

**关于2020年度上海市科学技术奖新冠肺炎疫情防控相关成果提名项目的公示**

**附件1 自然科学奖（一等奖）申报材料简介**

**项目名称：**

新型冠状病毒关键药物靶点的结构与候选药物发现

**项目简介：**

由新型冠状病毒 (SARS-CoV-2) 引发的新冠肺炎在2019年年末开始爆发，并逐渐成为全球流行的传染性疾病，对全人类产生了空前的影响。世界卫生组织 (WHO) 宣布新冠肺炎已经构成了“国际公共卫生紧急事件”。目前为止，针对新冠肺炎的有效临床治疗手段仍然相当有限。解析新冠病毒关键药物靶点的三维空间结构，发现关键结构特征，并开发特效药是整个国际社会当前严峻抗疫形式下备受关注的一个焦点问题。

主要研究成果：

1、揭示新冠病毒SARS-CoV-2主蛋白酶结构及潜在抗病毒药物的发现：

新型冠状病毒编码的主要蛋白酶(Mpro)在病毒生活周期中起着关键调节作用，是理想的药物设计靶点。研究团队凭借十七年来在SARS研究期间积累的丰富研究经验，率先在国际上解析了SARS-CoV-2主蛋白酶与自主设计抑制剂N3的高分辨率复合物结构，揭示SARS-CoV-2主蛋白酶的结构特征，抑制剂N3与主蛋白酶的作用模式及抑制机制。这也是世界上第一个被解析的新冠病毒蛋白的三维空间结构。综合运用从头设计、计算机虚拟筛选和高通量筛选策略，研究团队在10000多个老药、临床药物以及天然活性产物中发现了数种对主蛋白酶和SARS-CoV-2有显著抑制作用的先导药物。其中，依布硒和双硫仑已分别在美、英等国申请开展临床试验。上述研究成果，为迅速开发具有临床潜力的抗新冠肺炎的药物奠定了重要基础。以上的研究成果分别刊登在国际权威期刊《Nature》和《Nature Structural& Molecular Biology》上。其中“主蛋白酶-N3”的复合物结构被PDB蛋白结构数据库选为2020年2月的明星分子（February Molecule of the Month），并被PDB撰文报道。同时为方便相关的科技工作者第一时间开发以该酶为靶点的抗病毒药物，研究团队于2020年1月26日公开了研究成果。截止目前为止，以邀稿形式发表在《Nature》上题为“Structure of Mpro from SARS-CoV-2 and discovery of its inhibitors”的研究论文已被SCI引用71次。

2、揭示新冠病毒SARS-CoV-2聚合酶复合体的整体结构及抑制机制：

RNA依赖的RNA聚合酶 (RNA-dependent RNA polymerase, RdRp)，即nsp12，是执行转录复制功能的关键组分。它可以催化病毒RNA的合成，在新冠病毒复制和转录周期中发挥至关重要的作用，是最重要的抗病毒药物筛选靶点之一，是众多核苷类药物的靶标。研究团队率先在国际上解析了新型冠状病毒高分辨率RdRp复合物结构，揭示了在转位前／后状态下，新冠病毒RdRp蛋白-核酸复合体的整体结构形态，发现了nsp12的辅助蛋白因子nsp8以两种构象变化协助RNA合成的机制，并首次验证了核苷类抗病毒候选药物瑞德西韦 (Remdesivir) 在产物RNA链内部的混入以及对反应的“延迟终止”效应，为靶向RNA转录复制的抗新冠病毒药物设计与筛选提供了新思路。该工作发表在国际权威期刊《Cell》上，目前该论文SCI引用次数35。

**代表性论文专著目录：**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 序号 | 论文专著名称/刊名/作者 | 年卷页码 | 发表时间 | 通讯作者 （含共同） | 第一作者 （含共同） | 他引总次数 | 是否国内完成 |
| 1 | Structure of Mpro from SARS-CoV-2 and discovery of its inhibitors/Nature/Jin Zhenming; Du Xiaoyu; Xu Yechun; Deng Yongqiang; Liu Meiqin; Zhao Yao; Zhang Bing; Li Xiaofeng; Zhang Leike; Peng Chao; Duan Yinkai; Yu Jing; Wang Lin; Yang Kailin; Liu Fengjiang; Jiang Rendi; Yang Xinglou; You Tian; Liu Xiaoce; Yang Xiuna; Bai Fang; Liu Hong; Liu Xiang; Guddat Luke W.; Xu Wenqing; Xiao Gengfu; Qin Chengfeng; Shi Zhengli; Jiang Hualiang; Rao Zihe; Yang Haitao | 2020年582卷7811期289-293页 | 2020年6月 | Jiang Hualiang;  Rao Zihe;  Yang Haitao | Jin Zhenming; Du Xiaoyu;  Xu Yechun;  Deng Yongqiang; Liu Meiqin | 71 | 是 |
| 2 | Structural Basis for RNA Replication by the SARS-CoV-2 Polymerase/Cell/Wang Quan; Wu Jiqin; Wang Haofeng; Gao Yan; Liu Qiaojie; Mu An; Ji Wenxin; Yan Liming; Zhu Yan; Zhu Chen; Fang Xiang; Yang Xiaobao; Huang Yucen; Gao Hailong; Liu Fengjiang; Ge Ji; Sun Qianqian; Yang Xiuna; Xu Wenqing; Liu Zhijie; Yang Haitao; Lou Zhiyong; JIang Biao; Guddat Luke W.; Gong Peng; Rao Zihe. | 2020年182卷2期417-428页 | 2020年7月 | Wang Quan;Gong Peng; Rao Zihe | Wang Quan;  Wu Jiqin;  Wang Haofeng; Gao Yan;  Liu Qiaojie | 35 | 是 |
| 3 | Structural basis for the inhibition of SARS-CoV-2 main protease by antineoplastic drug carmofur/Nat Struct Mol Biol/Jin Zhenming; Zhao Yao; Sun Yuan; Zhang Bing; Wang Haofeng; Wu Yan; Zhu Yan; Zhu Chen; Hu Tianyu; Du Xiaoyu; Duan Yinkai; Yu Jing; Yang Xiaobao; Yang Xiuna; Yang, Kailin; Liu Xiang; Guddat Luke W.; Xiao Gengfu; Zhang Leike; Yang Haitao; Rao Zihe | 2020年27卷6期 529-532页 | 2020年6月 | Zhang Leike; Yang Haitao | Jin Zhenming; Zhao Yao;  Sun Yuan | 2 | 是 |

**主要完成单位：**上海科技大学

**主要完成人：杨海涛、王权、杨秀娜、张兵、饶子和**

**第一完成人：杨海涛**

**提名者：**上海市教育委员会

**提名等级：**自然科学奖（一等奖）