



新型冠状病毒信息 简报

第 48 期（2020 年 5 月 8 日报）

上海科技大学免疫化学研究所

生物学大数据平台和高通量筛选平台领衔编译制作

联系人：蒋立春 jianglch@shanghaitech.edu.cn

内容介绍

分类	标题名称
疫情播报	1. 2020年5月7日疫情
上海科技大学战疫科研突破	2. 化疗药物卡莫氟抑制 SARS-CoV-2 主要蛋白酶的结构基础
流行病学	3. 儿童如何传播冠状病毒？科学还不清楚 4. 来自瑞士日内瓦的人群样本中抗 SARS-CoV-2 IgG 抗体的重复血清阳性率
疾病检测	5. 利用表面增强拉曼散射 (SERS) 对环境标本中 SARS-CoV-2 的超快速现场检测
疾病病理	6. COVID-19 患者的尿液蛋白组学 7. 免疫功能障碍导致中国 COVID-19 患者死亡和器官损伤：来自 ERS-COVID-19 研究的启示
药物研发	8. 有效阻断 COVID-19 病毒与其受体 ACE2 结合的一对非竞争性的人源中和抗体的发现
基础研究	9. 通过破坏预融合的 Spike 蛋白结构中和 SARS-CoV-2 病毒 10. 冠状病毒激活干细胞介导的防御机制，从而加速休眠性肺结核的激活：对 COVID-19 大流行的影响 11. COVID-19 免疫学当前现状综述

免责声明：

本简报仅作为科研参考之用，不构成医疗建议，如您怀疑自己感染新型冠状病毒，请去正规医院或者咨询医生。

1. 2020年5月7日疫情

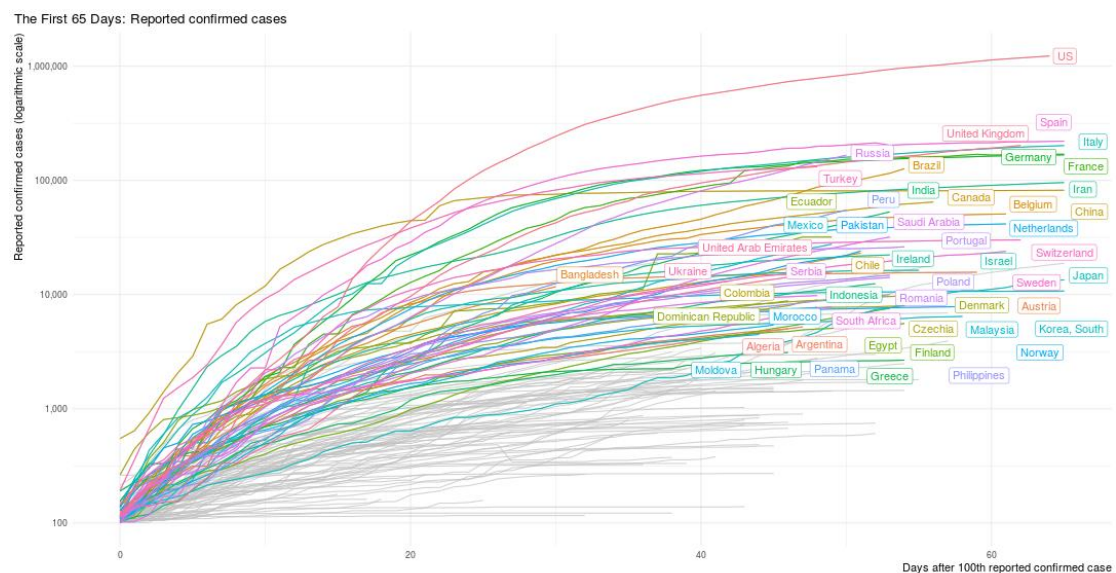
数据来源：WHO

发布时间：2020年5月7日北京时间下午4点

链接：<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>

根据 WHO 提供的数据，2020年5月7日全球累计确诊新型冠状病毒病人 3672238 例，当日新增确诊 83465 例，累计死亡 254045 例，当日新增死亡 6539 例。

中国累计确诊 84409 例，累计死亡 4643 例，当日新增确诊 3 例，新增死亡 0 例。



Case data: Johns Hopkins University Center for Systems Science and Engineering (JHU CSSE), Data obtained on May 07, 2020. The sample is limited to countries with at least 7 days of data. Code: <https://github.com/joachim-gassen/tidycovid19>.

重点国家确诊数量曲线 (<https://jgassen.shinyapps.io/tidycovid19/>, 数据截止 5 月 7 日北京时间下午 4 点)



全国新型冠状病毒肺炎新增确诊病例分布图（5月7日，来源：

<http://2019ncov.chinacdc.cn/2019-nCoV/>)

2. 化疗药物卡莫氟抑制 SARS-CoV-2 主要蛋白酶的结构基础

Structural basis for the inhibition of SARS-CoV-2 main protease by antineoplastic drug carmofur

来源: Nature Structural & Molecular Biology

发布时间: 2020-05-07

链接: <https://www.nature.com/articles/s41594-020-0440-6.pdf>

第一作者: Zhenming Jin, Yao Zhao, Yuan Sun

通讯作者: 杨海涛, 张磊珂

通讯作者单位: 上海科技大学, 武汉病毒所

DOI 或 PUBMED ID: <https://doi.org/10.1038/s41594-020-0440-6>

编译: 蒋立春

抗化疗药物卡莫氟显示出抑制 SARS-CoV-2 主要蛋白酶 (Mpro) 的活性。Mpro 和卡莫氟的 1.6Å 的 X 射线晶体机构显示卡莫氟的羰基反应基团共价结合到 Mpro 的催化活性位点的 Cys145, 卡莫氟的脂肪酸尾会占据 Mpro 疏水的 S2 subsite。卡莫氟在细胞实验中抑制病毒复制的 EC50 是 24.3 Mm。该药是一个有希望能够开发成 COVID-19 治疗药物的先导分子。Mpro 和卡莫氟的 X 射线晶体结构 PDB 号是 6LU7。

Abstract:

The antineoplastic drug carmofur is shown to inhibit the SARS-CoV-2 main protease (Mpro). Here, the X-ray crystal structure of Mpro in complex with carmofur reveals that the carbonyl reactive group of carmofur is covalently bound to catalytic Cys145, whereas its fatty acid tail occupies the hydrophobic S2 subsite. Carmofur inhibits viral replication in cells (EC50 = 24.30 μM) and is a promising lead compound to develop new antiviral treatment for COVID-19.

3. 儿童如何传播冠状病毒? 科学还不清楚

How do children spread the coronavirus? The science still isn't clear

来源: Nature

发布时间: 2020-04-07

链接: <https://www.nature.com/articles/d41586-020-01354-0>

第一作者: Smriti Mallapaty

通讯作者:

通讯作者单位:

DOI 或 PUBMED ID:

编译者: 王玮

中文摘要:

自新冠大流行初期以来, 儿童在传播冠状病毒方面的作用一直是一个关键问题。现在, 随着一些国家允许学校在关闭数周后重新开学, 科学家们正争先恐后地想办法解决这个问题。

儿童只占确诊的 COVID-19 病例的一小部分, 在中国、意大利和美国, 18 岁以下儿童感染率不到 2%。

但研究人员在儿童是否比成人更容易感染和传播病毒的问题上存在分歧。有人说, 越来越多的证据表明儿童的风险较低, 儿童不负责大部分传播, 数据支持学校开学。

其他科学家反对匆忙返回教室。他们说, 儿童感染率低于成人, 部分原因是他们没有接触过这种病毒, 特别是在许多学校关闭的情况下。研究人员说, 儿童不像成年人那样经常接受检测, 因为他们一般只有轻微或没有症状。

中国香港大学儿科呼吸医学研究人员 Gary Wong 提到，我不认为有任何强烈的生物学或流行病学证据证明儿童不会被感染。只要成年人口中存在社区传播，学校的重新开放很可能有助于传播，因为呼吸道病毒已知会在学校和日托所传播。学校重新开放前，应建立良好的监测和检测系统。

科学家认为如果儿童是病毒传播的推动者，在儿童已经返校的国家，感染率可能在未来几周内激增。

但要解决这场争论，需要进行大规模、高质量的人群研究，其中一些研究已经在进行中，包括检测血液中是否存在抗体，以此作为先前感染的标志。

其他科学家正在研究儿童的免疫反应，以找出为什么他们在感染时的症状比成人轻，以及这是否为潜在的治疗提供线索。

敏感性辩论

4月27日发表在杂志 *The Lancet Infectious Diseases* 上的一项研究分析了中国深圳确诊的 COVID-19 病例。研究发现，10岁以下的儿童与成人一样容易感染，但出现严重症状的可能性较小。

但是其他的研究，包括一些来自韩国、意大利和冰岛的研究，这些国家的检测更为广泛，发现儿童感染率较低。一些来自中国的研究也支持儿童不易感染的说法。其中一篇发表在4月29日的《科学》杂志上，对湖南的数据进行了分析，在湖南，已知感染者的接触者已经被追踪并进行了病毒检测。作者发现，每感染一名15岁以下的儿童，就有近3名20至64岁的感染者。

有科学家指出，这些数据对于15岁或15岁以上的青少年来说不太确定，他们感染的风险与成年人可能相似。

传播风险

目前更不清楚的是被感染的儿童是否以与成人相似的方式传播病毒。在法国阿尔卑斯山的一组病例中，一项研究描述了一个9岁的孩子，他在三所学校和一个滑雪班上学，同时表现出 COVID-19 的症状，但没有感染一个人。成年人接触这么多人而不感染其他人几乎是闻所未闻的。

澳大利亚布里斯班昆士兰大学的病毒学家 Kirsty Short 领导了一项尚未发表的多项家庭研究的荟萃分析，其中包括一些来自新加坡等当时尚未关闭学校的国家的研究。她发现，儿童很少是第一个将感染带到家中的人；他们在大约8%的家庭中发现了第一个病例为儿童，相比之下，约50%的家庭在 H5N1 禽流感爆发期间首次发现为儿童病例。

但 Gary Wong 博士认为，这样的研究是有偏见的，因为这些家庭不是随机挑选的，而是挑选出来的，因为那里已经有一个已知的成人感染。所以也很难确定是谁引入了这种病毒。学校和日托所的关闭也可以解释为什么儿童往往不是 SARS-CoV-2 感染的主要来源。其他呼吸道病毒可以从成人传播到儿童，反之亦然，所以他不认为这种病毒是例外。

有两份预印本报告说，有 COVID-19 症状的儿童的病毒 RNA 水平与成人相似。但是目前尚不清楚高水平的病毒 RNA 是否是衡量一个人感染程度的指标。

很少有研究表明从学校传播到更广泛的社区，澳大利亚一份正在进行的调查报告表明，它是有限的，而且比其他呼吸道病毒，如流感，低得多。

科学家建议学校重新开学并不意味着恢复正常。她说，将有很多限制和改变，比如在教室里分开桌子和关闭操场，以降低传播风险。

免疫反应

大多数受感染的儿童症状轻微或无症状，但也有一些病得很重，甚至死亡。有报道称，伦敦和纽约有少数儿童出现类似罕见的儿童川崎病的炎症反应。

有许多其他病毒感染都与川崎病有关。如果这种联系被证明是真的，那么在中国、日本和韩国可能会错过一些病例，因为川崎病在亚洲更为普遍。

Gary Wong 说，为什么大多数儿童症状较轻的一个理论是，儿童的肺部可能含有较少或不太成熟的 ACE2 受体，即 SARS-CoV-2 病毒用来进入细胞的蛋白质。但为了证实这一点，研究人员需要研究来自儿童的组织样本，这些样本很难获得。

另一些人则认为，儿童更经常地接触其他冠状病毒，如引起普通感冒的冠状病毒，这些病毒可以保护儿童免受严重疾病的侵袭。但是，另一方面，即使是刚出生的婴儿似乎也不会发展成重症。他建议，孩子们可能会对这种感染产生更为适当的免疫反应，这种免疫反应的强度足以对抗病毒，但不会太强以致对他们的器官造成重大损害。他对 300 名感染 COVID-19 的人进行的初步分析发现，儿童产生的细胞因子（免疫系统释放的蛋白质）水平要低得多。他说，患有严重疾病的所有年龄段的患者往往都有较高的细胞因子水平。但他仍然需要弄清楚因果关系。是因为他们有更高的细胞因子水平而生病，还是因为他们生病而有更高的细胞因子水平？

Abstract:

The role of children in spreading the coronavirus has been a key question since the early days of the pandemic. Now, as some countries allow schools to begin reopening after weeks in lockdown, scientists are racing to figure this out...

4. 来自瑞士日内瓦的人群样本中抗 SARS-CoV-2 IgG 抗体的重复血清阳性率

Repeated seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in a population-based sample from Geneva, Switzerland

来源: medRxiv

发布时间: 2020-05-06

链接: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.02.20088898v1>

第一作者: Silvia Stringhini

通讯作者: Silvia Stringhini

通讯作者单位: Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland

DOI 或 PUBMED ID: Preprint

编译者: 张鹏伟

中文摘要:

背景: 考虑到 COVID-19 依赖于测试策略、不断变化的病例定义和广泛的疾病表现，基于医疗参与病例数评估其负担是欠佳的。基于人群的血清调查为估计感染率和监测流行病的发展提供了一条途径，克服了许多这些限制。

方法: 利用在瑞士日内瓦进行的人口代表性调查的成年参与者，作者对这些参与者及其 5 岁以上的家庭成员进行了一项由每周 8 次血清调查组成的研究。他们用一种市面上可买到的 ELISA 检测每个参与者的抗 SARS-CoV-2-IgG 抗体。使用贝叶斯回归模型估计血清阳性率，该模型考虑了测试性能，并根据日内瓦人口的年龄和性别进行了调整。

结果: 在前三周，招募了 633 个家庭的 1335 名参与者，其中 16% < 20 岁，53.6% 为女性，分布与日内瓦相似。在第一周，估计血清阳性率为 3.1% (95%CI 0.2-5.99, n=343)。第二周为 6.1% (95%CI 2.6-9.33, n=416)，第三周为 9.7% (95%CI 6.1-13.11, n=576)。作者发现，5-19 岁 (6.0%, 95%CI 2.3-10.2%) 的血清阳性率与 20-49 岁 (8.5%, 95%CI 4.99-11.7) 相似，而 50 岁及以上人群的血清阳性率明显较低 (3.7%, 95%CI 0.99-6.0, p=0.0008)。

解释：假设 IgG 抗体的存在至少在短期内与免疫有关，这些结果强调流行病远不是仅仅由于群体免疫而消灭的。此外，未观察到儿童和成年人之间血清阳性率的差异。当瑞士和全世界都希望放松遏制病毒传播的相关限制之时，需要认真考虑这些结果。

Abstract:

Background: Assessing the burden of COVID-19 based on medically-attended case counts is suboptimal given its reliance on testing strategy, changing case definitions and the wide spectrum of disease presentation. Population-based serosurveys provide one avenue for estimating infection rates and monitoring the progression of the epidemic, overcoming many of these limitations.

Methods: Taking advantage of a pool of adult participants from population-representative surveys conducted in Geneva, Switzerland, we implemented a study consisting of 8 weekly serosurveys among these participants and their household members older than 5 years. We tested each participant for anti-SARS-CoV-2-IgG antibodies using a commercially available enzyme-linked immunosorbent assay (Euroimmun AG, Lubeck, Germany). We estimated seroprevalence using a Bayesian regression model taking into account test performance and adjusting for the age and sex of Geneva's population.

Results: In the first three weeks, we enrolled 1335 participants coming from 633 households, with 16% <20 years of age and 53.6% female, a distribution similar to that of Geneva. In the first week, we estimated a seroprevalence of 3.1% (95% CI 0.2-5.99, n=343). This increased to 6.1% (95% CI 2.6-9.33, n=416) in the second, and to 9.7% (95% CI 6.1-13.11, n=576) in the third week. We found that 5-19 year-olds (6.0%, 95% CI 2.3-10.2%) had similar seroprevalence to 20-49 year olds (8.5%, 95%CI 4.99-11.7), while significantly lower seroprevalence was observed among those 50 and older (3.7%, 95% CI 0.99-6.0, p=0.0008).

Interpretation: Assuming that the presence of IgG antibodies is at least in the short-term associated with immunity, these results highlight that the epidemic is far from burning out simply due to herd immunity. Further, no differences in seroprevalence between children and middle age adults are observed. These results must be considered as Switzerland and the world look towards easing restrictions aimed at curbing transmission.

5. 利用表面增强拉曼散射 (SERS) 对环境标本中 SARS-CoV-2 的超快速现场检测

Ultra-fast and onsite interrogation of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in environmental specimens via surface enhanced Raman scattering (SERS)

来源: medRxiv

发布时间: 2020-05-06

链接: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.02.20086876v1>

第一作者: Dayi Zhang

通讯作者: 张大奕 1, Junyi Li 2

通讯作者单位: 1 清华大学环境学院; 2 Suzhou Yiqing Environmental Science and Technology LTD.

编译者: 宋张悦

中文摘要:

COVID-19 肺炎的爆发对在人类和环境标本中快速检测 SARS-CoV-2 提出了挑战。本文中, 研究人员开发了一种使用表面增强拉曼散射(SERS)和多元分析相结合的检测方法, 在不进行任何预处理(如 RNA 提取等)的情况下, 以超快速的方式诊断 SARS-CoV-2。利用细胞受体血管紧张素转换酶 2(ACE2) 修饰的银纳米级 SERS 芯片, 研究人员在 1032、1051、1089、1189、1447 和 1527 cm^{-1} 处获得了 ACE2 的强 SERS 信号。SARS-CoV-2 刺突蛋白受体结合域(RBD)在 SERS 上的识别和结合明显地猝灭了大多数峰的光谱强度, 并呈现从 1189-1182 cm^{-1} 的变化。利用便携式拉曼光谱仪对 17 个水样进行现场检测, 证明该方法对 SARS-CoV-2 的现场诊断的准确性和简易性, 可用于评估消毒性能、探索环境介质中病毒的存活、污水处理厂中病毒的衰变、管网中 SARS-CoV-2 的追踪等, 本研究的发现提出了一种最先进的光谱工具, 以筛选和过滤带有进入人体细胞 RBD 的病毒, 证明了它作为一种超快速的公共卫生诊断工具的可行性和潜力。

Abstract:

The outbreak of coronavirus infectious disease-2019 (COVID-19) pneumonia challenges the rapid interrogation of the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in human and environmental specimens. In this study, we developed an assay using surface enhanced Raman scattering (SERS) coupled with multivariate analysis to diagnose SARS-CoV-2 in an ultra-fast manner without any pretreatment (e.g., RNA extraction). Using silver-nanorod SERS array functionalized with cellular receptor angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), we obtained strong SERS signals of ACE2 at 1032, 1051, 1089, 1189, 1447 and 1527 cm^{-1} . The recognition and binding of receptor binding domain (RBD) of SARS-CoV-2 spike protein on SERS assay significantly quenched the spectral intensities of most peaks and exhibited a shift from 1189 to 1182 cm^{-1} . On-site tests on 17 water samples with a portable Raman spectrometer proved its accuracy and easy-operation for spot diagnosis of SARS-CoV-2 to evaluate disinfection performance, explore viral survival in environmental media, assess viral decay in wastewater treatment plant and track SARS-CoV-2 in pipe network. Our findings raise a state-of-the-art spectroscopic tool to screen and interrogate viruses with RBD for human cell entry, proving its feasibility and potential as an ultra-fast diagnostic tool for public health.

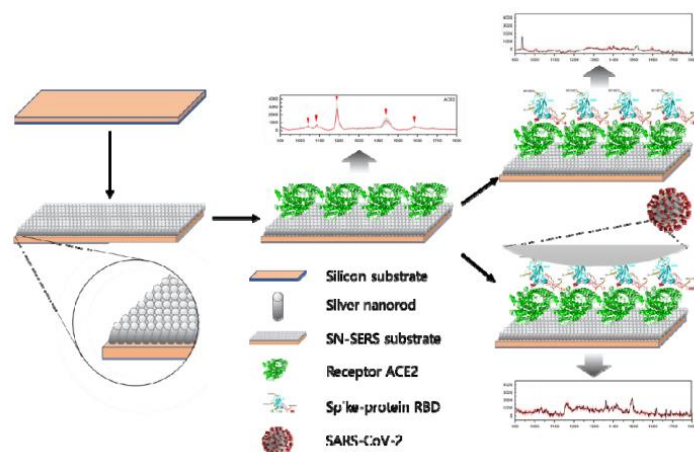


Figure 1. State-of-the-art diagram of surface enhanced Raman scattering (SERS)

for interrogating Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Human cellular receptor Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) is functionalized on silver-nanorod SERS (SN-SERS) substrate, designated as ACE2@SN-SERS array, generated strong SERS signals (1032, 1051, 1089, 1189, 1447 and 1527 cm^{-1}). The recognition and binding of receptor binding domain (RBD) of SARS-CoV-2 spike protein on ACE2@SN-SERS assay significantly quenches the spectral intensities of most peaks and exhibits a red-shift from 1189 to 1182 cm^{-1} .

6. COVID-19 患者的尿液蛋白组学

Urine Proteome of COVID-19 Patients

来源: medRxiv

发布时间: 2020-05-06

链接: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.02.20088666v1.full.pdf>

通讯作者及单位:

徐平

蛋白质组学国家重点实验室 北京蛋白质组研究中心 国家蛋白质科学中心 (北京)

武汉大学药学院组合生物合成与新药发现教育部重点实验室

贵州大学医学院

柏长青

北京解放军总医院第五医学中心

王恒樑

北京病原微生物生物安全国家重点实验室

编译: 朱微

中文摘要:

死亡的 COVID-19 病例中多数曾是重症患者, 但早期检测与预判重症患者依然是一个挑战。本文作者通过对 32 例正常人与 6 例 COVID-19 患者 (3 例轻症, 3 例重症) 的尿液蛋白组分析 (取 1ml 尿液), 发现通过聚类分析, 具有并发症的 COVID-19 患者的尿液蛋白组与正常人组具有明显差异。感染 COVID-19 后, 细胞多通路都受到了破坏, 包括免疫反应调节、补体激活、血小板脱颗粒以及脂蛋白代谢、对缺氧的应答 (补体激活与缺氧应答相关蛋白显著上调, 血小板脱颗粒、糖/脂代谢相关蛋白显著下调)。作者通过直接比较 COVID-19 患者患病期间与康复后的尿液结果, 进一步评估了实验结论。该研究表明在尿液中可检测到 COVID-19 病理相关的分子变化, 可用于 COVID-19 的辅助诊断、严重性判定以及治疗研究。

Abstract:

The atypical pneumonia (COVID-19) caused by SARS-CoV-2 is an ongoing pandemic and a serious threat to global public health. The COVID-19 patients with severe symptoms account for a majority of mortality of this disease. However, early detection and effective prediction of patients with mild to severe symptoms remains challenging. In this study, we performed proteomic profiling of urine samples from 32 healthy control individuals and 6 COVID-19 positive patients (3 mild and 3 severe). We found that urine proteome samples from the mild and severe COVID-19 patients with comorbidities can be clearly differentiated from healthy proteome samples based on the clustering analysis. Multiple pathways have been compromised after the COVID-19 infection, including the dysregulation of immune response, complement activation, platelet degranulation, lipoprotein metabolic

process and response to hypoxia. We further validated our finding by directly comparing the same patients' urine proteome after recovery. This study demonstrates the COVID-19 pathophysiology related molecular alterations could be detected in the urine and the potential application of urinary proteome in auxiliary diagnosis, severity determination and therapy development of COVID-19.

7. 免疫功能障碍导致中国 COVID-19 患者死亡和器官损伤：来自 ERS-COVID-19 研究的启示

Immune dysfunction leads to mortality and organ injury in patients with COVID-19 in China: insights from ERS-COVID-19 study

来源: Signal Transduction and Targeted Therapy

发布时间: 2020-05-05

链接: <https://www.nature.com/articles/s41392-020-0163-5>

第一作者: Dongze Li

通讯作者: 曾锐

通讯作者单位: 四川大学华西医院

DOI 或 PUBMED ID: <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0163-5>

编译者: 张丽双

中文摘要:

在这项 ERS-COVID-19 (COVID-19 早期风险分层) 研究中, 共招募了 163 名患者。主要终点为全因死亡, 次要终点为 MODS 和重症肺炎。所有患者入院后均随访 30 天。作者发现即使是轻度 COVID-19 肺炎患者也有明显的免疫功能障碍。细胞免疫异常 113 例 (69.3%), 体液免疫异常 58 例 (35.6%)。细胞免疫异常的患者死亡率、MODS 和重症肺炎的发生率较高 ($P < 0.001$)。相反, 那些体液免疫异常的患者只有较高的死亡率 ($P = 0.045$)。患者的白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞计数、CD3+、CD4+ 和 CD8+ T 细胞计数、C4、Hs-CRP 和降钙素原对院内死亡率、器官损伤和重症肺炎有很强的预测价值。淋巴细胞亚群减少和中性粒细胞、C4 和 Hs-CRP 升高分别与高死亡率和器官损伤风险独立相关。因此, 明确 COVID-19 肺炎的免疫表型可能有助于发展特异性免疫治疗, 以纠正导致患者预后不良的免疫变化。

Abstract:

In this study, we found that COVID-19 pneumonia manifests with immune dysfunction, even in patients with mild pneumonia. The patient's leukocyte, neutrophil, lymphocyte counts, CD3+, CD4+, and CD8+ T-cell counts, C4, Hs-CRP, and procalcitonin had strong predictive values for in-hospital mortality, organ injury, and severe pneumonia. Decreased lymphocyte subsets and increased neutrophil, C4, and Hs-CRP were independently associated with high risks of mortality and organ injury, respectively. Therefore, clarifying the immunophenotype of COVID-19 pneumonia may contribute to the development of specific immunotherapy to correct the immune changes that lead to poor prognosis in patients with the disease.

8. 有效阻断 COVID-19 病毒与其受体 ACE2 结合的一对非竞争性的人源中和抗体的发现

A non-competing pair of human neutralizing antibodies block COVID-19 virus binding to its receptor ACE2

来源: medRxiv

发布时间: 2020-05-07

链接: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.01.20077743v1>

第一作者: Yan Wu

通讯作者: Yan Wu

通讯作者单位: 中国北京医科大学

DOI 或 PUBMED ID: Preprint

编译者: 孔娟

中文摘要:

利用 RBD 蛋白筛选抗 COVID-19 病毒的中和抗体是疫苗设计的一种有效策略。文中研究者从一名康复期患者的 PBMC 中分离出单个记忆 B 细胞, 对扩增表达的 17 对细胞克隆进行了抗体结合能力鉴定, 生物膜干涉法 (BLI) 结果显示四种人源单克隆抗体显示出与 COVID-19 病毒 RBD 的结合能力。其中两个 (B38 和 H4) 能够阻断 RBD 和细胞受体 ACE2 之间的结合。进一步的竞争结合实验表明, B38 和 H4 识别 RBD 上的不同表位, 这能够更好的避免将来临床应用中的免疫逃逸。SPR 结果显示四种抗体与 RBD 蛋白结合的 Kd 值分别为: H4 4.48nM, H2 14.3nM, B5 305nM, B38 70.1nM。中和实验结果显示 IC50 分别为: H4 0.89 μ g/ml, H2 1.000 μ g/ml, B5 1.375 μ g/ml, B38 0.177 μ g/ml。此外, 小鼠模型的治疗结果显示, 这两种抗体可以降低受感染小鼠肺中的病毒滴度。RBD-B38 复合物的结构揭示了表位上的大多数残基与 RBD-ACE2 结合界面重叠, 这有效的证实了抗体的封闭和中和能力。

综上所述研究者发现了一对针对 COVID-19 的人中和性单克隆抗体竞争细胞受体结合, 具有不同的表位, 小鼠模型治疗结果显示这两种抗体可以降低受感染小鼠肺中的病毒载量。研究者的结果突出了基于抗体的治疗前景, 并为合理的疫苗设计提供了一定的结构基础。

Abstract

Neutralizing antibodies could be antivirals against COVID-19 pandemics. Here, we report the isolation of four human-origin monoclonal antibodies from a convalescent patient in China. All of these isolated antibodies display neutralization abilities in vitro. Two of them (B38 and H4) block the binding between RBD and viral cellular receptor ACE2. Further competition assay indicates that B38 and H4 recognize different epitopes on the RBD, which is ideal for a virus-targeting mAb-pair to avoid immune escape in the future clinical applications. Moreover, therapeutic study on the mouse model validated that these two antibodies can reduce virus titers in the infected mouse lungs. Structure of RBD-B38 complex revealed that most residues on the epitope are overlapped with the RBD-ACE2 binding interface, which explained the blocking efficacy and neutralizing capacity. Our results highlight the promise of antibody-based therapeutics and provide the structural basis of rational vaccine design.

9. 通过破坏预融合的 Spike 蛋白结构中和 SARS-CoV-2 病毒

Neutralization of SARS-CoV-2 by destruction of the prefusion Spike

来源: bioRxiv

发布时间: 2020-05-06

链接: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.05.05.079202v1>

第一作者: Jiandong Huo, Yuguang Zhao

通讯作者: David I. Stuart, Jingshan Ren

通讯作者单位: Division of Structural Biology, University of Oxford, The

Wellcome Centre for Human Genetics, Headington, Oxford, OX3 7BN, UK.

DOI 或 PUBMED ID:

编译者: 宋珂

中文摘要:

目前, 针对 COVID-19 尚无权威认证的特效治疗方案。导致 COVID-19 的冠状病毒 (SARS-CoV-2) 通过其表面 Spike 蛋白三聚体上的受体结构域 (RBD), 识别受体细胞表面的血管紧张素转化酶 2 (ACE2), 从而与受体细胞结合。结合后的 Spike 蛋白三聚体进一步发生构象变化, 驱动病毒与宿主细胞的膜融合过程。本文中, 作者发现单克隆抗体 CR3022 能够与 SARS-CoV-2 病毒的 Spike 蛋白的 RBD 紧密结合, 达到中和 SARS-CoV-2 的效果。利用 X 射线衍射方法, 作者解析了抗体 Fab 和 Spike RBD 的复合物结构, 分辨率为 2.4Å。某些晶体结构对于筛选侵入阻断抑制剂非常有利用价值。CR3022 在 Spike 蛋白表面的表位具有高度的保守性和结构稳定性。但在预融合状态的 Spike 蛋白中, CR3022 的表位却并未暴露, 说明 CR3022 的结合会促使 Spike 蛋白发生结构转变, 变为无融合能力的后融合状态。进一步的 Cryo-EM 分析证实, 将 Spike 与 CR3022 Fab 共同孵育, 会造成预融合的 Spike 蛋白三聚体结构的破坏。利用这种基于 RBD 的隐藏表位来开发疫苗, 可能会利于集中的免疫反应 (编者注: 理解起来应该是讲不会发生不必要的广泛免疫反应, 安全性更好)。针对该表位的结合剂可能对治疗 COVID-19 起作用, 也可能与其他阻断受体结合的抗体存在协同作用。

结构文件:

SARS-CoV-2 RBD/CR3022	X-Ray	6YLA (High resolution)	6YMO (Low resolution)
	Cryo-EM	6YOR, EMD-10863 (EMDB)	

译者注: 在《[A highly conserved cryptic epitope in the receptor binding domains of SARS-CoV-2 and SARS-CoV](#)》文中, 作者也利用 X 射线衍射方法解析了相同体系 (CR3022 Fab/SARS-CoV-2 RBD) 的复合物结构。并也指出, CR3022 的表位在 prefusion 状态的 Spike 中没有暴露。但是作者推测, Spike 三聚体中, 当 1 个 Spike 处于 up 状态时, 由于较强的空间位阻效应, CR3022 很难与表位结合。当至少有 2 个 Spike 处于 up 状态时, CR3022 的结合才不会存在很强的空间位阻效应, Spike 的结构也会发生比较小的改变。而本文中, 作者利用 Cryo-EM 发现, Spike 三聚体中, 当 1 个 Spike 处于 up 状态时, CR3022 也可以和 Spike 结合, 但是 Spike 三聚体的结构发生了比较明显的变化。

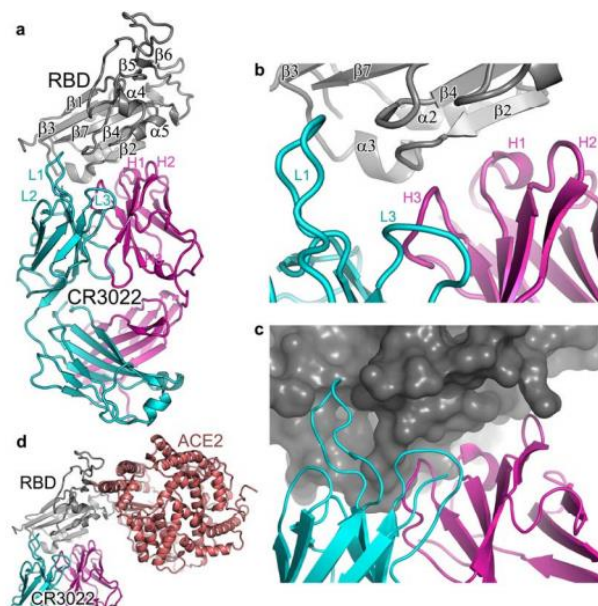


Figure 1 | Overall structure of RBD/CR3022 complex. a, Ribbon diagram showing the structure of the RBD/CR3022 complex with the RBD shown in grey, CR3022 heavy chain in magenta and light chain in cyan. The heavy chain CDR1-3 are labelled as H1-H3 and the light chain CDR1-3 as L1-3 (where visible). b, Closeup of the antigen-antibody binding interface in cartoon representation. c, similar view to (b) but showing the RBD as a surface. d, The RBD of the RBD/ACE2 complex has been overlapped with the RBD of the RBD/CR3022 complex to show the relative positions of the antigenic and receptor binding sites. ACE2 is drawn as a salmon ribbon.

Abstract:

There are as yet no licensed therapeutics for the COVID-19 pandemic. The causal coronavirus (SARS-CoV-2) binds host cells via a trimeric Spike whose receptor binding domain (RBD) recognizes angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), initiating conformational changes that drive membrane fusion. We find that monoclonal antibody CR3022 binds the RBD tightly, neutralising SARS-CoV-2 and report the crystal structure at 2.4 angstrom of the Fab/RBD complex. Some crystals are suitable for screening for entry-blocking inhibitors. The highly conserved, structure-stabilising, CR3022 epitope is inaccessible in the prefusion Spike, suggesting that CR3022 binding would facilitate conversion to the fusion-incompetent post-fusion state. Cryo-EM analysis confirms that incubation of Spike with CR3022 Fab leads to destruction of the prefusion trimer. Presentation of this cryptic epitope in an RBD-based vaccine might advantageously focus immune responses. Binders at this epitope may be useful therapeutically, possibly in synergy with an antibody blocking receptor attachment.

10. 冠状病毒激活干细胞介导的防御机制，从而加速休眠性肺结核的激活：对 COVID-19 大流行的影响

Corona virus activates a stem cell mediated defense mechanism that accelerates activation of dormant tuberculosis: implications for the COVID-19 pandemic

来源: bioRxiv

发布时间: 2020-05-06

链接: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.05.06.077883v1>

第一作者: Lekhika Pathak

通讯作者: Bikul Das

通讯作者单位: 印度理工学院, 美国马萨诸塞大学

DOI 或 PUBMED ID: <https://doi.org/10.1101/2020.05.06.077883>

编译者: 刘焕珍

中文摘要:

作者假设成体干细胞与细菌相似,也可能用利他防御机制来保护自己的微环境。文中作者提供了基于利他干细胞(ASC)对小鼠冠状病毒防御的初步数据。在间充质干细胞(MSC)介导的结核分枝杆菌(Mtb)休眠的小鼠模型中,肺部MHV-1感染的病毒载量比健康对照小鼠低20倍,这表明Mtb可能增强抗MHV-1的防御。这种防御过程涉及到肺中CD271+的MSCs的体内扩增和重编程为ASC表型,ASC的特征是激活HIF-2 α 干细胞途径相关的基因。在MHV-1诱导的II型肺泡上皮细胞毒性的体外模型中,ASC的培养液表现出直接的抗病毒活性。感

染 MHV-1 的 Mtb 休眠组与单独感染 MHV-1 组相比, ASC 重编程效率高 8 倍, 抗病毒活性高 5 倍。但是, ASC 促进了 Mtb 的胞内复制和胞外释放。因此, 这些数据表明, MSC 通过激活 ASC 防御机制对 MHV-1 进行先天防御, 而休眠 Mtb 可能利用该机制进行再激活。因此, 这些发现可能提供了针对新型冠状病毒 SARS-Cov-2 的新型抗病毒防御机制, 为进一步开发抗 COVID19 的疫苗奠定基础。此研究结果还预测, 在后 COVID19 时代, 结核病患者可能会增加。

Abstract:

We postulate that similar to bacteria, adult stem cells may also exhibit altruistic defense mechanism to protect their niche. Here, we provide preliminary data on the altruistic stem cell (ASC) based defense against a mouse corona virus. In a mouse model of mesenchymal stem cell (MSC) mediated M. tuberculosis (Mtb) dormancy, MHV-1 infection in the lung exhibited 20 fold lower viral loads than the healthy control mice, suggesting the potential enhancement of an anti-MHV-1 defense by Mtb. This defense involved the in vivo expansion and reprogramming of CD271+ MSCs in the lung to ASC phenotype characterized by activation of genes involved in the HIF-2alpha stemness pathway. The conditioned media of the ASCs exhibited direct anti-viral activity in an in vitro model of MHV-1 induced toxicity to type II alveolar epithelial cells. MHV-1 infected Mtb harboring group versus MHV-1 alone group exhibited an 8-fold ($p < 0.02$; $n = 4$) higher ASC reprogramming and 5-fold ($p < 0.001$; $n = 3$, student t test) higher anti-viral activity. However, ASCs facilitated intracellular replication and extracellular release of Mtb. Thus, our data suggest that MSCs exert an innate defense against MHV-1 by activating the ASC defense mechanism, which might be exploited by dormant Mtb to undergo reactivation. Hence, our findings may provide a novel anti-viral defense mechanism against novel corona virus SARS-Cov2, which could be further utilized to develop vaccine against COVID19. Our findings also predict a potential increase of tuberculosis in post-COVID19 era.

11. COVID-19 免疫学当前现状综述

Immunology of COVID-19: current state of the science

来源: Immunity

发布时间: 2020-05-06

文章链接: [https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613\(20\)30183-7](https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613(20)30183-7)

第一作者: Nicolas Vabret

通讯作者: Nicolas Vabret, Miriam Merad, Robert M Samstein

通讯作者单位: 美国西奈山伊坎医学院免疫学研究所

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.05.002>

编译者: 张怡

中文摘要:

在这篇综述中, 作者总结了由 SARS-CoV-2 感染引起的先天和适应性免疫反应的现状, 以及可能导致疾病严重程度和死亡的免疫通路。他们也讨论了当前治疗策略的理论基础和临床结果, 以及预防或治疗 SARS-CoV-2 感染的前瞻性临床试验。

作者回顾了最近的文献和假设, 探讨病毒逃脱先天感应的机制; 与 CRS 和炎症性髓系亚群相关的超炎症; 以 T 细胞和 NK 细胞功能障碍为标志的淋巴细胞减少症; 以及相关的防卫和持续时间, 等等。然而, 还需要进行更多的研究, 以确定患者之间或不同类型的冠状病毒感染

之间的免疫差异，如何决定谁会死于疾病，谁会一直无症状。现有的 SARS-CoV-1 和 MERS-CoV 研究以及正在进行的 SARS-CoV-2 研究可能会提供一个强有力的框架来满足这一迫切需求。

Abstract

In this review, we summarize the current state of knowledge of innate and adaptive immune responses elicited by SARS-CoV-2 infection and the immunological pathways that likely contribute to disease severity and death. We also discuss the rationale and clinical outcome of current therapeutic strategies as well as prospective clinical trials to prevent or treat SARS-CoV-2 infection.

Here, we reviewed the recent literature and highlighted hypotheses that interrogate mechanisms for viral escape from innate sensing; for hyperinflammation associated with CRS and inflammatory myeloid subpopulations; for lymphopenia marked by T cell and NK cell dysfunction; and for correlates of protection and their duration, among others. Still, additional studies are needed to address how these immune differences across patients or between different types of coronavirus infections dictate who succumbs to disease and who remains asymptomatic. Existing studies of SARS-CoV-1 and MERS-CoV and ongoing studies of SARS-CoV-2 will likely provide a robust framework to fulfill that unmet need.

