亮点

金属离子激活寨卡病毒 NS3 解旋酶的分子机制

项焰

Department of Microbiology, Immunology and Molecular Genetics, The University of Texas Health Science Center at San Antonio, San Antonio, TX 78229, USA

E-mail: xiangy@uthscsa.edu

收稿日期: 2016-11-05; 接受日期: 2016-11-15; 网络版发表日期: 2016-11-28

自 2015 年寨卡病毒在巴西大规模暴发以来, 寨卡病毒的传播呈现上升态势, 并不断向亚洲地区扩散, 各国科学家紧锣密鼓地展开了对寨卡病毒发病机制的研究. 目前, 人们已经成功解析出寨卡病毒颗粒以及数个病毒蛋白的三维结构, 并对其不同结构组分进行了深入的研究. 最新一项来自中国科学技术大学金腾川团队的研究, 在寨卡病毒 NS3 解旋酶结构和机理方面取得了重要突破, 相关结果在线发表于《核酸研究》(*Nucleic Acids Research*)^[1].

寨卡病毒是黄病毒科的一种虫媒病毒, 病毒基因组由单股正链 RNA 构成, 分别编码 3 个结构蛋白和 7 个非结构蛋白, 其中非结构蛋白 NS3 解旋酶是病毒复制过程所必需的, 操控着基因组 RNA 的解旋和易位过程. 近期, 天津大学杨海涛研究组报道了寨卡病毒 NS3 解旋酶及该酶与 RNA 复合物的晶体结构^[2,3]; 美国 Mount Sinai 医学院 Aggarwal 团队解析出了寨卡病毒 NS3 解旋酶 apo 的结构^[4]. 然而, NS3 解旋酶是如何被激活并发挥功能的机制并不清楚, 相信这一问题的解决, 不仅能为研制抗寨卡病毒的药物提供精确的靶点, 而且会从根源上阻止病毒的传播.

早在 2007 年, 美国科学家 Frick 等人^[5]在对丙型肝炎病毒的 NS3 解旋酶较系统的研究中发现, 自由状态的 ATP 与 NS3 解旋酶真正的燃料 MgATP²⁻能竞争性结合 NS3 解旋酶, 从而抑制了酶的活性. 他们

的工作提示, 自由状态的 NTP 和 MgNTP 能够结合在解旋酶的不同位点, 但是两者可能处于两种不同的结构构象, 最终导致酶活化的不同, 但到目前为止, 仍然一直缺乏精确且直接的原子分辨率下的结构证据.

中国科学技术大学金腾川团队对寨卡病毒 NS3 解旋酶的研究结果^[1]很好地解释了 Frick 等人在其他黄病毒研究中发现的奇特现象. 该项研究利用 X-射线晶体衍射技术, 解析了 5 个晶体结构, 包括 1.4 埃分辨率 apo 结构以及分别结合 GTP γ S, MgGTP γ S, MnATP²⁻和 MnADP⁻的复合物结构. 研究人员进一步分析这些结构, 不仅观察到了 NS3 解旋酶与 ATP-金属离子结合后的激活初始态(过渡态), 以及三磷酸核苷水解后的状态, 更重要的是, 他们清晰地捕捉到寨卡病毒解旋酶结合自由三磷酸核苷(NTP)的状态, 这是世界上首次直接观察到黄病毒解旋酶在没有金属离子参与的情况下, 结合三磷酸核苷的构象. 通过比较所解析的不同结构, 发现了二价金属依赖的构象变化, 表明了二价金属促进 NTP 结合解旋酶的变构调节作用. 该研究首次揭示了金属离子激活包括寨卡病毒在内的黄病毒 NS3 解旋酶的机制, 并证实了以往其他科学家的推测: 即使是在无二价金属参与的情况下, NTP 还是结合在相同的 Walker motif. 同时, 该研究首次为金属离子结合 NTP 后, 引起 NS3 解旋

引用格式: 项焰. 金属离子激活寨卡病毒 NS3 解旋酶的分子机制. 中国科学: 生命科学, 2016, 46: 1444–1445

Yan Xiang. Molecular mechanism of metal ion-induced activation of Zika virus NS3 helicase. *Sci Sin Vitae*, 2016, 46: 1444–1445, doi: 10.1360/N052016-00318

酶自身结构发生改变,从而激活其活性的过程提供了结构证据.该研究解析的晶体结构,是目前同类型 NS3 解旋酶中分辨率最高的,因此为治疗寨卡病毒感染的药物设计提供了精细的结构信息.此外,该项工作所揭示的机制,不只局限于寨卡病毒解旋

酶,还适用于来自其他黄病毒家族和其他胞内核酸解旋酶.

可以预见,对于寨卡病毒基础生物学的研究,将会大大丰富人类对这一突发重要病原微生物的认识,并促进特效疫苗和抗病毒药物的成功研发.

参考文献

- 1 Cao X, Li Y, Jin X, et al. Molecular mechanism of divalent-metal-induced activation of NS3 helicase and insights into Zika virus inhibitor design. *Nucleic Acids Research*, doi: 10.1093/nar/gkw941
- 2 Tian H, Ji X, Yang X, et al. Structural basis of Zika virus helicase in recognizing its substrates. *Protein Cell*, 2016, 7: 562–570
- 3 Tian H, Ji X, Yang X, et al. The crystal structure of Zika virus helicase: basis for antiviral drug design. *Protein Cell*, 2016, 7: 450–454
- 4 Jain R, Coloma J, Garcia-Sastre A, et al. Structure of the NS3 helicase from Zika virus. *Nat Struct Mol Biol*, 2016, 23: 752–754
- 5 Frick D N, Banik S, Rypma R S. Role of divalent metal cations in ATP hydrolysis catalyzed by the hepatitis C virus NS3 helicase: magnesium provides a bridge for ATP to fuel unwinding. *J Mol Biol*, 2007, 365: 1017–1032