



生化与细胞所阐明异常谷氨酰胺延伸的亨廷顿蛋白和mRNA剪接因子HYPA相互作用的结构基础和生物学效应

文章来源: 上海生命科学研究院

发布时间: 2011-07-18

【字号: 小 中 大】

7月15日,国际学术期刊*The Journal of Biological Chemistry*正式发表了中科院上海生命科学研究院生化与细胞所胡红雨课题组的研究论文,阐明了异常谷氨酰胺延伸的亨廷顿蛋白和mRNA剪接因子HYPA相互作用的结构基础和生物学效应。

亨廷顿舞蹈症是一种常染色体显性神经组织退行性疾病。患者的症状包括运动、认知以及记忆功能的丧失。亨廷顿舞蹈症是由huntingtin基因的CAG三核苷酸重复序列延伸引起的。至今所发现的多聚谷氨酰胺类神经退行性疾病有九类,其中亨廷顿舞蹈症的研究最多。已知的致病原因包括转录异常,泛素降解系统功能削弱,线粒体代谢紊乱等。目前已经鉴定出与亨廷顿蛋白相互作用的蛋白质有上百种,其中一类为mRNA剪接因子,这类蛋白质和异常亨廷顿蛋白的相互作用方式及其所引起的生物学效应还不清楚。

HYPA蛋白是mRNA剪接小体U1复合物中的一员,它含有两个WW结构域,这类结构域主要识别蛋白质的多聚脯氨酸丰富区。而亨廷顿蛋白的N端含有一段约40个残基的脯氨酸丰富区。博士生江亚军等人在该课题组以前研究工作对于亨廷顿蛋白与SH3或WW结构域相互作用的基础上(Gao-YG, et al., *Structure*, 2006, 14: 1755-1765),利用NMR结构生物学、分子生物学和细胞生物学等方法研究表明:亨廷顿蛋白的脯氨酸丰富区与HYPA蛋白的双WW结构域相互作用依赖于多聚谷氨酰胺的长度,且两个WW结构域具有协同作用的效应。在细胞中,HYPA蛋白选择性地与谷氨酰胺延伸的亨廷顿蛋白相互作用,而不与正常的亨廷顿蛋白相互作用。因此,HYPA蛋白被滞留在细胞质中,从而影响了其在前体mRNA剪切过程中发挥的作用,使细胞核内前体mRNA剪切效率大大降低,选择性剪接的模式也发生了改变。该研究提示这可能是新发现的亨廷顿舞蹈症的另一种发病机制。

该项研究工作是与北京国家生物医学分析中心颜贤忠课题组合作完成的,得到了国家科技部、基金委以及中国科学院的经费支持。

打印本页

关闭本页