

分子细胞卓越中心揭示小G蛋白Rheb疾病相关突变体调控mTORC1活性的分子机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/12242.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

近日，中国科学院分子细胞科学卓越创新中心研究员丁建平团队在Journal of Molecular Cell Biology上发表题为Molecular basis for the functions of dominantly active Y35N and inactive D60K Rheb mutants in mTORC1

signaling

的论文，该研究揭示了小G蛋白Rheb疾病相关突变体Y35N和D60K调控mTORC1活性的分子机制。mTORC1信号通路通过感受和整合外界信息，如生长因子、能量状态和营养水平等，调控多种生命过程。在氨基酸信号的刺激下，一系列蛋白质及复合物共同发挥功能，通过Rag GTPase将mTORC1招募到溶酶体膜上，使其被定位于溶酶体膜上的Rheb结合并激活。与其他小G蛋白类似，Rheb主要依靠结合GTP和GDP状态的循环过程中switch区域的构象变化，发挥分子开关功能，并通过switch区域与mTOR激酶相互作用进而别构调控mTORC1的活性。Rheb在switch区域的突变直接影响了

其对mTORC1信号通路

的激活，如近期在多种肿瘤组织中被鉴定出

的Rheb^{Y35N}

突变体

，能够在细胞

饥饿状态下表现出对mTOR

C1较高的激活作用；而失活型突变体Rheb^{D60K}

无论在营养充足或饥饿条件下均不能激活mTORC1，但这些突变导致Rheb功能发生变化的分子机制均不清晰。

丁建平团队长期从事mTORC1信号通路调控的分子机制研究，先后解析了该信号通路中一些重要调控蛋白包括Rheb、S6K1、CASTOR1和Ragulator复合物的晶体结构，揭示了它们在mTORC1信号通路中发挥功能的分子基础。前期工作中，他们解析了Rheb-GTP和Rheb-GDP的晶体结构。在此基础上，团队进

一步解析了Rheb^{Y35N}-GppNHp、Rheb^{Y35N}-GDP和Rheb^{D60K}

-GDP的晶体结构。结构分析和体

外功能实验结果表明，在Rheb^{Y35N}-GppNHp和Rheb^{Y35N}-GDP结构中，switch

I区域均“模拟”了Rheb^{WT}-GTP中的构象，导致Rheb^{Y35N}

无论结合GTP

还是GDP均能与mTOR结合

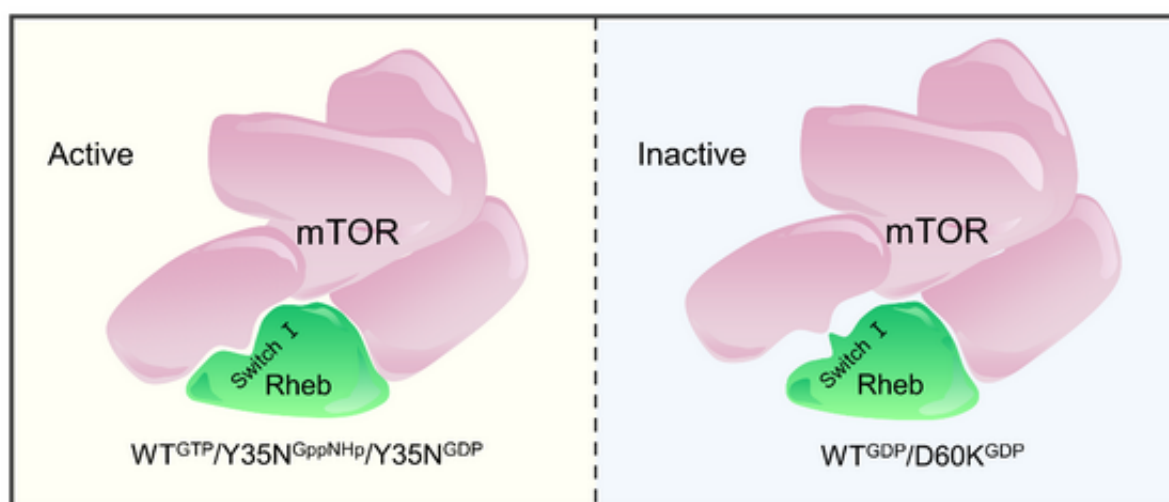
并激活mTORC1；而D60K的突变导致Rheb^{D60K}

只能处于结合GDP的失活状态，并且Rheb^{D60K}-GDP结构中switch I区域的构象与Rheb^{WT}-GDP中的类似，因此无法激活mTORC1。

该工作揭示了与疾病相关的Rheb突变体调控mTORC1活性的分子机制，有助于阐明mTORC1信号通路功能失调与相关疾病发生发展的关系，为针对这些突变体的药物设计提供了结构基础和理论依据。

该研究得到国家自然科学基金的支持。

[论文链接](#)



Rheb^{Y35N}和Rheb^{D60K}突变体调控mTORC1活性的分子机制

研究团队单位：分子细胞科学卓越创新中心

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](#)转发