

埃博拉病毒小分子抑制剂的研究进展*

卢建红** 刘灵芝

(中南大学湘雅基础医学院肿瘤研究所, 长沙 410078)

摘要 目前尚没有可靠的埃博拉病毒(Ebola virus, EBOV)疫苗和特异性治疗药物。2014 年埃博拉病毒病在西非的爆发和肆虐警醒人类, 需要加快对该病的防控研究。近几年, 在 EBOV 小分子抑制剂的研究方面取得了较好的进展, 有的已进入临床试验阶段。小分子化合物通常是针对病毒致病作用的某种机制而设计, 是一个很有发展前途的研究领域。本文从抑制 EBOV 和其他病毒在生活周期中的穿入细胞、复制和出芽等方面综述 EBOV 小分子抑制剂的研究进展。

关键词 埃博拉病毒, 小分子抑制剂, 致病作用, 生活周期

学科分类号 R51

DOI: 10.16476/j.pibb.2014.0375

埃博拉病毒病(Ebola virus disease, EVD, 原称埃博拉出血热)是由埃博拉病毒引起的一种严重出血性疾病^[1], 2014 年因其在西非的爆发流行及其严重性而受到全世界的广泛关注^[2-3], 各国在积极援助西非的同时, 也加强自我防范。据世界卫生组织(WHO)报告, 截至 2015 年 1 月底, 已有超过 22 000 个确诊病例, 近 9 000 人死亡, 且因人员流动和医护人员感染等原因, 出现了输入其他国家地区(如美国等)的病例。如何有效地控制其继续流行和未来可能的大流行, 成为全人类面临的一大课题。大流行预警使得病毒学家及相关部门加大了对 EVD 防控的研究力度, 但是, 目前仍然没有可靠的疫苗和特异性治疗药物。因此, 在采取常规的加强消毒、检疫等防疫措施的同时, 开发有效的、可用于人类的疫苗和治疗药物迫在眉睫。近年来, 一部分科学家在研究病毒致病机制的同时, 开始研究小分子抑制药物。由于小分子抑制剂是在体外合成的化合物, 易获得, 成本低, 通常对具有类似机制的病毒具有广谱作用, 当前在生命科学领域的研究及其作用也得到了广泛认可^[4-5], 因而也受到病毒学家们的关注。本文将综述埃博拉病毒小分子抑制剂的研究进展。

1 埃博拉病毒概述

埃博拉病毒(Ebola virus, EBOV 或 EboV)属于

丝状病毒科(Filoviridae), 能导致人类和非人灵长类动物急性发病, 引起高度致死性出血热综合征^[1]。

1976 年在中非的苏丹南部和刚果(旧称扎伊尔)的埃博拉河流域首次被发现, 其名也由此而来。此后也在其他地方发现其致病(主要发生在非洲)。不同地区分离的病毒毒力不同, 被分为 5 种亚型, 即扎伊尔(Zaire)亚型、苏丹(Sudan)亚型、莱斯顿(Reston)亚型、本迪布焦(Bundibugyo)亚型和塔伊森林(Tai Forest)亚型。不同亚型具有不同的特性, 扎伊尔亚型的致病性和病死率最高, 病死率可达到 90%以上, 2014 年爆发的即为该亚型, 本次流行也是首次发现病原已经扩散到西非。前一次于 2012 年发生在刚果和乌干达。EBOV 主要通过直接接触传播, 如接触患者的黏膜、含活病毒的血液、排泄物和污染用具等, 潜伏期 2~21 天、通常 5~10 天之后引起发病。EVD 主要呈地方性流行, 局限在非洲国家, 其他地区出现的主要是输入性病例。EBOV 是一种泛嗜性的病毒, 可侵犯各系统器官, 尤以肝、脾损害最为严重。单核巨噬细胞系统特别

* 国家自然科学基金(81171931, 81372139)和湖南省自然科学基金(2015JJ2149)资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 0731-84805446, E-mail: jianhlu@csu.edu.cn

收稿日期: 2014-12-07, 接受日期: 2015-04-16

是巨噬细胞是首先被病毒攻击的靶细胞, 随后成纤维细胞和内皮细胞均被感染, 使血管通透性增加, 引起出血症状^[6].

EBOV 是有囊膜的单股负链 RNA 病毒, 被美国疾病控制与预防中心列为 A 类病原和生物恐怖病原, 活病毒只允许在生物安全 4 级(BSL-4)环境下操作. EBOV 呈长短不一的丝状体, 直径 70~90 nm, 长 0.5~1 400 nm. 基因组大小约为 19 kb, 编码核蛋白、VP35、VP40、VP30、VP24、糖蛋白(GP)和 RNA 聚合酶等 7 个结构蛋白. 病毒外膜由脂蛋白组成, 膜上有 10 nm 长的呈刷状排列的突

起, 为病毒的糖蛋白. 在体外实验中病毒能够感染多种哺乳动物的细胞, 在 Vero-E6 细胞中生长良好, 并能引起细胞病变. 病毒在感染细胞的胞质中复制、装配, 以出芽的方式释放. EBOV 的生活周期见图 1. 目前的治疗研究有小分子化合物、单克隆抗体、反义核苷酸、干扰 RNA 和重组疫苗等方面^[7-10]. 小分子抑制是广泛令人感兴趣的一种新型的治疗方法, 而且取得了较好的进展^[10-11]. 以下将描述小分子化合物对 EBOV 抑制作用的研究进展, 它们是按照针对病毒感染(病毒穿入细胞前后、复制之前)、细胞内复制和出芽等不同环节进行设计的.

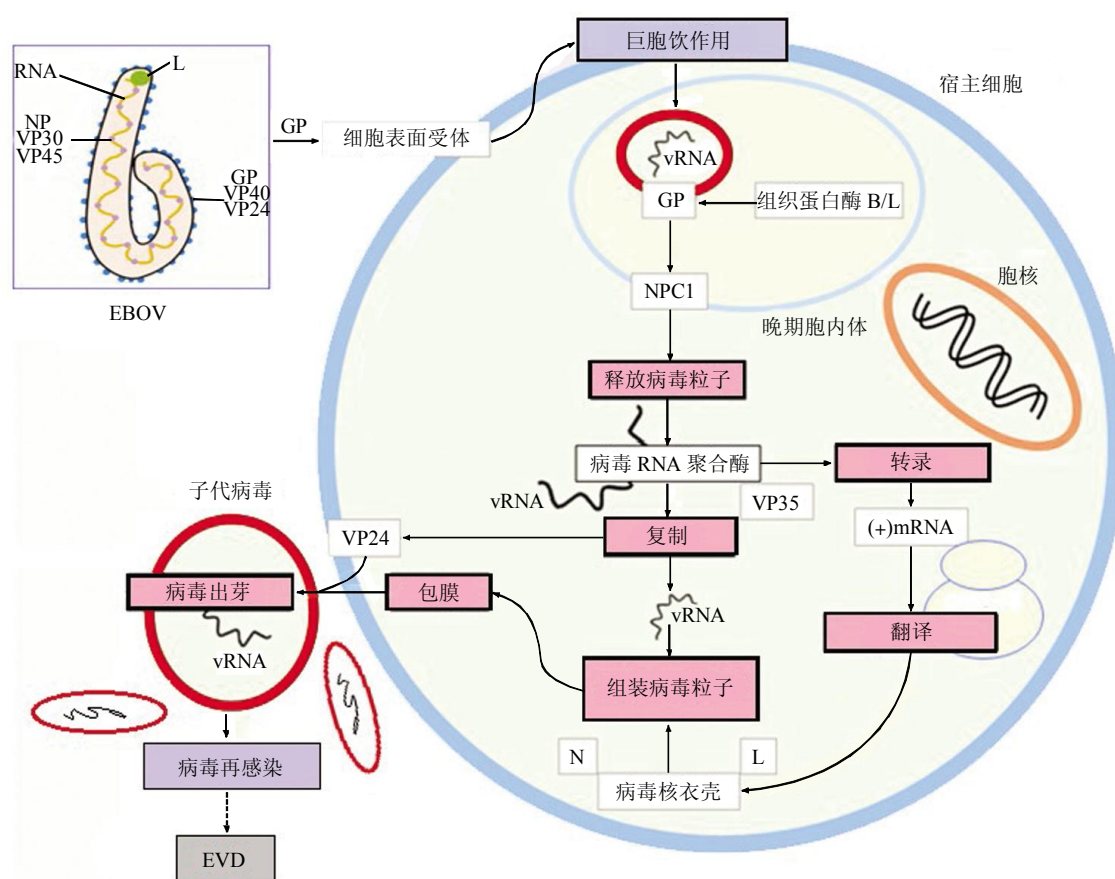


Fig. 1 The schematic diagram of Ebola virus structure and the viral life cycle

图 1 埃博拉病毒结构及其生活周期

2 针对病毒感染的小分子抑制剂

从病毒进入细胞到复制之前发生在病毒生命周期的早期阶段, 如果在这个阶段阻止病毒进入细胞或制止复制的启动, 就可以阻止其进一步在细胞内的增殖、进化及获得抗药性, 因此, 这是一种很具

有吸引力的抗病毒策略. 除了对 EBOV 的研究, 小分子化合物对病毒穿入的抑制已在麻疹病毒、流感病毒及也能引起出血热的沙拉病毒等都有研究和有效的范例^[12-15].

James Cunningham 在使用金刚烷胺的衍生化合物抑制埃博拉病毒感染时发现, 该药物不但能抑

制 EBOV 的感染, 还发现了新的 EBOV 感染机制^[6]. EBOV 的表面糖蛋白 GP 经过细胞表面受体识别和结合、需要经内吞与宿主细胞融合、进入细胞, 这个过程中会形成胞内体(endosome)(图 1), 胞内体形成后才能释放病毒、进一步发生病毒的复制^[1, 17]. 细胞膜蛋白 Niemann-Pick C1 (NPC1)是胞内体的一个重要组成成分, 它能识别病毒表面 GP^[18]. James 等使用的化合物能抑制 NPC1 与 GP 的结合. 使用水泡性口炎病毒(VSV)假病毒, 在 Vero 细胞上筛选了金刚烷二酰胺的 2 种衍生物, 3.0 和 3.47. 其中 3.0 能抑制 EBOV 扎伊尔亚型 GP 的表达, 使用药物 96 h 之后, 对 GP-VSV 的抑制率达到 99%. 代号为 3.47 的化合物是 3.0 的类似物, 其效果甚至具有比 3.0 还强的潜力. 作者应用 HeLa 细胞系、siRNA 和 NPC1 突变体进一步研究的结果表明, EBOV 传入细胞的过程依赖于 NPC1 本身的表达, 与 NPC1 调节胆固醇转运的活性无关^[19].

由于在假病毒模型中, EBOV 的糖蛋白 GP 在病毒表面, 因此可以利用 GP 来进行药物的大通量筛选. 这种方法不需要使用高致病性的 EBOV 全病毒, 因而更具安全性^[19]. Basu 等^[20]用表达 EBOV-GP 和另一个能引起出血热的丝状病毒科成员马尔堡病毒(Marburg virus, MARV) GP 的 HIV 假病毒模型, 在 293T 细胞中进行高通量筛选, 发现一种笨二氮衍生物(compound 7)可以有效抑制这两种病毒的 GP, 其 50% 有效抑制浓度分别为 10 $\mu\text{mol/L}$ 和 12 $\mu\text{mol/L}$, 可见 Compound 7 也能作用于 EBOV 感染早期、抑制病毒感染. 作者应用已解析的 EBOV-GP 晶体结构构象分析及位点突变对机制的进一步研究发现, Compound 7 作用于 GP 裂解为 GP1 和 GP2 亚基裂解位点附近的疏水区, 其中有 7 个氨基酸位点对 Compound 7 的作用很重要, 在这 7 个氨基酸位点(69、70、184~186、190 和 191)中, 有 3 个亮氨酸和 2 个赖氨酸位点. 使用 Compound 7 的一些类似物也同样具有抑制 GP 的作用.

除 GP 的作用之外, 胞内体中组织蛋白酶 L 和 B(CatL/B)对 EBOV 穿入细胞也很重要. CatL/B 是半胱氨酸蛋白酶的家族成员, 其作用是使糖蛋白 GP 裂解为有活性的 GP1 亚基^[19, 21](图 1), 从而具有与宿主细胞膜融合的功能. Shah 等^[22]2010 年报道, 使用一种叫四氢喹啉氧化氨甲酸酯的化合物, 能选择性地抑制组织蛋白酶 CatL, 从而阻止 EBOV 及具有类似感染机制的重症急性呼吸综合征冠状病毒

(SARS-CoV)的感染. 应用假病毒模型和 293T 细胞系, 该药物的使用在亚纳摩尔级即具有显著的抑制效果, 与直接感染后用药相比, 病毒经药物预处理 4 h 后感染, 药物的作用更显著, 半量抑制浓度 (IC_{50})由 6.9 nmol/L 下降到 0.4 nmol/L, 下降率达 94.2%. 最近, Elshabrawy 等^[23]也报道了通过基于多肽的高通量筛选, 从 5 000 种小分子中筛选到一种能够阻止 Cat-L 对 EBOV-GP 的裂解, 它在体外假病毒实验中不但对 EBOV 有作用, 而且对 SARS-CoV、Hendra 和 Nipah 病毒等多种病毒具有广谱抑制作用. 由于这些药物是针对宿主细胞的蛋白酶, 可绕开因病毒变异产生的抗药性. 但是, EBOV-GP 对多种蛋白酶如嗜热菌蛋白酶具有超强的敏感性^[24], 在没有 CatL 的作用下, 病毒 GP 仍然可能被活化. 但单纯使用 CatL 抑制剂还不足以抑制 GP 的裂解, 以致控制 EBOV 的感染.

3 针对病毒复制的小分子抑制剂

正值 EVD 在西非开始流行的时候, Warren 等^[25]报道了能抑制 EBOV 复制的合成化合物 BCX4430^[25].它是一种新的腺苷类似物, 在灵长类动物模型上能 100%保护高致病性 EBOV 感染之后的进一步侵害. BCX4430 能抑制病毒 RNA 聚合酶的活性, 从而导致病毒 RNA 链的转录终止, 是一种非强制性的“终止子”. 更值得注意的是, 这种对 RNA 酶的抑制作用具有选择性, 只针对病毒的 RNA 聚合酶, 对宿主细胞的 RNA 和 DNA 合成均没有作用, 不过, 这种选择性的机制尚不清楚. 食蟹猴暴露于 EBOV 48 h 后, 肌肉注射 BCX4430 能免于发病, 在小鼠和豚鼠模型上, BCX4430 也同样能保护 EBOV 及 MARV 的侵害. 在动物模型上延长丝状病毒的感染至 96 h 之后用药仍然有效, 这样可为临床确诊、介入治疗赢取时间. 在体外, BCX4430 也具有广谱抗病毒作用, 除了丝状病毒科之外, 还能抑制布尼亚病毒、副黏病毒、小核糖核酸病毒和虫媒病毒等. 另据最新报道, 在金黄仓鼠模型上, 这种化合物按 12.5 mg/kg 体重的剂量腹腔注射、连续使用 7 天能完全抵抗致死性黄热病毒的攻击^[26]. 据汤森路透集团报告, 在当前 EVD 流行局势的迫切需要与催化下, 美国比奥制药 (BioCryst)已使 BCX4430 进入临床试验阶段.

Oestereich 等^[27]新近报道了一种化合物 T-705 (法匹拉韦)在细胞培养中能抑制扎伊尔亚型 EBOV. 使用干扰素受体基因敲除鼠模型, 在病毒感染 6 天

后口服 T-705 能快速地清除体内的病毒, 小鼠的各种生化指标也显示, 疾病的严重性降低、动物全部存活. 可见, T-705 也是一个值得深入研究的候选药物, 很可能通过抑制病毒的复制发挥作用.

回顾性分析发现, 早在 1999 年, Huggins 等^[28]就报道了一系列针对宿主细胞腺苷高半胱氨酸水解酶的抑制剂, 在细胞和小鼠模型上都具有抑制致死性 EBOV 的作用, 感染后使用药物能有效提高动物存活率. 其主要作用机制是抑制病毒复制中的甲基转移反应.

Warren T K 等在研究 BCX4430 之前, 曾经报道过一系列小分子化合物如 FGI-103、FGI-104 和 FGI-106^[29-30], 它们对 EBOV 具有抑制作用, 其中 FIG-106 对病毒的作用具有广谱性, 在小鼠模型上保护动物受致死量病毒的攻击. 这些药物是通过使用连接 GFP 的重组 EBOV 筛选而来, 然而, 它们抑制病毒复制或感染的机制不清楚.

4 针对病毒出芽的小分子抑制剂

EBOV 感染细胞、复制和组装之后, 需要经过出芽释放更多的子代病毒, 新的病毒颗粒再感染其他细胞, 只有大量的病毒增殖和感染才会产生病毒血症、引起疾病的发生(图 1). 如果能在病毒感染早期或发病潜伏期抑制病毒的出芽, 仍然可以帮助避免病毒的致死性侵害. 美国宾夕法尼亚大学的 Ronald Harty 实验室多年来致力于丝状病毒(EBOV、MARV)及其他引起出血热病毒的研究, 主要是研究病毒在出芽过程中与宿主细胞相互作用^[31-33]. 在 EBOV 的出芽过程中, 其自身编码的基质蛋白 VP40 对出芽很重要. EBOV 和 MARV 的 VP40 N 端有 2 个 late (L) domain 能分别与宿主细胞的 Tsg101 和 Nedd4 结合, 这 2 个功能域分别是 PTAP 和 PPxY. 具有 L 功能域的还有多种病毒的基质蛋白如沙拉病毒科的 Lassa 和 Junin 病毒的 Z 蛋白^[34]. 这些病毒的基质蛋白在细胞内进行表达即可形成病毒样颗粒(virus-like particle, VLP), 且 VLP 能像正常的病毒一样出芽^[35], 是一种有用的药物筛选分子靶标. Harty 实验室及其合作者应用计算机技术对上述相互作用区域结构进行分析与药物设计, 对大量化合物进行了筛选, 得到数种效果显著的药物. 一种化合物 0013 能抑制 PTAP-Tsg101 的相互作用从而抑制出芽^[36]. 0013 不但对丝状病毒 VP40 的出芽有抑制作用, 对 Junin 的 Z 蛋白也同样起作用, 并且首次在活的 Junin 疫苗病毒上验

证 0013 具有抑制病毒通过出芽释放到细胞外的作用. 这个药物在纳摩尔级即能抑制病毒出芽达 90%以上. Harty 实验室也筛选到 2 种能显著抑制 PPxY-Nedd4 相互作用、从而抑制病毒出芽的药物^[37]. 由于是针对病毒出芽机制设计的药物, 所以同样具有广谱作用性, 能抑制 EBOV、MARV 和 Lassa 病毒 VLP 出芽以及 VSV、狂犬病病毒 RABV 活病毒的出芽. 此外, Harty 及其合作者还发现细胞钙离子通道对 EBOV 的出芽很重要, 并且鉴定抑制钙离子通道的某些药物对 EBOV 的出芽具有显著的抑制作用(即将发表的数据).

除了上述使用化合物抑制病毒蛋白质合成或与病毒感染等机制相关的宿主蛋白之外, 我国学者也从 microRNA 的角度研究了 EBOV 的致病机制, EBOV-GP 蛋白能诱导人脐静脉内皮细胞 miR-1246、miR-320a 和 miR-196b-5p 的表达, 干扰这些 miRNA 的表达, 可恢复 EBOV-GP 造成的细胞活性损伤^[38]. 这也是研究 EBOV 及其抑制剂的新的视角.

5 展 望

综上所述, EBOV 小分子抑制剂的研究在最近几年内取得了重要进展, 其中选择性抑制病毒复制的 BCX4430 已经在灵长类动物上证实具有抗病毒作用, 有望通过临床试验进一步确证其安全性和有效性. 目前对于 EBOV 的致病机制仍了解不多, 病毒的高致病性和对实验室安全的要求也会制约人类对它的研究. 多种效果良好的小分子药物联合运用, 对病毒感染致病的各个环节能否起作用, 从而达到协同清除病毒、保护机体的作用, 值得科学家们探索.

参 考 文 献

- [1] Kupferschmidt K, Cohen J. Infectious diseases. Ebola drug trials lurch ahead. *Science*, 2015, **347**(6223): 701-702
- [2] Gatherer D. The 2014 Ebola virus disease outbreak in West Africa. *J Gen Virol*, 2014, **95**(Pt 8): 1619-1624
- [3] Bagcchi S. Ebola haemorrhagic fever in west Africa. *Lancet Infect Dis*, 2014, **14**(5): 375
- [4] Lucas M C, Tan S L. Small-molecule inhibitors of spleen tyrosine kinase as therapeutic agents for immune disorders: will promise meet expectations? *Future Med Chem*, 2014, **6**(16): 1811-1827
- [5] Bray M. Highly pathogenic RNA viral infections: challenges for antiviral research. *Antiviral Res*, 2008, **78**(1): 1-8
- [6] Ansari A A. Clinical features and pathobiology of Ebolavirus infection. *J Autoimmun*, 2014, **55C**: 1-9

- [7] Murin C D, Fusco M L, Bornholdt Z A, *et al.* Structures of protective antibodies reveal sites of vulnerability on Ebola virus. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, **111**(48): 17182–17187
- [8] Iversen P L, Warren T K, Wells J B, *et al.* Discovery and early development of AVI-7537 and AVI-7288 for the treatment of Ebola virus and Marburg virus infections. *Viruses*, 2012, **4**(11): 2806–2830
- [9] Fabozzi G, Nabel C S, Dolan M A, *et al.* Ebolavirus proteins suppress the effects of small interfering RNA by direct interaction with the mammalian RNA interference pathway. *J Virol*, 2011, **85**(6): 2512–2523
- [10] Bishop B M. Potential and emerging treatment options for Ebola virus disease. *Ann Pharmacother*, 2015, **49**(2): 196–206
- [11] De Clercq E. A Cutting-Edge view on the current state of antiviral drug development. *Med Res Rev*, 2013, **33**(6): 1249–1277
- [12] Plemper R K, Erlandson K J, Lakdawala A S, *et al.* A target site for template-based design of measles virus entry inhibitors. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, **101**(15): 5628–5633
- [13] Russell C A, Jones T C, Barr I G, *et al.* Influenza vaccine strain selection and recent studies on the global migration of seasonal influenza viruses. *Vaccine*, 2008, **26**(Suppl 4): D31–34
- [14] Lee A M, Rojek J M, Spiropoulou C F, *et al.* Unique small molecule entry inhibitors of hemorrhagic fever arenaviruses. *J Biol Chem*, 2008, **283**(27): 18734–18742
- [15] Larson R A, Dai D, Hosack V T, *et al.* Identification of a broad-spectrum arenavirus entry inhibitor. *J Virol*, 2008, **82**(21): 10768–10775
- [16] Cote M, Misasi J, Ren T, *et al.* Small molecule inhibitors reveal Niemann-Pick C1 is essential for Ebola virus infection. *Nature*, 2011, **477**(7364): 344–348
- [17] Chandran K, Sullivan N J, Felbor U, *et al.* Endosomal proteolysis of the Ebola virus glycoprotein is necessary for infection. *Science*, 2005, **308**(5728): 1643–1645
- [18] Carette J E, Raaben M, Wong A C, *et al.* Ebola virus entry requires the cholesterol transporter Niemann-Pick C1. *Nature*, 2011, **477**(7364): 340–343
- [19] Kaletsky R L, Simmons G, Bates P. Proteolysis of the Ebola virus glycoproteins enhances virus binding and infectivity. *J Virol*, 2007, **81**(24): 13378–13384
- [20] Basu A, Li B, Mills D M, *et al.* Identification of a small-molecule entry inhibitor for filoviruses. *J Virol*, 2011, **85**(7): 3106–3119
- [21] Hood C L, Abraham J, Boyington J C, *et al.* Biochemical and structural characterization of cathepsin L-processed Ebola virus glycoprotein: implications for viral entry and immunogenicity. *J Virol*, 2010, **84**(6): 2972–2982
- [22] Shah P P, Wang T, Kaletsky R L, *et al.* A small-molecule oxocarbazate inhibitor of human cathepsin L blocks severe acute respiratory syndrome and ebola pseudotype virus infection into human embryonic kidney 293T cells. *Mol Pharmacol*, 2010, **78**(2): 319–324
- [23] Elshabrawy H A, Fan J, Haddad C S, *et al.* Identification of a broad-spectrum antiviral small molecule against severe acute respiratory syndrome coronavirus and Ebola, Hendra, and Nipah viruses by using a novel high-throughput screening assay. *J Virol*, 2014, **88**(8): 4353–4365
- [24] Schornberg K, Matsuyama S, Kabsch K, *et al.* Role of endosomal cathepsins in entry mediated by the Ebola virus glycoprotein. *J Virol*, 2006, **80**(8): 4174–4178
- [25] Warren T K, Wells J, Panchal R G, *et al.* Protection against filovirus diseases by a novel broad-spectrum nucleoside analogue BCX4430. *Nature*, 2014, **508**(7496): 402–405
- [26] Julander J G, Bantia S, Taubenheim B R, *et al.* BCX4430, a novel nucleoside analog, effectively treats yellow fever in a hamster model. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, **58**(11): 6607–6614
- [27] Oestereich L, Lüdtkke A, Wurr S, *et al.* Successful treatment of advanced Ebola virus infection with T-705 (favipiravir) in a small animal model. *Antiviral research*, 2014, **105**(5): 17–21
- [28] Huggins J, Zhang Z-X, Bray M. Antiviral drug therapy of filovirus infections: S-adenosylhomocysteine hydrolase inhibitors inhibit Ebola virus *in vitro* and in a lethal mouse model. *Journal of Infectious Diseases*, 1999, **179**(Supplement 1): S240–S247
- [29] Warren T K, Warfield K L, Wells J, *et al.* Antiviral activity of a small-molecule inhibitor of filovirus infection. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2010, **54**(5): 2152–2159
- [30] Aman M J, Kinch M S, Warfield K, *et al.* Development of a broad-spectrum antiviral with activity against Ebola virus. *Antiviral Res*, 2009, **83**(3): 245–251
- [31] Harty R N, Brown M E, Wang G, *et al.* A PPxY motif within the VP40 protein of Ebola virus interacts physically and functionally with a ubiquitin ligase: implications for filovirus budding. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, **97**(25): 13871–13876
- [32] Harty R N. No exit: targeting the budding process to inhibit filovirus replication. *Antiviral Res*, 2009, **81**(3): 189–197
- [33] Lu J, Qu Y, Liu Y, *et al.* Host IQGAP1 and Ebola virus VP40 interactions facilitate virus-like particle egress. *J Virol*, 2013, **87**(13): 7777–7780
- [34] Perez M, Craven R C, De La Torre J C. The small RING finger protein Z drives arenavirus budding: implications for antiviral strategies. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, **100**(22): 12978–12983
- [35] Johnson R F, Bell P, Harty R N. Effect of Ebola virus proteins GP, NP and VP35 on VP40 VLP morphology. *Virol J*, 2006, **3**(5): 31–37
- [36] Lu J, Han Z, Liu Y, *et al.* A host-oriented inhibitor of Junin Argentine hemorrhagic fever virus egress. *J Virol*, 2014, **88**(9): 4736–4743
- [37] Han Z, Lu J, Liu Y, *et al.* Small-molecule probes targeting the viral PPxY-Host Nedd4 Interface block egress of a broad range of RNA viruses. *Journal of Virology*, 2014, **88**(13): 7294–7306
- [38] Sheng M, Zhong Y, Chen Y, *et al.* Hsa-miR-1246, hsa-miR-320a and hsa-miR-196b-5p inhibitors can reduce the cytotoxicity of Ebola virus glycoprotein *in vitro*. *Sci China Life Sci*, 2014, **57**(10): 959–972

Research Progress on Small Molecule Inhibitors of Ebola Virus*

LU Jian-Hong**, LIU Ling-Zhi

(Xiangya School of Basic Medical Science, Cancer Research Institute, Central South University, Changsha 410078, China)

Abstract There is no licensed vaccine or therapeutics specific to Ebola virus (EBOV) currently. The outbreak strike of Ebola virus disease (EVD) in west Africa in 2014 has brought an urgent need for the study on precautions of EVD. Small molecule inhibitors of EBOV have recently become attractive, with some of them being applied in pre-clinical trial stage. Small molecule compounds are usually designed for some mechanism of the viral pathogenesis that may be shared among different viruses, and thus display an interesting broad-spectrum of anti-viral effect. The present review would summarize the research progress on EBOV small molecule inhibitors, which block some process of the viral life cycle such as viral entry, replication and budding.

Key words Ebola virus, small molecule inhibitor, pathogenesis, life cycle

DOI: 10.16476/j.pibb.2014.0375

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (81171931, 81372139) and Hunan Provincial Natural Science Foundation of China (2015JJ2149).

**Corresponding author.

Tel: 86-731-84805446, E-mail: jianhlu@csu.edu.cn

Received: December 7, 2014 Accepted: April 16, 2015