

首页 新闻纵横 专题热点 领导活动 教学科研 北大人物 媒体北大 德赛论坛 文艺园地 光影燕园 信息预告 联系我们

[高级搜索](#)

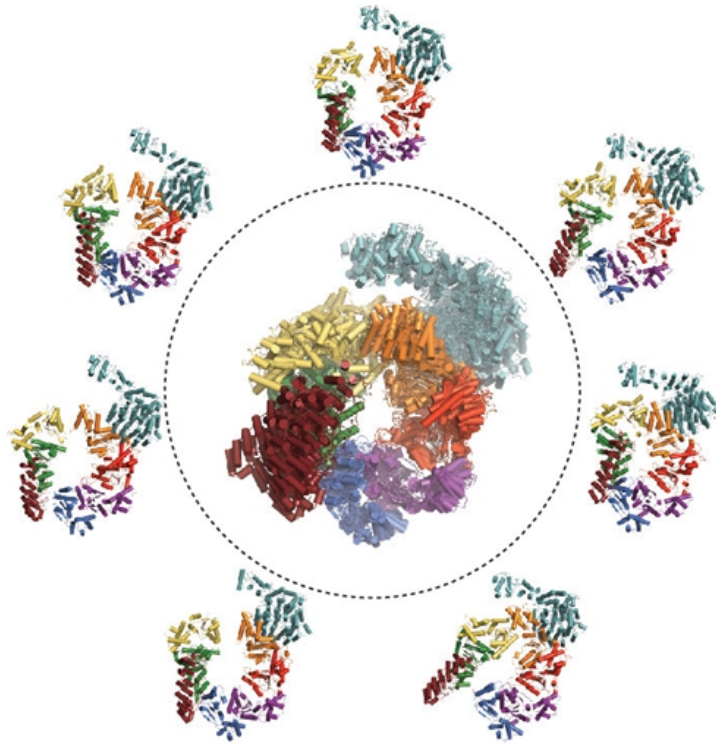
毛有东和欧阳颀课题组在Cell子刊《分子细胞》发表冷冻电镜解析的人源蛋白酶体组装的变构选择机制

日期：2017-09-15 信息来源：物理学院

北京大学物理学院/定量生物学中心毛有东课题组、欧阳颀院士课题组与其合作者利用冷冻电子显微镜技术解析了高分辨率蛋白酶体19S调控复合体在结合组装伴侣p28的自由态的三维结构及26S全酶组装的变构选择机理。文章共报道了12个19S调控复合体相关的冷冻电镜结构，包括4.5-Å调控颗粒（RP）的非AAA亚复合体结构以及7个不同构象的Rpn-p28-AAA结构。该研究工作同时阐释了组装伴侣蛋白Gankyrin/p28在蛋白酶体组装过程中构象选择的组装机理。该研究工作以“[Conformational Landscape of the p28-Bound Human Proteasome Regulatory Particle](#)”为题于2017年7月20日正式发表在Cell子刊《分子细胞》（Molecular Cell）。

蛋白酶体是细胞用来调控特定蛋白质的浓度和清除错误折叠蛋白质的主要机制，是细胞中最普遍的不可或缺的“大型蛋白复合机器”之一，也是迄今为止发现的最大的蛋白降解机器。蛋白酶体全酶是由盖子（Lid）和基座（Base）亚复合体组成的调控颗粒RP（Regulatory Particle）所激活。基座亚复合体在组装过程中最重要的一个步骤是异质六聚AAA-ATPase环的组装。这个过程至少需要被PAAF1、p28/gankyrin、p27/PSMD9和S5b这4种调控颗粒（RP）组装伴侣蛋白分子所引导。天然的自由态19S调控复合体的构象存在大量的亚稳定态，并表现出大幅度的局部构象涨落，使冷冻电子显微镜技术成为解析其结构的唯一手段。毛有东、欧阳颀课题组及其合作者在他们最近发表的利用冷冻电镜解析人源蛋白酶体全酶的基础上（[PNAS 2016, 113: 12991-12996](#)），利用他们自主开发的基于统计流行算法的高性能计算软件ROME（[PLoS ONE 2017, 12:e0182130](#)）与优化的冷冻电镜处理方法对p28-RP复合体细微动态构象进行深度分类，共解析出了1个4.5-Å p28绑定的调控颗粒（RP）非AAA的亚复合体，3个近7-Å p28绑定的完整RP结构，1个亚纳米精度下的非p28绑定的完整RP结构以及7个亚纳米精度下的由Rpn1-p28-AAA组成的p28绑定RP的亚复合体的动态构象。引人注目的是，文章观察到自由态RP调控颗粒中p28-绑定的AAA环并没有组成闭环孔状通道，而是自发地在Rpt2-Rpt6和Rpt3-Rpt4界面上形成多个由“开”到“关”的拓扑变构。这一研究首次揭示了蛋白酶体组装的变构选择机制，即p28协助蛋白酶体核心颗粒选择了ATPase环的一个特定构象来完成调控颗粒RP与核心颗粒的组装，同时在分子伴侣促成蛋白酶体组装的最后一步以类似鞋拔子（shoehorn）的运动方式被释放。

北京大学物理学院博士研究生吴嘉懿与哈佛医学院吕莹博士为文章共同第一作者。北京大学物理学院毛有东研究员与哈佛医学院讲席教授、美国国家科学院资深院士Marc Kirschner为通讯作者。这一工作得到了国家“青年千人计划”、国家自然科学基金委、北大-清华联合生命中心、北大“985计划”、介观物理国家重点实验室和Intel并行计算研究基金及美国国家健康研究院的资助。



Rpn1-p28-AAA组成的p28绑定RP的亚复合物的动态构象变化的准原子模型

编辑：安宁

北京大学官方微博



北京大学新闻网



北京大学官方微信



[打印页面] [关闭页面]

转载本网文章请注明出处

友情链接

合作伙伴



投稿邮箱 E-mail: xinwenzx@pku.edu.cn 新闻热线: 010-62756381

