

新冠病毒与细胞作用机理与新冠肺炎的药物治疗

严重急性呼吸综合征冠状病毒 II（SARS-CoV-2）是一种具有高传染性和高致病性的一种冠状病毒，是导致 2019 年新冠肺炎疫情爆发的致病微生物。SARS-CoV-2 是第三种造成肺炎大流行的病毒，前两者分别为严重急性呼吸综合征冠状病毒（SARS-CoV）与中东呼吸综合征冠状病毒（MERS-CoV）。SARS-CoV-2 基因组与 SARS-CoV 与 MERS-CoV 分别共有~80%与~50%的同源序列，具有高度同源性¹。本文将对 SARS-CoV-2 进入细胞的机理以及药物治疗方案进行简要阐述。

1 SARS-CoV-2 与细胞的作用机理

1.1 识别与内吞^{1,2}

SARS-CoV-2 的病毒颗粒主要由核衣壳蛋白（N）、膜蛋白（M）、包膜蛋白（E）与棘突蛋白（S）组成，其中起到与宿主细胞接触并识别的成分为 S 蛋白，其识别受体为细胞表面的血管收缩素转化酶 II（ACE2）。SARS-CoV-2 的 S 蛋白由同三聚体组装而成，有 S1 与 S2 两个亚基，其中 S1 亚基识别并结合 ACE2，激活靶细胞 ACE2 介导的胞吞；而 S2 亚基将 S 蛋白锚定在病毒颗粒的膜表面，并通过融合肽（fusion peptide）等方式介导病毒颗粒与靶细胞的膜融合过程，帮助病毒进入细胞。

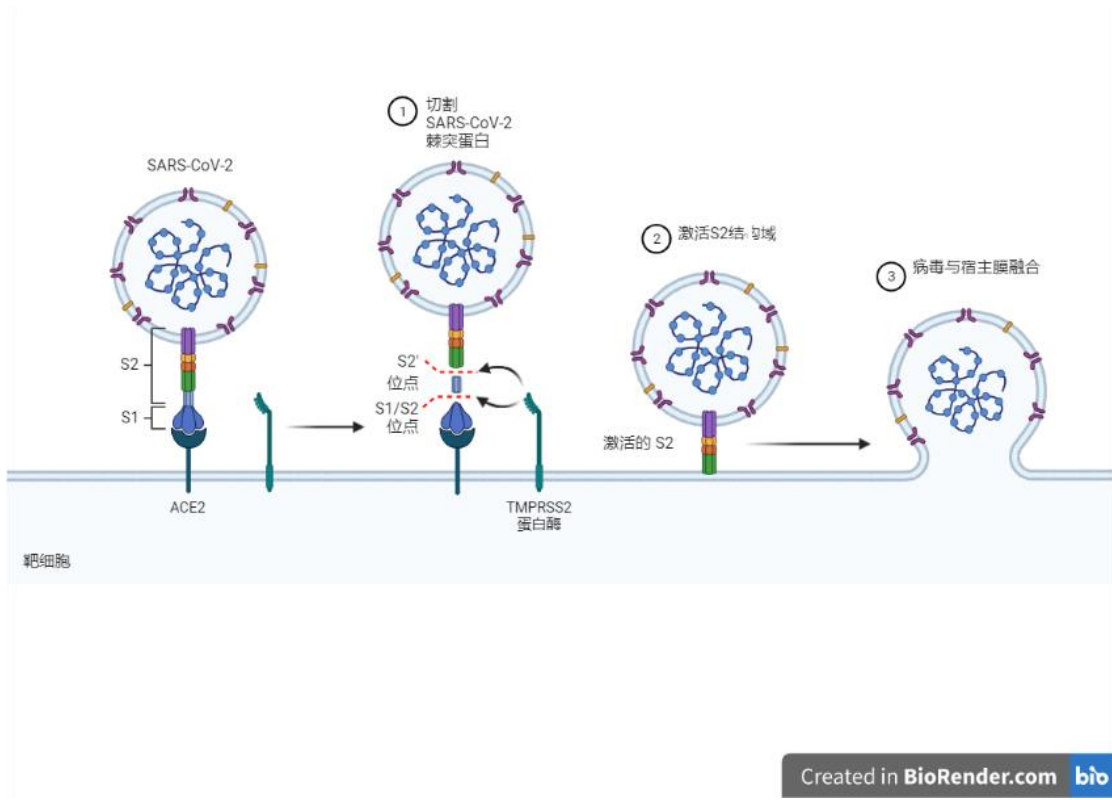


图 1 SARS-CoV-2 进入细胞机理

1.2 识别与融合的结构基础²

SARS-CoV-2 的 S 蛋白的 S1 与 S2 亚基在宿主体内融合表达，经高尔基体的蛋白原转化酶（如 furin）切割后形成 S1 与 S2 两个亚基。S1 亚基有四个主要的结构域，分别是氨基末端结构域（NTD），受体结合结构域（RBD）以及两个羧基末端结构域（CTD1，CTD2），其中决定 S1 亚基与 ACE2 识别的结构域是 RBD，而 RBD 中的亚结构域——受体结合基序（RBM）直接与 ACE2 接触。RBD 具有两种不同的构象，分别是 RBD 向上构象和 RBD 向下构象，对应着受体可及状态与不可及状态，即当 RBD 向上伸出时，RBM 暴露使得病毒可识别受体，反之 RBM 被隐藏，使得病毒识别能力被沉默。在 S 蛋白的三聚体中，三个 RBD 组合形成了 S 蛋白的顶端识别结构，但不是所有 RBD 都处于向上构象，通常只有一个 RBD 处于向上构象时 S1 亚基的结构才最为稳定。

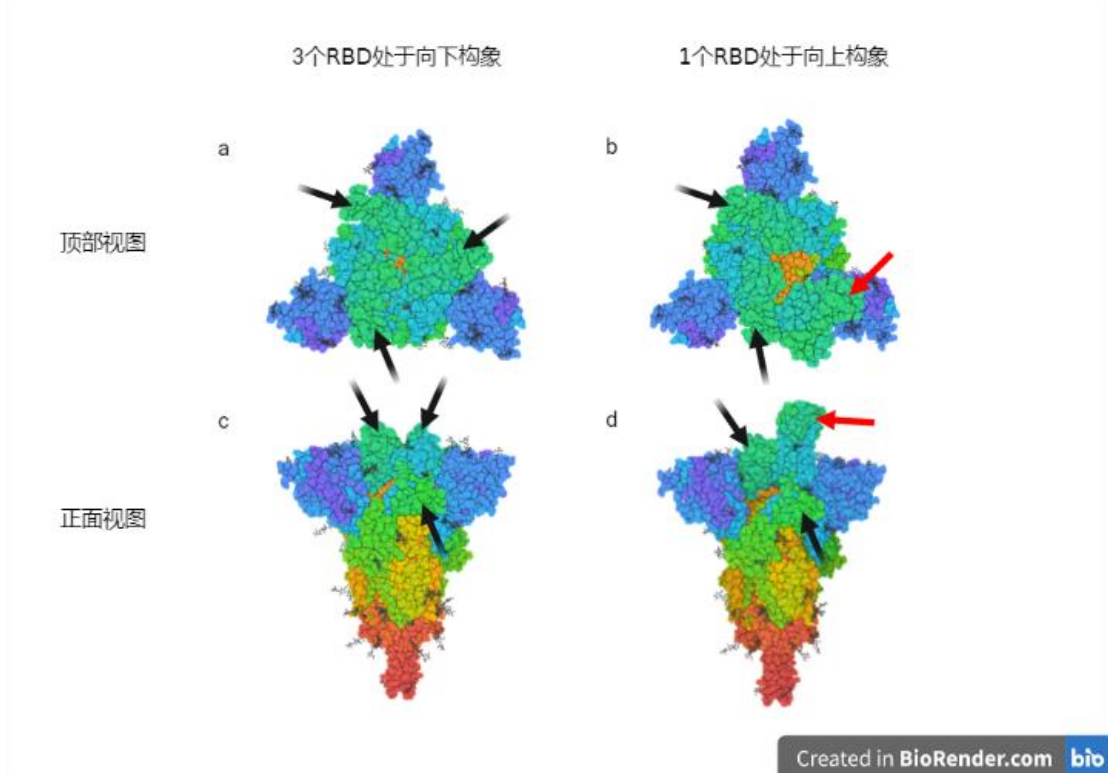


图 2 RBD 向上和向下构象 a 和 c 分别是 SARS-CoV-2 D614G 突变体 S 蛋白的顶部与正面视图，其中三个 RBD（绿色结构域，黑色箭头标出）都处于向下构象（PDB: 7KQR）；b 和 d 也是 SARS-CoV-2 D614G 突变体 S 蛋白的顶部与正面视图，其中两个 RBD（绿色结构域，黑色箭头标出）处于向下构象（PDB: 7KQR），一个 RBD（绿色结构域，红色箭头标出）处于向上构象，使 S 蛋白可以与受体 ACE2 结合（PDB: 7KRR）

SARS-CoV-2 与 SARS-CoV 的识别受体都是位于细胞膜表面的 ACE2，有趣的是，虽然 SARS-CoV-2S 蛋白单体的 RBD 与 ACE2 的亲和力高于 SARS-CoV S 蛋白单体的 RBD 与 ACE2 的亲和力，但当形成 S 蛋白三聚体后，SARS-CoV-2 与 ACE2 的亲和力反而低于 SARS-CoV。这是原始毒株 SARS-CoV-2（Wuhan-Hu-1）S 蛋白的不稳定性造成的，而后来高传染性的突变株往往通过 D614G 突变回复 S 蛋白的稳定性，以提高识别感染靶细胞的能力。

S 蛋白与受体识别时，RBD 与 ACE2 的作用界面主要由外伸的 RBM 和 ACE2 的氨

基端螺旋形成，ACE2 氨基端螺旋的 20 个氨基酸残基与 RBM 的 17 个氨基酸残基通过亲水侧链相互作用形成网络。S 蛋白与 ACE2 结合后，病毒的内吞还需要依靠某些的机制触发，其中一种触发机制是宿主对 S2 亚基的切割。S1 亚基与 ACE2 结合后，拉近了细胞膜表面与病毒的距离，并且造成 S 蛋白两个亚基构象的剧烈变化，造成 S2 亚基内的 S2' 位点暴露，使得位于细胞膜表面的跨膜丝氨酸蛋白酶或内涵体中的组织蛋白酶 L 可以接触并切割 S2' 位点，释放 S2 亚基携带的融合肽，启动融合孔的形成，使病毒颗粒被内吞入细胞。

2 新冠药物治疗

由于 SARS-CoV-2 是正义单链 RNA 病毒，在复制过程中容易掺入突变，具有高突变性，因此目前市场上暂时缺乏稳定针对 SARS-CoV-2 及其突变株的特效药。现有新冠药品主要有几种不同的治疗思路，分别是：抑制病毒进入细胞、扰乱病毒复制、调节免疫以及免疫球蛋白治疗等³。以下将分别介绍 Sotrovimab 与 molnupiravir 治疗 SARS-CoV-2 感染的原理。

2.1 中和抗体——Sotrovimab⁴

Sotrovimab 是葛兰素史克与 Vir Biotechnology 共同开发的基因工程人类单克隆抗体，具有中和包括 SARS-CoV-2 以及 SARS-CoV 在内的多种 Sarbecoviruses 的功效。其作用机制是通过与 SARS-CoV-2 表面 RBM 特异性结合，中和病毒的感染能力，再借助病人体内的固有免疫系统吞噬消化抗原抗体复合物，从而达到保护靶细胞并清除病原体的目的。在体外实验中，sotrovimab 对 SARS-CoV-2 的 alpha, beta, gamma, delta, lambda 及 omicron 突变株都具有免疫功效，并通过了临床 III 期双盲试验 COMET-ICE。目前 sotrovimab 已通过 FDA 的紧急使用授权。

2.2 扰乱病毒 RNA 复制——Molnupiravir^{5,6}

SARS-CoV-2 感染细胞后，病毒颗粒内的正义单链 RNA 释放，通过宿主的翻译系统合成一系列关于病毒 RNA 复制相关的酶。其中 RNA 依赖的 RNA 聚合酶(RdRp)是催化病毒 RNA 复制的关键酶之一，由于人类正常细胞中不含有 RdRp 及其同源蛋白，因此 RdRp 是针对 SARS-Cov-2 的潜在治疗靶点，可以通过阻遏或扰乱 RdRp 的活性以阻止病毒的增殖。常见药物有 remdesivir, ribavirin, favipiravir 以及 molnupiravir 等。

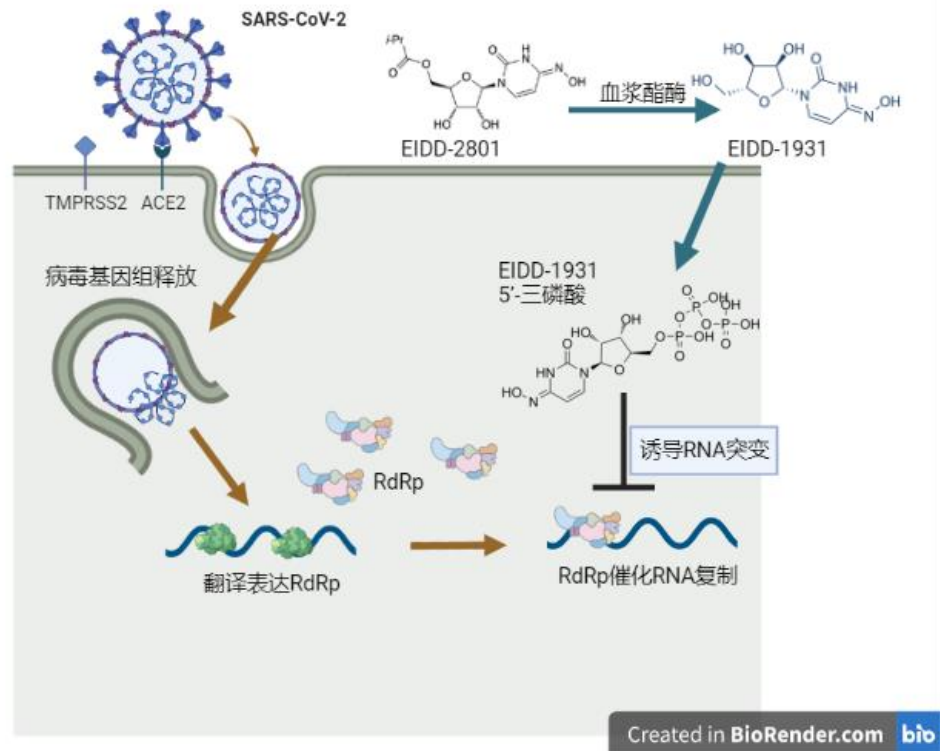


图 3 Molnupiravir 治疗机理 改编自 Khiali 的图片⁵，其中 molnupiravir (EIDD-2801) 在细胞膜表面被血浆酯酶催化成 NHC (EIDD-1931)，进入细胞后被细胞内激酶磷酸化为 NHC 5'-三磷酸 (EIDD-1931 5'三磷酸)，该物质可以通过诱导突变扰乱 RNA 的复制。

Molnupiravir 是默沙东和 Ridgeback 公司共同研发的一款新冠治疗药物，是一种核糖核苷类似物，口服之后可以立刻转变为有活性的 β -d-N4-羟基胞苷 (NHC)。NHC 在宿主细胞内被激酶磷酸化成 NHC 5'-三磷酸后可以作为 RdRp 的底物参与 RNA 的合成。与 remdesivir 等药物不同的是，molnupiravir 不会终止 RNA 的合成，而是作为 RNA 的诱变剂来产生致死性的突变，从而达到扰乱病毒 RNA 复制的目的。

参考文献

1. Harrison, A. G., Lin, T. & Wang, P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends in Immunology* vol. 41 1100–1115 (2020).
2. Jackson, C. B., Farzan, M., Chen, B. & Choe, H. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* vol. 23 3–20 (2022).
3. Hu, B., Guo, H., Zhou, P. & Shi, Z. L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature Reviews Microbiology* vol. 19 141–154 (2021).
4. Gupta, A. *et al.* Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. *New England Journal of Medicine* **385**, 1941–1950 (2021).
5. Khiali, S., Khani, E., B Rouy, S. & Entezari-Maleki, T. Comprehensive review on molnupiravir in COVID-19: a novel promising antiviral to combat the pandemic. *Future Microbiology* **17**, 377–391 (2022).
6. Arribas, J. R. *et al.* Randomized Trial of Molnupiravir or Placebo in Patients Hospitalized with Covid-19. *NEJM Evidence* **1**, (2022).