

[图片新闻](#)[视频新闻](#)[浙大报道](#)[新闻](#)[浙江大学报](#)[公告](#)[学术](#)[文体新闻](#)[交流新闻](#)[网上办事目录 \(校内\)](#)[校网导航](#)[联系方式](#)[意见建议](#)[网站地图](#)

新闻

杨帆课题组在Nature Communications 发表论文揭示TRPV1蛋白质三维构象在活细胞中的动态变化过程

编辑: 张琪 来源: 基础医学系 时间: 2018年07月23日 访问次数:1100

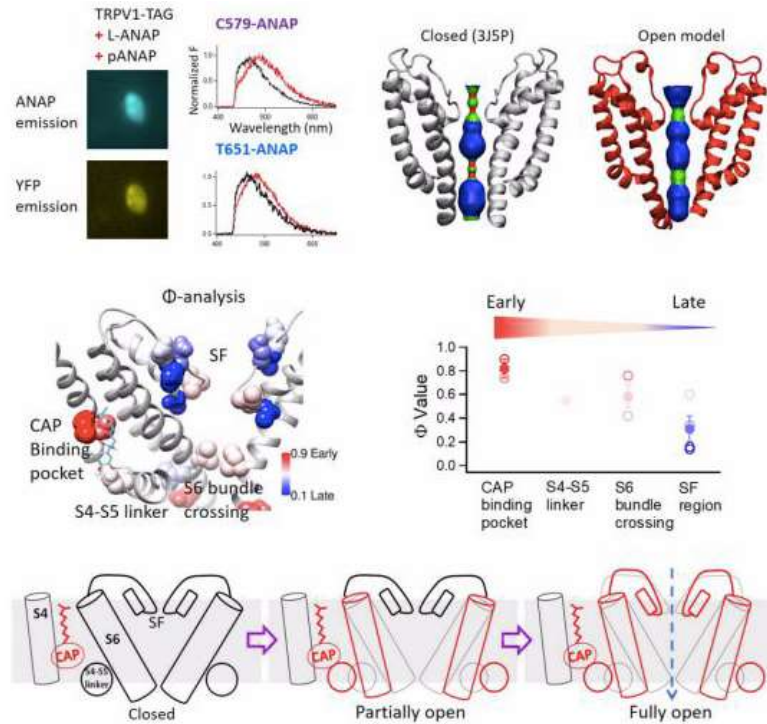
2018年7月23日, Nature Communications 在线发表了浙江大学基础医学院杨帆课题组的研究论文“The conformational wave in capsaicin activation of Transient Receptor Potential Vanilloid 1 ion channel”。该论文通过综合运用荧光非天然氨基酸成像、蛋白质结构计算建模和单通道电生理记录等生物物理学技术, 观察到了TRPV1离子通道在被配体辣椒素分子激活时的“构象波”(conformational wave), 揭示了TRPV1蛋白质三维构象在活细胞中的动态变化过程。

众所周知, 蛋白质结构决定其功能; 然而蛋白质生理功能的正常行使, 更离不开其三维结构的动态变化。随着以冷冻电镜为代表的结构生物学技术的发展与成熟, 越来越多的蛋白质高分辨率三维结构在体外环境中得到了解析; 但是, 对蛋白质结构如何在活细胞环境中通过发生动态变化, 进而行使其生理功能的研究仍然相当不足。以在疼痛感受与伤害性感受中发挥关键作用的TRPV1通道为例, 虽然其关闭态以及与其配体辣椒素结合状态的两种高分辨率三维结构均经由冷冻电镜得到了解析, 但是辣椒素的结合是如何引起活细胞上的TRPV1通道的构象变化, 最终实现通道激活的动态过程仍然未知。在本研究中, 我们首先在活细胞中将荧光非天然氨基酸ANAP标记在TRPV1通道的各个关键位置, 通过观察在辣椒素激活TRPV1过程中引起的ANAP荧光光谱的变化, 发现TRPV1通道的孔区发生了显著的动态构象变化。我们进一步将ANAP荧光变化的信息在计算结构生物学工具包中整合, 从而得到了TRPV1通道的孔区处于开放状态的三维结构模型, 该状态的三维结构模型与来自冷冻电镜的两种结构模型相结合, 为理解辣椒素激活TRPV1通道的完整结构机制提供了强有力的支撑。

上述三种TRPV1通道的三维结构提示, 该通道有上下两个“闸门”来控制离子的流动, 其上闸门位于孔区的选择性滤器附近, 下闸门位于S6交叉附近。那么, 当辣椒素分子与TRPV1通道结合后, 是如何动态地打开这两个闸门的呢? 我们创建了大量的TRPV1通道突变体, 并在活细胞中对所有突变体进行单通道记录。通过对来自单通道电生理的开放速率以及平衡常数进行 Φ 分析, 我们发现辣椒素的结合在时域上首先引起其位于跨膜区内部的结合口袋周围的构象变化, 继而引起下闸门附近的构象变化, 最后导致上闸门附近的构象变化。这样的构象波能够清晰地反映出辣椒素激活TRPV1通道的动态变化过程。

TRPV1通道是重要的镇痛药物靶点, 故理解其经典配体辣椒素的作用机制将为以该通道为靶点的药物研发打下坚实基础。该研究将荧光非天然氨基酸成像、蛋白质结构计算建模和单通道电生理 Φ 分析等生物物理技术综合运用研究策略, 普遍适用于各种离子通道蛋白

的研究, 将为蛋白质结构研究实现由“静”到“动”、由构象到构象波的跨越提供新的思路。



浙江大学基础医学院生物物理学系的杨帆研究员, 西湖大学西湖高等研究院基础医学研究所的肖弦副研究员和美国加州大学戴维斯分校的Bo Hyun Lee博士为该研究的第一作者, 杨帆研究员和美国加州大学戴维斯分校的郑劼教授为该研究的通讯作者。参与该研究的还有浙江大学基础医学院的杨巍教授, 美国加州大学戴维斯分校的Simon Vu和Vladimir Yarov-Yarovoy教授。该研究得到国家自然科学基金、国家千人计划青年项目、美国心脏协会(AHA)与美国国立卫生院(NIH)等资助。