



课题组

学术报告

科研动态

国科大博士生导师郎明林课题组在Nature子刊发表蛋白质糖基化与人类重大疾病发生机制综述

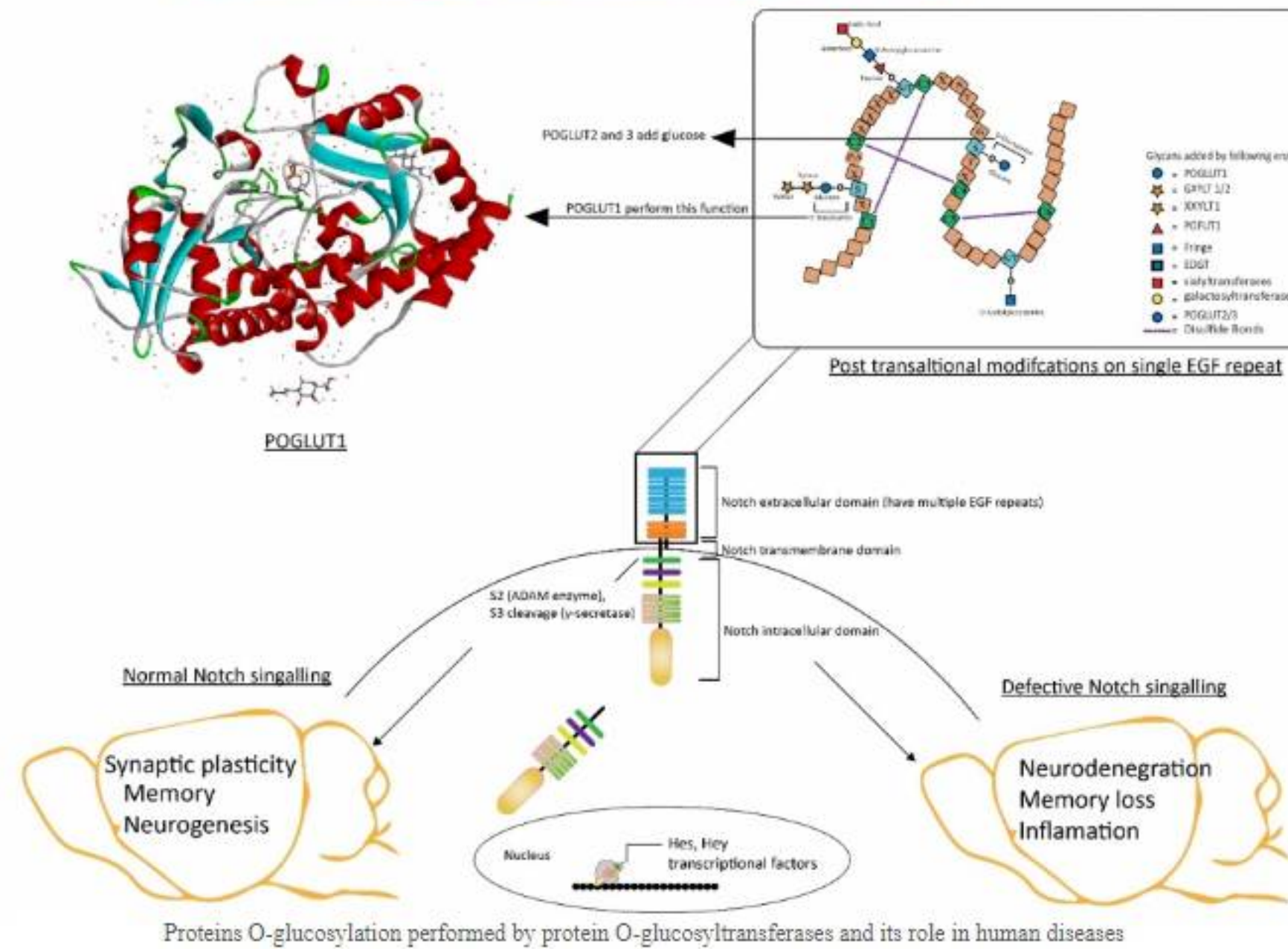
图文: 朗明林 日期: 2021-01-14 3060

蛋白质糖基化是目前在高等真核生物中发现的最普遍最重要的蛋白质翻译后修饰方式之一。该类修饰涉及聚糖与蛋白质分子的连接,是蛋白质分子正确折叠、维持稳定、参与互作和细胞黏附等活动所必需的,异常的糖基化修饰会导致多种人类重大疾病发生,例如白血病(leukemia)、胰腺功能障碍(pancreatic dysfunction)、阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)等。由于糖基化的复杂性,研究难度大,相关领域研究起步较晚,研究结果还不尽完善。该研究通过探索葡萄糖的调控角色突出了葡萄糖转移酶的功能结构特性及其对人类健康和疾病的影响,为科学届认识葡萄糖修饰的重要性提供了一次机会。

在动物胚胎神经系统的发育过程中Notch蛋白对决定细胞未来命运发挥着重要作用,该蛋白也在成人脑特别是海马组织等高突触可塑性区域表达。多种证据表明Notch1参与了神经元凋亡、轴突回缩、以及缺血性脑卒引起的神经退行性病变。葡萄糖基化是调控Notch受体S2切割,细胞表面展示、转运,以及EGF重复序列稳定性的重要修饰。由于Notch受体发挥正常功能需要糖基化修饰,其修饰缺陷会引起 γ 分泌酶(该酶参与淀粉样前体蛋白APP切割形成A β 分子)对Notch的切割,有可能参与AD发病的机制。Notch蛋白保守的表皮生长因子EGF-like重复序列的葡萄糖基化由O-葡萄糖基转移酶POGLUTs催化完成,该酶通过KDEL-like信号驻留于内质网中。POGLUTs不仅具有葡萄糖基转移酶活性,还具有连接木糖至EGF保守重复序列的木糖基转移活性,而这些酶活性的实现取决于内质网内糖的浓度水平和酶的构象变化。此外,POGLUTs通过Notch蛋白和转化生长因子 β 1(TGF- β 1)信号操纵了正常细胞周期循环或增殖所需的周期蛋白依赖性激酶CDKs的表达。已有研究发现POGLUTs异常过度或下调表达均会导致一些严重的并发症发生,如肌肉萎缩症、白血病、肝功能障碍等。有趣的是,POGLUTs通过控制不同CDKs的表达可发挥对细胞增殖诱导和抑制的双重作用。这项研究评述将有助于更深入地了解当前糖生物学、癌症和细胞通信等研究领域葡萄糖所扮演的角色。

该论文近期在Nature子刊《Cell Death & Disease》(5 years IF=6.486)以“Structure, Function, and Pathology of Protein O-Glucosyltransferases”为题在线发表。中国科学院大学生命科学学院博士生Muhammad Zubair Mehboob为该论文的第一作者,郎明林教授为论文的通信作者。该工作得到生物互作卓越创新中心、国家自然科学基金、北京市自然科学基金、河北省应用基础研究计划重点基础研究项目和河北省百名创新人才计划项目的资助。

文章链接: <https://www.nature.com/articles/s41419-020-03314-y>



分享到: QQ空间新浪微博腾讯微博人人网微信