深圳先进院等揭示膜孔通道膜蛋白Panx2的三维精细结构和激活机理

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/22324.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！

深圳先进院等揭示膜孔通
道膜蛋白Panx2的三维精细结构和激活机理。
近日，中国科学院深圳先进技术研究院袁曙光团队与南方科技大学张华威团队合作，在《自然-通讯》(Nature communications)上，在线发表了题为Cryo-EM structure of human heptameric pannexin 2 channel的研究论文。该研究揭示了Pannexin 2 (Panx2)ATP膜孔通道膜蛋白质的分子机理。

ATP膜孔通道膜蛋白在人体和细胞生理过程中发挥着重要的生理功能，包括免疫调节、能量产生和癌症等。ATP膜孔通道膜蛋白的功能异常，则会导致缺血性脑梗塞、神经胶质瘤、多形性恶性胶质瘤等严重后果。以脑胶质瘤为例，高水平Panx2的患者总生存时间比低水平的患者长，这提示Panx2可能在胶质瘤早期具有抑瘤效果。

Pannexins蛋白质家族包含Panx1、Panx2和Panx3三个成员，可以形成大孔非选择性膜通道，在细胞通讯和稳态中发挥重要作用。Panx2蛋白质是Pannexins家族中氨基酸序列最大的成员，主要在中枢神经系统中表达。研究通过冷冻电镜解析了Panx2膜蛋白的高分辨率结构(图1)发现，Panx2是四次跨膜蛋白，七个单体蛋白聚集到一起形成跨膜孔道。通过比较Panx2与Panx1的结构差异(图2)，研究推测Panx2可能是ATP进出细胞的通道。

研究通过ATP扩散实验和分子动力学模拟来验证上述假设。在ATP扩散实验中，研究发现Panx2-NT-R89A比野生型Panx2在通过ATP的效率方面有显著提升，这说明R89氨基酸是ATP通过Panx2的主要门控因素。此外，分子动力学模拟显示Pnax2蛋白的R89氨基酸侧链会灵活摆动，同时，此处的通道孔径也随侧链摆动而变大，有利于ATP的扩散(图3)。

该研究阐述了膜孔通道膜蛋白Panx2的三维精细结构和激活机理，为脑瘤药物设计奠定了重要的理论基础、并提供了指导。
论文链接

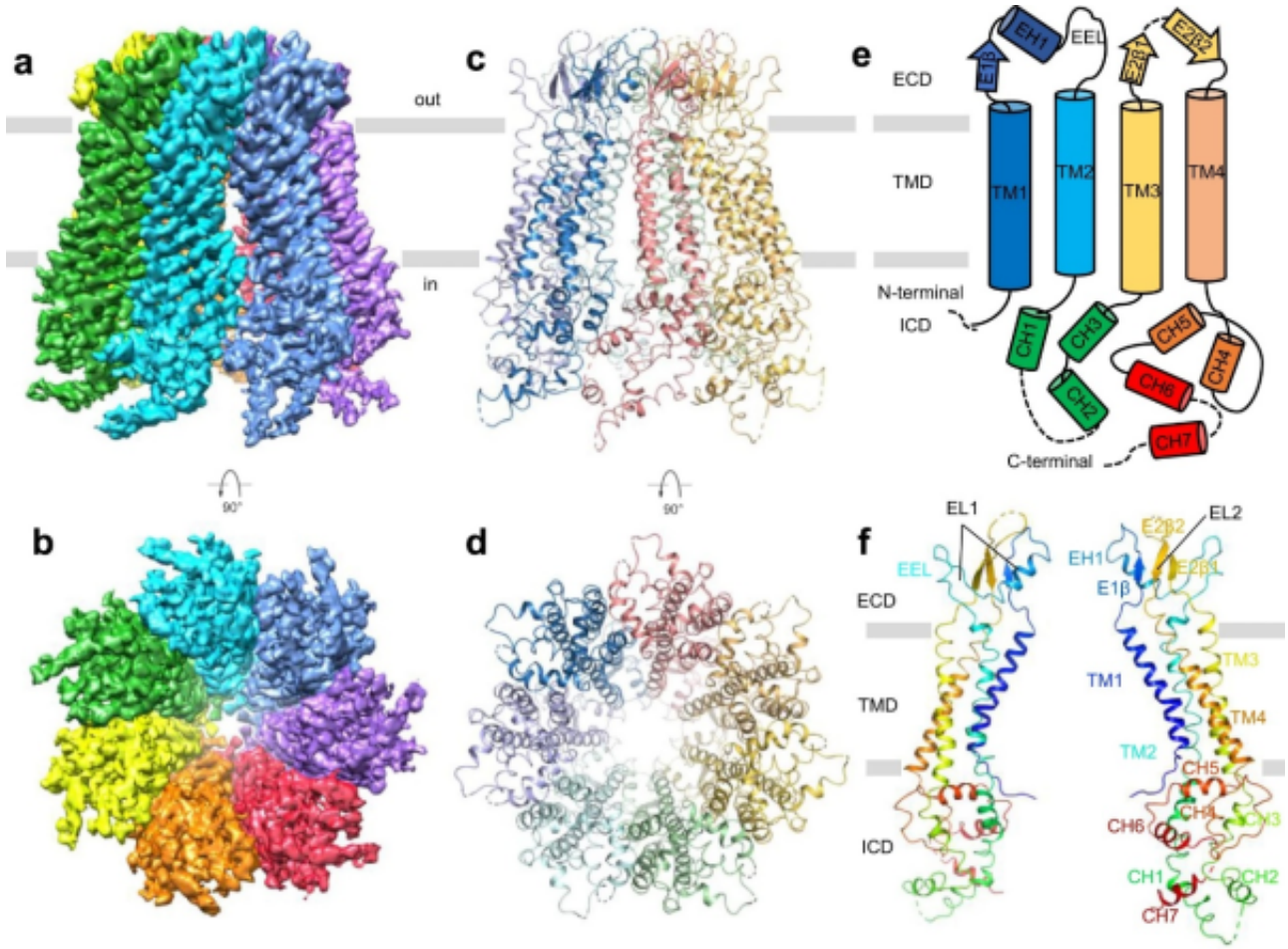


图1.Panx2通道的结构

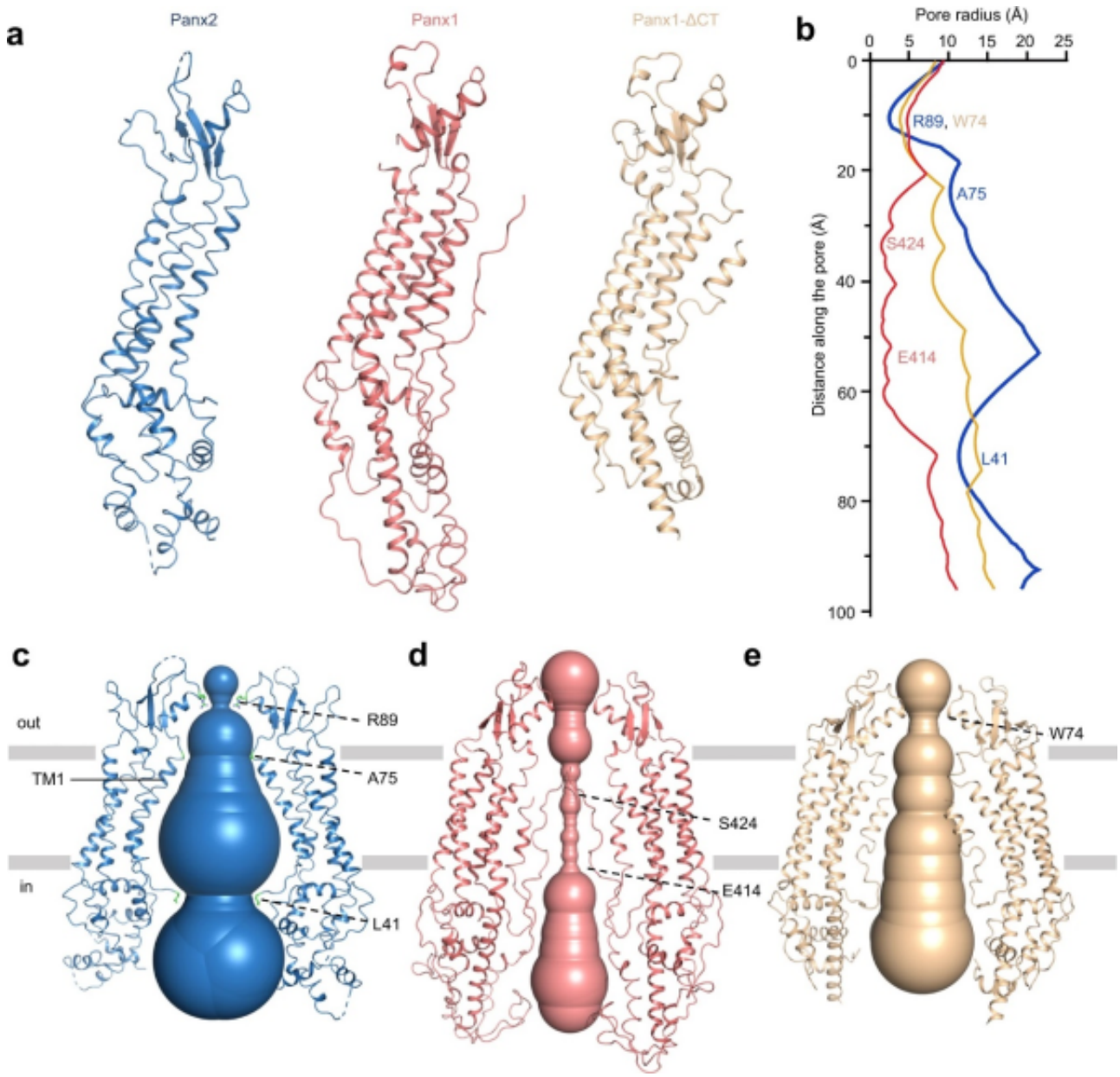


图2.比较Panx2与Panx1的蛋白质结构

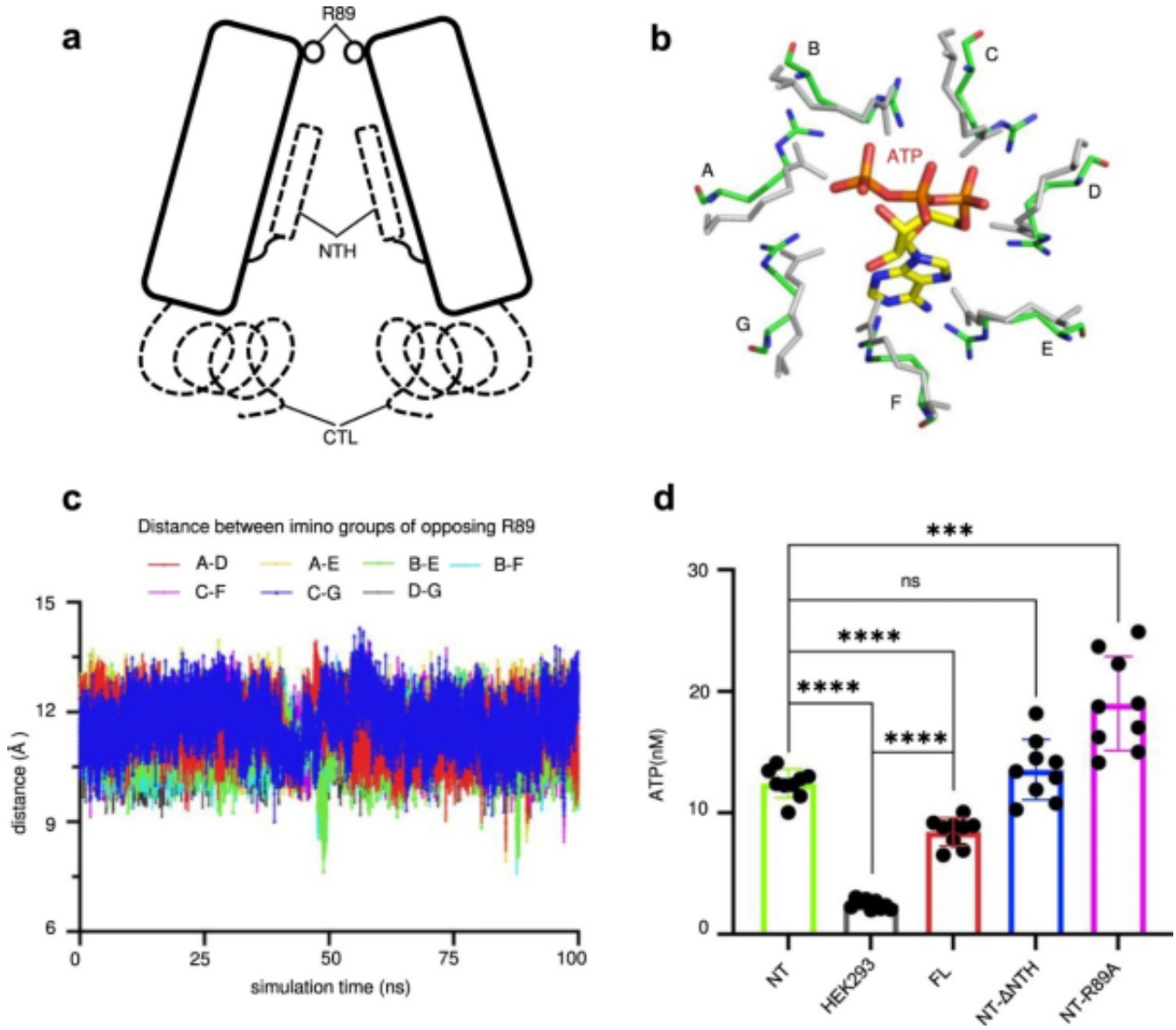


图3.R89门控Panx2通道蛋白

研究团队单位：深圳先进技术研究院

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