精子活化开关“长”啥样？三维结构首次被解出

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/14511.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

精子活化开关“长”啥样？三维结构首次被解出。
对于新生成的精子而言，它没有运动能力，也不知道未来的去向。

只有当它们到达子宫内膜，在获能因子、分泌物等的作用下，才能获得运动能力，迅速游向卵细胞。

这个过程中，一种只在精子中有分布的阳离子通道复合物CatSper（The cation channel of sperm）发挥着关键作用。它可以介导钙离子进入精子，使精子活化并朝向卵细胞游动。

7月5日，《自然》杂志在线发表西湖大学生命科学学院特聘研究员吴建平的研究成果，该研究解析了CatSper的高分辨率三维结构，鉴定出了该复合物的多个全新组分，首次定义了CatSper通道体（CatSpermasome）。

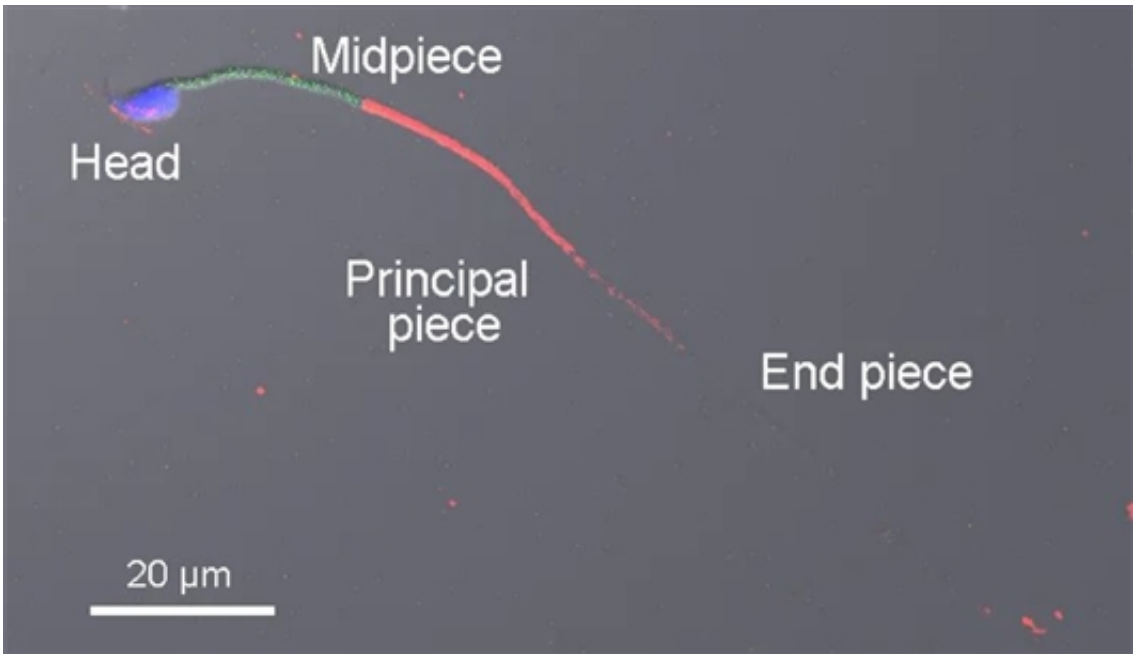
CatSper：精子活化的重要开关

据世界卫生组织统计，不孕不育影响多达1.86亿人，是一个全球公共卫生问题。随着人们生活方式的改变，该问题呈加剧趋势，2019年，中国的不孕不育率达16.4%。

尽管辅助生殖技术得到了广泛应用，但由于人们对于受精过程的机理研究还不够深入，该领域仍存在很多亟待解决的生物学问题。

在众多不育男性中，CatSper的表达量都显著降低，CATSPER2（CatSper的组分之一）的突变体还会导致弱精症。如果雄性小鼠的CatSper失活，其精子也会运动异常，导致不育。

因此，CatSper这个20多年前就被鉴定出来的复合物，一直都是治疗男性不育和开发新型非激素类避孕药的重要靶点。



荧光显微镜下的小鼠精子，CatSper分布于红色区段 吴建平供图

通常的离子通道由一个核心组分负责运输离子，稍复杂的通道会有一些辅助性亚基，通常不超过5个。但目前，CatSper已被鉴定的亚基就有10个（CatSper1-4, β , γ , δ , ε , ζ ,EFCAB9）。也就是说，它已经是已知组分最复杂的离子通道。由于CatSper的组成复杂性和精子表达特异性，尽管国内外有众多课题组聚焦于CatSper的结构研究，但进展极其有限。

也恰恰是它的与众不同，引起了西湖大学生命科学学院研究员吴建平的兴趣。我在颜宁老师实验室读博士后时，主要工作就是从事离子通道研究，当时就注意到，CatSper和其它离子通道都不一样，我们无法从其它研究预测其结构特征。

美国普林斯顿大学教授颜宁告诉《中国科学报》：CatSper是国际上很多‘功成名就’的科研团队都在重点攻坚的课题。建平作为年轻PI，在入职之初选择它，而没有选择一些技术上相对简单的短平快课题求稳，这非常难得，我特别开心。

结构形似水母

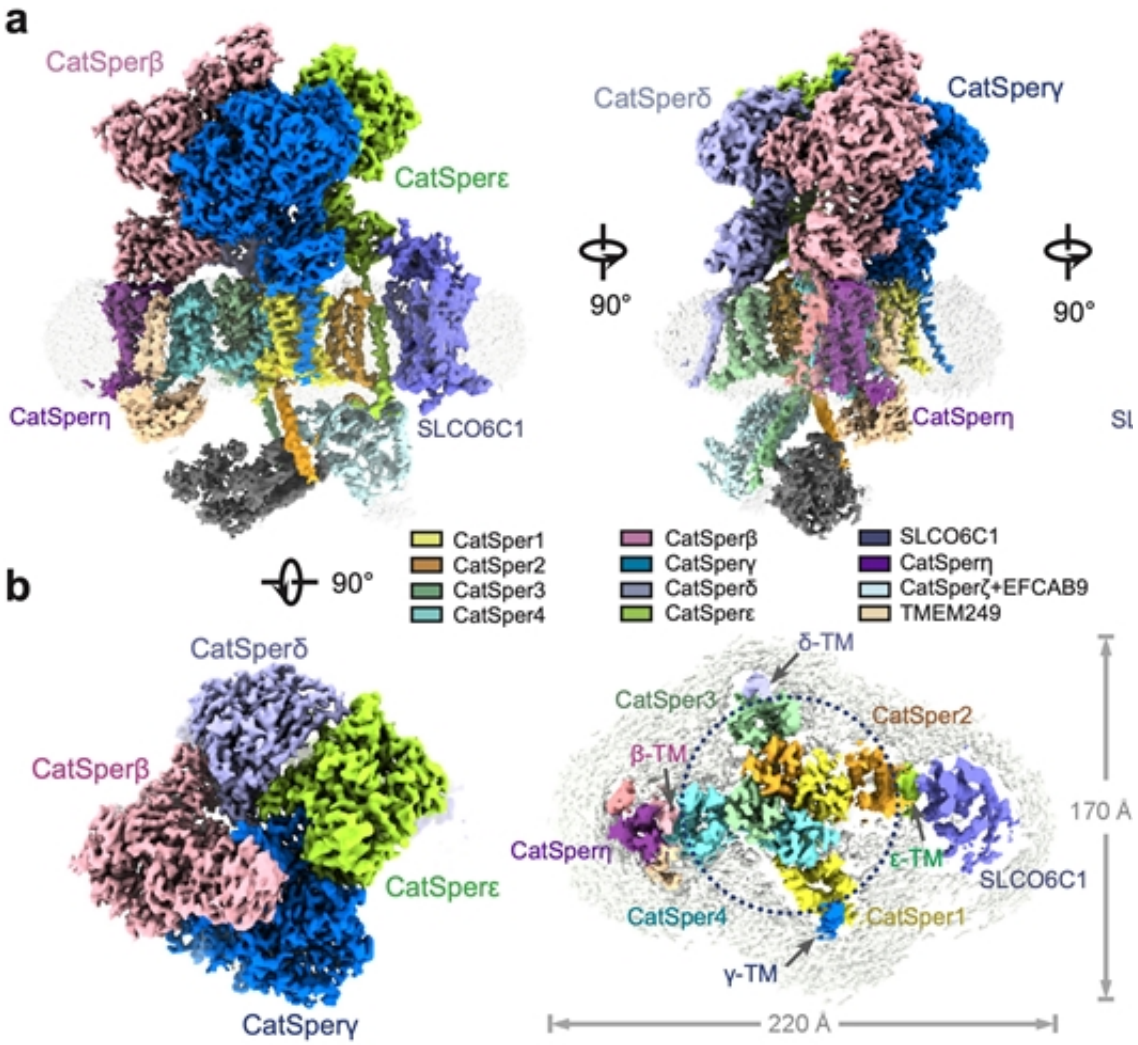
CatSper的多个组分缠绕、堆叠在一起，共同构筑起了离子运输的通道。这些组分分别呈现什么形态？是如何组装的？还有未知的组分吗？吴建平希望能找到答案。

实验的第一步是纯化，即把CatSper从其它蛋白质和非蛋白质分子中分离出来。通常操作是把基因导入细胞里，使其过表达，而后通过细胞生产蛋白。但由于CatSper的组分太多，相当于要把10个基因导入同一个细胞里，使其同时过表达，这样操作存在极大的不确定性。他说。

经过分析研究，吴建平团队另辟蹊径，摸索出一套内源纯化的策略，相当于传统的方法是利用细胞复制CatSper，而我们是直接从小鼠精子上去取现成的CatSper。

这应该是第一次在动物层面，利用基因编辑方法敲入带有亲和标签的基因，从而获取组分复杂的复合物进行结构解析。即便在冷冻电镜研究历史上，也是一次方法学上的创新和尝试。颜宁说。

而后，团队等利用单颗粒三维重构技术解析了鼠源CatSper蛋白2.9埃分辨率冷冻电镜结构，首次揭示了CatSper复合体的组装方式。



CatSper整体冷冻电镜结构 图截取自论文

三维重构图显示，CatSper通道体的组成部分交叠环绕，形似水母，有个大大的脑袋露在精子细胞膜外面，拦腰部分插入在细胞膜中间，还有几条细细的腿深入到细胞里面。

在水母内部，CatSper的4个主要功能单元环绕成通道区。CatSper的通道区由4条完全不同的多肽链组成，这是其它离子通道研究从未发现过的。吴建平说。

将CatSper已知组分分析清楚后，他还发现，在电镜密度的周边区域，还有多余的密度，看到这些我很欣喜，这说明除已知的10种组分外，CatSper还存在新的未知组分。

实验中的意外之喜

如何确定这些全新的未知组分身份呢？

结合质谱鉴定、蛋白质结构预测等方法，团队成员从上百个候选蛋白中经过一一比对筛选，最终鉴定出3个全新的组分。最令他们惊喜的是，其中一个组分竟然是个转运蛋白SLCO6C1。

看到它的形态，最初感觉像转运蛋白，因为此前做过相关的结构研究，很熟悉。但又心存疑惑，毕竟一个转运蛋白和离子通道挨在一起的情况从来没遇到过。他说。

我非常感慨，怎么会有这么神奇的事。吴建平告诉《中国科学报》，离子通道的作用是通透离子，转运蛋白的作用是转运小分子，它们虽同属细胞膜蛋白，但互不相干。CatSper通道体却同时包含两者，这不仅刷新了人们对于CatSper组成的认识，也颠覆了对于离子通道和转运蛋白在细胞中各自为战的传统观念。

他表示，我们的研究首次揭示了CatSper通道体独特的组装方式，为理解其功能调控、离子运输等过程提供了深入的机理解释。并为后续基于CatSper通道体结构的不育症相关药物和非激素类避孕药物开发奠定了基础。

真没有想到，仅仅一年半时间，并且在有疫情冲击的情况下，建平课题组就做出了这个重要突破。颜宁说，该研究拓展了针对CatSper的功能研究前景，其研究方法也有可能成为未来结构生物学的主流方法之一。（来源：中国科学报 刘如楠）

相关论文信息：https://www.nature.com/articles/s41586-021-03742-6

版权声明：凡本网注明来源：中国科学报、科学网、科学新闻杂志的所有作品，网站转载，请在正文上方注明来源和作者，且不得对内容作实质性改动；微信公众号、头条号等新媒体平台，转载请联系授权。邮箱：shouquan@stimes.cn。
作者：吴建平等 来源：《自然》

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发