上海有机所在自噬受体蛋白的结构机制研究方面取得进展

作者：writer 来源：中国科学院

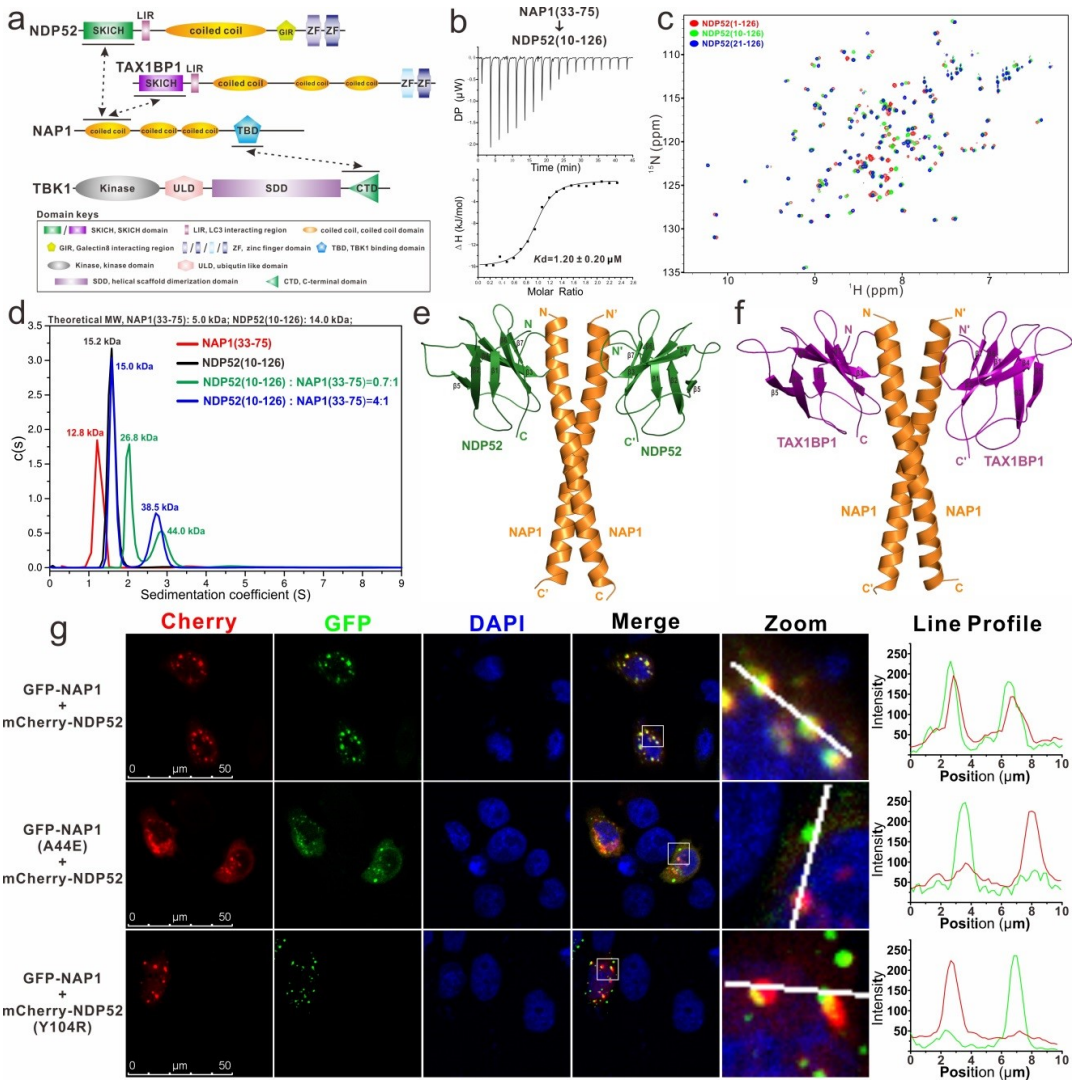
本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/3773.html

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！

上海有机所在自噬受体蛋白的结构机制研究方面取得进展。细胞自噬(Autophagy)是细胞体内一种高度受调控的，利用溶酶体来清除蛋白聚集体、受损细胞器、入侵病原体等成分以应对内外界细胞压力和维持自身动态平衡的重要分解代谢过程。自噬受体蛋白(autophagy receptor)是一类在选择性细胞自噬过程中发挥着举足轻重作用的衔接蛋白，它可以作为一个桥联蛋白把目标底物与自噬体联系起来，从而介导目标底物的选择性自噬过程。众多人类疾病，如神经退行性疾病等，均与自噬受体蛋白的功能异常或缺失相关。近年来针对自噬受体蛋白的研究取得了长足的进展，但是许多重要的深层次作用机制以及基因变异所引起疾病的致病机理一直没有得到很好地阐述。中国科学院上海有机化学研究所生命有机化学国家重点实验室潘李锋课题组长期致力于自噬受体蛋白的结构和功能研究。课题组前期的相关研究工作首次阐明了自噬受体蛋白NDP52、TAX1BP1和Optineurin识别泛素蛋白的结构基础和分子机制(Autophagy. 2015, 10, 1775-1789;Autophagy. 2018, 14, 66-79;Journal of Molecular Biology. 2018, 430, 3283-3296)，并首次揭示了自噬受体蛋白Optineurin结合TBK1激酶的分子机制以及相关的Optineurin和TBK1的基因突变导致神经退行性疾病的潜在致病机理(Nature Communications. 2016, 7:12708)。

近期，潘李锋课题组在《美国国家科学院院刊》(PNAS)发表了题为Mechanistic insights into the interactions of NAP1 with the SKICH domains of NDP52 and TAX1BP1(《NAP1蛋白与NDP52和TAX1BP1蛋白的SKICH结构域之间的相互作用的机理性认识》)的研究论文(Proc Natl Acad Sci USA. 2018, 115, E11651-E11660)。研究团队运用快速蛋白液相色谱、等温滴定量热技术、分析型超速离心、核磁共振技术等一系列手段仔细定位了自噬受体蛋白NDP52和TAX1BP1与脚手架蛋白NAP1发生相互作用的结合片段，然后运用X射线晶体学方法成功地解析了NDP52和TAX1BP1的SKICH结构域结合NAP1的复合物结构，并通过系统的生物化学和细胞生物学实验验证了其在细胞内的功能。解析的复合物结构不仅首次阐明了自噬受体蛋白NDP52和TAX1BP1分别与NAP1发生相互作用的分子机制，而且首次揭示了一种SKICH结构域与作用蛋白发生相互作用的结合模式，并从结构水平解释了NDP52和TAX1BP1的SKICH结构域中TBK1介导的磷酸化位点对NAP1作用的影响。此项研究从结构角度完整揭示了自噬受体蛋白NDP52招募TBK1激酶的分子机制，并为进一步理解自噬受体蛋白NDP52和TAX1BP1介导选择性自噬过程的作用机制提供了重要的结构基础。

潘李锋课题组博士生付涛为论文的第一作者。上述研究工作得到国家自然科学基金委、科技部国家重点研发专项项目、国家青年千人计划项目、中科院战略性先导科技专项(B类)和生命有机化学国家重点实验室的资助。



图：自噬受体蛋白NDP52和TAX1BP1结合NAP1的分子机制

潘李锋课题组博士生付涛为论文的第一作者。上述研究工作得到国家自然科学基金委、科技部国家重点研发专项项目、国家青年千人计划项目、中科院战略性先导科技专项(B类)和生命有机化学国家重点实验室的资助。

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