生物物理所揭示突触前胆碱转运蛋白CHT1转运调控机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/26758.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！

乙酰胆碱是人类发现的第一种神经递质，在神经冲动的化学传递中有重要意义。乙酰胆碱是胆碱能神经元合成并利用的主要神经递质。当乙酰胆碱从神经末梢释放时，它能够结合并激活定位在突触前/后膜上的乙酰胆碱受体，诱导神经元的兴奋，介导并调控大脑中认知以及运动相关过程的信息传递。当乙酰胆碱在突触间隙完成信号传递后，乙酰胆碱酯酶会将其分解为醋酸盐和胆碱。游离的胆碱会进一步被定位在突触前膜上的高亲和力胆碱转运蛋白CHT1摄取，回收到突触前末梢中，再次参与乙酰胆碱的合成代谢循环。此前研究表明，CHT1介导的胆碱回收是乙酰胆碱合成的限速步骤。因此，CHT1的表达异常和功能障碍会诱发多种疾病，如遗传性运动神经元病、肌无力综合征、动脉粥样硬化、抑郁症和阿尔兹海默病。

CHT1是钠离子/溶质同向转运家族成员，借助细胞内外钠离子的电化学势，驱动胆碱的高亲和力跨膜转运。HC-3是选择性靶向CHT1的小分子药物，竞争性地抑制了CHT1介导的胆碱转运，被用作神经肌肉阻滞剂。然而，CHT1识别胆碱的关键位点尚不明确，其构象变化的结构基础以及小分子HC-3对转运活性的抑制机制有待阐明。

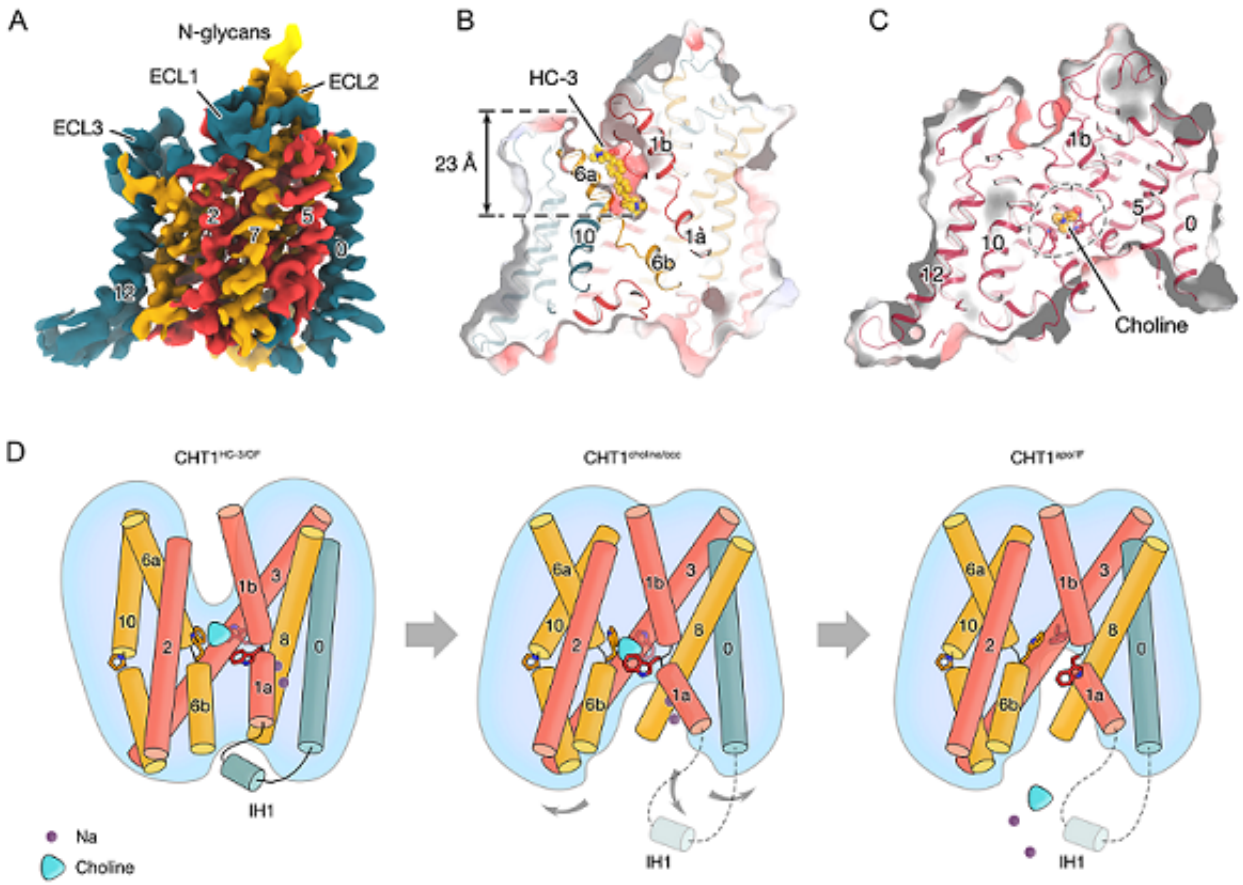
4月8日，中国科学院生物物理研究所赵岩研究组以*ransport mechanism of presynaptic high-affinity choline uptake by CHT1*为题，在《自然-结构与分子生物学》（*Nature Structural Molecular Biology*）上发表研究论文。该研究利用单颗粒冷冻电镜技术，解析了CHT1在外向HC-3结合状态、内向无底物结合状态和内向胆碱结合状态的高分辨率结构，并借助放射性同位素示踪、底物摄取实验和分子动力学模拟等实验方法，阐释了CHT1识别和转运胆碱的分子模型以及HC-3抑制转运活性的机制，为新型CHT1靶向药物的开发提供了结构基础。

在结合了HC-3的CHT1外向结构中，HC-3呈现出棒状形态，从外侧插入底物结合口袋，将蛋白锁定在外向开口状态。在内向胆碱结合状态下，CHT1的胞内口袋向内开放，胆碱仍然被色氨酸三联体稳定。在内向无底物结合状态下，色氨酸三联体口袋发生构象变化，胆碱向胞内溶剂侧暴露，进而导致胆碱从底物结合口袋中释放。

此外，胞内短螺旋IH1也是CHT1转运过程中发挥作用的重要元件。在外向的CHT1结构中，IH1螺旋参与维持了构象的稳定。当底物与CHT1结合，CHT1从外向转变到内向状态。此时，IH1螺旋被释放，暴露了CHT1的胞内口袋，促进了转运的发生。进一步实验表明，IH1螺旋缺失突变体完全丧失了底物转运活性，且无法从内向转变到外向状态。

研究工作得到科技创新2030-脑科学与类脑研究重大项目、国家重点研发计划、国家自然科学基金和中国科学院战略性先导科技专项的支持。

论文链接



CHT1结合不同配体后处于不同的构象状态以及假定的底物转运机制图

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转发