
生物物理所等在单分子技术研究蛋白质相分离机制研究中取得进展

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/15194.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，
《美国化

学会志》在线发表中国科学院生物物理研究所研究员柯莎研究组等的研究论文Conformational expansion of Tau in condensates promotes irreversible aggregation。该研究利用单分子荧光技术，揭示Tau蛋白发生液-液相分离过程中的构象动态变化及其与不可逆淀粉样聚集发生的相关分子机制。

生物大分子相变是近年来生物学领域新兴的研究热点，生物大分子通过液-液相分离可动态组装成无膜细胞器，执行多种重要生物学功能。大多数参与相分离的蛋白质均含有低复杂度区域或天然无序区域，它们的异常液-液相分离及液-固相转变可导致疾病发生。Tau蛋白作为一种无序蛋白，在正常生理状态下，具有结合微管并调控其组装成束和稳定性的功能。全长Tau蛋白包含N端结构域、脯氨酸富集结构域、含有四个不完整重复序列的微管结合结构域，以及C端结构域。Tau蛋白异常聚集形成纤维缠结被认为与多种神经退行性疾病发生密切相关。近年已有研究发现，Tau蛋白在不同条件下发生相分离的现象，并揭示Tau蛋白相分离能够促进微管蛋白成核和组装成束。然而，关于Tau蛋白在相分离过程中发生的结构域间构象变化，及其与不可逆淀粉样聚集发生的关系却尚未明确。

单分子荧光技术具有探测系综体系中大分子的亚组分分布及其动态转化的优势，是研究天然无序蛋白（intrinsically disordered proteins，IDP）构象与动态的有力工具。近年柯莎研究组以单分子荧光技术作为主要研究手段，开展一系列关于蛋白构象动态以及互作机制、蛋白质淀粉样聚集的分子机制的研究工作，促进了在单分子水平上理解蛋白质折叠、变构、组装动态机制及其与功能的关系。

该研究利用单分子FRET技术和荧光相关光谱技术（fluorescence correlation spectroscopy，FCS）研究了Tau蛋白相分离过程中的分子内构象变化及分子间互作。结果显示，Tau蛋白在相分离状态下，其N端和C端结构域打开，暴露出位于中间微管结合区域。上述变化打破天然态Tau蛋白单体的“paperclip”稳定构象状态，促进了Tau蛋白分子间相互作用，使之在纳摩尔浓度下形成纳米尺度的寡聚体，临界浓度仅为10 nM。这些寡聚体作为核心促进高浓度下Tau蛋白液-液相变的发生。相变所导致的Tau蛋白结构域打开、构象伸展及分子间寡聚体形成，促进Tau蛋白发生以微管结合区域为核心的不可逆淀粉样纤维化，而与疾病相关的P301L和P301S突变体则可显著加速纤维化的进程。

该研究从单分子水平揭示了Tau蛋白发生相分离的机制，为深入理解蛋白质从天然态到功能性相分离态、以及进一步转化为病理聚集物的过程提供新线索。研究得到科技部、国家自然科学基金委等资助。

<https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jacs.1c03078>

研究团队单位：生物物理研究所

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

本文版权归作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发