中国科大解析人类胆汁盐外排蛋白电镜结构

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/8977.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！

中国科大解析人类胆汁盐外排蛋白电镜结构。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与医学部陈宇星教授、周丛照教授、孙林峰教授课题组合作，利用冷冻电镜技术解析了人类胆汁盐外排蛋白ABCB11的近原子分辨率三维结构，为深入理解该类膜蛋白的转运机制以及其突变引发的致病机理提供了基础。该研究成果近日在线发表在《细胞研究》。

胆汁盐为人体胆汁的重要组成部分，由胆固醇作为前体在肝细胞中合成，经膜蛋白将其转运至胆小管中参与胆汁的形成。胆汁主要在小肠中帮助脂肪类物质的消化和吸收，胆汁盐的外排阻塞会导致一系列的胆汁淤积相关病症。比如，进行性家族性肝内胆汁淤积（PFIC），良性复发性肝内胆汁淤积（BRIC），妊娠期肝内胆汁淤积（ICP），药物诱导的肝损伤（DILI）。其中进行性家族性肝内胆汁淤积最为严重，该病多发于儿童，伴随肝肿大，肝硬化，以至肝功能衰竭最后导致成年前死亡，大部分该病患者需要进行肝移植得以存活。

研究表明，胆小管上的ABC膜转运蛋白ABCB11是胆汁盐外排到胆小管中最重要的蛋白。该蛋白编码基因突变会导致上述提到的各种胆汁淤积病症。自发现该基因的近20多年来，对ABCB11的研究报道持续不断，但人们对该蛋白转运胆汁盐的机理仍然不清楚。

研究团队借助冷冻电镜技术解析了该蛋白开放状态下的高分辨率的三维结构，根据该结构的三维空间信息，对临床上该蛋白的突变体致病机理进行了分析。研究发现，临床样本的突变会破坏蛋白质分子内部的相互作用，或者使蛋白错误折叠，导致蛋白质转运功能降低或者完全丧失，最终引发相关疾病。作者还对一系列胆汁盐以及两种抑制剂（利福平、格列本脲）的刺激腺苷三磷酸水解活性的进行了验证，发现利福平和格列本脲以竞争方式抑制该蛋白的活性，这也是服用这类药物导致肝损伤的主要原因之一。该项研究不仅对于该类蛋白的分子结构研究具有重要的参考意义，也为相关疾病的致病机理分析以及药物开发设计提供了理论指导。（来源：中国科学报 杨凡）

相关论文信息：https://doi.org/10.1038/s41422-020-0302-0

版权声明：凡本网注明来源：中国科学报、科学网、科学新闻杂志的所有作品，网站转载，请在正文上方注明来源和作者，且不得对内容作实质性改动；微信公众号、头条号等新媒体平台，转载请联系授权。邮箱：shouquan@stimes.cn。
作者：陈宇星等 来源：《细胞研究》

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