

## 新冠肺炎病毒靠什么感染细胞？

为了钻进细胞，这次的新冠病毒(SARS-CoV-2)的冠首先要吸附在细胞表面。这一过程很像是轮船在波涛汹涌中停泊在码头上。停泊开始时先需要用几根缆绳拉住船，随后要有更多的缆绳跟上，最后才能把船（病毒）牢靠地停在码头（细胞）的旁边。



大家在家里猫着勿急躁，泡杯好茶听我科普一下病毒感染细胞的过程。心静才能免疫力强，减少发病机会或让症状减轻。

肺炎病毒和计算机病毒的实质是一样的，就是一串代码，包含了复制自己的全部信息。计算机病毒不钻进计算机就不能繁殖，肺炎病毒不钻进细胞也不能造成任何伤害。

我们知道，冠状病毒的表面有很多凸起的“冠”（图1）。这些冠就是用来钻进细胞的工具。

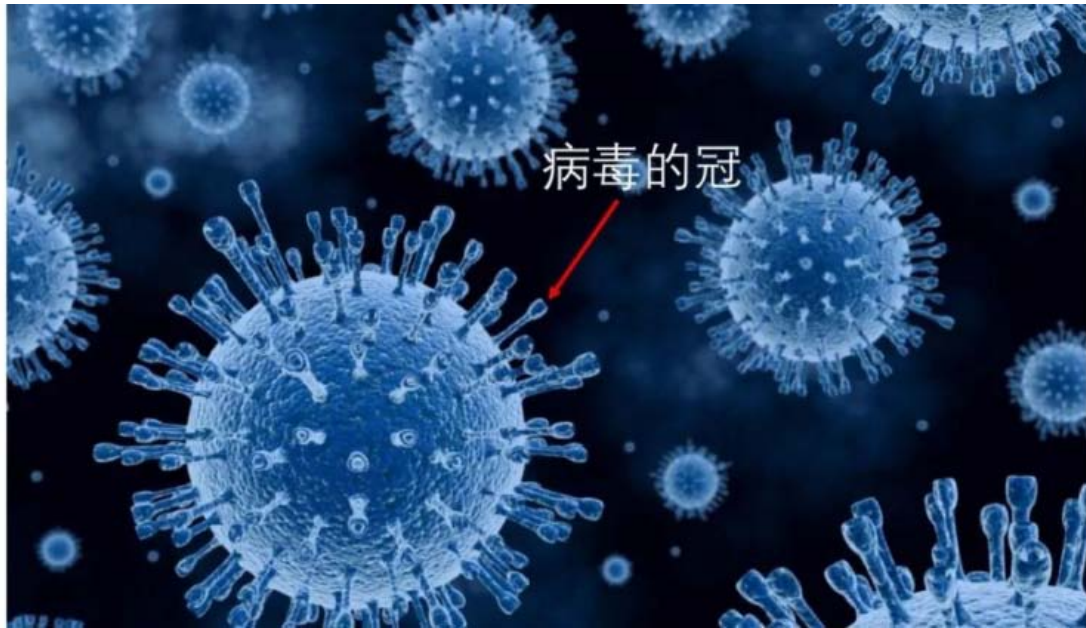


图 1 冠状病毒的冠上有刺突蛋白。每个冠的上端是 3 个刺突蛋白的聚会体

### 虚无的缆绳

为了钻进细胞，这次的新冠病毒（SARS-CoV-2）的冠首先要吸附在细胞表面。这一过程很像是轮船在波涛汹涌中停泊在码头上。停泊开始时先需要用几根缆绳拉住船，随后要有更多的缆绳跟上，最后才能把船（病毒）牢靠地停在码头（细胞）的旁边。这些缆绳不是实际物质，而是虚无的、由量子力学规律决定的原子间的力量，化学里叫做“氢键”。氢键的形成靠的是两端电子云形状的变化，因为电子云的形状是量子化的，所以氢键有一定的力量和作用距离，相当于缆绳的强度和长度。

新冠病毒虽然非常小（一百纳米），但与这虚无的量子力学缆绳比，还是像巨无霸。因为虚无缆绳是抛不远的，只能在病毒和细胞距离非常近（0.1 纳米）的时候才能产生。因此这过程首先是病毒在随意运动时接近细胞，这时病毒的“冠”上的刺突蛋白上的几个位点会与细胞表面的一种叫 ACE2 的蛋白分子上相应的几个位点同时产生一组的 4-5 条虚无的缆绳。只有 4-5 条缆绳同时产生，才有足够的力量把病毒拉住一会。如果几个位点不是完全匹配，同时只能产生一两条缆绳，则力量太小，缆绳会马上断，病毒就跑开，就不会感染了（图 2）。

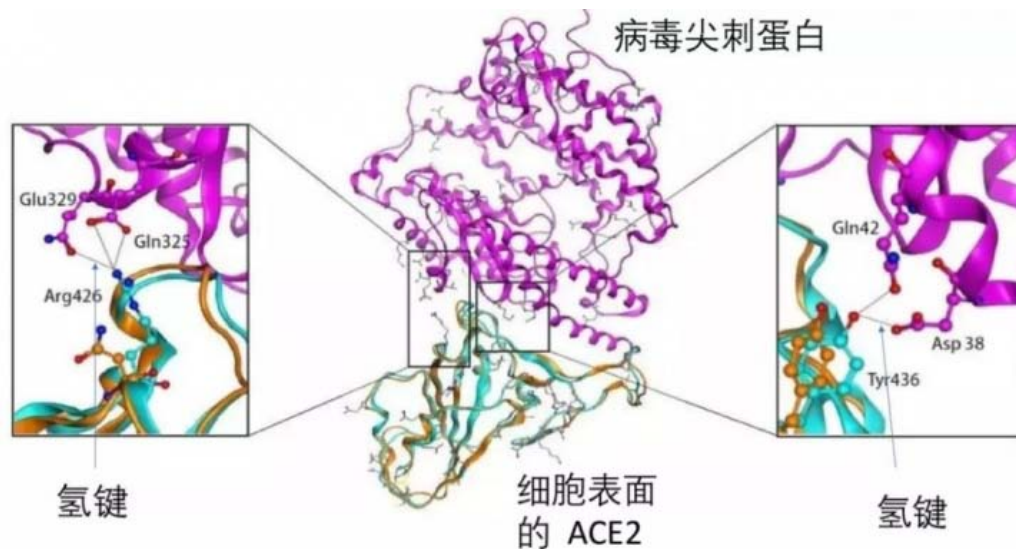


图 2 病毒与细胞之间的虚电缆绳—氢键。图中上面粉红色的一团带子是刺突蛋白的 S1 部分，下面的黄绿色的是细胞表面 ACE2 蛋白，可见两个蛋白之间需要有几个位点紧密配合，才能一次形成 4-5 根氢键，有足够的力量把病毒沾上。之后更多的刺突蛋白和 ACE2 结合，才能把病毒颗粒稳定在细胞表面，为膜融合做准备。

因此 刺突蛋白的一区（S1）和 ACE2 之间必须存在几个互相配合，距离合适的位点，才能形成停靠。早期的时候病毒和 ACE2 之间的配合是靠计算机模型（图 2）来推测的，当时觉得新冠肺炎病毒的 S1 蛋白突变了，位点不那么合适，会少一两根虚电缆绳，力量就弱，因此新冠病毒比萨斯病毒感染能力弱。最近得克萨斯州大学的一个小组用冷冻电镜看了真实的病毒，发现其 S1 与 ACE2 的结合可能强得多，这就与临床认为新冠的传染性远强于萨斯的说法印证。

因为病毒的刺突和细胞上蛋白产生虚电缆绳的位点必须严密匹配，就决定了病毒能够感染什么细胞。比如另一种冠状病毒 HCoV-229E，产生虚电缆绳的配对蛋白是 APN。APN 只存在于上呼吸道黏膜细胞里，这样，病毒虽然感染性很强，人传人很厉害，但只会让我们咳嗽流鼻涕而不会引起致命肺炎。因为下呼吸道和肺黏膜细胞表面上 APN 蛋白很少，病毒靠不上。

### 沾上-拉紧-融入

病毒靠着几根虚电缆绳拉住还远不足以钻进细胞。沾上之后还需要拉紧，融入等几个过程。一个刺突蛋白拉住细胞就方便了其他的刺突，它们会一拥而上，产生很多虚电缆绳，这样就拉紧，跑也跑不掉了。

可是拉紧了还不等于病毒就能钻进细胞，因为细胞有一层细胞膜，像抵御外侮的长城那样保护这细胞。而冠状病毒表面也有层膜，也是病毒的万里长城。两层膜必须合起来变成一个城墙，然后在内部开个口子，才能让病毒的指令部分钻进细胞。这一过程需要细胞膜上的另一个蛋白分子——“跨膜蛋白酶丝-2”（术语叫TMPRSS2）。这个酶把病毒的刺突蛋白的S2区切断，产生一种叫“融合肽”的长链，一端在病毒膜里，另一端插进细胞膜，就引导两层膜融在一起，病毒就能攻进细胞了。

综上所述，病毒冠上刺突蛋白的S1区负责拉紧，S2区负责融入。拉紧和融入都需要被侵害细胞上特定的蛋白分子参与，而参与的方式都是蛋白质和蛋白质之间的虚无缆绳——氢键。

### 开发特效药

我们平民百姓，为啥要知道那么多技术上的细节？

因为这些多年研究积累的知识细节不但对新冠肺炎病毒适用，对其他病毒也适用。不但对了解疾病有用，也对开发特效药有用。比如我们知道了病毒刺突蛋白和ACE2的结合位点，就可以设计小分子化合物来竞争结合位置，这样就可以减少感染其他细胞的机会，疾病的烈性程度就大大下降了。

另外，那个刺突蛋白露在病毒外面，给免疫系统提供了无数可以进攻的弱点。这些弱点实际上就是能与抗体蛋白分子形成几条虚无缆绳的位点。这样就可以让抗体分子缠住病毒，降低病程发展的烈度，从而挽救生命。目前所谓利用痊愈者血浆的疗法就是沿着这个思路，因为痊愈者的血浆里存在缠住病毒的抗体。

而坊间热传的甘草酸呢？自然也是靠与ACE2之间形成多根虚无缆绳，从而阻止病毒的停靠。当然甘草酸与ACE2之间结合只是初步的计算机模拟研究，真正临床效果还需要大量医学实践。

几十年来的科学研究，了解到病毒感染、复制的很多过程，这些科学知识让人们能在很短的时间内迅速了解一个突发的烈性传染病，并产生对策。所以，抗击新冠肺炎不但要感谢那些第一线上舍命相搏的医护人员，也要感谢无数在实验室里辛苦打拼，头渐秃镜片厚的博士生。

### 病毒多变的基础

我们知道新冠病毒是多变的。现代人类最难缠的疾病大多是多变的，比如流感，艾滋，埃博拉，萨斯和新冠。多变造成个人免疫系统疲于奔命，也造成社会应对的疲于奔命。那么这些病毒为什么多变呢？

病毒进入细胞的有效战斗部是一段指令，携带在一段 RNA 上。RNA 与细胞内的遗传物质 DNA 一样，是像一串珠子样的大分子，人的基因有大约 3 万亿颗珠子，而冠状病毒的 RNA 虽然只 3 万个，但携带了复制病毒的所有信息。珠子一共只有四种，四种珠子像四个字母，RNA 上的记作 A, U, C, G。在珠串上，A, U, C, G 的排列组合就产生了遗传的词汇，再由多个词汇构成遗传指令。珠子的学名叫“碱基”，是由碳、氢、氧、氮几种原子构成的分子团。每个分子团里面各个原子的电子云根据量子力学规则结成一体，形成立体的形状，有两个或三个位点能产生虚无缆绳。

读取遗传信息必须靠这些虚无缆绳，而且是同时产生的多条虚无缆绳。否则两个分子不能靠在一起。由于多条缆绳的位置和数量要精确匹配，每个碱基只能和另一个特定的碱基产生几条虚拟缆绳并互相拉紧。这个过程叫“碱基配对”。具体来说，碱基 A 可以产生两个虚无缆绳，U 也是两个，因此正好能和 A 配对，G 和 C 都能产生三条虚拟缆绳，也是正好互相匹配（图 3）。

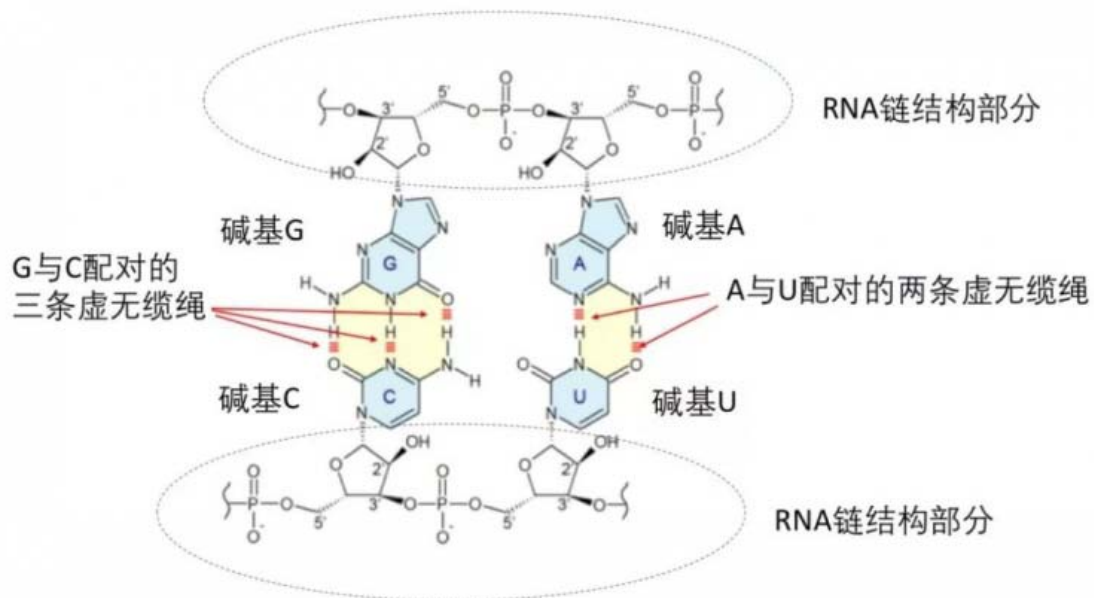
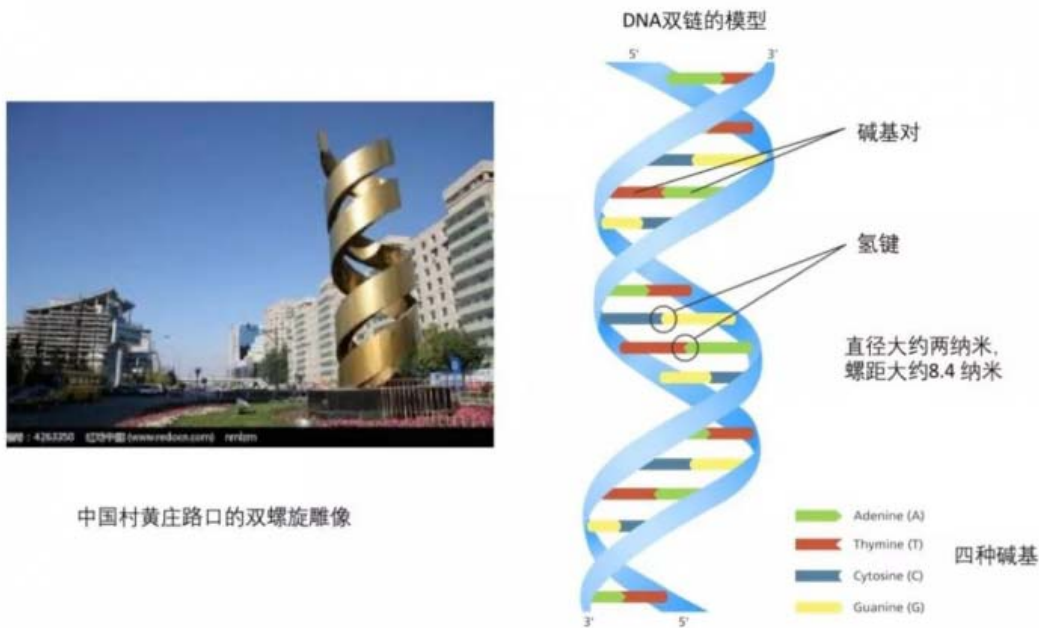


图 3 碱基配对，G 与 C 之间靠三条氢键拉紧，A 与 U 之间靠两条氢键拉紧。碱基外边是 RNA 链的结构部分，靠这个结构链决定碱基间的排序。

这样，AGCUAGCUU 这样一串珠子就必须和 UCGAUCGAA 这样一段配合，否则就不完美。碱基完美配就使两串珠子完美结合，就是我们口头常说的遗传基因“双螺旋”，每串珠子就是螺旋里的一条（图 4）。



中国村黄庄路口的双螺旋雕像

图 4 中关村 80 年代初的双螺旋雕塑和 DNA 双螺旋模型

两条珠子的完美结合就提供了生物传宗接代所需要的完美复制。生物的一生只是历史的一瞬，如果每次复制不是完美无错的，那么一个物种生存几百代就变成另一个物种了。因此在所有的细胞里，靠 DNA 的双螺旋来实现遗传复制的可靠性。在 DNA 双链上只要出现一处不完美，配对错误的地方，就会有酶分子上门来修理。这样只有双链的两边都错了才能发生突变。DNA 复制错误的几率大概是每亿次复制错一次（ $10^{-8}$ ），而冠状病毒的复制错误率为每千次-万次错一次。凡是关键的地方错了，这批病毒就报废了，反之如果错误导致免疫系统被蒙骗，或感染力更强了，则导致新的一场烈性传染病流行。

### 烈性传染病与第二宿主

善变和没有复制纠错机制的病毒有好多种，除了随机复制错误（学名叫“点突变”），还会有几种病毒同时存在时候造成的部件互换，就是病毒甲的半串 RNA 珠子掉下来，接到病毒乙的链子上去了。这种过程叫“重组”也能产生更牛 B 的病毒。比如本来感染上呼吸到的普通感冒冠状病毒拥有了萨斯的刺突蛋白，就从非致命的上呼吸道感染变成致命的下呼吸道感染（肺炎）。

无论是点突变还是重组，病毒发展成烈性传染病这一过程必须要有实际战场，就是人群或第二宿主。我们知道在蝙蝠里有大批各种各样的病毒同时存在。它们之中的有的可以发展成非常烈性的人类传染病，但是在蝙蝠里，它们只是千万种奇葩病毒的一种，没有机会让它们展示灾害，只能自生自灭，维持一个小的种群。而如果这些病毒感染了与人接近的动物（第二宿主），那能够更强地在动物里感染的病毒就获得了极大的优势，大量繁殖，变成大的种群。这样就极大增加了感染人类的几率。如果这个大病毒种群对第二宿主动物不致死而对人致死，就很有可

能从接触动物的人开始，引起人类的烈性疾病。因此，防止烈性传染病的关键措施是保持人和动物之间的有效隔离，不吃野生动物从我做起。

声明：文章内容转载自网络，版权归原作者所有，如有侵权请告知