中国科大揭示跨膜蛋白SIDT1调控人类核酸摄取的分子机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/25289.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！

RNA干扰是指由双链RNA诱导的基因沉默现象，在细胞发育和抗病毒免疫等生物学过程中发挥重要作用，并被用作基因功能研究和疾病治疗的遗传工具。

RNA干扰现象可在秀丽隐杆线虫全身及其后代中传播，被称为系统性RNA干扰。有研究发现广泛表达的跨膜蛋白SID-1可作为通道将细胞外的双链RNA被动转运进细胞内，这是系统性RNA干扰所必需的。人类SIDT1是SID-1的同源蛋白，同样可以促进细胞对双链RNA【包括小干扰RNA（siRNA）和微小RNA（microRNA）】的摄取。然而，不论是SID-1介导的RNA干扰还是SIDT1调控的双链RNA摄取，分子机制仍然未知。

近日，中国科学技术大学生命科学与医学部教授周丛照和陈宇星课题组，利用单颗粒冷冻电镜技术
解析
了人类SID
T1结合磷脂酸的复合
物以及突变体E555Q的三维结构（整体分
辨率分别为2.9 Å和2.4
Å）。该团队基于蛋白质结构分析和一系列生化分析，以及与姚雪彪课题组合作开展的细胞生物学实验，发现SIDT1是一种跨膜磷脂酶，并揭示其利用磷脂酶活性调控核酸摄取的分子机制。相关研究成果以*Human SIDT1 mediates dsRNA uptake via its phospholipase activity*为题，在线发表在《细胞研究》（*Cell Research*）上。

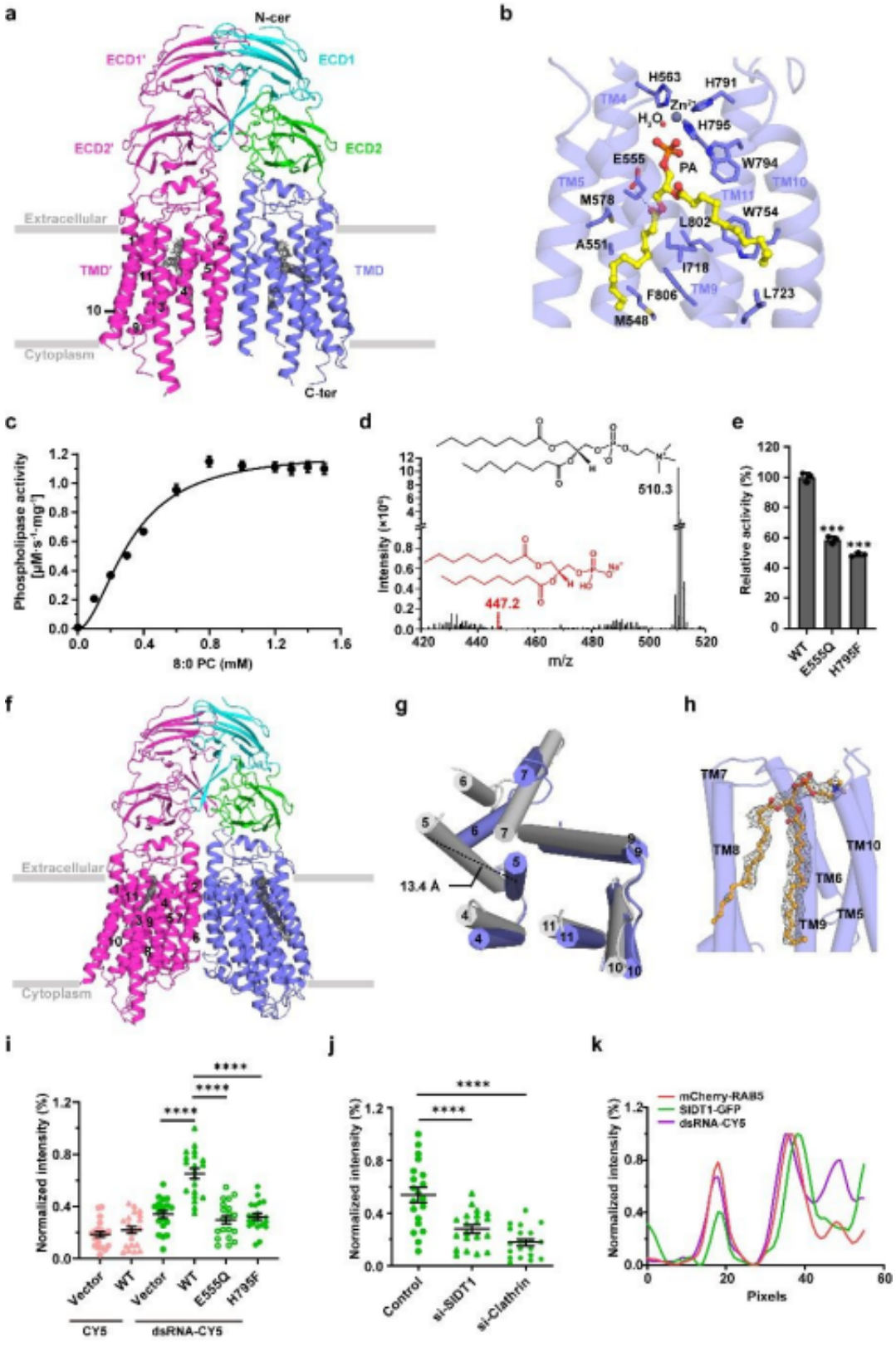
结构分析显示SIDT1呈现同源二聚体结构。每个亚基包含两个细胞外结构域（ECD1和ECD2）和一个由11股跨膜螺旋组成的跨膜结构域（TMD）。结构比对表明SIDT1属于跨膜水解酶CREST超家族。而与该超家族的其他成员相比，
SIDT1却以同源二聚体形式发挥作用，且具有相反的拓扑结构。SIDT1每个亚基的TMD中存在额外的分支状密度，可容纳一个磷脂酸分子、

一个Zn

2+依赖的跨膜磷脂酶。进一步，该研究解析了SIDT1 E555Q突变体（酶活实验表明Glu555参与底物稳定）的结构，发现了每个亚基的TMD外侧均结合一个棕榈酰油酰磷脂酰胆碱（POPC）分子，暗示了底物的侧向进入路径。一系列的荧光摄取实验表明SIDT1可能通过其磷脂酶活性介导细胞摄取双链RNA、microRNA和双链DNA。上述成果丰富了科学家对CREST和磷脂酶超家族的认知，并鉴定了跨膜磷脂酶的一个新分支以及一种基于膜磷脂修剪的核酸摄取途径。此外，研究发现，SID-1在人类中的另一同源蛋白SIDT2具有与SIDT1相当的磷脂酶活性。

冷冻电镜数据收集工作在中国科大冷冻电镜中心完成。研究工作得到中国科学院和合肥综合性国家科学中心大健康研究院项目的支持。

论文链接



人类SIDT1的结构及其依赖磷脂酶活性介导的双链RNA摄取

研究团队单位：中国科学技术大学

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