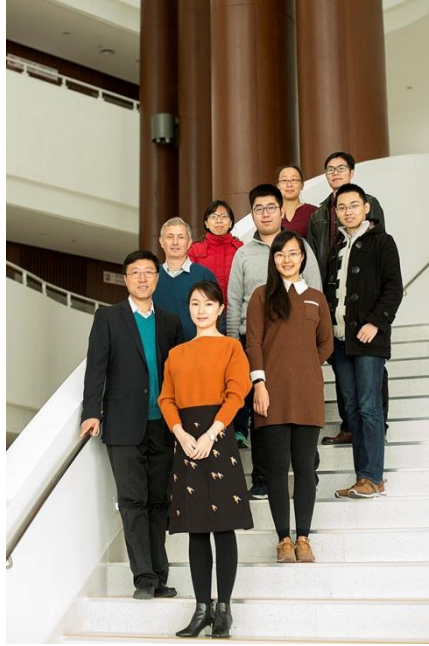


上海科技大学在 Cell 杂志发表 GPCR 相关新成果

ShanghaiTech University Has Published the Results Related to GPCR in Cell



上海科技大学 iHuman 研究所科研团队合影

【Cell 系列】2 月 8 日,发表在 Cell 杂志上题为“5-HT_{2C} Receptor Structures Reveal the Structural Basis of GPCR Polypharmacology”的研究中,上海科技大学 iHuman 研究所在人体细胞信号转导研究领域再获重大突破。该团队率先解析了与肥胖、精神类疾病密切相关靶点——五羟色胺 2C 受体 (human serotonin 2C receptor, 5-HT_{2C}) 的三维精细结构,并以此为线索,揭示了人体细胞信号转导中的“重要成员”——G 蛋白偶联受体 (GPCR) 家族多重药理学的分子机制。

iHuman 研究所执行所长刘志杰教授,创始所长、特聘教授 Raymond Stevens 及美国北卡罗莱罗纳大学 Bryan Roth 教授为论文共同通讯作者。

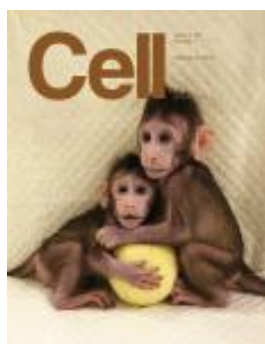
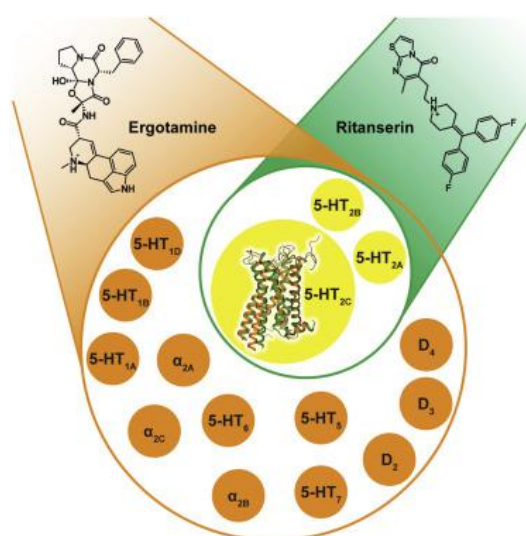
作为 GPCR 家族的一份子,五羟色胺 2C 受体 (5-HT_{2C}) 负责调控人体情绪、食欲、睡眠、疼痛、成瘾、记忆等多个重要生理和心理状态。五羟色胺 2C 受体也是抑郁症、精神分裂症、药物成瘾以及其他精神类疾病的潜在药物靶标。然而,基于五羟色胺 2C 受体的药物研发并不顺利,很多疗效很好的小分子药物由于脱靶效应导致不同程度的副作用,如,减肥药氯卡色林也能作用于其他靶标而导致心脏瓣膜疾病的发生。究其原因,主要是由于五羟色胺受体家族成员间相似度很高,导致药物无法准确识别其作用靶标。这种现象在其他靶向药物中也经常出现,成为药物研发的痛点。

因此,在针对 GPCR 进行药物设计时需要根据实际情况采取不同策略:一种方案是使药物具备高度选择性,即一种药只作用到一种靶点上(“一石一鸟”),这样有助于避免药物的副作用,这也是传统药物设计所采取的方案;另一种则是使药物具备多重药理活性,即一种药物作用到多个需要的靶点上(“一石数鸟”),在巧妙规避产生副作用靶点的同时,提高药物治疗

复杂疾病的药效。“一石数鸟”的药物研发策略主要运用在解决复杂疾病上，如，受多个靶点调控的精神类疾病等。

2014年6月，iHuman 研发团队决定以五羟色胺 2C 受体为研究对象探索多重药理学药物设计的结构基础。在随后的两年半中，研发团队克服重重困难，在尝试了 200 多个克隆构建、多种蛋白质表达系统及纯化条件、结晶优化及数据收集实验后，最终同时解析了激动剂和拮抗剂结合的两种不同状态的受体结构。

通过获得五羟色胺 2C 受体与两种不同药物分子相结合的“3D 照片”（即精细三维结构），研究者首次在一种 GPCR 上分别揭示激动剂具有多重药理特性（“一石数鸟”）以及拮抗剂获得高选择性（“一石一鸟”）的分子机制，为针对不同需求设计更加精准的靶向药物提供了理论依据。值得一提的是，这也是在国际上首次获得处于拮抗状态五羟色胺受体的三维结构。



5-HT_{2C} Receptor Structures Reveal the Structural Basis of GPCR Polypharmacology

5-HT_{2C} 受体结构揭示了 GPCR 多重药理学的结构基础

上海科技大学 刘志杰、Raymond Stevens

2月8日

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.01.001>

Drugs frequently require interactions with multiple targets—via a process known as polypharmacology—to achieve their therapeutic actions. Currently, drugs targeting several serotonin receptors, including the 5-HT_{2C} receptor, are useful for treating obesity, drug abuse, and schizophrenia. The competing challenges of developing selective 5-HT_{2C} receptor ligands or creating drugs with a defined polypharmacological profile, especially aimed at G protein-coupled receptors (GPCRs), remain extremely difficult. Here, we solved two structures of the 5-HT_{2C} receptor in complex with the highly promiscuous agonist ergotamine and the

5-HT_{2A/C} receptor-selective inverse agonist ritanserin at resolutions of 3.0 Å and 2.7 Å, respectively. We analyzed their respective binding poses to provide mechanistic insights into their receptor recognition and opposing pharmacological actions. This study investigates the structural basis of polypharmacology at canonical GPCRs and illustrates how understanding characteristic patterns of ligand-receptor interaction and activation may ultimately facilitate drug design at multiple GPCRs.