

## 中文摘要

### 介导猪 RSAD2 抑制 PRV 感染潜在分子靶标的筛选研究

猪源病毒感染是养猪业长期以来面临的一大挑战，给养猪业造成了严重的经济损失。接种疫苗是预防和控制猪源病毒感染的重要策略。然而，有效疫苗的开发是一个漫长而艰巨的过程，尤其近年来非洲猪瘟（ASFV）等猪源病毒疫苗开发失败更体现了这一传统策略的局限性。此外，多种猪源病毒感染的威胁使得单一疫苗难以充分保护猪群，而更多疫苗的使用无疑造成了养猪业成本的激增。这凸显了制定更广谱高效策略防控猪源病毒感染的必要性和紧迫性。筛选和鉴定重要的抗病基因，培育带有抗病基因基因编辑猪被视为是一种有效的替代方法。自由基 S-腺苷-L-蛋氨酸结构域 2（radical S-adenosyl-L-methionine (SAM) domain-containing 2, RSAD2）是一种著名的抗病毒基因，被报道对多种病毒的感染具有广泛的抗性。在前期的研究中，猪 RSAD2 定点敲入的基因编辑猪所分离的原代成纤维细胞表现出了显著的抵抗 CSFV 感染的的能力，这表明了猪 RSAD2 应用于抗病育种的巨大潜力。本研究进一步明确了猪 RSAD2 对各类猪源病毒感染的普遍影响，探索了 RSAD2 抵抗 PRV 感染的潜在机制，并发掘了提高猪 RSAD2 抗 PRV 感染能力的可能策略。具体研究成果如下：

1.研究了 pRSAD2 在常见猪源病毒 PRV、PEDV、PDCoV、PRRSV 感染中发挥的作用。研究发现除了 CSFV 感染不能有效上调 pRSAD2 的表达外，其他猪源病毒 PRV、PEDV、PDCoV 的感染均有效上调了 pRSAD2 的表达，并且创建的 pRSAD2 基因敲入猪分离的原代细胞表现出对各类猪源病毒 CSFV、PEDV、PRV、PDCoV、PRRSV 广谱抗性。

2.初步探索了 pRSAD2 抵抗 PRV 感染的潜在机制。研究发现 pRSAD2 的过表达并不影响 PRV 的结合和进入阶段，然而会影响 PRV 的复制和以及病毒基因的转录。在进一步对 pRSAD2 不同结构域的研究中发现，pRSAD2 依赖于 N 端和 C 端结构域而非 SAM 结构域来发挥抵抗 PRV 感染的作用，这表明 pRSAD2 的抗 PRV 感染能力与其酶活性无关。此外研究还发现 pRSAD2 敲入细胞中 IFN 通路相关因子被普遍上调，这可能是 pRSAD2 抵抗 PRV 感染的一个潜在机制。

3.研究了影响 pRSAD2 表达调控的关键位点或因子。研究从 pRSAD2 的产生和降解两个途径探索了优化提升 pRSAD2 内源性表达以增强 pRSAD2 介导的抗 PRV 感染的策略。研究发现 pRSAD2 启动子区 T-146/152G 点突变可以有效提高 pRSAD2 启动子活性，进而提升了 pRSAD2 的转录水平；发现 PRV 感染诱导了 lncRNA7366 的表达并抑制 pRSAD2

的转录，而 lncRNA7366 的敲低和敲除增加了 pRSAD2 的表达水平；此外，pRSAD2 编码区 K207R 点突变减少了 pRSAD2 蛋白的降解，增加了细胞内 pRSAD2 蛋白水平。这些位点的突变或靶因子的敲低提升了 pRSAD2 的表达水平并促进了 pRSAD2 介导的抗 PRV 感染能力。

本研究主要探索了 pRSAD2 对各类猪源病毒感染的影响，初步研究了 pRSAD2 对抗 PRV 感染的作用方式，并进一步筛选了影响 pRSAD2 表达水平的关键作用因子与作用位点，这些关键作用因子或位点的改变有利于增强 pRSAD2 对抗 PRV 感染的能力。这些研究为未来抗 PRV 感染靶向药物以及抗 PRV 感染基因编辑猪的开发提供了有效的靶标，为猪源病毒的防控提供新的思路。

#### **关键词：**

pRSAD2；猪源病毒；点突变；基因表达；PRV；广谱抗病毒

# 目 录

引 言 .....	1
第一篇 文献综述 .....	2
第 1 章 猪源病毒感染及抗病毒先天免疫反应研究概述 .....	2
1.1 抗病毒先天免疫反应 .....	2
1.2 猪源病毒的简介与抗病毒策略 .....	3
第 2 章 RSAD2 研究概述 .....	6
2.1 RSAD2 基因的发现与命名 .....	6
2.2 RSAD2 基因结构与功能 .....	6
2.3 RSAD2 基因的抗病毒研究 .....	7
2.4 RSAD2 基因的表达调控研究 .....	7
第二篇 研究内容 .....	9
第 1 章 pRSAD2 对猪源病毒感染的影响 .....	9
1.1 实验材料 .....	9
1.2 实验方法 .....	11
1.3 实验结果 .....	14
1.4 讨论 .....	19
1.5 小结 .....	19
第 2 章 pRSAD2 影响 PRV 感染的潜在机制的研究 .....	20
2.1 实验材料 .....	20
2.2 实验方法 .....	22
2.3 实验结果 .....	24
2.4 讨论 .....	29
2.5 小结 .....	29
第 3 章 提高 pRSAD2 表达以抑制 PRV 感染的策略研究 .....	30
3.1 实验材料 .....	30
3.2 实验方法 .....	32
3.3 实验结果 .....	37
3.4 讨论 .....	50
3.5 小结 .....	51

## 英文缩略词表

英文简写	英文全称	中文全称
PRR	Pattern recognition receptor	模式识别受体
PAMP	Pathogen-associated molecular patterns	病原体相关分子模式
ISGs	IFN-stimulated genes	干扰素刺激基因
CSFV	Classical swine First virus	经典猪瘟病毒
PEDV	Porcine epidemic diarrhea virus	猪流行性腹泻病毒
PRV	Pseudorabies virus	猪伪狂犬病病毒
PRRSV	Porcine reproductive and respiratory syndrome virus	猪繁殖与呼吸综合征
PDCoV	Porcine deltacoronavirus	猪德尔塔冠状病毒
IAV	Influenza A virus	甲型流感病毒
HIV	Human Immunodeficiency Virus	人类免疫缺陷病毒
JEV	Japanese encephalitis virus	流行性乙型脑炎病毒
EV71A	Human enterovirus 71	肠道病毒 71 型
IRAK1	Interleukin receptor associated kinase 1	白细胞介素受体相关激酶 1
TRAF6	TNF receptor associated factor 6	肿瘤坏死因子受体相关蛋白 6
sgRNA	Single guide RNA	单向导 RNA
LncRNA	Long non-coding RNA	长非编码 RNA
PCR	Polymerase chain reaction	聚合酶链式反应
PBS	Phosphate buffer solution	磷酸盐缓冲液
siRNA	Small interfering RNA	小干扰 RNA
IFN	Interferon	干扰素

## 引 言

猪作为一种重要的经济动物和医学模型，在农业，医学等领域内具有重要的价值。然而，诸如经典猪瘟，猪流行性腹泻，猪繁殖与呼吸综合征在内的多种猪源病毒的广泛传播对养猪业的发展造成了巨大的危害。防控猪源病毒感染成为了养猪业长期以来最重要的难题。经典的防控手段如疫苗的注射在很长一段时期内有效的保护了猪群免受许多病毒的危害。然而，随着各类新的猪源病毒的不断出现，以及病毒突变造成的免疫逃避，使得传统的防控手段面临挑战，亟需寻找更多的防控猪源病毒的策略。随着近年来基因编辑工具取得了重大进展，以及基因功能的研究不断丰富，通过基因编辑构建抗病猪成为了一种新的防控猪源病毒感染的策略。这种策略的关键在于抗病基因的发掘和基因表达调控机制的解析，以及基因编辑位点的发掘。

近年来，许多研究发现 RSAD2 对多种病毒具有广泛的抗病毒活性。本文基于构建的 pRSAD2 基因敲入的 PK15 细胞以及 pRSAD2 基因敲入猪分离的原代细胞，研究了 pRSAD2 的过表达对多种猪源病毒感染的影响。由于目前的研究对 pRSAD2 在 PRV 感染中的作用尚未明确，本研究又进一步探索了 pRSAD2 抗 PRV 感染的潜在作用方式。此外，为了更好地发挥 pRSAD2 抗 PRV 感染的特性，本研究从 pRSAD2 的产生与降解两个角度筛选并验证了一些影响 pRSAD2 表达水平的潜在位点和因子，并通过点突变，基因沉默或 CRISPR/Cas9 介导的基因敲除等多种手段进一步评估了这些位点或因子对 pRSAD2 介导的抗 PRV 感染能力的影响。这些靶标的研究为未来抗 PRV 感染的药物的开发或抗 PRV 感染的基因编辑猪的培育提供了坚实的理论基础。

## 第一篇 文献综述

### 第1章 猪源病毒感染及抗病毒先天免疫反应研究概述

#### 1.1 抗病毒先天免疫反应

先天免疫是宿主抵御病毒感染最重要的防线。当病毒入侵宿主细胞时，宿主细胞会通过不同的模式识别受体（Pattern recognition receptor, PRR）来识别保守的病原体结构，即病原体相关分子模式（Pathogen-associated molecular patterns, PAMP）。在检测到 PAMP 后，信号级联被激活进而产生 I 型和 III 型干扰素，以及多种趋化因子和促炎细胞因子。其中 I 型干扰素反应作为最重要的抗病毒反应之一，会诱导多种干扰素刺激基因（IFN-stimulated genes, ISGs）的表达，产生各种抗病毒蛋白通过干扰病毒的进入，复制，出芽等阶段来对抗病毒感染<sup>[1]</sup>。

DNA 和 RNA 病毒会被不同的模式受体所识别从而激活宿主免疫反应。RLR 是细胞质 RNA 受体家族，该家族主要包括 RIG-I, MDA5 和 LGP2，是检测病毒基因组 RNA 的关键受体。RIG-I 和 MDA5 都由两个半胱氨酸酶激活和募集结构域（CARD），一个解旋酶结构域和一个 C 末端结构域组成，而 LGP2 缺少了 CARD 结构域。在检测到病毒 RNA 后，RIG-I 和 MDA5 通过线粒体抗病毒蛋白（MAVS）激活 TBK1 和 IKK $\epsilon$ ，进而激活 NF- $\kappa$ B 和 IRF 家族成员，产生 I 型 IFN 和促炎细胞因子<sup>[2]</sup>。而 LGP2 通过隔离病毒 RNA 来抑制 RIG-I 与 MDA5 的结合，并通过 TRIM25 阻止 RIG-I 的泛素化。此外还有研究表明，LGP2 可以促进 MDA5 的寡聚化来增强 MDA5 介导的抗病毒反应<sup>[2]</sup>。

胞质 DNA 传感器包括有 DDX41, IFI16 和 cGAS 等，主要介导 DNA 病毒的识别与宿主免疫激活<sup>[3]</sup>。cGAS 是近些年发现的胞质 DNA 传感器，在与 DNA 结合时催化 ATP 和 GTP 转化为 cGAMP，随后 cGAMP 作为第二信使结合并激活 STING 从而产生 I 型 IFN。多种 DNA 病毒如 HSV-1, KSHV 等被报道可以通过 cGAS-STING 通路激活 I 型 IFN 反应，病毒感染从而被有效抵御<sup>[4]</sup>。与此对应的是，cGAS 缺陷型小鼠对 DNA 病毒的感染反应不强，对病毒也会更加的易感。

I 型干扰素反应作为宿主最有效对抗病毒感染的方式之一，其激活产生的多种 ISGs 被广泛报道通过影响病毒进入，病毒复制与翻译，病毒释放等不同的作用方式来发挥抗病毒功能。一些 ISGs 通过影响病毒的进入来干扰病毒感染，如 Mx1/2, CH25H, IFITM, TRIM 等。Mx1/2 蛋白属于 GTPase 家族，其通过自身寡聚化和形成环状结构来包裹病毒的核衣壳，继而激活 GTP 酶活性将它们引导到降解位点<sup>[5]</sup>。CH25H 可催化胆固醇转化为 25-羟基胆固醇（25HC），高浓度的 25HC 改变了膜的物理性质从而阻断了病毒和宿主的膜融合<sup>[6]</sup>。

IFITM 蛋白是 IFN 诱导型跨膜蛋白，富集于晚期内体和溶酶体中，通过改变内体酸化的动力学以及影响膜曲率和流动性等方式干扰病毒正常进入<sup>[7-9]</sup>。TRIM 是一类具有 E3 泛素连接酶活性的蛋白家族，其由一个 N 端 RING 结构域，一个或两个 B-box 结构域以及一个 C 端卷曲螺旋结构域构成。据报道，TRIM 蛋白可以通过降解 HIV-1 病毒蛋白的核衣壳来限制病毒感染<sup>[10]</sup>。许多 ISGs 通过靶向病毒的复制和翻译阶段来干扰病毒感染，包括 ISG15，IFIT，OASL 和 PKR 等。ISG15 作为一种被诱导程度最高的 ISG 之一，其主要通过 ISG 化多种宿主蛋白和病毒蛋白来影响病毒翻译。据报道，翻译的负调控因子 4EHP 被 ISGylation，从而增加了其与 mRNA 5'帽子的结合力进而增强了其对翻译的负调控能力<sup>[11]</sup>。还有一些 ISGs 通过阻断病毒的出芽来影响病毒感染，包括 viperin，Tetherin 等。据报道，Viperin 可以抑制 FPPS 的酶活性从而降低了膜的流动性，这导致 HIV-1 和 IAV 在内的多种包膜病毒从脂筏上的出芽受到影响<sup>[12]</sup>。Tetherin 被报道通过将 HIV-1 病毒粒子结合在质膜上来抑制病毒出芽<sup>[13]</sup>。这些研究表明了 ISG 在参与抗病毒免疫反应中至关重要的作用。

## 1.2 猪源病毒的简介与抗病毒策略

### 1.2.1 CSFV

经典猪瘟病毒（Classical swine First virus, CSFV）是一种有包膜的单链正义 RNA 病毒，属于黄病毒科（Flaviviridae）瘟病毒属（Pestivirus）的成员之一，具有高度传染性，其感染症状包括高热，流产，内脏出血，严重的还会引发死亡，对养猪业造成了巨大危害<sup>[14]</sup>。CSFV 基因组的长度约为 12.3kb，编码包括 C，E<sup>ms</sup>，E1，E2 四种结构蛋白和 N<sup>pro</sup>，p7，NS2，NS3，NS4A，NS4B，NS5A，NS5B 在内的八种非结构蛋白<sup>[15]</sup>。CSFV 通过受体介导的内吞作用进入宿主细胞，目前已报道的介导 CSFV 吸附进入的因子包括 HS<sup>[16]</sup>，LamR<sup>[17]</sup>，CD46<sup>[18]</sup> 三种主要受体，以及 MERTK<sup>[19]</sup>，ADAM17<sup>[20]</sup>，Anx2<sup>[21]</sup>，LDLR<sup>[17]</sup> 四种附着因子。

目前已有多种宿主蛋白被报道可以抑制 CSFV 的感染，如 IFN 通路的刺激基因，包括 ISG15<sup>[22]</sup>，RSAD2<sup>[23]</sup>，IFITM<sup>[24]</sup> 家族等；还有一些蛋白可以通过调节 NF- $\kappa$ B 通路来抑制 CSFV 的复制，如 TRAF6<sup>[25]</sup> 和 Hsp27<sup>[26]</sup>。基于这些抗病毒蛋白的特性，抗 CSFV 基因编辑猪以及一批抗 CSFV 的药物得以开发出来，如过表达 RSAD2 的猪被证明能有效抵抗 CSFV 的感染<sup>[27]</sup>，病毒聚合酶抑制剂 BPIP<sup>[28]</sup> 和 VP32947<sup>[29]</sup> 可以有效抑制 CSFV 的复制。尽管目前针对 CSFV 的疫苗已经有效控制了 CSFV 的传播，但为了防止 CSFV 的突变逃逸，更多的抗病毒药物有待被进一步开发。

### 1.2.2 PEDV

猪流行性腹泻病毒（Porcine epidemic diarrhea virus, PEDV）是一种有包膜的单链正义 RNA 病毒，属于冠状病毒科（Coronaviridae） $\alpha$  冠状病毒属（Alphacoronavirus）<sup>[30]</sup>，其感染可引起仔猪急性肠炎，导致严重腹泻与脱水，进而引发仔猪死亡<sup>[31]</sup>。PEDV 的基因组大

小约 28kb, 编码 S, E, M, N 四种结构蛋白以及 1a, 1b, 3a, 3b 四种非结构蛋白<sup>[32]</sup>。与其他冠状病毒类似, S 蛋白介导着 PEDV 与靶细胞受体的相互作用, 但 PEDV 的受体目前仍不明确, 一种有争议的看法认为 pAPN 是 PEDV 的受体<sup>[33]</sup>。已有许多宿主蛋白被报道能有效抑制 PEDV 的感染, 如 BST2<sup>[34]</sup> 和 VPS36<sup>[35]</sup> 通过与不同的病毒蛋白互作并降解病毒蛋白, 从而抑制 PEDV 的感染; CH25H 通过调节脂质代谢和胆固醇稳态来抑制 PEDV 的进入<sup>[36]</sup>; FBXW7 则通过增强 IFN 反应来抑制 PEDV 的感染<sup>[37]</sup>。这些宿主蛋白可能成为未来开发抗病毒策略的关键靶点。

### 1.2.3 PDCoV

猪 δ 冠状病毒(Porcine deltacoronavirus, PDCoV)是一种有包膜的单链正义 RNA 病毒, 属于冠状病毒科的 Deltacoronavirus 属。PDCoV 基因组全长约 25.4kb, 编码多种蛋白, 包括开放阅读框 1a/1b (ORF1a/1b)、刺突蛋白 (S)、包膜蛋白 (E)、膜蛋白 (M)、非结构蛋白 6 (NS6)、核衣壳蛋白 (N)、NS7 和 NS7a<sup>[38]</sup>。目前的研究表明, PDCoV 进入细胞可能依赖于 S 蛋白与 APN 的相互作用<sup>[39]</sup>。PDCoV 感染可导致仔猪出现急性水样腹泻, 严重的可导致死亡<sup>[40]</sup>。目前已有许多药物被开发用来治疗 PDCoV 的感染, 如瑞德西韦通过靶向病毒 RNA 依赖性 RNA 聚合酶来抑制 PDCoV 的复制<sup>[41]</sup>, 25-羟基胆固醇 (25HC) 通过阻断 PDCoV 的进入来抑制 PDCoV 的感染<sup>[42]</sup>。此外, 多种 PDCoV 的灭活疫苗和减毒活疫苗等也被开发出来, 与抗病毒药物共同组成了抵抗 PDCoV 感染的坚实防线。

### 1.2.4 PRV

猪伪狂犬病病毒 (Pseudorabies virus, PRV) 是一种有包膜的双链线性 DNA 病毒, 属于疱疹病毒 (Herpesviridae) 科内的 α 疱疹病毒 (Alphaherpesvirinae)。PRV 基因组大小约 140kb, 编码 70 多种不同的蛋白<sup>[43]</sup>。PRV 的宿主范围很广, 包括猪, 兔子, 小鼠等<sup>[44]</sup>, 有报道称 PRV 还有感染人的风险<sup>[45]</sup>。猪作为 PRV 的天然宿主, 会引起猪的呼吸道症状, 胎儿死亡, 怀孕母猪流产等症状<sup>[46]</sup>。PRV 还可以在神经系统中建立终生潜伏感染, 这将导致 PRV 的防控面临挑战<sup>[47]</sup>。PRV 在多种糖蛋白 (gC, gD, gL, gH, gB) 的协同作用下结合靶细胞表面受体并进入靶细胞, 目前已被报道的宿主受体及附着因子包括 nectin-1<sup>[48]</sup>, nectin-2<sup>[49]</sup>, NRP1<sup>[50]</sup> 等。尽管 Bartha-K61 疫苗在过去有效的控制了 PRV 的感染, 但近年来突变株的出现使得防控 PRV 感染重新面临挑战。许多宿主因子被报道能有效抑制 PRV 的感染, 包括胆固醇 25-羟基胆固醇 (CH25H)<sup>[51]</sup>, IFN 诱导的跨膜蛋白 1 (IFITM1) 和 IFITM2 等<sup>[52]</sup>; 除此之外, 许多天然植物提取物被发现可以作为潜在的抗 PRV 药物, 如沙棘多糖 (HRP)<sup>[53]</sup>, 甘草多糖 (GCP)<sup>[54]</sup> 等。这些潜在的抗病毒手段为疫苗防控提供了补充策略。

### 1.2.5 PRRSV

猪繁殖与呼吸综合征病毒(Porcine reproductive and respiratory syndrome virus, PRRSV)

是一种有包膜的正链 RNA 病毒，属于动脉炎病毒属。PRRSV 基因组大小约为 15kb，包含 11 个开放阅读框。其中四种膜相关糖蛋白 GP2a、GP3、GP4 和 GP5 介导与靶细胞受体（如 CD163 和 CD169）的结合以启动病毒侵袭。PRRSV 可以抑制宿主的免疫防御系统，从而帮助更多的病原体建立感染，引起复杂而严重的猪呼吸道疾病以及怀孕母猪的繁殖失败。多种宿主蛋白，如 HO-1，Hsp60 等被发现能有效抵抗 PRRSV 的感染<sup>[55, 56]</sup>，增强这些蛋白的表达可能是一种潜在的抗病毒策略。

## 第2章 RSAD2 研究概述

### 2.1 RSAD2 基因的发现与命名

Radical S-adenosyl-L-methionine(SAM)domain-containing 2(RSAD2), 又被称为 Viperin, 最初是在感染人巨细胞病毒的成纤维细胞中被检测到, 这些转录本最初被命名为巨细胞病毒诱导基因 5 (cig5) 和 cig33。进一步的研究发现这些转录本的积累主要依赖于病毒的进入而不是病毒的复制, 这表明他们是由病毒的分子特征诱导了干扰素反应而产生的。后来的研究表明, 这个转录本编码一个约 42kDa 大小, 由 361 个氨基酸组成的蛋白, 该蛋白与许多物种中的蛋白同源, 包括大鼠成骨细胞分化过程中表达的干扰素诱导蛋白 BEST5, 鱼类白细胞中的 Vig-1, 小鼠脾细胞经由水泡性口炎 (VSV) 和伪狂犬病病毒感染诱导表达的 mvig。后来的研究发现, 这种蛋白主要定位于内质网 (ER), 并表现出抗病毒活性, 因此被命名为 Viperin。根据其具有的 RS 基序, 又被称为 RSAD2。自从 RSAD2 被发现以来, 在脊椎和无脊椎动物, 鸟类和爬行动物等多物种中都发现了功能性的 RSAD2 蛋白同源物。这些表明 RSAD2 介导的抗病毒活性是一种高度保守而古老的抗病毒反应, 这值得研究者更加深入的了解这一 ISGs。

### 2.2 RSAD2 基因结构与功能

在人类中, RSAD2 基因位于 2 号染色体, 而在猪中它位于 3 号染色体。值得注意的是, 在各物种中, RSAD2 均与编码胞苷单磷酸激酶 2 (CMPK2) 基因相邻, 甚至在一些低等生物中, 这两个基因会融合表达。RSAD2 由 N 端, SAM 结构域和 C 端三部分组成。N 端约包含了 RSAD2 前 70 个氨基酸, 在哺乳动物和鱼类的序列对比中是最不保守的区域, 该结构域包含一个亮氨酸拉链基序, 但功能尚不明确, 一种推测的可能是促进蛋白质的相互作用<sup>[57]</sup>; 后来的研究发现该结构域还存在一个两亲性  $\alpha$ -螺旋<sup>[58]</sup>, 其特征是存在一个极性的胞内暴露侧和一个疏水侧, 后者插入细胞膜的疏水相并诱导弯曲, 因此 RSAD2 的过表达会导致内质网膜的形态弯曲, 并抑制该细胞器可溶性蛋白的分泌<sup>[59, 60]</sup>; 此外 N 端还与 RSAD2 的亚细胞定位有关, 其在 LDs 上的定位与其在感染过程中与病毒蛋白结合的能力以及与天然免疫信号成分和促进 I 型干扰素合成的能力有关<sup>[61]</sup>, 其在线粒体上的定位与调节脂肪酸的  $\beta$  氧化和能量产生有关<sup>[62, 63]</sup>。中央的 SAM 结构域包含一个高度保守的 RS (Radical SAM) 基序 CX<sub>3</sub>CX<sub>2</sub>C, 使用 SAM 作为辅因子, 三个保守的半胱氨酸残基位于氧化还原活性的 4Fe-4S 簇, 其对于其抗多种病毒的作用、调节脂肪酸新陈代谢和其他细胞功能以及其酶活性是至关重要的<sup>[64]</sup>; C 端在各物种间高度保守, 是 RSAD2 与胞内 Fe-S 蛋白组装因子 (CIA01) 相互作用所必需的, CIA01 被认为促进了毒蛇毒素与铁的结合能力; 除

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/36510033030011342>