

作者: 田瑞颖 来源: 中国科学报 发布时间: 2021/9/10 11:35:52

选择字号: 小 中 大

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K118^{3.33}和R202^{5.38}间形成的静电作用。就缓激肽而言,B2R多肽结合口袋中的T224^{5.38}、F286^{6.51}和D293^{6.58}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。该研究不仅为深入了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。

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。

打印 发E-mail给:



关于人兽共患病的
国产英文OA期刊
Zoonoses 欢迎投稿



发明专利 3个月授权
提高授权率 提高授权数量 免费润色评估



云集苏州 创赢未来
GATHER IN SUZHOU CREATE A FUTURE

SCI英文论文润色翻译服务
SCI不录用不收费,不收定金

相关新闻	相关论文
1 9月9日新增确诊病例17例,均为境外输入病例	
2 我所认识的数学大师:华罗庚、陈景润、王元	
3 三星堆遗址发布祭祀区阶段性重大考古成果	
4 我的导师王迅:他这样引导学生跨入科研之门	
5 欧洲药管局:免疫力低下者需接种新冠疫苗加强针	
6 全球累计新冠确诊病例达222406582例	
7 师者王振义院士:最疑难病例就是“考题”	
8 第六届中国科协青年人才托举工程人选名单公示	

图片新闻



>>更多

一周新闻排行

- 周末双台风影响我国 四川盆地雨势增强
- 第六届中国科协青年人才托举工程人选名单公示
- 火星上飞无人机?怎么飞?详情揭秘
- 50位青年学者获第三届“科学探索奖”!
- 毛二可院士团队的三代师承故事
- 非纯净水泡茶更好喝吗
- 造假骗经费被罚!知名大学赔偿超7亿元
- 新方法让水中取锂更高效
- 蒙古国首次报告动物感染新冠病例
- 汪品先:基础研究要立志去做有价值的百分之五

编辑部推荐博文

- 如何识别人才,尊重人才?
- 德国VS意大利:科研与留学生活有何不同?

- “第二审稿人”现象
 - 联邦控制：面向信息安全和权益保护的控制方法
 - 能学好英语，咋还怕数学
 - “科学需要积累”触发的思考
- [更多>>](#)

[关于我们](#) | [网站声明](#) | [服务条款](#) | [联系方式](#) | 中国科学报社 京ICP备07017567号-12 京公网安备 11010802032783

Copyright © 2007-2021 中国科学报社 All Rights Reserved

地址：北京市海淀区中关村南一条乙三号

电话：010-62580783