

要比较SARS-CoV-2与其高同源性但对人类无致病性的冠状病毒（如BatCoV RaTG13、Pangolin-CoV、Bat-SL-CoVZC45、Bat-SL-CoVZXC21等）的蛋白产物，我们需要分析它们的**共有蛋白**（在基因组序列和功能上高度保守的蛋白）和**非共有蛋白**（可能在某些病毒中缺失、序列差异较大或功能不同的蛋白）。以下是基于现有研究和冠状病毒基因组结构的详细分析。

背景

SARS-CoV-2及其近亲均属于β冠状病毒属（Betacoronavirus），Sarbecovirus亚属，基因组结构高度相似，通常包含以下主要区域：

- **5'端**：编码非结构蛋白（NSPs）的ORF1a和ORF1ab（通过核糖体移位机制翻译）。
- **3'端**：编码结构蛋白（S、E、M、N）和辅助蛋白（ORFs）。
- **共有蛋白**：由于高同源性，这些病毒共享大部分核心蛋白，功能也相似，但在某些关键区域（如S蛋白的RBD或辅助蛋白）可能存在序列或功能差异。
- **非共有蛋白**：某些辅助蛋白可能在不同病毒中缺失或序列差异显著，导致功能或表达水平不同。

以下是对SARS-CoV-2与RaTG13、Pangolin-CoV等病毒的蛋白进行比较的结果。

1. 共有蛋白

这些病毒因基因组序列同源性高（RaTG13约96%，Pangolin-CoV约90-92%，ZC45/ZXC21约88%），共享几乎所有核心蛋白，包括结构蛋白、非结构蛋白和部分辅助蛋白。以下是共有蛋白及其功能概述：

(1) 结构蛋白

所有这些病毒均编码以下四种结构蛋白，序列高度保守，功能基本一致：

- **S蛋白（Spike Protein, 刺突蛋白）**
 - **功能**：介导病毒进入宿主细胞，通过RBD与受体（如ACE2）结合。
 - **保守性**：S蛋白序列在SARS-CoV-2和RaTG13、Pangolin-CoV间高度相似（RaTG13约97.2%氨基酸一致性，Pangolin-CoV的RBD尤为接近SARS-CoV-2），但关键差异（如RaTG13的RBD结合亲和力较低）导致感染能力不同。
 - **差异**：SARS-CoV-2的S蛋白具有独特的多碱基切割位点（furin cleavage site, PRRA），而RaTG13、Pangolin-CoV等缺乏此位点，影响其传染性。
- **E蛋白（Envelope Protein, 包膜蛋白）**
 - **功能**：参与病毒组装和释放，可能作为离子通道。
 - **保守性**：E蛋白在所有这些病毒中高度保守（氨基酸一致性>95%），序列短小，功能一致。
- **M蛋白（Membrane Protein, 膜蛋白）**
 - **功能**：驱动病毒颗粒组装，与S、E、N蛋白相互作用。
 - **保守性**：M蛋白序列高度保守（RaTG13与SARS-CoV-2约98%一致性），功能无显著差异。
- **N蛋白（Nucleocapsid Protein, 核衣壳蛋白）**
 - **功能**：与病毒RNA结合，形成核衣壳，参与基因组包装和免疫调控。
 - **保守性**：N蛋白是冠状病毒中最保守的蛋白之一（RaTG13与SARS-CoV-2约99%一致性，Pangolin-CoV约96%），功能高度相似。

(2) 非结构蛋白 (NSPs)

这些病毒的ORF1a和ORF1ab编码16种非结构蛋白 (NSP1-NSP16)，在SARS-CoV-2、RaTG13、Pangolin-CoV和ZC45/ZXC21中均存在，序列和功能高度保守：

- **NSP1**：抑制宿主mRNA翻译，阻断干扰素反应。
 - **保守性**：序列一致性高 (RaTG13约96%)，功能一致。
- **NSP2**：功能不完全明确，可能调控复制复合物。
 - **保守性**：序列一致性稍低 (RaTG13约90%)，但仍存在于所有病毒中。
- **NSP3 (PLpro)**：蛋白酶活性，切割多聚蛋白；抑制免疫反应。
 - **保守性**：高度保守 (RaTG13约95%一致性)。
- **NSP4**：参与双膜囊泡形成。
 - **保守性**：序列一致性高 (约94%)。
- **NSP5 (3CLpro, 主蛋白酶)**：切割多聚蛋白。
 - **保守性**：极高 (RaTG13与SARS-CoV-2约99%一致性)，是药物靶点。
- **NSP6**：诱导双膜囊泡，限制自噬。
 - **保守性**：高度保守 (约95%)。
- **NSP7、NSP8**：与NSP12形成RNA聚合酶复合物。
 - **保守性**：序列一致性>95%，功能一致。
- **NSP9**：可能参与RNA结合。
 - **保守性**：高度保守 (约96%)。
- **NSP10**：辅助NSP14、NSP16的酶活性。
 - **保守性**：几乎完全保守 (>98%)。
- **NSP12 (RdRp)**：RNA依赖性RNA聚合酶，负责RNA复制。
 - **保守性**：高度保守 (RaTG13约98%一致性)，是药物靶点。
- **NSP13 (解旋酶)**：解开RNA双链。
 - **保守性**：序列一致性>97%。
- **NSP14 (ExoN)**：校对RNA复制错误，RNA加帽。
 - **保守性**：高度保守 (约96%)。
- **NSP pifoneers**：核酸内切酶，逃避免疫。
 - **保守性**：序列一致性>95%。
- **NSP15 (NendoU)**：切割病毒RNA，逃避免疫。
 - **保守性**：高度保守 (约95%)。
- **NSP16 (2'-O-甲基转移酶)**：RNA帽甲基化，伪装病毒RNA。
 - **保守性**：序列一致性>98%。

(3) 部分辅助蛋白

以下辅助蛋白在SARS-CoV-2及其近亲中通常存在，序列和功能较为保守：

- **ORF3a**：可能为离子通道，诱导炎症和凋亡。
 - **保守性**：在SARS-CoV-2、RaTG13、Pangolin-CoV中存在，序列一致性约90-95%。
 - **ORF6**：抑制干扰素信号通路。
 - **保守性**：高度保守 (RaTG13约95%一致性)。
 - **ORF7a、ORF7b**：干扰免疫反应。
 - **保守性**：在大多数病毒中存在，序列一致性约90%。
-

2. 非共有蛋白

非共有蛋白主要指在某些病毒中缺失、序列差异较大或功能显著不同的蛋白，通常为辅助蛋白，因为结构蛋白和非结构蛋白在这些病毒中高度保守。以下是可能的非共有蛋白或差异显著的蛋白：

(1) 辅助蛋白的差异

- **ORF8**
 - **SARS-CoV-2**: ORF8存在，抑制MHC-I表达，诱导炎症。
 - **RaTG13**: ORF8存在，但序列差异较大（氨基酸一致性约80%），功能可能较弱。
 - **Pangolin-CoV**: ORF8序列与SARS-CoV-2较接近（约90%一致性），但功能可能因宿主差异而不同。
 - **ZC45/ZXC21**: ORF8存在，但序列一致性较低（约75-80%），可能功能受限。
 - **差异**: ORF8在不同病毒中的功能强度和免疫调节能力可能不同，SARS-CoV-2的ORF8可能更适应人类宿主。
- **ORF9b**
 - **SARS-CoV-2**: 干扰线粒体功能，抑制干扰素。
 - **RaTG13、Pangolin-CoV**: ORF9b存在，序列一致性约85-90%，但功能可能因宿主特异性而不同。
 - **ZC45/ZXC21**: ORF9b存在，但序列差异较大（约80%）。
 - **差异**: ORF9b的表达水平和免疫逃逸能力可能在不同病毒中变化。
- **ORF10**
 - **SARS-CoV-2**: 编码短小的ORF10（38氨基酸），功能尚未完全明确，可能与免疫调控有关。
 - **RaTG13**: ORF10存在，但序列一致性较低（约70-80%），功能可能缺失或不同。
 - **Pangolin-CoV**: ORF10可能缺失或序列差异显著。
 - **ZC45/ZXC21**: ORF10通常缺失或高度变异。
 - **差异**: ORF10在SARS-CoV-2中可能具有独特功能，而在其他病毒中可能不表达或功能微弱。

(2) S蛋白的关键功能差异

虽然S蛋白是共有蛋白，但其某些区域的功能差异显著，可视为“部分非共有”特性：

- **多碱基切割位点 (Furin Cleavage Site)**
 - **SARS-CoV-2**: S蛋白含独特的多碱基切割位点（PRRA），增强传染性。
 - **RaTG13、Pangolin-CoV、ZC45/ZXC21**: 均缺乏此位点，限制其感染效率。
 - **差异**: 此位点是SARS-CoV-2高致病性的关键，而其他病毒缺乏此特征，导致对人类感染能力较弱。
- **RBD (受体结合域)**
 - **SARS-CoV-2**: RBD与人类ACE2高亲和力结合。
 - **RaTG13**: RBD序列相似（约97%），但关键氨基酸差异降低ACE2结合亲和力。
 - **Pangolin-CoV**: RBD与SARS-CoV-2高度相似（约97.4%），但整体S蛋白序列差异可能限制感染能力。
 - **ZC45/ZXC21**: RBD序列差异较大（约80%），ACE2结合能力弱。
 - **差异**: RBD的结合亲和力差异是这些病毒对人类无致病性的主要原因之一。

3. 总结

共有蛋白

- **结构蛋白**：S、E、M、N（序列高度保守，功能相似，但S蛋白的RBD和多碱基切割位点在SARS-CoV-2中独特）。
- **非结构蛋白**：NSP1-NSP16（序列一致性>90%，功能高度保守，核心复制和免疫逃逸机制一致）。
- **辅助蛋白**：ORF3a、ORF6、ORF7a、ORF7b（序列一致性约90-95%，功能相似）。

非共有蛋白/显著差异

- **辅助蛋白**：
 - **ORF8**：序列和功能强度在不同病毒中差异较大（一致性75-90%）。
 - **ORF9b**：序列一致性较低（80-90%），功能可能因宿主不同而变化。
 - **ORF10**：SARS-CoV-2有独特ORF10，其他病毒可能缺失或功能不同。
- **S蛋白功能差异**：
 - SARS-CoV-2的多碱基切割位点和高效RBD结合是其独特性，其他病毒缺乏这些特征，导致对人类无致病性。

备注

- 由于RaTG13、Pangolin-CoV、ZC45/ZXC21等病毒主要在蝙蝠或穿山甲中循环，其蛋白功能可能更适应这些宿主，而SARS-CoV-2的蛋白（如S蛋白、ORF8）可能通过突变或重组更适应人类宿主。
- 非共有蛋白（如ORF10）或功能差异（如S蛋白的切割位点）是SARS-CoV-2高致病性的关键，而这些特征在无致病性的近亲病毒中缺失或减弱。

如果您需要更详细的某类蛋白序列比对、结构分析或实验数据，请告诉我！