

中科院取得寨卡病毒致病机制重大进展

Chinese Academy of Sciences Has Made Significant Progress in the Pathogenic Mechanism of Zika Virus



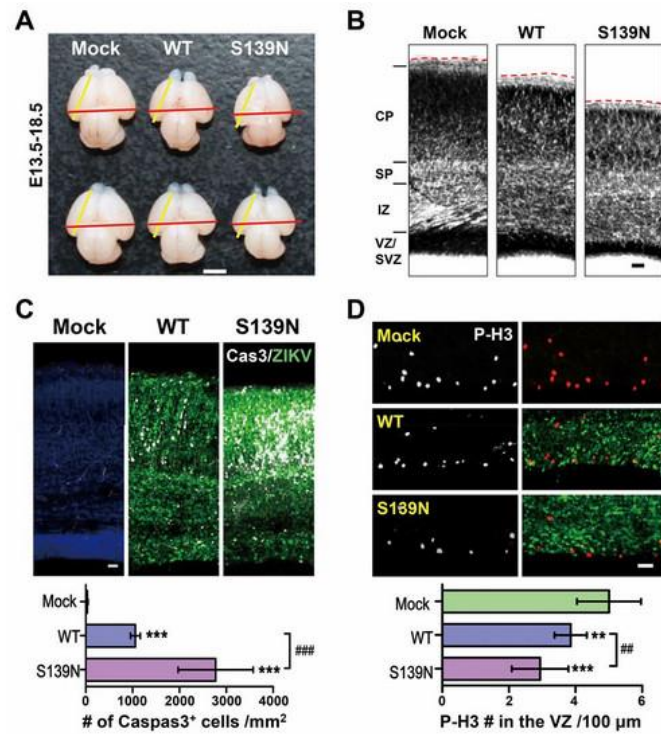
许执恒研究员

【Science 系列】2015 年以来，寨卡病毒感染在南美洲爆发并在全球范围内播散蔓延。与之前温和的病情相比，此次美洲疫情的爆发特别值得人们警惕，因为当寨卡病毒在巴西爆发的同时，突然出现了大规模小头畸形的婴儿出生。

寨卡病毒如何从只造成轻微症状的病毒，演变为可导致小头畸形的病毒，一直是科学界和医学界共同关注的重大问题。2016 年，中国科学院遗传与发育生物学研究所许执恒研究团队与军事医学研究院秦成峰团队首次证实了寨卡病毒是导致小颅畸形的直接原因。而在 11 月 17 日，最新发表在 *Science* 杂志上的一项研究中，两个团队再次联合攻关，发现 2015-2016 年期间分离自委内瑞拉等地的多个寨卡病毒株的神经毒力均显著强于 2010 年柬埔寨分离株；且委内瑞拉分离株导致小头畸形的能力明显强于柬埔寨分离株，在神经前体细胞中的增殖能力更强，导致神经前体细胞增殖和分化异常和诱导细胞凋亡的结果更为严重。

此外，研究人员进一步对全部寨卡病毒株基因组序列进行了生物信息学分析，发现与 2010 年柬埔寨分离株相比，当前寨卡病毒流行株发生了 7 个保守的氨基酸突变。将 7 个突变位点分别引入柬埔寨分离株后，研究人员发现携带 S139N 突变的寨卡病毒在胎鼠模型中也表现出更强的脑内复制能力和致小颅畸形能力。进一步溯源分析发现，S139N 突变最早出现于 2013 年 5 月的法属波利尼西亚流行株，与寨卡疫情大暴发过程中大量新生儿小头急性病例的出现高度吻合。

该研究首次发现了决定寨卡病毒神经毒力的关键位点，揭示了寨卡病毒靶向神经前体细胞导致小头畸形的分子机制，为寨卡疫情中小头畸形病例的突然出现提供了合理解释。最重要的是，S139N 突变位点的发现为今后的寨卡病毒病原监测和风险预测提供了重要靶标，对于寨卡病毒致病机制研究和疫苗药物的研发亦具有重要指导意义。



A single mutation in the prM protein of Zika virus contributes to fetal microcephaly

寨卡病毒 prM 蛋白导致胎儿小头畸形的单一突变

中国科学院遗传与发育生物学研究所/中国科学院大学/北京脑重大疾病研究院 许执恒

军事医学研究院 秦成峰

2017 年 11 月 17 日

DOI: 10.1126/science.aam7120

Zika virus (ZIKV) has evolved into a global health threat because of its unexpected causal link to microcephaly. Phylogenetic analysis reveals that contemporary epidemic strains have accumulated multiple substitutions from their Asian ancestor. Here we show that a single serine-to-asparagine substitution [Ser139→Asn139 (S139N)] in the viral polyprotein substantially increased ZIKV infectivity in both human and mouse neural progenitor cells (NPCs) and led to more severe microcephaly in the mouse fetus, as well as higher mortality rates in neonatal mice. Evolutionary analysis indicates that the S139N substitution arose before the 2013 outbreak in French Polynesia and has been stably maintained during subsequent spread to the Americas. This functional adaptation makes ZIKV more virulent to human NPCs, thus contributing to the increased incidence of microcephaly in recent ZIKV epidemics.