

廣告

[返回問題](#)[< 上一篇](#) [文章](#) [下一個 >](#)[獲取電子警報](#)

腺苷類似物蟲草素對 SARS-CoV-2 複製的有效抑制活性

阿姆加德 米. 狂犬病*

✓ 引用：ACS Omega 2022, 7, 3, 2960–2969

出版日期：2022年1月11日 ✓

<https://doi.org/10.1021/acsomega.1c05998>

版權所有 © 2022 作者。美國化學會出版



文章瀏覽量

3645

Altmetric

2

引文

-

[了解這些指標](#)

分享 添加 出口



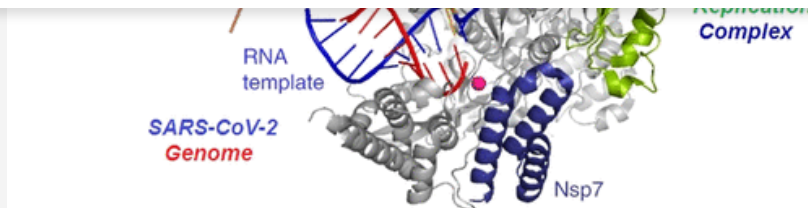
PDF (3 MB)

SI 支持信息 (1) »

主題： SARS-CoV-2 · 核酸, ✓

本網站使用 cookie 來改善您的用戶體驗。繼續使用本網站，即表示您接受我們使用 cookie。閱讀 ACS 隱私政策。

[繼續](#)



核苷類似物是藥物化學中最成功的生物活性類藥物化合物之一，因為它們以其在人類中的眾多有效生物活性而聞名，特別是作為抗病毒劑和抗癌劑。2019 年冠狀病毒病 (COVID-19) 仍然無法治愈，其致病病毒嚴重急性呼吸系統綜合症冠狀病毒 2 (SARS-CoV-2) 繼續在各地肆虐。這種複雜的國際形勢敦促所有相關科學家，包括藥物化學家和藥物發現者，尋找一種有效的抗 COVID-19 藥物。蟲草素 (3'-脫氧腺苷) 是一種已知的真菌來源的天然腺苷類似物，也可以合成生產。這種具有生物活性的植物化學化合物具有多種經證實的強大藥理作用，可有效促進 COVID-19 的綜合治療，其中抗病毒活性處於領先地位。一些新的研究預測了蟲草素可能對主要的 SARS-CoV-2 蛋白靶標具有抑制親和力。例如，基於計算方法的 SARS-CoV-2 刺突 (S) 蛋白、主要蛋白酶 (M^{pro}) 酶和 RNA 依賴性 RNA 聚合酶 (RdRp) 酶。有趣的是，目前的研究首次表明，蟲草素能夠通過非常微小的體外抗 SARS-CoV-2 EC₅₀ 有效抑制新的 SARS-CoV-2 耐藥菌株的繁殖約 2 μ M，優於 remdesivir 及其活性代謝物 GS-441524。蟲草素分子的理想藥效特性使其成為典型的 SARS-CoV-2 複製抑制劑，其靈活的結構可用於未來大多數類型的衍生化。簡而言之，目前的研究結果進一步支持並暗示了蟲草素對 COVID-19 的再利用可能性，並極大地鼓勵我們自信而迅速地開始其對 COVID-19 綜合治療的臨床前/臨床評估。

一、簡介

[跳到](#)

大約 2 年了，嚴重急性呼吸系統綜合症冠狀病毒 2 (SARS-CoV-2) 自其在中國著名城市武漢首次出現以來，仍然是對人類的主要全球威脅和關注。(1)由這種病毒引起的急性疾病，即 2019 年冠狀病毒病 (COVID-19) 也仍在繼續，由於這種普遍的大流行，全世界分別有 260 多人和 518 萬人確診感染和死亡。(2)特別是在 2021 年，COVID-19 病毒的極具抗性和毒性的新型變體/毒株的不斷進化，給所有國家的相關科學界帶來了非常沉重的負擔，使他們更加積極地尋找和找到能夠有效抑制和對抗這種刺激性病毒的成功藥物和疫苗，同時找到能夠抵消 COVID-19 對人體的所有或大部分非常嚴重影響的藥物；因此，尋找有效的綜合性或雙重作用的抗 SARS-CoV-2/抗 COVID-19 治療劑將是解決這種無法治愈的感染及其健康後遺症的絕佳解決方案。(3)目前，數十種新的和重新利用的有希望的化合物正在廣泛的國際/多國調查 (包括體外、體內和臨床試驗) 中進行生物學評估，以作為有效的候選抗 COVID-19 藥物，

本網站使用 cookie 來改善您的用戶體驗。繼續使用本網站，即表示您接受我們使用 cookie。閱讀 ACS 隱私政策。

[繼續](#)

RNA 依賴性 RNA 聚合酶 (RdRp) 病毒遺傳鏈代替 (劫/原位) 正常的大然存在的核苷和核苷酸，導致重複過度的不明確編碼和 mRNA 合成的過早終止，最後產生模糊的 RNA 鏈；反過來，這些假鏈會形成異常的非感染性和無活性病毒顆粒，因此不會發生病毒的進一步複製 (圖 1)。⁽²¹⁾ 上述一些研究性抗 COVID-19 藥物，例如 remdesivir 和 cyanorona-20 及其活性代謝物 GS-441524 和 favipiravir，分別依賴於這種策略機制來抑制 SARS-CoV-2 的生物活性 (圖 2)。⁽⁴⁻⁹⁾ 不幸的是，這四種化合物都是合成的，在體外/體內抗 SARS-CoV-2 活性測定中沒有給出令人滿意的結果 (除了 cyanorona-20，它具有顯著的抗 SARS-CoV-2 EC₅₀ 值 0.45 μM)；因此，尋找更有效的天然抗 COVID-19 藥物非常困難。⁽⁴⁻⁹⁾

圖 1

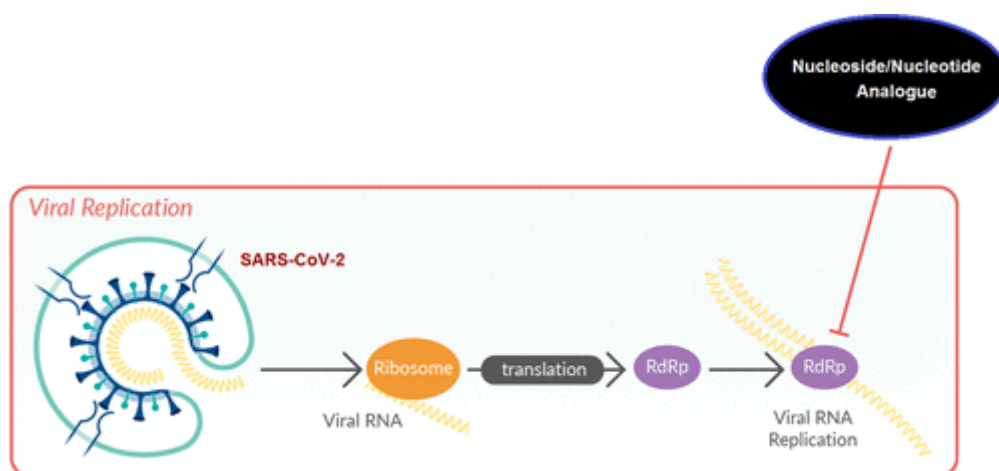
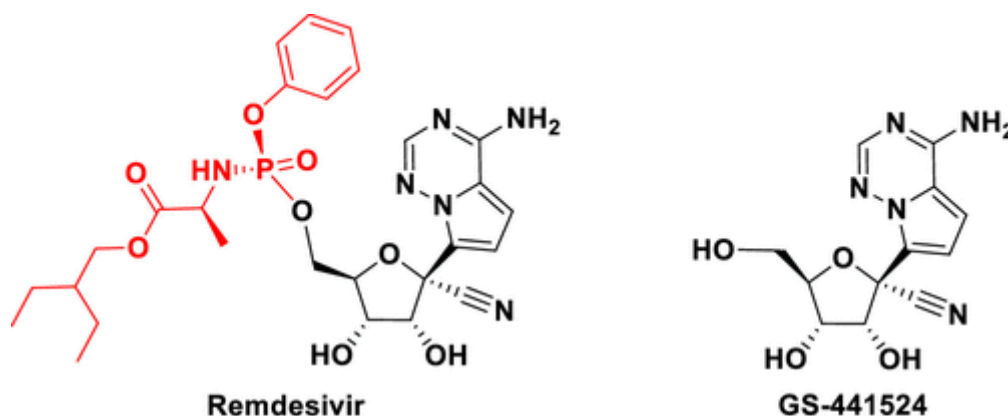


圖 1. 用於在 COVID-19 治療中有效阻斷 SARS-CoV-2 複製的核苷/核苷酸類比方法的表示。

圖 2



本網站使用 cookie 來改善您的用戶體驗。繼續使用本網站，即表示您接受我們使用 cookie。閱讀 ACS 隱私政策。

繼續

腺苷 (3-dA) · IUPAC 將其命名為 (2*R*,3*R*,5*S*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-yl)-5-(β -D-核糖基)oxolan-3-ol 或 9-(3-脫氧- β -D-呋喃核糖基)腺嘌呤(圖3)。(26)最近，利用新設計的優化培養和發酵技術，昆蟲病原藥用真菌蛹蟲草中的天然蟲草素含量在生物學上增加了兩倍以上，這顯著增強了這種珍貴的生物活性代謝物的生物合成。(27)蟲草素也可以很容易地從許多容易獲得的簡單起始材料中合成，例如D-葡萄糖、D-木糖和腺苷，使用不同的化學合成路線。(28,29)蟲草素分子具體是一種核苷腺苷分子，其核糖部分的五元環的 3' 位置僅缺少一個羥基(圖3)。(26,30)這種與細胞核苷腺苷的極端結構相似性使得蟲草素在生物學上作用於腺苷受體，並且在其在活生物體中的所有生物活性方面與這種關鍵核苷非常相似。此外，這種結構相似性還為蟲草素分子提供了偽裝能力，從而能夠拮抗/阻斷和削弱/破壞腺苷分子本身的許多生物作用。蟲草素具有非常廣泛的多種重要藥理活性，因為它可以有效地起到抗病毒(也在病毒性心肌炎中)、抗真菌、抗菌、抗結核、抗瘡、抗原生動物、抗菌、殺蟲、殺幼蟲、抗炎、抗氧化(以及在許多不同疾病的幾種氧化應激狀態)、體外對各種白血細胞系的細胞毒性)、抗腫瘤/抗癌(抗腫瘤)、抗增殖、抗纖維化、抗轉移(在癌症治療中)、凋亡誘導劑(在癌細胞中)、抗高血糖/抗糖尿病、抗高血脂(如心血管疾病和血管疾病)、抗高膽固醇血症、抗心律失常、抗心動過速、冠狀血管擴張劑、抗高血壓、血管生成、抗動脈粥樣硬化、抗血小板聚集、抗血栓/溶栓/纖溶、抗缺血(如在心肌梗塞/缺血和腦缺血損傷中)、再灌注治療、抗中風、保肝(如在肝炎和肝硬化)、腎功能改善劑/腎臟保護劑(腎臟保護劑和腎纖維化和慢性腎病(CKD))、軟骨形成促進劑、抗關節炎(如骨關節炎)、抗骨質疏鬆(骨質流失)、抗高尿酸、抗風濕(如多發性硬化症(MS)和類風濕性關節炎(RA))、椎間盤再生劑、支氣管哮喘緩解劑、急性肺部炎症/損傷治療劑(如急性呼吸窘迫綜合徵(ARDS)、囊性纖維化(CF)和慢性阻塞性肺病(COPD))、肺保護劑、咳嗽/感冒抑製劑、抗缺氧劑、抗抑鬱劑、促智劑、能量劑、滋補劑、興奮劑、情緒調節劑、自然耐力增強劑、止痛劑/鎮痛劑、抗疲勞劑、抗認知功能障礙、紅細胞生成刺激劑、鋅載體(鋅離子載體)、神經元再生劑、抗帕金森病、抗睡眠障礙、抗衰老、性增強劑、壯陽藥(prosexual)、生精、抗不孕症、良性前列腺增生(BPH)抑製劑、類固醇生成(如在甾酮/雌激素生物合成中)、腸道刺激抑製劑(如在急性結腸炎病症中)、一些毒素解毒劑和藥妝(在皮膚光老化和其他藥妝皮膚/頭髮問題中，也在炎症性皮膚病症/疾病中，如特應性皮炎)。(31-36)所有上述有趣的生物活性使蟲草素成為最重要的有前途的植物治療劑之一。自1997年至今，蟲草素已作為一種潛在有效的抗代謝物類抗白血病/抗癌化學治療劑在全球多個臨床環境中進行臨床研究，以通過臨床1期和2期(例如，臨床試驗 NCT00003005 和 NCT00709215)。(37,38)

圖 3

本網站使用 cookie 來改善您的用戶體驗。繼續使用本網站，即表示您接受我們使用 cookie。閱讀 ACS 隱私政策。

繼續

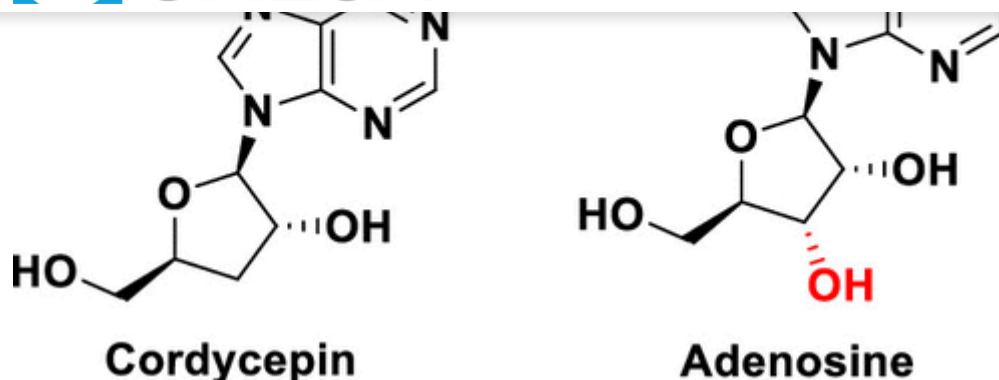


圖 3. 蟲草素和腺苷的化學結構。

前面提到的蟲草素多樣的生物活性大部分在COVID-19的綜合治療中是非常需要的；這使得蟲草素成為一種非常有前途的潛在綜合性抗 COVID-19 藥物，而不僅僅是一種候選的 SARS-CoV-2 抑製劑（在當前研究中得到證明的補充部分）。(17)蟲草素的抗病毒活性非常有效和廣泛，因為它們涵蓋了幾種人類病毒（包括幾乎所有的毒性 RNA 病毒，尤其是屬於黃病毒屬的病毒），例如，腺病毒 (AVs)，登革熱病毒 (DENV)，愛潑斯坦-巴爾病毒 (EBV)，乙型肝炎病毒 (HBV)，丙型肝炎病毒 (HCV)，單純皰疹病毒 1 和 2 (HSV-1 和 HSV-2)，人類免疫缺陷病毒 (HIV)、人類脊髓灰質炎病毒 (HPV)、人類鼻病毒 (HRV)、流感病毒 (IVs)、Kyasanur 森林病病毒 (KFDV)、鼠白血病毒 (MLV 或 MuLV)、鼠肉瘤病毒 (MSV 或 MuSV)、新城疫病毒 (NDV)、鄂木斯克出血熱病毒 (OHFV)、波瓦桑病毒 (POWV)、輪狀病毒 (RV)、牛痘病毒 (VACV 或 VV)、西尼羅河病毒 (WNV)、黃熱病病毒 (YFV) 和寨卡病毒 (ZIKV)。 (33,34,39-43) 這些強抑制活性延伸到一些植物病毒，如豇豆褪綠斑駁病毒 (CCMV) 和煙草花葉病毒 (TMV)。 (44,45) 蟲草素的強抗病毒作用是通過特定的分子機制介導的，這主要是由於與核苷腺苷的極端結構相似性，因為這種相似性使人類生物系統無法識別該分子，例如，許多酶無法區分它和內源性腺苷。 (33,36,46) 通過這種偽裝，施用的蟲草素可以很容易地成功抑制/阻斷人體和病毒顆粒中的某些幾種生化途徑和反應；例如，它可能導致強效的多聚 (A) 聚合酶抑制（即作為多聚腺苷酸化抑製劑）、多聚 (A) 尾的嚴重縮短、mRNAs 的持續不穩定、強烈的嘌呤生物合成抑制以及蛋白質合成的過早終止。 (33,36,46)

最近發表的一項研究使用計算機計算分子對接方法闡明了蟲草素對 SARS-CoV-2 RdRp 可能的有效抑製作用。 (47) 這個經過驗證的模擬協議的評估結果清楚地揭示了與 SARS-CoV-2 RdRp 主要活性位點最重要的氨基酸殘基的非常強烈的分子間相互作用，表明蟲草素分子與 RdRp 大分子積極相互作用（圖4）。 (47) 這些強抑制相互作用反映在所得的相對較低的結合能上，在最佳對接姿勢下達到約 -8.2 kcal/mol，形成非常穩定的蟲草素-RdRp 複合物。 (47) 有趣的是，發現蟲草素分子通過強氫鍵和疏水相互作用與 SARS-CoV-2 RdRp 活性位點的兩個關鍵催化氨基酸殘基 Asp760 和 Asp761 結合。 (47) 此外，發現蟲草素分子還與一些與活性位

本網站使用 cookie 來改善您的用戶體驗。繼續使用本網站，即表示您接受我們使用 cookie。閱讀 ACS 隱私政策。

繼續

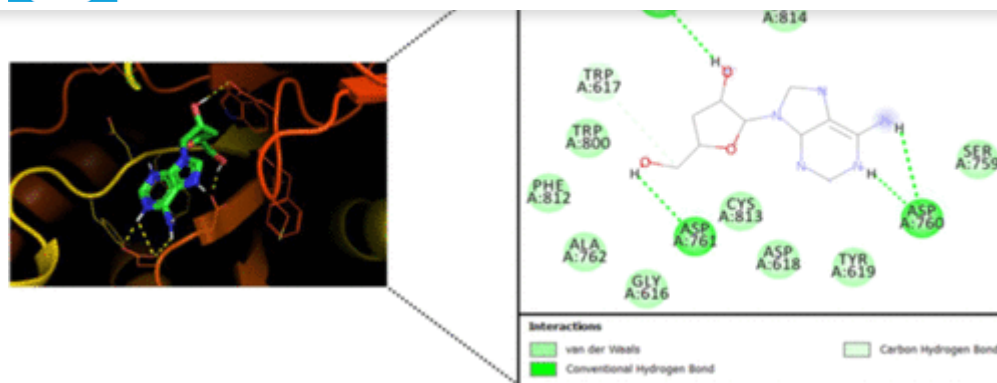


圖 4. 根據 Bibi 等人的新假設，分子對接輸出圖像顯示了蟲草素與 SARS-CoV-2 RdRp 的最佳預期結合模式。[\(47\)](#)

在此，我們建議蟲草素可以通過顯著減少複製的冠狀病毒拷貝數來有效抑制冠狀病毒複製（即充當 SARS-CoV-2 複製抑制劑），預計這主要是由於鎖定基因組 RNA 合成通過 SARS-CoV-2 RdRp，使用核苷類比策略（如前所述）。在這種抗 RNA 作用的有效機制中，核苷樣蟲草素分子首先很容易磷酸化為其單磷酸、二磷酸和三磷酸形式（即，它的核苷酸類似物）在細胞內，然後超活性核苷酸類似物三磷酸蟲草素 (Cor-TP) 可以很容易地摻入 RNA 中，代替內源性化學類似生物核苷酸三磷酸腺苷 (ATP)；這在所有階段抑制和終止病毒 RNA 鏈的轉錄延伸和合成（即，由於在分子的 3' 位置沒有羥基部分，作為 RNA 延伸抑制劑，這種單羥基缺陷顯著拮抗 SARS-CoV-2 RdRp 活性，如前所述），導致不完全破壞的過早 RNA 在發展 mRNA 鍊和病毒基因組，最後，這種模稜兩可的編碼導致對 SARS-CoV-2 複製/複製的強烈抑制以及無活性、非感染性、突變、無用、非致病性和非病毒/非 SARS-CoV-2 顆粒的產生而不是活性的、親本的、正確的、原始的、傳染性的、致病的和毒性的 SARS-CoV-2 顆粒（圖 5）。目前提出的這一邏輯假設提出了蟲草素分子潛在的強抗 SARS-CoV-2/抗 COVID-19 特性，在當前的工作中通過經過驗證的抗 SARS-CoV-2 生物測定實際進行了測試和評估（連同完整的毒理學評估）。基於所有以前有希望的文獻數據以及當前研究中非常有趣的計算機和體外（即生物學）發現，蟲草素可以重新用於體內評估其針對 SARS-CoV-2 顆粒入侵的保護和抑制活性（作為抗 RNA 病毒劑），並在臨床上全面評估其對 COVID-19 整體狀態的保護和抑制活性（作為抗 COVID-19 條件劑）在 COVID-19 患者中。

圖 5

本網站使用 cookie 來改善您的用戶體驗。繼續使用本網站，即表示您接受我們使用 cookie。閱讀 ACS 隱私政策。

繼續

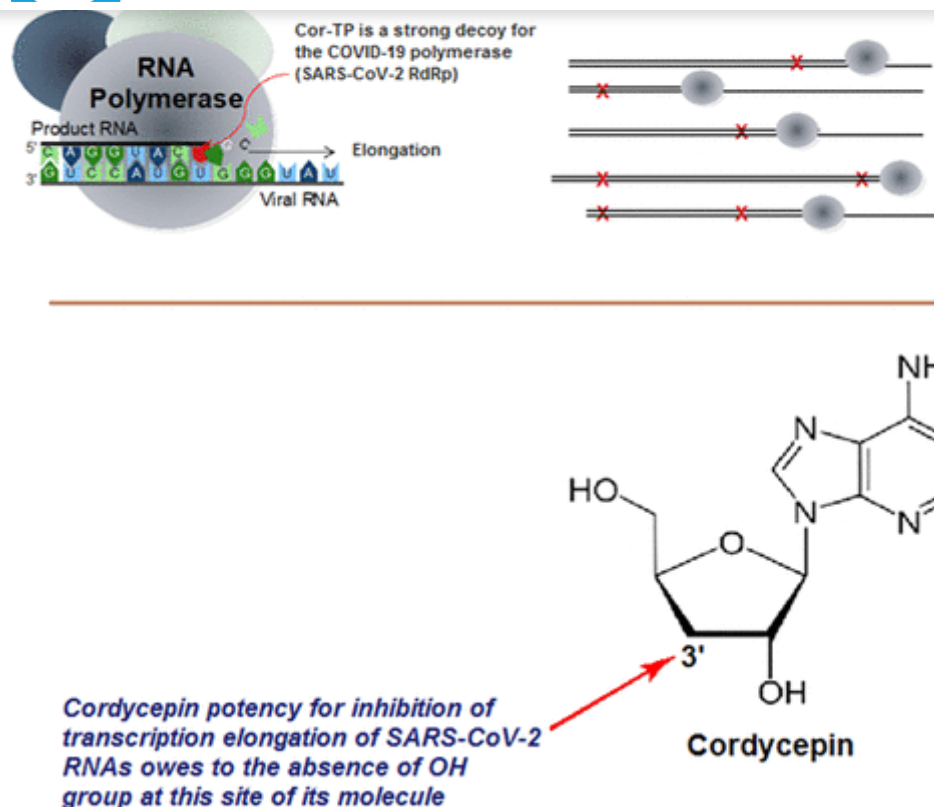


圖 5. 新提出的蟲草素抗 SARS-CoV-2 作用機制示意圖。

2. 結果與討論

跳到~

2.1。蟲草素的計算機預測毒理學和穩定性特性

預測任何新的潛在藥物的毒性和不良/副作用是藥物發現過程中非常關鍵的問題。有趣的是，現代虛擬毒性預測與生物中實際的經典毒性劑量測定相比具有幾個有利的優點，因為它們提供了例如更快速的數據、更低的研究成本和更少的多樣化動物實驗。使用 ProTox-II (化學品毒性預測) 虛擬實驗室獲得的數據揭示了複合蟲草素的預測相對生物安全性 (相對於許多研究中的潛在抗 COVID-19 藥物)。(48)結果表明，蟲草素屬於第二毒性等級 (毒性等級 II)，預測致死劑量 50 (LD50) 為 8 mg/kg 體重 (BWt) (具有極好的平均相似性 97.27% 和高預測 72.9% 的準確度)。蟲草素的分子量相對較小，約為 251.24 (接近數據集的平均分子量 319.67)，位於該虛擬實驗室數據集中最安全的類藥物化合物的分子量區域 (圖 S1)。結果數據還預測蟲草素在細胞毒學上是無活性的 (概率百分比超過 58%) (表 1 和圖 S2)。有趣的是，使用不同的 ProTox-II 毒性模型測試對所有不同的毒性終點進行分析表明，蟲草素在不同的器官毒性和不良結果途徑方面具有高度的安全性，因為它表現出非常高的失活率，在某些途徑下達到 100% 甚至所有途徑下 (例如，預計蟲草素在皮膚毒理學上是不活躍的，概率為 100%)。

本網站使用 cookie 來改善您的用戶體驗。繼續使用本網站，即表示您接受我們使用 cookie。閱讀 ACS 隱私政策。

繼續

分類	目標
器官毒性	肝毒性
毒性終點	致癌性
毒性終點	免疫毒性
毒性終點	致突變性
毒性終點	細胞毒性
Tox21-核受體信號通路	芳烴受體 (AhR)
Tox21-核受體信號通路	雄激素受體 (AR)
Tox21-核受體信號通路	雄激素受體配體結合域 (AR-LBD)
Tox21-核受體信號通路	芳香化酶
Tox21-核受體信號通路	雌激素受體α (ER)
Tox21-核受體信號通路	雌激素受體配體結合域 (ER-LBD)
Tox21-核受體信號通路	過氧化物酶體增植物激活受體 γ (PPAR-γ)
Tox21 應激反應途徑	核因子 (紅細胞衍生2) 樣2/抗氧化反應元件 (nrf2/ARE)
Tox21 應激反應途徑	熱激因子響應元件 (HSE)
Tox21 應激反應途徑	線粒體膜電位 (MMP)
Tox21 應激反應途徑	磷蛋白 (腫瘤抑制因子) p53
Tox21 應激反應途徑	ATPase 家族 AAA 結構域蛋白 5 (ATAD5)

2.2 蟲草素的體外抗 SARS-CoV-2 和細胞毒生物活性

本網站使用 cookie 來改善您的用戶體驗。繼續使用本網站，即表示您接受我們使用 cookie。閱讀 ACS 隱私政策。

繼續



於 100 μM 的儲備濃度。重要的是，發現蟲草素 ($\text{EC}_{50} = 2.01 \mu\text{M}$) 的效果分別是兩種參考藥物瑞德西韋 ($\text{EC}_{50} = 21 \mu\text{M}$) 和 GS-441524 ($\text{EC}_{50} = 15.60 \mu\text{M}$) 的 10.5 倍和 7.8 倍。對體外抗 VOC-202012/01/抗 SARS-CoV-2 生物活性進行測試。根據細胞毒性試驗，體外 CC_{50} 蟲草素的 SI 顯著大於 100 μM ，因此，這種核苷類似物應該具有非常有益的高臨床選擇性指數“SI” ($\text{SI}_{\text{蟲草素}} > 49.75$)，而瑞德西韋和 GS-441524 的 SI 更窄 ($\text{SI}_{\text{remdesivir}} > 4.76$) 和 $\text{SI}_{\text{GS-441524}} > 6.41$)，反映了蟲草素分子針對新的冠狀病毒 2 基因組而不是人類基因組的特異性/選擇性抗 RNA 作用 (RNA 破壞活性)。蟲草素的濃度值非常小，可在體外 100% 抑制冠狀病毒 2 VOC-202012/01 細胞病變效應 ($\text{CPEIC}_{100} = 5.98 \mu\text{M}$)，低於瑞德西韋 (CPEIC) 的相應值 $100 = 25.17 \mu\text{M}$) 和 GS-441524 ($\text{CPEIC}_{100} = 17.40 \mu\text{M}$)。與其強大的抗病毒 RNA 活性相一致，蟲草素還表現出在體外降低 SARS-CoV-2 VOC-202012/01 毒株的 RNA 拷貝數 50% 所需的濃度非常低。2.35 μM)，明顯小於 remdesivir 和 GS-441524 的相應值 (分別為 22.92 和 16.04 μM)。

表 2. 目標藥物蟲草素的抗 SARS-CoV-2/抗 COVID-19 活性 (以及細胞毒性) (使用瑞德西韋和 GS-441524 作為陽性對照/參考藥物，DMSO 作為陰性對照/ Vero E6 細胞中針對 SARS-CoV-2 (VOC-202012/01 株) 的安慰劑藥物

體外抑制 SARS-CoV-2 複製 (抗 VOC-202012/01)				
分類	化合物名稱	CC_{50}^a (μM)	100% CPE 抑制濃度 (CPEIC_{100}) ^b	傳染性
目標化合物	蟲草素	>100	5.98±0.41	2.01
參考藥	瑞德西韋	>100	25.17 ± 2.51	21.0
	GS-441524	>100	17.40 ± 1.83	15.6
安慰劑溶劑	二甲基亞砜	>100	>100	>100

^a一種 CC_{50} 或 50% 細胞毒性濃度是測試化合物殺死未感染細胞培養物中一半細胞的濃度。使用 CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay (Promega) 在溫育後 48 小時用 Vero E6 細胞中的系列稀釋化合物測定 CC_{50} 。

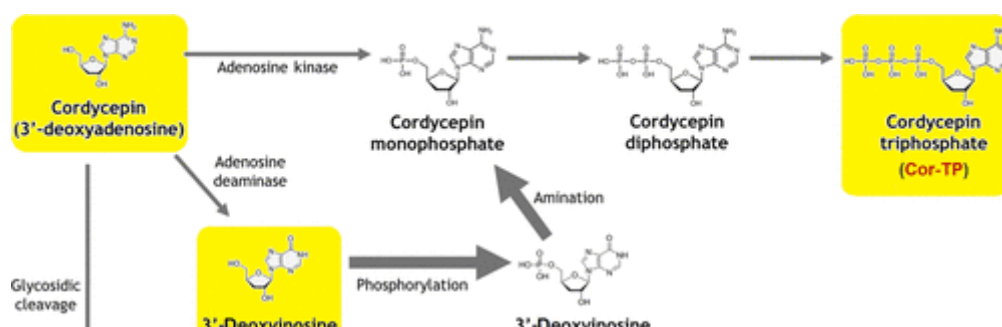
^b CPEIC_{100} 或 100% CPE 抑制濃度是受試化合物的最低濃度，在增加受試濃度的情況下，可在 Vero E6 細胞中 100% 抑制 SARS-CoV-2 VOC-202012/01 病毒的細胞病變效應 (CPE) 感染後 48 小時復合。化合物從 100 μM 濃度連續稀釋。

本網站使用 cookie 來改善您的用戶體驗。繼續使用本網站，即表示您接受我們使用 cookie。閱讀 ACS 隱私政策。

繼續

達到對抗 SARS-CoV-2 複製的最大效力。這一觀察結果揭示了一種針對 COVID-19 的藥物設計持續作用（長效活動）；這反過來又支持了這種生物活性藥物幾乎預測的高代謝穩定性。儘管蟲草素在肝臟中具有預期的高代謝穩定性，但其相當一部分分子可以通過人體細胞內的代謝磷酸化生物轉化為其他活性形式（例如，其單/二/三磷酸核苷酸形式，與 Cor-其中以TP為主要代謝物）。(50)具體而言，這種類型的細胞內代謝不會阻礙蟲草素的潛在抗 COVID-19 活性，也不會導致蟲草素使用的任何臨床/治療問題，因為它是一種有利的化學轉化，可將核苷類似物修飾為更具生物相容性的形式核苷酸類似物（更需要的形式）在分子的 3' 位置沒有任何代謝經基化（如前所述，核苷酸類似物 Cor-TP 可以成功地合併到病毒 RNA 中並強烈抑制轉錄延伸和 RNA 生成，因為在 3' 位置不存在羥基部分）。(50)臨床上，蟲草素口服吸收後進入血液循環，其一部分量可被腺苷脫氨酶（存在於血漿、紅細胞和血管壁）。(50)以前認為 3'-脫氧肌苷是一種無生物學活性的代謝物。因此，臨床上建議將強效腺苷脫氨酶抑制劑，例如抗代謝物噴司他丁 (PTN) 與蟲草素聯合使用，以保護其免受腺苷脫氨酶的脫氨作用，因為該抑制劑模擬核苷類似物蟲草素，因此抑制酶腺苷脫氨酶和干擾人體生物系統分解蟲草素分子的能力。(51-53)令人驚訝的是，最近的一些研究駁斥了腺苷脫氨酶抑制劑聯合給藥以實現蟲草素的理想益處的必要性，因為這些研究證明 3'-脫氧肌苷可以在細胞內以非常活躍的 Cor-TP 形式再次轉化為蟲草素。因此，以前被認為無活性的代謝物 3'-脫氧肌苷現在被認為是對蟲草素口服後的治療作用負責的生物代謝物之一，不再需要使用腺苷脫氨酶抑制劑。圖 6)。(50)另一個提高蟲草素血液水平和抵抗任何快速代謝的建議（除了可選使用強效腺苷脫氨酶抑制劑）是使用核苷轉運蛋白（包括腺苷核苷轉運蛋白）的非特異性抑制劑，如雙嘧達莫 (DPM)，為了解決這個問題並允許蟲草素在人體血液中積累，因為這種核苷轉運抑制劑會阻止蟲草素的細胞再攝取到血小板、紅細胞和內皮細胞中，導致細胞外蟲草素濃度升高（即延長臨床半衰期）蟲草素）。(54)另一方面，這會導致冠狀動脈血管舒張增加，這是 COVID-19 綜合治療所需的額外有益效果。(54)應該考慮到 DPM 具有非常有用的生物學效應，可以幫助預防或抑制 SARS-CoV-2 對呼吸/心血管狀態的惡化，並對抗 COVID-19 綜合病症的並發症。(54)此外，DPM和PTN這兩種輔助藥物對冠狀病毒RNA的合成和復制也有一定的抑制作用。(51-54)

圖 6



本網站使用 cookie 來改善您的用戶體驗。繼續使用本網站，即表示您接受我們使用 cookie。閱讀 ACS 隱私政策。

繼續

增進，這是由於缺乏羥基導致的相對較高的親脂性（即，蟲草素分子的親水性低於腺苷分子）。與生物仿製藥腺苷分子的代謝相似性極大地有助於蟲草素欺騙人類生物系統並發揮其預期的治療作用。本研究的實驗結果與先前證實的蟲草素對部分抑制和損害mRNA翻譯的作用完全一致。[\(55\)](#)這些當前的發現也與之前在[第1節](#)中提出和討論的幾乎所有計算預測一致。

3. 結論和未來建議

[跳到](#)

COVID-19 治療對所有相關科學家來說仍然是一項重大挑戰。蟲草素是一種很有潛力的綜合性抗 COVID-19 藥物，應在未來幾天內進行研究。一些新的研究報告了蟲草素對 SARS-CoV-2 刺突(S) 蛋白和主要蛋白酶(M^{pro}) 酶的計算機抑制活性。[\(46,56,57\)](#)最近，另一項計算研究顯示了蟲草素對 SARS-CoV-2 RdRp 酶的計算機抑制活性。[\(47\)](#)鑑於之前的計算機研究和目前的體外研究的結果，證明蟲草素分子比大多數其他研究性抗 SARS-CoV-2 分子具有有趣的優勢和優勢，尤其是那些僅作用於S 蛋白和/或 M^{pro}酶，首先，它通過預期的協同三聯抗 SARS-CoV-2 作用模式發揮作用（即，它作用於三種不同的靶蛋白，從而抑制所有三個主要階段SARS-CoV-2 在人類中的感染，即病毒進入、複製/增殖和致病階段），其次，它作為非特異性/非選擇性抗 SARS-CoV-2，即，它能夠作用於所有 SARS-CoV-2 菌株和變體，因為它的抗 SARS-CoV-2 生物活性不僅僅取決於對可變和突變 S 蛋白的預測作用（蟲草素具有一般廣譜抗SARS-CoV-2 活性對所有 SARS-CoV-2 毒株和具有不同突變的變體有效）。

蟲草素在 COVID-19 治療中的預期綜合性主要來自兩個經過實踐證明的途徑。首先，它可以抑制導致 COVID-19 的病毒本身的複製和存活，具有強大的廣譜活性（包括針對最新的 SARS-CoV-2 毒株的活性），達到 EC₅₀約 2 μM。蟲草素的這種抗 SARS-CoV-2 作用主要是由於其與人類腺苷的化學相似性/類似性。在病毒複製過程中，SARS-CoV-2 RdRp 將 Cor-TP 整合到新合成的 RNA 鏈中，而不是使用真正的 ATP。因此，當 SARS-CoV-2 RdRp 試圖複製含有 Cor-TP 的不穩定 RNA 時，它要么錯誤地解釋它，要么無法解釋它。這種中斷和阻礙的解釋以及隨之而來的病毒遺傳密碼錯誤導致所有下游冠狀病毒2拷貝中的大量突變遠遠超過病毒可以存活的閾值，這種效應在病毒學中稱為致命誘變或病毒錯誤災難。第二，[第1節](#)）。

令人欣慰的是，在幾乎所有抗 COVID-19 參數/特性/活性中，蟲草素與強效抗病毒藥物瑞德西韋和 GS-441524 的淨區別支持蟲草素有望成為一種潛在的針對 COVID-19 的綜合治療藥物。還值得一提的是，蟲草素分子有10多個位點，被認為是化學反應非常活躍的位點；因此，可以基於這種黃金多任務分子的生物相容性支架設計和合成數百種具有所需增強的藥代動力學和/或藥效學特性的可能衍生物，該支架屬於核苷類似物的抗病毒/抗腫瘤治療劑類。

本網站使用 cookie 來改善您的用戶體驗。繼續使用本網站，即表示您接受我們使用 cookie。閱讀 [ACS 隱私政策](#)。

[繼續](#)

研究。因此，在目前的工作中，使用 ProTox-II 網絡服務器對蟲草素進行了完整的快速毒理學研究，這是一個基於網絡的推測性實驗室，用於預測小化學分子的毒性/不利影響。[\(48\)](#) ProTox-II 網絡服務器在計算上將分子相似性、片段傾向、基於片段相似性的集群交叉驗證機器學習和人工智能 (AI) 的最常見特徵的原理相互集成，建立了超過 33 個模型的多樣化集合用於分析和預測各種毒性終點，例如細胞毒性、一般急性毒性、器官毒性“主要是肝毒性”、致癌性、免疫毒性、致突變性、不良後果 (Tox21) 途徑和幾個毒性目標。[\(48,58\)](#) 在這個經過驗證的虛擬實驗室中，口服毒性劑量以 LD50 值的形式給出，單位為 mg/kg BWt。[\(48,58-60\)](#) 實際上，LD50 可以定義為 50% 的測試對象在暴露於化合物後死亡的實驗劑量。[\(48,58-60\)](#) 這個有趣的虛擬網絡服務器將不同的化學品分為六類毒性遞減順序（根據全球化學品統一分類和標籤系統“GHS”）如下：毒性等級 I“吞嚥致命”（ $LD50 \leq 5 \text{ mg/kg BWt}$ ），毒性等級 II“吞嚥致命”（ $5 \text{ mg/kg BWt} < LD50 \leq 50 \text{ mg/kg BWt}$ ），毒性等級 III“吞嚥有毒”（ $50 \text{ mg/kg BWt} < LD50 \leq 300 \text{ mg/kg BWt}$ ），毒性等級 IV“吞嚥有害”（ $300 \text{ mg/kg BWt} < LD50 \leq 2000 \text{ mg/kg BWt}$ ），毒性等級 V“吞嚥可能有害”（ $2000 \text{ mg/kg BWt} < LD50 \leq 5000 \text{ mg/kg BWt}$ ）和毒性等級 VI“無毒”（ $LD50 > 5000 \text{ mg/kg BWt}$ ）。[\(48,58-60\)](#) 還使用 PredMS 應用程序進行了一項小型補充模擬/推測研究，以確定游離形式的蟲草素的預期代謝穩定性程度。[\(49\)](#) 此應用程序是一個新的 Web 服務器，用於預測某種化合物的代謝穩定性，其中該化合物被稱為穩定（如果 $\geq 50\%$ 預計在 30 分鐘後保持完整）或不穩定（如果 $< 50\%$ 預計在 30 分鐘後保持完整）在人肝微粒體中。[\(49\)](#)

4.2. 蟲草素的體外抗 SARS-CoV-2 和細胞毒生物活性

這種可信且穩健的體外抗 COVID-19 試驗（包括細胞毒性試驗）主要基於經過驗證的狂犬病。[\(8,9,12-15\)](#) 完整的程序在專門的生物安全 3 級 (BSL-3) 實驗室中進行。使用 Vero E6 細胞（ATCC CRL-1586）於 2021 年 9 月 21 日。原種病毒 ($10^{7.25} \text{ TCID}_{50} / \text{mL}$) 在感染培養基 (Dulbecco's modified Eagle medium (DMEM) 中添加 4.5 g/L D-葡萄糖，100 mg/L 丙酮酸鈉、2% 胎牛血清 (FBS)、100 000 U/L 青黴素-鏈黴素和 25 mM *N*-(2-羥乙基)哌嗪-*N*-乙磺酸 (HEPES))。蟲草素（3'-脫氧腺苷，CAS 登記號：73-03-0）和瑞德西韋（GS-5734，CAS 登記號：1809249-37-3）購自 Biosynth Carbosynth（Carbosynth Ltd., Berkshire, UK）（用於蟲草素，產品代碼：ND02930，純度： $\geq 98\%$ ；瑞德西韋，產品代碼：AG170167，純度： $\geq 98\%$ ），另一種參考化合物 GS-441524（CAS 登記號：1191237-69-0）購自 MedChemExpress (MCE, MedChemExpress LLC, New Jersey, USA)（目錄號：HY-103586，純度：99.77%）。超純溶劑 DMSO（CAS 註冊號：67-68-5）購自當地經銷商 El-Gomhouria Company For Drugs（El-Gomhouria Co. For Trading Drugs, Chemicals & Medical Supplies，Mansoura Branch，Egypt）（純度： $\geq 99.9\%$ “無水”）。體外抗 COVID-19 和細胞毒性試驗。因此，通過將三種化合物中的每一種溶解在 DMSO 中來精確製備測試化合物的儲液，以獲得每種化合物的 100 μM 濃度。此外，DMSO 用於陰性對照比較，以使研究成為安慰劑對照。評

本網站使用 cookie 來改善您的用戶體驗。繼續使用本網站，即表示您接受我們使用 cookie。閱讀 ACS 隱私政策。

繼續

病毒載量採用對數標度 ($\log_{10}$ TCID₅₀/mL 和 $\log_{10}$ 病毒 RNA 拷貝/mL)，而不是線性標度。四參數邏輯回歸 (GraphPad Prism) 用於擬合劑量反應曲線並確定抑制 SARS-CoV-2 病毒複製的測試化合物的 EC₅₀ (CPEIC₁₀₀ 還確定了每種化合物)。還使用 CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay (Promega) 在 Vero E6 細胞中評估了四種測試化合物中每一種的細胞毒性。最終結果表示為三次生物實驗的平均值 (μ) $\pm$ 標準偏差 (SD)。使用 SkanIt 4.0 研究版軟件 (Thermo Fisher Scientific) 和 Prism V5 軟件 (GraphPad) 進行統計分析。所有報告的數據在 $p < 0.05$ 時均顯著。

支持信息

[跳到](#)

支持信息可在<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsomega.1c05998>免費獲得。

- 蟲草素分子量與所有數據集化合物分子量平均值的圖形比較 (圖 S1) ; ProTox-II 毒性模型報告輸出表的屏幕截圖 (圖 S2) ([PDF](#))

本網站使用 cookie 來改善您的用戶體驗。繼續使用本網站，即表示您接受我們使用 cookie。閱讀 [ACS 隱私政策](#)。

[繼續](#)

Supporting Information

Potent Inhibitory Activities of the Adenosine Analogue Cordycepin on SARS-CoV-2 Replication

Amgad M. Rabie^{a,b,*}

^a Dr. Amgad Rabie's Research Lab. for Drug Discovery (DARLD), Mansoura 35511,
Egypt

^b Pharmaceutical Organic Chemistry Department, Faculty of Pharmacy, Mansoura
University, Mansoura 35516, Egypt

* E-mails: amgadpharmacist1@yahoo.com, dr.amgadrabie@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-3681-114X



無花果分享



分享



下載

條款和條件

大多數電子支持信息文件無需訂閱 ACS 網絡版即可獲得。此類文件可以按文章下載以供研究使用（如果有與相關文章鏈接的公共使用許可，則該許可可能允許其他用途）。可通過 RightsLink 許可系統請求從 ACS 獲得其他用途的許可：<http://pubs.acs.org/page/copyright/permissions.html>。

作者信息

跳到~

通知作者

本網站使用 cookie 來改善您的用戶體驗。繼續使用本網站，即表示您接受我們使用 cookie。閱讀 ACS 隱私政策。

繼續

致謝

[跳到](#)

這一新發現沒有得到任何外部資助。作者衷心感謝並深深感謝任何幫助實現這一新發現和工作的人。

參考

[跳到](#)

本文引用了 60 種其他出版物。

1. Hui, D. S.; Azhar, E. I.; Madani, T. A.; Ntoumi, F.; Kock, R.; Dar, O.; Ippolito, G.; Mchugh, T. D.; Memish, Z. A.; Drosten, C.; Zumla, A.; Petersen, E. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health — The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int. J. Infect. Dis.* **2020**, *91*, 264– 266, DOI: 10.1016/j.ijid.2020.01.009 [[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[CAS](#)], [[Google Scholar](#)]

2. COVID-19 Map. Available from Johns Hopkins Coronavirus Research Center, <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> (accessed Nov 25, 2021). [[Google Scholar](#)]

3. Jiang, S.; Du, L.; Shi, Z. An emerging coronavirus causing pneumonia outbreak in Wuhan, China: calling for developing therapeutic and prophylactic strategies. *Emerging Microbes Infect.* **2020**, *9*, 275– 277, DOI: 10.1080/22221751.2020.1723441 [[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[CAS](#)], [[Google Scholar](#)]

4. Moirangthem, D. S.; Surbala, L. Remdesivir (GS-5734) in COVID-19 Therapy: The Fourth Chance. *Curr. Drug Targets* **2021**, *22*, 1346– 1356, DOI: 10.2174/1389450121999201202110303 [[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[CAS](#)], [[Google Scholar](#)]

5. Yan, V. C.; Muller, F. L. Advantages of the Parent Nucleoside GS-441524 over Remdesivir for Covid-19 Treatment. *ACS Med. Chem. Lett.* **2020**, *11*, 1361– 1366, DOI: 10.1021/acsmchemlett.0c00316 [[ACS Full Text](#)], [[CAS](#)], [[Google Scholar](#)]

6. Brunotte, L.; Zheng, S.; Mecate-Zambrano, A.; Tang, J.; Ludwig, S.; Rescher, U.; Schloer, S. Combination

本網站使用 cookie 來改善您的用戶體驗。繼續使用本網站，即表示您接受我們使用 cookie。閱讀 [ACS 隱私政策](#)。

[繼續](#)

1198, DOI: 10.1016/j.eng.2020.03.007 [[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[CAS](#)], [[Google Scholar](#)]

8. Rabie, A. M. Discovery of (*E*)-*N*-(4-cyanobenzylidene)-6-fluoro-3-hydroxypyrazine-2-carboxamide (cyanorona-20): the first potent and specific anti-COVID-19 drug. *Chem. Pap.* **2021**, *75*, 4669–4685, DOI: 10.1007/s11696-021-01640-9 [[Crossref](#)], [[CAS](#)], [[Google Scholar](#)]

9. Rabie, A. M. Cyanorona-20: The first potent anti-SARS-CoV-2 agent. *Int. Immunopharmacol.* **2021**, *98*, 107831 DOI: 10.1016/j.intimp.2021.107831 [[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[CAS](#)], [[Google Scholar](#)]

10. Ip, A.; Ahn, J.; Zhou, Y.; Goy, A. H.; Hansen, E.; Pecora, A. L.; Sinclair, B. A.; Bednarz, U.; Marafelias, M.; Sawczuk, I. S.; Underwood, J. P., III; Walker, D. M.; Prasad, R.; Sweeney, R. L.; Ponce, M. G.; La Capra, S.; Cunningham, F. J.; Calise, A. G.; Pulver, B. L.; Ruocco, D.; Mojares, G. E.; Eagan, M. P.; Ziontz, K. L.; Mastrokyriakos, P.; Goldberg, S. L. Hydroxychloroquine in the treatment of outpatients with mildly symptomatic COVID-19: a multi-center observational study. *BMC Infect. Dis.* **2021**, *21*, 72 DOI: 10.1186/s12879-021-05773-w [[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[CAS](#)], [[Google Scholar](#)]

11. Wang, M.; Cao, R.; Zhang, L.; Yang, X.; Liu, J.; Xu, M.; Shi, Z.; Hu, Z.; Zhong, W.; Xiao, G. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* **2020**, *30*, 269–271, DOI: 10.1038/s41422-020-0282-0 [[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[CAS](#)], [[Google Scholar](#)]

12. Rabie, A. M. Two antioxidant 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazoles (CoViTris2020 and ChloViD2020): successful repurposing against COVID-19 as the first potent multitarget anti-SARS-CoV-2 drugs. *New J. Chem.* **2021**, *45*, 761–771, DOI: 10.1039/D0NJ03708G [[Crossref](#)], [[CAS](#)], [[Google Scholar](#)]

13. Rabie, A. M. CoViTris2020 and ChloViD2020: a striking new hope in COVID-19 therapy. *Mol. Diversity* **2021**, *25*, 1839–1854, DOI: 10.1007/s11030-020-10169-0 [[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[CAS](#)], [[Google Scholar](#)]

14. Rabie, A. M. Potent toxic effects of Taroxaz-104 on the replication of SARS-CoV-2 particles. *Chem.-Biol. Interact.* **2021**, *343*, 109480 DOI: 10.1016/j.cbi.2021.109480 [[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[CAS](#)], [[Google Scholar](#)]

本網站使用 cookie 來改善您的用戶體驗。繼續使用本網站，即表示您接受我們使用 cookie。閱讀 [ACS 隱私政策](#)。

繼續

DOI: 10.1016/j.ejphar.2021.174233 [[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[CAS](#)], [[Google Scholar](#)]

17. Rabie, A. M. Teriflunomide: A possible effective drug for the comprehensive treatment of COVID-19. *Curr. Res. Pharmacol. Drug Discovery* **2021**, 2, 100055 DOI: 10.1016/j.crphar.2021.100055 [[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[CAS](#)], [[Google Scholar](#)]

18. Caly, L.; Druce, J. D.; Catton, M. G.; Jans, D. A.; Wagstaff, K. M. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 *in vitro*. *Antiviral Res.* **2020**, 178, 104787 DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104787 [[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[CAS](#)], [[Google Scholar](#)]

19. Wang, X.; Cao, R.; Zhang, H.; Liu, J.; Xu, M.; Hu, H.; Li, Y.; Zhao, L.; Li, W.; Sun, X.; Yang, X.; Shi, Z.; Deng, F.; Hu, Z.; Zhong, W.; Wang, M. The anti-influenza virus drug, arbidol is an efficient inhibitor of SARS-CoV-2 in vitro. *Cell Discovery* **2020**, 6, 28 DOI: 10.1038/s41421-020-0169-8 [[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[CAS](#)], [[Google Scholar](#)]

20. Tardif, J.-C.; Bouabdallaoui, N.; L'Allier, P. L.; Gaudet, D.; Shah, B.; Pillinger, M. H.; Lopez-Sendon, J.; Da Luz, P.; Verret, L.; Audet, S.; Dupuis, J.; Denault, A.; Pelletier, M.; Tessier, P. A.; Samson, S.; Fortin, D.; Tardif, J.-D.; Busseuil, D.; Goulet, E.; Lacoste, C.; Dubois, A.; Joshi, A. Y.; Waters, D. D.; Hsue, P.; Lepor, N. E.; Lesage, F.; Sainture, N.; Roy-Clavel, E.; Bassevitch, Z.; Orfanos, A.; Stamatescu, G.; Grégoire, J. C.; Busque, L.; Lavallée, C.; Héту, P.-O.; Paquette, J.-S.; Deftereos, S. G.; Levesque, S.; Cossette, M.; Nozza, A.; Chabot-Blanchet, M.; Dubé, M.-P.; Guertin, M.-C.; Boivin, G.; for the COLCORONA Investigators Colchicine for community-treated patients with COVID-19 (COLCORONA): a phase 3, randomised, double-blinded, adaptive, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Respir. Med.* **2021**, 9, 924– 932, DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00222-8 [[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[CAS](#)], [[Google Scholar](#)]

21. Chien, M.; Anderson, T. K.; Jockusch, S.; Tao, C.; Li, X.; Kumar, S.; Russo, J. J.; Kirchdoerfer, R. N.; Ju, J. Nucleotide Analogues as Inhibitors of SARS-CoV-2 Polymerase, a Key Drug Target for COVID-19. *J. Proteome Res.* **2020**, 19, 4690– 4697, DOI: 10.1021/acs.jproteome.0c00392 [[ACS Full Text](#)], [[CAS](#)], [[Google Scholar](#)]

22. Cunningham, K. G.; Manson, W.; Spring, F. S.; Hutchinson, S. A. Cordycepin, a Metabolic Product isolated from Cultures of *Cordyceps militaris* (Linn.) Link. *Nature* **1950**, 166, 949, DOI: 10.1038/166949a0 [[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[CAS](#)], [[Google Scholar](#)]

本網站使用 cookie 來改善您的用戶體驗。繼續使用本網站，即表示您接受我們使用 cookie。閱讀 ACS 隱私政策。

繼續

DOI: 10.2174/1573406416666191227120425 [[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[CAS](#)], [[Google Scholar](#)]

25. Yue, K.; Ye, M.; Zhou, Z.; Sun, W.; Lin, X. The genus *Cordyceps*: a chemical and pharmacological review. *J. Pharm. Pharmacol.* **2013**, *65*, 474– 493, DOI: 10.1111/j.2042-7158.2012.01601.x [[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[CAS](#)], [[Google Scholar](#)]

26. Cordycepin. PubChem CID: 6303, 2021. Available from PubChem, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6303> (accessed Oct 6, 2021). [[Google Scholar](#)]

27. Wang, Y.; Yang, Z.; Bao, D.; Li, B.; Yin, X.; Wu, Y.; Chen, H.; Tang, G.; Li, N.; Zou, G. Improving Hypoxia Adaption Causes Distinct Effects on Growth and Bioactive Compounds Synthesis in an Entomopathogenic Fungus *Cordyceps militaris*. *Front. Microbiol.* **2021**, *12*, 698436 DOI: 10.3389/fmicb.2021.698436 [[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[CAS](#)], [[Google Scholar](#)]

28. Li, Q.; Yang, R.; Ruan, Z.; Hu, T.; Ding, H.; Xiao, Q. Total Synthesis of Cordycepin. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 1340– 1344, DOI: 10.6023/cjoc201303009 [[Crossref](#)], [[Google Scholar](#)]

29. Huang, S.; Liu, H.; Sun, Y.; Chen, J.; Li, X.; Xu, J.; Hu, Y.; Li, Y.; Deng, Z.; Zhong, S. An effective and convenient synthesis of cordycepin from adenosine. *Chem. Pap.* **2018**, *72*, 149– 160, DOI: 10.1007/s11696-017-0266-9 [[Crossref](#)], [[CAS](#)], [[Google Scholar](#)]

30. Adenosine. PubChem CID: 60961, 2021. Available from PubChem, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/60961> (accessed Oct 6, 2021). [[Google Scholar](#)]

31. Tan, L.; Song, X.; Ren, Y.; Wang, M.; Guo, C.; Guo, D.; Gu, Y.; Li, Y.; Cao, Z.; Deng, Y. Anti-inflammatory effects of cordycepin: A review. *Phytother. Res.* **2021**, *35*, 1284– 1297, DOI: 10.1002/ptr.6890 [[Crossref](#)], [[CAS](#)], [[Google Scholar](#)]

32. Ashraf, S. A.; Elkhailifa, A. E. O.; Siddiqui, A. J.; Patel, M.; Awadelkareem, A. M.; Snoussi, M.; Ashraf, M. S.;

本網站使用 cookie 來改善您的用戶體驗。繼續使用本網站，即表示您接受我們使用 cookie。閱讀 ACS 隱私政策。

繼續

- 34.** Das, S. K.; Masuda, M.; Sakurai, A.; Sakakibara, M. Medicinal uses of the mushroom *Cordyceps militaris*: Current state and prospects. *Fitoterapia* **2010**, *81*, 961– 968, DOI: 10.1016/j.fitote.2010.07.010 [[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[CAS](#)], [[Google Scholar](#)]
- 35.** Li, B.; Hou, Y.; Zhu, M.; Bao, H.; Nie, J.; Zhang, G. Y.; Shan, L.; Yao, Y.; Du, K.; Yang, H.; Li, M.; Zheng, B.; Xu, X.; Xiao, C.; Du, J. 3'-Deoxyadenosine (Cordycepin) Produces a Rapid and Robust Antidepressant Effect via Enhancing Prefrontal AMPA Receptor Signaling Pathway. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **2016**, *19*, pyv112 DOI: 10.1093/ijnp/pyv112 [[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[Google Scholar](#)]
- 36.** Tuli, H. S.; Sandhu, S. S.; Sharma, A. K. Pharmacological and therapeutic potential of *Cordyceps* with special reference to Cordycepin. *3 Biotech* **2014**, *4*, 1– 12, DOI: 10.1007/s13205-013-0121-9 [[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[CAS](#)], [[Google Scholar](#)]
- 37.** Chemotherapy With Cordycepin Plus Pentostatin in Treating Patients with Refractory Acute Lymphocytic or Chronic Myelogenous Leukemia. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00003005, 2021. Available from ClinicalTrials.gov, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00003005> (accessed Oct 8, 2021). [[Google Scholar](#)]
- 38.** Study of Cordycepin Plus Pentostatin in Patients With Refractory TdT-Positive Leukemia. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00709215, 2021. Available from ClinicalTrials.gov, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00709215> (accessed Oct 8, 2021). [[Google Scholar](#)]
- 39.** Panya, A.; Songprakhon, P.; Panwong, S.; Jantakee, K.; Kaewkod, T.; Tragoolpua, Y.; Sawasdee, N.; Lee, V. S.; Nimmanpipug, P.; Yenchitsomanus, P.-T. Cordycepin Inhibits Virus Replication in Dengue Virus-Infected Vero Cells. *Molecules* **2021**, *26*, 3118 DOI: 10.3390/molecules26113118 [[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[CAS](#)], [[Google Scholar](#)]
- 40.** Ryu, E.; Son, M.; Lee, M.; Lee, K.; Cho, J. Y.; Cho, S.; Lee, S. K.; Lee, Y. M.; Cho, H.; Sung, G.-H.; Kang, H. Cordycepin is a novel chemical suppressor of Epstein-Barr virus replication. *Oncoscience* **2014**, *1*, 866– 881, DOI: 10.18632/oncoscience.110 [[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[CAS](#)], [[Google Scholar](#)]

本網站使用 cookie 來改善您的用戶體驗。繼續使用本網站，即表示您接受我們使用 cookie。閱讀 [ACS 隱私政策](#)。

繼續

DOI: 10.1038/newbio243172a0 [Crossref], [PubMed], [CAS], [Google Scholar]

43. Lonai, P.; Declève, A.; Kaplan, H. S. Spontaneous Induction of Endogenous Murine Leukemia Virus-Related Antigen Expression During Short-Term *In Vitro* Incubation of Mouse Lymphocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1974**, *71*, 2008– 2012, DOI: 10.1073/pnas.71.5.2008 [Crossref], [PubMed], [CAS], [Google Scholar]

44. White, J. L.; Dawson, W. O. Effect of Cordycepin Triphosphate on In Vitro RNA Synthesis by Plant Viral Replicases. *J. Virol.* **1979**, *29*, 811– 814, DOI: 10.1128/jvi.29.2.811-814.1979 [Crossref], [PubMed], [CAS], [Google Scholar]

45. Dawson, W. O. Tobacco mosaic virus protein synthesis is correlated with double-stranded RNA synthesis and not single-stranded RNA synthesis. *Virology* **1983**, *125*, 314– 323, DOI: 10.1016/0042-6822(83)90204-0 [Crossref], [PubMed], [CAS], [Google Scholar]

46. Verma, A. K. Cordycepin: a bioactive metabolite of *Cordyceps militaris* and polyadenylation inhibitor with therapeutic potential against COVID-19. *J. Biomol. Struct. Dyn.* **2020**, 1– 8, DOI: 10.1080/07391102.2020.1850352 [Crossref], [CAS], [Google Scholar]

47. Bibi, S.; Hasan, M. M.; Wang, Y.-B.; Papadakos, S. P.; Yu, H. Cordycepin as a Promising Inhibitor of SARS-CoV-2 RNA Dependent RNA Polymerase (RdRp). *Curr. Med. Chem.* **2022**, *29*, 152– 162, DOI: 10.2174/0929867328666210820114025 [Crossref], [Google Scholar]

48. ProTox-II Virtual Laboratory. https://tox-new.charite.de/prottox_II (accessed Oct 5, 2021). [Google Scholar]

49. PredMS Application. <https://predms.netlify.app> (accessed Oct 5, 2021). [Google Scholar]

50. Lee, J. B.; Radhi, M.; Cipolla, E.; Gandhi, R. D.; Sarmad, S.; Zgair, A.; Kim, T. H.; Feng, W.; Qin, C.; Adrower, C.; Ortori, C. A.; Barrett, D. A.; Kagan, L.; Fischer, P. M.; de Moor, C. H.; Gershkovich, P. A novel nucleoside rescue metabolic pathway may be responsible for therapeutic effect of orally administered cordycepin. *Sci. Rep.* **2019**, *9*, 15760, DOI: 10.1038/s41598-019-50051-1 [Crossref], [PubMed], [CAS], [Google Scholar]

本網站使用 cookie 來改善您的用戶體驗。繼續使用本網站，即表示您接受我們使用 cookie。閱讀 ACS 隱私政策。

繼續

52. Rottenberg, M. L.; Masocha, W.; Pereira, M.; Felfel, A.; Goto, T.; Kristensen, K.; McCann, K.; Wigen, H. Treatment of African Trypanosomiasis with Cordycepin and Adenosine Deaminase Inhibitors in a Mouse Model. *J. Infect. Dis.* **2005**, *192*, 1658– 1665, DOI: 10.1086/496896 [[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[CAS](#)], [[Google Scholar](#)]

53. Rodman, L. E.; Farnell, D. R.; Coyne, J. M.; Allan, P. W.; Hill, D. L.; Duncan, K. L. K.; Tomaszewski, J. E.; Smith, A. C.; Page, J. G. Toxicity of Cordycepin in Combination with the Adenosine Deaminase Inhibitor 2'-Deoxycoformycin in Beagle Dogs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **1997**, *147*, 39– 45, DOI: 10.1006/taap.1997.8264 [[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[CAS](#)], [[Google Scholar](#)]

54. Fata-Hartley, C. L.; Palmenberg, A. C. Dipyridamole Reversibly Inhibits Mengovirus RNA Replication. *J. Virol.* **2005**, *79*, 11062– 11070, DOI: 10.1128/JVI.79.17.11062-11070.2005 [[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[CAS](#)], [[Google Scholar](#)]

55. Wong, Y. Y.; Moon, A.; Duffin, R.; Barthet-Barateig, A.; Meijer, H. A.; Clemens, M. J.; de Moor, C. H. Cordycepin Inhibits Protein Synthesis and Cell Adhesion through Effects on Signal Transduction. *J. Biol. Chem.* **2010**, *285*, 2610– 2621, DOI: 10.1074/jbc.M109.071159 [[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[CAS](#)], [[Google Scholar](#)]

56. Verma, A. K.; Aggarwal, R. Repurposing potential of FDA-approved and investigational drugs for COVID-19 targeting SARS-CoV-2 spike and main protease and validation by machine learning algorithm. *Chem. Biol. Drug Des.* **2021**, *97*, 836– 853, DOI: 10.1111/cbdd.13812 [[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[CAS](#)], [[Google Scholar](#)]

57. Suwannarach, N.; Kumla, J.; Sujarit, K.; Pattananandecha, T.; Saenjum, C.; Lumyong, S. Natural Bioactive Compounds from Fungi as Potential Candidates for Protease Inhibitors and Immunomodulators to Apply for Coronaviruses. *Molecules* **2020**, *25*, 1800 DOI: 10.3390/molecules25081800 [[Crossref](#)], [[CAS](#)], [[Google Scholar](#)]

58. Banerjee, P.; Eckert, A. O.; Schrey, A. K.; Preissner, R. ProTox-II: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals. *Nucleic Acids Res.* **2018**, *46*, W257– W263, DOI: 10.1093/nar/gky318 [[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[CAS](#)], [[Google Scholar](#)]

59. Drwal, M. N.; Banerjee, P.; Dunkel, M.; Wettig, M. R.; Preissner, R. ProTox: a web server for the *in silico* prediction of rodent oral toxicity. *Nucleic Acids Res.* **2014**, *42*, W52– W58, DOI: 10.1093/nar/gku401 [[Crossref](#)]

本網站使用 cookie 來改善您的用戶體驗。繼續使用本網站，即表示您接受我們使用 cookie。閱讀 ACS 隱私政策。

繼續

被引用

這篇文章尚未被其他出版物引用。

夥伴



ACS Publications
Most Trusted. Most Cited. Most Read.

西北十六街 1155 號
華盛頓特區 20036
版權所有 © 2022
美國化學學會

關於

關於 ACS 出版物
ACS & 開放存取
ACS 會員資格

資源和信息

期刊AZ
書籍和參考
廣告媒體工具包
機構銷售
ACS出版中心
隱私政策
使用條款

支持與聯繫

幫助
在線聊天
常問問題

本網站使用 cookie 來改善您的用戶體驗。繼續使用本網站，即表示您接受我們使用 cookie。閱讀 ACS 隱私政策。

繼續

