



科学家详解沙粒病毒复制调控机制

发布时间：2021-06-16 09:33:25 分享到：

在6月14日以封面形式发表于《自然—微生物学》的一篇论文中，中科院微生物研究所研究员施一与合作者利用冷冻电镜技术，解析了两种沙粒病毒——拉沙病毒和马秋波病毒的L聚合酶蛋白与其相应基质蛋白Z的复合物结构，并进一步揭示了Z蛋白负调控聚合酶活性的作用机制。相关发现可为开发广谱抗病毒药物提供潜在靶点。

那么，沙粒病毒是什么？其在全球感染情况如何？此次研究如何为开发广谱性药物提供指导？《中国科学报》就此采访了论文通讯作者施一。

两个关键“靶点”

沙粒病毒是一种RNA病毒，通过电镜超薄切片观察，因其病毒颗粒内部通常会有来自宿主细胞的核糖体颗粒而呈现沙粒形态，故而得名。

施一介绍，目前所有已知能够引起人类疾病的沙粒病毒都属于哺乳动物沙粒病毒属。

其典型代表为拉沙病毒。这种病毒通过老鼠等啮齿动物排泄物及患者的血液和体液传播，潜伏期为6天到21天，主要症状为发烧、头痛、喉咙痛、腹泻、咳嗽等，严重时致人死亡。拉沙病毒主要流行于非洲西部国家，每年可影响200万~300万人，造成约5000到10000人死亡。

然而，目前对于拉沙病毒等大多数沙粒病毒感染，尚未有特效药物与疫苗，相关疾病的治疗仍具有较大困难。

沙粒病毒的转录和复制主要依赖于病毒自身合成的“分子机器”——聚合酶（L蛋白）来完成。这一聚合酶对所有沙粒病毒来说都较为保守，相关靶向药物更有希望获得良好的特异性。

同时，在病毒生命周期中，沙粒病毒Z蛋白可以负调控L聚合酶的活性以及促进病毒粒子组装。

然而，Z蛋白调节L聚合酶活性的机制尚不清楚。

揭示沙粒病毒L聚合酶的工作机制及其与Z蛋白相互作用的分子机制，对于全面了解沙粒病毒的复制机制至关重要，也将为沙粒病毒感染相关疾病的预防和治疗提供新的指导方向。

病毒复制“主控”：L聚合酶二聚化

根据沙粒病毒进化及其流行的地理学特征，哺乳动物沙粒病毒属又可分为旧大陆和新大陆沙粒病毒群。

为了系统地研究沙粒病毒的复制机制，施一团队前期分别解析了旧大陆和新大陆沙粒病毒群中两个代表性病毒——拉沙病毒和马秋波病毒聚合酶的精细三维结构。

马秋波病毒于1959年首次在玻利维亚被发现，该病毒由老鼠携带。染病初期会出现流感样症状，如发热、头痛以及厌食等。随着病程进一步恶化，患者会出现呕吐、过敏以及血管损伤等症状，严重者甚至会发展至全身性组织出血和多器官衰竭，从而引起死亡，病死率高达30%。

通过结构分析和生化实验，他们发现沙粒病毒聚合酶的酶活中心处于天然开启的活性构象，并揭示了聚合酶与RNA的识别模式，初步阐明了L聚合酶自身二聚化对其复制和转录活性的调控作用。

这些发现为理解不同沙粒病毒在进化上的联系和差异提供了关键信息，也为后续靶向沙粒病毒聚合酶的药物设计提供了新的候选靶点。相关研究去年发表于《自然》。

Z蛋白：负调控聚合酶活性

在此基础上，施一团队进一步研究了沙粒病毒基质蛋白Z负调控聚合酶活性的分子机理。

他们利用冷冻电镜技术分别解析了拉沙病毒和马秋波病毒聚合酶L蛋白与其相应基质蛋白Z结合的复合物结构，以及L-Z二元复合体与3'-vRNA结合的三元复合体结构。



Z蛋白结合后并不影响聚合酶“招募”RNA模板，暗示着Z蛋白可能是通过别构效应来负调控聚合酶活性。

研究人员进一步发现，Z蛋白结合在聚合酶中两个催化基序的远端，推测可能阻碍这两个催化元件在RNA合成过程中的构象变化，以使聚合酶失去催化活性。他们利用氘交换质谱实验证明了这个假设。

研究人员还发现，Z蛋白通过其中间结构域与L蛋白结合，其中一段高度保守的疏水性环主导了与L聚合酶蛋白的相互作用。

由于此结合基序高度保守，他们还观察到拉沙病毒和马秋波病毒Z蛋白和L蛋白能够在体外呈现交叉抑制效果，这一现象表明旧大陆和新大陆沙粒病毒Z蛋白调控L蛋白RNA合成的保守机制。

作者表示，上述发现为靶向聚合酶的广谱抗病毒药物设计提供了全新方向，提示可以通过抑制聚合酶保守性功能基序的构象变化来进行广谱性抑制剂开发。

来源：中国科学报

[联系我们](#) | [人才招聘](#)

© 版权所有 中国实验动物学会 京ICP备14047746号 京公网安备11010502026480

地址：北京市朝阳区潘家园南里5号（100021） 电话：010-67776816 传真：010-67781534 E-mail: calas@cast.org.cn

技术支持：山东瘦课网教育科技股份有限公司

| [站长统计](#)

