
上海药物所等揭示腺苷受体A2BR结合内源性和选择性配体的分子机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/21552.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！

上海药物所等揭示腺苷受体A2BR结合内源性和选择性配体的分子机制

腺苷(adenosine, ADO)广泛分布于人体各种组织器官，通过作用于腺苷受体(ARs)来调节人体多种重要的生理和病理过程。ARs家族包括四种亚型，分别是A1R、A2AR、A2BR和A3R，其中A2BR与腺苷分子的亲和力较弱(微摩尔级别)，而其他三种受体的结合能力均在纳摩尔级别。A2BR在免疫细胞、成纤维细胞、平滑肌细胞和多种肿瘤细胞中均有表达，调节免疫、细胞生长、心脏功能等。腺苷/A2BR信号通路在急性疾病模型中具有组织保护作用，譬如保护心肌缺血和急性肺损伤等。小分子非核苷类配体BAY 60-6583是A2BR的高亲和力选择性激动剂，具有心脏保护作用。

近日，中国科学院上海药物研究所研究员徐华强团队、研究员谢欣团队联合研究员蒋轶共同以Structures of adenosine receptor A2BR bound to endogenous and synthetic agonists为题在Cell Discovery上发表了最新研究成果。研究解析了腺苷受体家族A2BR受体分别结合内源性配体腺苷(ADO)和选择性激动剂小分子(BAY 60-6583)并偶联改造型Gs复合物的冷冻电镜结构，分辨率分别为3.2埃和2.9埃。

该研究表明，A2BR与腺苷受体家族相比具有高度保守的腺苷配体结合口袋。分子动力学模拟分析表明，ADO与A2BR配体识别口袋的结合具有比A1R和A2AR更低的稳定性，可能介导了ADO对A2BR的相对低亲和力。与内源性ADO相比，BAY 60-6583具有更深的结合位置，并与口袋深处的氨基酸形成极性相互作用。通过对腺苷家族受体中配体结合口袋残基的差异分析，研究人员发现A2BR口袋中的6.51位缬氨酸(V6.51)，而腺苷受体家族的其他成员在该位点均为亮氨酸(L6.51)。亮氨酸相比缬氨酸具有更长的侧链，可能对配体的结合产生位阻。研究人员分别对A1R/A2AR的6.51位点进行反向突变，并发现这些突变体均获得了结合BAY 60-6583分子的能力，提示了6.51位缬氨酸是A2BR结合选择性配体的关键位点。该研究成果帮助科研人员从结构的角理解了A2BR结合腺苷和非核苷类配体的机理，为腺苷家族受体的选择性配体开发奠定了结构基础。

相关研究工作得到国家自然科学基金委、科学技术部重大专项，以及上海市市级科技重大专项等的资助。

[论文链接](#)

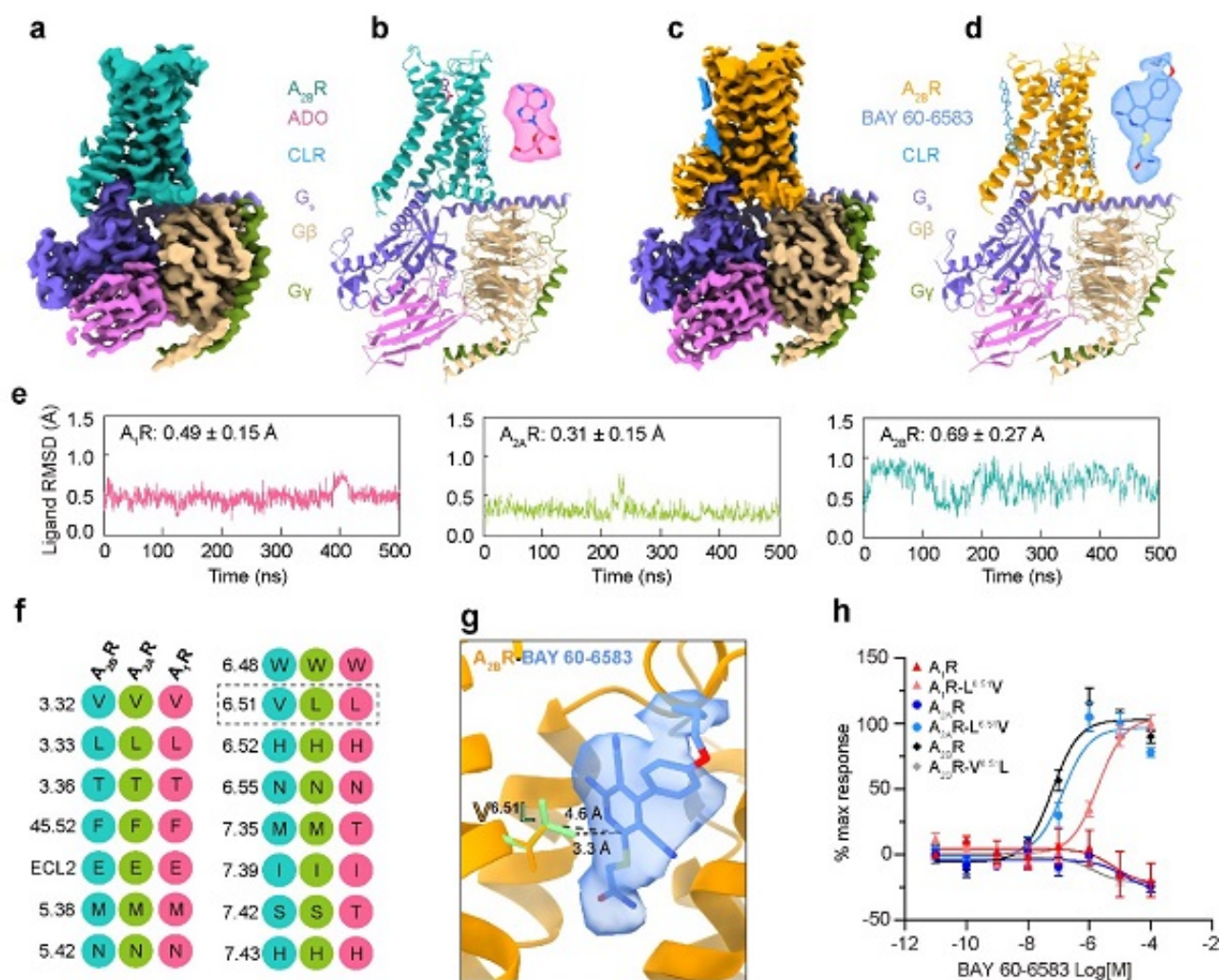


图1 a-b.ADO和BAY 60-6583与A2BR和GS蛋白复合物结构;e.腺苷受体结合腺苷口袋的动力学模拟;f.腺苷受体家族正构口袋氨基酸;g.BAY 60-6583和L6.51之间的潜在空间位阻;h.野生型和突变体ARs在6.51位的亮氨酸/缬氨酸对BAY 60-6583的影响。

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