
科学家揭示环二核苷酸和叶酸的跨膜转运机制

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/20528.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！

科学家揭示环二核苷酸和叶酸的跨膜转运机制。北京理工大学生命学院教授高昂团队与中国科学院生物物理研究所研究员张立国团队、高璞团队揭示了溶质载体家族蛋白SLC19A1识别环二核苷酸、叶酸和抗叶酸的分子机制。这项研究将有助于SLC19A1相关疾病的机理分析和潜在药物的开发及优化。10月20日，相关研究以人源SLC19A1识别环二核苷酸和叶酸的机制为题，发表在《自然》上。

SLC19A1是人体内关键的环二核苷酸、叶酸和抗叶酸药物的转运蛋白。环二核苷酸是广泛存在于自然界中的重要的第二信使分子，由天然免疫受体cGAS在感知细胞质异常DNA信号后催化产生，进而结合并激活接头蛋白STING，从而引发细胞内广谱的天然免疫反应。叶酸是维生素B家族的一员，是机体基础代谢中一种重要的营养成分。抗叶酸药物如培美曲塞、甲氨蝶呤等，可以抑制肿瘤细胞中的叶酸代谢，因此在癌症治疗中发挥巨大的作用。鉴于SLC19A1在环二核苷酸、叶酸以及抗叶酸跨膜转运中的重要功能，对其底物识别机制的研究将有助于SLC19A1相关疾病的机理分析和潜在药物的开发及优化。

该研究通过冷冻电镜结合抗体辅助的方法解析了SLC19A1向细胞内侧开口的无底物状态电镜结构以及SLC19A1与哺乳动物内源环二核苷酸、细菌来源的代表环二核苷酸和临床环二核苷酸药物等多个复合物inward-open状态的高分辨率电镜结构。研究发现SLC19A1是由12根跨膜螺旋组成的经典MFS折叠转运蛋白，三种环二核苷酸分子都以精巧的二聚体单元形式结合在SLC19A1的极性腔底部。这是SLC以及MFS家族蛋白的一种全新的底物识别模式。

此外，该研究还利用另一组鼠源单抗，解析了SLC19A1与主要的还原型叶酸5-MTHF和新型抗叶酸药物PMX复合物的高分辨率冷冻电镜结构。与环二核苷酸不同，这两种叶酸类分子均以单体形式结合在SLC19A1极性腔的中上部。

该研究工作首次报道了人源SLC19A1识别多种环二核苷酸、叶酸和抗叶酸的复合物结构，揭示了SLC19A1识别不同底物的分子机制。这些发现将为相关疾病的机理研究和药物开发提供指导。

据悉，中国科学院生物物理研究所博士生张启祥、孙盼盼，助理研究员张旭媛，以及北京理工大学生命学院博士后朱亚兰为本文的共同第一作者；高璞、张立国和高昂为共同通讯作者。（来源：中国科学报温才妃）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41586-022-05452-z>

作者：高昂等 来源：《自然》

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