



新甲型 H1N1 流感病毒血凝素基因(HA)突变网络结构

流感研究上海协作组

(何云刚, 丁国徽, 边超, 黄忠, 蓝柯, 孙兵, 王学才, 李亦学, 王红艳, 王小宁, 杨忠, 钟扬, 金维荣^①, 熊慧, 戴建新, 郭亚军, 王皓, 车小燕, 吴凡, 袁政安, 张曦, 曹志伟, 周晓农^②, 周佳海^③, 马志永^④, 童光志^⑤, 赵国屏^{⑥*}, 金力^{⑦*})

中国科学院上海生命科学研究院 CAS-MPG 计算生物学伙伴研究所计算生物学重点实验室、系统生物学重点实验室生物信息中心、植物生理生态研究所合成生物学实验室、巴斯德研究所, 上海 200031;

复旦大学生命科学学院, 上海 200433;

国家人类基因组南方研究中心, 省部共建国家重点实验室培育基地-上海市疾病与健康基因组学实验室, 上海 201203;

第二军医大学肿瘤研究所, 上海 200433;

华南理工大学生物科学与工程学院, 广州 510641;

抗体药物国家工程研究中心, 上海 201203;

南方医科大学珠江医院, 广州 510282;

上海市疾病预防控制中心, 上海 200336;

上海生物信息技术研究中心, 上海 200235;

同济大学生命科学与技术学院, 上海 200092;

① 中国疾病预防控制中心寄生虫病预防控制所, 上海 200025;

② 中国科学院上海有机化学研究所, 上海 200032;

③ 中国农业科学院上海兽医研究所, 上海 200241;

④ 上海生物芯片公司生物芯片上海国家工程研究中心, 上海 201203

* 联系人, E-mail: ljin007@gmail.com, gpzhao@sibs.ac.cn

2009-05-18 收稿, 2009-05-22 接受

摘要 构建了新甲型 H1N1 流感病毒血凝素基因的变异网络图。同源性比对表明, 来自墨西哥的一个病毒序列类型为此次新流感病毒的原始序列类型。通过血凝素基因 658A 和 1408T 突变可将此新流感病毒序列分为墨西哥类型、过渡类型和纽约类型 3 个主要类型。这 3 个类型在地理分布上具有明显差别。

关键词

新甲型 H1N1 流感病毒
血凝素
基因突变

2009 年 4 月 15 和 17 日, 美国疾病预防与控制中心(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)将分别来自两名患病儿童的流感病毒定为新甲型人流感 H1N1 病毒^[1]。序列同源性分析表明, 该新病毒是以猪流感病毒为主, 包含了人流感病毒和禽流感病毒基因片段的新三源重组病毒。后继研究发现, 早在 2009 年 3 月 18 日, 新流感病毒就已

在墨西哥传播, 部分新病毒的感染者表现出较严重的临床症状并发生多起死亡。截止北京时间 2009 年 5 月 20 日 14: 00 时, 49 个国家报告了 9830 例新甲型 H1N1 流感感染病例, 其中 79 例死亡([http:// www.who.int/csr/don/2009_05_19/en/index.html](http://www.who.int/csr/don/2009_05_19/en/index.html))。

流感病毒基因组由 8 个独立的 RNA 片段组成, 分别编码多个与病毒结构和病毒复制有关的蛋白质分

子。其中, 最受关注的蛋白分子是血凝素(hemagglutinin, HA)。血凝素是流感病毒的膜外蛋白, 可与靶细胞表面的唾液酸结合, 帮助病毒颗粒黏附于细胞表面, 使病毒得以侵入细胞。血凝素蛋白与病毒易感的宿主范围和宿主对病毒感染产生的免疫反应有直接联系^[2]。

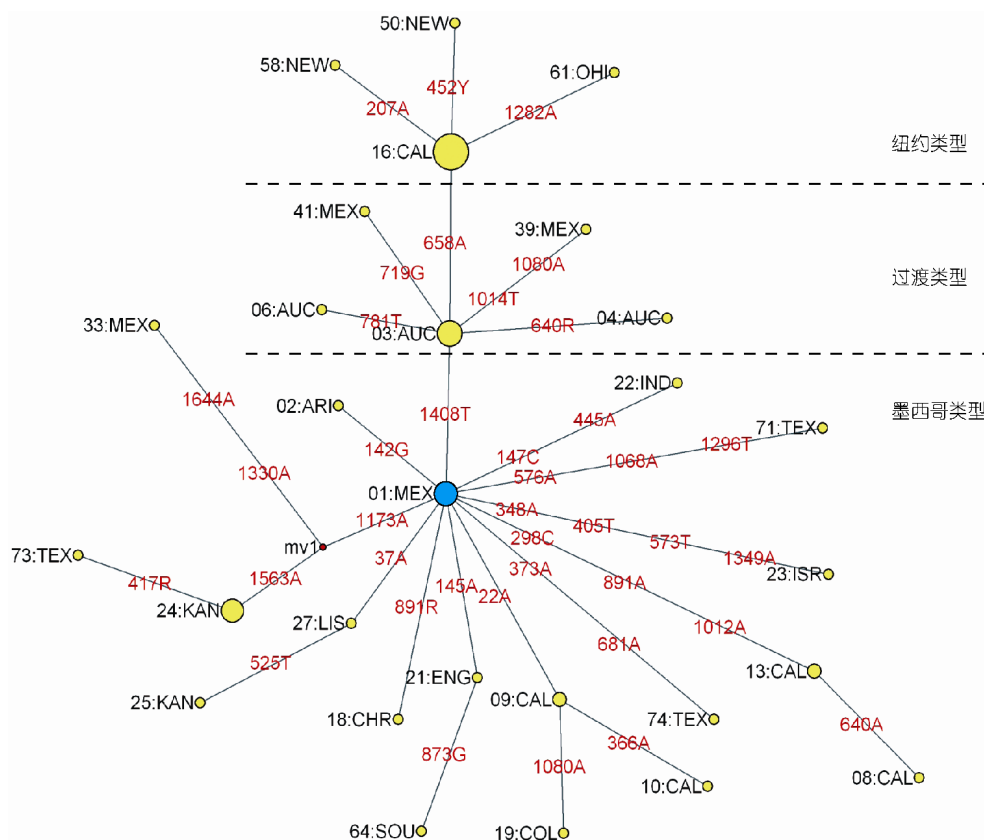
本研究收集了 2009 年 5 月 12 日前, GISAID 数据库中收录的新甲

引用格式: 流感研究上海协作组. 新甲型 H1N1 流感病毒血凝素基因(HA)突变网络结构. 科学通报, 2009, 54: 1645~1647

Consortium for influenza study at Shanghai. The mutation network for the hemagglutinin gene from the novel influenza A (H1N1) virus. Chinese Sci Bull, 2009, 54: 2168-2170, doi: 10.1007/s11434-009-0428-4

通过 1408T 和 658A 两个出现频率较高的突变可将新 H1N1 流感病毒分为墨西哥类型、过渡类型和纽约类型等 3 个主要类型。其中, 无 1408T 和 658A 突变的墨西哥类型分

布极为广泛,发现于墨西哥、美国南部各州(如德克萨斯州、加利福尼亚州、亚利桑那州)以及欧洲的英国、丹麦、葡萄牙、荷兰、德国等国和澳洲的新西兰(欧洲和澳洲早期发现的患者多数曾在墨西哥逗留)。中国四川发现的输入性病例携带的也是这种类型的病毒。携带 1408T 而无 658A 突变的过渡类型主要发现于新西兰和墨西哥。5 月 12 日后公布的序列显示该类型也出现在泰国和美国的德克萨斯州、密歇根州及威斯康辛州(结果未显示)。而携带 1408T 和 658A 两个突变的纽约类型主要发现于美国东部和北部的纽约州、马萨



各节点名由序列编号和样本采样地的前 3 个字母构成。当一个节点代表多个序列时, 随机采用其中一条序列信息用于节点标注。节点面积与该节点所含序列数量成正比。代表原始类型的节点标记为蓝色。以原始类型为参照, 其他序列类型所携突变的位置和状态用红色标注在每条边上。根据数据库中序列的标注, 54 份样本分别采自美国亚利桑那州(ARI)、新西兰奥克兰(AUC)、美国加利福尼亚州(CAL)、加拿大(CAN)、新西兰基督城(CHR)、美国科罗拉多州(COL)、丹麦(DEN)、英格兰(ENG)、美国印第安纳州(IND)、以色列(ISR)、美国堪萨斯州(KAN)、葡萄牙里斯本(LIS)、美国马萨诸塞州(MAS)、墨西哥(MEX)、美国密歇根州(MIC)、荷兰(NET)、美国纽约州(NEW)、美国俄亥俄州(OHI)、美国南卡罗来纳州(SOU)以及美国德克萨斯州(TEX)

诸塞州、俄亥俄州及加拿大。在美国加利福尼亚州也有发现,但是所占比例很小。5月12日后的测序数据显示美国新泽西州和内布拉斯加州也发现了该类型(结果未显示)。综上所述,从此次流行的早期阶段的样本来看(序列数据公布于5月12日前),新 H1N1 流感病毒各类型的分布具有一定的地域性。纽约类型集中分

布于北美洲东部和北部,而墨西哥类型及过度类型多散布于其他发现疫情的国家 and 地区。

纽约类型流感病毒携带 658A 突变,使其编码的血凝素蛋白分子的 220 位氨基酸由丝氨酸(Serine, S)转变为苏氨酸(Threonine, T)。该氨基酸位于血凝素蛋白分子的唾液酸结合功能结构域,紧邻重要的 220 环区

(221~228 位氨基酸)^[8]。有研究证明,对 1918 年流行的西班牙流感病毒(H1N1 型)的唾液酸结合域内 190 和 225 位两个氨基酸进行替换,就能使病毒跨物种感染(人和禽)^[9]。目前,新甲型 H1N1 流感病毒的数据仍然比较缺乏,658A 突变是否对新流感病毒与唾液酸的结合造成影响尚需进一步研究。

参考文献

- 1 Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team. Emergence of a Novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med*, 2009, doi: 10.1056/NEJMoa0903810
- 2 Kobasa D, Takada A, Shinya K, et al. Enhanced virulence of influenza A viruses with the haemagglutinin of the 1918 pandemic virus. *Nature*, 2004, 431: 703—707
- 3 Bogner P, Capua I, Lipman D J, et al. A global initiative on sharing avian flu data. *Nature*, 2006, 442: 981
- 4 Bandelt H J, Forster P, Sykes B C, et al. Mitochondrial portraits of human populations using median networks. *Genetics*, 1995, 141: 743—753
- 5 Bao Y, Bolotov P, Dernovoy D, et al. The influenza virus resource at the National Center for Biotechnology Information. *J Virol*, 2008, 82: 596—601
- 6 Saillard J, Forster P, Lynnerup N, et al. mtDNA variation among Greenland Eskimos: the edge of the Beringian expansion. *Am J Hum Genet*, 2000, 67: 718—726
- 7 Ferguson N M, Galvani A P, Bush R M. Ecological and immunological determinants of influenza evolution. *Nature*, 2003, 422: 428—433
- 8 Gamblin S J, Haire L F, Russell R J, et al. The structure and receptor binding properties of the 1918 influenza hemagglutinin. *Science*, 2004, 303: 1838—1842
- 9 Tumpey T M, Maines T R, Van Hoeven N, et al. A two-amino acid change in the hemagglutinin of the 1918 influenza virus abolishes transmission. *Science*, 2007, 315: 655—659