



突变出两个亚型？会否给疫苗研制带来挑战？需要担心新冠病毒变异吗？

新冠病毒变异疑云背后

3月3日, 由中国科学院主办的《国家科学评论》上发表了一篇有关新冠肺炎起源与进化的最新研究, 论文称新型冠状病毒突变产生了不同亚型, S型更古老, 而L型传染力强, 从而引发关注。那么, 病毒突变意味着什么? 是否会引发致病机制的改变, 并对药物和疫苗的研制、使用带来挑战?
记者带着这些问题咨询了多位基因组学领域和病毒学领域的学者。今天, 咱们就深入地讲一讲病毒突变。

读懂病毒进化

焦点一 病毒是怎么出现的？主要有三种假说

由于病毒本身是一类细胞内专性寄生的生物, 因此对病毒演化起源的讨论主要集中在病毒与细胞生物起源之间的关系上, 主要有三个假说:

1) 优先假说: 病毒独立、且先于细胞生物起源。
2) 退化假说: 病毒起源于细胞生物, 是某些细胞生物退化而来。

3) 逃逸假说: 病毒是某些细胞生物的一部分, 脱离细胞后形成独立的复制元件。
最近比较新的观点还有协同演化假说和嵌合起源假说, 均是以上三种假说的改良或结合。鉴于病毒具有多样不同的基因组种类和颗粒结构, 不同的病毒可能具有不同的演化起源, 比如 RNA 病毒可能独立演化而来, 而 DNA 病毒可能起源于细胞生物。

焦点二 新冠病毒从哪里来？可能为“两种病毒”重组

多位国内外专家表示, 根据目前已有证据还无法确认新冠病毒起源于哪里。
要还原新冠病毒传播链, 科学家还缺少一些“拼图”, 其中最关键一块是常被称为“零号病人”的首个感染者。“零号病人”是众多疑问交汇处, 对寻找中间宿主以及解答病毒如何从动物传播给人类等疑问至关重要。
新冠病毒源于动物, 它进入人体前在自然界是如何生存进化的? 中科院武汉病毒研究所等机构研究人员2月在英国《自然》杂志上发表论文说, 他们发现新冠病毒与蝙蝠身上的一株冠状病毒(简称TG13)基因序列一

致性高达96%。TG13是迄今已知的与新冠病毒基因最相近的毒株, 表明蝙蝠很可能是新冠病毒的自然界宿主。
其他一些研究还发现, 新冠病毒与穿山甲携带的冠状病毒基因序列有相似性, 尤其在允许病毒进入细胞的受体结合域上十分接近。这表明新冠病毒进化过程中, TG13可能和穿山甲携带的冠状病毒之间发生了重组。
虽然相关研究提供了线索, 不过多位专家表示, 新冠病毒起源以及中间宿主等还难以定论, 对病毒完全溯源可能需要更长时间。

焦点三 病毒有几种变异方式？碱基突变、重组、重排

从病毒整个基因组上来说, 病毒变异可以分为:
1.碱基突变, 是病毒基因组复制酶的错误复制导致的;
2.重组, 分子间重组交换或模板转移导致的;
3.重排, 是病毒包装过程中分节段基因组选择分配导致的。

将病毒基因组比喻为一本书, 复制酶相当于抄写员, 碱基突变类似于在抄写过程中, 抄写员走神, 抄错了字符; 重组相当于抄写员抄写过程中写到一半换了一本书, 一本书上半部分是《西游记》, 下半部分是《红楼梦》; 而重排则类似于将1—4册《哈利波特》与5—7册《纳尼亚传奇》装在一起。

焦点四 冠状病毒变异几率大吗？比流感和HIV病毒变异几率低

安徽医科大学基础医学院微生物学教研室瞿明胜博士说, 病毒的突变不能影响病毒复制所必需的蛋白质的编码以及RNA或DNA元件序列, 因此, 大量的突变往往是有利的, 这些含有有害突变的病毒不能复制自身, 从而被淘汰了。最终, 只有少数突变对病毒适应性具有正面作用, 被富集和固定下来。

DNA病毒相对于RNA病毒稳定, 比如乙肝病毒就是不易发生变化的病毒。而新型冠状病毒是RNA病毒, RNA的单链结构, 决定了复制过程中一旦发生错误, 错误就会被保留。比如流感、HIV病毒就是RNA病毒, 变异几率相对较高。但比起流感和HIV病毒, 冠状病毒发生变异的几率相对较低。

焦点五 变异后毒力会更强吗？取决于宿主、病毒和环境的特定组合

病毒进入感染新宿主后, 会优化毒力, 增强适应性。单从病毒方面考虑, 病毒的毒力可笼统地定义为其致病率或致死率。病毒生存演化的方向应当是通过“优化”毒力“追求”更高的适应性, 可能是毒力增强,

也可能是毒力减弱。对于某个病毒而言, 自然选择到底是增加还是减少病原体的毒力, 具体取决于宿主、病毒和环境之间的特定组合。因此, 病毒的演化不必然带来病毒毒力的增强。

焦点六 会影响药物和疫苗研发吗？从目前来看可能性极低

假如新型冠状病毒变异, 会对现有的药物治疗带来挑战吗? 瞿明胜认为, 病毒只有发生非常大的变异, 受体和靶点才可能改变。从目前来看, 这种程度的变异发生的可能性极低。但病毒变异可能会给疫苗的使用带来一些挑战, “流感和HIV的疫苗研制难点就在于病毒经常变异”。

是针对病毒的某个靶点, 但大部分药物是针对整个病毒的而不是针对病毒的某一个基因或者某一个部位。
同样, 目前的新冠病毒的变异程度不会引起病毒的抗原试剂和核酸试剂的失效。
针对新冠病毒变异会不会影响疫苗研发的问题, 中国科学院副秘书长、中国科学院院士周琪回应称, 目前, 病毒变异并没有影响到药物研发、抗体制备和疫苗制备。在病毒变异的过程里面我们需要更多案例, 也需要更多深入研究。目前研究人员正在积极地观测病毒变异程度、布局科研项目。
(综合新华社、《科技日报》)

一篇论文

“病毒突变,L亚型传染力强”引发关注

3月3日, 北京大学生命科学院陆剑课题组和中国科学院上海巴斯德研究所崔杰课题组, 在《国家科学评论》合作发表文章《关于SARS-CoV-2的起源和持续进化》。论文通过对目前为止最大规模的103个新冠病毒全基因组分子进化分析, 发现病毒株已发生了149个突变点, 而且多数是近期产生的。该研究揭示: 新冠病毒已经演化出L和S两个亚型。其中101个属于这两个亚型。从占比上看, L亚型更为普遍达到70%, S亚型占30%。
论文作者认为, 根据新型冠状病毒的演变方式推测, L亚型和S亚型的传播能力、致病严重程度或许存在较大区别。
论文称, 两个亚型的区别在于病毒RNA基因组的第28144位点, L亚型是C碱基(对应亮氨酸, Leu), S亚型是T

碱基(对应丝氨酸, Ser)。通过与其他冠状病毒比较, 作者发现S型新冠病毒与蝙蝠来源的冠状病毒在进化树上更接近, 从而得出S型相对更古老的结论。
而传染性强的L亚型在武汉暴发的早期阶段更为普遍, 而L亚型的发生频率在2020年1月初后有所下降。作者认为, 人为干预可能对L亚型施加了更大的选择性压力, 如果没有这些干预, L亚型可能更具侵略性和扩散得更快速。另一方面, 由于选择压力相对较弱, 在进化上较老且攻击性较小的S型可能在相对频率上有所增加。这些发现意味着, 目前迫切需要结合基因组数据、流行病学数据和2019年冠状病毒肺炎患者临床症状图表记录, 进行进一步的全面研究。
上述研究因提出病毒突变产生了不同亚型的新型冠状病毒, 它们的感染性存在不同而备受关注。

“两个变异亚型”并非实锤

新冠病毒已经发生变异了吗? 记者带着这些问题咨询了多位基因组学领域和病毒学领域的学者。

第一刀 病毒变异常见“质变”还未到来

“病毒变异是非常常见的, 每个毒株的病毒序列都或多或少有所不同。”美国加州大学圣地亚戈分校医学中心副教授李克峰介绍, 病毒毒株之间的不同和“千人千面”有着相似的道理。
“目前看, 这个程度的变异造成的差异不足以叫‘亚型’, 叫分枝(clade)比较合适。”有病毒专家表示, “亚型”有

独特的意义, 不同病毒的定义不一样, 不是只要有一两个突变就可以分出“亚型”。
相关专家表示, 这个病毒刚刚发生还没多久, 不可能有太大的变化, 根据对病毒现有的认知, 病毒的变异速率大约为每年1000个碱基中发生1个碱基的变化, 只有在关键位点的变化才能导向突出的变异。

第二刀 数据数量的严重缺乏很可能造成片面的分析结果

目前的基因序列对比研究的样本量大多为百余例左右。李克峰认为, 研究样本量太少, 并不能说明是什么时候变异的以及是否在武汉变异的。
此外, 对于冠状病毒样本的数据挖掘, 还应该注重代表性, 例如该论文选用的数据中, 武汉样本多是元旦前后, 1月底前后的样本多集中于国外, 还有少部分1月中旬的广东、云南的样本数据, 分散的数据很难讲通病毒繁衍、进化、传代的

“故事”。
“数据数量的严重缺乏, 很可能造成片面的分析结果。”一位国家科学数据中心负责人介绍, 据国家生物信息中心(国家基因组科学数据中心)建立的2019新冠病毒信息库发布的统计, 目前全球公开的新冠病毒序列有283条, 其中只有200个全基因组序列。这对于数据挖掘的需求而言相当于“杯水车薪”。

第三刀 看懂病毒“习性”需与临床数据关联研究

上述论文中提到, 新冠病毒可以分为S型和L型, L型更具侵略性, S型更温和。李克峰认为: “目前而言, 病毒习性没法根据病毒的基因序列单独判断。科学家试图探索病毒的蛋白与宿主受体结合程度来作为病毒传播力的一个判断依据, 但是其致病力目前还未找到共性规律。”
一个病毒是否“凶猛”, 是不是个“暴脾气”, 该如何推论?
“该论文运用序列分析软件, 对新冠病毒基因的差异进行分型, 进而得到每种基因分型和患者临床表现的关联性, 我认为这只能是推测性结论。”美国堪萨斯大学医学院教授董亚峰认为, 把病毒变异分型后, 还需要与患者的临床数据进行关联性分析, 才有现实意义。
“找基因的变异是一项非常重要的工作, 但难度比较大。在几个患者的基因中找到变异的片段, 相当于大海捞针。我们不可能, 也没有必要把每位患者的基因做测序, 从而发现基因变异。通过选择特

殊病人、不同流行病学史或不同地域的患者进行基因测序, 以加快寻找变异的基因。”董亚峰解释, 比如一些特殊患者, 其核酸检测一直是阴性, 但CT影像等临床数据倾向于阳性; 治疗后核酸转阴又转阳性的患者, 通过对这些特殊患者的基因序列分析, 与普通患者作比较, 会更高效找到基因变异片段。
寻找新冠病毒的变异不仅表明人类对新冠病毒的认识深度, 还有很多现实意义。董亚峰介绍, 比如检测试剂盒出现阴性可能是由于某些基因片段特定区域突变, 从而检测不到。通过发现基因变异, 还可以设计出更好的核酸检测试剂盒; 再比如, 通过把变异和非变异基因患者的临床数据做统计分析, 可以将基因变异与病情的发展、愈后等指标做关联分析, 进而指导更有效的精准治疗。

6大焦点

3刀剖析

