

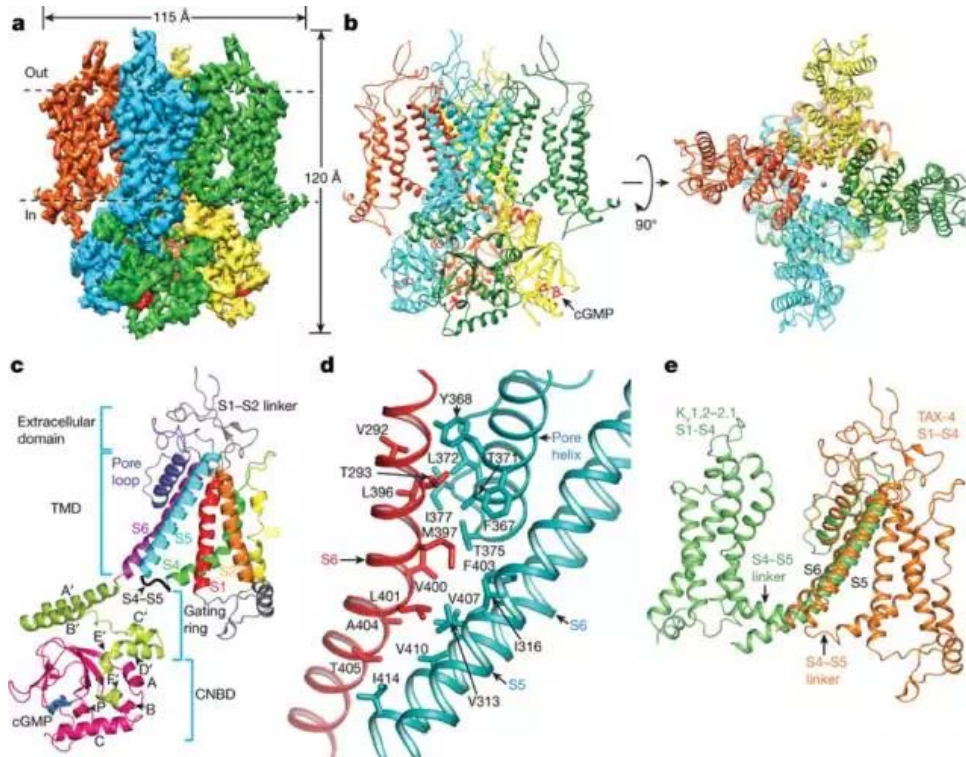
Xueming Li in Tsinghua University and Jian Yang in CAS Discover the Cyclic-Nucleotide-Gated Channel Structure in *C. elegans*

清华李雪明与昆明动物所杨建研究组 合作揭示线虫离子通道结构

[Nature 系列] 2017 年 1 月 18 日, 清华大学生命中心李雪明研究组与哥伦比亚大学和昆明动物所的杨建研究组合作在《Nature》杂志在线发表题为《Structure of a eukaryotic cyclic-nucleotide-gated channel》的研究论文, 该工作通过原子分辨率冷冻电镜技术首次揭示了秀丽线虫的环核苷酸门控离子通道(cyclic-nucleotide-gated channel, CNG) TAX-4 的全长结构。通过一系列的结构分析和生化验证, 该工作研究了 CNG 离子通道各组成单元的功能和相互作用, 阐释了 CNG 通道开关的分子机制。

脊椎动物的视觉和嗅觉很大程度上与一类称为 CNG 离子通道的膜蛋白复合物有关, 这类分子可以将光或者气味信号转变为生物电信号。尽管这个通道在结构和序列特征上属于电压门控离子通道家族, 但其开关并不受膜电压控制, 而是与细胞内的环核苷酸配体有关。在视细胞中, 感光色素的光激活会降低细胞内 cGMP 配体的浓度, 从而导致 CNG 通道关闭, 使细胞膜产生超极化。在嗅觉神经元中, 嗅觉受体被气味分子激活致使细胞内 cAMP 配体浓度增加, 导致 CNG 通道开放, 使细胞膜去极化。CNG 通道主要在中枢神经系统中表达, 在一些研究中已经发现, 一些视觉病变, 如失明和色盲, 与 CNG 基因中某些位点的突变有关。因而, 对 CNG 通道的结构研究对理解相关的致病机理和生物学过程有重要意义。

利用原子分辨率的冷冻电镜, 该工作首次解释了为什么 CNG 通道虽然具有电压门控离子通道的诸多特征但是不受膜电压调控的结构机理。分析发现, 这个通道结构具有一个异于其他电压门控离子通道的类电压感受结构域, 致使此通道对电压不敏感。通过对 cGMP 结合位点与周围结构的相互作用的分析, 该工作进一步阐述了 cGMP 打开通道的方式, 以及离子选择性过滤器的工作机理。此外, 在结构解析中发现, 分离提纯获得的蛋白复合物在结构上并不均一, 除了期望的四重对称结构之外, 还存在一些局部结构受损或不稳定的复合物。通过采用一种有监督分类的图像处理方法, 该工作成功地将受损或结构不稳定的复合物分离去除, 最终保证了 3.5 Å 原子分辨率结构的获得。



Structure of a Eukaryotic Cyclic-Nucleotide-Gated Channel
一种真核的环核苷酸门控离子通道

昆明动物所杨建 清华大学李雪明

2017年2月2日

doi:10.1038/nature20819

Cyclic-nucleotide-gated channels are essential for vision and olfaction. They belong to the voltage-gated ion channel superfamily but their activities are controlled by intracellular cyclic nucleotides instead of transmembrane voltage. Here we report a 3.5-Å-resolution single-particle electron cryo-microscopy structure of a cyclic-nucleotide-gated channel from *Caenorhabditis elegans* in the cyclic guanosine monophosphate (cGMP)-bound open state. The channel has an unusual voltage-sensor-like domain, accounting for its deficient voltage dependence. A carboxy-terminal linker connecting S6 and the cyclic-nucleotide-binding domain interacts directly with both the voltage-sensor-like domain and the pore domain, forming a gating ring that couples conformational changes triggered by cyclic nucleotide binding to the gate. The selectivity filter is lined by the carboxylate side chains of a functionally important glutamate and three rings of backbone carbonyls. This structure provides a new framework for understanding mechanisms of ion permeation, gating and channelopathy of cyclic-nucleotide-gated channels and cyclic nucleotide modulation of related channels.