

并非所有病毒都以“致病”为目的,它们甚至会协同人类进化

那些与我们共生的“人类病毒”

● 近年来,基因组的巨大飞跃使得研究人员能够检测出存在于人体表面和人体内的许多病毒,并将它们统称为“人类病毒组”。

● 最近对人类样本的基因组学研究发现,在我们的肠道、肺部、皮肤和血液中存在几十种以前未被识别的病毒。其中,有的可能是某些神秘疾病的根源,但有些可能是无害的。

● 破译这些新发现的病毒如何影响人类,有助于对它们进行“分类处置”:确定哪些应进行预防和治疗,哪些可以忽略甚至与它们长期共存。



人类病毒

长期无感,偶尔致病

过去,被研究得最多最深入病毒,是那些曾引发人类和动植物疾病的病毒,因为病毒感染的表现症状曾经是了解病毒是否存在唯一途径。然而实际上,还有许多病毒尽管感染了人类,却与人类长期共存,通常不引发疾病。当然,有时它们还是会让孩子、老年体衰者,以及免疫力低下者生病。

近年来,基因组的飞跃式发展,使得研究人员能够检测出存在于人体表面和人体内的许多病毒,这些病毒被统称为“人类病毒组”。最近对人类样本的基因组学研究发现,在我们的肠道、肺部、皮肤和血液中存在几十种未被识别的病毒。其中,有的可能是某些未知疾病的根源,但也有些在大多数时候只是一种“无害的存在”。

几年前,已知感染人类的多瘤病毒只有两种。利用元基因组学方法,如今研究人员已鉴定出十多种人类多瘤病毒的毒株,其中一些与免疫抑制移植中的神经或肾脏损伤、艾滋病和皮肤癌等疾病有关。大多数多瘤病毒感染都是在儿童时期被感染,这些病毒会默默潜伏很多年,直到携带者免疫系统变弱时才会发作,对机体造成极大损害。

偶发致病性是人类病毒家族的一个典型特征。例如,人乳头状瘤病毒在大多数健康成人的皮肤上存在,一般不会引起注意,而一些特定种类的乳头状瘤病毒却可诱发宫颈癌或肝癌(现在已可通过早期接种加以预防)。

同样,疱疹病毒感染成年人是一种普遍现象,它们可以在免疫系统的细胞中长期“无症状居住”。但在宿主的生命后期,或者免疫力受抑制后,这些潜伏的疱疹病毒就会活跃起来,诱发唇疱疹、脑膜炎、淋巴瘤或卡波西肉瘤等多种疾病。

此外,在健康人,特别是儿童的呼吸道和粪便样本中,经常可以检测到大量新病毒,包括越来越多的星状病毒、细小病毒、小核糖核酸病毒,以及其他在人类健康和疾病中作用不明的病毒。

这些信息表明,即使在健康状况良好的情况下,人体也会受到多种病毒的慢性感染,且常常暂时性地受到其他病毒的影响。因此,认为每一种人类病毒都会导致疾病的观念,正在让位于一个更加复杂的生物学现实。了解这些新发现的病毒是如何影响人类的,有助于对它们进行“分类处置”:确定哪些应进行预防和治疗,又有哪些可以忽略甚至与它们共存。

常驻共生

有时宛若天然疫苗

年幼时感染病毒,可能有助于免疫系统的正常发育,为日后遭遇病毒感染提供保护,同时也可对免疫系统进行训练,不至于因过度反应而导致过敏。

健康新生儿呼吸道和胃肠道的病毒感染非常普遍,而且通常无症状,这可能是由于母体抗体通过胎盘和母乳传递给了婴儿,起到了保护作用。这种毒性减弱的感染可以为婴儿提供一种天然疫

苗,为以后感染致病性更强的相关病毒起到预防作用。

最近一项研究发现,与人类肠道和免疫系统正常发育有赖于婴儿时期肠道微生物群的建立类似,早期肠道病毒感染对小鼠也有益处。例如,小鼠若如病毒是一种常见人类病原体的近亲,它可让无菌环境中的或经抗生素治疗的新生小鼠恢复肠道和免疫系统的正常功能。

一些共生病毒也可为人提供保护,防止其他致病性病毒。据报道,一种与丙型肝炎病毒、寨卡病毒和登革病毒同属一个家族的病毒,居然可以减轻艾滋病病毒感染的症状。

这种病毒被称为 pegivirus C 或 GBV-C。最初是在一个不明原因的急性肝炎病例中发现的,但研究人员随后证明它是一种与该疾病无关的常见感染。据估计,全球约有 7 亿多人长期感染 GBV-C,而更多人则通过已被治愈的早期感染获得了相应抗体。多项研究表明,感染了 GBV-C 的艾滋病患者往往比未感染这种病毒的患者存活期更长。这一现象背后的机制尚不清楚,GBV-C 可能阻断了艾滋病病毒与细胞表面受体的结合,也可能干扰了艾滋病病毒利用细胞内成分复制自己的过程。

人体常驻病毒还有一个潜在好处,那就是它们偏爱快速分裂的细胞。研究人员观察到,在感染病毒的同时,一些自发癌症会出现消退现象——这表明,病毒可能优先感染癌细胞。为此,生物医学界已开始着手研发对抗人类肿瘤的溶瘤病毒疗法。病毒感染和癌细胞消融是否是一种常见的自然现象,目前仍是一个令人感兴趣的研究课题。

化为己用

病毒嵌入人类基因

除了感染我们的病毒外,人类(以及所有其他脊椎动物)的基因组中也含有过去病毒感染留下的痕迹。大约 8% 的人类基因组是由已融入人类种群的逆转录病毒 DNA 序列组成,它们的一些功能被用来为宿主的生存和发展提供必要的服务。

一些来自内源性逆转录病毒所表达的蛋白,可结合并阻断某些细胞受体,使它们不再被外源性致病性逆转录病毒所利用。而另一些内源性逆转录病毒的膜融合活性,对宿主行使某些细胞功能必不可少。例如,内源性逆转录病毒包膜蛋白负责将滋养层细胞融合到哺乳动物胎盘结构中,对母体与胎儿之间的营养和气体交换进行调节。

最近,研究人员发现,一种对胎盘发育至关重要的病毒蛋白——合胞体蛋白,可在肌肉纤维形成过程中增加成肌细胞的融合能力。研究发现,雄性小鼠如果缺乏这种病毒基因的合胞体,肌肉质量将减少 20%,但雌性小鼠则不会出现这种情况。

脊椎动物还与许多逆转录病毒启动子合作,为胚胎早期发育过程中调控多个基因表达提供手段。

显然,与大量细菌和病毒共生的漫长进化史,推动人类发展出了对许多病毒感染的适应能力——从细胞水平(驯化逆转录病毒基因、免疫系统的过度反应)到文化层面(调整生活习惯以减轻传染病所带来的负担,“与病毒共处”的生存策略无处不在)。

风疹病毒:与人类同进化

一组很少被研究的风疹病毒可引发最常见的人类病毒感染,它们可在几乎 100% 的成年人血液中被检测到。人通常在出生后不久很快会感染风疹病毒,多个毒株可在同一人身上导致长久的病毒血症。由于这些病毒的遗传多样性水平是病毒家族中最高的,风疹病毒可以感染不同的机体组织,产生不同的后果。但与乳头状瘤病毒一样,只有一部分风疹病毒会致病。

这种常见且长久存在的病毒是否会对健康有影响,目前仍在研究中。慢性病毒感染和急性病毒感染的一个常见后果是免疫过度刺激。在免疫抑制个体中发现的风疹病毒浓度增加现象表明,风疹病毒仍处于免疫控制之下,因此可能导致低水平的慢性炎症,慢性炎症又会导致许多健康问题。

尽管可能影响健康,但目前还没有直接证据表明风疹病毒感染是有害的。其普遍性与缺乏急性致病性确实

表明,它们成功建立了与人类长期共同进化的关系。然而,由于风疹病毒几乎会感染所有人,它们对健康的潜在影响尤其难以确定。

幸运的是,科学家们最近在猴子和啮齿动物身上也发现了风疹病毒,为在动物模型中研究风疹病毒的致病性提供了新的途径。这些动物模型研究既可以用来专门研究风疹病毒,也可与其他常见传染病结合进行综合研究。



▲ 基因组学的巨大飞跃使研究人员能够检测到生活在人体的许多病毒,这些病毒被统称为“人类病毒组”。

风险预警

密切监测病毒变异

随着测序技术和计算平台的不断改进,加之研究人员生成了更为完整的人类病毒基因组目录,病毒感染的检测能力将更快更灵敏。基于对鼻涕、呼吸道或粪便样本更强大的检测分析能力,公共卫生工作者可迅速了解新出现的病毒,更好地控制传染病的暴发。快速鉴定已知病毒病原体可减少不必要的抗生素使用。

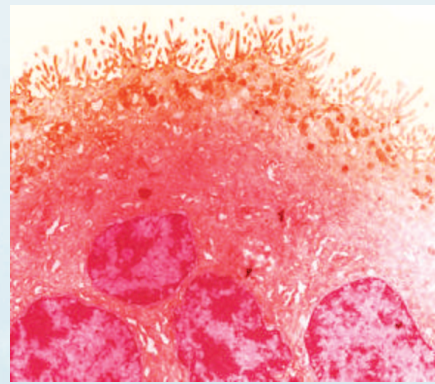
基因组学方法也将使流行病学研究做出更准确的预测,了解哪些病毒与不同地理区域的哪些疾病有关。这些信息将确定哪些病毒将造成最大的疾病负担,并帮助研发最有效的疫苗,减少病毒传播。

一系列雄心勃勃的计划正在实施中,例如对所有感染哺乳动物的病毒进行测序,并预测哪些最有可能蔓延到人类。而人类病毒也可能通过突变或与动物病毒重组而更具致病性。

此外,更好地了解某些病毒致病的原因,并不断对健康人群与患病人群中的病毒株进行检测,特别是那些在人与动物之间互动的病毒株,可为下一次病毒大流行提供预警信号。

(方陵生编译)

■ 偶发致病性是人类病毒家族的一个典型特征。即使在健康状况良好的情况下,人体也会受到多种病毒的慢性感染。了解这些新发现的病毒是如何影响人类的,有助于确定对哪些病毒应该进行预防和治疗,又有哪些可以忽略甚至与它们共存

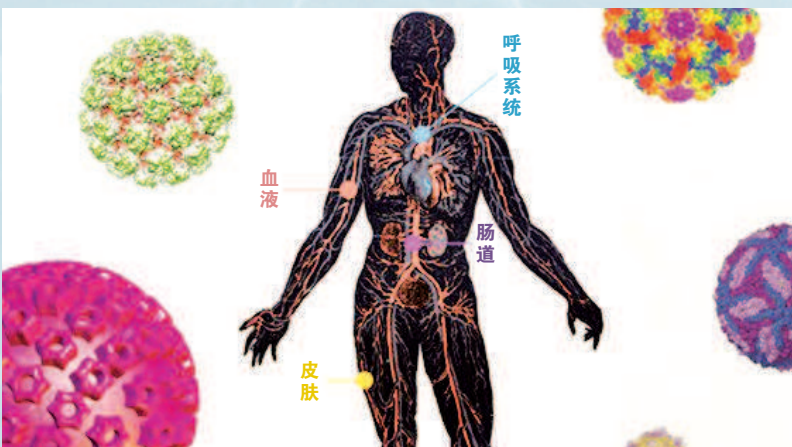
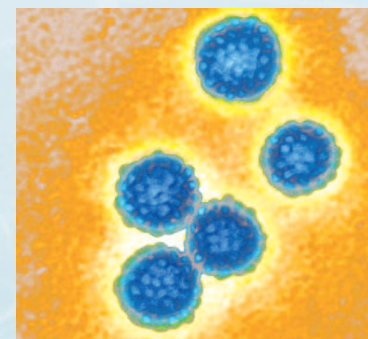


▲ 内源性逆转录病毒蛋白对哺乳动物胎盘发育过程中发生的细胞融合事件至关重要。最近一项研究还发现,这种被称为合胞体蛋白的蛋白质能促进雄性小鼠成肌细胞的融合,帮助它们获得更多肌肉量。

图为胎盘多核合胞滋养层的彩色增强电子显微照片。

风险预警

▶ 偶发性病原体,人类乳头状瘤病毒可引起皮肤感染和宫颈癌,但许多毒株在健康人皮肤上也很常见。病毒直径约 55 纳米。



▲ 人类病毒组:在人体和人体表面都可以发现多种病毒与人体细胞、细菌细胞混合。这些病毒是如何起作用的,以及它们何时会产生致病性,科学家们对它们的了解才刚刚开始。

延伸阅读

如何确定病毒身份?

用元基因组分析的手段来鉴定病毒,就是利用新一代测序技术,通过对临床样本遗传信息和所有已知病毒的基因组进行比较,来确定病毒身份。

这一方式适用于包括感染了从人类到植物到细菌所有生命分支的各种病毒。当某个样本包含了某种以前已确认的病毒时,其基因组序列可以显示与公共数据库中病毒序列 80% 以上的相似度。通过数据计算技术,很容易识别这种相似度。

但更具挑战性的是新病毒,因为这些病毒的 DNA 或 RNA 基因组与任何已知病毒的 DNA 或 RNA 基因组均不显著匹配。在这种情况下,研究人员可将病毒基因转换成蛋白质,然后通过计算技术寻找相关的病毒蛋白质序列。由于遗传密码的冗余度和维持基本蛋白质结构和活性位点的需要,蛋白质序列的进化速度一般会比其基因组慢。

有了这种快速鉴定病毒基因组的新能力,数据采集速度大大加快,也让我们得以更快理解病毒在人类健康和疾病中所起的作用。

如何确定病毒的致病性?

对新病毒的致病性进行确认,必须经过严格的查验。因为这些病毒同样大量存在于健康宿主身上,很可能最初在患病宿主中出现的症状只是无害的偶然性感染。

目前评估病毒致病性的标准仍是 19 世纪末德国医生和微生物学家罗伯特·科赫提出的四个致病性假设:

首先,某种病原体只存在于病患者身上;其次,这种病原体可从病患者身上分离出来;第三,接种这种病原体可引发疾病;第四,病毒能从接种个体中重新分离出来。

事实上,要让人类病毒同时满足这几项假设,是一个很高的要求。首先,许多病毒不能在培养基中提纯和生长。其次,直接让人类接种不符合科研伦理。研究人员需要使用动物模型,例如恒河猴和老鼠,但许多人类病毒只感染人类。

研究人员可尝试证明病毒只在病理部位复制:例如肝炎在肝脏、脑炎在大脑,在病变组织中只检测到某种单一病毒,然后通过深度测序就可确定病毒的致病性,也可为其致病性提供支持证据。

在病例对照研究中,将症状相似的病例或动物与健康对照组的病毒检测率进行比较,可提供病毒与疾病相关性的有力证据。比如,寻找一些病例,他们的年龄、地理来源、性别、社会经济状况相同,甚至样本收集也几乎在同一时间,但疾病状态却不同,然后对他们进行分组。结果会发现,大多数病毒不具有始终如一的可致病性,却也并不总是无害的,它们会根据宿主的健康和免疫状态产生不同的结果。

一般而言,病毒的致病性越低,感染者患病比例就越低,这样的病例对照研究需要对更大范围的不同人群之间的差异进行调查。

病毒也有“社交行为”

我们的身体里生存着数百万种微生物,彼此之间或互相争斗,或互相帮助。作为一个新兴领域,病毒生态学的研究,正帮助我们逐渐深入了解病毒与病毒之间、病毒与宿主之间,是如何相互影响的。

在宿主体外,病毒可能不会表现出活性,可一旦进入宿主体内,状态就会立刻改变,行动会显得非常“训练有素”。早在二十年前,研究者就发现,这是因为病毒会释放一些信号分子,并通过信息反馈,来决定与同类或宿主之间是进行合作还是竞争,就如同一场病毒版的囚徒困境博弈。

最近的一些研究还发现,病毒之间的交流依赖于一种多肽类分子来传递信息。这种基于多肽类分子的信息传递方式存在于多种病毒中,包括流感病毒、麻疹病毒和脊髓灰质炎病毒。然而,大多数研究是在一类能感染细菌的病毒——噬菌体中进行的。噬菌体通过这种方式来协调它们的行动,尤其是作出“进攻”还是“保持休眠”的决定时。研究结果表明,不同种类的病毒有它们各自的“暗号”系统,有些病毒甚至还拥有“窃听”宿主,或是其它病毒信号的能力。

我们可以利用这些发现来研发新的对抗疾病的有效方法。实际上,美国普林斯顿大学的研究者已经合成出了一批“刺客”病毒,可以侦测到大肠杆菌、沙门氏菌等微生物的特殊信号,然后靶向摧毁目标。也就是说,我们或许有一天可以操控噬菌体,让其根据人类的需要去杀灭特定的微生物。在细菌的抗药性普遍增强的今天,这些“刺客”病毒未来可能会成为一些疾病的重要治疗方式。