揭秘流感病毒如何突破宿主最后屏障

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/21244.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！

揭秘流感病毒如何突破宿主最后屏障。
逃逸宿主先天性免疫反应是流感病毒促进自身复制和扩大宿主范围的方式之一。然而，流感病毒究竟是如何实现这一逃逸作用的呢?

近日，扬州大学兽医学院教授彭大新课题组揭示了流感病毒突破宿主最后屏障的新机制，研究结果在《自然—通讯》(Nature Communications)发表。

变异的流感病毒

A型流感病毒(IAV)的宿主范围广泛，严重危害着人类和动物健康。其中H1N1、H2N2和H3N2亚型流感病毒可引起人的季节性流感，并多次造成全球性的大流行。H5和H7亚型高致病性禽流感病毒主要感染家禽，导致重大经济损失，且具有跨种传播感染人类的能力，对公共卫生安全造成潜在威胁。

论文通讯作者彭大新告诉《中国科学报》，当病毒感染宿主时，需要进入宿主细胞并利用宿主酶系统、细胞器提供的物质、能量和场所进行复制和增殖。这时候，宿主自保主要是通过先天性免疫应答(诱导产生干扰素)和获得性免疫应答(疫苗免疫)限制病毒复制。

先天性免疫包括皮肤、黏膜上的受体、抑制病毒的酶或多肽，免疫细胞如巨噬细胞、NK细胞的杀伤作用等等。其中，最为重要的是宿主在病毒的刺激下可能产生干扰素，干扰素再通过一系列过程诱导产生大量的抗病毒蛋白，这些抗病毒蛋白就可以灭活病毒。

然而，流感病毒通过变异机制不断进化，比如变异后增强了与人体细胞受体结合的能力，对哺乳动物致病性增强;变异后，宿主原有的抗体针对性下降，抗体无法灭活病毒;变异后病毒可以拮抗干扰素，使用干扰素的抗病毒作用下降。彭大新说，这项工作主要是研究流感病毒逃逸先天性免疫应答的机制，从而鉴定出与逃逸宿主先天性免疫应答的流感病毒蛋白，可作为药物设计的靶标。

宿主最后的屏障

干扰素是宿主抗病毒天然免疫的核心组分，I型干扰素通过诱导抗病毒蛋白的表达，进而抑制病毒的复制，发挥抗病毒的功能。

论文共同通讯作者、扬州大学兽医学院副教授陈素娟介绍，病毒在吸附、入侵、复制过程中要越

过层层不同屏障，但病毒诱导产生干扰素时肯定已进入到细胞。要从细胞中清除病毒，干扰素扮演着重要的角色，它是一种广谱抗病毒制剂，虽不能直接抑制病毒，但可以通过一系列过程诱导产生大量抗病毒蛋白，这些抗病毒蛋白可以灭活病毒。可以说干扰素是宿主的最后屏障。陈素娟说。

彭大新说，已知的是流感病毒蛋白可以抑制干扰素的产生，从而达到有利于病毒复制的目的。未知的是，流感病毒蛋白是否可以抑制干扰素诱导的抗病毒蛋白，从最末端阻止干扰素的抗病毒作用。如果后一种情况存在，即使用干扰素进行治疗时，也会导致治疗效果不好。他说。

为此，他们重点研究了A型流感病毒逃逸先天性免疫的机制。

A型流感病毒已经进化出多种宿主适应策略来实现高效的复制和传播，其毒力和致病性主要是由几种病毒蛋白决定的，最主要的是血凝素HA蛋白，它是病毒与宿主受体结合以及病毒囊膜与宿主细胞内体膜融合所必需的。此外，RNA聚合酶复合体PB1、PB2和PA蛋白，也是克服宿主限制、从而感染宿主的关键因素。

研究发现，A型流感病毒的PB2蛋白靶向哺乳动物酪氨酸激酶蛋白JAK1的相关位点，并进行泛素化降解，从而抑制了转录激活因子STAT1/STAT2的磷酸化，未磷酸化的转录激活因子不能进入细胞核，无法启动干扰素激活元件，也就无法释放抗病毒蛋白。

因此，A型流感病毒的PB2蛋白通过靶向降解哺乳动物JAK1，阻断宿主干扰素诱导抗病毒蛋白释放，实现病毒逃逸宿主的先天性免疫应答作用，完成病毒在哺乳动物体内的生活周期。

对病毒致病力预测预警

通常情况下，禽流感病毒只能结合禽型受体，从而感染禽类;人流感病毒只能通过结合人型受体感染人类，这就是宿主屏障。彭大新说，宿主屏障可以限制禽流感病毒跨物种感染。然而，该研究通过体内外模型发现，H5亚型高致病性禽流感病毒的PB2蛋白发生突变，增强了对哺乳动物JAK1的降解能力，在哺乳动物细胞和小鼠肺组织中表现出更高的复制效率，并在感染小鼠中造成更高的死亡率。

这证实了禽流感病毒可以通过适应性突变增强对哺乳动物致病性。彭大新解释，宿主适应性突变是指禽流感病毒在遇到不利的条件下，为了自身生存而出现的变异。比如禽流感病毒在感染鸡、鸭、鹅等不同宿主时，尽管家禽都有禽型受体，但先天性免疫应答能力方面还是有显著不同，为了适应不同宿主，在不同宿主体内增殖和传播过程中会发生适应性突变。

这种适应性突变也有可能让禽流感病毒获得人型受体的结合能力，从而实现跨物种感染。彭大新说，A型流感病毒PB2蛋白降解哺乳动物JAK1关键位点的鉴定，对抗病毒药物的设计具有指导作用，对病毒感染哺乳动物致病力的预测预警具有重要意义。(来源：中国科学报 李晨 沙爱红)

相关论文信息: https://doi.org/10.1038/s41467-022-33909-2

作者：彭大新等 来源：《自然—通讯》

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转发