

研究揭示大脑“快乐荷尔蒙”运输机制

本报讯 中国科学院物理研究所、北京凝聚态物理国家研究中心和中国科学院生物物理研究所团队合作,通过冷冻电镜单颗粒技术解析了单胺转运蛋白 VMAT2 多种状态的高分辨结构,详细解释了单胺神经递质被转运到囊泡中的过程。近日,相关成果发表于《自然》。

神经递质是一类可传递信号的化学物质,在诸如情绪、记忆、生长发育和药物成瘾等多种神经活动中发挥重要作用。例如,多巴胺等神经递质被称为“快乐荷尔蒙”。

如果把大脑比作城市,物质信息的传递通过一条条“神经元高速公路”来

完成,囊泡就如同卡车一样满载“神经递质货物”,VMAT2 则相当于卡车自带的“货物起重机”。如果没有 VMAT2,卡车将会白跑一趟甚至罢工,最终导致神经递质释放不足,引发一系列单胺缺乏症状和疾病,如发育迟缓、运动障碍、抑郁症、亨廷顿舞蹈症等。

中国科学院物理研究所特聘研究员姜道华介绍,目前,VMAT2 是高血压、亨廷顿舞蹈症等运动障碍、精神性焦虑疾病临床治疗药物的靶点,利血平、丁苯那唑是两种经典的 VMAT2 抑制剂。尽管许多研究揭示了 VMAT2 的生物学和药理学性质,但对于 VMAT2 的底物转运机制及药物分子的抑制机制仍不清楚。

中国科学院生物物理所研究员赵岩介绍,VMAT2 分子量仅为 56 千道尔顿,利用冷冻电镜解析如此小的膜蛋白非常困难。为了解决这个难题,研究团队通过筛选融合蛋白位点,得到性质更加稳定、分子量增大的 VMAT2 样品,最终成功通过冷冻电镜手段计算并重构出 VMAT2 与 3 种不同药物分子及底物 5-羟色胺结合的原子分辨率结构。

结构分析表明,获得的电镜结构处于胞质朝向、闭塞状态及囊泡腔朝向的不同构象,代表了 VMAT2 完整转运循环中的 3 种典型构象。结合功能实验及分子动力学模拟,研究团队提出

了 VMAT2 的一种底物转运机制,即一个质子通过与底物竞争结合来促进底物释放,另一个质子通过中央腔内部的氢键网络来驱动构象转换。

该研究为理解 VMAT2 的底物识别、药物抑制、质子耦合转运过程等分子机制提供了重要的结构基础;为开发靶向 VMAT2 的构象特异性及亚型特异性药物提供了重要的结构信息。同时,该研究中解析 VMAT2 的方法能够应用于其他小型膜蛋白,将促进膜转运蛋白和其他小蛋白的电镜结构解析。

(倪思洁)

相关论文信息:<https://doi.org/10.1038/s41586-023-06926-4>

科学家研发出高灵敏快速检测新技术应对猴痘病毒

本报讯 近日,记者从广东省人民医院获悉,该院检验科主任顾兵团队利用自主设计开发的二硫化钼(MoS₂)膜状信号标签构建了两基于侧流免疫层析的猴痘病毒(MPXV)快速检测新技术,分别利用比色-荧光双模式和表面增强拉曼光谱(SERS)实现复杂临床样本和环境样本中痕量 MPXV 抗原的高灵敏、准确诊断,检测时间少于 20 分钟,灵敏度比普通胶体金免疫层析提高 500 倍,检出限达 2 pg/mL。相关工作发表于工程技术和环境科学领域期刊 *Chemical Engineering Journal* 和 *Journal of Hazardous Materials*。

猴痘是由 MPXV 引起的、类似于天花的一种急性传染病,主要通过接触、体液和黏膜传播。猴痘疫情于 2022 年开始在全球范围内暴发,已迅速蔓延到 100 多个国家。开发快速、高灵敏的现场检测方法对减少 MPXV 的隐性传播、提高疫情早发现早控制能力具有重大的实际意义。

研究者利用一种具有比色-荧光增强能力和信号输出的免疫层析试剂,可在不同现场条件下对 MPXV 抗原进行超灵敏和灵活检

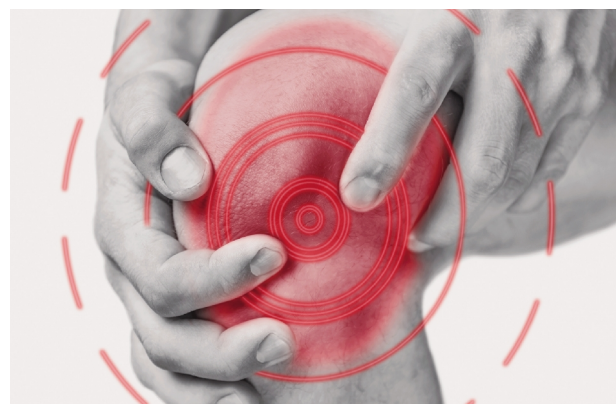
测。同时研制了一种便携式双信号读数仪,实现了比色/荧光双信号的同时读取和数据实时分析。该试剂的比色信号支持 MPXV 的快速筛选(LOD 0.1 ng/mL),荧光模式允许定量检测痕量病毒(LOD 2.4 pg/mL),显著拓宽了现有 ICA 技术的应用范围。

另外一篇论文报告了一种比色/SERS 双信号共增强的免疫层析试纸条,用于灵活、超灵敏和准确地检测各种复杂样品中的 MPXV 抗原。通过在 MoS₂ 纳米片上涂覆一层厚度可控的聚乙烯亚胺夹层(1nm)以实现静电吸附两层致密的 30 nm 纳米金,在提高比色能力的同时产生大量高效的 SERS 热点。该方法的比色和 SERS 检出限分别低至 0.2 ng/mL 和 2 pg/mL,在实际样品中的准确度高(相对标准偏差小于 9.89%),灵敏度相比传统胶体金试剂盒和 ELISA 试剂盒分别提高 500 倍和 5 倍,具有很强的现场应用潜力。(张思玮)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1016/j.cej.2023.144889>

<https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2023.132136>



图片来源:摄图网

发现痛风缓解期仍需针对尿酸盐结晶展开治疗

上海市第十人民医院

本报讯 痛风和生活方式高度相关且发病率高企。当出现骨关节肿痛典型症状时,遵医嘱使用促进尿酸排出、减少尿酸生成的药物可有效改善病情,但急性症状缓解后是否需要继续用药目前尚无定论。为此,上海市第十人民医院肾内科主任彭艾团队从分子机制出发,阐明即便处于痛风缓解期,仍应继续针对尿酸盐(MSU)结晶展开治疗,唯有“除恶务尽”才能遏制系统性全身免疫炎症。近日,相关成果在《细胞报告》上发表。

痛风是由 MSU 晶体沉积引起的以急性或慢性关节炎为主要表现的全身免疫性疾病。痛风发病包括 4 个阶段:无症状高尿酸血症,MSU 晶体沉积,急性期/急性发作间期痛风,以痛风石、慢性痛风性关节炎和骨/关节损伤为特征的进展性痛风。作为痛风的显著特征,MSU 晶体沉积诱发痛风急性发作的主要机制已基本明确,但 MSU 晶体沉积对痛风缓解期是否有

害并不明确。

彭艾团队针对非进展性缓解期痛风患者、进展性缓解期痛风患者和正常对照人群的外周血单个核细胞进行了单细胞转录组测序。研究发现,伴有 MSU 晶体沉积的非进展性和进展性缓解期痛风患者均存在系统性全身免疫炎症,其机制与经典单核细胞中一种蛋白表达上调等因素相关。因此,MSU 晶体的完全清除应成为痛风缓解期患者控制全身炎症的潜在靶目标。

(张双虎)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.113139>