
焦虑？抑郁？多动？原来都和它有关

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/28818.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

焦虑？抑郁？多动？原来都和它有关

。随着现代社会生活节奏的加快，焦虑症、抑郁症、多动症等心理障碍成为不少“脆皮年轻人”的困扰。

无论是长期的情绪压抑、丧失生活热情，还是莫名的活跃亢奋、注意力不集中，不同的心理状态，却有着共同的影响因素：去甲肾上腺素。

去甲肾上腺素是一种重要的神经递质，其介导的神经信号强度和持续时间受去甲肾上腺素转运体的调节，影响情绪、记忆力、注意力等神经活动。

近日，中国医学科学院药物研究所助理教授吴惊香团队揭示了去甲肾上腺素转运体的底物结合及抑制机制，为去甲肾上腺素转运体研究奠定良好基础。该成果于北京时间8月14日23:00上线《自然》杂志。

揭秘情绪“黑匣子”

说起去甲肾上腺素，可能大部分人都一头雾水，但它还有个家喻户晓的“好兄弟”——肾上腺素。

肾上腺素和去甲肾上腺素是人体内两种重要的激素，当肾上腺素去掉甲基，就成了去甲肾上腺素。尽管二者化学结构非常相似，但功能和作用机制略有不同。

肾上腺素主要由肾上腺髓质合成和分泌，而去甲肾上腺素则主要由交感节后神经元和脑内去甲肾上腺素能神经元合成和分泌。当机体陷于应激状态时，由交感神经节后纤维释放的去甲肾上腺素和肾上腺髓质释放的肾上腺素会交相呼应，交互感应，并肩作战，为“战或逃（Fight-or-flight）”做准备，从而帮助机体渡过难关。尽管如此，相比于肾上腺素对心脏、血管以及支气管等脏器的影响，去甲肾上腺素主要在中枢神经系统中起作用，由脑干的蓝斑核产生，并广泛投射到大脑其他区域，调节情绪、注意力、记忆等多种神经活动。

去甲肾上腺素转运体是一种细胞膜上的蛋白质，能够调节神经细胞间去甲肾上腺素的浓度，维系神经系统的正常生理功能。

“去甲肾上腺素经突触前膜释放到突触间隙，也就是两个神经元相接触的地方，向下传递神经冲

动。但我们的人体非常奇妙，这一过程结束后会‘回收’神经信号，这个‘信使’就是去甲肾上腺素转运体。”吴惊香告诉《中国科学报》，去甲肾上腺素转运体能将神经递质“转运”回突触前神经元中，中止神经信号的传递，帮助机体恢复平衡。去甲肾上腺素转运体应用于多动症、抑郁症、神经退行性疾病等方面的治疗。

然而，尽管去甲肾上腺素转运体具有重要的生物学和临床意义，但其结构和转运机制依旧是个未解之谜。吴惊香团队借助低温电子显微镜（冷冻电镜）给人体去甲肾上腺素转运体“拍”了张工作照，揭示了其三种功能下的不同状态。

该成果也得到了评审高度认可，“本研究揭示了人体去甲肾上腺素转运体的结构及其与底物和抑制剂的结合位点，是对该领域的宝贵贡献。”

因“控糖”结缘

“我博士期间从事脑特异性激酶的研究，胰岛素分泌也与其关系密切。据我观察，很多糖尿病患者为了控糖，都会努力‘管住嘴、迈开腿’，但大多数患者都会产生抵触心理、难以坚持。”吴惊香告诉记者，这让她对神经系统更加好奇。

因此，长期从事蛋白质结构研究的吴惊香决定从擅长领域切入。2022年，她加入中国医学科学院药物研究所，成立独立课题组，正式开始去甲肾上腺素转运体的研究。

实际上，去甲肾上腺素转运体的转运功能明晰，很多药物也被相继开发应用于临床。但关于去甲肾上腺素转运体的结构机制，如何转运底物，怎样被抑制剂抑制等问题，却始终没有得到解决。

“去甲肾上腺素转运体的体积非常小，分子质量估计约为64kDa（千道尔顿），冷冻电镜难以解析它的结构，这也是我们面临的最大难题。”吴惊香表示，冷冻电镜解析一直还有一个世界性难题，就是取向优势，前期制备的冷冻样品中就遇到了这一难题，去甲肾上腺素转运体齐刷刷地“躺”在冰层上，导致大多数分子仅以一种或几种特定的朝向被观察到。

针对这些问题，吴惊香团队做了很多尝试，发现在冷冻电镜解析中，有个很小的loop（环区）没被观察到。如果将蛋白质分子比作一条珠子串成的项链，不同于按照特定构建固定排列的珠子，无珠子的链条处更加灵活松散，可以自由弯曲摇摆，这个链条处就相当于蛋白质的loop（环区）。

。

吴惊香团队大胆尝试，用PA（12个氨基酸多肽标签）替换了这个很小的loop（环区），并将其与高亲和力的NZ1（PA序列特异性结合的单克隆抗体）结合，不仅克服了去甲肾上腺素转运体分子量较小的技术难题，还意外解决了前期探究中其冷冻样品取向优势的问题。这一关键突破为后续研究打下坚实基础。

苦乐交织的“闯关”

对2022年刚成为新手教师的吴惊香来说，这两年来科研经历也是和学生的共同“闯关”之旅。

“因为我们实验室刚刚成立，蛋白纯化仪、超速离心机这些仪器设备还没配齐，我们就先借用别的实验室设备，但经常遇到各种问题，要么感应器坏了，要么线路故障，我就带着学生们从头一

步步修整，有些连工程师都说修不好的毛病，竟然被我们解决了。”吴惊香告诉记者。

如果用一个词形容她的心路历程，“苦乐交织”或许更加贴切。“回想整个科研过程，无论是每次和学生取得了小小进展，还是投稿后收到审稿人的好评，哪怕只是在上班路上思考课题进展，都让我非常快乐、干劲满满。”吴惊香说。

但对吴惊香团队来说，“闯关”远未结束。去甲肾上腺素转运体的底物结合和抑制机制包含很多内容，已发现的底物和抑制剂都有非常多的种类，机制各有差异。比如本研究关注的底物间碘苄胍是一种底物类似物，作为核药，能诊治多种神经内分泌肿瘤，如儿童“癌症之王”——神经母细胞瘤，但其临床常规应用还有诸多限制。已经解析的结构可以清晰地展示底物和抑制剂的结合口袋，用于后续基于结构的药物设计，优化和研发新一代药物。吴惊香表示，研发药物以防治危害人类健康的疾病是药学家研究的重心，未来还有很多问题需要研究解决。



?

吴惊香研究团队（受访者供图）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41586-024-07810-5>

作者：赵宇彤 来源：中国科学报

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发