
生物物理所等揭示哺乳动物呼肠孤病毒转录激活和调控机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/21139.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！

12月5日，《美国国家科学院院刊》（PNAS）在线发表了中国科学院生物物理研究所朱平课题组和中国农业科学院哈尔滨兽医研究所王靖飞课题组合作完成的研究论文（In situ Structures of Polymerase Complex of Mammalian Reovirus Illuminate RdRp Activation and Transcription Regulation）。

哺乳动物呼肠孤病毒（Mammalian Reovirus，MRV）属于呼肠孤病毒科，正呼肠孤病毒属，是呼肠孤病毒科的典型代表，具有溶瘤病毒的特性。近期研究表明，MRV的溶瘤活性与病毒的转录效率密切相关。因此，剖析MRV的转录激活和转录调控机制对于探索呼肠孤病毒科病毒的感染和复制过程，增强其溶瘤活性具有重要意义。MRV病毒颗粒内含10条双链RNA基因组，由2层衣壳蛋白紧密包裹。病毒入侵细胞后，外层衣壳逐渐解离，只保留内层衣壳和内部基因组形成的核心颗粒（Core particle）。Core particle具有转录活性，能够利用五次轴内部的转录酶复合物（包括RdRp和 $\mu 2$ 蛋白）转录病毒基因组。RdRp转录出的初始转录本（Nascent transcript）进入core particle外部的塔状突起结构。由 $\sigma 3$ 蛋白完成加帽反应形成成熟的mRNA，且成熟的mRNA进入细胞质后翻译病毒蛋白。

朱平研究组等探究了MRV入侵过程中不同形式的颗粒，包括全病毒（virion）、脱外层衣壳的core particle（Uncoated core）、非转录态core particle（nT-core）和转录态core particle（T-core），并利用冷冻电镜三维重构技术解析了不同状态下转录酶复合物的高分辨率结构，获得了MRV转录过程中5种不同状态的RdRp结构——initiation state、unloaded state、reloaded state、pre-elongation state、elongation state。研究显示，在完整病毒颗粒中，RdRp处于转录起始状态（initiation state），同时，dsRNA基因组在RdRp模板进口处解旋，且模板链（Template）伸入RdRp内部指导3 nt左右转录本的生成，而RdRp中的priming loop元件像门栓一样挡在转录本继续延伸的位置，从而阻止转录的持续进行。研究发现，在外层衣壳蛋白脱落后形成的core particle中，RdRp发生了较大构象变化，基因组RNA模板进口处的RNA-loading region变得非常柔性和松弛，使得基因组RNA处于卸载状态（unloaded state），转录处于不能继续进行的状态。只有在转录底物存在的情况下，RdRp进一步发生构象变化，在脱衣壳后变得松弛的RNA-loading region才又恢复初始构象，使得基因组RNA恢复到加载状态（reloaded state），并进一步进入转录延伸前状态（pre-elongation state）和最终的转录延伸状态（elongation state）。随着转录的进行，RdRp中在病毒转录起始状态中起门栓阻挡作用的priming loop元件向CTD方向移动，并促使CTD发生构象变化。这种构象变化一方面使得RdRp中负责template-transcript hybrid解链的wedge helix元件移动至hybrid的延伸路径，导致hybrid的解链；另一方面释放了transcript的出口，使得解链后的transcript顺利转移出RdRp。

该研究揭示了哺乳动物呼肠孤病毒MRV内部转录酶复合物的组装机制，揭示了reovirus入侵细胞过程中基因组的转录过程和结构模型，有助于探索多层衣壳呼肠孤病毒的转录激活和转录调控机制。

研究工作得到国家重点研发计划、国家自然科学基金、中科院战略性先导科技专项（B类）的支持。数据收集和样品分析等工作得到了生物物理所生物成像中心、蛋白质科学研究平台等的帮助。

[论文链接](#)

研究团队单位：生物物理研究所

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](http://www.iikx.com)转发