



其他相关

综合新闻

▶ 通知公告

▶ 学术活动

▶ 学术会议

▶ 媒体报道

▶ 科研进展

▶ 人才引进与招聘

▶ 办事指南

▶ 相关链接

▶ 联系我们

丛尧研究组揭示蛋白酶体在泛素链诱导下的变构及底物识别机制

2月18日,国际知名学术期刊Molecular Cell在线发表了中国科学院生物化学与细胞生物学研究所国家蛋白质科学中心(上海)丛尧研究组的最新研究成果“Structural snapshots of 26S proteasome reveal tetraubiquitin-induced conformations”。该研究解析了一系列蛋白酶体在K48-Ub₄泛素链存在下的近原子分辨率冷冻电镜结构,首次捕捉到蛋白酶体与K48-Ub₄泛素链结合的三维结构,揭示了泛素链在调节蛋白酶体识别泛素化底物进而引发底物降解的分子机制,为最终阐明生理条件下蛋白酶体降解泛素化底物机制提供了关键结构基础。

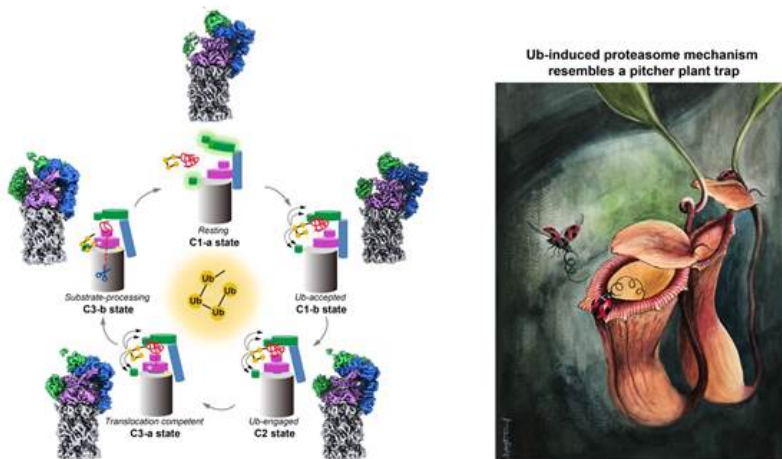
泛素-蛋白酶体系统(ubiquitin-proteasome system)参与调控真核细胞内众多的生物进程。其功能的异常与癌症、神经退行性疾病、自身免疫病等人类重大疾病密切相关。26S蛋白酶体通过降解泛素化底物来调节真核细胞的蛋白质组。长度为4个及以上的Lys48(K48)连接的泛素链是生理条件下蛋白酶体的主要靶向信号。因此,解析K48连接的多泛素链与蛋白酶体结合形成复合体的三维结构,将为深入理解泛素链结合引起蛋白酶体构象变化进而引发底物降解的分子机制提供关键信息。然而,由于蛋白酶体存在泛素链的多个结合位点以及蛋白酶体自身的动态特性,给捕获初始阶段蛋白酶体识别并结合多聚泛素链的状态带来极大挑战,由泛素链结合引发的蛋白酶体底物降解的分子机制亟待阐明。

丛尧研究组依托国家蛋白质科学中心(上海)的先进冷冻电镜设施,解析了一系列K48-Ub₄泛素链引发的蛋白酶体新构象的冷冻电镜结构,其中三个结构达到近原子分辨率;定义了一个新的泛素接受状态(Ub-accepted state)C1-b,观测到由泛素链结合而起始的蛋白酶体从静息态向激活态的转变;首次捕捉到完整蛋白酶体与K48-Ub₄结合的构象C3-b,揭示了K48-Ub₄泛素链结合在蛋白酶体Rpn1亚基的整个PC环形区域(PC toroid region),这与单泛素或泛素样蛋白(UBL)的结合模式显著不同,定义C3-b为底物处理状态(substrate-processing state)。功能研究显示K48-Ub₄与具有泛素样结构域的shuttle泛素受体Rad23及去泛素化酶Ubp6可同时占据Rpn1,揭示了新的泛素传递机制。此外,研究阐明了19S调节颗粒识别并结合泛素链,引发的变构通过Rpn6-a2亚基传递到20S核心颗粒,最终打开门控的远程调控机制。综上,该研究揭示了K48-Ub₄泛素链结合对于蛋白酶体的变构调节作用,发现了泛素链与完整蛋白酶体独特的结合模式,并提出了新的泛素传递机制,进而揭示了泛素链结合在引发蛋白酶体底物降解过程中的调节机制,并为探索蛋白酶体降解泛素化底物缺陷而引起疾病的诊疗手段提供理论基础。

丛尧组博士后丁占玉为本文第一作者,丛尧研究员为通讯作者。参与该工作的还有以色列Technion-Israel Institute of Technology的Michael H. Glickman教授团队,以及国家蛋白质科学中心(上海)的黄超兰教授(现在北京大学)团队。该研究得到了生化与细胞所张荣光、周兆才、周金秋研究员的大力支持。该研究还得到国家蛋白质科学中心(上海)冷冻电镜系统,数据库与计算分析系统、X射线小角散射站、质谱系统、规模化蛋白质制备系统的设备支持。研究得到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)和上海市科委等的资助。

文章链接

地址:上海市岳阳路320号
邮编:200031
电话:86-21-54920000
传真:86-21-54921011
邮箱:sibcb@sibcb.ac.cn



左图:蛋白酶体在K48-Ub₄诱导下的变构及底物降解过程。

右图:猪笼草象征着26S蛋白酶体,瓢虫代表K48-Ub₄,枝条为底物。当K48-Ub₄靠近26S蛋白酶体时,11d开始向下运动,最终导致底物被拉入腔内降解。

浏览: 1015

TOP

所长信箱 | 联系我们 | 机票预订 | 相关链接 | 上海生命科学研究院 | 中国科学院

Copyright 2017-2020 中国科学院生物化学与细胞生物学研究所 版权所有

