**基于转录组大数据的靶向多宿主因子抗甲流病毒药物研发**

唐克、吴悠、陈姝冰、莘一婧、郭颖\*

中国医学科学院药物研究所

**目的**：研发靶向多宿主因子的抗流感病毒药物有助于降低耐药病毒的出现，经典药物研发手段难以实现此类药物的研发。本研究基于甲流体外感染细胞组学数据和化合物细胞文库应用机器学习方法提取特征基因集，采用转录组特征基因反向匹配方法(TSR)获得靶向多宿主因子的抗流感病毒活性化合物。

**方法：**本研究首先基于基因表达数据库（GEO）筛选获得3组甲流病毒感染致肺源细胞病变转录组学数据。采用主成分分析法对数据集进行质控，并应用Limma算法抽提获得包含228个基因的流感病毒感染致细胞病变的特征基因集。随后从L1000CDS2数据库获取包含2,044组CD数据的1,143个化合物扰动A549细胞的基因表达矩阵，采用基因集富集分析方法（GSEA）逐一将化合物扰动A549细胞的CD特征值与流感致病特征基因集反向匹配并评分、获得化合物列表，采用流感活病毒感染致细胞病变实验和HA定量实验检测列表化合物，获得作用多宿主因子的抗甲流活性化合物；应用互补暴露模型预测、周氏中效模型验证化合物联用的协同作用。

**结果：**本研究获得SB216763、环孢霉素和BIX02189等3个靶向多宿主因子的抗甲流活性化合物，化合物抗H1N1（A/Puerto Rico/8/1934）和H3N2（A/江西东湖/312/2006）感染的EC50为1.9~17.1 μM。研究确认SB216763和环孢霉素可通过反向调节甲流感染的11个关键宿主因子发挥抗病毒作用；互补暴露模型预测两个化合物扰动宿主靶点的分离度为0.18，即作用方式呈拓扑分离模式，具备联合应用潜力；活性评价结果显示二者抗甲流的联合指数为0.30，呈强协同作用。

**结论：**本研究将反向转录组学策略应用于抗流感病毒药物发现，通过对转录组大数据抽提和反向匹配，发现并确认靶向多宿主因子的活性化合物。本研究通过反向转录学计算获得将疾病状态基因表达纠正至健康状态的候选药物，为研发干预多环节多宿主因子的抗病毒药物提供新思路和新策略。

基金项目：国家自然科学基金青年科学基金(82204472)，医科院创新工程(2021-I2M-1-028，2022-I2M-2-002)，国家重点实验室开放课题(GTZK202109)，新药作用机制研究与药效评价北京市重点实验室(BZ0150)。

\*通讯作者，Tel: 010-63161716, E-mail: yingguo6@imm.ac.cn