

以聚合酶为靶标的抗病毒药物研究进展

张莹,侯凌欣,鞠翰,刘新泳*,展鹏*

(山东大学药学院 药物化学研究所 化学生物学教育部重点实验室,山东 济南 250012)

摘 要:病毒聚合酶是一类十分重要的合成病毒自身遗传物质的蛋白质,因其相对保守而成为抗病毒药物研发的重要靶点。不同病毒聚合酶的结构和功能有着许多相似之处,因此针对某一种病毒聚合酶设计的抑制剂往往对其他病毒也有较好的抑制作用。本文作者精选了近年以聚合酶为靶点的抗病毒药物的经典案例,介绍了不同病毒聚合酶的结构和功能,并从药物化学的角度综述了多种病毒聚合酶抑制剂的的研究进展。

关键词:抗病毒药物;聚合酶;抑制剂;药物设计

中图分类号:R914

文献标志码:A

病毒聚合酶是病毒催化合成自身遗传物质的一类酶的统称,虽然不同病毒的聚合酶有着迥异的氨基酸序列,但其蛋白的整体结构和功能基序在各类病毒中相对较保守^[1-2]。根据病毒核酸类型和复制方式的不同,病毒聚合酶可以相应的分为 DNA 依赖的 DNA 聚合酶、RNA 依赖的 DNA 聚合酶和 RNA 依赖的 RNA 聚合酶^[3]。其中, RNA/DNA 依赖的 DNA 聚合酶主要存在于逆转录病毒中,负责按照模板进行 DNA 链的合成;而 RNA 依赖的 RNA 聚合酶是病毒催化 RNA 生物合成中最主要的 RNA 合成酶,以三磷酸核糖核苷(NTP)为底物,在 RNA 模板和 2 个 Mn^{2+} 或 Mg^{2+} 等二价金属离子存在的条件下,进行 RNA 链的催化合成。其中,这一“双金属离子催化”是 RNA 聚合酶所共有的反应机理^[3]。

靶向病毒聚合酶的抑制剂一般分为核苷类抑制剂、非核苷类抑制剂、蛋白-蛋白相互作用抑制剂和共价抑制剂。核苷类抑制剂的作用机理就是模仿机体内的核苷分子,通过与天然的核苷底物竞争进而掺入到新生成的病毒 DNA 或 RNA 链中,导致立即或延迟的链终止作用;而非核苷类抑制剂是非竞争的抑制剂,其通过与聚合酶的变构位点相结合,抑制聚合酶发挥活性所需的构象变

化进而抑制聚合酶的复制;蛋白-蛋白相互作用抑制剂则通过阻碍聚合酶与其他非结构蛋白的正常结合,抑制其发挥酶功能,进而抑制病毒基因组的正常复制;而共价抑制剂则能够与目标蛋白的特定残基形成强有力的共价键,导致目标蛋白丧失正常功能^[4]。

本文作者综述了流感病毒(IFV)、新型冠状病毒(SARS-CoV-2)、人类免疫缺陷病毒(HIV)、乙型肝炎病毒(HBV)、丙型肝炎病毒(HCV)以及其他几种病毒聚合酶的结构功能,并整理了针对上述病毒聚合酶的抑制剂的研究进展,以期对未来抗病毒药物研究提供参考。

1 流感病毒

流感病毒是正粘病毒科的包膜单链负译 RNA 病毒,可造成季节性流感,会引发 38℃ 以上的高烧、头痛、关节痛、肌肉酸痛等症状。根据基质蛋白 1(M1)和核蛋白(NP)的特异性抗原,流感病毒可分为甲型、乙型、丙型和丁型四种。甲型、乙型和丙型流感病毒都可以感染人类。其中,甲型流感病毒具有很强的传染性,是引起季节性或大流行性流感的主要病毒^[5]。因此,甲型流感病毒是药物发现和机制研究的焦点。

收稿日期:2021-06-08

基金项目:国家自然科学基金项目(81773574);山东省杰出青年基金项目(ZR2020JQ31);山东省重大科技创新工程项目(2019JZZY021011)

作者简介:张莹(1998-),女(汉族),山东潍坊人,硕士研究生,Tel:15563572927,E-mail:zhangying2927@163.com;
*通信作者:刘新泳(1963-),男(汉族),山东青岛人,博士,教授,博士生导师,E-mail:xinyongl@sdu.edu.cn;展鹏(1982-),男(汉族),山东济南人,博士,教授,博士生导师,主要从事抗病毒创新药物研究,Tel:(0531)88380270,E-mail:zhanpeng1982@sdu.edu.cn。

1.1 流感病毒聚合酶的结构和功能

流感病毒的聚合酶是 RNA 依赖的 RNA 聚合酶(RNA-dependent RNA polymerase, RdRp, 图1), 为约 250 kDa 的异源三聚体化合物, 参与流感病毒的复制和转录。流感病毒的 RdRp 由三个异源亚基组成: 核酸内切酶 (polymerase acidic, PA)、碱性聚合酶 1 (polymerase basic 1, PB1) 和碱性聚合酶 2 (polymerase basic 2, PB2)。RdRp 与核蛋白(NP)一起形成病毒核糖核蛋白复合体(vRNP)的支架, 起到承载病毒遗传物质的作用^[6-7]。流感病毒的 RdRp 呈“U”形结构, 状如半握的右手。其中, PB1 亚基是 RdRp 的关键亚基, 具有手掌、拇指和手指的亚结构以及合成病毒 RNA 的起始环。它的 N 末端与 PA 亚基的 C 末端结合组成聚合酶的拇指结构, C 末端与 PB2 亚基的 N 末端结合组成聚合酶的手指结构^[8]。

大多数病毒的 RdRp 会在宿主的细胞质内进行复制, 而流感病毒遗传物质的转录和复制需要夺取宿主细胞的 5'帽引物, 因此在宿主细胞的细胞核中进行。RdRp 通过 NP 的核定位信号(NLS)转运到宿主细胞核中, 研究表明流感病毒 RdRp 的三个亚基可以单独进入细胞核。在宿主细胞核内, 组装好的 RdRp 启动流感病毒遗传物质的复制过程。由于流感病毒不能自己产生 5'帽引物, 所以它要夺取宿主细胞 RNA 的 5'帽结构。首先, PB2 亚基启动“帽捕获”机制, 将宿主的 5'帽结构固定在 PB2 的帽结合域中, 并将引物引导至 PA 核酸内切酶位点上, 进行切割。然后, PB2 亚基将切割下来的引物片段旋转 60°, 使其进入 PB1 亚基的活性位点开始病毒的复制。复制完成后, 产物从单独的通道输出, 完成病毒 mRNA 的合成^[9-10]。

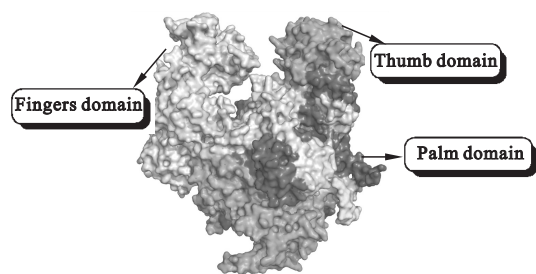


Figure 1 The structure diagram of influenza A virus RdRp (PDB code: 4WSB). The graphic was displayed by PyMOL software

1.2 流感病毒聚合酶抑制剂的研究进展

甲、乙、丙型流感病毒的 RdRp 结构相似且相对保守, 而丁型流感病毒尚未在人类中观察到, 因此聚合酶已成为抗流感药物极具吸引力的靶标^[11]。目前聚合酶抑制剂的作用位点主要有以下几类: PA 核酸内切酶活性位点、PB2 帽结合域、PB1 的 RNA 结合域以及亚基间蛋白-蛋白的相互作用^[7]。

1.2.1 PA 抑制剂

PA 活性位点的核心区域包括 1 个或 2 个二价金属离子 (Mn^{2+} 或 Mg^{2+}) 和周围的几个氨基酸残基 (His41、Ile120、Asp108、Glu80 和 Glu119 等), 这个口袋在甲型和乙型流感病毒中是保守的。此外, 这个活性位点周围被几个疏水口袋包围, 可以根据这几个疏水口袋的特征进行药物分子结构设计^[12]。因此, 现有的 PA 抑制剂的结构大都由可以与金属离子产生螯合作用的金属结合基和疏水基 (作用于疏水性口袋) 两部分组成。

目前, 由盐野义公司和罗氏共同研发的 PA 抑制剂巴洛沙韦 (baloxavir marboxil, **1**, 图2) 已经于 2018 年先后在日本和美国上市, 用于治疗 12 岁以上的甲型和乙型流感, 商品名为 Xofluza^[13]。巴洛沙韦是一种前药, 进入人体后转化成其活性羧酸形式 (baloxavir acid, **2**, 图2)。最初的巴洛沙韦由化合物 **3** (图2) 的结构优化而来, 盐野义公司对 **3** 的各部分构效关系进行了详细研究, 最终发现 S 构型取代的二氢二苯并噻庚环可以很好地插入金属活性位点附近的疏水腔, 极大地提高了活性, 最终发现了巴洛沙韦^[14]。该药物的构象呈“蝴蝶”型, 含氮杂环的一侧与 PA 的 Mn^{2+} 配位, 抑制内切酶的活性, 二氢二苯并噻庚环则与 PA 活性位点的相邻口袋通过疏水作用相互结合^[15]。

除巴洛沙韦之外, 目前还报道了多类结构新颖的 PA 抑制剂, 根据化学结构大体可分为二酮酸衍生物、氟酰亚胺衍生物、羟基杂环类化合物 [3-羟基喹啉-2(1H)-酮、5-羟基嘧啶-4(3H)-酮、3-羟基吡啶-2(1H)-酮]、邻苯二酚衍生物、2,3-二羟基苯甲酸及其生物同位异构体等五大类 (图3-A)^[16]。其中化合物 **4** (ANA-0, 图3-B) 已经进入临床前研究, 它可以抑制多种亚型的甲型流感病毒的复制, 包括 H1N1、H3N2、H5N1、H7N7、H7N9 和 H9N2。且在体外实验中, 化合物 **4** 与扎那米韦显示出了良好的协同作用, 在小鼠体内实验中也具有显著的抗病毒作用^[17]。

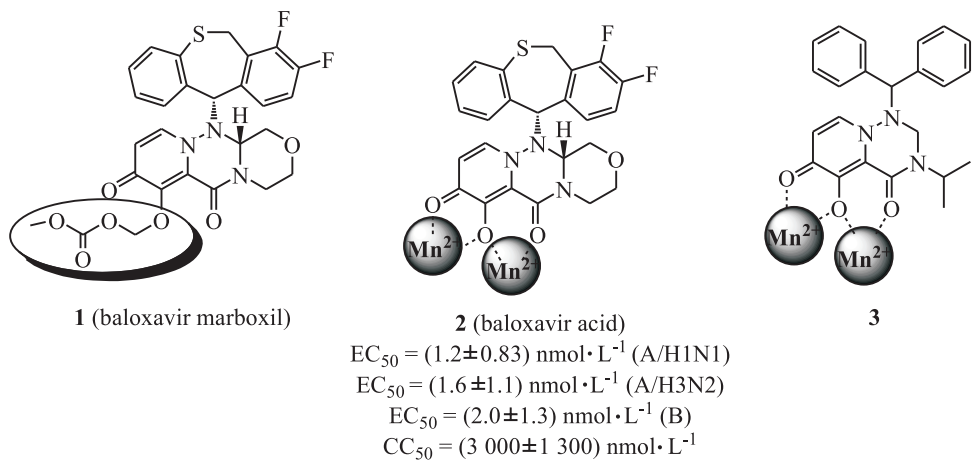


Figure 2 The structure and optimization process of baloxavir marboxil

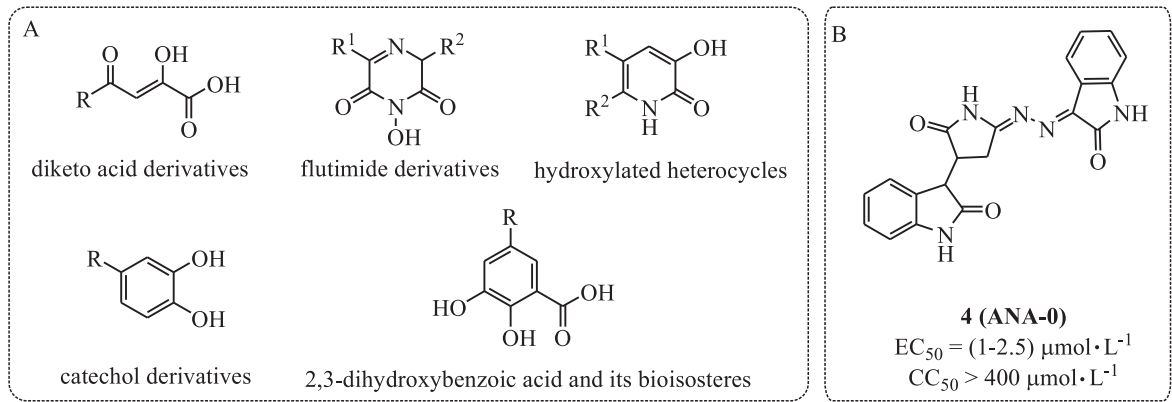


Figure 3 (A) Structural classification of PA inhibitors; (B) Chemical structure and antiviral activity of compound 4

1. 2. 2 PB2 抑制剂

匹莫地韦 (pimodivir, **5**, 图 4-A), 也被称为 VX-787 或 JNJ63623827, 是 PB2 帽结合域抑制剂的典型代表。Michael 等^[18] 利用基于细胞保护的抗病毒表型筛选发现了一系列在 $10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 浓度下有显著活性的 3-嘧啶类氮杂环酮类化合物, 在对 PB2 帽结合域的结构进行系统的优化后, 得到匹莫地韦, 该化合物对多种甲型流感病毒显示出强大的抑制作用, 包括对 M2 离子通道抑制剂

和神经氨酸酶抑制剂耐药的毒株。匹莫地韦与 PB2 结合的分子晶体结构显示, 其氮杂环与 PB2 帽结合域活性口袋中的残基 Lys76 和 Glu61 具有氢键作用, 且与 Phe23、His57 和 Phe104 的侧链存在 $\pi-\pi$ 堆积作用(图 4-B)。基于 III 期临床研究数据, 匹莫地韦并没有表现出比现有护理标准更好的疗效, 因此 Janssen 公司决定停止其作为抗甲型流感病毒药物的临床开发^[19]。

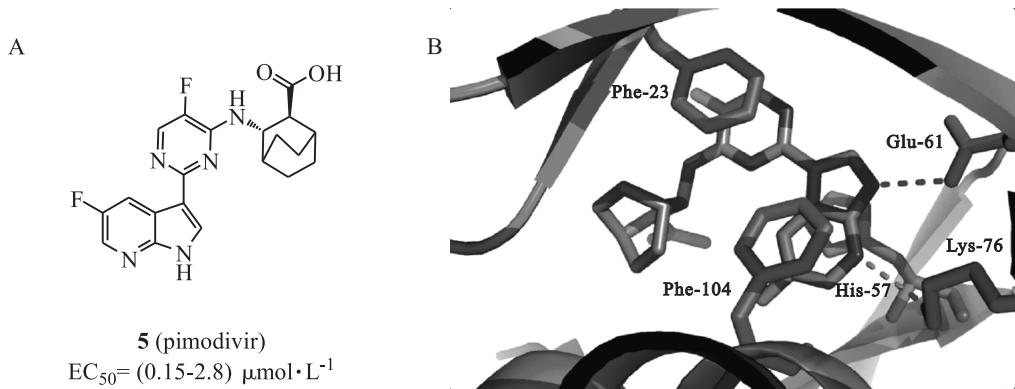
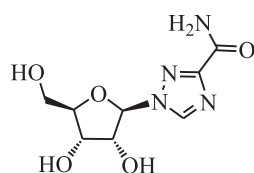


Figure 4 (A) Chemical structure and antiviral activity of pimodivir; (B) The crystal structure of pimodivir and influenza A virus polymerase PB2 (PDB code: 4P1U). The graphic was displayed by PyMOL

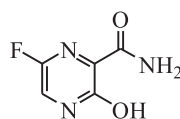
1.2.3 PB1 抑制剂

在 PB1 抑制剂中,利巴韦林(ribavirin, **6**)和法匹拉韦(favipiravir, **7**)由于具有较好的抗病毒活性已经进入临床研究阶段(图 5)。虽然这两个化合物的结构中都含有碱基,但它们的抗病毒机制并不相同。利巴韦林是一种广谱的抗病毒药物,被广泛认同为宿主单磷酸脱氢酶(IMPDH)的竞争性抑制剂,早在 1986 年就被批准用于病毒性感染。IMPDH 可以催化鸟苷单磷酸酯(GMP)转化为鸟嘌呤三磷酸酯(GTP),抑制该酶会使细胞内的 GTP 含量减少,从而导致核苷酸浓度失

衡,以此抑制病毒蛋白质的合成,发挥抗病毒作用^[20]。法匹拉韦是核苷酸类似物,其在细胞酶的作用下转化为三磷酸活性形式,该活性结构可以被 RdRp 错误识别为嘌呤并整合到新生 RNA 中,最终导致病毒 RNA 链的致死合成。法匹拉韦对多种病毒都显示出较好的抑制活性,包括奥司他韦的耐药株 H1N1、H5N1 和 H7N9,其 EC_{50} 值为 $(0.19 \sim 22.5) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,且与奥司他韦联用具有较好的协同作用^[21]。但是法匹拉韦具有潜在的致畸性,因此仅在日本获得有条件批准使用。



6 (ribavirin)
 $EC_{50} = (9.4-22.5) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$
 $CC_{50} = 590 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$



7 (favipiravir)
 $EC_{50} = (0.19-22.5) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$
 $CC_{50} > 1\,000 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$

Figure 5 Structures and antiviral activity of PB1 inhibitors ribavirin and fapiravir

除了利巴韦林和法匹拉韦以外,核苷类似物、2'-取代的碳酸核苷衍生物和去氮嘌呤类似物等核苷类抑制剂也具有抑制 PB1 亚基功能的活性。Lin 等^[22]参考前人对核苷类抗病毒药物的结构修饰和丙肝抑制剂索非布韦的构效关系,将核糖基和嘌呤碱基相结合,设计了一种新型核苷类结

构骨架(**8**,图 6)。活性研究显示,大多数含 2'-脱氧-2'-氟-2'-C-甲基核糖的新型核苷类似物对犬肾 MDCK 细胞的生长无明显抑制作用($CC_{50} > 100 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$),但在其结构中引入芳杂环取代则有利于提高化合物的抗病毒活性,如化合物 **9** 和 **10**(图 6)。

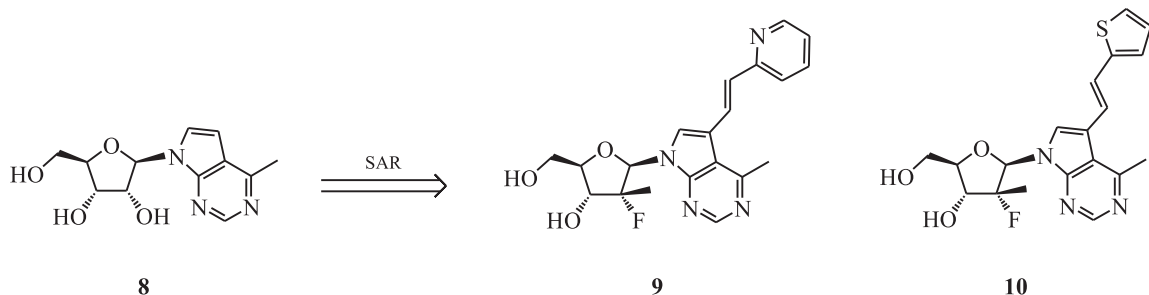


Figure 6 Structure-activity optimization of 6-methyl-7-denitropurine nucleoside derivatives

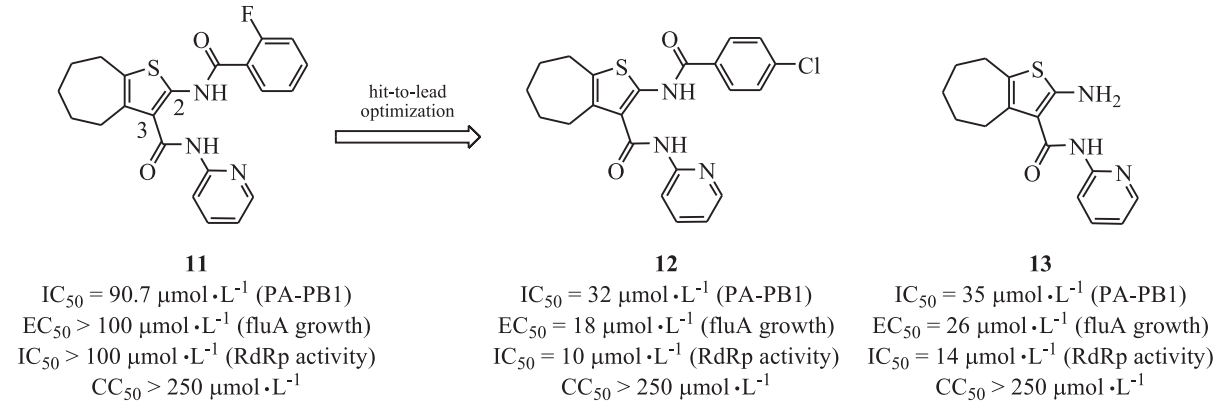
1.2.4 蛋白-蛋白相互作用抑制剂

RdRp 的三个亚基通过非共价方式结合在一起,因此阻断亚基间的相互作用可以有效抑制 RdRp 的活性,基于这种作用机制的聚合酶抑制剂被称为蛋白-蛋白相互作用抑制剂(protein-protein interaction inhibitors, PPI inhibitors)。目前研究最多的 PPI 抑制剂是 PA-PB1 抑制剂。

化合物 **11**(图 7)是 Massari 等前期通过 ELISA 实验得到的具有微弱的 PA-PB1 抑制活性但无抗病毒活性的环七噻吩-3-甲酰胺类化合物。后续 Massari 等^[23]对该类结构的修饰主要集中在噻吩环的 C-2 和 C-3 位上,他们通过构效关系研究逐步设计合成了 35 个化合物,其中很多化合物对 PA-PB1 的抑制活性优于先导化合物 **11**,其

中 **12** 和 **13** (图 7) 的活性最强,其 IC_{50} 值分别为 $32\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 和 $35\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,抑制甲型流感病毒的 EC_{50} 值分别为 $18\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 和 $26\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,且

在 $250\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 浓度下无细胞毒性。虽然这类化合物的活性经修饰后有所提高,但距离临床研究仍有一定距离。



强,现有的 SARS-CoV-2 聚合酶抑制剂大都来自其他病毒聚合酶抑制剂的“老药新用”。瑞德西韦(remdesivir,**14**,图 9-A)最初是用于治疗丙肝的药物,但在 2014 年西非爆发埃博拉疫情期间,通过筛选发现该药物具有抗埃博拉病毒活性。后来它被证明是一种广谱的抗病毒药物,因此也被用来抵抗 SARS-CoV 和 MERS-CoV,其体外细胞水平抗病毒的 EC_{50} 值达 $340 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。瑞德西韦是一种具有广谱抗病毒活性的腺嘌呤衍生物的磷酸酰胺前药,在体内经酶催化转换为其三磷酸活性形式(**15**,图 9-A),作用机制是延迟的链终止剂,即 3'位的羟基仍然可以形成后续的磷酸二酯键,但在连接 3 个 NTP 后,1'位 CN 基团因空间位阻效应会阻止基因组的复制过程^[29]。由于 SARS-CoV-2 与 SARS-CoV 的 RdRp 之间的序列同源性较高,因此瑞德西韦也被作为抗新冠药物进行评估,其 EC_{50} 值约为 $2.9 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,该药物

是目前唯一被美国 FDA 批准用于治疗严重新冠患者的药物^[30]。SARS-CoV-2 的 RdRp 与瑞德西韦的晶体结构为其结合和作用机制提供了可能的解释(图 9-B)。催化残基 Asp760、Asp761 和 Asp618 发生构象变化从而与金属离子配位,瑞德西韦的磷酸基能够与两个金属离子形成配位键,糖基能够与 Asn691 形成氢键作用,从而稳定其与 SARS-CoV-2 RdRp 的结合,进而发挥抑制作用^[31]。John 在 1 000 多名新冠肺炎患者中进行了一项双盲、随机、安慰剂对照的临床试验(NCT04280705)^[32],结果显示,静脉注射瑞德西韦第 15 天,患者死亡率为 6.7%,安慰剂组的死亡率为 11.9%;到第 29 天,使用瑞德西韦的死亡率为 11.4%,安慰剂组的死亡率为 15.2%。此结果表明,瑞德西韦与安慰剂相比能够降低新冠肺炎患者的死亡率。

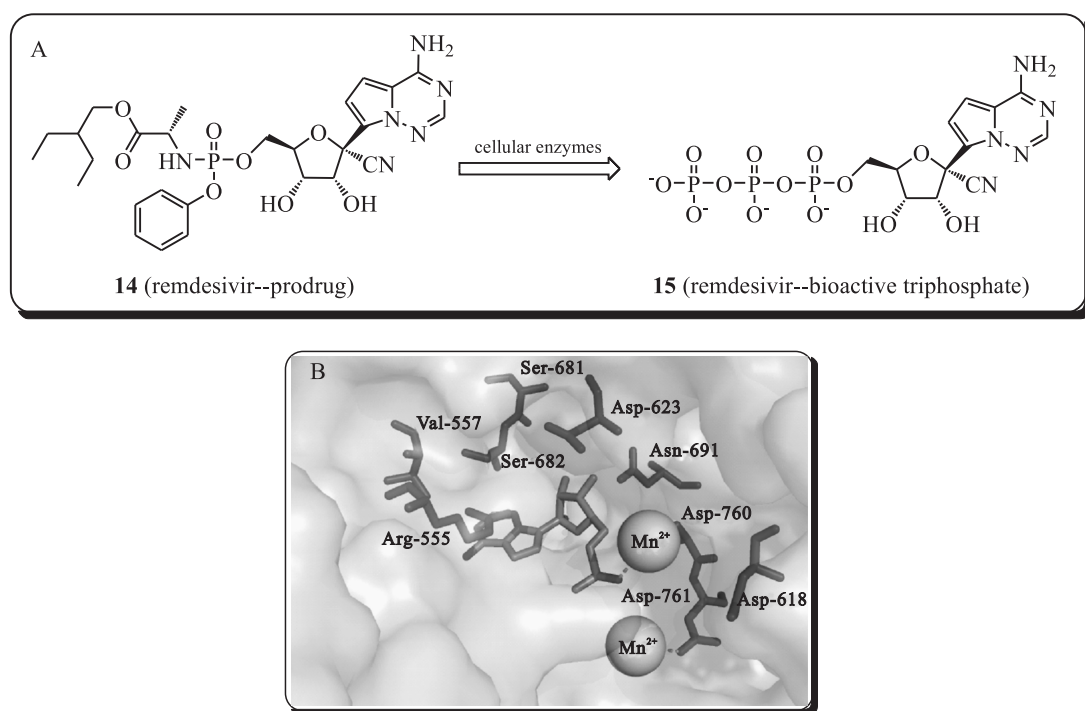


Figure 9 (A) The structure and triphosphate active form of remdesivir; (B) The NSP12-NSP7-NSP8 complex bound to the template-primer RNA and triphosphate form of remdesivir (PDB code:7BV2).

The graphic was displayed by PyMOL

Zhang 等^[33] 研究人员在研究了瑞德西韦体内代谢过程及其代谢物的基础上,得到了结构更简单、更易合成、在药代动力学等方面优于瑞德西韦的化合物 **16** (GS-441524,图 10)。化合物 **16** 是瑞德西韦的体内代谢物,也是循环中最主要和

稳定的代谢物,且在体内不同组织中都能够转化为瑞德西韦的三磷酸活性形式,因此他们认为磷酸前药形式的瑞德西韦是多余的,而化合物 **16** 是更廉价且安全、具有开发前景的抗新冠药物。

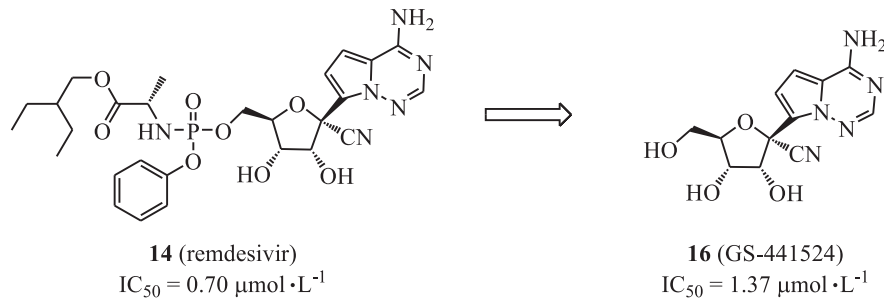


Figure 10 The structures of remdesivir and its derivative GS-441524

法匹拉韦 (favipiravir, **7**) 最初用于治疗埃博拉和流感等 RNA 病毒感染,但一项随机临床试验发现其具有抗 SARS-CoV-2 的活性,其在体内转化为三磷酸活性形式 (**17**, 图 11) [34]。由于 RNA 病毒 RdRp 间相同的双金属催化机制,该药

物也可以与 SARS-CoV-2 的 RdRp 金属催化位点相结合从而产生抑制活性,因此法匹拉韦在几个国家被紧急批准用于轻度新冠肺炎的治疗,目前该药物的单独使用以及与其他药物联合使用治疗新冠肺炎的临床试验正在进行中 [35]。

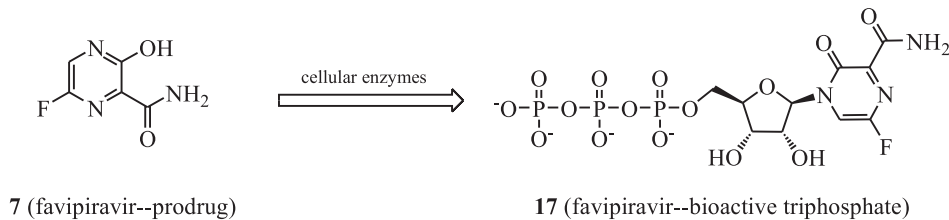


Figure 11 Structures of favipiravir and its *in vivo* active form

2.2.2 非核苷类新冠病毒抑制剂

与其他 RNA 病毒不同的是,在冠状病毒的 RNA 合成过程中,核酸外切酶(NSP14)具有校对功能,它可以避免病毒的致命突变,也可以阻碍核苷类药物被整合到产物 RNA 上导致链终止。NSP14 在冠状病毒科中高度保守,被认为是冠状病毒等大型 RNA 基因组得以存在和进化的重要部分 [36]。换言之,冠状病毒可能对核苷类抗病毒药物具有较高的天然耐药性。与核苷类抑制剂不同,非核苷类抑制剂可以与聚合酶活性位点附近的变构位点结合,通过干扰聚合酶的活性构象来发挥抗病毒活性。因此,该类抑制剂属于非竞争性的变构抑制剂,其作用机制与聚合酶的结合位点和其构象状态密切相关 [4]。

Suramin (**18**, 图 12-A) 是一种有近百年历史的药物,用于治疗非洲锥虫病 (昏睡病),也可以有效抑制肠道病毒、寨卡病毒和埃博拉病毒等多种病毒的复制 [37]。前期研究表明,suramin 在细胞实验中可以阻止病毒进入细胞进而抑制 SARS-CoV-2 的感染 [38]。Yin 等 [37] 通过冷冻电

镜 (cryo-EM) 获得了 suramin-RdRp 复合物的结构,证明该化合物是 SARS-CoV-2 RdRp 的有效抑制剂,且比瑞德西韦的疗效至少高 20 倍。Suramin 的结构具有对称性,中间由一个脲基团连接,其可从脲连接处分成两个对称的分子 (成为 1 号分子和 2 号分子) 发挥作用 (图 12-B)。1 号分子可与 Asn497、Lys500、Arg569 和 Gln573 形成酰胺键,也能与 Lys577 形成氢键。此外,1 号分子与 Leu576、Ala580、Ala685、Tyr689 和 Leu785 的侧链以及 Asn497 的主链形成氢键,其萘环与 Lys577 侧链形成 $\pi - \pi$ 堆积作用,萘环和苯环与 Leu758 等多个残基存在范德华力。2 号分子与 Lys551、Arg553、Arg555 和 Arg836 的侧链以及 Ala550 和 Lys551 的主链形成氢键,萘环和苯环之间的酰胺键与 Arg555 的侧链形成氢键,与 His439、Lle548、Ser549、Ala840、Ser861 和 Leu862 等多个残基存在范德华力。两个 suramin 分子与 RdRp 结合后,可阻止 RNA 模板和引物与活性位点相结合,同时阻止三磷酸核苷酸进入催化位点,从而抑制 RdRp 的催化活性。

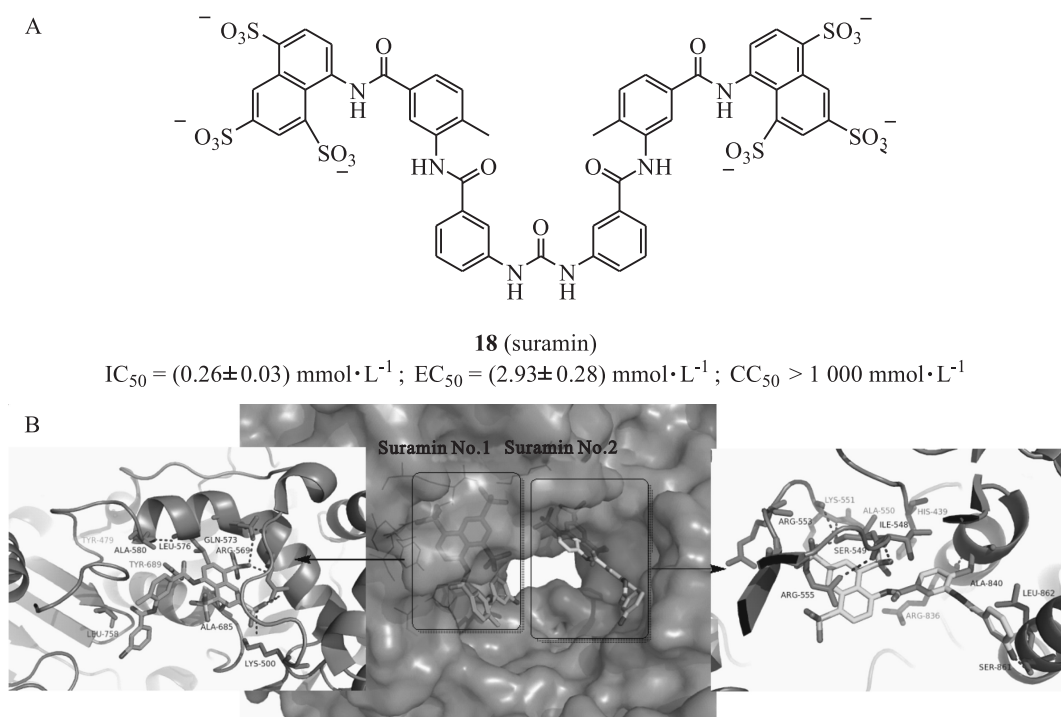


Figure 12 (A) Chemical structure of suramin; (B) Structure of SARS-CoV-2 RNA-dependent RNA polymerase bound to suramin (PDB code: 7D4F) [37]

3 人免疫缺陷病毒

艾滋病,即获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS),主要是由人免疫缺陷病毒 1 型(HIV-1)感染引起的以 T 细胞免疫功能缺陷为主的一系列综合征。HIV-1 可以破坏人免疫 T 细胞,导致艾滋病患者易受各种疾病的威胁。尽管至今已有多种抗 HIV-1 药物,但由于 HIV-1 的变异速度极快,易产生耐药性,因此新型抗 HIV-1 药物的研发仍然十分迫切[39]。

3.1 HIV-1 聚合酶的结构和功能

HIV 属于逆转录病毒科,其逆转录酶(reverse transcriptase, RT)具有 RNA/DNA 依赖的 DNA 聚合酶活性和核糖核酸酶 H(RNase H)活性。在 HIV-1 的复制周期中,RT 会将病毒 RNA 转变成双链 DNA,再经整合酶作用,将 DNA 整合到宿主基因组中,随宿主细胞的复制而增殖[40]。

其中 DNA 聚合酶结构域也具有 RNA 病毒聚合酶相似的右手形状,具有手指、拇指、手掌和连接域 4 个亚结构域,主要负责以 HIV 单链 RNA 为模板合成双链 DNA。其手掌、手指和拇指共同组成了一个凹槽,即活性位点,以供模板-引物准确定位;手掌域中具有 DNA 的“引物沟”,是 DNA 链复制延长的关键部位(图 13)[41]。

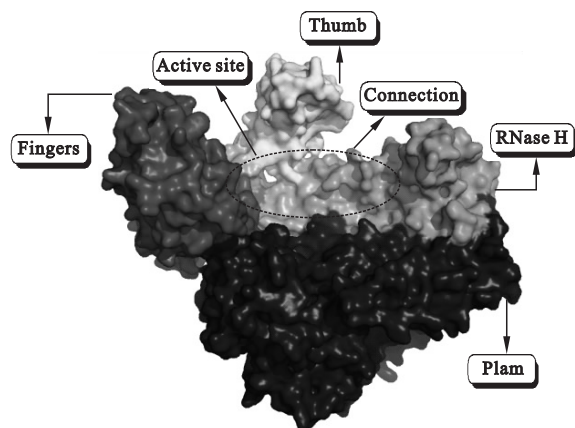


Figure 13 Structure diagram of HIV-1 RT (PDB code: 3KLG). The graphic was displayed by PyMOL

3.2 HIV-1 聚合酶抑制剂的研究进展

根据结合位点的不同,目前临床应用的 HIV-1 逆转录酶抑制剂可分为核苷(酸)类逆转录酶抑制剂(nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NRTIs)和非核苷类逆转录酶抑制剂(non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NNRTIs)[39]。

3.2.1 核苷类 HIV-1 逆转录酶抑制剂

2016 年发现的新型核苷类似物 MK-8591 (19,图 14)属于 HIV 逆转录酶易位抑制剂,对野生型和大多数耐药株的抑制活性优于现已上市的药物。其作用机制是阻止 3'末端上的逆转录酶

易位从而发挥链终止作用,也用作延迟的链终止剂^[42]。2018年 Alexandre 等以化合物 **19** 为先导化合物,合成了一系列碳环核苷类似物,它们比核糖类类似物对糖苷酶具有更强的化学和代谢稳定性。其中,化合物 **20** (图 14) 的活性最好,其 EC_{50}

值为 $24 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。在大鼠的体内药代学研究中,血浆清除率和半衰期较先导化合物 **19** 有明显提高。同样利用核苷类抑制剂的前药策略,得到化合物 **20** 的单磷酸酯(**21**,图 14),其 EC_{50} 值为 $3.0 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$,活性优于 **20**^[43]。

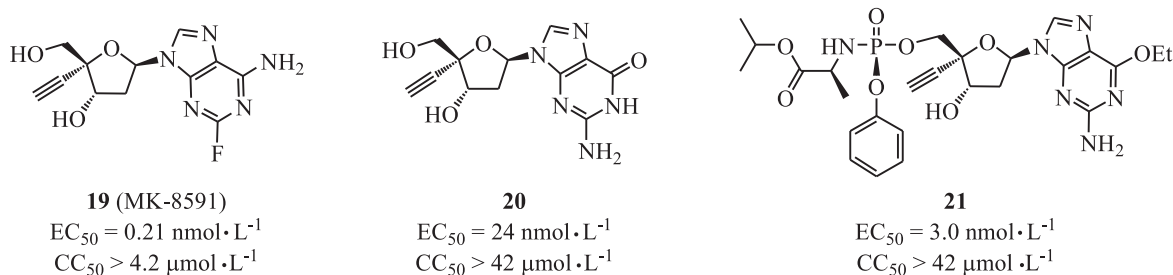


Figure 14 The structure of MK-8591 and its structural transformation

3.2.2 非核苷类 HIV-1 逆转录酶抑制剂

依曲韦林(ETV,**22**,图 15)是目前 FDA 批准的 HIV-1 非核苷类逆转录酶抑制剂之一,其呈“马蹄”形结合在 HIV-1 病毒的逆转录酶中,结构中的对氰基苯氨(右翼)部分占据由 Val106、Phe227、Tyr318、Lue234、His235 和 Pro236 组成的子口袋,二甲对氰基苯酚(左翼)部分位于 Tyr188、Trp229 和 Phe227 的芳香族侧链的子口袋中(图 16)^[44]。虽然它活性好、毒性小,但仍存在易产生耐药性和不良反应等缺点。因此对该类结构的修饰改造是抗 HIV 药物研究的重要方向。

笔者课题组以依曲韦林为先导化合物,基于依曲韦林与 HIV-1 逆转录酶的晶体结构和对活性口袋周围空腔的探索,采用基于结构的分子杂交和取代基修饰策略设计合成了多个系列的五元杂环并嘧啶类的非核苷类抑制剂。结果显示,左翼和右翼的不同改造对 HIV-1 野生株(WT)和临床常见的突变株的抑制活性有了较大提高,且选择性及药代动力学性质也有所提升。其中化合物 **23**~**26** (图 15)对野生株的抑制活性超过了先导化合物依曲韦林,对临床常见突变株的抑制活性比依曲韦林提高了 2~5 倍^[39,45-47]。

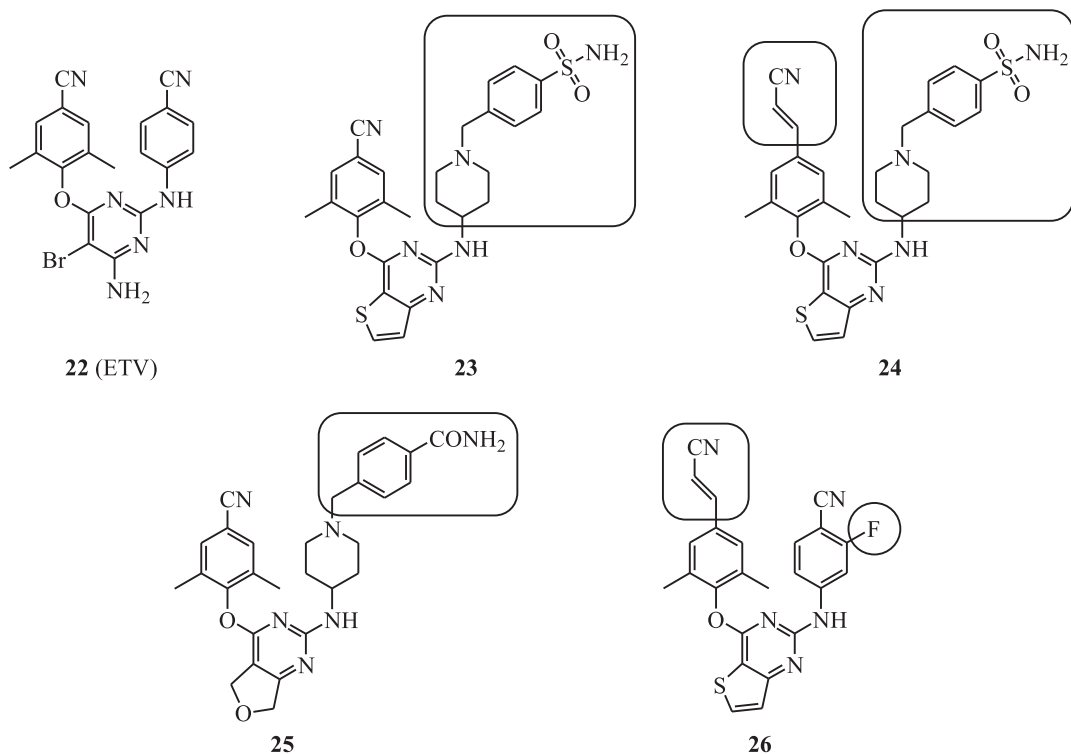


Figure 15 Structures of compounds 22 – 26

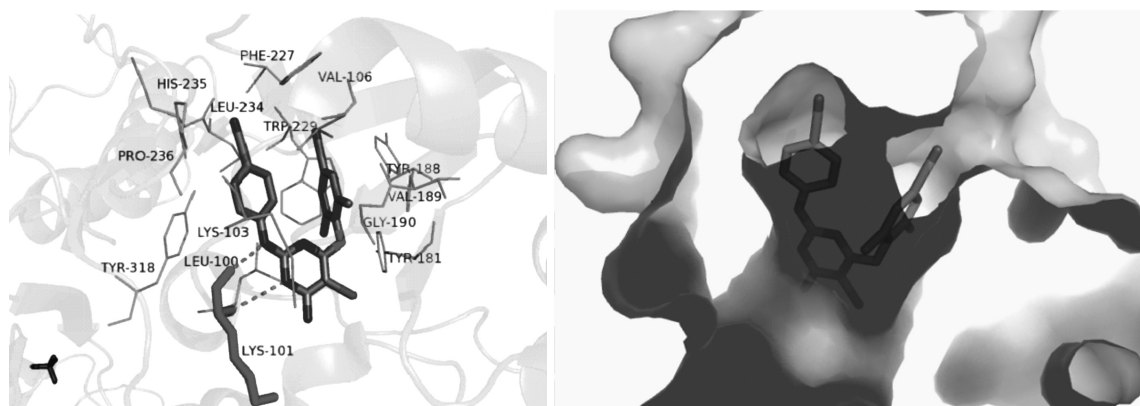


Figure 16 The binding mode of ETV in the binding pocket of HIV-1 RT (PDB code:3MEC) with important amino acids in the pocket. The graphic was displayed by PyMOL

2019年 Nawrozki^[48]设计了一系列二氢嘧啶类化合物,并在其苄基位置引入合适的大体积取代基来限制化合物的构象,得到了多个系列苄基取代的化合物。其中,化合物 **27** 和 **28** (图 17) 的甲氧基取代化合物 **29** 和 **30** (图 17) 保持了

对 HIV-1 野生型的抑制活性, EC_{50} 值分别为 $0.2 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 $0.9 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 对临床上多个常见突变株的抑制活性也较 **27** 和 **28** 提高了 10 ~ 100 倍, 说明有较大取代基取代的二氢嘧啶衍生物的抗病毒活性更高。

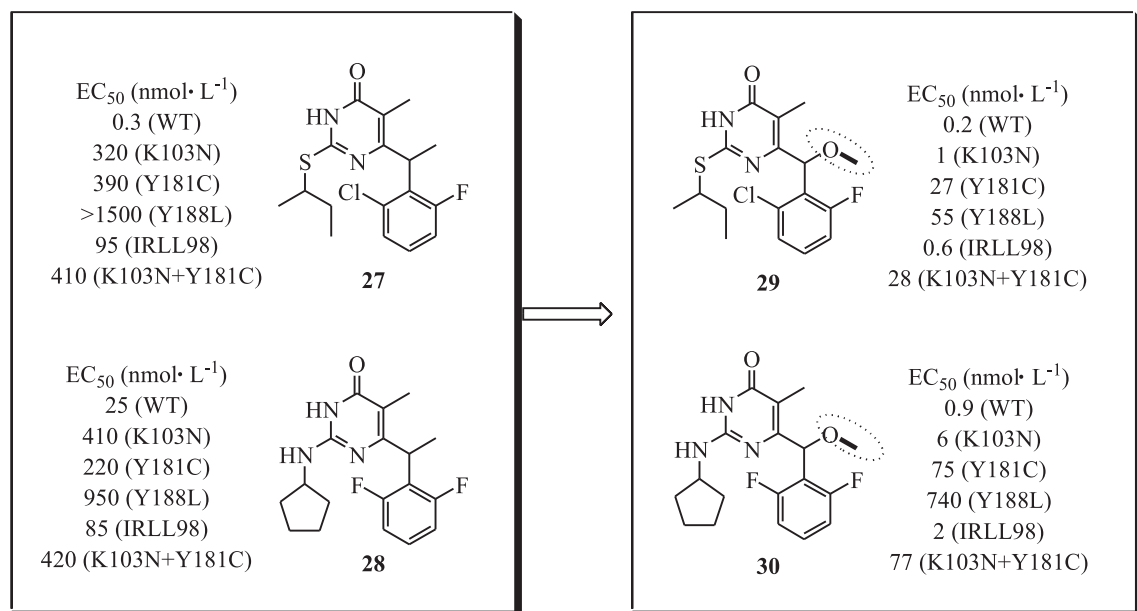


Figure 17 Chemical structures and activities of HIV-1 inhibitors

3.2.3 HIV-1 RNase H 抑制剂

由于逆转录酶抑制剂存在着耐药性的问题, 因此靶向 HIV-1 RNase H 的抑制剂也逐渐受到研究者的关注^[39]。RNase H 的活性催化位点包括 4 个催化性残基 (Asp443、Glu478、Asp498 和 Asp549) 以及 2 个催化依赖的 Mg^{2+} 。与流感病毒 PA 核酸内切酶抑制剂类似, HIV-1 RNase H 抑制剂的化学结构一般包括金属螯合基部分和疏水

芳基部分^[49]。Wang 等^[49]基于已有抑制剂的药效团特征, 设计合成了一系列具有 RNase H 抑制活性的化合物。其中具有双翼结构的化合物 **31** (图 18) 显示出了对 RNase H 和 RT 的双重抑制活性, 对 RNase H 的 IC_{50} 值为 $0.027 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 对 HIV-1 的抑制活性 EC_{50} 值为 $6.9 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。结果表明, 双翼结构能够更好地与酶结合, 提高了化合物与底物的竞争力和对 RNase H 的选择性。

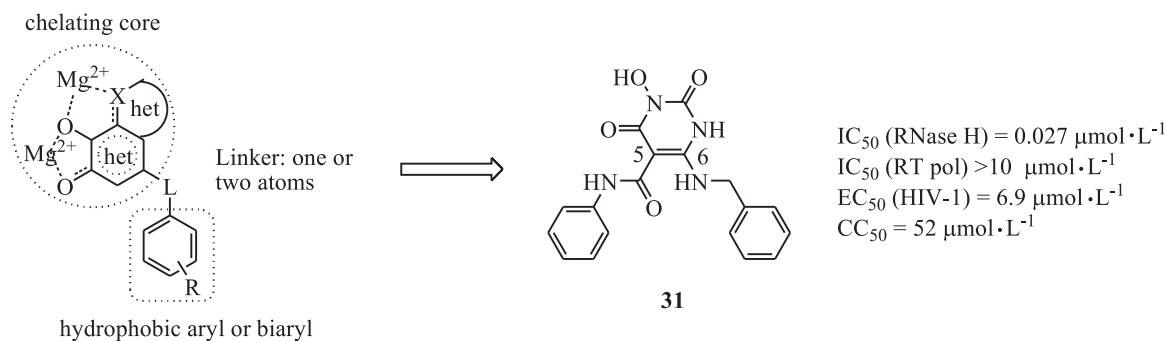


Figure 18 Design and structure of compound 31

4 肝炎病毒

4.1 乙肝病毒

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)是一种包膜的部分双链 DNA 病毒,通过逆转录的方式进行复制,可特异性感染肝部导致急慢性病毒性肝炎、肝硬化、肝代谢失常和原发性肝细胞癌。HBV 颗粒含有一个环状双链 DNA 基因组,编码 6 种病毒蛋白。其完整的生命周期大致可分为吸附、穿入、脱壳、修补、转录、翻译、衣壳蛋白装配、DNA 复制、获得包膜和释放等过程^[50]。目前预防乙肝最有效的方法就是接种疫苗,但对于已经被 HBV 感染或无法接种 HBV 疫苗的人群来说,HBV 抑制剂的研发依然十分重要。

4.1.1 乙肝病毒聚合酶的结构和功能

HBV 的 DNA 聚合酶是一种特殊的具有多种活性功能的逆转录酶,是 HBV 感染宿主细胞的必要结构。HBV 聚合酶主要可分为 4 个功能区,分别为末端蛋白区(TP)、间隔区(SD)、逆转录区(HBV RT)和核糖核酸酶区(HBV RNase

H)^[51]。在这 4 个功能区中,HBV RT 是 HBV 聚合酶的主要功能区,它具有逆转录酶及 DNA 聚合酶的活性,可以将 HBV 的 RNA 逆转录成负链 DNA,再以此为模板合成正链 DNA。HBV RNase H 在病毒复制过程中负责降解前基因组 RNA(pgRNA),促进正链 DNA 的形成^[52]。

4.1.2 乙肝病毒聚合酶抑制剂的研究进展

4.1.2.1 聚合酶抑制剂

目前获得批准的治疗慢性乙肝的药物,除了干扰素外,其余药物大都以逆转录区为靶点,但大多数的聚合酶抑制剂在结构上属于核苷(酸)类似物,其作用机制与其他核苷类抗病毒药物相似,也是链终止剂。目前上市的抗 HBV 的核苷类抑制剂有拉米夫定(lamivudine, 32)、阿德福韦酯(adeфовir dipivoxil, 33)、恩替卡韦(entecavir, 34)、替比夫定(telbivudine, 35)等(图 19)。但此类药物患者需要长期服用,易产生耐药性,且 HBV 的逆转录区与人体细胞 DNA 聚合酶具有一定的相似性,因此限制了该类药物的开发^[52]。

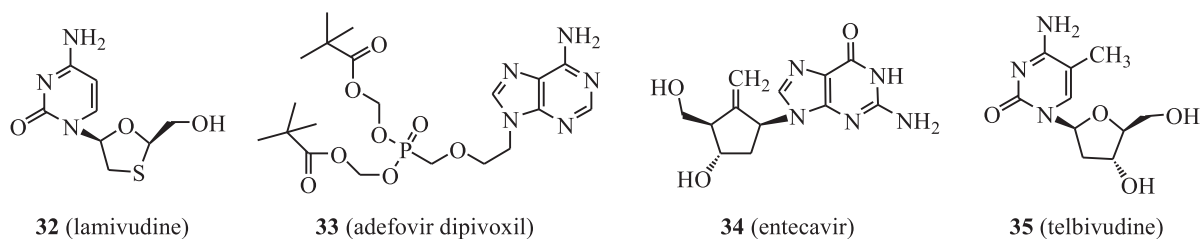


Figure 19 HBV RT nucleoside inhibitors on the market

4.1.2.2 RNase H 抑制剂

除 HBV RT 抑制剂外,HBV RNase H 也是 HBV 的 DNA 聚合酶的重要功能区,因此也成为了 HBV 抑制剂的重要靶点。由于 HBV 与 HIV-1 同属逆转录病毒,且二者的 RNase H 也都属于核苷酸转移酶,二者的 RNase H 活性催化位点有

部分相似性,因此部分 HIV-1 RNase H 抑制剂对 HBV RNase H 也有抑制活性^[53]。

2014 年,Edwards 等^[54]采用低通量筛选法对 HIV-1 RNase H 抑制剂的化合物库进行 HBV RNase H 抑制活性的筛选,发现 *N*-羟基嘧啶二酮类化合物 36 和 37(图 20)具有较好的活性。

2017年,Edwards等^[55]以此类骨架为先导,根据初步构效关系设计出一系列 N -羟基吡啶二酮类化合物(**38**~**40**,图20),具有较好的抗HBV活性。其作用机制是靶向RNase H,阻断正链DNA

的合成,造成RNA-DNA异源双链的累积。其中活性最好的化合物为**39**和**40**,其 IC_{50} 值可达到亚微摩尔水平,表明该类骨架具有较好的抗病毒开发潜力^[55-56]。

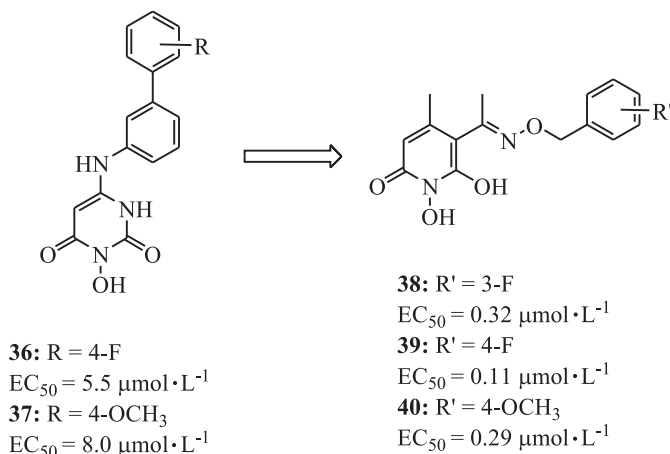


Figure 20 Structures and activities of HBV inhibitors

4.2 丙肝病毒

丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)目前包括8种基因型和多种亚型,且因地理分布、传播途径和疾病进展速度的不同而有所不同。因此,长期以来HCV一直被认为是非甲型非乙型肝炎病毒的难以捉摸的病原体。丙肝病毒的生命周期大致可分为吸附、融合、翻译、RNA复制、组装、出芽和释放^[57-58]。

4.2.1 丙肝病毒聚合酶的结构和功能

丙肝病毒的RdRp也被称为NS5B,其结构具有典型RNA聚合酶的“右手”构象,包括拇指、手指和手掌三个部分(图21)。“手掌区”是聚合酶的中心部分,是基因组复制的催化中心;“手指区”负责捕获复制所需的三磷酸核苷酸;而“拇指区”则是配合RNA复制的起始和延伸过程。人体细胞中不含有类似的酶,因此NS5B聚合酶是理想的抗病毒药物靶点^[59]。

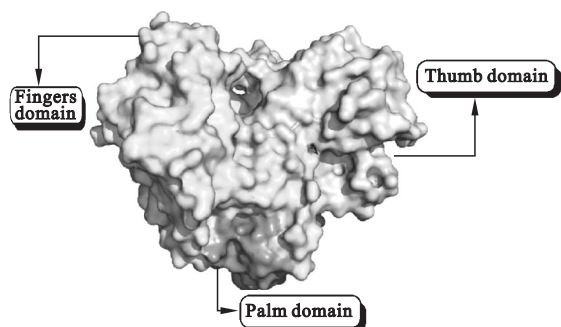


Figure 21 Structure diagram of HCV polymerase (PDB code:4WTG). The graphic display software was PyMOL

4.2.2 丙肝病毒聚合酶抑制剂的研究进展

根据化学结构和作用机制的不同,现有的HCV NS5B聚合酶抑制剂可分为核苷类聚合酶抑制剂(nucleoside analogue polymerase inhibitor, NPI)和非核苷类聚合酶抑制剂(non-NPI, NNPI)两大类^[59]。为了减少病毒突变,提高治愈率,临床上一般会采取多种机制的药物联合使用的策略。

4.2.2.1 核苷类 NS5B 抑制剂

Appleby等^[60]基于构效关系研究对核苷 β -D-2'-脱氧-2'- α -F-2'- β -甲基尿苷进行磷酸酰胺化结构改造,得到了高效的RdRp核苷类似物抑制剂索非布韦(sofosbuvir, **41**,图22-A),其抑制HCV的 EC_{50} 值为 $92 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$,且无明显细胞毒性。2013年,索非布韦经FDA批准上市,是目前唯一上市的NS5B聚合酶抑制剂,用于治疗慢性HCV感染。索非布韦为前药,在体内转化成三磷酸生物活性形式(**42**,图22-A),可以模拟尿苷三磷酸“以假乱真”地掺入到HCV新生的RNA链中导致链终止^[61]。Appleby等选用索非布韦二磷酸形式与HCV NS5B复合物的共晶结构来探究NS5B蛋白活性位点与核苷酸类抑制剂关键分子间的相互作用,其结构生物学显示(图22-B),Asn291、Ser282和Asp225是天然核苷酸底物与NS5B活性位点结合的关键氨基酸。虽然Asp225远离索非布韦,但Ser282的构型保持不变且能与索非布韦形成氢键作用力,是NS5B与

索非布韦结合的关键残基。Asn291 的构象也允许索非布韦的进入并将其整合成 RNA 链延长所

需的内嵌构象,从而发挥延迟的链终止作用^[62]。

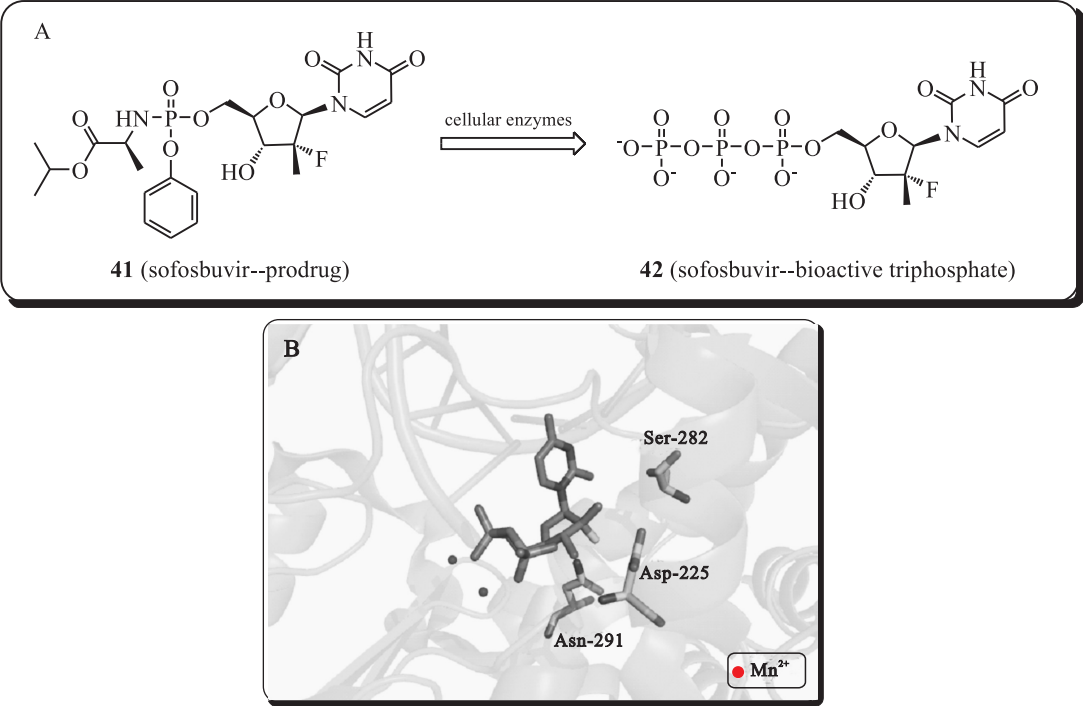


Figure 22 (A) The structures of sofosbuvir and its active form of triphosphorylation; (B) The crystal structure of the trihydrogen diphosphate form of sofosbuvir and HCV NS5B (PDB code: 4WTG). The graphic was displayed by PyMOL

NS5B S282T 突变的 HCV 变种毒株对尿苷类化合物索非布韦不敏感,而胞苷类似物美西他滨(mericitabine)的三磷酸活性形式(**43**,图 23)对野生型 HCV 和 S282T 突变株比尿苷类抑制剂更有效^[63]。与索非布韦的活性形式 **42** ($t_{1/2} = 38$ h)相比,**43** ($t_{1/2} = 4.7$ h)的代谢稳定性差,可能与胞嘧啶的脱氨作用或其他异生代谢有关^[62]。因此 Zhen 等^[64]以化合物 **43** 为先导,采用双前药策略设计合成了 29 个 4-*N* 取代的胞嘧啶的磷酸酰胺和烷氧羰基的单磷酸酯衍生物,以尽可能的阻断胞嘧啶的脱氨作用。其中化合物 **44**(图 23,

$EC_{50} = 0.366 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)对 HCV S282T 突变株的抑制活性比索非布韦 ($EC_{50} = 0.589 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)更好,且无明显的细胞毒性。

2017 年,Zhou 等^[65]采用生物电子等排体策略对 2'-甲基取代的核苷类药物索非布韦进行结构修饰,发现与甲基具有相似范德华半径的氯原子取代的化合物 **45**(图 23)对 HCV 基因 1b 型的活性较高,其三磷酸活性代谢形式 **46**(图 23)也具有泛基因型活性,对 S96T 突变株的抑制活性达到微摩尔水平,且半衰期也较为理想 ($t_{1/2} = 16$ h)。

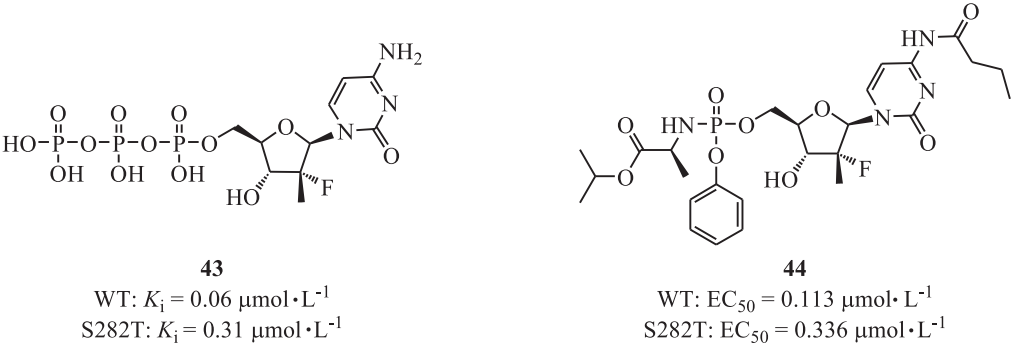
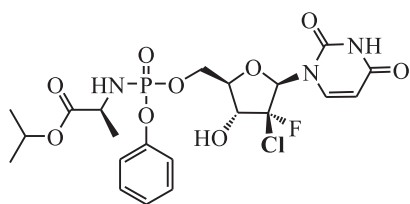
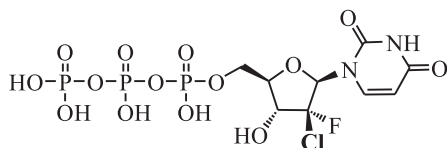


Figure 23 Structures and anti-HCV activities of nucleoside NS5B inhibitors



45

$EC_{50} = (0.05-0.17) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$
 $CC_{50} > 100 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$



46

$EC_{50}(\text{GT 1b WT}) = 5.5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$
 $EC_{50}(\text{GT 1b S96T}) = 1.3 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$
 $EC_{50}(\text{GT 2a WT}) = 6.1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$
 $EC_{50}(\text{GT 4a WT}) = 8.6 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$
 $CC_{50} > 100 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$

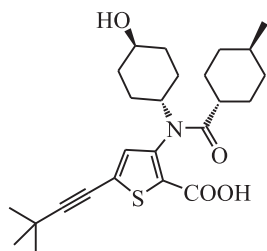
Continued Figure 23

4.2.2.2 非核苷类 NS5B 抑制剂

Lomibuvir(**47**,图 24)是靶向 HCV NS5B 拇指区 2 位口袋的非核苷类抑制剂,属于噻吩羧酸盐变构抑制剂。Court 等^[66]从 **47** 相关的噻吩类似物入手,探索不对称取代基团对化合物活性的影响,遵循类药五原则设计合成了一系列化合物。其中化合物 **48**(图 24)活性最好,对 GT-1b 显示出纳摩尔水平的抑制活性,且与 **47**($\log P = 5.6$)相比,**48**($\log P = 4.1$)的亲脂性降低,水溶性提高。

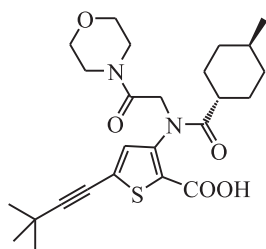
除了噻吩羧酸盐类非核苷抑制剂,*N*-芳基二

氢嘧啶类似物 **49**(图 24)也具有较强的 HCV 聚合酶抑制活性,其对 HCV 基因 1a 型(genotype 1a,GT-1a)和 GT-1b 聚合酶的 EC_{50} 值分别为 $51 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 $19 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$,但 **49** 的口服生物利用度仅为 1.4%^[67]。AbbVie 团队在此基础上用反式烯烃取代 **49** 中两个苯基间的酰胺连接基得到了化合物 **50**(ABT-072,图 24),减少了氢键供受体数量以提高膜渗透性,其对 HCV GT-1a 和 GT-1b 聚合酶的 EC_{50} 值分别为 $1 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 $0.3 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$,半衰期有所延长,且口服生物利用度也提高到 44%^[68]。



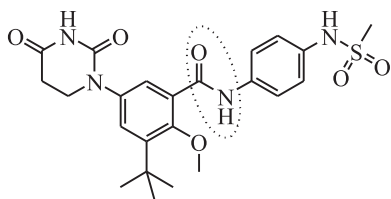
47 (lomibuvir)

$IC_{50}(\text{GT-1b}) = 25 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$

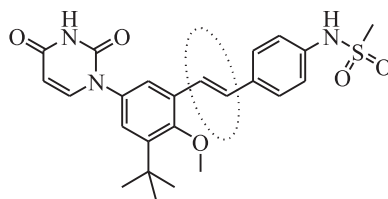


48

$IC_{50}(\text{GT-1b}) = 23 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$



49



50 (ABT-072)

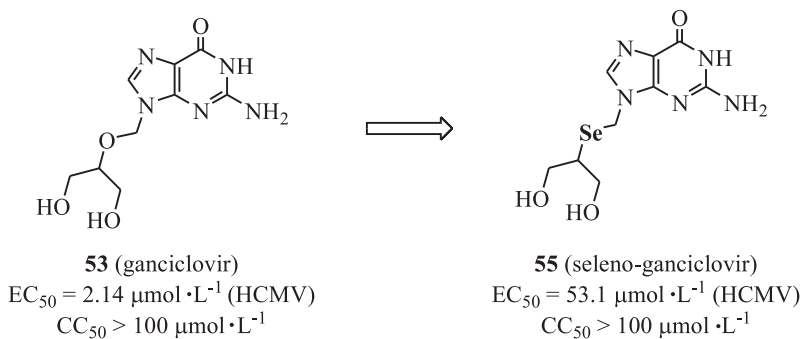
Figure 24 Structures of non-nucleoside inhibitors of HCV polymerase

5 其他病毒

5.1 黄病毒

黄病毒是一类有包膜的单股正链 RNA 病

毒,结构大多是立体对称的二十面体。这类病毒主要通过吸血的节肢动物传播,具有多种临床症状,包括脑炎或脑脊髓炎以及全身感染等。目前研究较多的黄病毒有寨卡病毒(ZIKA)、登革病



Continued Figure 26

5.3 呼吸道合胞病毒

呼吸道合胞病毒 (respiratory syncytial virus, RSV) 是肺炎病毒科的一种包膜病毒, 其基因组为线性负译的单链 RNA, 编码 11 种病毒蛋白。与流感病毒相似, RSV 通过呼吸道传播, 会引起上下呼吸道感染、毛细支气管炎和肺炎等症状, 严重时会导致呼吸衰竭^[79]。

目前已上市的抗 RSV 药物大多是 RSV 聚合酶抑制剂, 多为核苷类似物, 作用机制与其他抗病毒核苷类似物相似, 模拟核苷酸整合到病毒正在复制的 RNA 链上导致“链终止”。由于“链终止”的作用机制与核苷类似物的糖基部分有关, 因此研究者在 RSV 抑制剂的研究中更关注核苷

的糖修饰^[80]。Janssen 公司通过对一系列 4'-胞嘧啶核苷类似物进行表型筛选, 得到了 RSV 抑制剂 **56** (ALS-8112, 图 27), 后经前药修饰得到了其 3',5'-O-二异丁酸酯形式化合物 **57** (ALS-8176, 图 27), 其在体内可以转化为 **56** 而发挥作用, 且生物利用度较高^[81]。

2017 年, Plemper 课题组通过高通量筛选得到了 14 个活性较好的非核苷类 RSV 聚合酶抑制剂, 并以活性最好的化合物 **58** (图 28) 为先导, 分别对 A、B、C 三个部分进行构效关系研究。结果显示, 在 C 部分的苯环上引入卤素原子, 如化合物 **59** (图 28) 可提高化合物的抗 RSV 活性以及选择性^[82]。

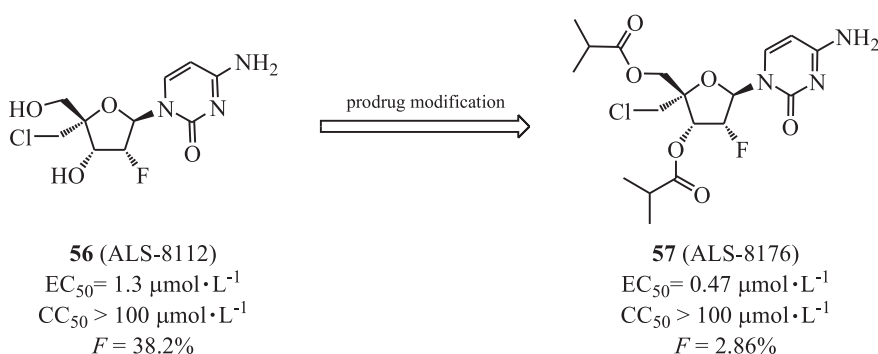


Figure 27 Structures and antiviral activities of compounds 56 and 57

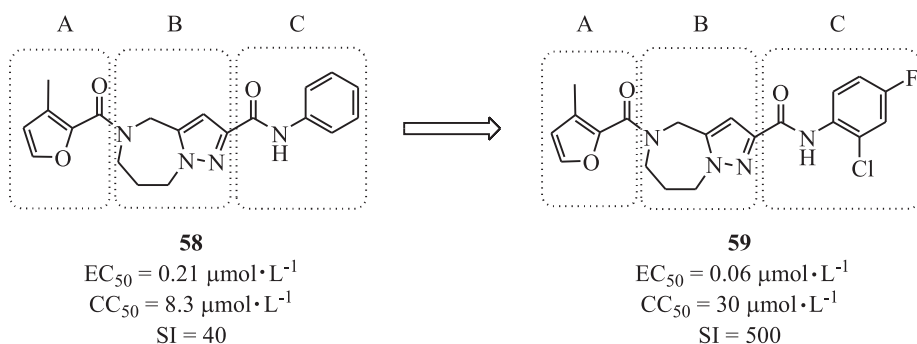


Figure 28 Structures of non-nucleoside RSV polymerase inhibitors

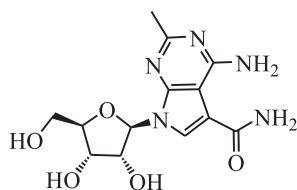
5.4 诺如病毒

诺如病毒(norovirus, NoV)是杯状病毒科诺如病毒属的一种非包膜单股正链的RNA病毒,它会导致全球散发性肠胃炎以及爆发性急性肠胃炎。NoV聚合酶具有与其他RNA病毒RdRp共有的结构特征,是开发新型抗诺如病毒药物的重要靶点之一^[83]。

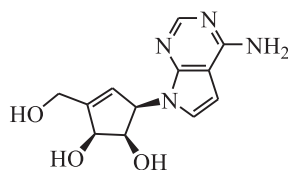
遗憾的是,迄今临床上尚无用于治疗诺如病毒的药物。虽然2014年非核苷类药物硝唑尼特已经进入I期临床试验阶段,但其对抗诺如病毒的作用机制仍不明确^[84]。化合物60(图29)是通过高通量筛选得到的一种新型抗诺如病毒的核苷类似物,目前已进入I期临床试验^[85]。不久前Ebenezer等^[86]通过高通量筛选、基于药效团的数据库筛选、高精度对接和分子动力学模拟的实验在化合物库中筛选与化合物60结构相似的分子,得到化合物61和62(图29),分子对接结果显示,它们可以与诺如病毒RdRp形成稳定

的复合物,因此该结构有望发展成为具有潜力的诺如病毒抑制剂。

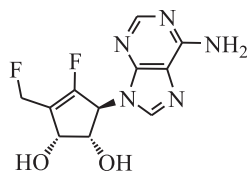
由于RNA病毒间RdRp活性位点高度保守,因此针对其他RNA病毒聚合酶开发的抑制剂也被用于检测是否具有抗诺如病毒的活性。近几年也有一些诺如病毒抑制剂是通过上述思路被发现的。Netzler等^[87]通过筛选HCV非核苷类抑制剂对诺如病毒的抑制活性,得到化合物63(图29),其具有抑制NoV聚合酶的活性($IC_{50} = 4.3 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$),且在细胞水平也具有抑制诺如病毒复制的活性($EC_{50} = 6.1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, $CC_{50} = 24.7 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)。化合物63的结合位点位于杯状病毒RdRp拇指结构域的一个被称为Site- β 的口袋中,该位点在所有杯状病毒RdRp中都是高度保守的。这项研究证明了高度保守的杯状病毒RdRp Site- β 位点具有作为药用靶点的潜力,化合物63可用作进一步开发抗杯状病毒和其他病毒的先导化合物。



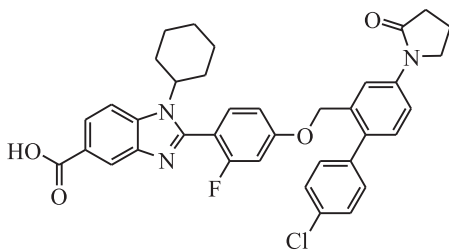
60 (CMX521)



61 (CID-57930781)



62 (CID-44396095)



63 (JTK-109)

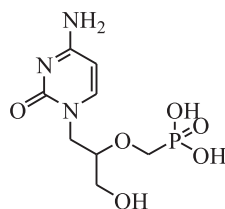
Figure 29 Structures of compounds 60 – 63

5.5 痘病毒

痘病毒(poxvirus)是一类包膜双链DNA病毒,是所有病毒中最大、最复杂的病毒。痘病毒感染可导致人和动物的皮肤呈局部或化脓性损害。虽然抵抗痘病毒最有效的方式是接种疫苗,但对于已经被感染或不能接种疫苗的人群来说,化学药物的治疗依然十分重要^[88]。

痘病毒的DNA聚合酶主要在DNA复制阶段发挥作用,在已上市的药物中,西多福韦(cidofovir, 64, 图30)是广谱DNA聚合酶抑制剂,其作

用机理是在体内转化成磷酸盐形式,与细胞内的脱氧胞苷三磷酸竞争从而阻碍病毒DNA的合成^[89]。



64 (cidofovir)

Figure 30 Chemical structure of cidofovir

为克服西多福韦口服利用度差、水溶性低以及毒性较大等问题, Zakharova 等合成了 8 种新型的环状西多福韦及其环腺嘌呤类似物, 其中化合物 **65** (图 31) 的活性最好, 其在体内可迅速转

化成两种活性代谢物 **66** 和 **67** (图 31), 口服利用度 (39%) 明显高于环状腺嘌呤类似物的口服利用度 ($<5\%$)^[90]。

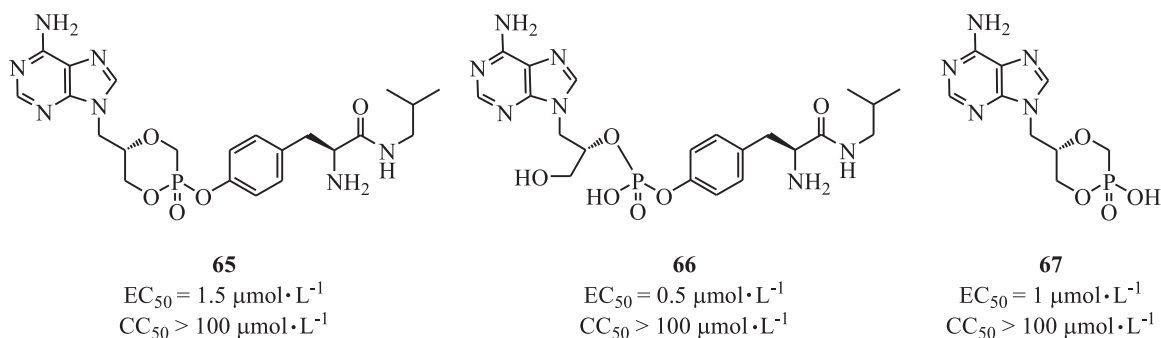


Figure 31 Structures and activities of anti-poxvirus compounds

5.6 埃博拉病毒

埃博拉病毒 (ebola virus, EBOV) 是一种包膜丝状的 RNA 病毒, 能在人类和灵长类动物之间传播, 致死率在 50% ~ 90% 之间。2014 年西非爆发的埃博拉疫情造成了约 28 000 人感染, 10 000 多人死亡, 是对人类威胁最严重的传染病之一。目前还没有针对 EBOV 的药物获批上市, 因此对 EBOV 的病毒学和药物研究十分重要^[91]。

Warren 等^[92] 从含有不同 RNA 病毒抑制剂的化学库中筛选具有抗埃博拉病毒活性的化合物, 并对其进行单磷酸化修饰, 得到了活性较好的瑞德西韦, EC_{50} 值约为 $86 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 且在灵长类动物体内中表现出较好的抗埃博拉病毒活性^[92-93]。

6 结语与展望

尽管近几十年来抗病毒药物取得了许多重大突破, 但想彻底治愈病毒感染疾病仍然是一个巨大的挑战。首先, 病毒易发生基因突变, 因此抗病毒药物无可避免地面临着耐药性的问题; 其次, 由于 DNA 病毒和逆转录病毒可以将它们的基因组整合到人类基因组中, 因此抗病毒药物很难根除病毒库; 第三, 对于新出现的传染病, 快速开发抗病毒药物和疫苗仍然十分困难, 需要学术与工业界的共同努力; 第四, 研发有效、低毒、耐受性良好的抗病毒药物, 提高患者的依从性仍然十分困难; 第五, 针对多种病毒共同感染 (如 HIV/HBV 共同感染) 的情况, 其治疗方案还需进一步研究; 第六, 新发的病毒疫情不断对人类的生命健康构成威胁。因此针对新靶标新机制的广谱抗耐药性抗

病毒药物研究依然是目前亟需解决的重大科研课题。

由于病毒聚合酶是各类病毒中最保守的酶类, 不同病毒间聚合酶的结构功能有较大的相似性, 且宿主中无同源酶的存在, 因此是优选的广谱抗病毒药物的靶点。目前针对病毒聚合酶先导化合物的发现策略主要有高通量筛选、老药新用、基于聚合酶活性位点的虚拟筛选和基于靶点的全新药物设计等策略。由于不同病毒聚合酶之间的相似性, 老药新用策略在新型病毒来袭时表现出明显的速度优势。先导化合物的优化策略主要包括基于靶点的结构改造和前药策略等, 其中前药策略对提高核苷类病毒聚合酶抑制剂的生物利用度尤为重要, 基于核苷类药物的作用机制, 进入人体内需要转化为三磷酸形式才能发挥作用, 而其中的单磷酸化是其活化过程的限速步骤, 因此为了提高该类药物在体内的活化水平, 大都会采用单磷酸酯的前药策略。

随着新冠病毒肺炎疫情进展, 突变病毒株不断出现, 对中和抗体和疫苗的防护效果提出了严重挑战。病毒聚合酶作为理想的抗新冠药物作用靶点, 迫切需要针对各型突变株中高度保守的转录复制过程开展深入研究, 阐明聚合酶蛋白机器 (超分子蛋白质机器“转录复制复合体”) 的工作机制, 发现能够有效应对各种突变株的抗病毒药物。总而言之, 在新出现的疫情爆发时, 库存的广谱抗病毒药物将是疫情防控的第一道防线; 快速筛查系统加上可靠的安全性和有效性评估, 将构成第二道防线。

参考文献:

- [1] VENKATARAMAN S, PRASAD B, SELVARAJAN R. RNA dependent RNA polymerases: insights from structure, function and evolution [J]. *Viruses*, 2018, 10(2): 76.
- [2] HOEBEN R C, UIL T G. Adenovirus DNA replication [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2013, 5(3): a013003.
- [3] LU L, SU S, YANG H, et al. Antivirals with common targets against highly pathogenic viruses [J]. *Cell*, 2021, 184(6): 1604 – 1620.
- [4] PICARAZZI F, VICENTI I, SALADINI F, et al. Targeting the RdRp of emerging RNA viruses: the structure-based drug design challenge [J]. *Molecules*, 2020, 25(23): 5695.
- [5] SHIN W J, SEONG B L. Novel antiviral drug discovery strategies to tackle drug-resistant mutants of influenza virus strains [J]. *Expert Opin Drug Dis*, 2019, 14(2): 153 – 168.
- [6] PFLUG A, LUKARSKA M, RESA-INFANTE P, et al. Structural insights into RNA synthesis by the influenza virus transcription-replication machine [J]. *Virus Res*, 2017, 234: 103 – 117.
- [7] ZHOU Z, LIU T, ZHANG J, et al. Influenza A virus polymerase: an attractive target for next-generation anti-influenza therapeutics [J]. *Drug Discov Today*, 2018, 23(3): 503 – 518.
- [8] OBAYASHI E, YOSHIDA H, KAWAI F, et al. The structural basis for an essential subunit interaction in influenza virus RNA polymerase [J]. *Nature*, 2008, 454(7208): 1127 – 1131.
- [9] REICH S, GUILLIGAY D, CUSACK S. An *in vitro* fluorescence based study of initiation of RNA synthesis by influenza B polymerase [J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(6): 3353 – 3368.
- [10] PAUYUS S, SEHR P, LEWIS J, et al. New 7-methylguanine derivatives targeting the influenza polymerase PB2 cap-binding domain [J]. *J Med Chem*, 2013, 56(21): 8915 – 8930.
- [11] DE FARIAS S T, DOS S A P, REGO T G, et al. Origin and evolution of RNA-dependent RNA polymerase [J]. *Front Genet*, 2017, 8: e125.
- [12] NAESENS L, STEVAERT A, VANDERLINDEN E. Antiviral therapies on the horizon for influenza [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2016, 30: 106 – 115.
- [13] HEO Y A. Baloxavir: first global approval [J]. *Drugs*, 2018, 78(6): 693 – 697.
- [14] TAODA Y, MIYAGAWA M, AKIYAMA T, et al. Dihydrodibenzothiepine: promising hydrophobic pharmacophore in the influenza cap-dependent endonuclease inhibitor [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2020, 30(22): 127547.
- [15] OMOTO S, SPERANZINI V, HASHIMOTO T, et al. Characterization of influenza virus variants induced by treatment with the endonuclease inhibitor baloxavir marboxil [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 9633.
- [16] JU H, ZHANG J, HUANG B, et al. Inhibitors of influenza virus polymerase acidic (PA) endonuclease: contemporary developments and perspectives [J]. *J Med Chem*, 2017, 60(9): 3533 – 3551.
- [17] YUAN S, CHU H, SINGH K, et al. A novel small-molecule inhibitor of influenza A virus acts by suppressing PA endonuclease activity of the viral polymerase [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 22880.
- [18] CLARK M P, LEDEBOER M W, DAVIES I, et al. Discovery of a novel, first-in-class, orally bioavailable azaindole inhibitor (VX-787) of influenza PB2 [J]. *J Med Chem*, 2014, 57(15): 6668 – 6678.
- [19] Janssen Pharmaceutical. Janssen to stop clinical development of pimodivir for influenza [EB/OL]. [2020-09-03]. <https://www.clinicaltrialsarena.com/news/janssen-pimodivir-development>.
- [20] VANDERLINDEN E, VRANKEN B, VAN H J, et al. Distinct effects of T-705 (favipiravir) and ribavirin on influenza virus replication and viral RNA synthesis [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60(11): 6679 – 6691.
- [21] FURUTA Y, GOWEN B B, TAKAHASHI K, et al. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor [J]. *Antiviral Res*, 2013, 100(2): 446 – 454.
- [22] LIN C, SUN C, LIU X, et al. Design, synthesis, and *in vitro* biological evaluation of novel 6-methyl-7-substituted-7-deaza purine nucleoside analogs as anti-influenza A agents [J]. *Antiviral Res*, 2016, 129: 13 – 20.
- [23] MASSARI S, NANNETTI G, GORACCI L, et al. Structural investigation of cycloheptathiophene-3-carboxamide derivatives targeting influenza virus polymerase assembly [J]. *J Med Chem*, 2013, 56(24): 10118 – 10131.
- [24] CHAN Y M, XU R, H. SARS: epidemiology [J]. *Respirology*, 2003, 8(Suppl 1): S9 – 14.
- [25] NASSAR M S, BAKHREBAH M A, MEO S A, et al. Middle east respiratory syndrome coronavirus

- (MERS-CoV) infection; epidemiology, pathogenesis and clinical characteristics [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(15): 4956–4961.
- [26] MORI M, CAPASSO C, CARTA F, et al. A deadly spillover: SARS-CoV-2 outbreak [J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2020, 30(7): 481–485.
- [27] Coronaviridae study group of the international committee on taxonomy of viruses. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2 [J]. *Nat Microbiol*, 2020, 5(4): 536–544.
- [28] YIN W, MAO C, LUAN X, et al. Structural basis for inhibition of the RNA-dependent RNA polymerase from SARS-CoV-2 by remdesivir [J]. *Science*, 2020, 368(6498): 1499–1504.
- [29] SHEAHAN T P, SIMS A C, GRAHAM R L, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses [J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(396): e3653.
- [30] EASTMAN R T, ROTH J S, BRIMACOMBE K R, et al. Remdesivir: a review of its discovery and development leading to emergency use authorization for treatment of COVID-19 [J]. *ACS Cent Sci*, 2020, 6(5): 672–683.
- [31] GAO Y, YAN L, HUANG Y, et al. Structure of the RNA-dependent RNA polymerase from COVID-19 virus [J]. *Science*, 2020, 368(6492): 779–782.
- [32] BEIGEL J H, TOMASHEK K M, DODD L E, et al. ACTT-1 study group members. Remdesivir for the treatment of Covid-19 – final report [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(19): 1813–1826.
- [33] LI Y, GAO L, LI G, et al. Remdesivir metabolite GS-441524 effectively inhibits SARS-CoV-2 infection in mouse models [J]. *J Med Chem*, 2021, 0c01929.
- [34] CHEN C, HUANG J, CHENG Z, et al. Favipiravir versus arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial, 2020, 52(5): 414–421.
- [35] SHANNON A, SELISKA B, LE N, et al. Favipiravir strikes the SARS-CoV-2 at its Achilles heel, the RNA polymerase [J]. *BioRxiv*, 2020, 098731.
- [36] ROBSON F, KHAN K S, LE T K, et al. Coronavirus RNA proofreading: molecular basis and therapeutic targeting [J]. *Mol Cell*, 2020, 79(5): 710–727.
- [37] YIN W, LUAN X, LI Z, et al. Structural basis for inhibition of the SARS-CoV-2 RNA polymerase by suramin [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2021, 28(3): 319–325.
- [38] SALGADO B C, THALER M, TAS A, et al. Suramin inhibits SARS-CoV-2 infection in cell culture by interfering with early steps of the replication cycle [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2020, 64(8): e00900–00920.
- [39] KANG D W, FANG Z, LI Z, et al. Design, synthesis, and evaluation of thiophene [3, 2-*d*] pyrimidine derivatives as HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors with significantly improved drug resistance profiles [J]. *J Med Chem*, 2016, 59(17): 7991–8007.
- [40] 付志鹏, 康东伟, 刘新泳, 等. 基于靶标的抗艾滋病药物研究新进展 [J]. *药学进展*, 2020, 44(9): 681–697.
- [41] LI G, DE C E. HIV genome-wide protein associations: a review of 30 years of research [J]. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2016, 80(3): 679–731.
- [42] SALIE Z L, KIRBY K A, MICHAILIDIS E, et al. Structural basis of HIV inhibition by translocation-defective RT inhibitor 4'-ethynyl-2-fluoro-2'-deoxyadenosine (EFdA) [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(33): 9274–9279.
- [43] ALEXANDRE F R, RAHALI R, RAHALI H, et al. Synthesis and antiviral evaluation of carbocyclic nucleoside analogs of nucleoside reverse transcriptase translocation inhibitor MK-8591 (4'-ethynyl-2-fluoro-2'-deoxyadenosine) [J]. *J Med Chem*, 2018, 61(20): 9218–9228.
- [44] LANSDON E B, BRENDZA K M, HUNG M, et al. Crystal structures of HIV-1 reverse transcriptase with etravirine (TMC125) and rilpivirine (TMC278): implications for drug design [J]. *J Med Chem*, 2010, 53(10): 4295–4299.
- [45] KANG D, FANG Z, HUANG B, et al. Structure-based optimization of thiophene [3, 2-*d*] pyrimidine derivatives as potent HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors with improved potency against resistance-associated variants [J]. *J Med Chem*, 2017, 60(10): 4424–4443.
- [46] KANG D, WANG Z, ZHANG H, et al. Further exploring solvent-exposed tolerant regions of allosteric binding pocket for novel HIV-1 NNRTIs discovery [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2018, 9(4): 370–375.
- [47] KANG D, ZHANG H, WANG Z, et al. Identification of dihydrofuro [3, 4-*d*] pyrimidine derivatives as novel HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors with promising antiviral activities and

- desirable physicochemical properties [J]. J Med Chem, 2019, 62(3): 1484 – 1501.
- [48] NAWROZKI M B, FORGIONE M, YABLOKOV A S, et al. Effect of α -methoxy substitution on the anti-HIV activity of dihydropyrimidin-4 (3H)-ones [J]. J Med Chem, 2019, 62(2): 604 – 621.
- [49] WANG L, SARAFIANOS S G, WANG Z. Cutting into the substrate dominance: pharmacophore and structure-based approaches toward inhibiting human immunodeficiency virus reverse transcriptase-associated ribonuclease H [J]. Acc Chem Res, 2020, 53(1): 218 – 230.
- [50] DUSHEIKO G. Will we need novel combinations to cure HBV infection [J]. Liver Int, 2020, 40 (Suppl 1): 35 – 42.
- [51] LIN X, YUAN Z H, WU L, et al. A single amino acid in the reverse transcriptase domain of hepatitis B virus affects virus replication efficiency [J]. J Virol, 2001, 75(23): 11827 – 11833.
- [52] 魏粉菊, 马悦, 俞霁, 等. 基于新靶标的 HBV 抑制剂研究进展(2): RNase H 及其他靶标 [J]. 药化学报, 2020, 55(4): 566 – 574.
- [53] CAI C W, LOMONOSOVA E, MORAN E A, et al. Hepatitis B virus replication is blocked by a 2-hydroxyisoquinoline-1, 3 (2H, 4H)-dione (HID) inhibitor of the viral ribonuclease H activity [J]. Antiviral Res, 2014, 108: 48 – 55.
- [54] EDWARDS T C, MANI N, DORSEY B, et al. Inhibition of HBV replication by *N*-hydroxyisoquinolinedione and *N*-hydroxypyridinedione ribonuclease H inhibitors [J]. Antiviral Res, 2019, 164: 70 – 80.
- [55] WDWARDS T C, LOMONOSOVA E, PATEL J A, et al. Inhibition of hepatitis B virus replication by *N*-hydroxyisoquinolinediones and related polyoxygenated heterocycles [J]. Antiviral Res, 2017, 143: 205 – 217.
- [56] ALAZARD D N, DENOLLY S, BOSON B, et al. Overview of HCV life cycle with a special focus on current and possible future antiviral targets [J]. Viruses, 2019, 11(1): 30.
- [57] KIM A. Hepatitis C virus [J]. Ann Intern Med, 2016, 165(5): itc33 – itc48.
- [58] 宋淑, 高萍, 展鹏, 等. 丙型肝炎病毒抑制剂研究进展 [J]. 药化学报, 2020, 55(4): 652 – 668.
- [59] PICARAZZI F, VICENTI I, SALADINI F, et al. Targeting the RdRp of emerging RNA viruses: the structure-based drug design challenge [J]. Molecules, 2020, 25(23): 5695.
- [60] APPLEBY T C, PERRY J K, MURAKAMI E, et al. Viral replication. Structural basis for RNA replication by the hepatitis C virus polymerase [J]. Science, 2015, 347(6223): 771 – 775.
- [61] LAM A M, MURAKAMI E, ESPIRITU C, et al. PSI-7851, a pronucleotide of beta-*D*-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-*C*-methyluridine monophosphate, is a potent and pan-genotype inhibitor of hepatitis C virus replication [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2010, 54(8): 3187 – 3196.
- [62] LAM A M, ESPIRITU C, BANSAL S, et al. Hepatitis C virus nucleotide inhibitors PSI-352938 and PSI-353661 exhibit a novel mechanism of resistance requiring multiple mutations within replicon RNA [J]. J Virol, 2011, 85(23): 12334 – 12342.
- [63] MA H, JIANG W R, ROBLEDO N, et al. Characterization of the metabolic activation of hepatitis C virus nucleoside inhibitor β -*D*-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-*C*-methylcytidine (PSI-6130) and identification of a novel active 5'-triphosphate species [J]. J Biol Chem, 2007, 282: 29812 – 29820.
- [64] ZHEN L, DAI L, WEN X, et al. Discovery of novel nucleotide prodrugs with improved potency against HCV variants carrying NS5B S282T mutation [J]. J Med Chem, 2017, 60(14): 6077 – 6088.
- [65] ZHOU S, MAHMOUD S, LIU P, et al. 2'-chloro, 2'-fluoro ribonucleotide prodrugs with potent pan-genotypic activity against hepatitis C virus replication in culture [J]. J Med Chem, 2017, 60(13): 5424 – 5437.
- [66] COURT J J, POISSON C, ARDZINSKI A, et al. Discovery of novel thiophene-based, thumb pocket 2 allosteric inhibitors of the hepatitis C NS5B polymerase with improved potency and physicochemical profiles [J]. J Med Chem, 2016, 59(13): 6293 – 6302.
- [67] DONNER P, RANDOLPH J T, HUANG P, et al. High potency improvements to weak aryl uracil HCV polymerase inhibitor leads Bioorg [J]. Med Chem Lett, 2013, 23: 4367 – 4369.
- [68] RANDOLPH J T, KRUEGER A C, DOMMER P L, et al. Synthesis and biological characterization of aryl uracil inhibitors of hepatitis C virus NS5B polymerase: discovery of ABT-072, a trans-stilbene analog with good oral bioavailability [J]. J Med Chem, 2018, 61(3): 1153 – 1163.
- [69] MUSSO D, NILLES E J, CAO L V. Rapid spread of emerging Zika virus in the pacific area [J]. Clin

- Microbiol Infect, 2014, 20(10): 595 – 596.
- [70] BUTCHER S J, GRIMES J M, MAKEYEV E V, et al. A mechanism for initiating RNA-dependent RNA polymerization[J]. Nature, 2001, 410(6825): 235 – 240.
- [71] SACRAMENTO C Q, DE MELO G R, DE FRAITAS C S, et al. The clinically approved antiviral drug sofosbuvir inhibits Zika virus replication[J]. Sci Rep, 2017, 7: 40920.
- [72] XU H T, COLBY-GERMINARIO S P, HASSOUNAH S A, et al. Evaluation of sofosbuvir (β -D-2'-deoxy-2'- α -fluoro-2'- β -C-methyluridine) as an inhibitor of Dengue virus replication[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 6345.
- [73] DRAGONI F, BOCCUTO A, PICARAZZI F, et al. Evaluation of sofosbuvir activity and resistance profile against West Nile virus *in vitro* [J]. Antiviral Res, 2020, 175: e104708.
- [74] CANNALIRE R, KI C K W, BURALI M S, et al. Pyridobenzothiazolones exert potent anti-Dengue activity by hampering multiple functions of NS5 polymerase[J]. ACS Med Chem Lett, 2020, 11(5): 773 – 782.
- [75] TARANTINO D, CANNALIRE R, MASTRANGELO E, et al. Targeting flavivirus RNA dependent RNA polymerase through a pyridobenzothiazole inhibitor [J]. Antiviral Res, 2016, 134: 226 – 235.
- [76] 魏文秀, 荆兰兰, 刘新泳, 等. 抗疱疹病毒药物化学研究新进展[J]. 药学报, 2020, 55(4): 575 – 584.
- [77] DE C E. Antivirals and antiviral strategies [J]. Nat Rev Microbiol, 2004, 2(9): 704 – 720.
- [78] SAHU P K, UMME T, YU J, et al. Selenoacyclovir and selenoganciclovir: discovery of a new template for antiviral agents[J]. J Med Chem, 2015, 58(21): 8734 – 8738.
- [79] 徐淑静, 刘新泳, 展鹏. 呼吸道合胞病毒抑制剂研究新进展[J]. 药学报, 2020, 55(4): 597 – 610.
- [80] WANG G, DEVAL J, HONG J, et al. Discovery of 4'-chloromethyl-2'-deoxy-3', 5'-di-O-isobutyl-2'-fluorocytidine (ALS-8176), a first-in-class RSV polymerase inhibitor for treatment of human respiratory syncytial virus infection [J]. J Med Chem, 2015, 58(4): 1862 – 1878.
- [81] DEVINCENZO J P, MCCLURE M W, SYMONS J A, et al. Activity of oral ALS-008176 in a respiratory syncytial virus challenge study[J]. N Engl J Med, 2015, 373(21): 2048 – 2058.
- [82] JIMENEZ-SOMARRIBAS A, MAO S, YOON J J, et al. Identification of non-nucleoside inhibitors of the respiratory syncytial virus polymerase complex[J]. J Med Chem, 2017, 60(6): 2305 – 2325.
- [83] 董悦, 展鹏, 刘新泳. 抗诺如病毒药物及其疫苗研究新进展[J]. 药学报, 2020, 55(4): 640 – 651.
- [84] ROSSIGNOL J F, EI-GOHAR Y M. Nitazoxanide in the treatment of viral gastroenteritis: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2006, 24(10): 1423 – 1430.
- [85] BASSETTO M, VAN D J, NEYTS J, et al. Targeting the viral polymerase of diarrhea-causing viruses as a strategy to develop a single broad-spectrum antiviral therapy[J]. Viruses, 2019, 11(2): 173.
- [86] EBENEZER O, JORDAAN M A, DAMOYI N, et al. Discovery of potential inhibitors for RNA-dependent RNA polymerase of norovirus: virtual screening, and molecular dynamics [J]. Int J Mol Sci, 2020, 22(1): 171.
- [87] NETZLER N E, ENOSI T D, ELTAHLA A A, et al. Broad-spectrum non-nucleoside inhibitors for caliciviruses[J]. Antiviral Res, 2017, 146: 65 – 75.
- [88] 张涛, 周忠霞, 展鹏, 等. 抗痘病毒药物化学研究新进展[J]. 药学报, 2020, 55(4): 734 – 743.
- [89] DE C E, HOLY A. Acyclic nucleoside phosphonates: a key class of antiviral drugs [J]. Nat Rev Drug Discov, 2005, 4(11): 928 – 940.
- [90] ZAKHAROVA V M, SERPI M, KRYLOV I S, et al. Tyrosine-based 1-(S)-[3-hydroxy-2-(phosphonomethoxy)propyl] cytosine and – adenine ((S)-HPMPC and (S)-HPMPA) prodrugs: synthesis, stability, antiviral activity, and *in vivo* transport studies [J]. J Med Chem, 2011, 54(16): 5680 – 5693.
- [91] 任玉洁, 张硕, 魏粉菊, 等. 埃博拉病毒抑制剂研究新进展[J]. 药学报, 2020, 55(4): 694 – 702.
- [92] WARREN T K, JORDAN R, LO M K, et al. Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys [J]. Nature, 2016, 531(7594): 381 – 385.
- [93] SIEGEL D, HUI H C, DOERFFLER E, et al. Discovery and synthesis of a phosphoramidate prodrug of a pyrrolo [2, 1-*f*] [triazin-4-amino] adenine C-nucleoside (GS-5734) for the treatment of ebola and emerging viruses[J]. J Med Chem, 2017, 60(5): 1648 – 1661.

Progress research on antiviral drugs targeting polymerases

ZHANG Ying, HOU Ling-xin, JU Han, LIU Xin-yong^{*}, ZHAN Peng^{*}

(*Department of Medicinal Chemistry, Key laboratory of Chemical Biology (Ministry of Education),
School of Pharmaceutical Sciences, Shandong University, Ji'nan 250012, China*)

Abstract: Virus polymerase is a kind of very important proteins that synthesizes its own genetic material. Polymerases are relatively conservative, so they are important targets for the development of antiviral drugs. There are many similarities in the structure and function of different virus polymerases, so the inhibitors designed for one kind of virus polymerase often have good inhibitory effect on other viruses. In this paper, we selected the representative cases in recent years, introduced the structure and function of different virus polymerases, and reviewed the research progress of virus polymerase inhibitors from the perspective of medicinal chemistry.

Key words: antiviral drug; polymerases; inhibitor; drug design

2021 中国药物化学学术会议暨中欧药物化学研讨会会议通知

由中国药学会药物化学专业委员会及沈阳药科大学联合主办的“2021 中国药物化学学术会议暨中欧药物化学研讨会”定于 2021 年 9 月 27 日至 30 日在辽宁省沈阳市举办。届时,众多国内专家学者将受邀作大会报告,分析研讨药物化学与化学生物学的发展趋势和前沿动向,交流展示新成果、新进展、新技术和新经验。本次会议的召开将为全国药物化学工作者提供开展学术交流、沟通研究信息、切磋经验体会、加强国际合作和推动成果转化的平台,有助于促进药物化学研究人员及时把握国际学科发展新趋势。会议拟设立国家自然科学基金课题论坛、药物化学生物学论坛、现代制药技术论坛、青年药物化学人才论坛、药学研究学术论坛等分会场,并开展壁报交流活动。

会议主题:

创新发展中的药物与制药技术

会议议题:

1. 基于大数据与人工智能的创新药物研发;
2. 化合物高效合成与规模化生产新技术;
3. 精确医学导向的个性化药物开发;
4. 靶向蛋白降解技术在新药研发中的应用;
5. 基因编辑技术与药物靶标发现;
6. 新药创新促进医药产业的转型发展。

会议地点:

沈阳芊丽酒店(沈阳市和平区青年大街 416 号)

会议注册:

会议注册采取网上注册,网址为 <http://cmcs2021.com/>。

“天辽地宁,活力沈阳”,大会组委会感谢药物化学学术界和企业界的同仁对本次会议的支持,热诚欢迎新药研究、教育、开发等领域的专业技术人员和研究生光临本次科学盛会。