

新冠病毒S糖蛋白初步探究 ——ABC方法的运用

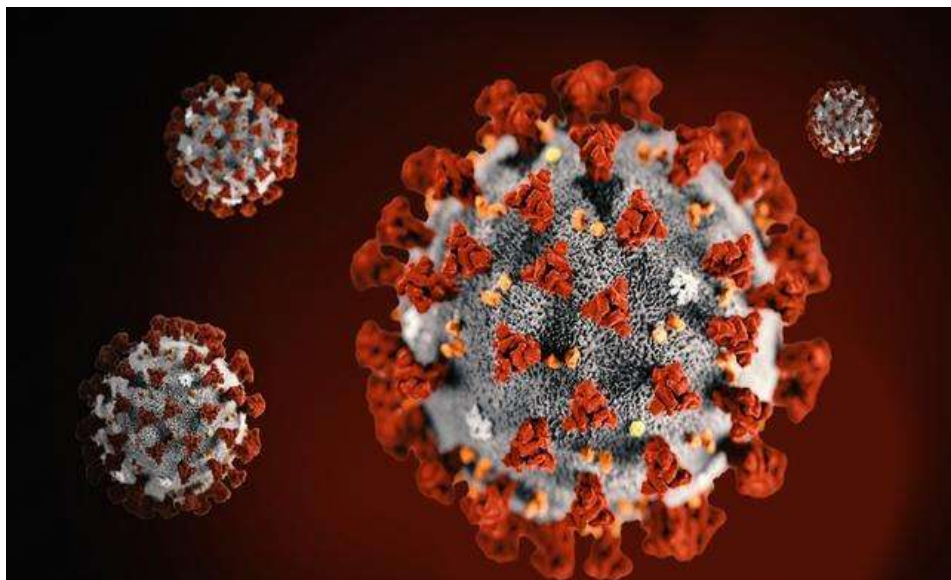
Primary Explorations on SARA-CoV-2 S Glycoprotein
——the Utilization of ABC Methods

小组: G01

成员及分工:

G01A	张雪昂	序列以及系统发生部分, 报告人
G01B	李祎林	结构部分
G01C	卢之皓	蛋白理化性质部分
G01D	王尧	背景知识部分

背景：绿水青山枉自多，华佗无奈“小虫”何。



- 2019新型冠状病毒(2019-nCoV), 最早发现可追溯至2019年3月, 西班牙巴塞罗那大学一研究小组采集的废水样本。
- 目前为止, 国内累计确诊超过13万, 世界范围内累计确诊超过3亿。

天津新增病例系感染奥密克戎！今起天津全市核酸检测

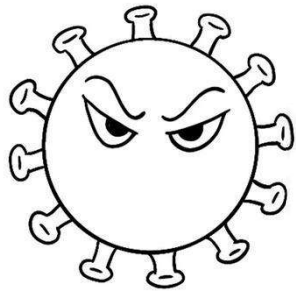
青春北京 2022-01-09 09:33

1月8日24时, 天津市疾病预防控制中心完成天津市新增2例本土病例新冠病毒全基因组测序。经分析比对, 并经中国疾控中心确认, 2例本土病例新冠病毒均属于VOC/Omicron (奥密克戎) 变异株 (BA.1进化分支), 属于同一传播链, 与天津市已发现的境外输入病例奥密克戎变异株序列均不能确认为同一传播链。

奥密克戎登陆中国, 抗疫之路任重道远!

背景

新冠病毒在分类学上属于正链RNA病毒，冠状病毒科， β -冠状病毒属。基因组大小29.9kb，具有13个开放阅读框（ORF）。



非结构蛋白：在病毒合成过程中起作用，但最终不存在于病毒。

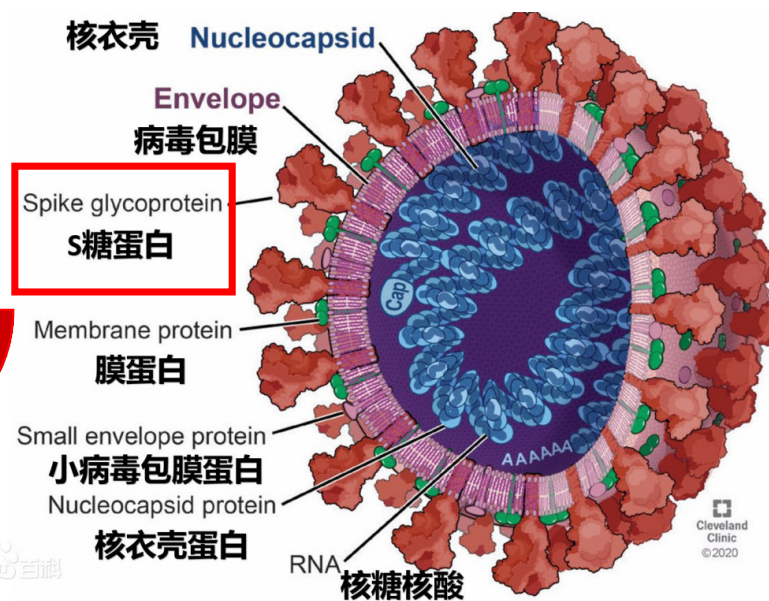
结构蛋白：构成一个形态成熟的有感染性的病毒颗粒所必需的蛋白质。包括壳体蛋白、包膜蛋白和毒粒酶等。

新冠病毒编码16个非结构蛋白(non-structural proteins, NSP)，即NSP1~16。结构蛋白编码区主要编码刺突(spike, S)蛋白、包膜(envelope, E)蛋白、膜(membrane, M)蛋白和核衣壳(nucleocapsid, N)蛋白。

Naqvi AAT et al., 2020, Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis

背景

Spike 蛋白是冠状病毒最重要的表面膜蛋白，含有两个亚基S1和S2。

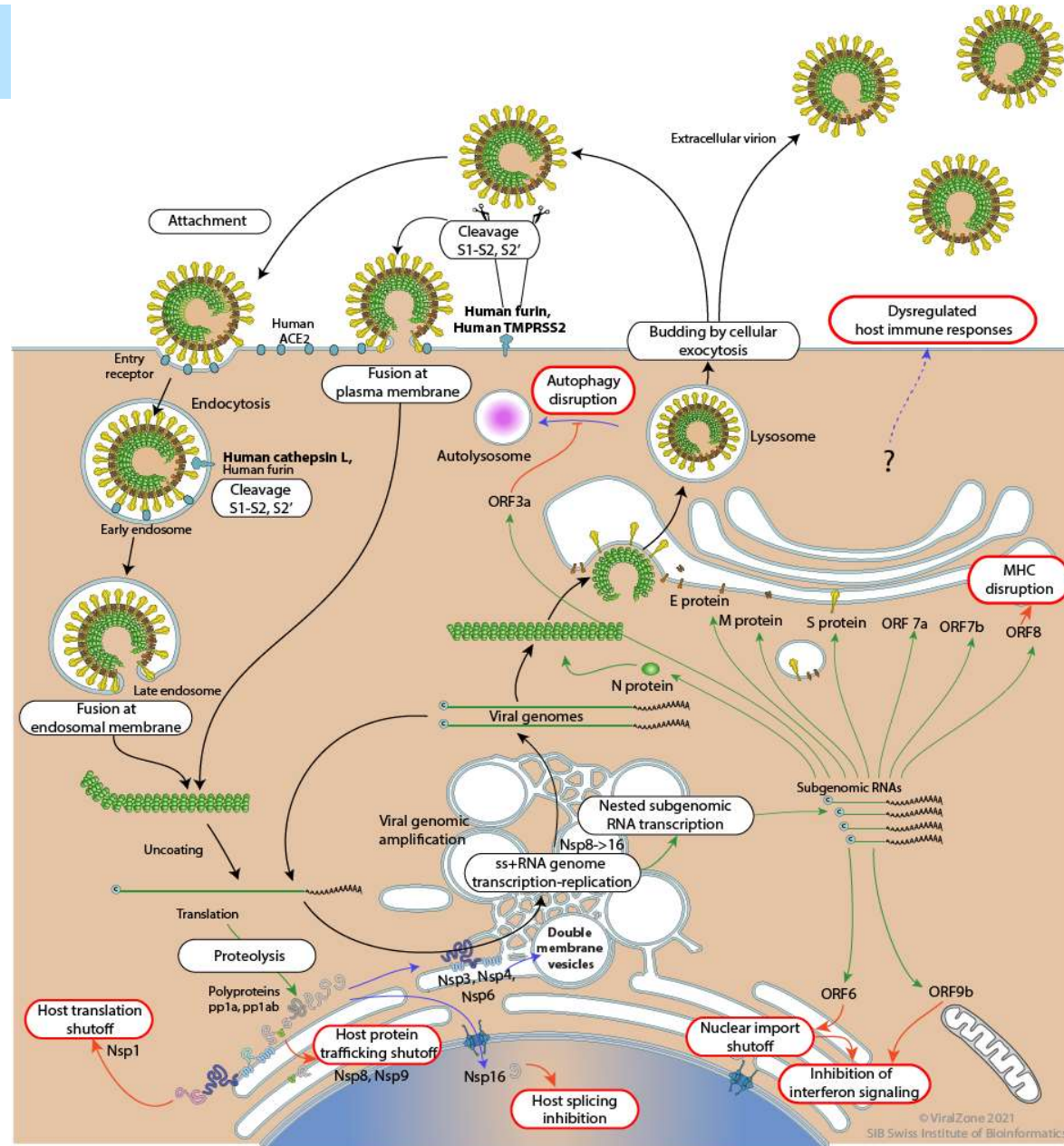


背景

新冠病毒的生活史如右图所示。

其侵入细胞的首要也是十分重要的一步，即是其表面S蛋白与人体细胞表面的ACE2（血管紧张素转化酶2）结合。

新冠病毒具有被膜，其在细胞内的增殖过程利用了宿主的生物膜系统。

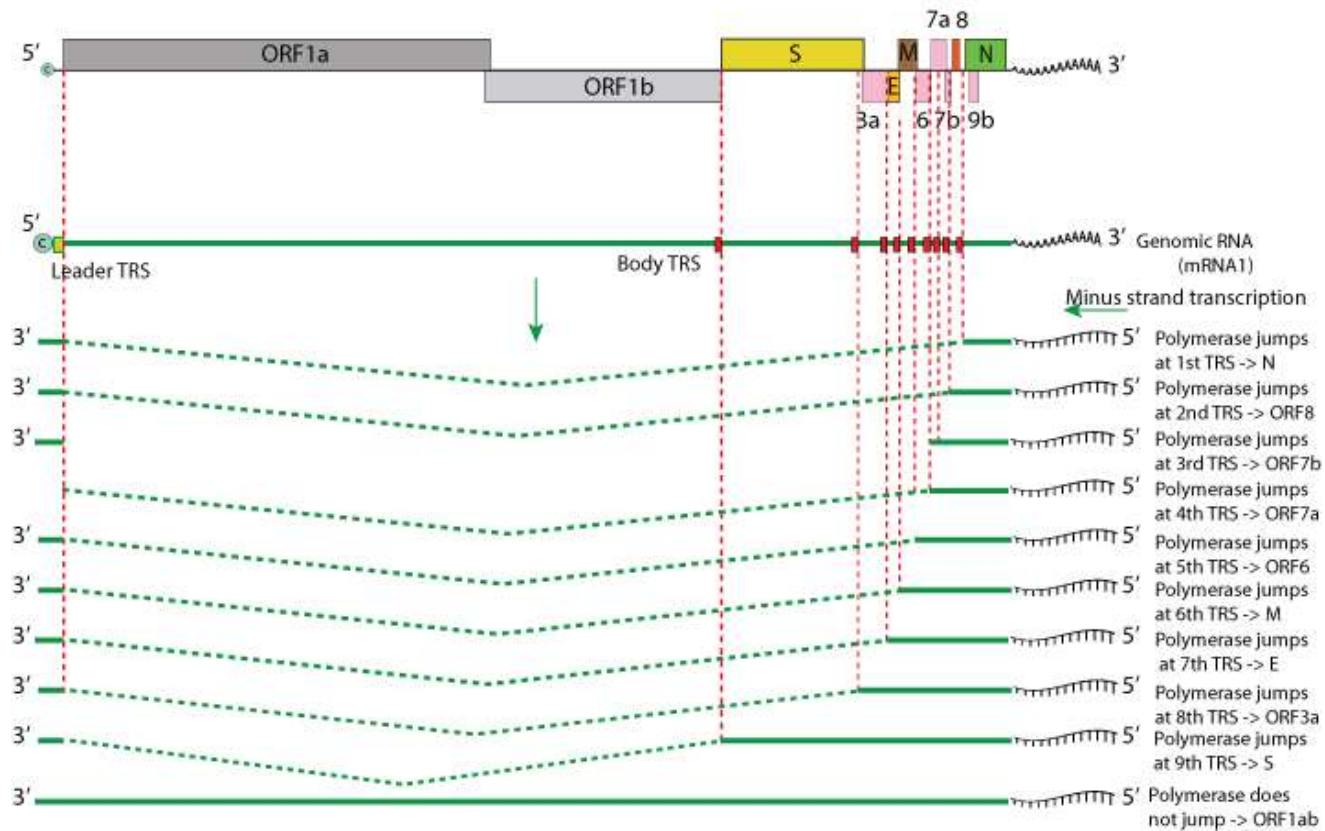


图片来源: viralzone

背景

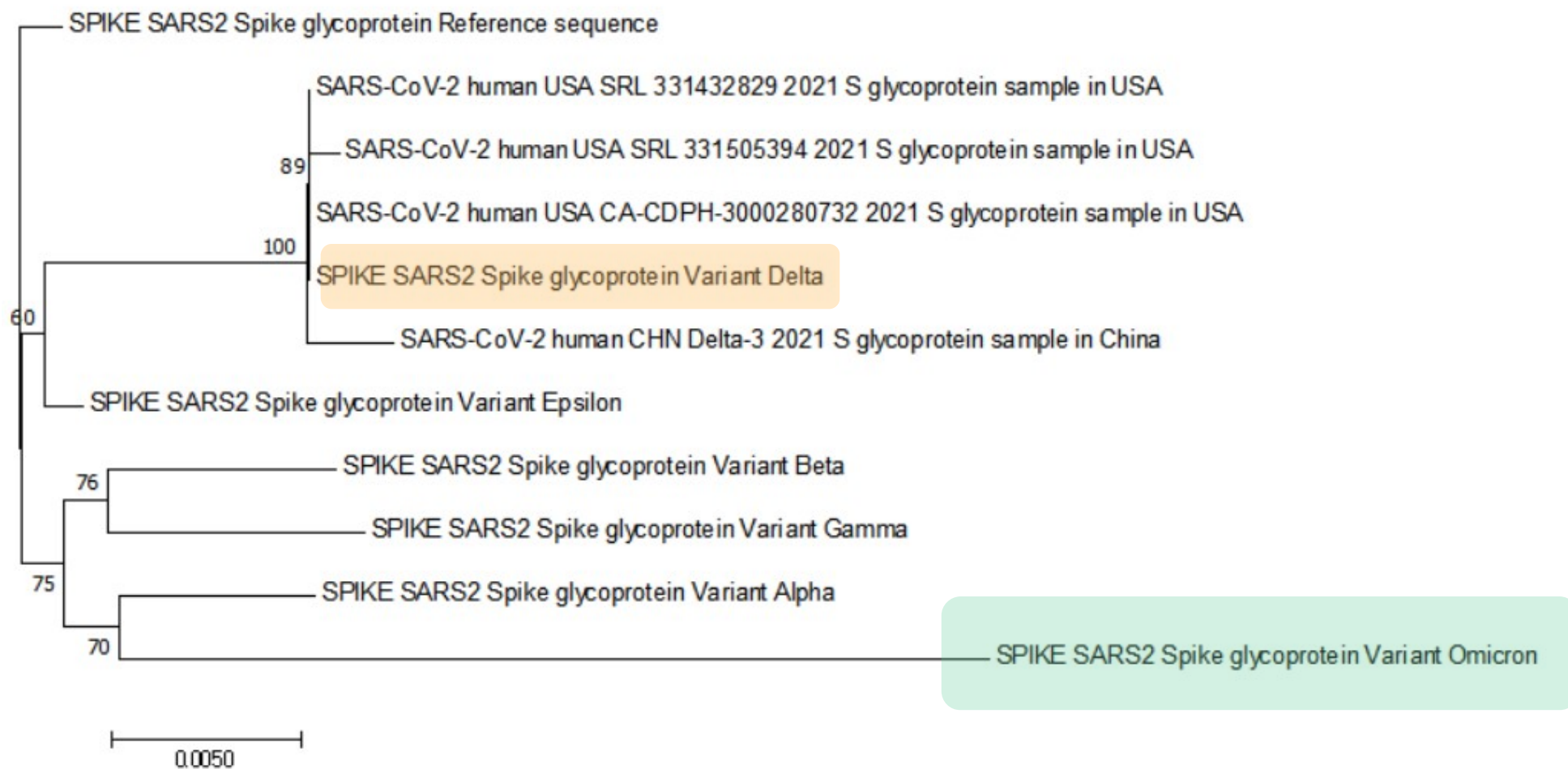
新冠病毒编码有RNA依赖的RNA聚合酶，供其进行遗传信息复制，该酶具有校读功能。其基因表达具有“不连续转录”的特征。

Discontinuous transcription



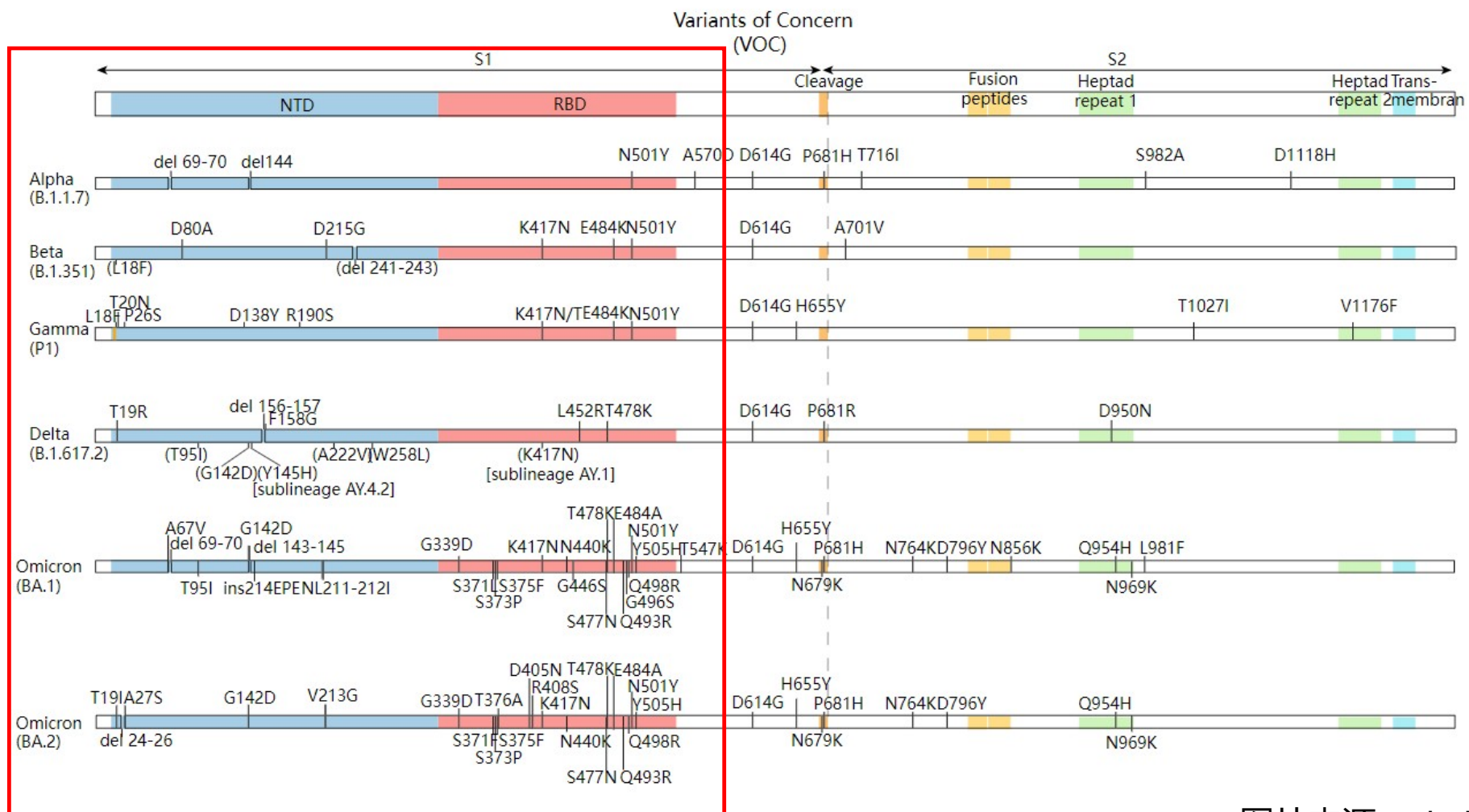
图片来源: viralzone

变种：“东风夜放花千树”



S Protein, MEGA7, NJ, bootstrap 100

变种

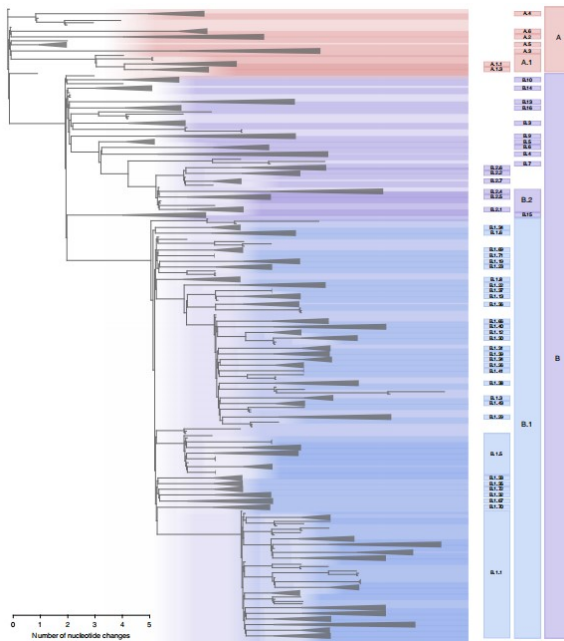


图片来源: viralzone

变种

变种的命名依据制定的规则。

A&B, 2020年确定的两大根分支, 根据系统发生关系, 进行派生, 如B. 1、B. 1. 2。字母后面最多接三位数字, 不存在如A1. 1. 1. 1这种命名, A1. 1. 1. 1转记为C. 1。例如, 德尔塔变异株记为B. 1. 617. 2。



Andrew Rambaut et al. Nature Microbiology, 2020, 5, 1403-1407.

变种-S蛋白

氨基酸残基分布

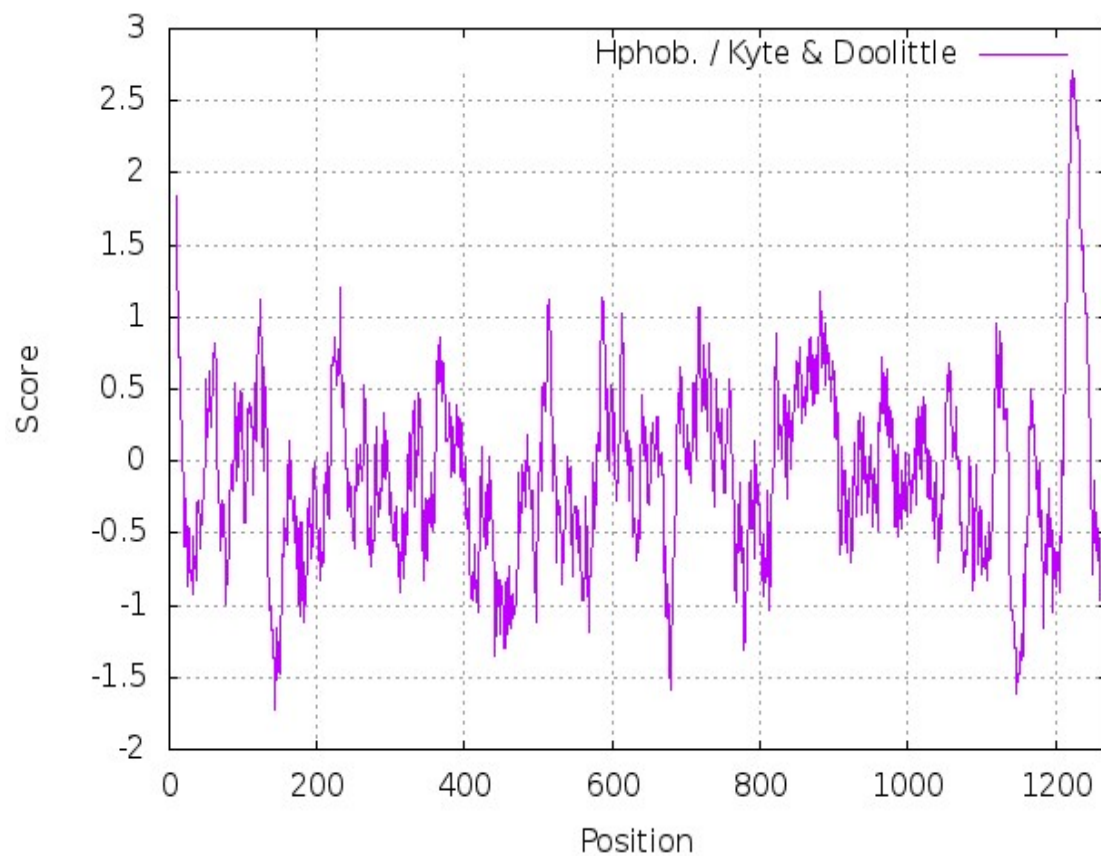
AA	Ala	Arg	Asn	Asp	Cys	Gln	Glu	Gly	His	Ile	Leu	Lys	Met	Phe	Pro	Ser	Thr	Trp	Tyr	Val
SwissProt	8.25 %	5.53 %	4.06 %	5.46 %	1.38 %	3.93 %	6.72 %	7.07 %	2.27 %	5.91 %	9.65 %	5.80 %	2.41 %	3.86 %	4.74 %	6.64 %	5.35 %	1.10 %	2.92 %	6.86 %
Variant Alpha	6.20 %	3.30 %	6.90 %	4.80 %	3.10 %	4.90 %	3.80 %	6.50 %	1.30 %	6.00 %	8.50 %	4.80 %	1.10 %	6.00 %	4.60 %	7.80 %	7.60 %	0.90 %	4.20 %	7.60 %
Variant Lambda	6.20 %	3.20 %	7.10 %	4.70 %	3.20 %	5.00 %	3.80 %	6.40 %	1.30 %	6.10 %	8.40 %	4.80 %	1.10 %	6.00 %	4.50 %	7.80 %	7.40 %	0.90 %	4.20 %	7.70 %
Variant Gamma	6.20 %	3.20 %	6.90 %	4.70 %	3.10 %	4.90 %	3.70 %	6.50 %	1.30 %	6.00 %	8.40 %	4.80 %	1.10 %	6.20 %	4.50 %	7.90 %	7.50 %	0.90 %	4.50 %	7.50 %
Variant Delta	6.20 %	3.50 %	7.00 %	4.80 %	3.10 %	4.90 %	3.70 %	6.40 %	1.30 %	6.00 %	8.40 %	4.90 %	1.10 %	6.00 %	4.50 %	7.80 %	7.40 %	0.90 %	4.20 %	7.60 %
Variant Omicron	6.20 %	3.50 %	6.50 %	4.90 %	3.10 %	4.60 %	3.90 %	6.20 %	1.40 %	6.10 %	8.40 %	5.30 %	1.10 %	6.20 %	4.60 %	7.60 %	7.40 %	0.90 %	4.30 %	7.60 %
Reference S glycoprotein	6.20 %	3.30 %	6.90 %	4.90 %	3.10 %	4.90 %	3.80 %	6.40 %	1.30 %	6.00 %	8.50 %	4.80 %	1.10 %	6.00 %	4.60 %	7.80 %	7.60 %	0.90 %	4.20 %	7.60 %

变种-S 蛋白

理化性质	等电点	脂肪系数	总平均亲水系数	不稳定指数
Variant Alpha	7.14	84.95	-0.080	34.69
Variant Lambda	6.32	85.06	-0.076	32.93
Variant Gamma	6.39	84.45	-0.066	32.71
Variant Delta	6.78	84.37	-0.089	32.57
Variant Omicron	7.14	84.95	-0.080	34.69
Reference S glycoprotein	6.24	84.67	-0.079	33.01

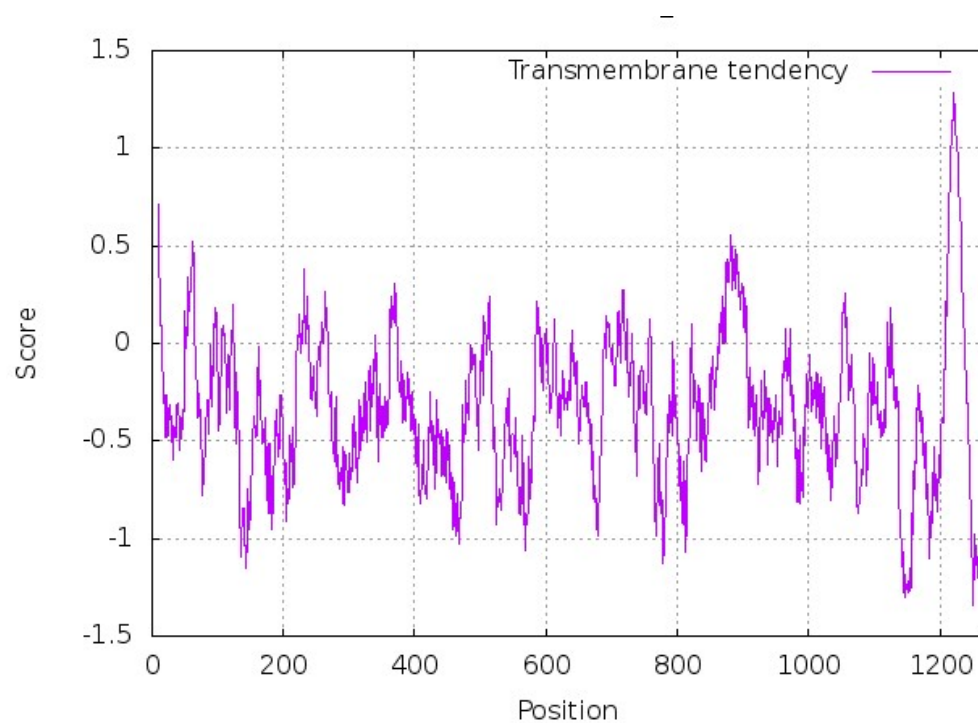
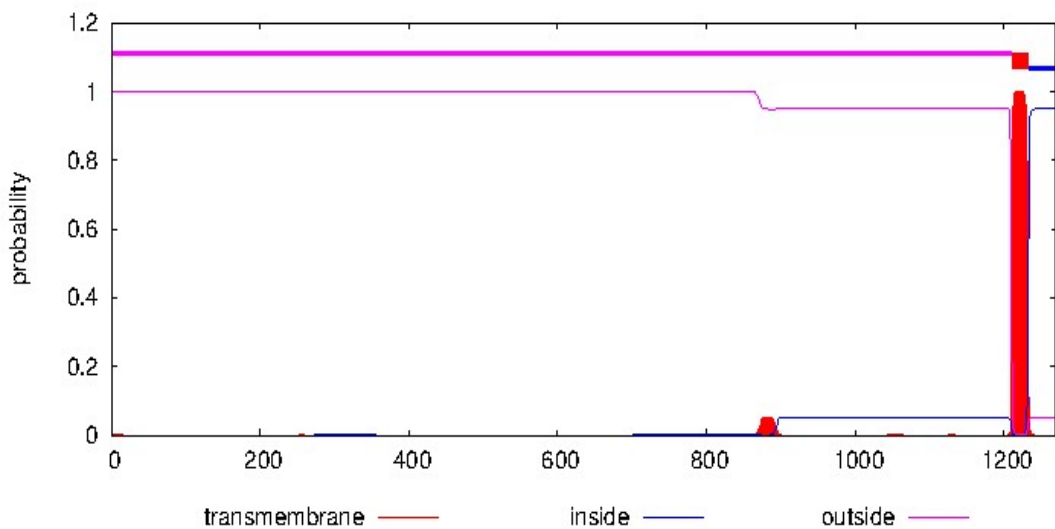
变种-S蛋白

亲/疏水性分析 (以Variant Omicron为例)



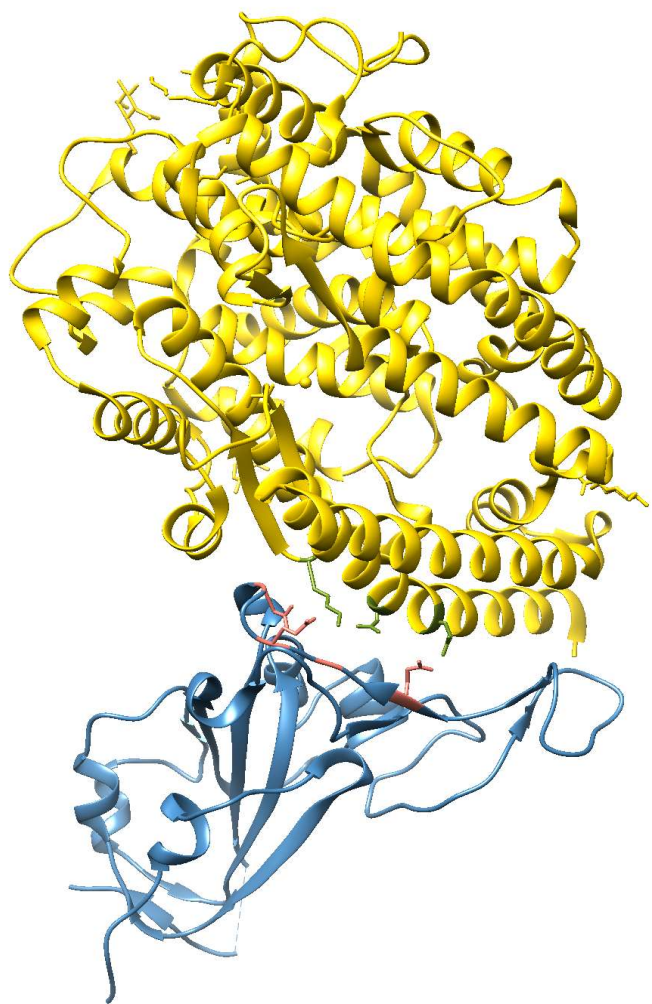
变种-S蛋白

跨膜区域预测 (以Variant Omicron为例)

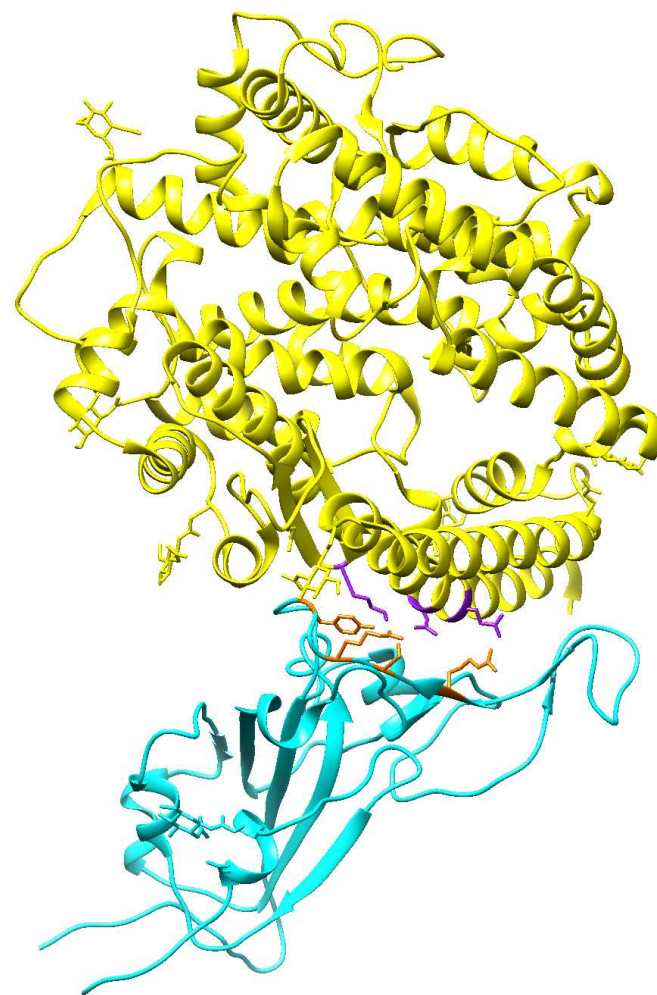


变种-S蛋白

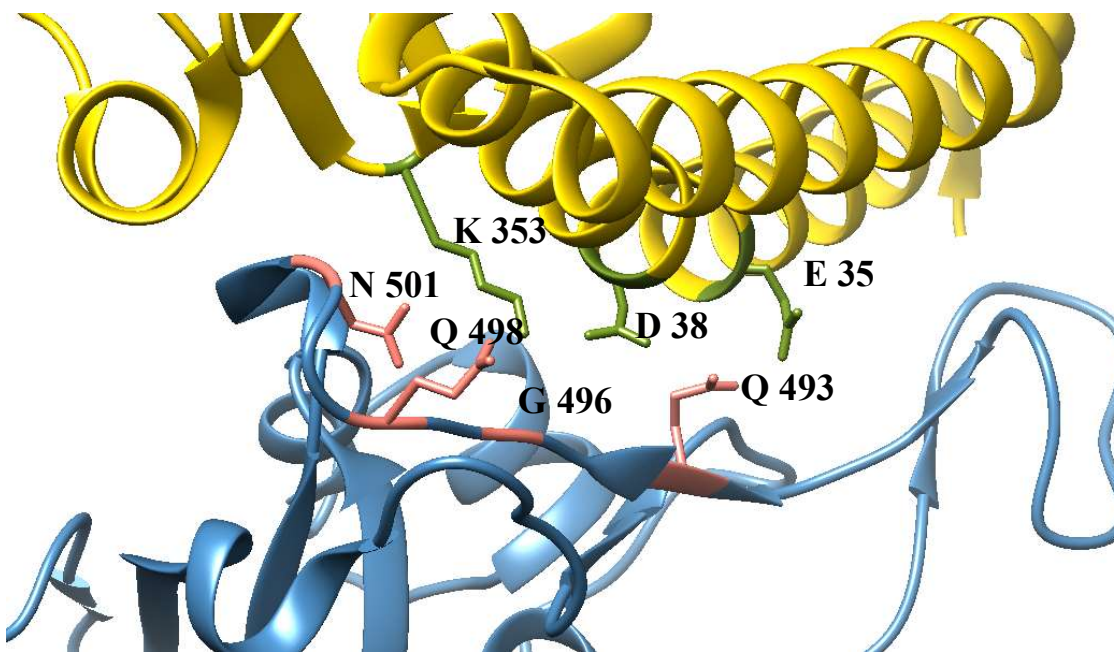
Viralzone



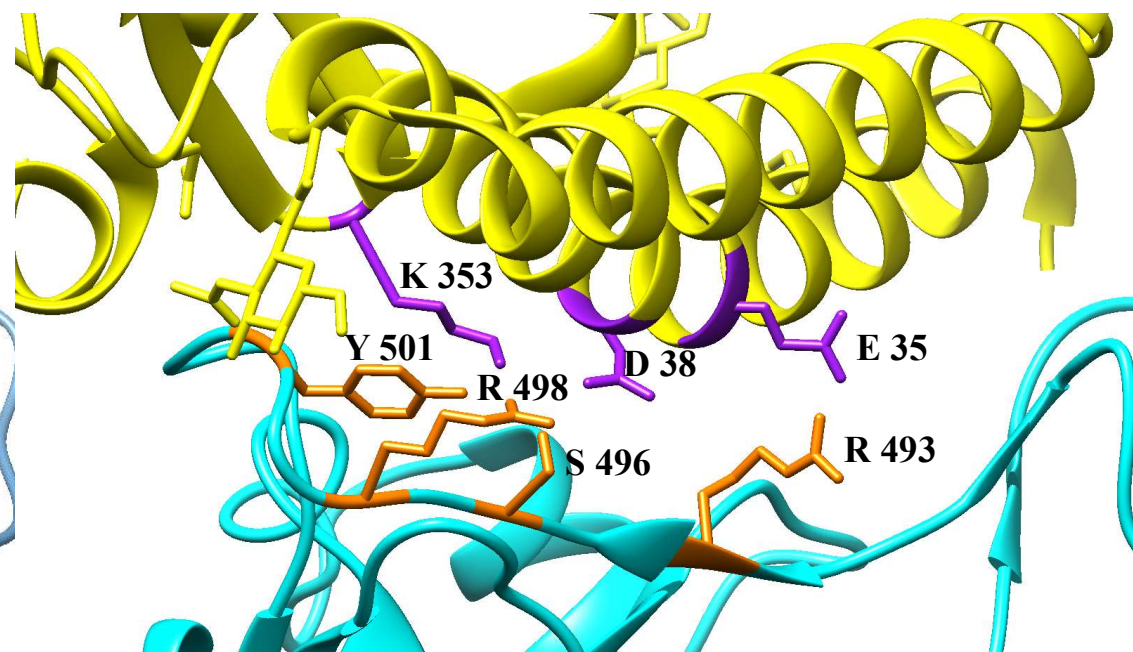
参考株 Reference strain



突变株 Omicron



参考株 Reference strain

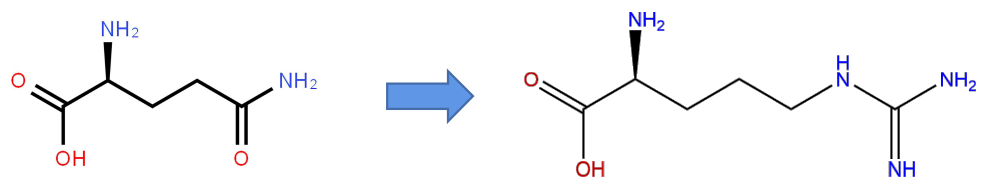


突变株 Omicron

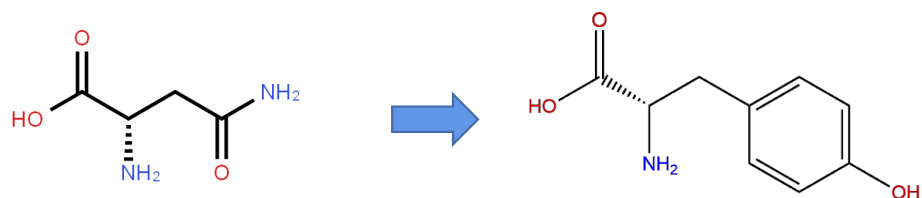
变种-S蛋白

突变的规律?

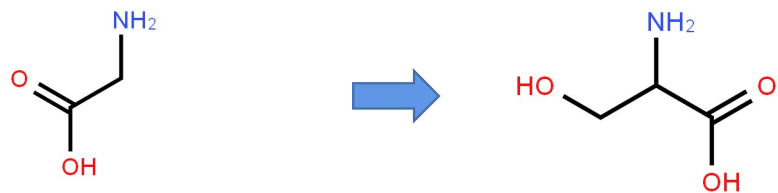
● Q——>R



● N——>Y

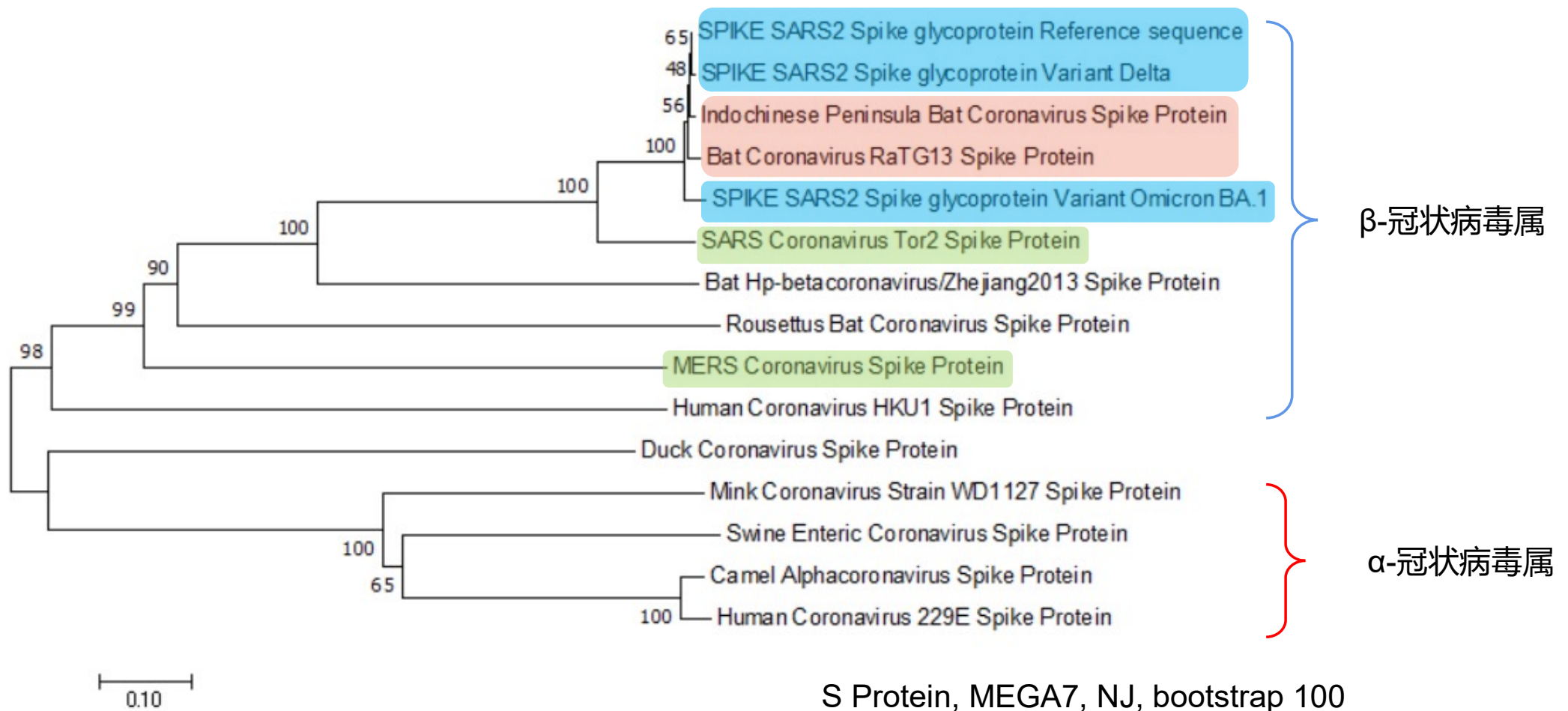


● G——>S



演化：悟已往之不谏，知来者之可追

新冠病毒来自哪里，又将去往何处？



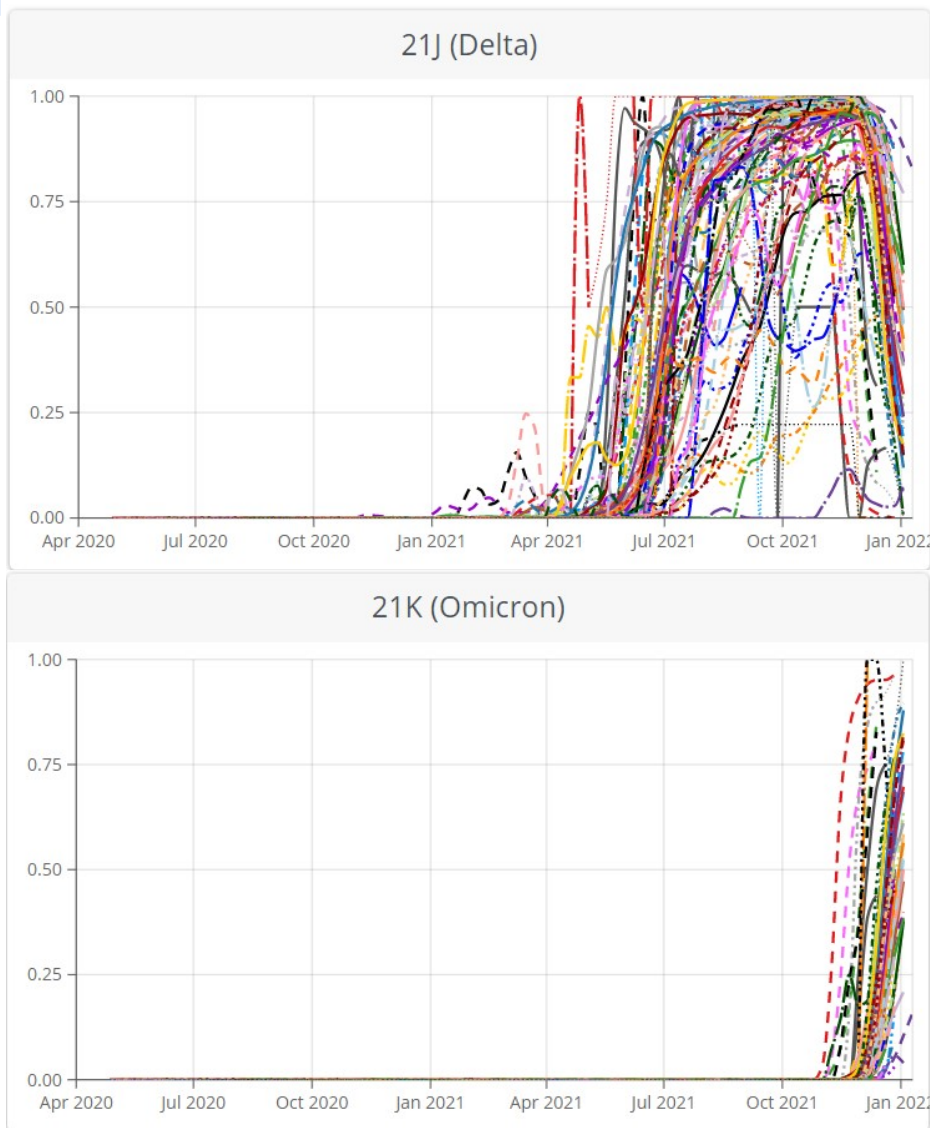
演化

```
#####  
#  
# Aligned_sequences: 2  
# 1: Omicron  
# 2: Reference  
# Matrix: EBLOSUM62  
# Gap_penalty: 10.0  
# Extend_penalty: 0.5  
#  
# Length: 1276  
# Identity: 1237/1276 (96.9%)  
# Similarity: 1243/1276 (97.4%)  
# Gaps: 9/1276 ( 0.7%)  
# Score: 6471.5  
#  
#  
#####
```

VS

```
#####  
#  
# Aligned_sequences: 2  
# 1: Bat  
# 2: Reference  
# Matrix: EBLOSUM62  
# Gap_penalty: 10.0  
# Extend_penalty: 0.5  
#  
# Length: 1273  
# Identity: 1253/1273 (98.4%)  
# Similarity: 1259/1273 (98.9%)  
# Gaps: 4/1273 ( 0.3%)  
# Score: 6609.5  
#  
#  
#####
```

演化



新冠病毒的演化是自然选择的结果，病毒总是倾向于选择更有利于其复制与传播的突变：如免疫逃逸、受体亲和力高等等。

然而，新冠病毒的选择过程，同样有着人类的重大影响。致病性强的株系，更倾向于受到隔离与干预治疗，从而难以将其基因传递下去。

因此，传染性加强而致病性下降，将会是新冠病毒演化的总趋势。但是，这个过程的具体情况还不明朗，以及它究竟要和人类共存多久，也是个未知数。

图片来源：<https://covariants.org/per-variant>

结语：借问瘟君欲何往，纸船明烛照天烧

新冠疫情已经是足以载入史册的事件，它不仅考验科技发展水平，也在考验社会治理能力。

一隅不宁，天下难安。要想结束疫情，需要社会各界乃至全世界的共同努力。

这其中有着科学与愚昧的较量、进取与保守的交锋，更有着经济政治文化社会多领域的斗争。

“没有一个冬天不会过去，没有一个春天不会到来。”

感谢聆听，欢迎批评指正！