第08版：健 康

上一版

- 突破血脑屏障 纳米颗粒开启向大脑递药征程
- 我科学家首次利用冷冻电镜 揭示人组胺受体复合物结构
- 糖尿病妊娠期疾病 综合管理取得重要进展
- 日间射频治疗快速解"心病"
- 国产全数字PET："火眼金睛"揪出癌症

我科学家首次利用冷冻电镜 揭示人组胺受体复合物结构

医线传真

科技日报讯 （通讯员衣晓峰 记者李丽云）记者4月12日从哈尔滨工业大学获悉，该校生命科学院何元政教授团队首次利用冷冻电镜对人组胺受体复合物（1/Gq）的结构进行了解析，锁定了配体组胺在人组胺受体1蛋白活性口袋中的位置，为今后过敏性疾病新药设计开发提供了重要依据。相关研究成果在线发表于4月7日的最新一期《自然·通讯》杂志上。经检索查新结果证实，该科研成果为国内外首次报道。

何元政介绍，临床上，抗组胺药物开发距今已长达半个多世纪，一直用于治疗过敏性疾病。不足的是，第一代抗组胺药血脑屏障通透性高，受体选择性低，容易引起嗜睡、口干等问题。第二、三代抗组胺药，如西替利嗪、氯雷替丁、非索非那定等，尽管能显著降低脑通透性，但与受体亲和力低，且有心脏毒性。

目前，最成功的抗组胺药物多是带有一个碱性氨基的大分子，这与组胺的咪唑环和乙胺侧链有很大不同，而这些大分子的抗组胺药阻断组胺受体1信号的机制却仍然是待解之谜。在国家自然基金等项目支持下，何元政团队凭借冷冻电镜，清晰地"勾勒"出了人组胺受体1与Gq蛋白的复合物结构。这一结构显示，组胺通过与跨膜结构域3和跨膜结构域6的关键残基相互作用激活受体，挤压细胞外侧的结合口袋，打开细胞内侧的空腔，使Gq蛋白募集。相反，抗组胺药利用其庞大的基团将跨膜结构域3和跨膜结构域6推开，扩展了配体结合口袋，形成了一种"挤压激活，扩张失活"的模型。结构详细分析为设计更加有效、副反应轻微的新型抗组胺药物提供了重要线索。

据悉，过去10年间，在分析大分子结构时，冷冻电镜一直是最有力的工具。而在上述重大成果中，何元政课题组在国内外首次利用冷冻电镜，精准"描绘"了人组胺受体复合物（1/Gq）的结构，使研究者清楚地观察到小分子如何结合在蛋白质的活性口袋中，由此拓展了冷冻电镜的应用范围和研究深度。

Copyright © Science and Technology Daily, All Rights Reserved 科技日报社 版权所有

京ICP备 06005116 号