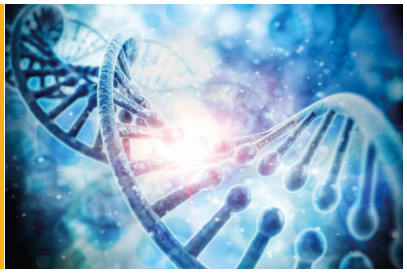
生命科学与新药探索
LIFE SCIENCES AND NEW DRUG DISCOVERY



疱疹病毒解旋酶-引物酶复合物抑制剂的研究进展

柳彬[1,3]，张岩[2]，杨鹏[1*]，蒋翔锐[2**]

（1. 沈阳药科大学无涯创新学院，辽宁 沈阳 110016；2. 中科环渤海（烟台）药物高等研究院烟台新药创制山东省实验室，山东 烟台 264117；3. 南通长三角药物高等研究院，江苏 南通 226133）

[**摘要**] 疱疹病毒（herpesviruse，HV）是一类具有双链 DNA 结构的高传染性病原体，可引发多种人类临床疾病，涵盖水痘-带状疱疹、单纯疱疹、爱泼斯坦-巴尔病毒（Epstein-Barr virus、EBV）相关淋巴增殖性疾病及巨细胞病毒感染等。解旋酶-引物酶（helicase-primase，HP）复合物在 HV 的 DNA 复制过程中起着关键作用，是抗 HV 的关键靶点。近年来，针对该复合物的抑制剂研发取得了突破性进展。通过对 HV 生命周期、DNA 复制过程和 HP 复合物功能进行综述，以及介绍解旋酶-引物酶复合物抑制剂（helicase-primase complex inhibitor，HPI）的研究进展，其中包括部分抑制剂的结构优化过程，并讨论了未来 HPI 的研究重点，为抗 HV 药物的研发提供参考。

[**关键词**] 疱疹病毒；解旋酶-引物酶复合物；抑制剂

[**中图分类号**] R914　　[**文献标志码**] A　　[**文章编号**] 1001-5094（2026）02-0154-08

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.20250054

Advances in Helicase-Primase Complex Inhibitors of Herpesviruses

LIU Bin[1,3], ZHANG Yan[2], YANG Peng[1], JIANG Xiangrui[2]

(1. Wuya College of Innovation, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China; 2. Shandong Laboratory of Yantai Drug Discovery, Bohai Rim Advanced Research Institute for Drug Discovery, Yantai 264117, China; 3. Yangtze Delta Drug Advanced Research Institute and Yangtze Delta Pharmaceutical College, Nantong 226133, China)

[Abstract] Herpesviruses (HV) are a group of highly infectious pathogens with double-stranded DNA structures that cause a variety of human clinical diseases, including varicella-zoster, herpes simplex, EBV-associated lymphoproliferative disorders, and cytomegalovirus infections. The helicase-primase (HP) complex plays an essential role in the DNA replication process of HV, making it a critical target for antiviral therapy. In recent years, significant progress has been made in the study of inhibitors of this complex. By reviewing the HV life cycle, the DNA replication process and the function of the HP complex, as well as presenting the research progress of the helicase-primase complex inhibitor (HPI), which includes the structural optimization process of some of them, and discusses the future research focuses of HPI, we provide a reference for the anti-herpesvirus drug development.

[Key words] herpes viruse; helicase-primase complex; inhibitor

疱疹病毒（herpesviruse，HV）具有典型的双链 DNA 病毒结构特征，其结构如图 1 所示。双链 DNA 被由 162 个多聚体组成的核衣壳包围[1-3]。在核衣壳与最外层包膜之间，存在一层由病毒蛋白构成的被膜基质。最外层的包膜由脂质双分子层与糖蛋白复合物共同构成，将被膜包埋在内，糖蛋白复合物通过介导病毒与宿主细胞受体的特异性识别，在病毒吸附、膜融合及细胞入侵过程中发挥关键作用[4-5]。

接受日期： 2025-03-20
***通信作者：** 杨鹏，教授，博士生导师
研究方向： 大环分子的合成，药物化学及其化学生物学性能研究
E-mail： pengyangcn05@hotmail.com；
****通信作者：** 蒋翔锐，研究员，博士生导师
研究方向： 抗病毒药物、中枢神经系统疾病药物发现，药物绿色合成方法研究
E-mail： jiangxiangrui@simm.ac.cn

HV 的宿主范围广泛，可感染包括哺乳类、鸟类、鱼类、两栖动物及爬行动物在内的多种脊椎动物[4]。人类疱疹病毒（human herpes virus，HHV）分为 3 个亚科，即 α、β、γ-疱疹病毒[1-2,6]。其中，α-疱疹病毒包括水痘-带状疱疹病毒（varicella-zoster virus，VZV）、单纯疱疹病毒 1（herpes simplex virus 1，HSV-1）、HSV-2；β-疱疹病毒包括

HHV-6a、HHV-6b，HHV-7 和人巨细胞病毒（human cytomegalovirus，HCMV）；γ-疱疹病毒包括卡波西肉瘤相关疱疹病毒（Kaposi sarcoma-associated herpesvirus，KHSV）和爱泼斯坦-巴尔病毒（Epstein-Barr virus，EBV）[7-9]。

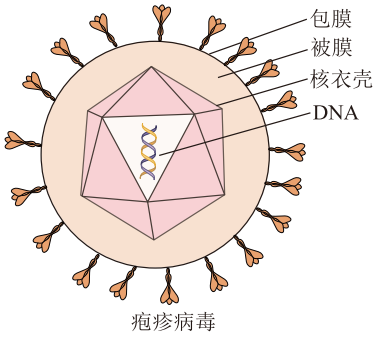


图 1 疱疹病毒结构

HV 各亚科在人类感染中表现出独特的临床症状。α-疱疹病毒中，HSV-1 的感染主要表现为发热和咽痛，常伴随口咽和面部疱疹、疱疹性角膜结膜炎等。HSV-2 的感染以生殖器水疱-溃疡性病变为特征。VZV 感染引起带状疱疹，表现为带状红斑和簇集性水疱，还能引发肺炎、肝炎及脑脊髓炎等严重并发症[9]。

β-疱疹病毒中，HCMV 感染可导致肝脾肿大、黄疸及继发于血小板减少症的点状皮疹[10]。HHV-6、HHV-7 的原发感染表现为婴儿玫瑰疹，特征为突发高热；复发感染则表现为发热、皮疹，严重者可并发肺炎、肝炎及脑炎等[11]。

γ-疱疹病毒中，KHSV 感染引发原发性渗出性淋巴瘤（primary effusion lymphoma，PEL）和多中心卡斯特莱曼病（multicentric castleman disease，MCD），其中以卡波西肉瘤（Kaposi sarcoma，KS）最为典型。EBV 感染可导致传染性单核细胞增多症、肝炎等急性感染，也可引起鼻咽癌、伯基特淋巴瘤等恶性病变[7, 11]。

1 HV 的生命周期

1.1 病毒的生命周期

HV 感染历程包括潜伏期和裂解期[12]。病毒维持最低限度的基因表达时，仅转录与维持潜伏相关的基因，不产生完整的病毒颗粒。当受到特定外界刺激时，潜伏的病毒可被重新激活，进入裂解复制周期。在裂解期，病毒感染过程始于病毒包膜糖蛋白与宿主细胞表面特异性受体的识别和结合（见图 2），随后通过膜融合机制进入宿主细胞[3, 13-14]。病毒颗粒进入细胞后，被膜从核衣壳上解离下来，核衣壳通过微管运输到细胞核附近，并通过核孔复合体将病毒基因组 DNA 释放到细胞核内[5]。在细胞核中，病毒启动基因组 DNA 的复制和病毒蛋白的表达程序，随后将新合成的基因组包装入新的核衣壳内[15]。完成组装的核衣壳以核膜出芽的方式进入细胞质并获得被膜蛋白，随后经过二次囊膜化进一步成熟，获得包膜[16-17]。最终，成熟的病毒颗粒通过细胞膜出芽或胞吐作用释放到细胞外环境，继续其感染循环的过程[8, 14, 18]。

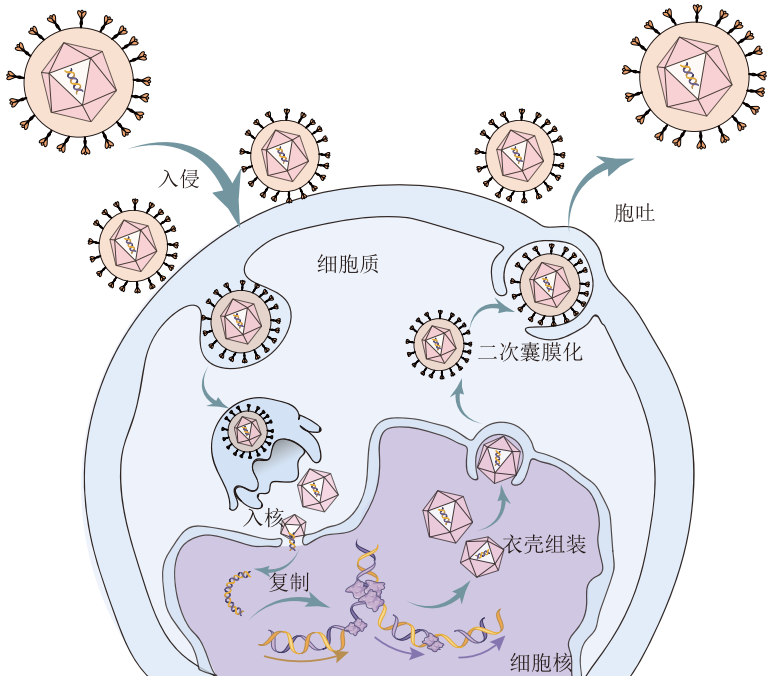


图 2 疱疹病毒的复制周期

1.2 DNA 的复制

在复制起始阶段，*UL9* 基因编码的起源结合蛋白与复制起点特异性结合[19-20]，随后，DNA 解螺旋形成复制叉，双链 DNA 被分离成 2 条互补的单链[21]，单链 DNA（single-stranded DNA，ssDNA）结合蛋白（*ICP8* 编码蛋白）与 ssDNA 结合，有效防止单链模板的退火。在 DNA 复制的过程中，由 *UL5*，*UL8* 和 *UL52* 基因编码蛋白组成的解旋酶-引物酶（helicase-primase，HP）复合物在复制叉处形成功能性异源二聚体结构，负责双链 DNA 的解旋和 RNA 引物的合成。DNA 聚合酶（*UL30* 编码蛋白）和其辅助蛋白（*UL42* 编码蛋白）结合到每条互补单链上，以 RNA 引物为起始合成互补 DNA，前导链中可沿着 5′，3′的方向连续合成 DNA 链，而在滞后链上则需要通过多个 RNA 引物起始合成不连续的冈崎片段（见图 3）。DNA 聚合酶同时还具有内源性核糖核酸酶 H（ribonuclease H，RNase H）活性，可特异性降解滞后链中由 RNA 引物-冈崎片段和模板 DNA 复合物形成的 RNA/DNA 异源双链，从而去除 RNA 引物。最终，通过 DNA 连接酶的作用，将不连续的 DNA 片段连接成完整的子代双链 DNA 分子[11]。

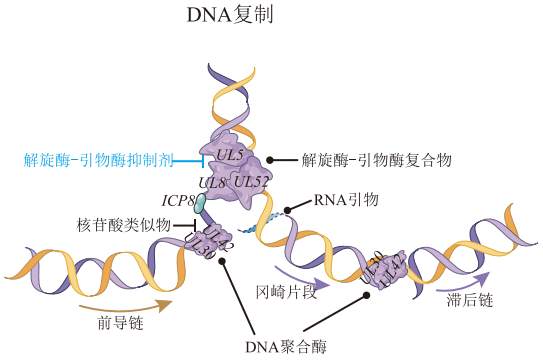


图 3 单纯疱疹病毒的 DNA 复制过程

2 解旋酶-引物酶复合物

2.1 解旋酶-引物酶的编码基因

HP 复合物是由解旋酶、引物酶、非催化亚基 3 个部分组成的异源三聚体[22]。编码复合物不同组分的基因在病毒家族成员之间相对保守，HSV 的 *UL5*、*UL52* 和 *UL8* 分别与 VZV 的 *ORF55*、*ORF6* 和 *ORF52* 以及 HCMV 的 *UL105*、*UL70* 和 *UL102*，HHV-6, 7 的 *U77*、*U43* 和 *U44*，EBV 的 *BBLF4*、*BSLF1* 和 *BBLF2/3*，KHSV 的 *ORF44*、*ORF56*、*ORF40/41* 基因具有同源性。其中，*UL5*、*ORF55*、*UL105*、*U77*、*BBLF4* 和 *ORF44* 基因负责编码解旋酶，*UL52*、*ORF6*、*UL70*、*U43*、*BSLF1* 和 *ORF56* 基因负责编码引物酶，*UL8*、*ORF52*、*UL102*、*U44*、*BBLF2/3* 和 *ORF40/41* 基因负责编码非催化亚基[7]。

2.2 HP 复合物的作用与功能

解旋酶是一种腺嘌呤核苷三磷酸（adenosine triphosphate，ATP）依赖的马达蛋白，具有将双链 DNA 在复制叉处分离成 2 条单链的作用，使参与 DNA 复制过程的其他蛋白可以与单链区域结合。解旋酶还可能在 DNA 上定位 HP 复合物，并与引物酶一起为 ATP 酶提供必要的结构域。

引物酶是一种 DNA 依赖的 RNA 聚合酶，在复制的过程中，合成 DNA 聚合起始所需要的 RNA 引物，引物能提供 DNA 聚合酶所需的 3′羟基游离的核苷酸，从而合成 DNA 的互补链[3-4]。引物酶可以将解旋酶装载并定位在 DNA 上的合适位置，进而调节异源三聚体的解旋酶和 ATP 酶活性，并在 ssDNA 上合成 RNA 引物，也可以通过蛋白质-蛋白质相互作用将 DNA 聚合酶招募到复制叉上，然后由聚合酶通过脱氧核糖核苷三磷酸（deoxyribonucleoside triphosphate，dNTP）聚合延长 DNA 片段，解旋酶-引物酶复合物抑制剂（helicase-primase complex inhibitor，HPI）很可能干扰了 HV 中的这种相互作用。

非催化亚基不显示任何酶的活性，并且也不调节 HP 复合物与 DNA 的结合，但能整合解旋酶和引物酶，形成 HP 复合物并且激活解旋酶和引物酶的活性，提高引物起始率[15, 23]并且非催化亚基可以与其他 HV 复制蛋白（起源结合蛋白、聚合酶、ssDNA 结合蛋白等）一起，在复制叉的蛋白质-蛋白质相互作用中扮演重要的角色[19]。

HP 复合物同时具有 5′，3′解旋酶活性、依赖 ssDNA 的 ATP 酶活性和引物酶活性[15]。在复制初始阶段，这 3 种蛋白质作为引物体的一部分共同作用[24]，当与复制叉结合时，2 个 HP 复合物可能形成二聚体结构，其中一个为 DNA 合成准备滞后链，另一个准备前导链。

3 抗疱疹病毒的药物

目前临床批准用于治疗 HV 感染的药物主要靶向 DNA 聚合酶。根据化学结构和作用机制，这些药物可分为两大类：鸟苷类似物和非鸟苷类似物抑制剂。

鸟苷类似物类药物包括阿昔洛韦（acyclovir）、喷昔洛韦（penciclovir）、更昔洛韦（ganciclovir）、伐昔洛韦（valaciclovir）、泛昔洛韦（famciclovir）和缬更昔洛韦（valganciclovir）等。这类药物的作

用机制是：首先由病毒激酶催化形成单磷酸盐，随后经宿主细胞激酶进一步磷酸化为具有生物活性的三磷酸形式。活性代谢产物能竞争性抑制病毒 DNA 聚合酶，并作为链终止剂掺入病毒 DNA，从而阻断病毒基因组复制[8]。

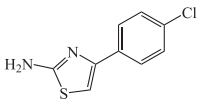
非鸟苷类似物药物包括溴夫定（brivudine）、西多福韦（cidofovir）和膦甲酸（foscarnet），它们通过不同的机制抑制病毒 DNA 聚合酶。Brivudine 作为三磷酸酯前体药物，首先通过病毒胸苷激酶催化形成单磷酸中间体，随后在宿主细胞激酶作用下进一步转化为具有活性的三磷酸形式[25-26]。Cidofovir 分子结构中已预先整合单磷酸基团，仅需宿主激酶完成二次磷酸化即可形成活性二磷酸产物。该药物既可竞争性抑制 DNA 聚合酶，又可作为链终止剂掺入病毒 DNA[27]。Foscarnet 作为膦酸衍生物，它无需经历磷酸化过程，直接通过可逆性结合病毒 DNA 聚合酶的焦磷酸结合域，从而抑制 DNA 链的延伸[28]。

在核苷类抗 HV 药物的临床应用中存在交叉耐药性和显著的不良反应。Foscarnet 和 cidofovir 均需通过静脉途径给药，且具有明显的剂量限制性毒性和肾毒性，另外，Cidofovir 还可能引起骨髓抑制等严重不良反应[29]。

4 抗 HV 的 HPIs 活性及研究进展

4.1 T-157602

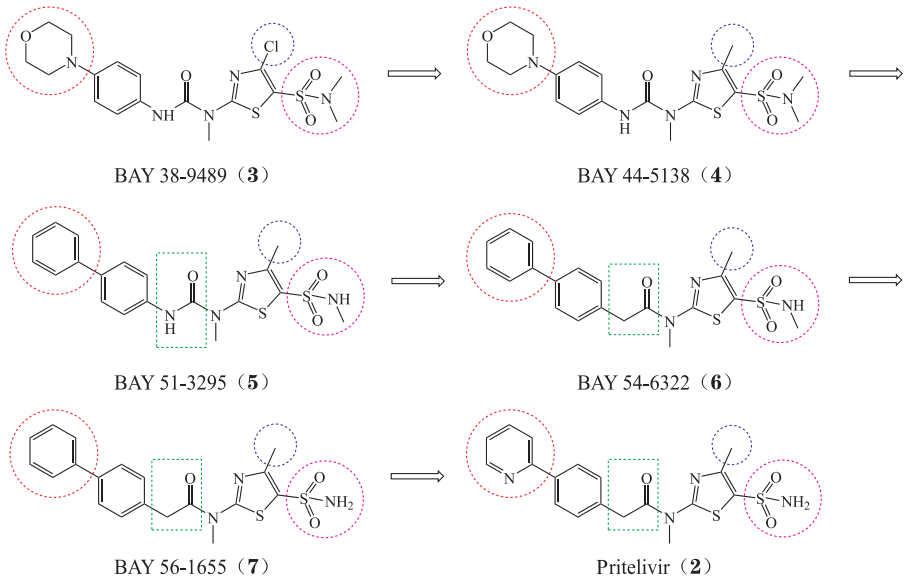
Spector 等[30]通过高通量筛选发现了 2-氨基噻唑化合物 T-157602（**1**），该化合物可逆地抑制 HSV-1 中 HP 复合物中的解旋酶（IC_{50}=5 μmol·L^{-1}）和引物酶活性（IC_{50}=20 μmol·L^{-1}），抑制 HSV-1 复制的 EC_{90} 为 3 μmol·L^{-1}。当浓度为 25~50 μmol·L^{-1} 时，T-157602 能完全抑制病毒复制且无明显的细胞毒性。进一步研究表明，T157602 的靶点是 HP 复合物中的解旋酶。



T-157602（**1**）

4.2 普瑞利韦（pritelivir）

Pritelivir（**2**）（见图 4）是一种高活性抗 HSV 的 HPI，其最高研发阶段为Ⅲ期临床，可强效抑制 HSV-1 和 HSV-2 的复制，并且对核苷类药物耐药病毒株有效，但抑制 VZV 复制的活性弱。



BAY 38-9489（**3**） BAY 44-5138（**4**）

BAY 51-3295（**5**） BAY 54-6322（**6**）

BAY 56-1655（**7**） Pritelivir（**2**）

图4 Pritelivir 的研发过程

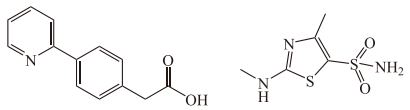
早期，Kleymann 团队通过荧光高通量筛选（high-throughput screening，HTS）技术对化合物库进行筛选，发现了噻唑脲类苗头化合物 BAY 38-9489（**3**）[31]，随后经过计算机活性预测、化合物合成和生物活性测试，得到了具有体内活性的先导化合物 BAY 44-5138（**4**），然后经过多轮成药性优化，得到了临床前候选化合物 pritelivir 用于临床前研究。

在 BAY 44-5138 的磺酰胺 *N*-去甲基化基础上，研究者将吗啉基替换为亲脂性的苯环，发现了化合物 BAY 51-3295（**5**），这是首个体内药效强于 valaciclovir 的化合物。将脲结构片段中的 NH 电子等排为 CH_2 得到 BAY 54-6322（**6**），其在体内表现出更强的抗病毒药效，在此基础上将甲基磺胺替换为磺胺，得到了 BAY 56-1655（**7**），其体外抗 HSV-1

和 HSV-2 的 IC_{50} 均小于 0.01 μmol·L^{-1}，体内半数有效量（median effective dose，ED_{50}）分别为 0.5 mg·kg^{-1}（HSV-1）和 1.1 mg·kg^{-1}（HSV-2）。然而，BAY 51-3295 和 BAY 56-1655 的溶解度低，将端位苯环替换为吡啶环提高了溶解度，其得到了 pritelivir，抗 HSV-1 和 HSV-2 的 EC_{50} 分别为 20 和 16 nmol·L^{-1} [32]。

为了阐明作用机制，对化合物复制周期的影响进行分析。逆转录聚合酶链式反应（reverse transcription-polymerase chain reaction，RT-PCR）实验显示，在 pritelivir 干预的情况下，病毒能感染细胞，并启动病毒即刻早期基因的表达，而早期和晚期基因表达减少、抑制或不启动。用从耐药病毒中获得的 PCR 片段转染细胞，随后在抑制剂存在的情况下细胞感染野生型病毒，只有转染突变型 *UL5*、*UL52* 基因或突变型 *UL5*、*UL52* 与野生型 *UL5*、*UL8* 和 *UL52* 基因的混合基因时才能检测到病毒斑块，而转染野生型 *UL5*、*UL8* 或 *UL52* 基因时则没有检测到病毒斑块。从这些互补实验中得出结论，HP 复合物是噻唑脲及其相应酰胺的靶标[31]。

Birkmann 团队研究了 pritelivir 的药代动力学性质，发现其在人体内的代谢主要通过非酶解产生吡啶苯乙酸（**8**）和氨基噻唑磺胺（**9**）[33]。Pritelivir 具有较好的口服生物利用度（73%），在大鼠、猴子和人体内的消除半衰期分别为 5～10、30 和 60～70 h，而 acyclovir 的消除半衰期分别为 1、1.3～1.5 和 2.7～3.6 h。但是，pritelivir 具有碳酸酐酶（carbonic anhydrase，CA）抑制活性，影响了后期研发，而此活性与其结构中的磺酰胺基团密切相关[34-35]。



8 **9**

4.3 IM-250 和 HN0037

为了获得选择性更好、靶组织暴露量更高的 HPI，Gege 等[35]对 pritelivir 的结构进行优化，发现了候选药物 IM-250（**10**）（见图 5）。2023 年，化合物 **10** 开始了Ⅰ期临床试验[36]。

用氟化苯基片段取代 pritelivir 结构中的 2-吡啶基，可以提高化合物的抗 HSV 活性。引入二氟苯基片段降低了分子整体的拓扑极性表面积（topological polar surface area，TPSA），这提高了化合物在脑中和血浆中的浓度比。随后，用甲基亚磺酰亚胺基团取代磺酰胺药效团，得到化合物 **10**，其不具有 CA 的抑制活性[35]。

与核苷类化合物相比，IM-250 具有优越的抗病毒活性，抗 HSV-1 和 HSV-2 的 EC_{50} 分别为 19 和 28 nmol·L^{-1}，并且在已知的 HPI 中具有良好的靶组织暴露（脑/血浆比值为 1.5～2.4），较长的半衰期（14～41 h）和良好的口服生物利用度（77%～89%）。这些优点使 IM-250 在 HSV 感染的动物模型中表现出了良好的抗病毒药效[37]。

用茚满片段取代 pritelivir 中的苯环，降低了分子的柔性，引入了一个手性中心[38]，得到 *R*-构型异构体 HN0037（**11**），其抑制 HSV-1 复制的 EC_{50} 为 7 nmol·L^{-1}，比 *S*-构型强 140 倍，在人体内半衰期长达 50～61 h，目前处于Ⅰ期临床研究阶段[39]。

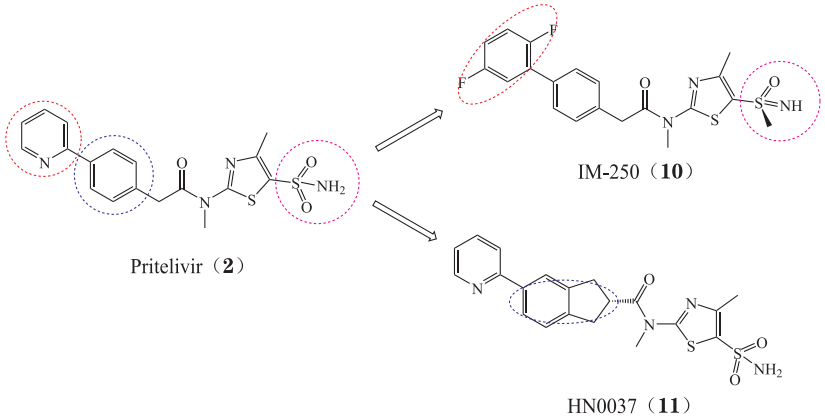


图 5 IM-250 和 HN0037 的结构

4.4 ABI-1179

Gege 等[40]保留了化合物 **10** 中的 2,5-二氟苯基与 HN0037 中的茚满片段，考察 2 位取代基立体构型、磺酰胺基和甲基亚磺酰亚胺基团对活性的影响。这类分子结构中用 2,5-二氟苯基取代了 2-吡啶基，使得分子整体的 TPSA 降低，有利于提高化合物在神经组织中的暴露量。实验证明，这些化合物的立体构型决定了其对 HSV 的抑制活性：*S* 异构体 1a（**12**）（见图 6）的活性较弱（EC_{50}=2 000 nmol·L^{-1}），而 *R* 异构体 1b（**13**）对 HSV-1 和 HSV-2 的抑制活

性很强，EC_{50} 分别为 0.5 和 16 nmol·L^{-1}，与 pritelivir 和 IM-250 相当。虽然 1b 的活性比 HN0037 强，但是 2,5-二氟苯基的引入造成了化合物溶解度差的问题。与甲基亚磺酰亚胺基团相比，磺酰胺对活性更有利。

Gege 等[41]用甲基亚磺酰亚胺取代磺酰胺时，发现活性下降为原来的 4～8 倍。吲哚啉 5 位氟取代后的化合物抗 HSV-2 的活性增强 4 倍，在 2 位引入氟甲基后得到的化合物 ABI-1179（**14**）活性更强（EC_{50}=11.1 nmol·L^{-1}），并且 CA 结合活性也更弱。化合物 **14** 与 CA Ⅰ、Ⅱ结合的 IC_{50} 分别为大于 100 和 6.6 μmol·L^{-1}，而 pritelivir 的 IC_{50} 则分别为 0.45 和 1.8 μmol·L^{-1}。化合物 **14** 在人肝细胞中的清除率低至 0.062 L·hr^{-1}·kg，表明其体外代谢性质稳定。

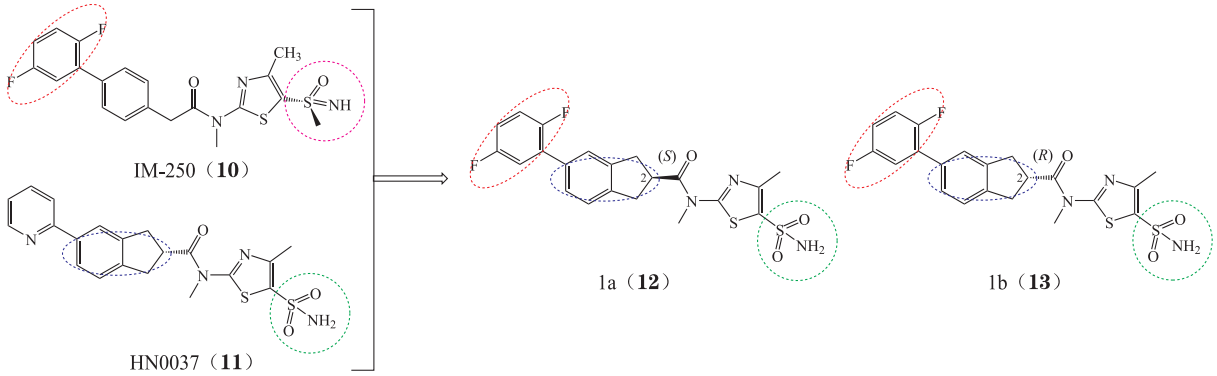


图6 1a和1b的结构

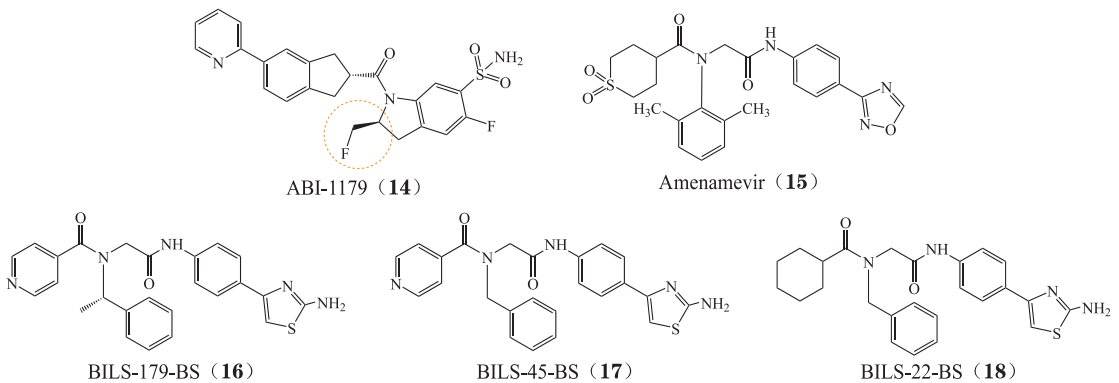
4.5 阿莫奈韦（amenamevir）

Amenamevir（**15**）于 2017 年在日本获批用于治疗 HSV 与 VZV 引起的感染，是目前唯一上市的用于治疗 HV 感染的 HPI。Chono 等[42]的实验结果表明，amenamevir 能够抑制 HP 复合物的 ssDNA 依赖性 ATP 酶、解旋酶和引物酶活性。抗病毒实验显示，amenamevir 对 VZV、HSV-1 和 HSV-2 具有同等的抑制活性，EC_{50} 分别为 0.047、0.036 和 0.028 μmol·L^{-1}。重要的是，amenamevir 没有明显的细胞毒作用（CC_{50} ＞30 μmol·L^{-1}）。Amenamevir 的活性强于 acyclovir，对不同 VZV 毒株复制的 EC_{50} 分别为 0.038～0.10 和 1.3～5.9 μmol·L^{-1}，并且对 acyclovir 耐药的病毒株也有活性，EC_{50} 为 0.082 μmol·L^{-1}。

根据日本风险管理计划，amenamevir 在日本上市后监测报告了具有重大潜在风险的副作用，包括血小板减少症、牙龈出血和心悸等[21]，因此继续开发选择性强、活性好、副作用少的 HP 复合物抑制剂依然具有重要意义。

4.6 其他抑制剂

Crute 等[43]使用高通量筛选，发现了一系列 2-氨基噻唑苯基衍生物。首先被报道的是先导化合物 BILS-179-BS（**16**），其抗 HSV-1 和 HSV-2 的 EC_{50} 均为 100 nmol·L^{-1}，但对其他 HV 无活性。随后发现了 BILS-45-BS（**17**），其抗 HSV-1 的 EC_{50} 为 0.15 μmol·L^{-1} [44-45]，在小鼠体内的口服生物利用度达到 49%。用环己基替换 BILS-45-BS 上的吡啶基团，得到了类似物 BILS-22-BS（**18**），其抗 HSV-1 的 EC_{50} 和 CC_{50} 分别为 6 和 47 μmol·L^{-1} [46]。



5 结语与展望

与靶向 DNA 聚合酶的核苷类抗疱疹病毒药物相比，HPIs 具有抗病毒活性强、对 acyclovir 耐药株有效、口服生物利用度高等优点。已在日本上市的

此类药物 amenamevir 对 VZV、HSV-1 和 HSV-2 具有广谱抑制活性，但是可引起血小板减少和牙龈出血等不良反应，而进入 III 期临床试验的 pritelivir 选择性不高，可以抑制 CA。因此，继续研究能广谱抑制不同亚型 HV 的 HP 复合物抑制剂，以及选择性高、副作用小的 HPI，可以为抗 HV 药物研发提供重要的基础。

研究人员正在应用人工智能（artificial intelligence，AI）技术以加快广谱、高效、低毒的抗 HV 药物的研发速度。在研究构效关系时，可以通过深度学习和分子动力学模拟，预测分子对 HP 复合物的抑制活性。利用 AI 工具可以预测 HPI 的分子活性、溶解度、渗透性、代谢稳定性等多重性质，还可以评估分子合成路径的复杂度和成本并进行逆合成预测，进而加速成药性优化的过程。同时，可以使用多模态数据融合方法，整合基因表达、化学结构和病理数据，并通过 AlphaFold-Multimer 等技术预测 HPI 与脱靶作用蛋白结合的可能性，提前警示候选化合物的潜在不良反应，有助于降低临床试验失败的风险。

[参考文献]

[1] Sharma D，Sharma S, Akojwar N, *et al*. An insight into current treatment strategies, their limitations, and ongoing developments in vaccine technologies against herpes simplex infections[J]. *Vaccines (Basel)*, 2023, 11(2): 206.

[2] Davison A J, Eberle R, Ehlers B, *et al*. The order herpesvirales [J]. *Arch Virol*, 2009, 154(1): 171−177.

[3] Karasneh G A, Shukla D. Herpes simplex virus infects most cell types *in vitro*: clues to its success[J]. *Virol J*, 2011, 8: 481.

[4] Kukhanova M K, Korovina A N, Kochetkov S N. Human herpes simplex virus: life cycle and development of inhibitors [J]. *Biochemistry (Mosc)*, 2014, 79(13): 1635−1652.

[5] Fontane J, Atanasiu D, Saw W T, *et al*. The fusion loops of the initial prefusion conformation of herpes simplex virus 1 fusion protein point toward the membrane [J]. *mBio*, 2017, 8(4).

[6] Wang J, Yuan S, Zhu D, *et al*. Structure of the herpes simplex virus type 2 C-capsid with capsid-vertex-specific component [J]. *Nat Commun*, 2018, 9: 3668.

[7] Bermek O, Williams R S. The three-component helicase/primase complex of herpes simplex virus-1[J]. *Open Biol*, 2021, 11(6): 210011.

[8] Gable J E, Acker T M, Craik C S. Current and potential treatments for ubiquitous but neglected herpesvirus infections [J]. *Chem Rev*, 2014, 114(22): 11382−11412.

[9] Chayavichitsilp P, Buckwalter J V, Krakowski A C, *et al*. Herpes simplex[J]. *Pediatr Rev*, 2009, 30(4): 119−130.

[10] Britt W J, Prichard M N. New therapies for human cytomegalovirus infections[J]. *Antiviral Res*, 2018, 159: 153−174.

[11] Weller S K, Kuchta R D. The DNA helicase-primase complex as a target for herpes viral infection[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2013, 17(10): 1119−1132.

[12] Cai Q, Verma S C, Lu J, *et al*. Molecular biology of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus and related oncogenesis[J]. *Adv Virus Res*, 2010, 78: 87−142.

[13] Spear P G. Herpes simplex virus: receptors and ligands for cell entry[J]. *Cell Microbiol*, 2004, 6(5): 401−410.

[14] Madavaraju K, Koganti R, Volety I, *et al*. Herpes simplex virus cell entry mechanisms: an update[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 10: 617578.

[15] James S H, Larson K B, Acosta E P, *et al*. Helicase-primase as a target of new therapies for herpes simplex virus infections[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2015, 97(1): 66−78.

[16] Mettenleiter T C, Klupp B G, Granzow H. Herpesvirus assembly: a tale of two membranes[J]. *Curr Opin Microbiol*, 2006, 9(4): 423−429.

[17] Guo H, Shen S, Wang L, *et al*. Role of tegument proteins in herpesvirus assembly and egress[J]. *Protein Cell*, 2010, 1(11): 987−998.

[18] Ojala P M, Sodeik B, Ebersold M W, *et al*. Herpes simplex virus type 1 entry into host cells: reconstitution of capsid binding and uncoating at the nuclear pore complex *in vitro*[J]. *Mol Cell Biol*, 2000, 20(13): 4922−4931.

[19] Chattopadhyay S, Chen Y, Weller S K. The two helicases of herpes simplex virus type 1 (HSV-1) [J]. *Front Biosci*, 2006, 11: 2213−2223.

[20] Blümel J, Matz B. Thermosensitive UL9 gene function is required for early stages of herpes simplex virus type 1 DNA synthesis[J]. *J Gen Virol*, 1995, 76 (Pt 12): 3119−3124.

[21] Shiraki K, Yasumoto S, Toyama N, *et al*. Amenamevir, a helicase-primase inhibitor, for the optimal treatment of herpes zoster[J]. *Viruses*, 2021, 13(8): 1547.

[22] Crute J J, Mocarski E S, Lehman I R. A DNA helicase induced by herpes simplex virus type 1[J]. *Nucleic Acids Res*, 1988, 16 (14A): 6585−6596.

[23] Billaud G, Thouvenot D, Morfin F. Drug targets in herpes simplex and Epstein Barr Virus infections[J]. *Infect Disord Drug Targets*, 2009, 9(2): 117−125.

[24] Bermek O, Weller S K, Griffith J D. The UL8 subunit of the helicase-primase complex of herpes simplex virus promotes DNA annealing and has a high affinity for replication Forks[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(38): 15611−15621.

[25] Keam S J, Chapman T M, Figgitt D P. Brivudin (bromovinyl deoxyuridine)[J]. *Drugs*, 2004, 64(18): 2091−2097.

[26] Skoreński M, Sieńczyk M. Anti-herpesvirus agents: a patent and literature review (2003 to present) [J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2014, 24(8): 925−941.

[27] De C E. Potential of acyclic nucleoside phosphonates in the treatment of DNA virus and retrovirus infections[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2003, 1(1): 21−43.

[28] James S H, Prichard M N. Current and future therapies for

herpes simplex virus infections: mechanism of action and drug resistance[J]. *Curr Opin Virol*, 2014, 8: 54−61.

[29] 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]. 药学学报, 2020, 55(4): 575−584.

[30] Spector F C, Liang L, Giordano H, *et al*. Inhibition of herpes simplex virus replication by a 2-amino thiazole *via* interactions with the helicase component of the UL5-UL8-UL52 complex [J]. *J Virol*, 1998, 72(9): 6979−6987.

[31] Kleymann G, Fischer R, Betz U A K, *et al*. New helicase-primase inhibitors as drug candidates for the treatment of herpes simplex disease[J]. *Nat Med*, 2002, 8(4): 392−398.

[32] Kleymann G. Discovery, SAR and medicinal chemistry of herpesvirus helicase primase inhibitors[J]. *Curr Med Chem Anti Infect Agents*, 2004, 3(1): 69−83.

[33] Birkmann A, Bonsmann S, Kropeit D, *et al*. Discovery, chemistry, and preclinical development of pritelivir, a novel treatment option for acyclovir-resistant herpes simplex virus infections[J]. *J Med Chem*, 2022, 65(20): 13614−13628.

[34] Carta F, Birkmann A, Pfaff T, *et al*. Lead development of thiazolylsulfonamides with carbonic anhydrase inhibitory action[J]. *J Med Chem*, 2017, 60(7): 3154−3164.

[35] Gege C, Bravo F J, Uhlig N, *et al*. A helicase-primase drug candidate with sufficient target tissue exposure affects latent neural herpes simplex virus infections[J]. *Sci Transl Med*, 2021, 13(598): eabf8668.

[36] Bernstein D I, Sawtell N M, Bravo F J, *et al*. Intermittent therapy with helicase-primase inhibitor IM-250 efficiently controls recurrent herpes disease and reduces reactivation of latent HSV[J]. *Antiviral Res*, 2023, 219: 105733.

[37] Uhlig N, Donner A K, Gege C, *et al*. Helicase primase inhibitors (HPIs) are efficacious for therapy of human herpes simplex virus (HSV) disease in an infection mouse model[J]. *Antiviral Res*, 2021, 195: 105190.

[38] Gege C, Kleymann G. Helicase-primase inhibitors from Medshine Discovery Inc. ($WO_2018/127207$ and $WO_2020/007355$) for the treatment of herpes simplex virus infections - structure proposal for Phaeno Therapeutics drug candidate HN0037[J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2022, 32(9): 933−937.

[39] Hou J, Gao H, Fan Y, *et al*. Pharmacokinetics and safety study of HN0037, a novel anti-human herpes simplex virus inhibitor, in healthy volunteers[J]. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2022, 11 (12): 1467−1473.

[40] Gege C, Kleymann G. Replacement of sulfonamide by sulfoximine within a helicase-primase inhibitor with restricted flexibility[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2024, 106: 129761.

[41] Gege C, Kleymann G. Helicase-primase inhibitors for the treatment of herpes simplex virus infections - patent evaluation of $WO_2023/225162$ from Gilead Sciences Inc[J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2024, 34(10): 863−872.

[42] Chono K, Katsumata K, Kontani T, *et al*. ASP2151, a novel helicase-primase inhibitor, possesses antiviral activity against *Varicella*-zoster virus and herpes simplex virus types 1 and 2 [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2010, 65(8): 1733−1741.

[43] Crute J J, Grygon C A, Hargrave K D, *et al*. Herpes simplex virus helicase-primase inhibitors are active in animal models of human disease [J]. *Nat Med*, 2002, 8(4): 386−91.

[44] Birkmann A, Hewlett G, Rübsamen-Schaeff H, *et al*. Helicase − primase inhibitors as the potential next generation of highly active drugs against herpes simplex viruses[J]. *Future Virol*, 2011, 6(10): 1199−1209.

[45] Duan J, Liuzzi M, Paris W, *et al*. Oral bioavailability and *in vivo* efficacy of the helicase-primase inhibitor BILS 45 BS against acyclovir-resistant herpes simplex virus type 1[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2003, 47(6): 1798−1804.

[46] Liuzzi M, Kibler P, Bousquet C, *et al*. Isolation and characterization of herpes simplex virus type 1 resistant to aminothiazolylphenyl-based inhibitors of the viral helicase-primase[J]. *Antiviral Res*, 2004, 64(3): 161−170.



[专家介绍] 杨鹏：沈阳药科大学教授，博士生导师。2011年起，作为药物化学学科引进人才到沈阳药科大学工作，目前就职于无涯创新学院，任课题组组长。近年来主持了国家自然科学基金、辽宁省自然科学基金、辽宁省高校杰出青年学者成长计划、辽宁省首批博士后集聚工程以及沈阳药科大学科研专项基金等项目。从事化学、生物学和药学交叉学科研究，在 *Angew Chem Int Ed*, *Anal Chem*, *Chem Commun*, *Org Chem Front*, *Chem-Eur J*, *J Org Chem*, *Sens Actuators B*, *Eur J Pharm Biopharm*, *Int J Nanomed*, *Bioorgan Med Chem* 等化学和药学国际刊物上发表学术论文30余篇。申请中国专利10余件，获授权5件；PCT国际专利2件。



[专家介绍] 蒋翔锐：中科环渤海（烟台）药物高等研究院烟台新药创制山东省实验室课题组组长、研究员。作为骨干人员参与了多个1.1类创新药物的研究与开发。负责多项国家自然科学基金面上项目以及“新药创制”国家重大专项、中科院先导专项和药物创新研究院自主部署项目。在 *STTT*，*Cell Mol Immunol*，*J Med Chem*，*Eur J Med Chem* 等期刊上发表文章20余篇。

（责任编辑：姚思卉）