



## Cell: 清华大学葛亮课题组发现并阐释新型聚集体自噬受体CCT2的作用与机制

日期: 2022-04-02 浏览次数: 580

来源: 小柯生命

2022年4月1日, 清华大学生命科学学院葛亮课题组在Cell在线发表题为“CCT2 is an aggregophagy receptor for clearance of solid protein aggregates”的论文。该研究发现了新型聚集体自噬受体CCT2在介导固态聚集体清除中的重要作用, 并系统地阐释了其中的作用机制, 为神经退行性疾病提供了重要的治疗靶点。

在神经退行性疾病中, 毒性蛋白聚集体的形成是导致疾病的重要原因与主要标志。由于神经元的不可再生性, 蛋白聚集体造成的神经元死亡是不可逆的。因此, 如何有效地清除这些毒性蛋白聚集体一直是治疗神经退行性疾病的重要思路。

细胞自噬是细胞清除蛋白聚集体的主要途径。细胞通过形成双层膜的自噬体, 将蛋白聚集体包裹起来, 并通过与溶酶体的融合完成降解, 这一过程被称作聚集体自噬。在聚集体自噬中, 自噬体膜如何有效地识别聚集体一直是一个关键问题。前人的研究发现, 一些泛素结合受体 (P62、NBR1和TAX1BP1等) 可以通过结合聚集体上的泛素链和自噬体膜上的关键蛋白LC3来介导自噬体对聚集体的选择性识别与降解。但是, 这些受体还同时介导自噬体识别其他的泛素标记底物, 如受损的线粒体、溶酶体等, 这大大降低了聚集体自噬的特异性。此外, 这些受体更倾向于促进有流动性的蛋白凝集颗粒的降解, 而对致病性的固态蛋白聚集体无能为力。因此, 寻找能够特异性靶向固态聚集体的自噬受体, 是以聚集体自噬为靶点治疗神经退行性疾病的重中之重。

在此项研究中, 研究人员发现了一种新型聚集体自噬受体CCT2在介导多种毒性蛋白聚集体的自噬性清除中发挥重要作用。机制研究发现, CCT2有着作为自噬受体的基本性质: 既可以结合聚集体, 又可以结合LC3, 为CCT2发挥聚集体自噬受体功能提供了基础。令人兴奋的是, 研究人员发现CCT2对聚集体的识别方式与状态选择上与传统聚集体自噬受体有着极大的不同。首先, CCT2与聚集体的结合不依赖于聚集体上的泛素链, 这不仅为CCT2的特异性提供了基础, 还意味着即使在泛素化受阻的情况下, CCT2依然能够发挥作用。更重要的是, CCT2在介导固态聚集体的自噬性清除中独具优势, 这使CCT2在神经退行性疾病的治疗中更有前景 (图1)。

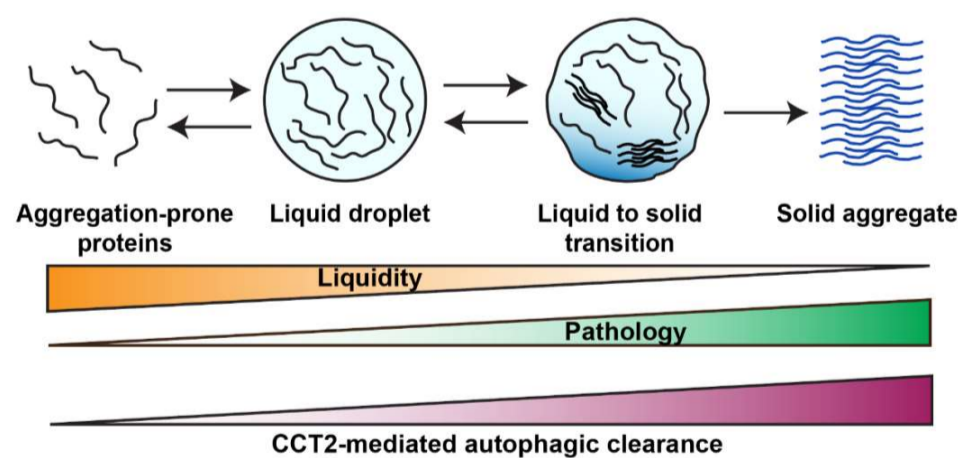


图1. 聚集体的相变与固化以及CCT2介导固态聚集体的清除

CCT2作为细胞内一种重要的分子伴侣chaperonin复合体的一个亚基, 在介导错误折叠蛋白正确地折叠中发挥重要作用。而一旦错误折叠蛋白过度积累形成了聚集体, 分子伴侣的作用就大打折扣了。有趣的是, 研究者们发现聚集体蛋白的存在会大大增加CCT2的单体形式, 进一步研究发现, 只有单体形式下的CCT2才能够暴露出与LC3的结合位点VLIR motif, 从而获得自噬受体的功能。CCT2这种状态与功能的转变, 为细胞内蛋白稳态维持提供了双重保障 (图2)。

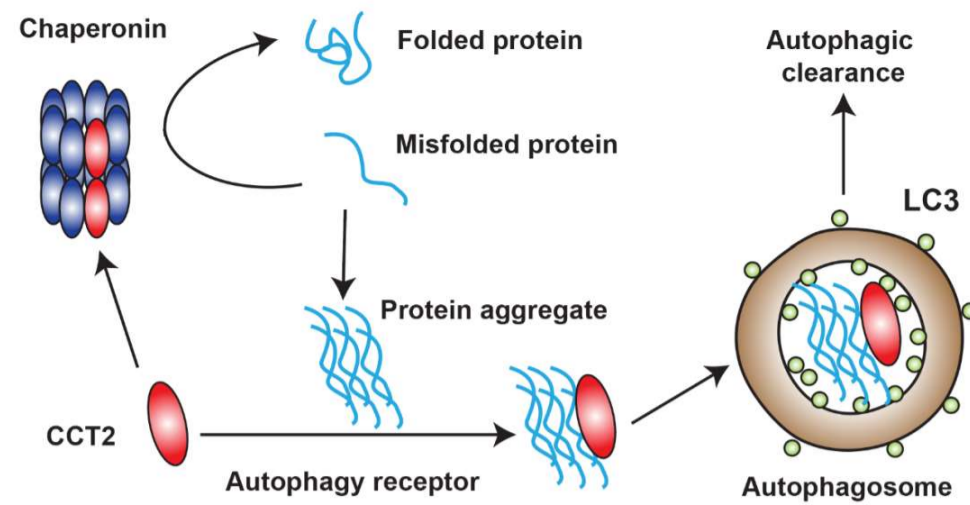


图2. CCT2的分子伴侣和自噬受体功能转换

这项研究主要由清华大学生命科学学院葛亮实验室完成，实验室博士生马欣宇是文章的第一作者，葛亮副教授为主要通讯作者，清华大学药学院张敏研究员、浙江大学基础医学院易聪研究员为共同通讯作者。李丕龙、鲁伯勋、丛尧和刘聪等实验室对该工作提供重要帮助。

相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.03.005>



微信公众号



官方抖音号



哔哩哔哩号

Copyright (c) 2016-2021 中国生物物理学会 版权所有

地址：北京市朝阳区大屯路15号 (100101)

电话：010-64889894/64887226

传真：010-64889892

E-mail: [bscoffice@bsc.org.cn](mailto:bscoffice@bsc.org.cn) (mailto:bscoffice@bsc.org.cn)

京ICP备05002793号-2 (<https://beian.miit.gov.cn>)

学术团体

=== 学术团体 ===

相关组织

中华人民共和国科学技术部