

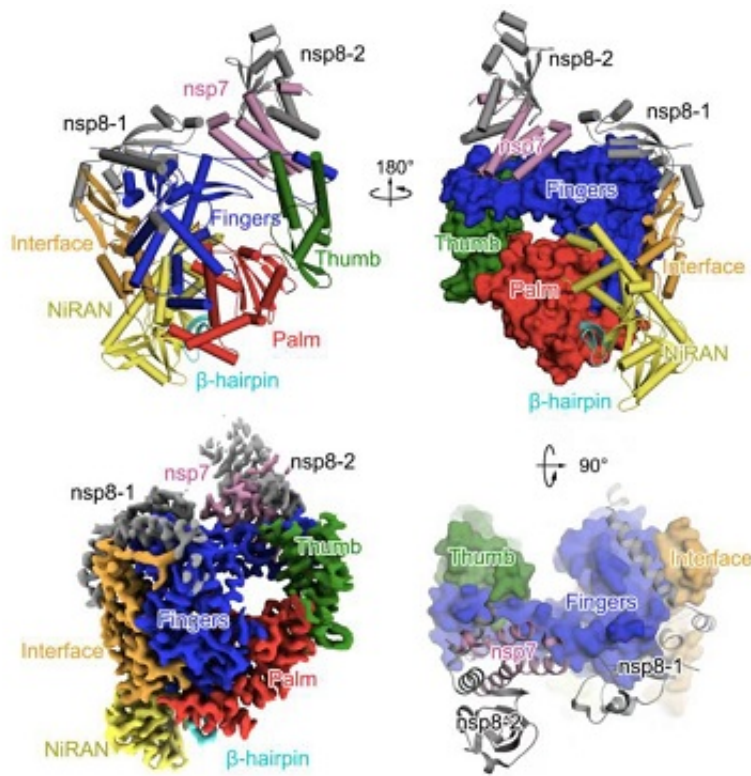
新冠病毒RNA聚合酶三维精细结构获解析

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/9158.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！

新冠病毒RNA聚合酶三维精细结构获解析。



新型冠状病毒RNA聚合酶-nsp7-nsp8复合体的结构形态

COVID-19 Virus nsp12 in three perpendicular views. The bottom left panel shows an overview of the cryo-EM reconstruction of the nsp12-nsp7-nsp8 complex.

由饶子和院士/姜智勇教授/王权教授等组成的上海科技大学-清华大学抗新冠病毒联合攻关团队率先在国际上成功解析了新型冠状病毒转录复制机器核心单元RdRp-nsp7-nsp8复合体的三维空间结构，整体分辨率达到2.9埃（Å）。

该研究揭示了该病毒遗传物质转录复制机器核心引擎的结构特征，为开发针对新冠肺炎的药物奠定了重要基础。4月10日晚10点，这项重要成果发表于《科学》杂志。

此前一天，上海科技大学免疫化学研究所饶子和/杨海涛团队与合作者组成的抗新冠病毒攻关联盟在Nature上联合发表了新冠病毒的重要研究成果Structure of Mpro from COVID-19 virus and discovery of its inhibitors，率先在国际上成功解析新型冠状病毒关键药物靶点——主蛋白酶（Mpro）的高分辨率三维空间结构。

针对病毒药物靶点的研究迫在眉睫

截至4月10日，全球累计确诊新冠肺炎超过150万人，对全人类产生了空前的影响。

引起新冠肺炎的病原体是一种新型冠状病毒，它与此前大家熟悉的严重急性呼吸道综合征冠状病毒（SARS-CoV）和中东呼吸综合征冠状病毒（MERS-CoV）具有较近的亲缘关系，被感染的患者会以发热、乏力、干咳为主要临床表现，严重者快速进展为急性呼吸窘迫综合征，甚至死亡，目前为止尚无特效药和疫苗批准上市。

新型冠状病毒在入侵宿主细胞后，便开始大量复制，这其中又以遗传物质RNA基因组的转录和复制两个过程为核心。遗传物质的转录将最终经过翻译形成新生病毒的结构组成蛋白质，而其复制将形成新生病毒的RNA基因组。

病毒RNA依赖的RNA聚合酶（RdRp），也被称为第12号非结构蛋白（nsp12），能够与其他多个非结构蛋白质组装形成一台高效的RNA合成机器，完成这两大过程。RNA聚合酶作为这台转录复制机器的核心部件，是最重要的抗病毒药物靶标之一，破坏其功能预期将能够阻止病毒的复制，最终达到治疗的目的。

备受瞩目的广谱抗病毒药物法匹拉韦（Favipiravir）和仍处于临床研究阶段的瑞德西韦（Remdesivir或GS-5734），预期即是进入人体后，通过代谢修饰，形成最终效应分子并靶向病毒RNA聚合酶发挥药效的。

目前二者已经双双进入抗击新型冠状病毒的临床试验。针对新型冠状病毒的药物靶点特别是RNA聚合酶的研究，对此类靶向药物的研发和药效机制的验证至关重要，迫在眉睫。

首次精细描绘转录复制机器内部构造

研究解析的复合物结构显示，新型冠状病毒的RNA聚合酶具有其他病毒RNA聚合酶的保守特征，并含有套式病毒（Nidovirus）的NiRAN（Nidovirus RdRp-associated nucleotidyltransferase）特征结构域；同时病毒RNA聚合酶与病毒的非结构蛋白nsp7和nsp8组成了转录复制机器的核心单元。

令人兴奋的是，研究人员还首次在新型冠状病毒的RNA聚合酶的N端发现了一个独特的发卡结构域，这一结构域的发现为阐明新型冠状病毒RNA聚合酶的生物学功能提供了新的线索。

同时，研究团队通过对该原子分辨率结构的深入分析，发现了新型冠状病毒RNA聚合酶行使功能的关键氨基酸残基，并通过与丙型肝炎病毒聚合酶ns5b-索非布韦（Sofosbuvir）效应分子复合物结构进行比对，提出了瑞德西韦和法匹拉韦的效应分子（即代谢后的最终产物）抑制新型冠状病毒RNA聚合酶的可能作用模式。

本研究首次精细描绘出了新型冠状病毒RdRp-nsp7-nsp8转录复制机器的内部构造，并为瑞德西韦和法匹拉韦等候选药物的效应分子如何精确靶向抑制病毒RNA合成进而发挥药效活性提出了合理的机制解释，这为深入研究新型冠状病毒复制的分子机理奠定了重要的理论基础，并为开发抗新冠肺炎的特效药开辟了新途径。

第一时间共享研究成果

3月17日，上述成果的预印本即以Structure of RNA-dependent RNA polymerase from 2019-nCoV, a major antiviral drug target为题在bioRxiv（一个生物科学的开放式预印本存储库）在线发表，第一时间与同行和公众分享成果信息。

为了方便科技工作者、特别是药物研发人员分析使用，该研究的分子结构坐标数据亦已投递至蛋白质结构数据库（PDB），并开放给公众，登记编号为6M71和7BTF。同时，两个结构坐标数据文

件亦已投递至国家微生物数据中心平台（<http://nmdc.cn>），登记编号为NMDCS0000002和NMDCS0000003。

《中国科学报》从上海科技大学获悉：该项研究的基因、质粒等实验材料将免费向公众提供。目前团队已经向包括哈佛大学医学院、剑桥大学、复旦大学、中国科学院、中国医学科学院、中国人民解放军军事医学科学院等数十家国内外科研机构和企业提前发布了结构坐标，并向昆士兰大学、奥克兰大学、剑桥大学、哥伦比亚大学、斯坦福大学、加利福尼亚大学伯克利分校等多家国内外机构分享了实验材料。

另据了解，今年以来上科大已在国际顶尖学术期刊发布四项重大科研成果。

除了上述发在Science和Nature上的两项，1月31日该校iHuman研究所执行所长刘志杰研究团队在人源大麻素受体结构与功能的最新研究成果，在Cell上在线发表。

2月20日，iHuman研究所徐菲课题组与合作组解析首个孤儿受体三维结构的科研成果，在Nature上在线发表。（来源：中国科学报 黄辛）

相关论文信息：DOI: 10.1126/science.abb7498

版权声明：凡本网注明来源：中国科学报、科学网、科学新闻杂志的所有作品，网站转载，请在正文上方注明来源和作者，且不得对内容作实质性改动；微信公众号、头条号等新媒体平台，转载请联系授权。邮箱：shouquan@stimes.cn。相关专题：聚焦新冠肺炎疫情
作者：饶子和等 来源：《科学》

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