
动物所揭示蛋白聚集参与果蝇寿命调控新机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/4682.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！

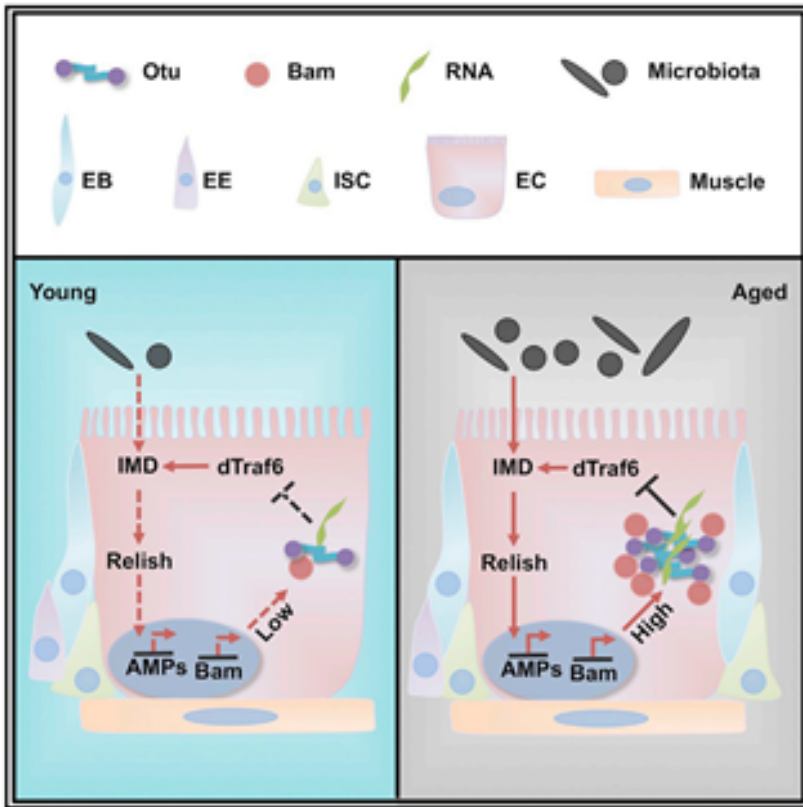
动物所揭示蛋白聚集参与果蝇寿命调控新机制。传统观点认为，真核细胞中RNA结合蛋白(RBPs)通过它们的RNA结合结构域(如KH、RRM结构域等)与其靶RNA结合形成RNP复合物(RNA granules, RNA颗粒),从而调控靶RNA的命运和功能。近来研究揭示,许多RBPs含低复杂度Low Complexity(LC)结构域。LC结构域不仅可以通过液-液相变形式,调控RBPs“自我聚集”的状态,同时也可能以低亲和力形式与RNA结合参与RNA颗粒的组装,但是LC结构域与RNA相互作用的生物学功能及其调控机制远不清楚。有趣的是,一些RBPs不仅含有LC结构域,同时还具有酶的活性(如泛素和去泛素的酶活),LC与RNA相互作用是否影响蛋白的相变、聚集,进而调控酶活是RNA生物学领域中的一个值得关注的研究方向。

Otu家族蛋白代表一大类去泛素化蛋白酶。果蝇Otu蛋白是第一个被鉴定的Otu家族成员,并具有结合RNA的特性,但与其它Otu家族成员相比,果蝇Otu蛋白具有独特的酶活中心。有趣的是,果蝇Otu还含有一个经典的LC结构域,但其生物化学和生物物理特性不详。中国科学院动物研究所陈大华和孙钦秒研究组对果蝇Otu的酶学特性和生物学功能进行了长期和系统的研究。他们最近发现LC结构域调控Otu蛋白相变,并在Otu的“自我聚集”行为中发挥着不可或缺的作用。重要的是,“聚集”形式的Otu蛋白作为一种有活性蛋白酶,催化底物的去泛素化。进一步研究发现,RNA通过与Otu蛋白LC结构域结合促进Otu的“自我聚集”,并正向调控其酶的活性。遗传学研究表明,Otu酶活功能对于控制正常水平的肠道免疫活性,保证肠道屏障的稳态维持至关重要。当Otu表达失调或蛋白聚集受阻时,果蝇肠道屏障功能受损,免疫信号紊乱,寿命缩短。

体内Otu的“自我聚集”行为和酶活是一个可调控过程。分子伴侣蛋白Bam与Otu蛋白形成复合物,促进Otu聚集,增强其去泛素化酶活性,协助参与对免疫信号及寿命的调节。同时Bam的表达随年龄的增长呈动态性变化,在果蝇成长和衰老过程中,Bam的动态变化影响并调节了Otu的活性,从而调节果蝇寿命。机制上,Bam/Otu复合物靶向IMD信号通路重要因子dTraf6,影响其K63位泛素链的切割。Otu/Bam/dTraf6三者形成可调节的“反馈轴”,在果蝇衰老过程中动态调控IMD免疫信号通路,影响果蝇肠道的屏障及稳态,进而影响果蝇寿命。

蛋白在细胞中的状态直接影响细胞的命运决定及疾病的发生。大量研究表明,蛋白的聚集异常是阿尔茨海默症、亨廷顿舞蹈症、肌萎缩侧索硬化症等许多神经退行性疾病的病因。果蝇Otu研究揭示蛋白“自我聚集”不仅可以控制酶的活性,以应对生理和环境的变化,同时这一动态调控机制对于维持肠道稳态、个体健康及延缓衰老具有重要意义。

相关成果于3月14日在线发表于Molecular Cell上。该工作得到科技部、国家自然科学基金和中科院战略先导项目的资助。



Otu-Bam-dTraf6调控轴调节果蝇免疫及肠道稳态

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](http://www.iikx.com)转发