心动信号如何传输？科学家揭开结构秘密

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/15842.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！

心动信号如何传输？科学家揭开结构秘密。心律不齐作为常见的心血管疾病,多发于老年人群。然而，伴随着生活方式的转变，中青年人群的患病几率也越来越大。

当我们的心脏跳动时，心肌细胞的收缩与舒张依靠一种微小但却十分精细的电信号来控制，在细胞内部和细胞之间有着钠、钾、钙等离子通道，当这些通道发生故障时，就会导致心脏不规则跳动。

近日，中国科学院物理研究所与美国华盛顿大学合作发表于《细胞》的一项研究，解析了钠通道突变体NaV1.5/QQQ处于开放状态的冷冻电镜结构，揭示了抗心律不齐药物普罗帕酮（Propafenone）与开放状态钠通道的结合位点。这将为开发新的抗心律不齐药物提供结构基础。

心脏跳动，离不开Nav1.5

电压门控离子通道在人体众多生理过程中扮演着重要角色，如基因表达、神经信号传递、肌肉收缩、神经退行性疾病、心脏病、精神疾病等。离子通道蛋白是目前仅次于GPCR（G蛋白偶联受体）的第二大药物治疗靶点。

钠离子参与着心脏跳动、神经系统调控、肌肉收缩等生理过程。电压门控钠离子通道（Nav）蛋白家族包括9个成员，即Nav1.1-1.9，这些成员的序列相似，同时具有组织特异性，Nav1.1-1.3主要分布在人体的大脑中枢神经系统中，Nav1.4分布在骨骼肌中，Nav1.5分布在心脏中，Nav1.6-1.9分布在周边神经系统中。

当心肌细胞的膜电位发生变化时，Nav1.5会被立即激活，开启通道闸门，以便使Na+顺利从细胞膜外进入膜内，此时，Nav处于开放态。当一定量的Na+进入膜内后，产生了新的动作电位，心肌细胞收缩。为了避免因过多Na+内流造成细胞受伤，Nav会随即关闭，进入失活态。至此，就完成了一次信号传递，也就完成了一次心脏跳动。

近年来，中国科学院物理研究所特聘研究员姜道华一直致力于解析Nav1.5的结构及其与临床药物分子的相互作用，2020年，尚在美国华盛顿大学做博士后的他曾和合作者一起，解析了心肌细胞NaV1.5在失活态的结构。

捕捉5毫秒的状态

虽然目前已有如利多卡因、氟卡尼和奎尼丁等抗心律不齐药物，临床上已应用了十几年，其效果

也比较显著。但一个关键问题是，这些药物都有副作用。

由于Nav的9个成员序列的相似性，当治疗药物作用于Nav1.5时，往往也会对其他成员造成影响，这就不可避免地带来恶心、晕厥等副作用。因此，大家希望能设计出有定向选择性的药物小分子，只对Nav1.5起作用。姜道华告诉《中国科学报》，因此，解析其在不同构象的结构至关重要，能够为设计药物的提供结构基础。

据了解，对于心脏中Nav1.5而言，每次激活之后的开放状态仅仅维持5毫秒左右，是一个非常难以捕捉的状态。

如何才能抓住这一瞬间的动态并将其展示出来呢？

研究结果表明，在Nav1.5关闭时，需要一个名为IFM motif的结构域的帮助，IFM motif像一个塞子一样，堵在了通道上，以阻隔离子的传输。

利用点突变的方法，我们将IFM motif突变成氨基酸QQQ，形成IFM/QQQ突变体后，它便无法发挥‘塞子’的功能，如此一来，Nav1.5便能一直保持开放状态。姜道华说。

但很快，研究人员们又遇到了新的问题：Nav一直保持开放状态，Na+就源源不断地从膜外进入细胞内，还没等结构被纯化出，细胞就会因Na+浓度过高而死。

这里就用到了抗心律不齐的药物小分子，通过反复筛选，我们发现，普罗帕酮作为阻断剂被作用于Nav1.5时，能够有效缓解细胞毒性。姜道华说。

他介绍，随后，我们利用冷冻电镜解析了3.4埃分辨率的开放态钠通道的结构，从原子水平上揭示了钠通道快速打开、快速失活和开放态阻断的结构基础。

助力抗心律不齐药物研发

三维重构图显示，Nav1.5的四个亚基相互交叠，组成了一个近似长方体的中央通道，当它处于开放态时，四个亚基分别向外移动0.6纳米的距离，即一根头发丝的约1/80000。而当通道关闭时，四个亚基又恢复原位。

钠离子通道真是非常非常精巧，只需要小小的移动，便可完成从开放状态到关闭状态的切换。姜道华说，我们还发现，抗心律不齐药物普罗帕酮可以穿过开放状态下NaV1.5的激活开口，到达中央通道的高亲和力结合位点，特异性地阻断NaV1.5。

而后的电生理实验进一步证实，普罗帕酮是一种开放状态的阻断剂。

这项研究通过巧妙的设计将通道定格在‘开放状态’这一瞬间状态，并利用结构生物学手段首次揭示了真核钠离子通道开放状态的结构特点。这项工作不仅仅加深了我们对包括Nav通道门控机制的理解，同时开放状态的结构也将极大的助力钠离子通道相关的药物的研发工作。中国科学院生物物理研究所研究员赵岩评价说。（来源：中国科学报刘如楠）

相关论文信息：https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.08.021

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：姜道华等 来源：《细胞》

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