
激肽选择性识别及其受体激活分子机制获揭示

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/15693.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！

激肽选择性识别及其受体激活分子机制获揭示。

9月9日，中国科学院上海药物研究所研究员蒋轶、徐华强、王明伟和副研究员尹万超等与合作者在《自然—结构与分子生物学》发表最新研究成果，首次报道了两类激肽即Des-Arg10-kallidin和缓激肽（Bradykinin）分别结合缓激肽受体B1R和B2R两种亚型复合体的近原子分辨率结构，揭示了激肽选择性识别及其受体激活的分子机制。

激肽及其受体是激肽释放酶—激肽系统（KKS）的重要组成部分。缓激肽受体属于A类G蛋白偶联受体家族成员，包括B1R与B2R两个亚型。在激肽的调控下，B1R和B2R参与调控机体的血压、炎症反应及疼痛传导等生理功能，对遗传性血管水肿、糖尿病肾病和阿尔兹海默症的治疗药物研发具有重要价值。

尽管KKS系统中各个活性激肽的氨基酸序列相似，但不同激肽对B1R和B2R具有明显的选择性。例如，Bradykinin对B2R的选择性比B1R强超过1万倍，而Des-Arg10-kallidin对B1R的选择性是B2R的超过10万倍。由于激肽与缓激肽受体复合物三维结构的缺失，人们对相关配体的选择性识别模式和受体激活机制的认识有限，严重制约了靶向缓激肽受体药物的创制。

在这项研究中，科研人员利用冷冻电镜的手段，解析了B1R和B2R分别结合Des-Arg10-kallidin和缓激肽以及下游Gq蛋白复合物的立体结构，分辨率达到3.0和2.9埃。结合结构分析和功能实验结果，研究团队揭示了激肽选择性识别缓激肽受体亚型的分子机理。研究发现，Des-Arg10-kallidin对B1R高选择性的关键在其羧基末端苯丙氨酸（F9）的游离羧基与受体残基K1183.33和R2025.38间形成的静电作用。就缓激肽而言，B2R多肽结合口袋中的T2245.38、F2866.51和D2936.58形成了比B1R更大的空间以容纳缓激肽羧基末端的精氨酸（R10）。

此外，研究团队还对缓激肽受体的激活和与Gq蛋白偶联的分子机理进行了探索。该研究不仅为深入理解缓激肽受体的配体识别和激活机制提供了精准的结构模型，也为靶向缓激肽受体的药物

设计指明了新的方向。

该工作获得了国家自然科学基金委、国家卫健委重大科技专项、国家重点基础研究和上海市重大科技专项等的资助。（来源：中国科学报田瑞颖）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41594-021-00645-y>

版权声明：凡本网注明来源：中国科学报、科学网、科学新闻杂志的所有作品，网站转载，请在正文上方注明来源和作者，且不得对内容作实质性改动；微信公众号、头条号等新媒体平台，转载请联系授权。邮箱：shouquan@stimes.cn。

作者：蒋轶等 来源：《自然—结构与分子生物学》

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](https://www.iikx.com)转发