趋化因子受体CX3CR1转导机制研究获进展

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/19074.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！

趋化因子受体CX3CR1转导机制研究获进展。6月30日，《科学进展》发表了一项由中国科学院上海药物研究所研究员赵强、吴蓓丽等合作的研究，揭示了趋化因子受体CX3CR1特异性识别CX3CL1的分子机制，阐明了胆固醇分子在受体信号转导过程中发挥的关键作用。

趋化因子及其受体调控细胞的定向迁移，在炎症反应、细胞和器官的发育、肿瘤的发生发展及转移等方面发挥关键作用。趋化因子根据其N端半胱氨酸数量和分布的差异可分为CC、CXC、CX3C和XC四个亚家族。不同亚家族内的趋化因子与受体间的互相作用存在交叉混杂性，即单一受体可识别多种趋化因子，一种趋化因子也可结合多种受体，其识别复杂性增加了药物研发难度，为靶向该家族受体的药物开发带来巨大挑战。而CX3CR1作为CX3C家族的唯一成员，可特异性地与其唯一内源性配体CX3CL1结合，介导免疫细胞趋化或粘附功能，与动脉粥样硬化、神经炎症、神经退行性疾病、癌症等密切相关，是治疗相关疾病的热门靶点。虽然CX3CR1与CX3CL1结合的唯一性在药物开发中体现出独特的优势，但目前尚无药物成功上市，研究CX3CR1趋化信号的识别和转导机制可助力靶向药物研发。

为此，研究人员解析了CX3CR1与内源性配体CX3CL1及G蛋白的复合物电镜结构，以及CX3CR1在不结合配体状态下与G蛋白的复合物电镜结构，并开展深入的功能实验对受体的信号识别与转导机制进行研究。

通过结构与序列比对分析，研究人员发现不同亚家族趋化因子30s loop与受体ECL2构象的形状互补性在配体选择性识别中发挥关键作用。与CC和CXC家族的趋化因子相比，CX3CL1 N端半胱氨酸分布的特异性导致其30s loop 向受体的ECL2发生较大偏移。与其他趋化因子受体相比，CX3CR1的ECL2区域氨基酸数量较少，与之对应，研究者在结构中发现较短的ECL2为CX3CL1的30s loop构象偏转提供了充足的适配空间。而其他亚家族趋化因子的30s loop未向受体ECL2发生偏移，同时与相应受体较长的ECL2形成构象互补。这是首次为阐明CX3CR1与其唯一内源性配体CX3CL1特异性识别的分子机制提供有力的结构依据。

除了趋化信号识别特异性外，该研究的另一项重要发现是胆固醇分子对CX3CR1的激活发挥关键性调控作用。在内源性配体结合以及组成性激活状态的复合物结构中，研究人员共观测到3个胆固醇分子结合位点，其中两个位点结合的胆固醇分子通过丰富的疏水作用使CX3CR1呈现出独特的激活构象，即第六螺旋胞内侧向外迁移程度较小。同时，细胞功能实验以及结合其他趋化因子受体中的位点突变实验，进一步验证了胆固醇分子对CX3CR1激活的特异性调控机制。

该研究为全面深入理解趋化因子受体家族的配体识别与信号转导机制提供了关键结构信息，对开发具有高选择性的新型靶向药物具有十分重要的指导意义。（来源：中国科学报田瑞颖）

相关论文信息：https://doi.org/10.1126/sciadv.abn8048

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。
作者：赵强等 来源：《科学进展》

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