研究揭示去甲肾上腺素转运体转运机制

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/28664.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！

研究揭示去甲肾上腺素转运体转运机制。
中国科学院生物物理研究所赵岩团队与丹麦哥本哈根大学Claus Loland团队合作，通过单颗粒冷冻电镜技术解析了人源去甲肾上腺素转运体（NET）在多种功能状态的结构特征以及不同药物分子的结合模式，深入地阐释了NET的转运机制，并为新型药物的开发提供了结构基础。相关论文7月31日发表于《自然》。

去甲肾上腺素（Noradrenaline, NA）是神经系统中重要的单胺类神经递质。在中枢神经系统中，去甲肾上腺素能神经元起始于脑干中一个名为蓝斑核的细胞核团，并广泛投射至大脑的其他区域，调节多种神经活动。而NET对于NA的回收维持了神经系统中NA水平的平衡，使得神经系统能够正常行使生理功能。

研究人员解析了内向开口状态的NETapo及NETNA结构，其分辨率均为2.6？。与底物的复合物结构揭示了NET在中心结合位点识别底物NA的机制。X-MrlA是从海洋软体动物芋螺中提取的一种由13个氨基酸组成的多肽类毒素，它是SLC6家族中唯一已知的多肽类抑制剂，也是NET唯一已知的非竞争性抑制剂。研究人员发现其类似物将NET稳定在外向开口的构象，深入结合在NET胞外的口袋中，和NET形成了广泛的相互作用。结合结构分析以及突变体功能实验验证，研究人员还揭示了其选择性抑制NET，但不抑制同家族转运蛋白血清素转运体（Serotonin transporter，SERT）和多巴胺转运体（Dopamine transporter，DAT）的关键结构基础。

安非他酮是临床上唯一选择性抑制NET和DAT的抗抑郁药，可以避免抑制SERT带来的副作用。此前的研究发现，抗精神病药物齐拉西酮能够同时抑制NET、DAT和SERT。为了揭示两种药物分子选择性抑制三种单胺类神经递质转运蛋白的分子机制，研究人员解析了NET与安非他酮及齐拉西酮复合物结合。通过比较两种药物分子的结合模式，研究人员发现安非他酮的正辛基团和齐拉西酮的乙基都位于TM6和TM8之间的卡口中。相比之下，安非他酮的正辛基团体积较齐拉西酮的乙基更大。在SERT中，由于卡口一侧的氨基酸从甘氨酸变为丙氨酸，该卡口变得更加狭窄，导致安非他酮无法有效抑制SERT，但这一变化并未影响齐拉西酮的抑制效果。这些发现为靶向MATs药物开发提供了关键信息。（来源：中国科学报 孟凌霄）

相关论文信息：https://doi.org/10.1038/s41586-024-07638-z

作者：赵岩等 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转发