



# COVID-19最新进展：如何应对变异的SARS-CoV-2

裴磊

华中科技大学同济医学院

由于冠状病毒不是携带基因的双螺旋脱氧核糖核酸 (DNA)，而是单链的核糖核酸 (RNA) (图 1)，且制造 RNA 新副本的酶更容易出错，因此冠状病毒复制时容易发生突变。突变一般是随机和自发的，大多数突变要么杀死病毒，要么导致病毒失去传播功能而消亡。但是，当大量的病毒复制产生了足够多的突变体时，有些突变体就会很幸运地存活下来。

到目前为止，科学家们已经对 100 多万 SARS-CoV-2 病毒的基因组或全套遗传物质进行了测序，他们渴望了解该病毒是如何演变的，以确定如何最好地保护人们免受其害。今年早些时候，英国作为这项工作的领导者，发起了一项 350 万美元的研究项目，研究新出现的突变病毒及其影响。测序工作在美国起步较慢，但在 2020 年秋，美国 CDC (疾病控制和预防中心) 启动了国家 SARS-CoV-2 菌株监测 (NS3) 计划，与大学和私人实验室签订合同，对流行的冠状病毒进行测序。在这个项目的支持下，已经有数十万个基因组被测序。

在 COVID-19 大流行的过程中，已经发现了数千种变体，其中四种被世界卫生组织认为是“值得关注的变体”——Alpha、Beta、Gamma 和 Delta (图 2)，科学家们都在 GiSAID 和 CoVariants 等网站上密切跟踪。据欧洲研究人员称，到目前为止，Delta 是传

染性最强的病毒，比最早的流行病毒高出约 97%。

突变的存在是有原因的，例如帮助病毒提高传播性、感染性、毒力或逃避免疫监视的能力。科学家们除了关注某种特定的突变外，更关心在多个独立变体中出现的相似突变规律，因为这表明病毒似乎在选择更适合的进化方式，这种现象在进化生物学中被称为趋同进化。例如，在所有被关注的变体中，一个共同的突变发生在新冠病毒表面突起状 spike (刺突) 蛋白上的某个位点，即 spike 蛋白氨基酸序列的第 614 位天冬氨酸被替换成另一种氨基酸——甘氨酸，这种突变被称为 D614G (图 3)，这种突变使病毒更具传播性和感染性。我们知道 spike 蛋白的功能是帮助病毒感染人类细胞。

另一种常见的突变，是 L452R，即 spike 蛋白氨基酸序列的第 452 位亮氨酸被替换为精氨酸。研究人员最近在对美国各地的数百个病毒样本进行测序后指出，L452 的突变出现在十几个独立的毒株中，这表明该突变给冠状病毒带来了重要的功能优势，即可能更有助于病毒附着在我们的细胞上。

由于 spike 蛋白对开发疫苗和治疗方法至关重要，因此越来越多的研究都集中在这个蛋白上。尽管如此，核衣壳蛋白 (nucleocapsid protein) (图 3, 4) 对构成环绕病毒 RNA 基因组的一层结构也至关重要。事实上，这两个区域很可能是一起工作的，一个仅在 spike 蛋白中发生突变而在核衣壳蛋白中没有

DOI: 10.14218/MRP.2021.133

通讯作者: 裴磊 Email: 154948836@qq.com

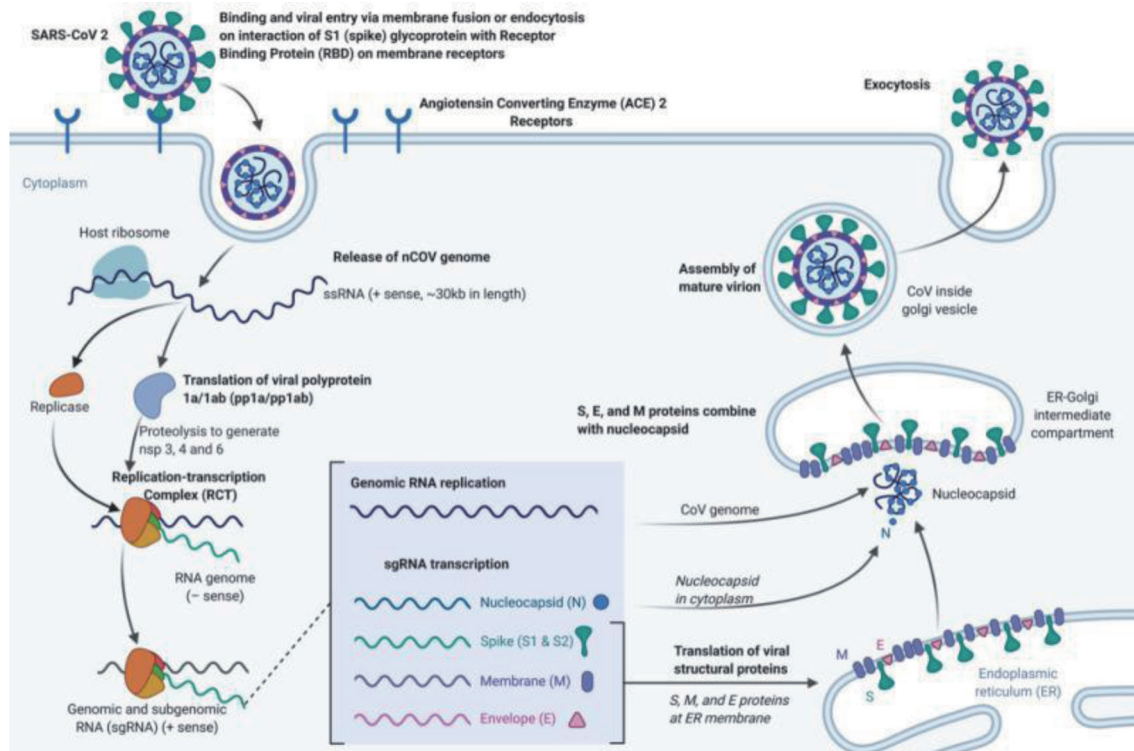


图1 SARS-CoV2的复制过程（图片来自Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19)）。

任何变化的变体可能与另一个在两个区域都有突变的变体表现得非常不同，后者可能帮助病毒逃避抗体，从而使疫苗的有效性降低。

今年在美国出现的突变是该大流行病没有得到控制的原因。正当人们在疫苗接种方面取得进展时，Delta 出现了，而且由于 Delta 的传播性增加，疫苗没有带来预期的病例减少，反而使感染率上升。这是每个人最担心的地方。不过，目前在美国授权的三种疫苗仍然具有保护作用。由于世界上只有少部分人接种了两剂疫苗（大约 43% 的人至少打了一针，但在低收入国家只有 2% 的人接种了疫苗），因此，抵御疫苗可能并不是病毒突变的原因。对病毒来说，通过突变来感染那些还没有接种疫苗或没有免疫力的大多数人更为容易。

尽管如此，没有人知道未来还会有什么突变，以及它们可能造成多大的损害。只要世界上任何地方存在 SARS-CoV-2，就有机会出现危险的变种。地球上 95% 的人可以在 48 小时内随时访问另一个地方，这就是为什么即使在一个偏远的、人口稀少的地区出现的变种也能成为一个全球性的问题。由于突变通常发生在病毒复制的时候，所以未来阻止病毒变异的最好方法是严格限制病毒复制量，因此，让世界上的每个人接种疫苗是目前最重要的事情。

#### 参考文献

- [1] Meryl Davids Landau, Is a variant worse than Delta on the way? Viral evolution offers clues. <https://www.nationalgeographic.com/science>, Sept. 17, 2021.

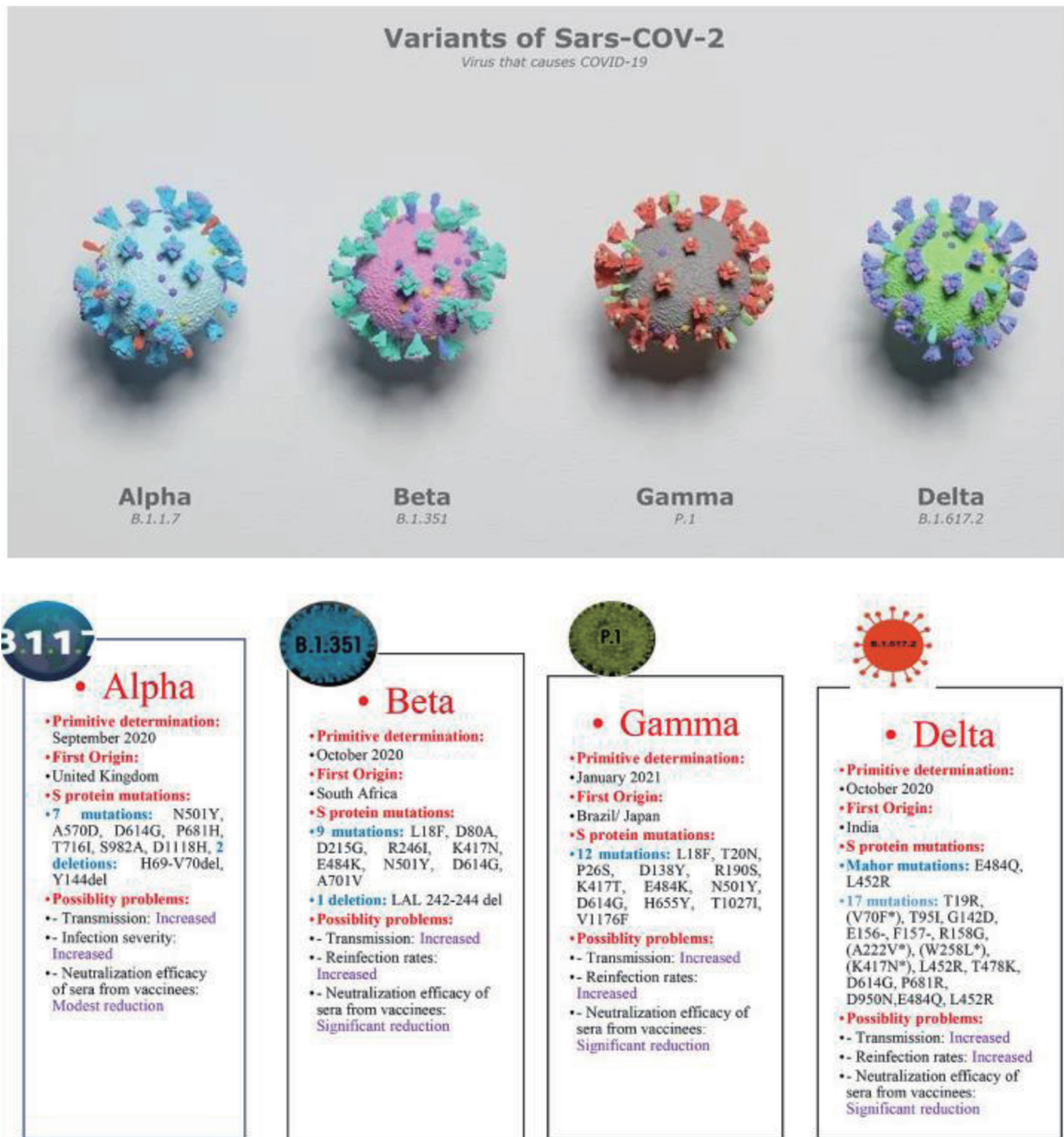


图2 具有突变Spike蛋白的SARS-CoV-2四种主要变体Alpha、Beta、Gamma和Delta及其特征（图片来自<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1413867021000751>）。



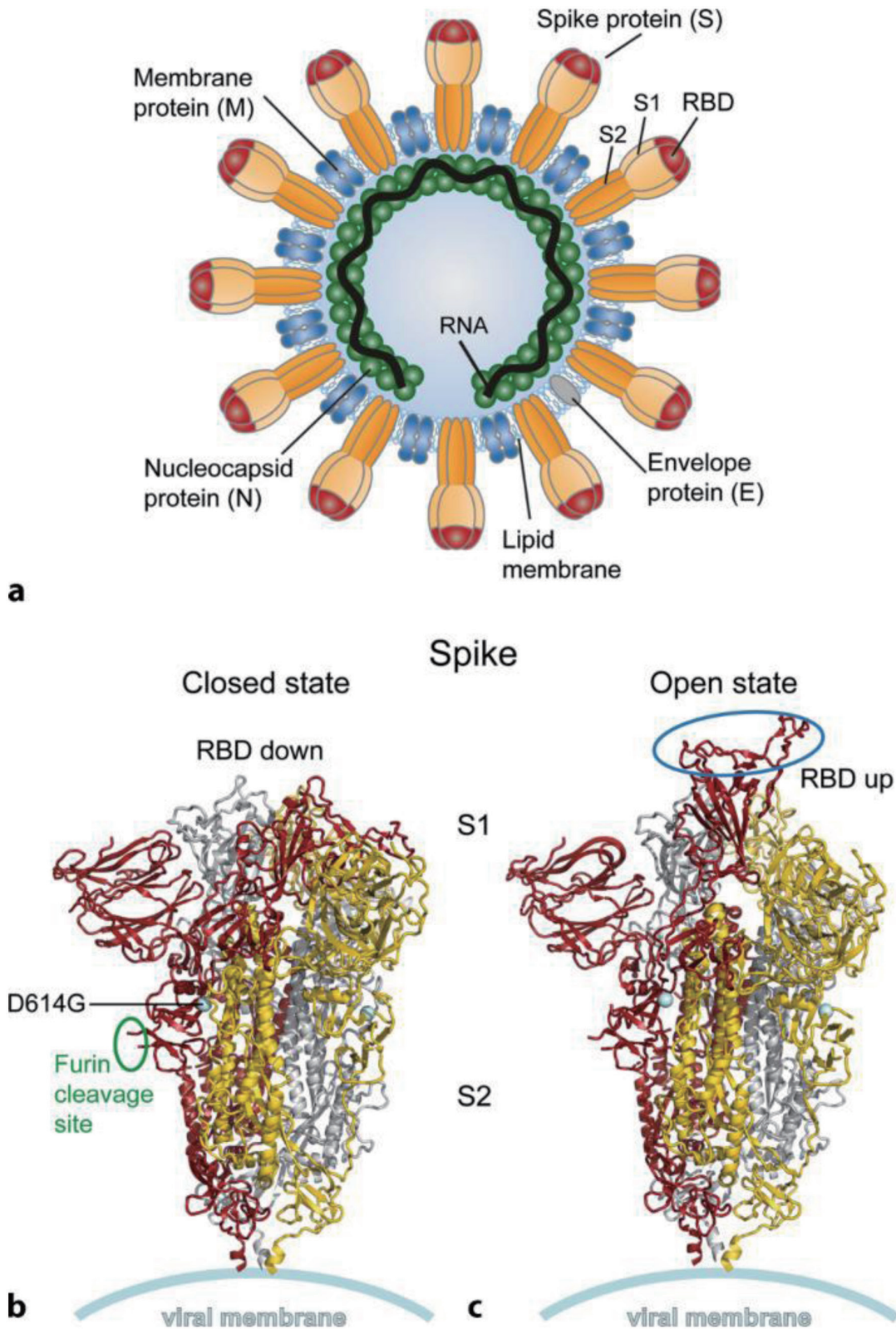


图3 冠状病毒和spike蛋白的结构，(a) 病毒颗粒的示意图；(b) 可溶性Spike蛋白三聚体的带状图。三个单体分别用红色、金色和灰色标示。在封闭状态下，受体结合域（RBD）处于“向下”构象；(c) 在开放状态下处于“向上”构象，它可以与病毒受体ACE2（血管紧张素转换酶2）相互作用。相互作用的部位在右图中用一个蓝色的椭圆表示（图片来自<https://link.springer.com/article/10.1007/s00508-020-01763-1>）。

SARS-CoV-2 nucleocapsid protein in the viral particle and its potential applications in clinics

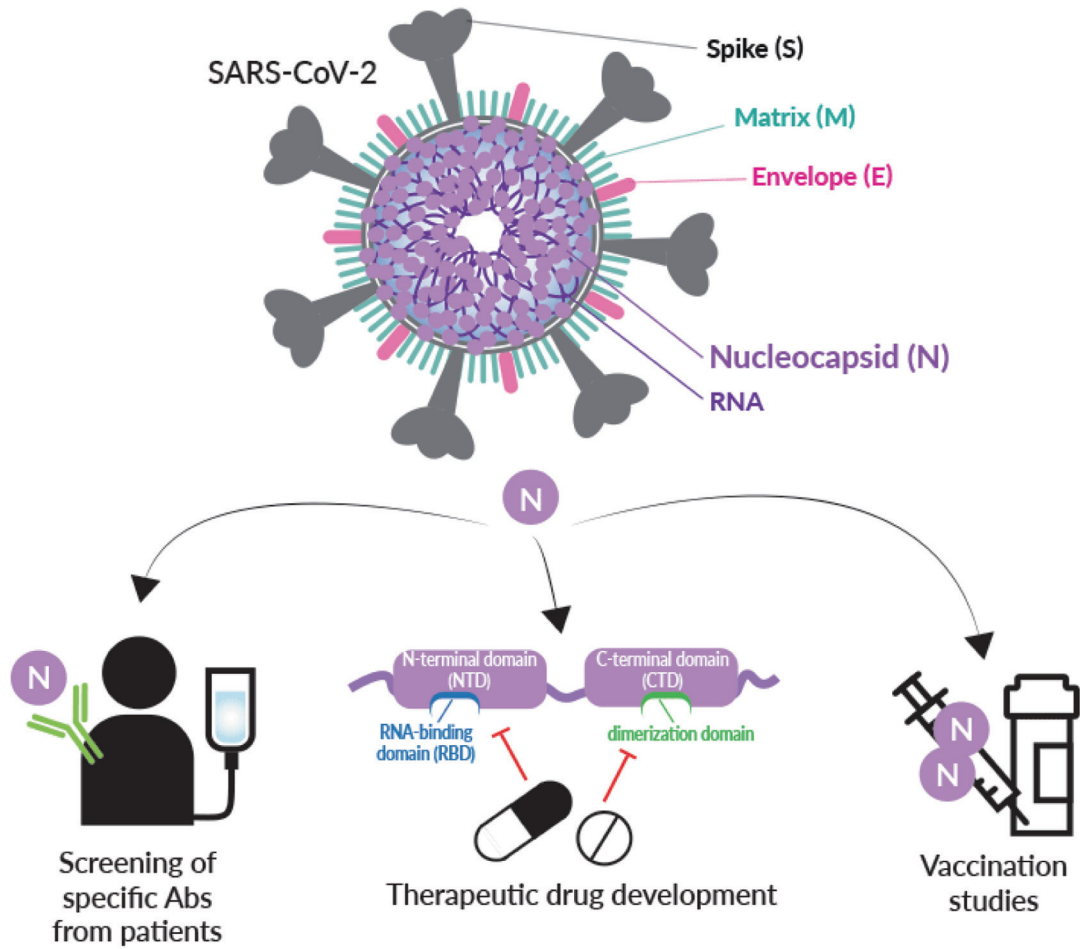


图4 针对SARS-CoV2的核壳蛋白 (Nucleocapsid (N) protein) 开发预防与治疗药物 (图片来自<https://www.invivogen.com/sars2-nucleocapsid-proteins>)。