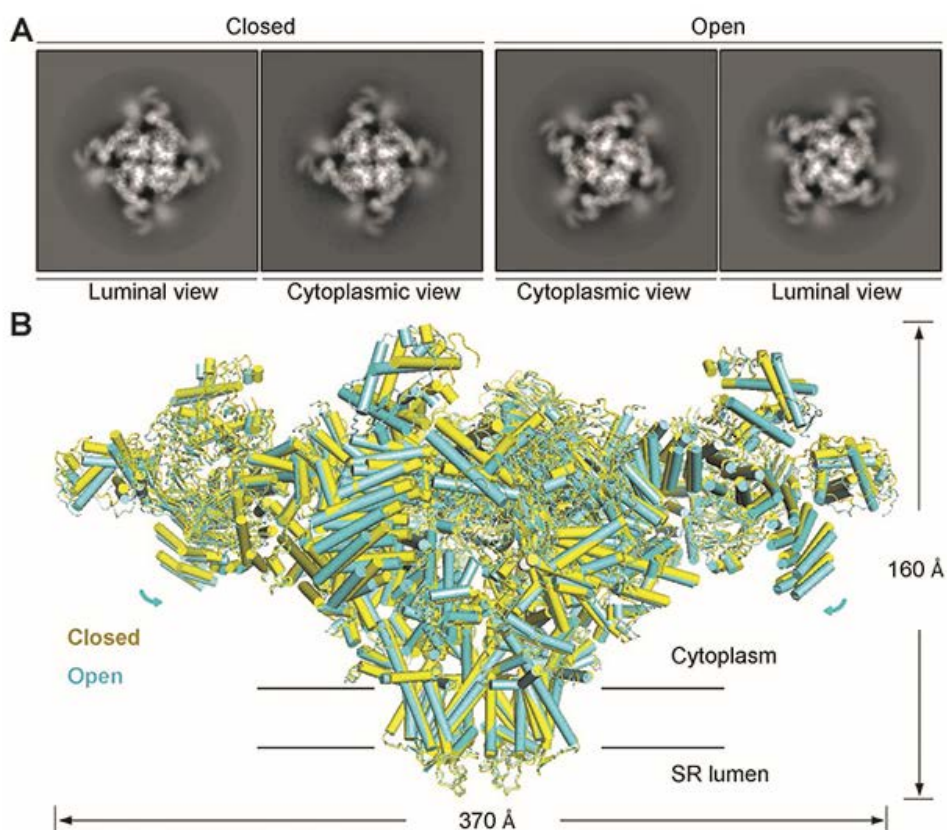


## 颜宁团队揭示 RyR2 门控机制的结构基础

### Ning Yan Showed the Structural Basis for the Gating Mechanism of the Type 2 Ryanodine Receptor

【Science 系列】2016 年 12 月 2 日， Science 杂志上发表了清华大学医学院颜宁研究组与加拿大卡尔加里大学陈穗荣研究组合作的题为 “Structural basis for the gating mechanism of the type 2 ryanodine receptor RyR2” (2 型 Ryanodine 受体 RyR2 门控机制的结构基础) 的研究长文， 研究论文揭示了目前已知分子量最大的离子通道 Ryanodine 受体 RyR2 亚型处于关闭和开放两种状态的三维电镜结构， 探讨了 RyR2 的门控机制。

RyR 是广泛存在于肌肉细胞及脑组织中的钙离子释放通道， 其功能是在收到上游信号后， 将内质网或肌质网中的钙离子迅速释放到细胞质中， 从而触发进一步的信号传递， 比如导致肌肉收缩等等。 在哺乳动物中， RyR 有三个亚型， 其中 RyR1 和 RyR2 分别在骨骼肌和心肌的兴奋-收缩偶联中发挥作用。 大量文献报道统计表明， 目前已有超过 500 种 RyR 突变体与疾病有关。 这类受体不仅与骨骼肌疾病， 心肌疾病有关， 而且与哮喘等多种疾病存在关联， 因此备受科学家们的关注。 在新发表的这项研究中， 研究人员采用单颗粒低温电子显微术， 在近乎原子级分辨率上确定了处于打开和关闭状态的猪心脏的 RyR2 结构。 结构比较揭示了由氨基末端结构域 (NTDs)、 螺旋结构域和 Handle 结构域的域间移动所引起的整个细胞质区域的呼吸运动， 而小的域内转变存在于这些含有 armadillo 重复序列的结构域中。 中央结构域的向外旋转， 整合细胞质区域的构象变化， 通过耦合运动导致了胞质门控的扩张。 这些结构和突变特征， 对于 RyRs 的门控和发病机制， 提供了重要见解。





Structural basis for the gating mechanism of the type 2 ryanodine receptor

RyR2

2 型 Ryanodine 受体 RyR2 门控机制的结构基础

2016 年 10 月 21 日

清华大学 颜宁

DOI: 10.1126/science.aah5324

Abstract

RyR2 is a high-conductance intracellular calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) channel that controls the release of  $\text{Ca}^{2+}$  from the sarco(endo)plasmic reticulum of a variety of cells. Here, we report the structures of RyR2 from porcine heart in both the open and closed states at near-atomic resolutions determined using single-particle electron cryomicroscopy. Structural comparison reveals a breathing motion of the overall cytoplasmic region resulted from the interdomain movements of amino-terminal domains (NTDs), Helical domains, and Handle domains, whereas almost no intradomain shifts are observed in these armadillo repeats-containing domains. Outward rotations of the Central domains, which integrate the conformational changes of the cytoplasmic region, lead to the dilation of the cytoplasmic gate through coupled motions. Our structural and mutational characterizations provide important insights into the gating and disease mechanism of RyRs.