

Transportery (nośniki) substancji rozpuszczonych

Transporter CNT3 jest reprezentantem rodziny białek transbłonowych SLC28, które stanowią znacznie bardziej skomplikowany układ biologiczny niż receptory sprzężone z białkiem G ze względu na różnorodność topologii oraz różnorodność mechanizmów działania. W przypadku receptorów GPCR dotychczas poznany mechanizm aktywacji polega na lokalnej zmianie konformacyjnej w miejscu aktywnym po związaniu ligandu, która indukuje globalną zmianę konformacji (głównie helisy VI) jednak przy zachowaniu tej samej topologii. W przypadku transporterów SLC przekazanie ligandu ze środowiska zewnątrzkomórkowego do wewnątrz wymaga tak istotnej zmiany konformacyjnej białka, że obie konformacje (np.: otwarta na zewnątrz i do wewnątrz komórki) zupełnie różnią się topologią, zachowując jedynie helikalną postać białka.

Struktura bakteryjnego transportera koncentrującego nukleozydy (ang. concentrative nucleoside transporter) vCNT3 z rodziny SLC28 w pojedynczej konformacji zamkniętej (wiążącej ligand) skierowanej do wewnątrz komórki (ang. inward occluded) została otrzymana metodami krystalografii rentgenowskiej (Johnson et al. *eLife* 2014). Otrzymaną strukturę krystaliczną vCNT3 można użyć jako szablon strukturalny w prostym modelowaniu przez homologię transportera hCNT3 w tej samej konformacji (ang. inward occluded). Do niedawna nie było jeszcze możliwe zbudowanie modelu homologicznego transportera np. w konformacji otwartej na zewnątrz na podstawie szablonu strukturalnego konformacji otwartej do wewnątrz komórki. Badania L. R. Forrest (Forrest et al. *Science* 2013) wykazały jednak możliwość obejścia problemu kompletnej zmiany topologii białka w procesie transportu ligandu za pomocą wykorzystania częściowej symetrii między obiema konformacjami transportera. Jest to koncepcja odwróconej topologii (ang. inverted topology). W roku 2017, za pomocą krystalografii rentgenowskiej, otrzymano struktury odpowiadające pełnemu cyklowi działania (od konformacji otwartej na zewnątrz komórki do konformacji otwartej do wewnątrz, po przeniesieniu substratu) innego transportera z rodziny SLC29 (Hirschi et al. *Nature* 2017).

Transporter CNT3 podlega silnej negatywnej selekcji, co oznacza, że ma stosunkowo niewiele niesynonimicznych mutacji. Niemniej jednak strukturalna interpretacja polimorfizmów jednego nukleotydu (SNPs) pozwala na wyjaśnienie molekularnych podstaw różnej odpowiedzi na farmakoterapię lekami nukleozydowymi obserwowanej w badaniach klinicznych dotyczących leczenia m.in. zakażeń wirusowych i nowotworów. SNPs wiążą się ze zmianą zdolności koncentrowania (ang. concentrative capacity) cząsteczek nukleozydu przez transporter. Jeśli ta zdolność maleje, to również maleje absorpcja leku nukleozydowego i w efekcie jego cytotoksyczne działanie na komórki gospodarza.