寨卡病毒单一位点突变显著增加胎儿罹患小头症风险

吴爱平^{1,2}

1. 中国医学科学院系统医学研究中心, 北京 100005;

2. 苏州系统医学研究所, 苏州 215123

E-mail: wap@ism.cams.cn

收稿日期: 2017-10-09; 接受日期: 2017-10-11; 网络版发表日期: 2017-11-15

寨卡病毒因其于1947年被首次分离自乌干达的寨卡森林而得名。其后数十年, 由于寨卡病毒在人群中的偶发感染及所致的温和病症, 一直不太为人所知。直到2015年寨卡病毒在巴西乃至全球大流行, 并导致部分胎儿及新生儿罹患先天性脑畸形, 如小头症等^[1,2], 引起了整个人类社会的密切关注, 被世界卫生组织在2016年2月定义为“全球紧急公共卫生事件”。

此前已有研究表明, 寨卡病毒是通过靶向作用于患者的神经前体细胞(neural progenitor cells, NPCs), 从而导致小头症及其他严重神经系统疾病等^[3,4]。但是有一个问题始终困扰着人们: 在这次大流行之前, 寨卡病毒已经在东南亚地区出现多年, 为什么此前并没有关于病毒感染导致小头症的报道? 从病毒进化的角度考虑, 一个可能的假设是, 最近流行的寨卡病毒获得了一些新的适应性突变, 从而对人类胎儿大脑具有更强的毒力。如果这一假设为真, 那至少可以得到两个推论: (i) 最近大流行的寨卡毒株相对于此前东南亚地区的毒株毒力更强, 更容易导致胎儿小头症; (ii) 这种毒力差别及小头症产生与寨卡毒株上一些特定的适应性位点突变有关。

为了回答寨卡病毒致使小头症患者大量出现之

谜, 军事医学科学院病原微生物生物安全国家重点实验室的秦成峰团队和中国科学院遗传与发育生物学研究所的许执恒团队密切协作, 综合利用病毒学、动物模型、神经生物学以及生物信息学等多学科手段对这一问题进行了系统探索^[5]。

首先, 为了明确最近流行的寨卡毒株是否具有更强的神经毒力, 他们选用了3株从不同地域分离到的最近寨卡流行株(MTQ/2015, VEN/2016和SAM/2016)以及1株2010年从亚洲柬埔寨分离到的祖先寨卡毒株(CAM/2010)作为参照株, 对新生小鼠(*Mus musculus*)进行脑内病毒注射, 结果发现3株最近寨卡流行株导致100%的新生小鼠死亡并伴有典型的神经损伤症状, 而柬埔寨寨卡毒株CAM/2010只导致16.7%的新生小鼠死亡^[5]。

进一步, 为了确定观察到的神经毒力差异是否直接与小头症相关, 基于他们此前建立的胎鼠小头症模型^[3], 他们发现相对于祖先毒株CAM/2010, 最近的流行代表株VEN/2016更显著地导致胎鼠小头症^[5]。在原代培养的小鼠神经前体细胞中的实验也验证了这一结果, 如他们发现VEN/2016毒株在大脑不同区域诱导细胞凋亡的能力更强, 同时更为显著地影响鼠神经前

引用格式: 吴爱平. 寨卡病毒单一位点突变显著增加胎儿罹患小头症风险. 中国科学: 生命科学, 2017, 47: 1235–1236
Wu A P. A single mutation in contemporary Zika virus leads to significant microcephaly (in Chinese). *Sci Sin Vitae*, 2017, 47: 1235–1236, doi: 10.1360/N052017-00240

体细胞的增殖和分化^[5]。这些结果直接验证了上面假设中的第一个推论,即最近大流行的寨卡毒株相对于此前的祖先毒株具有更强的神经毒力,并且更容易导致胎儿小头症。

为了探索这种神经毒力增强是否与寨卡毒株上一些特定的位点突变相关,在进化分析基础上,他们挑选出了7个氨基酸突变位点并基于祖先毒株CAM/2010构建了它们的感染克隆,通过反向遗传学技术拯救出了相应的突变病毒株。随后这些突变病毒株感染新生小鼠的实验表明,寨卡病毒prM蛋白上一个单一的氨基酸位点突变S139N,能够显著地提高CAM/2010毒株对新生小鼠的神经毒力;相反的是,流行代表株VEN/2016上的单一反向突变N139S能显著减低病毒对新生小鼠的致死性^[5]。更直接的证据来自于突变病毒感染后的胎鼠小头症模型结果,相对于野生型病毒, S139N突变株导致更严重的小头症症状^[5]。同样地,病毒感染人神经前体细胞的实验也表明, S139N突变株导致更高的

病毒复制效率,以及更强的细胞死亡等^[5]。这些实验事实不仅直接支持了上面假设中的第二个推论,即神经毒力差别及小头症产生与寨卡毒株上特定的位点突变相关,还发现了一个因果性的单一位点突变S139N。

这一发现也获得了进化溯源及流行病学证据的支持。进化分析表明, prM蛋白上的S139N突变最早可以追溯到2013年的法属波利尼西亚流行株,随后扩散到巴西及美洲其他地区;而流行病学数据也表明,寨卡病毒导致小头症病患和这些毒株的流行时间及地域有很好的一致性^[5]。

这一研究具有重要的理论意义和潜在的应用价值。自2015年寨卡病毒大流行以来,该团队首次能够回答为什么这次流行的寨卡毒株会导致如此严重的小头症等神经系统疾病。单一氨基酸位点突变S139N的发现,不仅可以为后续的寨卡病毒变异监控提供分子标识,还有可能为药物及疫苗研发提供靶向性指导。

参考文献

- 1 Rubin E J, Greene M F, Baden L R. Zika virus and microcephaly. *N Engl J Med*, 2016, 374: 984–985
- 2 Parra B, Lizarazo J, Jiménez-Arango J A, et al. Guillain-Barré syndrome associated with Zika virus infection in Colombia. *N Engl J Med*, 2016, 375: 1513–1523
- 3 Li C, Xu D, Ye Q, et al. Zika virus disrupts neural progenitor development and leads to microcephaly in mice. *Cell Stem Cell*, 2016, 19: 120–126
- 4 Rolfe A J, Bosco D B, Wang J, et al. Zika virus infects human cortical neural progenitors and attenuates their growth. *Cell Stem Cell*, 2016, 18: 587–590
- 5 Yuan L, Huang X Y, Liu Z Y, et al. A single mutation in the prM protein of Zika virus contributes to fetal microcephaly. *Science*, 2017, in press, doi: 10.1126/science.eaam7120