

肠道菌群-胆汁酸轴通过靶向细胞受体氨肽酶N抑制一种新发冠状病毒的感染

张雅晴^{1,2}, 王斌¹, 杨永乐³, 孟锦鑫², 张孟迪^{3,4}, 李宜珂^{1,4}, 董博⁵,
张雅楠², 刘博文¹, 杨东³, 吉春苗¹, 黄耀伟^{1,2,4}, 朱书²

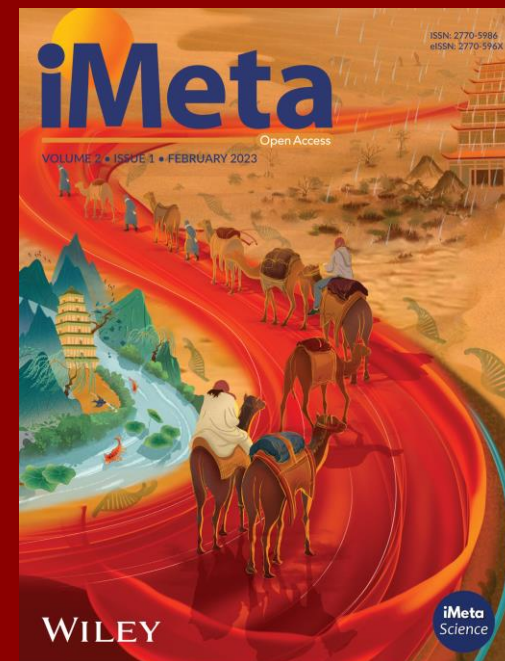
¹华南农业大学动物疫病防控全国重点实验室

²浙江大学动物科学学院动物医学系

³湘湖实验室(农业浙江省实验室)

⁴岭南现代农业科学与技术广东省实验室 | 华南农业大学兽医学院

⁵广东省农业科学院农业生物基因研究中心



Yaqing Zhang, Bin Wang, Yongle Yang, Mengdi Zhang, Yike Li, Bo Dong, Yanan Zhang, Bowen Liu, Dong Yang, Chunmiao Ji, Yaowei Huang, Shu Jeffrey Zhu. 2025. A gut microbiota-bile acid axis inhibits infection of an emerging coronavirus by targeting its cellular receptor aminopeptidase N. *iMeta* 4: 70061.

<https://doi.org/10.1002/imt2.70061>



背景

◆ 丁型冠状病毒发现史

2006

香港学者Dong等，在野生亚洲豹猫和中国白鼬獾的粪便中检测到新型冠状病毒。

2012

Woo等在猪和野生鸟类中鉴定出7种丁型冠状病毒:

- 1种猪丁型冠状病毒 (HKU15)
- 6种禽源丁型冠状病毒 (HKU16, HKU17, HKU18, HKU19, HKU20, HKU21)

2009

香港学者Woo等，在野生鸟群中检出3种禽源新型冠状病毒

- 夜莺冠状病毒(HKU11)
- 画眉冠状病毒(HKU12)
- 文鸟冠状病毒(HKU13)

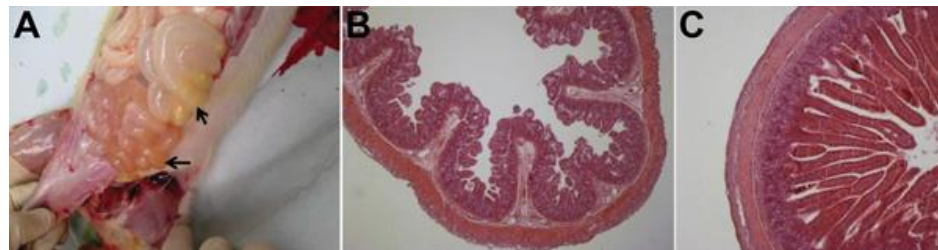
2014

美国俄亥俄州暴发仔猪腹泻，首次分离得到猪丁型冠状病毒 (PDCoV)。

随后，韩国、印度、泰国和中国大陆发现了PDCoV。



(Patrick C. Y. Woo et al., 2012)

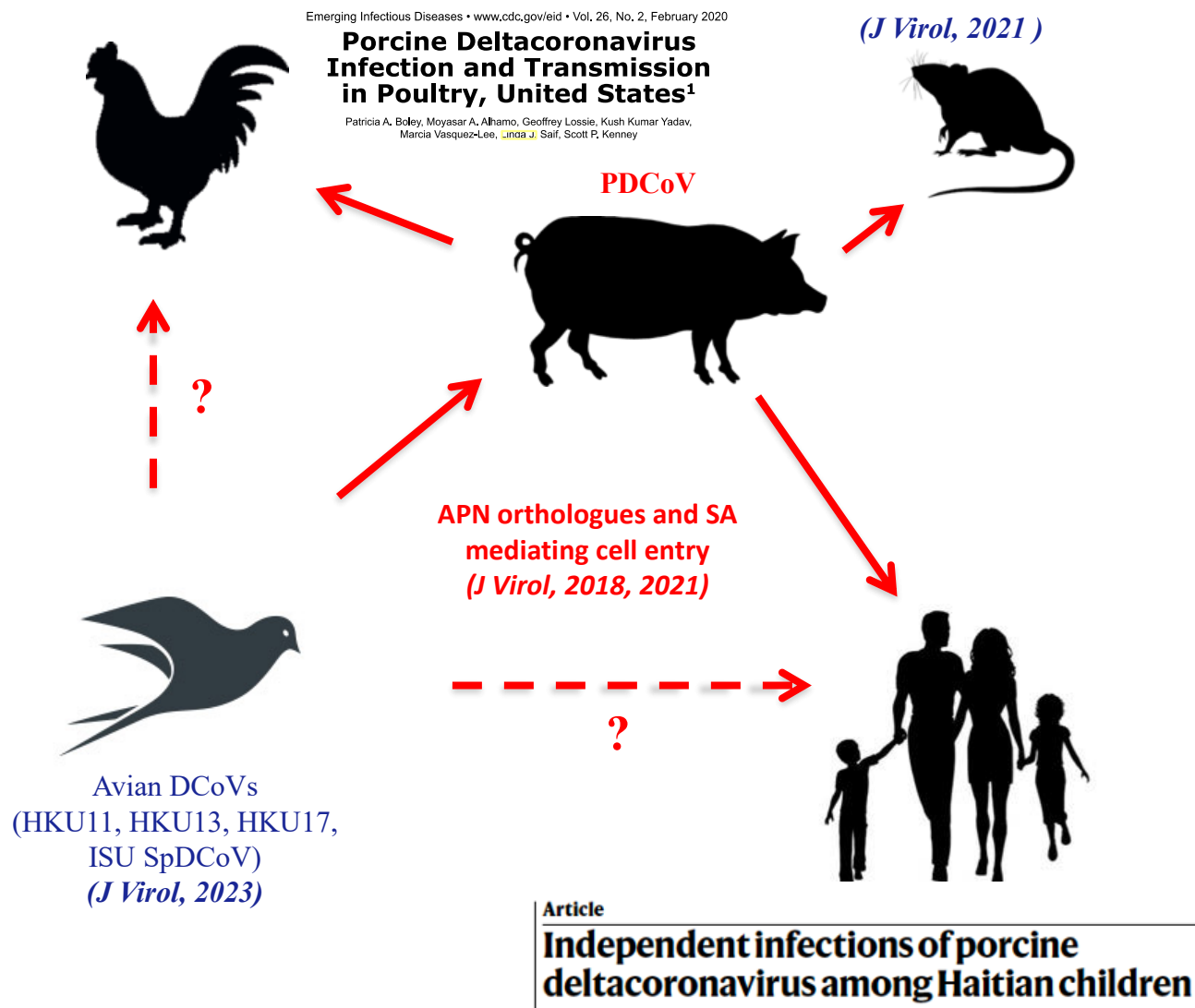


(Kwonil Jung, et al. 2015)



背景

◆ PDCoV跨种传播的分子基础—氨基肽酶N



2018.4



- ❖ 本课题组首次鉴定PDCoV的细胞入侵受体为猪氨基肽酶N (APN)

2021.9



- ❖ 我们进一步发现PDCoV使用人、鸡、猫或鼠APN入侵细胞，唾液酸(SA)作为辅助受体

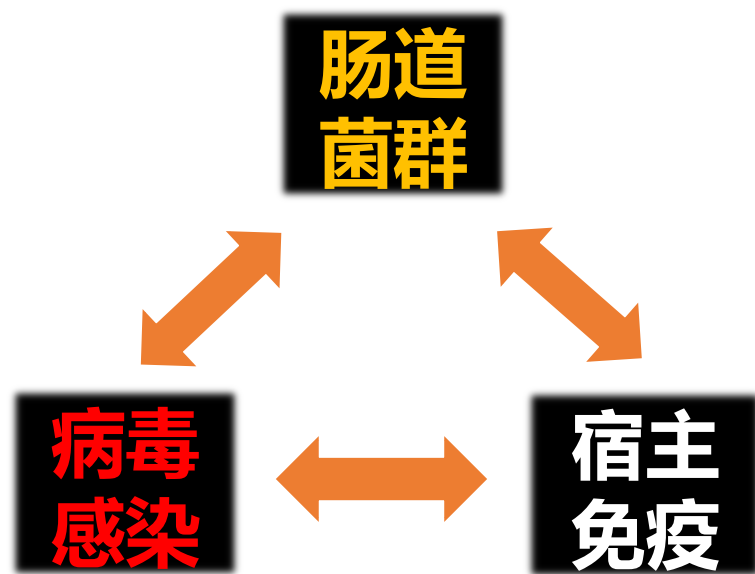
2023.2



- ❖ 三种野禽丁型CoVs假病毒可通过鸡APN或猪APN入侵细胞



科学问题



现有研究的局限性:

- 仅研究病毒与宿主互作，维度单一
- 较少考虑**真实的肠道微环境**，科学问题解析不够全面深入

➤ 本课题研究目标

(1) 解析在PDCoV感染过程中与宿主免疫调控最具相关性的肠道细菌及代谢产物，明确其作用的免疫靶点。

(2) 探究相关代谢产物调控PDCoV感染的分子机制。

结果

◆ PDCoV感染显著改变肠道微生物组成

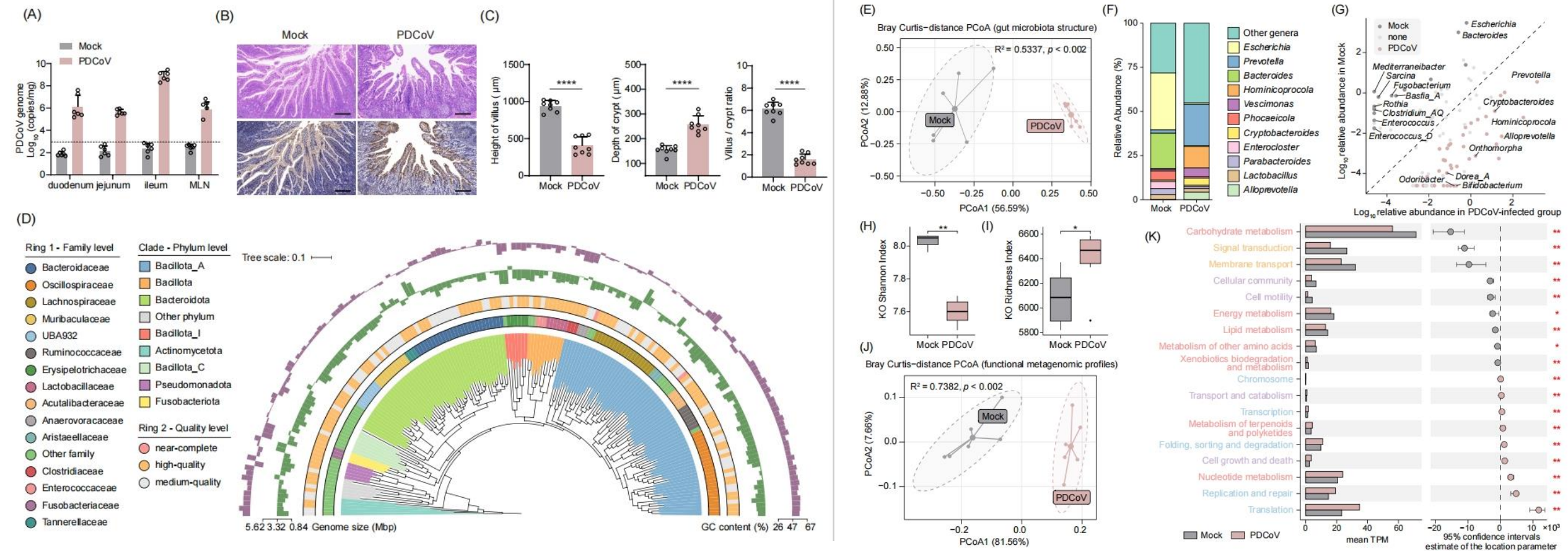


图1 PDCoV感染对肠道菌群平衡的影响

结果

◆ 肠道共生菌 *Bacteroides fragilis* 与 PDCoV 感染密切相关

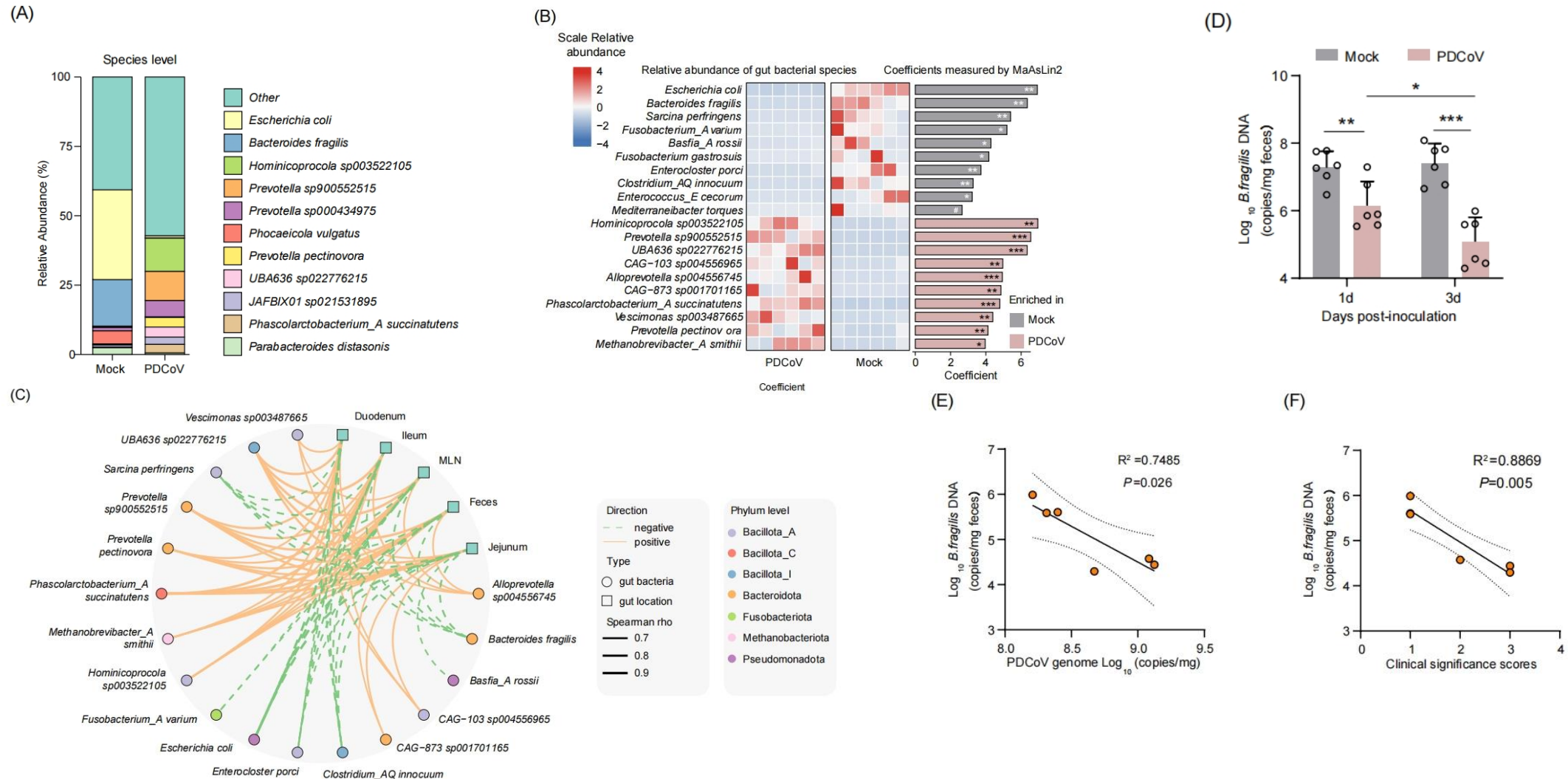


图2 PDCoV 复制与脆弱拟杆菌耗竭相关



结果

◆ PDCoV诱导的*B. fragilis*耗竭导致结合胆汁酸积累

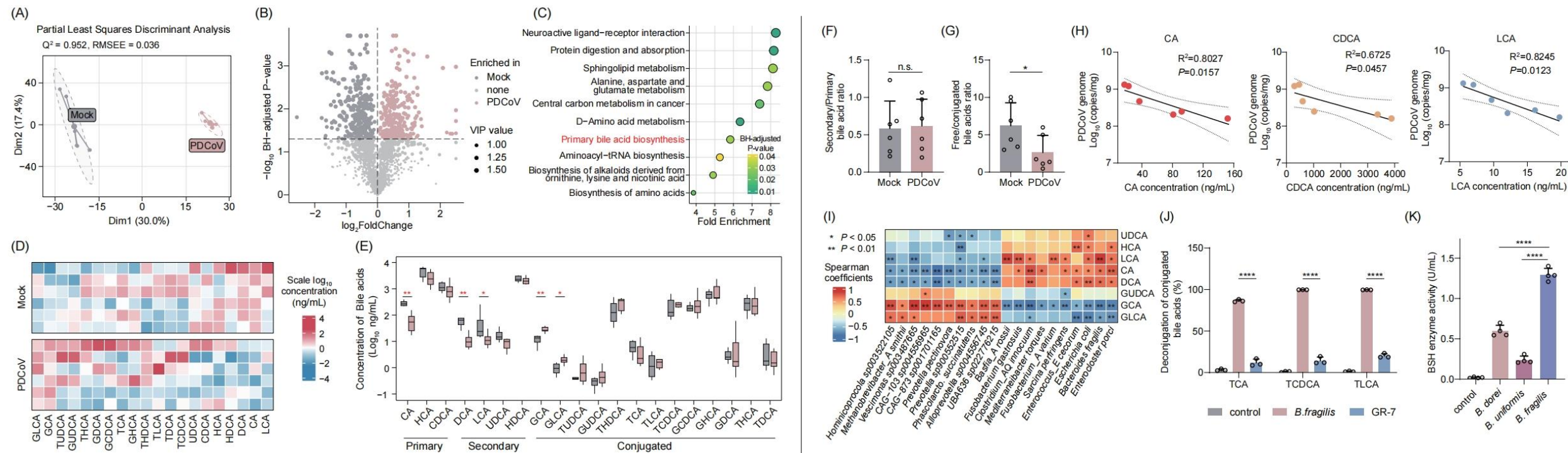


图3 PDCoV感染仔猪后肠道内胆汁酸的变化

结果

◆ *B. fragilis*增加非结合胆汁酸浓度抑制PDCoV感染小鼠

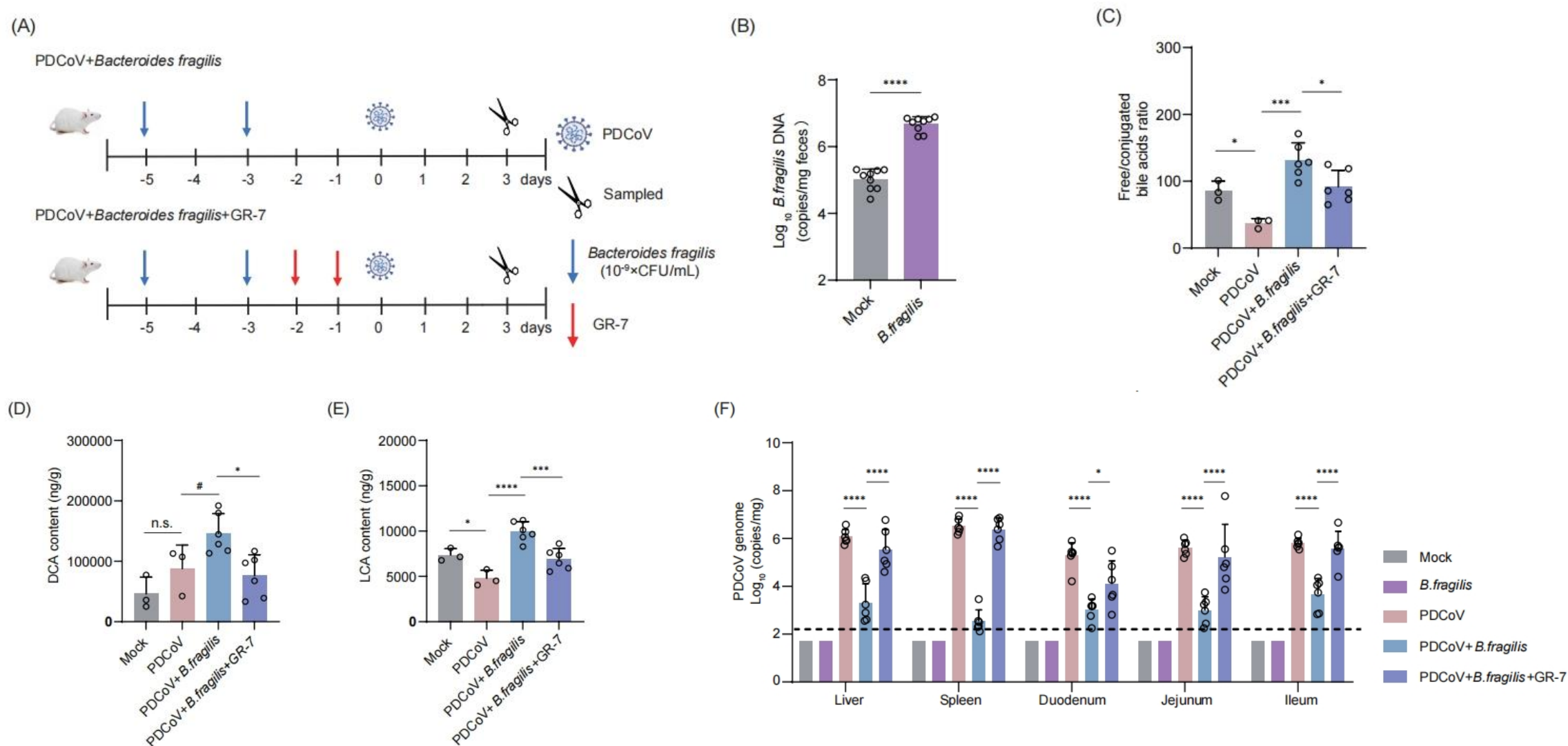


图4 脆弱拟杆菌定值对胆汁酸组成和PDCoV感染的影响

结果

◆ LCA有效抑制PDCoV感染IPEC-J2细胞和猪肠道类器官

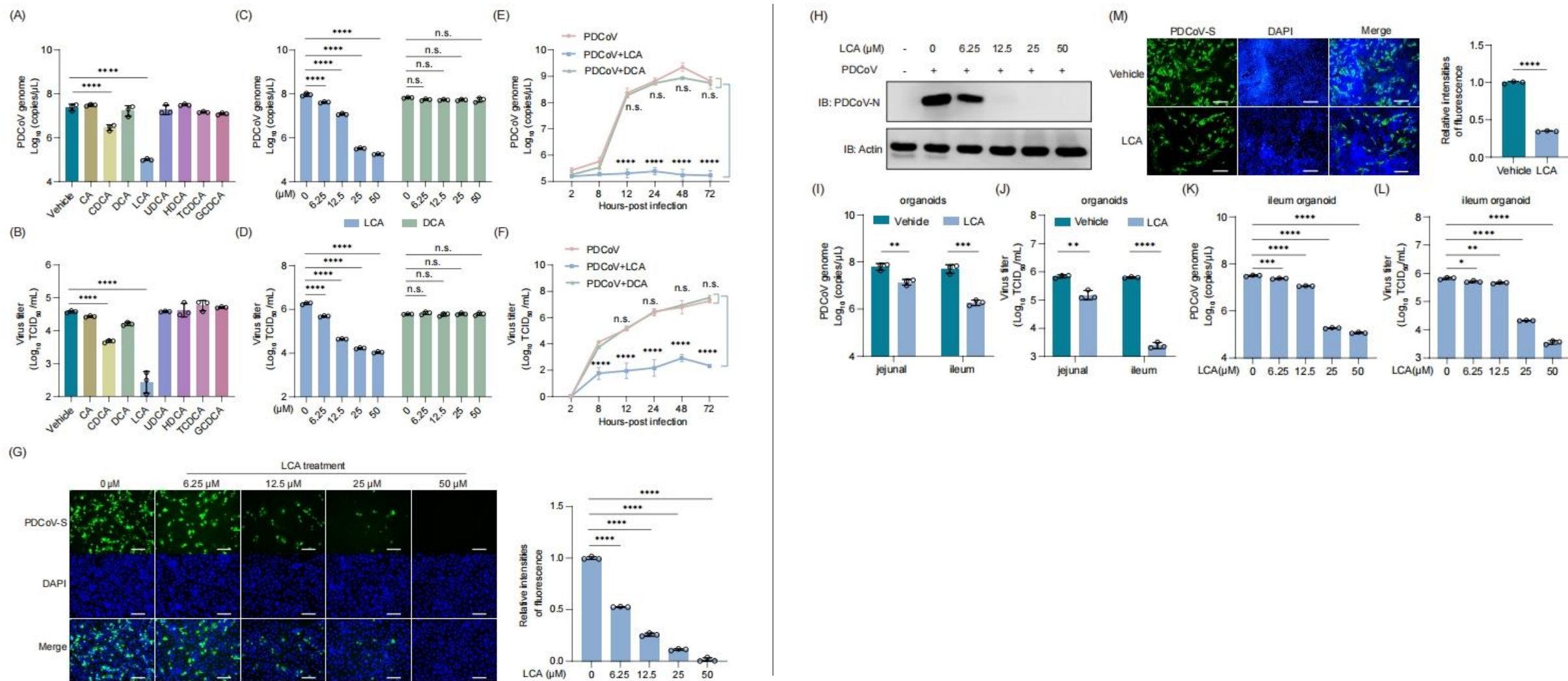


图5 LCA抑制PDCoV感染IPEC-J2细胞和猪肠道类器官

结果

◆ LCA 抑制PDCoV刺突蛋白与pAPN的结合

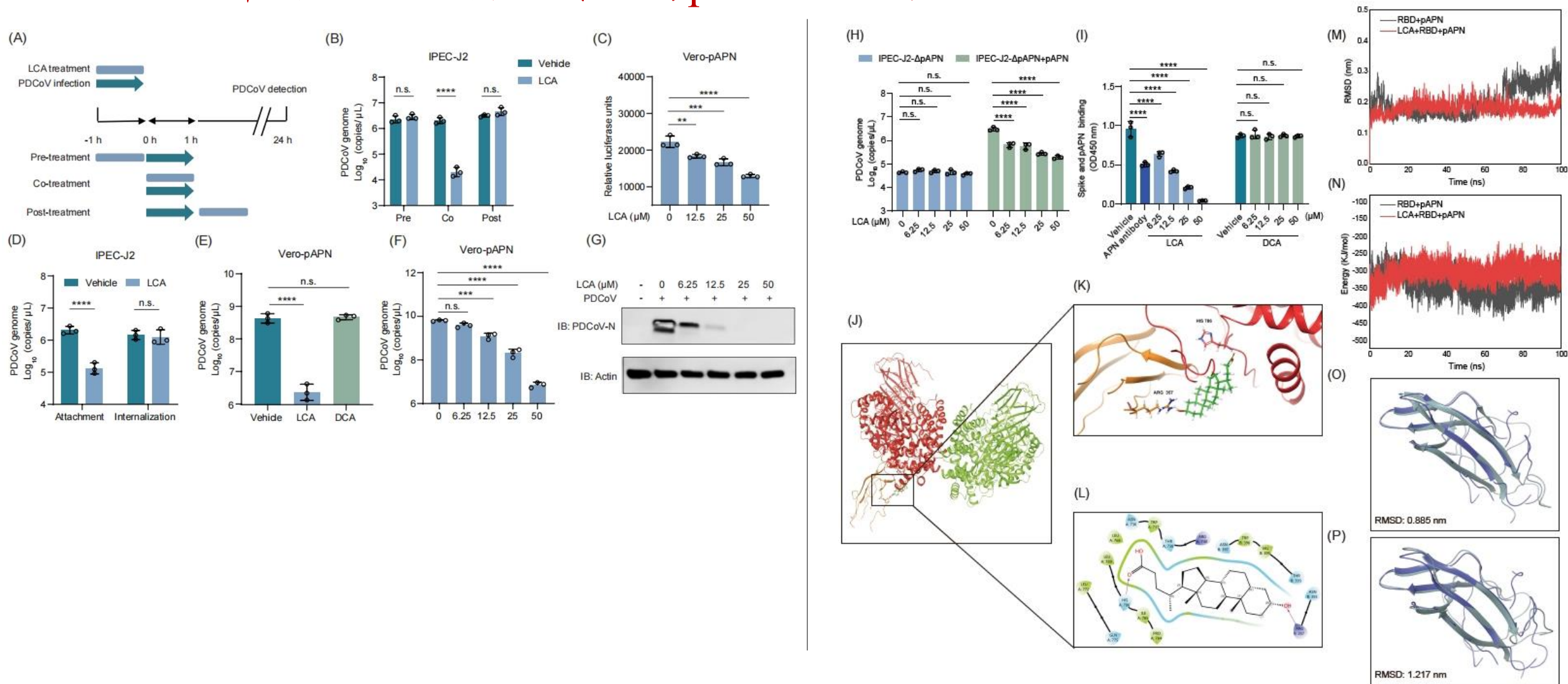


图6 LCA通过阻断S-pAPN蛋白相互作用并诱导RBD-pAPN复合物构象变化抑制PDCoV感染



结果

◆ LCA 在仔猪体内有效抑制PDCoV感染

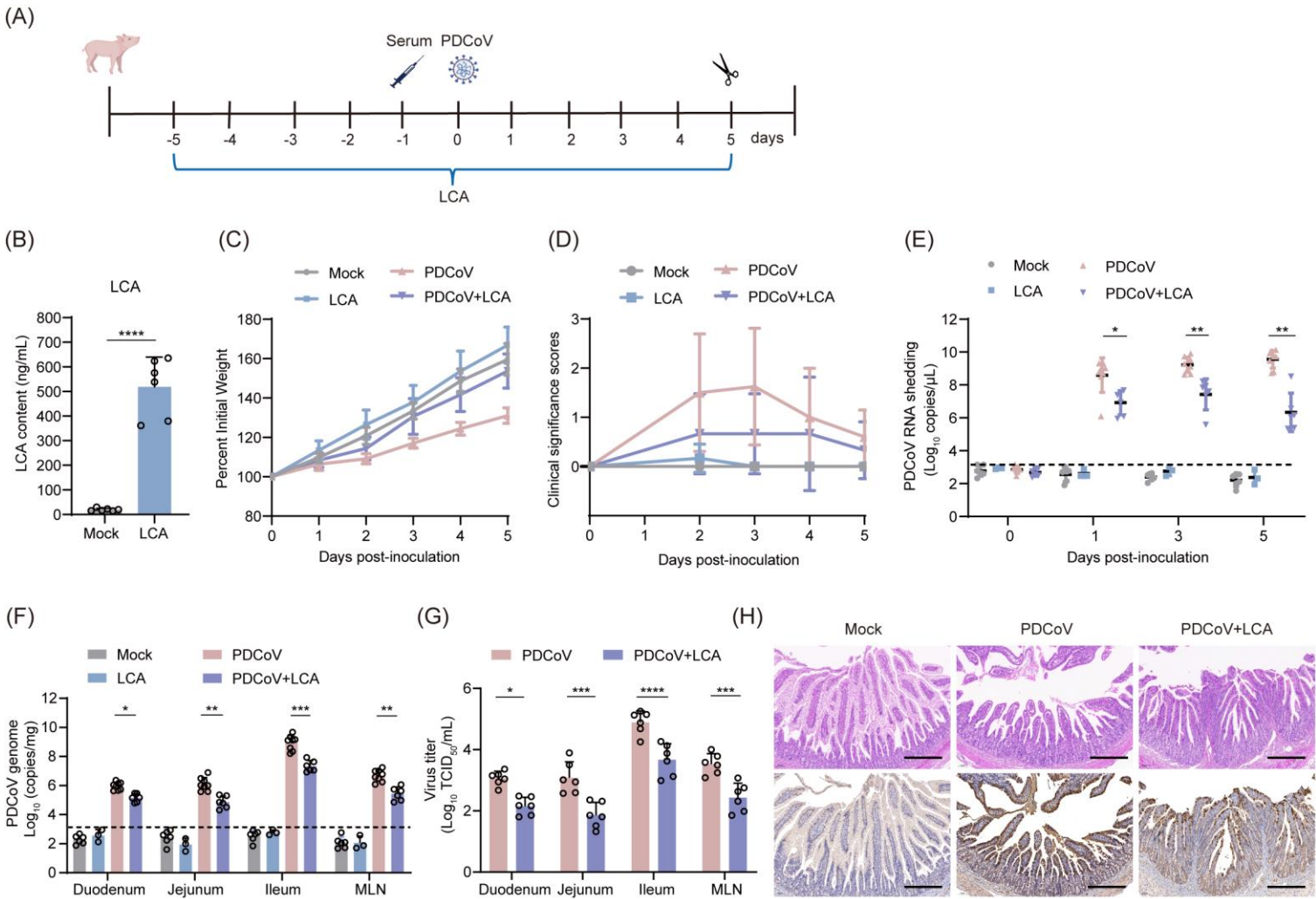
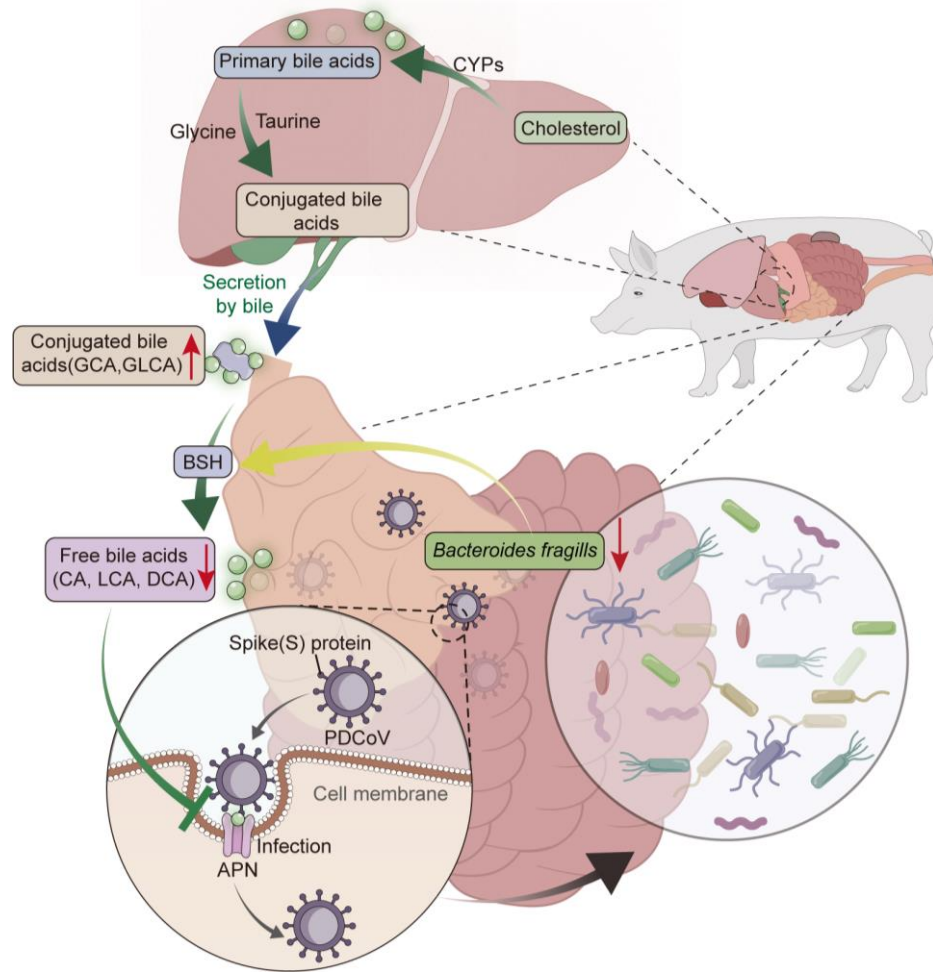


图7 LCA 对仔猪 PDCoV 感染的影响

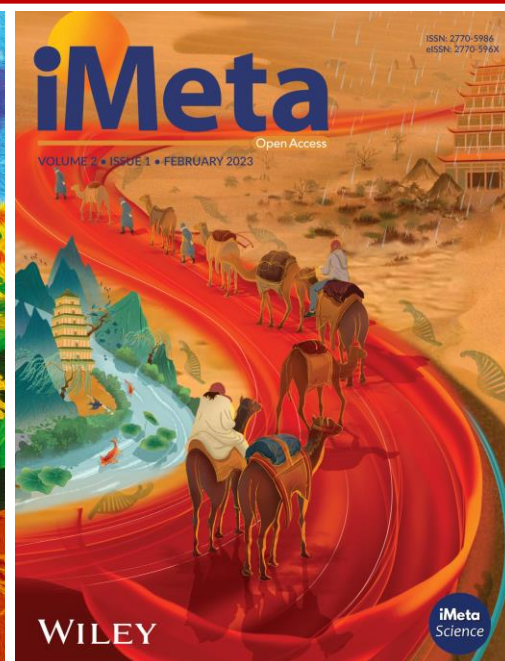
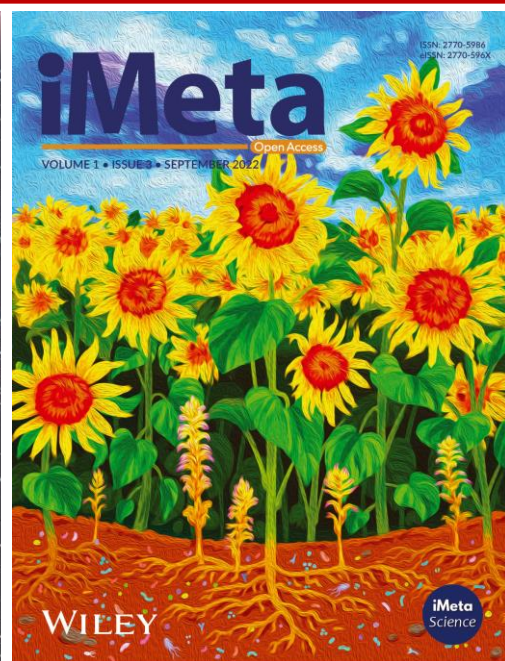
总结



- ❑ 首次利用多组学联合分析揭示了PDCoV感染引发的肠道菌群-胆汁酸代谢轴紊乱及其病理机制；
- ❑ 脆弱拟杆菌通过胆盐水解酶调节胆汁酸代谢抑制PDCoV感染；
- ❑ 首次揭示了LCA通过直接阻断刺突蛋白与宿主受体APN的结合界面，抑制PDCoV入侵的新型分子机制。

Yaqing Zhang, Bin Wang, Yongle Yang, Mengdi Zhang, Yike Li, Bo Dong, Yanan Zhang, Bowen Liu, Dong Yang, Chunmiao Ji, Yaowei Huang, Shu Jeffrey Zhu. 2025. A gut microbiota-bile acid axis inhibits infection of an emerging coronavirus by targeting its cellular receptor aminopeptidase N. *iMeta* 4: 70061.

<https://doi.org/10.1002/imt2.70061>



iMeta期刊(影响因子**33.2**)由宏科学、千名华人科学家和威立出版, 主编刘双江和傅静远教授。目标为生物/医学/环境综合期刊群(对标Cell), 高影响力的研究、方法和综述欢迎投稿, 重点关注生物技术、大数据和组学等前沿交叉学科, 已被**SCIE**、**PubMed**等收录, IF 33.2位列全球SCI期刊第65(前千分之三), 微生物学研究类全球第一, 中国第5, 中科院生物学双1区Top; 外审平均21天, 投稿至发表中位数87天。

子刊**iMetaOmics**(主编赵方庆和于君教授)、**iMetaMed** 定位IF>10和15的综合、医学期刊, 欢迎投稿!



主页: <http://www.imeta.science>

出版社: <https://wileyonlinelibrary.com/journal/imeta>

iMeta: <https://wiley.atyponrex.com/journal/IMT2>

投稿: iMetaOmics: <https://wiley.atyponrex.com/journal/IMO2>

iMetaMed: <https://wiley.atyponrex.com/journal/IMM3>



office@imeta.science

imetaomics@imeta.science



宣传片



[iMeta](#)



更新日期
2025/6/18