研究揭示血红素和一氧化氮诱导转录抑制因子BACH1降解的分子机理

作者：writer 来源：科学网

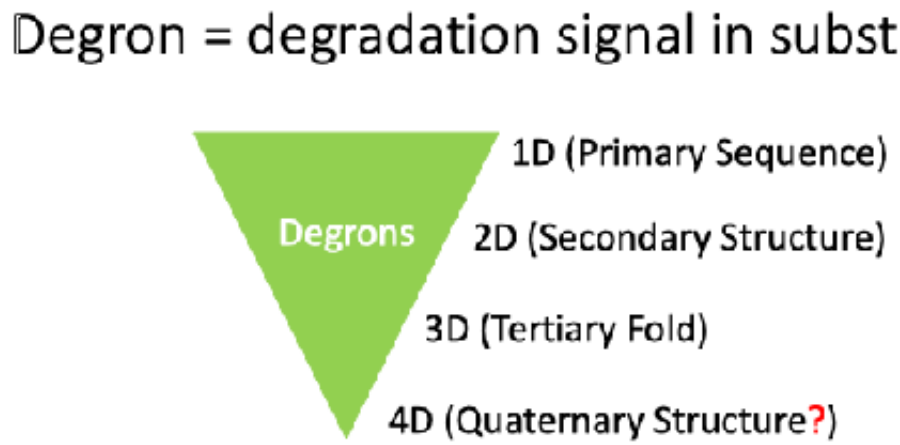
本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/30243.html

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！

研究揭示血红素和一氧化氮诱导转录抑制因子BACH1降解的分子机理。蛋白质稳态对生命至关重要并受泛素系统调节。泛素链接酶结合底物蛋白，使其被泛素修饰并随后被蛋白酶体分解。底物蛋白中被泛素链接酶识别的降解信号称为degron(降解子)。降解子是教科书《细胞分子生物学》（第七版，Alberts et al.,
2022）中讲解的一个概念。过去对降解子的认知包括蛋白质的一级序列 (1D)、二级结构 (2D) 和三级结构 (3D)。自然界中是否还存在其它更高级，更复杂的降解子并不清楚。

2024年11月5日，美国华盛顿大学郑宁课题组与纽约大学Michele Pagano课题组合作，在国际权威期刊Cell在线发表了题为Recognition of BACH1 Quaternary Structure Degrons by Two F-box Proteins under Oxidative Stress的研究论文。

本文通过研究促进降解同一个底物蛋白BACH1的两个不同的泛素连接酶，发现了一类由四级结构决定的蛋白降解子，而且揭示了在同一底物蛋白上的两个互不相容的四级结构降解子是如何被两个功能上互补的泛素连接酶识别的机制。并且这类高维度降解子是怎样被两种天然小分子（血红素和一氧化氮）调节，使降解子有功能，能被泛素连接酶结合的机制也被阐明。本研究将教科书中降解子的概念扩展至蛋白质的四级结构 (4D)。泛素连接酶识别蛋白质复合物，而非单个蛋白，来促使底物蛋白泛素化并降解。另外，本研究还为目前极受关注的小分子蛋白降解剂的药物研发开辟了崭新的方向。



具体说来本文研究并揭示了天然小分子血红素和一氧化氮诱导转录抑制因子BACH1降解的分子机理。血红素使BACH1从DNA上解离，从而解除共抑制因子NCOR1对BACH1的屏蔽，使BACH1能被泛素连接酶FBXO22识别。与众不同的是，一个FBXO22特异性的结合BACH1二聚体的组装界面，而非单个亚基。这种四级结构（4D降解子）的识别还拥有高度选择性，BACH1的近亲BACH2也以双体形式存在，但不被FBXO22识别。另一种小分子一氧化氮诱导BACH1降解的机制却与血红素完全不同。一氧化氮共价修饰BACH1并使其二聚体不稳定，妨碍FBXO22的结合。这时另一种泛素连接酶 FBXL17偏好这类不稳定的BACH1双体，并对其进行重构。BACH1二聚体被一对FBXL17从两侧剥离，形成两份FBXL17和BACH1单体的稳定复合物，促使BACH1泛素化和降解。这两种泛素连接酶识别同一种底物蛋白的不同形式来严格调控其降解。

值得注意的是，已发现的降解子数量远小于已报道的泛素链接酶的数量，意味着还有许多蛋白的降解信号有待被发现。本文会启发后续研究来找寻影藏在蛋白复合物高级结构中的降解信号以及它们的调节机制，帮助理解复杂的生命过程。

另外，本文对小分子蛋白降解剂，这一制药界极速发展的领域也有启发作用。目前有超过40项临床试验治疗各种癌症。这些在研药大多通过分子胶的工作机制来粘连住靶点蛋白和泛素连接酶使两者结合更紧密，来促进靶点蛋白泛素化和降解。本文所揭示的血红素和一氧化氮诱导的蛋白质降解机制与分子胶不同，为小分子降解剂的研发提供了全新的策略。

总之，该研究对生命科学基础知识概念的拓展，以及小分子制药的新方向都有贡献。

曹诗云博士、Sheena Faye Garcia和石会刚博士为该论文的共同第一作者。郑宁教授与Michele Pagano教授为论文的共同通讯作者。两个课题组均受到美国霍华德休斯医学研究所的资助。（来源：科学网）

相关论文信息：https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.10.012

作者：郑宁等 来源：《细胞》

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