



热点推荐

[>](http://www.ibp.cas.cn/)
(<http://www.ibp.cas.cn/>)[\(http://www.ibp.cas.cn/\)](http://www.ibp.cas.cn/)孙飞组揭示S-OPA1介导线粒体内膜融合
的关键分子机制

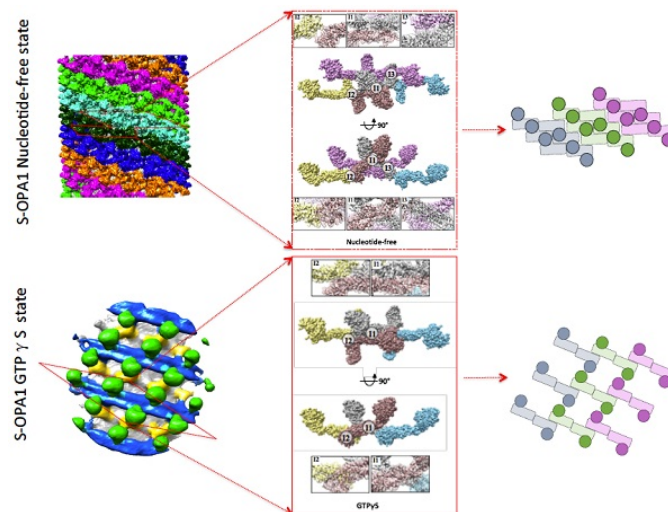
发布时间: 2020年04月16日

2020年4月14日, 生物大分子国家重点实验室孙飞课题组在eLife上发表题为“Cryo-EM structures of S-OPA1 reveal its interactions with membrane and changes upon nucleotide binding”的研究成果。该项工作研究了人源线粒体内膜融合蛋白S-OPA1 (Dynamin家族短型视神经萎缩蛋白) 与线粒体内膜结合组装的模式, 发现了核苷酸结合所引起的S-OPA1构象和组装的变化, 提出了核苷酸结合所触发的膜形变的分子机理。

线粒体作为高度动态的细胞器, 在细胞内呈现复杂动态的网络形式。这种复杂网络结构由线粒体的融合和分裂行为进行动态调节, 但是线粒体的双层膜结构给研究其融合和分裂行为的分子机制带来了挑战。视神经萎缩蛋白OPA1是介导线粒体内膜融合的关键蛋白。在生理状态下, OPA1通过蛋白酶水解形成锚定在线粒体内膜上的长型L-OPA1和可溶的短型S-OPA1两种活性形式。在L-OPA1与S-OPA1的共同作用下, 线粒体内膜融合得以正常进行。当细胞处于一定压力条件下, L-OPA1被全部剪切为S-OPA1, 线粒体的融合过程被抑制。近期生物大分子国家重点实验室胡俊杰课题组在PNAS发表了酿酒酵母线粒体内膜融合蛋白——Dynamin家族蛋白S-Mgm1的晶体结构, 阐明了S-Mgm1如何通过高聚化促使线粒体内膜融合以及脊的生成 (<https://www.pnas.org/content/117/8/4061> (<https://www.pnas.org/content/117/8/4061>))。然而S-OPA1促使内膜融合具体分子机制尚不清楚。

孙飞课题组利用冷冻电镜螺旋三维重构技术, 解析了剪切的短型S-OPA1与脂质体形成的螺旋三维结构。结构表明, 与经典的Dynamin家族蛋白结构类似, S-OPA1也可分为用于GTP水解的GTPase结构域, 介导高聚组装状态形成的Stalk区域和膜结合相关的EMB结构域三部分。在螺旋结构中, S-OPA1呈现出六股螺旋同时组装的高聚形式, 组装中的最小不对称单位为二体, 相邻不对称单位之间有4个相互作用面, 分别为I1, I2, I3, 和P1。这些作用面对stalk区域的相互作用及成管起至关重要的作用。突变体实验表明EMB结构域中存在促使S-OPA1引起膜形变并进行管状组装的关键位点。进一步突变体实验表明S-OPA1的成管过程与GTP的结合和水解无关, 然而膜结合对于S-OPA1的GTP水解活性有显著增强作用, 提示GTP水解发生在S-OPA1促进膜融合的晚期过程。

孙飞课题组又进一步借助冷冻电子断层三维重构和体平均技术解析了GTP γ S结合状态下S-OPA1与脂质体形成的管状复合物三维结构。与未结合核苷酸的结构相比, GTP γ S结合之后的S-OPA1通过调节自身构象和组装方式, 使得其在脂质体管上的排列更加松散, 从而引起了脂质体管直径的扩张, 这与过去Dynamin家族蛋白引起脂质体管直径的缩小恰好相反, 这一现象与OPA1诱导线粒体内膜融合的功能密切相关。



该工作的通讯作者为生物大分子国家重点实验室的孙飞研究员。孙飞课题组的张丹阳博士和张艳副研究员为本文的共同第一作者。

感谢美国佛吉尼亚大学Edward Egelman教授在数据处理方面的帮助; 本课题的所有电镜相关工作在我所生物成像中心完成, 感谢生物成像中心在电镜样品制备和数据收集方面的支持。

文章链接: <https://doi.org/10.7554/eLife.50294>
(<https://doi.org/10.7554/eLife.50294>)



<http://www.cas.cn/>

版权所有: 中国科学院生物物理研究所 119 京ICP备
05002792号 京公网安备 110402500011 号
地址: 北京市朝阳区大屯路15号 邮编: 100101
电话: 010-64889872 电子邮件: webadmin@ibp.ac.cn



(<http://bszs.cas.ac.cn/>
[method=show&i](#))