

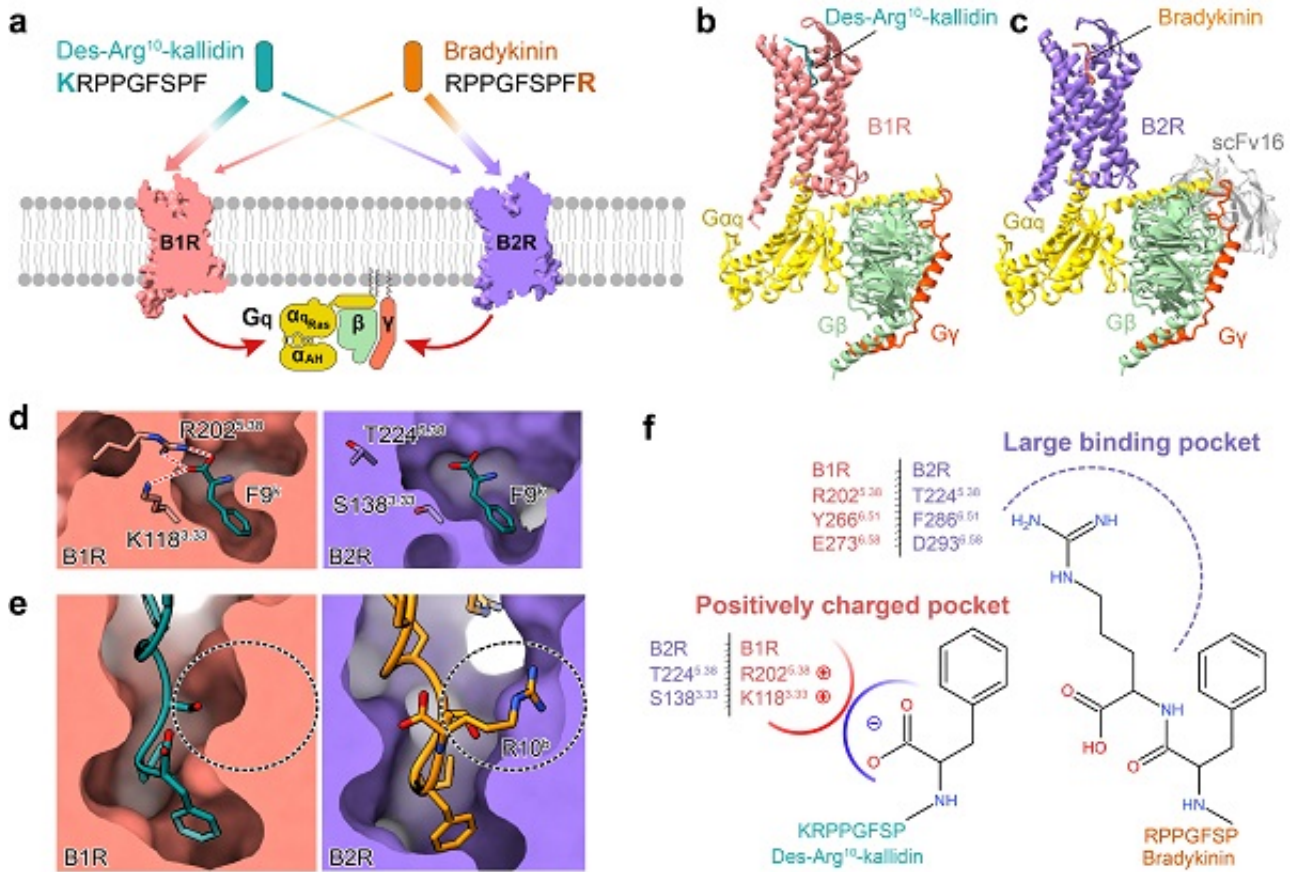
# 上海药物所揭示激肽选择性识别和缓激肽受体激活的分子机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/15721.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！**

近日，中国科学院上海药物研究所蒋轶/徐华强团队联合王明伟团队，在Nature Structural Molecular Biology上以Molecular basis for kinin selectivity and activation of the human bradykinin receptors为题发表研究成果，首次报道Des-Arg<sup>10</sup>-kallidin和缓激肽（Bradykinin）两种激肽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（Kallikrein-kinin system, 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1万倍以上，Des-Arg<sup>10</sup>-kallidin对B1R的选择性是B2R的10万倍以上。激肽与缓激肽受体复合物三维结构的缺失，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，制约了靶向缓激肽受体药物的创制。该研究利用冷冻电镜解析了B1R和B2R分别结合Des-Arg<sup>10</sup>-kallidin和缓激肽以及下游G<sub>q</sub>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-Arg<sup>10</sup>-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K118<sup>3.33</sup>和R202<sup>5.38</sup>间形成的静电作用。就缓激肽而言，B2R多肽结合口袋中的T224<sup>5.38</sup>、F286<sup>6.51</sup>和D293<sup>6.58</sup>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，该研究还对缓激肽受体的激活和与G<sub>q</sub>蛋白偶联的分子机理进行了探索。该研究为深入理解缓激肽受体的配体识别和激活机制提供了结构模型。研究得到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资助。 [论文链接](#)



缓激肽受体B1R和B2R与选择性激肽复合物的冷冻电镜结构。  
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/>

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