

## 清华大学首次报道电鳗激活态电压门控钠离子通道结构

### Tsinghua University Has Reported the Structure of the Nav1.4- $\beta$ 1 Complex from Electric Eel for the First Time



颜宁教授

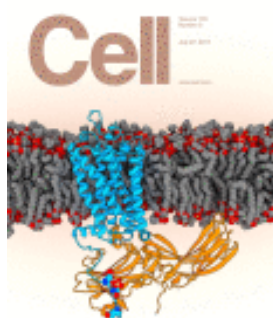
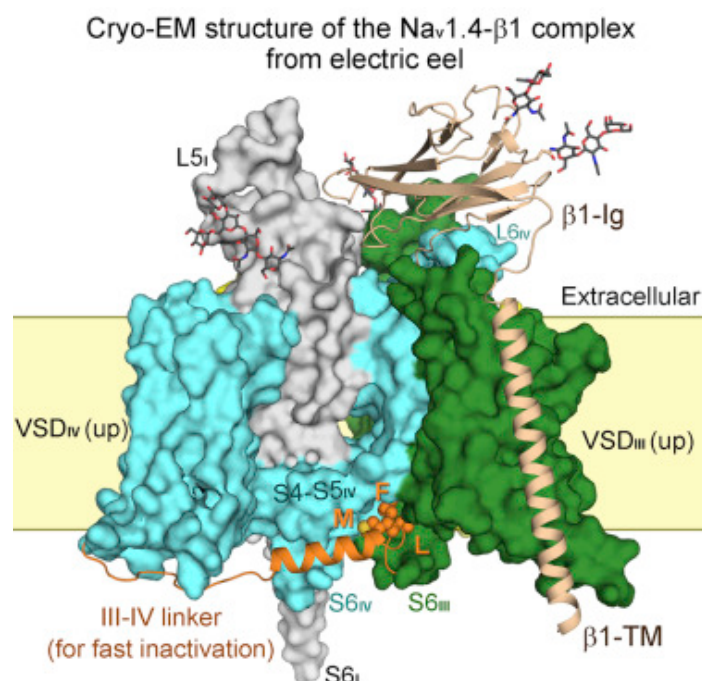
【Cell 系列】清华大学生命学院、结构生物学高精尖创新中心颜宁研究组在 Cell 杂志发表题为《来自电鳗的电压门控钠离子通道 Nav1.4- $\beta$ 1 复合物结构》(Structure of the Nav1.4- $\beta$ 1 Complex from Electric Eel) 的研究论文，首次报道了带有辅助性亚基的真核生物电压门控钠离子通道复合物可能处于激活态的冷冻电镜结构。该成果是电压门控离子通道(voltage-gated ion channel) 的结构与机理研究领域的一个重要突破。

在该最新研究中，颜宁研究组首次报道了真核钠通道复合物 Nav1.4- $\beta$ 1 的冷冻电镜结构，整体分辨率达到 4.0 Å，中心区域分辨率在 3.5 Å 左右，大部分区域氨基酸侧链清晰可见。该蛋白来自于电鳗 (Electrophorus electricus)，它具有一个特化的肌肉组织称为电板 (electroplax)，在受到刺激或捕猎时能够放出很强的电流；电流产生的基础即为钠通道的瞬时激活。因该器官富集钠通道，其序列与人源九个亚型中的 Nav1.4 最为接近，因此命名为 EeNav1.4。值得一提的是，电鳗中的钠通道正是历史上首个被纯化并被克隆的钠通道，已经具有半个世纪的研究历史，是钠通道功能和机理研究的重要模型，因此，该蛋白一直以来也是结构生物学的研究热点。

在本研究中，研究组成员利用特异性的抗体从电鳗的电板组织中提纯出 Nav1.4- $\beta$ 1 复合物，通过对纯化条件和制样条件的不断摸索和优化，获得了性质稳定且均一的蛋白样品，并进一步制备出优质的冷冻电镜样品，最终利用冷冻电镜技术解析出其高分辨三维结构。与此前解析的钠通道 NavPaS 相比，该结构展示了三大新的结构特征：

1) 该结构中带有辅助性亚基  $\beta$ 1，首次揭示了辅助性亚基与  $\alpha$  亚基的相互作用方式；

- 2) 本论文提出了一个解释钠通道快速失活的新的变构阻滞机制;
- 3) 该结构特征与预测的激活态基本吻合, 极有可能揭示了首个处于开放状态的真核钠通道的结构。



### Structure of the Nav1.4- $\beta$ 1 Complex from Electric Eel

来自电鳗的电压门控钠离子通道 Nav1.4- $\beta$ 1 复合物结构

清华大学 颜宁

2017年7月27日

DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2017.06.039>

Voltage-gated sodium (Nav) channels initiate and propagate action potentials. Here, we present the cryo-EM structure of EeNav1.4, the Nav channel from electric eel, in complex with the  $\beta$ 1 subunit at 4.0 Å resolution. The immunoglobulin domain of  $\beta$ 1 docks onto the extracellular L5I and L6IV loops of EeNav1.4 via extensive polar interactions, and the single transmembrane helix interacts with the third voltage-sensing domain (VSDIII). The VSDs exhibit “up” conformations, while the intracellular gate of the pore domain is kept open by a digitonin-like molecule. Structural comparison with closed NavPaS shows that the outward transfer of gating charges is coupled to the iris-like pore domain dilation through intricate force transmissions involving multiple channel segments. The IFM fast inactivation motif on the III-IV linker is plugged into the corner enclosed by the outer S4-S5 and inner S6 segments in repeats III and IV, suggesting a potential allosteric blocking mechanism for fast inactivation.