



分子细胞卓越中心揭示关键细胞骨架蛋白在TRiC/CCT与plp2协助下折叠的过程和机制

文章来源：分子细胞科学卓越创新中心 | 发布时间：2023-03-24 | 【打印】 【关闭】

3月15日，国际学术期刊Science Advances在线发表了中国科学院分子细胞科学卓越创新中心（生物化学与细胞生物学研究所）丛尧研究组题为“Structural basis of plp2-mediated cytoskeletal protein folding by TRiC/CCT”的研究论文。研究人员应用冷冻电镜结合交联质谱技术，捕获了辅伴侣plp2协同TRiC在ATP驱动的构象循环中协助tubulin/actin折叠的过程，首次解析了TRiC-plp2-tubulin复合体结构，揭示了主要的细胞骨架蛋白tubulin/actin在蛋白质折叠机器TRiC与辅伴侣plp2的协同帮助下正确折叠的分子机制，扩展了对细胞骨架蛋白稳态与相关人类疾病之间联系的理解。

蛋白质的正确折叠对维持细胞内环境的稳态有重要作用。真核生物II型分子伴侣素TRiC/CCT在ATP驱动下发生构象变化，协助约10%的胞质蛋白正确折叠。其底物包括许多重要的结构性和调节性蛋白，如细胞骨架蛋白tubulin和actin，细胞周期调控因子和与肿瘤发生密切相关的蛋白等。因此，TRiC结构或功能的异常与癌症和神经退行性疾病密切相关。主要的细胞骨架蛋白—tubulin和actin参与调控众多的生物进程，它们均为TRiC的固有底物。在tubulin/actin的生物发生（biogenesis）中，TRiC与辅助分子伴侣PhLP2协作起着关键作用，它们的活性也关系到依赖细胞骨架完整性的细胞过程。然而，由于结构信息有限，在ATP驱动的TRiC构象循环过程中，PhLP2如何与TRiC协调进而协助细胞骨架蛋白tubulin、actin折叠的分子机制亟待阐明。

本项研究中，研究人员解析了酵母源TRiC在plp2（酿酒酵母中PhLP2的同源类似物）和底物tubulin/actin同时存在条件下，在ATP酶驱动的构象循环中的系列冷冻电镜结构，分辨率最高达到3.05 埃。在TRiC开环的S1和S2状态下，plp2和底物均与TRiC结合且各占据TRiC的一个腔（chamber）；且底物比较动态，处于折叠初始状态。有趣的是，在首次解析的关环的TRiC-

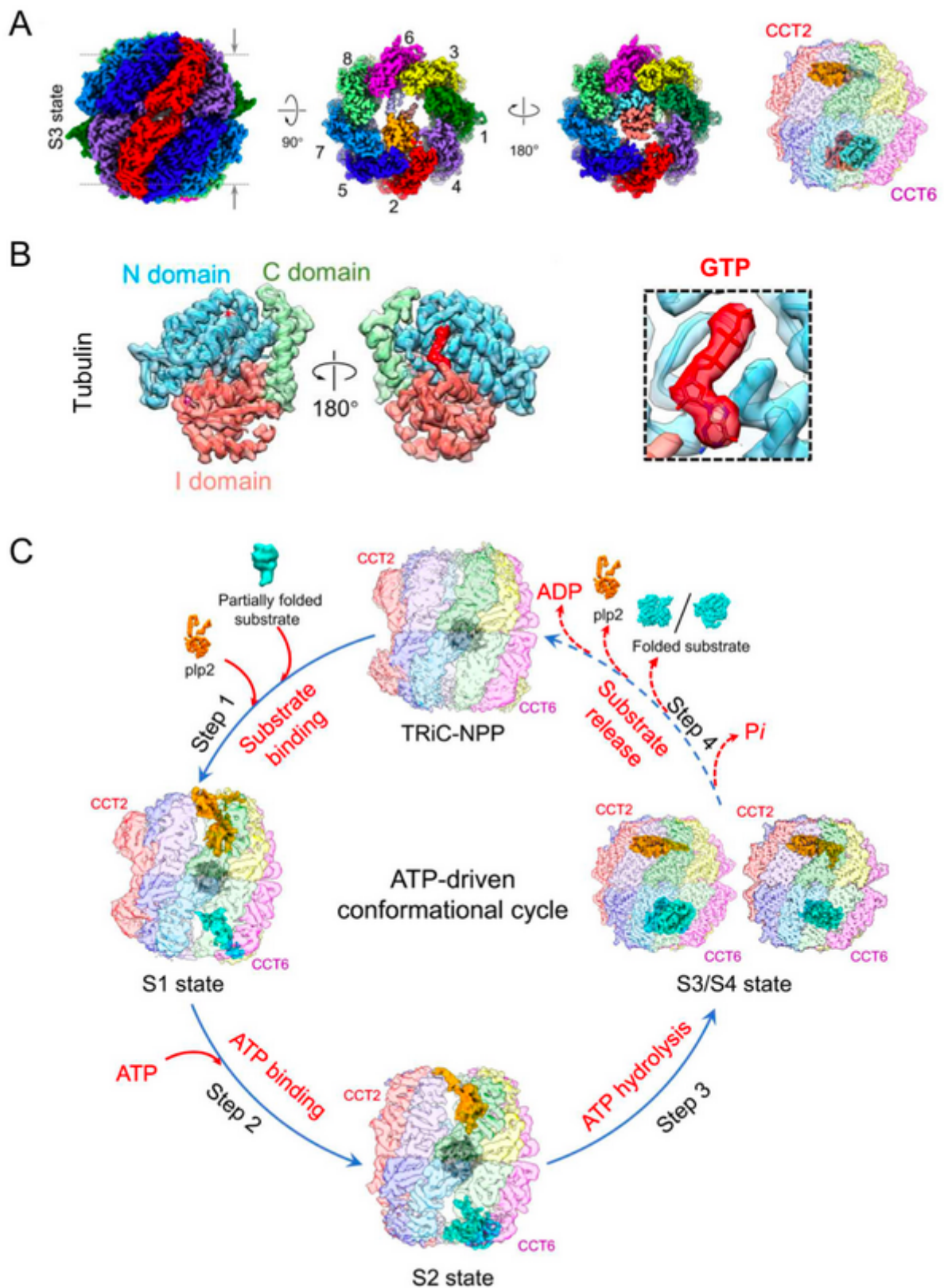
plp2-tubulin复合体 (S3) 结构中, 发现一个 γ -tubulin在TRiC的腔室内已达到天然折叠状态, 且自其“诞生”就加载了一个GTP; 同时plp2占据对面的腔室。这也为tubulin的生物发生及 γ -tubulin异二聚体的组装提供了新的线索。研究发现同时获得了关环的TRiC-plp2-actin结构 (S4), 观测到折叠中间态的actin及对面腔室中的plp2。随着TRiC关环, plp2在TRiC腔内发生了较大的易位 (translocation) 来协调底物蛋白在TRiC另一腔内CCT6亚基一侧的位置移动, 促进底物的稳定和折叠。此外, 无论TRiC处于开、关环状态, 辅伴侣plp2均结合在TRiC的一个腔内, 但其他TRiC的辅伴侣如PFD和PhLP1则只结合在开环TRiC的外顶部。

该研究揭示了辅伴侣plp2协同TRiC/CCT, 在ATP驱动下协助主要细胞骨架蛋白tubulin及actin折叠的动态过程和结构机制, 及plp2在此过程中促进底物稳定和折叠的功能。该研究为tubulin的生物发生及 γ -tubulin异二聚体的组装提供了新的线索, 加深了对细胞骨架蛋白稳态与相关人类疾病之间联系的理解。

分子细胞卓越中心丛尧研究员为本文的通讯作者, 博士生韩文玉为本文的第一作者, 国家蛋白质科学中心 (上海) 彭超博士等提供了质谱分析。感谢分子细胞卓越中心鲍岚研究员、朱学良研究员对本项目的大力支持。该研究得到国家蛋白质科学研究 (上海) 设施的冷冻电镜系统、数据库与计算分析系统、质谱系统、规模化蛋白质制备系统的大力支持。该研究获国家自然科学基金委、国家科技部、中国科学院战略性先导科技专项 (B类) 等资助。

文章链接: <https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.ade1207>
(<https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.ade1207>)





(A) 关环的TRiC-plp2-tubulin复合体的冷冻电镜结构； (B) 该结构中TRiC内部结合的 tubulin及其加载的GTP的结构细节； (C) TRiC-plp2协同在TRiC的ATP酶构象循环过程中协助主要细胞骨架蛋白tubulin/actin折叠的过程示意图。

版权所有 © 2016 中科院上海分院 沪ICP备 05000140号 网站标识
码:bm48000030
Copyright 2016 All Rights Reserved, Chinese Academy of
Sciences Shanghai Branch



(<https://bszs.cmethod=show>)

