

活细胞蛋白质光遗传控制技术获重要进展

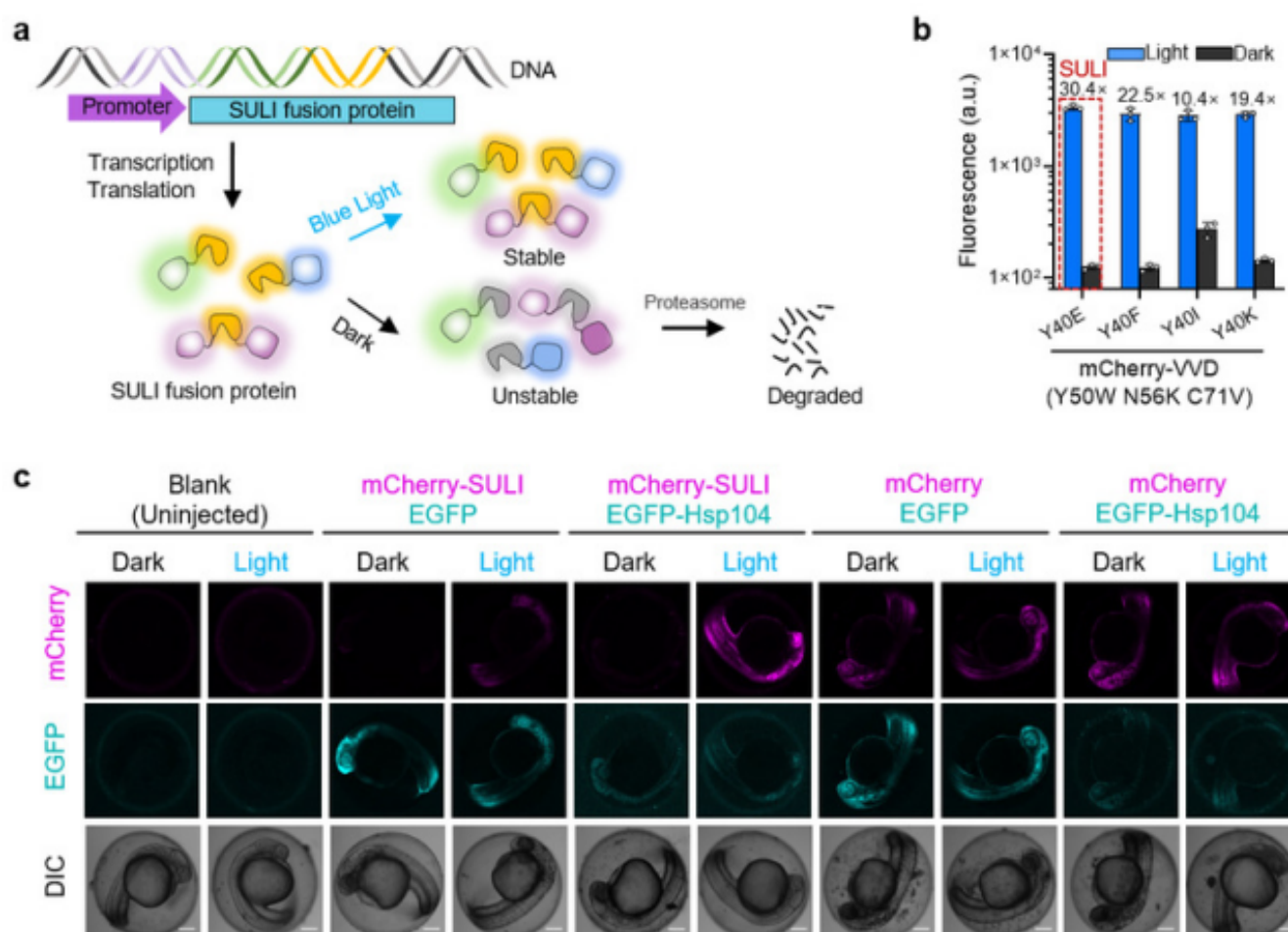
作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/22860.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！

活细胞蛋白质光遗传控制技术获重要进展。

近日，华东理工大学药学院教授杨弋团队在《自然—通讯》发表论文，描述了一种超高灵敏的光诱导蛋白质稳定标签，可用于调控活细胞蛋白质稳定性。



活细胞蛋白质光遗传控制。华东理工大学供图

基因编辑、转录调控和RNA干扰是目前广泛应用的活细胞蛋白质操纵方法，可以用于研究特定

蛋白在复杂生物过程中的功能。作为一种灵活而强大的基因组编辑工具，CRISPR-Cas系统近年来得到了广泛应用。然而，这些技术是在基因或mRNA水平对蛋白质进行控制，而mRNA转录生成和翻译均需要时间，使得这些方法在表型控制方面存在有较大延迟。因此，发展可以直接在蛋白水平对蛋白质进行高时空分辨调控的工具是至关重要的。

光由于其精确的时间和空间分辨率，可以满足蛋白质控制开关绝大多数要求。迄今为止，科学家已经设计出多种光诱导降解子(LIDs)，并成功应用于酵母、线虫、斑马鱼和哺乳动物细胞等模式生物中蛋白质降解的光遗传学精密调控。然而，这些LIDs即使在非诱导状态下也会破坏目标蛋白的稳定性，从而缩小蛋白质水平的动态调控范围。此外，LIDs中的降解子短肽只能在蛋白质的C端起作用，LIDs也必须融合在目标蛋白质的C端，对不耐受C端融合的蛋白质来说该方法并不适用。因此，发展具有优良光诱导特性且更好通用性的光敏感蛋白质降解子仍非常急迫且具有挑战性。

该研究中，研究团队基于光敏蛋白VVD发展了光诱导稳定的蛋白质降解标签SULI。在黑暗条件下，SULI标签会被细胞的降解系统识别并降解；在蓝光照射下，SULI标签则非常稳定。

实验结果表明，SULI可被用于调控多种报告蛋白的稳定性。更重要的是，SULI可插入在目的蛋白的N端、C端甚至是内部来调控它们的稳定性。该论文第一作者茅繆伟博士说。

进一步研究表明，SULI对目的蛋白的降解光强依赖性，并且可以震荡式调控目的蛋白在细胞中的丰度。该团队还探讨了SULI介导蛋白质降解的分子机制，发现SULI是通过非赖氨酸泛素化依赖的蛋白酶体途径降解，且还伴随有聚集与去聚集过程。研究人员利用显微成像实验证明SULI在其降解过程中会发生聚集，在一种蛋白的辅助下完成去聚集并进入蛋白酶体完成降解过程。研究人员随后利用SULI调控酵母细胞内源蛋白的稳定性，实现了酵母细胞周期的精确控制。此外，SULI还可用于调控斑马鱼中蛋白质的稳定性，通过对一种蛋白稳定性的调控，实现斑马鱼发育过程的精确控制。这为研究不同细胞过程中的蛋白质代谢和功能提供了强大而方便的工具。(来源：中国科学报 张双虎 李晨阳)

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41467-023-37830-0>

作者：杨弋等 来源：《自然—通讯》

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](https://www.iikx.com)转发