

## 中国科学家在抗肥胖药物靶点研究中取得重大突破

### Chinese Scientists Made A New Breakthrough in Anti-obesity Drug Target Research

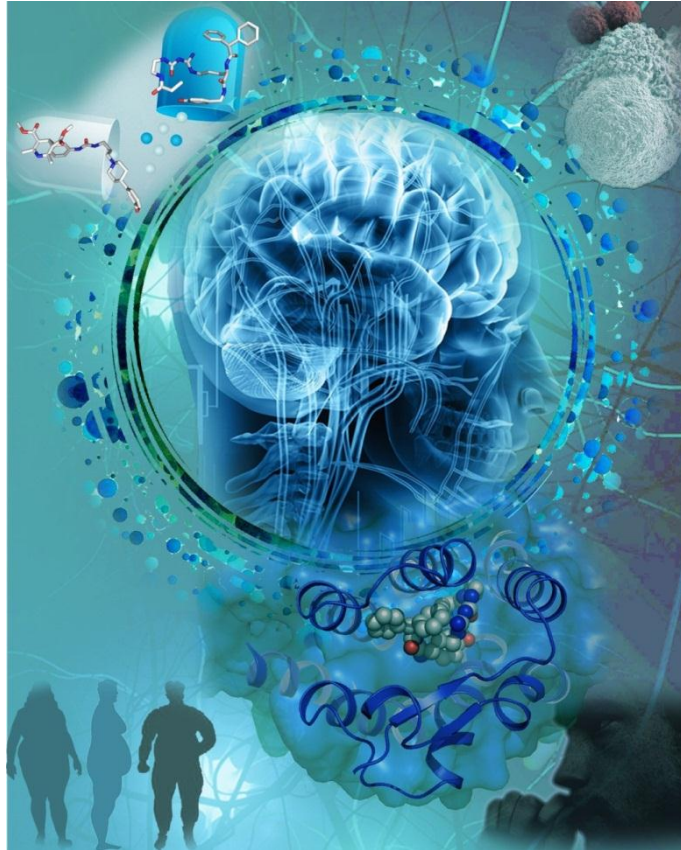


吴蓓丽研究员

中国科学院上海药物研究所吴蓓丽课题组在抗肥胖药物靶点的结构和功能研究方面取得重要进展，首次测定了神经肽 Y 受体 Y<sub>1</sub>R 分别与两种抑制剂结合的高分辨率三维结构，揭示了该受体与多种药物分子的相互作用机制，为治疗肥胖和糖尿病等疾病的药物研发提供了重要的依据。研究成果于北京时间 4 月 19 日 Nature 期刊在线发表。

G 蛋白偶联受体 (G protein-coupled receptor, GPCR) 是人体内最大的膜受体蛋白家族，参与调控人体内几乎所有生理活动，目前上市药物中有超过 40% 以 GPCR 为作用靶点。肥胖是当今世界面临的严重的公共健康问题，目前全球每年有数以百万计的人死于与肥胖相关的疾病，如糖尿病、心血管疾病等。神经肽 Y 是最重要的神经肽类物质之一，在细胞内通过与其受体结合调节食物摄取、能量平衡和血管收缩等重要生理功能。神经肽 Y 受体属于 GPCR 的视紫红质家族，在人体内包括 Y<sub>1</sub>R、Y<sub>2</sub>R、Y<sub>4</sub>R 和 Y<sub>5</sub>R 等四种亚型。神经肽 Y 是人体内最有效的刺激食欲的物质，主要通过激活 Y<sub>1</sub>R 行使这一功能，因此 Y<sub>1</sub>R 是研发抵抗肥胖和糖尿病药物的重要靶点。目前，由于 Y<sub>1</sub>R 的配体存在选择性差、脑屏障穿透能力差和口服生物利用率低等问题，至今尚无靶向 Y<sub>1</sub>R 的药物成功上市。

吴蓓丽课题组专注于 GPCR 的结构与功能研究，近年来先后测定了趋化因子受体 CCR5、嘌呤能受体 P2Y<sub>12</sub>R、P2Y<sub>1</sub>R 和胰高血糖素受体 GCGR 全长蛋白与不同配体结合的多个复合物结构，为针对艾滋病、血栓和糖尿病等人体重大疾病的药物研发提供了新的线索。此次，吴蓓丽科研团队联手国际伙伴，通过多学科的紧密合作与艰苦攻关，成功测定了 Y<sub>1</sub>R 分别与小分子抑制剂 UR-MK299 和 BMS-193885 结合的复合物晶体结构，在原子水平上阐明了 Y<sub>1</sub>R 与这两种抑制剂的精细结合模式，为靶向该受体的药物设计提供了高精度的结构模板。基于 Y<sub>1</sub>R 与抑制剂的结合模式，研究人员设计了一系列 Y<sub>1</sub>R 氨基酸突变体，并检测这些突变体与多种抑制剂的结合能力及其对于不同抑制剂的抑制活性和受体活化的影响，揭示了 Y<sub>1</sub>R 对不同类型药物分子的特异性识别机制和不同神经肽 Y 受体对配体的选择性机制。



神经肽 Y 受体 Y<sub>1</sub>R 的三维结构示意图。Y<sub>1</sub>R 大量存在于人体中枢神经系统中，参与调节进食和能量代谢，是抵抗肥胖、焦虑和癌症等疾病的重要药物靶点。图中右下方 Y<sub>1</sub>R 三维结构以蓝色飘带和表面图显示，小分子抑制剂 UR-MK299 以灰色球状模型显示。

在测定 Y<sub>1</sub>R 三维结构的基础上，研究团队综合运用氨基酸互补突变、细胞信号转导、核磁共振、计算机分子对接模拟、光交联和质谱等多种技术手段研究 Y<sub>1</sub>R 与其天然配体神经肽 Y 的相互作用模式，并探索神经肽 Y 与 Y<sub>1</sub>R 结合时的结构变化。基于上述实验结果，搭建了 Y<sub>1</sub>R 与神经肽 Y 结合的复合物模型，阐明了 Y<sub>1</sub>R 与其天然配体的结合模式，特别是首次发现了与受体选择性密切相关的神经肽 Y 的 N 端区域在 Y<sub>1</sub>R 受体中的结合位点，极大促进了对神经肽 Y 受体细胞信号识别机制的深入理解，对于设计高特异性的新型药物具有十分重要的指导意义。

“服用减肥药物通常伴随着神经和心血管系统的损伤，导致诸如失眠、焦虑、高血压、心悸等副作用，我们的研究阐明了 Y<sub>1</sub>R 与不同类型配体的精细作用机制，将有助于人们设计出药效更强、副作用更低的新颖减肥药物，对于糖尿病和心血管疾病等人体重大疾病的治疗也具有十分重要的意义。”该研究的负责人吴蓓丽说。



Structural basis of ligand binding modes at the neuropeptide Y<sub>1</sub> receptor  
神经肽 Y<sub>1</sub> 受体上配体结合模式的结构基础

中国科学院上海药物研究所吴蓓丽研究员

2018 年 4 月 19 日

<https://doi.org/10.1038/s41586-018-0046-x>

Neuropeptide Y (NPY) receptors belong to the G-protein-coupled receptor superfamily and have important roles in food intake, anxiety and cancer biology. The NPY-Y receptor system has emerged as one of the most complex networks with three peptide ligands (NPY, peptide YY and pancreatic polypeptide) binding to four receptors in most mammals, namely the Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>4</sub> and Y<sub>5</sub> receptors, with different affinity and selectivity. NPY is the most powerful stimulant of food intake and this effect is primarily mediated by the Y<sub>1</sub> receptor (Y<sub>1</sub>R). A number of peptides and small-molecule compounds have been characterized as Y<sub>1</sub>R antagonists and have shown clinical potential in the treatment of obesity<sup>4</sup>, tumour<sup>1</sup> and bone loss. However, their clinical usage has been hampered by low potency and selectivity, poor brain penetration ability or lack of oral bioavailability. Here we report crystal structures of the human Y<sub>1</sub>R bound to the two selective antagonists UR-MK299 and BMS-193885 at 2.7 and 3.0 Å resolution, respectively. The structures combined with mutagenesis studies reveal the binding modes of Y<sub>1</sub>R to several structurally diverse antagonists and the determinants of ligand selectivity. The Y<sub>1</sub>R structure and molecular docking of the endogenous agonist NPY, together with nuclear magnetic resonance, photo-crosslinking and functional studies, provide insights into the binding behaviour of the agonist and for the first time, to our knowledge, determine the interaction of its N terminus with the receptor. These insights into Y<sub>1</sub>R can enable structure-based drug discovery that targets NPY receptors.