

清华杨茂君首次报道线粒体呼吸链超级复合物冷冻电镜结构

Maojun Yang in Tsinghua firstly reported the Architecture of the Mammalian Respirasome

【Nature 系列】关于结构生物学同样在 Nature 上也同样运用冷冻电镜，清华大学杨茂君研究组在 Nature 发表论文首次报道了线粒体呼吸链超级复合物结构。“冷冻电镜+清华大学=CNS”这个公式虽有点夸张，但也不是毫无根据。



杨茂君教授

清华大学生命学院杨茂君教授研究组在 9 月 29 日的《自然》（Nature）期刊发表题为《哺乳动物呼吸体结构》（The architecture of the mammalian respirasome）的研究长文（Article），首次报道了迄今为止分辨率最高的线粒体呼吸链超级复合物—呼吸体的冷冻电镜三维结构。这一目前为止世界上所解析的最大也是最复杂的膜蛋白超级复合物结构为我们深入理解哺乳动物呼吸链复合物的组织形式、分子机理以及治疗细胞呼吸相关的疾病提供了重要的结构基础。

细胞呼吸是由线粒体内膜上的四个呼吸链蛋白复合物分步完成的，其中具有完整呼吸活性的呼吸链超级复合物又被称作呼吸体。哺乳动物中丰度最高、最为重要的呼吸体是由 1 个 CI，1 个 CIII 的二聚体和 1 个 CIV 组成的，即 $I_1III_2IV_1$ 。

哺乳动物呼吸体 $I_1III_2IV_1$ 是由 81 个蛋白亚基（70 种不同蛋白分子）所构成的分子量高达 1.7 兆道尔顿的膜蛋白超级复合物。各复合物之间的结合相对比较松散，所以呼吸体并

不适合利用晶体学的手段进行研究，却非常适于应用冷冻电镜进行结构解析。在本论文中，杨茂君教授研究组不断优化样品的纯化方法，通过筛选、最终拿到了结构稳定、均一性好的呼吸体超级复合物。同时实验结果也验证了这一系列小分子化合物对呼吸体超级复合物的特异调节作用，为进一步的药物开发奠定了良好的基础。杨茂君教授研究组获得了高质量的冷冻电镜数据，并利用单颗粒三维重构的方法最终获得了整体 5.4 埃的近原子分辨率结构，其中复合物 I 和复合物 III 的分辨率达到 3.97 埃。



The architecture of the mammalian respirasome

哺乳动物呼吸体结构

清华大学 杨茂君

2016 年 9 月 29 日

[doi:10.1038/nature19359](https://doi.org/10.1038/nature19359)

Abstract

The respiratory chain complexes I, III and IV (CI, CIII and CIV) are present in the bacterial membrane or the inner mitochondrial membrane and have a role of transferring electrons and establishing the proton gradient for ATP synthesis by complex V. The respiratory chain complexes can assemble into supercomplexes (SCs), but their precise arrangement is unknown. Here we report a 5.4 Å cryo-electron microscopy structure of the major 1.7 megadalton SC_{I₁III₂IV₁} respirasome purified from porcine heart. The CIII dimer and CIV bind at the same side of the L-shaped CI, with their transmembrane domains essentially aligned to form a transmembrane disk. Compared to free CI, the CI in the respirasome is more compact because of interactions with CIII and CIV. The NDUFA11 and NDUFB9 supernumerary subunits of CI contribute to the oligomerization of CI and CIII. The structure of the respirasome provides information on the precise arrangements of the respiratory chain complexes in mitochondria.