
研究揭示哺乳动物SID-1跨膜家族蛋白低pH核酸转运的潜在分子机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/24909.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！

如今，RNA干扰技术被越来越多地用于调控人类基因的表达。动植物存在一类长度约为22 nt的非编码单链RNA分子microRNA（miRNA），能够通过RNAi参与转录后基因的表达调控。科研人员在线虫系统性RNAi的研究中发现，跨膜蛋白SID-1（systemic RNA interference defective protein 1）在介导外源双链RNA（double-stranded RNA，dsRNA）的吸收方面具有重要作用，是重要的核酸转运通道。在哺乳动物细胞中，存在与SID-1有相似核酸转运功能的两个同源跨膜蛋白——SIDT1和SIDT2（SID1 transmembrane family member 1/2）。SIDT2参与细胞内DNA/RNA自噬过程，并将溶酶体内化的核酸转运至细胞质，引发先天免疫反应；SIDT1更是直接介导食物性来源miRNA的吸收。研究发现，胃部是吸收食物小RNA的主要部位，在哺乳动物的胃粘膜顶细胞（pit cell）上表达的SIDT1是吸收外源小RNA的关键蛋白质。这一过程在极低pH的胃酸环境下得到显著促进，且酸刺激极大程度地促进了miRNA的吸收。这一发现为小RNA的“跨界调控”提供了进一步的证据，为基于小RNA的治疗提供了新策略，并为基于RNA的药物开发提供了潜在方向。虽然越来越多的相关研究均支持哺乳动物SID-1跨膜家族蛋白SIDT1和SIDT2介导核酸转运，但是SID-1跨膜家族蛋白SIDT1和SIDT2介导异源小RNA吸收的分子机制仍然不够清晰，特别是关于低pH条件下促进小RNA吸收过程的机制仍然未知。

11月6日，中国科学院生物物理研究所孙飞课题组联合南京大学生命科学学院籍晓云课题组、张辰宇课题组，在《细胞研究》（Cell Research）上，在线发表了题为Cryo-EM structures of human SID-1 transmembrane family proteins and implications for their low-pH-dependent RNA transport activity

的研究论文。该研究利用冷冻电镜单颗粒技术，首次同时解析了人源SIDT1和SIDT2蛋白质的同源二聚体三维结构。本研究首次发现，SIDT1和SIDT2可以以pH依赖的方式结合miRNA，并诱发SIDT1和SIDT2的进一步寡聚化。该成果从分子层面揭示了酸性环境促进小RNA吸收的分子机理，剖析了SIDT1和SIDT2介导核酸转运的潜在分子机制，对探究SIDT1和SIDT2在酸性微环境中的功能调控以及RNA递送系统的开发具有潜在意义。

科研团队攻克了膜蛋白样品表达纯化的困难以及在冷冻样品制备过程中存在的严重取向优势等难题，利用冷冻电镜单颗粒技术获得了人源SIDT1和SIDT2的三维结构。SIDT1和SIDT2均含有一个胞外结构域（extracellular domain，ECD）、一个由11次跨膜螺旋组成的跨膜结构域（transmembrane domain，TMD），以及一个柔性的胞内结构域（intracellular domain，ICD）。研究通过结构分析发现SIDT1和SIDT2的结构高度相似，这提示它们可能具有相似的生物学功能。同时，研究还发现了进化保守的位点如二硫键和糖基化位点。它们对SIDT1和SIDT2酸性条件下的稳定性和结构完整性起

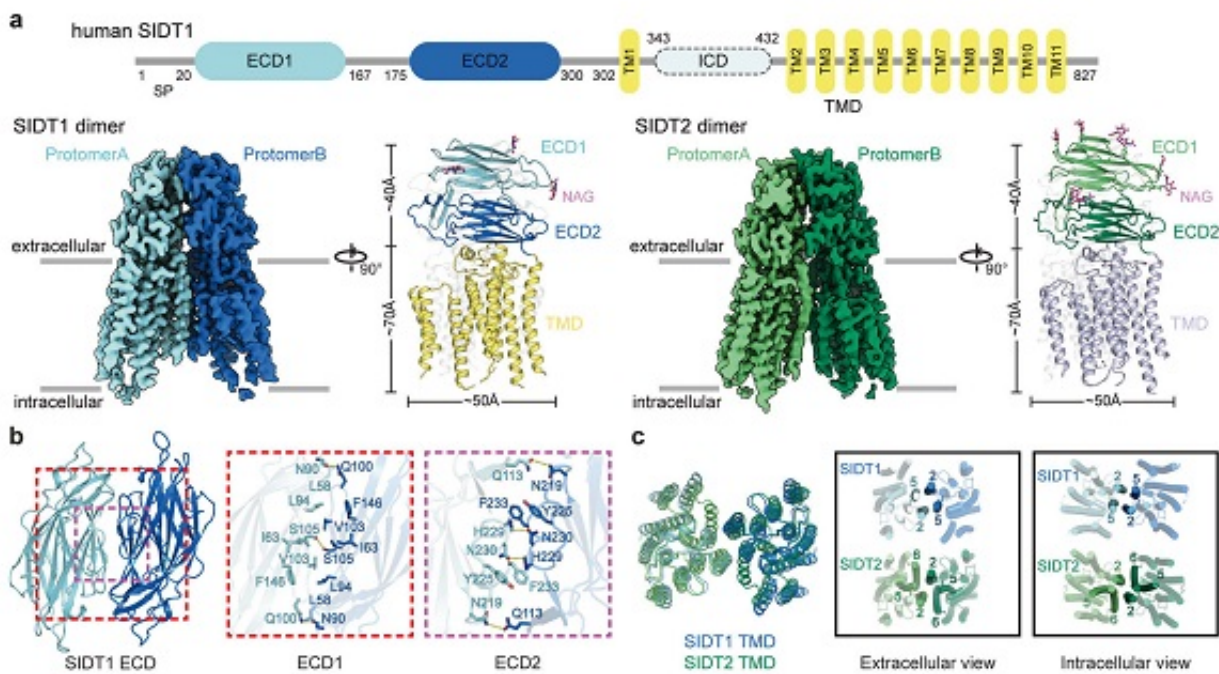
着重要作用。此外，研究人员检测了SIDT1和SIDT2在体外和活细胞中的聚合状态。结果表明，这两种蛋白质均以二聚体或寡聚体的形式存在，且TMD对于维持二聚体至关重要。上述成果为阐释SIDT1和SIDT2在体内的功能提供了重要信息。

为了揭示SIDT1和SIDT2介导小RNA转运的分子机制，研究进一步探讨了它们的ECD与小RNA的结合情况。实验结果显示，SIDT1和SIDT2的ECD能够以pH依赖性方式有效地与小RNA结合。在酸性条件下，ECD与小RNA的亲和力增加，且这种结合进一步引发了ECD的寡聚化。这推翻了前期报道的SIDT1ECD和SIDT2ECD只能结合较长的双链RNA (>100 bp) 的观点。同时，研究还发现，ECD蛋白在酸性条件下与核酸的结合，不受核酸种类、单双链的特异性影响，且这种结合存在pH依赖性。通过分析型超速离心和凝胶过滤层析分析，研究发现，在酸性条件下，SIDT1和SIDT2与核酸结合能够诱导蛋白质的寡聚化，这表明它们具有形成核酸孔道的潜力。该研究揭示了低pH环境在促进SIDT1和SIDT2吸收外源小RNA的关键作用，深化了在低pH条件下促进小RNA的跨膜吸收的分子机制理论基础。

综上，该研究解析了哺乳动物细胞跨膜家族蛋白SIDT1和SIDT2的冷冻电镜结构，并首次提出了SIDT1和SIDT2与RNA的pH依赖性结合和寡聚化的分子特征。因此，该成果为SID-1跨膜家族蛋白在核酸转运方面奠定了分子基础，并为“基因跨界调控”现象提供了直接的理论分子依据。

研究工作获得国家重点研发计划和国家自然科学基金等的支持。部分样品制备、数据收集和分析等工作得到生物物理所蛋白质科学研究平台生物成像中心的协助。上海科技大学的科研人员参与研究。

[论文链接](#)



SIDT1和SIDT2同源二聚体的冷冻电镜结构

研究团队单位：生物物理研究所

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](https://www.iikx.com)转发