

昆明动物所在树鼩APOBEC3限制HBV复制及机制方面取得进展

作者：writer 来源：中国科学院

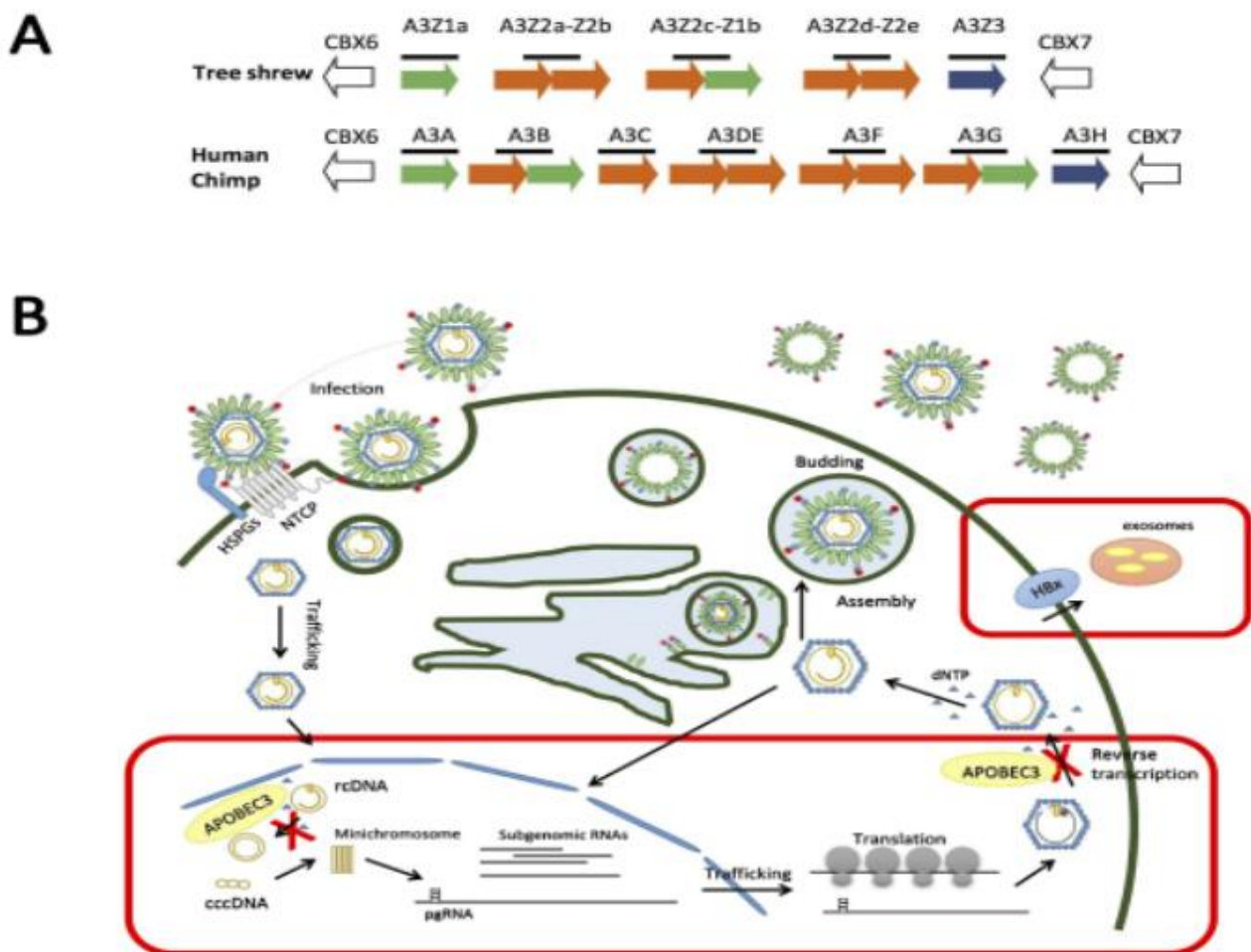
本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/8750.html>

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！

乙型肝炎病毒(human hepatitis B virus, HBV)是引起人类乙型肝炎的病原体，能引起急慢性肝炎、肝硬化、肝癌等多种临床疾病，是我国最常见的病毒性肝炎。虽然目前有HBV疫苗，但对慢性HBV感染仍无有效治疗手段。HBV感染仍然是世界性的严重公共卫生问题。缺乏合适的HBV感染动物模型是研究发病机制和研发药物及疫苗的瓶颈。树鼩是灵长类动物亲缘关系较近的新型实验动物，有研究发现HBV可感染树鼩，也能检测到乙肝表面抗原和e抗原(HBsAg和HBeAg)。基于树鼩对HBV的易感性，发现鉴定出HBV功能受体——钠离子-牛磺胆酸共转运蛋白(sodium taurocholate cotransporting polypeptide, NTCP)，为新药研发提供了重要治疗靶点。但HBV对成年树鼩的感染率较低以及难以形成持续性感染等缺点限制了该模型的推广应用。

宿主限制因子是限制病毒跨种传播和模型建立的主要原因之一。宿主限制因子APOBEC3家族成员能够通过胞嘧啶脱氨基作用导致病毒基因组突变来抑制病毒的复制。在中国科学院昆明动物研究所研究员郑永唐的指导下，博士研究生罗梦婷对树鼩APOBEC3家族基因序列特征、进化、表达和抗HBV作用及机制进行了研究。首次鉴定发现，树鼩有5个APOBEC3基因家族成员，分别为APOBEC3A, -3C, -3F, -3G, -3H，也命名为A3Z1a、A3Z2a-Z2b、A3Z2d-Z2e、A3Z2c-Z1b、A3Z3。树鼩A3Z1的2个基因和A3Z2的5个基因分别独立进化而来，并且在免疫器官中表达较高。树鼩APOBEC3A和APOBEC3H能够形成同源二聚体。干扰素和HBV感染刺激能够上调树鼩APOBEC3家族基因的mRNA表达水平，提示树鼩APOBEC3可能有限制HBV复制的能力(Gene, 2018,646:143-152)。随后在树鼩原代肝细胞中发现，使用干扰素后确实能够限制HBV在树鼩原代肝细胞中的复制水平，cccDNA指标甚至能够下降至与使用拉米夫定阳性药物相似水平。同时检测到干扰素刺激树鼩原代肝细胞后APOBEC3家族表达上调。体外实验验证，除A3Z2d-Z2e外，树鼩APOBEC3能够通过其基因编辑作用以及非编辑作用，在体外发挥较强抗HBV活性。在HBV的X蛋白存在情况下，APOBEC3的胞内水平降低，限制HBV能力减弱。这一现象在加入外泌体抑制剂GW4869或MG132后得到恢复。这提示X蛋白能够降解树鼩A3Z2d-Z2e，还能通过外泌体途径外排其余树鼩APOBEC3家族成员，从而降低胞内APOBEC3蛋白水平，增强病毒复制效率。虽然HBV的X蛋白能够降低胞内APOBEC3的蛋白水平，但却不能完全抵消APOBEC3的抗病毒作用。这说明X蛋白虽然能够在一定程度上降低APOBEC3的抗病毒水平，但却不能像HIV-1 Vif对抗APOBEC3G那样完全抑制宿主限制因子的作用。同时，外泌体外排的APOBEC3可能能够增强相邻细胞的抗病毒能力。提示即使X蛋白存在情况下，树鼩APOBEC3仍能发挥抗病毒作用。这可能是HBV在树鼩中难以形成持续性感染的原因。因此，在树鼩HBV动物模型研究中，考虑宿主天然免疫的存在是十分必要的(Cell Mol Immunol, 2020, doi: 10.1038/s41423-020-0369-z.)。

该研究得到国家自然科学基金、国家科技重大专项等资助。



树鼩APOBEC3的基因模式以及抗病毒图示意图。(A)树鼩APOBEC3有5个家族基因；(B)树鼩APOBEC3能够通过基因编辑作用限制HBV的复制；HBV的X蛋白能够促进外泌体形成外排APOBEC3，从而降低胞内APOBEC3的水平来促进病毒复制。

研究团队单位：昆明动物研究所

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