

病毒的免疫逃逸

何鑫妍

福建师范大学 福建福州 350117

摘要：自然界的病毒一直是威胁人类健康的存在，按照病毒携带的基因可以分为DNA病毒和RNA病毒。而应对病毒入侵的主要防线是人体自身免疫系统。在这其中能够识别病毒核酸的模式识别受体和感受器发挥着极为重要的作用。在漫长的斗争中，各类病毒也进化出了具有特点的免疫逃逸的特性。本篇综述主要讲述了一些病毒免疫逃逸的方式。

关键词：免疫逃逸；模式识别受体；TLR；cGAS-STING

引言

病毒和人类社会的斗争伴随着整个人类社会的进程。近些年，南非的埃博拉病毒疫情、南美和中美洲的寨卡病毒疫情以及自2019年爆发的新型冠状病毒所引起的世界性疫情在给我们的生活带来不便的同时，更是引起了数以百万的人的死亡。因此了解病毒的对我们自身免疫的逃逸机制十分重要。

人体自身免疫系统一般是通过识别外来病原体所携带的多样的PAMPs，引起一系列的级联反应，包括IFN-1和后续ISG的表达，引起炎症反应^[1]。对PAMPs的识别，宿主的识别方式近些年来主要集中在是对外来病原体核酸的识别，因为病毒入侵后释放遗传物质进入宿主细胞，细胞中的内体溶菌酶和细胞质中的模式识别受体可以识别病毒核酸携带的PAMPs。内体溶菌酶和细胞质中的模式识别受体包括仅存在于免疫细胞中的toll样受体和在多数细胞中都存在的识别病原体来源的RNA的维甲酸诱导基因I(RIG-I)样感受器(RLRs)和识别病毒来源的DNA的cGAMP合成酶cGAS^[2]。本文主要讨论的是DNA和RNA病毒是怎样绕过这些模式识别受体以达到免疫逃逸的^[3]。

一、RNA病毒

免疫细胞中的TLR有两大类分别是位于细胞表面和细胞内体，在这里我们主要讨论后者。目前已知的位于内体膜上的识别RNA病毒遗传物质的TLR有三种，其中TLR3识别dsRNA病毒的核酸，TLR7/8识别ssRNA病毒的核酸。除了位于免疫细胞中TLR受体对病毒入侵的监测之外，应当注意到的是最先遭受病毒入侵的是上皮细胞，在我们与病毒的长期斗争中，我们的多数细胞也进化出了能够识别病毒核

酸的胞质感受器，其中能够识别RNA病毒的核酸的主要是维甲酸诱导基因I(RIG-I)样受体(RLRs)^[4]、黑色素瘤分化相关基因5(MDA5)、LGP2。

(一) 屏蔽中间产物

正义链RNA病毒在宿主细胞内复转录的过程中，是以遗传物质作为模版进行转录，这一过程在正常细胞中是不存在的生理进程，因此会被模式识别受体认定为外来入侵物质，从而激活后续的炎症反应，对病毒进行清除。于是部分在胞质内进行转录和复制的病毒在进化的过程中采用屏蔽中间产物的方式以躲避免疫识别。比如COVs可以对细胞内膜进行修饰以形成自己的“复制工厂”^[5](ROs; CoVs)。

(二) “帽子”结构迷惑识别

RNA病毒的通过对转录出的mRNA的结构进行修饰，赋予其与细胞内mRNA相似的5'帽子结构以迷惑RNA感受器的识别。采用这种方式的RNA病毒可以分为三种，一种是编码帽肽并转移到其转录处的mRNA得5'端，比如鼻病毒就是采用这种方式；有趣的是流感病毒^[6]，这种病毒采用一种“夺帽”的方式，从宿主细胞转录出的细胞核中的mRNA前体中获取帽子结构；最后一种是病毒自身合成帽子结构提供其mRNA。

二、主动出击抑制宿主基因的表达

主动抑制宿主细胞蛋白质的表达是病毒获得免疫逃逸的最有效的策略。在抑制宿主细胞表达的过程中，病毒有两种策略，一种是在翻译水平上进行抑制，比如前文中所叙述的流感病毒通过“夺帽”的方式从宿主细胞分泌的mRNA的5'端结构，进而使细胞内的mRNA成为缺少结构的胞质RNA，这实际上会引起细胞内对成熟mRNA的降解机制，

比如 Xrn2 外切酶的作用，该酶会作用在胞质内的用于翻译的 mRNA，减少其数目。另一种机制是在转录和翻译水平关闭宿主基因的表达，这类病毒的典型代表是流感病毒，如 SARS-CoV、MERS-CoV 中 Nsp1 能够与组成翻译机器的因子结合阻止翻译，应当指出的是 SARS-CoV、MERS-CoV 中的 Nsp1 阻碍翻译上的差异，前者是阻碍了病毒自身和宿主细胞两者 mRNA 的翻译，而后者仅仅是阻碍了宿主细胞 mRNA 的翻译过程。并且，mRNA 的降解并不是由病毒携带的内切核糖核酸酶行使，而是由宿主细胞内的 Xrn2 外切酶作用。病毒通过这种高效的逃逸机制给自己带来的另外一个条件就是可以降低宿主细胞自身的生命活动从而将物质和能量供自己的增殖使用。

三、DNA 病毒

能够识别病毒 DNA 的 PRR 包括内体膜上的 TLR/TLR9 是也是第一个被认识到的识别 CpG DNA 的 DNA 感受器。除此以为，还存在 DAI、AIM2、RNA 聚合酶 III、IFI16、DDX41 和一些参与 DNA 损伤反应 (DDR) 的蛋白质已经被证明也是可以识别外缘 DNA 然后诱导 IFN- β 的产生，以及后续 ISG 的表达^[7]。自从 cGAS-STING 通路被发现以来，cGAS 也已经被确认是在多种细胞类型中通用的胞质 DNA 感受器。宿主细胞的 DNA 正常状态下是存在于细胞核和线粒体种，这降低了了 cGAS 错误识别宿主细胞自身 DNA 从而引起自身免疫疾病的几率。当 DNA 病毒入侵宿主细胞并释放其遗传物质后，会被 cGAS 识别，外源 DNA 与后者结合并使后者构象发生改变。之后 cGAS 催化第二信使 cGAMP 的合成，然后 cGAMP 会与 STING 结合并激活后者继而引起后续免疫级联反应^[8]。

(一) 弱化感受器

典型的 dsDNA 病毒如 HSV-1。该病毒从侵入细胞开始就采取了一系列积极的逃避措施。首先病毒衣壳通过细胞质，经核孔复合物进入细胞核，这一步保证了必要的遗传信息进入宿主细胞核；不过尽管如此，在病毒感染的前期，仍有较大数量的病毒衣壳在胞质中存在并被蛋白酶去除外层结构暴露 dsDNA，从而引起 cGAS 感受的应答。因此，病毒采取了更为直接的办法，就是抑制 cGAS 的酶活性，研究表明对 HSV-1 病毒存活至关重要的凝血蛋白 UL37 可以通过其脱酰胺酶活性抑制 cGAS 的激活，从而使 cGAS-STING 通路从上游被阻碍发挥作用。有研究证明 UL41 也可通过这一

策略来帮助 HSV-1 的。

(二) 干扰下游通路

对于 KSHV 病毒而言，该病毒采取了另一种策略，该病毒合成多种蛋白抑制 cGAS-STING 通路下游具有抗病毒能力的 I 型干扰素的产生。比如 SHV 病毒干扰素调节因子 1 (vIRF1) 能够与 STING 相互作用，通过作用使 STING 无法正常招募 TBK1，继而无法磷酸化并且激活干扰素调节因子。最终结果是使得以来 STING 的通路被全面抑制。除此之外，KSHV 还以一种在通路上游抑制通路的策略实现免疫逃逸，ORF52 通过一种影响 cGAS 与胞质 DNA 结合的机制达到抑制 cGAS 的酶活性，从而抑制免疫反应，因此被称为“KSHV cGAS 抑制剂”。

肿瘤病毒绝大多数是以 RNA 作为遗传物质的，只有三分之一的肿瘤病毒是以 DNA 为遗传物质，但是后者所引起的肿瘤更为多样。HPV 疫苗在国内一直是供不应求，从侧面也说明了该种病毒的普遍存在性。因此对 DNA 肿瘤病毒的免疫逃逸，以该病毒为例。研究表明，HPV 的癌蛋白能够和 cGAS-STING 通路作用，HPV 的癌蛋白 E7 通过和 STING 结合以达到病毒自身的免疫逃逸。

(三) 间接调控

除了上述的各种 DNA 病毒在 cGAS-STING 通路上采取的各种免疫逃逸的机制外。在 2020 年的一项研究揭示了一种更为广泛的病毒和宿主免疫的较为缓和的逃逸机制。这种机制并不是如上文所讲的病毒以完全阻碍 cGAS-STING 通路及其后续炎症反应为目的，而是达到与宿主细胞免疫反应共存的状态。 β -阻遏蛋白 2 通过 G 蛋白偶联受体 (GPCR) 信号通路调节多种细胞事件，这其中也包括 cGAS-STING 通路。具体作用方式是 β -阻遏蛋白 2 通过与环状 GMP-AMP 合成酶 (cGAS) 相互作用增强了增加 cGAS 与外源 DNA 的结合，提高了 cGAMP 的产生从而提高免疫反应。而 β -阻遏蛋白 2 作为一种功能性的蛋白同样受泛素化和乙酰化等修饰从而达到调节活性其的目的，泛素化导致 β -阻遏蛋白 2 被降解，而乙酰化则是 β -阻遏蛋白 2 行使促进免疫反应的关键步骤。DNA 病毒在感染宿主细胞早期对 β -阻遏蛋白 2 采取了两种措施分别是泛素化和去乙酰化，有趣的是，泛素化的修饰使 β -阻遏蛋白 2 完全降解往往需要 12 个小时；与泛素化相比，病毒采用去乙酰化的作用会使病毒的免疫逃逸更为轻松。有趣的是，去乙酰化的过程并不是发生在病毒

感染前期而是在感染一个小时后才发生。这种现象表明病毒在对 β -阻遏蛋白 2 的降解以达到免疫逃逸的过程不是彻底性的，至少在病毒感染前期 β -阻遏蛋白 2 依然可以行使其对 cGAS-STING 通路上的抗病毒免疫的促进作用，不同的是在这种条件下 β -阻遏蛋白 2 在相对较低水平发挥作用。

正如发现这一现象的作者所言，这种免疫逃逸的策略可能是病毒和宿主长期斗争的结果，通过这一机制，在一定意义上病毒避免了宿主出现强烈的炎症风暴降低了细胞的纤维化水平。

四、总结和讨论

通过上文的介绍我们可以大概总结出病毒免疫逃逸的几种方式。一种是隐藏自己的核酸结构躲避 PRR 的识别。另一种是主动对免疫系统的进行“攻击”。而后一种又可以分为对感受器的直接作用和对免疫信号通路下游作用以及对信号通路调节蛋白的作用。病毒和宿主的斗争从开始便没有停止，而我们能做到的是尽可能的认识病毒是怎样获得免疫逃逸的。因为在人体自身免疫无法及时消灭入侵的病毒的时候，通过外界对病毒免疫逃逸窗口的及时封锁成为了关键。

参考文献

[1] TAKEUCHI O, AKIRA S. Pattern recognition receptors and inflammation [J]. *Cell*, 2010, 140(6): 805-20.
[2] WU J, CHEN Z J. Innate immune sensing and signaling

of cytosolic nucleic acids [J]. *Annu Rev Immunol*, 2014, 32: 461-88.

[3] KUMAGAI Y, AKIRA S. Identification and functions of pattern-recognition receptors [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 125(5): 985-92.

[4] LOO Y M, GALE M, JR. Immune signaling by RIG-I-like receptors [J]. *Immunity*, 2011, 34(5): 680-92.

[5] KIKKERT M. Innate Immune Evasion by Human Respiratory RNA Viruses [J]. *J Innate Immun*, 2020, 12(1): 4-20.

[6] PETROVA V N, RUSSELL C A. The evolution of seasonal influenza viruses [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2018, 16(1): 47-60.

[7] XIAOJUN TAN, 2, LIJUN SUN,1,2,3, JUEQI CHEN,1,2 AND ZHIJIAN J. CHEN1,2,3. Detection of Microbial Infections Through Innate Immune Sensing of Nucleic Acids [J]. *Annu Rev Microbiol* 2018.

[8] MA Z, DAMANIA B. The cGAS-STING Defense Pathway and Its Counteraction by Viruses [J]. *Cell Host Microbe*, 2016, 19(2): 150-8.

作者简介：

何鑫妍（1999年），女，汉族，福建霞浦，硕士，肿瘤免疫