

微生物所在中东呼吸综合征冠状病毒的起源研究中获进展

文章来源：微生物研究所

发布时间：2014-09-12

【字号：小 中 大】

继在中东呼吸综合征冠状病毒(Middle East Respiratory Syndrome coronavirus, MERS-CoV)侵入宿主细胞机制研究中取得重大突破，在《自然》杂志发表研究成果之后，中国科学院微生物研究所高福课题组又在其起源研究方面取得新成果。

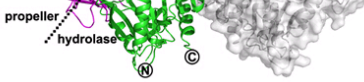
MERS-CoV是继SARS-CoV之后出现的又一个高致病性冠状病毒。截至2014年7月23日，全球共向世卫组织通报837例MERS-CoV病毒感染实验室确诊病例，其中291人死亡。目前研究结果认为MERS-CoV传播的中间宿主是骆驼，可能起源于蝙蝠冠状病毒。对MERS-CoV进化路径的研究是监控MERS-CoV及其它潜在的威胁人类健康的冠状病毒的关键。

MERS-CoV属冠状病毒科，beta冠状病毒属，C亚群。除了MERS-CoV，C亚群还有两个成员，即蝙蝠冠状病毒HKU4与HKU5。序列分析表明，目前鉴定的冠状病毒中，HKU4与HKU5具有与MERS-CoV最近的系统发生关系。之前的研究结果表明位于MERS-CoV刺突蛋白(spike, S)上的受体结合域(receptor binding domain, RBD)，即MERS-RBD可与特异性的受体人CD26(hCD26)结合，进而起始病毒对细胞的感染。两种蝙蝠冠状病毒的S蛋白与MERS-CoV的S蛋白氨基酸序列一致性非常高(>50%)，并且相应的RBD区域的氨基酸序列一致性也超过50%。然而HKU4与HKU5是否可以结合MERS-CoV的受体——人CD26进而感染细胞呢？高福院士课题组长期致力于囊膜病毒跨种间传播机制与免疫分子识别研究，针对这一科学问题，迅速开展了功能实验以及复合物结构的研究。

课题组王奇慧等研究人员通过流式细胞技术以及表面等离子共振技术分别在细胞水平以及蛋白水平进行检测。实验结果表明HKU4-RBD可以与hCD26结合，而HKU5-RBD则不具有结合hCD26的能力。蛋白水平上HKU4-RBD与hCD26的结合力在微摩尔级别。尽管其结合能力比MERS-RBD与hCD26的结合能力弱，但是含有HKU4 S蛋白的假病毒颗粒仍可以通过结合hCD26而感染细胞。通过解析HKU4-RBD与hCD26的复合物结构，HKU4的受体识别机制得以进一步阐明。复合物结构显示HKU4-RBD与hCD26呈现类似U型的分子结构(如图a)。与MERS-RBD相似，HKU4-RBD具有核心区 and 外部受体识别区。HKU4-RBD主要依靠外部受体识别区识别hCD26分子“β-螺旋桨”样结构域(如图a)。这类与MERS-RBD与hCD26的结合模式，但是在决定亲和力的氨基酸作用细节上，二者不同。因此，功能研究与结构解析的数据表明HKU4可以通过识别并结合细胞表面的hCD26分子起始病毒感染(如图b)，说明HKU4具有潜在的感染人的能力，而且HKU4利用相似的模式结合MERS-CoV的受体也为MERS-CoV的蝙蝠起源说提供了结构及功能数据支持。

2002年至2003年SARS-CoV的流行以及最近中东地区MERS-CoV的暴发不断地提醒我们监控潜在威胁人类健康的冠状病毒的重要性。蝙蝠是许多alpha与beta冠状病毒的天然宿主，包括SARS-CoV。2013年，对扁颅蝠属进行检测，仍能获得HKU4病毒基因组序列，说明在此期间HKU4持续在扁颅蝠中存在。该研究结果表明HKU4可以利用hCD26作为功能性受体，因此说明HKU4在一定程度上已经具备了跨物种传播以及感染人的潜力，表明对HKU4进行持续监控的重要性。该项研究成果近期发表在《细胞—宿主与微生物》杂志上。

[论文链接](#)



HKU4-RBD/hCD26复合物的晶体结构以及蝙蝠冠状病毒HKU4与细胞表面hCD26结合的分子模式图

打印本页

关闭本页