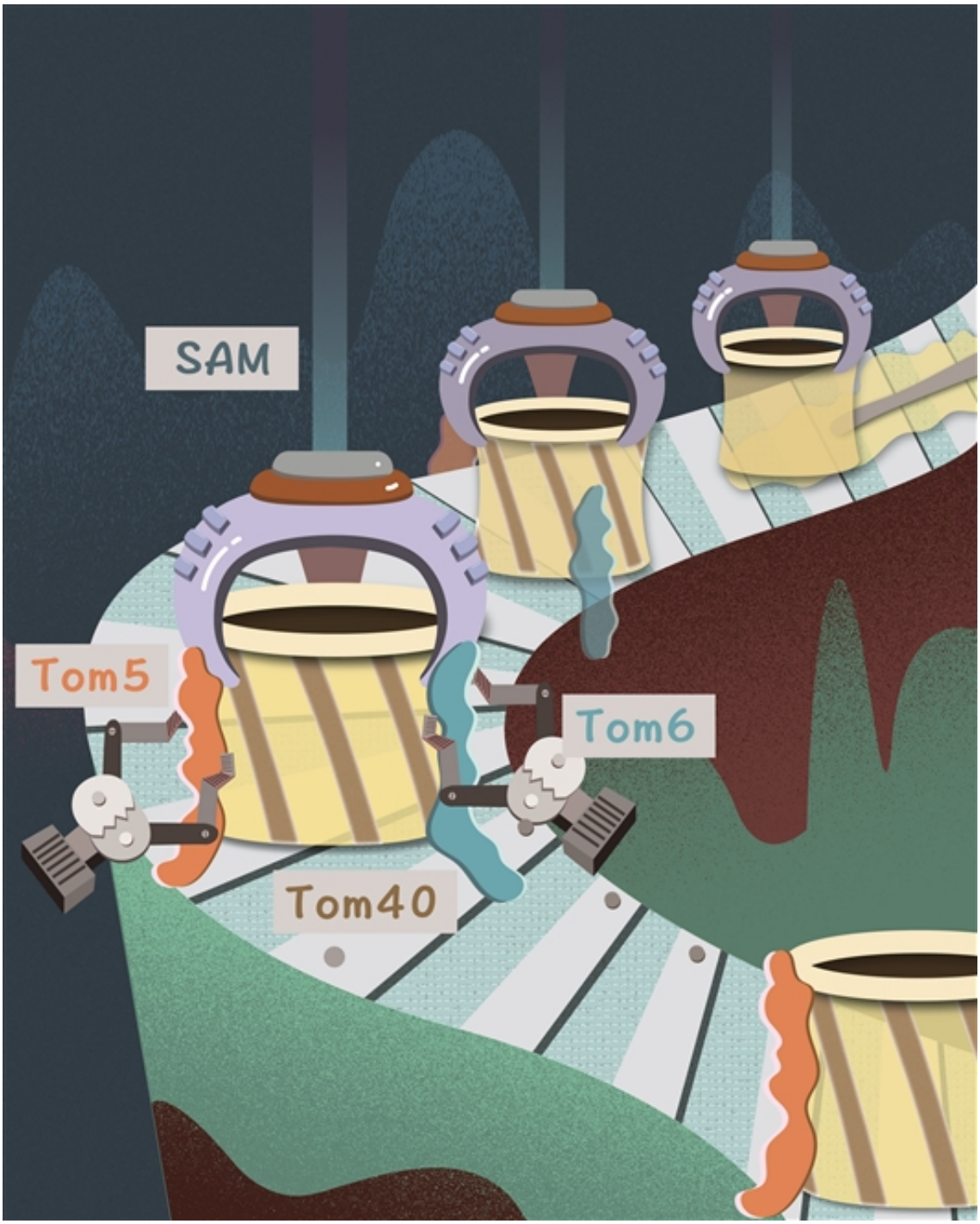
按下暂停键：窥见膜蛋白复合体组装瞬间

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/15449.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！

按下暂停键：窥见膜蛋白复合体组装瞬间。



线粒体外膜转位酶复合体组装示意图。 Yancy工作室供图

线粒体是真核细胞物质代谢和能量代谢的主要场所。它就像一个精密设计的工厂，超过1000种蛋白质在它的流水线上飞快运转。蛋白质的正确运输、分选和组装是线粒体正常行使功能的前提。

多年来，科学家一直试图窥探这个高精度流水线的奥秘。

8月27日，《科学》在线发表了湖北洪山实验室、华中农业大学作物遗传改良国家重点实验室和

生命科学技术学院蛋白质科学研究团队教授殷平课题组最新成果。他们揭示了线粒体外膜转位酶复合体（The translocase of the outer mitochondrial membrane，TOM）组装的分子机制，窥见了线粒体高精度流水线的起点。

组装过程高度动态

线粒体是细胞质中一个双层膜结构的细胞器。超过1000种线粒体蛋白质中，99%都来自于细胞核基因编码。殷平告诉《中国科学报》，细胞核基因在细胞质中翻译为蛋白前体，相应的蛋白前体来到线粒体外膜，通过线粒体外膜转位酶复合体进入线粒体。

线粒体外膜转位酶复合体就好像一辆运输车。殷平说，这辆车是由7个亚基组成的膜蛋白复合体，包括核心通道Tom40（β桶膜蛋白）和6个跨膜蛋白：调控蛋白Tom5、Tom6和Tom7，以及受体蛋白Tom20、Tom22和Tom70。

中南大学湘雅医院教授邱健告诉《中国科学报》，此前很多科学家尝试用生物化学的方法来分析线粒体外膜转位酶复合体的组成和组装，但线粒体外膜转位酶复合体的组装是一个瞬时、多步骤且高度动态的过程，很难捕捉到其组装瞬态的结构。

而且，线粒体外膜转位酶复合体是蛋白前体进入线粒体的门户，如果降低该复合体的某个组分，势必会影响成熟的线粒体外膜转位酶复合体的功能，从而干扰对其组装过程的研究。所以研究难度很大。

已有研究表明，线粒体外膜转位酶复合体的组装需要线粒体分选组装机器（The mitochondrial sorting and assembly machinery，SAM）的协助。线粒体分选和组装机器也是一类蛋白质复合体。

但是，线粒体分选组装机器如何协助线粒体外膜转位酶复合体组装的分子机制尚不清楚。殷平说。

按下暂停键

我们的方法就是为组装过程按下了暂停键。殷平说。

从2019年开始，殷平课题组就开始关注相关问题的研究。为了分离相关的组装中间体，他们首先在人胚胎肾细胞系统中共表达酵母线粒体外膜转位酶复合体的几个亚基。

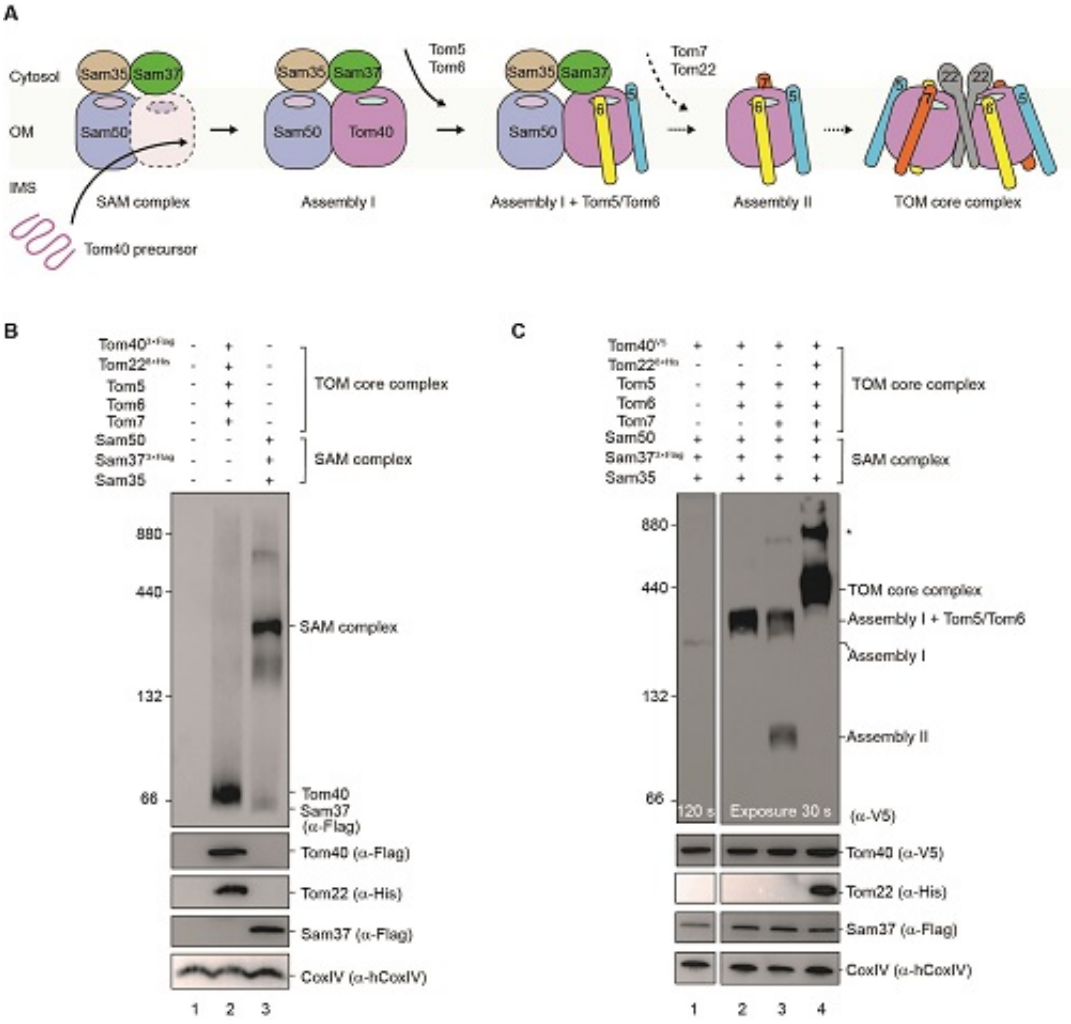
有趣的是，我们未能获得线粒体外膜转位酶复合体的核心。殷平发现，当把酵母线粒体外模转位酶复合体的零件放到人胚胎肾细胞的线粒体中时，组装过程停滞了。

论文共同第一作者、华中农业大学生命科学学院博士王强说，于是，他们另辟蹊径，利用哺乳动物细胞重组表达系统重构了该组装过程，并实现精准控制，人为为组装按下暂停键。该方法使得研究者捕获了线粒体膜转位酶复合体组装过程的多个中间态并获得其蛋白样品。

获得样品后，他们利用单颗粒冷冻电镜技术首次解析了两个重要中间态的高分辨三维结构，并结合功能分析阐明了线粒体分选组装机器组装以及释放线粒体外膜转位酶复合体的分子机制。

殷平解释说，把线粒体外膜转位酶复合体（TOM）想象成一辆运输车，线粒体分选组装机器就像流水线上的机械手，首先装上车辆外壳Tom40，然后装上两个轮子Tom5和Tom6；然后用Tom7这个扳手把组装好的外壳和轮子从机械手上卸下来。之后它们会进行下一个组装步骤。

我们现在搞清楚了线粒体外膜转位酶复合体是如何在‘流水线’上组装和释放的。殷平说。



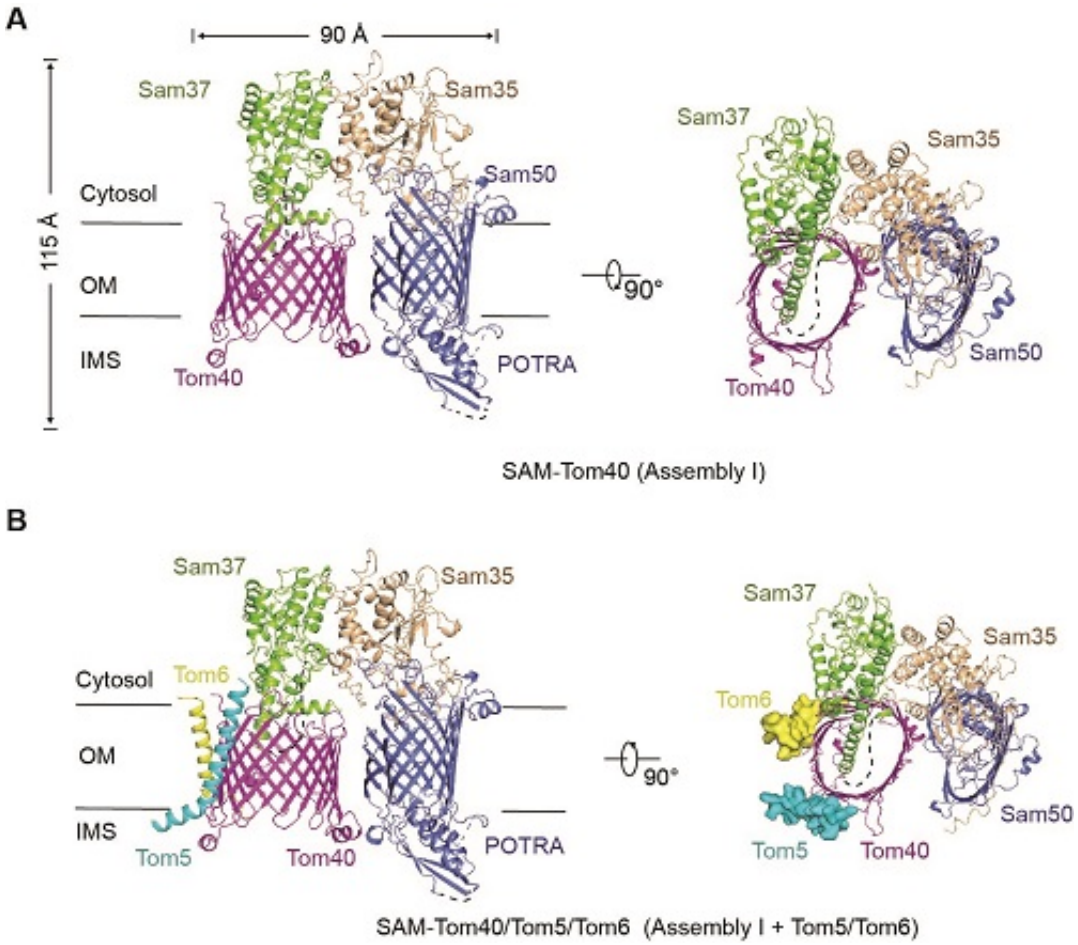
线粒体外膜转位酶复合体的组装。 受访者供图

巧思妙想值得借鉴

这是一个设计非常巧妙的实验，把酵母的一套蛋白质折叠机器放到了人的线粒体里面去，从而发现了别人捕捉不到的东西，填补了这个领域的空白。邱健说。

殷平认为，线粒体外膜转位酶复合体负责把外界蛋白前体运到线粒体内部的重要工作，弄清楚它的组装过程可以帮助科学家更好地探究线粒体蛋白的生物发生，为线粒体疾病治疗和作物遗传改

良提供理论基础。这项研究的手段和成果有助于为叶绿体蛋白生物发生机制研究提供新的视角。



线粒体外膜转位酶复合体组装中间态的三维结构。 受访者供图

此外，殷平说，将酵母线粒体外膜转位酶复合体的组件放到哺乳动物线粒体中去组装的方法，破解了传统方法无法捕获瞬态的难题。

邱健告诉《中国科学报》，生命活动中很多过程都是高度动态的，传统的生物化学方法很难捕捉到某一个瞬态。

这是一个很好的启发，其他系统的类似问题，涉及到瞬态过程的，也许都可以通过相似的思路来寻找答案。邱健说。

殷平说，下一步他们将完善线粒体外膜转位酶复合体组装的全过程。他希望，线粒体外膜转位酶复合体的组装过程能为设计膜蛋白、创制新药提供有益的理解。（来源：中国科学报李晨）

相关论文信息：https://doi.org/10.1126/science.abh0704

版权声明：凡本网注明来源：中国科学报、科学网、科学新闻杂志的所有作品，网站转载，请在正文上方注明来源和作者，且不得对内容作实质性改动；微信公众号、头条号等新媒体平台，转载请联系授权。邮箱：shouquan@stimes.cn。
作者：殷平等 来源：《科学》

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