

首个人类气味受体精确三维结构问世

本报讯 日常生活中充满了各种气味,然而无论是令人愉悦的花香,还是让人作呕的腐烂味,人们都在利用鼻子中的气味受体蛋白接收这些信息。但对于上述受体如何检测分子并将其转化为气味信息,我们却知之甚少。

近日,一项发表于《自然》的研究首次绘制了人类气味受体的精确三维结构图,朝了解人体最神秘的感官又迈进了一步。

研究人员描述了名为 OR51E2 的嗅觉受体,并展示了它如何通过特定分子的相互作用“识别”奶酪气味。

“这是我们第一次观察到气味分子与气味受体的相互作用。”论文合著者、美国加利福尼亚大学旧金山分校药物化学家 Aashish Manglik 说。

人类基因组包含编码 400 个嗅觉受体的基因,这些受体可以检测出多种气味。1991 年,分子生物学家 Richard Axel 和生物学家 Linda Buck 首次在大鼠身上发现了哺乳动物气味受体基因。20 世纪 20 年代,研究人员估计人类的鼻子可以分辨约 1 万种气味,但 2014 年的一项研究发现,人类的嗅觉灵敏度远超于此——可以分辨出超过 1 万亿种气味。



OR51E2 受体被具有干酪味儿的丙酸盐激活。

图片来源:Antonio Nardelli

然而,嗅觉受体与气味分子并非是一对一的关系,嗅觉受体很“专一”,它们只能与一种名为气味剂的气味分子子集相互作用,而一种气味剂却可以激活多个受体。

除此之外,人们并不了解嗅觉受体如何识别特定气味并在大脑中对不同气味进行编码。开展相关研究的一大难点是,在实验室中培养哺乳动物嗅觉受体蛋白十分困难,它们大多只喜欢停留在嗅觉神经元中,因此不能通过常用的细胞系稳定培养。

为此,Manglik 和同事专注于研究 OR51E2 受体。该受体的功能不限于气味识别,因此,除了嗅觉神经元外,肠道、肾脏和前列腺组织中也有它的身影。

OR51E2 能够与乙酸盐和丙酸盐

这两种气味分子相互作用,前者闻起来像醋,后者有干酪味。于是,研究人员纯化了受体,并使用冷冻电镜技术分析了 OR51E2 与丙酸盐结合前后的结构。他们还使用计算机在原子尺度上模拟了蛋白质如何与气味分子相互作用。

他们发现丙酸盐通过特定的离子键和氢键与 OR51E2 结合,前者将丙酸盐的羧酸锚定在受体结合袋中的精氨酸上。这种结合改变了 OR51E2 的形状,开启了受体。

研究人员指出,这种分子相互作用至关重要,比如影响精氨酸的突变就能阻止 OR51E2 被丙酸盐激活。

对于上述发现,研究人员并不满足,因为 OR51E2 是 1 类嗅觉受体,只有约 10% 的人类嗅觉受体基因负责编码这种类型的蛋白,其他基因编码的则为 2 类嗅觉受体,它们通常能识别更广泛的气味。研究人员指出,1 类与 2 类嗅觉受体的分子相互作用机制可能非常不同,需要更多人类气味受体结构、分子结合案例才能阐明上述差异。

(徐锐)

相关论文信息:<https://doi.org/10.1038/s41586-023-05798-y>

血液中咖啡因含量高可能体重较轻

本报讯 一项近日发表于《BMJ 医学》的研究表明,一个人血液中咖啡因含量较高可能与体重较轻有关。不过,参与该研究的英国伦敦帝国理工学院的 Dipender Gill 说,人们不应该认为多喝咖啡就能减肥。

此前的大量研究表明,摄入咖啡因与体重下降有关。但这些主要是观察性研究,记录了人们的健康状况和咖啡因的摄入量,很难确定是咖啡因造成了这些影响,还是仅仅与之相关。

Gill 团队采用了另一种方法,在随机试验中观察人们分解咖啡因速度的基因差异,从而模拟不同剂量咖啡因的效果。

结果发现,有两个基因会影响人们分解咖啡因的能力。这意味着在摄入相同剂量的咖啡因后,不同人血液

中的咖啡因水平会有所不同。

研究团队分析了之前几项研究的数据。这些研究对人们的 DNA 进行测序,并追踪了他们的健康状况。研究总共调查了近 1 万人,其中大多数人是欧洲血统。

这些研究没有分析血液样本。但之前的研究表明,那些分解咖啡因较慢的人血液中的咖啡因平均含量较高,尽管他们往往喝的咖啡更少。

研究人员发现,从基因来说,咖啡因含量较高的人身体质量指数(BMI)较低、脂肪量较低、患 2 型糖尿病的可能性较低,后者是一种与超重有关的疾病。

参与这项研究的布里斯托大学的 Benjamin Woolf 说:“我们知道咖啡因会影响新陈代谢和一个人的活力。这



图片来源:Hours/Getty Images

可能是有依据的。”

Gill 表示,人们不应该基于这些结果改变自己的饮用习惯,想要减肥的人应该特别警惕饮用牛奶和含糖咖啡饮料。“很多含咖啡因的饮料热量都很高。咖啡因还有其他有害影响,包括对睡眠和心脏功能的影响。”

(王方)

相关论文信息:<https://doi.org/10.1136/bmjmed-2022-000335>

本报讯 近日发表在《BMC 医学》的一项研究发现,传统的地中海式饮食——富含海鲜、水果和坚果——与痴呆症风险下降相关。与较少采用地中海式饮食的人相比,坚持地中海式饮食的人罹患痴呆症的风险最多可降低 23%。

饮食可能是痴呆症的一个重要可改变因素,可以作为疾病预防和风险降低的干预目标,但过去探索地中海式饮食影响的研究通常局限于较小的样本量和很少的痴呆症病例。英国纽卡斯尔大学的 Oliver Shannon 和同事分析了英国生物样本库中 60298 个个体的数据,这些人都完成了饮食评估。作者用了两个衡量标准评估了他们对地中海式饮食的依从程度。在平均 9.1 年的随访中,出现了 882 例痴呆症患者。作者也将每个个体的痴呆症遗传风险考虑进来,评估了他们的多基因风险——这种方法会评估与痴呆症风险相关的多个基因。

作者发现,与最不能坚持地中海式饮食的人相比,将地中海式饮食执行得最好的人罹患痴呆症的风险低了 23%,相当于绝对风险降低 0.55%。痴呆症的多基因风险与对地中海式饮食的依从程度之间无明显互动,作者认为这可能表明坚持地中海式饮食和痴呆症风险降低的关联性,不受个体痴呆症遗传风险的影响。这一发现在所有敏感性分析中并不一致,因此作者建议仍需进一步研究,评估饮食和遗传的相互作用对痴呆症风险有何影响。

作者提醒说,他们的分析仅限于自我报告种族背景为白人、英国人或爱尔兰人的个体,因为可用的只有基于欧洲血统的遗传数据,因此还需在一系列人群中开展进一步研究来确定这种潜在的饮食益处。他们总结说,根据数据,包含大量健康植物性食物的地中海式饮食或是一种重要的干预措施,可以纳入未来降低痴呆症风险的策略中。

(赵熙熙)

相关论文信息:<https://doi.org/10.1186/s12916-023-02772-3>

地中海式饮食降低痴呆症风险