

药物发现的新靶标、新策略与抗病毒药物研究专栏

众所周知，新药研发是一项高投资、长周期、高风险的技术密集型产业。在传统的药物研发范式中，分子设计、合成和筛选各个环节的效率相对低下，导致长期以来模拟创新成为新药创制的重要策略。此外，靶向治疗在世界范围内都出现靶点扎堆或耗尽的现象，且相当比例的药物靶标属于所谓的“无药可靶”或“不可成药”蛋白。近年来，随着组学技术、生物信息学、分子生物学、结构生物学等现代学科的迅速发展，涌现出一些药物研发新靶标与新策略。

病毒感染疾病严重威胁人类生命健康与社会发展。艾滋病、乙型肝炎病毒感染、流感一直是严重的全球公共卫生问题。病毒耐药株的快速出现亟需研究人员运用新策略快速开发更多新靶标的抗病毒药物，以满足临床防治的需求。自 2019 年 12 月迄今，新冠病毒 (SARS-CoV-2) 感染引发了新冠病毒肺炎的全球大流行，让全球公共卫生体系面临严峻的挑战。2022 年，全球突发的猴痘疫情已成为严重威胁人类健康的重大公共卫生事件。不容忽视的是，未来随时可能暴发的新型病毒是人类一直面临的巨大威胁。因此，研发广谱、高效的抗病毒药物对于应对当前疫情以及将来可能发生的新型病毒感染来说都是重要且紧迫的研究课题。

本专栏收录了 13 篇与“药物发现的新靶标、新策略与抗病毒药物研究”主题相关的研究成果和学者观点，包括 8 篇综述和 5 篇研究论文。在药物发现方面，小分子药物一直是当前药物研发的主流方向。在本专栏，山东大学的研究者综述了以“整合药物化学”为特征的小分子药物发现新范式；以蛋白降解、动态组合化学、DNA 编码库、药物后期功能化（后修饰）等几种代表性技术为例，总结了药物化学中新策略与新技术的交叉融通，并对药物化学中新的分支领域，如微量药物合成、细胞原位药物合成、仿生药物化学、新“化学工具箱”等进行了分析。值得注意的是，近年来，新链接化学、氟硫交换点击化学、多组分反应、化学断键反应、生物催化、有机催化、光控基团、细胞器定位基团、邻位诱导效应等普遍应用于当代药物发现及优化中。在药物新靶标方面，杭州师范大学、中国人民解放军海军军医大学、中山大学、郑州大学、山东大学的研究团队分别综述了以 RNA、双肾上腺皮质激素样酶 1、G 蛋白、Keap1-Nrf2 蛋白相互作用、组蛋白去甲基化酶 LSD1 以及尿酸转运蛋白 URAT1 为靶标的小分子药物研究进展及相应的药物化学策略；此外，浙江大学的研究者揭示了阿司匹林的新生物学功能，为全面理解阿司匹林的抗肿瘤转移作用提供了新的理论基础。

在抗病毒药物研究方面，潍坊医学院的研究者聚焦乙型肝炎病毒感染，回顾了慢性乙肝的治疗现状，以及直接抗病毒候选药物的最新进展；针对目前尚无抗寨卡病毒药物上市现状，中国医学科学院、北京协和医学院药物研究所的研究者基于碱性磷酸酶偶联聚合酶荧光检测法建立了寨卡病毒 RdRp 抑制剂筛选模型，发现了具有开发潜力的抗寨卡病毒先导化合物。

针对流感病毒的生命周期高度依赖宿主的特征，中国医学科学院、北京协和医学院药物研究所的研究者通过转录组特征基因反向匹配方法，发现了靶向宿主的抗流感病毒先导化合物，能阻断流感病毒颗粒的生成和释放。

在抗新冠病毒药物研究领域，中国医学科学院、北京协和医学院药物研究所的研究者针对广谱抗病毒药物靶标次黄嘌呤脱氢酶，利用分子对接技术虚拟筛选从 70 000 个小分子库中发现了抗冠状病毒活性分子。皖南医学院的研究者与中国医学科学院、北京协和医学院医药生物技术研究所合作，成功建立了新冠病毒 Mpro 小分子抑制剂比色法高通量筛选模型，为抗新冠病毒药物先导化合物的筛选与发现奠定了实验基础。

我们希望本专栏的推出促进药物新靶标、新策略的发现与应用，同时为抗病毒药物研究提供参考。

特邀编辑介绍(按姓氏笔画排序)



刘叔文 二级教授, 博士生导师, 南方医科大学副校长, 研究生院院长, “器官衰竭防治”国家重点实验室副主任, 国家药品监督管理局药物代谢研究与评价重点实验室主任, 广东省新药筛选重点实验室主任。为国家百千万人才工程“有突出贡献中青年专家”、科技部中青年科技创新领军人才、广东省“珠江学者”特聘教授、教育部新世纪优秀人才。主要从事抗病毒药物及抗炎免疫药理学研究。在 *Lancet*、*STTT* 等期刊发表国际高水平学术论文 250 余篇。获中国和国际发明专利授权 41 项, 以第一完成人获得广东省科技进步二等奖 1 项、广东省教学成果一等奖 1 项, 有 3 项新药研究获得新药证书, 1 项一类创新药物的研究获得临床批件。担任教育部高等学校药学类专业指导委员会委员, 中国药理学会常务理事、抗炎免疫药理专业委员会主任委员, 广东省药理学学会理事长, *BBA-Biomembrances*、*Acta Pharmacol Sin* 等杂志编委。



朱虹 博士, 浙江大学药学院教授, 博士生导师, 浙江省杰出青年基金获得者, 入选浙江省 151 人才工程。研究方向为抗肿瘤药物药理学。近年来以第一或通讯作者身份在 *Cancer Research* 等期刊发表 SCI 论文 30 余篇。获教育部自然科学二等奖等奖励 6 项。授权中国发明专利 6 项。兼任中国抗癌协会抗癌药物专委会委员、浙江省抗癌协会抗癌药物专委会委员等职。



余斌 郑州大学教授, 博士生导师, 入选中原英才计划青年拔尖人才和河南省高校科技创新人才计划。研究方向为原创先导化合物发现与优化。以第一或者通讯作者在 *J Med Chem*、*Pharmacol Ther*、*Drug Discov Today*、*Med Res Rev*、*J Hematol Oncol*、*Signal Transduct Target Ther*、*Acta Pharm Sin B* 等国内外权威学术期刊发表系列高水平学术论文; 参编英文学术专著 3 部; 获授权国家发明专利 11 项。受邀担任 *Faculty Opinions* (原 *F1000 Prime*) 的 *Faculty Member*, 国际学术期刊 *Front Drug Discov* 副主编、*Curr Med Chem* 编辑, *药学报* (中英文版)、*Chin Chem Lett*、*Chin J Nat Med*、*Nat Rev Drug Discov* (中文版) 等期刊 (青年) 编委, 国际权威学术期刊 *Drug Discov Today*、*Eur J Med Chem*、*Pharmacol Res* 等国际权威期刊执行客座编辑。



周平正 南方医科大学药学院教授, 博士生导师。入选广州市珠江科技新星、德国洪堡学者、广东省青年珠江学者。课题组围绕离子通道在天然免疫及相关自身免疫性疾病中的作用、机制及药物发现展开工作, 近年来以第一或通讯作者身份在 *PNAS* (2 篇)、*Br J Pharmacol* 和 *JBC* 等期刊发表论文近 30 篇。目前担任中国药理学会抗炎免疫药理学专委会常务委员 (青年), 广东省药理学学会药物筛选与评价专委会副主任委员、广东省药理学学会心血管药理专委会副主任委员等社会职务。



欧田苗 博士，中山大学药学院教授、博士生导师。获国家自然科学基金优秀青年基金资助，入选广东省特支计划—百千万工程青年拔尖人才、广东省优秀青年教师培养计划（首批）、广州市珠江科技新星（首批）。主要从事基于新型核酸靶标的药物化学基础研究，以对重要癌基因转录和翻译过程实施靶向化学干预为关键科学问题，开展高选择性先导化合物的发现及分子机制研究。兼任广东省药学会药物化学专业委员会副秘书长、中国药学会分析药理学会青年委员、药学报青年编委。在 *Nucleic Acids Res.*、*J. Med. Chem.*、*Cell Chem. Biol.* 等期刊发表 SCI 论文 90 余篇，获授权专利 20 余项。作为项目主要完成人先后获得广东省科学技术奖一等奖和广东省教学成果奖一等奖。



展鹏 山东大学药学院教授，博士生导师，入选国家高层次青年人才、山东省杰青、山东大学杰出中青年学者、齐鲁青年学者。从事抗病毒、抗痛风创新药物研究。以第一或通讯作者在 *Chem Soc Rev*、*J Med Chem* (26 篇)、*Acta Pharm Sin B*、*Elife*、*Signal Transduct Target Ther*、*Drug Discov Today*、*Med Res Rev* 等专业期刊发表 SCI 文章 150 余篇；以第一发明人申请及授权国家发明专利 20 余项；主编中英文专著各 1 部，主编及副主编国家统编教材各 1 部，参编专著及教材 6 部。担任 *Acta Pharm Sin B*、*药学报*、*中国化学快报*、*Acta Materia Medica* 的青年编委，*Curr Med Chem*、*Mini Rev Org Chem*、*BMC Chemistry*、*Molecules* 等国际专业期刊的 Editorial Board Member 或 Section Editor；*Nature Reviews Drug Discovery* 中文版编委；担任 *Eur J Med Chem*、*Bioorg Med Chem*、*Molecules*、*Pharmacological Research* 及 *Pharmaceutics* 专栏的客座编辑。获中国药学会-施维雅青年药物化学奖、日本学术振兴会特别研究员奖学金、教育部全国百篇优博论文提名、山东高等学校优秀科研成果奖等。入选全球前 2% 科学家榜单（斯坦福大学，2020）及“全球顶尖前 10 万科学家”榜单（药学科，2021, 2022）。



程魁 南方医科大学药学院免疫药物化学 PI，教授、博士生导师，入选国家高层次青年人才，广东省青年“珠江学者”、广东省珠江人才计划“青年拔尖人才”、广东省海外高层次留学人才。主要从事药物化学、药理学的交叉研究，集中在炎症和肿瘤免疫的创新先导物发现和作用机制研究。近年来，以第一或通讯作者在 *J. Am. Chem. Soc.*、*Angew. Chem. Int. Edit.*、*Science Advances*、*Advanced Science*、*J. Med. Chem.* 等期刊发表 SCI 论文 30 余篇，申请中国发明专利 7 项，获得 PCT 专利授权 2 项。获“教育部自然科学技术二等奖”一项。现任中国药理学会抗炎免疫专业委员会常务委员（青年）、广东省药理学会抗炎免疫专业委员会秘书长、*Acta Pharm Sin B* 青年编委。