
研究揭示RNAi抑制子的抗病毒药物研发新策略

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/15948.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！

研究揭示RNAi抑制子的抗病毒药物研发新策略。RNAi是一种在真核生物中高度保守的转录后基因沉默机制，同时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周溪团队的合作研究发现：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；而缺失了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 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。

在本研究中，该团队创新性地提出了靶向VSR，从而释放RNAi抗病毒潜能的药物研发概念。他们以肠道病毒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。更重要的是，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，逆转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，研究团队也发现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。更重要的是，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，为其它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具有很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药。

相关论文于2021年9月22日在线发表在国际学术期刊Immunity（《免疫》），论文题为Inhibition of viral suppressor of RNAi proteins by designer peptides protects from enteroviral infection in vivo。武汉病毒所/病毒学国家重点实验室周溪研究员与复旦大学医学分子病毒学教育部/卫健委重点实验室

陆路研究员为共同通讯作者，武汉病毒所博士后方媛、青年研究员邱洋，复旦大学刘泽众博士为该论文的共同第一作者。同时，该项研究已申请PCT，以及中国、美国、日本和澳大利亚等国的发明专利。（来源：中国科学报荆淮侨）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.08.027>

版权声明：凡本网注明来源：中国科学报、科学网、科学新闻杂志的所有作品，网站转载，请在正文上方注明来源和作者，且不得对内容作实质性改动；微信公众号、头条号等新媒体平台，转载请联系授权。邮箱：shouquan@stimes.cn。

作者：陆路等 来源：《免疫》

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](https://www.iikx.com)转发