

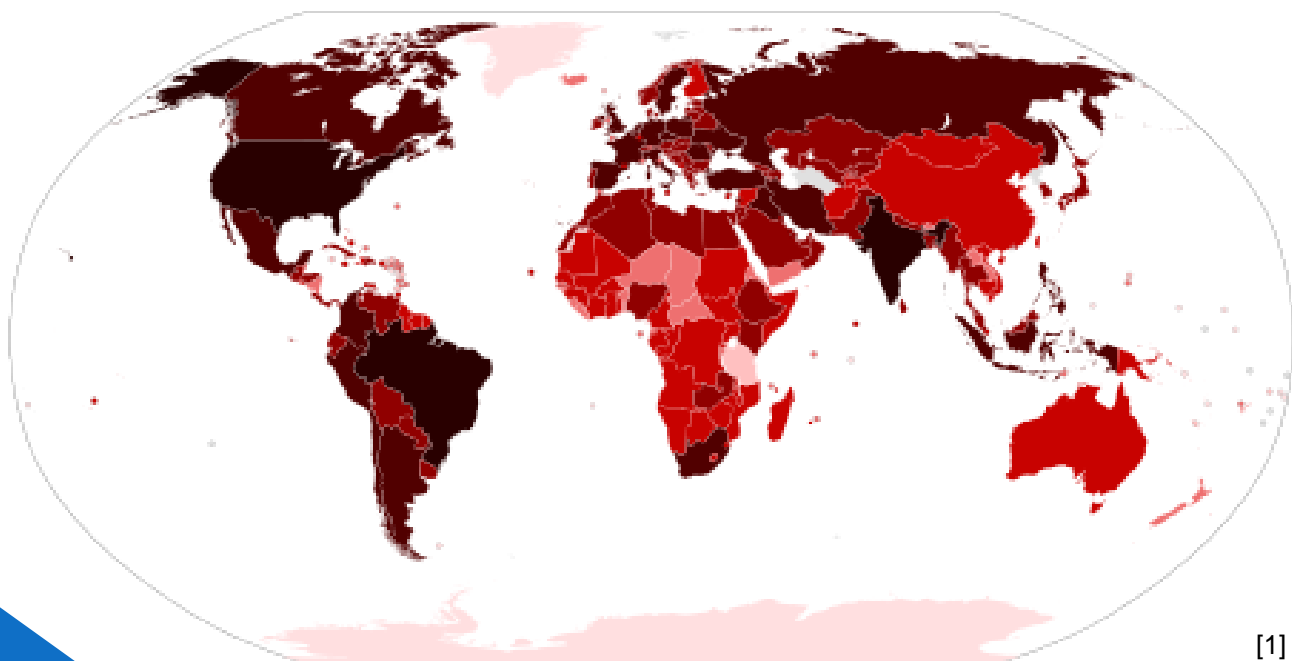
SARS-CoV-2

破解新冠肺炎病毒入
侵人體的終極密碼

H203 25
吳柏均

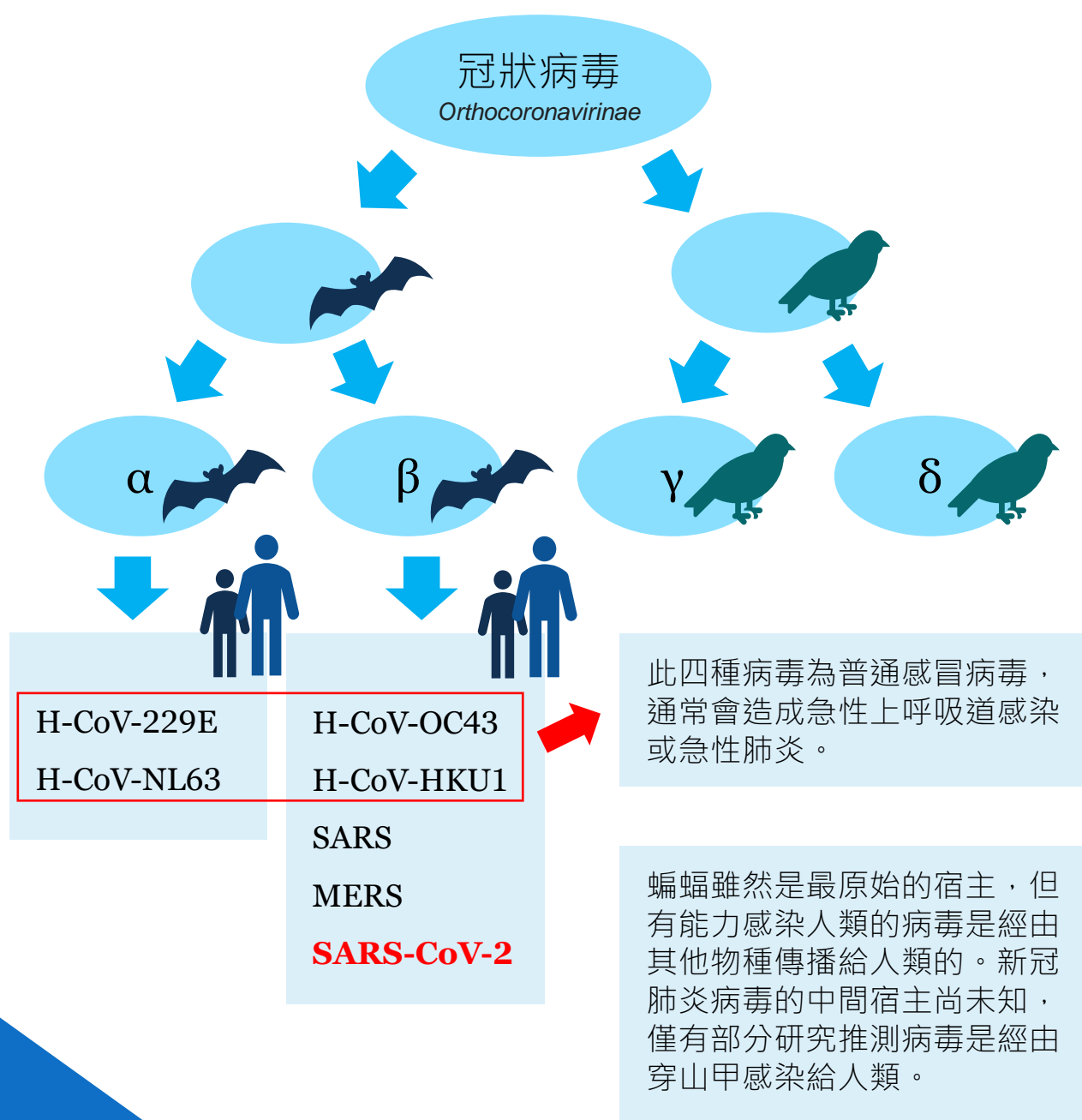
前言

2020年是個多災多難的一年，一種神祕的病毒悄悄的由中國散布出去、席捲全球，感染了全世界百分之三的人口，並造成將近四百萬人死亡，這種病毒奪走了無數人的生命與健康、點醒了大眾對衛生的意識，也改變了許多人的生活。在2021年的今天，台灣也爆發大規模的感染，上班族被迫在家工作、學生被迫在家學習，一切的一切都在這短短的幾周內發生劇烈的變化，那擾亂社會秩序、造成大眾恐慌、亟欲打倒人類、挑戰人類霸主地位的病毒，便是在17年前嘗試征服世界失敗的SARS病毒的近親——SARS-CoV-2。



親緣關係

在國際病毒分類委員會（ICTV）的分類法中，SARS-CoV-2（以下稱新冠肺炎病毒）屬於冠狀病毒科的乙型冠狀病毒屬（*Betacoronavirus*），與SARS、MERS等病毒親緣關係相近。



病毒構造

E蛋白 (Envelope Protein)

套膜蛋白是個小型的整合膜蛋白，在病毒組裝、出芽、形成封套與發病的過程中具有重要的功能。

N蛋白 (Nucleocapsid Protein)

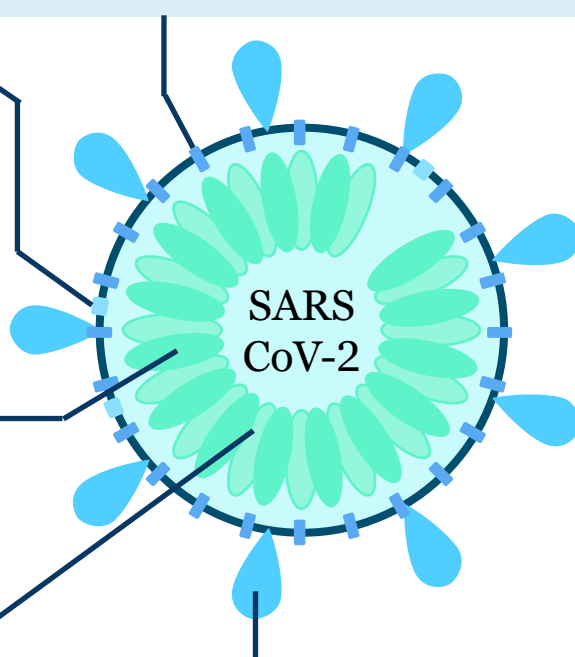
衣殼蛋白是新冠肺炎病毒中包覆RNA的結構蛋白，這種螺旋型的衣殼形成中空圓柱體的形狀，並可協助RNA進入宿主細胞、引起宿主發炎反應，也能抑制CDK-週期素複合物，造成宿主細胞週期無法正常運作。

RNA

新冠肺炎病毒的遺傳物質為正單鏈RNA (ssRNA)，具有29903個鹼基，長度在冠狀病毒中算是相當長的。

M蛋白 (Membrane Protein)

膜蛋白透過與其他蛋白互動，幫助病毒組裝與型態發生。

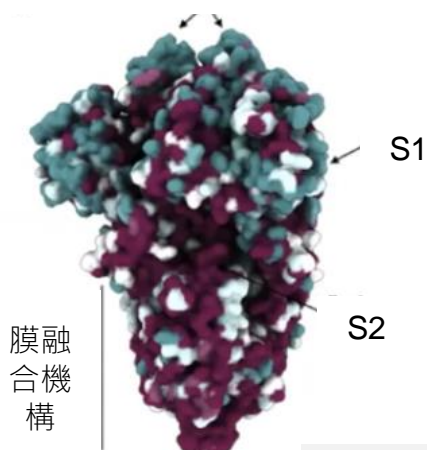


S蛋白 (Spike Protein)

冠狀病毒的名稱由來就是這個棘蛋白，而棘蛋白的主要功能不是美觀，而是以特殊的機制使病毒成功入侵宿主細胞。

棘蛋白以兩個部分組成，分別為S1與S2。S1的頂部具有一個受體結合區，在這個病毒中算是變異性很高的部分，其關鍵單元F486與宿主細胞的ACE2能夠形成很強的芳香族-芳香族作用，使新冠肺炎病毒比SARS更容易入侵宿主細胞。S2為膜融合機構，由親油性的胺基酸組成，具有彈簧似的結構，能夠在S1遭到摘除後快速彈向宿主的細胞膜，促進膜融合。

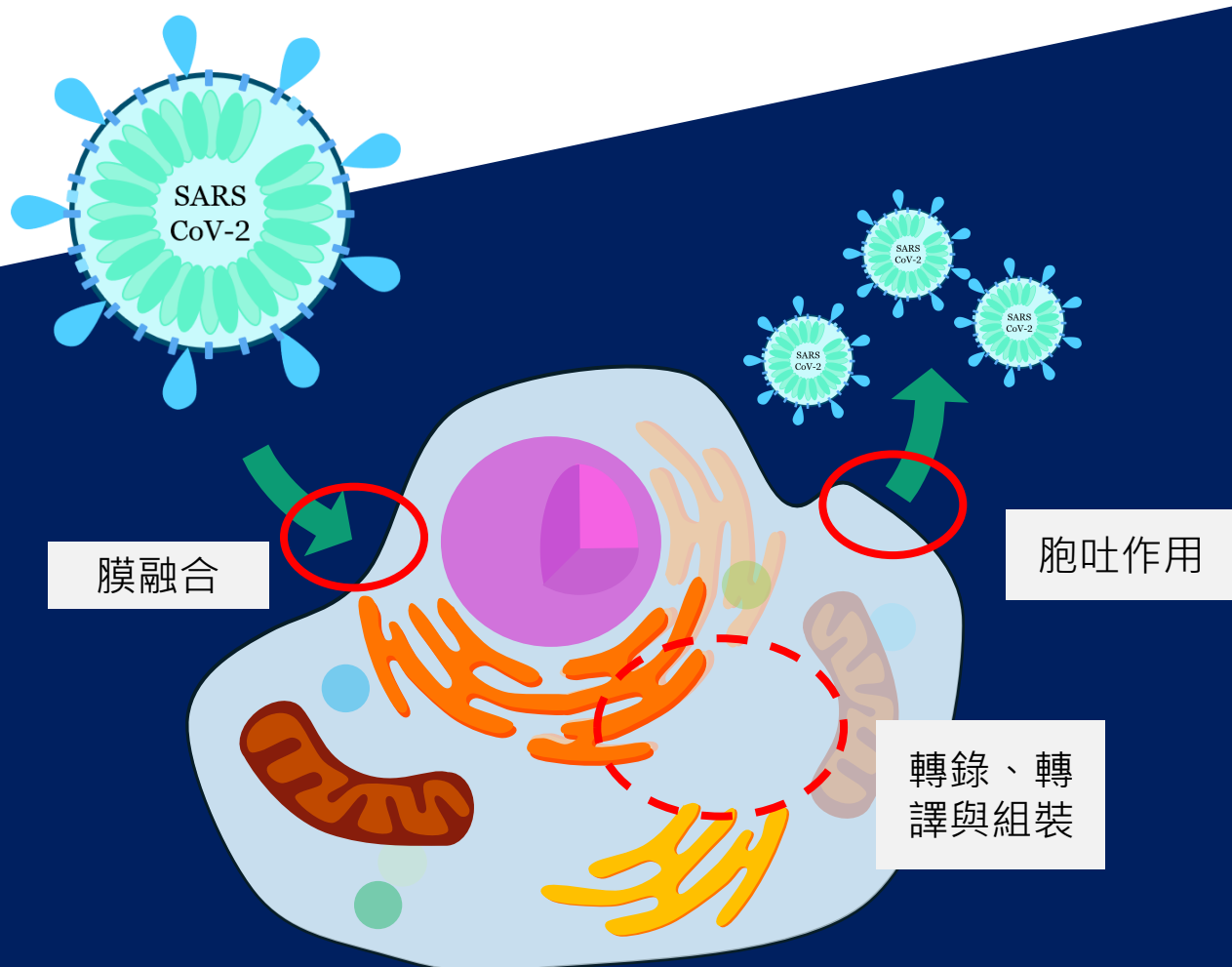
與宿主細胞結合域



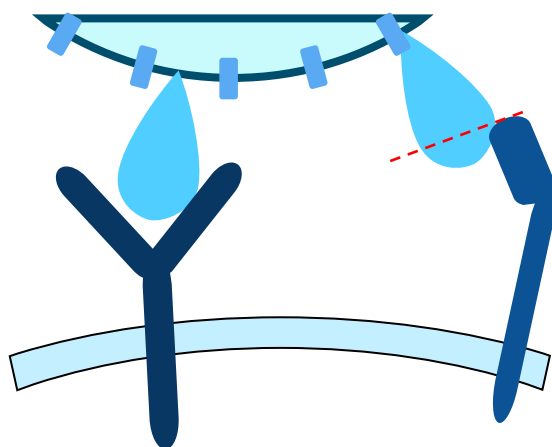
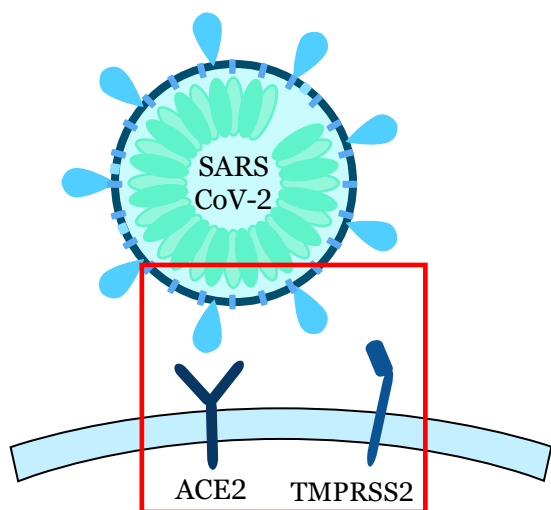
S蛋白 [2]

生命歷程

新冠肺炎病毒的生命歷程可以粗略分成四個部分：入侵宿主、蛋白質製造與RNA複製、病毒組裝以及病毒釋出。入侵宿主時，病毒使用S蛋白將病毒的套膜與宿主細胞膜融合。遺傳物質進入宿主細胞後，病毒利用宿主細胞的核糖體完成初步的轉譯動作，再使用自己製造出的蛋白質打造出客製化空間來進行RNA及結構蛋白的複製，並組裝之。最後，新的病毒由內膜系統利用胞吐作用送出細胞外，去感染其他細胞。



入侵宿主

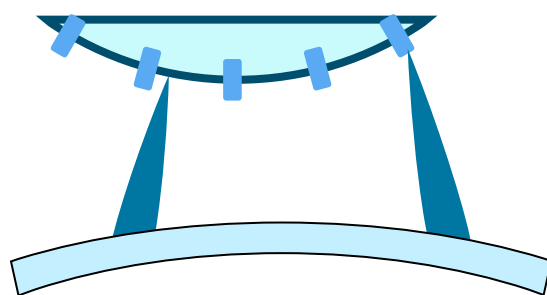
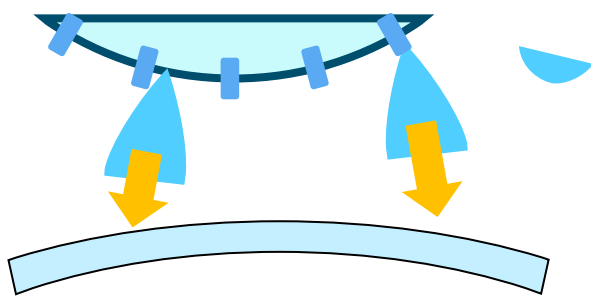


1. 病毒接近細胞膜

在宿主細胞的細胞膜上，有兩種蛋白至關重要，一個為與血管收縮素轉化酶ACE拮抗的ACE2（Angiotensin-converting enzyme 2），一個為TMPRSS2（Transmembrane Serine Protease 2）。

2. S蛋白與ACE2結合

病毒的S蛋白S1受體結合區與ACE2結合後，TMPRSS2會將病毒的S1區切除，此時S2區啟動，進行膜融合。亦有研究顯示，有時無須TMPRSS2切割，病毒與ACE2結合後會直接進行胞吞作用，無須膜融合。

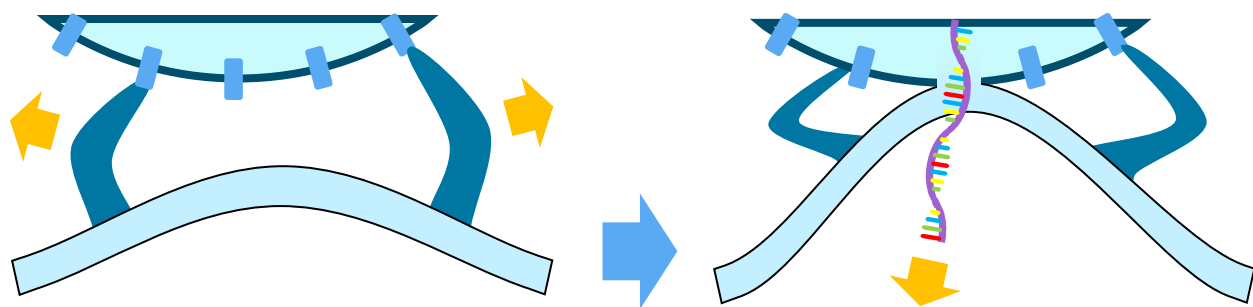


3. S蛋白變形

當偵測到S1遭到切除後，S2的膜融合機構朝向宿主細胞膜伸長。

4. S2與細胞膜結合

S蛋白上親油性的FP部分伸長，植入宿主細胞的細胞膜。



5. 啟動膜融合

兩側S2蛋白開始收縮，促使宿主細胞膜與病毒的套膜靠近。

6. 膜融合完成

病毒的套膜與宿主細胞膜完全結合在一起，RNA進入宿主細胞。

轉譯與複製

一般生物體內的轉譯，

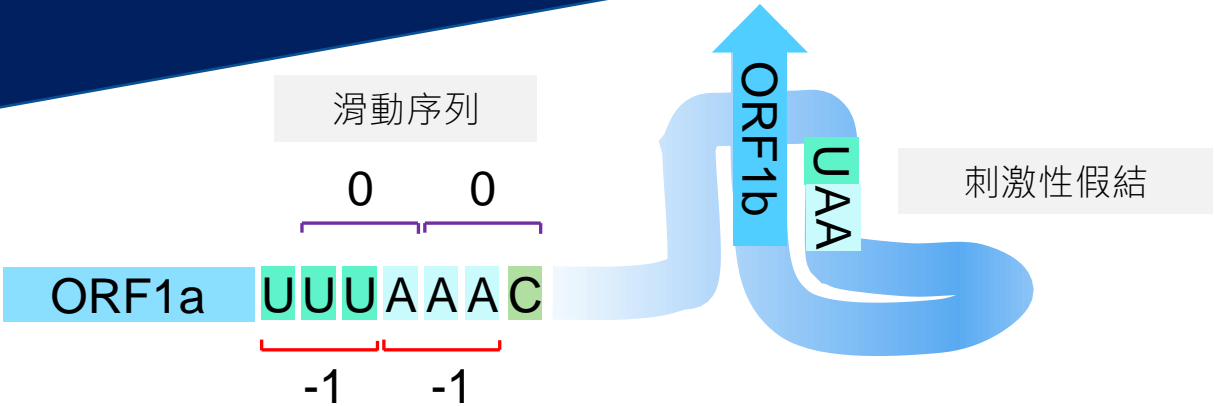
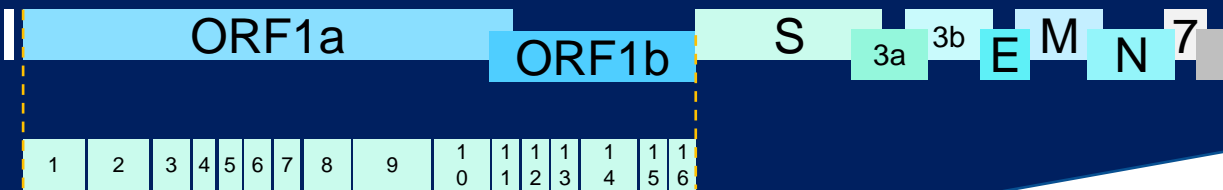
核糖體從一條mRNA的5'端開始讀取，並由起始密碼子開始轉譯至中止密碼子為止，這段密碼子稱為「開放閱讀框」(Open Reading Frame, ORF)，剩餘的稱為「非轉譯區」，因此一條mRNA僅能表現出一個基因，也代表只能轉譯出一個蛋白質。對於一個僅有一條RNA的RNA病毒而言，一個蛋白質絕對不夠使其順利製造蛋白質、複製遺傳物質，並完全制服宿主細胞。

事實上，新冠肺炎病毒的一條RNA能表現出13個基因，甚至轉譯出27個蛋白質，這也是病毒與生物相較之下厲害之處，它們在生物體內利用生物的核糖體表現生命現象，卻能夠打破生物的轉譯規則。病毒如此神奇的行為，必須由它的RNA序列與具有特殊功能的蛋白質開始探討。

新冠肺炎病毒的RNA序列如下所示。在一般的情況下，核糖體只會讀取最左邊的ORF1a，後方所有基因都不會被表現出來。因此，病毒演化出了三種招數來應對：

一、多聚蛋白質 (Polyprotein)

在正常情況下唯一能被讀取的ORF1長度約兩萬一千個鹼基，約佔整條RNA的三分之二，但這段RNA轉譯出的蛋白質不是完整的一個，而是一整串相連的十六個蛋白質，形成多聚蛋白質。這種多聚蛋白質十分不穩定，容易自我切割，如此一來，病毒得以由一個開放閱讀框製造出十六個蛋白質 (non-structural proteins, nsp 1~16)，不受限於生物體內的轉譯規則。



二、滑動序列 (Slippery Heptanucleotide)

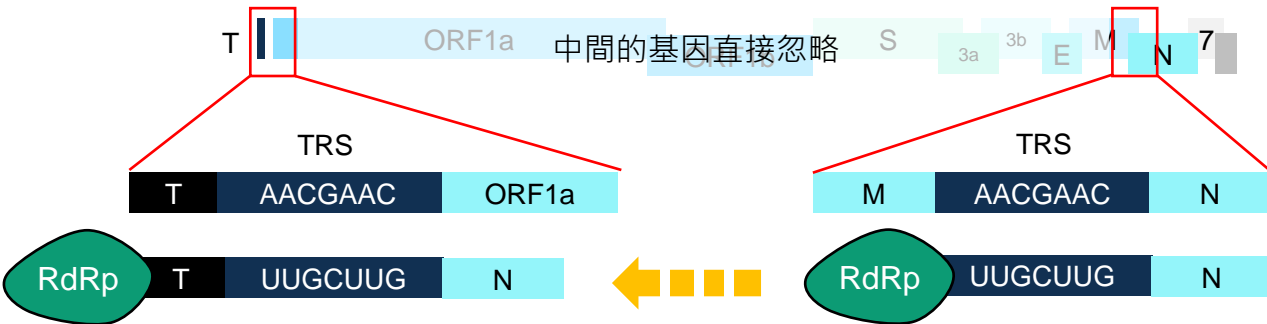
在ORF1a的末端，有一個「刺激性假結」 (stimulatory pseudoknot)，由於其結構穩定，核糖體即將遇到時有50%至60%的機率會停滯不前，甚至產生錯位，導致後方的終止密碼子不再產生效用，使核糖體能繼續轉譯ORF1b，而核糖體所在的這個序列則稱為「滑動序列」，是許多RNA病毒都擁有的構造。

三、不連續轉錄 (Discontinuous Transcription)

有研究發現，新冠肺炎病毒在進行RNA轉錄時，會製造出長短不同的亞基因組RNA (subgenomic RNA)，而每組亞基因的5'端都擁有和原始RNA的5'端一模一樣的基因組合 (T)，這個發現也能夠解釋一條RNA的13個基因都能被順利表現出來的原因。

當十六個非結構性蛋白質 (nsp) 被轉譯出來後，nsp7、nsp8與nsp12會組成RNA複製酶 (RNA-dependent RNA polymerase, RdRp) 對病毒的整條RNA進行複製，並以複製出的負鏈RNA為模板再轉錄出一條正鏈mRNA供轉譯使用，當這種複製酶遇到轉錄調控序列 (Transcriptional Regulatory Sequence, TRS) 時，便有機會跳躍至下一個一模一樣的TRS繼續進行複製。由於基因與基因之間都存在一個TRS序列，包含 5'端的T與ORF1之間，因此RNA複製酶由3'端移動到5'端時便有機會忽略接下來的序列，直接跳到T與ORF1間的TRS序列，解釋了每種亞基因組合的5'端都具有有一個T序列的原因。

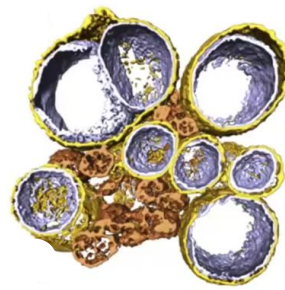
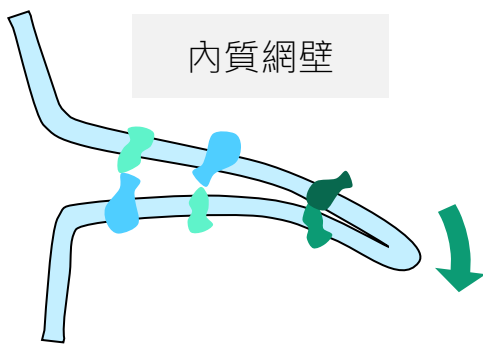
不同亞基因組合提供了不同基因成為開放閱讀框的機會，使病毒的27個基因能由一條RNA表現，不受到宿主轉譯機能的限制。



組裝與釋出

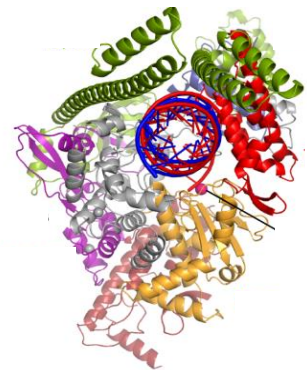
新冠肺炎病毒成功入侵宿主細胞並製造出複製用的蛋白質後，接著就是進行病毒的組裝，由於宿主細胞的細胞質內具有偵測病毒的功能，因此病毒的組裝必須在較為隱密的地方進行，也就是病毒的nsp3、nsp4與nsp6所產生的雙層膜囊泡空間。

研究顯示，在一般況下，nsp3、nsp4與nsp6這三種蛋白質會附著在粗糙內質網壁並將內質網彎成雙層囊泡，並使用內質網的核糖體進行轉譯，既不會被宿主細胞的免疫系統發現，又能役使宿主的核糖體，在演化上具有相當大的優勢。



雙層囊泡3D
模擬圖

[3]



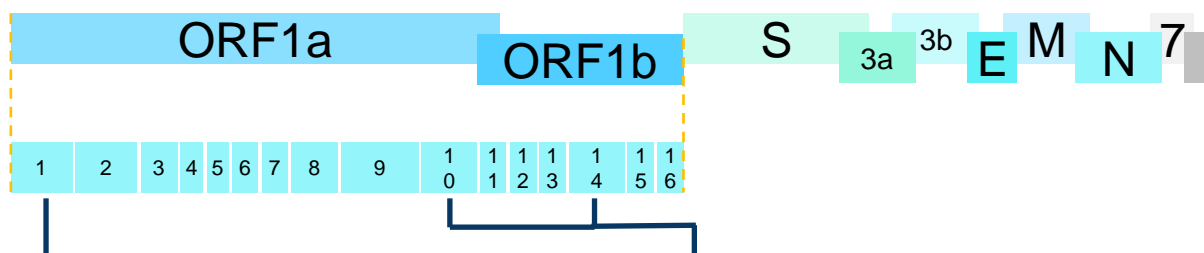
RNA複製酶

[4]

在雙層囊泡內組合完畢後，病毒會於雙層膜的內層植入M蛋白、E蛋白、S蛋白等，並役使宿主的內膜系統將新組裝好的病毒視為蛋白質以胞吐作用釋出，感染體內的其他細胞。病毒釋出細胞時經常經由絲狀偽足（filopodia）輔助運送至其他細胞，或藉由肌動蛋白（actin）的伸縮使病毒更快速的遠離原宿主細胞、移動到下一個目標，並開始下一輪的生命週期。

優勢

新冠肺炎病毒能引發人類社會如此大規模的傳染，必有其原因。與SARS、MERS相較，它們都具有相近的生命週期、相近的蛋白質與轉錄轉譯模式，但新冠肺炎病毒在某些蛋白質的結構差異使它的傳染力與攻擊效率更為強大，除了上述S蛋白受體變異區更加活躍外，以下針對兩種新冠肺炎病毒的優勢進行探討。

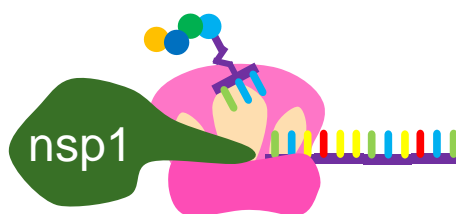


Nsp1

一般而言，應對外來病毒感染時，細胞會製造干擾素（interferon, IFN）以警告鄰近細胞已受到感染，而由於當SARS等病毒入侵時，干擾素分泌較少，因此病毒較容易成功感染宿主細胞。與SARS相較，新冠肺炎病毒更不容易引起第I型干擾素的反應，這個特點要歸功於nsp1蛋白質的強大功能。Nsp1蛋白質能夠直接與核糖體40S次單元結合，使干擾素不被轉譯出來，再者，Nsp1亦能進行核酸內切（endonucleolytic cleavage），造成宿主細胞內的大量mRNA降解，使其生理機能大幅降低，使感染更成功。

Nsp10&nsp14

一般的RNA病毒遺傳物質長度若大於兩萬個鹼基，則很容易發生突變，而新冠肺炎病毒的遺傳物質長度接近三萬個鹼基，若大量突變，則可能發生族群滅絕（error catastrophe）。事實上，新冠肺炎病毒的遺傳物質相當穩定，因為當nsp14的ExoN域與nsp10結合時，可以發揮校正功能，使RNA複製酶在進行複製時錯誤率與突變率降低。



結論

2019年疫情爆發以來，新冠肺炎病毒由大眾恐慌轉為生活的一部分，新聞天天報導、確診與死亡病例日漸增加，大家卻也隨著時間的流逝而漸漸對病毒無感。一年半的歲月證明了這種病毒的高傳染力與高傷害性，它的高穩定度使其能持續夠流傳於人與人之間，不會無故消失；它的特殊S蛋白使其更容易與宿主細胞結合；它的特殊蛋白質組合使宿主細胞較晚發生免疫反應、漸漸失去生理機能，甚至死亡。

一個100奈米大小的新冠肺炎病毒能夠打破生物體內遺傳物質複製與蛋白質製造的規則、駕馭宿主細胞的功能，並改寫人類歷史，實在堪稱微觀世界的奇蹟。在煩惱病毒肆虐的同時，我們也不得不感嘆病毒的特異能力，在幾十億年與生物的惡鬥中，它們演化出與生物相抗衡的老練手段，能夠隱瞞自己在細胞中的存在、銷毀通風報信的干擾素，並使人類重新思考公共衛生的意義與病毒製造的限制。身處二十一世紀的我們，在疫情延燒之際，或許也該痛定思痛，從生活習慣層面改善，隨時做好防範病毒的萬全準備，以大眾的力量征服那小而奸滑的病毒——**SARS-CoV-2**。

參考資料

參考資料：

1. <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2286-9.pdf>
2. <https://www.eurogentec.com/en/sars-cov-2-proteins>
3. <https://virologyj.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12985-019-1182-0>
4. <https://www.nature.com/articles/s41401-020-0485-4>
5. <https://academic.oup.com/mbe/article/38/4/1241/5955840>
6. <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2368-8>
7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7390284/>
8. https://youtu.be/8_bOhZd6ieM
9. <https://youtu.be/r2mOU2qOCYs>
10. <https://www.youtube.com/watch?v=e2Qi-hAXdJo>
11. <https://www.youtube.com/watch?v=W1k1sUoLPIA>

圖片來源（大多數插圖皆為自繪）：

1. <https://imgnews.pstatic.net/image/thumb400/5638/2020/12/12/26427.jpg>
2. 擷取自 https://youtu.be/8_bOhZd6ieM
3. 擷取自 https://youtu.be/8_bOhZd6ieM
4. <https://unsplash.com/>（首頁圖、末頁圖）

