
揪出瘙痒“元凶”！北大教授：课题组近10年最重要成果！

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/30290.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！

揪出瘙痒“元凶”！北大教授：课题组近10年最重要成果！。文 | 卜金婷 田瑞颖

2022年11月3日，北京佑安医院肝胆科的病人络绎不绝，不少胆汁淤积患者被瘙痒折磨得“体无完肤”。而此刻不远处的会议室里，一场正在洽谈的“合作”将为他们带来新希望。

在北京大学教授雷晓光作了一个小时有关如何揪出瘙痒“元凶”的报告后，台下30多位医生的眼神里都透露出了兴奋。佑安医院肝胆科人工肝主任陈煜当即拍板决定合作。



雷晓光

近日，这项基础与临床密切结合的研究正式发表在Cell上。他们不仅深入阐明了胆汁淤积导致瘙痒的分子机制，首次解析了胆酸分子与“痒”受体蛋白的复合物结构，还开发出对胆汁淤积等肝胆疾病具有良好治疗效果的候选药物分子。



ARTICLE · Online now, October 29, 2024

Structure-guided discovery of bile acid derivatives for treating liver diseases without causing itch

[Jun Yang](#)^{1,2,9} · [Tianjun Zhao](#)^{2,3,4,9} · [Junping Fan](#)^{1,9} · [Huaibin Zou](#)^{5,9} · [Guangyi Lan](#)^{3,4} · [Fusheng Guo](#)^{1,2} · [Yaocheng Shi](#)¹ · [Han Ke](#)¹ · [Huasheng Yu](#)⁶ · [Zongwei Yue](#)^{1,2} · [Xin Wang](#)^{1,7} · [Yingjie Bai](#)^{1,7} · [Shuai Li](#)⁸ · [Yingjun Liu](#)⁸ · [Xiaoming Wang](#)⁸ · [Yu Chen](#)⁵ · [Yulong Li](#)^{2,3,4} · [Xiaoguang Lei](#)^{1,2,7,10} [Show less](#)

[Affiliations & Notes](#) [Article Info](#)

Cell论文作者

揪出致痒“元凶”

“痒”是雷晓光课题组十年来最关心的话题之一。

“痒是基础的人类感知行为，又和很多疾病密切相关。此外，痒的分子机制仍不明确，这是亟待解决的科学问题。”雷晓光告诉《中国科学报》。

胆汁淤积症最常见的症状就是慢性瘙痒症，高达80%的胆汁淤积患者伴有严重的、全身性瘙痒症状，而这种瘙痒往往还会导致患者失眠、抑郁。但目前的治疗方法不仅效果有限，还常常伴有副作用，缺少有效的治疗药物。

针对这一医学难题和未被满足的临床需求，科学界与制药工业界一直在寻求创新的解决方案，而关键仍在于找到胆汁淤积致痒的机制。

从2014年开始，雷晓光课题组就开始探索。同时，北京大学教授李毓龙课题组长期从事G蛋白偶联受体和瘙痒机制方面的研究工作，两个课题组早在2019年之前就开启了破解胆汁淤积瘙痒之谜的工作，成功发现表达在人类背根神经节中的G蛋白偶联受体MRGPRX4（简称hX4）会感应内源性胆酸分子，从而被激活、导致系统性瘙痒。

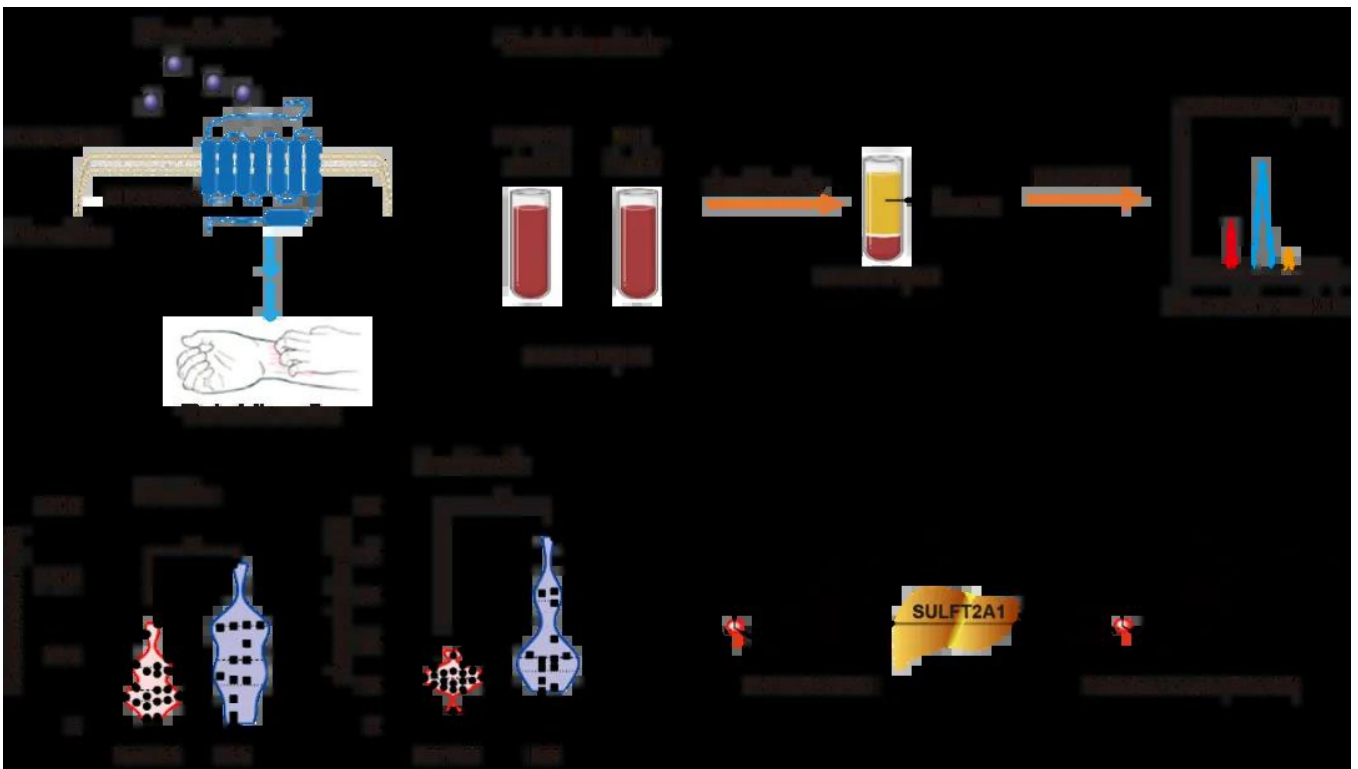
然而，具体哪种类型的胆酸分子可以更有效激活hX4、hX4又是怎样被胆酸分子激活的一系列问题依旧困扰着大家。针对这一问题，雷晓光与李毓龙课题组继续进行紧密合作尝试破解这些关键性问题。



李毓龙

在一次探讨中，研究组里刚读博士二年级的杨军对这个充满挑战的“硬骨头”既充满了兴趣，又有些忐忑，“我不敢保证能做出来，但我会全力以赴地去做。”

为了更好地理解胆汁淤积致痒的机制，他们收集了30多例患有肝胆疾病患者的样本。他们将样本分为“痒”和“不痒”两组进行对照分析后发现，在胆汁淤积瘙痒病人体内，磺酸化修饰的胆酸是激活“痒”受体hX4的“主谋”。

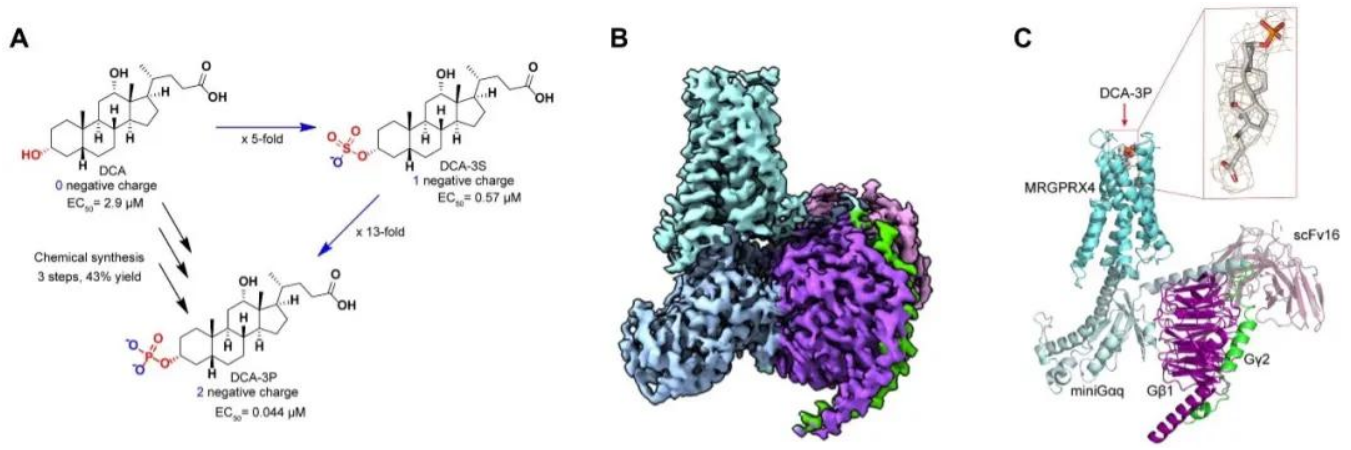


3号位羟基磺酸化胆酸在胆汁淤积瘙痒病人体内显著升高

但要进一步探明hX4与胆酸分子是如何发生作用的，就需要运用低温冷冻电镜技术去解析磷酸化修饰胆酸（DCA-3P）与hX4的高分辨率复合物结构。

面对从未接触过的结构生物学，特别是低温冷冻电镜技术，杨军开始从零学起，就连等实验结果的间隙以及深夜的空闲时间都不放过。“我们实验室有个师兄有结构生物学背景，我经常问他，最后都怕把他问‘烦’了。”杨军笑着说。

幸运的是，他们最终用低温冷冻电镜技术成功地解析了磷酸化修饰胆酸与hX4的高分辨率复合物结构，详细阐明了胆酸激活hX4的分子机制。



DCA-3P与痒受体MRGPRX4的复合物结构。

这一结构信息展示了胆酸分子中的3号位羟基基团和磺酸化修饰在激活hX4过程中发挥的关键作用。“这项研究为我们理解胆酸诱发瘙痒提供了全新视角，也是我们课题组近10年来最重要的成果。”雷晓光说。

作为论文的共同第一作者，杨军告诉《中国科学报》，这项延续了10年的工作凝聚了课题组三届博士生的努力。



杨军

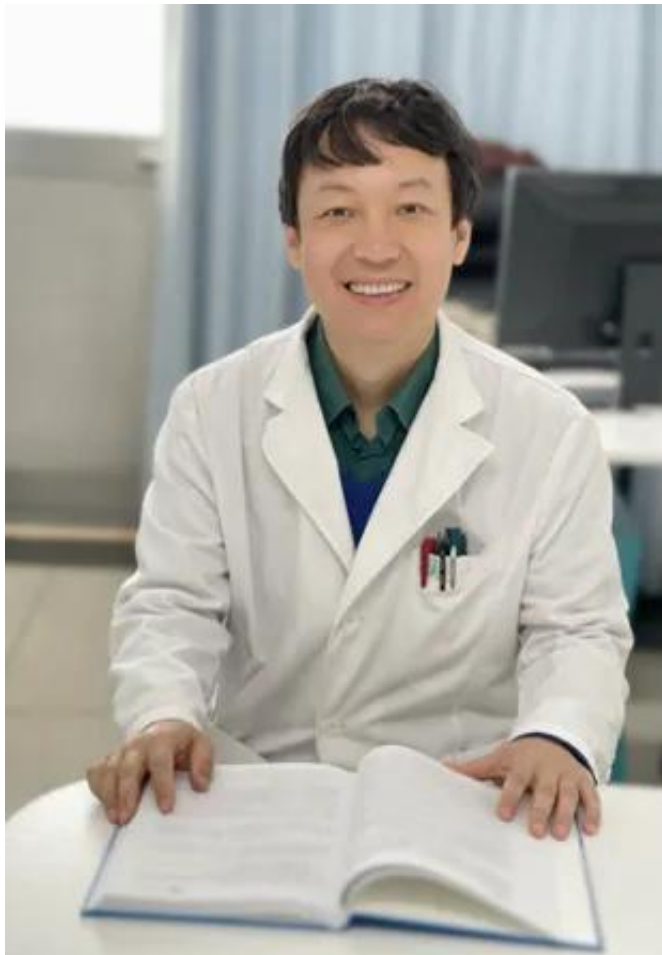
临床“联姻”基础研究

在雷晓光看来，这项研究最大的亮点就是临床和基础研究的结合，“从临床中发现问题，联合基础研究找到机制，最终通过药物研发再回到临床应用”。

雷晓光团队在有机合成化学与化学生物学领域有深厚的基础研究积累，但要找到胆汁淤积的致痒机制，离不开临床的支持。为此，他想到了在肝胆疾病领域颇有名气的佑安医院教授陈煜团队，并发送了寻求合作的邮件。

陈煜在肝胆疾病领域深耕了数十年，见证了太多被肝胆淤积瘙痒困扰的病人，他们很多人的身上都有令人触目惊心的挠痕。

“有些严重的病人还会抑郁，甚至产生轻生的念头，医护人员往往束手无策，我们都希望有更好的办法帮助病人缓解这些痛苦和症状。”陈煜告诉《中国科学报》。



陈煜

雷晓光的邮件让陈煜眼前一亮。虽然两人素不相识，但共同的期望让他们一拍即合，立即约好了线下交流的时间。

到了见面的日子，雷晓光特意准备了一个多小时的PPT，陈煜也特别召集了院里30多位医生共同参与交流。

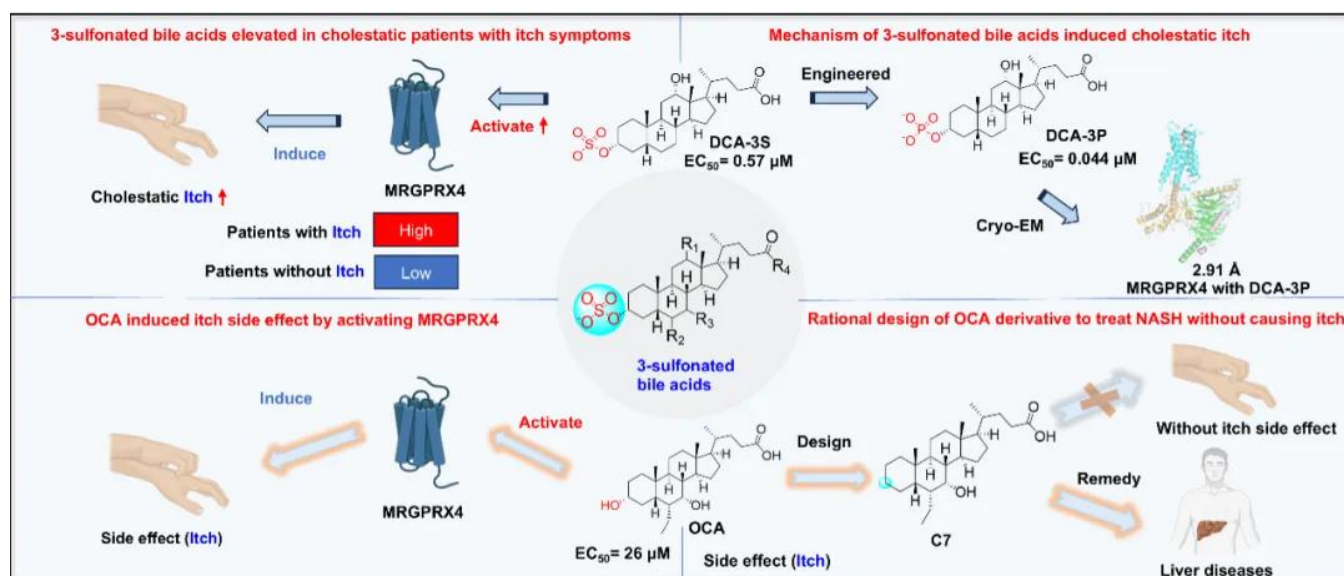
“听完雷老师的讲述，大家都非常兴奋。一方面可以从机制上深入探讨胆汁淤积瘙痒；另一方面，我们希望为病人带来福音。这种临床和基础科学的结合，能切实解决临床需求。”陈煜坦言。

陈煜介绍，胆汁淤积瘙痒在临床上一直没有有效的治疗药物。现有的治疗药物奥贝胆酸（OCA）在治疗过程中会产生严重的瘙痒副作用，并且具有剂量依赖性，但OCA诱导瘙痒的机制此前一直未被阐明。

李毓龙课题组在瘙痒机制方面具有非常丰富的研究经验。因此，为了阐明OCA瘙痒副作用的分子机制，雷晓光课题组与李毓龙课题组一起开展了系统的研究工作，详细地阐明了OCA引发的瘙痒副作用正是通过激活hX4受体实现的。

基于对胆酸类化合物激活hX4分子机制的研究，联合研究团队对OCA进行了精准的结构改造，去除了其激活hX4的关键基团——3号位羟基结构，设计了全新的先导化合物C7。

在人源化大鼠等多种动物模型中，C7能有效缓解肝损伤、脂肪变性和纤维化等肝脏疾病，同时显著减轻瘙痒症状，而且不会出现瘙痒的不良副作用。



本研究的主要内容总结

“这一重要科学发现与具有治疗潜能的先导药物分子的诞生为临床肝胆疾病治疗提供了可能，同时有望针对胆汁淤积瘙痒这一未被满足的临床需求开发出原创新药。”雷晓光透露，该药物正在进行临床申报，希望明年能够进入一期临床，切实解决临床上的难题。

陈煜坦言，双方合作时并没有考虑研究结果会发表在什么期刊上，唯一的想法就是解除患者的痛苦。得知研究成果被Cell接收的那一刻，正在住院部查房的陈煜兴奋地跟患者们说道，“你们的这个病有希望了！”

相关论文信息：

[https://www.cell.com/cell/abstract/S0092-8674\(24\)01149-8](https://www.cell.com/cell/abstract/S0092-8674(24)01149-8)

作者：卜金婷，田瑞颖 来源：科学网微信公众号

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