科学家揭开非洲猪瘟病毒的“ 复制密码 ”

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/31998.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！

科学家揭开非洲猪瘟病毒的“ 复制密码 ”。 非洲猪瘟是全球养猪业的头号杀手，其发病率和死亡率高达100%，危害巨大，流行百年，仍没有商品化的高效疫苗和药物可用，根本原因是对其病原核心科学问题认知有限。中国农业科学院兰州兽医研究所的研究团队近日成功解析了病毒RNA聚合酶（RNAP）的三维结构，发现了一个关键蛋白M1249L在转录中发挥关键作用。这一发现为理解病毒的复制机制提供了新视角，也为疫苗和药物研发奠定了重要基础。相关论文发表于《自然-通讯》。



开展非洲猪瘟病毒感染实验用猪。兰州兽医研究所供图。



开展非洲猪瘟病毒感染实验用猪。兰州兽医研究所供图。

病毒复制的核心机器

要理解非洲猪瘟病毒的复制，了解它的转录过程至关重要。病毒的转录依赖于一种叫做核糖核酸聚合酶（RNAP）的核心机器核糖核酸聚合酶负责读取病毒的基因信息，并将其转录成新的病毒蛋白。可以说，核糖核酸聚合酶是病毒复制增殖的引擎。

然而，非洲猪瘟病毒的核糖核酸聚合酶极其复杂，由多个亚基组成，且在不同状态下会动态变化。科学家们一直试图解析核糖核酸聚合酶的结构，但由于技术限制，这一目标始终未能实现。

这就像是在黑暗中摸索，我们不知道核糖核酸聚合酶长什么样子，也不知道它是如何工作的。研究团队的负责人国家生猪产业技术体系岗位科学家郑海学研究员回忆道。

然而，这一过程并不容易。首先，他们需要获得足够多的病毒样本，并从中提取出核糖核酸聚合酶复合体。

这就像是在大海捞针。团队成员朱紫祥研究员形容道，核糖核酸聚合酶在病毒中的含量极低，我们需要大量的病毒才能提取出足够的核糖核酸聚合酶。

由于非洲猪瘟病毒结构复杂、基因组庞大，且其转录系统独立于宿主细胞，因此研究其核糖核酸聚合酶的结构和功能成为了关键所在。然而，核糖核酸复合体亚基众多、构象复杂多变，使得研究难度极大。

但转机出现在同源重组技术和冷冻电镜技术平台的搭建。他们首先构建了携带亲和标签的重组病毒，并通过亲和纯化和蔗糖密度梯度离心等复杂过程，成功获得了感染状态下的内源非洲猪瘟病毒核糖核酸聚合酶。通过冷冻电镜技术，解析了核糖核酸聚合酶核心复合体和延伸复合体的高分辨率结构。



采集非洲猪瘟病毒感染后动物的血清。兰州兽医研究所供图。

意外的发现——M1249L蛋白的笼子结构

在分析非洲猪瘟病毒核糖核酸聚合酶三维结构时，研究团队意外发现了一个独特的蛋白——M1249L。这个蛋白像笼子一样包裹着RNAP的核心部分，起到了稳定结构的作用。

据了解，M1249L是非洲猪瘟病毒特有的一个转录因子，它在ASFV的生命周期中发挥着关键作用。

M1249L的发现让我们非常惊讶，团队成员朱国梁研究员说，此前从未有研究表明M1249L与核糖核酸聚合酶有关。它原本被认为是病毒衣壳的一部分，没想到它在病毒复制中也扮演了如此重要的角色。

进一步的研究表明，M1249L不仅稳定了核糖核酸聚合酶的整体结构，还通过动态结合机制调控了核糖核酸聚合酶的活性。这一发现不仅揭示了非洲猪瘟病毒基因组转录的结构基础，还为深入理解其致病机制提供了新的视角。更重要的是，这一研究成果为非洲猪瘟防控疫苗和药物的研发提供了理论基础和新的思路。

M1249L的发现不仅具有重要的科学意义，还为疫苗和药物研发提供了新的方向。后续相关研究可以尝试设计一种药物，锁住M1249L与核糖核酸聚合酶尤其是核酸结合位点的结合，从而阻止病毒复制。

这就像是在病毒的复制引擎上安装了一个‘刹车’，朱国梁解释道，如果我们能成功，就有望开发出有效的抗病毒药物。

尽管取得了重要突破，但研究团队清楚，非洲猪瘟的研究仍面临许多挑战。例如，目前还没有适合病毒研究的细胞系，病毒如何有效感染的具体途径和机制也不完全清楚。此外，病毒的快速变异也给疫苗研发带来了困难。

我们还有很多未知的领域需要探索，郑海学说，但每一项突破都让我们离最终目标更近一步。

研究团队计划进一步解析病毒生命周期中的其他关键蛋白，并尝试开发新型疫苗和药物。他们的目标是攻克非洲猪瘟这一世纪难题，为全球养猪业的可持续发展保驾护航。（来源：中国科学报 叶满山）

相关论文信息：https://doi.org/10.1038/s41467-024-55683-z

作者：郑海学等 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