
武汉病毒所在RNA病毒聚合酶中发现一种独特的保真度调控机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/2653.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！

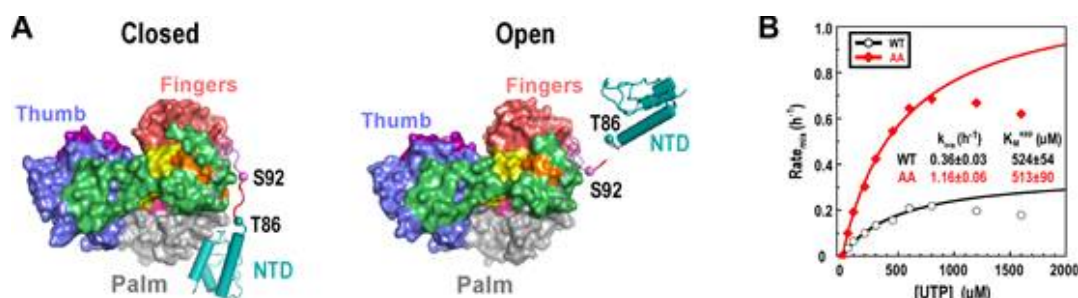
武汉病毒所在RNA病毒聚合酶中发现一种独特的保真度调控机制。RNA病毒包括多种人类和动物致病病原，对人类健康构成严重威胁。这类病毒的基因组复制过程不涉及DNA形式，因此需要由病毒自身编码的依赖RNA的RNA聚合酶(RdRP)来主导完成。病毒RdRP可准确而高效地实现多达数十万个核苷酸的合成，并将合成的出错率水平维持在万分之一上下。在其他生命形式中，长链核酸的合成可存在纠错机制，从而使得核酸合成的总体出错率达到更低的水平，以维持物种对基因信息忠实传递的需求。然而，大多数RNA病毒的基因组复制过程缺少高效的纠错机制，因此RdRP的合成保真度成为RNA病毒变异和进化的关键因素。通过病毒与其宿主的共进化，病毒RdRP可实现对保真度水平的精确控制，过高的保真度将使得病毒缺少足够的基因突变储备以应对选择压力，过低的保真度则导致病毒基因信息难以稳定传续(Crotty, Cameron, Andino, PNAS 2001)。Raul

Andino等人据此提出了基于基因组复制保真度调控的RNA病毒减毒疫苗研制策略(Vignuzzi, Wendt, Andino, Nat Med 2008)，然而，病毒RdRP维持其最优保真度的机制仍不清晰，为相应的理性化疫苗设计和研制带来困难。

中国科学院武汉病毒研究所研究员龚鹏课题组长期从事病毒RdRP的催化与调控机制研究，近期该团队解析了分辨率为2.1-2.5埃的猪瘟病毒(classical swine fever virus, CSFV)NS5B蛋白的系列晶体结构(代表性PDB号：5YF6)，获得了NS5B分子中RdRP功能区与N端结构域(N-terminal domain, NTD)所形成的分子内相互作用的高分辨率三维结构信息。基于NTD-RdRP界面的细节，在关键位点设计了系列突变体来实现对界面的扰动。在所解析的五个NS5B点突变体晶体结构中，其中三个整体构象未发生变化，而另外两个结构中的NS5B则呈现出“开放式”构象(代表性PDB号：5YF8)，不再保有NTD-RdRP分子内相互作用。通过一系列的体外RdRP酶学表征实验，进一步发现NTD-RdRP界面突变可明显降低RdRP的合成保真度，但同时并不影响RdRP链延伸阶段的复合物稳定性和反应性。CSFV隶属于黄病毒科瘟病毒属，同科不同属的代表性病毒还包括丙型肝炎病毒、乙型脑炎病毒、登革病毒等，但NTD在瘟病毒属外没有同源序列和同源结构，因此NTD作为一个融合结构域来调控RdRP的保真度是一种新颖而独特的机制。此项研究也为瘟病毒的减毒疫苗理性化设计提供了理论依据和理想的突变靶向位点。

此项研究使用的CSFV相关基因材料由武汉大学教授潘兹书提供，此项研究受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”(2018YFD0500100，项目首席科学家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“猪瘟病毒NS5B蛋白N端结构域的功能研究”(31670154，项目主持人为龚鹏)的支持。博士研究生刘伟驰为论文第一作者，硕士毕业生石晓玲为共同作者，相关论文近期在Nucleic Acids

Research(《核酸研究》)上在线发表。



图：在猪瘟病毒NS5B蛋白中发现的RdRP保真度调控独特机制。A)利用蛋白质晶体学方法观测到的两种NS5B整体构象。左侧：关闭式构象中，RdRP的手掌(Palm)结构域与NTD形成分子内相互作用;右侧：开放式构象中，NTD-RdRP分子内相互作用被破坏。B)一种NTD-RdRP界面突变体(AA)导致RdRP错配反应速率常数提升为野生型蛋白(WT)的三倍以上，提示界面相互作用对维持RdRP的保真度至关重要。

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

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