



## 丁建平组揭示转录辅助因子IRF2BP2与多种伴侣蛋白相互作用并发挥功能的分子机制

时间: 2024-12-04

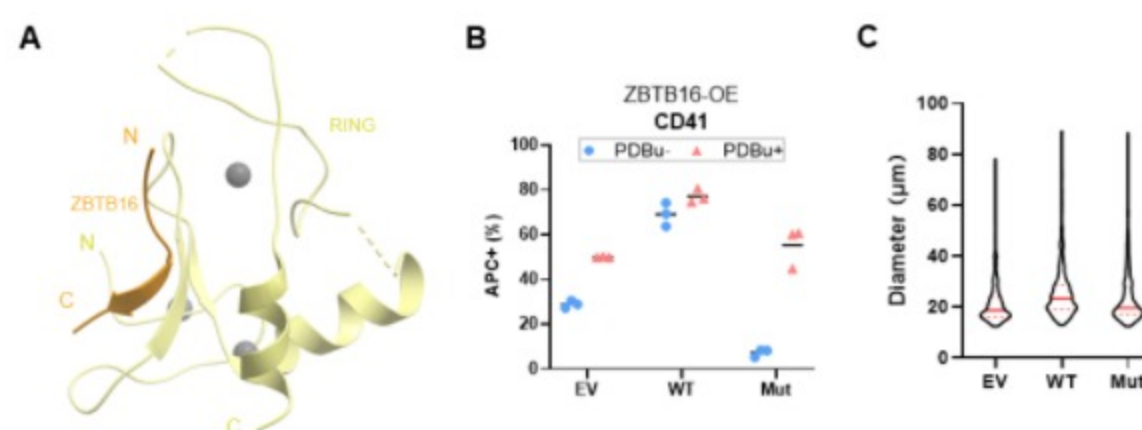
11月30日, 国际学术期刊*Nature Communications*在线发表了中国科学院分子细胞科学卓越创新中心(生物化学与细胞生物学研究所)丁建平研究组的研究成果: "IRF2BP2 binds to a conserved RxSVI motif of protein partners and regulates megakaryocytic differentiation". 该研究通过解析IRF2BP2的RING结构域与IRF2、VGLL4和ZBTB16多肽的复合物晶体结构和细胞功能分析, 阐明了IRF2BP2通过RxSVI基序结合相互作用蛋白的分子机制, 并揭示IRF2BP2与ZBTB16相互作用调控巨核细胞分化。研究结果为理解IRF2BP2与不同伴侣蛋白的相互作用并在许多细胞过程中发挥不同调控功能奠定了分子基础。

IRF2BP2是一种转录共调节因子, 起初被认为是转录因子IRF2的共抑制因子。随后的研究表明, IRF2BP2广泛表达于各种正常和肿瘤细胞和组织中, 包括一些缺乏IRF2的细胞和组织, 它作为一种通用的转录辅助因子, 能够以依赖IRF2和不依赖IRF2的方式发挥作用。IRF2BP2参与调节许多细胞过程, 包括增殖、凋亡、分化、迁移、免疫反应、炎症和血管生成。然而, IRF2BP2在这些过程中发挥多种调节功能的分子机制尚不清楚。IRF2BP2的RING结构域主要负责与不同的蛋白伴侣相互作用, 使IRF2BP2发挥不同靶基因表达的调控作用。例如, 它与IRF2相互作用, 抑制增强子激活和基础转录; 与VGLL4相互作用, 通过抑制其泛素化来稳定VGLL4, 进一步降低YAP活性。临床上, IRF2BP2的RING结构域上的一些突变与自身免疫疾病相关, 如Q540\*和S551N。尽管已知IRF2BP2的RING结构域在其与各种伴侣蛋白的相互作用和多种细胞过程的调节中发挥关键作用, 但RING结构域与不同蛋白质伴侣结合的分子机制仍未被探索。

该研究, 研究人员通过生物信息学方法, 鉴定出IRF2和VGLL4含有一个保守基序RxSVI。通过等温滴定微量热 (ITC) 方法, 验证了包含该基序的IRF2和VGLL4多肽与IRF2BP2的RING结构域存在稳定的相互作用, 结果显示, IRF2和VGLL4多肽对于RING结构域具有相当的亲和力。运用X射线单晶衍射技术, 研究人员解析了RING-IRF2和RING-VGLL4的复合物的结构。结构分析显示, IRF2BP2的RING结构域采取了典型的C3HC4类型的RING折叠方式, 并且以相似的方式结合IRF2和VGLL4多肽。包含RxSVI基序的IRF2和VGLL4多肽形成短loop加上短 $\beta$ -strand的结构, 有助于RING结构域对其更好的识别和结合。突变实验也证明RxSVI基序中保守的氨基酸残基对与RING结构域的结合具有重要作用。研究人员进一步通过生物信息学方法, 在人类蛋白质组中找到了包含该基序的转录因子ZBTB16。生化和结构数据均证明, ZBTB16是IRF2BP2的相互作用蛋白, 并通过与IRF2和VGLL4相似的方式与RING结构域结合。细胞生物学实验显示, IRF2BP2与ZBTB16的相互作用对于调控巨核细胞的分化具有重要调控功能。总的来说, 这项研究阐明了IRF2BP2通过RING结构域与不同蛋白的RxSVI基序相互作用的分子机制, 并鉴定出IRF2BP2的相互作用蛋白ZBTB16, IRF2BP2与ZBTB16的相互作用调控了巨核细胞分化。这一工作提高了人们对IRF2BP2在不同细胞生物学过程中发挥不同调节功能的分子机制的认识, 也为后续对IRF2BP2新作用蛋白的发现以及所参与的复杂调控网络的研究提供了方向。

分子细胞卓越中心丁建平研究员为该文通讯作者, 丁建平组博士研究生王冠超为第一作者。在此, 特别感谢上海交通大学张雷教授、上海同步辐射光源晶体学线站BL02U1、BL18U1和BL19U1、分子细胞卓越中心分子生物学技术平台和细胞生物学技术平台对本研究给予的大力支持。该研究获得科技部重点研发计划项目和中国科学院战略性先导科技专项的经费支持。

文章链接: <https://doi.org/10.1038/s41467-024-54889-5>



(A) IRF2BP2的RING结构域与含RxSVI基序的ZBTB16多肽结合的结构

(B和C) IRF2BP2结合缺陷的ZBTB16失去对巨核细胞分化的促进功能

