

27岁女博士生更“懂”内啡肽

● 本报记者 李晨阳

网络上流传着一句名言：“少年只知多巴胺，中年才懂内啡肽。”

多巴胺和内啡肽都是著名的“快乐物质”，但又有很大不同。“多巴胺式的快乐”容易获得，打打游戏、刷刷视频、吃点美食就来了；“内啡肽式的幸福”则要费些周章，一定强度的体育运动、优质社交、完成富有挑战性的工作等可以促进内啡肽分泌，而这些都要付出努力和汗水。

但中科院上海药物研究所(以下简称上海药物所)博士生王悦这个爱玩爱笑的27岁女孩，已经比绝大多数中年人更“懂”内啡肽了。

近日，她作为共同第一作者在《细胞》上发表了一篇论文，阐述阿片受体家族与内啡肽系统的分子作用机制，解答了这个领域里长期令人困惑的一些科学问题。就在几个月前的2022年11月10日，王悦已经作为共同第一作者在《细胞》上发表过一篇同领域的研究论文。

看到自己倾注大量心血的论文出现在国际知名刊物上，把内啡肽作为研究对象之一的她感受到了那份深刻的“内啡肽式幸福”。

阿片类药物是把“双刃剑”

在阿片肽大家族中，内啡肽只是一大类，此外还有内吗啡肽、强啡肽、脑啡肽和痛敏肽等。在生物体内，这类物质的分泌能起到缓解疼痛、减轻压力等作用。

从罂粟中提取出来的吗啡、人工合成的海洛因和芬太尼等阿片类药物，同样具有缓解疼痛的作用，且都是通过激活阿片受体实现。但与人体自行分泌的内源性阿片肽不同，这些外来的阿片药物可能产生严重副作用，比如呼吸抑制和成瘾等。很多不法分子将它们作为新型毒品进行贩卖，造成了严重的不良影响。

如何开发出更好的阿片类药物是王悦关心的科学问题。

“在人体内，阿片类药物通过激活阿片受体发挥作用。”她告诉记者，阿片受体家族共有4个成员—— μ OR、

δ OR、 κ OR、NOPR，都属于G蛋白偶联受体。目前广泛应用的小分子阿片药物大多是靶向 μ OR设计的，在强效镇痛的同时副作用也很明显。科学家试图开发靶向其他亚型阿片受体的药物，取得了一些成功，也遭遇了很多阻碍。

“一个主要阻碍是，这些小分子药物对受体的选择性和专一性比较差，甚至会引发其他副作用，比如致幻、惊厥、癫痫等，这直接导致了一些临床试验被终止。”王悦解释道。

近几年，人们越来越多地关注多肽类药物。相比外源的阿片小分子，人体内源的阿片肽有更好的生物活性和更强的受体选择性，也更安全。“但要更好地设计改造阿片肽、开发更安全高效的药物，就需要回答一个问题——这些内源的阿片肽是如何选择性地识别、激活不同亚型的阿片受体的？”

王悦的研究工作就从这个问题开始了。

为阿片类药物设计提供新模板

阿片肽和阿片受体的对应关系，就像复杂的连连看游戏。内啡肽不太挑剔，跟除了NOPR之外的3个受体都可以结合；脑啡肽只青睐 κ OR；痛敏肽独爱NOPR；而与 δ OR的结合最具特异性的是一种来自青蛙皮肤表面的多肽——皮啡肽。

“这非常有意思。因为在我们看来，4个多肽长得非常像，4个受体长得也非常像，它们是怎么互相辨识的呢？”王悦笑道。

于是他们解析了这几种具有高度选择性的多肽和对应阿片受体的高分辨率冷冻电镜三维结构。结果发现，这几种阿片肽的N端前4个氨基酸长得非常像，叫做YGGF基序，都插入到阿片受体高度保守的口袋里。但是阿片受体的胞外端在序列和带电性上都具有差异性，各自的配体在对应的结合位点也具有差异性。正是这些差异决定了阿片受体对阿片肽的选择性结合。

“可以把阿片肽的N端想象成一

个信封，每个信封都比较相近，但上面写有不同的地址，这些不同的地址就是阿片肽的C端，它们共同决定着这封信投递到哪一个受体。”王悦说。

在阐述了配体的选择性特点后，研究团队进一步阐明了阿片受体通用的激活机制以及对下游Gi蛋白的选择性特征。他们的工作为阿片类多肽药物设计提供了新模板。

日常为结构生物学“反黑”

2023年是王悦在上海药物所硕博连读的第5年。预计今年6月，她就会戴上博士帽，向人生的下一个阶段进发。如果时光倒流20多年，大概她本人也想不到，自己未来会走出这么长、这么远的一条路。

在内蒙古阿拉善高原一个温暖和谐的大家族里，王悦成了第一名研究生。“其实我本来是个挺贪玩的人，但幸运的是，我总能交到成绩特别好的朋友。为了能和他们玩到一起、有更多共同语言，我也‘不得不’好好学习。”

就这样，她一路考上吉林大学，又保研到上海药物所，在这里遇到了改变她一生的徐华强研究员。“我是徐老师的头号粉丝。”她爽朗地笑道，“他从不push我们，总会声情并茂地给我们讲述有关科研的方方面面。这时你就会觉得做科研是一件非常有魅力的事情。”

王悦这样表达自己对专业的热爱：日常为结构生物学“反黑”。“我感觉不少人对结构生物学这个领域存在一些误解。比如每当看到中国科学家在很好的期刊上发表了结构生物学的研究，就有人说全靠冷冻电镜啦、人工智能很快就会取代这些科学家啦……”

面对这些声音，王悦是这样回应的，“结构生物学是生命科学的重要基



王悦

受访者供图

础之一，历史上很多生物大分子结构的解析都是颠覆了教科书的工作。我们在大学专业课上学到的很多信号通路的发现，很大程度建立在结构生物学的基础之上。尽管现在人工智能技术可以比较准确地预测一些结构，但无法像科学家一样做更深入的分析。事实上，结构生物学研究并不会止步于结构，其目的是解释其中的分子机理”。

对学生的这番理解，徐华强给予了肯定。他补充道：“我想结构生物学一个很重要的意义在于‘眼见为实’。孟德尔利用豌豆实验的大量统计数据得出遗传学规律，而DNA双螺旋结构被揭示后，就能用简单的可视化方式解释这种规律的由来。这个简单的结构奠定了现代分子生物学的基础。”

“大家现在觉得这个领域特别容易发表顶刊论文，是因为我国在该领域的整体研究水平比较先进，可以把工作做到世界前沿。但不管是哪个领域，用高水平期刊评判一项研究工作的标准都是一样的，那就是是否回答了学术界关注的重大问题、是否对这个领域有深远影响、是否提供了有价值的发现新知识。”徐华强说。

相关论文信息：

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.12.026>

12.026

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.09.041>

09.041