



科学家详解沙粒病毒复制调控机制

为开发广谱抗病毒药物提供潜在靶点

■本报记者 冯丽妃

在 6 月 14 日以封面形式发表于《自然—微生物学》的一篇文章中，中科院微生物研究所研究员施一与合作者利用冷冻电镜技术，解析了两种沙粒病毒——拉沙病毒和马尔堡病毒的 L 聚合酶蛋白与其相应基质蛋白 Z 的复合物结构，并进一步揭示了 Z 蛋白负调控聚合酶活性的作用机制。相关发现可为开发广谱抗病毒药物提供潜在靶点。

那么，沙粒病毒是什么？其在全球感染情况如何？此次研究如何为开发广谱性药物提供指导？《中国科学报》就此采访了论文通讯作者施一。

两个关键“靶点”

沙粒病毒是一种 RNA 病毒，通过电镜超薄切片观察，因其病毒颗粒内部通常会有来自宿主细胞的核糖体颗粒而呈现沙粒形态，故而得名。

施一介绍，目前所有已知能够引起人类疾病的沙粒病毒都属于哺乳动物沙粒病毒属。

其典型代表为拉沙病毒。这种病毒通过老鼠等啮齿动物排泄物及患者的血液和体液传播，潜伏期为 6 天到 21 天，主要症状为发烧、头痛、喉咙痛、腹泻、咳嗽等，严重时致人死亡。拉沙病毒主要流行于非洲西部国家，每年可影响 200 万~300 万人，造成约 5000 到 10000 人死亡。

然而，目前对于拉沙病毒等大多数沙粒病毒感染，尚未有特效药物与疫苗，相关疾病的治疗仍具有较大困难。

沙粒病毒的转录和复制主要依赖于病毒自身合成的“分子机器”——聚合酶(L 蛋白)来完成。这一聚合酶对所有沙粒病毒来说都较为保守，相关靶向药物更有希望获得良好的特异性。同时，在病毒生命周期中，沙粒病毒 Z 蛋白可

以负调控 L 聚合酶的活性以及促进病毒粒子组装。然而，Z 蛋白调节 L 聚合酶活性的机制尚不清楚。

揭示沙粒病毒 L 聚合酶的工作机制及其与 Z 蛋白相互作用的分子机制，对于全面了解沙粒病毒的复制机制至关重要，也将为沙粒病毒感染相关疾病的预防和治疗提供新的指导方向。

病毒复制“主控”：L 聚合酶二聚化

根据沙粒病毒进化及其流行的地理学特征，哺乳动物沙粒病毒属又可分为旧大陆和新大陆沙粒病毒群。

为了系统地研究沙粒病毒的复制机制，施一团队前期分别解析了旧大陆和新大陆沙粒病毒群中两个代表性病毒——拉沙病毒和马尔堡病毒聚合酶的精细三维结构。

马尔堡病毒于 1959 年首次在玻利维亚被发现，该病毒由老鼠携带。染病初期会出现流感样症状，如发热、头痛以及厌食等。随着病程进一步恶化，患者会出现呕吐、过敏以及血管损伤等症状，严重者甚至会发展至全身性组织出血和多器官衰竭，从而引起死亡，病死率高达 30%。

通过结构分析和生化实验，他们发现沙粒病毒聚合酶的酶活性中心处于天然开启的活性构象，并揭示了聚合酶与 RNA 的识别模式，初步阐明了 L 聚合酶自身二聚化对其复制和转录活性的调控作用。

这些发现为理解不同沙粒病毒在进化上的联系和差异提供了关键信息，也为后续靶向沙粒病毒聚合酶的靶向药物设计提供了新的候选靶点。相关研究去年发表于《自然》。

Z 蛋白：负调控聚合酶活性

在此基础上，施一团队进一步研究了沙粒病毒基质蛋白 Z 负调控聚合酶活性的分子机理。

他们利用冷冻电镜技术分别解析了拉沙病毒和马尔堡病毒聚合酶 L 蛋白与其相应基质蛋白 Z 结合的复合物结构，以及 L-Z 二元复合物与 3'-vRNA 结合的三元复合物结构。

结构显示，每对复合物中一个 Z 蛋白以单体形式结合在一个聚合酶上，且结合位点位于聚合酶的“手掌结构域”外围，与 RNA 结合位点相距甚远，说明 Z 蛋白结合后并不影响聚合酶“招募”RNA 模板，暗示着 Z 蛋白可能是通过别构效应来负调控聚合酶活性。

研究人员进一步发现，Z 蛋白结合在聚合酶中两个催化基序的远端，推测可能阻碍这两个催化元件在 RNA 合成过程中的构象变化，以使聚合酶失去催化活性。他们利用氘气交换质谱实验证明了这个假设。

研究人员还发现，Z 蛋白通过其中间结构域与 L 蛋白结合，其中一段高度保守的疏水性环主导了与 L 聚合酶蛋白的相互作用。

由于此结合基序高度保守，他们还观察到拉沙病毒和马尔堡病毒 Z 蛋白和 L 蛋白能够在体外呈现交叉抑制效果，这一现象表明旧大陆和新大陆沙粒病毒 Z 蛋白调控 L 蛋白 RNA 合成的保守机制。

作者表示，上述发现为靶向聚合酶的广谱抗病毒药物设计提供了全新方向，提示可以通过抑制聚合酶保守性功能基序的构象变化来进行广谱性抑制剂开发。

相关论文信息：
<https://doi.org/10.1038/s41564-021-00916-w>

我国大型永磁电机整体充磁技术获突破

本报讯（通讯员吕以亮 记者陈彬）近日，华中科技大学国家脉冲强磁场科学中心研制的国内首台套大型永磁电机整体充磁装备成功完成了 2.5MW 直驱永磁风力发电机转子的整体充磁，充磁后的永磁风力发电机通过了型式试验，所有测试指标均达到产品技术要求。这是我国大型永磁电机整体充磁技术的重大突破，相关技术及装备研制水平位居世界前列。

据悉，永磁风力发电机的转子是一个庞然大物，直径超过 4.3 米，高度达 1.5 米，共有 84 个永磁磁极，每个磁极由 20 多个磁钢块拼装而成。传统制造工艺采用已充磁的磁钢块，人工拼装成大的磁极，由于磁钢块间存在巨大的排斥力，拼装难度大、工艺复杂、操作危险、生产效率低。

整体充磁技术则由于磁极可由未充磁的磁钢块拼装而成，通过脉冲强磁场装备对磁极整体充磁，从而降低了组装难度，提高了装配精度，生产效率相比传统制造工艺提高了 8 倍以上，安全性也得到了保证。

与国外同类产品分段多次充磁相比，该装备一次即可实现整极充磁，避免了分段充磁过程中的局部退磁，技术更先进。整体充磁技术由国家强磁场中心主任李亮率先提出，是强磁场技术面向国家重大需求的一个重要应用。李亮带领科研团队历时 8 年，先后克服了异形高场脉冲磁体的结构稳定性和高效冷却等问题，掌握了脉冲磁场下永磁材料的磁化与退磁特性，在国内首次完成了百千瓦级高矫顽力高速永磁电机转子的整体充磁，以及某型号电磁设备大型拼装磁极的整体充磁。

此次永磁风力发电机整体充磁系统的研制始于 2019 年底，其间团队克服了疫情等多重困难，解决了充磁过程中极间相互干扰、涡流去磁效应等问题，实现了永磁风力发电机磁极的高质量高效率充磁。中国科学院院士沈保根评价认为，该系统给大功率风力发电机产业带来了重要影响，风机整体充磁将会有大的发展。



大型永磁电机整体充磁装备为永磁风力发电机转子进行整体充磁。 华中科技大学供图

看封面



在原生环境“透视”细胞

6 月 11 日的《科学》封面图片展示的是酵母细胞内部的低温电子层析 X 射线影像（蓝色是核糖体，黄色是基因编码的纳米颗粒，灰色是细胞器膜）。研究人员表示，相关技术用于在原生细胞环境中，以单分子精度分析大分子结构和空间组织，并研究其分离。（鲁亦）

图片来源：Dimitry Tegunov, Stefan Pfeffer 等人/Science

刘真：为扩充“武器库”而忙碌的人

■本报记者 秦志伟



刘真怀抱体细胞克隆猴。 脑智卓越中心供图

世界首例体细胞克隆猴“中中”和“华华”及 5 只生物节律紊乱体细胞克隆猴相继问世后，它们其中的一位“主人”刘真更忙了。刘真是中科院脑科学与智能技术卓越创新中心（以下简称脑智卓越中心）研究员，“中中”和“华华”问世那一年，他只有 30 岁。

虽然实现了体细胞克隆猴的突破，但刘真并不满足于只有 7 只克隆猴的克隆。为此，他和团队一方面不断优化体细胞克隆猴技术，另一方面又在加紧研发用于构建模型

的其他技术。他将这一做法形容为扩充“武器库”，“需要什么样的猴模型，就可以有对应的技术开发出来”。

作为中国本土生长的青年科学家，刘真的目标非常明确，就是要为脑疾病和高级脑认知研究提供更理想、更多样化的猴模型。

决定扎根于这一领域

为什么绝大多数脑疾病不能得到有效治疗？据刘真介绍，主要原因之一是研发药物通用的小鼠模型脑结构和脑功能与人类相差甚远，研发出的药物在小鼠模型上有效，但到人体检测时大都无效或有副作用。而以食蟹猴和恒河猴为主的非人灵长类，有着跟人类更为相近的脑结构和神经环路，被认为是脑疾病和高级脑认知研究的理想模式动物。

2010 年前，中国只有为数不多的非人灵长类研究机构，其中一个就在脑智卓越中心（原名神经科学研究所），该中心研究员孙强担任平台负责人。

这一年，刘真本科毕业后考取神经科学研究所的研究生，他最初并不知道有这个平台，但最后机缘巧合地做了孙强的首个学生。既留之，则安之。一年的基础理论系统学习后，刘真对非人灵长类领域有了相对全面的了解，他正

我国 2030 年前后实施火星取样返回



“中国印迹”图是火星车行驶到着陆平台东偏南 60°方向约 6 米处拍摄的着陆平台影像图。 国家航天局供图

本报讯（记者甘晓）近日，国家航天局在北京召开新闻发布会。国家航天局新闻发言人许洪亮和我国首次火星探测任务工程总设计师张荣桥在此次发布会上介绍了我国未来行星探测规划和展望。

“到 2030 年左右，依然以火星探测为主线，首次火星探测实现‘绕、着、巡’后还将开展火星取样返回，同时开展小行星探测、木星系探测。另外还会实施探月工程嫦娥六号、七号、八号任务，与国际同行特别是俄罗斯同行正在论证国际月球科研站等一系列任务。”许洪亮表示。

张荣桥在发布会上指出：“首次火星探测开启了行星际探测新征程，我们不会停下脚步。”后续任务将选择重点、热点和亮点作为探测目标，实现高起点的跨越发展。

“火星是我们的近邻，科学意义巨大，仍将是未来后续探测的重点，也是国际深空探测的

重点。”张荣桥表示。

而小行星是当前国际探测和我国规划的“热点”。“一方面小行星撞击地球的灾害及小行星上的资源引发各界关注，另一方面小行星任务很难，对带动我们航天技术向精细化方向发展意义重大。”他说。

木星系探测则是“亮点”。在太阳系行星中，木星离地球更远一些。张荣桥指出，到目前为止，人类对木星系的认知非常肤浅，进行的探测也非常有限。因此，木星系探测孕育着大量科学新发现。除科学意义外，木星系探测还将带动更远距离的测控、更长寿命探测器技术发展以及新能源的利用。

“我们航天人有一个风格，叫早下手、下好先手棋。”张荣桥透露，在实施首次火星探测任务的时候，小行星取样返回任务已经开展了前期研制。

欧洲航天局公布大规模太空探索任务



本报讯 据《科学》报道，近日，欧洲航天局(ESA)公布了其大规模太空探索任务的三大科学主题。该太空探索任务计划在 2035 年到 2050 年间展开，耗资 10 多亿欧元。三大科学主题包括近距离观察木星和土星周围冰冷的卫星，剖析附近系外行星大气层，以及利用新方法研究宇宙中第一批恒星、星系和黑洞的形成。

ESA 大约每十年或二十年更新一次科学任务。目前的计划项目名为“宇宙愿景”，有三个于 2034 年前开展的旗舰任务，即研发研究木星卫星的航天器、X 射线望远镜和引力波探测器。

下一轮计划被称为“旅行者 2050”，已于 2019 年启动。研究团队提出了近 100 项任务或主题建议。75 名研究人员组成了六个委员会，将 100 项中能够在科学上取得突破性进展的想法分成三大类。ESA 科学计划委员会近期批准了这一分类。

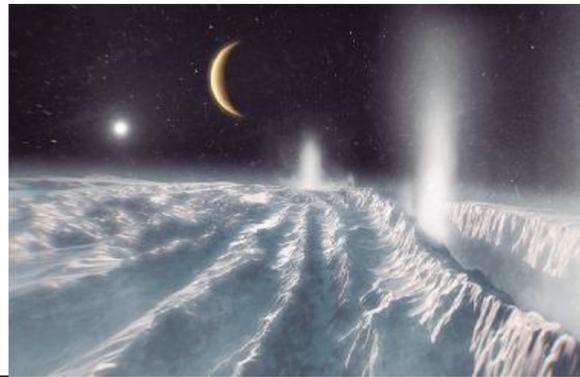
本次公布的三大科学主题中，第一个主题是寻找太阳系中的生命，计划探访木卫二或土

卫二。科学家认为这些卫星的冰冻外壳下隐藏着海洋。ESA 说，这项任务可能不仅需要轨道飞行器，还需要一个登陆器或无人机，以便进行原位取样，因为在一些卫星上，可以看到来自地下海洋的水从冰缝中喷出。

第二个主题是对早期宇宙进行新探索。开展新探索的一种可能性是建立在普朗克任务所使用的技术基础上，该任务绘制了大爆炸遗留的微波背景辐射图。另一种可能性是利用引力波探测计划中激光干涉空间天线的后续产品，将于 2034 年投入运行，其目的是探测引力波长波，例如地球上探测器无法捕捉到的超大质量黑洞合并事件产生的引力波。第二个主题具体如何开展目前尚未有定论。

第三个主题是建立银河系探测器或系外行星搜寻望远镜。研究人员可以继续 ESA 盖亚望远镜的工作，绘制数十亿恒星的精确位置图，以了解银河系的演化，但注意力将转移到近红外光上，以获取额外的恒星信息，并在可见光下观察被云层遮蔽的恒星。ESA 可能建立一个类似于美国宇航局的詹姆斯·韦伯太空望远镜的大型望远镜，也可以发射几个编队飞行的望远镜，以提供更清晰的视野，分辨出更小的系外行星。

据悉，ESA 将首先开展对冰冻卫星的探测任务，因为明年木星冰卫星探测器 JUICE 发射后，拥有相关专业知识的团队可以承接新任务。（徐锐）



土星第六大卫星——土卫二和其上的间歇泉（艺术插图），是欧洲旗舰任务计划未来的探索目标。 图片来源：ESA

得 MECP2 子代猴。刘真介绍，基于精巢异种移植的技术显著缩短了转基因猴产生时间，在两年内得到下一代转基因猴，首次转基因猴中类似人的自闭症表型也传递到了下一代，为自闭症的致病机制及干预手段研究提供了有效的非人灵长类动物模型。相关研究分别发表于《自然》《细胞研究》。

然而，病毒转基因的方法只能实现外源基因的过表达，无法实现精确的基因敲除。随着基因编辑技术的兴起，刘真和团队成员抓住机会，又迅速建立了高效稳定的基因敲除模型构建平台，并得到了多种基因敲除猴模型。

成功翻越“两座山”

彼时，刘真博士生涯即将结束。是要留在国内还是出国从事博士后研究，他很难抉择。那时国内博士毕业后的常规套路是先出国再回国，但出国就要改变原有的研究方向，刘真也清楚这一点。（下转第 2 版）

