

## ***Melanocortin 4 Receptor (MC4R)***

Liza Arieska<sup>1\*</sup>, Nuraiza Meutia<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Biomedical Sciences , Postgraduate School, Faculty of Medicine, Universitas Sumatera Utara, Dr. Mansyur Street No. 5 Kampus USU, Medan, 20155, Indonesia

<sup>2</sup>Departement of Physiology of Biomedical Sciences, Faculty of Medicine, Universitas Sumatera Utara, Dr. Mansyur Street No. 5 Kampus USU, Medan, 20155, Indonesia

\*Corresponding Author : [drlizaarieska@gmail.com](mailto:drlizaarieska@gmail.com)

### **Abstrak**

*Melanocortin 4 Receptors (MC4R)* merupakan turunan senyawa *G protein coupled-receptors (GPCRs)*. MC4R berperan dalam homeostasis energi, fungsi kardiovaskular, dan sistem reproduksi. Gen MC4R ini menyandi sekitar 332 asam amino dan terkespresi pada hipotalamus. MC4R salah satu protein transmembran dengan memiliki tujuh sub tipe protein. *Melanocortin-pathway* berhubungan dengan *pro-opiomelanocortin (POMC)* dalam aktivasi leptin sehingga meningkatkan dan menurunkan nafsu makan. Mutasi yang ditemukan pada MC4R berbanding lurus dengan kejadian obesitas. Mutasi yang terjadi bisa karena munculnya defek pada struktur MC4R, ekspresi pada permukaan membran sel, ikatan dengan ligan dan jalur sinyal. POMC akan mengaktivasi atau inaktivasi MC4R sesuai dengan kebutuhan energi tubuh. MC4R akan berikatan dengan agonis  $\alpha$ -MSH atau  $\beta$ -MSH dan antagonis AgRP. Kesimpulannya, pengaturan MC4R dalam tubuh meliputi fungsi kardiovaskular, aktivitas insulin dan sistem reproduksi. Sehingga saat ini menjadi target sebagai terapi antiobesitas.

**Kata Kunci :** *Melanocortin 4 receptors (MC4R); Obesitas;  $\alpha$ - Melanocyte Stimulating Hormone ( $\alpha$ -MSH);  $\beta$ -Melanocyte Stimulating Hormone ( $\beta$ -MSH); pro-opiomelanocortin (POMC)*

## ***Melanocortin-4 Receptor (MC4R)***

### **Abstract**

*Melanocortin 4 receptors (MC4R)* are derivatives of *G-protein coupled-receptors. (GPCRs)*. MC4R plays a role in energy homeostasis, cardiovascular function, and reproductive systems. The MC4R gene encodes about 332 amino acids and is expressed in the hypothalamus. MC4R is one of the transmembrane proteins with seven subtypes of proteins. Melanocortin-pathway is associated with pro-opiomelanocortine (POMC) in leptin activation thus increasing and decreasing appetite. The mutations found in MC4R were directly compared to the incidence of obesity. Mutations that occur may be due to the appearance of defects on the MC4R structure, expression on the surface of cell membranes, bonds with ligans and signal pathways. POMC will activate or inactivate the MC4R according to the body energy expenditure. MC4R will bind to the  $\alpha$ -MSH agonist or  $\beta$ -MSH and the AgRP antagonist. In conclusion, the regulation of MC4R in the body includes cardiovascular function, insulin activity and the reproductive system. So that it is currently a target as an anti-obesity therapy.

**Key word :** *Melanocortin 4 receptors (MC4R); Obesity;  $\alpha$ - Melanocyte Stimulating Hormone ( $\alpha$ -MSH);  $\beta$ -Melanocyte Stimulating Hormone ( $\beta$ -MSH); pro-opiomelanocortin (POMC)*

### **Pendahuluan**

Obesitas menjadi salah satu penyebab kematian didunia. Kondisi ini mengakibatkan masalah kesehatan, ekonomi, dan beban sosial. Kebanyakan terjadi akibat komplikasi penyakit kronik dan obesitas (1). Di Amerika Serikat terdapat sekitar dua pertiga penduduk mengalami berat badan berlebih (2) dan *The National Health and Nutrition Examination*

*Surveys* melaporkan angka kejadian obesitas 33,3% pria dan 35,3% wanita (3)(4). Prevalensi obesitas di Indonesia mencapai 21,8% dari total penduduk (5). Kejadian obesitas juga ditemukan pada anak dan remaja. Peningkatan berdampak terhadap komplikasi penyakit jantung koroner. Penelitian di Denmark dilaporkan terdapat asosiasi linear positif obesitas anak ke dewasa (3). Mekanisme obesitas dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti; lingkungan, gangguan keseimbangan energi, dan genetik (1).

Masalah genetik muncul akibat gangguan proses transkripsi dan translasi yang dipengaruhi oleh lingkungan menyebabkan perubahan sekuensing DNA (6). Pengaturan berat badan dan homeostasis energi melibatkan peran beberapa gen seperti: leptin, reseptor leptin, *proopiomelanocortin* (POMC), *proprotein convertase subtilin/kexin* (PCSK1), *adenylate cyclase 3*, *single-minded 1* (SIM-1), *tyrosine kinase receptor*, *tropomyosin-related kinase B* (TRKB), *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF), dan *melanocortin 4 receptor* (MC4R) (7).

*Frameshift mutation* MC4R ditemukan pada penderita obesitas. Konfirmasi telah dilakukan pada tahun 2000, 2006 dan 2021 (8). *Melanocortin 4 Receptors* (MC4R) merupakan turunan dari protein transmembran *G-protein-coupled receptors* (GPCRs) (6). GPCRs berperan dalam kejadian obesitas (9). Protein ini banyak diekspresikan di hipotalamus terutama pada pasien obesitas (10). Mutasi terjadi akibat beberapa kemungkinan, seperti: defek pada struktur MC4R, gangguan ekspresi pada membran sel, gangguan ikatan ligan dan transduksi sinyal. Mutasi ini dapat ditemukan pada kasus obesitas pada anak hingga berlanjut ke dewasa (3). Oleh karena itu, saat ini sedang diteliti dan dikembangkan lebih lanjut manfaat MC4R yang dijadikan target terapeutik untuk antiobesitas (12).

## Lokasi MC4R

Gen *Melanocortin 4 Receptors* (MC4R) terletak pada kromosom 18q21.3 (Gambar 1) dengan panjang 999 *basepair* menyandi sekitar 332 asam amino (11).. Ini ditemukan pada organ nukleus paraventricular hipotalamus, tulang belakang, saraf simpatetik preganglionik dan batang otak (12). Pada manusia terdapat 5 subtipe *melanocortin receptors* salah satunya MC4R. Peran utama dari MC4R mengatur keseimbangan penggunaan energi dan asupan makanan (13).



Gambar 1. Struktur MC4R

### Transduksi Sinyal

Transduksi sinyal untuk mengaktifkan MC4R dapat terjadi secara intraseluler dan ekstraseluler. Pada intraseluler, MC4R berikatan dengan protein G. Protein G atau dikenal dengan *G protein-coupled receptors* (GPCRs) memiliki turunan senyawa salah satunya dikenal dengan MC4R dilengkapi tujuh protein transmembran pada lingkaran intraseluler dan ekstraseluler. Adapun 7 sub tipe protein transmembran adalah TM1, TM2, TM3, TM4, TM5, TM6, dan TM7. Di ekstraseluler terdapat N terminus dan di intraseluler C terminus (14). Protein G melepaskan diri dari protein heterodimer  $\beta\gamma$ , mentransduksi aktivasi dari *adenylate cyclase* dilanjutkan dengan aktivasi dari *cAMP-dependent pathway* dalam sel. Proses aktivasi transduksi sinyal MC4R terjadi akibat perbedaan voltase kanal kalsium (CaV) melalui Gs dan *Gi/o pathway* (15). Kalsium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) berperan sebagai kofaktor untuk ligan MC4R. Elusidasi berbentuk kristal MC4R dengan SHU9119 merupakan bentuk poten agonis peptida, ini berperan penting untuk regulasi sinyal *downstream*. Ligan agonis dan  $\text{Ca}^{2+}$  mengaktifkan MC4R untuk menutup kanal potasium dalam mempertahankan kadar potasium intrasel (8). Namun, ternyata MC4R juga mampu berikatan dengan protein G yang lain seperti protein Gai. Ikatan ini menyebabkan aktif *phospholipase C* (PLC) dan menghambat protein kinase. Pada ekstraseluler transduksi sinyal aktif melalui *extracellular signal-regulated kinase 1/2* (ERK1/2), *c-Jun N-terminal kinase* (JNK), *5' AMP-activated protein kinase* (AMPK) dan *protein kinase B* (PKB or AKT) (16).

MC4R memiliki 4 jenis melanokortin endogen, yaitu  $\beta$ -MSH,  $\alpha$ -MSH, ACTH, dan  $\gamma$ -MSH. Pembagian jenis tersebut berdasarkan tingkat afinitasnya (12). Keempat produk endogen tersebut merupakan hasil translasi *pro-opiomelanocortin* (POMC). POMC tersusun dari 267 asam amino (17). Neuron POMC mensekresikan MSH yang distimulasi oleh ikatan

antara hormon leptin dengan reseptor leptin. Hormon leptin disekresikan dari jaringan adiposa. Jalur sinyal ini dikenal dengan *leptin-melanocortin pathway* yang dibantu oleh *Rhodopsin-like Class A GPCR* yang merupakan turunan dari reseptor melanocortin 4. Selanjutnya MSH akan berikatan dengan reseptor melanocortin 4 untuk aktivasi atau inaktivasi (8). Aktivasi dari MC4R dengan produk POMC akan meningkatkan nafsu makan. Namun sebaliknya, inaktivasi MC4R akan menurunkan nafsu makan. Pengaktifan MC4R bergantung pada agonis  $\alpha$ -*melanocyte-stimulating hormone* ( $\alpha$ -MSH) atau  $\beta$ -MSH yang disebut dengan efek anorexigenik dan begitu pula inaktivasi MC4R bergantung pada antagonis *agouti-related peptide* (AgRP) yang tersusun dari 132 asam amino yang disebut dengan efek orexigenik. Gangguan kesalahan pada proses jalur transduksi dapat disebabkan karena mutasi (17).

Penelitian kohort menyatakan sekitar 150 lebih mutasi yang terjadi pada gen MC4R. Diantaranya 122 missense, 2 delesi, 7 nonsense dan sisanya *frameshift mutation*. Mutasi yang terjadi berakibat peningkatan resiko terjadinya obesitas. Selain mutasi pada gen MC4R, mutasi juga dapat terjadi pada reseptor protein G yang menyebabkan defek saat berikatan dengan gen MC4R (3). Banyak mutasi yang terjadi pada MC4R berbentuk heterozigot dengan karakteristik BMI yang tinggi, hiperfagia, pertumbuhan linear, peningkatan densitas mineral tulang dan hiperinsulinemia (8). Para ahli meyakini banyak kemungkinan yang menyebabkan mutasi dari fungsi MC4R. Salah satunya retensi pada intrasel yang mempengaruhi reseptor pada membran plasma sehingga jumlah reseptor berkurang. Ini berakibat gangguan regulasi *downstream signalling* yang bermanifestasi muncul penyakit. Missfold/protein ubiquitin juga terjadi karena proses retensi intrasel ini (8).

### **Fisiologi Melanocortin 4 Receptors**

Pada sistem saraf pusat pengaturan melanokortin berkaitan erat dengan ligan atau reseptor. Terdapat dua subset neuron yang bekerja pada ligan endogen POMC dan AgRP. Subset pertama terdiri dari leptin, insulin, ghrelin, serotonin, orexin dan glukosa. Sedangkan subset kedua terdiri dari  $\alpha$ -MSH dan AgRP (20). Pembuktian ini dilakukan pada hewan coba tikus, modifikasi efek inhibisi pada MC4R melalui loxTB di nukleus paraventricular hipotalamus (PVH) dan amigdala membuktikan terbatasnya pengeluaran energi. Namun, saat efek inhibisi dihilangkan, tikus mengalami hiperfagia tapi tidak terjadi perubahan dalam pengeluaran energi. Penelitian lain menunjukkan bahwa MC4R mengatur keseimbangan

energi pada nukleus intermediolateral medula spinalis dan nukleus dorsomedial hipotalamus (16).

Aktivasi MC4R ditandai dengan bekerjanya saraf simpatetik yang berefek penurunan nafsu makan. Penggunaan kapasitas energi disebabkan proses metabolisme yang tinggi dari aktivitas simpatetik, juga melibatkan kerja kardiovaskular dengan meningkatnya tekanan darah dan denyut jantung. Sebaliknya inaktivasi MC4R-agonist AgRP menyebabkan penurunan nafsu makan dan berat badan sehingga metabolisme rendah dan terlihat penurunan tekanan darah dan denyut jantung (15). MC4R terekspresi di *solitary tract* yang berperan penting pada regulasi fungsi kardiovaskular. Aktivasi MC4R meningkatkan tekanan arteri walaupun penurunan asupan makanan. Dampak MC4R pada *Mean Arterial Pressure* (MAP) dan *heart rate* juga dimediasi oleh aktivitas adrenergik (12). Selain itu, MC4R juga secara langsung mengatur kadar glukosa dan sensitivitas insulin. Pembuktian dilakukan pada tikus hiperfagia atau obesitas, kadar insulin plasma meningkat dan gangguan insulin ditemukan. Dalam perkembangan ini, MC4R menjadi target terapeutik dalam pengobatan obesitas dan obesitas asosiasi penyakit metabolik (12).

Regulasi leptin juga berperan dalam sistem reproduksi sehingga MC4R menyebabkan dampak leptin terhadap homeostasis energi. MC4R terekspresi di hipotalamus sel GT1-1 dan menstimulasi sekresi GnRH. Neuron AgRP banyak mengandung GnRH. AgRP yang bersifat antagonis mampu menghambat LH dan prolaktin. Pembuktian dilakukan pada tikus betina ovariectomi, terjadi peningkatan signifikan kadar LH dan prolaktin. Pemberian intravena AgRP membuktikan kadar hormon menjadi turun dan tikus menjadi lapar. Regulasi MC4R pada keadaan ini mengaktifkan leptin sehingga membuktikan terjadinya homeostasis energi. Sedangkan pada tikus jantan, pemberian ACTH memberikan efek langsung ejakulasi pada penis. MC4R terekspresi pada glan penis, medula spinalis dan ganglion pelvis (21).

## **Kesimpulan**

*Melanocortin 4 Receptors* (MC4R) memiliki peran penting dalam proses homeostasis energi dalam tubuh. Perkembangan teknologi yang pesat kemampuan identifikasi gen dengan mudah. Gen ini memediasi beberapa hormon penting dalam tubuh seperti leptin. Leptin berperan dalam kejadian obesitas. Pengaturan MC4R dalam tubuh meliputi fungsi kardiovaskular, aktivitas insulin dan sistem reproduksi. Sehingga saat ini menjadi target sebagai terapi antiobesitas.

## Referensi

1. WHO. Prevalance of obesity and Overweight. 2015.
2. Tao, Y.X. Chapter 6 Mutations in Melanocortin-4 Receptor and Human Obesity. 1st edn. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. 1st edn. Elsevier Inc. 2019. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1877-1173\(09\)88006-X](https://doi.org/10.1016/S1877-1173(09)88006-X).
3. Bessesen, D.H. Update on obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008. 93:2027–34.
4. Data Riskesdas. Prevalensi Obesitas Di Indonesia. 2018.
5. Bray, M.S. *et al*. NIH working group report - Using genomic information to guide weight management: From universal to precision treatment. *Obesity*. 2016. 24(1):14–22. Available at: <https://doi.org/10.1002/oby.21381>.
6. Fairbrother, U. *et al*. Genetics of Severe Obesity. *Current Diabetes Reports*. 2018. 18(10). Available at: <https://doi.org/10.1007/s11892-018-1053-x>.
7. Fatima, M.T. *et al*. Melanocortin-4 receptor complexity in energy homeostasis, obesity and drug development strategies. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2022. 24(4):583–598. Available at: <https://doi.org/10.1111/dom.14618>.
8. Hauser, A.S., Attwood, M.M., Rask-Andersen, M., Schioth, H.B., and Gloriam, D.E. Trends in GPCR drug discovery: new agents, targets and indications. *Nat. Rev. Drug Discov*. 2017. 16, 829–842.
9. Kühnen, P., Krude, H. and Biebermann, H. Melanocortin-4 Receptor Signalling: Importance for Weight Regulation and Obesity Treatment. *Trends in Molecular Medicine*. 2019. 25(2):136–148. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2018.12.002>.
10. Gantz I, MiwaH, K.Y., Shimoto, Y., Tashiro, T., Watson, S.J., DelValle, J., et al. Molecular cloning, expres- sion, and gene localization of a fourth melanocortin receptor. *J Biol Chem*. 1993. 268:15174.
11. Tao, Y.X. The melanocortin-4 receptor: Physiology, pharmacology, and pathophysiology. *Endocrine Reviews*. 2010. 31(4):506–543. Available at: <https://doi.org/10.1210/er.2009-0037>.
12. Heyder, N. *et al*. Signal Transduction and Pathogenic Modifications at the Melanocortin-4 Receptor: A Structural Perspective. *Frontiers in Endocrinology*. 2019. 10(July):1–18. Available at: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00515>.
13. Ringholm, A., Klovins, J., Fredriksson, R., Poliakova, N., Larson, E.T., Kukkonen, J.P., Larhammar, D., and Schioth, H.B. Presence of melanocortin (MC4) receptor in spiny dogfish suggests an ancient vertebrate origin of central melanocortin system. *Eur J Biochem*. 2003. 270:213–221.
14. Rashighi, M. and Harris, J.E. Myocardium Extract from Suckling Rat. *HHS Public Access: Physiology & behavior*. 2017. 176(3):139–148. Available at: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.08.014.CagY>.
15. Yang, L. K., and Tao, Y. X. Biased Signaling at Neural Melanocortin Receptors in Regulation of Energy Homeostasis. *Biochim Biophys Acta*. 2017. 1863(10):2486-2495. Available at:<https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2017.04.010>.
16. Nijenhuis, W.A.J., Oosterom, J. and Adan, R.A.H. AgRP(83–132) Acts as an Inverse Agonist on the Human-Melanocortin-4 Receptor. *Molecular Endocrinology*. 2001. 15(1):164–171. Available at: <https://doi.org/10.1210/mend.15.1.0578>.

17. Ringholm, A., Klovins, J., Fredriksson, R., Poliakova, N., Larson, E.T., Kukkonen, J.P., Larhammar, D., and Schiöth, H.B. Presence of melanocortin (MC4) receptor in spiny dogfish suggests an ancient vertebrate origin of central melanocortin system. *Eur J Biochem.* 2003. 270:213–221.
18. Tarnow, P. *et al.* Mutationally induced disulfide bond formation within the third extracellular loop causes melanocortin 4 receptor inactivation in patients with obesity. *Journal of Biological Chemistry.* 2003. 278(49):48666–48673. Available at: <https://doi.org/10.1074/jbc.M309941200>.
19. Ollmann, M.M., Wilson, B.D., Yang, Y.K., Kerns, J.A., Chen, Y., et al. Antagonism of central melanocortin receptors in vitro and in vivo by agouti - related protein. *Science.* 1997. 278:135–8.
20. Watanobe, H., Schiöth, H.B., Wikberg, J.E., Suda, T. The melanocortin 4 receptor mediates leptin stimulation of luteinizing hormone and prolactin surges in steroid-primed ovariectomized rats. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999. 257:860–864.
21. Heymsfield, S.B. and Wadden, T.A. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *New England Journal of Medicine.* 2017. 376(3):254–266. Available at: <https://doi.org/10.1056/nejmra1514009>.