



## 上海光源生物大分子晶体学线站用户最新成果已在 CELL 正式发表

清华大学生命学院施一公、医学院颜宁研究组在 CELL 发表论文揭示 CED-4 细胞凋亡体的结构与功能机理。

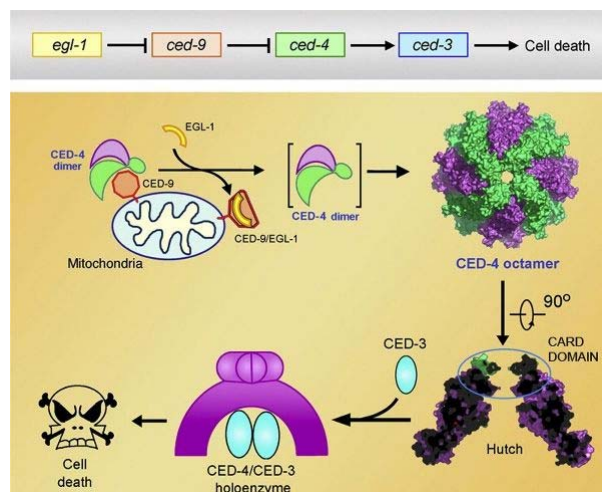
施一公教授领导的实验室一直致力于对细胞凋亡调控机理的研究。颜宁教授的博士研究即因为揭示 EGL-1、CED-9 调控 CED-4 的机理而获得 2005 年的“青年科学家奖”(北美地区), 这条通路上的下一个重要问题 CED-4 激活 CED-3 蛋白酶的分子机理一直不清楚。他们研究 CED-4 细胞凋亡体的结构与功能近 10 年, 中间一度陷入瓶颈状态。直至 2008 年, 在清华大学的实验室成功解析了 CED-4 的 3.8 埃的晶体结构。据知, 这是施一公和颜宁回国之后解析的第一个重要结构, 此后又历经十数次在美、日、中五个同步辐射的数据收集, 终于利用在上海光源生物大分子晶体学线站收集的数据把结构修正到 3.55 埃, 同时经过近两年的生化分析, 初步揭示了 CED-4 调控 CED-3 的机理, 研究结果于 2010 年 4 月 30 日发表于 CELL (“Crystal Structure of the *Caenorhabditis elegans* Apoptosome Reveals an Octameric Assembly of CED-4”; Volume 141, Issue 3, 30 April 2010, Pages 446-457)。

他们的工作显示 CED-4 细胞凋亡体以八聚体的形式存在。CED-4 八聚体组成一个碗状结构。他们还解析了 CED-4 与 CED-3 的复合物结构, 然而, 尽管晶体中确实含有 CED-3, 结构中却看不到 CED-3 的存在。晶体学分析显示 CED-3 坐落于 CED-4 的碗中, 其衍射密度因不对称性而抵消。基于结构和生化实验结果, 他们提出了 CED-4 激活 CED-3 的分子机制模型: CED-4 八聚体通过募集两个 CED-3 分子到它的碗中而激活 CED-3, CED-4 的存在提高了 CED-3 的蛋白水解酶的活性, 而执行其杀死细胞的功能。同时, CED-4 作为 AAA+ ATPase 家族的重要成员, 该结构显示了与以往不同的 AAA+ ATPase 寡聚化形式, 并揭示了 NB-ARC (nucleotide-binding, Apaf-1, R proteins, and CED-4) 家族蛋白结构组织上的一些共同原则, 为研究这一家族的植物抗性 R 蛋白以及发炎体 (inflammasome) 的结构与功能提供了重要基础。

细胞凋亡 (程序性细胞死亡) 是在所有多细胞生物

中起关键作用的基本生命过程, 细胞凋亡的异常会导致严重病变, 比如癌症、老年痴呆症等等。因此揭示细胞凋亡的分子机理不仅可以加深我们对这一基本生命过程的了解, 还可以对开发新型抗癌、预防老年痴呆的药物起提供线索。

研究细胞凋亡的一个重要模式生物是秀丽线虫 (*Caenorhabditis elegans*), MIT 的 Bob Horvitz 教授领导的研究组因为通过遗传学揭示 *egl-1*, *ced-9*, *ced-4* 和 *ced-3* 组成的程序性细胞死亡的线性调控通路而获得 2002 年的诺贝尔奖。



Cell 简介:

出版方: 美国 Cell Press (隶属爱思唯尔 Elsevier 出版集团)

影响因子: 31.253 (2008)。

创刊: 1976 年

刊期: 双周刊, 尚无中文版

定位: Cell 是与《Science》、《Nature》等齐名的世界权威杂志, 是生命科学研究领域的顶尖杂志。创刊 30 多年间, Cell 出版社旗下期刊共发表了 59 篇诺贝尔奖获得者的论文, 其中 10 篇论文为作者的获奖论文。据 2003 年 6 月 Thomson ISI 最新统计数据表明, Cell 是近 10 年来在分子生物学和遗传学研究领域中最热门和最具影响力的期刊。