
生物物理所等揭示谷氨酸受体GluK2的调控机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/15868.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！

神经递质是在突触传递中担任“信使”的特定化学物质。大脑中存在上百种神经递质，对维持机体的正常生理功能发挥重要作用。谷氨酸是中枢神经系统中含量最高、分布最广的兴奋性神经递质，在大脑的信息筛选、过滤、储存以及认知和学习等方面起到关键作用。离子型谷氨酸受体包括NMDA受体、AMPA受体和Kainate受体，是配体门控的离子通道，通过结合谷氨酸从而调控通道的开闭状态。Kainate受体作为三大离子型谷氨酸受体之一，与学习、记忆以及感觉信号转导等过程相联系，且与许多神经性系统疾病的产生相关。与AMPA受体和NMDA受体不同，Kainate受体在突触前和突触后膜均存在，在控制神经递质释放和神经递质信号传导中均发挥重要作用。大脑中，Kainate受体的突触定位及通道性质受到NETO家族蛋白的严格调控，但该调控的分子机制尚不清楚。

9月22日，中国科学院生物物理研究所研究员赵岩课题组/张凯课题组，与南京大学模式动物研究所教授石云课题组合作，在*Nature*上发表了题为 *Kainate receptor modulation by NETO2*

的论文。该研究首次解析了GluK2-NETO2复合物抑制剂结合的关闭状态以及激动剂结合的脱敏状态结构，并结合电生理功能实验验证，揭示了NETO2调控Kainate受体脱敏和整流过程的分子机制。

Kainate受体GluK2形成四聚体的通道结构，包括氨基末端结构域（ATD）、配体结合结构域（LBD）和跨膜结构域（TMD）。复合物结构显示，NETO2以化学计量比1:4或2:4结合在GluK2四聚体的一侧或两侧。辅助亚基NETO2具有可溶的CUB1、CUB2、LDLa结构域以及一个跨膜螺旋TM1，分别与受体的ATD、LBD和TMD相互作用。电生理实验表明，任意一处相互作用位置的突变均会影响NETO2调控受体的活性。尤其是破坏ATD-CUB1的相互作用，NETO2将彻底失去调控受体活性的功能，这为理解AMPA受体和Kainate受体中ATD结构域的功能提供了新线索（图A-B）。

此外，谷氨酸受体还具有不同程度的内向整流（Inward rectification）特性。谷氨酸受体的整流特性主要由细胞内的多胺（Polyamine）介导。当膜电位为正时，带正电的多胺从细胞内阻塞通道，从而降低通道的离子通透性。在本文中解析的GluK2-Neto2复合物胞内侧，研究人员观察到一个全新的胞内结构域（ICD），NETO2跨膜螺旋稳定了GluK2的ICD，该结构域阻碍多胺靠近通道，从而减弱了通道的整流效应（图C）。电生理实验表明，AMPA受体与Kainate受体的内向整流效应都受到相似结构域的调控。

生物物理所生物成像平台为本研究提供了设备和技术支持。研究工作得到中科院战略性先导科技专项（B类）、国家自然科学基金的资助。

[论文链接](#)

NETO2调控Kainate受体脱敏和内向整流分子机制

研究团队单位：生物物理研究所

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