

·科学人物·

第十二届中国青年女科学家奖得主系列报道

吴蓓丽：艾滋病毒受体结构的破解者

G 蛋白偶联受体(GPCR)是最大的药物靶标蛋白家族,在细胞信号转导中发挥着关键的作用。它与人体疾病紧密相关,比如心血管病、心脏病、中风、艾滋病等等,其结构是开展相关功能研究和药物研发的重要基础,但是其结构的解析也是极具挑战性的科学难题。在第十二届女青年科学家奖的获得者中,有一位解析了多种人源 GPCR 三维结构的科学家,实现了我国 GPCR 结构测定零的突破,她就是中国科学院上海药物研究所研究员——吴蓓丽。

解析艾滋病毒受体结构

GPCR 是位于人体细胞膜上的一种膜蛋白,在人体中有 800 多种,它像桥梁一样连接着细胞内外,是最重要的药物靶点之一。形象点说,药物就相当于一把箭,当药与膜蛋白这个靶点相互作用后才能达到治疗疾病的目的。市面上大概 40% 以上的药物都是与 GPCR 相互作用的。目前,只有 50 多种 GPCR 有成熟的药物,剩下的 700 多种还有待研究。吴蓓丽的研究工作就是研究 GPCR 的三维结构,研究药物分子是怎样与膜蛋白互相作用的,根据这些信息,来设计新的药物,以达到治疗严重疾病的目的。

艾滋病是困扰了人类很多年的传染病,尽管全世界共同努力了几十年,至今仍没有根治该病的特效药。人体中有两种艾滋病毒受体——CXCR4 和 CCR5,在侵染人体细胞的初期,大多数种类的艾滋病毒以 CCR5 为共受体,但是经过一段时间后,就会转化为 CXCR4,加剧了病毒在人体中的扩散。2010 年,吴蓓丽解析出 CXCR4 的晶体结构,研究成果发表于《Science》上,这为 CCR5 结构的解析奠定了基础。2011 年,从美国 Scripps 研究所做完博士后归国,吴蓓丽就开展了难度更大的 CCR5 结构的解析。上海药物研究所为她的研究提供了非常好的平台,购买了先进的仪器,吴蓓丽通过与蒋华良、柳红、谢欣等在计算机模拟、化合物合成和药理功能筛选等方面合作,最终解开了 CCR5 结构之谜,其研究成果



第十二届中国青年女科学家奖得主 吴蓓丽

再次发表于《Science》上。该研究成果有助于研究人员更准确地理解艾滋病毒感染细胞的机制,有助于研究出更有效的药物。美国科学促进会专门在中国科学院上海药物研究所召开新闻发布会介绍了此项成果。

艾滋病毒感染过程比较长,目前市面上的抗艾滋病药主要是针对一些酶的,药物与这些酶作用后就阻碍了艾滋病毒的繁殖。但是,这些药物进入人体细胞,可能会产生耐药性,这使得人们不得不重新开发新的药物。吴蓓丽开展的基于 CCR5 结构的药物研发,由于受体是在细胞表面上,药物并不需进入人体细胞就阻断了艾滋病毒和人体细胞的结合,因此其药效显著优于上市药物的候选药物。

除了艾滋病受体,吴蓓丽的团队还研究了与血小板凝集密切相关的血小板表面的受体,解析了抗血栓药物靶标 P2Y1R 和 P2Y12R 的结构,首次发现了位于受体分子外表面的全新配体结合位点,颠覆了对于 GPCR 信号识别机制的传统认知。此外,还揭示了受体胞外区构象变化对受体激活的重要性,拓展了对于 GPCR 活性调节机制的认识,并阐明了两种受体与不同药物的作用机制,对于抗血栓新药研发具有重要的指导意义。

充满挑战精神

吴蓓丽走上 GPCR 之路,要从研究生说起。2001 年,在读研究生之初,吴蓓

丽就选定了蛋白质结构生物学的研究。当时,膜蛋白生物科技是最具有挑战性、最难的难题之一,而 GPCR 又是膜蛋白中最难的难题之一。面对 GPCR 这一具有巨大挑战性的科学难题,吴蓓丽非常希望自己能够攻克,因此毫不犹豫地选择走上这条路。

或许吴蓓丽的这种挑战精神是与生俱来的,在生活中,也无不透露出这一点。平日,去健身房是她的爱好之一,她喜欢挑战自己的感觉,这也是她排解压力与烦恼最好、最常用的方式。吴蓓丽坦言,只要身心都投入运动中,所有的压力与烦恼都会云开雾散。此外,她还喜欢观赏各类体育赛事,尤其是赛车。她特别喜欢看世界一级方程式锦标赛,甚至达到疯狂的程度。虽然世界一级方程式锦标赛在全世界各地有很多站,并且经常都是凌晨播出,但这丝毫不会降低吴蓓丽的热情。她经常凌晨两三点从睡梦中爬起来去观看赛事,非但不会感到疲劳,反而会觉得非常过瘾。她对媒体兴奋地讲述着这一最大爱好,眼中散发着活力的光芒。

这种挑战的精神,在吴蓓丽的成功之路上功不可没。

享受科研过程

对于一个科学家来说,大部分时间都会在实验室度过,吴蓓丽也不例外。

吴蓓丽做事比较细致,这使得她更能够抓住科研过程中的一些现象,而这些细节往往直接决定科研的成败。吴蓓丽说,当研究进行到一定的程度时,反而会觉得自己不懂的知识太多;然而,只要坚持下去,忽然有一天就会发现思路一下子被打通了。每每获得一个哪怕很小的成果,吴蓓丽都会感受到那种无言的喜悦和成就感。这种成就感,使得她一直保持对科研的热爱与向往,支持她在研究之路上继续前行。

文/王丽娜

作者简介 科技日报社,编辑。

(责任编辑 李娜)