历时8年，他们联手揭穿流行病毒狡猾伎俩

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/29647.html

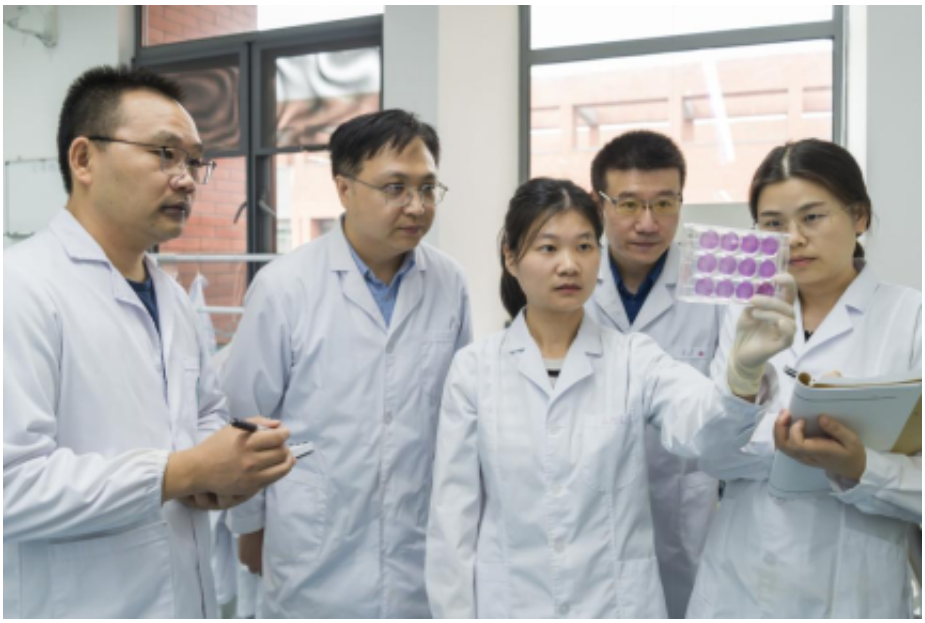
本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

历时8年，他们联手揭穿流行病毒狡猾伎俩。

文｜《中国科学报》记者李思辉

矛和盾，是冷兵器时代的常见武器。今天，科学家在研究一些病毒性传染病时，发现它们的致病机理，竟然也类似于古代典故中的以子之矛，攻子之盾——病毒进入宿主体内后，让宿主体内本应一致对外的矛和盾，自相攻击、自毁长城，病毒借此实现传播扩散并最终使人畜致病。

10月3日，Cell（《细胞》）在线发表了中国科学院武汉病毒研究所（以下简称武汉病毒所）研究员彭珂团队、研究员曹晟团队一项关于人畜共患裂谷热病毒关键感染致病机制的联合研究成果。这项研究的贡献在于，探明了该病毒以挟持和策反的手段，致使人体内免疫系统出现以子之矛，攻子之盾的现象，最终造成病毒感染致病。



研究人员饶桂波、曹晟、李慧玲、彭珂、张玉兰（从左至右）。陈熙/摄

被蚊子带到世界多个地区的流行病

对很多中国人来说，第一次听说裂谷热病毒是在2016年。

2016年7月24日，北京疾控中心发布通报：本市确诊了我国首例输入性裂谷热病例。患者汤某，男，45岁，在安哥拉务工。7月21日晚，患者抵达北京。23日晚，国家卫生计生委组织专家组确诊该病例为我国首例输入性裂谷热病例。 彭珂向《中国科学报》介绍，在非洲东部及一带一路沿线地区流行的裂谷热病是一种值得高度警惕的病毒性传染病。1977—1978年，埃及暴发的裂谷热是迄今为止该病毒导致的最大规模疫情，预估有20万人感染，其中1.8万人患病。此后的几十年里，沙特阿拉伯、苏丹、南非、毛里塔尼亚等地都发生过相关疫情，造成严重后果。 该病毒此前主要在非洲和阿拉伯半岛一些国家流行，我国第一例输入性病例的出现，说明这种流行病也可能对我国民众的生命健康构成威胁，而裂谷热病毒的主要传播媒介——伊蚊（蚊虫的一种）广泛分布在全球各地区。在我国广东阳江以南沿海地区、雷州半岛和海南岛，以及广西沿北部湾地区和 台湾南部都有分布。加强这方面的研究，提前找到应对之策，对于预防该病毒流行病的威胁意义重大。 同时，裂谷热病毒对人和多种家畜都有感染风险，人体感染后可出现的严重症状包括出血热、脑炎、器官衰竭等。在出现神经系统疾病的患者中，死亡率可高达50%。由于缺乏有效的抗病毒药物和人用的疫苗，并且具有潜在暴发流行的风险，裂谷热病毒连续多年被世界卫生组织列为亟待开展研究的病原体。 正是基于这些原因，研究团队依托武汉病毒所高等级生物实验室的优势平台，开展了针对裂谷热病毒的研究。 历时8年探明病毒狡猾的致病机理

在过去的几十年里，人们对裂谷热病毒的致病机理一直不太清楚，其中非常重要的一个原因是这个病毒非常狡猾。曹晟告诉《中国科学报》，裂谷热病毒通过蚊子的叮咬进入人畜体内后，挟持了宿主体内的人质——泛素连接酶。

泛素连接酶是机体内的一种蛋白质复合体，当病毒挟持了这个蛋白复合体以后，对于宿主的另外一类蛋白复合体——转录复合物进行了修饰及降解，最终的结果是系统性地抑制了宿主体内抗病毒的天然免疫反应，从而使得病毒能够在宿主体内进行非常高水平的复制，导致宿主出现系统性的感染及多器官衰竭，最终造成感染致病、致死的结局。 通俗来讲，裂谷热病毒进入宿主体内后，进行了一场‘策反’。彭珂介绍，机体内有一套精密的免疫系统，包括防御和反击两个系统，类似于古代士兵一手持盾、一手持矛，抵御外部入侵、守护健康城池。裂谷热病毒的狡猾之处在于，它通过挟持的手段，诱使宿主用自己的矛（泛素连接酶）攻自己的盾（天然免疫系统），导致盾碎城破，病毒长驱直入，迅速对宿主各个脏器造成侵害。
两个课题组建制化攻关取得突破

现代科学研究中，往往需要多个团队从互补性的角度开展联合科研，合作做出系统深入研究、取得科研突破。在裂谷热病毒感染致病机制的研究中，建制化科研攻关发挥了重要作用。 在裂谷

热病毒感染致病机制的研究中，彭珂团队依托武汉病毒所高等级生物安全实验平台，从最基础的病毒感染体系构建和病毒蛋白功能分析入手，在研究中逐步发现裂谷热病毒关键毒力因子（NSs蛋白）能在体内形成一种典型的纤维状结构，而这种结构的形成在病毒感染致病过程中具有关键的功能。 通过不断地尝试，研究团队利用体外纯化的NSs蛋白重构出了体内NSs蛋白纤维状结构，而进一步解析这种结构如何调控病毒感染致病则需要借助于结构生物学的力量。 在武汉病毒所倡导的建制化联合科研攻关氛围引导下，彭珂课题组和曹晟带领的冷冻电镜团队开展合作研究，解析出了高分辨的NSs纤维状结构。进一步的研究则发现了NSs纤维状结构可重塑宿主E3泛素连接酶，靶向降解宿主转录起始复合物，诱发宿主细胞转录抑制，从而系统性拮抗宿主抗病毒天然免疫反应的机制。 参与此项研究的科研人员普遍认为：如果没有两个不同研究方向的科研团队的深入合作协同努力，大家可能还需要摸索更长的时间。 今年3月，联合研究团队把这一裂谷热病毒感染致病的关键机制整理成文，投稿到Cell后，经过几轮修改、完善，9月文章被正式接收。 研究有助于研发新药预防病毒传播

探明病毒的致病机理对于预防疾病有何意义？ 基于武汉病毒所的这项研究成果，研究人员可以针对这一病毒蛋白设计新型的抗病毒药物。这个病毒蛋白代表了一种关键的抗病毒药物靶点，瞄准这个靶点，科学家有望研发有效治疗裂谷热病的药物，实现对这一流行病的有效防控。 基础研究中发现的新靶点和新规律，对于我们后续工作的开展具有很重要的意义。彭珂补充说，裂谷热病毒的所谓狡猾伎俩来源于病毒长期进化过程中与自然界间的生存博弈，不具备这些功能机制的病毒已在自然进化的过程中逐渐消亡。而病毒学研究的一个重要目的就是让人类能够尽早洞察病毒演变出的这些功能，采取有针对性的策略，有效应对病毒可能对人类健康构成的严重威胁。对此，曹晟非常赞同。他告诉《中国科学报》，一部人类的生存发展史，也是一部人类不断与各种流行性病毒较量的战斗史。当前，我国已经建立了比较完备的病毒学研究体系、先进的生物安全实验室团簇平台，科学家在病毒致病机理研究以及流行病防治上有很大的发展空间。 基础研究会不断启发我们提出重要的科学问题。采访即将结束之际，彭珂又提出一个有意思的问题：裂谷热病毒感染人畜后会致病致死，但作为传播媒介的蚊子却可以长期与这种病毒共存，病毒对蚊子不致病，这背后的机理是什么？它有没有可能指导我们研发出阻断蚊虫传播这种病毒的新策略？ 相关论文信息：

https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.09.008

作者：李思辉 来源：中国科学报微信公众号

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