
生物物理所揭示病原菌介导的新型泛素化及去泛素化的催化调控机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/9916.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！

6月2日，《自然-通讯》（Nature Communications）杂志在线发表了中国科学院生物物理研究所高璞课题组的研究论文Insights into catalysis and regulation of non-canonical ubiquitination and deubiquitination by bacterial deamidase effectors。该工作解析了来源于高致病性嗜肺军团菌（Legionella pneumophila）的新型泛素化酶MavC与底物蛋白UBE2N及泛素分子的复合物结构，并同时解析了MavC及其同源蛋白MvcA与负调控因子Lpg2149的两种复合物结构。结合大量生化和细胞实验，阐明了这种新型泛素化修饰系统催化和调控的分子机制。

蛋白质泛素化修饰是真核细胞最重要的翻译后修饰之一。经典的泛素化修饰需要通过E1-E2-E3三酶级联反应来催化完成，而近期鉴定的两类L.

pneumophila

效应蛋白（SidE和MavC）却可以通过不依赖E1-E2-E3的全新方式催化宿主蛋白的泛素化修饰（图1）。高璞课题组曾于2018年在Cell

杂志报道了SidE家族蛋白催化反应的结构和分子机制，而此项最新工作则主要是围绕MavC家族蛋白展开研究。

MavC所在基因组簇可编码三种效应蛋白：Lpg2147（MavC），Lpg2148（MavC paralog A或MvcA）和Lpg2149。MavC和MvcA均可以催化泛素分子的脱氨反应（Ub-Q40转变为Ub-E40），而Lpg2149则可以抑制这两种脱氨酶的活性。近期的研究表明，MavC还可以特异性泛素化修饰宿主蛋白UBE2N，进而抑制UBE2N的正常E2功能，从而抑制NF-

B通路的活化。有趣的是，尽管MvcA与MavC非常类似，但MvcA却不能催化UBE2N泛素化。

研究人员利用MavC催化制备了泛素化修饰的UBE2N（UBE2N~Ub），并解析了MavC与UBE2N~Ub复合物的晶体结构（图2a）。该结构直接揭示了MavC与UBE2N以及Ub的互作界面，并表明MavC利用同一个活性中心催化脱氨反应及泛素化反应。MvcA与MavC的序列和结构比较表明，MvcA的Insertion结构域中并不保守存在能够与UBE2N结合的关键氨基酸，这也解释了为何MvcA不能稳定结合游离状态的UBE2N，以及为何不能催化UBE2N的泛素化修饰。这些基于结构所得的结论，也进一步通过生化和细胞实验获得了验证。

出乎意料的是，MavC和MvcA还具备去泛素化酶的活性，可以特异性去除MavC介导的UBE2N泛素化修饰（图2b）。由于MvcA比MavC的去泛素化活性更强，因而在实际感染中MavC和MvcA很

可能分别发挥泛素化酶和去泛素化酶的功能。这一发现表明MavC可以利用同一个活性口袋来催化脱氨、泛素化以及去泛素化三种酶学反应，同时鉴定了MavC是目前为止第一个能够同时添加和去除同一类泛素化修饰的酶。

研究人员进一步解析了MavC+Lpg2149复合物和MvcA+Lpg2149复合物的晶体结构（图2a）。与游离状态下的晶体结构呈现紧密二聚体不同，Lpg2149以单体形式与MavC或MvcA相互作用。由于Lpg2149和Ub占据相似的结合位置，说明Lpg2149可以直接干扰Ub与MavC/MvcA的相互作用。功能实验表明，Lpg2149确实可以同时抑制脱氨、泛素化及去泛素化。有意思的是，游离状态的MavC本身就具备Lpg2149的结合构象，而MvcA则需要发生较大的构象变化来实现与Lpg2149的结合。进一步的结合实验表明，MavC-Lpg2149的亲和力比MvcA-Lpg2149强约50倍，这与结构分析是一致的。

综上，该研究较为完整地阐明了MavC介导的新型泛素化修饰的催化和调控机制，既有助于理解病原与宿主相互博弈的多样性机制，也可为新型抗细菌疗法的设计提供思路。

研究员高璞为通讯作者，其课题组副研究员王勇和博士生展琪为共同第一作者。研究员高光侠及其课题组副研究员王新路指导并开展了细胞实验。上海光源为晶体数据收集提供了支持。生物物理所平台研究员杨福全和博士王继峰为质谱分析提供了帮助，陈媛媛为ITC实验提供了帮助。此研究得到国家自然科学基金委、科技部及中科院的经费支持。

[文章链接](#)

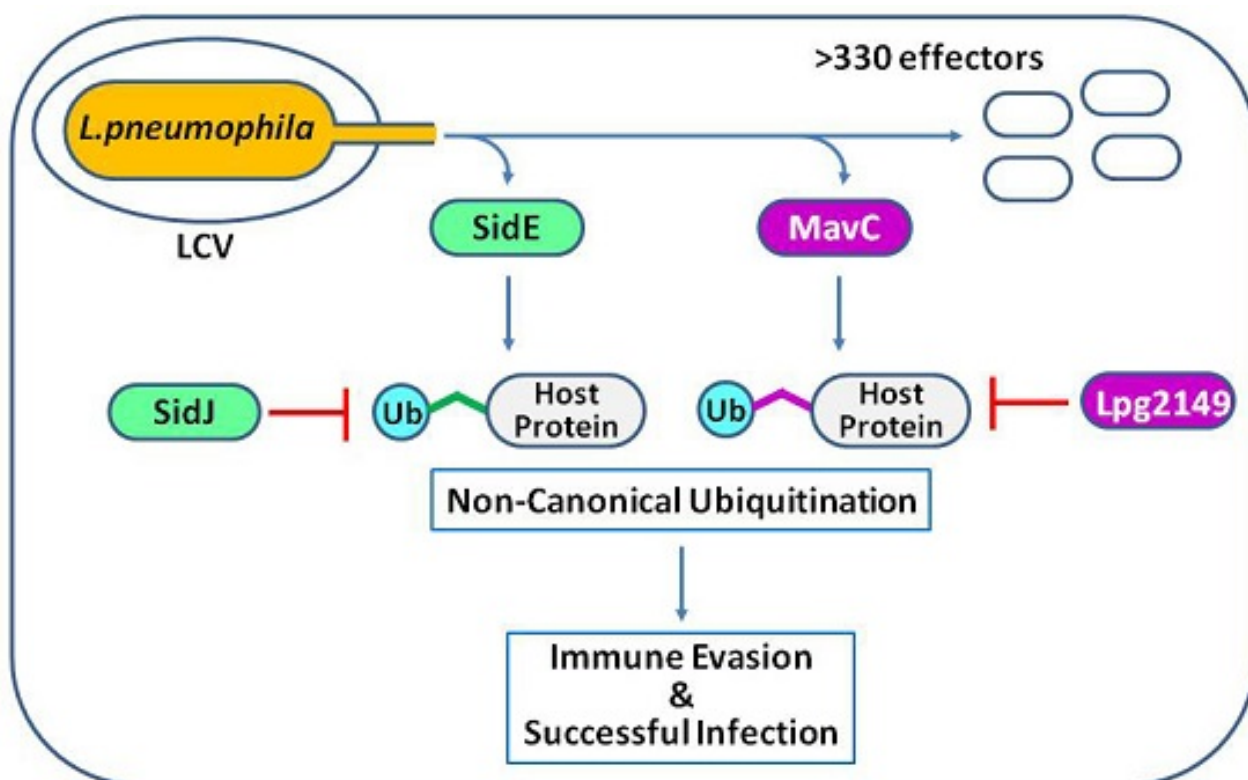


图1：病原菌编码的两种新型泛素化修饰系统

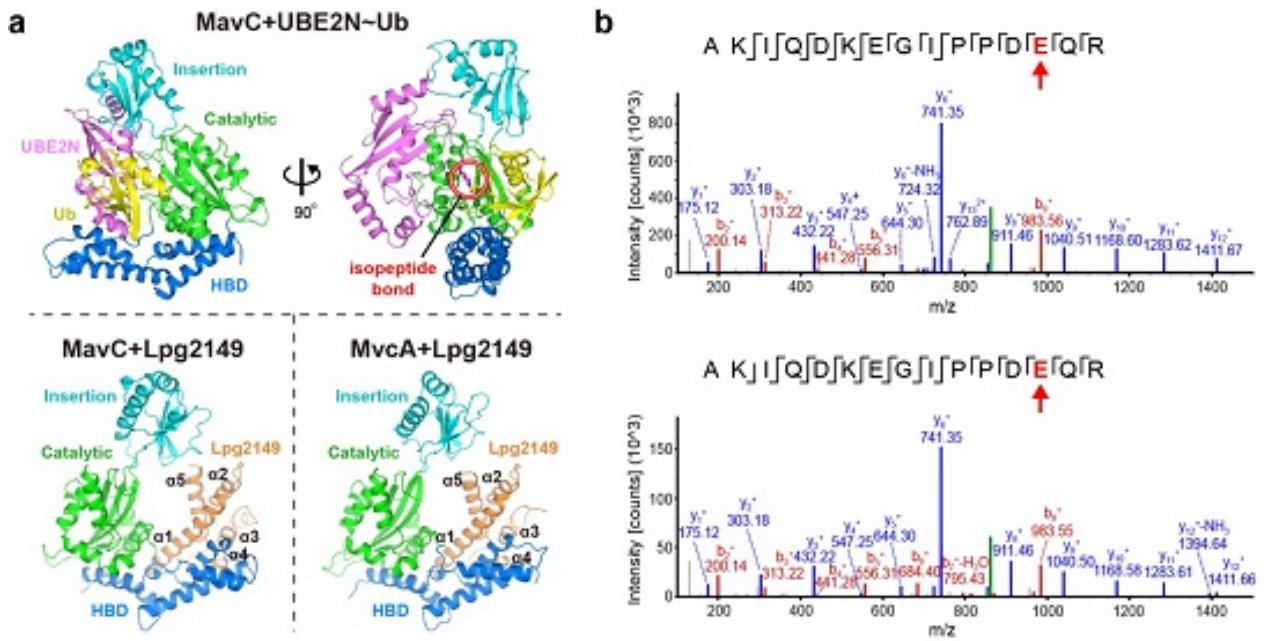


图2：a, MavC+UBE2N~Ub、MavC+Lpg2149和MvcA+Lpg2149三种复合物的晶体结构；b, MavC（上）和MvcA（下）催化UBE2N~Ub去泛素化的切割位点。

研究团队单位：生物物理研究所

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](http://www.iikx.com)转发