

上海药物所揭示血栓形成过程中关键受体的三维结构 P2Y₁₂R的三维结构是新一代抗血栓病药物研发的关键

文章来源：上海药物研究所

发布时间：2014-05-01

【字号：小 中 大】

4月30日，中国科学院上海药物研究所召开新闻发布会，介绍上海药物研究所赵强研究员研究组在嘌呤能受体P2Y₁₂R结构生物学领域取得重大突破性进展。P2Y₁₂R与拮抗剂以及激动剂的三维结构于5月1日作为两篇独立文章同期发表在*Nature*上，两篇文章均以赵强研究员为通讯作者，以上海药物研究所为第一单位。这是国内研究组极为罕见地在顶级杂志上背靠背同期发表科研论文。

血栓性疾病包括中风、冠心病、肺栓塞等各种疾病，是严重威胁人类的生命健康、致死致残的重要疾病之一。数据统计，血栓性疾病占人类疾病死亡率的51%以上。目前，我国血栓性疾病患者超过1千万，发病率远高于其他疾病，且有逐年递增的趋势。在血栓性疾病的发病过程中，嘌呤能受体P2Y₁₂R是刺激血栓形成的重要因子，阻断P2Y₁₂R受体能防止血液凝固，因此其阻断剂也是当代医学研究的重点和热点之一。当前，市场上靶向该受体的药物年销售额可达数十亿美元。但是，这些药物都存在一定的副作用或者不足，例如第二代药物对1/3病人无效，而第四代P2Y₁₂R受体阻断剂可能导致病人呼吸困难等。

P2Y₁₂R是一种位于血小板表面的G蛋白偶联受体（GPCR），其天然配体二磷酸腺苷（ADP）是人们发现最早也是体内最重要的诱导血小板聚集的物质，该受体在止血块和病理性动脉血栓形成中起到关键的作用。然而，受制于ADP在生物体内的广泛存在等各种客观因素，多年来研究人员对于这一受体的各项研究进展缓慢。而P2Y₁₂R受体的三维结构以及受体配体识别方式等信息缺乏了解更进一步严重制约了新的抗血栓药物研发。

日前，中国科学院上海药物研究所领导下的科研团队通过广泛的国际合作，同时解析了P2Y₁₂R蛋白质分子与激动剂以及拮抗剂的高分辨率三维结构，在该项研究中取得了突破性研究成果。该研究团队除来自上海药物研究所的科研工作者外，还包括来自美国国立卫生研究院（NIH）、美国Scripps研究所、上海科技大学iHuman研究所以及德国Bonn大学的科研人员。

在两篇*Nature*文章中，这一研究团队同时报道了P2Y₁₂R与激动剂2MeSADP的2.5埃分辨率结构、与部分激动剂2MeSATP的3.1埃分辨率结构以及与一个阿斯利康公司研发的临床二期抗中风药物拮抗剂AZD1283的2.6埃分辨率结构等三个不同的复合物结构。通过比较不同结构中所获得的信息，研究人员对受体与加速或者减缓血栓形成的药物分子之间的作用细节有了深入的了解，并首次对于不同药物分子可能的作用机理做出解释。

“通过比较P2Y₁₂R的不同结构，我们第一次观察到受体在胞外区结构具有极强的可塑性，这将不仅极大地帮助我们理解GPCR超家族的结构多样性以及信号传导机理，同时也对治疗各种血栓类疾病的药物改进以及研发有着巨大的价值，”该项研究的负责人、上海药物所研究员赵强说，“但是尤其令我感到高兴和骄傲的是，这一成果是通过中国、美国以及德国等来自不同国家的研究人员无间合作的结果。”

与近期解析的其他GPCR的三维结构相比，P2Y₁₂R的三维结构展示了许多令人兴奋的特点。通过比较不同的P2Y₁₂R的三维结构，研究人员发现这一受体上结合的激动剂与拮抗剂的走向完全不同，而且两类分子也仅仅共用一小部分结合位点，不像之前在其他受体结构中那样基本重合。更令人惊讶的是，激动剂的结合诱使受体的胞外区域结构发生巨大的变化，跨膜螺旋以及胞外环区在磷酸负电的吸引下形成更紧凑的三维结构，这一点是此前没有任何人能够预测到的。

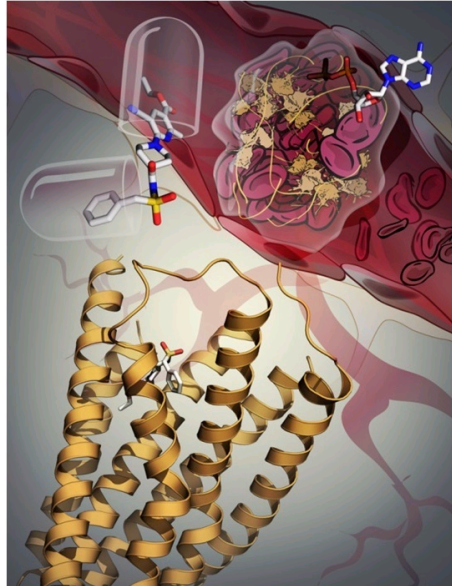
“我们已经知道P2Y家族还有其他几种受体，因此P2Y₁₂R的研究还可以应用于其他方面。例如，另外一种受体P2Y₂R与肿瘤的转移有关，因此这项研究同样有可能应用于肿瘤治疗方面。”德国Bonn大学的Christa E. Müller教授对此展望道。

“我们在这项研究中的成果为更低毒副作用的药物研发铺平了道路”。文章的另外一位作者，美国国立卫生研究院糖尿病、消化系统病和肾病研究所生物有机化学方面首席科学家Kenneth A. Jacobson教授说：“这项研究有可

能对病人的生活带来根本性的改变。”

除了赵强研究员, Christa E. Müller教授和Kenneth A. Jacobson教授以外, 该项研究的参与者还包括中国科学院上海药物所的张凯华、张进、张丹丹和来自吴蓓丽、赵强、蒋华良等研究组的多名研究人员, 以及美国Scripps研究所的Gye Won Han、Gustavo Fenanlti、Vadim Cherezov, 美国国立卫生研究院Jacobson教授的Zhan-Guo Gao、Silvia Paoletta和上海科技大学iHuman研究所的Raymone C. Stevens教授等人。

两项研究 (Structure of the human P2Y₁₂ receptor in complex with an antithrombotic drug以及 Agonist-bound structure of the human P2Y₁₂ receptor) 获得了包括科技部“973计划”(2012CB518000、2012CB910400以及2014CB910400)、美国国立卫生研究院 (R01 AI100604、U54 GM094618及其中美生物医药合作研究补充项目) 以及国家自然科学基金委 (31270766、31370729、91313000) 的资助。



P2Y₁₂R的结构与功能。受体的三维结构以黄色飘带图显示, 抑制血栓形成的药物分子 (AZD1283) 以及刺激血小板凝集的天然配体分子(ADP) 以棒状模型分别显示在胶囊中以及血栓上。

打印本页

关闭本页