

新型冠状病毒感染的关键靶点--受体ACE2

为了更加深入研究受体ACE2，南模生物自主研发了ACE2基因敲除小鼠模型，以期帮助科学家们更加全面地阐释病毒入侵机制，争取为治疗新型冠状病毒药物及疫苗研发提供重要依据。同时ACE2人源化小鼠模型的研发也已经进行中，预计近期将会出售。

[Ace2-KO订购](#)

ACE2-HU预售

需要ACE2小鼠模型的老师们可以直接发送邮件至tech@modelorg.com，会有技术人员第一时间回复哦~

新型冠状病毒疾病（COVID-19）疫情发展牵动着亿万国人心弦，截至13日14时，累计确诊59885例，现存疑似16067例。适时了解该病的致病机理，有助于我们更好地应对这次危机。

其实冠状病毒是一种比较常见的人类病毒，10%的常规感冒都是由冠状病毒引起的，然而危害较重的冠状病毒凤毛麟角，2002-2003年盛行国内的SARS-CoV、中东地区的MERS-CoV以及这次武汉的新型冠状病毒SARS-CoV-2都在其中。

新型冠状病毒如何感染患者？

Spike蛋白（含S1和S2两个亚基）是冠状病毒最重要的致病蛋白(Fig.1)，其帮助病毒和人体细胞膜上的跨膜受体蛋白质结合，从而帮助自己进入细胞内部。以往曾肆虐的SARS病毒和MERS病毒Spike蛋白分别通过与人的ACE2蛋白或DPP4蛋白互作结合来感染人的呼吸道上皮细胞。

最新研究表明，新型冠状病毒与SARS病毒(而非MERS病毒)Spike蛋白的保守性更高^[1]，且通过体外实验证明只要细胞表达ACE2，新型冠状病毒就可以感染细胞；相反，如果细胞上没有ACE2这个蛋白，新型冠状病毒就不会感染^[2]。因此，我们有理由相信新型冠状病毒就是通过Spike蛋白与ACE2蛋白的结合介导进入细胞内部。ACE2蛋白或将成为研究新型冠状病毒的突破口。

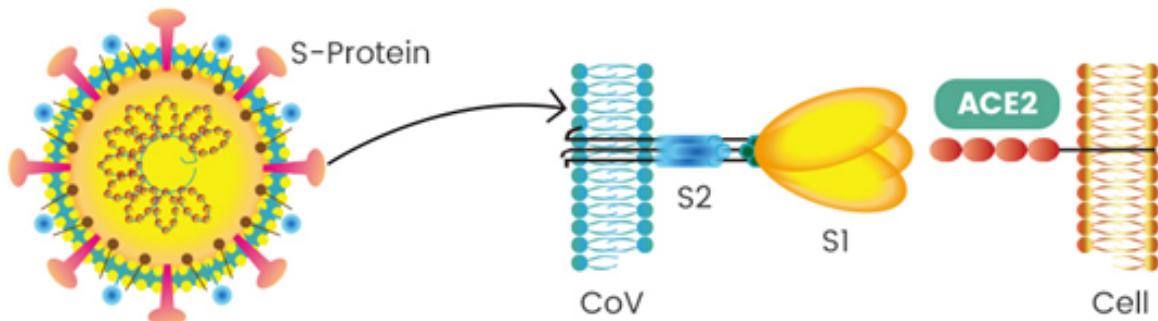


Fig.1 Spike蛋白与ACE2蛋白互作示意图

(图片来自实验万事屋)

何为ACE2蛋白

ACE2基因定位于X染色体，其编码由805个氨基酸组成的具有单一胞外催化结构域的I型跨膜糖蛋白，是肾素-血管紧张素-醛固酮系统（RAS）的关键分子。ACE2有一个非常著名的同源基因ACE，也是血管紧张素转换酶。ACE和ACE2都有两个结构域：氨基末端催化结构域和羧基末端结构域（Fig.2）。两者的氨基末端催化结构域（锌金属肽酶结构域）较为类似。而ACE2的羧基末端结构域则与Collectrin具有更高的保守性（Collectrin是一种非催化蛋白，最近被证明在肾脏的氨基酸再吸收、胰腺β细胞增殖，以及可能胰岛素胞吐等方面具有关键作用）。

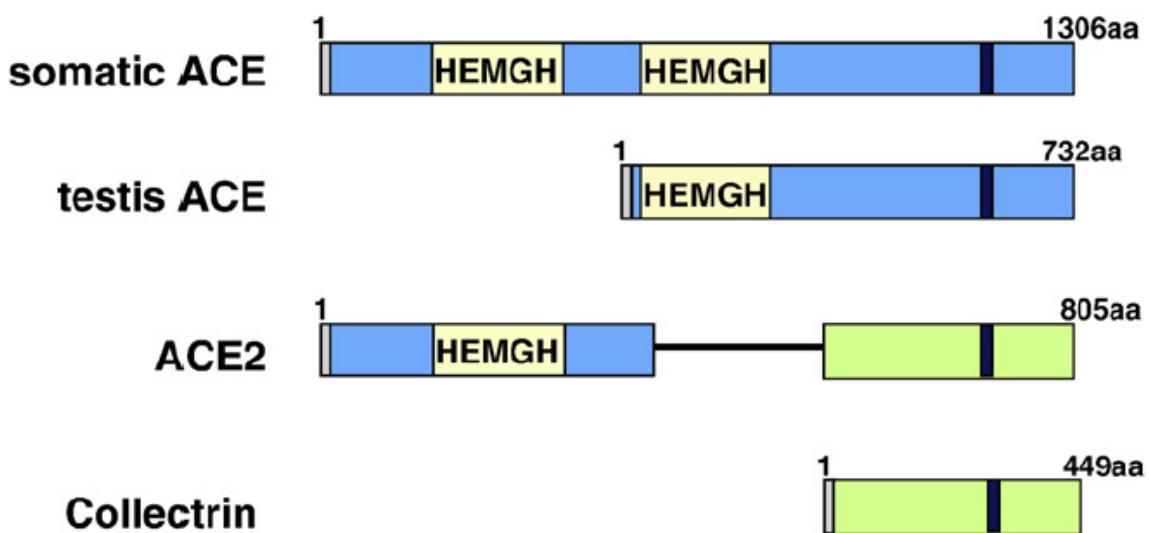


Fig.2 ACE, ACE2和Collectrin的域结构

(图片来自CK医学科普)

尽管有相似之处，ACE2和ACE的功能却不同，ACE的作用是将血管紧张素I(AngI)转换为有活性的血管紧张素II(AngII)，从而升高血压。而ACE2的作用则是将AngII转换成七肽血管紧张素1-7(Ang1-7)，进而拮抗AngII的升血压作用，对RAS系统具有负向调节作用，因此ACE2的功能与ACE截然不同，两者共同协调起到平衡血压的作用(Fig.3)。

更有研究发现高血压大鼠模型的ACE2基因是其致病的重要候选基因^[3]，因此ACE2可能是治疗高血压的一个潜在靶点。

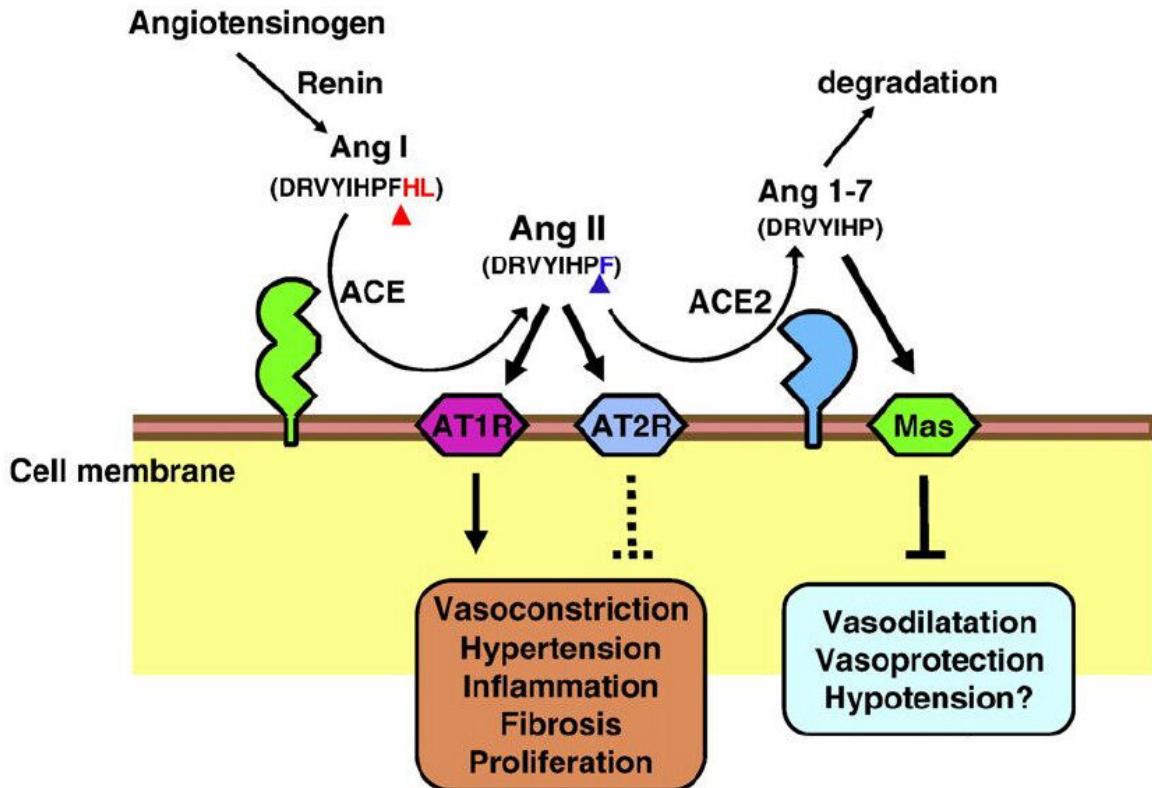


Fig.3 ACE2在肾素-血管紧张素系统中的作用示意图

(图片来自CK医学科普)

基于ACE2的特点，其对心脏功能也起着重要的调节作用。Crackower等^[4]研究发现，敲除ACE2基因的小鼠血浆及局部组织(如心脏与肾脏)发生AngII水平升高，缺氧诱导基因上调及严重的心脏功能受损等现象，表明ACE2是维持心脏功能正常的重要因子。

SARS带来的启示

介于ACE2的功能，以往临床基础研究更多地将其与高血压、心血管疾病等联系在一起，但在2003年，ACE2被鉴定为SARS冠状病毒感染的一种必需受体后，其在这一领域研究得以开展。而由于武汉新型冠状病毒的致病机理与2002-2003年的SARS具有较高的类似性（截止发稿前，新型冠状病毒被国际病毒分类委员会正式命名为SARS-CoV-2），因此SARS目前的研究成果极具参考意义。

在2003年，研究人员通过使用免疫共沉淀技术，把ACE2鉴定为SARS病毒感染的功能性受体。随后，在Ace2基因敲除小鼠模型中，ACE2被鉴定为SARS体内感染的必需受体^[5]。ACE2-Spike相互作用通过ACE2内化导致病毒颗粒的内吞作用，诱导病毒和宿主细胞融合，并建立SARS-CoV感染。

然而，之前研究发现有肺损伤的Ace2基因敲除小鼠与野生型小鼠相比，其急性损伤程度更加严重，死亡率也更高，提示ACE2缺失会加重急性肺损伤的症状。因此，ACE2介导的AngII降解对于肺保护免受SARS病毒感染肺炎发病机制的影响(Fig.4)非常重要。换句话说，SARS及武汉新型冠状病毒选择了具有肺保护作用的ACE2作为受体，使得我们针对ACE2的靶向治疗一定要谨慎。

另外，上文提到，ACE2与高血压疾病具有较深联系，很多高血压病人本身就会有ACE2蛋白表达量降低的情况，如果受到SARS或新型冠状病毒的感染就可能会引发更严重的肺衰竭。

因此，我们看到本次疫情中很多重症或病故患者，都有高血压病史。

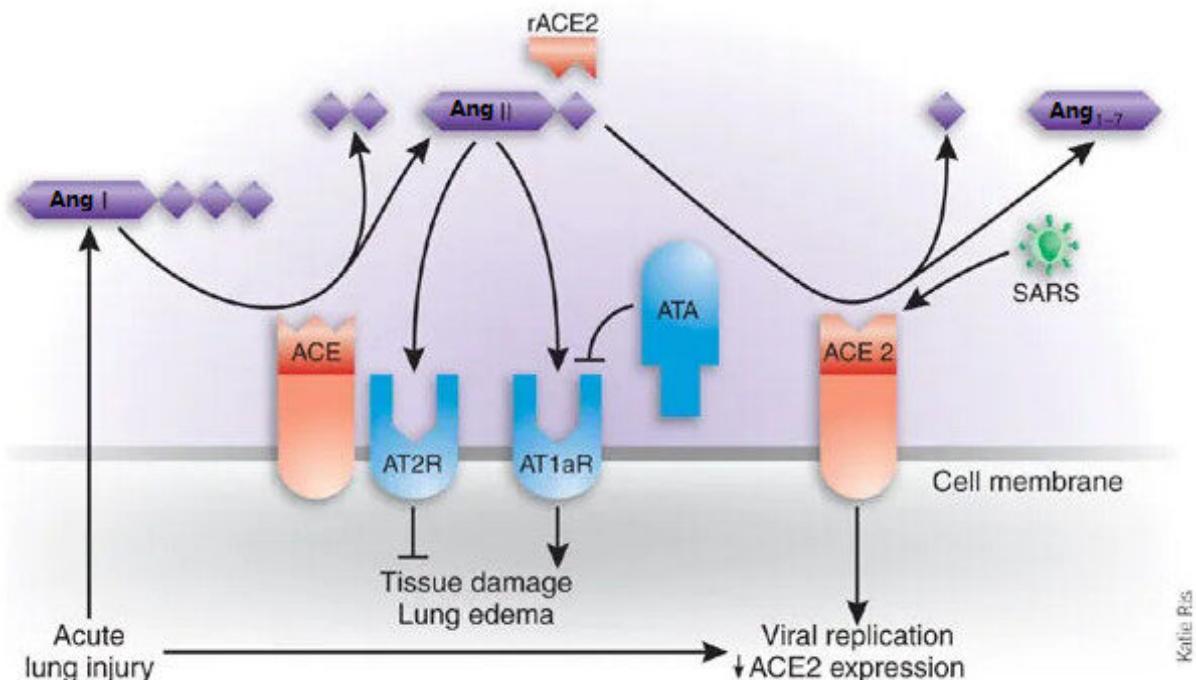


Fig.4 急性肺损伤中ACE2的调节作用示意图^[6]。

ACE1将AngI转换为AngII，AngII结合血管紧张素II受体1a(AT1aR)后导致组织破坏和肺水肿;而AngII结合血管紧张素II受体2(AT2R)后减少组织损伤。ACE2将AngII转换成Ang1-7，而Ang1-7对组织破坏能力较弱。SARS-CoV结合ACE2，导致ACE2的下调，进而减少AngII的失活。AT1aR拮抗剂(ATA)可以减少肺损伤。

由以上对SARS致病机理的研究可以推测针对ACE2治疗新型冠状病毒感染的靶向治疗策略无外乎针对病毒Spike蛋白与人ACE2特异性结合的特点，选择破坏两者结合，比如选择Spike蛋白抗体或可溶性ACE2片段，筛选破坏或降低二者特异性结合的小分子拮抗剂等;而针对病毒感染后ACE2缺失造成的急性肺损伤，则可以通过降低AngII的浓度，抑制AT1aR，增强AT2R等功能代偿方法缓解肺部损伤。

为了更加深入研究受体ACE2，南模生物自主研发了**ACE2基因敲除小鼠模型**，以期帮助科学家们更加全面地阐释病毒入侵机制，争取为治疗新型冠状病毒药物及疫苗研发提供重要依据。

[Ace2-KO点击查看模型信息](#)

同时**ACE2人源化小鼠模型**的研发也已经进行中，预计近期将会出售。除了新型冠状病毒感染研究，南模生物还针对其他多种传染病开发了相应模型以供各领域科学家进行研究使用，其中包括针对中东呼吸综合症(MERS)研究的**DPP4人源化小鼠模型**；针对乙肝研究的**HBV转基因模型**和**NTCP人源化小鼠模型**；针对丙肝研究的**OCLN/CD81双人源化小鼠模型**；针对疱疹病毒、脑膜炎、麻疹病毒研究的**CD46人源化小鼠模型**等。

安心在家 无需惶恐

最后，新型冠状病毒传染性虽强，但其重症致死率相比SARS低很多，免疫力强的患者普通治疗即可痊愈。没有异常的大家大可安心在家，不制造恐慌，不传播恐惧，自我隔离，保护自己，也有利他人。

参考文献

1. Xu, X., et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission[J]. Journal of SCIENCE CHINA Life Sciences, 2020.
2. Shi, Z. L., et al. Discovery of a novel coronavirus associated with the recent pneumonia outbreak in humans and its potential bat origin[J]. bioRxiv, 2020: p. 2020.01.22.914952.
3. Ursula Danilczyk., et al. A story of two ACEs[J]. Journal of Molecular Medicine, 2003, 81(4):227-234.
4. Crackower M A., et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function[J]. Nature (London), 2002, 417(6891):822-828.
5. Kuba K., et al. Trilogy of ACE2: A peptidase in the renin-angiotensin system, a SARS receptor, and a partner for amino acid transporters[J]. Pharmacology & Therapeutics, 2010, 128(1):119-128.
6. Nicholls J., et al. Good ACE, bad ACE do battle in lung injury, SARS[J]. Nature Medicine, 2005, 11(8):821-822.
7. Paul B. McCray, Jr., et al. Lethal Infection of K18-hACE2 Mice Infected with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus[J]. Journal of Virology, 2007, 81(2):813-821.