

## 袁曙光研究员团队利用计算机辅助阐明嗅觉受体蛋白 Olf73 低活性分子机制

中国科学院深圳先进技术研究院计算机辅助药物设计中心袁曙光研究员团队参与的研究在嗅觉受体蛋白 Olf73 分子活性机制取得进展。相应成果为“Yuan SG, Dahoun T, Brugarolas M, et al. Computational modeling of the olfactory receptor Olf73 suggests a molecular basis for low potency of olfactory receptor-activating compounds [J]. *Communication Biology*, 2019, 2: 141 (通过嗅觉受体蛋白 Olf73 的计算机模拟阐明低活性嗅觉受体激活化合物的分子作用机制)”。

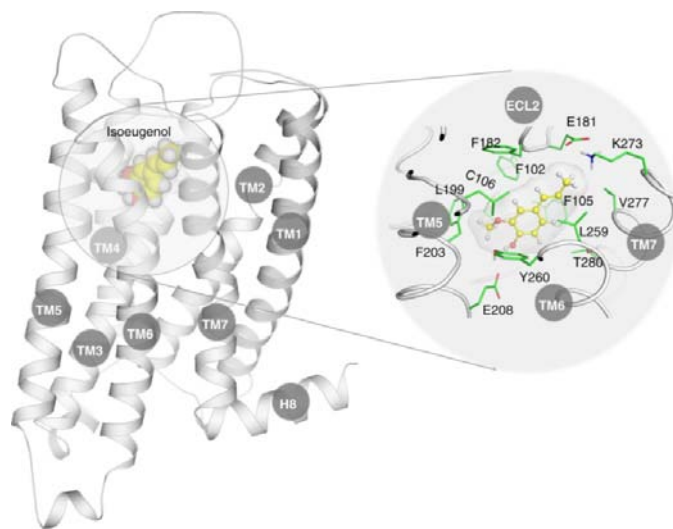
G 蛋白偶联受体 (GPCRs) 是最为热门的药物设计和筛选靶标蛋白，目前 40% 左右的上市药物都是基于 GPCRs 设计的。因此，研究和理解 GPCRs 的结构与功能，对当今药物设计至关重要。

该研究首先利用计算机模拟的方法构建出嗅觉受体蛋白 Olf73 的三维结构模型(同源性与晶体结构只有 18%)；然后，通过分子动力学的方法优化初始模型的三维构象；最后，通过生化实

验证实相应模型构象。

结果显示，通过计算机模拟和高通量虚拟筛选药物分子方法预测的 158 万个化合物库中，有 25 个新型分子可能是有活性的。随后的生化实验证实，所预测化合物中的 17 个确实是有活性，命中率高达 68%。除此之外，作者还发现嗅觉受体蛋白的药物分子的分子量比其他 GPCR 家族的要小很多，并且活性也要小不少。药物分子与靶标蛋白的相互作用指纹图谱表明，嗅觉受体蛋白的药物分子主要以疏水作用为主，而其他 GPCR 的活性分子则以氢键和盐桥作用为主。通过系统分析 GPCR 的药物分子结合位点的大小，作者进一步发现嗅觉受体蛋白的结合位点明显小于其他 GPCR。结合位点区域的电荷也比其他 GPCR 要少很多。这些因素综合导致了嗅觉受体蛋白的分子整体活性小于其他 GPCR。

该研究表明，计算生物学可为人们理解嗅觉受体蛋白结构及其药物分子的功能提供有力的工具。



注：绿色显示为 Olf73 与异丁香酚结合时接触的氨基酸侧链

Olf73 的 3D 结构模型 (左) 和激动剂异丁香酚的结合模式放大图 (右)