

南方医大新发现：新冠病毒新突变与受体结合力可能提高上百倍

2020-03-23

2020年3月17日，南方医科大学张其威教授，暨南大学张弓教授共同通讯在 bioRxiv 上在线发表题为“RBD mutations from circulating SARS-CoV-2 strains enhance the structure stability and infectivity of the spike protein”的研究论文，研究发现 2019-nCov 的 RBD 突变增强了刺突蛋白的结构稳定性，其中三种病毒突变株与 ACE-2 受体的结合能力增强了 100 倍，预计突变病毒株的感染力和传播力将发生极大的增强。

研究团队分析了世界范围内的 RBD 突变，发现在传播过程中处于高正选择压力下的 10 个突变体；武汉，深圳，香港和法国出现的三个 RBD 突变体的平衡解离常数 (KD) 比 Wuhan-Hu-1 菌株低两个数量级，这是因为 RBD 的 β -折叠支架稳定了；同时表明突变的病毒已经进化，并且获得更加明显的感染力。5 个法国分离株和 1 个香港分离株具有相同的 RBD 突变，可增强结合亲和力，表明它们可能起源于新的亚谱系。蝙蝠和穿山甲类 SARS 的冠状病毒 RBD 的 KD 值可知这种蝙蝠类 SARS 的冠状病毒很难或不可能感染人类；然而，穿山甲冠状病毒可能会感染人类。想必是在选择压力下，对 RBD 关键突变的分析进一步加深了我们对 2019-nCov 分子进化的了解。2019-nCov 与其宿主受体 ACE-2 结合亲和力的提高，在持续的 COVID-19 大流行期间，如果未采取有效的预防措施，将存在更高感染风险而且感染也将更为严重。

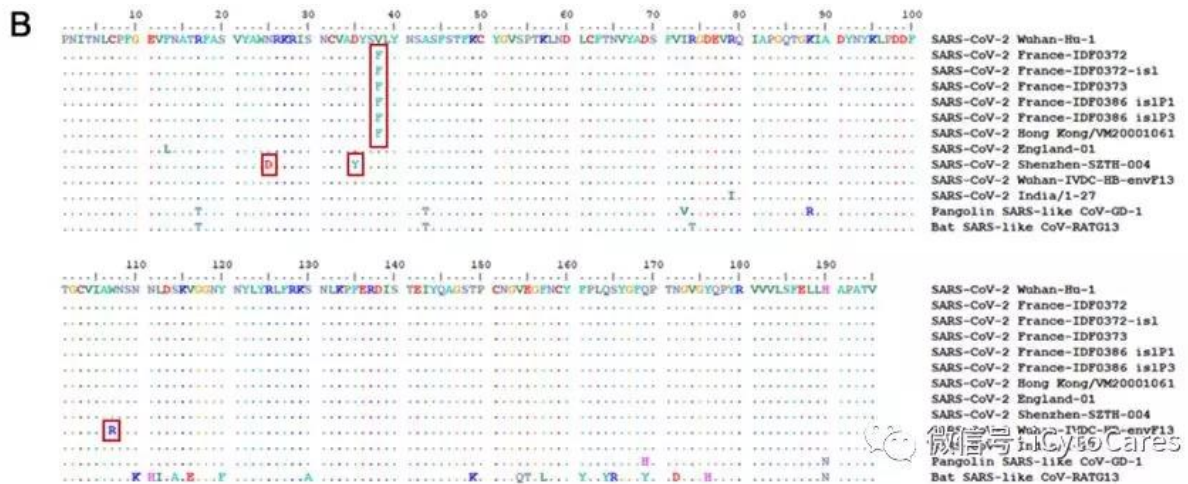


图 1.2019-nCov 突变菌株中 S-RBD 比对，红色标记为突变位点

当然文章为了评估由 RBD 突变引起的功能改变，对 2019-nCov 和 RBD 突变体进行了分子动力学模拟以评估其与人 ACE-2 的结合能力。与 Wuhan-Hu-1 菌株相比，五分之四的 RBD 突变体 (R408I 除外) 的结合自由能降低。其中三个 (N354D 和 D364Y, V367F, W436R) 突变株与人 ACE-2 的亲和力显着提高，

这三个突变体的 DG 均为 -200 kJ/mol ，比 WH-1 菌株低约 25%。2019-nCov RBD 的 $KD = 14.7 \text{ nM}$ ，这三个突变体的平衡解离常数 (KD) 对于 N354D 和 D364Y 双突变计算为 0.12 nM ，对于 V367F 突变为 0.11 nM ，对于 W436R 为 0.13 nM ，比 WH-1 菌株低两个数量级，表明突变病毒的感染力显着提高。

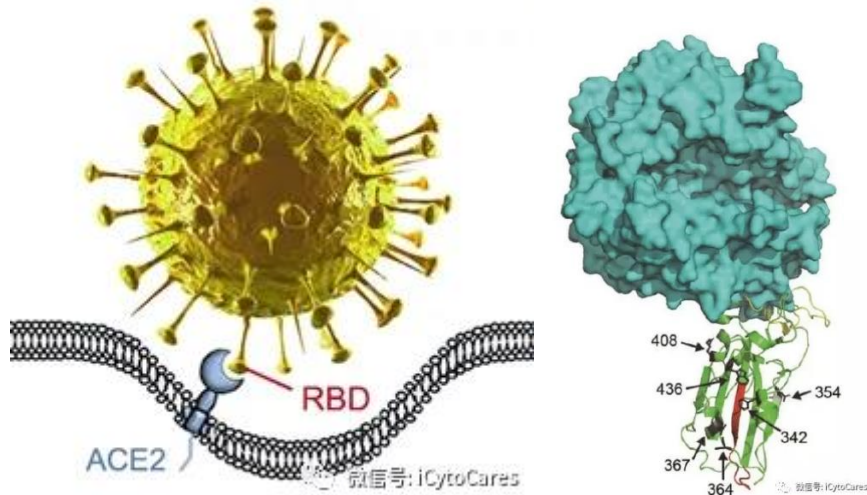


图 2.左: RBD 和 ACE-2 结合图；右: 突变氨基酸空间位置结构图

目前报导的 244 个 2019-nCov 序列中，有 10 个新的突变发生在 RBD 区域。这些突变来自武汉、深圳、香港、英国和法国、印度。其中 9 个与最早报导的序列只有一个氨基酸突变，而来自深圳的 Shenzhen-SZTH-004 有两个氨基酸突变。同时，研究者发现突变体 V367F 来自法国（三人）和香港（1 人），可能已经有较广泛的传播。

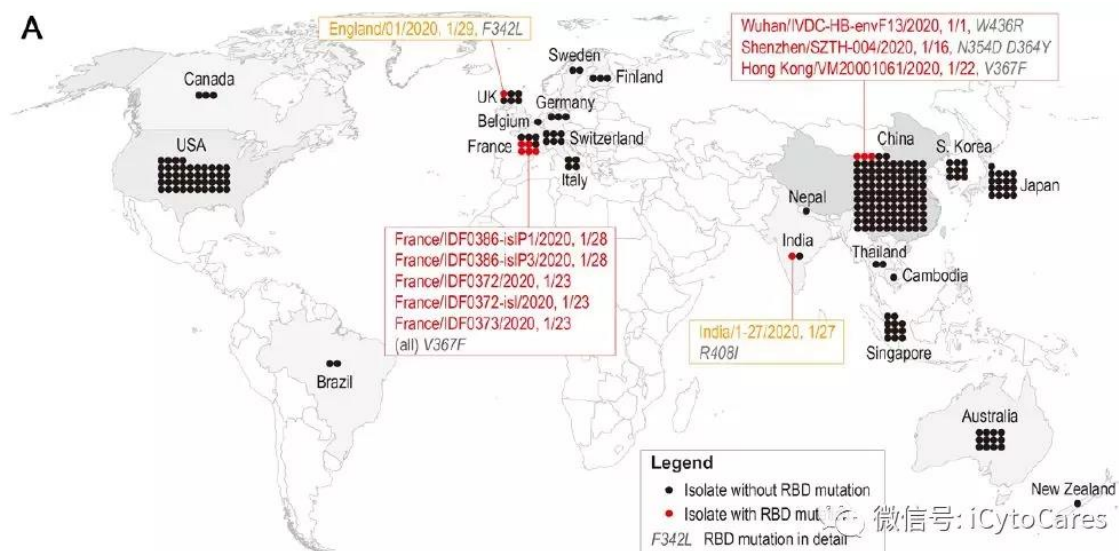


图 3.突变体世界分布

以上均是计算机模拟数据，可能还需要更多的实验数据进行支撑，近岸蛋白质目前在研发 S-RBD 突变体，同时也期待后续感兴趣的研究人员共同合作。

近岸蛋白质新冠相关产品：

NOVOPROTEIN 2019-nCoV 相关蛋白		
产品类型	产品名	货号
非结构蛋白	3CLpro (E.coli, N-6His)	CR76
	PLpro (e.coli, N-6His)	
	Helicase (NSP13, E.coli, C-6His)	
	NSP1 (Host translation inhibitor, E.coli, C-6His)	
	NSP2 (E.coli, C-6His)	
	NSP7 (Primase, E.coli, C-6His)	
	NSP8 (Primase, E.coli, C-6His)	
	NSP9 (ssRNA-binding protein, E.coli, C-6His)	
	NSP10 (GFL, E.coli, C-6His)	
NSP15 (NendoU, E.coli, C-6His)		
结构蛋白	S RBD Protein (Mammalian, mFc)	DRA32
	S RBD Protein (Mammalian, C-6His)	DRA36
	S RBD-SD1 Protein (Mammalian, C-mFc)	DRA38
	S RBD-SD1 Protein (Mammalian, C-6His)	DRA42
	S RBD-SD1 Protein (Mammalian, C-6His-Avi)	DRA43
	S1 Protein (Mammalian, mFc)	DRA30
	S1 Protein (Mammalian, C-Fc)	DRA37
	S1 Protein (Mammalian, non-tag)	DRA35
	S1-CTD (Mammalian, N-6His)	
	S1-NTD (Mammalian, C-6His)	
结构蛋白	N Protein (E.coli, N-6His)	DRA31
	NP-NTD (E.coli, N-6His)	DRA40
	NP-CTD (E.coli, N-6His)	DRA41
	E Protein (E.coli, N-6His)	DRA33
	M Protein	
	S Protein	
	S2 Protein	
病毒抗体	NP mAb (6G9)	DA027
	S1 mAb (5D9)	NC025
CD147	Human CD147 (Mammalian)	C433
	Mouse CD147 (Mammalian)	CP80
血管紧张素转换酶2	human ACE-2 (Mammalian, C-6His)	C419
	human ACE-2 (Mammalian, C-Fc)	C05Y
	human ACE-2 (Mammalian, C-Avi-6His)	CY51
	human ACE-2 (Mammalian, C-mFc)	C06A
组织蛋白酶	Human Cathepsin B (Mammalian, C-6His)	C398
	Mouse Cathepsin B (Mammalian, C-6His)	CJ65
	Human Cathepsin L (Mammalian, C-6His)	C401
	Mouse Cathepsin L (Mammalian, C-6His)	CX24
APN	Human APN Protein (C-6His)	C06C
	Mouse APN Protein (C-6His)	

（来源：CytoCares）

原文出处：Junxian Ou, Zhonghua Zhou, Jing Zhang, et al. RBD mutations from circulating SARS-CoV-2 strains enhance the structure stability and infectivity of the spike protein[J].bioRxiv. March 17, 2020. doi:
<https://doi.org/10.1101/2020.03.15.991844>.