

新闻

- > 图片新闻
- > 分院要闻
- > 中科院
- > 工作动态
- > 科研进展
- > 院地合作
- > 学术交流
- > 媒体聚焦
- > 视频新闻
- > 通知公告
- > 党的建设
- > 人事教育

首页 >> 新闻 >> 科研进展

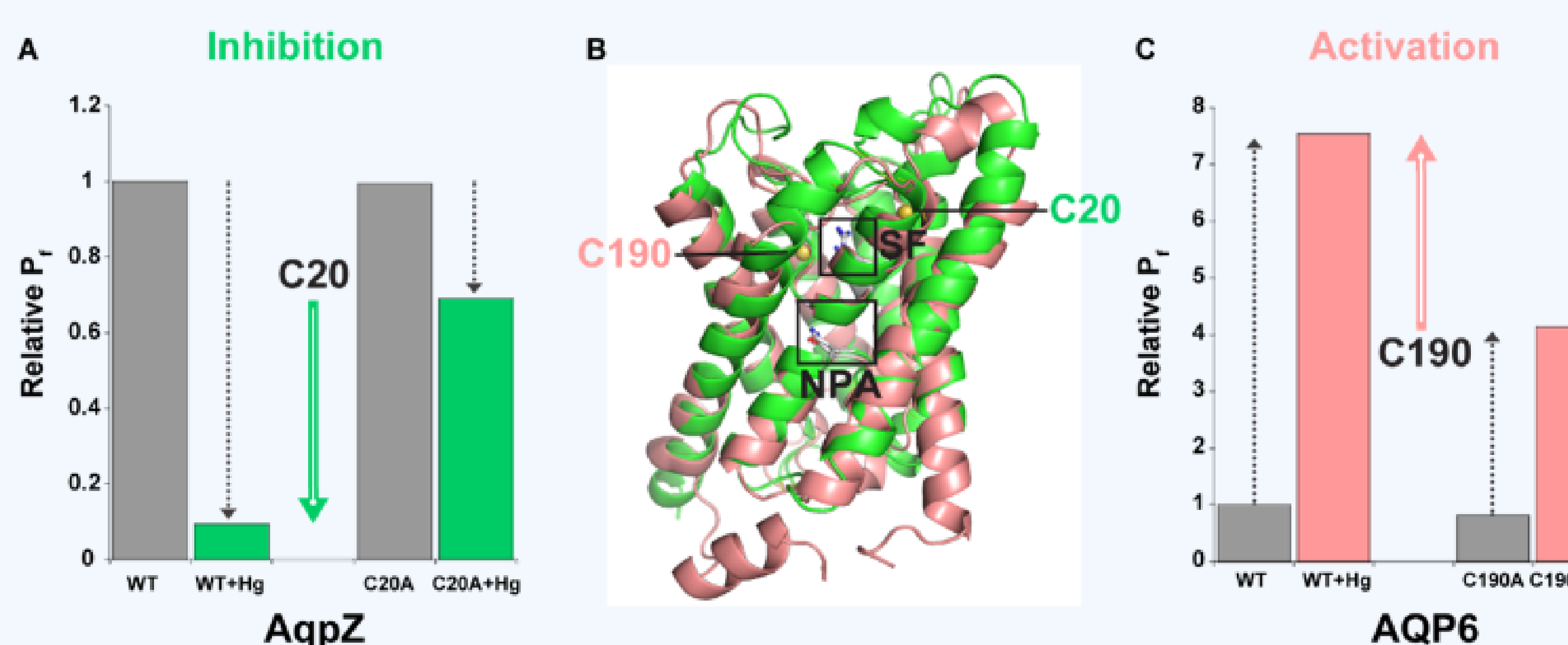
科研进展

精密测量院在水通道蛋白汞调控机制方面取得新进展

发表日期: 2022-12-01 来源: 精密测量科学与技术创新研究院 浏览量: 80 【放大 缩小】

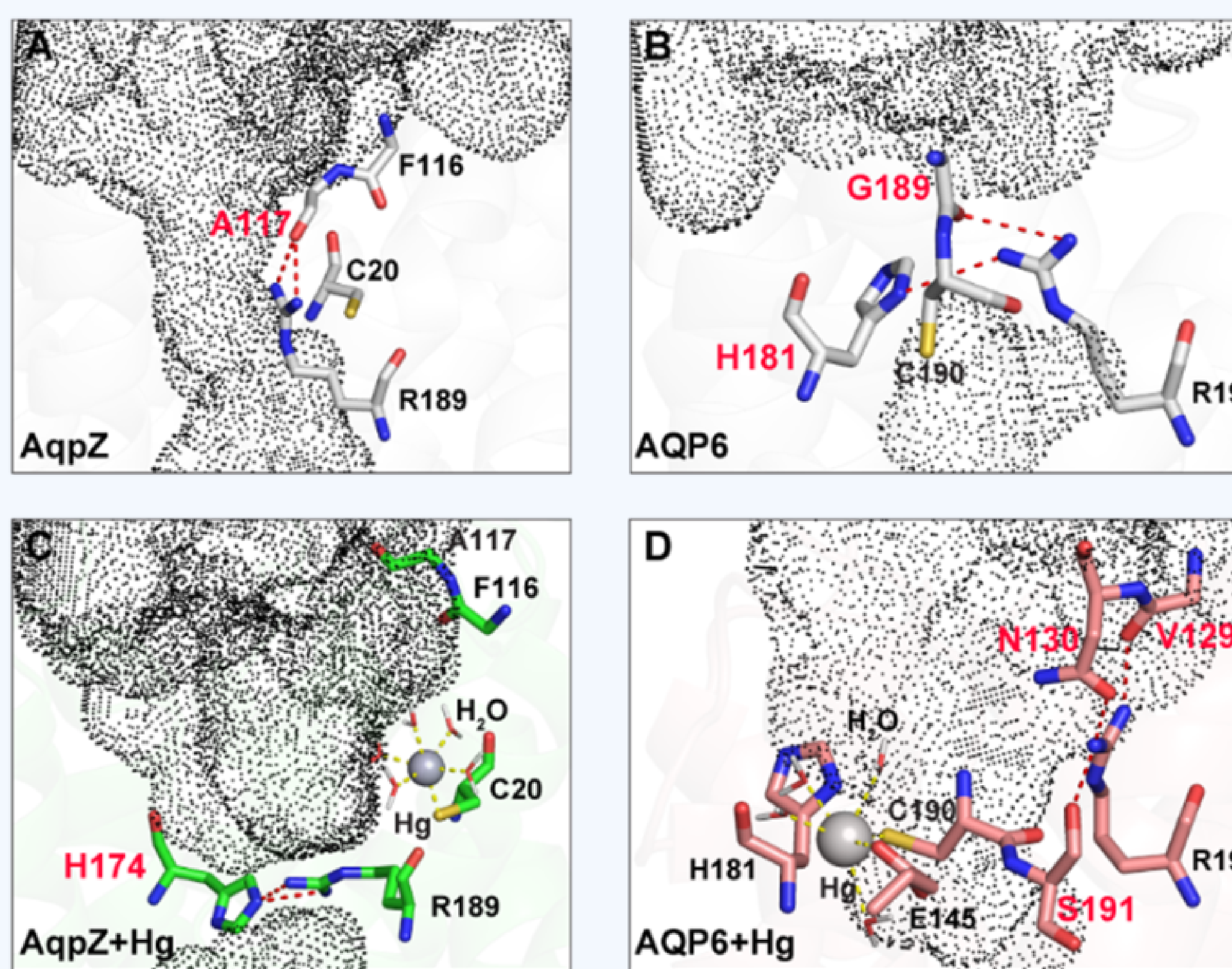
近日, 精密测量院刘买利、杨俊研究团队与中科院上海药物所研究员于坤干、新加坡国立大学教授林青松、江苏师范大学教授开雷等研究团队合作, 利用固体核磁共振和分子动力学模拟等研究方法揭示了汞离子调控水通道蛋白(AQP)功能的分子机制, 为开发AQP功能调节剂提供了理论指导。相关研究成果发表在化学类综合性期刊《美国化学会志》(J Am Chem Soc)上。

AQP是一类广泛存在于动物、植物与微生物中不可或缺的膜通道蛋白。AQP与人体许多生理过程密切相关, 其功能的异常可能导致人类严重的疾病。AQP功能调节剂在水肿、癌症、肥胖、脑损伤、青光眼等疾病中具有治疗潜力。汞离子对AQP功能具有调控作用, 既能抑制AQP的通水速率, 又能激活AQP的通水速率。然而到目前为止, 人们对汞离子相反调控AQP功能的分子机制仍然知之甚少, 阻碍了AQP功能调节剂的设计和开发。

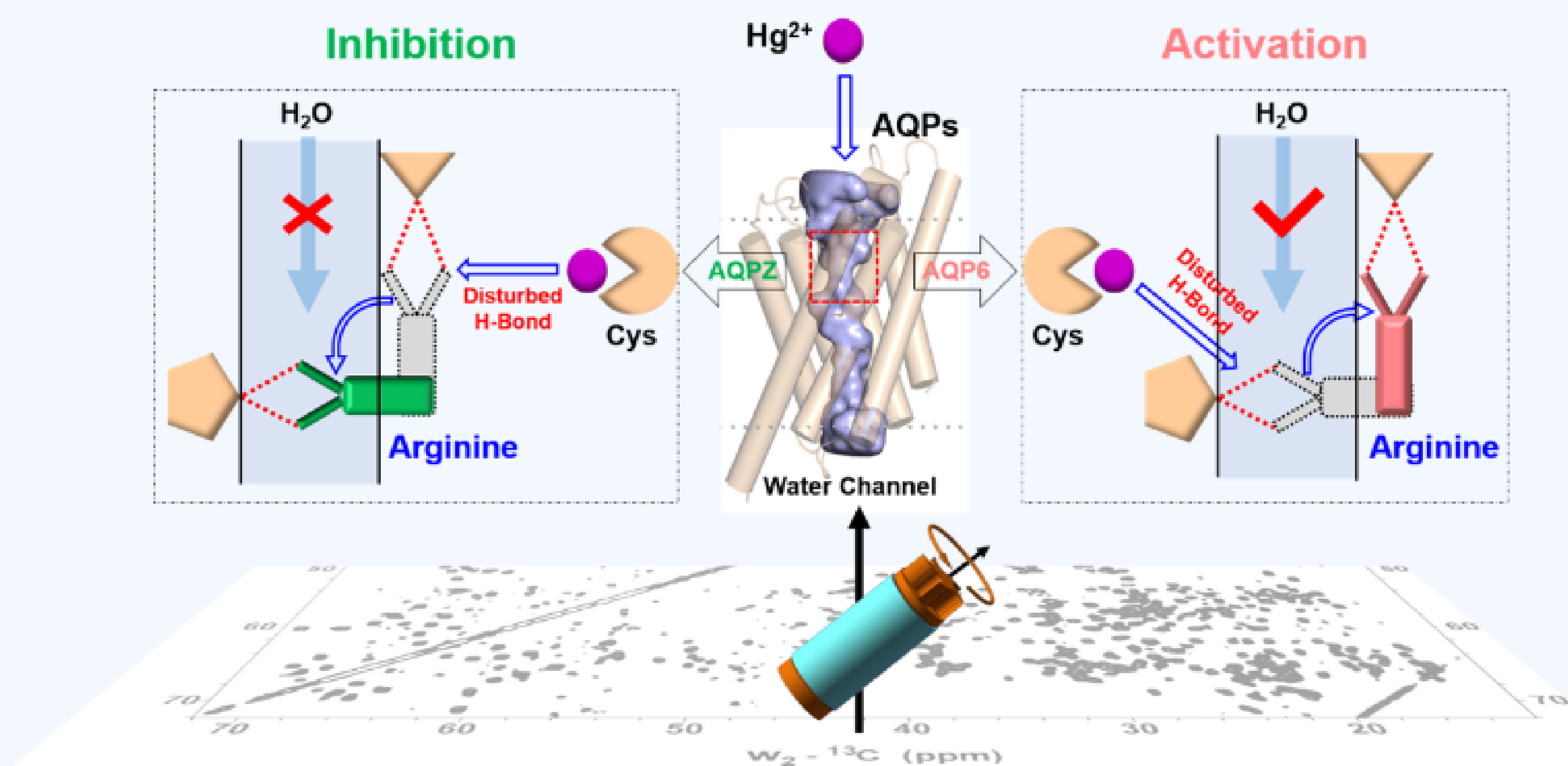


汞离子抑制AqpZ的通水速率, 汞敏感位点为C20; 汞离子激活AQP6的通水速率, 汞敏感位点为C20; C20和C190均位于选择性过滤(SF)区域附近

固体核磁共振是在原子水平上研究膜蛋白的有力工具。该工作使用固体核磁共振和分子动力学(MD)模拟研究了汞离子调控水通道蛋白AqpZ和AQP6的分子机制。AqpZ和AQP6是研究汞离子相反调控AQP功能的理想体系: 两者具有相似的空间结构和相近的汞结合位点, 然而功能实验表明, 汞离子对两者却具有相反的调控效果-抑制AqpZ和激活AQP6(图1)。固体核磁共振可以确定汞离子特异性结合的扰动区域, 但很难直接确定Hg-AqpZ复合物的结构。MD模拟可以构建Hg-AQP复合物的结构模型, 但需要实验数据来验证。因此, 研究团队通过结合MD模拟和固体核磁共振光谱, 构建和验证了Hg-AqpZ复合物的结构。在Hg-AqpZ结构中, 观察到Hg<sup>2+</sup>诱导的R189的构象变化主导了AqpZ水通道的关闭。在Hg-AQP6结构模型中, 观察到Hg<sup>2+</sup>诱导的H181和R196的构象变化导致了AQP6水通道的开放(图2)。进一步分析发现R189/R196氢键网络的破坏是它们构象变化的原因(图3)。本研究揭示的分子机制为开发AQP功能调节剂提供了理论指导。



汞离子与C20和C190结合后, 诱导的R189/R196的构象变化主导了AqpZ和AQP6水通道的关闭和开放



汞离子通过破坏SF区域保守精氨酸的氢键网络实现对AQP功能的相反调控

该研究以“Molecular Mechanisms of Mercury-Sensitive Aquaporins”(《汞敏感水通道蛋白的分子机理》)为题在线发表, 精密测量院为该工作的第一完成单位, 精密测量院博士后谢华勇, 联合培养博士生马少杰为第一作者。

该研究工作得到了科技部重点研发计划和国家自然科学基金的资助。

论文链接 <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jacs.2c10240>