

武汉病毒所揭示RNA病毒聚合酶具有一个与宿主适应相关的特征区域

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/12430.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

RNA病毒编码的依赖RNA的RNA聚合酶（RNA-dependent RNA polymerase，简称RdRP）是一类独特的核酸聚合酶，在病毒基因组复制和转录过程中发挥核心作用，是抗病毒药物研究的热点靶标。病毒的RdRP由于可与其他功能域融合或与其他病毒蛋白共折叠，其整体结构多样性较高，但其催化核心区的三维结构则较为保守，因此RdRP兼具多样性和保守性。由于RNA病毒的宿主范围几乎囊括了所有细胞形式的生命体，在与不同宿主的共同进化过程中，RdRP作为RNA病毒最保守的蛋白，其与病毒的宿主适应性之间的关联并不清晰。

黄病毒包括乙型脑炎病毒（Japanese encephalitis virus，简称JEV）、登革病毒（dengue virus，简称DENV）、寨卡病毒、蜱传脑炎病毒（tick-borne encephalitis virus，简称TBEV）等多种人类致病病原，是一类分布广泛、种类繁多的单股正链RNA病毒，与丙型肝炎病毒和经典猪瘟病毒同属于黄病毒科。黄病毒大多由吸血节肢动物如蚊和蜱作为媒介传播，可引起人类脑炎或出血性疾病，对人类健康构成重大威胁。黄病毒的RdRP位于病毒编码的非结构蛋白NS5的羧基端，与氨基端的甲基转移酶（MTase）形成天然融合体。此前蚊传黄病毒的NS5已有多个三维结构报道，包括全长蛋白、MTase区和RdRP区的结构，而蜱传黄病毒NS5蛋白的全长结构及RdRP三维结构则未获解析。中国科学院武汉病毒研究所研究员龚鹏团队长期从事病毒RdRP的催化与调控机制研究，此前已分别解析了JEV和DENV的NS5全长蛋白晶体结构（Lu and Gong, *PLoS Pathogens* 2013; Wu et al., *PLoS*

Pathogens 2020），并与武汉病毒所研究员张波团队合作，系统性揭示了NS5的构象多样性和保守性以及MTase调控RdRP的分子机制（Li et al. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 2014; Wu, et al. *Journal of Virology* 2015; Wu et al., *PLoS Pathogens* 2020）。科研人员近期解析了分辨率为1.9埃的TBEV MTase晶体结构（PDB号7D6M，图1A）和分辨率为3.2埃的TBEV RdRP的晶体结构（PDB号7D6N，图1B），获得了首个蜱传黄病毒RdRP的三维结构信息。通过黄病毒RdRP的序列分析以及与其结构已知的蚊传黄病毒RdRP的结构进行比较，发现在RdRP保守的催化基序（motif）B和C之间存在一个值得关注的区域（以下称B-C连接区）。该区域位于RdRP手掌区的底部且暴露于蛋白表面，且在黄病毒属的不同宿主分类中具有明显的宿主相关多样性（图1B及图2）。研究设计了TBEV和JEV病毒间B-C连接区的替换突变，在酶学水平证实突变对RdRP催化功能不构成本质影响（图3A、B）。龚鹏团队与武汉病毒所研究员王汉中/郑振华团队和张波团队合作，在细胞水平分别评测突变对TBEV和JEV的影响，研究表明在两种病毒体系中突变后的病毒不能维持在细胞中的增殖（图3C、D）。这些结果提示B-C连接区很可能参与了RdRP催化以外与病毒增殖相关的重要过程。通过对正链、负链和双链RNA病毒中的代表性RdRP的B-C连接区进行结构与序列的系统分析，在RNA病毒大家族中发现该区域在结构和序列长度方面具有较高的多样性（图4），提示RdRP的B-C连接区很可能是RNA病毒共有的一个宿主适应热点区域，该研究为病毒RdRP的调控机制研究

及RdRP相关的宿主适应研究提供了重要线索。研究工作得到国家重点研发计划项目“ 畜禽重要病原共感染与协同致病机制研究 ”（项目负责人为中国农业科学院上海兽医研究所研究员丁铲）和国家自然科学基金面上项目的支持。武汉病毒所博士研究生杨婕妤和博士背景旭平为论文共同第一作者，主要完成了结构与酶学研究工作，龚鹏、郑振华和张波为论文共同通讯作者，王汉中/郑振华团队的实验师易文富、硕士研究生姚琛和张波团队的博士后李晓丹分别完成了TBEV和JEV病毒学研究工作。相关研究成果在线发表在 [Nucleic Acids Research](#) （《核酸研究》）上。

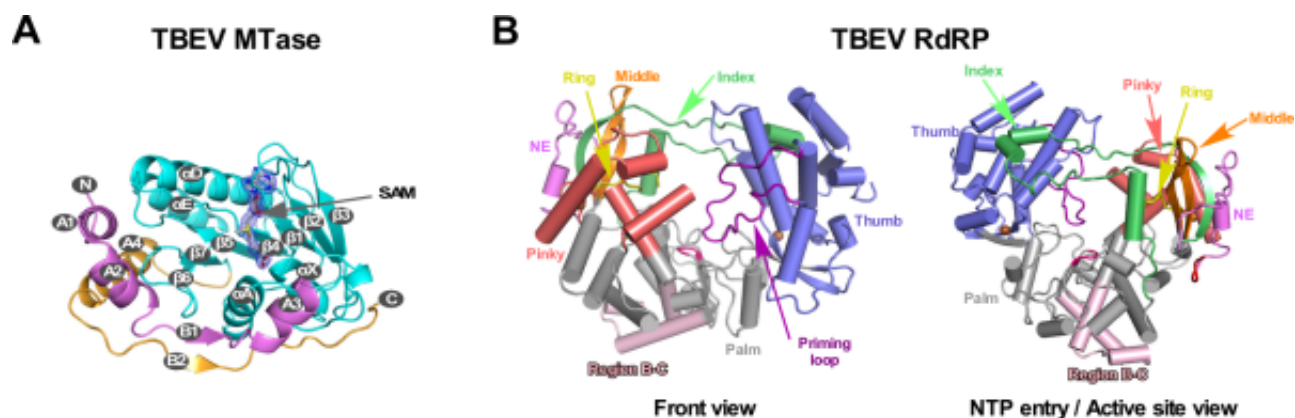


图1.TBEV MTase和RdRP的晶体结构。（A）MTase结构中结合了一个甲基供体SAM分子。（B）RdRP由拇指、手指和手掌三个结构域组成，B-C连接区（浅粉色）位于手掌区底部。

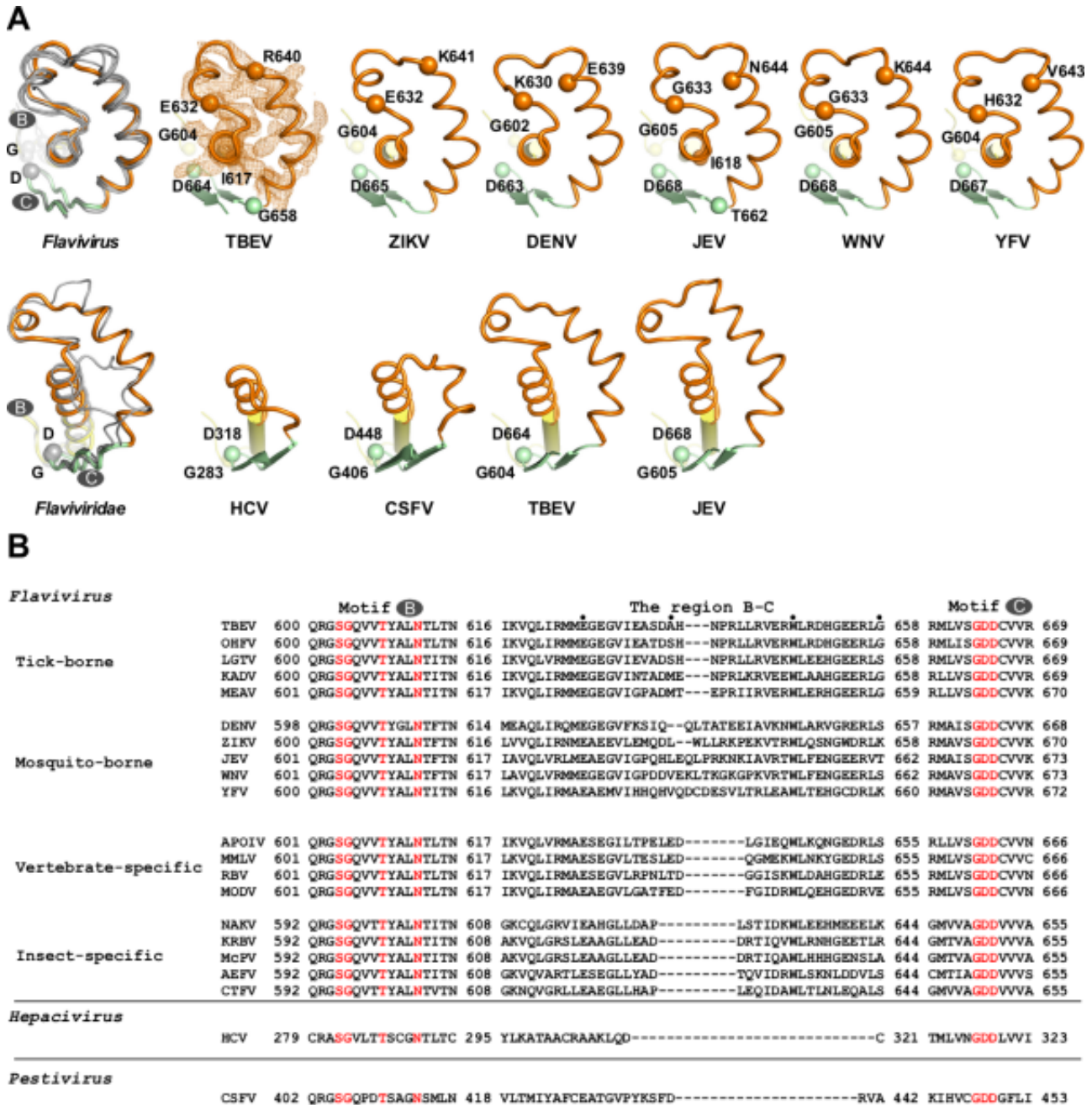


图2.黄病毒科RdRPs中B-C连接区结构和序列的多样性。(A) 第一排中TBEV属于蜱传黄病毒，其余属于蚊传黄病毒。第二排中TBEV和JEV属于黄病毒属，而HCV和CSFV分别属于黄病毒科中的肝炎病毒属和瘟病毒属。其中motif B、B-C连接区和motif C分别用黄色、橙色和浅绿色表示。(B) 黄病毒NS5中B-C区域的序列比对。根据宿主的不同，黄病毒可以分为蚊传、蜱传、仅在昆虫中传播和仅在脊椎动物中传播四类。

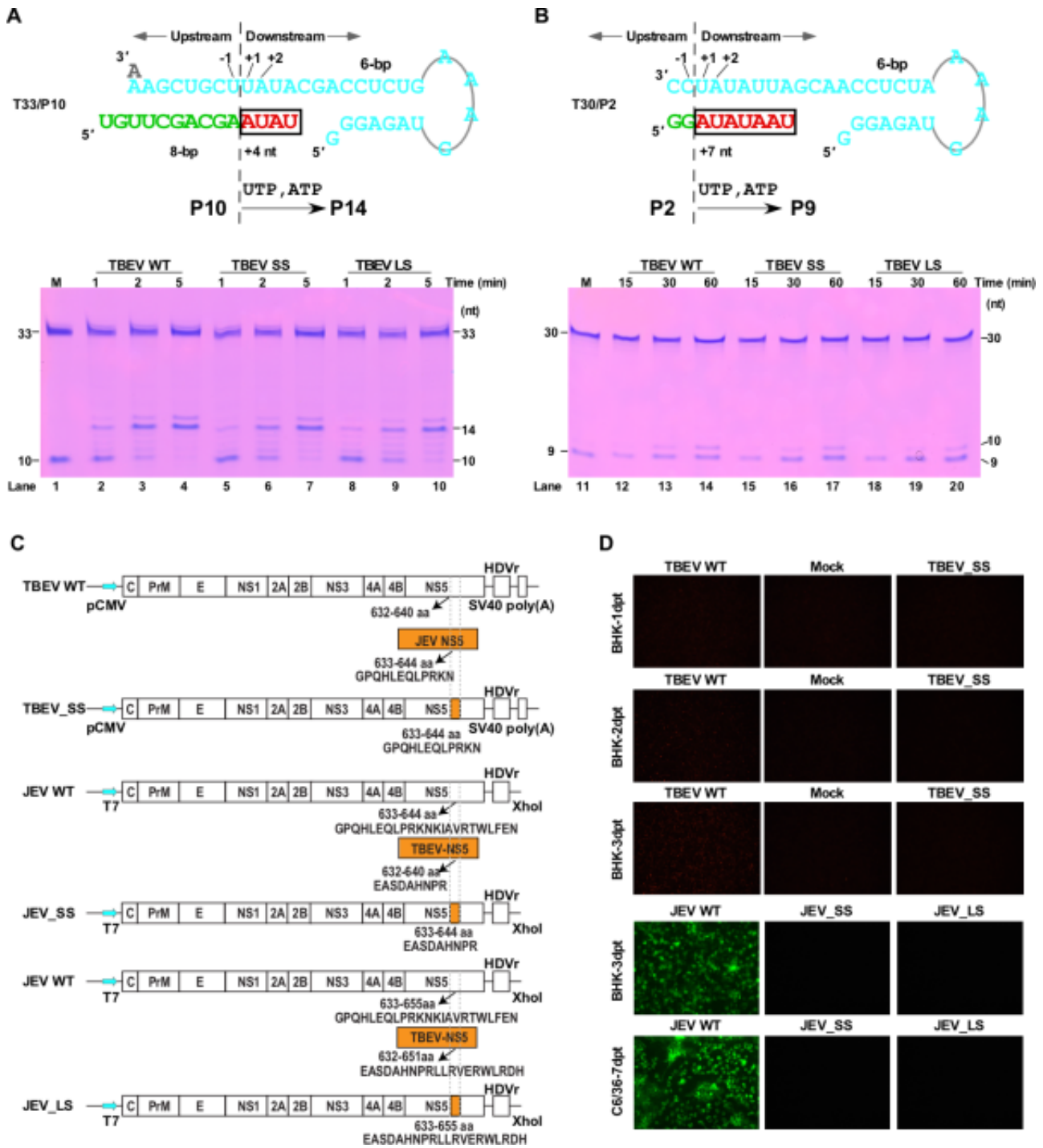


图3.病毒种间B-C连接区替换突变影响病毒增殖。(A) (B) 将连接区替换为JEV序列的TBEV NS5表现出与野生型聚合酶相似的依赖引物 (A) 和从头合成 (B) 活性。(C) (D) 在细胞水平上TBEV和JEV的连接区替换突变体均不能实现病毒增殖。

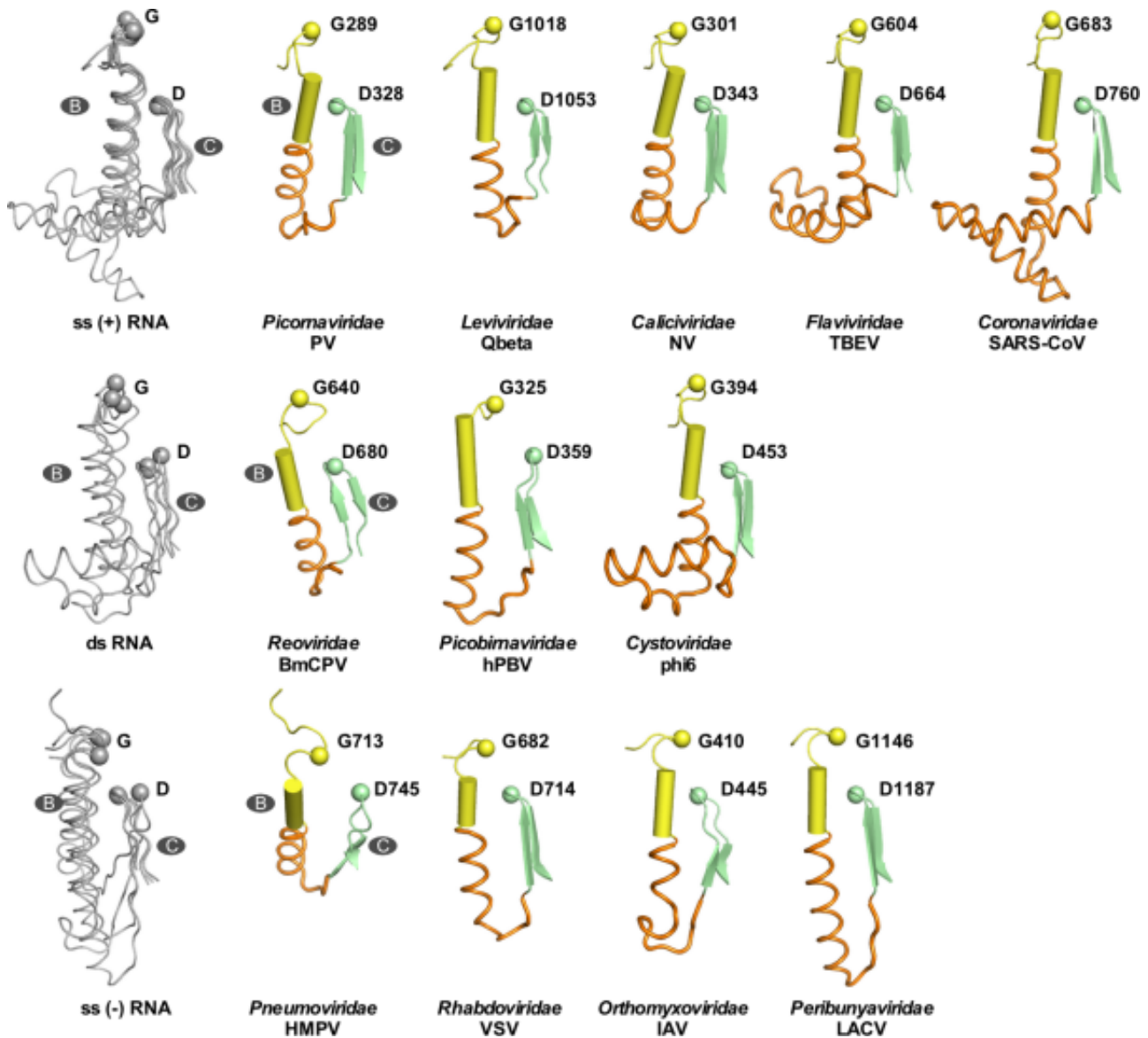


图4.病毒RdRP的B-C连接区展现出较高的多样性。上中下三行分别为正链、负链和双链RNA病毒代表性RdRP的连接区结构。每个彩色结构分别代表一个RNA病毒科。其中B-C连接区用橙色显示。左侧为多结构叠印图（灰色）。
研究团队单位：武汉病毒研究所

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发