



## 石正丽团队发表冠状病毒新研究，进一步证明新冠非实验室泄漏

发布时间: 2021-05-25 13:20:45 分享到:

新冠病毒SARS-CoV-2造成了近一个世纪以来最具破坏性的大流行COVID-19，而其中尚未解决的科学问题之一是这种病毒的自然来源。近日，来自中科院武汉病毒所、中国科学院大学的研究人员在预印本网站BioRxiv上提交了一篇文章，题为“Identification of a novel lineage bat SARS-related coronaviruses that use bat ACE2 receptor”。他们报告在云南省墨江县通关镇发现的蝙蝠身上鉴定出的新的SARS-CoV-2相关病毒病毒谱系，这些病毒采样于2015年，地点和研究团队此前报告的来源于中菊头蝠、与SARS-CoV-2基因组一致性达96.2%的RaTG13系同一地点。

该论文的通讯作者为中科院武汉病毒所新发传染病研究中心主任、武汉国家生物安全实验室（四级）副主任石正丽和中科院武汉病毒所蝙蝠病毒感染与免疫学科组组长周鹏。

研发同时指出，根据现在的研究发现，目前发现的能被分离出的蝙蝠SARSr-CoV-2系或新谱系病毒均无法有效利用人类ACE2。因此，如果不进行适应，对人类的溢出风险还比较小。相比之下，从使用受体的情况来看，穿山甲冠状病毒具有较高的溢出风险。

他们还进一步强调，尽管此前有推测称，可能是实验室的RaTG13泄漏导致了SARS-CoV-2，但现有的实验证据并不支持这一推测。

石正丽等人在这项研究中强调，目前我们在蝙蝠身上发现的SARS样冠状病毒可能只是冰山一角。未来应进行更系统性和纵向的监测，防止病毒再次造成重大溢出事件。

不同于SARSr-CoV-1和SARSr-CoV-2的新谱系

论文中写道，2015年5月，研究团队在墨江县进行蝙蝠采样。蝙蝠在肛门拭子取样后被释放，样品在-80°C条件下保存直到使用。

在蝙蝠中追踪SARS-CoV-2起源时，研究团队此前发现了RaTG13，它与SARS-CoV-2的基因组同源性为96.2%，这是迄今为止最接近的基因组。

他们对2015年于同一地点采集的蝙蝠样本进一步调查时发现，其中8个样本的序列与SARS-CoV-2序列同源性为93.5%。7份来自小褐菊头蝠（*Rhinolophus stheno*），另1份来自中菊头蝠（*Rhinolophus affinis*）。

因此，他们进行了下一代测序(NGS)，以进一步分析这些冠状病毒，所有8个样本均获得全基因组序列。这8个SARSr-CoV基因组几乎相同，彼此之间的序列一致性超过99.7%。研究团队以其中一株、被命名为RaTG15的病毒株为代表进行了进一步分析。

在用于冠状病毒分类的7个保守复制酶结构域中，RaTG15与SARS-CoV-2和SARS-CoV-1的同源性分别为95.3%和92.5%，表明其属于冠状病毒科Betacoronavirus属的Sarbecovirus亚属中的SARSr-CoV种。

此外，RaTG15在开放阅读框1b (ORF1b)与SARS-CoV-2基因接近。在完整的ORF1b区，RaTG15与来自中国和东南亚的野生蝙蝠SARSr-CoV-2的核苷酸序列同源性为84.6%-89.0%，氨基酸序列同源性为95.6%-97.3%，这其中包括来自云南的蝙蝠冠状病毒RaTG13和RmYN02，日本的Rc-o319，柬埔寨的RshSTT182，泰国的RacCS203，以及两个穿山甲冠状病毒株。

研究发现，相比之下，除上述ORF1b外，RaTG15与SARSr-CoV-2和SARSr-CoV-1在大多数基因组中均有显著差异。ORF1a、M和N的基因同源性低于80%，S、ORF3、6和7a/7b的同源性低于70%。

研究得出，总体而言，RaTG15全基因组与SARS-CoV-1序列同源性为74.4%，与SARS-CoV-2序列同源性为77.6%。值得注意的是，RaTG15和SARS-CoV-1在S、E、M、N和ORF6蛋白上的序列一致性比RaTG15和SARS-CoV-2之间的更高。

研究团队认为，RaTG15在内的这一新的病毒谱系可能是不同SARSr-CoVs重组的结果。

系统发育分析结果也较好支持了这一点。研究团队指出，SARSr-CoVs此前主要由两个亚谱系组成，即SARSr-CoV-1和SARSr-CoV-2。后者包括最近在亚洲许多地区报告的穿山甲和不同种类的菊头蝠中的SARS-CoV-2。在全长基因树和S基因树中，RaTG15及其相关病毒均远离上述现有的两个亚谱系，由此形成一个新的谱系。

在没有进一步适应的前提下人畜共患潜力有限



他们发现，RaTG15的S蛋白的受体结合域(RBD)与其他sarbecoviruses病毒高度不同，与SARS-CoV-2的氨基酸同源率为72.6%，与相关的蝙蝠和穿山甲冠状病毒的氨基酸同源率为68.6%-73.3%。

值得一提的是，和上述提到的RmYN02、RacCS203不同的是，RaTG15 RBD没有出现一种缺失，也就是对应于SARS-CoV-2 S蛋白中的氨基酸473-486缺失(缺失2)，根据此前的研究，该缺失决定了对血管紧张素转化酶2(ACE2)的利用。然而，和SARS-CoV-2和RaTG13相一致的是，发现了一个与氨基酸444-447(缺失1)相对应的缺失。该处缺失的位置与柬埔寨RshSTT182的位置相似。

另外，在SARS-CoV-2与ACE2受体结合的5个氨基酸残基中，RaTG15表现出有4个是不同的(486、493、494和501)。此外，与大多数蝙蝠SARSr-CoVs一样，在RaTG15的S1-S2接合处没有多碱基(furin)酶切位点。

论文提到，序列分析表明，RaTG15病毒可能使用ACE2作为进入受体，研究人员也进行了进一步的验证试验。使用了来自SARS-CoV-2、SARS-CoV-1、RaTG13、pangolin-CoV-GD、pangolin-CoV-GX和RaTG15的RBD蛋白，以及人类和中菊头蝠ACE2蛋白的外区结构域(图S2A)。

他们发现，中菊头蝠来源的RaTG13和RaTG15 RBD蛋白对人类ACE2(HuACE2)的亲合力很弱或没有结合亲合力。而两种穿山甲SARSr-CoVs的RBD蛋白对HuACE2的结合亲合力要高得多，仅略弱于SARS-CoV-2 RBD，但仍高于SARS-CoV-1。pangolin-CoV-GX对HuACE2的结合亲合力略弱于pangolin-CoV-GD。

研究人员进一步验证，相对于利用huACE2，蝙蝠冠状病毒RaTG13和RaTG15是否能更有效地利用中菊头蝠ACE2(RaACE2)? 结果发现，RaTG15 RBD与RaACE2的亲合力也同样明显低于SARS-CoV-2和pangolin-CoV-GD/GX对RaACE2的亲合力。与在HuACE2中一样，RaTG13 RBD与RaACE2的结合很弱。

研究人员还进行了假病毒感染试验。与RBD-ACE2蛋白结合分析一致，HuACE2介导了除RaTG15外的所有SARSr-CoVs的进入，而中菊头蝠ACE2支持所有SARSr-CoVs的进入。

研究总结认为，无论是SARSr-CoV-2谱系还是此次鉴定出的新谱系病毒，均不能有效结合HuACE2，RBD区域是否存在缺失似乎会极大地影响结合能力。

研究人员认为，这些结果表明，如果没有进一步的适应，蝙蝠来源的RaTG13、RaTG15以及其他可能的SARSr-CoV-2病毒，它们的人畜共患潜力尚有限。相比之下，从使用细胞受体的情况来看，穿山甲冠状病毒具有较高的溢出风险。实验证据不支持实验室泄漏导致SARS-CoV-2

总的来说，该研究报告了从蝙蝠身上发现的一种新的SARSr-CoVs谱系，这些病毒与SARS-CoV-2在RdRp区域密切相关，但在基因组水平上与任何已知的SARSr-CoVs都还有距离。

研究人员指出，虽然已从野生动物中检测到几种与SARS-CoV-2相关的冠状病毒，但它们没有一种在基因组水平上与SARS-CoV-2有99%的基因相同。

需要注意的是，冠状病毒之间较易发生重组事件，这也被认为是SARS-CoV-1的潜在起源。此前的非典溯源研究中，研究人员在蝙蝠中发现的SARSr-CoVs携带所有的SARS-CoV-1基因组片段。而不同野生动物的部分基因组区域与SARS-CoV-2序列高度相似，也提示在跨物种或种间传播的病毒进化过程中可能病毒重组。

研究人员在论文讨论部分指出，他们的研究表明，我们现在从蝙蝠身上发现的SARSr-CoVs可能只是冰山一角。这些病毒可能在动物宿主中经历了选择或重组事件，使病毒对新宿主产生适应，然后传播到新物种，直到它们进入人类社会。

他们强调，应该对此次鉴定出的新谱系病毒进行监测，以防止未来疫情的暴发。因为来自SARSr-CoV的另外两个谱系的病毒，即SARS-CoV-1、SARS-CoV-2，分别导致了非典和COVID-19。

此外，根据现在的研究发现，目前发现的能被分离出的蝙蝠SARSr-CoV-2系或新谱系病毒均无法有效利用人类ACE2，因此，如果不进行适应，对人类的溢出风险还比较小。相比之下，蝙蝠SARSr-CoV-1相关谱系中能利用ACE2的病毒在跨物种传播方面似乎更危险。

研究提到，RaTG13是现阶段和SARS-CoV-2最接近的蝙蝠冠状病毒，但对HuACE2仍仅表现出很弱的结合亲合力。

他们强调，尽管此前有推测称，可能是实验室的RaTG13泄漏导致了SARS-CoV-2，但现有的实验证据并不支持这一推测。相比之下，穿山甲冠状病毒对人类或蝙蝠ACE2具有很强的结合能力，对人类或其他物种具有很高的跨物种潜力。

研究人员分析，在SARS-CoV-2来源于动物的这一背景下，可能存在一种比RaTG13更有效使用HuACE2的蝙蝠SARSr-CoV，或者有一种具备更高基因序列一致性的穿山甲冠状病毒。

研究最后强调，今后需要对蝙蝠、穿山甲或其他可能的中间宿主动物进行更系统和纵向的抽样调查，防止未来由SARSr-CoV相关病毒造成的溢出事件，也可以更好地了解SARS-CoV-2的来源。

[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](mailto: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](#)

