

科学家揭示固醇分子通过Smoothened蛋白分子内通道调节Hedgehog信号的机理

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/11070.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！

科学家揭示固醇分子通过Smoothened蛋白分子内通道调节Hedgehog信号的机理。

北京时间2020年9月14日晚23时，Nature Chemical

Biology杂志在线发表了美国德克萨斯大学西南医学中心李晓淳博士课题组题为Sterols in an intramolecular channel of Smoothened mediate Hedgehog signaling的论文。该研究通过结构生物学的方法，结合相关细胞生物学实验详细阐述了固醇类配体通过Smoothened（SMO）蛋白分子内通道调节Hedgehog（HH）信号通路的机理。

HH信号通路是调控动物发育的关键信号通路之一，并与人体多种癌症密切相关。HH蛋白受体Patched-1（PTCH1）通过降低细胞膜上自由胆固醇（freecholesterol）和一些氧化固醇（oxysterol）浓度抑制下游组分SMO蛋白。2018年该实验室在Nature和Science上发表了两篇文章初步揭示了HH如何结合PTCH1从而解除了PTCH1对SMO的抑制，激活HH信号通路。

SMO是F家族G蛋白偶联受体（GPCR）成员，包含一个富含半胱氨酸胞外结构域（CRD），七次跨膜结构域（7-TMs）和一个200氨基酸左右的C端结构域，是治疗HH相关癌症药物的重要靶点。2019年，李晓淳课题组和匹兹堡大学张诚课题组合作在Nature杂志报道了SMO结合氧化固醇24,25-EC并偶联Gi蛋白的复合体结构，并初步阐释了固醇类配体通过SMO的穿膜结构域激活的机制。

。

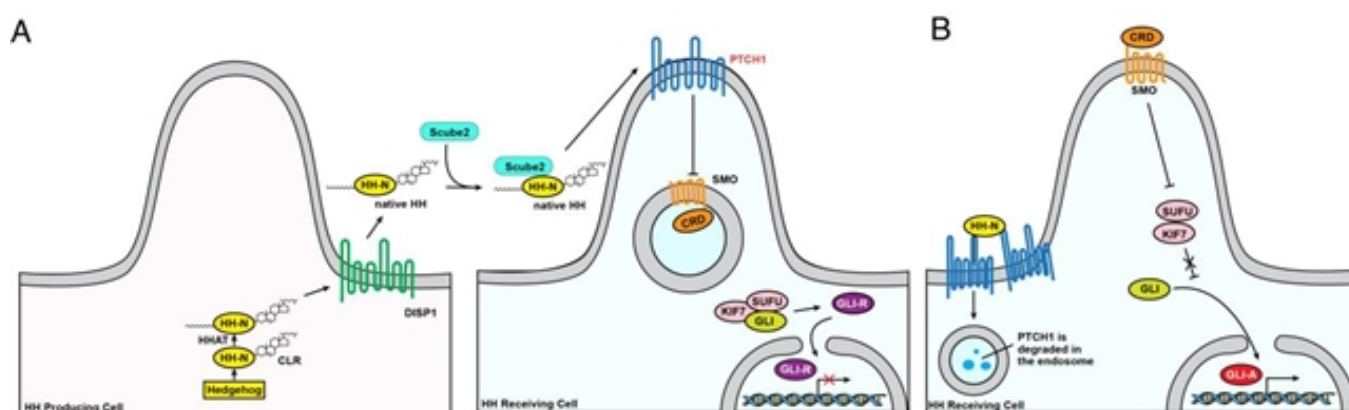


图1：Hedgehog信号通路（图表来源：Trends Biochem. Sci. 45(7):397-410）

此次工作中，李晓淳团队分别解析了SMO – Gi复合物结合SAG（人工合成的SMO激动剂）和更高分辨率（3.1 Å）的结合24,25-EC的冷冻电镜（Cryo-EM）结构。SMO – Gi – SAG结构中，7-TMs较低位置结合一个内源胆固醇分子；在SMO – Gi – 24,25-EC结构中，除了之前报道的7-TMs内较高位置的结合位点外，作者鉴定到一个全新的位于TM6胞外延伸区的24,25-EC结合位点。加上已知的位于CRD的固醇结合位点，四个固醇结合位点组成了一个SMO分子内的通道。作者猜想固醇分子可以在通道内运输，而当固醇在7-TMs聚集时，SMO将会激活。

随后，作者设计了D384R和G111C/I496C两个突变体，在不同位置阻断SMO分子内通道。在细胞生物学实验中，这两个SMO突变体都表现为持续性激活；通过结构解析，作者发现这两个突变分别将内源胆固醇阻断在7-TMs内两个结合位点中，从而验证猜想。

基于结构和功能实验分析，作者提出了SMO的工作模型：在低浓度胆固醇环境中，SMO分子内通道畅通，进入7-TMs的胆固醇可以通过CRD逃逸，而SAG可以将其阻断在7-TMs，从而激活SMO；高浓度胆固醇则会填充整个通道，位于CRD的结合位点被占据，胆固醇将会在7-TMs中积累，从而激活SMO。

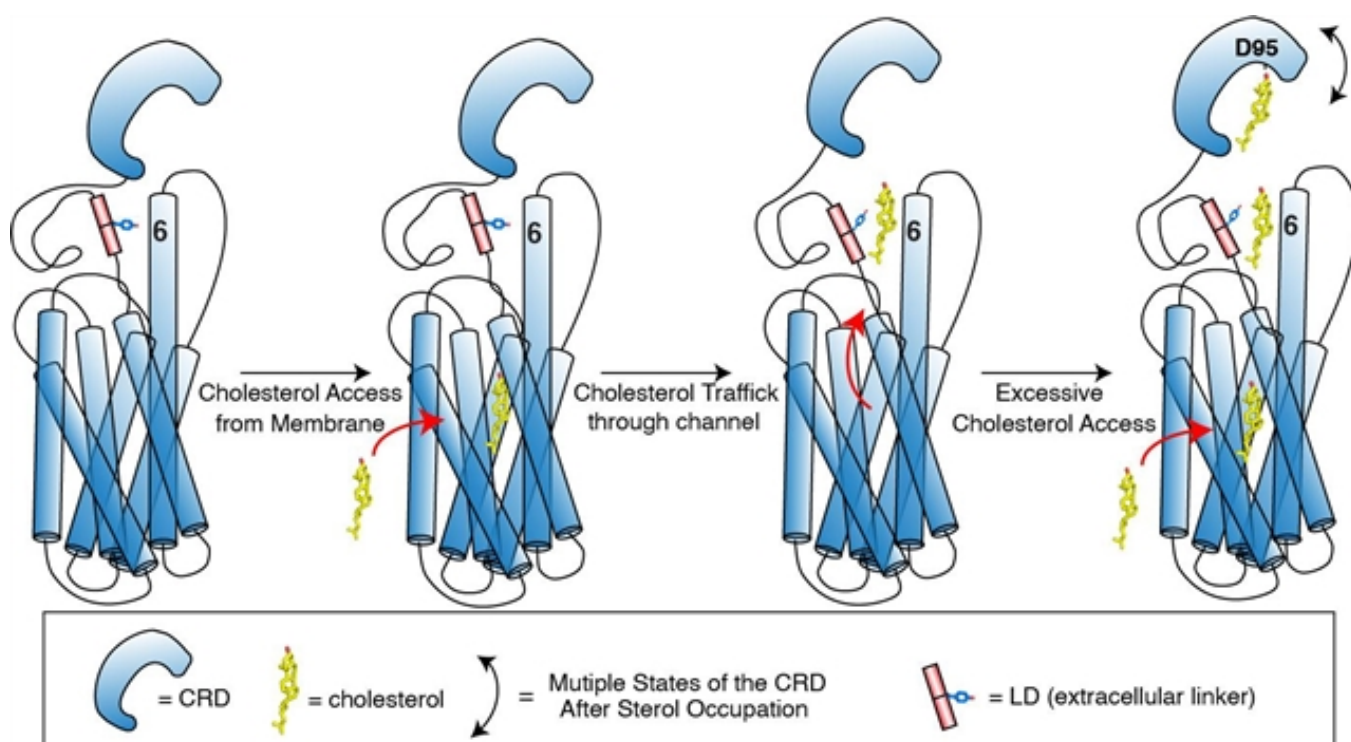


图2：SMO工作模型

李晓淳实验室博士后齐晓峰为本文的第一作者，龙韬博士亦为本文做出重要贡献。本研究整合了此前关于SMO研究结果，揭示了CRD、激动剂/拮抗剂、多个固醇类配体位点调节SMO活性的机制，将为HH信号通路相关抗癌药物研发及优化提供参考。（来源：科学网）

相关论文信息：DOI：10.1038/s41589-020-0646-2

作者：李晓淳等 来源：《自然-化学生物学》

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