

清华杨茂君研究组于线粒体呼吸链研究领域再次取得突破

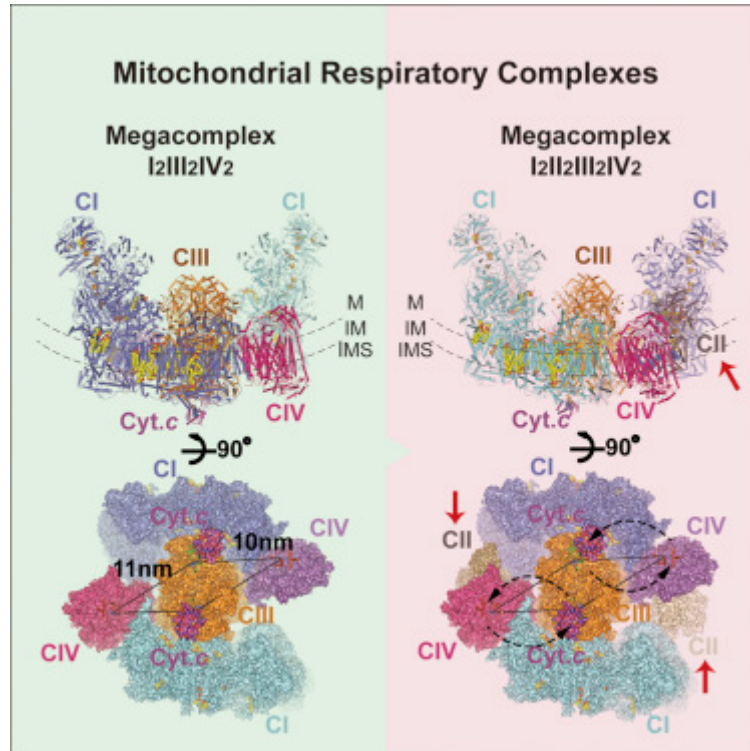
**Tsinghua Maojun Yang group has made more breakthrough in the mitochondrial respiratory chain research**



杨茂君教授

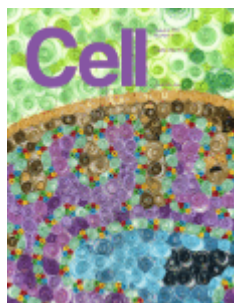
清华大学生命科学学院杨茂君研究组在《细胞》(Cell)杂志在线发表《人源线粒体呼吸链超超级复合物 $I_2III_2IV_2$ 的结构》(Architecture of Human Mitochondrial Respiratory Megacomplex  $I_2III_2IV_2$ ), 解析了目前所知的人源呼吸链蛋白质最高级的组织形式——超超级复合物( $MC_{I_2III_2IV_2}$ )的高分辨率三维结构及超级复合物( $SC_{I_1III_2IV_1}$ )的原子分辨率结构。

在此次发表的文章中, 杨茂君研究组首次获得了来源于人类细胞的呼吸链蛋白复合物样品, 并运用冷冻电镜三维重构的方法首次成功解析了比呼吸体更高聚集形式的呼吸链超超级复合物的三维结构, 证明了线粒体呼吸链复合物存在更高级的组成形式, 为此前一直处于各种猜想阶段的最高级线粒体呼吸链复合物组织形式的存在提供了直接证据, 是该研究领域的一项重大突破。



在此次发表的论文中, 研究组第一次直接证明了高于呼吸体的呼吸链超超级蛋白复合物的组织形式的存在, 是国际研究界对线粒体呼吸链蛋白研究中首次获得的人源蛋白质复合物结构。论文首次阐述了人源线粒体复合物 I (3.4-3.7 埃)、复合物 III (3.4 埃)、复合物 IV (5.2 埃)、超级复合物  $I_1III_2IV_1$  (3.9 埃) 和超超级复合物  $I_2III_2IV_2$  (17.2 埃) 的结构。

人类线粒体呼吸链系统异常会导致如阿兹海默综合症、帕金森综合症、多发性硬化、少年脊髓型共济失调及肌萎缩性脊髓侧索硬化症等多种疾病。由于人源线粒体呼吸链蛋白复合物的纯化条件极为苛刻、难度系数大, 所以针对这些蛋白的药物筛选一直很难开展。杨茂君研究组建立的一系列蛋白纯化方法和技术为今后的药物研发奠定了良好基础, 其结构的解析不仅阐明了这些蛋白的作用方式及反应机理, 也为人类攻克线粒体呼吸链系统异常所导致的疾病提供了良好开端。



### Architecture of Human Mitochondrial Respiratory Megacomplex $I_2III_2IV_2$ 人源线粒体呼吸链超超级复合物 $I_2III_2IV_2$ 的结构

清华大学 杨茂君  
2017 年 9 月 7 日

DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2017.07.050>

The respiratory megacomplex represents the highest-order assembly of respiratory chain complexes, and it allows mitochondria to respond to energy-requiring conditions. To understand its architecture, we examined the human respiratory chain megacomplex- $I_2III_2IV_2$  ( $MC_{I_2III_2IV_2}$ ) with 140 subunits and a subset of associated cofactors using cryo-electron microscopy. The  $MC_{I_2III_2IV_2}$  forms a circular structure with the dimeric CIII located

in the center, where it is surrounded by two copies each of CI and CIV. Two cytochrome *c* (Cyt.*c*) molecules are positioned to accept electrons on the surface of the  $c_1$  state CIII dimer. Analyses indicate that CII could insert into the gaps between CI and CIV to form a closed ring, which we termed the electron transport chain supercomplex. The structure not only reveals the precise assignment of individual subunits of human CI and CIII, but also enables future in-depth analysis of the electron transport chain as a whole.