

## 饶子和团队等用冷冻电镜揭示疱疹病毒的组装机制

Rao Zihe team and others revealed the assembly mechanism of herpesvirus with cryo-electron microscopy



饶子和



王祥喜

【science 系列】2018年4月6日,《Science》杂志以研究长文(Research Article)的形式在线发表题为“Cryo-EM structure of a Herpesvirus capsid at 3.1 Å”的研究论文。揭示饶子和团队采用冷冻电镜技术,在原子层面上重构了一种结构和功能极其复杂的疱疹病毒核衣壳,为后续研究病毒核衣壳在神经细胞中的运输提供了“精细化”结构基础。

疱疹病毒是在世界范围内广泛传播的一大类病毒,包含病毒种类众多,能够感染人类在内的多种哺乳动物,感染人体后可引发口腔和生殖器疱疹、水痘、带状疱疹等多种疾病,甚至引起多种免疫系统疾病、脑炎以及癌症等发生。

世界卫生组织2017年1月数据显示,全球约有42亿50岁以下的人(约80%)感染单纯疱疹病毒(HSV-1和HSV-2)。疱疹病毒有着独特的潜伏-再活化机制,可关闭其大部分活动状态的基因,只在特定的潜伏阶段打开特定的少数基因,并在合适的条件下恢复活性,重新进入增殖过程。这种潜伏-再活化机制使由疱疹病毒感染产生的疾病难以完全治愈,患者通常将终生携带病毒。

疱疹病毒是在基因和结构上已知的最大最复杂的病毒之一。它有一个 $T = 16$ (三角数)的二十面体衣壳,直径约125nm,不仅在物理上保护病毒基因组不受破坏,而且在病毒基因组释放到宿主细胞的细胞核中起着重要作用。HSV衣壳组装需要将约4000个蛋白质亚基有序地打包到构成衣壳的六、五、三层中。先前的研究表明,衣壳上三链体的方向性和衣壳蛋白之间二硫键的形成有助于HSV衣壳的组装,但是在没有对HSV衣壳进行原子描述的情况下,驱动衣壳组装的分子基础仍然难以捉摸。

该研究以HSV-2衣壳颗粒为研究对象,利用最新开发的冷冻电镜单颗粒重构的计算方法“分区算法”和“欠焦值修正法”,解析了3.1Å的核衣壳B颗粒,并搭建了结构模型,详细分析了核衣壳中各结构蛋白的构象变化与蛋白之间的相互作用关系,阐释了病毒核衣壳早期组装的机制,为后续研究核衣壳在神经细胞的运输提供了扎实的结构基础。针对“大尺度颗粒”的重构方法的应用,使得冷冻电镜结构解析的应用范围进一步推广,巨型病毒颗粒或亚细胞系级的超大蛋白质复合物的单颗粒重构可以实现近原子分辨率,将进一步推动结构生物学的进步与发展。鉴于核衣壳结构在疱疹病毒中的重要性和保守性,针对疱疹病毒核衣壳结构的药物设计与分子筛选,该研究所解析的核衣壳结构能够为广谱性药物的研制提供结构基础。



**Cryo-EM structure of a herpesvirus capsid at 3.1 Å  
3.1℃疱疹病毒衣壳的冷冻电镜结构**

中国科学院 饶子和, 王祥喜  
湖南师范大学 刘红荣  
中科院生物物理研究所 章新政  
中国食品与药品检定研究院 王军志  
2018年4月6日

DOI: 10.1126/science.aao7283

Structurally and genetically, human herpesviruses are among the largest and most complex of viruses. Using cryo-electron microscopy (cryo-EM) with an optimized image reconstruction strategy, we report the herpes simplex virus type 2 (HSV-2) capsid structure at 3.1 angstroms, which is built up of about 3000 proteins organized into three types of hexons (central, peripentonal, and edge), pentons, and triplexes. Both hexons and pentons contain the major capsid protein, VP5; hexons also contain a small capsid protein, VP26; and triplexes comprise VP23 and VP19C. Acting as core organizers, VP5 proteins form extensive intermolecular networks, involving multiple disulfide bonds (about 1500 in total) and noncovalent interactions, with VP26 proteins and triplexes that underpin capsid stability and assembly. Conformational adaptations of these proteins induced by their microenvironments lead to 46 different conformers that assemble into a massive quasisymmetric shell, exemplifying the structural and functional complexity of HSV.