

生物物理所阐述自噬小体成熟的调控机制

文章来源: 生物物理研究所 发布时间: 2014-11-26 【字号: 小 中 大】

我要分享

中国科学院生物物理研究所张宏实验室于11月24日在*Nature Cell Biology* 杂志上在线发表文章，阐述O-GlcNAc糖基化修饰SNAP-29并调控自噬小体的成熟。

细胞自噬是一个基于溶酶体的胞内降解过程。当细胞处于饥饿状态或各种应激条件下，细胞自噬将被激活，胞内组分被自噬小体运输到溶酶体进行降解，从而提供特殊环境下细胞生存所需要的营养和能量。细胞自噬过程受到胞内和胞外因素的精密调控。细胞自噬的调控大致可以分为三个水平：第一，自噬起始的调控。多种信号转导通路参与调节自噬的起始，如AMPK信号通路、mTOR信号通路、Ras/PKA信号通路等等；第二，自噬小体形成的调控。细胞自噬小体形成过程中，ClassIII PI3K-BECLIN1复合体发挥重要作用。第三，细胞自噬小体成熟的调控。双层膜结构的自噬小体形成之后，需要通过内含体和溶酶体融合，最终形成自噬溶酶体从而将底物降解。该过程称为自噬小体的成熟。但是到目前为止，关于自噬小体成熟的调控机制知之甚少。

张宏实验室之前的遗传筛选研究发现了一个多细胞生物特异的细胞自噬基因epg-5/EPG5。在epg-5突变体中，细胞自噬结构大量累积。为了获得可能参与调节自噬小体成熟的相关基因，张宏实验室的研究人员进行了epg-5突变体的抑制子筛选。其中有一个突变体为bp815，遗传克隆发现它是ogt-1的一个等位基因。ogt-1编码哺乳动物细胞O-GlcNAc转移酶OGT的同源物。进一步研究证明线虫ogt-1的突变可以提高细胞自噬活性，从而促进蛋白聚集体的降解。哺乳动物细胞中，OGT敲减后可以显著促进细胞自噬降解过程。OGT功能缺失可以促进细胞自噬小体和内含体以及溶酶体的融合过程。进一步的体内和体外实验研究发现，参与细胞自噬小体成熟的SNAREs复合体组分之一的SNAP-29可以被OGT介导的O-GlcNAc糖基化修饰。O-GlcNAc修饰的SNAP-29可以抑制其与STX17以及VAMP8形成SNAREs功能复合体。在OGT敲减细胞中，SNAP-29的糖基化修饰水平显著降低，从而促进了STX17-SNAP-29-VAMP8复合体的形成，最终促进了细胞自噬小体的成熟。质谱分析和定点突变实验鉴定了SNAP-29中有四个氨基酸可以被OGT介导的O-GlcNAc糖基化修饰。过表达糖基化修饰位点突变的SNAP-29可以显著促进细胞自噬降解活性。同时，研究表明线虫SNAP-29也能够被O-GlcNAc糖基化修饰。在饥饿的线虫中，GlcNAc供体UDP-GlcNAc的水平显著下降，SNAP-29的O-GlcNAcylation修饰水平明显降低。这项研究工作首次报道了细胞自噬小体的成熟可以被营养状态感应因子OGT介导的SNAP-29的O-GlcNAc糖基化修饰所调节。这是继mTORC 和VPS34复合体外，第三个能够感应细胞的营养状态从而调控自噬活性的节点。

张宏实验室的助理研究员郭滨和助理研究员梁倩倩为本文的共同第一作者。张宏研究员为本文通讯作者，该研究由国家基础研究基金“973”以及国家自然科学基金资助，主要在中国科学院生物物理研究所完成。

文章连接

热点新闻

中科院党组2014年冬季扩大会议召开

- 中科院“率先行动”计划组织实施方案
- 中科院党组专题学习“十三五”规划思路...
- 中科院7个科教融合卓越中心通过咨询论证
- 中科院召开境外科教机构建设与发展研讨会
- 《学习时报》专访白春礼：择天下英才而...

视频推荐

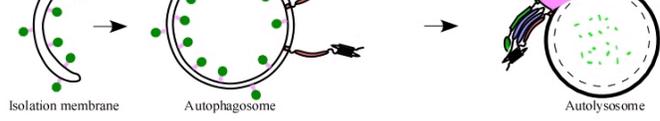


【24小时】两院院士增选启动 去行政化成亮点

专题推荐



相关新闻



图示：N-乙酰葡萄糖胺糖基化修饰调控细胞自噬小体成熟的模型

附件：