

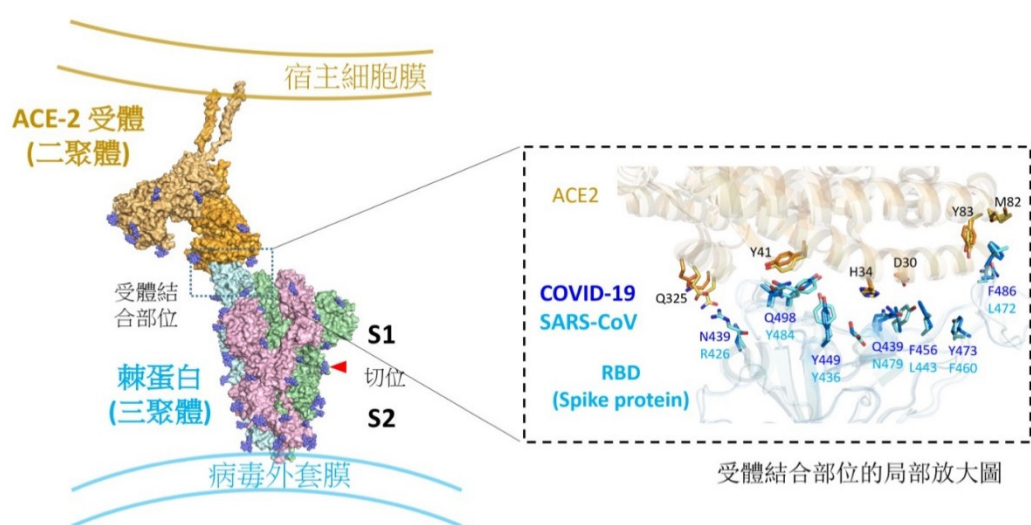
人類的新危機：新型冠狀病毒

新型病毒出現

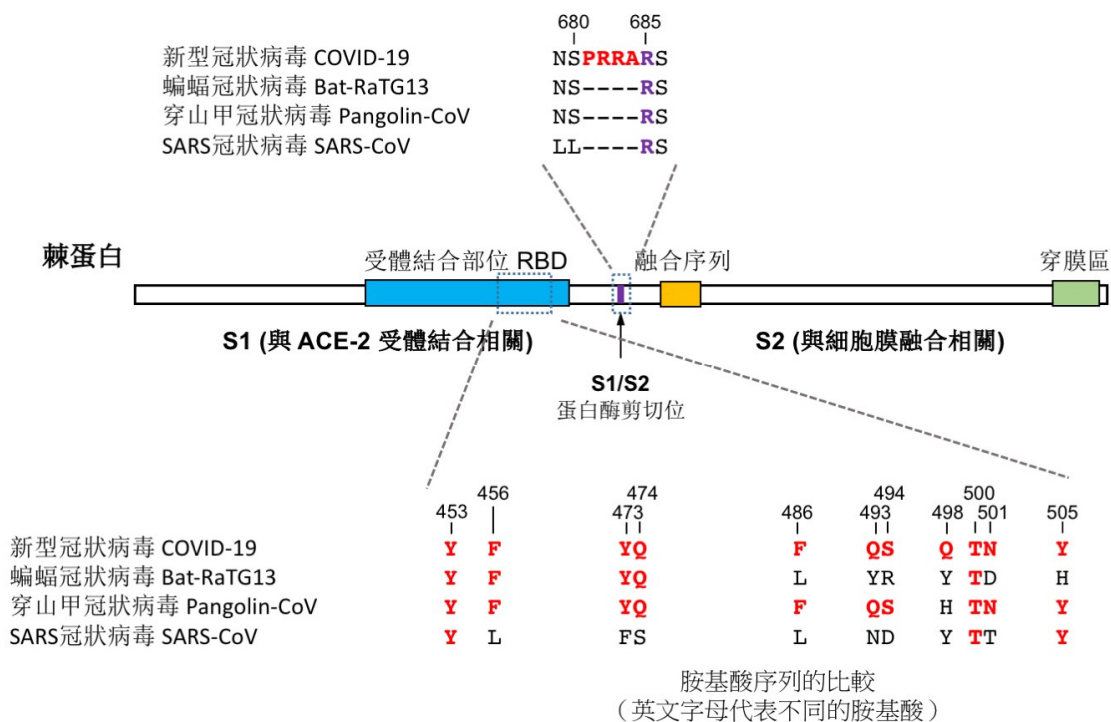
2019年11月，中國湖北省武漢市一張胸部電腦斷層掃描宣告出現新型肺炎案例，隨著人潮流動，逐漸發生了新型肺炎的人傳人感染，而且快速的蔓延到全球。科學界了解這是一種新型的RNA冠狀病毒（被稱為COVID-19，新型冠狀病毒），但人們低估了其影響力，疫情迅速從中國傳到歐洲地區、美洲地區，全世界的死亡和感染病例以指數型曲線與日俱增。第一個新型冠狀病毒基因體序列在2019年底解碼，各地也陸續完成各株病毒基因體序列，目前在超過2000多筆的基因體序列上發現證實這些病毒源自相同來源，但也持續變異。透過基因序列比較，COVID-19與2003年出現的嚴重急性呼吸症候群冠狀病毒SARS-CoV的基因相同度約有80%，但是與雲南採集到的一株菊頭蝠冠狀病毒RaTG13，整體基因相同度高達到96%。

冠狀病毒的棘蛋白

冠狀病毒表面的棘蛋白（Spike protein），在電子顯微鏡下看起來就像是皇冠周圍的凸起裝飾，而冠狀病毒染細胞的關鍵就是利用病毒表面的棘蛋白，透過與人體細胞膜上的ACE-2受體結合後進入細胞。棘蛋白是三聚體結構，而ACE-2受體位於細胞表面，為二聚體結構。棘蛋白包含S1及S2兩個結構區域（structural domain）：S1具有受體結合部位（receptor-binding domain, RBD），與ACE-2結合有關；S2具有融合肽序列，負責與細胞膜融合；S1及S2中間帶有一處可被細胞表面蛋白酶Furin剪切的序列，細胞中廣泛含有的Furin，切開S1與S2後，棘蛋白一分為二，其中融合序列暴露後，開啟融合細胞的步驟，進而感染細胞，而剪切的序列中必需包含帶正電的精胺酸（胺基酸代號為R），精胺酸的數目越高，會讓Furin剪切的效率變好。



當我們想了解新型冠狀病毒為何有如此強的感染力，就必須先分析棘蛋白及 ACE-2 受體的胺基酸序列。然而，單比較新型冠狀病毒與 SARS-CoV 的棘蛋白基因，約只有 75% 的相同度，仔細比較後，有二處值得注意的差異。第一個不同之處是在棘蛋白的受體結合部位（RBD）會與 ACE-2 形成緊密的複合體，結合介面的氨基酸種類扮演絕對的角色，但在結合位置的十一個關鍵氨基酸，COVID-19 及 SARS-CoV 兩株病毒差異達到了八個胺基酸，藉由氨基酸的不同，COVID-19 與 ACE-2 受體的結合常數，較 SARS-CoV 提高了 20 倍。另一個特別之處，是在 S1 及 S2 中間多了一小段四個氨基酸的蛋白質序列 PRRA，加上原本的胺基酸序列中的精胺酸（R），短短的五個胺基酸中就帶有三個精氨酸。



未定的演化過程

過去 SARS-CoV 被認為來自果子狸身上的一株病毒，所以果子狸被視為 SARS-CoV 的中間宿主。雖然整體上，COVID-19 基因體序列與 RaTG13 已經相當接近，單就棘蛋白基因部分也是極為相似，相同度有 93%。但在棘蛋白的受體結合部位的關鍵胺基酸，兩株病毒卻仍存在差異，所以，是否人跟蝙蝠中間是否還有其他中間宿主呢？目前有一些有趣的發現：科學家在廣東野生動物救護中心收集到的穿山甲樣品上找到一株冠狀病毒，但棘蛋白的受體結合部位（RBD）與新型冠狀病毒幾乎使用相同的氨基酸，相當獨特。此外，PRRA 序列成為尋找新型冠狀病毒演化足跡的重要片段，但目前所有已知的野生株冠狀病毒都沒有這段序列，宛如天外飛來一筆的加入新型冠狀病毒的棘蛋白基因中。最後，新型冠狀病毒的棘蛋白除了與人類 ACE-2 有高度專一的結合性，在實驗中，也可以感染帶有蝙蝠、果子狸、鳥類等不同生物 ACE-2 受體的細胞，而蝙蝠、果子狸、鳥類，甚至蛇都帶有與人類 ACE-2 相當類似 ACE-2 受體。

因為冠狀病毒是一種人與動物可能共通的病毒，野生動物及人類高密度聚集的交易場所（華南海鮮市場）是否有可能提供了大自然從沒預想過的場景，發生不可思議的跨物種交叉感染，成為基因重組、累積突變的溫床？當然，這樣的結果會不會也可能來自人類與不同野生動物交叉傳染後，基因不斷重組、累積突變成具有超強感染力的新型冠狀病毒，再次回到人類跟人類間的傳染，最後爆發出疫情。

單選題：

1：對新型冠狀病毒的以下描述，有哪些是正確的？

- (a) 棘蛋白及 ACE-2 受體都是病毒的膜蛋白。
- (b) 棘蛋白只要有 S2 結構區域時，就能感染細胞。
- (c) 棘蛋白及 ACE-2 結合力強弱取決於 S1 結構區域的受體結合部位（RBD）的胺基酸種類
- (d) 推測棘蛋白及 ACE-2 結合力，可能是 COVID-19 > SARS-CoV > RaTG13 > 穿山甲-CoV
- (e) 棘蛋白及 ACE-2 結合後，ACE-2 會被融入新型冠狀病毒外套膜中

2：對新型冠狀病毒的起源，以下描述哪一個符合現有的證據？

- (a) 根據棘蛋白受體結合部位的胺基酸變異，穿山甲可能是另一個中間宿主。
- (b) 目前所有已知的野生株冠狀病毒都沒有 PRRA 序列，證實新型冠狀病毒是人工製造。
- (c) 低等生物會將病毒傳播給高等生物，人類的新冠狀病毒是最進化的，不會再傳染給其他動物。
- (d) 即使基因序列並不是最相近，但因為臨床症狀相似，COVID-19 與 SARS-CoV 仍是同一株病毒。
- (e) 新型冠狀病毒的起源可能是在華南海鮮市場吃到不乾淨的蝙蝠或是穿山甲所造成。

3：與 SARS-CoV 相比，COVID-19 似乎對人類傳染力更加強大，以下哪些五個選項中，哪兩個可能是 COVID-19 有更強的傳染力的原因？

- (1) 因為蝙蝠跟果子狸相比，與人類的親緣關係更為接近。
- (2) 針對 S1 及 S2 間的 PRRA 序列，Furin 可能帶來更高效率的蛋白質剪切，可增加細胞膜融合效率。
- (3) COVID-19 是 SARS-CoV 演化後的病毒，長期與人類共存後，突變增強了傳染力。
- (4) COVID-19 的棘蛋白受體結合部位與 ACE-2 結合力更強，專注性更高。
- (5) 棘蛋白是 COVID-19 及 RaTG13 特有的蛋白質，SARS-CoV 並沒有棘蛋白。

- (a) 1, 2
- (b) 2, 3
- (c) 3, 4
- (d) 4, 5
- (e) 2, 4

4：人類新冠病毒可能一開始潛伏在中間宿主中，進而感染人類，所以推斷出新型冠狀病毒演化的真正來源，找到中間宿主帶有相同的冠狀病毒是相當重要的，以下五個描述，哪一個不該是冠狀病毒中間宿主的特性？

- (a) 中間宿主的數量要足夠，最好有群聚生活來交互傳染。
- (b) 病毒對中間宿主必須有極強的致病性，可以導致死亡，才有可能在感染人類後成為重大疾病。
- (c) 中間宿主必須與人類的的生活有交集的機會，才能感染人類。
- (d) 中間宿主需帶有 ACE-2 基因，才能在中間宿主及人類間交互感染。
- (e) 病毒從中間宿主傳染到人類後，還會有再突變的機會。

5：下述是我們想對新型冠狀病毒的棘蛋白發展出的臨床檢驗或是治療方法，以下哪一個方法是不可行的？

- (a) 利用反轉錄聚合酶連鎖反應（RT-PCR）來對檢體作多次反應，放大棘蛋白的 RNA 基因序列，驗證是否感染。
- (b) 生產針對棘蛋白的單株抗體，注射到體內，達到中和 COVID-19 病毒的效果
- (c) 針對裁切相關的人體蛋白酶 Furin 設計出抑制藥物來抑制棘蛋白裁切、減緩感染。
- (d) 由帶原 RaTG13 冠狀病毒的菊頭蝠血液中取得血清，用來中和 COVID-19 病毒，達到治癒的效果。
- (e) 利用將棘蛋白放置於快篩晶片的表面，偵測血液中是否有 COVID-19 抗體的存在，區分是否曾被新型冠狀病毒感染。