
研究揭示抗肺动脉高压药物介导的前列环素受体激活以及配体选择性机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/26133.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

2月10日，中国科学院上海药物研究所徐华强/吴灿荣团队与华中科技大学同济医学院附属同济医院，在《科学进展》（Science Advances）上发表了题为Molecular Recognition and Activation of the Prostacyclin Receptor by Anti-Pulmonary Arterial Hypertension

Drugs

的研究成果。该研究利用冷冻电镜技术解析了曲前列环素和赛乐西帕在体内的活性代谢物MRE-269（MRE）两种药物结合于人类前列环素受体-Gs复合物的结构，分辨率分别为2.56埃和2.41埃。这一研究揭示了

IP激动剂提供结构依据。

前列腺素是一类含氧花生四烯酸代谢物，包含前列环素、前列腺素F₂、前列腺素D₂、前列腺素E₂、血栓素A₂。它们通过作用于对应的前列腺素受体发挥广泛的生物学功能。其中，IP在配体作用下激活后主要与Gs亚型的G蛋白偶联，激活腺苷酸环化酶并催化三磷酸腺苷转化为环磷酸腺苷。IP在肺

脏和心脏中大量分

布，在血管内皮细胞和平滑肌细胞中

表达量较高。激活时，

IP具有促进血管舒张、抗血小板、抑制增殖以及免疫调节的作用，在调节血压和炎症反应中发挥了重要功能。因此，

IP是治疗肺动脉高压的重要药物靶点，同时IP选择性激动剂在PAH高压的治疗中具有重要作用。

临床上，目前有依前列醇、曲前列环素和赛乐西帕等选择性IP受体激动剂被美国食品和药物管理局批准用于治疗肺动脉高压。

作为肺动脉高压的重要治疗靶点之一，开发具有更高选择性和稳定性的IP激动剂，是改善肺动脉高压病人预后、降低毒副作用和提高生活质量的关键。目前，IP与其选择性配体复合物的关键结构缺失，以及IP的配体识别、激活机制和决定药物选择性的分子机制等科学问题目前尚未解决，阻碍了IP高选择性激动剂的开发。

该研究通过结构解析、功能实验和分子对接，揭示了脂质受体家族中IP的配体选择性识别、激活以及G蛋白偶联方面的独特机制。研究通过对比两个药物与IP的相互作用氨基酸的差异发现，曲

前列环素与保守的W169有着较强的相互作用，与不保守的氨基酸Y281则结合很弱，而MRE-269则相反，在避免了与保守氨基酸W169结合的同时，与不保守的氨基酸Y281有着较强的相互作用。这种相互作用氨基酸的差异可能是MRE-269选择性明显高于曲前列环素的分子机制。在激活机制方面，IP没有典型的W6.48 “toggle switch”，且两个配体分子距离TM6均较远。研究通过与同家族抑制态结构对比和功能实验发现，IP在配体作用下引起TM1的内移，进而通过TM1-TM7-TM6逐步传递，引起受体的激活。

上海药物所为该研究的第一完成单位。研究工作得到国家自然科学基金、中国科学院战略性先导科技专项、上海市市级科技重大专项以及科学技术部等的支持。上述研究的冷冻电镜数据在上海市高峰电镜中心收集。

IP受体的激动剂选择性、激活和G蛋白偶联机制

研究团队单位：上海药物研究所

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](http://www.iikx.com)转发