

封面报道上篇 | 看清病毒的样子

 archive.ph/dZuhj

2020年3月2日

《财新周刊》2020年第8期

特别报道：安邦接管期做了什么？ 16
非典型牛市 28

专访黄仁勋：AI弄潮儿
新冠疫情全球燎原

48
56

最严禁食令冲击 84
显影：方舱医院里的怕和爱 92

财新周刊

Caixin

新冠解毒

上篇：为病毒画像

中篇：阻断传播

下篇：寻找解药

P.66

定价：人民币30元 港币60元 www.caixin.com



2020年 第8期 3月2日出版
总第894期
邮发代号：32-235



出版日期 2020-03-02

已经致7.8万多人感染、2700多人死亡的新冠病毒到底长什么模样？它又将何去何从？

近期，世界各地病毒实验室里的“病毒猎手”们借助冷冻电镜技术，得以管窥其真容。他们给新冠病毒拍了大分子高清照片，看清楚它的分子级别的结构；再利用电子显微镜获得病毒分子不同角度的二维图像，然后在计算机上进行三维重建，最终得到其完整的三维电镜结构图。

看清了“敌人的样子”，不仅可以帮助人们理解新冠病毒和“近亲”SARS冠状病毒有何不一样，了解它进入人体细胞的生化反应机制，还能进一步为科学家研究设计特效靶向药物、研发疫苗等打下基础。

要搞清它从哪里来、到哪里去，仍然悬念丛生，全球多个研发团队纷纷加入这一高难度“侦破”工作。

电镜下的新冠病毒

2月20日，美国得克萨斯大学奥斯汀分校生物科学系和美国国立卫生研究院过敏与传染病研究所（NIAID）疫苗研究中心的研究人员，联合在《科学》杂志在线发表论文。该研究利用冷冻电镜技术分析了新冠病毒（2019-nCoV）表面刺突糖蛋白（S蛋白）的近原子结构，发现它通过与SARS病毒相同的受体和机制感染人体细胞，但新冠病毒刺突蛋白与其侵入细胞的关键受体——血管紧张素转化酶2（ACE2）的高亲和性，很可能有助于其产生高度人传人的传染性。

ACE2全称为血管紧张素转化酶2，是人体内一种参与血压调节的蛋白，在肺、心脏、肾脏和肠道广泛存在，它也是SARS病毒的受体。

该论文题为“预融合构象中2019-nCoV刺突的低温电镜结构”，通讯作者是得克萨斯大学奥斯汀分校的学者杰森·麦克莱伦（Jason S Mclellan），他也是NIAID疫苗研究中心研究员。该研究初版已于2月16日发表在预印本网站bioRxiv上。研究称，与SARS病毒相比，新冠病毒似乎更容易从人传播到人。

新冠病毒利用其表面密集的糖基化刺突蛋白（S蛋白）进入宿主细胞。S蛋白位于新冠病毒表层，平面看像一顶皇冠。每一个S蛋白单体中约有1300多个氨基酸，其中300多个氨基酸构成了“受体结合结构域”（RBD）。受体结合域是病毒表面蛋白用来与受体结合的部分。病毒通过它去和人体内细胞上的受体结合，比如，SARS病毒的RBD定位在刺突蛋白的第319到510位氨基酸（AA319-510）。

在收集和处理了3207张冷冻电镜显微照片后，研究团队获得了一个3.5埃（1埃=0.1纳米）分辨率的S蛋白非对称三聚体的三维结构图。冷冻电镜之下，S蛋白是一种同源三聚体I类融合蛋白，以亚稳态的预融合构象存在，经过剧烈的结构重排，使病毒膜与宿主细胞膜融合。S蛋白有两个功能单位——S1和S2蛋白亚基，S1蛋白亚基含有一个C端受体结合结构域（RBD），它负责和受体融合。当S1蛋白亚基与宿主细胞受体结合时，上述结构重排的过程就会被触发，使三聚体融合蛋白失去稳定，导致S1亚基脱落，S2亚基则转变为稳定的融合后构象。

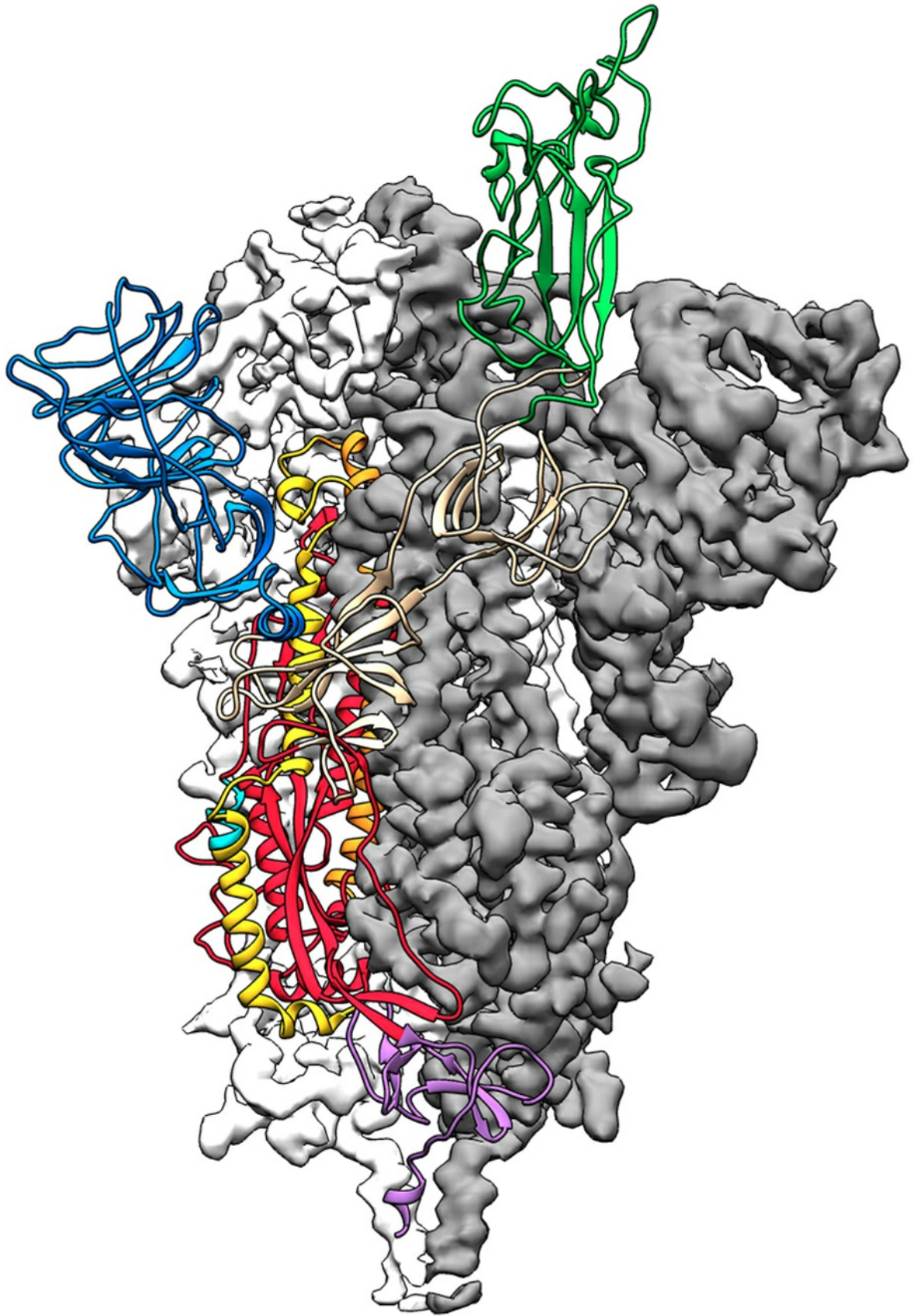
研究还展示了S1亚基进行铰链式运动时的动态图。为了与宿主细胞受体结合，S1的受体结合域（RBD）会经历铰链式的构象运动，瞬间隐藏或暴露受体结合的关键位点。这两种状态被称为“向下”构象和“向上”构象，其中向下对应于受体不可接近状态，向上对应于受体可接近状态，后者被认为不太稳定。

新冠病毒S蛋白的结构与SARS病毒十分相似，反映出两种蛋白质之间高度的结构同源性。两者最大的区别之一，是RBD在其各自的向下构象中的位置。研究人员进一步通过对病毒表面等离子共振（SPR）动力学的量化研究，发现新冠病毒的S蛋白与细胞ACE2的亲合力是SARS病毒的10倍-20倍。这可能有助于它在人与人之间的传播变得更加容易。

通过对该结构的分析，研究人员发现新冠病毒S1亚基受体结合域的移动特点与SARS病毒以及中东呼吸综合征冠状病毒（MERS-CoV），甚至和一些种属更远的 α 冠状病毒猪流行性腹泻病毒（PEDV）的结构特征非常相似。这种看似随机的RBD运动，在这三种冠状病毒的结构特征中都可以捕捉到。

此外，由于新冠病毒与SARS病毒的结构同源性，研究团队还测试了三种曾研发用于结合SARS病毒突刺蛋白的单克隆抗体（S230、m396和80R，下称单抗）。结果显示，尽管这两种病毒的受体结合域结构高度相似，SARS病毒的单抗对于新冠病毒并没有发生明显的结合，对新冠病毒不具有交叉反应。这意味着人类无法利用这些现有抗体来对抗新冠病毒。

麦克莱伦告诉财新记者，结构生物学在对抗新冠疫情中可以指导相关应对措施的设计和开发。世界各地的研究人员包括中国的许多研究人员，都可以利用这些三维电镜结构图来设计针对新冠病毒的干预措施。他自己的团队希望能在这个结构基础上设计出更稳定、可以高精度生产的刺突蛋白的变体，从而帮助新冠疫苗的开发。



新冠病毒刺突蛋白三维电镜结构图。图/得克萨斯大学 奥斯汀分校麦克莱伦提供

这项研究发布后，华盛顿大学结构生物学教授大卫·维斯勒（David Veesler）团队、清华大学王新泉教授研究团队、中国科学院微生物研究所齐建勋研究团队及西湖大学周强研究团队，也相继发布新冠病毒与人类ACE2受体相关的近原子结构。

“看清敌人的样子”

要了解新冠病毒是如何感染人体细胞的，光研究病毒一端还不够，还需要研究它的受体，以及两者是如何结合的。在这方面，中国学者通过冷冻电镜技术，得以管窥新冠病毒的受体ACE2的微观结构，及病毒感染人体的机制。

西湖大学生命科学学院特聘研究员周强及其研究团队，分别于2月19日和2月21日在预印本平台bioRxiv上发布了两项研究：他们先利用冷冻电镜技术首次解析了ACE2受体的全长结构；随后又报告了新冠病毒表面刺突蛋白（S蛋白）受体结合域与受体ACE2全长蛋白的复合物冷冻电镜结构。

在2月19日的论文中，周强团队首先获得了ACE2蛋白全长蛋白，由于作为膜蛋白的ACE2本身很难在体外稳定获得，他们通过共表达的方法，利用ACE2与肠道内的一个氨基酸转运蛋白（BOAT1）形成复合物，稳定住ACE2，再利用冷冻电镜解析了其三维结构，分辨率达到2.9埃。

清华大学全球健康与传染病研究中心主任张林琦教授则认为，ACE2全长结构的解析将有助于理解冠状病毒进入靶细胞的结构基础和功能特征，对发现和优化阻断进入细胞的抑制剂有重要作用。

电镜解析结果显示，ACE2拥有两个结构域——结构肽酶结构域（PD）和Collectrin样域（CLD）。ACE2以二聚体的形式存在，同时具有开放和关闭两种构象变化，且两种构象均有与冠状病毒相互识别的界面。

两天后，周强团队又报告了新冠病毒表面S蛋白受体结合结构域与受体ACE2全长蛋白的复合物冷冻电镜结构，整体分辨率达2.9埃，其中S蛋白受体结合域部分的分辨率为3.5埃。

在形态上，新冠病毒的S蛋白像一座桥一样，横跨在ACE2表面。对比此前已经解析出来的SARS病毒与ACE2的相互作用，研究团队发现，新冠病毒S蛋白有一部分氨基酸残基发生了较大改变。一些突变可能强化了新冠病毒RBD与ACE2受体的亲和力，另一些突变可能减弱了亲和力。这种结合能力则可能影响病毒的感染力，最终究竟是增强还是减弱，还需要通过其他实验手段验证。

周强团队表示，蛋白质的结构在很大程度上决定了其性质与功能，因此看清新冠病毒S蛋白、ACE2及其相互作用的结构，相当于看清了“敌人的样子”，为后续科学家的靶向药物研究提供了更多信息。

除了周强团队，清华大学教授王新泉研究团队和中国科学院微生物研究所齐建勋研究团队也分别独立解析了ACE2的N端蛋白酶结构域与新冠病毒S蛋白受体结合域的晶体结构，在原子水平揭示了新冠病毒入侵人体细胞的第一步，相关成果也发布在bioRxiv上。西湖大学在其官方声明中提到，这些信息与周强团队的电镜结构互为支持、互为补充。

解码病毒蛋白

了解病毒的全基因序列和微观结构之后，科学家还需要绘制病毒编码蛋白的图谱，从而寻找药物可以干预并阻止病毒在人体内复制。1月11日，上海市公共卫生临床中心、华中科技大学武汉中心医院等联合澳大利亚悉尼大学，成功破译新型冠状病毒基因组，并将信息共享到Virologic.org网站和GenBank上。

美国国立卫生研究院过敏与传染病研究所（NIAID）下属的结构基因组学中心主任、美国西北大学结构生物学家卡拉·萨奇尔（Karla Satchell）表示，公布病毒的全基因序列非常重要，利用这些信息，可以通过人工合成DNA来进行进一步的实验，从而研究病毒编码的所有蛋白。

萨奇尔团队的工作，就是绘制病毒蛋白的图谱，克隆病毒蛋白并培养，通过人工合成DNA来进行实验，进一步研制新冠肺炎疫苗、治疗性抗体和药物。正是因为新冠病毒的传染性很强，出于安全考虑，研究人员用人工合成DNA取代病毒样本做实验。

萨奇尔向财新记者表示，现在已知新冠病毒的蛋白质序列和SARS病毒的蛋白质序列的相似度大约在75%-99%之间，但哪怕出现了一两个微小的变化，都会使蛋白质的功能发生极大的变化，从而影响潜在药物或疫苗的效果。

他介绍说，人类现在对冠状病毒知之甚少，真正用于冠状病毒治疗的药物开发，始于对SARS的研究。冠状病毒小组的最终想法是能够找到针对所有冠状病毒（或者至少对某一属广泛有效）的抑制剂，就像找到能抵御所有流感的广谱疫苗一样。这就需要科学家了解所有已知的冠状病毒，识别出这些病毒关键的组成部分，从而解析出冠状病毒家族中一脉相承的那条“脉”。

DNA是生命的密码，蛋白质就是生命的基础。萨奇尔表示，对于病毒来说，蛋白质很重要，因为它们构成了病毒的结构。对于结构基因组学的研究人员来说，他们感兴趣的是驱动病毒复制机制的蛋白质。

除此之外，萨奇尔团队也在测试针对SARS研究出的一些抑制剂对其他冠状病毒是否有效。

萨奇尔认为，目前病毒中的关键蛋白是已知的，但是要成功抑制它们，从测试成功到临床至少要经历半年到9个月。“我认为针对SARS的研究传递给了我们一个信息，那就是研究不应该随着疫情结束而停止。曾经有一些针对SARS的潜在疫苗或抑制剂，但从未发展成为真正的产品。即便我们知道新冠病毒和SARS病毒仍有一些差别，但如果当年针对SARS的研究继续进行下去，现在的问题一定会相对更容易解决。”

病毒何去何从

新冠疫情暴发已逾两个月，新冠病毒的自然宿主被认为很可能是蝙蝠，但中间宿主仍不清晰。中间宿主是将病毒从自然宿主传至人类的桥梁。对疫情防控来说，找到新冠病毒的中间宿主极为重要，只有找到它才能切断“动物传人”的源头，拆除导致疫情可能再次暴发的“定时炸弹”。

2月以来，已经相继有4篇研究将“嫌犯”指向穿山甲。论文分别来自华南农业大学沈永义、肖立华团队，香港大学管轶团队，广东省生物资源应用研究所副所长陈金平团队和广西医科大学胡艳玲课题组。这些研究显示，新冠病毒仍与蝙蝠冠状病毒RaTG13更为相似（96%的相似度），目前已发现的穿山甲冠状病毒均不是造成此次新冠疫情的直接来源。

美国斯克里普斯研究所免疫学家和计算生物学家克里斯汀·安德森（Kristian Andersen）2月19日告诉财新记者，快速浏览了所有新的来自穿山甲的冠状病毒序列后，他认为这些病毒与新冠病毒很不一样（quite different），“穿山甲仍有可能是中间宿主，但是数据更显示它们不是。”

哥伦比亚大学免疫与感染研究中心高级生物信息研究员郭城2月19日也向财新记者表示，“现在还没有完全确凿的证据认定，穿山甲是新冠病毒的直接中间宿主，如果将来找到了基因相似度更高的物种携带的病毒（接近100%），则可以基本确定从该物种到人类的病毒的直接传播。”

虽然目前已知的穿山甲冠状病毒不是新冠疫情的直接来源，但科学家在穿山甲身上有一个重要的发现。

管轶团队研究发现，在受体结合域，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相似度高达97.4%。

华南农大团队也宣称，他们所研究的穿山甲冠状病毒S蛋白的受体结合域几乎与新冠病毒的完全相同，仅有一个氨基酸存在差异。

美国宾夕法尼亚大学医学院微生物学系副研究员李懿泽告诉财新记者，这一研究说明了新冠病毒的RBD可能来源于穿山甲体内的冠状病毒，但不能说明穿山甲就是新冠病毒从蝙蝠到人类的中间宿主。

陈金平团队则指出，新冠病毒存在目前所有冠状病毒都不具有的一个重要变异——其S蛋白的两个亚基S1和S2间的蛋白酶切位点有多个插入，即序列“PRRA”。该短序列“PRRA”和其后的R碱基构成了一个弗林（Furin）蛋白酶切位点“RRAR”。这是此前所有已知SARS和类SARS冠状病毒所不具备的，这种变异有可能增强了新冠病毒的传播能力。

陈金平团队认为，蝙蝠冠状病毒RaTG13与新冠病毒之间可能还有另一个中间宿主参与病毒重组。华南农大研究团队则认为，新冠病毒可能起源于穿山甲冠状病毒与RaTG13的重组。

至此，“新冠病毒从哪里来”这一问题仍然扑朔迷离。中间宿主的找寻犹如大海捞针，除了经验，还需要一些“运气”。（参见《财新周刊》2020年第4期封面报道“新冠病毒何以至此”之解毒篇“溯源新冠病毒”）但目前人们更关心的，无疑是它将往何处去。

它会像SARS一样神秘地突然消退，还是会像流感病毒一样长期与人类共存？随着它在人群中的传代次数增加，它的毒力会逐渐减弱吗？

众志成城抗击疫情的同时，眼下国人普遍有一种期待，希望新冠肺炎（COVID-19）疫情像17年前的SARS疫情一样，在夏天到来的时候神秘消退。但眼下对这种预期不利的事实是，新加坡等热带国家已经发生了新冠“人传人”现象，而那里白天的温度一直在30摄氏度至32摄氏度之间。这表明，光是春天或夏天的到来可能无法阻止新冠病毒的传播。

对于SARS病毒为何会突然消失，医学和科学界至今没有定论。防控措施切断了其传染链条是一种解释，病毒对气温的不适应也是一种推论。

李懿泽也指出，一般在温度高的情况下，病毒存活时间变短；在湿度大的情况下，通过空气传播的病毒传播力就会下降。但这并不能证明，天气热了病毒就会消失。关键还是要防控，如果疏于防控，即使天气热了，也不会对病毒的传播造成太大的影响。

然而，眼下看来，新冠病毒的防控难度要远大于SARS，因为其传播特点与SARS大不相同。

英国伦敦卫生与热带医学院传染病流行病学教授戴维·海曼（David Heymann）指出，SARS一开始只是在一两个人之间传播，之后主要通过“超级传播者”传播，传播链单一。但新冠病毒的传播一开始就是爆炸性的，最初就有很多人被感染上，他们有各自的传播链。因此，他认为，新冠疫情像SARS一样突然消退的可能性越来越小。

另一个难以防控的原因是，新冠病毒存在有传染性的无症状感染者。

SARS感染者一般都会发烧，且发烧症状出来以后才具有传染性。而新冠的潜伏期长，存在大量的无症状感染者。日本近期的一项研究表明，在撤离武汉的日本侨民中，无症状感染者占所有感染者的40%。而对德国撤侨的研究显示，离开湖北的114名德国人中，发现了2名无症状感染者。

美国乔治城大学O'Neill国家和全球卫生法研究所的医生、研究员和高级学者丹尼尔·鲁西（Daniel R. Lucey）告诉财新记者，新冠肺炎有可能成为第一个冠状病毒引起的肺炎流行病。

多伦多大学病理生物学教授艾莉森·麦克吉尔（Allison McGeer），曾参与SARS和中东呼吸综合征（MERS）的防控工作。她总结道：“我们了解的越多，就越觉得不可能通过公共卫生手段来控制这种病毒的流行。人类正在和一种全新的病毒共存。”

如果人类注定要与新冠病毒长期共存，那么一个顺理成章的悬念是，新冠病毒的毒力会随着传代次数增加而逐渐减弱吗？传染性病原体通过感染尽可能多的新宿主来生存和繁殖。像新冠病毒这样通过近距离飞沫、接触或气溶胶传播的病毒，使宿主保持移动能力而不是杀死宿主，对其传播更有利，但这是就事后而言。从事前看，病毒演化并无方向。

一位科研人员告诉财新记者，很多时候，病毒会随着传代次数增加而毒力减弱，人们有时可以通过多次传代获得弱毒株用于开发疫苗，但这不是必然的，随着传代次数增加而毒力不减，甚至越来越强的例子也有很多。

实验室中，科学家用实验动物或组织细胞来培养毒株进行研究，也是人为地模拟这一过程来筛选和建立实验动物/实验细胞的适应株。

美国罗格斯大学的分子生物学家、瓦克斯曼微生物研究所实验室主任理查德·埃布赖特（Richard Ebright）告诉财新记者，具体到新冠病毒，目前没有科学依据能预测病毒在经过两三代传播之后，其传播力及毒性是会下降、维持还是会上升。

爱荷华大学微生物学和免疫学教授斯坦利·珀尔曼（Stanley Perlman）提示，病毒通常会在适应新宿主的过程中发生突变。在两次人类冠状病毒疫情中，SARS病毒发生过突变，MERS-CoV则没有发生。他强烈建议人们密切关注新冠病毒发生突变的变化，从而了解它是否在进一步适应人类宿主。

呼吸疾病国家重点实验室副主任赵金存，2月13日介绍病毒变异的研究情况时说，目前新

新冠病毒3万多个碱基中只发现了5个碱基突变，“不同的病人分离出的病毒和武汉分离的第一株病毒比，还是有变化的。但对RNA病毒，新冠病毒有3万多个碱基，5个碱基有差异只占极小一部分。”

尽管目前新冠病毒没有发生大的变异，但一些毒株引起了科学家的关注。研究族群遗传学及基因体学的台湾大学临床医学研究所教授王弘毅，在2月5日接受财新记者采访时曾提到，比较最近各国上传至流行病学数据共享平台GISAID上的54组病毒株基因序列，有两个病毒株看起来最具传染优势，其他病毒都只有零星个别的变异。

其中一支病毒发生了ORF8 L84S氨基酸变异（RNA分子中每相邻的三个核苷酸编成一组，在蛋白质合成时代表某一种氨基酸），在最新的54个基因组序列中，有12个序列带有这个变异，占比22%。而且带有这个变异的序列来自美国（4，CA，IL，AZ，WA）、广东（4）、武汉（1）、英国（2）、韩国（1）。

“这值得关注，或许是这些人都有共同的接触史，带着这株病毒跑到了四面八方，但也有可能是带有这个变异的病毒有比较高的传染性，根据目前的资料还无法确定，要多注意这支病毒后续的发展。”王弘毅说。另一支病毒则分别来自澳大利亚（1）、中国台湾（1）、美国（1）、法国（2），带有ORF3a G251V氨基酸的变异。

有国内基因测序企业开发的“战新冠-病毒基因变异动态监测平台”也注意到了这一变异。根据进化的基本原理，病毒感染人群后可能会发生变异，自然选择偏好高且传染性强的突变毒株将更加利于在人群中传播。

该平台认为，现有收集到的数据表明，新变异株群（ORF8：L84S）的出现频率明显高于第二大株群（ORF7a：P34S），如果能排除聚集性传染事件，数据能说明该毒株的扩散能力比较强，需要密切监测。 □

相关报道：

封面报道 | 新冠解密

中篇 | 阻断传播

下篇 | 寻找解药

注：本文刊发于《财新周刊》2020年第8期，原题为：上篇 | 为病毒画像

[《财新周刊》印刷版，各大机场书店零售；按此[优惠订阅](#)，随时起刊，免费快递。]