



上海光源生物大分子晶体学线站用户取得最新成果

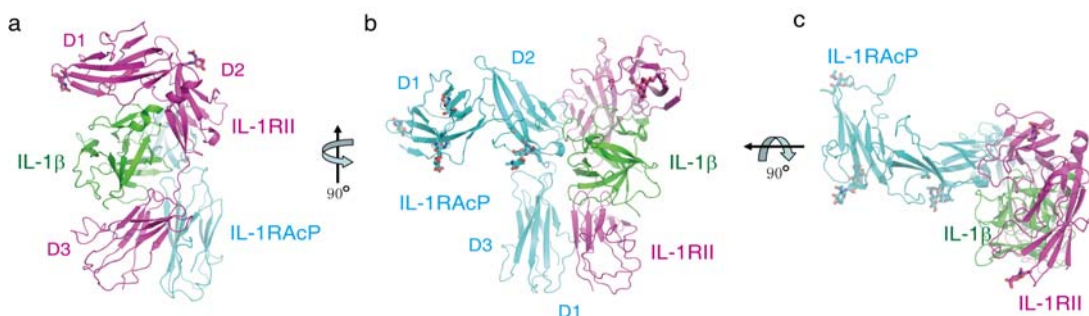
2009 年上海光源开放以来, 用户相继取得一批重要研究成果。最近, 清华大学王新泉课题组在世界上首次成功解析出了白细胞介素 1β 与其受体分子所组成的复合物结构, 回答了 IL-1 研究领域的一个基本问题, 同时也为以 IL- 1β 和其受体相互作用为靶标的药物设计提供了宝贵的结构信息。中国科学院微生物研究所高福课题组在国际上率先解析了 H1N1 流感病毒表面两类重要的囊膜蛋白: 血凝素 (HA) 与神经氨酸苷酶 (NA) 晶体结构, 发现 2009 甲型 H1N1 大流行流感与季节性流感的 HA 和 NA 有很大的差别。

揭秘“促炎细胞因子 IL- 1β ”

炎症反应是典型的固有免疫应答, IL- 1β 是一个重要的促炎细胞因子, 其作用的失调与一系列自身炎症和自身免疫疾病 (例如痛风、类风湿性关节炎) 密切相关。人体内 IL- 1β 的作用受到紧密的调控, 其中在胞外和细胞膜上的调控作用由 IL-1 受体拮抗剂 (IL-1Ra) 和诱饵受体 IL-1RII (interleukin-1 receptor type II) 所承担。IL-1Ra 能与 IL-1RI 结合, 但不能与 IL-1RAcP 作用;

IL-1RII 能与 IL-1RI 竞争 IL- 1β 的结合, 同时还能够结合 IL-1RAcP 形成一个抑制 IL- 1β /IL-1RII/IL-1RAcP 三元复合物。很长一段时间以来, IL- 1β /IL-1RI 是如何结合 IL-1RAcP 并激活受体复合物是 IL-1 研究领域一个亟待解决的基本问题, 同时 IL-1Ra 发挥拮抗作用的结构基础也不是十分明了。

利用上海光源生物大分子晶体学线站 (BL17U), 清华大学王新泉课题组解析了 IL- 1β , IL-1RII 和 IL-1RAcP 所组成的抑制性三元复合物的 3.3 埃晶体结构。2010 年 8 月 29 日该研究成果发表在“Nature Immunology”, 该杂志是免疫研究领域发表原始研究成果排名最高的杂志。文章报道了白细胞介素 1β (interleukin 1β , IL- 1β) 与其受体 IL-1RII 和 IL-1RAcP 所组成的三元复合物的晶体结构, 结合生化分析, 揭示了白细胞介素 1β 结合并激活其受体的结构机理。因而该研究成果不仅回答了 IL-1 研究领域的一个基本问题, 同时也为以 IL- 1β 和其受体相互作用为靶标的药物设计提供了宝贵的结构信息。



揭开新世纪流感大流行的神秘面纱

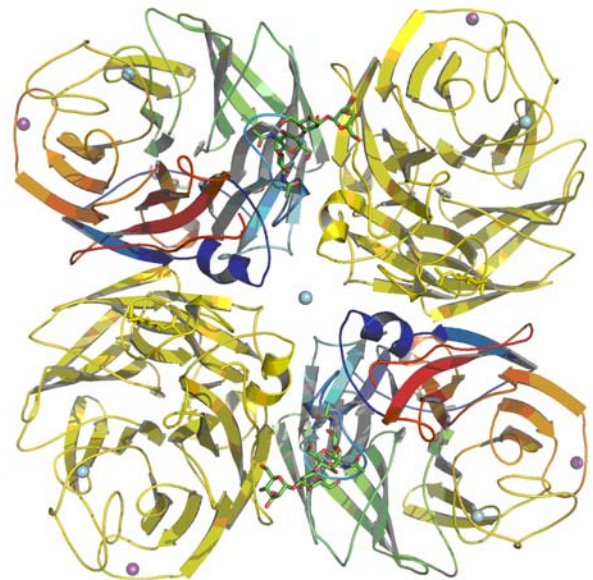
2009年3月甲型H1N1流感病毒在墨西哥暴发，疫情其后传播到全世界。其传播快、发病率高，由于人群缺乏免疫力，容易引起暴发或流行。流感病毒表面有两类重要的囊膜蛋白：血凝素（HA）与神经氨酸苷酶（NA）。研究这两类蛋白对于揭示特定病毒株的致病性、疫苗与药物研发等具有重要意义。

中国科学院微生物研究所高福课题组利用上海同步辐射生物大分子晶体学光束线站（SSRF-BL17U），获取了HA和NA的衍射数据，并在国际上率先解析了其晶体结构，发现2009甲型H1N1大流行流感与季节性流感的HA和NA有很大的差别，部分解释了为什么2009 H1N1流感病毒会引发大流行。相关研究成果分别发表在*Protein & Cell*（2010, 1(5): 459–467）和“自然”子刊*Nature Structural & Molecular Biology*（published online 19 September 2010）杂志上。

该课题组选取2009甲型H1N1流感病毒典型毒株A/California/04/2009(H1N1)的HA和NA作为研究对象，对09HA结构的分析发现它与1918年大流行HA的整体结构以及抗原位点（包括5个确定的抗体识别表位：Sa, Sb, Ca1, Ca2和Cb）高度相似，与季节性流感差别很大，推测2009HA可被1918流感患者或病毒携带者的血清中和，解释了年轻人对2009甲型H1N1流感易感，而老年人则有更强的抵抗力这一现象，同时期发表在*science*和*Science Translational Medicine*上的两篇文章进一步证实了该观点。

A型流感病毒的神经氨酸苷酶(NA)共有9个亚型，按照其一级序列可被分为两组：第1组和第2组。N1, N4,

N5和N8被分为第1组，而N2, N3, N6, N7和N9被归类为第2组。第1组NA的主要结构特点在于它的催化位点中有一额外的空洞，称为150-洞，根据这个特殊的150-洞可设计合成一些新型NA抑制剂。从系统发生角度分析，2009甲型H1N1毒株的NA属典型的第1组成员，解析其晶体结构发现：与其它典型的第1组N1相比，09N1没有这个“第1组NA特异性”的150-洞，由此推测针对150-洞的药物对于2009甲型H1N1流感病毒效率减弱甚至无效。该发现对于甲型H1N1流感相关药物的设计和开发具有重要的指导意义。



2009甲型H1N1流感病毒囊膜蛋白神经氨酸酶(NA)的整体结构

课题组对生物大分子晶体学光束线站给予高度评价，认为其衍射数据质量与日本SPring-8收集的数据处于同一水准。这说明我国科学家可以充分利用上海光源的优势，在激烈的国际竞争中处于有利地位。