
中国科学家团队找到禽源流感传人病毒跨物种传播关键

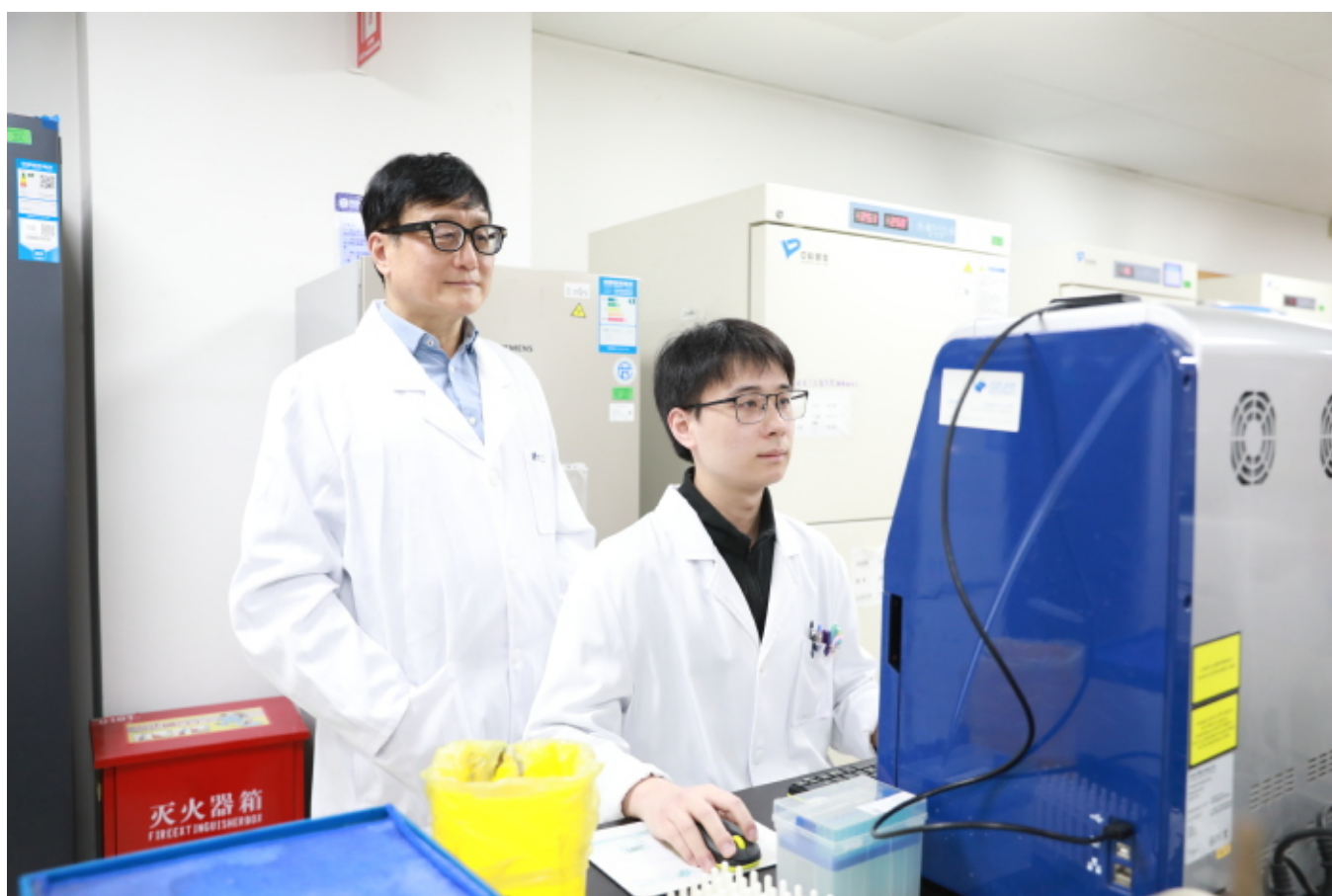
作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/38449.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！

中国科学家团队找到禽源流感传人病毒跨物种传播关键

。禽流感等传染病，其源头往往可追溯至禽类、蝙蝠、猴子等动物，病毒从它们身上跨越物种屏障，迅速传向人类。这类疾病的可怕之处在于，它们总在人类毫无防备的时候突然来袭，如何精准预测，是领域内急需的变革性突破。



于晓方指导博士生解析免疫印迹结果。(浙大供图)

2月27日，浙江大学医学院附属第二医院肿瘤研究所所长于晓方教授团队，在《科学》发表研究

论文，系统揭示了人体先天免疫系统中一条关键防御通路，在限制禽源流感病毒跨物种传播中的重要作用，不仅推进了病毒感染与跨物种传播防控研究，也为肿瘤免疫和自身免疫疾病相关机制研究提供了全新工具。

机体如何“拉响免疫警报”

回顾历史，多次流感大流行都与禽源甲型流感病毒有关，它也因此被认为是潜在的全球公共卫生威胁之一。

“我和传染病打了一辈子交道，它们都是非常聪明的生物，还有很多生存‘智慧’是人类没有破解的。”于晓方分享，禽流感病毒虽然能跨越物种的阻隔侵入人体，但在人类百万年进化得来的先天免疫屏障防御之下，病毒在人源细胞中的复制能力受到了明显限制，繁殖能力被削弱。

那在遇到病毒时，人体免疫的第一道“警报”是如何响应的？

在免疫学和肿瘤学的研究领域，1986年发现的NF- κ B和2013年发现的cGAS-STING两条信号通路一直是研究热点。其中，cGAS-STING信号通路是天然免疫系统中关键的DNA“识别器”，负责鉴别胞内的异常DNA，参与到多种免疫反应中。

研究团队发现，cGAS-STING在流感病毒感染过程中可被激活，并通过NF- κ B信号通路抑制病毒复制，构成人类抵御流感病毒的重要先天免疫屏障。

通过构建并系统筛选cGAS-STING点突变体库，研究团队首次鉴定出cGAS-STING蛋白中一个重要结构基础，也是开启NF- κ B信号通路的“开关”——第90位氨基酸（Gly90）。当发生G90A突变后，cGAS-STING激活NF- κ B并发挥抗病毒作用的能力明显受损，证明了Gly90是激活NF- κ B信号并限制流感病毒复制的关键一环。

“STING G90与NF- κ B信号通路的关键调节因子结合，成为连接cGAS-STING和NF- κ B两条通路之间的‘桥梁’。”于晓方说，团队也在人体呼吸道原代细胞及点突变动物模型中进一步验证了STING-NF- κ B对于禽流感的限制作用。

免疫系统的天然屏障

在此基础上，研究团队比较了野生型cGAS-STING与G90A突变体所诱导的基因表达差异，继而鉴定出一类由NF- κ B调控、但不同于传统干扰素刺激基因（ISGs）的抗病毒效应分子——NF- κ B刺激基因（NSGs）。

通过功能筛选，研究人员发现GADD34是其中在抑制流感病毒复制中的关键“卫士”。当上游的cGAS-STING通路被激活，“开关”G90会上调GADD34的表达，大量的抗病毒“卫士”GADD34就迅速出击，破坏流感病毒的“心脏”。

进一步的研究显示，GADD34在人体呼吸系统中高度表达，能够通过抑制流感病毒聚合酶活性限制病毒复制，且这一抗病毒作用不依赖其经典的磷酸酶功能，揭示了其在先天免疫防御中的全新角色。

自NF- κ B通路被发现至今已四十年，如今，GADD34的成果解析为这条经典通路拓宽了全新的研

究维度。“我们团队之所以始终将NF- κ B通路作为研究重点，因为它是我们在艾滋病研究领域的‘老朋友’了。多年来，我们围绕它研究VPX等病毒蛋白的作用机制，对其调控规律有着长期且深入的研究。”于晓方说。

突变造就的跨物种传播力

既然，人体内多重防御屏障能够保护机体不轻易被感染，那狡猾的病毒是钻了哪个漏洞，实现由动物向人的跨物种传播？

通过分析传染病数据库中，十几种跨物种传播的流感病毒，团队发现，人源流感病毒编码的M1蛋白能够有效拮抗人源STING – NF- κ B – GADD34抗病毒通路，而禽源流感病毒的M1蛋白在这一方面能力明显不足。

后续研究揭示了流感病毒应对人体免疫屏障的进化策略：M1蛋白第115位氨基酸是由缬氨酸（Val）向异亮氨酸（Ile）的进化突变，这一突变显著增强了病毒对人源cGAS-STING通路，尤其是STING G90A的拮抗能力，从而提高其在人体细胞中的复制适应性。

M1的这个优势突变位点的发现，将成为它落在人类手中的重要“把柄”。于晓方举例：“比如，针对在鸟类中广泛传播的病毒，我们就可以紧密监测其M1蛋白的突变，将其作为流感病毒由鸟传人风险的重要分子标志物。”

依托浙江大学肿瘤研究所及浙大二院的临床科研平台，于晓方团队将肿瘤学研究与感染性疾病防控紧密结合。该研究成果不仅加深了对人类先天免疫系统在阻断禽流感跨物种传播中作用机制的认识，为流感大流行风险监测和防控策略提供了重要理论依据。NSGs的广谱抗病毒潜力，在肿瘤免疫，自身免疫病，神经性疾病中的功能是值得期待的科学研究方向。

相关论文信息：

<https://doi.org/10.1126/science.ads4405>

作者：崔雪芹，查蒙 来源：中国科学报

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](https://www.iikx.com)转发