
武汉病毒所等揭示靶向病毒RNAi抑制子的抗病毒药物研发新策略

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/15939.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

RNAi是一种在真核生物中高度保守的转录后基因沉默机制，也是一种高效的抗病毒天然免疫机制。当病毒感染宿主细胞后，病毒RNA复制所产生的dsRNA被RNAi通路关键蛋白Dicer识别，并切割成病毒来源的小干扰RNA（vsiRNA），这些vsiRNA进一步组装入RNA诱导的沉默复合物RISC，介导被感染细胞内病毒RNA的降解。同时，许多病毒通过编码病毒RNAi抑制子（Viral Suppressor of RNAi，VSR）来拮抗RNAi抗病毒免疫。2017年，中国科学院武汉病毒研究所/病毒学国家重点实验室研究员周溪团队合作发现，肠道病毒EV71的非结构蛋白3A具有RNAi抑制（VSR）活性，能阻止Dicer对病毒dsRNA切割及vsiRNA产生；而缺失3A-VSR活性的EV71突变病毒能在被感染的哺乳动物细胞与体内产生大量vsiRNA，激发RNAi抗病毒反应，从而证明RNAi作为一种抗病毒

免疫在哺乳动物中

依然存在，并揭示了一种人类病毒逃逸RNAi免疫的机制【Immunity（《免疫》）2017】。此外，该团队还发现了黄病毒（登革病毒、乙脑病毒、寨卡病毒等）、SARS-CoV-2、甲病毒、风疹病毒、丙肝病毒等多种重要人类病毒编码的VSR蛋白，并揭示其与宿主RNAi抗病毒通路相互作用的分子机制（Cell Research 2019，Science Advances 2020，Journal of Virology 2020，SCIENCE CHINA Life Sciences 2020，Virologica Sinica 2020，Viruses 2021）。

该科研团队创新性的提出了靶向VSR，从而释放RNAi抗病毒潜能的药物研发概念。研究以肠道病毒EV71为对象，针对其3A蛋白的VSR关键功能区域设计了数种VSR靶向多肽（VSR-targeting peptide，VTP）。这些VTP能与3A蛋白直接结合，通过竞争作用，在EV71感染的细胞中解除3A对RNAi的抑制，诱导大量病毒vsiRNA的产生；这些vsiRNA进而被组装入RISC，介导被感染细胞内EV71 RNA的降解，高效抑制EV71复制。VTP在小鼠体内也能释放RNAi抗病毒反应，产生大量vsiRNA，抑制EV71在小鼠全身各器官的复制，拯救病毒感染导致的小鼠死亡与临床症状。同时，VTP所针对的3A蛋白上的靶点区域在多种肠道病毒的3A蛋白中高度保守，研究还发现VTP能抑制多种肠道病毒的复制，具有广谱抗肠道病毒活性。

该研究首次证实了通过VTP特异性靶向VSR，可以在病毒感染的细胞与体内有效释放RNAi抗病毒免疫，充分证明了RNAi作为哺乳动物抗病毒免疫在生理和功能上的重要性。从抗病毒药物研发上来说，该研究基于新的抗病毒机制发现VSR是一类全新的药物靶标，并针对肠道病毒的VSR研发出机制上first-in-class的候选抗病毒药物，为其他重要病毒的抗病毒药物研发提供了新的思路与策略。此外，针对肠道病毒的VTP具有较低的动物体内毒性与抗原性，较高的热稳定性与蛋白酶稳定性，有望进一步开发为治疗手足口等肠道病毒感染疾病的新型药物。

9月22日，相关研究成果以Inhibition of viral suppressor of RNAi proteins by designer peptides protects from enteroviral infection in vivo为题，在线发表在Immunity上。武汉病毒所/病毒学国家重点实验室与复旦大学医学分子病毒学教育部/卫健委重点实验室合作完成这一研究工作。该研究已申请PCT及多个国家的发明专利。

[论文链接](#)

武汉病毒所等揭示靶向病毒RNAi抑制子的抗病毒药物研发新策略

研究团队单位：武汉病毒研究所

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](#)转发