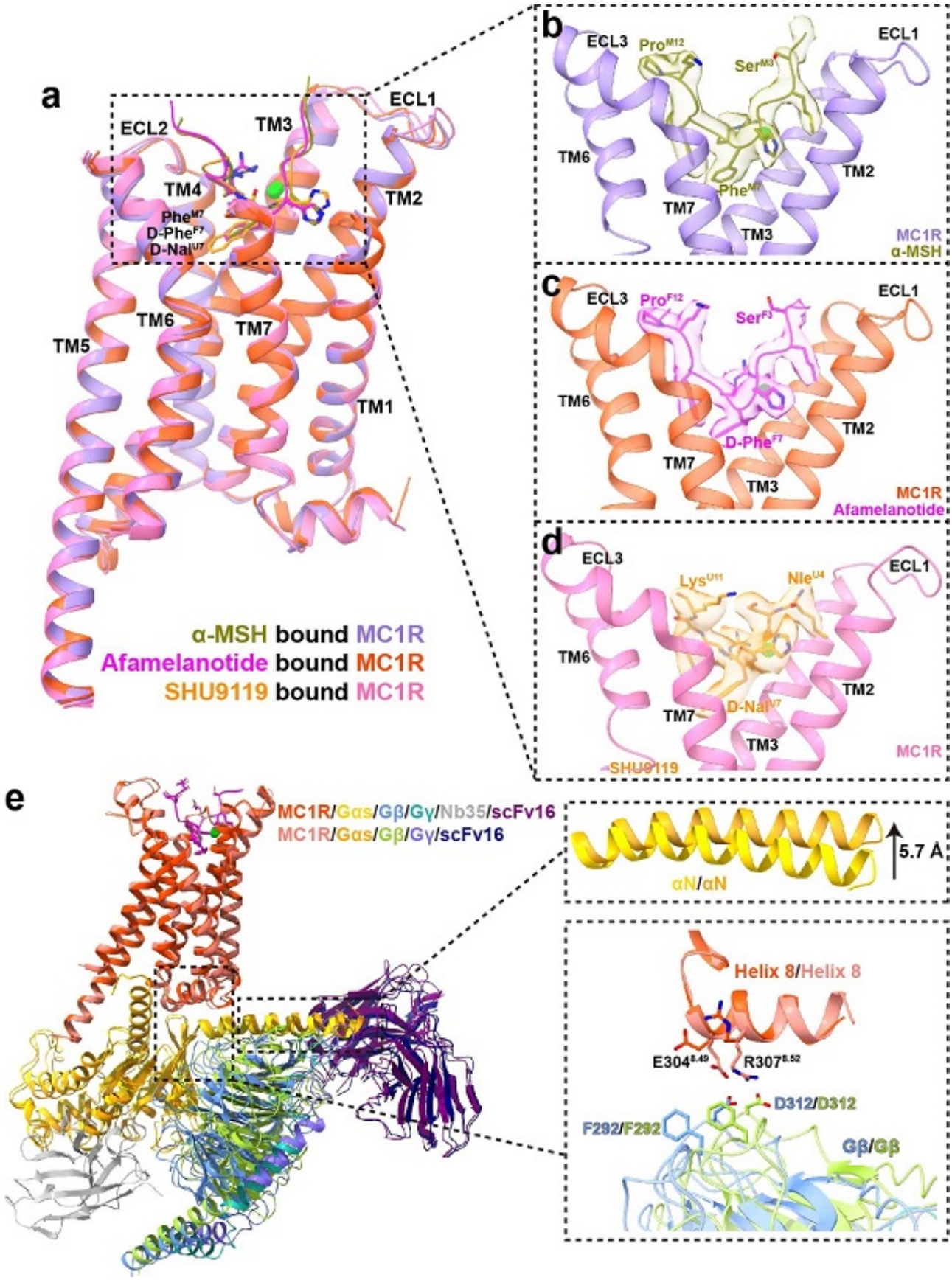
上海药物所揭示黑素皮质素受体1钙离子介导激素识别的分子机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/15493.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！

8月27日，中国科学院上海药物研究所研究员徐华强课题组联合研究员王明伟课题组，在*Cell Research*上发表了题为*Structural mechanism of calcium-mediated hormone recognition and Gβ interaction by the human melanocortin-1 receptor*的研究论文。研究人员利用冷冻电镜技术，首次解析了黑素皮质素受体1（MC1R）分别结合内源性配体α-黑色素细胞刺激素（α-MSH）和合成多肽配体阿法诺肽（Afamelanotide）及SHU9119与下游Gs蛋白复合物的三维结构，揭示出由钙离子介导的配体识别的分子机制以及受体激活和G蛋白偶联的通用机制。 黑素皮质素是由促肾上腺皮质激素（ACTH）和三种黑色素细胞刺激素（α-MSH、β-MSH和γ-MSH）组成的一类内源性多肽激素，通过作用于黑素皮质素受体（MC1R-MC5R）参与机体应激反应、能量平衡、免疫调节和色素沉着等生理活动。黑素皮质素的分泌受到胃饥饿素、瘦素和胰岛素等激素的调控。鉴于黑素皮质素系统在体内的重要作用，目前已有多种黑素皮质素多肽类似物被开发作为治疗皮肤病、肥胖症、厌食和2型糖尿病等疾病的潜在药物。然而，由于缺乏对黑素皮质素与其受体复合物结构的认识，黑素皮质素与五种黑素皮质素受体之间相互作用的具体机制尚不清楚。 该研究中，研究人员解析了MC1R在不同配体刺激下（α-MSH、Afamelanotide和SHU9119）分别偶联Gs蛋白复合物的冷冻电镜结构，分辨率分别达到3.0埃、2.7埃和3.1埃。结合结构分析与功能实验发现，MC1R在跨膜区胞外侧形成一个较大开口，以容纳“U”形的多肽配体和钙离子，黑素皮质素高度保守的HFRW基序插入到跨膜区的中央并提供了与受体的主要相互作用（图a-d）。对HFRW基序的修饰改变了配体与受体之间相互作用的强弱，是配体差异活性的决定性因素，MC1R中的甲硫氨酸M128是将SHU9119从拮抗剂转变为部分激动剂的关键氨基酸。此外，位于配体正性结合口袋中的钙离子在该受体家族中高度保守，并介导配体与受体的结合。 此外，在Afamelanotide-MC1R-Gs复合物的三维重构中，研究人员分出一类没有Nb35抗体密度的复合物构象，将该结构与结合Nb35的结构比较发现，Gs在没有Nb35的情况下具有相对宽松的构象，αN螺旋上移，Gβ距MC1R更近并与受体的Helix 8形成相互作用（图e）；将后者截短或者突变其与Gβ相互作用的氨基酸后大大减弱了受体偶联G蛋白的能力，表明Helix 8与Gβ之间的相互作用在受体招募G蛋白中发挥重要作用。 该研究为理解黑素皮质素系统配体识别的分子机制提供了结构模型，并为靶向黑素皮质素受体的药物设计提供了新思路。该工作的冷冻电镜数据在上海药物所冷冻电镜平台收集。研究工作得到国家自然科学基金委员会、科技部重大科技专项和上海市重大科技专项等的资助。 论文链接



MC1R识别α-MSH、Afamelanotide和SHU9119的分子机制。（a-d）MC1R的配体正性结合口袋；（e）Afamelanotide-MC1R-Gs-Nb35-scFv16与Afamelanotide-MC1R-Gs-

scFv16复合物中受体与Gs蛋白作用界面的比较。
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转发