
生物物理所等揭示人源N型电压门控钙离子通道Ca_v2.2的关闭态失活与药物调控机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/16484.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！

电压门控钙离子通道（Ca_v

）广泛存在于人体中，与肌肉收缩、神经递质释放、疼痛感知等一系列重要生理过程密切相关。

N型钙离子通道Ca_v

2.2主要存在于神经细

胞的突触前膜，可以控制神经递质的释放

。此外，Ca_v

2.2也参与疼痛信号的传递，因此也被视为止痛药筛选的重要靶标之一。电压门控通道存在三个典型状态：静息态、开放态和失活态。钙离子通道的失活状态是防止通道持续开放，避免了神经递质的持续释放或者肌细胞发生强直收缩。尽管电压门控钙离子通道的失活性质至关重要，但是这一机制的结构基础仍不明确。

近期，中国科学院生物物理研究所赵岩课题组和北京大学药学院黄卓课题组、中科院物理研究所姜道华课题组解析了电压门控钙离子通道Ca_v

2.2复合物在未结合底物状态（apo）、结合多肽镇痛剂齐考诺肽状态、结合两个小分子药物状态下的高分辨率冷冻电镜结构。

关闭态失活

是少数电压门控钙离子

通道所特有的性质。与开放态失活不同的是，C

a_v

2.2在不能被激活的电压下，一部分通道直接进入失活状态。这对于短程突触可塑性以及神经递质释放的精确调控至关重要。该研究首次揭示了电压门控钙离子通道的关闭态失活（Closed-state inactivation）的结构基础。胞内侧W-helix存在于Domain I-

II之间的连接区域

，该螺旋中的第768位色氨酸（W768

）的疏水侧链插入了Ca_v

2.2关闭的

胞内侧疏水门控区

域，稳定了通道的失活状态。电生理

实验表明，野生型Ca_v2.2展现出关闭态失活的现象。将W-helix删除或者引入W768Q突变之后，

关闭态失活现象消失。同时，该研究设计了关闭态失活后恢复实验，发现W-helix和

W768Q突变的Ca_v2.2通道能更快地从失活中恢复，进一步在电生理水平上验证了W-

helix是介导Ca_v2.2关闭态失活特性的重要结构元件。

该研究还报道了多肽镇痛剂“齐考诺肽”、小分子抑制剂与Ca_v2.2的复合物结构。齐考诺肽结合在孔道结构域的上方，阻碍了钙离子接近选择性滤器。小分子抑制剂结合在选择性过滤器的下方，同样可以抑制钙离子的内流。这部分内容揭示了对于Ca_v2.2不同的抑制机理，为开发Ca_v2.2通道特异的治疗疼痛的药物奠定了结构基础。

相关成果发表在Cell Reports上。研究得到中科院战略性先导科技专项、国家自然科学基金委资助。

[论文链接](#)

电压门控钙离子通道Ca_v2.2的关闭态失活的结构基础

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](http://www.iikx.com)转发