



面向世界科技前沿, 面向国家重大需求, 面向国民经济主战场, 率先实现科学技术跨越发展,
率先建成国家创新人才高地, 率先建成国家高水平科技智库, 率先建设国际一流科研机构。

——中国科学院办院方针



官方微博



官方微信

首页 组织机构 科学研究 人才教育 学部与院士 资源条件 科学普及 党建与创新文化 信息公开 专题

搜索

首页 > 科研进展

昆明动物所等解析溶酶体钙离子通道TRPML3

在三种不同状态下的高分辨率三维结构

文章来源: 昆明动物研究所 发布时间: 2018-01-23 【字号: 小 中 大】

我要分享

近日, 中国科学院昆明动物研究所离子通道药物研发中心、美国哥伦比亚大学和清华大学合作完成的最新研究成果, 以*Cryo-EM structures of the human endolysosomal TRPML3 channel in three distinct states*为题, 发表在*Nature Structural & Molecular Biology*上。研究人员通过使用单颗粒冷冻电子显微镜技术, 解析人源性溶酶体钙离子通道TRPML3在关闭状态、激动剂引发的开放状态及酸性pH抑制状态下的高分辨率全长结构, 揭示了前所未有的结构特征, 为研究该通道的激活及调控机制和生理功能提供了全新的结构基础。

胞吞途径对胞内信号传导及细胞生理反应具有重要作用。内涵体及溶酶体中存在的多种离子通道对胞吞途径具有调控作用, 其中主要分布于溶酶体及内涵体中的TRPML1和TRPML3离子通道对细胞膜转运、细胞自噬、胞吐作用及维持离子平衡至关重要。研究发现, 瞬时受体电位通道成员TRPML1是MLIV的遗传致病决定性因素, 多达20余种TRPML1基因突变可导致MLIV。此外, 小鼠中的两个自发性功能增强型TRPML3突变体(A419P及I362T)能够导致听觉丧失及毛色弱化的生理表型, 这些研究表明TRPML1与TRPML3通道在细胞生理过程中发挥重要作用。在正常细胞生理条件下, TRPML3通道能够受到多种因素调控: PI(3,5)P2激活TRPML3通道, TRPML3通道活性能够分别被酸性pH、NaI及PI(4,5)P2抑制。多种合成小分子如ML-SA1能特异性激活TRPML通道, 而这些激动剂对TRPML通道生理功能研究尤为重要。

为了更深入地了解TRPML通道功能及调控的分子机制, 通过使用单颗粒冷冻电镜(cryo-EM), 研究人员成功解析了全长人源性TRPML3离子通道在关闭状态、激动剂结合导致的开放状态及低pH抑制状态下的高分辨率(分别为4.06、3.62及4.65 Å)结构。三维结构显示激动剂ML-SA1结合于跨膜结构域S5与S6之间并诱导打开S6的门控组件。结构显示多个独特的结构特点: 多囊蛋白-粘脂蛋白结构域(polycystin-mucolipin domain, PMD)构成细胞器内腔帽子(luminal cap)结构, S1跨膜α螺旋段延伸至该帽子结构, 与一个α螺旋段连为一体, 构成“门控杆”(gating rod), 直接与腔孔环(luminal pore loop)连接, 而此腔孔环在酸性pH条件下发生剧烈的构象变化: 跨膜α螺旋段S2延伸至腔内侧并与多个胞内侧结构区相互作用, 构成“门控把手”(gating knob)。结合电生理实验结果, 这些独特的结构特征提示了新的通道调控机制, 即腔内低pH及其它生理调控因子(如PIP2), 通过导致S1及S2的构象变化, 对TRPML3通道功能进行调节。该工作揭示了TRPML3通道全新的结构特点及通道激活与调控中发生的构象变化, 为进一步研究TRPML3通道调控机制提供了结构基础, 为解致病突变导致通道功能异常的原因提供了线索。

研究工作得到了国家重点基础研究发展计划(973计划)、国家自然科学基金面上项目、云南省科技厅海外高端人才、云南省高层次人才项目、青年千人计划及美国国立卫生研究院等的支持。

[论文链接](#)

热点新闻

中国科大建校60周年纪念大会举行

中科院召开党建工作推进会

驻中科院纪检监察组发送中秋国庆期间廉...

中科院党组学习贯彻习近平总书记在国...

国科大举行2018级新生开学典礼

中科院党组学习研讨药物研发和集成电路...

视频推荐

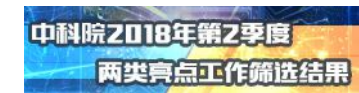


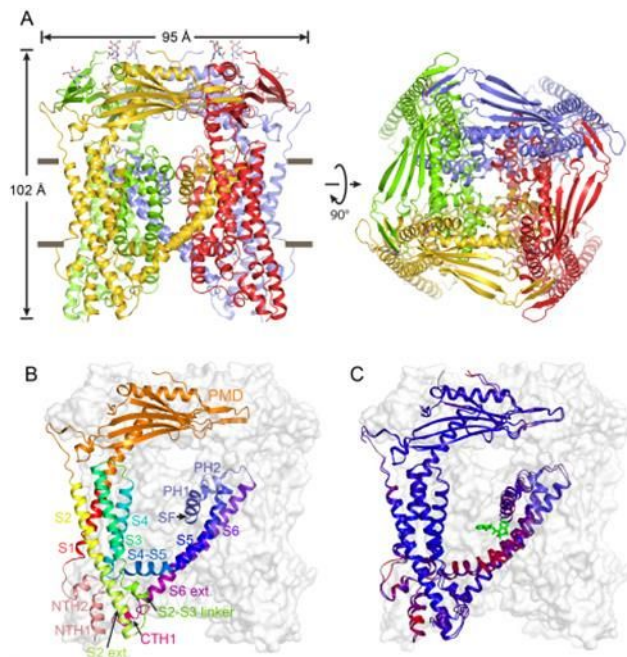
【新闻联播】“率先行动”计划 领跑科技体制改革



【安徽卫视】中国科学技术大学建校60周年纪念大会在合肥隆重举行

专题推荐





图A: TRPML3通道四聚体结构, 视角平行于细胞膜(左)或从膜上方所视(右)。不同颜色代表不同的单体。图B: 从膜上方所视的TRPML3单体结构。不同颜色显示不同的结构域。图C: 关闭与开发状态下的TRPML3单体结构比较。绿色显示激动剂ML-SA1, 蓝色显示结构相同或相近的区域, 红色显示结构有空异的区域。

(责任编辑: 侯茜)



© 1996 - 2018 中国科学院 版权所有 京ICP备05002857号 京公网安备110402500047号 联系我们
地址: 北京市三里河路52号 邮编: 100864