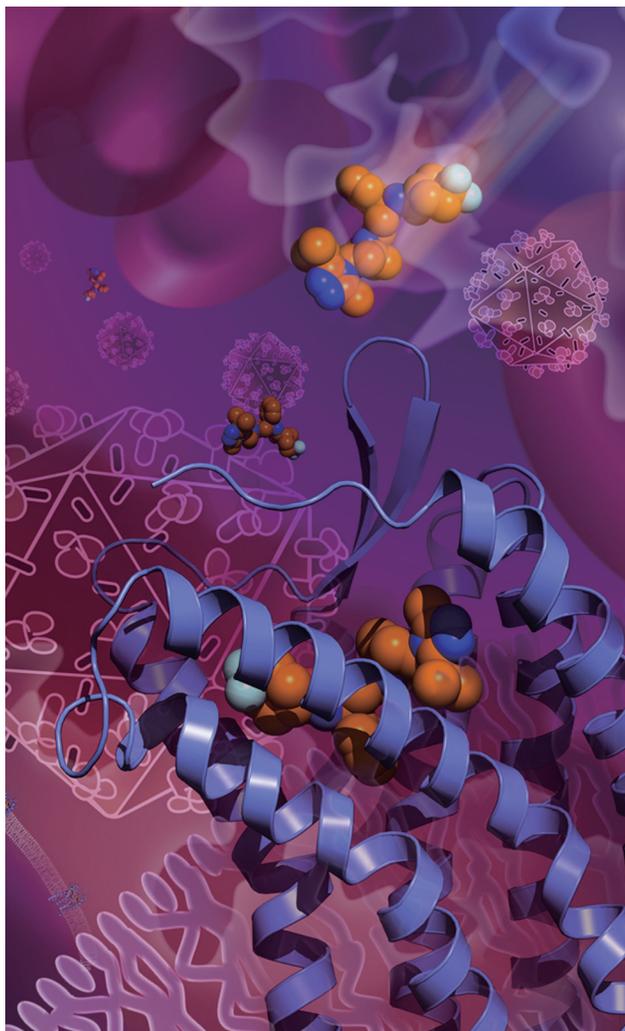


12 G蛋白偶联受体药靶研究突破

G 蛋白偶联受体 (GPCR) 是人体中最大的细胞信号传导受体家族, 也是最重要的药物靶标家族, 约 50% 的上市药物通过靶向作用于 GPCR 获得疗效。靶向 GPCR 药物研发, 是发展、支持、引领我国新药创新研发与产业化的动力源泉。自“十二五”以来, 中科院上海药物所成功组建世界一流研究团队, 建立国际一流水平的 GPCR 结构与功能研究平台, 测定了 7 种重要 GPCR 的晶体结构, 在 *Nature* 和 *Science* 上发表论文 8 篇 (其中 4 篇论文药物所为第一通讯作者单位, 另 4 篇为共同通讯作者单位)。这些研究成果实现了我国 GPCR 晶体结构测定零的突破; 在结构测定的基础上, 发现靶向 GPCR 的候选新药 3 个。促使我国 GPCR 结构生物学研究迅速达到国际先进水平, 已经跻身于世界一流的 GPCR 研究机构, 与美国 Scripps 研究所和斯坦福大学等比肩。

其中, 吴蓓丽研究员领衔测定了与艾滋病毒感染相关的趋化因子受体 CCR5 的晶体结构, 论文于 2013 年发表在 *Science* 上。赵强研究员领衔测定了嘌呤能受体 (P2Y12R) 与激动剂和拮抗剂复合物的晶体结构, 这项研究为研发更低毒副作用的抗血栓药物铺平了道路。论文于 2014 年发表在 *Nature* 上。2015 年, 吴蓓丽研究组解析了嘌呤能受体 P2Y1R 的复合物三维结构, 以长文的形式发表于 *Nature*。发现药物分子 BPTU 结合位点与其他已知的 GPCR 完全不同, 首次提出一种全新的 P2Y1R 的异构调节机制。这一全新的药物结合位点的发现, 有可能彻底改变研究人员对受体拮抗机制的认识, 并由此产生 GPCR 新功能研究和药物研发的新方向。2015 年, 徐华强研究员领衔 28 个实验室组成的国际交叉团队, 成功解析 Rhodopsin 与 Arrestin 复合物的晶体结构, 攻克了细胞信号传导领域的重大科学难题, 为深入理解 GPCR 下游信号转导通路奠定了重要基础。该结构也是运用 X 射线自由电子激光技术获得的首个蛋白质复合物结构, 将对蛋

白晶体结构生物学领域的研究带来颠覆性变革。该项突破性成果于 2015 年以长文形式在线发表于 *Nature*。



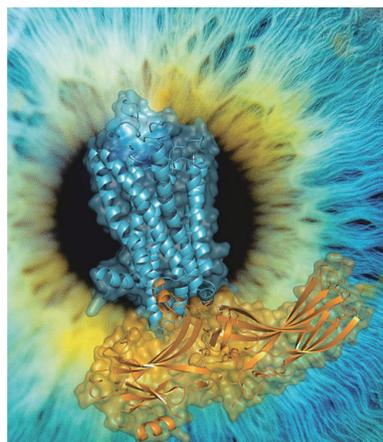
图中紫色螺旋极为 CCR5 蛋白分子, 中间橘黄色和蓝色小球是马拉维若, 外面多面体是艾滋病毒。抗艾滋病毒药物马拉维若通过与 CCR5 结合将其锁定在非活性状态, 从而抵制艾滋病毒侵袭人体细胞

基于上述研究成果, 上海药物所建立了基于靶标结构到药物研究的新研发模式, 在艾滋病、前列腺增生、精神分裂症、老年痴呆等多个重大疾病药物研发上取得了突破。其中, 基于 CCR5 结构, 该所的多个研究组充分运用计算机虚拟筛选、药效团模拟以及经典的药物化学设计手段, 在短时间内就得到药效优于

上市药物的候选药物。目前正在开展全面的临床前研究，计划于2016年底申报临床。

另外，上海药物所在 GPCR 靶点发现上同样取得重要进展。谢欣研究员等采用化学生物学和分子生物学相结合的研究手段，发现半胱氨酸白三烯受体 1 (CysLT1) 以及 A_{2B} 腺苷受体是多发性硬化症等疾病的新靶点，为相关疾病的治疗与药物研发打开新局面。此外，沈敬山、蒋华良研究员以传统中药为基础，发现了第一个具有 D1 受体部分激动、D2 受体拮抗和 5-HT1A 部分激动的候选药物 TPN5156，具有更好的抗精神分裂症药效。该化合物目前已经基本完成临床前研究，将于近期申报临床；蒋华良、柳红、谢欣等人发现高选择性 $\alpha 1A$ 肾上腺素受体拮抗剂，具有较好的抗前列腺增生活性，已经基本完成临床前研究。

到目前为止，在靶向 GPCR 的药物研发方面已有 3 个先导化合物进入临床前研究，并实施技术转让（合同总金额达 1.8 亿元人民币）。



视紫红质和阻遏蛋白复合物的高分辨率三维结构。蓝色所示为视紫红质的结构；黄色所示为阻遏蛋白的结构。视紫红质感受外界光信号，并将光信号传导到细胞内，产生视觉。阻遏蛋白参与调控视觉的产生过程

专家点评

GPCR 是人体内最重要的药物靶标。基于医药卫生和人口健康等重大问题，中科院上海药物所开展 GPCR 的药靶研究在世界范围内都是十分必要和迫切的。中科院上海药物所结合自身在天然产物、化合物库、结构研究以及计算平台等方面的优势，将基础研究与药物研发紧密结合，其研究手段毫无疑问是世界领先的。在 GPCR 的药靶研究方面，已经形成了非常合理并且完备的研究团队，团队中不仅资深研究人员成果丰硕，年轻研究人员也迅速成长。在过去的 3 年时间里，中科院上海药物所发表了一系列重要的研究成果，其中相当一部分都是由青年科研人员领衔完成的。这些工作不仅是科研方面的巨大成就，在解答现有药物的作用机理以及新药研发也显示了巨大的价值。GPCR 的药靶研究推动了一些重大疾病的新药开发，其基础研究与药物化学研究紧密合作的药物研发模式是中国乃至世界现代转化型研究的最佳典范。

基于在此方向所获得的成功以及出色的研究策略，他们在此研究方向上的潜力是无穷的。GPCR 的药靶研究是拥有全球影响的研究方向，中科院上海药物所在此方向的探索不仅在中国是独一无二的，同时也已经把中国推到了世界领先的地位。

点评专家

Raymond C. Stevens 美国南加州大学教务长、教授，Bridge 研究所所长；上海科技大学 iHuman 研究所所长。曾入选首批中组部外国专家千人计划。目前国际上仅测定的 20 余个 GPCR 结构中，半数以上是由 Stevens 教授的研究组完成，其中 $\beta 2$ 肾上腺素受体的结构被 *Science*

杂志列为 2007 年“十大科学发现”之一。近 20 年发表学术论文 329 篇，建立并领导了 4 个研究中心，参与了多种上市药物的研发，是国际 GPCR 结构生物学和基于结构的药物研发领域绝对的领军者。