

第二军医大学校医学免疫学国家重点实验室在《Science》发表最新研究成果  
An interferon-independent lncRNA promotes viral replication by modulating cellular metabolism



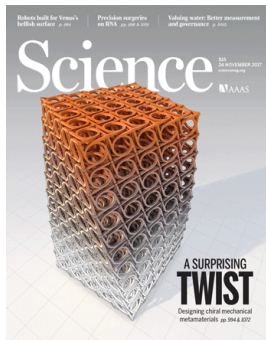
王品副教授

【Science 系列】2017 年 11 月 2 日，国际顶尖期刊《Science》杂志在线刊登了海军军医大学医学免疫学国家重点实验室中国工程院院士曹雪涛教授、王品副教授研究团队的研究论文《An Interferon-independent lncRNA promotes viral replication by modulating cellular metabolism》（《干扰素非依赖的 lncRNA 通过调控胞内代谢促进病毒复制》），报道了非编码 RNA lncRNA-ACOD1 通过结合细胞内代谢酶 GOT2 调控胞内代谢促进病毒逃逸的新发现，该论文是基础部免疫学教研室第二篇《Science》论文，也是王品副教授继 2014 年再次以第一作者身份将研究成果刊登在该杂志上。该成果为病毒感染调控机制提出了新观点，也为有效防治病毒感染性疾病提供了新思路 and 潜在药物研发靶标。

病毒感染调控一直以来是免疫学研究的热点。干扰素是机体抵抗病毒感染的关键性细胞因子，通过激活一系列干扰素诱导性基因的表达，从而激活机体的抗病毒能力。然而，干扰素以外的调控机制，尤其是病毒如何调控宿主细胞代谢的，目前知之甚少。在国家自然科学基金委、中国医学科学院创新基金等资助下，曹雪涛院士、王品副教授等从基因组中表达量很高但却功能未知的非编码 RNA 入手，筛选到其中一个 lncRNA (lncRNA-ACOD1)，在体内外均能显著的促进多种病毒的复制。深入研究发现 lncRNA-ACOD1 通过不依赖干扰素的一条新作用模式促进病毒感染，表达谱检测显示代谢通路受到 lncRNA-ACOD1 的明显调控。分子机制上，lncRNA-ACOD1 在细胞浆中结合代谢中重要的氨基转移酶 GOT2，在分子构象上靠近酶底物结合位点，有利于其催化反应。体外酶活性实验和体内 LC-MS 质谱代谢物检测证实

lncRNA-ACOD1 能够促进 GOT2 的代谢活性，且 GOT2 缺失则 lncRNA-ACOD1 促进病毒复制的功能丧失，补充 GOT2 或其催化底物能够逆转 lncRNA-ACOD1 缺失造成的病毒复制减弱。这证实 lncRNA-ACOD1 通过促进 GOT3 酶活性影响代谢，促进了病毒复制的作用模式。

该研究揭示了病毒感染通过 lncRNA 调控细胞代谢的新机制，解释了病毒调控代谢的分子机制，为临床上研发新的抗病毒药物提供了潜在的研究靶标。同时进一步完善了病毒感染调控网络，提出了干扰素之外的病毒感染调控新通路，将非编 RNA、代谢调控和病毒感染三者联系在一起，为免疫调控机制的研究提供了新的思路。



An interferon-independent lncRNA promotes viral replication by modulating cellular metabolism

干扰素非依赖性 lncRNA 通过调节细胞代谢来促进病毒复制

第二军医大学/章汝文、王品

2017 年 11 月 2 日

DOI: 10.1126/science.aao0409

Viruses regulate host metabolic networks to improve their survival. The molecules that are responsive to viral infection and regulate such metabolic changes are hardly known, but are essential for understanding viral infection. Here we identify a long noncoding RNA (lncRNA) that is induced by multiple viruses, but not by type I interferon (IFN-I), and facilitates viral replication in mouse and human cells. In vivo deficiency of lncRNA-ACOD1 (a lncRNA identified by its nearest coding gene *Acod1*, aconitate decarboxylase 1) significantly attenuates viral infection through IFN-I-IRF3 (interferon regulatory factor 3)-independent pathways. Cytoplasmic lncRNA-ACOD1 directly binds the metabolic enzyme glutamic-oxaloacetic transaminase (GOT2) near the substrate niche, enhancing its catalytic activity. Recombinant GOT2 protein and its metabolites could rescue viral replication upon lncRNA-ACOD1 deficiency and increase lethality. This work reveals a feedback mechanism of virus-induced lncRNA-mediated metabolic promotion of viral infection and a potential target for developing broad-acting antiviral therapeutics.