



中国科大揭示血小板激动剂和拮抗剂跨膜转运的分子机理

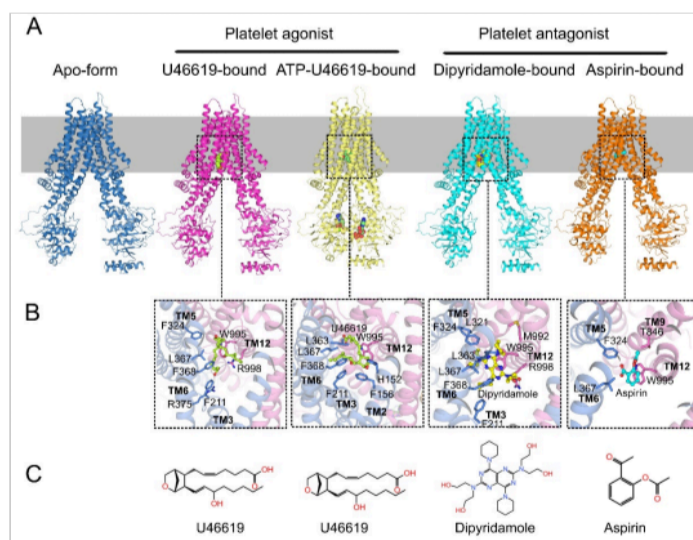
来源: 科研部 发布时间: 2023-06-21 浏览次数: 77

在血管损伤出血时, 需要血小板激动剂 (ADP和血栓素TXA₂等) 激活血小板促进凝血。在病理条件下, 血小板拮抗剂阿司匹林和双嘧达莫可以抑制血栓形成, 是临床上用于心血管疾病治疗的常用药物。人类ABCC4蛋白属于ABC转运蛋白ABCC亚家族, 不仅可以外排抗肿瘤、抗病毒和抗菌药物, 导致多药耐药性, 而且还可以转运很多生理底物, 参与重要的生理功能。ABCC4在血小板中表达量较高, 参与转运血小板激动剂和拮抗剂, 因此是预防心血管疾病的潜在药物靶标。然而, ABCC4的三维结构及其转运广谱底物的分子机制未知。

近日, 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人类ABCC4蛋白无配基结合(apo form)、三种底物结合(激动剂TXA₂的类似物U46619、拮抗剂阿司匹林和双嘧达莫), 以及同时结合U46619和ATP的三维结构。基于结构分析和生化实验, 阐明了ABCC4结合广谱底物以及识别并转运血小板激动剂和拮抗剂的分子机制。相关研究成果以“Structural insights into human ABCC4-mediated transport of platelet agonist and antagonist”为题为于06月20日在线发表在《Nature Cardiovascular Research》上。并且, 该杂志同期发表题为“Insights into platelet pharmacology from a cryo-EM structure of the ABCC4 transporter”的评论文章高度评价了该项工作, 认为ABCC4转运蛋白的结构解析是揭示血小板底物转运进入致密体以及从血小板外排药物关键分子机制的重要第一步, 同时为理解血小板相互作用和特异性血小板拮抗剂的设计奠定了基础。

ABCC4在无配基和底物结合时呈现向内开口 (inward-facing) 构象, 此时两个核苷酸结合结构域 (NBD) 相互分离, 两个跨膜结构域 (TMD) 形成一个朝向细胞质液开放的兼容性底物结合口袋 (图一)。该结合口袋由中心的疏水腔和外围的极性氨基酸组成, 其中疏水腔负责稳定底物的疏水核心, 而极性氨基酸则与底物的极性基团形成氢键相互作用。ATP结合使得两个NBD发生二聚化, 带动两个TMD相互靠近, ABCC4由向内开口构象转变为对细胞质液和细胞外均封闭的向外开口 (outward-facing occluded) 构象 (图一)。通过结构分析结合生化实验, 我们证明血小板激动剂TXA₂和拮抗剂阿司匹林均是ABCC4的底物, 同时发现双嘧达莫是ABCC4的强竞争性抑制剂, 进而阐明了其与阿司匹林临床联用的分子机制。该研究不仅揭示了ABCC4识别广谱底物的分子机制, 而且为理性设计靶向ABCC4的血小板拮抗剂以及预防心血管疾病的药物奠定了结构基础。

中国科学技术大学陈宇星教授、周丛照教授和李琼特任副研究员为该论文的共同通讯作者, 博士生陈宇为该论文的第一作者。冷冻电镜数据收集工作在中国科学技术大学冷冻电镜中心完成。该研究工作得到科技部、中国科学院和中央高校基本科研业务费的资助。



图一 人类ABCC4蛋白的三维结构及底物结合口袋

原文链接: <https://www.nature.com/articles/s44161-023-00289-9>

评论文章链接: <https://www.nature.com/articles/s44161-023-00293-z>

(生命科学与医学部、科研部)



中国科学技术大学
University of Science and Technology of China

科研部

Copyright 2009-2020 中国科学技术大学科研部 All Rights Reserved.
电话: 0551-63601954 传真: 0551-63601795 E-mail: ustckjc@ustc.edu.cn
办公地址: 安徽省合肥市包河区金寨路96号中国科大东区老图书馆三楼 邮编: 230026



微信公众号



事业单位