



## 难缠的病毒：进入人体后是如何复制再生的

👁 发布时间：2019-03-20 08:59:44 分享到：

撰文| 饶子和 结构生物学家，中国科学院院士，南开大学前校长，中国科学院生物物理研究所原所长，清华大学教授

生命具有广阔的时间和空间的尺度，从时间维度上，须臾一瞬，历经飞秒（fs）尺度的原子反应（ $1\text{fs}=10^{-15}\text{s}$ ），到人寿百年，横跨数十个数量级。从空间维度上，从原子尺寸 $\text{\AA}$ （ $1\text{\AA}=10^{-10}\text{m}$ ）到人体身高平均一米七，我们正走在逼近认知尺度极限的探索道路上。作为结构生物学研究者，我们希望从微观的原子水平到宏观的个体尺度上，去窥探生命的奥秘，也必将伴随着无数荆棘和挑战。

无论探测分子，细胞和个体结构，都需要很先进的手段和技术。生物学跟物理学、化学、计算机、工程技术等交叉学科的紧密配合突破了现有的瓶颈，迎来了结构生物学长足的发展，回答了许多困扰已久的科学问题。

实验的数据，过去对它进行计算机模拟，现在又有人工智能或者叫大数据系统，希望有一天能做到用于电子虚拟人体，这是整个结构生物学的大方向。





结构生物学的大方向：实现电子虚拟人体

我带领的课题组做尺度比较小的东西，包括病毒病原体、新发再发传染病病原体的研究。我们研究组主要在这个领域里面进行研究，我们团队很年轻，2018年研究组成果出现井喷，包括 2篇Science，和许文清教授合作1篇Nature，以及19年刚刚在线发表的Cell文章。这些工作积累了很长时间，凑巧到去年发表了，这些成果都是属于这批年轻人的。

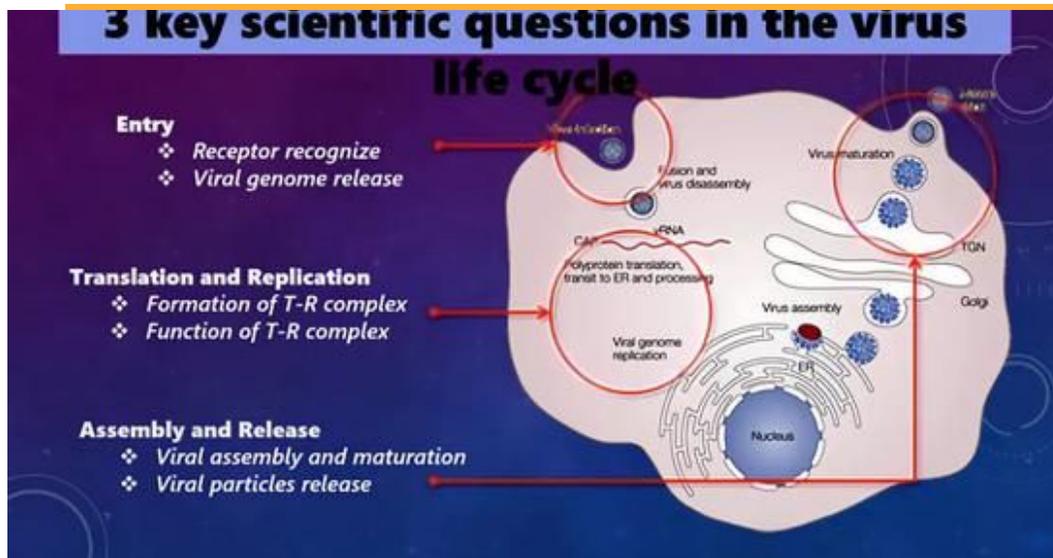
病毒有三个科学问题：

第一个科学问题是病毒为代表的病原体，如何能够跟宿主细胞的受体识别并相互作用，然后入侵宿主细胞。

第二个科学问题是转录与复制。病毒进入宿主细胞，将其基因组释放到宿主细胞里面，病毒基因组如何跟宿主基因组整合，然后进行转录复制。这个工作我们是从非典事件开始，以冠状病毒为研究体系，做了深入的研究。

第三个问题是病毒在宿主细胞里面进行转录复制之后，如何装配起来形成一个病毒颗粒，然后怎么释放出去的？





有关病毒的科学问题

我今天给大家讲第三个问题，病毒转录复制以后如何装配的？

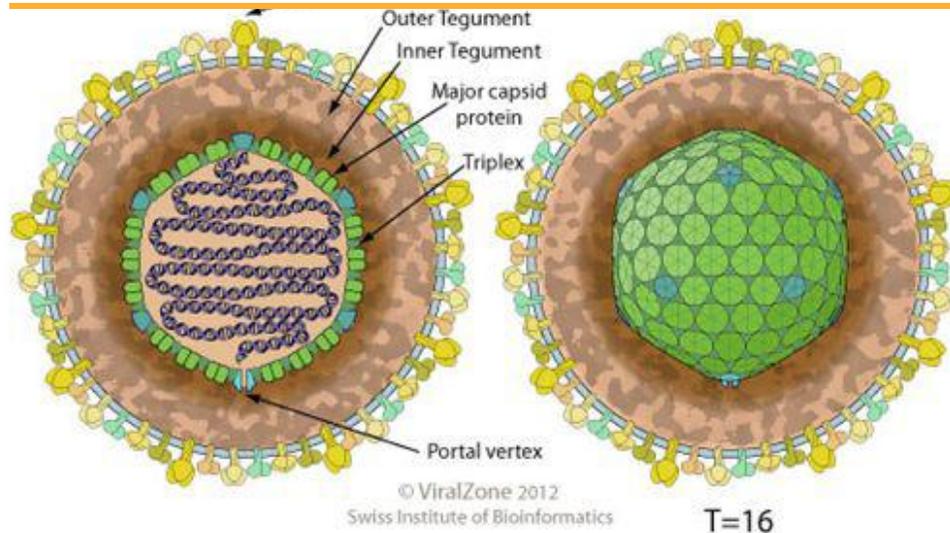
以疱疹病毒为例，过去十几年我们实验室解析了二三十个完整病毒的原子水平结构，不光有病毒的结构，还有病毒和受体复合物的结构，病毒和抗体的复合物的结构。这些结构让我们从原子水平上对病毒的作用机制有一定的了解，为进一步研究它的作用机制和药物的开发提供了坚实的结构基础。

那么，疱疹病毒的衣壳是什么样的结构？它的Architecture（构造）是什么样的？

大家知道疱疹病毒、水痘、口腔疱疹、带状疱疹，这些都是跟人们生活密切相关的、令人烦恼的病毒。病毒有两种状态，一种叫裂解期，还有一种叫潜伏期。病毒侵入人体以后，这两种状态都有，免疫系统调节出问题的时候，嘴上或者身体其他部位长出疱疹，这个时候就是活跃期。状态好它就消下去了，这就是潜伏期。正因为它会潜伏，所以很难根治，往往人们得了一次疱疹病毒以后，它就可能跟你一辈子。在国际上很多很多研究组，都在研究各式各样的疱疹病毒，疱疹病毒研究队伍非常之大，但是到现在还没有根治疱疹的药。

疱疹病毒从结构水平上来讲比较特殊，它特别大，直径超过200纳米。结构有四层。如下图：





疱疹病毒结构

外面一层是带有糖蛋白的囊膜。

第二层是蛋白层，叫Tegument，它有Outer Tegument（外部的），还有Inner Tegument（内部的），里面相当复杂。

第三层，绿颜色是比较均一的正二十面体，有一个通道，这个通道叫Portal，是基因组进出的地方，原则上讲，疱疹病毒不是一个严格的正二十面体，而是一个带有瓶口的正二十面体。

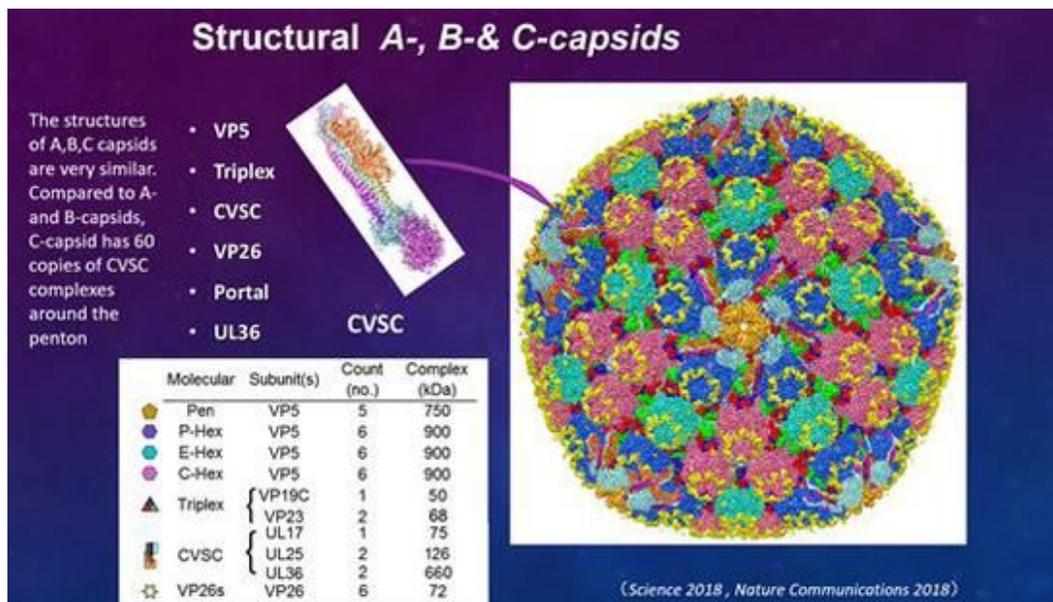
第四层是双链的DNA基因组。

过去的6年，由于冷冻电镜技术的突破，人们能够从原子水平上解析很多以前无法解决的复杂结构，大家看到这一系列的结构，一直到Dengue Virus（登革热病毒）这么大的结构都在原子水平上得到解析。但像疱疹病毒这么大的病毒，由于电镜技术的局限，还没有办法做到，我们研究组在计算方法的改进，总算解析了第一个这么大尺寸的疱疹病毒原子分辨率结构，这个工作去年4月份发表在Science上。

培养疱疹病毒，分离纯化出来后发现有三种形状的颗粒，一种颗粒叫A颗粒，是空的，里面没有基因组，B颗粒也是空的，也没有基因组，但是有一



我们通过冷冻电镜解析了A,B,C三种颗粒的结构，通过结构的比对和分析，A和B颗粒衣壳层结构相似，C颗粒包含有序排列的基因组，除此以外C颗粒的五次轴附近结合了CVSC复合物。B颗粒，有一个特殊的通道叫Portal，里面没有基因组，通道像瓶子一样，里面是空的，没有被封闭上；C颗粒充满基因组，portal被UL25封闭。我们解析了B型颗粒结构，是正二十面体的结构，由4000多个蛋白质亚基组成的大球，C颗粒多一个60个Copy的CVSC复合物。如下图。



C颗粒结构

这个4000多个蛋白质亚基组成的球，它们是如何高效有序地装配的？

主要靠VP5蛋白。VP5蛋白有1000多个氨基酸残基，主要通过下部的结构构象的变化相互作用组装成稳定的核衣壳结构，其组成核衣壳结构主要靠两个手（结构域），这个红色标记的结构域叫N-lasso，绿色标记的结构域叫dimerization domain（二聚体化功能域）。这两只手为了把蛋白装成核衣壳，底部结构域发生了显著的变化以适应局部的组装微环境的差异，进而组装成一个近似二十面体结构，而上部的结构域几乎没有变化。





VP5蛋白

下面这个结构有点像故宫角楼的建筑，叫大木构架斗拱结构。

实际上是球的底部，它是由这些结构组成的。这是一个五聚体，六聚体，这是一个C型的六聚体，它们之间是怎样构造的？首先看一下五聚体之间怎么构造的，再看六聚体怎么构造的，再看五聚体和六聚体之间怎么构造的，再看六聚体和六聚体之间的结构是怎么样的。然后再分析一下三个六聚体之间是怎么构建的。



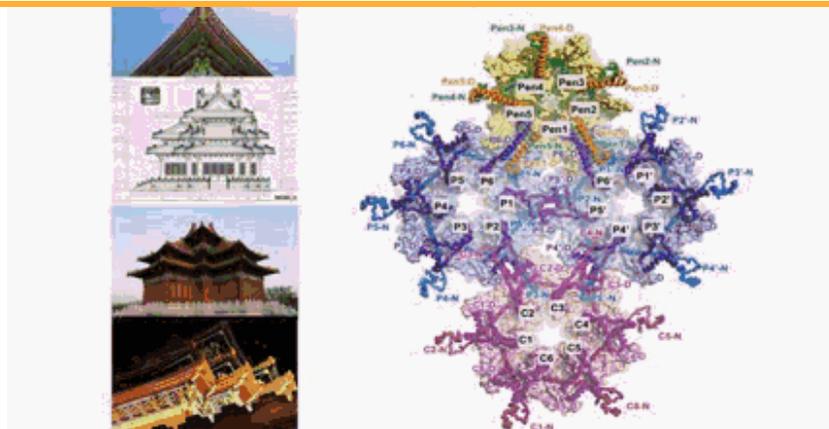


大木构架斗拱结构

看VP5底部两个手怎么抓的，再看看其它的细部，这个是五聚体之间的构造，侧过来看 $\beta$ 折叠像船子一样都排起来，然后是六聚体之间的构造，这就是为什么说它是architecture（建筑），它确实确实像4000个单元的房子一样。

五聚体和六聚体之间的两个平行的 $\alpha$ 螺旋，整个排下来，再侧过来看，这种构造是非常精细的，六聚体和六聚体之间的构造，除了这个还有一堆 $\alpha$ ——helix cluster（ $\alpha$ 螺旋簇），还有对称的 $\beta$ 折叠，再看三个六聚体之间是怎么结合的，实际上中间的洞里面还可以放一个三聚体在里面。





球底部蛋白亚基组装

再回到瓶口，要看病毒口的结构很难，它只占整个病毒球小于1%的面积，要解出它的原子水平的结构非常有挑战性。因为它没有对称性，挑战性就非常大。不管怎么样，我们用了Asymmetric Reconstructions的方法解析了这个结构。这个方法是怎么做的？这属于很细节的事情了，这里就不展开讲解了。根据解析出来的结构作为药物靶点，可以来设计抗病毒的药物，由于数据还未发表，就先不说解析过程了。



这项工作是我们一批年轻的学生做出的，王祥喜博士是领头的，袁帅解析了B颗粒，王佳灵解析C颗粒。杨云翔和杨盼解析了末端酶，王男解析了Portal，这些都是博士学生。

注：文章整理于饶子和在墨子沙龙的演讲，略有删减

来源：新浪科技-科学大家

[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有限公司

| [站长统计](#)

