



(<http://cemcs.cas.cn/>)

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)
Center for Excellence in Molecular Cell Science, CAS

[首页](#) (././.) >> [科研进展](#) (./.)

科研进展

丁建平组揭示人源NAD-IDH ($\alpha 2\beta\gamma$)₂八聚体的组装和变构调控分子机制

时间: 2020-12-25

12月22日, 国际学术期刊 *Cell Discovery* 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)丁建平研究组的最新研究成果“Structure and allosteric regulation of human NAD-dependent isocitrate dehydrogenase”。该工作揭示了人源NAD依赖型异柠檬酸脱氢酶(NAD-IDH, IDH3) ($\alpha 2\beta\gamma$)₂八聚体的组装和变构调控的分子机制。

异柠檬酸脱氢 (IDH) 负责催化异柠檬酸(ICT)氧化脱羧生成 α -酮戊二酸(α -KG), 是三羧酸循环中重要限速酶。在人和其他高等真核生物细胞中, 存在依赖于NADP和NAD二种辅酶(IDH) (NADP-IDH和NAD-IDH)。人源NADP-IDH有二种, 分别定位于细胞质和线粒体中 (IDH1和IDH2), 它们在细胞氧化损伤和脂类合成中发挥重要作用。近期研究表明, IDH1和IDH2在活性反应中心关键氨基酸的突变导致原有酶活的丧失, 但产生了一种新的催化功能, 与多种肿瘤的发生发展直接相关。人源NAD-IDH (IDH3) 定位于线粒体, 在三羧酸循环中发挥功能。

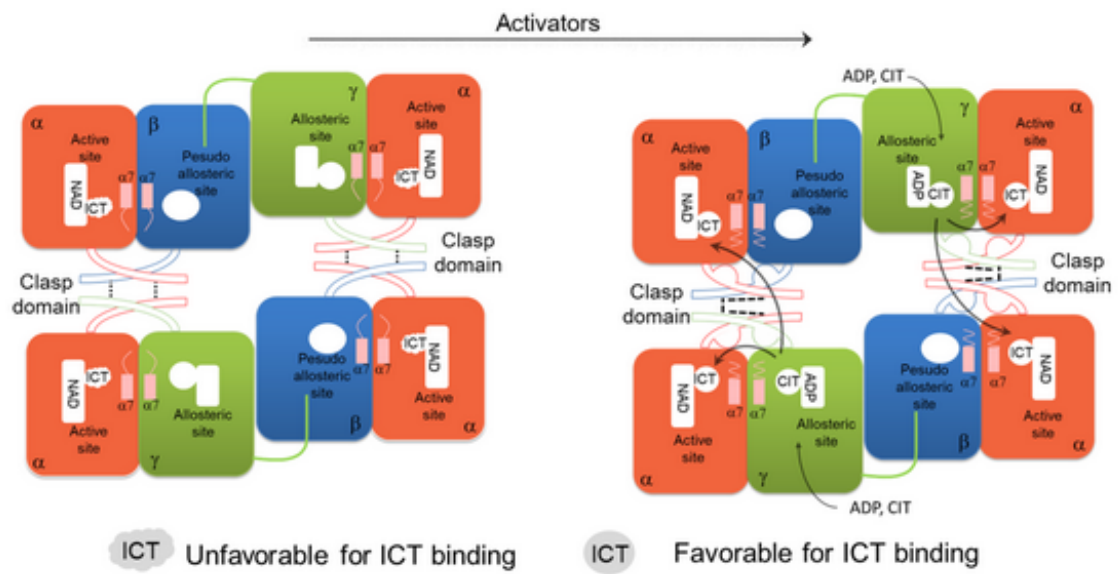
丁建平研究组前期对NADP-IDH做了大量的研究工作, 相继解析了人源IDH1 (*J. Biol. Chem.* 2004)、IDH1 R132H突变体 (*Cell Res.* 2010)和酵母线粒体NADP-IDH (*Protein Sci.* 2008)的结构, 揭示了这些酶发挥催化反应的分子机制。近年来, 致力于人源NAD-IDH (IDH3) 的结构、功能和调控机制的研究。对人源IDH3的生化研究表

明，人源IDH3由 α 、 β 和 γ 三个亚基组成，它们组成 $\alpha\beta$ 和 $\alpha\gamma$ 两个异源二聚体，再组装成 $\alpha_2\beta\gamma$ 异源四聚体，并进一步组装成八聚体； $\alpha\gamma$ 二聚体和 $\alpha_2\beta\gamma$ 四聚体具有类似的酶学性质，都能够受到一系列代谢小分子的异构调控，但 $\alpha\beta$ 二聚体不能被调控；在 $\alpha_2\beta\gamma$ 四聚体中， α 亚基发挥催化功能， γ 亚基发挥调节功能，而 β 亚基只发挥结构功能（*Sci. Rep.* 2017a）。进一步的结构和功能研究揭示了 $\alpha\gamma$ 二聚体能够被CIT、ADP和低浓度ATP激活、NADH和高浓度ATP抑制，而 $\alpha\beta$ 二聚体不能被代谢小分子激活但能被NADH抑制的分子机制。但到目前，人们对 $\alpha\beta$ 和 $\alpha\gamma$ 两个二聚体是如何组装成 $\alpha_2\beta\gamma$ 四聚体、并进一步组装成八聚体并发挥协同功能的分子机制还不清楚。

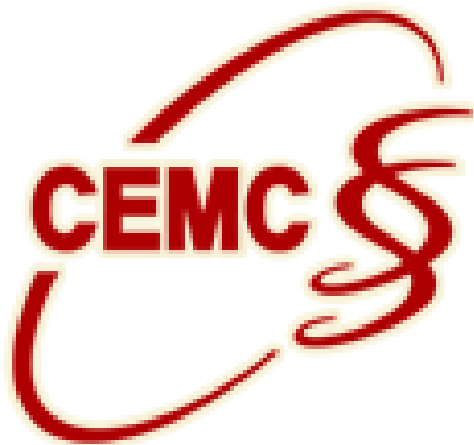
丁建平研究组成功解析了人源IDH3八聚体 $(\alpha_2\beta\gamma)_2$ 在未结合底物和配体（Apo）、处于非激活状态下的晶体结构。结构和功能分析表明， $\alpha\gamma$ 和 $\alpha\beta$ 通过clasp结构域相互作用形成 $\alpha_2\beta\gamma$ 四聚体，两个四聚体再进一步通过 γ 亚基的N端插入到 β 亚基的back cleft组装成稳定的八聚体 $(\alpha_2\beta\gamma)_2$ 。通过这种组装方式，4个催化 α 亚基处于IDH3八聚体的外侧，有利于底物ICT和辅酶NAD的结合和催化反应的进行。 γ 亚基通过 $\alpha\gamma$ - $\alpha\beta$ 相互作用界面的clasp结构域将变构调控信号传递至两个催化亚基。 γ 亚基的N端与 β 亚基的相互作用不仅在八聚体的组装中起决定作用，还在四聚体-四聚体相互协同功能中发挥重要作用。该工作不仅阐明了人源IDH3全酶的组装机制和别构调控机制，也为研究其他高等真核生物NAD-IDH的组装和调控机制提供了基础。

丁建平组研究生孙鹏凯为本文的第一作者，丁建平研究员为通讯作者。感谢国家蛋白质科学研究设施（上海）规模化蛋白质制备系统和上海同步辐射光源17U1线站工作人员的帮助。该研究工作得到了国家自然科学基金委、国家科技部和中科院的经费支持。

[文章链接 \(https://www.nature.com/articles/s41421-020-00220-7\)](https://www.nature.com/articles/s41421-020-00220-7)



人源IDH3八聚体($\alpha 2\beta\gamma$)₂全酶的组装机制和别构调控机制



(<http://cemcs.cas.cn/>)



Copyright 2017-2021 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) 版权所有
 备案号: 沪ICP备05033115-33号 (<https://beian.miit.gov.cn>) 京ICP备:05002857号-1
 (<https://beian.miit.gov.cn>)

地址: 上海岳阳路320号 邮编: 200031 传真: 021-54921011 所长信箱: sibcb@sibcb.ac.cn