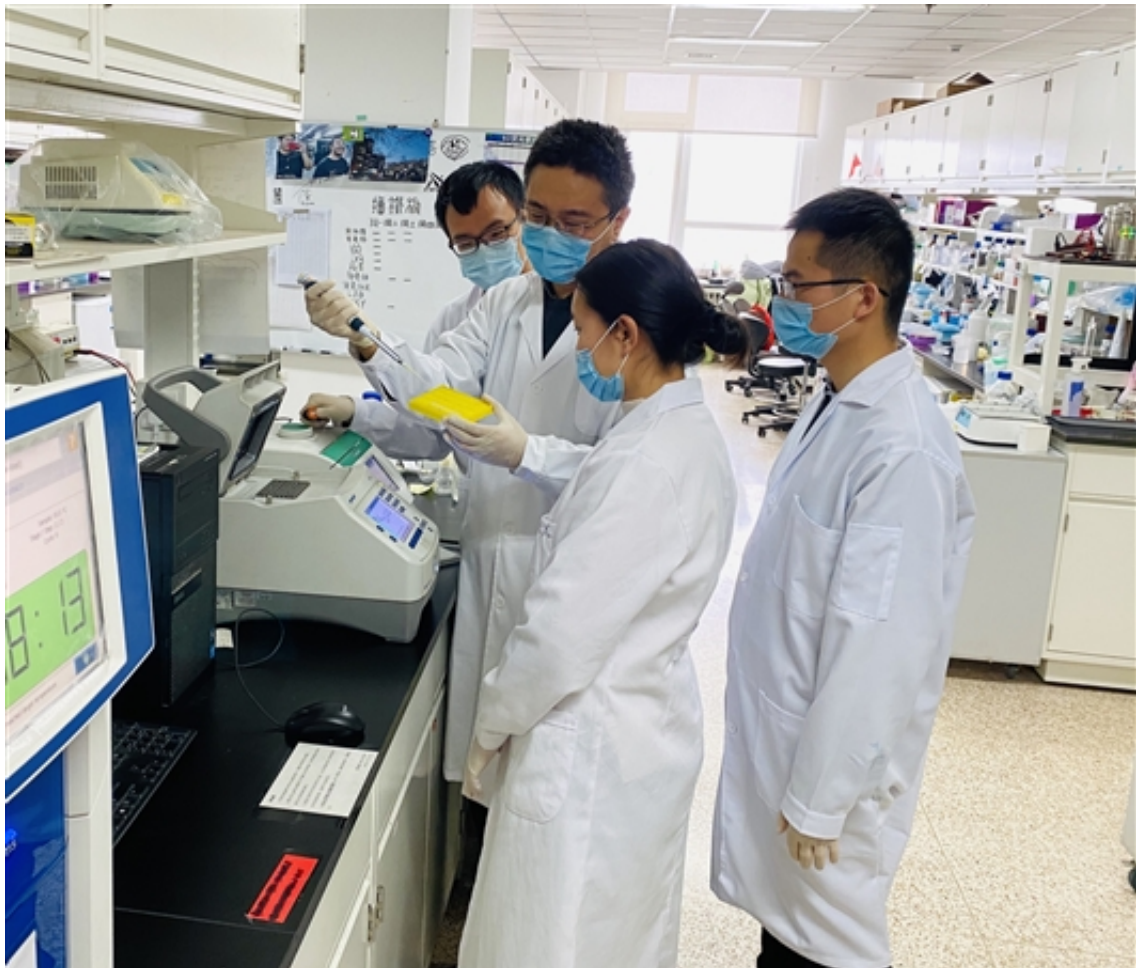

乙肝病毒为何如此难缠？

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/12918.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

乙肝病毒为何如此难缠？。



杨鹏远（左二）正在点样。

或许，美国宾夕法尼亚大学的医学和人类学教授Banuch Blumberg并没有想到，54年前因发现乙型肝炎病毒（HBV）（以下简称乙肝病毒）能获得诺贝尔生理学或医学奖，而更令他想不到的是，此后近半个世纪，人类与乙肝病毒的交手一直难解难分。

如今，虽然有了干扰素、核苷类药物等多个抗击乙肝病毒的治疗武器，但因HBV可以在人体肝脏细胞核内形成共价闭环状DNA分子（cccDNA）和整合入人体基因组，使其病毒DNA形式能稳定存在。而这也正是HBV能在体内维持长期慢性感染且难以清除的关键。中科院生物物理所研究员杨鹏远在接受《中国科学报》采访时表示，研究乙肝病毒与宿主基因组相互作用特征具有重要意义。

基于此，杨鹏远课题组与北京大学生命科学学院季雄课题组联手合作，采用3C-HTGTS系统地阐述了乙肝病毒cccDNA和整合形式的HBV—DNA与宿主基因组相互作用的特征，为HBV感染及相关疾病治疗提供了新的潜在靶点。相关研究成果于近日发表在《细胞发现》杂志。

第一的乙类传染病

乙肝病毒感染是全球性重大公共卫生健康问题之一。目前，全球乙肝病毒慢性感染者约2.6亿人，每年接近100万人死于慢性乙肝导致的肝功能衰竭、肝硬化和肝细胞癌。

卫健委发布的《2019年全国法定传染病疫情概况》指出，病毒性肝炎依然是我国发现报告传染病报告病例数第一的乙类传染病。根据2020年世界肝炎日的报道数据显示，我国仍有约7000万乙肝患者，需要进行治疗的患者人数大约2000万到3000万。

随着乙肝疫苗的普及和免费接种，我国对乙肝的防控效果显著，人群感染率在稳步下降，尤其是儿童感染率控制得很好。北京协和医院肝脏外科主任医师杜顺达告诉《中国科学报》，但乙肝感染问题仍不容忽视。

据了解，乙肝感染率比较高主要因为我国的乙肝诊断率（18%）和治愈率（11%）还比较低。乙肝感染初期症状隐匿，这就意味着很多人在不知情的情况下成为感染者和传染源，且一旦感染却很难治愈；另一个原因是母婴传播。

此外，世界卫生组织国际癌症研究机构提供的统计数据显示，2020年肝癌高居我国癌症发病率第5位，死亡率第2位。并且，此前有研究指出，我国约80%的肝癌与HBV感染相关。

如果控制好乙肝病毒感染，或许就能直接减少肝癌的发病率。杜顺达说。

病毒与宿主细胞如何互动

不过，相比丙型肝炎病毒（HCV），HBV更加难缠。

究其原因，杨鹏远解释称，HBV属嗜肝DNA病毒科，cccDNA利用宿主细胞的转录翻译机制，能够合成HBV病毒所需的所有RNA和蛋白。而现有的乙肝治疗药物（拉米夫定等核苷类似物）虽然能通过抑制p蛋白（HBV病毒聚合酶）功能抑制HBV病毒复制，但其无法清除感染者细胞内cccDNA及整合形式的病毒DNA。因此当乙肝感染者停药后，病毒DNA可以利用宿主细胞的转录翻译机制，重新合成HBV病毒所需的RNA和蛋白，从而完成病毒复制。

而HCV病毒是一种正链RNA病毒，其复制过程中不存在cccDNA类似中间体。丙肝感染者服用丙肝治疗药物后能有效降低HCV病毒RNA水平，从而消除HCV病毒，实现丙肝治愈。

因此，清除长期稳定存在于人体细胞核内的病毒DNA是乙肝治疗的关键。那么，这就引出一个

科学问题：HBV cccDNA和整合形式的病毒DNA如何稳定存在于宿主细胞内，以及怎样才能有效清除这些病毒DNA。

这其中首要是研究清楚病毒DNA与宿主细胞的相互作用模式和特点。杨鹏远说。

为此，两个研究团队采用3C-HTGTS技术在HBV感染HepG2-NTCP细胞中发现HBV cccDNA与宿主基因组的相互作用倾向于富含H3K4me3、H3K9ac、H3K4me1和H3K27ac等组蛋白修饰的活跃增强子和启动子。

其中，3C-HTGTS是季雄课题组采用的一种新颖的one-to-all染色质互作检验方法。该方法仅需一步限制性酶切和连接交联后的染色质，理论上可以选用任意识别4bp序列的内切酶，从而使染色质片段化程度和染色质互作检测的分辨率更高。季雄说。

值得一提的是，研究人员利用这种方法还检测到一种全新的互作形式：在稳定表达HBV的HepA D38细胞中发现，整合形式的HBV-DNA能够和宿主基因组DNA形成染色质环结构，并且倾向于和宿主基因的启动区域互作。

继续深耕病毒作用机制

虽然国内外很多同行都检测到了HBV可在人的基因组内整合，但我们首次发现这种整合能在整合区域进一步与周围人染色质发生相互作用。杨鹏远表示。

研究发现，HBV cccDNA与宿主基因组中富含H3K4me1区域相互作用，进而通过染色质免疫共沉淀（ChIP-qPCR）发现，HBV cccDNA上确实存在丰富的组蛋白H3K4me1修饰。当敲低细胞内的介导组蛋白H3K4me1发生的赖氨酸特异性甲基转移酶2C/D（KMT2C/D）时，HBV RNA转录显著下调，上清中分泌的HBV表面抗原（HBsAg）和E抗原（HBeAg）含量显著降低，结果提示HBV cccDNA可通过宿主甲基转移酶介导病毒的转录调控。

采访中，记者了解到在研究过程中，他们遇到的最大困难就是可用和好用的HBV感染模型太少，尤其是小动动物体内模型更少。

幸运的是，早在2012年，北京生命科学研究所资深研究员李文辉团队发现NTCP是HBV病毒感染受体，并开发了HepG2-NTCP细胞模型，该模型为细胞水平HBV感染带来了很大便利。

此次研究中，我们就采用的是HepG2-NTCP细胞模型。杨鹏远说，未来，他们将继续研究HBV整合人基因组的机制及其与人染色质互作的有效靶标，为提出对HBV诱导肝癌发生的调控机制和相应靶向新策略创造条件。（来源：中国科学报张思玮）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41421-020-00218-1>

版权声明：凡本网注明来源：中国科学报、科学网、科学新闻杂志的所有作品，网站转载，请在正文上方注明来源和作者，且不得对内容作实质性改动；微信公众号、头条号等新媒体平台，转载请联系授权。邮箱：shouquan@stimes.cn。

作者：杨鹏远等 来源：《细胞发现》

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](http://www.iikx.com)转发