环核苷酸门控离子通道门控机制研究获进展

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/9894.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！

视觉和嗅觉是高等动物中两种极其重要的感官活动，两者均涉及感受器细胞将外界电磁信号或化学信号转变为细胞内电信号的过程。在这个过程中，控制感受器细胞产生阳离子内流，进而产生生物电信号的是一类环核苷酸门控离子通道（Cyclic nucleotide-gated channel, CNG channel）。CNG通道对人至关重要，其突变可诱发视网膜炎、单色或全色色盲以及嗅觉紊乱等多种疾病。

CNG通道受细胞内环
核苷酸cGMP或cAMP的调控激活，可非选
择性通透Na^+，K^+和Ca^{2+}等阳离子，长期以来，领域普遍认为CNG通道的离子选择性过滤器（Ion selectivity filter）是开关通道的门。然而，由于尚未有同一CNG通道开放及关闭两种构象的报道，这个观点一直缺乏基于结构生物学的直接证据。此外，cGMP和cAMP如何激活CNG通道开放的分子机制也是困扰领域多年的科学谜题。

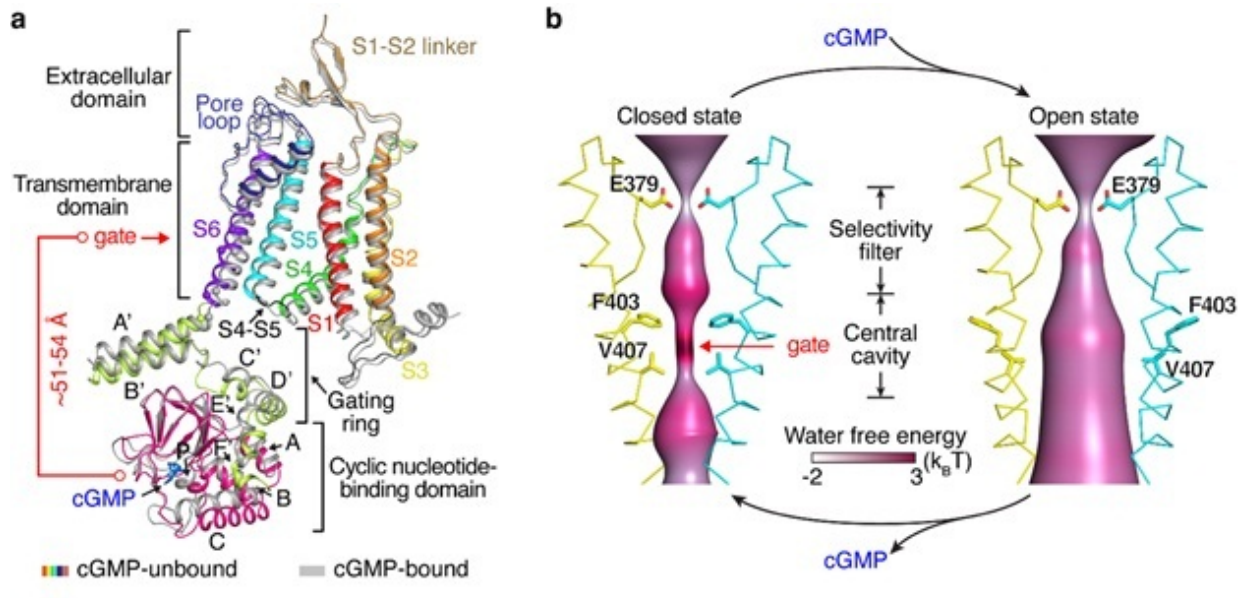
6月1日，中国科学院昆明动物研究所离子通道药物研发中心杨建课题组及其合作者在*Nature Structural Molecular Biology* 杂志上，在线发表了题为*Mechanism of ligand activation of a eukaryotic cyclic nucleotide-gated channel*的研究长文，报道了线虫CNG通道TAX-4在Lipid-nanodisc中处于开放及关闭两种状态的高分辨率三维结构，详细阐述了cGMP激活TAX-4通道的分子机制，并揭示了一个新的通道疏水门。

该项研究中，研究人员利用冷冻电镜单颗粒分析的方法，解析了TAX-4在磷脂双分子层环境中的无配体状态和cGMP结合状态的结构，分辨率分别为2.6埃和2.7埃。结构对比清晰显示，cGMP通过结合位于胞内的位点触发通道产生一系列复杂的联动构象变化，从通道分子的胞内端向上传递至51-54埃之外的跨膜区，最终导致S6扭转和扩张，通道打开。和现有认知相悖的是，通道的离子选择性过滤器在cGMP结合前后并没有发生明显变化；相反，紧邻离子选择性过滤器下方的位于S6上的两个疏水残基F403和V407却发生显著变化：在cGMP结合后，两个疏水残基的氨基酸侧链向通道孔外侧翻转，从而导致通道开放。进一步的理化分析发现，整个离子通透途径（Ion permeation pathway）中对水分子的最大阻碍来自位于细胞膜中央的F403和V407，而非离子选择性过滤器，显示CNG通道的激活门不是离子选择性过滤器，而是由F403和V407形成的中央疏水门。此工作从结构生物学的角度阐明了CNG通道的开关机制，揭示了一个全新的CNG通道疏水门，从而刷新了领域里长期存在的CNG通道门控理论。

美国哥伦比亚大学教授、昆明动物所研究员杨建，哥伦比亚大学教授Joachim Frank和中科院大连化学物理研究所教授李国辉为文章的共同通讯作者。杨建课题组博士后郑向东、Joachim Frank课题组博士生傅子敖和杨建课题组博士生苏德源为文章的并列第一作者。该研究中的GUV单通道

电生理实验得到美国贝勒医学院教授周鸣课题组的大力支持。

论文链接



CNG通道激活机制。a，单体TAX-4的无配体状态和cGMP结合状态的结构对比。b，cGMP诱导的离子通透途径的构象改变，显示S6上的两个疏水残基F403和V407是TAX-4通道的激活门。

研究团队单位：昆明动物研究所

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