

研究：酶切位点插入事件非独有 新冠病毒源于自然重组

财 science.caixin.com/2020-03-10/101526576.html



【财新网】（实习记者 黄晏浩 记者 徐路易）新冠病毒又一项“特殊性”在自然界中找到了类似物。3月6日，一篇发表在bioRxiv预印本网站的论文称，S蛋白两个亚基S1和S2间的蛋白酶切位点有多个氨基酸插入，并非新冠病毒独有，一种新的蝙蝠冠状病毒RmYN02的S蛋白同样存在类似插入。研究团队认为，这一结果有力证明了类似插入可以自然发生，新冠病毒起源于蝙蝠和其他野生动物中存在病毒之间的多重自然重组。论文尚未经过同行评议。

该论文题目为《一种新的蝙蝠冠状病毒揭示了S蛋白S1/S2裂解位点的自然插入和新冠病毒可能的重组来源》，参与该项研究的机构包括中国科学院武汉病毒研究所、山东第一医科大学、中国科学院西双版纳热带植物园、中国科学院北京生命科学研究所、中国科学院微生物研究所和悉尼大学等。研究认为，来自蝙蝠的冠状病毒可能提供了新冠病毒的基因骨架，与蝙蝠或其他野生动物的进一步重组事件，则使它获得了S蛋白、RBD和多碱基剪切位点。

S蛋白是一种膜融合蛋白，目前已知的多种RNA病毒感染入侵的第一步即是通过病毒的膜融合蛋白与靶细胞结合。新冠病毒S蛋白中的一段短序列“PRRA”，和其后的R碱基构成了一个弗林（Furin）蛋白酶切位点“RRAR”。这种插入曾被认为是新冠病毒的重要变异，此前的SARS和类SARS病毒都不具备这个特性。

研究团队在一种来自云南的蝙蝠病毒的S蛋白两个亚基S1和S2的交界处，也发现了一段短序列“PAA”的插入。虽然它的“PAA”与新冠病毒的“PRRA”并不相同，但可以表明它们是一个独立的插入事件。从蝙蝠病毒中找到这种插入，意味着它是自然起源的，而新冠病毒通过某种重组获得了这个特性。1月23日，中国科学院武汉病毒研究所研究员石正丽团队在bioRxiv预印版平台上发表的研究表明，新冠病毒与云南菊头蝠中存在的RaTG13冠状病毒一致性高达96%。因此，蝙蝠被认为很可能是新冠病毒的自然宿主。

“RRAR”序列在2月2日被首次提及。来自南开大学、齐鲁师范学院的研究者在中科院科技论文预印平台 ChinaXiv 发布论文称，他们在新冠病毒S蛋白S1与S2之间交界区的氨基酸序列中，无意发现了“RRAR”序列，该序列符合弗林（Furin）酶切位点的识别模式“RXXR”，这种变异有可能增强了新冠病毒的传播能力。（参见财新网报道[“研究称新冠病毒变异很小 感染力强或因独特酶切位点”](#)）

此前，由于“PRRA”酶切位点只在新冠病毒上发现，有人认为这可能有人工干预的因素。对此，上述bioRxiv论文的通讯作者之一、中国科学院西双版纳热带植物园副研究员Alice Catherine Hughes对财新记者表示，“人工干预没有任何证据，这种病毒显然（clearly）是从野生动物起源和进化而来的。”

当记者追问，新冠病毒独特的“PRRA”酶切位点是否可能来自于RmYN02的“PAA”时，她说，“有可能（It's possible）。”

这种云南的蝙蝠病毒来自于2019年5月至10月研究团队采集的样本，他们从云南勐腊县的227只蝙蝠中获得了302个样本。经过宏基因组测序后，研究团队初步筛选了11个在2019年5月6日至7月30日收集的马来菊头蝠粪便的有效样本，经过进一步研究，最终得到了两个蝙蝠冠状病毒基因组序列，分别命名为RmYN01和RmYN02。其中，RmYN02与新冠病毒的一致性更高，因此选取它进行研究。

研究结果表明，RmYN02与新冠病毒在全基因组中表现出93.3%的一致性，其中1ab基因上的一致性最高，达到了97.2%。不过，这并不意味着它与新冠病毒相似，反而在重要的受体结合域（RBD）上一致性很低，仅为61.3%。研究团队同时发现，保守的二硫键在RmYN02中缺失，这可能减少它与ACE2的结合，甚至导致不结合，而SARS病毒和新冠病毒的细胞表面受体都是ACE2。Hughes表示，S蛋白是他们选择RmYN02进行研究的原因。

RmYN02与新冠病毒之间的关系并不比此前发现的一些冠状病毒更密切。2月份，有不少研究将新冠病毒中间宿主指向穿山甲，[管轶](#)团队与汕头大学粤港新发传染病联合实验室、广西医科大学胡艳玲课题组等在预印本网站bioRxiv上联合发布研究称，虽然总体一致性约在85.5%-92.4%。但在受体结合域（RBD），新冠病毒与他们获得的穿山甲冠状病毒在氨基酸序列上的一致性高达97.4%。（详见财新网报道[《特稿|新冠病毒将何去何从？科学界求解四大悬疑》](#)）

上述bioRxiv论文也分析了上述来自蝙蝠或穿山甲的病毒，最终得出结论：来自蝙蝠的冠状病毒可能提供了新冠病毒的基因骨架，与蝙蝠或其他野生动物的进一步重组事件，则使它获得了S蛋白、RBD和多碱基剪切位点。

3月7日，另一篇发表在bioRxiv的论文显示，新冠病毒的S蛋白可能是通过复杂的进化过程获得的，而不是突变积累。该研究由威特沃特斯兰德大学领衔的研究团队完成，其模型基于同源的蛋白质-蛋白质对接、结合能量评估以预测相互作用。□

此文限时免费阅读。感谢热心读者订阅财新通，支持新闻人一线探求真相！成为财新通会员，畅读财新网！

更多报道详见：[【专题】新冠肺炎防疫全纪录（实时更新中）](#)

