
人源Pannexin 1通道的结构与功能解析获进展

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/8672.html>

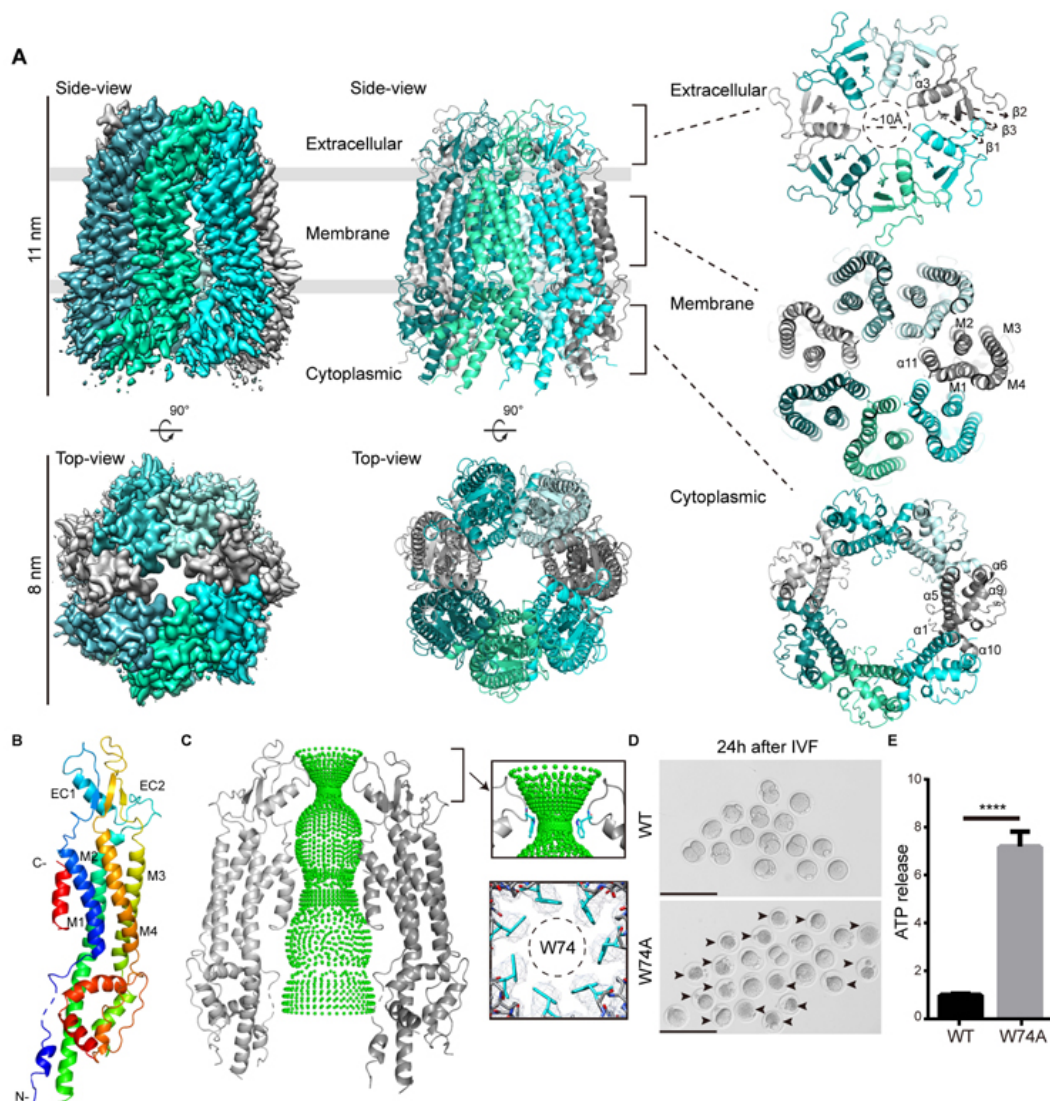
本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

3月12日，Cell Research 期刊在线发表了题为《[人源七聚体Pannexin 1通道的冷冻电镜结构](#)》的研究论文。该研究由中国科学院脑科学与智能技术卓越创新中心（神经科学研究所）、上海脑科学与类脑研究中心、神经科学国家重点实验室竺淑佳研究组与复旦大学生物医学研究院王磊课题组和中科院上海药物研究所余学奎课题组联合完成。

细胞之间的交流是细胞发育及细胞稳态维持的基础。Pannexin蛋白通道家族是一类大孔径通道，在细胞与细胞之间的交流过程中起着至关重要的作用。其中，Pannexin 1是研究最为广泛的一种亚型。它广泛参与三磷酸腺苷（ATP）及离子的通透，与多种生理功能和病理机制密切相关。前期，复旦大学王磊课题组在四个独立家系中发现由Pannexin1基因突变引起的孟德尔显性遗传病，这些突变体通过影响蛋白糖基化和加速ATP释放最终导致卵子死亡（Sang et al., Sci Transl Med. 2019）。在此研究中，竺淑佳研究组通过爪蟾卵母细胞的电生理实验，证实这些突变体可以激活Pannexin 1通道的活性。但因缺乏Pannexin通道蛋白的高分辨率三维结构，限制了这些突变体分子机制的解析及靶向药物的设计。

研究人员通过基因重组在真核细胞内表达了人源野生型Pannexin 1蛋白，并摸索了蛋白纯化条件。用单颗粒冷冻电镜解析了3.2埃分辨率的人源野生型PANX1三维结构，并揭示其七聚体的组装模式，颠覆了之前领域内普遍认为Pannexin 1是六聚体通道的结论。通过结构的分析，研究人员进一步解析了ATP通透性的限制性位点，揭示了胞外端74位的色氨酸形成一个直径小于10埃的门控环。结合ATP通透性检测、观察突变体表型、电生理记录等一系列功能学实验，进一步证实了74位的色氨酸对ATP通透的选择性调控机制。Pannexin 1通道蛋白结构与功能的成功解析，将为与人类Pannexin 1基因突变相关疾病的治疗药物开发提供重要信息。

复旦大学研究生曲荣贵执行了生化及功能实验，上海药物所工程师冬黎黎参与了数据分析及模型搭建，为该论文共同第一作者。脑智卓越中心研究助理张继林参与了数据采集及功能实验。感谢上海药物所及脑智卓越中心电镜平台在数据采集及样品筛选中提供的帮助。该项目得到科技部国家重点研发计划、中科院战略性先导科技专项（B类）、上海市科技重大专项、中组部青年千人以及上海市启明星项目等基金的支持。



图注：（A）Pannexin 1通道受体的电子云密度图及原子模型。（B）Pannexin 1通道单体的拓扑学结构。（C）胞外74位的色氨酸参与ATP及离子的通透性。（D）W74A突变体在体外受精后导致小鼠卵子死亡。（E）W74A突变体显著增加了Pannexin 1通道对ATP的通道性。

研究团队单位：脑科学与智能技术卓越创新中心

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](https://www.iikx.com)转发