

新冠病毒分子影像及结构生物学进展 文献综述

作者：姚嘉恒 周舟

单位：北京交通大学生命科学与生物工程研究院

邮编：100044

电子邮箱：17271198@bjtu.edu.cn

目录

CONTENTS

1

引言

2

目的

3

方法

4

结果

5

结论

01

引言

新型冠状病毒肺炎由严重急性呼吸综合征冠状病毒2 (SARS-CoV-2)引起，于2019年12月开始全球大爆发，导致肺衰竭和致命的呼吸道感染，成为了引起高度关注的全球公共卫生问题。

新冠病毒的结构研究无疑是解决此问题的基础。我们将汇报现存的有关研究得出的结论。

02

目的

传达

新冠病毒分子影像学信息

结构生物学信息

促进研究与讨论。

03

方法

查阅了

PMC数据库中的有关新冠病毒的文献内容

提取了有关其电镜影像、x射线晶体学影像的结论性内容，
并做出综述

并由此介绍了新冠病毒结构生物学的主要进展

04

结果

新冠病毒

属性

冠状病毒科正冠状病毒亚科的球状病毒

直径约125nm，表面被棒状尖峰包覆

遗传物质

属RNA病毒，其单股正链RNA外为螺旋对称的核衣壳

包含一个具有29,891个核苷酸的单链RNA，编码9,860个氨基酸

主要结构蛋白构成

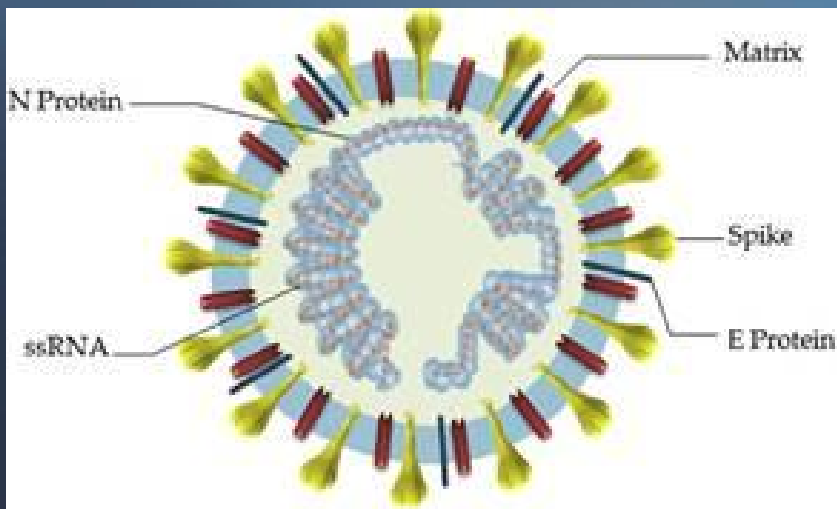
小囊膜糖蛋白(e)，棘突糖蛋白(s)、核衣壳蛋白(n)和膜糖蛋白(m)

这几种蛋白都编码在基因组的3'端

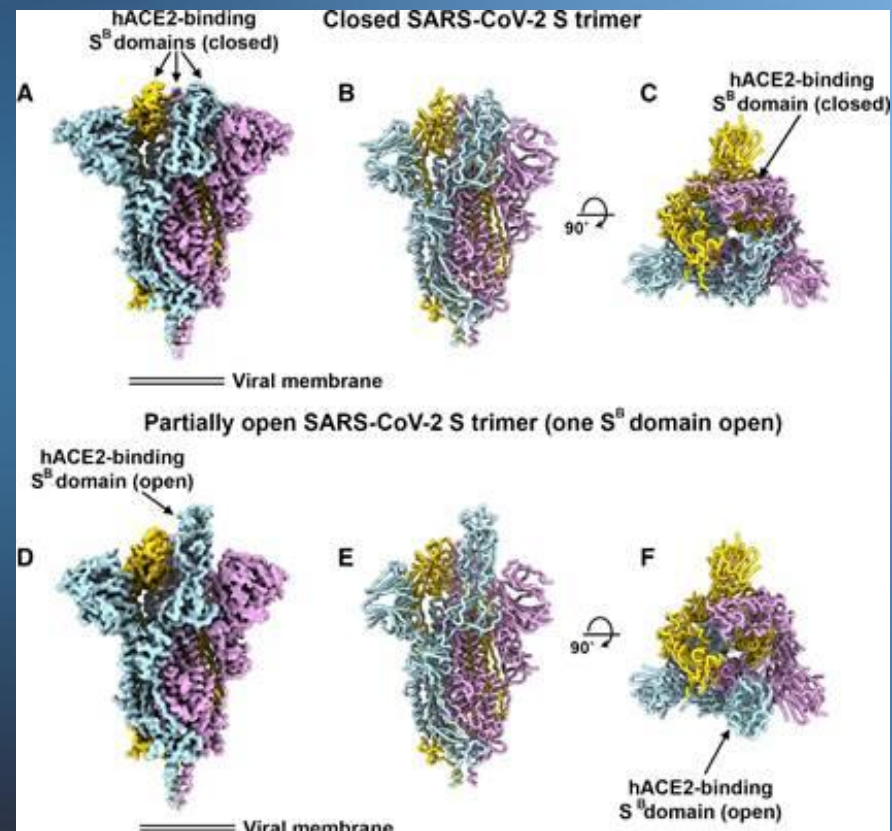
- ◆ e蛋白在病毒的产生和成熟过程中起一定作用。
- ◆ s蛋白三聚体介导有关人血管紧张素转化酶（ACE2）的病毒与宿主细胞的结合。
- ◆ n蛋白与病毒核酸物质结合并高度磷酸化，感染后定位于宿主细胞的内质网和高尔基体，参与病毒复制和宿主细胞细胞反应有关过程。
- ◆ m蛋白是在决定病毒形态过程中起到最重要作用的蛋白质，其与n蛋白的结合有助于稳定n蛋白结构，并通过稳定n蛋白—RNA复合物促进病毒组装。

冷冻电镜结构解析表明，新冠病毒的核酸和N蛋白均包覆于脂质双层之下。

新病毒体萌发时，利用宿主的脂质而非自己合成。而E、M、S共同组成病毒包膜，被嵌入到脂双层中。



新冠病毒总体结构



s蛋白冷冻电镜结构图

s蛋白由于表面暴露并介导入侵过程，被认为是开发诱饵配体、中和抗体等结构性药物的可能选择，得到了大量的关注。

序列分析和冷冻电镜结构均显示

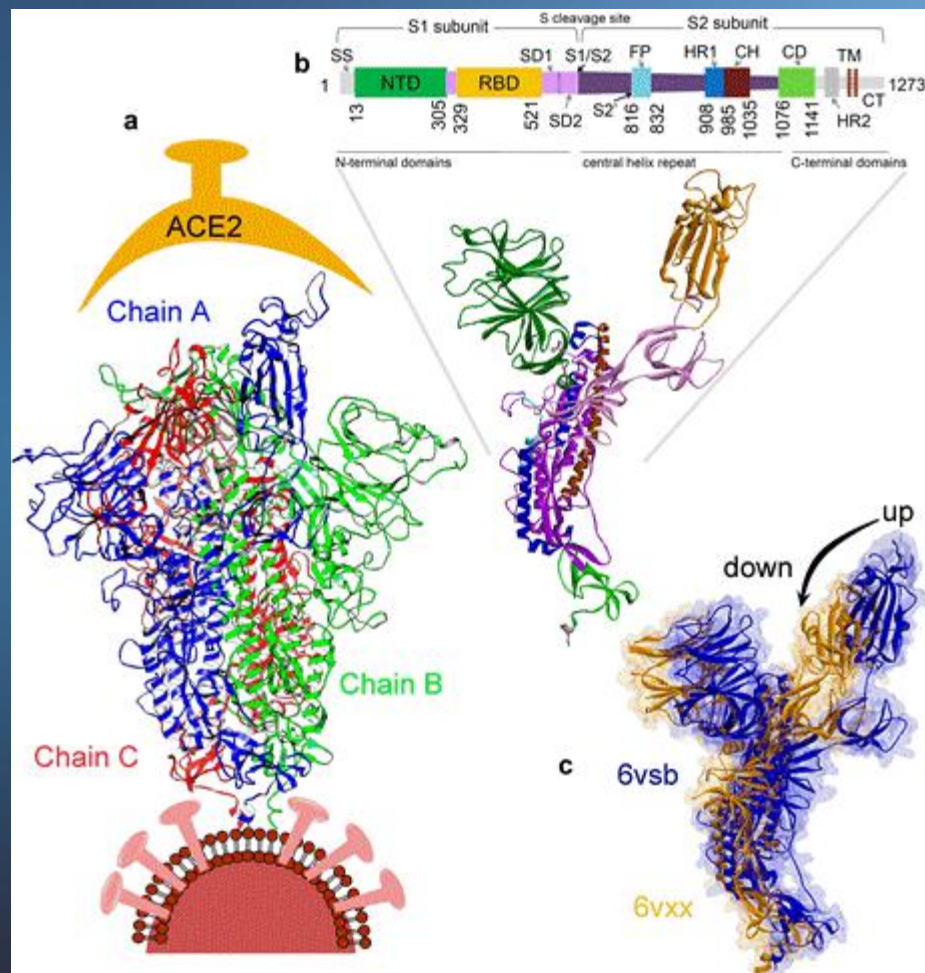
- ◆ SARS-CoV、MERS-CoV和SARS-CoV-2冠状病毒的s蛋白序列与结构表现出密切的相似性，表明s蛋白的进化相对保守。
- ◆ 新冠病毒s蛋白受体结合域相对于SARS-CoV的对应区域对人ACE2的亲和力更高。这也是其结构被优先解析的原因之一。

S蛋白是一种I类病毒融合蛋白，在病毒膜上形成三聚体，由两个亚基（S1和S2）组成。

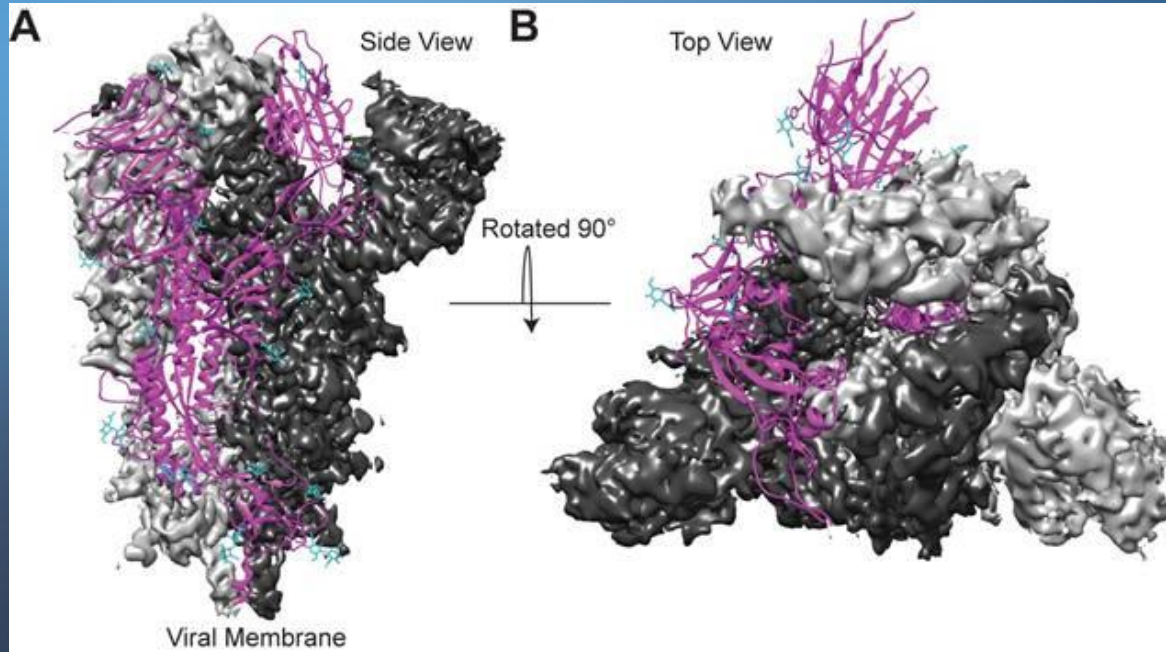
该三聚体被许多N-连接的聚糖修饰，这些聚糖对于其正确折叠、凝集素介导的病毒体锚定、调节宿主蛋白酶可及性和中和抗体开发都很重要。

S1亚单位包含负责宿主细胞受体结合的受体结合域（RBD），这个结合域呈铰链状构象，被称为“向上”的构象对应受体的可接近状态，而“向下”构象对应受体的不可接近状态

S2亚单位主要是一个茎状结构，有助于病毒和宿主细胞膜之间的膜融合。



S蛋白三聚体以及RBD构象变化示意图



S蛋白三聚体电子密度与结构示意图

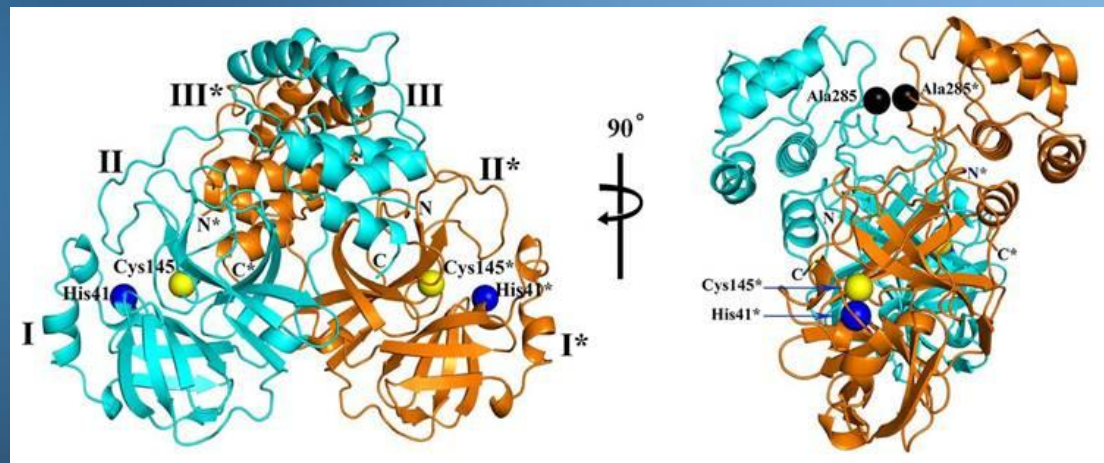
激活s蛋白功能需要宿主细胞蛋白酶的作用，许多冠状病毒科病毒都有这个特点。

在新冠病毒s1/s2亚基之间的交界处有一个**弗林蛋白酶裂解位点**，这是新冠病毒与SARS-CoV的一个区别。

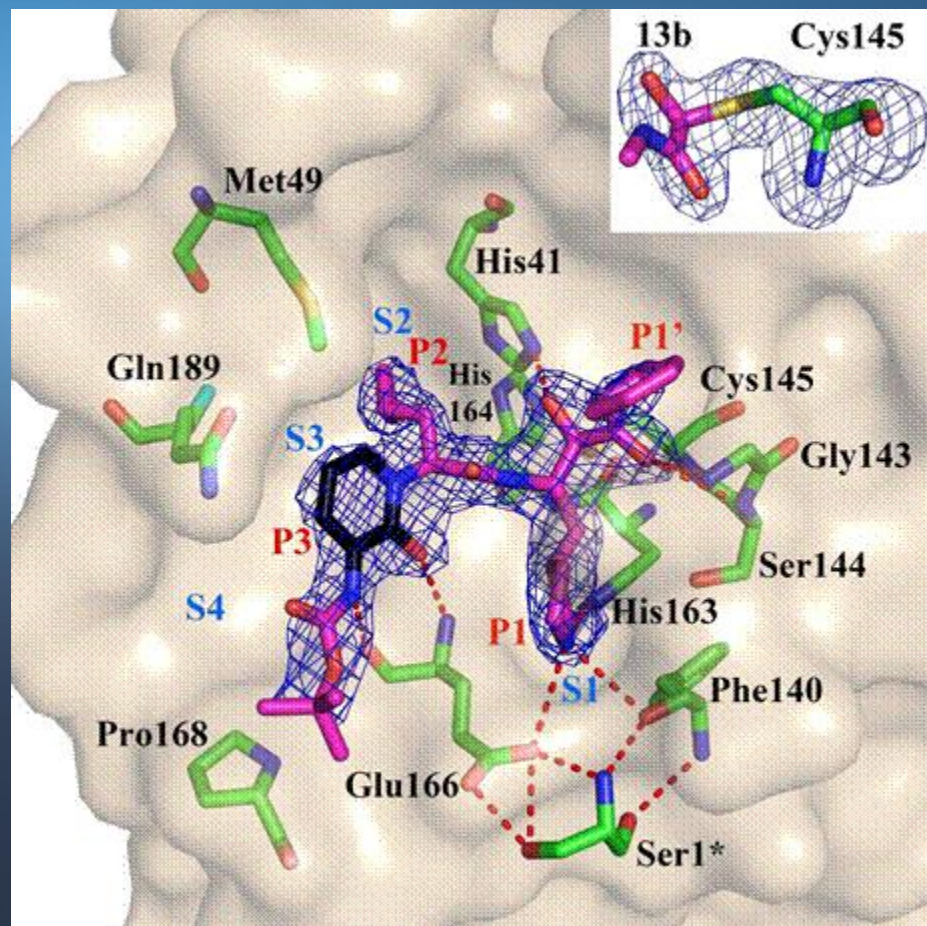
这个位点的裂解将导致s2的构象重排，在s2端暴露出一个插入到膜中的融合肽，然后在s2中折叠两个七肽重复序列，形成一个反平行的六螺旋束，这个结构使得病毒与细胞的两个脂质双层紧密结合，以将病毒基因组运送到新感染的细胞中。

非结构性蛋白相关的研究也被提出。新冠病毒的mpro蛋白被认为是一种合适的药物靶点。

mpro蛋白是新冠病毒主要蛋白酶，在处理病毒RNA翻译出的多种蛋白质的过程中起到重要作用。



mpro蛋白三维结构 来自x射线晶体衍射



mpro以二聚体形式存在，在最近的一项研究中，已经有抑制剂被设计出来抑制其活性，这会阻止病毒的复制过程。而且这种抑制剂的药代动力学特征表明了其肺导向性和吸入给药的可行性。

mpro蛋白与 α -酮胺抑制剂13b结合图

05

结论

如今新冠病毒的s蛋白各组分结构以及其与人ACE2作用过程等内容都得到了相对清楚的描述，与此同时，新冠病毒其他结构性蛋白和辅助性蛋白的研究内容相对较为少见，需要进一步研究以在其他步骤开发可能的有效药物。

新冠病毒生命周期的每一个关键步骤都可能是新的突破点，除了s蛋白相关的附着与细胞进入，还包括病毒复制酶的转录、病毒基因组的转录、结构蛋白的翻译、病毒体的组装与释放。

我们希望本篇综述能较好地传达有关新冠病毒分子影像学和结构生物学（主要有关于病毒结构和s蛋白功能）的已知信息，并对新研究方向的发展有所帮助。