

# 피코나바이러스와 숙주세포 내 유입 수용체간의 상호작용에 대한 구조 및 기능적 이해

채한화\*, 임다정  
국립축산과학원 동물유전체과

## Structural and Functional Insights into the Interaction of Picornavirus and Its Entry Receptor into Host Cells

Han-Ha Chai\*, Dajeong Lim  
Animal Genomics and Bioinformatics Division, National Institute of Animal Science

**요약** 피코르나바이러스는 감염에 대한 치료를 위해 사용 가능한 항바이러스제가 없는 다양한 병원체를 포함하고 있는 매우 큰 바이러스과이다. 피코르나바이러스는 인간과 척추동물에서 질병을 유발하는 작고 외피가 없는 양성 단일가닥의 RNA 바이러스이다. 그래서 우리는 피코르나바이러스의 캡시드 단백질을 숙주세포 내 유입 수용체를 방해할 수 있는 저해제를 개발하는 데 적합한 표적으로 리뷰하였다. 또한, 피코르나바이러스의 탈외피과정에 결정적인 역할을 하는 숙주 인자들도 피코르나바이러스 복제를 억제하기 위한 좋은 표적이다. 이 리뷰에서 피코르나바이러스-숙주 수용체(이입, 부착, 그리고 유입 수용체)간의 상호작용에 대한 이해는 바이러스의 침입을 차단하기 위한 새로운 저해제의 개발 전략에 개선된 이해를 제공할 것이다. 연구자들은 백신을 개선하기 위해 캡시드 공학기술로 바이러스의 구조 안정성을 조절하는 것과 수용체 모방체를 이용하여 바이러스를 중화하는 데에 항바이러스제제 조합을 고려해야한다. 추가적으로, 다른 작용 기전과 저항 프로파일을 가진 바이러스 억제제의 조합은 기존의 항바이러스제제의 물리적 성질을 변형함으로써 항바이러스 시너지효과를 생성할 수 있다. 마지막으로, 펩타이드 기반 항바이러스 전략은 항바이러스 잠재성 개선과 저해제의 저항 장벽을 높이기 위해 작은 항바이러스 분자의 대안 또는 보조물질로 탐색하는 것이다.

**Abstract** Picornaviruses are a large family of small non-enveloped (+)single-stranded RNA viruses which cause a wide range of diseases in humans and animals. However, many of these viruses are not susceptible to currently available antivirals. We, therefore, review capsid proteins as suitable targets for genetic materials that can be used for the development of inhibitors that can interfere with the picornavirus entry receptors in host cells. Host factors that are critical to the viral uncoating process may also form excellent targets for the inhibition of picornavirus replication. This review also sought to understand the interactions of picornavirus-host receptors (such as their entry, attachment, and decoy receptors). This would provide improved insights for formulating strategies to develop new inhibitors that block these viral invasions. Researchers should consider strategies such as antiviral agent combinations to regulate virus structural stability, for example, by capsid engineering for improved vaccines, and to neutralize viral infections, for example, by the use of receptor mimics. Additionally, combining viral inhibitors with different functional mechanisms and resistant profiles can create synergistic antiviral effects by modifying the physical properties of existing antiviral agents. Last, the peptide-based antiviral strategy should be explored either as an alternative or as a complementary therapy with antiviral small molecules to improve antiviral potency and increase the resistance barriers of the inhibitors.

**Keywords** : Picornavirus, Entry, Attachment, Receptor, Inhibitors

본 논문은 농촌진흥청 연구사업(세부과제번호: PJ01491202, "ASF 및 구제역 바이러스 감염 저항성 인자 탐색을 통한 면역증진 기술 개발(공동연구)"의 지원에 이루어진 것입니다.

\*Corresponding Author : Han-Ha Chai(National Institute of Animal Science)

email: hanha@korea.kr

Received May 4, 2022

Revised June 7, 2022

Accepted July 7, 2022

Published July 31, 2022

## 1. 서론

피코르나바이러스과(picornaviridae)는 조류 및 포유류를 포함한 척추동물을 감염시키는 비외피 형태(non-enveloped)의 RNA 바이러스이다[1]. 피코르나바이러스과(family)에 인코딩되어 있는 단백질 분해효소, 중합효소와 캡시드 단백질의 서열로 계통수 분석을 하면, 5개 subfamily(Caphthovirinae, Kodimesavirinae, Ensavirinae, Paavirinae, and Heptrevirinae)로 분류될 수 있다[2]. 이 5개 subfamily에는 158종(species) 68속(genera) 바이러스들이 포함된다[3]. 대부분 엔테로바이러스(Enterovirus), 리노바이러스(Rhinovirus) 그룹이 피코르나바이러스과에 속한다. 엔테로바이러스 그룹에는 폴리오바이러스, 콕사키바이러스, 에코바이러스 등이 포함되며, 리노바이러스 그룹에는 감기바이러스 등이 속한다(www. picornaviridae.com). 인간과 가축에서 소아마비, 뇌수막염, A형 간염, 구제역, 엔테로바이러스 감염증 등의 병원체도 피코르나바이러스과에 포함된다[4]. 이 병원체의 감염은 중추신경계, 호흡기, 위장관, 심장, 간, 췌장, 피부, 눈 등에서 질병을 유발한다. 숙주 세포에 대한 피코르나바이러스의 초기 부착은 캡시드 단백질과 숙주세포 표면에 있는 수용체간의 상호작용에 의

해 시작된다. 캡시드단백질과 수용체간의 상호작용은 바이러스의 숙주 종(host species)범위와 감염이 일어나는 특정 조직부위를 결정(tropism)하는 데 중요한 역할을 한다. 이로 인해, 각 피코르나바이러스에 의한 질병 유발은 감염조직에서 바이러스의 이입수용체 분포에 크게 좌우된다.

숙주세포 내 바이러스 이입 후, 세포질에서 바이러스의 복제는 바이러스 유전체가 방출됨에 따라 복제복합체(replication complex)를 통해 진행된다. RNA 중합효소에 의해 비리온(virion)의 내부 중심부에 있는 단일가닥 (+)-RNA핵산을 mRNA로 활용해 번역(translation)하고 숙주 내에서 복제한다. 복제된 바이러스 RNA 핵산은 세포내에서 캡시드 단백질에 쌓여(encapsidated) 새로운 바이러스 구성체로 형성되어 혈액으로 분비되거나 또 다른 바이러스 단백질 생성을 위해 mRNA로 이용하기도 한다(Fig. 1). 만일 피코르나바이러스의 숙주 내 감염기전에서 어느 한 단계를 차단할 수 있다면, 저해제(inhibitor) 개발에 중요한 목표단백질(target)이 될 수 있다. 이는 피코르나바이러스와 숙주간의 상호작용을 조사하여 감염진단과 감염반응 경로별 저항 유전자(숙주 면역인자 등) 및 바이러스의 숙주 면역회피 기작을 규명하여 새로운 표적 단백질 발굴로 확대할 수 있다. 더 나

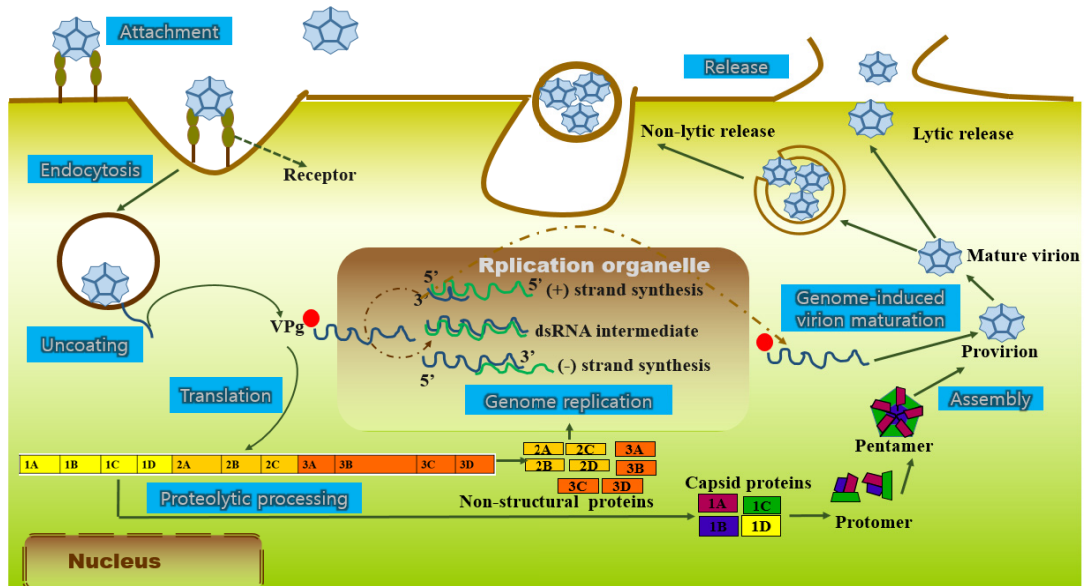


Fig. 1. Schematic overview of the picornavirus life cycle. After binding to its receptors and endocytosis in the host cell, the virion delivers its positive-stand (+) RNA-genome across the endosomal membrane into the cytoplasm[5,6].

아가서, 다양한 발현시스템을 이용하여 피코르나바이러스의 주요 면역단백질을 발현시켜 안전한 핵산백신으로 적용 가능여부도 탐색이 된다. 한 예로, 바이러스의 캡시드 단백질과 단백질분해효소 부위를 함께 발현시켜 원래 바이러스(wild-type)와 유사하게 동물숙주에서 발현하여 중화항체를 생성하게 하는 전략이 적용된다.

숙주세포 표면에서 수용체가 인지하는 바이러스의 캡시드 단백질을 탐색하기 위해, 미국 국립생물공학정보센터(NCBI)에 등록되어 있는 피코르나바이러스과에 속하는 188개 바이러스들의 유전체정보를 활용할 수 있다. 또한, 바이러스의 유전체 정보로부터 실험적 방법(X-ray crystallography, Cryo-electron microscopy)에 의해 결정된 7종 17속에 속하는 피코르나바이러스의 구조 특성을 단백질정보은행(PDB)에서 668개 3D-단백질 구조 기반으로 분석할 수 있다. 이번 연구에서 실험적 방법으로 결정된 피코르나바이러스의 캡시드 단백질 구조, 바이러스-수용체[7-9] 또는 바이러스-항체 결합구조[10-14](예를 들어, A형간염 바이러스는 항체와의 결합 구조만 결정됨)의 공통된 특성을 살펴보고자 한다. 이를 통하여 숙주동물의 면역반응을 유도할 수 있는 항원을 암호화하는 부위를 이용하여 바이러스 감염에 대한 면역 방어를 활성화한다. 바이러스의 핵산 자체가 숙주에 전달이 되면 숙주에서 합성된 항원 단백질이 내부의 반응 경로를 따라 분해되어 결국 바이러스 방어에 효과적인 세포독성 림프구(CTL, Cytotoxic T lymphocyte)가 작용한다. 그러나, 바이러스의 subunit을 이용한 항원기반의 백신은 바이러스의 유전체에서 일부 에피토프(epitope) 부분만을 사용하기 때문에, 전달시스템의 특징, 투여경로, 숙주의 종마다 면역반응의 양상은 달라질 수 있다. 이런 단점을 극복하기 위해, 피코르나바이러스 항원의 유전체 구조(캡시드 단백질 등)를 고려하여 숙주 세포에 부착 및 이입과 같은 감염초기단계에 관여하는 수용체, 숙주인자(단백질, 지질, 유기산등)의 구조 및 기능을 중심으로 표적을 통찰하고자 한다. 이때, 공통된 결합구조로부터 피코르나바이러스 대신에 숙주세포 표면의 침입 수용체(entry receptor)에 작용할 수 있는 저해제(inhibitor)의 약리학적 특성(pharmacophore)을 규명할 것이다. 이런 정보의 적용은 바이러스의 캡시드 단백질로부터 항체 라이브러리 제작과 초고속 스크리닝을 통해 항체 기능 증강제 개발의 출발점이 된다. 선행연구의 리뷰를 통해 “피코르나바이러스의 숙주세포내 침입을 원천적으로 차단할 수 있는 새로운 항바이러스제 또는 중화항체 개발” 전략에 개선된 이해를 제공하고자 한다.

## 2. 본론

### 2.1 피코르나바이러스 유전체 구조

피코르나바이러스의 정이십면체 캡시드 입자(지름 30nm)는 구조단백질의 60개 프로모터 조립체이다. 각 프로모터는 4개 구조단백질로 구성되어 있으며 하나의 전구체 P1로부터 기원하는 데, 이는 숙주세포에 내재화(internalization)이후 분할한다.

피코르나바이러스의 유전체 구조는 5'-말단과 3'-말단에 있는 비번역 부위 UTR(untranslated region) 사이에 6.7~10.1kb로 다단백질(약 2,300개 아미노산)을 인코딩하는 ORF(open reading frame)이 존재한다. 5'-말단 UTR은 리보솜이 결합하여 바이러스 다단백질 번역(translation)을 초기화하는 IRES(internal ribosome entry sites, 내부 리보솜 이입 좌위)를 가지고 있으며, 이로부터 바이러스 RNA 합성을 시작한다[5]. 3'-말단 UTR에 존재하는 poly(A) tail은 바이러스의 RNA 자가 복제에 중요한 역할을 한다. 피코르나바이러스의 단일 ORF로부터 다단백질 전구체(P1, P2, P3)가 먼저 형성되면 숙주와 바이러스의 단백질분해효소에 의해 구조단백질(캡시드 단백질 등)과 비구조단백질(2BC, 3AB, 3CD)로 분해된다(Fig. 2).

결과적으로, 피코르나바이러스 번역과 동시에 또는 번역 후 프로세싱과정에 의해 4개 구조단백질(1A, 1B, 1C, 1D)과 바이러스의 복제에 필수적인 8~10개 비구조단백질(L, 2A, 2B, 2C, 3A, 3B, 3C, 3D 등)이 만들어진다. 4개 구조단백질은 5'-말단에 암호화되어 있다. 엔테로바이러스 그룹은 구조단백질 전구체가 5'-말단에서 포화상태로 존재하지만, 구제역바이러스의 구조단백질 전구체는 비구조단백질에 의해 프로세싱 된다.

또한, 피코르나바이러스간의 구조단백질 1A와 비구조단백질 2B, 3A, 3B는 서열 유사성(40%이상)을 갖고 있지만, 비구조단백질 L(leader protein)과 2A는 변이가 많이 존재하고 서열유사성도 매우 낮다. Fig. 2(b)에서 보는 바와 같이, *Kodimesavirinae*, *Paavivirinae* subfamily의 구조단백질 1AB 전구체는 1A와 1B로 분해되지 않고, *Paavivirinae*, *Heptevirinae*는 비구조단백질에서 L(leader protein)이 존재하지 않는다. 한 예로, *Kodimesavirinae*에 속하는 디피바이러스(dicipivirus)는 가장 다른 유전체 구조를 갖고 있는 데, 예외적으로 ORF를 2개 가지고 있다.

디피바이러스의 ORF1은 구조단백질을 암호화 하고 있고, ORF2로 부터 비구조단백질을 암호화한다. 디피바이러스의 ORF뿐만 아니라, 2A 단백질 분해효소는 *Kodimesavirinae*에 공통적으로 존재하는 H-box/NC 모티프 패턴도 갖고 있지 않다[3-5]. 반면에, 피코르나바이러스간의 서열 유사성이 높은 비구조단백질인 ATP에 의존적 RNA 나선효소(helicase) 2C<sup>hel</sup>, 작은 게놈-연결 올리고펩타이드 3B<sup>VPg</sup>, 키모트립신 유사 시스테인계열 단백질분해효소 3C<sup>pro</sup>, RNA 의존성 RNA 중합효소 3D<sup>pol</sup>를 갖고 있으며, 이는 숙주 내 바이러스 복제 및 증식에 중요한 역할을 한다[4]. 피코르나바이러스과 바이러스들은 Fig. 2와 같이 공통의 유전체 구조를 갖고 있을

뿐만 아니라, 바이러스간의 보존적 유전자(orthologous genes)들의 특이 영역을 가지고 있다. 예를 들어, 캡시드 단백질의 젤리 롤과 같은 구조(8개 β-sheet로 구성된 β-barrel 구조), 2C<sup>hel</sup> 나선효소에 보존된 Walker A 모티프 패턴 G-X<sub>(4)</sub>-GK-[TS], 3C<sup>pro</sup> 단백질분해효소의 GxCG<sub>X10-15</sub>GxH와 같은 활성부위 서열, 3D<sup>pol</sup> RNA 중합효소의 모티프 KDE, Dx<sub>xxxx</sub>D, (Y)GDD와 FLK(R) 패턴은 잘 보존되어 있다[5,16,17]. 이렇게 잘 보존된 기능 부위에 대한 억제 물질(inhibitor)은 특정 바이러스의 선택성이 높은 저해제보다는 피코르나바이러스에 속한 다른 바이러스들에도 적용 가능한 항바이러스제제 역할을 한다[17-22].

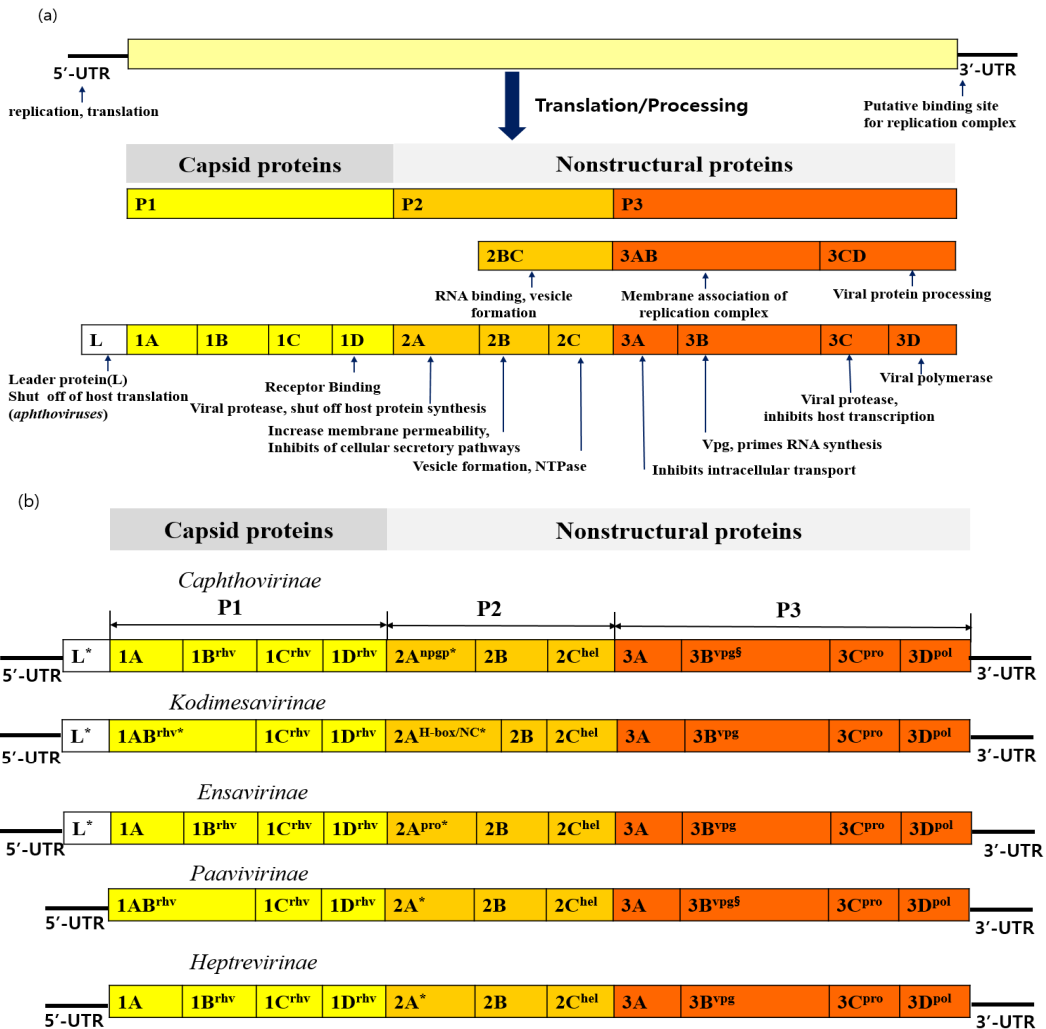


Fig. 2. Schematic diagram of picornavirus genome. (a) The polyprotein products and their major functions[5] (b) Schematic presentation of genome organization in five subfamilies[3]

## 2.2 피코르나바이러스 수용체

피코르나바이러스의 캡시드 단백질은 4개 구조단백질로 구성되어 있으며, 이 중에서 3개 구조단백질 1A, 1B, 1C는 캡시드 표면에 표출되어 있지만, 1D는 캡시드 내부에 있어, 표면상에는 보이지 않는다. 특히, 구조단백질 1A는 숙주 내 이입관련 수용체에 결합하는 영역을 담고 있어서, 숙주세포의 감염성 및 그에 따른 숙주의 범위를 결정하는 항원 특성, 수용체 결합 특이성과 연관되어 있다[23-27].

면역글로불린 유사 수용체(Ig-like receptor), 저밀도 지질단백질 수용체(LDLR), 보체제어단백질(complement control protein), 세포부착의 인테그린 수용체, T-세포 면역글로불린 뮤신 유사 도메인 수용체(TIM-like domain receptor)가 피코르나바이러스들의 유입에 관여하는 수용체이다[15,28]. 예를 들어, *Caphthovirinae* 아프토티바이러스속(Aphthovirus) 구제역바이러스(FMDV)의 1A 구조단백질내 Arg-Gly-Asp(RGD)모티프가 인테그린 수용체( $\alpha v\beta$

3,  $\alpha v\beta 6$ ,  $\alpha v\beta 8$ )에 부착되어 숙주 세포내 유입(cell entry)된다[29,30]. 동시에, 다른 subfamily인 엔테로바이러스에 속하는 에코바이러스 9(Echovirus 9, EV9)와 콕사키바이러스1A(CAV1)에 있는 RGD모티프도 인테그린 수용체  $\alpha v\beta 3$ 에 결합하여 숙주세포에 부착될 수 있다[31]. 반면에, 에코바이러스 1(EV1)은 콜라겐 수용체인 인테그린  $\alpha 2\beta 1$  이외에 다른 항원형(EV3, 6, 7, 11-13, 21, 24, 29, 33, 70 등)은 분해가속인자 CD55(decay accelerating factor, DAF)를 통해 이입된다. 특히, 콕사키바이러스 A21(CVA21), B항원형(CVB1, 3, 5)과 엔테로바이러스 70(EV70)도 CD55를 통해 침입한다. Table 1에서 보는 바와 같이 엔테로바이러스 그룹에 속하는 콕사키바이러스, 에코바이러스, 폴리오바이러스, 소 엔테로바이러스가 가장 다양한 수용체를 통해서 숙주세포 내 이입(endocytosis)된다. 리노바이러스 그룹은 세포-세포간 부착 분자-1(ICAM-1 or CD54)과 저밀도 지질 단백질(LDL, low-density lipoprotein)을 이용하여 숙주세포 내 침투한다[32]. 이와 같이, 피코르나

Table 1. Picornavirus receptors and accessory molecules involved in endocytosis[6,28,31]

Virus name and Serotype	Receptor	Receptor function and lineage	Accessory factors
<b>Aphthovirus</b>			
Foot-mouth disease virus	Integrin receptor $\alpha v\beta 3$ , $\alpha v\beta 6$ , $\alpha v\beta 8$	RGD-motif, Vitronectin receptor	Heparin sulphate proteoglycan
<b>Cardiovirus</b>			
Encephalomyocarditis virus	VCAM-1, Sialylated glycoporphin A	Cell adhesion (Ig-like), Carbohydrate	
<b>Enterovirus</b> [34,35]			
Poliovirus1-3	PVR(CD155) [36,37]		
Bovine enterovirus	Sialic acid	Cell adhesion, LFA-1 ligand (Ig-like)	
Coxsackievirus A13, A18	ICAM-1(CD54)		
Coxsackievirus A9	Integrin receptor $\alpha v\beta 3$ [38,39]	RGD-motif, Vitronectin receptor[40]	
Coxsackievirus A21	DAF(CD55)[41,84,101]	Complement cascade (SCR-like)	ICAM-1[41]
Coxsackievirus A7,14,16	SCARB2(CD36L2)[43,44]	Scavenger receptor	
Coxsackievirus B1,B3,B5	DAF(CD55)[42,45,46]	Complement cascade (SCR-like)	Integrin receptor $\alpha v\beta 6$
Coxsackievirus B1-6	CAR[47-49]		
Echovirus 1	Integrin receptor $\alpha 2\beta 1$ [50,51]	Collagen receptor (integrin)	$\beta 2$ -microglobulin
Echovirus 3, 6, 7, 11-13, 19-21, 25, 29, 30, 33	DAF(CD55)[52,53,55,103-105]	Complement cascade (SCR-like)	$\beta 2$ -microglobulin
Echovirus 22	Integrin receptor $\alpha v\beta 3$	RGD-motif, Vitronectin receptor	
Eenterovirus 70	DAF(CD55)[56]	Complement cascade (SCR-like)	
Eenterovirus 71	SCARB2(CD36L2)[43,57]	Scavenger receptor	PSGL-1[58]
<b>Hepatovirus</b>			
Hepatitis A virus	HAVcr-1[59]	Ig-like and mucin-like[46]	
<b>Rhinovirus</b> [71]			
Major group (91serotypes)	ICAM-1(CD54)[60-63]	Cell adhesion, LFA-1 ligand (Ig-like)	
Minor group (10serotype)	LDL-R[64]	LDL-R	
Rhinovirus C	CDHR3[65-67]	Ca <sup>+2</sup> -dependent cell adhesion proteins	
Rinovirus 87	Sialic acid[68-70]	Carbohydrate	

바이러스과에 속하는 바이러스들은 수용체 이외에도 감염 세포의 표면에 있는 단백질, 탄수화물, 당지질을 accessory molecules로 이용하여 숙주세포에 부착할 수 있다[33]. 인플루엔자 바이러스는 숙주 세포내 존재하는 알파 케토산 당류인 시알산(sialic acid)과의 결합을 통해 감염세포에 부착한다[72].

### 2.2.1 면역글로불린 계열 수용체(IgSF receptor)

면역글로불린 계열의 수용체는 막에 위치하는 I형 당 단백질(type I transmembrane glycoprotein)이다 [41]. 수용체의 세포의 영역은 2~5개 면역글로불린 도메인들(Ig-D1~D5)로 구성되어 있으며, 각 면역글로불린 도메인은  $\beta$ -barrel 구조를 가진다(Fig. 3). 면역글로불린 계열 수용체에는 ICAM-1, 콕사키바이러스-아데노바이러스 수용체(CAR, coxsackievirus-adenovirus receptor [47]), 폴리오바이러스 수용체(PVR, poliovirus receptor or CD155)가 포함된다[37]. 특히, 엔테로바이러스와 리노바이러스의 캡시드 단백질은 면역글로불린 계열 수용체의 N-terminal 면역글로불린 도메인(Ig-D1)에 부착한다. 면역글로불린 계열 수용체에 결합된 바이러스의 캡시드 단백질은 구조가 불안정해지고 탈외피(uncoating)과정이 바로 진행되어 숙주 감염세포에서 바이러스 핵산을 방출한다[73, 74]. 반면에, 면역글로불린 계열의 수용체가 아닌 분해 가수인자 CD55에 콕사키바이러스의 B항원형이 부착하면 세포질 내에서 탈외피과정이 바로 일어나지 않는다[15,42]. 즉, 탈외피과정을 위해 낮은 pH를 갖는 바이러스 수송 세포환경(엔도솜, 리소솜)이 필요하다.

ICAM-1 수용체의 세포의 영역은 5개 면역글로불린 도메인(Ig-D1~D5, 453개 아미노산 잔기)으로 구성되어 있으며, 이중 Ig-D2, D3, 그리고 D4 도메인은 N-당화되어 있다[60].

ICAM-1 수용체는 바이러스와 결합을 할 때 단량체로 존재하며 특히, Ig-D1 도메인은 인간 리노바이러스 대부분의 혈청형(100종류의 혈청형에서 HRV-14와 16 등 78종류 혈청형)과 콕사키바이러스 A21(CVA21)의 구조 단백질 1A와 상호작용을 한다. 또한, ICAM-1 수용체의 Ig-D1은 피코나바이러스 이외에 열대열원충(plasmodium falciparum)에 의한 말라리아 감염된 적혈구의 접착부위 이다[75]. 게다가, 동물숙주 세포내 ICAM-1은 내인성 리간드인 인테그린 LFA-1(lymphocyte function-associated antigen-1)을 Ig-D1도메인 통해 인식하는 수용체 역할도 한다[76].

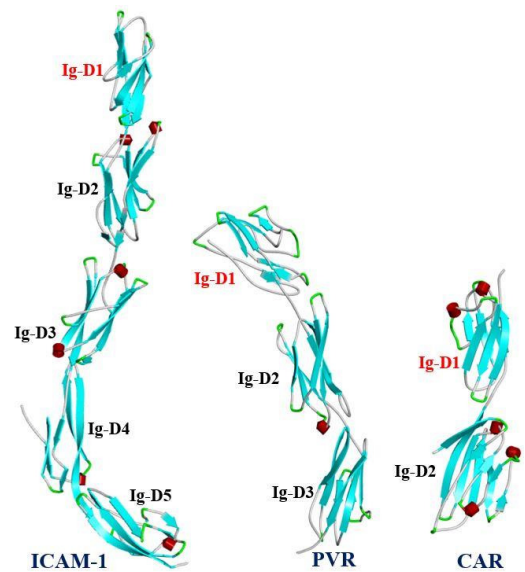


Fig. 3. Extracellular domain structures of the immunoglobulin superfamily(IgSF) receptors such as intracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), poliovirus receptor (PVR), and coxsackievirus-adenovirus receptor (CAR) for some picornavirus.

인간 리노바이러스 HRV-16은 구조단백질 1A의 Arg277, Asp213, Thr280과 1B의 Lys164, 1C의 Lys86, Asp179, Asp181, C-terminal 아미노산 잔기와 ICAM-1 수용체(Fig. 3)의 Ig-D1내 Asp26, Lys29, Glu34, Lys50, Asp71 아미노산 잔기들이 정전기적 상호작용을 한다[60-62]. 이 결합부위에서 ICAM-1의 내인성 리간드인 인테그린 LFA-1가 경쟁반응을 한다.

엔테로바이러스 그룹에 속하는 폴리오바이러스(PV)는 인간 중추신경계 시스템에서 소아마비를 일으키는 병인으로서, 세 종류의 혈청형 PV1, PV2, PV3 모두 동일한 수용체 PVR(or CD155)로 침입하여 운동신경 파괴로 인한 소아마비를 일으킨다[37,77].

PVR 수용체는 세포의 영역에 3개 면역글로불린 도메인(Ig-D1~D3)에 N-당화될 수 있다(Fig. 3). 이중에 Ig-D1 도메인의 Asn105, Asn120-당화는 폴리오바이러스가 PVR 수용체를 인식하는 데 입체적 장애를 줘서 방해한다. 결과적으로 비당화된 PVR 수용체는 N-당화된 수용체(wild-type) 구조보다 폴리오바이러스 감염을 효과적으로 매개한다. PVR 수용체는 배발생(embryogenesis) 단계에서 중추신경계 발달에 관여하고 비트로넥틴(Vitronectin, 헤모팩신 패밀리의 당 단백질) 매개 세포-세포의 매트릭스간의 부착기능을 한다. 예외적으로,

PVR 수용체의 세포질 도메인은 다양한 세포내 물질을 운반하고 유사분열에서 섬모와 편모의 운동을 유도하는 디네인(dynein) 경쇄단위체와 상호작용을 통해 중추신경계로 바이러스 침입에 관여한다[78]. 숙주 감염세포에서 폴리오바이러스의 탈외피과정은 구조단백질 1A의 Val107, Trp108, Glu168와 PVR 수용체(Fig. 3) Ig-D1도메인의 Gln130, Gly131간의 상호작용을 요구한다. 숙주의 면역감시를 회피하기 위해 바이러스는 다양한 수용체를 통해 침입하거나 복제하는 과정에서 서로 다른 숙주표면 단백질을 이용하기도 한다. 피코르나바이러스에 속하는 콕사키바이러스 B 혈청형(CAB1- CAB6)과 이중 나선 형태의 DNA를 핵산으로 갖고 있는 아데노바이러스(adenovirus)는 공통적인 CAR 수용체를 통해 숙주세포에 부착( $K_d$ , dissociation rate affinity constant,  $K_d \approx 20nM$ )한다[80]. CAR 수용체는 세포의

영역에 2개 면역글로불린 도메인(Ig-D1, Ig-D2)로 구성되어 있으며, 뇌 발달에 있어 신경세포 접착 및 tight junction 연관된 부착 분자이다. 콕사키바이러스 B 혈청형은 CAR수용체의 Ig-D1 도메인(Fig. 3)을 통해 숙주세포에 부착(e.g. CVB3  $K_d \approx 245nM$  [81]) 및 유입될 수 있지만, 아데노바이러스는 CAR 수용체 매개로 숙주세포 표면에 초기부착만 가능하며 숙주세포내로 바이러스 침입은 인테그린 수용체를 이용한다[82]. B혈청형 콕사키바이러스 (CVB)의 1A구조단백질과 아데노바이러스의 knob 단백질은 CAR의 Ig-D1의 기능부위에 경쟁적으로 결합한다[47]. 이 밖에도, 혈청학적이거나 유전학적으로 콕사키바이러스 B5(CVB5)와 유사한 엔테로바이러스 그룹에 속하는 돼지수포병(swine vesicular disease, SVD) 바이러스도 숙주 세포내 수용체로 CAR를 이용한다[83].

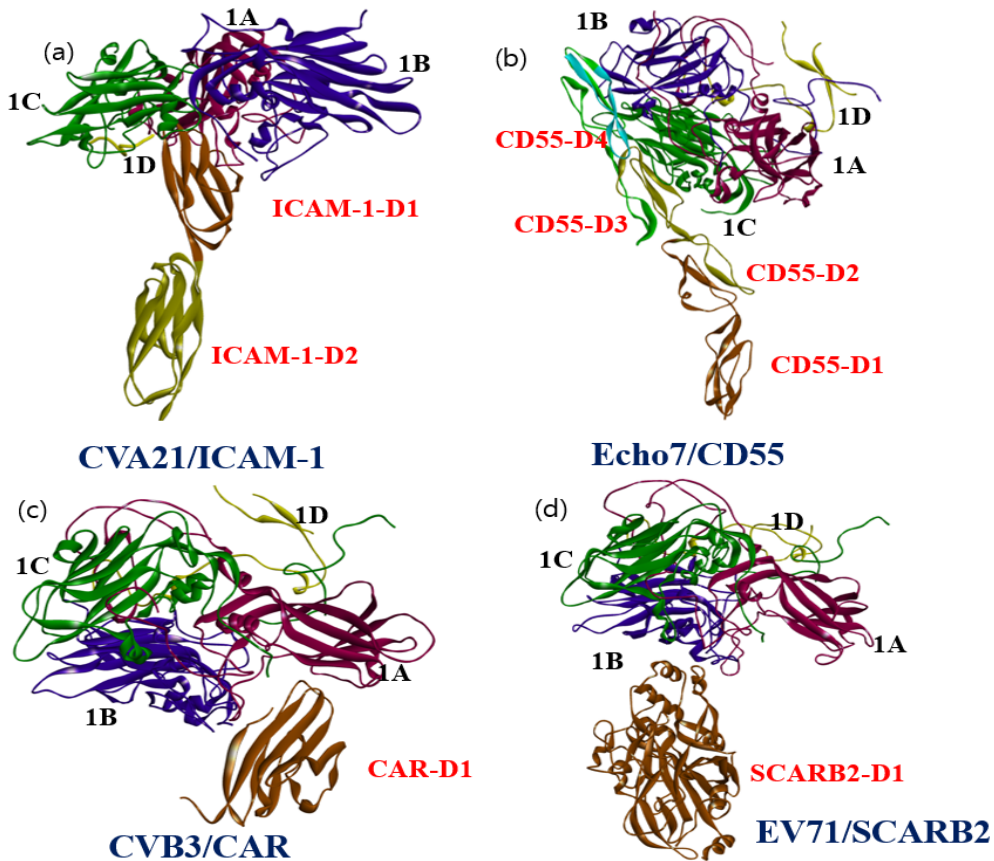


Fig. 4. Receptor binding mode of picornaviruses. (a) CVA21/ICAM-1 complex (PDB ID, 1z7z [41]), (b) Echo7/CD55 complex (PDB ID, 3iyp [79]), (c) CVB3/CAR complex (PDB ID, 7w14), (d) EV71/SCARB2 complex (PDB ID, 6i2k [43]). In each of the panels (a)-(d), a protomer of the virus capsid is shown as ribbons with 1A-1D coloured in red, blue, green and yellow, respectively.

SVD 바이러스는 구제역바이러스[84,85]처럼 코와 발굽사이에 수포가 형성되며 드물게 혀와 유두에 수포가 형성이 된다. 위와 같이, 증상이 구제역과 비슷하여 두 질병을 구별하기 어렵지만, 구제역과 달리 소나 염소에는 감염이 되지 않고 돼지만 감염이 될 수 있다. CVB와 아데노바이러스에 대한 CAR 수용체(Fig. 4)의 Ig-D1내 Asp54, Glu56, Lys123 아미노산 잔기는 정전기적 상호작용과 표면에 노출이 되어 있는 소수성잔기 Lys58, Val67, Val70, Lys73, Val128도 관여를 한다. 이 CAR-CVB 바이러스 상호작용 아미노산 잔기는 인접해 있는 동중세포표면의 CAR 수용체와 역평행성 이합체(anti-parallelled CAR Ig-D1/CAR Ig-D1 dimer,  $K_d \approx 16\mu M$ ) 형성에도 작용한다.

대부분의 엔테로바이러스와 리노바이러스 이외에, A형간염 바이러스도 면역글로불린 계열의 HAVcr-1(HAV cellular receptor-1)[46] 수용체를 통해 감염된다. 이 감염은 HAVcr-1 수용체의 N-terminal 면역글로불린 Ig-D1 도메인과 상호작용을 통해서 일어난다. 다른 면역글로불린 계열의 ICAM-1, PVR, CAR 수용체와 다르게 O-당화된 뮤신 유사 당단백질의 특성도 가지고 있다. A

형간염 바이러스가 HAVcr-1 수용체에 결합하는 것의 모방체인 단일클론항체 R10은 매우 강한 중화활성(50% 중화농도  $2nM \sim 0.3\mu M$ )으로 숙주세포에 바이러스가 부착하는 것을 억제한다[59]. HAVcr-1 수용체의 Ig-D1 도메인은 단일클론항체 R10 가변부(variable region)의 중쇄(heavy chain)및 경쇄(light chain)와 89.3%, 95.4% 구조적 유사성을 갖고 있어서 A형간염 바이러스의 동일한 영역(구조단백질 1B)에 경쟁적으로 작용하기 때문이다. 현재 HAVcr-1 수용체의 단백질 구조는 실험적으로 결정이 되지 않았지만, A형간염 바이러스와 R10 항체간의 결합구조(PDB ID: 5WTH)는 알려져 있다(Fig. 5). A형간염 바이러스의 항원결정기는 구조단백질 1B의 His64~Thr71 아미노산 잔기, 1C의 Ala68~Val78, Asp143~Lys150, Arg209, Gln246 아미노산 잔기는 단일클론 R10 항체의 상보성결정부위(complementary determining region) 중쇄(Ser28~Tyr32, Ser52~Tyr57, Val100~Tyr106)와 경쇄(Ser30~Tyr31, Arg45~Phe55)에 의해 인지되어진다(Fig. 5).

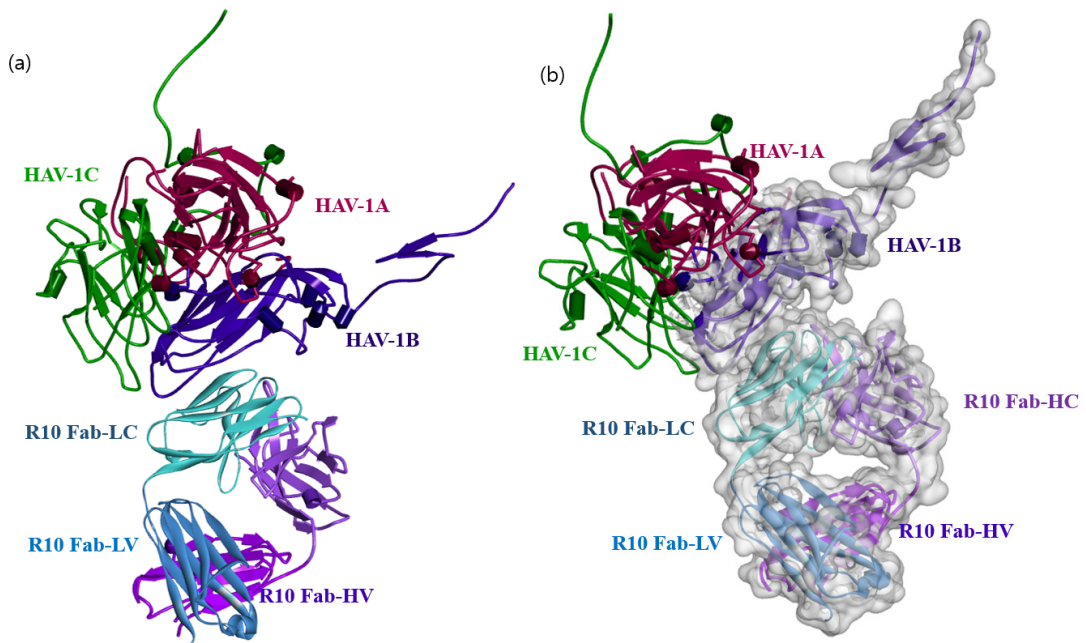


Fig. 5. Binding mode of the R10 Fab to HAV particle. (a) Overall structure of the complex of one Fab molecule and its binding partner HAV structural proteins, (b) The interaction surfaces between the Fab and the virus. When HAV capsid proteins and the Fab molecules shown in ribbons with 1A, 1B, 1C, light chain and heavy chain are coloured in red, blue, green, cyan and purple, respectively.



### 2.2.2 비면역글로불린 계열 수용체

엔테로바이러스는 이중 수용체계(dual receptor system)로 숙주세포 내 침입한다. 한 예로, 콕사키바이러스 B형 혈청형(CVB)은 면역글로불린계열의 CAR 수용체[47]와 비면역글로불린계열인 분해가속인자 CD55(or DAF)를 이용한다. 특히, CVB1, CVB3, CVB5와 같은 혈청형은 숙주세포 부착에는 CD55를 이용하고, 다음 단계에 CAR 수용체를 이용하여 감염세포의 이입 및 세포질에서 탈외피과정을 통해 바이러스 핵산을 방출하는 데 활용한다.

RNA 바이러스의 진화과정에서 높은 변이속도에 따른 핵산 변이 다양성은 다른 침입 수용체에 결합을 통한 감염 세포에서 바이러스의 생존을 높인다[86]. CVB3의 1C 구조단백질 234번 아미노산잔기의 변이(Gln/Asn/Val/Asp/Glu)는 분해가속인자 CD55에 결합력과 선택성에 영향을 주는 결정인자이다[37]. CD55에 대한 결합력 순서는 CVB3에서 1C 구조단백질의 234번 위치에서 아미노산 변이 Gln( $K_d \approx 465nM$ ), Asn( $K_d \approx 7.8\mu M$ ), Val( $K_d \approx 10.0\mu M$ )로서 가장 약한 변이 Asp( $K_d \approx 46\mu M$ )보다 25배 이상 더 강하다. 반면에 이들 CVB3 변이체의 CAR에 대한 결합력은 Gln( $K_d \approx 3.16\mu M$ ), Asn( $K_d \approx 34\mu M$ )으로 CD55보다 더 약한  $\mu M$  정도이다. CD55는 보체 활성화 조절 단백질로서 병원체 침입에 대한 보체-매개 세포용해 반응으로 숙주 세포를 보호하는 역할을 한다. 19개 O-당화된 4개 SCRs(short consensus repeats, SCR1-SCR4)도메인으로 구성되어 있으며, 글리코실포스파티딜이노시톨(GPI, glycosylphosphatidylinositol)에 의해 원형질막에 부착되어 있다[87]. 이때 CD55의 각 SCR 도메인은 60여개 아미노산으로 구성되어 있고, 이황화결합으로 안정화된  $\alpha\beta$  접합 구조를 가졌다(Fig. 6). CVB3 바이러스의 1A 구조단백질(Gln264~Thr271, Gln254~Lys257)과 1C 구조단백질의 Gly59~Asn63 아미노산잔기는 CD55-SCR2 도메인과 6개 수소결합(1C 구조단백질의 234번 아미노산변이-CD55의 Ala122등) 및 정전기적 상호작용을 한다[81].

Table 2. Dominant interaction site of SCRs from CD55 with different enteroviruses[45]

Virus	SCR1	SCR2	SCR3	SCR4
CVB3		○		
CVB5			○	
CVA21	○	○		
Echo6			○	○
Echo7		○	○	○
Echo11,12			○	
EV70	○			

특히 CVB3 바이러스의 1C 구조단백질 234번 위치에서 단일아미노산변이체와 CD55간의 수소결합이 많을수록 상호작용의 세기가 강해진다(즉, 2개 수소결합의 234Gln 1개 수소결합 234Asn). 이와 반대로 CVB3 바이러스의 234Glu 또는 234Asp 변이체는 수용체 Ala122의 카르복시 작용기와 정전기적 반발력 때문에 CD55에 부착할 수 있는 능력이 감소되어진다[42]. 결과적으로, CVB3 바이러스가 숙주의 상피세포 표면에서 CD55에 부착을 하면 Rac-유도 액틴을 재배열할 수 있도록 Abl 인산화효소를 활성화하여 바이러스를 tight junction으로 이동한다. 이 밀착접합에서 CVB3 바이러스는 CAR 수용체와 상호작용을 하고 캡시드 단백질의 구조변화를 자극시켜 바이러스의 이입 및 RNA를 방출시킨다. 또한, CVB3 바이러스의 CD55 부착 수용체와 상호작용은 Fyn 인산화효소를 활성화 시키는 데, 이는 카베올린(caveolin)을 인산화 하여 카베올리(caveolae)의 작은 소포 매개로 바이러스를 숙주세포내로 수송한다[88]. 위와같이, CVB3 바이러스는 CD55-매개 신호전달을 통해 숙주세포의 피부장벽을 극복할 수 있게 된다.

게다가, 같은 콕사키바이러스의 B 혈청형에 속하는 CVB5 바이러스는 CD55의 SCR3 도메인에 작용하고 A 혈청형인 CVA21은 SCR1 및 SCR2 도메인을 통해 숙주 세포에 부착한다. 분해가속인자 CD55는 CVB3 바이러스와 유사하게 에코바이러스 6(Echo6)에서도 부착 수용체로 역할을 한다. 하지만, Echo6 바이러스의 1B 구조단백질은 CD55의 SCR2도메인 대신에 SCR3와 SCR4 도메인과 상호작용을 한다(Table 2).

이뿐만 아니라, Echo7 바이러스는 SCR2-SCR4 도메인과 넓은 영역에서 상호작용을 하지만, Echo11과 Echo12 혈청형은 SCR3 도메인과 좁은 상호작용을 한다[52,53]. 엔테로바이러스 70(Ev70)은 CD55의 SCR1 도메인에만 부착한다[56]. 놀랍게도, CD55를 부착수용체로 이용하는 엔테로바이러스 그룹에 속하는 바이러스들(Table 1)의 캡시드 단백질은 CD55의 서로 다른 SCR 도메인들과 상호작용을 한다. CD55 부착수용체의 리간드는 많은 엔테로바이러스와 염증을 증가시키기 위해 백혈구를 활성화하는 CD97이다[87]. CD55와 CD97 간의 상호작용은 다발성 경화증의 발병, 진행, 및 유지에도 기인하는 요인이다. CD55와 CD97 병인은 정상적인 대뇌 백질에서는 존재하지 않지만, 다발성 경화증의 병변부위에서는 많이 발현이 된다. 그 이외에 다발성 경화증과 상관없이 보체의 기능조절자인 CD55는 혈청에 노출된 세포에서 발현이 된다. 위에서 언급한 것과 같이 많

은 병원균과 바이러스 병원체의 부착 수용체 CD55 역할에서 다른 SCR 도메인들(SCR1-SCR4)에 결합을 하여 세포의 감염을 촉진시킨다.

동시에 CD55의 4개 SCR도메인들 중에서 감염된 세포를 파괴시키기 위해서 각 보체의 전환효소-연결 활성 신호전달 경로로부터 자극된다. SCR2와 SCR3 도메인은 보체C3의 전환효소가 결합하는 부위이고, SCR2-SCR3-SCR4 도메인은 보체 AP 전환효소(C3bBb)의 결합부위이다. CD55가 바이러스와 상호작용을 하면, 다른 SCR 도메인에 보체의 전환효소가 결합하여 보체활성화경로(classical, alternative, and lectin pathways)를 통해 감염세포를 용해한다. 이때 CD55는 감염세포외에 다른 숙주의 세포가 파괴되지 않도록 보호한다.

SCARB2 수용체(or CD36L2)는 스캐빈저 수용체(Scavenger receptor) B그룹에 속하며 리소좀과 엔도솜에 위치해 있는 막 단백질로서 세포접착, 혈관발달, 세포사멸의 식균작용 그리고 장쇄 지방산의 대사에 관련이 있다. 그 이외에도, SCARB2 수용체의 3'-UTR 변이는 고셔병(Gaucher disease), 근간대성경련 발작, 그리고 엑손변이는 팬드리드 증후군, 리소좀 대사과정의 기능장애에 의해 유발된 파킨슨씨병과 연관되어 있다[44].

SCARB2 수용체는 인슐린 반응성 세포, 혈소판, 단핵

구 및 대식세포와 같은 조혈세포, 내피세포 등 다양한 세포표면에 존재한다. SCARB2 수용체는 엔테로바이러스 71(EV71)과 유사한 콕사키바이러스 A7, A14, A16(CVA7, A14, A16)의 동물숙주 내 유입 수용체이다 (Table 1). SCARB2 수용체의 152-163과 183-193 아미노산 잔기의 helices 영역이 EV71 바이러스의 캡시드 단백질 1A(Glu98, Gln145, Lys242, and Lys244)와 1B(Gly137, Pro147, and Tyr148)에 있는 GH, EF loops간의 밀접한 결합(~700Å)으로 이입을 시작한다 (Fig. 4). 또한, 숙주 감염세포에 내재화와 캡시드 단백질의 탈외피과정도 SCARB2 수용체 매개로 진행된다. EV71과 CVA16 바이러스는 수족구병(HFMD)의 병원체이고, 수족구병은 아시아-태평양 지역의 유아와 어린이(5세미만)에서 매해마다 2백만 감염수가 보고되는 풍토병이다. 수족구병은 열과 입안에 궤양, 손발의 부종과 같은 경증이지만 EV71 감염에 의한 수족구병은 심장과 중추신경 시스템에 합병증을 일으켜 수천명이 사망하기도 한다[101]. EV71의 1A 캡시드 단백질에서 145번에 위치한 아미노산 잔기가 글라이신(Gly) 또는 글루타민(Gln)인 바이러스 균주(strain)일 경우(20% in GenBank)에는 P-셀렉틴 당단백질 리간드-1 (PSGL-1)의 N-말단 영역(residues 41-61)에 있는 황산화한 티로

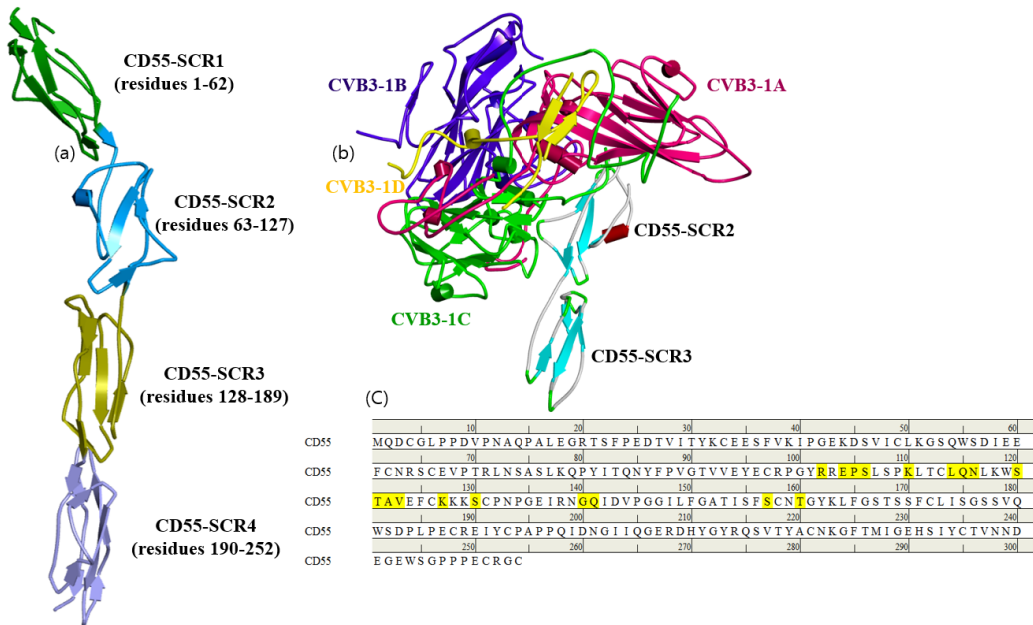


Fig. 6. Structure of CD55. (a) Structure of the four SCR(short consensus repeat) domains, (b) Stereoview of CD55 docked on Coxsackievirus B3 (CVB3) strain, (c) CD55 residues binding to CVB3. Interaction residues of CD55 on CVB3 are colored yellow.

신(Tyr46, Tyr48, and Tyr51)과의 상호작용을 통해 백혈구를 감염시킨다. 이 PSGL-1의 N-말단 영역(residues 41-61)은 P, E, L-설펜틴에 결합을 통해 백혈구 이동, 사이토카인 생산, 염증으로 면역반응 조절을 한다. 따라서 백혈구에서 PSGL-1과 EV71 바이러스 상호작용은 숙주 내에서 바이러스 전파력에도 영향을 준다. 만일 145번 위치에 글루탐산(Glu, 80% in GenBank)이 있는 EV71 바이러스 균주는 PSGL-1에 결합을 하지 못해 백혈구 세포(Jurkat T-cells)를 감염시키지 못한다[58]. 게다가, EV71과 CVA16 바이러스처럼 수족구병을 일으키는 것으로 알려진 B형청형의 엔테로바이러스(EV-B)는 면역글로불린계열 CAR 수용체와 분해가속인자 CD55를 이용하여 침입한다[6]. 이는 Table 1에서 보는 바와 같이, B형청형의 콕사키바이러스(CVB)와 동일한 수용체를 통해 숙주세포내로 유입된다. CVB(CVB1~CVB6)에서 콕사키바이러스 B3(CVB3)는 미국에서 매년 10~15백만명 감염이 발생하는 데, 수족구병 이외에도 심근염, 무균성 뇌수막염, 급성 이완성 마비, 철허염, 만성간염과 췌장  $\beta$ -cell 염증으로 제1형 당뇨병을 일으키는 병원체이다. 엔테로바이러스 그룹에 속한 EV-B와 CVB의 캡시드 단백질의 구조특성이 유사하며, 이는 숙주세포 내 이입 수용체(예를 들어, CAR/CD55)를 결정하는 주요 인자이다. 또한, 캡시드 단백질의 positive

selection에 의한 변이(EV71의 Gly145Glu 변이체)는 PSGL-1 결합력에 따라 수용체의 개폐상태를 전환하여 EV71바이러스의 감염세포(Jurkat T-cells)에 대한 친화성을 결정한다. 더 나아가서, EV71 바이러스는 1A캡시드 단백질의 양전하를 가지는 Arg161, Lys242, Lys244 잔기들은 동물숙주의 모든 조직에서 존재하는 선형 다당류인 헤파란 설펜틴(haparan sulfate)에 결합을 한다. 헤파란 설펜틴 사슬이 세포표면 또는 세포외 기질에 매우 근접하여 부착된 프로테오글리칸에 콕사키바이러스 A9(CVA9)도 캡시드 단백질에 있는 양전하를 가지는 아르기닌(Arg)과의 상호작용을 통해 부착한다[89]. 또한, CVA9의 1A 캡시드 단백질 C-terminal Arg-Gly-Asp(RGD) 모티프는 숙주세포 표면에 있는 인테그린  $\alpha$ v 그룹에 속하는 수용체 중에서 특히,  $\alpha$ v $\beta$ 6에 가장 높은 결합력( $K_d \approx 1$ nM, nanomolar affinity)으로 결합하여 세포내 유입된다[39]. 면역글로불린계열의 수용체와 달리, 인테그린 수용체는 CVA9 바이러스의 탈외피과정 일어나도록 캡시드 단백질의 구조변화를 유도하지 않을 뿐만 아니라, 인테그린  $\alpha$ v 연관 신호전달경로의 억제는 CVA9 바이러스의 증식에도 영향을 주지 않는다. CVA9의 숙주세포 내 이입을 위해서 인테그린  $\alpha$ v계열의 수용체 이외에  $\beta$ 2-microglobulin, 결합 면역글로불린 단백질 GRP78와 같은 숙주세포 인자가 필요하기 때문이다.

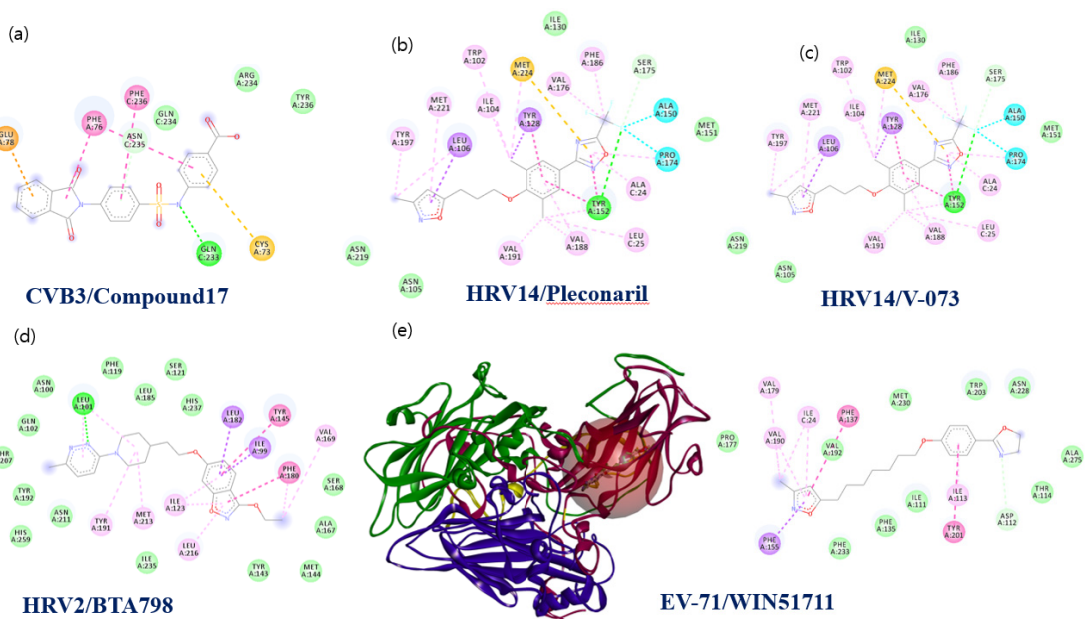


Fig. 7. Antivirals targeting the enteroviral proteins. (a) Compound 17[93], (b) Pleconaril[94], (c)V-073[95], (d) BTA798[96], (e) WIN compound of WIN51711[97].

CVA9 바이러스의 1A 캡시드 단백질에는 60개 인테그린  $\alpha v\beta 6$  수용체 결합부위가 존재한다. 이 결합부위인 CVA9 바이러스의 RGD-모티프에서 아르기닌(Arg)는 인테그린  $\alpha v$  결합하고, 아스파르트산(Asp)은 인테그린  $\beta 6$ 에 결합한다. 이때, RGD(M/L)<sub>xx</sub>L 모티프 패턴에서 RGD+1 위치에서 메티오닌(Met) 또는 류신(Leu), 그리고 RGD+4의 위치에서 아이소류신(Ile) 또는 류신(Leu)의 아미노산 잔기가 존재하는 CVA9 균주가 인테그린  $\alpha v\beta 6$  수용체를 통해 효과적으로 감염을 일으킨다[38]. 즉, 1A캡시드 단백질의 C-말단영역에 RGD+1위치한 아미노산잔기가 CVA9 바이러스의 감염효율과 감염세포의 친화성을 결정한다. RGD-모티프를 통해 인테그린  $\alpha v$  계열 수용체에 결합하는 피코르나바이러스과에 속하는 FMDV, EV9, CVA9, 인간 파에코바이러스-1(HPeV-1)에서 존재하는 공통된 특성이다[31,38,39,90].

결과적으로, 엔테로바이러스 그룹에 속하는 바이러스들이 결합하는 다양한 수용체를 탈외피과정을 유도하는 수용체와 부착수용체로 나눌 수 있다. 탈외피과정을 유도하는 수용체는 바이러스의 캡시드 단백질의 구조변화를 유도해서 탈외피과정을 매개하는 수용체이다. 탈외피과정을 유도하는 수용체(uncoating receptor)에는 폴리오바이러스 수용체 PVR, 콕사키바이러스 A7, A14, A16과 엔테로바이러스 A71의 수용체 SCARB2, 대부분의 리노바이러스(major rinovirus)와 CVA21, CVA24의 수용체인 ICAM-1, 그리고 콕사키바이러스 B 혈청형

(CVB1-CVB6)의 CAR 수용체가 포함이 된다. 이와 같이, 탈외피과정을 유도하는 수용체는 단백질이지만, EV-D68은 ICAM5 수용체 이외에도 시알산화 글리칸에 결합을 하여 캡시드 단백질의 구조변화에 의해 탈외피과정을 시작한다. 반면에, 부착 수용체(attachment receptor)는 숙주세포에 부착을 통해 바이러스 유입을 자극시킨다. 부착 수용체에는 대표적으로 인테그린  $\alpha v\beta 3$ ,  $\alpha 2\beta 1$  수용체, CD55, LDLR 수용체(LDLR, VLDLR, LRP 등), PSGL1, 헤파란설페이트, 시알리산이 포함된다. 특히, EV-A71 바이러스는 탈외피과정 수용체 SCARB2 이외에 아넥신A2, CD209(대식세포와 수지상 세포표면에 존재하는 C형 렉틴 수용체인 DC-SIGN), 뉴클레오린, 비멘틴, 헤파란설페이트, 그리고 시알리산을 부착 수용체로 이용한다[6,91,92].

### 2.3 피코르나바이러스 수용체 저해제

일반적으로 항바이러스제들은 피코르나바이러스의 단백질들(구조단백질 등) 또는 침입하는 데 필수적인 이입수용체 및 숙주요인(세포표면 단백질, 지질변형효소 PLA2G16 등)을 대상으로 개발된다. 바이러스의 캡시드 단백질을 표적화하면 공통된 특성으로 인한 제한된 부작용이 존재하지만, 숙주요인을 목표로 개발된 약물은 바이러스의 내성이 생길 가능성이 상대적으로 적다. 인간 엔테로바이러스는 100종류의 혈청형(HEV A-D)이 존재하고, 160종류 혈청형을 가진 리노바이러스가 포함이 되

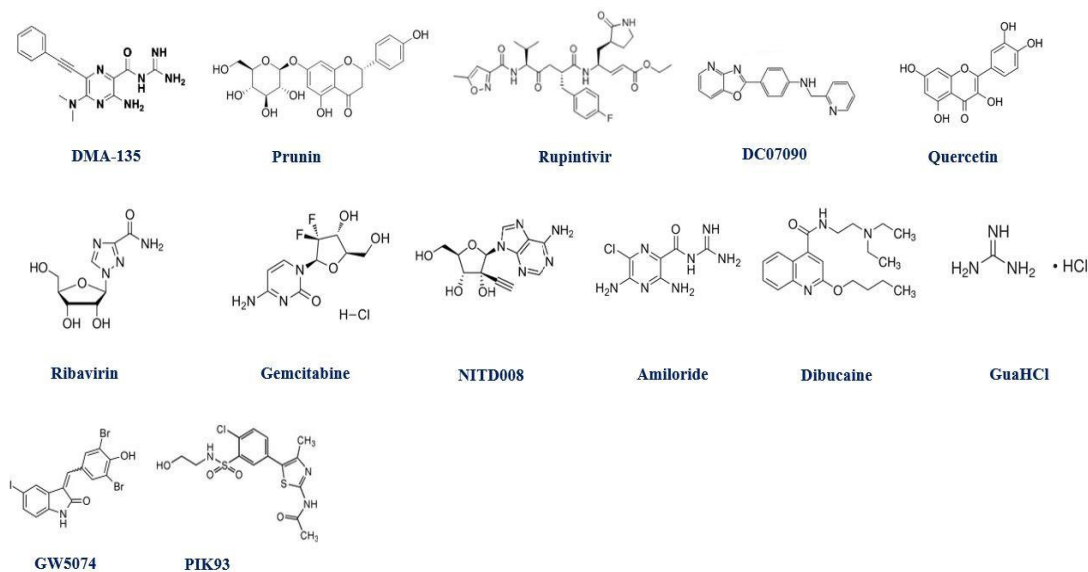


Fig. 8. Structure formulae of pharmacological inhibitors targeting picornavirus life cycle.

어 있지만 엔테로바이러스의 캡시드 단백질 1A의 숙주 세포에 부착 또는 이입 수용체에 결합하는 영역은 매우 잘 보존이 되어 있어서 광범위한 저해활성을 가지는 항바이러스제 개발에 표적이 되었다. 현재, 이들의 표적에 대한 백신은 폴리오바이러스에 의한 소아마비 예방 백신과 중국에서 수족구병을 예방하기 위한 EV-71 사독백신만 존재한다.

바이러스의 캡시드 단백질에 결합을 하여 숙주세포 표면에서 바이러스-수용체 결합을 방해하거나 감염세포 내 바이러스 핵산방출을 억제하는 'capsid binder'가 항바이러스 후보물질들을 탐색하는 데 첫 번째의 대상이다 [98-100]. 40년 이전에 적용된 capsid binder는 엔테로바이러스 그룹에 속하는 인간 리노바이러스14 (HRV14[107,108])의 캡시드 단백질에 결합하는 WIN 화합물[97,109-111]로서 항바이러스제로 개발된 pleconaril이다. Pleconaril은 엔테로바이러스(EV-B, EV-C, EV-D68)에 의한 패혈증 증후군을 치료하기 위한 항바이러스 후보물질로 임상 2상까지 진행하였으나 약물의 안전성 때문에 2002년 FDA에서 승인되지 않았다[112]. Pleconaril을 먹은 임상 시험그룹에서 시토크롬 P450 3A(CYP3A4, 독소나 약물과 같은 작은 외부 유기분자를 산화시켜 몸에서 제거)에 의해 유발된 생리불순의 부작용이 관찰되었다. 2017년 2월에 기존 천식 또는 만성 폐질환의 리노바이러스(RV-A, RV-B) 유발 악화 억제를 위해 개발된 BTA798은 임상2상에서 효과적이지 않았다 [113]. 이와반대로, V-073은 폴리오바이러스 캡시드 단백질1A에 결합을 하지만, 숙주세포의 부착을 억제하기 보다는 탈외피과정의 시작단계를 방해해서 항바이러스 효과를 나타냈다. 결과적으로 세계적 소아마비 근절 프로그램([www.polioeradication.org](http://www.polioeradication.org), 140억 달러를 투자해서 25억명 어린이에게 백신 투여)에서 EV-B, EV-C 그리고 폴리오바이러스 병인의 소아마비에 대한 V-073 저해제는 임상2상에서 효과를 보였다[6,109]. Pleconaril, BTA798, 그리고 V-073과 같은 엔테로바이러스의 캡시드 단백질 1A의 소수성 작용점 부위(hydrophobic pocket factor, Fig. 7의 붉은 원)에 결합을 하는 항바이러스제 후보물질의 단점은 약물의 내성이 빠르게 나타난다는 것이다. 이는 엔테로바이러스들의 결합부위 내 단일아미노산 치환은 충분히 capsid binder의 항바이러스 활성을 줄일 수 있기 때문이다. 예를 들어, EV-71 캡시드 단백질 1A의 소수성 작용점내 Ile123Met, Val123Ile와 CV-16의 Leu113Phe 변이체는 capsid binder에 저항성이 존재한다. 리노바이러스에 감염된 감

기 증상 환자를 대상으로 pleconaril 유효성을 평가하는 임상시험에서 pleconaril-치료 환자 10.7%가 pleconaril에 대해 감수성이 줄어들었고 이들에서 2.7%는 저항성을 획득했다[112,117,118].

다른 측면에서, 엔테로바이러스의 캡시드 단백질 1A-1C의 접합 영역은 바이러스의 RNA 핵산을 방출하기 위해 구조변환에 요구되는 'druggable surface pocket' 표적이[119] 되었다(Fig. 7). 이 영역은 캡시드 단백질 1A의 아미노산 잔기 73, 75-78, 155-157, 159-160, 219, 234와 1C의 아미노산 잔기 233-236로 구성되어 있다. 이 druggable surface pocket은 캡시드 단백질1A의 소수성 작용점과 16Å 떨어져 있다. 특히, 콕사키바이러스 B 혈청형(CVB1-CVB6, 다만 CVB2제외)에 대한 항바이러스제 후보화합물 17(benzene sulfonamide 유도체, Fig. 7(a))은 druggable surface pocket에 결합을 하여 캡시드 단백질 1C의 말단이 유동적으로 구조변환이 되어 이 영역의 모양이 바뀔 때 따라 바이러스 핵산의 방출하는 것을 방해한다. 결과적으로 후보화합물 17은 엔테로바이러스의 캡시드 단백질 1A-1C의 접합 영역에 결합하여 같은 작용기작으로 콕사키바이러스 B 혈청형(EC<sub>50</sub> of 0.7μM)뿐만 아니라, EV-B, EV-C, 폴리오바이러스 PV-1, 리노바이러스 RV-A, RV-B 복제의 시작단계를 억제한다[93]. 일반적으로 엔테로바이러스의 캡시드 단백질의 기능부위(1A의 소수성 작용점과 1A-1C의 접합 영역)를 표적화한 후보화합물의 반수 최대 억제 농도(IC<sub>50</sub>)와 최대 유효농도의 절반(EC<sub>50</sub>)농도는 nM에서 pM 정도의 범위로 적은 농도에서 높은 효과를 갖는다[16,18,20,120,121]. 후보 화합물의 캡시드 단백질의 기능부위에 결합해서 숙주세포 내 이입 수용체에 결합하는 것을 방해할 뿐만 아니라, 캡시드 단백질의 구조 안정성으로 인한 견고성으로 바이러스 핵산을 방출하는 과정을 억제시킨다. 따라서, capsid binder는 엔테로바이러스의 캡시드 단백질 오합체(pentamer)의 구조 안정성을 높여서 숙주 세포내 바이러스의 핵산의 방출을 억제하는 항바이러스제 개발에 실행가능 한 전략이다 [21,122].

현재까지 양전하를 갖는 EV-A71 캡시드 단백질이 부착 수용체 SCARB2에 결합을 방해하는 항바이러스제는 개발되지 않았지만, PSGL1, 헤파란설페이트, 그리고 시클로필린A (cyclophilin A) 매개 숙주세포에 부착을 하는 데 방해하는 수라민(suramin, 아프리카 수면병과 강변 실명증 치료하는 약물), 브릴리언트 블랙비엔(E151, 합성 흑색 디아 조 염료), 헤파란설페이트 모방체 등이

규명되었다[123-127]. 이들과 같이 전자가 풍부한 화합물들은 EV-A71 캡시드의 오합체 대칭축에 결합(약  $\mu\text{M}$  농도) 해서 숙주세포에 부착하는 것을 방해하는 유인 수용체(decoy receptor) 역할을 한다. 추가적으로, 엔테로바이러스가 이입될 때 숙주 세포 표면의 수용체에 인식되는 영역을 모방한 펩타이드도 항바이러스제로 개발될 수 있다[66,114]. 알려진 항바이러스 펩타이드의 유효농도는  $\mu\text{M}$ 로 작은 화합물(nM)보다 낮은 잠재성을 갖지만, 특정 화합물에 저항성을 갖는 바이러스에 대한 보완대책으로 화합물과 펩타이드 복합체 형태 항바이러스제 개발에 활용될 수 있다. 게다가, 숙주세포의 수용체를 표적으로 개발된 펩타이드는 피코르나바이러스과에 속하는 바이러스들의 유전형이나 혈청형이 달라도 숙주세포에 부착하는 데 동일한 수용체(주로 면역글로블린 계열 수용체 또는 인테그린 수용체)를 이용하는 바이러스들에 대해 항바이러스제로 적용할 수 있다. 반면에 펩타이드 합성 및 정제의 높은 생산단가, 단백질 또는 펩타이드 분해효소에 의해 분해될 수 있어서 짧은 반감기와 열악한 생체이용률 등의 단점도 존재한다.

## 2.4 피코르나바이러스 비구조단백질의 항바이러스 제제

피코르나바이러스는 숙주세포의 mRNA에 IRES를 교묘하게 삽입하여 숙주세포에서 바이러스가 필요한 단백질을 생산하는 동안 숙주가 필요한 단백질을 합성하지 못하게 방해한다. 만일 피코르나바이러스의 IRES 기능을 억제[19-22,91,92,115,116]하면, 바이러스의 전사복합체가 억제되어 다단백질의 전사가 일어나지 않게 된다. IRES 저해제로 안티센스 올리고머(antisense oligomer), 리보자임(Ribozyme), DMA-135, 프루닌(Prunin) 등이 발굴되었다. 안티센스 올리고머는 길이가 짧은 핵산염기서열로 이뤄져 있으며 바이러스의 RNA-DNA 결합 또는 RNA-RNA 결합으로 혼합형 RNA분자를 생성한다. 이를 세포내 효소 Rnase H에 의해 분해되어 피코르나바이러스의 전사를 억제하거나 증식을 억제한다. 리보자임은 RNA의 특정 염기서열을 인지하여 그 부위를 자를 수도 있고 이어 붙일 수 있는 기능을 하는 효소이다. 5'-말단 UTR의 IRES를 특이하게 잘라 항바이러스 효과를 보였다. DM5-135는 AUF1 단백질과의 복합체를 안정화시켜 EV-71 바이러스의 RNA 구조적 변화를 유도해서 다단백질로 번역(translation)과 복제를 억제한다[115]. 또한 프루닌은 플라보노이드에 속하는 플라바논(flavanones) 배당체로 왕벚나무에

함유되어 있는 성분으로 EV-71 바이러스 단백질과 RNA합성을 방해한다[91].

피코르나바이러스에 인코딩 되어 있는 단백질분해효소인  $2A^{pro}$ 와  $3C^{pro}$ 는 바이러스의 증식을 촉진시키고 전사(transcription), 핵-세포질 수송체, 캡-mRNA 번역(cap-dependent translation)등에 포함된 숙주세포 인자를 분해한다. 또한, 바이러스 침입에 대한 숙주세포의 스트레스를 받았을 때 단백질과 RNA로 구성된 세포질의 조밀한 응집체인 과립과 mRNA전환에 관여하는 효소(processing body)를 변환시킨다. 바이러스 단백질 분해효소  $2A^{pro}$ 와  $3C^{pro}$ 의 저해제는 분해 특이성을 고려한 고선택성 펩타이드유사 저해제(rupintivir 등[102])와 작은 화합물(DC07090 등[128])로 분류될 수 있다. 이들은 단백질 분해효소의 활성부위에서 바이러스의 펩타이드 기질과 경쟁반응을 한다. Rupintivir는 인간 리노바이러스(HRV)의  $3C^{pro}$ 에 대해 반수 최대 억제 농도( $IC_{50}$ )가 2.1nM인 가장 효과적인 펩타이드 유사 저해제이며, 리노바이러스 이외에 다른 CVB2, CVB5, EV6, EV9 엔테로바이러스에서도 광범위한 억제활성을 나타냈다. 그러나, 임상2상에서 낮은 경구용 생체유효율과 임상매개변수를 충족하지 못해서 개발을 멈췄다. 화합물 DC07090은 EV71 유래 수족구병을 치료하기 위해 EV71의  $3C^{pro}$  활성부위를 표적으로 docking 기반 가상 탐색(virtual screening)을 통해 발굴이 되었다. DC07090은 EV71의  $3C^{pro}$ 에 대해 억제활성( $IC_{50} \approx 21.72 \pm 0.95 \text{mM}$ )을 나타냈고, EV71과 CVA16 바이러스 복제도 억제함으로써 새로운 비펩타이드성 저해제로 규명되었다. 또 다른 화합물 quercetin은 EV71-매개 세포병원성 효과를 억제하고 낮은 세포독성으로 EV71의 부착을 억제함으로써 감염에 대한 예방효과를 나타냈다[129]. Quercetin은 EV71 바이러스의 단백질 분해효소  $3C^{pro}$  활성을 강력하게 억제하며 바이러스 복제를 차단하였지만,  $2A^{pro}$ , RNA 중합효소, RNA 의존성 RNA 중합효소  $3D^{pol}$ 의 활성을 차단하지 않은 선택성을 보였다. Quercetin은 EV71 바이러스의  $3C^{pro}$  기질 결합부위에 결합을 해서 기질 인식을 차단하여 활성을 억제하는 것으로 예측되었다.

RNA 의존성 RNA 중합효소  $3D^{pol}$ 는 바이러스 증식을 촉진시키는 효소이다. 이 중합효소를 억제하기 위한 목표부위는 중합효소의 활성부위, GTP-결합부위, 뉴클레오타이드 결합부위, template RNA 결합 영역이 해당된다. 중합효소의 저해제중 퓨린 유사체 계열의  $3D^{pol}$  저해제로 리바비린(ribavirin)이 대표적이다[138]. 리바비린은 주로 C형간염 치료에 쓰이는 약물이지만, 구제역바이

러스에 대한 항바이러스 효과를 나타낸다[130]. 게다가, 리바비린의 경구투여와 함께 구제역 사독백신과의 상호요법을 병행할 때 항바이러스 활성이 증가한다. 리바비린은 구제역바이러스 복제를 억제하고 백신을 통해 획득면역이 되기 전에 바이러스 감염에 대한 초기방어를 유도할 수 있다. 리바비린은 구제역바이러스 이외에도 엔테로바이러스71, 리노바이러스 A와 B 혈청형에도 항바이러스 효과를 가졌다[6]. 그러나, 리바비린은 C형간염 치료에서 인터페론과 병용투여하면 지속적인 반응이 높아지지만, 용혈성 빈혈 때문에 용량을 줄이거나 치료도중 돌파현상(breakthrough)이 생기거나 치료 후 재발이 단점이다[109]. 다른 뉴클레오타이드 유사체 젬시타빈(Gemcitabine)은 고환암, 유방암, 난소암, 비소 세포폐암, 췌장암, 방광암등의 항암 화학요법으로 쓰이는 약물이지만, 낮은 유효농도( $IC_{50} \approx 1-5 \mu M$ )에서 CVB3 및 EV-71의 바이러스 증식과 복제를 강력하게 억제하였다. 중요하게도, 리바비린과 조합된 젬시타빈은 CVB3 및 EV-71 바이러스 복제에 대해 상승적인 항바이러스 효과를 가졌다[131]. 또한, 젬시타빈은 FDA 승인 약물 라이브러리 대상 세포 기반 고속대량 스크리닝(HTS)에서 잠재적인 항폴리오바이러스제로 탐색되었다[132]. 젬시타빈은 엔테로바이러스 감염과 관련된 다양한 질병의 치료를 위해서 단독 또는 리바비린과 조합하여 사용하는 새로운 항바이러스제의 전략이다. 아데로신 유사체 NITD008은 플라비바이러스의 RNA합성을 차단하는 억제제로 EV71 바이러스의 3D<sup>pol</sup> 중합효소에 의한 증식에 대해 강력한 항바이러스 활성( $IC_{50} \approx 0.67 \mu M$ )을 가지고 있다[133, 134]. 비뉴클레오타이드 계열의 저해제인 아밀로라이드(amiloride)는 세포의  $Na^+/H^+$  이온 교환체 및 상피세포의  $Na^+$  이온채널의 차단제로 고혈압, 심부전, 간경화로 인한 부종을 치료하는 약물이다. 이뿐만 아니라, 아밀로라이드는 CVB3 바이러스의 중합효소 3D<sup>pol</sup>의 활성부위에서 뉴클레오타이드 3인산과  $Mg^{+2}$ 의 결합을 경쟁적 억제하여 바이러스에 인코딩된 Vpg 단백질의 유리딜화(uridylylation)와 RNA 합성을 방해한다[135-137].

2C<sup>ATPase</sup> 나선효소(helicase)는 바이러스 RNA 나선을 풀고 복제 소기관(replication organelle)에서 바이러스 합성을 용이하게 하여 복제 및 바이러스 RNA 핵산의 캡슐화 기능을 하는 비구조단백질이다. 특히, 2C<sup>ATPase</sup> 나선효소의 기능이 손상되면 바이러스 복제가 대부분 중단된다. 디부카인(dibucaine)은  $Na^+$  이온채널의 억제를 통해 작용하는 경막의 마취, 척추마취용으로 FDA의 승인을 받은 국소마취제이다[138]. 디부카인은 EV-71과

CV-A16 바이러스의 2C<sup>ATPase</sup> 나선효소에 결합해서 RNA 리모델링 및 대사를 방해한다[139]. 구아니딘 염산염(Guanidine hydrochloride, GuaHCl)은 폴리오바이러스, 콕사키바이러스, 에코바이러스, 구제역바이러스 [140]를 억제하지만, A형 간염바이러스는 차단하지 못한다. 구아니딘 염산염은 (-)RNA 가닥으로부터 RNA 합성의 시작을 방해하지만, (+)단일가닥 RNA로부터 합성의 시작은 억제하지 못한다. 게다가, 구아니딘 염산염은 가수분해효소의 활성을 감소시켜 숙주세포막에 바이러스의 2C<sup>ATPase</sup> 나선효소의 결합을 막는다[141, 142].

비구조단백질 3A는 피코르나바이러스과에 속하는 바이러스들에서 잘 보존되어 있으며, C-말단의 소수성 영역을 통하여 세포막에 존재한다. 3A는 바이러스의 RNA 복제 및 병원성을 결정하고 숙주 내 감염부위의 편향성을 나타낸다. 특히, 숙주세포의 항바이러스 반응을 억제하는 중요한 역할을 하는 데, 사이토카인 분비 경로를 방해하고 세포표면에서 세포종양괴사인자(TNF)와 주조직 적합성 복합체 MHC class I의 세포표면의 발현을 줄인다. 엔테로바이러스의 3A는 숙주인자인 PI4K(phosphatidylinositol 4-kinase, subtype III) 인산화효소를 이용하여 PI4P(phosphatidylinositol 4-phosphate) 지질이 풍부한 환경에서 RNA 의존성 RNA 중합효소 3D<sup>pol</sup>가 바이러스의 RNA 복제를 활성화하도록 한다. 숙주인자 PI4K는 바이러스 복제의 억제를 위한 중요한 표적으로 연구되었고, 인산화효소의 저해제로 후보 화합물 GW0574(a Raf-1 inhibitor [129])와 PIK93[143]이 개발되었고 엔테로바이러스의 복제를 억제한다.

### 3. 결론

피코르나바이러스과에 속하는 158종 68속, 그 외에 분류되지 않은 바이러스들은 22-30nm의 외피가 없는 제일 작은 동물의 RNA 바이러스로서 가장 오래전에 알려진 바이러스이다. 소아마비, 회색질 척수염(폴리오바이러스), 수족구병과 늑막염, 심근염(콕사키바이러스), A형 간염 등 다양한 감염질환을 유발하는 의학적으로 중요한 병원체들이 피코르나바이러스과에 속한다. 이 리뷰에서 우리는 피코르나바이러스과에 속하는 바이러스들의 유전체 구조와 유전적 구성물인 구조 단백질과 비구조단백질을 검토하였다. 특히, 피코르나바이러스들의 캡시드 단백질을 인식하여 숙주세포 내 유입 수용체(면역글로블린

계열과 비면역글로블린계열)중에서 초기 부착만 관여하는 수용체, 이입 및 탈외피 과정에 관여하는 수용체, 유인 수용체로 작용하는 숙주인자들로 분류하여 기능중심으로 구조적 특성을 살펴보았다. 숙주세포 표면의 수용체 및 숙주인자와 피코르나바이러스간의 상호작용을 기반으로 현재 개발되고 있는 저해제의 작용기작을 고찰하였다. 이를 이용하여 쉽게 저항성을 나타내는 바이러스의 변이체도 활용 가능한 숙주인자의 기능조절 후보물질을 개발하는 데 적용하고자 한다.

피코르나바이러스과에 속하는 바이러스간의 캡시드 단백질의 형태적 유사성은 숙주세포 표면에 결합하는 수용체의 결합부위에서 구조적 공통점이 존재한다는 것을 예측할 수 있다. 실험적으로 바이러스-수용체간의 결합구조가 알려져 있다면, 구조기반의 다양한 골격구조를 갖는 저해제 후보화합물을 docking하여 결합에너지로 우선순위를 결정할 수 있다. 우선순위에 있는 화합물의 다양한 골격구조를 이용하거나, 알려진 저해제의 골격구조를 중심으로 치환기를 바꿔감에 따라 구조-활성간의 관계(structure-activity relationship)로 후보 저해제의 구조를 최적화하는 과정을 진행할 수 있다. 이와 같은 개발전략이 적용된 것은 피코르나바이러스의 'capsid binder' 로 개발된 저해제들이다. 숙주세포에 침투를 할 때 바이러스의 수용체가 유일무이한 'entry receptor'로 기능을 한다면, 감염초기에 'capsid binder' 형태의 저해제 적용범위가 동일한 'entry receptor'에 결합하는 다른 그룹에 속하는 바이러스들에게 확대될 수 있다. 반면에 'capsid binder'에 대해 바이러스 캡시드 단백질(특히 작용부위)에서 저항성을 나타내는 변이가 쉽게 일어나서 해당 저해제의 제품수명을 짧게 한다. 'capsid binder'의 제품수명을 늘리기 위해서는 피코르나바이러스를 부착하는 숙주의 accessory molecule (단백질, 탄수화물, 당지질, 시알산 등)의 기능조절 물질들과 함께 복합체로 개발을 하는 것이다. 감염초기 단계에서 숙주세포에 부착, 이입, 탈외피 과정 단계별, 각 단계에서 작용 기작이 다를수록 바이러스를 차단 할 수 있는 확률은 높아진다. 한편, 숙주에서 다단계로 작용을 하는 복합체이기 때문에, 부작용(독성 등)에 대한 모니터링 강도는 높여야 한다.

이 리뷰논문에서는 상세하게 다루지는 않았지만, 캡시드 단백질의 모방체로 바이러스의 유전물질에 대한 숙주의 면역반응을 유도하는 핵산백신 또는 중화항체를 개발하는 데에도 적용할 수 있다. 바이러스와 수용체 결합구조를 기반으로 수용체 대신에 바이러스에 결합을 할 수

있는 중화항체 또는 수용체 모방체를 재조합 중화 단백질 의약품으로 개발을 하는 전략을 세울 수 있다. 유입된 바이러스가 수용체 모방체를 진짜 수용체로 인식하여 결합을 하도록 하는 것이다. 유인 수용체처럼 바이러스가 결합을 하면 면역반응으로 바이러스 사멸을 유도한다. 이런 전략은 'capsid binder'보다 개발하는 데 시간과 비용이 많이 소요된다. 가상탐색으로 유사한 캡시드 단백질 구조를 가진 바이러스에 대해 기존에 상용화된 중화항체를 가지고 시뮬레이션(항체 디자인 등)을 해보고 그 결과로 모방체 설계에 적용하는 것이 시작점이 될 것이다. 이와 같이 알려진 피코르나바이러스과에 속한 바이러스들의 구조정보, 숙주세포 표면의 다양한 수용체와 숙주인자들의 구조 및 기능으로 부터 감염초기에 바이러스를 차단 할 수 있는 표적을 제안하였다. 게다가, 작용부위의 특성을 기반으로 기존의 저해제를 활용할 수 있는 전략을 제시하였다. 이 리뷰에서 개발된 피코르나바이러스의 저해제처럼 기존의 약물을 피코르나바이러스에 속한 바이러스에 적용가능성을 탐색해서 약물의 기능(효과)을 추가하여 약물의 제품으로써 수명을 연장하는 방향으로 전환하는 계기가 바로 출발점이 될 것이다.

## References

- [1] T. J. Tuthill, E. Gropelli, J. M. Hogle, D. J. Rowlands, "Picornaviruses", *Current Topics in Microbiology and Immunology*, Vol.343, pp.43-89, January 2010.  
DOI: [https://doi.org/10.1007/82\\_2010\\_37](https://doi.org/10.1007/82_2010_37)
- [2] R. Zell, N. J. Knowles, P. Simmonds, "A proposed division of the family *picornaviridae* into subfamilies based on phylogenetic relationships and functional genomic organization", *Archives of virology*, Vol.166, No.10, pp.2927-2935, October 2021.  
DOI: <https://doi.org/10.1007/s00705-021-05178-9>
- [3] R. Zell, "Picornaviridae-the ever-growing virus family", *Archives of Virology*, Vol.163, No.2, pp.299-317, October 2018.  
DOI: <https://doi.org/10.1007/s00705-017-3614-8>
- [4] A. L. Cathcart, E. L. Baggs, B. L. Semler, "Picornaviruses: Pathogenesis and molecular biology", *Reference Module in Biomedical Research*, 3<sup>rd</sup> edition, December 2015  
DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.00272-5>
- [5] L. Jing-Yi, C. Tzu-Chun, W. Kuo-Feng, C. Shih-Cheng, C. Li-Lien, S. Shin-Ru, "Viral and host proteins involved in picornavirus life cycle", *Journal of Biomedical Science*, Vol.16, No.1, pp.103, November 2009.  
DOI: <https://doi.org/10.1186/1423-0127-16-103>



- [6] J. Baggen, H. J. Thibaut, J. R. P. M. Strating, F. J. M. van Kuppeveld, "The life cycle of non-polio enteroviruses and how to target it", *Nature Reviews Microbiology* Vol.16, No. 6. pp. 368-381, Jun 2018.  
DOI: <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0005-4>
- [7] P. N. M. Shah, D. J. Filman, K. S. Karunatilaka, E. L. Hesketh, E. Groppelli, M. Strauss, J. M. Hogle, "Cryo-EM structures reveal two distinct conformational states in a picornavirus cell entry intermediate", *PLoS Pathogens* Vol. 16, No. 9, pp.e1008920, September 2020.  
DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008920>
- [8] C. N. Hiremath, D. J. Filman, R. A. Grant, J.M. Hogle, "Ligand-induced conformational changes in poliovirus-antiviral drug complexes", *Acta Crystallographica Section D Biological Crystallography* Vol. 53, No. 5, pp. 558-570, September 1997.  
DOI: <https://doi.org/10.1107/S0907444997000954>
- [9] M. Strauss, L. Schotte, B. Thys, D. J. Filman, J. M. Hogle, "Five of five VHHs neutralizing poliovirus bind the receptor binding site", *Journal of Virology* Vol. 90, No. 7, pp.3496-3505, January 2016.  
DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.03017-15>
- [10] K. Wang, B. Zheng, L. Zhang, L. Cui, X. Su, Q. Zhang, Z. Guo, Y. Guo, W. Zhang, L. Zhu, F. Zhu, Z. Rao, X. Wang, "Serotype specific epitopes", *Nature Communications* Vol. 11, pp. 4419, September 2020.  
DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18250-w>
- [11] Q. Zheng, R. Zhu, L. Xu, M. He, X. Yan, D. Liu, Z. Yin, Y. Gu, J. Zhang, T. S. Baker, Z. H. Zhou, B. S. Graham, T. Cheng, S. Li, N. Xia, "Atomic structures of enterovirus D68 in complex with two monoclonal antibodies define distinct mechanisms of viral neutralization", *Nature Microbiology* Vol. 4, No. 1, pp. 124-133, January 2019.  
DOI: <https://doi.org/10.1038/s41564-018-0275-7>
- [12] J. Marsian, H. Fox, M. W. Bahar, A. Kotecha, E. E. Fry, D. I. Stuart, A. J. Macadam, D. J. Rowlands, G. P. Lomonosoff, "Plant-made polio type 3 stabilized VLPs- a candidate synthetic polio vaccine", *Nature Communications* Vol. 8, No. 1, pp. 245, August 2017.  
DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00090-w>
- [13] X. Ye, C. Fan, Z. Ku, T. Zuo, L. Kong, C. Zhang, J. Shi, Q. Liu, T. Chen, Y. Zhang, W. Jiang, L. Zhang, Z. Huang, Y. Cong, "Structural basis for recognition of human enterovirus 71 by a bivalent broadly neutralizing monoclonal antibody", *PLoS Pathogen* Vol. 12, No. 3, pp.e1005454, March 2016.  
DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005454>
- [14] L. J. Organtini, H. Lee, S. Iketani, K. Huang, R. E. Ashley, A. M. Markov, J. F. Conway, C. R. Parrish, S. Hafenstein, "Near-atomic resolution structure of a highly neutralizing Fab bound to canine parvovirus", *Journal of Virology* Vol. 90, No. 21, pp.9733-9742, October 2016.  
DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.01112-16>
- [15] M. G. Rossmann, Y. He, R. J. Kuhn, "Picornavirus-receptor interactions", *Trends Microbiology*, Vol.10, No.7, pp. 324-331, July 2002.  
DOI: [https://doi.org/10.1016/S0966-842X\(02\)02383-1](https://doi.org/10.1016/S0966-842X(02)02383-1)
- [16] A. Real-Hohn, D. Blaas, "Rhinovirus inhibitors: including a new target, the viral RNA", *Viruses*, Vol.13, No.9, pp.1784, September 2021.  
DOI: <https://doi.org/10.3390/v13091784>
- [17] H. Tianlong, L. Yuexiang, F. Shiyong, L. Wei, W. Shixu, L. Song, C. Ruiyuan, Z. Wu, "Design, synthesis and pharmacological evaluation of a novel mTOR-targeted anti-EV71 agent", *European Journal of Medical Chemistry*, Vol.175, pp. 172-186, August 2019.  
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.04.048>
- [18] L. Bauer, S. Ferla, S. A. Head, S. Bhat, K. K. Pasunooti, W. Q. Shi, L. Albuлесcu, J. O. Liu, A. Brancale, F. J. M. van Kuppeveld, J. R. P. M. Strating, "Structure-activity relationship study of itraconazole, a broad-range inhibitor of picornavirus replication that targets oxysterol-binding protein (OSBP)", *Antiviral Research* Vol.156, pp.55-65, August 2018.  
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2018.05.010>
- [19] M. R. Herod, O. O. Adeyemi, J. Ward, K. Bentley, M. Harries, N. J. Stonehouse, S. J. Polyak, "The broad-spectrum antiviral drug arbidol inhibits foot-and-mouth disease virus genome replication", *Journal of General Virology* Vol.100, No.9, pp.1293-1302, September 2019.  
DOI: <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001283>
- [20] C. Müller, F. W. Schulte, K. Lange-Grünweller, W. Obermann, R. Madhugiri, S. Pleschka, J. Zeibuhr, R. K. Hartmann, A. Grünweller, "Broad-spectrum antiviral activity of the eIF4A inhibitor silvestrol against corona- and picornaviruses", *Antiviral Research* Vol. 150, pp. 123-129, February 2018.  
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2017.12.010>
- [21] H. Y. Hou, W. W. Lu, K. Y. Wu, C. W. Lin, S. H. Kung, "Idarubicin is a broad-spectrum enterovirus replication inhibitor that selectively targets the virus internal ribosomal entry site", *Journal of General Virology* Vol.97, No.5, pp.1122-1133, May 2016.  
DOI: <https://doi.org/10.1099/jgv.0.000431>
- [22] H. Kang, C. Kim, D. E. Kim, J. H. Song, M. Choi, M. Kang, K. Lee, H. S. Kim, J. S. Shin, J. Kim, S. B. Han, M. Y. Lee, S. U. Lee, C. K. Lee, M. Kim, H. J. Ko, F. J. van Kuppeveld, S. Cho, "Synergistic antiviral activity of gemcitabine and ribavirin against enteroviruses", *Antiviral Research* Vol.124, pp.1-10, December, 2015.  
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2015.10.011>
- [23] J. Baggen, Y. Liu, H. Lyoo, A. L. W. van Vliet, M. Wahedi, J. W. de Bruin, R. W. Roberts, P. Overduin, A. Meijer, M. G. Rossmann, H. J. Thibaut, F. J. M. Kuppeveld, "Bypassing pan-enterovirus host factor PLA2G16", *Nature Communications* Vol. 10, No. 1, pp. 3171, July 2019.

- DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11256-z>
- [24] C. Zhang, C. Xu, W. Dai, Y. Wang, Z. Liu, X. Zhang, X. Wang, H. Wang, S. Gong, Y. Cong, Z. Huang, "Functional and structural characterization of a two-Mab cocktail for delayed treatment of enterovirus D68 infections", *Nature Communications* Vol. 12, No. 1, pp. 2904, May 2021.  
DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23199-5>
- [25] M. He, L. Xu, Q. Zheng, R. Zhu, Z. Yin, Z. Zha, Y. Lin, L. Yang, Y. Huang, X. Ye, S. Li, W. Hou, Y. Wu, I. Han, D. Liu, Z. Li, Z. Chen, H. Yu, Y. Que, Y. Wang, X. Yan, J. Zhang, Y. Gu, Z. H. Zhou, T. Cheng, S. Li, N. Xia, "Identification of antibodies with non-overlapping neutralization sites that target coxsackievirus A16", *Cell Host Microbe* Vol. 27, No. 2, pp. 249-261, February 2020.  
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.01.003>
- [26] M. Strauss, L. Schotte, K. S. Karunatilaka, D. J. Filman, J. M. Hogle, "Cryo-electron microscopy structures of expanded poliovirus with VHHs sample the conformational repertoire of the expanded state", *Journal of Virology* Vol. 91, No. 3, pp.e01443, January 2021.  
DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.01443-16>
- [27] X. Zhang, M. Paget, C. Wang, Z. Zhu, H. Zheng, "Innate immune evasion by picornaviruses", *European Journal of Immunology* Vol. 50, No. 9, pp.1268-1282, September 2020.  
DOI: <https://doi.org/10.1002/eji.202048785>
- [28] D. J. Evans, J. W. Almond, "Cell receptors for picornaviruses as determinants of cell tropism and pathogenesis", *Trends In Microbiology* Vol. 6, No. 5, pp.198-202, May 1998.  
DOI: [https://doi.org/10.1016/s0966-842x\(98\)01263-3](https://doi.org/10.1016/s0966-842x(98)01263-3)
- [29] A. Kotecha, Q. Wang, X. Dong, S. L. Ilca, M. Ondiviela, R. Zihe, J. Seago, B. Charleston, E. E. Fry, N. G. A. Abrescia, T. A. Springer, J. T. Huiskonen, D. I. Stuart, "Rules of engagement between  $\alpha v\beta 6$  integrin and foot-and mouth disease virus", *Nature Communications* Vol. 8, pp. 15408, May 2017.  
DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms15408>
- [30] E. A. Hewat, N. Verdaguer, I. Fita, W. Blakemore, S. Brookes, A. King, J. Newman, E. Domingo, M. G. Mateu, D. I. Stuart, "Structure of the complex of an Fab fragment of a neutralizing antibody with foot-and-mouth disease virus: positioning of a highly mobile antigenic loop", *EMBO Journal* Vol. 16, No. 7, pp. 1492-1500, April 1997.  
DOI: <https://doi.org/10.1093/emboj/16.7.1492>
- [31] P. Merilahti, S. Koskinen, O. Heikkilä, E. Karelehto, P. Susi, "Endocytosis of integrin-binding human picornaviruses", *Advances in virology* Vol. 2012, pp.547530, November 2012.  
DOI: <https://doi.org/10.1155/2012/547530>
- [32] Y. Sun, K. Watters, M. G. Hill, Q. Fang, Y. Liu, R. J. Kuhn, T. Klose, M. G. Rossmann, A. C. Palmenberg, "Cryo-EM structure of rhinovirus C15a bound to its cadherin-related protein 3 receptor", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* Vol. 117, No. 12, pp. 6784-6791, March 2020.  
DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1921640117>
- [33] J. Hongbing, L. Christian, T. Stephen, W. David, "Entry by multiple picornaviruses is dependent on a pathway that includes TNK2, WASL, and NCK1", *Elife* Vol. 8, pp.e50276, November 2019.  
DOI: <https://doi.org/10.7554/elife.50276>
- [34] M. Laajala, V. Marjomäki, "A common receptor found for echoviruses", *Trends in Microbiology* Vol. 27, No.6, pp.475-477, June 2019.  
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tim.2019.03.010>
- [35] X. Zhao, G. Zhang, S. Liu, X. Chen, R. Peng, L. Dai, X. Qu, S. Li, H. Song, Z. Gao, P. Yuan, Z. Liu, C. Li, Z. Shang, Y. Li, M. Zhang, J. Qi, H. Wang, N. Du, Y. Wu, Y. Bi, S. Gao, Y. Shi, J. Yan, Y. Zhang, Z. Xie, W. Wei, G. F. Gao, "Human neonatal Fc receptor is the cellular uncoating receptor for enterovirus B", *Cell* Vol. 177, No. 6, pp.1553-1565, May 2019.  
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.04.035>
- [36] M. Strauss, D. J. Filman, D. M. Belnap, N. Cheng, R. T. Noel, J. M. Hogle, "Nectin-like interactions between poliovirus and its receptor trigger conformational changes associated with cell entry", *Journal of Virology* Vol. 89, No. 8, pp.4143-4157, April 2015.  
DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.03101-14>
- [37] Y. He, V. D. Bowman, S. Mueller, C. M. Bactor, J. Bella, X. Peng, T.S. Baker, E. Wimmer, R. J. Kuhn, M. G. Rossmann, "Interaction of the poliovirus receptor with poliovirus", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* Vol. 97, No.1, pp.79-84, January 2000.  
DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.97.1.79>
- [38] M. Ioannou, G. Stanway, "Tropism of coxsackie virus A9 depends on the +1 position of the RGD (arginine-glycine-aspartic acid) motif found at the c'terminus of its VP1 capsid protein", *Virus Research* Vol. 294, pp.198292, March 2021.  
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198292>
- [39] S. Shakeel, J. J. Seitsoon, T. Kajander, P. Laurinmäki, Hyypiä T., P. Susi, S. J. Butcher, "Structural and functional analysis of coxsackievirus A9 integrin  $\alpha v\beta 6$  binding and uncoating", *Journal of Virology*, Vol.87, no. 7, pp.3943-3951, April 2013.  
DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.02989-12>
- [40] Y. Cui, R. peng, H. Song, Z. Tong, X. Qu, S. Liu, X. Zhao, Y. Chai, P. Wang, G. F. Gao, J. Qi, "Molecular basis of coxsackievirus A10 entry using the two-in-one attachment and uncoating receptor KRM1", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* Vol. 117, No. 31, pp. 18711-18718, August 2020.  
DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.2005341117>

- [41] C. Xiao, C. M. Bator-Kelly, E. Rieder, P.R. Chipman, A. Craig, R. J. Kuhn, E. Wimmer, M. G. Rossmann, "The crystal structure of coxsackievirus A21 and its interaction with ICAM-1", *Structure* Vol. 13, No. 7, pp. 1019-1033, July 2005.  
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.str.2005.04.011>
- [42] Q. Wang, Q. Yang, C. Liu, G. Wang, H. Song, G. Shang, R. Peng, X. Qu, S. Liu, Y. Cui, P. Wang, W. Xu, X. Zhao, J. Qi, M. Yang, G. F. Gao, "Molecular basis of differential receptor usage for naturally occurring CD55-binding and -nonbinding coxsackievirus B3 strains", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* Vol. 119, No. 4, pp. e2118590119, January, 2022.  
DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.2118590119>
- [43] D. Zhou, Y. Zhao, A. Kotecha, E. E. Fry, J. T. Kelly, X. Wang, Z. Rao, D. J. Rowlands, J. Ren, D. I. Stuart, "Unexpected mode of engagement between enterovirus 71 and its receptor SCARB2", *Nature Microbiology* Vol.4, No.3, pp.414-419, March 2019.  
DOI: <https://doi.org/10.1038/s41564-018-0319-z>
- [44] X. Wang, H. Liu, Y. Li, R. Su, Y. Liu, K. Qiao, "Relationship between polymorphism of receptor SCARB2 gene and clinical severity of enterovirus-71 associated hand-foot-mouth disease", *Journal of Virology* Vol.18, No.1, pp.132, June, 2021.  
DOI: <https://doi.org/10.1186/s12985-021-01605-0>
- [45] S. Hafenstein, V. D. Bowman, P. R. Chipman, C. M. B. Kelly, F. Lin, M. E. Medof, M. G. Rossmann, "Interaction of decay-accelerating factor with coxsackievirus B3", *Journal of Virology* Vol. 81, No. 23, pp. 12927-12935, December 2007.  
DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.00931-07>
- [46] E. Silberstein, G. Dveksler, G. G. Kaplan, "Neutralization of hepatitis A virus (HAV) by an immunoadhesion containing the cystein-rich region of HAV cellular receptor-1", *Journal of Virology*, Vol.75, No.2, pp.717-725, January 2001.  
DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.75.2.717-725.2001>
- [47] Y. He, P. R. Chipman, J. Howitt, C. M. Bator, M. A. Whitt, T. S. Baker, R. J. Kuhn, C. M. Anderson, P. Freimuth, M. G. Rossmann, "Interaction of coxsackievirus B3 with the full length coxsackievirus-adenovirus receptor", *Nature Structural & Biology* Vol. 8, No. 10, pp.874-878, October 2001.  
DOI: <https://doi.org/10.1038/nsb1001-874>
- [48] K. J. D. A. Excoffon, "The coxsackievirus and adenovirus receptor: virological and biological beauty", *FEBS Letters* Vol. 594, pp.1828-1837, April 2020.  
DOI: <https://doi.org/10.1002/1873-3468.13794>
- [49] C. Patzke, K. E. A. Max, J. Behlke, J. Schreiber, H. Schmidt, A. A. Dormer, S. Kröger, M. Henning, A. Otto, U. Heinemann, F. G. Rathjen, "The coxsackievirus-adenovirus receptor reveals complex homophilic and heterophilic interactions on neural cells", *Journal of neuroscience* Vol. 30, No.8, pp.2897-2910, February 2010.  
DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5725-09.2010>
- [50] J. Emsley, S. L. King, J. M. Bergelson, R. C. Liddington, "Crystal structure of the I domain form integrin  $\alpha 2\beta 1$ ", *Journal of Biological Chemistry* Vol. 272, no. 45, pp.28512-28517, November 1997.  
DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.272.45.28512>
- [51] P. Upla, V. Marjomäki, P. Kankaanpää, J. Ivaska, T. Hyypiä, F. G. van Der Goot, J. Heino, "Clustering induces a lateral redistribution of  $\alpha 2\beta 1$  integrin from membrane rafts to caveolae and subsequent protein kinase C-dependent internalization", *Molecular Biology of the Cell* Vol.15, no. 2, pp.625-636, February 2004.  
DOI: <https://doi.org/10.1091/mbc.e03-08-0588>
- [52] D. Bhelle, I. G. Goodfellow, P. Roversi, D. Pettigrew, Y. Chaudhry, D. J. Evans, S. M. Lea, "The structure of echovirus type 12 bound to a two-domain fragment of its cellular attachment protein decay-accelerating factor (CD55)", *Journal of Biological Chemistry* Vol. 279, No. 9, 8325-8332, February 2004.  
DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M311334200>
- [53] Y. He, F. Lin, P. R. Chipman, C. M. Bator, T. S. Baker, M. Shoham, R. J. Kuhn, M. F. Modelf, M. G. Rossmann, "Structure of decay-accelerating factor bound to echovirus 7: a virus-receptor complex", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* Vol. 99, No. 16, pp.10325-10329, August 2002.  
DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.152161599>
- [54] L. Cao, R. Zhang, T. Liu, Z. Sun, M. Hu, Y. Sun, L. Cheng, Y. Guo, S. Fu, J. Hu, X. Li, C. Yu, H. Wang, H. Chen, X. Li, E. E. Fry, D. I. Stuart, P. Qian, Z. Lou, Z. Rao, "Seneca valley virus attachment and uncoating mediated by its receptor anthrax toxin receptor 1", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* Vol. 115, No. 51, pp.13087-13092, December 2018.  
DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1814309115>
- [55] K. Wang, L. Zhu, Y. Sun, M. Li, X. Zhao, L. Cui, L. Zhang, G. F. Gao, W. Zhai, F. Zhu, Z. Rao, X. Wang, "Structures of Echovirus 30 in complex with its receptor information a rational prediction for enterovirus receptor usage", *Nature Communications* Vol. 11, No. 1, pp.4421, September 2020.  
DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18251-9>
- [56] T. M. Kamauchow, S. Dawe, D. M. Lublin, K. Dimock, "Short consensus repeat domain 1 of decay-accelerating factor is required for enterovirus 70 binding", *Journal of Virology* Vol. 72, No. 11, pp. 9380-9383, November 1998.  
DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.72.11.9380-9383.1998>
- [57] H. Lee, J. O. Cifuentes, R. E. Ashley, J. F. Conway, A. M. Makhov, Y. Tano, H. Shimizu, Y. Nishimura, S. Hafenstein, "A strain-specific epitope of enterovirus 71 identified by cryo-electron microscopy of the complex with fab from neutralizing antibody", *Journal of Virology* Vol. 87, No. 21, pp. 11363-11370,

- November 2013.  
DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.01926-13>
- [58] Y. Nishimura, H. Lee, S. Hafenstein, C. Kataoka, T. Wakita, J. M. Bergleson, H. Shimizu, "Enterovirus 71 binding to PSGL-1 on leukocytes: Vp1-145 acts as a molecular switch to control receptor interaction", *PLoS Pathogens* Vol. 9, No. 7, pp. e1003511, July 2013. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003511>
- [59] X. Wang, L. Zhu, M. Dang, Z. Hu, Q. Gao, S. Yuan, Y. Sun, B. Zhang, J. Ren, A. Kotecha, T. S. Walter, J. Wang, E. E. Fry, D. I. Stuart, Z. Rao, "Potent neutralization of hepatitis A virus reveals a receptor mimic mechanism and the receptor recognition site", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* Vol. 114, No. 4, pp. 770-775, January 2017. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1616502114>
- [60] P. R. Kolatkar, J. Bella, N. H. Olson, C. M. Bator, T. S. Baker, M. G. Rossmann, "Structural studies of two rhinovirus serotypes complexed with fragments of their cellular receptor", *EMBO Journal* Vol. 18, No. 22, pp.6249-6259. November 1999. DOI: <https://doi.org/10.1093/emboj/18.22.6249>
- [61] D. Hrebik, T. Füzik, M. Gondrová, L. Šmerdová, A. Adamopoulos, O. Šedo, Z. Zdráhal, P. Plevka, "ICAM-1 induced rearrangements of capsid and genome prime rhinovirus 14 for activation and uncoating", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* Vol. 118, No. 19, pp.e2024251118, May 2021. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.2024251118>
- [62] M. Smola, V. Horova, E. Boura, M. Klima, "Structural basis for hijacking of the host ACBD<sub>3</sub> protein by bovine and porcine enteroviruses and kobuviruses", *Archives of Virology* Vol. 165, No. 2, pp. 355-366, February 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00705-019-04490-9>
- [63] D. Hrebik, T. Füzik, M. Gondrová, L. Šmerdová, A. Adamopoulos, O. Šedo, Z. Zdráhal, P. Plevka, "ICAM-1 induced rearrangement of capsid and genome prime rhinovirus 14 for activation and uncoating", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* Vol. 118, No.19, pp.e202451118, May 2021. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.2024251118>
- [64] J. Querol-Audj, T. Konecni, J. Pous, O. Carugo, I. Fita, N. Verdaguier, D. Blaas, "Minor group human rhinovirus-receptor interactions: geometry of multimodular attachment and basis of recognition", *FEBS Letters* Vol. 583, No. 1, pp.235-240, January 2009. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2008.12.014>
- [65] A.C. Plamenberg, "Rhinovirus C asthma, and cell surface expression of virus receptor CDHR3", *Journal of Virology* Vol.91, No.7, pp.e00072-17, March 2017. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.00072-17>
- [66] K. Watters, A. C. Plamenberg, "CDHR3 extracellular domains EC1-3 mediate rhinovirus C interaction with cells and as recombinant derivatives, are inhibitory to virus infection", *PLoS Pathogens* Vol.14, No.12, pp.e1007477, December 2018. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007477>
- [67] Y. A. Bochkov, K. Watters, S. Ashraf, T. F. Griggs, M. K. Devries, D. J. Jackson, A. C. Palmenberg, J. E. Gern, "Cadherin-related family member 3, a childhood asthma susceptibility gene product, mediates rhinovirus C binding and replication", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* Vol.112, No.17, pp.5485-5490, April 2015. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1421178112>
- [68] E. E. Fry, T. J. Tuthill, K. Harlos, T. S. Walter, D. J. Rowlands, D. I. Stuart, "Crystal structure of equine rhinitis A virus in complex with its sialic acid receptor", *Journal of General Virology* Vol. 9, No. 8, pp. 1971-1977, August 2010. DOI: <https://doi.org/10.1099/vir.0.020420-0>
- [69] G. Zocher, N. Mistry, M. Frank, I. Hahnlein-Schick, J. O. Ekström, N. Amberg, "A sialic acid binding site in a human picornavirus", *PLoS Pathogens* Vol. 10, No. 10, pp.e1004401, October 2014. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004401>
- [70] Y. Liu, J. Sheng, J. Baggen, G. Meng, C. Xiao, H. J. Thibaut, F. J. Kuppeveld, M. G. Rossmann, "Sialic acid-dependent cell entry of human enterovirus D68", *Nature Communication* Vol. 6, pp.8865, November 2015. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms9865>
- [71] A. T. Hadfield, M. A. Oliveira, K. H. Kim, I. Minor, M. J. Kremer, B. A. Heinz, D. Shepard, D. C. Pevear, R. R. Rueckert, M. G. Rossmann, "Structural studies on human rhinovirus 14 drug-resistant compensation mutants", *Journal of Molecular Biology* Vol. 253, No. 1, pp.61-73, October 1995. DOI: <https://doi.org/10.1006/jmbi.1995.0536>
- [72] C. H. Y. Fong, L. Lu, L. L. Chen, M. L. Yeung, A. J. Zahng, H. Zhao, K. Y. Yuen, K. K. W. To, "Interferon-gamma inhibits influenza A virus cellular attachment by reducing sialic acid cluster size", *iScience* Vol.25, No. 4, pp.104037, April 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.104037>
- [73] L. Xu, Q. Zheng, R. Zhu, Z. Yin, H. Yu, Y. Lin, Y. Wu, M. He, Y. Huang, Y. Jiang, H. Sun, Z. Zha, H. Yang, Q. Huang, D. Zhang, Z. Chen, X. Ye, J. Han, L. Yang, C. Liu, Y. Que, M. Fang, Y. Gu, J. Zhang, W. Luo, Z. H. Zhou, S. Li, T. Cheng, N. Xia, "Cro-EM structures reveal the molecular basis of receptor-initiated coxsackievirus uncoating", *Cell Host & Microbe* Vol. 29, No. 3, pp.448-462, March 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2021.01.001>
- [74] Z. Ling, S. Yao, F. Jinyan, Z. Bin, C. Lei, G. Qiang, Z. Yanjun, L. Hongrong, R. Zihe, W. Xiangxi, "Structures of coxsackievirus A10 unveil the molecular mechanisms of receptor binding and viral uncoating", *Nature communications* Vol. 9, No. 1, pp.4985,

- November, 2018.  
DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07531-0>
- [75] F. Lennartz, C. Smith, A. G. Craig, M. K. Higgins, "Structural insights into diverse modes of ICAM-1 binding by *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* Vol. 116, No. 40, pp.20124-20134, October 2019.  
DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1911900116>
- [76] S. Kang, C. U. Kim, X. Gu, R. M. Owens, S. J. van Rijn, V. Boonyaleepun, Y. Mao, T. A. Springer, M. M. Jin, "Complex structure of engineered modular domains defining molecular interaction between ICAM-1 and integrin LFA-1", *PLoS One* Vol.7, No.8, pp.e44124, August 2012.  
DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044124>
- [77] P. Zhang, S. Mueller, M. C. Morais, C. M. Bator, V. D. Bowman, S. Hafenstein, E. Wimmer, M. G. Rossmann, "Crystal structure of CD155 and electron microscopic studies of its complexes with polioviruses", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* Vol. 105, No. 47, pp. 18284-18289, November 2008.  
DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0807848105>
- [78] S. Mueller, X. Cao, R. Welker, E. Wimmer, "Interaction of the poliovirus receptor CD155 with the dynein light chain Tctex-1 and its implication for poliovirus pathogenesis", *Journal of Biological Chemistry*, Vol. 277, No.10, pp.7987-7904, March 2002.  
DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M111937200>
- [79] P. Plevka, S. Hafenstein, K. G. Harris, J. O. Cifuentes, Y. Zhang, V. D. Bowman, P. R. Chipman, C. M. Bator, F. Lin, M. E. Medof, M. G. Rossmann, "Interaction of decay-accelerating factor with echovirus 7", *Journal of Virology* Vol. 84, No. 24, pp. 12665-12674, December 2010.  
DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.00837-10>
- [80] S. Jiang, A. Jacobs, T. M. Laue, M. Caffrey, "Solution structure of coxsackievirus and adenovirus receptor domain 1", *Biochemistry* Vol.43, No.7, pp.1847-1853, February 2004.  
DOI: <https://doi.org/10.1021/bi035490x>
- [81] I. G. Goodfellow, D. J. Evans, A. M. Blom, D. Kerrigan, J. S. Miners, B. P. Morgan, O. B. Spiller, "Inhibition of coxsackie B virus infection by soluble forms of its receptor: binding affinities, alternated particle formation, and competition with cellular receptors", *Journal of Virology*, Vol.79, No.18, pp.12016-12024, September 2005.  
DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.79.18.12016-12024.2005>
- [82] G. R. Nemerow, "Cell receptor involved in adenovirus entry", *Virology*, Vol.274, No.1, pp.1-4, August 2000.  
DOI: <https://doi.org/10.1006/viro.2000.0468>
- [83] T. A. Martino, M. Petric, H. Weingartl, J. M. Bergelson, M. A. Opavsky, C. D. Richardson, J. F. Modlin, R. W. Finberg, K. C. Kain, N. Willis, C. J. Gauntt, P. P. Liu, "The coxsackie-adenovirus receptor (CAR) is used by reference strains and clinical isolates representing all six serotypes of coxsackievirus group B and by swine vesicular disease virus", *Virology*, Vol.274, No.1, pp.99-108, May 2000.  
DOI: <https://doi.org/10.1006/viro.2000.0324>
- [84] E. E. Fry, J. W. I. Newman, S. Curry, S. Najjam, T. Jackson, W. Blakemore, S. M. Lea, L. Miller, A. Burman, A. M. Q. King, D. I. Stuart, "Structure of Foot-and mouth disease virus serotype A10<sub>61</sub> alone and complexed with oligosaccharide receptor: receptor conservation in the face of antigenic variation", *Journal of General Virology* Vol. 86, No. 7, pp.1909-1920, July 2021.  
DOI: <https://doi.org/10.1099/vir.0.80730-0>
- [85] E. E. Fry, S. M. Lea, T. Jackson, J. W. Newman, F. M. Ellard, W. E. Blakemore, R. Abu-Ghazaleh, A. Samuel, A. M. Q. King, D. I. Stuart, "The structure and function of a foot- and-mouth disease virus-oligosaccharide receptor complex", *EMBO Journal* Vol. 18, No. 3, pp.543-554, February 1999.  
DOI: <https://doi.org/10.1093/emboj/18.3.543>
- [86] J. Baggen, D. L. Hurdiss, G. Zocher, N. Mistry, R. W. Roberts, J. J. Slager, H. Guo, A. L. W. van Vliet, M. Wahedi, K. Benschop, E. Duizer, C. A. M. de Haan, E. de Vries, J. M. Casasnovas, R. J. de Groot, N. Arnberg, T. Stehle, N. A. Ranson, H. J. Thibaut, F. J. M. van Kuppeveld, "Role of enhanced receptor engagement in the evolution of a pandemic acute hemorrhagic conjunctivitis virus", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* Vol. 115, No. 2, pp.397-402, January 2018.  
DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1713284115>
- [87] P. Lukacik, P. Roversi, J. White, D. Esser, G. P. Smith, J. Ballington, P. A. Williams, P. W. Rudd, M. R. Wormald, D. J. Harvey, M. D. M. Crispin, C. M. Radcliffe, R. A. Dwek, D. J. Evans, B. P. Morgan, R. A. G. Smith, S. M. Lea, "Complement regulation at the molecular level: the structure of decay-accelerating factor", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* Vol. 101, No.5, pp.1279-1284, February 2004.  
DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0307200101>
- [88] C. B. Coyne, J. M. Bergelson, "Virus-induced Abl and Fyn kinase signals permit coxsackievirus entry through epithelial tight junctions", *Cell* Vol. 124, No. 1, pp. 119-131, January 2006.  
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.10.035>
- [89] N. J. McLeish, C. H. Williams, D. Kaloudas, M. M. Roivainen, G. Stanway, "Symmetry-related clustering of positive charges is a common mechanism for heparin sulfate binding in enteroviruses", *Journal of Virology* Vol. 86, No. 20, pp. 11163-11170, August 2012.  
DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.00640-12>
- [90] J. Seitsone, P. Susi, O. Heikkilä, R. S. Sinkovits, P. Laurinmäki, T. Hyypiä, S. J. Butcher, "Interaction of  $\alpha$

- $v\beta 3$  and  $\alpha v\beta 6$  intergrins with human parechovirus 1", *Journal of virology* Vol. 84, No. 17, pp.8509-8519, September 2010.  
DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.02176-09>
- [91] S. Gunaseelan, K. Z. Wong, N. Min, J. Sun, N. K. B. M. Ismail, Y. J. Tan, R. C. H. Lee, J. J. H. Chu, "Purine suppresses viral IRES activity and is a potential candidate for treating enterovirus A71 infection", *Science Translational Medicine* Vol.11, No. 516, pp.eaar5759. October 2019.  
DOI: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aar5759>
- [92] N. Min, P. T. Leong, R. C. H. Lee, J. S. E. Khuan, J. J. H. Chu, "A flavonoid compound library screen revealed potent antiviral activity of plant-derived flavonoids on human enterovirus A71 replication", *Antiviral Research* Vol.150, pp. 60-68, February 2018.  
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2017.12.003>
- [93] J. W. Flatt, A. Domanska, A. L. Seppälä, S. J. Butcher, "Identification of a conserved virion-stabilizing network inside the interprotomer pocket of enteroviruses", *Communications Biology* Vol. 4, No. 1, pp.250, February 2021.  
DOI: <https://doi.org/10.1038/s42003-021-01779-x>
- [94] Y. Zhang, A. A. Simpson, R. M. Ledford, C. M. Bator, S. Chakravarty, G. A. Skochko, T. M. Demenczuk, A. Watanyar, D. C. Pevear, M. G. Rossmann, "Structural and virological studies of the stages of virus replication that are affected by antirhinovirus compounds", *Journal of Virology* Vol. 78, No. 20, pp.11061-11069, October 2004.  
DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.78.20.11061-11069.2004>
- [95] J. Barder, I. Minor, M. A. Oliveira, T. J. Smith, M. G. Rossmann, "Structural analysis of antiviral agents that interact with the capsid of human rhinoviruses", *Proteins* Vol. 6, No. 1, pp. 1-19, 1989.  
DOI: <https://doi.org/10.1002/prot.340060102>
- [96] S. C. Feil, S. Hamilton, G. Y. Krippner, B. Lin, A. Luttkick, D. B. McConnell, R. Nearn, M. W. Parker, J. Ryan, P. C. Stanislawski, S. P. Tucker, K. G. Watson, C. J. Morton, "An orally available 3-ethoxybenzisoxazole capsid binder with clinical activity against human rhinovirus", *ACS Medical Chemistry Letters* Vol. 3, No. 4, pp.303-307, February 2012.  
DOI: <https://doi.org/10.1021/ml2002955>
- [97] P. Plevka, R. Perera, M. L. Yap, J. Cardosa, R. J. Kuhn, M. G. Rossmann, "Structure of human enterovirus 71 in complex with a capsid-binding inhibitor", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* Vol. 110, No.14, pp. 5463-5467, April 2013.  
DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1222379110>
- [98] P. N. M. Shah, D. J. Filman, K. S. Karunatilaka, E. L. Hesketh, E. Groppelli, M. Strauss, J. M. Hogle, "Cryo-EM structures reveal two distinct conformational states in a picornavirus cell entry intermediate", *PLoS Pathogens* Vol. 16, No. 9, pp.e1008920, September 2020.  
DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008920>
- [99] J. Badger, I. Minor, M. A. Oliveira, T. J. Smith, M. G. Rossmann, "Structural analysis of antiviral agents that interact with the capsid of human rhinoviruses", *Proteins* Vol. 6, pp.1-19, 1989.  
DOI: <https://doi.org/10.1002/prot.340060102>
- [100] Z. Plavec, I. Pöhner, A. Posa, S. J. Butcher, "Virus structure and structure-based antivirals", *Current opinion in virology* Vol. 51, pp.15-24, December 2021.  
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2021.09.005>
- [101] E. Jones, T. D. Pillay, F. Liu, L. Luo, J. C. Bazo-Alvarez, C. Yuan, S. Zhao, Q. Chen, Y. Li, Q. Liao, H. Yu, H. R. Van Doorn, S. Sabanathan, "Outcomes following severe hand foot and mouth disease: A systematic review and meta-analysis", *European Paediatric Neurology Society* Vol. 22, No. 5, pp.763-773. April 2018.  
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2018.04.007>
- [102] A. Sripattaraphan, K. Sanachai, W. Chavasiri, S. Boonyasupayakorn, P. Maitarad, T. Rungrotmongkol, "Computational screening of newly designed compounds against coxsackievirus A16 and enterovirus A71", *Molecules* Vol. 27, No. 6, pp.1908, March 2022.  
DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules27061908>
- [103] N. Jayawardena, L. N. Burga, R. A. Easingwood, Y. Takizawa, M. Wolf, "Structural basis for anthrax toxin receptor I recognition by seneca valley virus", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* Vol. 115, No. 46, pp. E10934-E10940, October 2018.  
DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1810664115>
- [104] K. Wang, L. Zhu, Y. Sun, M. Li, X. Zhao, L. Cui, L. Zhang, G. F. Gao, W. Zhai, F. Zhu, Z. Rao, X. Wang, "Structures of echovirus 30 in complex with its receptors inform a rational prediction for enterovirus receptor usage", *Nature Communications* Vol. 11, No. 1, pp. 4421, September 2020.  
DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18251-9>
- [105] D. M. Pettigrew, D. T. Williams, D. Kerrigan, D. J. Evans, S. M. Lea, D. Bhella, "Structural and functional insights into the interaction of echoviruses and decay-accelerating factor", *Journal of Biology Chemistry* Vol. 281, No. 5, pp.5169-5177, February 2006.  
DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M510362200>
- [106] C. Kim, H. Kang, D. E. Kim, J. H. Song, M. Choi, M. Kang, K. Lee, H. S. Kim, J. S. Shin, H. Jeong, S. Jung, S. B. Han, J. H. Kim, H. J. Ko, C. K. Lee, M. Kim, S. Cho, "Antiviral activity of micafungin against enterovirus 71", *Virology Journal* Vol.13, No. 13, pp.99, June 2016.  
DOI: <https://doi.org/10.1186/s12985-016-0557-8>
- [107] T. J. Smith, E. S. Chase, T. J. Schmidt, N. H. Olson, T. S. Baker, "Neutralizing antibody to human rhinovirus 14 penetrates the receptor-binding canyon", *Nature* Vol. 383, No. 6598, pp.350-354, September 1996.

- DOI: <https://doi.org/10.1038/383350a0>
- [108] D. A. Oren, A. Zhang, H. Nesvadba, B. Rosenwirth, E. Arnold, "Synthesis and activity of piperazine-containing antirhinoviral agents and crystal structure of SDZ880-061 bound to human rhinovirus 14", *Journal of Molecular Biology* Vol. 259, No. 1, pp.120-134, May 1996.  
DOI: <https://doi.org/10.1006/jmbi.1996.0307>
- [109] H. J. Thibaut, A. M. de Palma, J. Neyts, "Combating enterovirus replication: state-of-the-art on antiviral research", *Biochemical Pharmacology* Vol. 83, No. 2, pp. 185-192, January 2012.  
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2011.08.016>
- [110] M. S. Chapman, I. Minor, M. G. Rossmann, G. D. Diana, K. Andries, "Human rhinovirus 14 complexed with antiviral compound R61837", *Journal of Molecular Biology* Vol. 217, No. 3, pp.455-463, February 2021.  
DOI: [https://doi.org/10.1016/0022-2836\(91\)90749-v](https://doi.org/10.1016/0022-2836(91)90749-v)
- [111] C. N. Hiremath, R. A. Grant, D. J. Filman, J. M. Hogle, "Binding of the antiviral drug WIN51711 to the sabin strain of type 3 poliovirus: structural comparison with drug binding in rhinovirus 14", *Acta Crystallographica Section D Biological Crystallography*, Vol. 51, No. 4, pp. 473-489, July 1995.  
DOI: <https://doi.org/10.1107/S090744499401084X>
- [112] M. I. Anasir, F. Zarif, C. L. Poh, "Antivirals blocking entry of enteroviruses and therapeutic potential", *Journal of Biomedical Science* Vol. 28, pp.10, January 2021.  
DOI: <https://doi.org/10.1186/s12929-021-00708-8>
- [113] A. Egorova, S. Ekins, M. Schmidtke, V. Markarov, "Back to the future: advances in development of broad-spectrum capsid-binding inhibitors of enteroviruses", *European Journal of Medical Chemistry* Vol.178, pp.606-622, June 2019.  
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.06.008>
- [114] M. I. Anasir, F. Zarif, C. L. Poh, "Antivirals blocking entry of enteroviruses and therapeutic potentials", *Journal of Biomedical Science* Vol.28, No. 1, pp.10, January 2021.  
DOI: <https://doi.org/10.1186/s12929-021-00708-8>
- [115] J. Davila-Calderon, N. N. Patwardhan, L. Y. Chiu, A. Sugarman, Z. Cai, S. R. Penutmutchu, M. L. Li, G. Brewer, A. E. Hargrove, B. S. Tolbert, "IRES-targeting small molecule inhibits enterovirus 71 replication via allosteric stabilization of a ternary complex", *Nature Communications* Vol.11, No.1, pp.4775, September 2020.  
DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18594-3>
- [116] T. F. Jr, M. F. Rosas, F. Sobrino, E. Marinez-Salas, "Exploring IRES region accessibility by interference of foot-and-mouth disease virus infectivity", *PLOS One* Vol. 7, No. 7, pp. e41382, July 2012.  
DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041382>
- [117] D. C. Pevear, F. G. Hayden, T. M. Demenczuk, L. R. Barone, M. A. McKinlay, M. S. Collett, "Relationship of pleconaril susceptibility and clinical outcomes in treatment of common colds caused by rhinoviruses", *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* Vol. 49, No. 11, pp.4492-4499, November 2005.  
DOI: <https://doi.org/10.1128/AAC.49.11.4492-4499.2005>
- [118] A. T. Hadfield, G. D. Diana, M. G. Rossmann, "Analysis of three structurally related antiviral compounds in complex with human rhinovirus 16", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* Vol. 96, No. 26, pp. 14730-14735, December 1999.  
DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.96.26.14730>
- [119] R. Abdelnabi, J. A. Geraets, Y. Ma, C. Mirabelli, J. W. Flatt, A. Domanska, L. Delang, D. Jochmans, T. A. Kumar, V. Jayaprakash, B. N. Sinha, P. Leyssen, S. J. Butcher, J. Neyts, "A novel druggable interprotomer pocket in the capsid of rhino- and enteroviruses", *PLoS Biology*, Vol. 17, No. 6, pp.e3000281, June 2019.  
DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000281>
- [120] J. Tan, S. George, Y. Kusov, M. Perbandt, S. Anemüller, J. R. Mesters, H. Norder, B. Coutard, C. Lacroix, P. Leyssen, J. Neyts, R. Hilgenfeld, "3C protease of enterovirus 68: structure-based design of Michael acceptor inhibitors and their broad-spectrum antiviral effects against picornaviruses", *Journal of Virology* Vol. 87, No. 8, pp.4339-4351, April 2013.  
DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.01123-12>
- [121] L. De Colibus, X. Wang, J. A. B. Spyrou, J. Kelly, J. Ren, J. Grimes, G. Puerstinger, N. Stonehouse, T. S. Walter, Z. Hu, J. Wang, X. Li, W. P. Wei, D. J. Rowlands, E. E. Fry, Z. Rao, D. I. Stuart, "More-powerful virus inhibitors from structure-based analysis of HEV71 capsid-binding molecules", *Nature Structural & Molecular Biology* Vol. 21, No. 3, pp. 282-288, March 2014.  
DOI: <https://doi.org/10.1038/nsmb.2769>
- [122] L. Cao, P. Liu, P. Yan, Q. Gao, H. Li, Y. Sun, L. Zhu, J. Lin, D. Su, Z. Rao, "Structural basis for neutralization of hepatitis A virus informs a rational design of highly potent inhibitors", *PLoS Biology*, Vol.17, No.4, pp.e3000229, April 2019.  
DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000229>
- [123] Y. Nishimura, N. P. McLaughlin, J. Pan, S. Goldstein, S. Hafenstein, H. Shimizu, J. D. Winkler, J. M. Bergelson, "The suramin derivative NF449 interacts with the 5-fold vertex of the enterovirus A71 capsid to prevent virus attachment to PSGL-1 and heparan sulfate", *PLoS Pathogens* Vol. 11, No. 10, pp. e1005184, October 2015.  
DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005184>
- [124] P. Ren, Y. Zheng, W. Wang, L. Hong, F. Delphyroux, F. Arenzana-Seisdedos, R. Altmeyer, "Suramin interacts with the positively charged region surrounding the 5-fold axis of the EV-A71 capsid and inhibits multiple enterovirus A", *Scientific Reports* Vol. 20, No. 7, pp.42902, February 2017.  
DOI: <https://doi.org/10.1038/srep42902>

- [125] H. R. Pourianfar, C. L. Poh, J. Fecondo, L. Grollo, "In vitro evaluation of the antiviral activity of heparan sulfate mimetic compounds against enterovirus 71", *Virus Research* Vol. 169, No. 1, pp.22-29, October 2012.  
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2012.06.025>
- [126] D. F. Earley, B. Bailly, A. Maggioni, A. R. Kundur, R. J. Thomson, C. W. Chang, M. von Itzstein, "Efficient blocking of enterovirus 71 infection by heparan sulfate analogues acting as decoy receptors", *ACS infectious diseases* Vol. 5, No. 10, pp.1708-1717, October 2019.  
DOI: <https://doi.org/10.1021/acscinfecdis.9b00070>
- [127] C. F. Hsieh, J. R. Jheng, G. H. Lin, Y. L. Chen, J. Y. Ho, C. J. Liu, K. Y. Hsu, Y. S. Chen, Y. F. Chan, H. M. Yu, P. W. Hsieh, J. H. Chern, J. T. Homg, "Rosmarinic acid exhibits broad anti-enterovirus A71 activity by inhibiting the interaction between the five-fold axis of capsid VP1 and cognate sulfated receptors", *Emerging Microbes and Infections* Vol. 9, No. 1, pp.1194-1205, June 2020.  
DOI: <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1767512>
- [128] G. H. Ma, Y. Ye, D. Zhang, X. Xu, P. Si, J. L. Peng, Y. L. Xiao, R. Y. Cao, Y. L. Yin, J. Chen, L. X. Zhao, Y. Zhou, W. Zhong, H. Liu, X. M. Luo, L. L. Chen, X. Shen, "Identification and biochemical characterization of DC07090 as a novel potent small molecule inhibitor against human enterovirus 71 3C by structure-based virtual screening", *European Journal of Medicinal Chemistry* Vol. 124, pp.981-991, November 2016.  
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eimech.2016.10.019>
- [129] M. Arita, T. Wakita, H. Shimizu, "Characterization of pharmacologically active compounds that inhibit poliovirus and enterovirus 71 infectivity", *Journal of General Virology* Vol. 89, No. 10, pp. 2518-2530, October 2008.  
DOI: <https://doi.org/10.1099/vir.0.2008/002915-0>
- [130] C. Joo-Hyung, J. Kwiwan, K. Su-Mi, K. Mi-Kyeong, Y. Su-Hwa, L. Young S, K. Byoungghan, K. Jin-Mo, P. Jong-Hyeon, "Synergistic effect of ribavirin and vaccine for protection during early infection stage of foot-and-mouth disease", *Journal of Veterinary Science* Vol. 19, No. 6, pp. 788-797, November 2018.  
DOI: <https://doi.org/10.4142/jvs.2018.19.6.788>
- [131] H. Kang, C. Kim, D. E. Kim, J. H. Song, M. Choi, K. Choi, M. Kang, K. Lee, H. S. Kim, J. S. Shin, J. Kim, S. B. Han, M. Y. Lee, C. K. Lee, M. Kim, H. J. Ko, F. J. M. van Kuppeveld, S. Cho, "Synergistic antiviral activity of gemcitabine and ribavirin against enteroviruses", *Antiviral Research* Vol. 124, pp. 1-10, December 2015.  
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2015.10.01>
- [132] Z. Zhang, E. Yang, C. Hu, H. Cheng, C. Y. Chen, D. Huang, R. Wang, Y. Zhao, L. Rong, M. Vignuzzi, H. Shen, L. Shen, Z. W. Chen, "Cell-based high-throughput screening assay identifies 2'-2'-difluoro-2'-deoxycytidine gemcitabine as a potential antipoliovirus agent", *ACS Infectious Diseases* Vol. 3, No. 1, pp.45-53, June 2017.  
DOI: <https://doi.org/10.1021/acscinfecdis.6b00116>
- [133] C. L. Deng, H. Yeo, H. Q. Ye, S. Q. Liu, B. D. Shang, P. Gong, S. Alonso, P. Y. Shi, B. Zhang, "Inhibition of enterovirus 71 by adenosine analog NITD0008", *Journal of Virology* Vol.88, No. 20, pp.11915-11923, October 2014.  
DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.01207-14>
- [134] L. Sang, Y. Wang, J. Qing, B. Shu, L. Cao, Z. Lou, P. Gong, Y. Sun, Z. Yin, "An adenosine nucleoside analogue NITD008 inhibits EV71 proliferation", *Antiviral Research* Vol. 122, pp. 47-58, December 2014.  
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2014.10.009>
- [135] D. N. Harrison, E. V. Gazina, D. F. Purcell, D. A. Anderson, S. Petrou, "Amiloride derivatives inhibit coxsackievirus B3 RNA replication", *Journal of Virology* Vol. 82, No. 3, pp.1465-1473, February 2008.  
DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.01374-07>
- [136] E. V. Gazina, E. D. Smidansky, J. K. Holien, D. N. Harrison, B. A. Cromer, J. J. Arnold, M. W. Parker, C. E. Cameron, S. Perrou, "Amiloride is a competitive inhibitor of coxsackievirus B3 RNA polymerase", *Journal of Virology* Vol.85, No. 19, pp.10364-10374, October 2011.  
DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.05022-11>
- [137] J. K. Holien, E. V. Gazina, R. W. Elliot, B. Jarrott, C. E. Cameron, S. J. Williams, M. W. Parker, S. Peterou, "Computational analysis of amiloride analogue inhibitors of coxsackievirus B3 RNA polymerase", *Journal of proteomics & bioinformatics* August 2014.  
DOI: <https://doi.org/10.4172/jpb.S9-004>
- [138] R. Ulferts, S. M. de Boer, L. van der Linden, L. Bauer, H. R. Lyoo, M. J. Maté, J. Lichière, B. Canard, D. Lelieveld, W. Omta, D. Egan, B. Coutard, F. J. M. van Kuppeveld, "Screening of a library of FDA-approved drugs identifies several enterovirus replication inhibitors that target viral protein 2C", *Antimicrobial agents and chemotherapy* Vol. 60, No. 5, pp.2627-2638, April 2016.  
DOI: <https://doi.org/10.1128/AAC.02182-15>
- [139] Q. Tang, Z. Xu, M. Jun, T. Su, Y. Chen, L. Feng, Q. Zhang, K. Lan, S. Wu, H. B. Zhou, "Identification of dibucaine derivatives as novel potent enterovirus 2C helicase inhibitors: In vitro, in vivo, and combination therapy study", *European Journal of Medicinal Chemistry* Vol. 202, No. 15, pp.112310, September 2020.  
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eimech.2020.112310>
- [140] N. Pariente, A. Airaksinen, E. Domingo, "Mutagenesis versus inhibition in the efficiency of extinction of foot-and-mouth disease virus", *Journal of virology* Vol.77, No. 12, pp. 7131-7138, June 2003.  
DOI: <https://doi.org/10.1128/jvi.77.12.7131-7138.2003>
- [141] D. J. Barton, J. B. Flanagan, "Synchronous replication of poliovirus RNA: initiation of negative-strand RNA synthesis require the guanidine-inhibited activity of



protein 2C", *Journal of virology* Vol.71, No. 11, pp.8482-8489, November 1997.

DOI: <https://doi.org/10.1128/jvi.71.11.8482-8489.1997>

- [142] T. Pfister, E. Wimmer, "Characterization of the nucleoside triphosphatase activity of poliovirus protein 2C reveals a mechanism by which guanidine inhibits poliovirus replication", *Journal of Biological Chemistry* Vol. 274, No. 11, pp.6992-7001, March 1999.

DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.274.11.6992>

- [143] A. L. Greninger, G. M. Knudsen, M. Betegon, A. L. Buringame, J. L. Derisi, "The 3A protein from multiple picornaviruses utilizes the golgi adaptor protein ACB3 to recruit PI4KIII $\beta$ ", *Journal of Virology* Vol.86, No.7, pp.3605-3616, April 2012.

DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.06778-11>

---

채 한 화(Han-Ha Chai)

[정회원]



• 2010년 11월 ~ 현재 : 농촌진흥청  
국립축산과학원 농업연구사

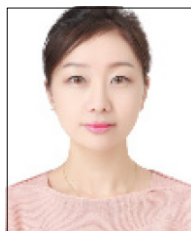
<관심분야>

동물 기능유전체, 화학·생명정보 응용연구(분자모델링)

---

임 다 정(Dajeong Lim)

[정회원]



• 2007년 11월 ~ 현재 : 농촌진흥청  
국립축산과학원 농업연구관

<관심분야>

가축 집단 유전체, 생명정보 적용 유전자 선발