
中国科大解析致病菌细胞壁成分胞壁酸翻转酶的结构和功能机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/8897.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！

中国科学技术大学微尺度物质科学国家研究中心和生命科学学院教授陈宇星、周丛照和孙林峰课题组合作阐明了金黄色葡萄球菌（*Staphylococcus aureus*）胞壁酸（WTA）翻转酶TarGH转运WTA的机制和TarGH特异性抑制剂Targocil的抑制机制。该研究成果以Cryo-electron Microscopy Structure and Transport Mechanism of a Wall Teichoic Acid ABC Transporter 为题于3月17日在线发表在微生物领域专业杂志mBio上。

耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（MRSA）是主要的临床致病菌之一，其引发的感染难以治愈甚至可能致死。由于近年来抗生素滥用，出现了对所有的 β -内酰胺类药物都具有抗性的MRSA菌株。研究表明*S. aureus*细胞壁主要成分WTA是引起耐药性的关键因素之一。在革兰氏阳性菌中，WTA是一类共价连接在肽聚糖上的阴离子多聚物。WTA在细菌分裂、生物膜形成、宿主定殖以及细菌感染等过程中起着重要作用。因此，WTA合成路径中的关键酶是新型抗菌药物的重要靶点。在*S. aureus*中，WTA合成前体是N-乙酰葡糖胺修饰的多聚核糖醇长链，其通过共价键连接锚定在细胞膜上的脂质载体Und-PP上。该Und-PP连接的多聚核糖醇长链前体先在细胞内完成合成，最后通过ABC转运蛋白TarGH翻转出细胞膜。作为最具潜力的抗生素靶标之一，TarGH及其抑制剂得到广泛研究。先导化合物小分子Targocil是近期被鉴定出来特异性抑制TarGH效率较高的抑制剂，但是其抑制的分子机制并不清楚。

为阐明TarGH转运WTA的机理以及Targocil的抑制机制，作者用冷冻电镜方法，解析了金黄色葡萄球菌WTA翻转酶TarGH的同源蛋白，来自*Alicyclobacillus herbarius*菌的TarGH结构。其同源性为50%。TarGH结构总体分辨率为3.9 $\text{\AA}$ ，其核心结构区域分辨率达到3.6 $\text{\AA}$ 。由于未结合ATP，TarGH结构处于开口朝向细胞内的构象状态。基于结构，作者计算出了底物转运通道，通过对组成通道的氨基酸残基性质分析并结合生理实验，阐明了底物特异性识别机制。通过结构比对作者提出TarGH及其同源蛋白利用“曲柄连杆”原理来实现底物转运的分子机制。具有类似结构特点的ABC转运蛋白都可以利用这一机制通过相对微小的总体构象变化转运较大的底物。作者进一步通过生化实验和计算机模拟确定了Targocil结合TarGH的精确位点，并阐明了其抑制TarGH转运胞壁酸的分子机制。研究结果将为设计和优化针对MRSA的新型抗生素提供结构基础和理论指导。

陈宇星、周丛照和孙林峰为该论文的共同通讯作者。博士毕业生陈黎和特任副研究员侯文韬为该论文的共同第一作者。晶体衍射数据收集在上海光源完成。冷冻电镜数据收集工作在中科院生物物理研究所生物成像中心完成。该研究得到科技部、国家自然科学基金委和中科院的资助。

[文章链接](#)

中国科大解析致病菌细胞壁成分胞壁酸翻转酶的结构和功能机制

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](https://www.iikx.com)转发