抑制剂不太可能具有毒性。在新冠病毒仍在全球肆虐的当下，该研究有利于推动相关抑制剂的设计，促进治疗方法的形成。

该文章的作者主要由德国科研团队组成，包括德国吕贝克大学、德国汉诺威医学院、柏林大学附属夏里特医院、马尔堡大学、赫尔姆霍兹感染研究中心、中国长春吉大天元化学技术股份有限公司等，通讯作者为德国吕贝克大学生物化学研究所Rolf Hilgenfeld。

结构生物学家Rolf Hilgenfeld团队自2002-2003年严重急性呼吸系统综合征（SARS）暴发以来，就一直在尝试开发治疗冠状病毒的方法。当前，Hilgenfeld希望对新型冠状病毒感染的动物进行两种抑制剂化合物的测试，以期尽快开发出针对未来冠状病毒暴发的治疗方法。

新冠病毒是一种单链RNA正链包膜乙型冠状病毒。与引起SARS（严重急性呼吸系统综合症）和MERS（中东呼吸系统综合症）的另两种冠状病毒类似，它的基因组编码为非结构蛋白、结构蛋白和辅助蛋白。

非结构蛋白包括3-胰凝乳蛋白酶样蛋白酶（3-chymotrypsin-like protease, 3CLpro）、木瓜蛋白酶样蛋白酶（papain-like protease）、解旋酶（helicase）、和RNA依赖性RNA聚合酶（RNA-dependent RNA polymerase, RdRp）。结构蛋白则包括刺突糖蛋白（spike glycoprotein）。

冠状病毒中最具特征的靶标之一是上述的3-胰凝乳蛋白酶样蛋白酶，即主要蛋白酶（Mpro，也称为3CLpro）。与木瓜蛋白酶一样，这种酶在大型多蛋白1ab上的不少于11个切割位点上运行，对于加工从病毒RNA翻译的多蛋白是必不可少的，因此，抑制这种酶的活性将阻止病毒复制。

此前，研究人员已经设计并合成了拟肽 α -酮酰胺，作为 β 冠状病毒和 α 冠状病毒的主要蛋白酶以及肠病毒的3CLpro的广谱抑制剂。

上述抑制剂化合物对MERS-CoV中东呼吸系统综合征冠状病毒、SARS-CoV（严重急性呼吸系统综合征冠状病毒）和肠道病毒均具有抗病毒作用，但其活性似乎在很大程度上取决于实验中使用的细胞类型。

为了优化它以延长化合物在血浆中的半衰期，研究人员将P3-P2酰胺键隐藏在吡啶酮环中，修饰了现有的化合物11r，以期这能够阻止细胞蛋白酶接近该键并使其裂解。

此外，为增加化合物在血浆中的溶解度并减少其与血浆蛋白的结合阻力，研究人员用疏水性稍差的Boc基团代替了疏水的肉桂酰基部分，得到13a这种化合物。

为了检查13a中引入的吡啶酮环是否与靶标的三维结构兼容，研究人员确定了SARS-CoV-2主要蛋白酶的晶体结构（分辨率为1.75Å）。

研究人员发现，新冠病毒主要蛋白酶的三维结构与SARS-CoV主要蛋白酶的三维结构高度相似，序列同一性达96%。

其中，胰凝乳蛋白酶和小核糖核酸病毒3C蛋白酶样结构域I和II形成六链反平行 β 桶，在它们之间带有底物结合位点。结构域III是五个螺旋的球形簇，主要通过2个前体间盐桥相互作用参与调节Mpro的二聚化。

SARS-CoV-2的Mpro形成的紧密二聚体具有一个接触界面，主要位于分子A的结构域II与分子B的NH2末端残之间。

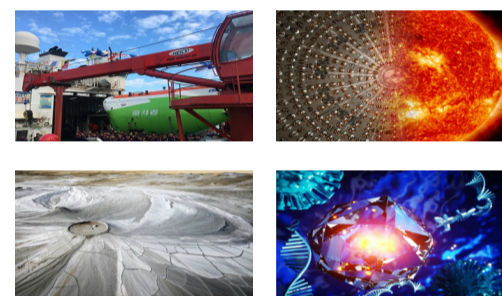


相关新闻

相关论文

- 1 世卫组织：中国以外新冠确诊病例184657例
- 2 新冠肺炎新增41例累计确诊81008例
- 3 新冠患者咽拭子转阴后，粪便阳性可持续近5周
- 4 新冠病毒气溶胶研究获进展
- 5 新冠肺炎新增确诊39例，全为境外输入病例
- 6 中国新冠肺炎疫情防控经验国际分享交流会召开
- 7 广东新冠肺炎mRNA疫苗进入动物攻毒保护试验
- 8 世卫：中国首次无新增病例是一个惊人的成就

图片新闻


[>>更多](#)

一周新闻排行

一周新闻评论排行

- 1 高校科研优秀成果奖评审委员会会议专家名单公布
- 2 [大连化物所与贵州茅台集团签署战略合作协议](#)
- 3 鼓励男导师指导女学生？数百学者强烈要求撤稿
- 4 两部委发布重大科研基础设施和仪器考核结果
- 5 基金委通知收回2017年结题项目结余资金
- 6 新冠“零号”病人或不只一位 病毒或有多个来源
- 7 “绑”住教师的“国际化”指标能松开吗
- 8 超越影响因子之《光》
- 9 诺贝尔奖获得者2020世界大会将在京召开
- 10 达尔文手稿遗失 剑桥大学呼吁公众帮助寻找

[更多>>](#)

编辑部推荐博文

- 见证生命的神奇！揭示线粒体中蛋白质质控途径
- 跨界是杰出学者的标志之一
- 猫与人类传染病：猫在历史上的功过
- 我的人生引路人—恩师胡传孝教授千古！
- 猫的空中转体与动量矩守恒
- 法国博物馆的现在和未来

[更多>>](#)

研究人员使用蛋白酶的晶体结构来对接 α -酮酰胺抑制剂13a。他们发现，与11r相比，13a在小鼠中的血浆半衰期增加了约3倍（从0.3小时到1.0小时），体外动力学血浆溶解度提高了约19倍，同时热动力学溶解度提高了约13倍。但是，与11r相比，结构的调整导致其对SARS-CoV-2主要蛋白酶和肠病毒3C蛋白酶的抑制活性有所减少。

事实上，包括新冠病毒在内的 β 冠状病毒M_{pro}的S2口袋具有显著的可塑性，使其能够“狡猾”地适应较小抑制剂的形状。因此为了增强针对进化枝b的 β 冠状病毒的抗病毒活性，研究人员牺牲了抑制剂广谱活性的目标，用较小的环丙基取代了13a的P2环己基部分，得到化合物13b。

研究人员使用20 mg / kg的剂量对小鼠进行皮下途径的药代动力学研究发现，化合物13a在小鼠血浆中的平均停留时间为约1.6小时，停留时间最多为约4小时，通过尿液排出的时间最多为24小时。血管外给药后药物在血浆中的最高浓度值（峰浓度，C_{max}）为334.5ng/mL。

尽管13a从血浆中消失的速度非常快，但24小时后它在肺中的浓度为135ng/g，在小鼠支气管肺泡灌洗液（BALF）中的浓度为52.7ng/mL，这表明它已经被组织吸收。

接下来，研究人员对13b的有效性进行了测试，他们发现，13b与人血浆蛋白的结合度达到90%。

同样对小鼠进行皮下注射时，研究人员用了更少的剂量（3 mg/kg），发现13b的C_{max}为126.2 ng / mL，这大约是13a的峰浓度值的37%，但所用的化合物剂量大约降低了7倍。

同时，13b在血浆中的平均停留时间延长至2.7小时，半衰期约为1.8小时。与13a相比，13b在血浆中的清除速度较慢。

研究人员发现，4小时后，13b在小鼠肺组织中浓度仍达到约13ng/g。由于新冠病毒疾病对肺部有较大影响，13a和13b体现出的这种肺向性是有益的。

除皮下给药外，研究人员还使用吸入装置以3mg/kg对小鼠进行了雾化13b给药。24小时后，小鼠肺组织中存在13b的浓度为33ng/g。

小鼠对于抑制剂的吸入耐受良好，未显示任何不良反应，研究者们认为这表明将该化合物直接施用于肺部是可能的。

作者们最后写道，鉴于这些有利的药代动力学结果，此次研究为含吡啶酮的抗冠状病毒药物研发提供了有用的框架。

相关专题：聚焦新冠肺炎疫情

特别声明：本文转载仅仅是出于传播信息的需要，并不意味着代表本网站观点或证实其内容的真实性；如其他媒体、网站或个人从本网站转载使用，须保留本网站注明的“来源”，并自负版权等法律责任；作者如果不希望被转载或者联系转载稿费事宜，请与我们联系。



打印 发E-mail给:

GO

查看所有评论