研究揭示电偶极矩驱动TNFR1通路的动态结构基础

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/39073.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！

研究揭示电偶极矩驱动TNFR1通路的动态结构
基础
。细胞的存活与死亡
受到精密的分子信号网络调控。肿瘤坏死
因子受体1（TNFR1
）作为重要的多效能跨膜受体，正是其中的关键“ 调控开关 ”。它介导的信号通路，在细胞死亡、炎症和免疫反应中发挥关键作用，而
其在胞内的信号复合物（复合物I）的动态结合和解离，会在十几分钟内决定细胞存亡。长期以来，这一复合物在TNFR1受到细胞外配体TNF激活后，快速组装和解体的驱动机制始终是TNFR1领域的重要未解之谜。

日前，中国科学院上海有机化学研究所研究团队，揭示了电偶极矩作用力驱动TNFR1通路复合物I的动态变化机制，为学界理解细胞信号调控机制提供了全新视角。

研究团队首先通过实验，成功捕捉到复合物I的核心结构，并用冷冻电镜技术解析了其高分辨率结构。结构分析显示，
该核心是由TNFR1、TRADD和RIPK1的31个死亡结构域单元组成的螺旋型超大复合物，它们有序排列为6层五聚体，形成典型的螺旋型纤维结构。该复合物的结构特征十分鲜明：5个TRADD死亡结
构域首先
组装成一个五聚体
核心，其上下表面分别结合了两层TN
FR1和RIPK1五聚体。结构分析和突变体功能研究表明，
来自TNFR1、TRADD和RIPK1的
三类死亡结构域通过良好互补的静电表面，形成特异性相互作用，最终组装成高度有序的螺旋型复合物。这一清晰的结构图谱，让研究团队得以从分子层面，进一步探索复合物I组装与解体的内在驱动力。

研究团队结合结构分析、突变体功能研究和计算分析，找到了驱动复合物I动态变化的“ 隐形推手 ”——电偶极矩作用力。计算分析发现，三种死亡结构域形成的螺旋型纤维表面，存在大量正负电荷高度分离的特征，这使得三种死亡结构域寡聚体之间形成了明显的远程电偶极矩相互作用。而这一相互作用的方向，正是决定复合物I组装与解离的关键。

该研究首次发现了电偶极矩之间的长程相互作用在细胞信号转导中的重要生物学功能，解释了T

NFR1复合物I快速组装又精准解离的动态行为，对揭示细胞死亡与存活的分子开关机制具有重要意义。

相关研究成果发表在《自然》（*Nature*
）上。研究工作得到国家自然科学基金委员会、中国科学院、上海市的支持。

论文链接

TNFR1信号复合物动态组装和解体机制图

研究团队单位：上海有机化学研究所

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