



新闻动态

科技新闻

通知公告

支部活动

学习园地

信息公开

科技新闻

当前位置: 首页 | 新闻动态 | 科技新闻

中国科大发现人类胆汁酸外排蛋白ABCB11的一种新颖底物结合和转运机制

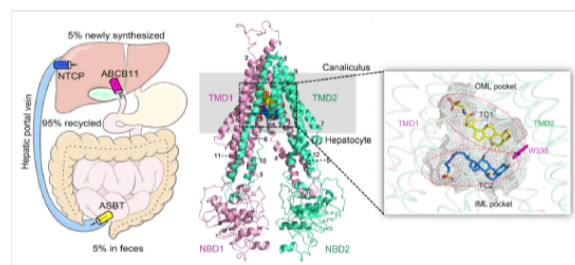
来源: 科研部 发布时间: 2022-01-28 浏览次数: 165

近日, 中国科学技术大学生命科学与医学部陈宇星教授和周丛照教授课题组, 利用单颗粒冷冻电镜技术解析了一系列人类胆汁酸外排蛋白ABCB11与其生理底物—牛磺胆酸钠的复合物的三维结构, 发现该蛋白内部存在两个串联的底物结合口袋, 借助一系列生化实验阐明了ABCB11特异性外排胆汁酸的分子机制。该研究成果以“Structures of human bile acid exporter ABCB11 reveal a transport mechanism facilitated by two tandem substrate-binding pockets”为题为于2022年1月18日在线发表在《Cell Research》上。

胆汁盐是人体胆汁中最重要的兼性分子, 有助于脂类和脂溶性维生素的消化。此外, 它还参与其他生物学过程, 如葡萄糖代谢和免疫应答等。胆汁盐以胆固醇作为前体在肝细胞中合成, 由ABCB11外排至胆小管中参与胆汁的形成。胆汁盐的外排阻滞将导致一系列胆汁淤积相关疾病, 如进行性家族性肝内胆淤积 (PFIC)。PFIC多发于儿童, 常伴随肝肿大和肝硬化, 最终因肝功能衰竭而致成年前死亡。

2020年, 该研究组利用单颗粒冷冻电镜技术解析了人类ABCB11的无配基结构。为了探究ABCB11转运生理底物的分子机制, 研究组继续解析了ABCB11在不同浓度牛磺胆酸钠存在时的两个3.7Å复合物结构: 低浓度时结合一个牛磺胆酸钠分子, 高浓度时结合两个牛磺胆酸钠分子。结合ATP酶活性实验和底物转运实验, 阐明了两个口袋具有明显的底物亲和力梯度, 使得底物可以顺亲和力梯度依次结合两个口袋, 最终完成跨膜转运。这种沿着转运通道串联排布的双底物结合口袋结构既保证了底物转运的高效性, 又保证了底物识别的高特异性。因此, ABCB11是一类全新的ABC转运蛋白---整合了底物浓度梯度扩散和ATP水解供能的主动运输。该研究成果不仅有助于我们深入理解胆汁酸的转运机制, 同时也为胆汁淤积症等疾病的治疗干预和药物设计提供了结构基础。

中国科学技术大学陈宇星教授、周丛照教授和特任副研究员侯文韬为该论文的共同通讯作者。中国科学技术大学博士生王亮和特任副研究员侯文韬为该论文的共同第一作者。冷冻电镜数据收集工作在中国科学技术大学综合成像中心完成。该研究得到了科技部、国家自然科学基金委和中科大新医学联合基金项目的资助。

文章链接: <https://www.nature.com/articles/s41422-021-00611-9>

(中国科学技术大学生命科学与医学部、科研部)

