

颜宁解析兔 Cav1.1 复合物的冷冻电镜结构

Nieng Yan Presented the Structure of Rabbit Cav1.1



颜宁教授

【Nature 系列】在 CNS 上经常发表文章的老面孔——清华大学的颜宁教授在本季度又有一篇 Nature 发表,同样是结构生物学方面的内容。这项研究在 3.6 Å 的标称分辨率上,解析了兔 Cav1.1 复合物的冷冻电子显微镜结构。

国际著名期刊《Nature》在线刊登了清华大学、北京生命科学研究所的一项重要成果。这项研究在 3.6 Å 的标称分辨率上,解析了兔 Cav1.1 复合物的冷冻电子显微镜结构。

电压门控钙离子 (Ca_v) 通道可将膜电信号转化成细胞内 Ca²⁺介导的事件。在哺乳动物的十个 Ca_v通道亚型中, Ca_v1.1 被指定为骨骼肌的兴奋-收缩偶联。

在这项研究中,研究人员在 3.6 Å 的标称分辨率上,解析了兔 Cav1.1 复合物的冷冻电子显微镜结构。离子导电 α1 亚基的内闸门是关闭的,所有四个电压传感结构域都采用一个“向上”的构造,这意味着一个潜在失活的状态。孔结构域延长的胞外环,是由多个二硫键稳定的,在选择性过滤器上面形成一个窗口化的圆顶。圆顶的一面为 α2δ-1-亚基提供停靠的站点,而另一面则可能通过其表面负电位吸引阳离子。

细胞内 I-II 和 III-IV 连接器螺旋分别与 β_{1α} 亚基和 α1 的羧基末端结构域相互作用。粒子的分类产生了两个额外的重建,显示 β_{1α} 的显著位移和 α1 的相邻元素。Cav1.1 复合物的原子模型,为兴奋-收缩偶联的机制理解,奠定了基础,并为 Cav 和 Nav 通道的功能和疾病机制的分子解释,提供了一个三维的模板。



Structure of the voltage-gated calcium channel Cav1.1 at 3.6 Å resolution

3.6 Å 分辨率上电压门控钙通道 Cav1.1 复合物的结构

清华大学 颜宁

2016年9月8日

[doi:10.1038/nature19321](https://doi.org/10.1038/nature19321)

Abstract

The voltage-gated calcium (Ca_v) channels convert membrane electrical signals to intracellular Ca^{2+} -mediated events. Among the ten subtypes of Ca_v channel in mammals, $\text{Ca}_v1.1$ is specified for the excitation–contraction coupling of skeletal muscles. Here we present the cryo-electron microscopy structure of the rabbit $\text{Ca}_v1.1$ complex at a nominal resolution of 3.6 Å. The inner gate of the ion-conducting $\alpha1$ -subunit is closed and all four voltage-sensing domains adopt an ‘up’ conformation, suggesting a potentially inactivated state. The extended extracellular loops of the pore domain, which are stabilized by multiple disulfide bonds, form a windowed dome above the selectivity filter. One side of the dome provides the docking site for the $\alpha2\delta$ -1-subunit, while the other side may attract cations through its negative surface potential. The intracellular I–II and III–IV linker helices interact with the β_{1a} -subunit and the carboxy-terminal domain of $\alpha1$, respectively. Classification of the particles yielded two additional reconstructions that reveal pronounced displacement of β_{1a} and adjacent elements in $\alpha1$. The atomic model of the $\text{Ca}_v1.1$ complex establishes a foundation for mechanistic understanding of excitation–contraction coupling and provides a three-dimensional template for molecular interpretations of the functions and disease mechanisms of Ca_v and Na_v channels.