

“蛇缠腰”疱疹病毒为何“难缠”

●本报记者 李思辉 实习生 刘时源

“一朝蛇缠腰，十年切肤痛。”这句民间广为流传的俗语描述的对象是带状疱疹。

带状疱疹的皮疹沿神经分布区域呈带状排列，如同蛇缠绕在腰间。由此引发的神经痛往往让人难以忍受，给患者带来长期的痛苦。国际上，抗疱疹病毒的药物已经投入使用几十年，但其作用机制一直不甚明了——只知道药物有效，但不知道其背后的具体治病机理是什么。

近日，湖北工业大学生命科学与健康工程学院教授潘军华团队利用病毒DNA聚合酶结构揭示了抗病毒药物耐药机制，为开发新型抗病毒药物、应对病毒变异带来的挑战开辟了新路径。相关研究成果在线发表于《细胞》。

决战疱疹病毒，药物机理终探明

疱疹病毒作为一类常见病毒，感染广泛、极易潜伏，故难以根治。现有的抗病毒药物，如阿昔洛韦和膦甲酸钠虽能在一定程度上抑制病毒复制，但病毒变异导致的耐药性问题日益严重。

“病毒存活的一个先决条件是通过自身DNA聚合酶的聚合和‘纠错’功能互相配合，复制其完整基因组。几种常用的抗疱疹病毒药物，通过模拟核苷酸(DNA结构单元)或焦磷酸(DNA聚合副产物)，阻断DNA继续合成以起到抑制其聚合的作用，从而达到治疗效果。”潘军华介绍。

简单来说，遗传信息的传递忠实于

模板且严丝合缝，必须有完美的条件。DNA聚合酶就像生产链条的机器，而药物就像是缺了一个销孔的链节，一旦加入链条，链条就断了，也就生产不出具备功能的完整链条了。

然而，多年的临床数据发现，疱疹病毒聚合酶催化亚基上许多位点的突变，都有可能产生耐药性。这些突变如何导致药物抗性？阿昔洛韦和膦甲酸钠如何选择性地对疱疹病毒的聚合酶产生抑制？

为了攻克这些“难缠”的问题，潘军华及合作团队采用了冷冻电镜技术。这项技术能够在接近生理条件的状态下，捕获生物大分子的高分辨率结构。

通过冷冻电镜，研究团队解释了该酶高效持续合成DNA的机理。他们注意到，疱疹病毒聚合酶催化亚基Pol和持续合成因子UL42在结合DNA时呈现出多种不同构象并存，Pol的指状结构域对这些构象“采样”的现象，这是该过程多种构象并存的猜测首次得到直接实证。

更重要的是，对药物与全酶复合物的结构学研究发现，抗病毒药物选择性地结合“闭合”构象的聚合酶。而对野生型及耐药突变型聚合酶的分子动力学模拟和冷冻电镜结构研究表明，相关抗性突变是通过调节聚合酶的构象动态而非直接影响药物与靶标结合实现耐药，从而厘清了药物选择性的机制。

潘军华解释说：“药物结合聚合酶并稳定其闭合态的能力弱于正常核苷酸底

物，因此这些抗药性突变导致的聚合酶结构动力学变化对药物结合的影响大于正常核苷酸，就算药物起效，病毒DNA聚合酶也能利用核苷酸正常复制DNA，使病毒存活。”

这些发现为设计新型抗病毒药物、克服现有药物的耐药性提供了新的重要理论依据，并且对于其他病毒聚合酶的抗药原理具有普遍意义。

学成回家乡，选择出乎意料

潘军华2002年获全额奖学金赴美国莱斯大学留学。远渡重洋，深耕细作，在美国20多年的求学与科研生涯中，潘军华参与了多项全球前沿研究，取得不少突破性成果，陆续发表了多篇顶刊文章。该项目中的电镜实验部分，就是潘军华在美国哈佛大学实验室完成的。

2023年8月，潘军华正式加盟湖北省省属高校——湖北工业大学，这出乎许多人的意料。作为湖北武汉人，潘军华在一次极偶然的机缘下决定归国，并将落脚点选在武汉。

潘军华告诉记者，彼时他对于国内“人才头衔”之类毫无概念，但学校从他过往的科研经历和成果出发认可他，尽量满足他开展工作的科研条件，尤其是学校的精神风貌，与他一直以来实事求是、一心只为把事做好的理念相契合。

数年磨一剑，只为祛病护健康

这篇论文的发表，几经波折。

在美国波士顿儿童医院做研究时，潘军华作为合作者对这项研究进行了一系列指导。获得初步结果后，潘军华受邀开始全身心投入到这个颇具挑战性的研究中。

潘军华告诉记者，新冠疫情让自己及合作者将主要精力投入对新冠病毒的研究，疱疹病毒的研究进度受到了不小的影响。疫情结束后他才得以继续这项工作。回国后，潘军华把在哈佛大学医学院收集的数据带了回来，在湖北工业大学继续开展数据处理与分析、论文撰写等工作。

2022年底，研究取得突破后，潘军华尝试投稿。《细胞》的编辑一开始就对这项研究表现出浓厚的兴趣，但接踵而来的是大量的修改意见和补充实验。2023年至2024年几乎有一年半时间，潘军华都是在补做实验中度过的，直到他们把抗药突变型的结构解析、分子动态模拟等补做完成，5月将定稿重新投出。

一位业内人士评价，这篇论文的最大意义在于发现了结构动态对于药物选择的作用，以及抗药性产生的分子机理。这将为此后的药物设计奠定更完整的理论基础、提供全新的思路。

“参考已有的结构，理性地开展药物设计，并将结构动态纳入考虑，将会有更多新型、高效、安全、可相互搭配的抗病毒药物问世，让人们少受乃至免受各种疱疹病毒及其他重大传染性疾病之苦。”潘军华对此颇有信心。

相关论文信息：

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.07.048>

“刷手机”显著改善中老年人抑郁

本报讯 近日，南开大学教授祁艳玲团队研究发现，适度使用社交媒体可有效帮助中老年人预防抑郁症。相关论文发表于《转化精神病学》。

研究抽样选取了全国150个地区的1.4万余名中老年人作为样本，发现出现抑郁症状的群体呈现年龄更大、女性占比更高、多居住在农村地区、受教育程度较低、多未婚或独居等特点。从地域来看，我国中西部省份中老年人

的抑郁情况更为严重。

祁艳玲表示，研究团队对该群体使用社交媒体情况进行了两年的追踪，并对中老年群体社交媒体使用情况和出现抑郁症状风险或减少抑郁症状之间的纵向关联进行了系统分析。

结果显示，在9121名2018年没有抑郁症状的参与者中，参与社交媒体活动的中老年人在两年内发生抑郁症状的可能性降低了24.0%。而在5302名

2018年有抑郁症状的参与者中，这一时期内开展3项或更多社交媒体活动的个体变成非抑郁的概率是不使用社交媒体个体的1.24倍。而一直使用社交媒体的个体，在两年间变成非抑郁的可能性达到1.36倍。

祁艳玲说，社交媒体的使用可以增加老年人与外界的互动，如与家人、朋友保持联系，参加社区活动等，可减少老年人社交隔离及孤独感。另外，社交

媒体通过推送老年人喜爱的内容或健康知识，有助于老年人进一步愉悦身心，减少抑郁情绪。

研究人员介绍，该研究结果基于人口特征和地理区域提供了抑郁症负担的详细分布情况，可以指导相关部门更精准地分配医疗资源。

(陈彬 闫瑾)

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41398-024-03142-0>