研究揭示粘多糖症相关溶酶体乙酰转移酶的跨膜催化机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/27571.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！

研究揭示粘多糖症相关溶酶体乙酰转移酶的跨膜催化机制。

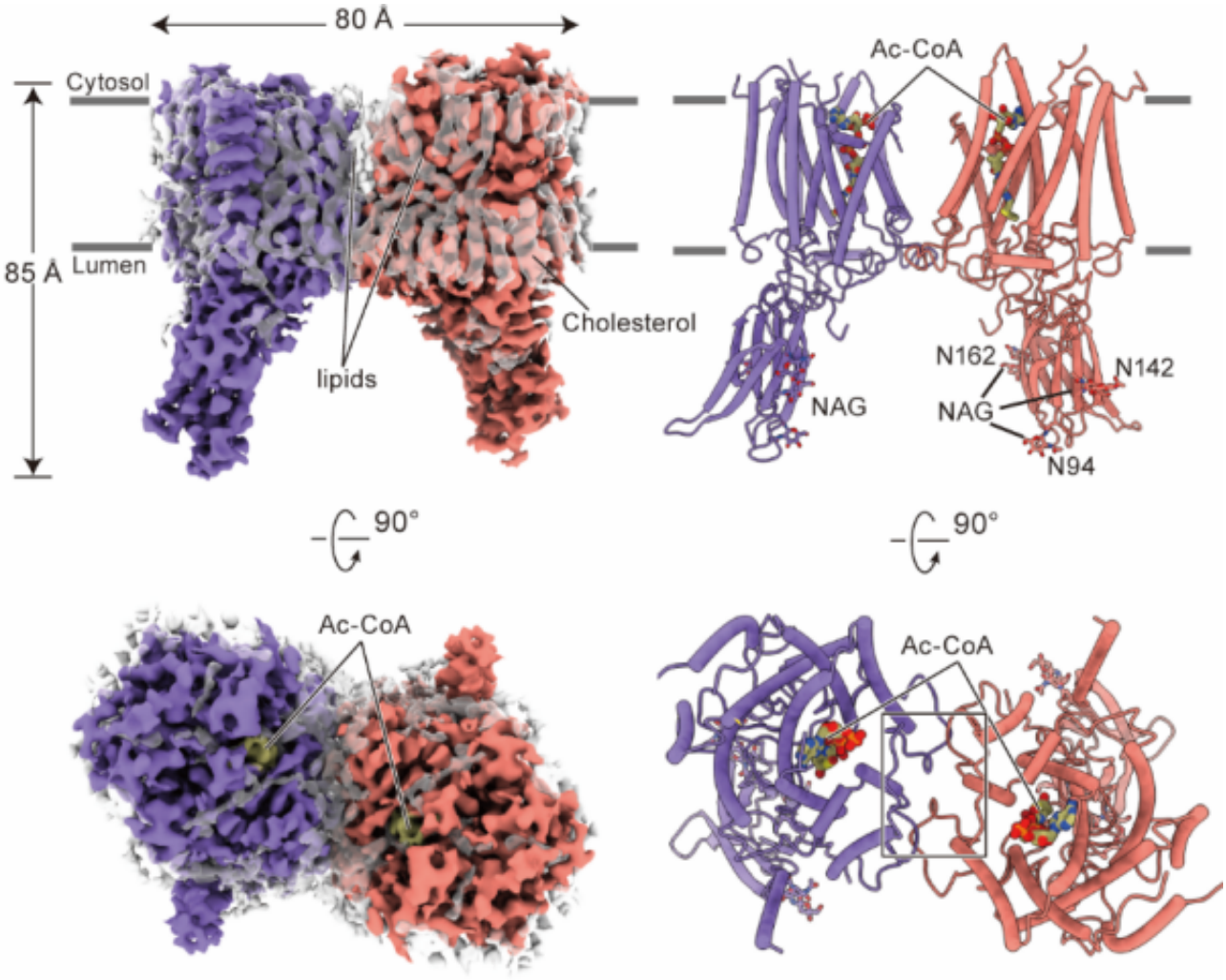
硫酸乙酰肝素（HS）是位于细胞表面和细胞外基质中最重要的糖胺聚糖之一，在一系列生物过程中发挥关键作用，如发育、炎症、血管生成、细胞生长和病毒感染。HS的降解需要多种溶酶体酶的协同作用。其中，乙酰肝素-α-氨基葡萄糖N-乙酰转移酶（HGSNAT）是HS降解中唯一的非水解酶和溶酶体跨膜蛋白酶，催化HS末端氨基葡萄糖的跨膜乙酰化，从而进一步裂解。HGSNAT功能障碍导致HS在多个细胞和组织的溶酶体中积累，致使神经性溶酶体贮积病（LSD）——粘多糖症IIIC。
粘多糖贮积症表现为神经功能恶化、多动、睡眠障碍、听力丧失和儿童痴呆。目前，这一疾病尚无较好
的治疗方法，
因此阐明HGSNAT的结构对于开发药物伴侣以及靶向HGSNAT治疗粘多糖症IIIC至关重要。

5月20日，中国科学院上海有机化学研究所生物与化学交叉研究中心于杰课题组联合上海科技大学盖景鹏课题组、加拿大蒙特利尔大学Alexey V. Pshezhetsky课题组，在《自然-
结构与分子生物学》（*Nature Structural Molecular Biology*）上发表了题为*Structure and mechanism of lysosome transmembrane acetylation by*
*HGSNAT*的研究论文。该研究解析了HGSNAT无底物结合apo状态、与乙酰辅酶A（Ac-CoA）结合以及与乙酰化产物结合的冷冻电镜结构且最高分辨率达2.59 Å，揭示了HGSNAT介导的全新的溶酶体跨
膜区乙酰化的催化
机制。这一机制不同于传统的乙酰转
移酶，为开发更有效的粘多糖症IIIC治疗策略提供了结构见解。

该工作解析了以二聚化的形式存在的HGSNAT。HGSNAT整体形状类似大写字母“M”，是全新的折叠结构。研究发现，HGSNAT的跨膜螺旋形成亲水性的跨膜通道；位于胞质侧的Ac-CoA进入跨膜通道并引起通道扩张；通道中的活化位点组氨酸和天冬酰胺催化乙酰基从Ac-CoA转移到位于溶酶体侧的HS的葡萄糖胺基，完成乙酰基从细胞质一侧转移到溶酶体侧，而反应后，游离CoA被释放到细胞质中，乙酰化HS扩散到溶酶体腔内并进一步被降解。

研究工作得到上海市和上海临港实验室的支持。

论文链接



HGSNAT整体结构

研究团队单位：上海有机化学研究所

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