



生物物理所等在细胞凋亡吞噬研究方面取得新成果

文章来源：生物物理研究所

发布时间：2012-07-06

【字号：小 中 大】

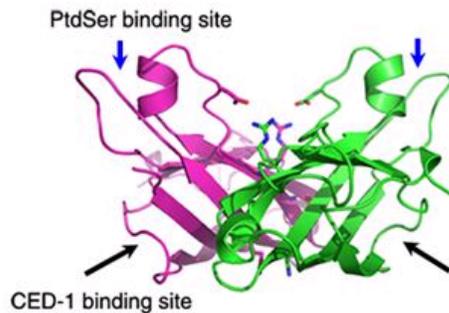
6月15日, *Genes & Development* 杂志发表了中科院生物物理研究所刘迎芳实验室和北京生命科学研究所(NIBS)王晓晨实验室的合作研究成果——*Structural Study of TTR-52 Reveals the Functional Mechanisms of a Bridging Molecule in Apoptotic Cell Engulfment*。该工作通过结构和功能研究,揭示了在秀丽线虫凋亡细胞的清除过程中,桥联分子TTR-52介导吞噬细胞识别凋亡细胞的作用机制。

细胞凋亡后需要及时清除以维持机体平衡。在线虫中, TTR-52是一个介导凋亡细胞和吞噬细胞的桥联分子,通过识别凋亡细胞上外翻的磷脂酰丝氨酸(PS)来识别凋亡细胞,同时TTR-52也可以结合吞噬细胞上的受体CED-1,进而介导凋亡细胞的吞噬。从序列分析来看, TTR-52类似于transthyretin,一种甲状腺激素结合蛋白。但是过去报道的transthyretin都不具有这种介导凋亡细胞吞噬的功能。为了研究TTR-52的分子机制,研究人员希望得到TTR-52的晶体结构。在研究初期,重组表达的TTR-52蛋白非常容易聚集不均一的高聚体,这给结晶工作带来很大的困扰。通过Alanine scanning方法筛选大量的突变体,研究人员最终发现一个突变体可以形成少量稳定的二聚体,经过晶体筛选,最终解析了这个突变体的晶体结构。并以此突变体为依据,构建了野生型蛋白的结构模型,并进行了功能分析和实验印证。

晶体结构显示, TTR-52分子形成一个开放的 β 桶结构,与含有8个 β 折叠片的 β 桶和 β 三明治结构都不同, TTR-52由7个 β 折叠片组成。TTR-52的C端因为缺少一个 β 折叠片,造成部分疏水核心暴露,这种独特的结构特征暗示其具有生物学意义。随后的体内和体外实验都证明, TTR-52利用该疏水区域与吞噬受体CED-1结合。此外, TTR-52的第二、第三个loop区域形成一个杯装的负电区,这和transthyretin很不同,却和其他PS结合蛋白如PKC α , TIM4具有类似之处。经过突变实验,研究发现TTR-52的这两个loop区域可以通过阳离子介导PS的结合,从而识别凋亡细胞;此外,晶体结构中观察到TTR-52可以形成背靠背的二体,在该二体界面上进行突变可以将二体打开,但是该单体蛋白介导凋亡细胞吞噬的功能大大下降,该结果暗示由二体作为基本单元可能是TTR-52发挥功能的形式。

该研究不仅揭示了线虫细胞凋亡中TTR-52介导吞噬细胞识别凋亡细胞的作用机制,而且对了解其他高等生物中桥连分子介导的凋亡细胞吞噬机制也有一定指导作用。

生物物理所康彦勇博士、梁欢欢博士和NIBS赵东风博士为本文的共同第一作者。王晓晨博士与刘迎芳研究员为共同通讯作者。此外,其他一些人员也在研究过程中提供了帮助和建议。该项工作得到科技部、基金委、中国科学院及北京市政府等方面的资助。



桥联分子TTR-52的结构图

