

---

# 吴爱平团队与秦成峰、黄怡娇团队合作开发通用抗病毒mRNA疗法

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/40982.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！*

## 吴爱平团队与秦成峰、黄怡娇 团队合作开发通用抗病毒mRNA疗法

。2026年7月20日，中国医学科学院系统医学研究院/苏州系统医学研究所（以下简称系统所）吴爱平团队与军事科学院军事医学研究院秦成峰/黄怡娇团队联合在Cell杂志在线发表了题为 Viral protease-initiated lytic cell death as a universal antiviral mRNA therapy 的研究论文。该研究首次提出病毒蛋白酶启动的裂解性细胞死亡（Viral protease-Initiated lytic cell Death, VID）这一原创概念，构建了可编程的通用抗病毒mRNA疗法VIDA，并借助生成式AI框架，仅用一轮实验就完成了抗病毒分子的定向进化。

在传染病研究这一数据稀缺、实验昂贵的场景下，传统的大模型筛选范式常常造成实验多、产出少的困局，挑战在于让AI利用有限资源产出可用的抗病毒分子。吴爱平团队围绕这一问题开展了持续数年的方法学思考。2024年，团队在The Innovation Medicine发表综述，沿疫情时间线系统梳理了AI在疫情前预警、疫情早期监测、流行期诊断防控与周期性流行机制解析四个阶段的应用全景。2025年初，团队在National Science Review发表观点文章，进一步指出传染病AI研究的瓶颈在于数据局限与范式错配，提出破局之道是重新定义搜索空间——与其执着预测某个具体毒株，不如刻画病毒可能的突变空间、识别演化轨迹的约束，同时让模型选择服从生物学问题而非盲目追逐最新最大。这一立论的最新实证，来自与军事科学院军事医学研究院秦成峰/黄怡娇团队的合作。

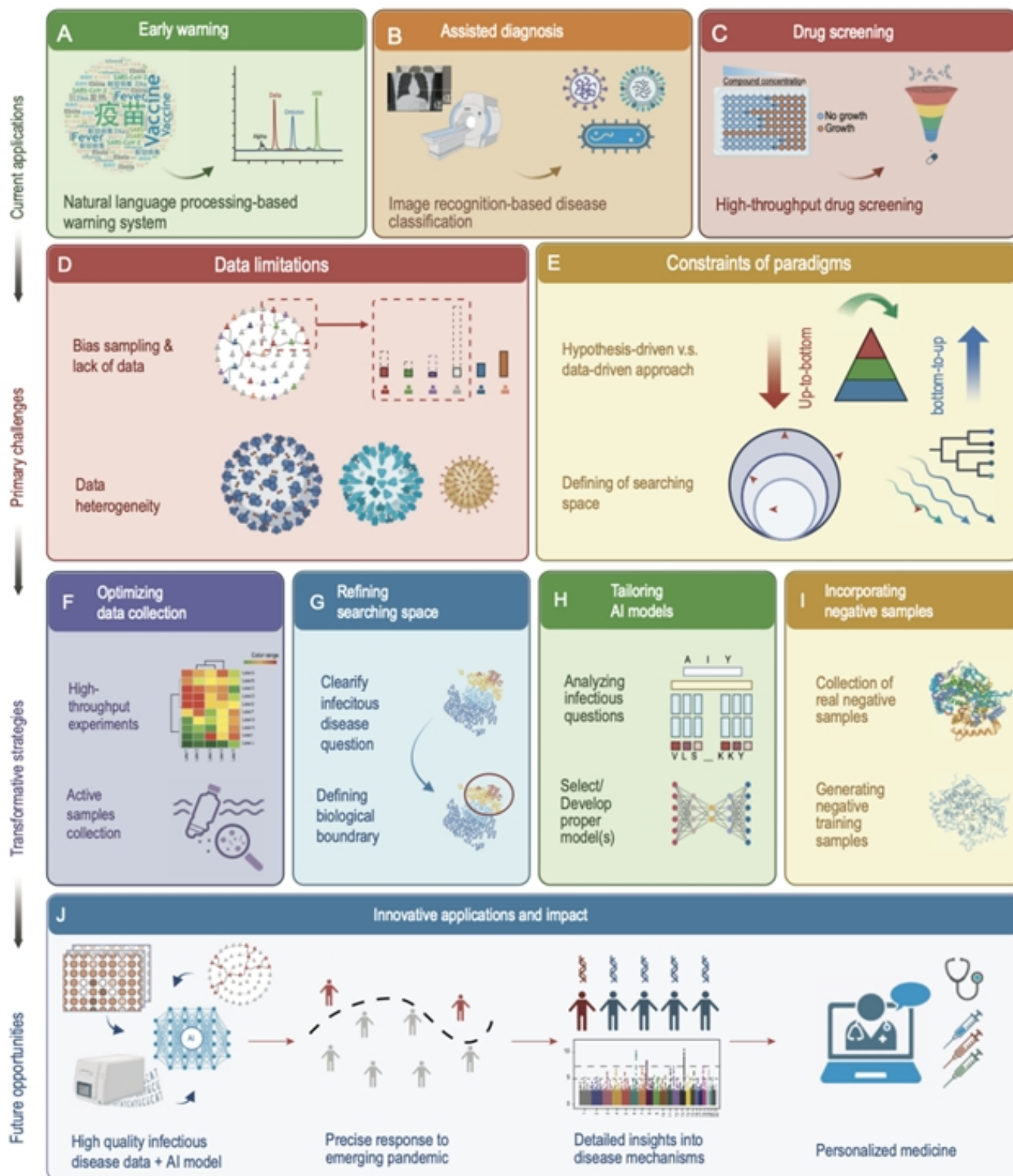


图1. AI技术用于传染病研究中的各个方面。

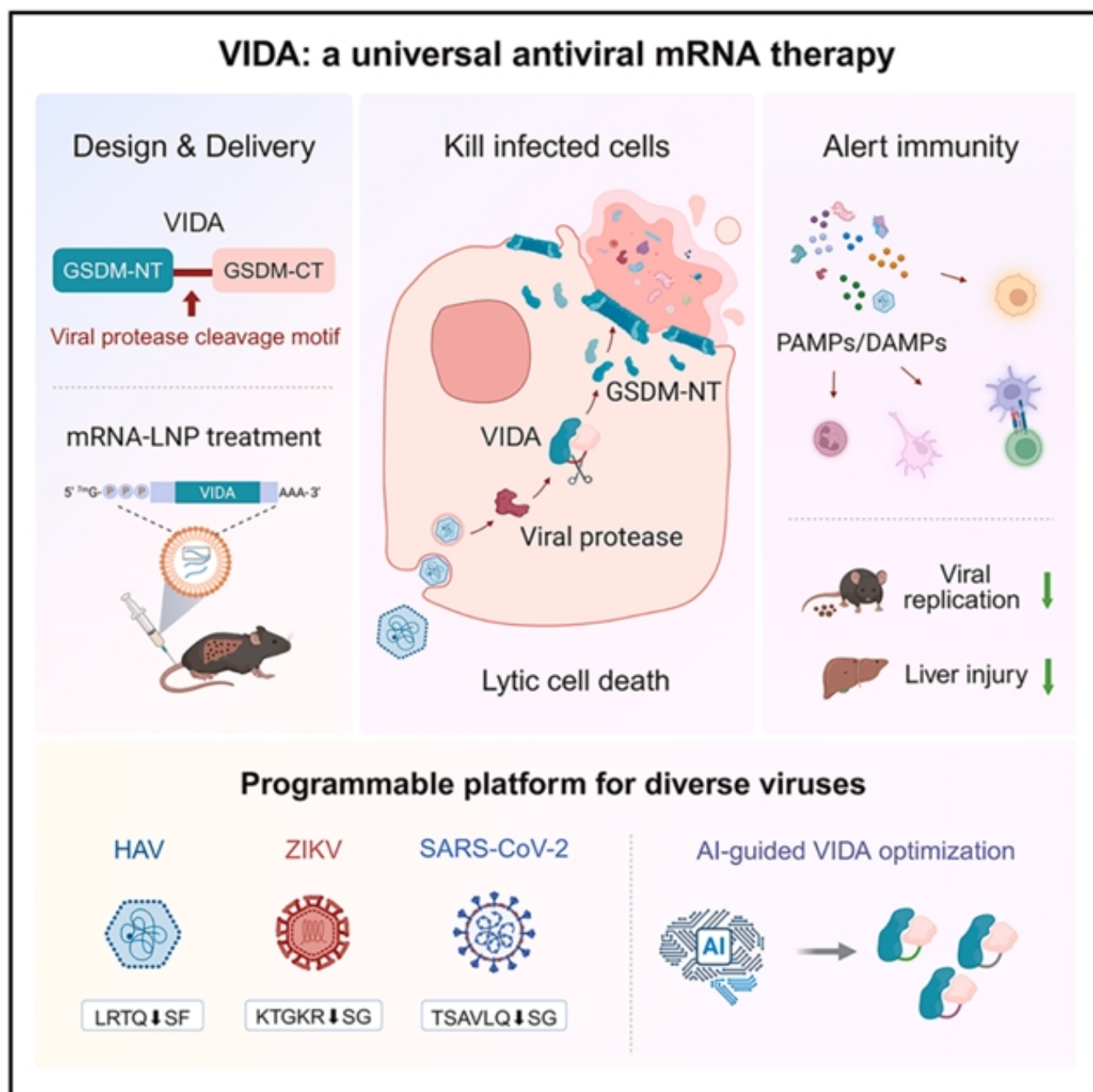


图2 VIDA疗法原理

许多病毒在感染早期便编码自身蛋白酶，用于切割病毒多聚蛋白、产生成熟功能蛋白，且这些蛋白酶对底物序列的识别具有高度特异性。研究团队反其道而行之：焦亡效应蛋白GSDMD本是宿主免疫的刽子手，平时被自抑制结构域锁住，需经caspase切割才能激活。研究人员将GSDMD上的天然切割序列替换为病毒蛋白酶的识别基序——于是，病毒感染细胞后翻译出的蛋白酶，反而成了启动焦亡过程的信号。这一以彼之刀、引爆自身的设计即为VID概念；按此原理改造的GSDMD分子被称为VIDA (VID activator)。以甲型肝炎病毒 (HAV) 为模型，研究团队构建了响应HAV 3C蛋白酶的第一代VIDA，体外实验显示VIDA严格依赖病毒蛋白酶激活：未感染细胞安然无恙，感染细胞则被精准裂解。在HAV感染小鼠模型中，LNP包裹的VIDA mRNA经静脉递送后展现出显著疗效：小鼠粪便病毒载量下降约两个数量级，肝脏内病毒RNA几乎被清除，对照组出现的转氨酶升高、肝组织

---

炎性浸润等损伤在治疗组基本消失；即使在感染后第4天才启动治疗，VIDA依然保持强劲疗效。单细胞转录组分析进一步揭示，VIDA并非一杀了之：焦亡释放的炎症信号激活了肝脏局部免疫微环境，干扰素通路信号强度、抗原呈递显著增强，CD8<sup>+</sup>效应T细胞与CD4<sup>+</sup>辅助T细胞扩增。这种直接裂解感染细胞、同时向邻近细胞报警的杀伤 - 预警（kill-and-alert）双重机制，让VIDA实现了药物与疫苗效应的统一。安全性方面，无论单次还是多次重复给药，小鼠均未出现肝肾毒性或系统性细胞因子风暴。

VIDA的精髓在于模块化：只需更换中间的蛋白酶识别序列，即实现对不同病毒的定向适配。研究团队相继针对寨卡病毒（ZIKV）NS2B3蛋白酶和新冠病毒主蛋白酶NSP5设计了相应VIDA，均在细胞水平验证有效（ZIKV 进一步在动物模型中得到确证）证明，从小RNA病毒科、黄病毒科到冠状病毒科，三个亲缘关系遥远的病毒家族均可被同一平台覆盖。

在分子设计上，面对病毒蛋白酶切割基序天然数据丰富但无功能标签、实验表征昂贵的典型困局，吴爱平团队提出了学习已知空间-探索未观测区域-代表性采样-实验验证的生成-采样协同设计框架：首先用仅有的261条非冗余天然新冠病毒NSP5切割基序（P6 – P2'）训练无监督演化模型EVE（变分自编码器），让自然演化替模型圈定功能可行的序列空间——模型不直接回答哪条功能最优，只回答哪些是演化能容忍的。在独立实验数据集上，模型给出的演化评分即可有效区分可切割与不可切割基序（ROC-AUC = 0.80）。随后，团队从隐空间采样生成10万条候选序列，经代表性采样，辅以计算机脱靶预测与湿实验本底毒性两道安全过滤，最终仅30条候选进入功能验证，25条成功合成。结果显示，25条候选序列的切割速率从接近零到约16倍野生型不等，覆盖了连续的活性区间，其中7条切割效率超过野生型2倍以上，且演化评分与实测切割效率显著相关（Spearman,  $p < 0.001$ ）。将优势基序装入VIDA骨架后，7个AI设计分子中6个引发更强的感染细胞裂解，VIDA#1、#3、#4三个分子在新冠病毒感染细胞中的抗病毒抑制率超过90%，全面超越野生型。酶动力学分析显示，AI优化主要通过提升催化周转数（ $K_{cat}$ ）而非改变底物亲和力（ $K_m$ ）来增强切割，提示分子对切割位点突变具有更强的耐受性。值得一提的是，从模型训练到功能验证，全程只有一轮实验——用固定的小预算换来了客观的信息量与达标的设计。

综上，该研究巧妙借力焦亡效应分子的激活机制与mRNA-LNP工程化平台，实现了VIDA精准启动并杀死感染细胞、快速激活机体进入抗病毒状态的核心目标。机制上，它区别于传统药物抑制病毒酶活的思路，把病毒蛋白酶变成了启动细胞死亡、阻断病毒复制的开关。平台上，模块化设计使其理论上可适配所有编码特异性蛋白酶的病毒。方法上，mRNA的快速生产与生成式AI的快速迭代相结合，为病毒变异频发、新发传染病不断涌现的时代提供了一条不依赖病毒种类、可快速设计、兼具清除与免疫激活功能的抗病毒疗法研发新路径。同时，这项工作也验证了少实验、高命中的AI分子设计路线的可行性，为数据稀缺场景下AI真正赋能传染病研究提供了可复用的范式样本。

军事科学院军事医学研究院秦成峰研究员、黄怡娇副研究员与系统所吴爱平研究员为该论文的共同通讯作者。军事科学院与清华大学联合培养博士生李霖、军事医学研究院博士生闫秀丽、北京协和医学院博士生王皓阳、系统所副研究员周航宇、军事医学研究院博士生李玉妍为该论文共同第一作者。该研究得到国家自然科学基金、国家科技重大专项、中国医学科学院医学与健康科技创新工程等项目的支持。

特别声明：本文转载仅仅是出于传播信息的需要，并不意味着代表本网站观点或证实其内容的真实性；如其他媒体、网站或个人从本网站转载使用，须保留本网站注明的“来源”，并自负版权等法律责任；作者如果不希望被转载或者联系转载稿费事宜，请与我们联系。

来源：Cell

---

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