

来自禽流感病毒与表观遗传学的挑战

王大成*

(中国科学院生物物理研究所, 北京 100101)

摘要 近年来, 高致病性禽流感病毒及表观遗传学是广受关注的生物医学领域。《中国科学 C 辑: 生命科学》(*Science in China Series C-Life Sciences*) 在 2009 年连续发表了两个专题, 对两个研究领域的现状及发展态势, 特别是当前一些具有挑战性的问题, 进行了综合评述。表观遗传学专题包括三个论题: a. 迄今对组蛋白和非组蛋白甲基化的认识和了解, 重点论述了组蛋白的甲基标记及去甲基化酶对组蛋白甲基化的动力学调控; b. miRNA 的生物发生及其在转录后基因沉默的功能作用; c. 植物中 RNA 指导的 DNA 甲基化和去甲基化。禽流感病毒专题重点综合评述了高致病性人 H5N1 禽流感病毒研究领域的现状及其挑战, 包括流行病学, 疾病控制及病毒作用机理。有 5 篇评述全面总结了高致病性禽流感 A(H5N1) 感染, 特别是人患禽流感, 在中国大陆和香港特别行政区的发现及处置全过程, 包括疫情沿起和传播, 临床诊断, 病毒特性, 以及政府和公共卫生机构的政策和措施, 为有效预防今后可能再度发生类似的疫情提供了可贵的实际经验。该专题还包括了 4 篇述评和研究论文, 对病毒种间传播的宿主原因及感染人的分子病理学, 流感病毒核蛋白(NP)的三维结构及其与 RNA 的相互作用, 以及流感病毒 RNA 聚合酶 PA 亚基的三维结构与功能, 进行了深度解析, 并讨论了基于结构的抗流感药物研发前景。

关键词 表观遗传学, 组蛋白甲基化, 去甲基化, microRNA, 禽流感病毒, H5N1, 传播, 核蛋白, RNA 聚合酶

学科分类号 Q756, R511

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2010.00474

近年来, 由于高致病性禽流感病毒 H5N1 突破种属界限传染给人, 在许多地区, 包括中国大陆和香港地区, 出现高死亡率的人患禽流感病例, 从而引发了全球性人患禽流感流行的担忧和恐慌。与此同时表观遗传学研究迅速发展, 特别是基于细胞分化表观遗传进程的诱导多能干细胞(iPS)技术的应用正推动这一领域进入一个新的发展阶段。《中国科学 C 辑: 生命科学》(*Science in China Series C-Life Sciences*) 在 2009 年相继发表了两个专题, 对两个广受关注的研究领域的现状及发展态势, 特别是当前一些具有挑战性的问题, 进行了综合评述, 值得重视与阅读。

Science in China Series C-Life Sciences 2009 年第 4 期发表了专题 “Molecular epigenetics: dawn of a new era of biomedical research”^[1], 对表观遗传学的研究及发展态势进行了全面和深入的评述。在 20 世纪 40 年代, 英国生物学家 Conrad Waddington 首次提出 “epigenetics” 一词, 用以表述基因以外的遗传学, 我们现在通常称为 “表观遗传学”。这一概念可以追溯到法国科学家

Jean-Baptiste Lamarck 提出的获得性性状的遗传学 (inheritance of acquired traits) 的思想, 但表观遗传学作为实验性科学是从 20 世纪 50 年代开始的, 基于 Barbara McClintock 在玉米中发现转座因子的先导性工作, 进而提出染色体结构的改变可导致奇异的非孟德尔遗传规律, 这被普遍认为是现代表观遗传学的基石。近年来, 表观遗传学研究成为生物学中发展最为迅速和备受关注的前沿领域之一。大量的研究使人们对表观遗传的分子机理的了解有了长足进展, 主要包括如下三个方面: a. DNA 甲基化是动植物表观遗传程序的关键环节; b. 组蛋白的翻译后修饰, 特别是组蛋白甲基转移酶, 对染色体结构和基因表达的表观遗传控制具有极为重要的影响; c. microRNA 在表观遗传中具有重要作用。本期专题邀请了相关领域的知名学者对上述三个方

* 通讯联系人。

Tel: 010-64888459, E-mail: dcwang@ibp.ac.cn

收稿日期: 2010-09-14, 接受日期: 2010-09-19

面的现状及发展进行了深入的解析与讨论. 来自 Constellation Pharmaceuticals 和 Harvard Medical School 的 Lan 和 Shi 在题为“Epigenetic regulation: methylation of histone and non-histone proteins”的述评中^[2], 全面而概要地总结分析了到目前为止对组蛋白和非组蛋白甲基化的认识和了解, 重点论述了组蛋白的甲基标记及去甲基化酶对组蛋白甲基化的动力学调控. 另一篇由 He 等 (University of California at Berkeley) 撰写的述评“microRNAs——powerful repression comes from small RNAs”^[3]总结了有关 miRNA 的生物发生及其在转录后基因沉默机理的功能作用的最新研究进展. 目前关于 microRNA 生物学的研究日新月异, 这一述评精炼地展现了在这方面人们已经积累的主要知识. Chinnusamy 和 Zhu (University of California, Riverside) 撰写的第三篇述评“RNA-directed DNA methylation and demethylation in plants”^[4]深度分析了在植物拟南芥(*Arabidopsis*)中发现的由 microRNA 参与的活性 DNA 去乙酰化的重要途径, 这对了解 DNA 甲基化是如何调控的具有重要意义. DNA 甲基化的调控是当前受到广泛关注的课题, 活性 DNA 去甲基化的功能作用机理至今仍是一个存在许多悬疑和未知的重要课题, 这篇述评对植物中已鉴定得较为清楚的被 RNA 指导的 DNA 甲基化和去甲基化过程的精辟解析和讨论, 对这一领域的研究赋予重要的启示. 诱导多能干细胞(iPS)技术与表观遗传学的有机结合正在催生一个新的生物医学时代, 阅读这一专题的述评对了解这一前沿领域一些重要方面的研究现状及发展态势很有意义.

2009 年 *Science in China Series C-Life Sciences* 第 5 期发表了系列性专题论文“The challenges of avian influenza virus: mechanism, epidemiology and control”^[5], 包括 7 篇述评^[6-12]、1 篇研究论文^[13]和 1 篇有关生物信息学的文章^[14]. 这一专题重点综合评述了高致病性人 H5N1 禽流感病毒研究领域的现状及其挑战, 包括流行病学、疾病控制及病毒作用机理. 自从 1997 年在香港发现全球第一例 H5N1 流感病例, 2003 年在中国大陆发现第一例人 H5N1 流感病例以来, 到 2009 年已在 15 个国家确认了 413 人感染 H5N1 禽流感病毒, 256 人死亡, 死亡率高于 60%. 90% 的感染者来自以下 5 个国家: 印尼(141), 越南(109), 埃及(60), 中国(38), 泰国(25). H5N1 病毒的感染与传播突破了禽类→禽类的种属专一性, 引发了科学家和公众对源于禽流感

病毒的传播爆发至全球性流感的紧张与惊恐. 这类病毒从哪里来, 到何处去, 人类如何征服这一极具毁灭性的病害, 成为一个重要的生物医学问题. 在这一专题中, 有 3 篇述评^[6-8]详细总结了人禽流感 A (H5N1) 病毒感染在中国大陆和香港特别行政区发现和处置的全过程, 包括其流行病学、临床诊断、病毒特性, 以及政府和公共卫生机构在这一过程中采取的政策及措施, 为有效预防和应对今后可能再次爆发的源自禽流感病毒的大范围人群感染提供了宝贵的实际经验. 来自香港大学的 Chan 撰写的述评“A review on human influenza A H5N1 infections in Hong Kong”^[6]详细地总结和分析了在香港地区禽流感病毒 H5N1 感染人的过程, 包括全球第一个人被禽流感病毒 H5N1 感染病例的分析、鉴定和确认(1997 年), 以及随后 17 个群体性禽流感病例的诊断、治疗和临床特征的解析, 同时还报道了他们对这种病毒在人群之间传递的可能性及其来源的研究和分析, 总结了这种感染临床病例特征. 人禽流感病毒感染在中国大陆也有群体性发生, 自 2005 年以来已有 37 例 H5N1 感染病例, 24 例死亡. 两篇述评“Human avian influenza A (H5N1) virus infection in China”^[7] (Xu 等, 中国疾病预防控制中心), “H5N1 avian influenza in China”^[8] (Chen, 中国农业科学院哈尔滨兽医研究所) 全面总结和分析了禽流感在中国的疫情、影响及政府和公共防疫、卫生机构的应对, 包括人被禽流感病毒感染的流行病学、临床和病毒学特征, 以及疫苗接种在预防病毒的感染、减少病毒在环境中的存留和阻止 H5N1 病毒从禽类向人群的传播中发挥的重要作用. 人们至今还有深度的忧虑, 这类禽流感疫情可能在今后特定的时期再度出现, 在应对新的疫情中这些已有的经历和经验将具有重要的参考价值. 现在已经知道有越来越多的生物种类, 特别是哺乳动物(如猫和虎)是 H5N1 病毒携带者. 因此, H5N1 宿主范围的扩展及其之间的相互传播, 成为受到严重关切的问题. Gao 和 Liu 及其同事以“Interspecies transmission and host restriction of avian H5N1 influenza virus”^[9]为题对这一重要问题的研究现状作了深入的评述和分析, 特别是种间传播的宿主因素, 包括从病毒受体到宿主蛋白与病毒或病毒重要成分的相互作用. 该专题还包括了三篇有关禽流感病毒的关键组分的结构与功能的研究. 述评“Structure and sequence analysis of influenza A virus nucleoprotein”^[10] (NG Andy, Wang 和 Shaw)以作者

自身的研究结果为基础,重点评介了流感病毒核蛋白(NP)的精确三维结构中 RNA 相互作用的结构组分具有高度的序列保守性. 在流感病毒组装中 NP 是一关键的结构蛋白,上述关键功能区域的序列和结构保守性的确认,为相关抑制剂的设计提供了结构基础. 述评“Structure-function studies of the influenza virus RNA polymerase PA subunit”^[11]评介了由 Rao 和 Liu 领导的研究组对流感病毒 RNA 聚合酶关键组分 PA 亚基及其与 PB1 复合物的三维结构及其与功能关系的研究,并以此为基础深入讨论了基于结构设计和研发抗流感药物的前景. Jiang 的述评“Avian influenza H5N1: an update on molecular pathogenesis”^[12]介绍了对 H5N1 感染人的分子病理学的最近研究进展. 这一专题中还包含了一篇研究报道(Wang 和 Jiang)^[13],作者发现 H5N1 流感病毒是通过网格蛋白(clathrin)的胞吞作用进入宿主细胞,为研究抗病毒药物提供了新的信息. 基于禽流感病毒的流行性感冒至今对人类的健康和社会经济都是严重威胁,是一个重要的生物医学问题,对这一领域现状和发展态势的了解,推动相关研究更深入发展,具有重要意义.

此外,对疾病发生与发展过程中的关键蛋白质及其复合物的结构-功能的研究,是了解病原的重要基础. 在 2009 年出版的 *Science in China Series C-Life Sciences* 中有两篇相关述评值得重视. 一篇是由 Shi (清华大学)撰写的有关蛋白质磷酸酶 2A (protein phosphatase 2A, PP2A)研究现状的述评^[15]. PP2A 代表一类保守的 Serine/Threonine 蛋白磷酸酶,在有机体中普遍存在,具有广泛的底物专一性和多种细胞功能. PP2A 调控从酵母到人中蛋白质的磷酸化和去磷酸化,其靶蛋白包括癌基因信号通路中的一系列蛋白质. 该文基于作者近期对 PP2A 三维结构研究的重要结果,重点评介了 PP2A 核心酶以及两个全酶家族的组装、三维结构与功能,在此基础上深入解析了酶功能作用的分子机理. PP2A 处于生化和生物研究的中心位置已近 25 年. 近年来, PP2A 三维结构研究的一系列研究取得了突破^[16-20],作者以精确三维结构知识为基础,对 PP2A 功能作用的分子机理研究现状,以及该研究领域至今仍然存在的重要问题进行了深入的评述.

另一篇来自 University of Southern California 的 Chen 等的述评“APOBEC deaminases-mutases with defensive rules for immunity”^[21]展现了 APOBEC 蛋白质家族结构与功能研究的现状及前景. APOBEC

(Apolio B mRNA-editing enzyme catalytic polypeptide) 属于胞嘧啶脱氨酶(cytidine deaminases)家族,具有特殊的细胞功能和抗病毒特性,在固有免疫和获得性免疫中具有重要功能. 近年来,在认识 APOBEC 酶家族的生物学作用及其分子机理方面有重大的进展,作者领衔的研究组在这一过程中有重要贡献. 基于一系列 APOBEC 相关的三维结构^[22-27],作者对该领域的最新进展进行了综合评介,重点分析了 AID(activation induced cytidine deaminases)和 APOBEC 3G 的结构与功能,包括生物学作用与免疫防御,新的三维结构,以及基于结构的生化功能和调控机理. 同时作者还讨论了该领域当前的一些研究热点及亟待解决的挑战性问题,对有关研究者很有启发意义.

参 考 文 献

- [1] Xu R M. Molecular epigenetics: dawn of a new era of biomedical research. *Sci China Ser C*, 2009, **52**(4): 309-310
- [2] Lan F, Shi Y. Epigenetic regulation: methylation of histone and non-histone proteins. *Sci China Ser C*, 2009, **52**(4): 311-322
- [3] Ma C, Liu Y F, He L. microRNAs——powerful repression comes from small RNAs. *Sci China Ser C*, 2009, **52**(4): 323-330
- [4] Chinnusamy V, Zhu J K. RNA-directed DNA methylation and demethylation in plants. *Sci China Ser C*, 2009, **52**(4): 331-343
- [5] GAO G F, Shaw P C. The challenges of avian influenza virus: mechanism, epidemiology and control. *Sci China Ser C*, 2009, **52**(5): 405-406
- [6] Chan P K S. A review on human influenza A H5N1 infections in Hong Kong. *Sci China Ser C*, 2009, **52**(5): 412-418
- [7] Xu C L, Dong L B, Xin L, *et al.* Human avian influenza A (H5N1) virus infection in China. *Sci China Ser C*, 2009, **52**(5): 407-411
- [8] Chen H L. H5N1 avian influenza in China. *Sci China Ser C*, 2009, **52**(5): 419-427
- [9] Liu D, Liu X L, Yan J H, *et al.* Interspecies transmission and host restriction of avian H5N1 influenza virus. *Sci China Ser C*, 2009, **52**(5): 428-438
- [10] NG Andy K L, Wang J H, Shaw P C. Structure and sequence analysis of influenza A virus nucleoprotein. *Sci China Ser C*, 2009, **52**(5): 439-449
- [11] Liu Y F, Lou Z Y, BARTLAM M, *et al.* Structure-function studies of the influenza virus RNA polymerase PA subunit. *Sci China Ser C*, 2009, **52**(5): 450-458
- [12] Wang H L, Jiang C Y. Avian influenza H5N1: an update on molecular pathogenesis. *Sci China Ser C*, 2009, **52**(5): 459-463
- [13] Wang H L, Jiang C Y. Influenza A virus H5N1 entry into host cells is through clathrin-dependent endocytosis. *Sci China Ser C*, 2009, **52**(5): 464-469
- [14] Liu D, Liu Q H, Wu L H, *et al.* Website for avian flu information and bioinformatics. *Sci China Ser C*, 2009, **52**(5): 470-473
- [15] Shi Y G. Assembly and structure of protein phosphatase 2A. *Sci*

- China C Life Sci, 2009, **52**(2): 135–146
- [16] Xu Y, Xing Y, Chen Y, *et al.* Structure of the protein phosphatase 2A holoenzyme. *Cell*, 2006, **127**(6): 1239–1251
- [17] Xing Y, Xu Y, Chen Y, *et al.* Structure of protein phosphatase 2A core enzyme bound to tumor-inducing toxins. *Cell*, 2006, **127**(2): 341–353
- [18] Xu Y, Chen Y, Zhang P, *et al.* Structure of a protein phosphatase 2A holoenzyme: insights into B55-mediated Tau dephosphorylation. *Mol Cell*, 2008, **31**(6): 873–885
- [19] Cho U S, Xu W. Crystal structure of a protein phosphatase 2A heterotrimeric holoenzyme. *Nature*, 2007, **445**(7123): 53–57
- [20] Chen Y, Xu Y, Bao Q, *et al.* Structural and biochemical insights into the regulation of protein phosphatase 2A by small t antigen of SV40. *Nat Struct Mol Biol*, 2007, **14**(6): 527–534
- [21] Prochnow C, Bransteitter R, Chen X J S. APOBEC deaminases-mutases with defensive roles for immunity. *Sci China Ser C*, 2009, **52**(10): 893–902
- [22] Prochnow C, Bransteitter R, Klein M G, *et al.* The APOBEC-2 crystal structure and functional implications for the deaminase AID. *Nature*, 2007, **445**(7126): 447–451
- [23] Bhagwat A S, Carpenter M A, Bujnicki J M. Is AID a monomer in solution?. *DNA Repair (Amst)*, 2008, **7**(1): 77–87
- [24] Huthoff H, Autore F, Gallois-Montbrun S, *et al.* RNA-dependent oligomerization of APOBEC3G is required for restriction of HIV-1. *PLoS Pathog*, 2009, **5**(3): e1000330
- [25] Holden L G, Prochnow C, Chang Y P, *et al.* Crystal structure of the anti-viral APOBEC3G catalytic domain and functional implications. *Nature*, 2008, **456**(7218): 121–124
- [26] Chen K M, Harjes E, Gross P J, *et al.* Structure of the DNA deaminase domain of the HIV-1 restriction factor APOBEC3G. *Nature*, 2008, **452**(7183): 116–119
- [27] Furukawa A, Nagata T, Matsugami A, *et al.* Structure, interaction and real-time monitoring of the enzymatic reaction of wild-type APOBEC3G. *EMBO J*, 2009, **28**(4): 440–451

Challenges From Epigenetics and Avian Influenza Virus

WANG Da-Cheng*

(Institute of Biophysics, The Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China)

Abstract Epigenetics and avian influenza virus are two research fields subject to intensive studies and attracted much attention in recent years. Several interesting reviews and research articles well-organized into these topics were published in the 2009 edition No.4 and No.5 of *Science in China Series C-Life Sciences* (SCLS). The topic “Molecular epigenetics: dawn of a new era of biomedical research” consists of three review papers, which summarized the latest advances and perspectives in three different fields of molecular epigenetics, including the inheritance of histone methyl marks as well as the dynamic regulation of histone methylation by demethylation, the microRNA biogenesis and the mechanism by which microRNA function in post-transcriptional gene silencing, and RNA-directed DNA methylation and demethylation in plants. The topic entitled “The challenges of avian influenza virus: mechanism, epidemiology and control” contains seven review articles, one research paper and one website introduction. These papers concentrated not only the clinical aspects of avian influenza virus infection in China, but also the basic research in this field, which gave us a full picture on the spread of H5N1 virus, as well as how to combat it in China. These articles on H5N1 would be highly meaningful not only for scientists but also for ordinary people.

Key words Epigenetics, histone methylation, microRNA, demethylation, Avian influenza virus, H5N1, transmission, nucleoprotein, polymerase

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2010.00474

*Corresponding author.

Tel: 86-10-64888459, E-mail: dcwang@ibp.ac.cn

Received: September 14, 2010 Accepted: September 19, 2010