

DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20207745

· 综述 ·

SARS-CoV、MERS-CoV、SARS-CoV-2 的基因结构特点与致病机制

赵澄¹, 卢芳国²

(湖南中医药大学 1. 中西医结合学院; 2. 医学院, 湖南 长沙 410208)

[摘要] 高致病性冠状病毒具有高发病率、高病死率以及全球大流行等特点, 严重威胁人类健康, 给社会经济带来巨大挑战。目前关于高致病性冠状病毒的致病机制, 主要从直接细胞病变效应和间接免疫病理损伤两方面进行讨论, 但具体作用基因的研究尚需进一步深入。本文从高致病性冠状病毒的基因结构特点与致病机制的相关性进行综述, 为预防和治疗高致病性冠状病毒感染提供参考。

[关键词] 高致病性冠状病毒; 基因结构; 致病机制; SARS-COV、MERS-COV、SARS-COV-2

[中图分类号] R373

Gene structure characteristics and pathogenic mechanism of SARS-CoV, MERS-CoV and SARS-CoV-2

ZHAO Cheng¹, LU Fang-guo² (1. School of the Integrated Traditional Chinese and Western Medicine; 2. Medical School, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China)

[Abstract] Highly pathogenic coronavirus(HPC) is characterized by high incidence, high mortality and global pandemic, it seriously threatens human health and poses great challenge to social economy. At present, the pathogenic mechanism of HPC is mainly discussed from two aspects: the direct cytopathic effect and indirect immunopathological damage, but the study of specific acting genes still needs further in-depth research. In this paper, the relationship between gene structure characteristics and pathogenic mechanism of HPC is reviewed, so as to provide reference for the prevention and treatment of HPC infection.

[Key words] highly pathogenic coronavirus; gene structure; pathogenic mechanism; SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2

冠状病毒最先于 1937 年从鸡身上分离出来, 1965 年从普通感冒患者鼻洗液中分离出, 并相继从人胚肾细胞和人胚气管中分离。1975 年由国际病毒命名委员会正式命名为冠状病毒科^[1]。根据血清学特性及基因序列的差异, 分为 α 、 β 、 γ 、 δ 四属, 其中 α 、 β 两属仅感染哺乳动物, 另外两属表现为禽类易感。冠状病毒在人类和动物群体中广泛分布, 可引起呼吸道、肠道、肝脏和神经系统疾病。普通型冠状病毒感染常呈现流涕、不适等感冒症状, 症状轻微,

具有自限性^[2]。而高致病性冠状病毒侵袭人体, 则表现为严重呼吸道症状, 全身多器官受累甚至死亡。近年高致病冠状病毒多次肆虐全球, 其中, 包括 2002 年冬至 2003 年春流行的严重急性呼吸综合征冠状病毒(severe acute respirator syndrome coronavirus, SARS-CoV)、2012 年流行的中东呼吸综合征冠状病毒(Middle East respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV)以及 2019 年冬至今流行的严重急性呼吸系统综合征冠状病毒 2(SARS-

[收稿日期] 2020-07-06

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(82074250、81774126); 湖南省自然科学基金项目(2020JJ4063); 湖南省研究生创新课题(CX2018B481); 湖南中医药大学中西医结合一流学科开放基金(2018ZXYJH20); 湖南省高校科技创新团队《感染性疾病中医药防治研究》资助项目(NO:15); 湖南中医药大学一流学科《基础医学》资助项目(NO:01)

[作者简介] 赵澄(1995-), 女(汉族), 湖南省湘潭市人, 硕士研究生, 主要从事感染性疾病中医药防治研究。

[通信作者] 卢芳国 E-mail: lufanguo0731@163.com

CoV-2)^[3-4]。目前,对于高致病性冠状病毒,尚无特效药治疗,疫苗也还处于研发阶段。据此,本文从病毒基因结构的特点出发,探析高致病性冠状病毒的致病机制,为高致病性冠状病毒感染的预防和治疗提供参考。

1 冠状病毒基因结构的一般特点

冠状病毒是已知基因组最大的单股正链 RNA 病毒,基因组长约 27~32 kb,由 6~11 个开放阅读框(open reading frame, ORF)组成^[5],编码非结构蛋白(nsp)、结构蛋白以及特异性辅助蛋白。其中,基因组 5'端的三分之二序列属于 ORF1,编码两个大的多聚蛋白 pp1a 和 pp1ab,由病毒 nsp3 编码的木瓜蛋白酶结构域和 nsp5 的 3C 样蛋白酶分别识别切割 nsp1-4 和 nsp4-16 区域位点,形成 16 个非结构蛋白 nsp,负责病毒的转录和复制^[6]。基因组 3'端的三分之一序列编码四种主要结构蛋白及辅助蛋白,按 S(刺突蛋白)-E(包膜蛋白)-M(膜蛋白)-N(核衣壳蛋白)-3'端的顺序排列,辅助蛋白基因散布其间,共同介导入侵宿主细胞、参与病毒生命全周期以及致病过程^[7]。

大基因结构的特性在适应和修饰基因方面赋予冠状病毒较大的可塑性^[8],因而冠状病毒基因的重组率高,易出现变异和进化。目前,已发现七种可以感染人类的冠状病毒,其中 SARS-CoV、MERS-CoV 和 SARS-CoV-2 为高致病性冠状病毒,皆为 β 属冠状病毒^[3]。研究者通过对病毒全基因组核苷酸序列的分析,发现这三种高致病性冠状病毒基因序列相似,其中 SARS-CoV-2 与 SARS-CoV、MERS-CoV 基因组序列同源性分别为 79% 和 50%^[9],序列差异主要在编码 pp1a 和 S 蛋白的基因上^[10]。追溯高致病性冠状病毒的来源,研究者通过对 SARS-CoV-2 与 Bat-CoV RaTG13 的基因序列进行比对,发现两者相似度达 96%^[11],而 SARS-CoV 与蝙蝠冠状病毒同源性有 87%~92%^[12],说明体内携带多种病毒的蝙蝠可能是高致病性冠状病毒的天然宿主,是研究和防控的重点^[13]。

2 SARS-CoV 基因结构特点及致病机制

SARS-CoV 基因组长约 29.7 kb,含有 14 个 ORF,5'端和 3'端有长约 265 bp 和 342 bp 的非翻译区,从 5'端到 3'端依次有 ORF1a-ORF1b-ORF2-

ORF4-ORF5-ORF9a 编码两个多蛋白和 S、E、M、N 四个结构蛋白。另外还有八个特有基因(ORF3a、ORF3b、ORF6、ORF7a、ORF7b、ORF8a、ORF8b 和 ORF9b)排列于 ORF2 和 ORF9a 之间,编码辅助蛋白^[14]。这些基因编码的蛋白在 SARS-CoV 的致病过程中发挥重要作用。病毒增殖是其致病的基础,病毒增殖过程包括:吸附、穿入、脱壳、生物合成、组装和释放。病毒对宿主细胞的吸附是病毒增殖的第一环节。ORF2 编码的 S 蛋白中 S1 亚基受体结合域(RBD)通过与宿主细胞的血管紧张素转换酶 2(ACE2)受体结合,介导吸附;S2 亚基随之发生构象改变,介导病毒包膜与宿主包膜融合,从而使病毒穿入宿主细胞中。ORF1a 和 ORF1b 编码的非结构蛋白,组装成复制酶-转录酶复合物以及其他病毒复制所需酶类,负责病毒的转录和复制。ORF4、ORF5、ORF9a 编码的 E、M、N 三个结构蛋白则参与 SARS-CoV 增殖过程的装配和释放。另外,ORF3a 和 ORF7a 编码的 3a 和 7a 蛋白与 S、M 蛋白相互作用,参与病毒的吸附、装配和释放^[15]。

ACE2 是 SARS-CoV 与宿主细胞结合的主要受体之一^[16],由于其广泛表达于肺泡上皮细胞、气管、支气管、支气管浆液腺、肺泡单核细胞、巨噬细胞以及肾、心、大脑等组织中^[17-18],因此,SARS 患者常表现为多组织多器官损伤。临床尸检报告发现,SARS 患者除有弥漫性肺泡损伤、水肿、透明膜形成、组织纤维化及巨噬细胞、淋巴细胞浸润等肺部特征表现外,有三分之一以上的病例伴有急性肾小管损伤、心肌纤维水肿、脾萎缩以及淋巴细胞减少,少数病例还出现神经元水肿变性、腹泻等消化道症状^[19-22]。

SARS-CoV 的致病机制还与过度的免疫应答触发免疫病理损伤有关,其中包括单核细胞、巨噬细胞和中性粒细胞浸润增加,促炎细胞因子和趋化因子失调等^[23-24]。特有基因编码的辅助蛋白在此过程发挥关键作用。其中 3a 和 7a 蛋白不仅能够激活 NF- κ B 和 JNK 通路,上调促炎因子和趋化因子的表达,从而诱导免疫炎症反应的发生;还具有诱导宿主细胞凋亡、使细胞周期停滞等作用^[15, 25]。3b 和 6 蛋白有干扰素拮抗的作用,可通过不同机制抑制干扰素活性,对抗机体的抗病毒作用^[26]。有学者对 14 例临床确诊 SARS 患者的细胞因子进行分析,发现患者早期血清中 γ -干扰素诱导型蛋白 10(IP-10)、白介素-2(IL-2)和 IL-6 的水平显著升高,同时发现干扰素 γ (IFN- γ)诱导的 IL-8 和 IL-10 水平

升高^[27],在其他重症患者中,也发现 IL-6 水平比轻症患者高^[28],因此,说明辅助蛋白诱导的干扰素过度表达,可能是 SARS-CoV 感染患者后期出现免疫病理损伤的重要原因^[29]。

3 MERS-CoV 基因结构特点及致病机制

MERS-CoV 基因组全长约 30 kb,由 10 个 ORF 组成。具有冠状病毒的一般特性,即 5' 端为 ORF1a 和 ORF1b 两个大的开放阅读框,编码 16 个非结构蛋白(nsp);3' 端的 ORF2、6、7、8 编码 S、E、M、N 四个典型的结构蛋白。其特有的基因为 ORF3, ORF4a, ORF4b 和 ORF5^[30]。与 SARS-CoV 相似,MERS-CoV 致病的第一环节由 ORF2 编码的 S 蛋白介导。不同的是,S1 亚基需要双肽酶 4(DPP4, 又称 CD26)作为其宿主细胞受体实现吸附^[31],才能触发 S2 亚基的构象变化达到入侵目的。值得注意的是,ORF6、7、8 编码的结构蛋白(E、M、N)、ORF1a、1b 编码的非结构蛋白(nsp1、nsp4、nsp6、nsp8、nsp12、nsp13、nsp16)以及 ORF3、4a 辅助蛋白(3、4a)广泛参与病毒增殖过程中的生物合成、组装和释放^[32]。

DPP4 是一种多功能的细胞表面蛋白,广泛表达于肾、小肠、肝、前列腺的上皮细胞和活化的白细胞上,在呼吸道中,主要表达在肺泡上皮细胞,而在鼻腔和支气管则无表达^[33]。这一分布特性在感染模型中得到充分体现。MERS-CoV 动物感染模型中肺部有中性粒细胞和巨噬细胞浸润,同时伴有肺泡水肿^[32]。而肾由于 DPP4 受体的高表达,MERS-CoV 感染通过直接损伤或缺氧损伤引起肾功能障碍^[34]。Assiri 等^[35]通过对 47 例临床确诊 MERS 患者进行观察,发现所有患者胸部 X 片出现异常,98% 的患者出现发热症状,超过 70% 的患者出现咳嗽、呼吸急促等肺炎表现,20% 左右的患者出现腹痛、腹泻、呕吐等胃肠道表现。另外,重症 MERS 患者 92% 具有休克、急性肾损伤及血小板减少等肺外表现^[36]。可见,MERS-CoV 感染患者的临床表现与病毒增殖过程中第一阶段(吸附)所需要的辅助蛋白(DPP4)的分布关系密切。另外,DPP4 作为 T 细胞活化和 T 细胞免疫应答共刺激信号的关键因子,其大量表达也与 MERS-CoV 的致病密切相关^[32]。

宿主免疫功能失调是 MERS-CoV 的另一致病机制。一方面,MERS-CoV 通过感染人类巨噬细胞和树突状细胞,帮助病毒直接破坏宿主免疫系统,诱

导细胞因子和趋化因子失调,引起宿主 IFN- γ 、IP-10、IL-8、IL-12、CCL-2、CCL-3、CCL-5、MHC-II 类(HLA-DR)和共刺激分子 CD86 表达升高,这些细胞因子的促炎和过度免疫作用,可引起宿主严重炎症和组织损伤^[37-38]。另一方面,其基因编码的辅助蛋白通过干扰宿主的免疫应答而实现其致病作用。如辅助蛋白 4a、4b、5 以及结构蛋白 M 是有效的干扰素(IFN)拮抗剂,抑制 IFN 的产生和其应答元件的信号传导,从而逃避宿主的抗病毒作用^[39];4b 和 5 蛋白还可以干扰 NF- κ B 介导的先天免疫反应,影响宿主炎症因子的表达,减轻对病毒的损伤^[40];蛋白激酶 R(PKR)介导的应激反应也是重要的先天免疫反应之一,4a 蛋白阻止了 dsRNA 介导的 PKR 激活,从而拯救了翻译抑制并防止了应激颗粒的形成,确保病毒转录和复制^[41]。

4 SARS-CoV-2 基因结构特点及致病机制

SARS-CoV-2(NC_045512.2)基因组长约 29.9 kb,具有编码 12 种蛋白的 11 个 ORFs,与 SARS-CoV 和 MERS-CoV 类似的是 SARS-CoV-2 具有典型的 5' 端和 3' 端基因结构,编码非结构蛋白和结构蛋白,同时 3' 端还有编码六个辅助蛋白(3a、6、7a、7b、8 和 10)的特有基因。与 SARS-CoV 相比,SARS-CoV-2 的 ORF1ab 中 7 个保守复制酶结构域的氨基酸序列具有 94.4% 的同一性,但是其总氨基酸序列存在 380 个替换,其中 nsp3 和 nsp2 中分别有 102 和 61 个氨基酸替换,S 蛋白存在 27 个氨基酸替换,与之同源性约为 75%^[3,42],这些差异是否会影响 SARS-CoV-2 的宿主倾向和传播特性尚需进一步研究。

SARS-CoV-2 与 SARS-CoV 具有相同的吸附、穿入机制,即通过 ORF2 编码的 S 蛋白与宿主细胞 ACE2 受体结合,并与宿主蛋白酶主要是跨膜丝氨酸蛋白酶 2(TMPS2)协同作用,促进病毒穿入宿主细胞^[43]。与 SARS-CoV 和 MERS-CoV 类似的是,SARS-CoV-2 基因编码的蛋白广泛参与病毒增殖及致病过程。ORF1a 和 ORF1ab 编码的非结构蛋白 nsp7 和 nsp8 形成异二聚体刺激 nsp12(RNA 依赖性 RNA 聚合酶)的合成,促进病毒增殖;nsp10、nsp13、nsp14、nsp16 共同参与 5' 端甲基化帽形成,保证 mRNA 的输出,保护病毒免受宿主先天免疫反应;nsp8、nsp13 和 ORF5 编码的 M 蛋白促进病毒感染期间高尔基体重构;nsp2、nsp6、nsp7、

nsp10 以及 ORF4 编码的 E 蛋白和 ORF3a 编码的 3a 蛋白修饰内膜区室促进病毒复制^[44-46]; nsp3 则是病毒释放所必须的蛋白。

SARS-CoV-2 的致病机制与 S 蛋白及其受体 ACE2 紧密联系。在病毒吸附、穿入环节, 与 SARS-CoV 相比, SARS-CoV-2 能力更强, 这是因为其 S 蛋白受体结合结构域氨基酸序列发生突变, 产生的 Q493 和 P499 氨基酸残基与 ACE2 受体结合更稳定^[47-48]。另外, 由于 ACE2 受体在肺部高水平表达, 当 SARS-CoV-2 入侵宿主与其结合后, 会下调 ACE2 水平而不影响 ACE, 造成肺内 ACE2 和 ACE 失衡^[49], 血管紧张素 II 水平升高, 过度激活肺部血管紧张素 1 型受体(angiotensin type 1 receptor, AT1R), 导致肺部毛细血管通透性增加^[50], 引发肺水肿, 进一步损害肺功能, 继而可导致急性呼吸窘迫综合征(ARDS)。研究发现, ACE2 表达水平在人群中男性高于女性, 老年男性患者更容易出现合并症^[51]。因此, ACE2 受体作为 SARS-CoV-2 致病的重要一环, 是疫苗开发的可考虑途径。

“细胞因子风暴”所引发的免疫病理损伤是 SARS-CoV-2 致病机制的重要环节。研究者经过冷冻电镜观察, SARS-CoV-2 的 ORF2 编码的 S 蛋白三聚体结构相对紧凑, 通过多糖屏蔽表位, 帮助病毒实现免疫逃避^[47]。SARS-CoV-2 虽然可抑制 IFN-I 等干扰素的表达, 但是 IL-6、IL-8、CCL-2 等炎症因子和趋化因子不受影响的升高, 吸引更多的白细胞聚集, 加速“细胞因子风暴”的发生^[52]。其具体作用基因尚不明确, 需进一步研究。相关临床报道也证实了“细胞因子风暴”的作用, 研究者对首批 41 例确诊新型冠状病毒肺炎(COVID-19)疾病住院患者血清炎症因子进行检测, 发现重症监护病房(ICU)的重症患者有更高水平的 GCSF、IP10、MCP1、MIP1A 和 TNF α , 说明“细胞因子风暴”可能是 SARS-CoV-2 感染患者由轻症向危重症转化及危重患者死亡的重要原因^[53]。另外, 有学者对 463 例 COVID-19 患者进行调查, 发现重症患者的总淋巴细胞、CD3⁺、CD4⁺ 和 CD8⁺ T 淋巴细胞数量减少, 说明 SARS-CoV-2 可对淋巴细胞施加重击, 导致致命性肺炎^[54]。这些致病机制与病毒基因所编码蛋白特性有关。

5 总结与展望

三种高致病性冠状病毒的基因结构和致病机制

有相似之处, 除了编码相似的结构蛋白和非结构蛋白外, 还分别编码特有的辅助蛋白, 共同在侵袭宿主的过程中发挥重要作用。一方面, 介导病毒入侵宿主细胞, 并迅速组装、释放病毒颗粒, 直接损伤宿主细胞; 另一方面, 介导宿主的免疫应答, 攻击宿主免疫细胞, 干扰先天免疫应答, 实现免疫逃逸, 同时, 病毒蛋白还可通过上调宿主炎症因子和趋化因子的表达水平造成组织免疫病理损伤。因此, 关于高致病性冠状病毒感染的防治, 可以针对起相关作用的病毒基因及其编码的蛋白开发相应药物, 如: S 蛋白受体拮抗剂、nsp3 靶向抑制剂、特异性辅助蛋白抑制剂等, 通过抑制病毒的增殖, 减轻对宿主免疫应答的影响而达到防治目的。另外, 除了病毒的攻击外, 宿主的免疫应答在高致病性冠状病毒疾病的发展过程中也扮演着重要的角色, 在此类感染性疾病中, 老年人和有慢性基础疾病者病死率高, 因此, 尽早进行免疫治疗, 也是应关注重点之一。

[参考文献]

- [1] 闻玉梅. 现代医学微生物学[M]. 上海: 上海医科大学出版社, 1999: 1059-1067.
- [2] Hu Q, Lu R, Peng K, et al. Prevalence and genetic diversity analysis of human coronavirus OC43 among adult patients with acute respiratory infections in Beijing, 2012[J]. PLoS One, 2014, 9(7): e100781.
- [3] Wu F, Zhao S, Yu B, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China[J]. Nature, 2020, 579(7798): 265-269.
- [4] Walls AC, Tortorici MA, Bosch BJ, et al. Cryo-electron microscopy structure of a coronavirus spike glycoprotein trimer[J]. Nature, 2016, 531(7592): 114-117.
- [5] Song Z, Xu Y, Bao L, et al. From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight[J]. Viruses, 2019, 11(1): 59.
- [6] 赵琪, 饶子和. 冠状病毒蛋白结构基因组研究进展[J]. 生物物理学报, 2010, 26(1): 14-25.
- [7] Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses[J]. Nat Rev Microbiol, 2019, 17(3): 181-192.
- [8] Woo PC, Huang Y, Lau SK, et al. Coronavirus genomics and bioinformatics analysis[J]. Viruses, 2010, 2(8): 1804-1820.
- [9] Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus; implications for virus origins and receptor binding[J]. Lancet, 2020, 395(10224): 565-574.
- [10] Xu X, Chen P, Wang J, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its

- spike protein for risk of human transmission[J]. *Sci China Life Sci*, 2020, 63(3): 457–460.
- [11] Paraskevis D, Kostaki EG, Magiorkinis G, et al. Full-genome evolutionary analysis of the novel corona virus (2019-nCoV) rejects the hypothesis of emergence as a result of a recent recombination event[J]. *Infect Genet Evol*, 2020, 79: 104212.
- [12] 任武泽. SARS 和 SARS 样冠状病毒遗传进化及其受体研究[D]. 武汉: 中国科学院武汉病毒研究所, 2007.
- [13] Li W, Shi Z, Yu M, et al. Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses[J]. *Science*, 2005, 310(5748): 676–679.
- [14] Tan YJ, Lim SG, Hong W. Characterization of viral proteins encoded by the SARS-coronavirus genome[J]. *Antiviral Res*, 2005, 65(2): 69–78.
- [15] Kanzawa N, Nishigaki K, Hayashi T, et al. Augmentation of chemokine production by severe acute respiratory syndrome coronavirus 3a/X1 and 7a/X4 proteins through NF-kappaB activation[J]. *FEBS Lett*, 2006, 580(30): 6807–6812.
- [16] Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury[J]. *Nat Med*, 2005, 11(8): 875–879.
- [17] Liu L, Wei Q, Alvarez X, et al. Epithelial cells lining salivary gland ducts are early target cells of severe acute respiratory syndrome coronavirus infection in the upper respiratory tracts of rhesus macaques[J]. *J Virol*, 2011, 85(8): 4025–4030.
- [18] Gu J, Korteweg C. Pathology and pathogenesis of severe acute respiratory syndrome[J]. *Am J Pathol*, 2007, 170(4): 1136–1147.
- [19] Tse GM, To KF, Chan PK, et al. Pulmonary pathological features in coronavirus associated severe acute respiratory syndrome (SARS)[J]. *J Clin Pathol*, 2004, 57(3): 260–265.
- [20] Ding Y, Wang H, Shen H, et al. The clinical pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a report from China[J]. *J Pathol*, 2003, 200(3): 282–289.
- [21] Chong PY, Chui P, Ling AE, et al. Analysis of deaths during the severe acute respiratory syndrome (SARS) epidemic in Singapore: challenges in determining a SARS diagnosis[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2004, 128(2): 195–204.
- [22] Cheung OY, Chan JW, Ng CK, et al. The spectrum of pathological changes in severe acute respiratory syndrome (SARS)[J]. *Histopathology*, 2004, 45(2): 119–124.
- [23] Kong SL, Chui P, Lim B, et al. Elucidating the molecular physiopathology of acute respiratory distress syndrome in severe acute respiratory syndrome patients[J]. *Virus Res*, 2009, 145(2): 260–269.
- [24] Nicholls JM, Poon LL, Lee KC, et al. Lung pathology of fatal severe acute respiratory syndrome[J]. *Lancet*, 2003, 361(9371): 1773–1778.
- [25] Narayanan K, Huang C, Makino S. SARS coronavirus accessory proteins[J]. *Virus Res*, 2008, 133(1): 113–121.
- [26] Kopecky-Bromberg SA, Martínez-Sobrido L, Frieman M, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus open reading frame (ORF) 3b, ORF 6, and nucleocapsid proteins function as interferon antagonists[J]. *J Virol*, 2007, 81(2): 548–557.
- [27] Chien JY, Hsueh PR, Cheng WC, et al. Temporal changes in cytokine/chemokine profiles and pulmonary involvement in severe acute respiratory syndrome[J]. *Respirology*, 2006, 11(6): 715–722.
- [28] Zhang Y, Li J, Zhan Y, et al. Analysis of serum cytokines in patients with severe acute respiratory syndrome[J]. *Infect Immun*, 2004, 72(8): 4410–4415.
- [29] Cameron MJ, Ran L, Xu L, et al. Interferon-mediated immunopathological events are associated with atypical innate and adaptive immune responses in patients with severe acute respiratory syndrome[J]. *J Virol*, 2007, 81(16): 8692–8706.
- [30] Chan JF, Lau SK, To KK, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2015, 28(2): 465–522.
- [31] Lu G, Hu Y, Wang Q, et al. Molecular basis of binding between novel human coronavirus MERS-CoV and its receptor CD26[J]. *Nature*, 2013, 500(7461): 227–231.
- [32] Chu H, Zhou J, Wong BH, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus efficiently infects human primary T lymphocytes and activates the extrinsic and intrinsic apoptosis pathways[J]. *J Infect Dis*, 2016, 213(6): 904–914.
- [33] Meyerholz DK, Lambert AM, Mccray PB Jr. Dipeptidyl peptidase 4 distribution in the human respiratory tract: implications for the Middle East respiratory syndrome[J]. *Am J Pathol*, 2016, 186(1): 78–86.
- [34] Lambeir AM, Durinx C, Scharpé S, et al. Dipeptidyl-peptidase IV from bench to bedside: an update on structural properties, functions, and clinical aspects of the enzyme DPP IV[J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2003, 40(3): 209–294.
- [35] Assiri A, Al-Tawfiq JA, Al-Rabeeh AA, et al. Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: a descriptive study[J]. *Lancet Infect Dis*, 2013, 13(9): 752–761.
- [36] Arabi YM, Arifi AA, Balkhy HH, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection[J]. *Ann Intern Med*, 2014, 160(6): 389–397.
- [37] Zhou J, Chu H, Li C, et al. Active replication of Middle East respiratory syndrome coronavirus and aberrant induction of inflammatory cytokines and chemokines in human macrophages: implications for pathogenesis[J]. *J Infect Dis*, 2014, 209(9): 1331–1342.
- [38] Chu H, Zhou J, Wong BH, et al. Productive replication of Middle East respiratory syndrome coronavirus in monocyte-derived dendritic cells modulates innate immune response[J]. *Virology*, 2014, 454–455: 197–205.
- [39] Yang Y, Zhang L, Geng H, et al. The structural and accesso-

- ry proteins M, ORF 4a, ORF 4b, and ORF 5 of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) are potent interferon antagonists[J]. *Protein Cell*, 2013, 4(12): 951 - 961.
- [40] Menachery VD, Mitchell HD, Cockrell AS, et al. MERS-CoV accessory ORFs play key role for infection and pathogenesis[J]. *mBio*, 2017, 8(4): e00665 - 17.
- [41] Rabouw HH, Langereis MA, Knaap RC, et al. Middle East respiratory coronavirus accessory protein 4a inhibits PKR-mediated antiviral stress responses[J]. *PLoS Pathog*, 2016, 12(10): e1005982.
- [42] Wu A, Peng Y, Huang B, et al. Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019-nCoV) originating in China[J]. *Cell Host Microbe*, 2020, 27(3): 325 - 328.
- [43] Lukassen S, Chua RL, Trefzer T, et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 are primarily expressed in bronchial transient secretory cells [J]. *EMBO J*, 2020, 39(10): e105114.
- [44] Yoshimoto FK. The proteins of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS CoV-2 or n-COV19), the cause of COVID-19[J]. *Protein J*, 2020, 39(3): 198 - 216.
- [45] Gordon DE, Jang GM, Bouhaddou M, et al. A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing [J]. *Nature*, 2020, 583(7816): 459 - 468.
- [46] Issa E, Merhi G, Panossian B, et al. SARS-CoV-2 and ORF3a: nonsynonymous mutations, functional domains, and viral pathogenesis[J]. *mSystems*, 2020, 5(3): e00266 - 20.
- [47] Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation[J]. *Science*, 2020, 367(6483): 1260 - 1263.
- [48] Othman H, Bouslama Z, Brandenburg JT, et al. Interaction of the spike protein RBD from SARS-CoV-2 with ACE2: Similarity with SARS-CoV, hot-spot analysis and effect of the receptor polymorphism [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 527(3): 702 - 708.
- [49] 王春晖, 李晓宇, 许青, 等. 新型冠状病毒肺炎与血管紧张素转化酶 2 的研究现状[J]. *中国医院药学杂志*, 2020, 40(7): 743 - 747, 769.
- [50] Liu L, Qiu HB, Yang Y, et al. Losartan, an antagonist of AT1 receptor for angiotensin II, attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in rat[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2009, 481(1): 131 - 136.
- [51] Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, et al. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the receptor of SARS-CoV-2[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 202(5): 756 - 759.
- [52] Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, et al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19[J]. *Cell*, 2020, 181(5): 1036 - 1045. e9.
- [53] Yao Z, Zheng Z, Wu K, et al. Immune environment modulation in pneumonia patients caused by coronavirus; SARS-CoV, MERS-CoV and SARS-CoV-2 [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(9): 7639 - 7651.
- [54] Cao M, Zhang D, Wang Y, et al. Clinical features of patients infected with the 2019 novel coronavirus (COVID-19) in Shanghai, China[J]. *medRxiv*, 2020, 2020.03.04.20030395. DOI: 10.1101/2020.03.04.20030395. Epub ahead of print.

(本文编辑:陈玉华)

本文引用格式: 赵澄, 卢芳国. SARS-CoV、MERS-CoV、SARS-CoV-2 的基因结构特点与致病机制[J]. *中国感染控制杂志*, 2020, 19(12): 1134 - 1139. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20207745.

Cite this article as: ZHAO Cheng, LU Fang-guo. Gene structure characteristics and pathogenic mechanism of SARS-CoV, MERS-CoV and SARS-CoV-2[J]. *Chin J Infect Control*, 2020, 19(12): 1134 - 1139. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20207745.