
科学家解析首个激活状态甲酰化多肽受体FPR2的信号转导机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/8277.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！

在细菌和宿主线粒体蛋白质中大量存在甲酰化的多肽，它们的普遍特征是蛋白序列中N末端甲硫氨酸被甲酰化修饰，从而被人体内一类被称为甲酰化多肽受体（Formyl-peptide receptors, FPRs）的G蛋白偶联受体（GPCR）识别并激活下游信号传导通路，引起相关免疫细胞行为改变，达到机体对外源病原体微生物的固有免疫防御以及清除体内衰老或损伤细胞的目的。这种甲酰化修饰多肽介导的免疫细胞信号响应和炎症发生作为一种重要的趋化性质的固有分子识别模式，监测着病原菌入侵以及自身细胞损伤的发生，在人体固有免疫系统中扮演着重要角色。

FPRs由FPR1、FPR2、FPR3组成，在结构上属于Class A类GPCR，主要存在于中性粒细胞、巨噬细胞和白细胞等。其中，FPR2在所有GPCR中是典型的配体种类杂乱，除了能够模式化识别广泛来源的甲酰化多肽配体外，还可以识别一系列结构和功能不一样的非甲酰化蛋白配体，包括HIV病毒来源多肽、 β 淀粉样蛋白以及趋化因子等。尽管包括甲酰化多肽配体在内的大多数配体激活FPR2后介导免疫细胞的趋化和迁徙以及后续的炎症反应发生，但FPR2可以被内源性的蛋白配体（Annexin A1）以及脂质配体（LXA4，Resolving D1等）所激活，介导炎症反应的消除，起到防护机体的作用。由于FPR2功能的复杂性，使之成为开发治疗包括炎症、阿尔兹海默疾病、艾滋病、甲型流感等疾病在内相关药物的重要药物靶点，同时，开发偏好性激活FPR2消除炎症反应这一信号通路的药物也成为一个新的药物研发思路和契机。然而，从FPR2基因被发现和克隆以来的30年内，虽然针对FPR2开展了很多生化研究，但由于相关结构的缺乏，FPR2的激活机制以及下游信号蛋白的结合方式一直处于未知状态，极大阻碍了靶向FPR2的药物研发。

为解决这一科学问题，中国科学院上海药物研究所徐华强课题组与美国匹兹堡大学Cheng Zhang课题组合作，依托美国温安洛研究所（Van Andel Institute）的冷冻电镜平台，解析了促炎多肽配体WKYMVm激活下FPR2-Gi信号复合物的冷冻电镜结构（3.17Å），并结合计算机模拟方法阐释了FPR2的激活机制，提出了FPRs受体家族识别甲酰化多肽配体潜在的保守识别模式，为了解FPR2的配体识别机制、与下游信号蛋白Gi的结合模式以及靶向FPR2的相关药物设计和研发奠定了坚实的结构基础和理论依据。研究论文“Structure of formylpeptide receptor 2-Gi complex reveals insights into ligand recognition and signaling”于2月14日在线发表于《自然-通讯》（Nature Communication）。

研究发现，FPR2具有一个庞大的两亲性配体结合口袋，而区别于其他已知的多肽结合的趋化因子类GPCR的是，WKYMVm以C端朝里的模式完全插入到FPR2内使之能与保守的氨基酸残基W2546.48直接互作并包埋于两亲性口袋之中，计算机模拟分析发现FPR2的胞外区域十分活跃，以上特性进一步赋予了FPR2结合不同化学结构配体的能力。此外，基于FPR2-WKYMVm的结构以及F

PR2和FPR1在序列上69%的高度相似性，研究人员构建了FPR1的三维模型并对FPR1/FPR2结合甲酰化配体的模式进行了模拟分析和功能试验验证，结果表明，甲酰化配体以N端朝内的形式结合到受体上，其N端的甲酰基模拟WKYMVm的C端D-Met，与FPR1/FPR2配体结合口袋内部D1063.33, R2015.38 和R2055.42三个氨基酸残基形成的极性口袋相互作用，并指出该三个保守氨基酸组成了FPRs模式识别甲酰化多肽配体的重要结构基序以及确保甲酰化多肽配体以正确的构象结合并进一步激活FPRs。

FPR2与Gi存在三个不同的结合界面，分别为G α i的 α 5螺旋和FPR2形成的凹槽、G α i的 α N- β 1和 β 2- β 3扭曲和受体的ICL2以及G β 与FPR2的Helix 8。这一结果揭示了GPCR在结合下游G蛋白模式上的保守性以及多样性。

上海药物所博士生庄友文、美国匹兹堡大学博士后Heng Liu为该论文的共同第一作者，上海药物所为第一单位。徐华强、Cheng Zhang为共同通讯作者。参与这项研究的单位还有美国匹兹堡大学、美国温安洛研究所、美国奥古斯塔大学以及新加坡科技研究局（A * STAR）生物信息学研究所。该项工作得到美国国立卫生研究院、Van Andel基金会以及新加坡A * STAR的IAF-PP项目经费支持。此外，庄友文在该研究中得到了中国科学院大学国际联合培养项目的资金支持。

[论文链接](#)

FPR2-Gi-scFv16-WKYMVm的冷冻电镜整体密度图以及三维结构模型

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](https://www.iikx.com)转发