

practical prospects, which chitinases play within the plant. A detailed summary of the literature, the induction, subcellular location and antifungal activity of chitinases in compatible combination, incompatible

combination and endomycorrhiza is provided.

Key words plant chitinase, fungi, induction, location, antifungal activity

ATP 敏感钾通道的研究进展

刘杰 姜勇¹⁾ 赵克森

(第一军医大学病理生理学教研室, 广州 510515)

摘要 ATP 敏感钾通道 (K_{ATP}) 是一组将细胞膜电活动与细胞代谢联系在一起的重要通道。该通道是由磺酰脲受体 (SUR) 和内向整流钾通道 ($K_{IR6.x}$) 亚单位组成的异源四聚体 ($SUR/K_{IR6.x}$)₄。SUR 与 $K_{IR6.x}$ 基因在染色体上配对存在。 $K_{IR6.x}$ 亚单位形成通道的电流孔道, SUR 使通道对磺酰脲类药物、钾通道开放剂和 Mg^{2+} -NDPs 等调节因子敏感。不同亚型 K_{ATP} 通道特性由 SUR 与 $K_{IR6.x}$ 亚单位组成决定。 K_{ATP} 通道门控受 $[ATP]_i$ 和 $[ADP]_i$ 调节, 膜磷脂 (PIPs) 抑制通道对 ATP 的敏感性, 细胞磷酸转移系统也参与 ATP/ADP 对通道的调节机制; 磺酰脲类复合物 (SUs) 抑制 K_{ATP} 通道, 钾通道开放剂 (KCOs) 激活 K_{ATP} 通道; G 蛋白以及 PKA、PKC、PKG 等信使物质也参与通道的调节。 K_{ATP} 通道对胰岛素的分泌、心肌缺血预适应以及血管的张力起重要调节作用。

关键词 ATP 敏感钾通道, 磺酰脲受体, 内向整流钾通道, 二磷酸核苷

学科分类号 R329.2⁺5

1 K_{ATP} 通道定义

继 1983 年 Noma^[1] 在心脏首次发现 ATP 敏感 K^+ (K_{ATP}) 通道后, 又先后在许多组织, 包括胰腺 β 细胞、骨骼肌、平滑肌、神经元、内皮以及肾上皮细胞等发现该通道, 它是将细胞电活动与代谢联系在一起的重要通道。早期对 K_{ATP} 通道的定义是根据 K^+ 通道对 ATP 的敏感性, 如果通道活动能被细胞内 ATP 抑制, 就定义为 K_{ATP} 通道^[1,2]。近年的深入研究表明, 这一定义已不足以概括该通道的所有特性, 因此又根据单通道电流特性、核苷调节模式、药理学特性等对通道定义进行了扩充: K_{ATP} 通道是弱的内向整流 K^+ 选择性通道; 通道活动的显著特征是呈簇状开放, 通道被细胞内 ATP 抑制, 被 Mg^{2+} NDP 激活; K_{ATP} 通道还有两个显著的药理学特性, 即被磺酰脲类 (sulfonylureas, SUs) 复合物抑制, 被多种钾通道开放剂 (potassium channel openers, KCOs) 激活^[3]。

2 K_{ATP} 通道结构

K_{ATP} 通道是由完全不同的两类亚单位, 内向整流亚单位 ($K_{IR6.x}$, 包括 $K_{IR6.1}$ 和 $K_{IR6.2}$) 和

磺酰脲受体 (sulfonylurea receptor, SUR) 组成的大异源多聚体。 $K_{IR6.x}$ 属内向整流钾通道超家族成员^[4,5], 含有两个跨膜螺旋, 其侧端有一个含 Gly-Phe-Gly- (或 Gly-Tyr-Gly-) 序列的片段, 该片段为 K^+ 选择性通道所共有。 $K_{IR6.x}$ 第二跨膜螺旋 (M2) 决定通道内向整流的程度, 用天冬氨酸 (D) 替换 $K_{IR6.2}$ M2160 位天冬酰胺 (N), $SUR1/K_{IR6.2}$ 通道由弱内向整流通道变成强内向整流通道, 提示 M2 上的这一残基参与电流通路的形成^[6]; 此外, 平截 $K_{IR6.2}$ 的碳端 ($\Delta C18$, $\Delta C26$, $\Delta C36$) 可以表达一个功能通道, 在 SUR 缺乏时仍形成与野生型通道具有相同电导的钾电流^[7]。上述事实表明 $K_{IR6.x}$ 形成 K_{ATP} 通道的 K^+ 通透孔道。

磺酰脲受体 SUR 亚单位对优降糖具有亲和力。SUR 是 ATP 结合盒 (ATP binding cassette, ABC) 或转运 ATP 酶超家族多相关耐药蛋白 (multidrug resistance associated protein, MRP) 成员, 其胞浆面有多个跨膜区和两个结合核苷的折叠区 (nucleotide binding fold, NBF)。虽然 SURs 的拓

¹⁾ 通讯联系人。

Tel: (020) 85148376; E-mail: yjiang@public.guangzhou.gd.cn

收稿日期: 1998-12-07, 修回日期: 1999-07-21

拓扑结构 (topology) 尚未确定, 但对 MRP 亚家族进行多重序列比较和疏水分析推测, 在 NBF1 之前有 11 个跨膜螺旋组成的片段, NBF1 和 NBF2 之间有一 6 个跨膜螺旋的片段将其隔开^[8]. $Mg\text{-ADP}$ 是与 ATP 作用相拮抗的 K_{ATP} 通道激动剂, 其作用位点在 NBFs. NBF-2 发生点突变的 SUR1 和 Kir6.2 共表达形成的通道有正常的 ATP 敏感性, 但不被 $Mg\text{-ADP}$ 激活; NBF-1 或 NBF-2 赖氨酸残基的突变导致通道不能被 $Mg\text{-ADP}$ 激活^[9]. 因此, $Mg\text{-ADP}$ (也许包括所有 $Mg\text{-NDPs}$) 可能通过 NBFs 激活 K_{ATP} 通道.

SUR 或 $K_{IR6.x}$ 亚单位单独表达并不具有活性, 只有两个亚单位共表达才表现 K_{ATP} 通道活性, 说明完整通道的功能和特性依赖于两个亚单位的相互作用. SUR 和 $K_{IR6.x}$ 相互作用的机制尚不清楚, 有实验发现用胰酶处理后 K_{ATP} 通道活性增强, 而 $Mg\text{-ADP}$ 和 SUs 等对其调节作用减弱, 提示两亚基之间存在分子联系^[10].

由 $K_{IR6.2}$ 和 SUR1 形成的多聚体分子质量为 950 ku, 刚好是 SUR1/ $K_{IR6.2}$ 分子质量的 4 倍, 由此推测 K_{ATP} 通道是 SUR/ $K_{IR6.x}$ 的四聚体组合. 用基因工程手段也证实四个 SUR1/ $K_{IR6.2}$ 可形成功能通道^[6]. SUR 与 $K_{IR6.x}$ 以 1:1 比例表达的融合蛋白具有与天然 K_{ATP} 通道相似的特性, 而以 1:2 比例表达的融合蛋白不具有 K_{ATP} 通道活性, 提示 SUR 和 K_{IR} 亚单位以 1:1 比例形成功能性通道蛋白 (图 1).

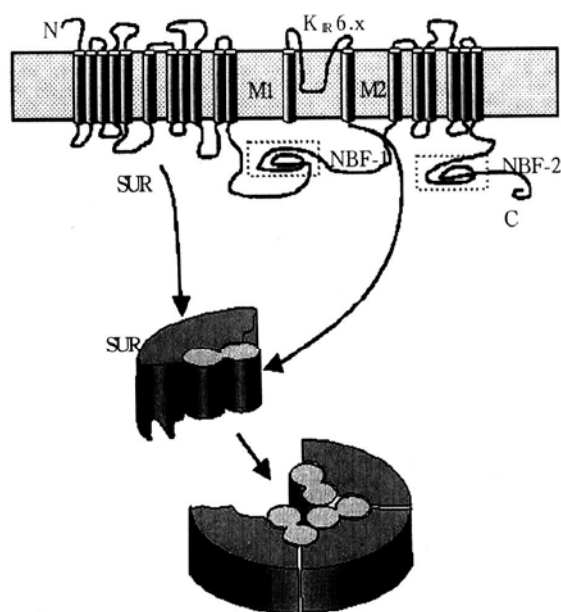


图 1 K_{ATP} 通道的拓扑结构模式图

3 K_{ATP} 通道的基因定位

基因定位 (mapping) 研究表明, 人类染色体 SUR 和 $K_{IR6.x}$ 配对存在. SUR1 与 $K_{IR6.2}$ 位于 11 号染色体的短臂上, 长程 (long-range) PCR 测定 SUR1 基因 3' 端到 $K_{IR6.2}$ 基因的 5' 端大约相距 4 500 碱基对^[5]. 对染色体 11p14.3 区 86 kb 基因组 DNA 片段的测序 (从紧靠在 SUR1 外显子 17 前的大内显子开始) 显示两者相距 4 900 碱基对. 位于 12 号染色体上的 SUR2 与 $K_{IR6.1}$ 基因配对存在^[4,11]. 由于两基因间的距离太大, 无法完成 PCR, 因此, 两基因间的距离尚未确定. K_{IR} 与 SUR 基因为何簇集成对原因不明, 推测它们可能起源于一个原始融合基因, 经过分裂和复制而形成.

内含子-外显子界限定位显示人类 SUR1 和 SUR2 基因非常相似^[12]. SUR1 基因含 39 个外显子, 全长大约 100 kb. 该基因编码的蛋白质含 1 582 个氨基酸 (如不利用 17 外显子 5' 端上的交替接合部位则为 1 581, 该部位编码一个丝氨酸残基). SUR2 基因有 38 个外显子, 它与 SUR1 的差别在于几乎完全无外显子 18. SUR2 基因编码两个主要的亚型 SUR2A 和 SUR2B, 两亚型差别在于编码 C 端 45 个氨基酸的 135 bp 外显子不同. 组织分布与表达实验表明 SUR1、SUR2A 和 SUR2B 分别是胰腺型、心脏型和 (血管) 平滑肌型.

4 不同亚型 K_{ATP} 通道特性

不同亚型 K_{ATP} 通道的特性由其亚基组成决定, 对特殊通道亚型靶复合物的研究具有广阔的前景. 以下主要对胰腺、心肌和平滑肌细胞通道亚型作简要说明.

4.1 SUR/ $K_{IR6.2}$

SUR/ $K_{IR6.2}$ 通道电导约为 70 pS, 可被代谢抑制和 diazoxide 激活, 但不被 cromakalim 激活. 对低浓度 SUs 敏感. ATP 对通道抑制的 IC_{50} 约为 10 $\mu\text{mol/L}$, 部分被 ATP 抑制的通道在 Mg^{2+} 存在时被 ADP 激活. 上述特性与天然 β 细胞 K_{ATP} 通道相同^[12], 其中任一亚单位的突变都导致家族性高血糖血症病人 β 细胞 K_{ATP} 通道活性丧失^[13], 证明这一对亚单位结合形成经典的 β 细胞 K_{ATP} 通道.

4.2 SUR2A/ $K_{IR6.2}$

SUR2A/ $K_{IR6.2}$ 单通道电导约为 80 pS, 呈簇

状开放; ATP 抑制通道的 IC_{50} 较 β 细胞高大约 10 倍; SUR2A/ $K_{IR}6.2$ 对 diazoxide 不敏感, 但被 cromakalim 和 pinacidil 激活, 上述特性与心脏天然 K_{ATP} 通道相同. 此外, 在心脏组织也检测到 SUR2A 与 $K_{IR}6.2$ 的 mRNA^[14]. 但由于缺乏遗传学证据, 只能推论 SUR2A/ $K_{IR}6.2$ 形成心脏 K_{ATP} 通道.

4.3 SUR2B/ $K_{IR}6.1$

SUR2B 和 $K_{IR}6.2$ 或 $K_{IR}6.1$ 共表达形成的通道与 VSMC K_{ATP} 通道具有相同的 KCOs 敏感性, 即被 pinacidil、cromakalim 和 diazoxide 激活 (diazoxide 作用较弱). SUR2B/ $K_{IR}6.1$ 表达产生小电导 (33 pS) 的 K^+ 通道, 与大鼠和兔门静脉平滑肌细胞 K_{ATP} 通道电导相似. SUR2B/ $K_{IR}6.1$ 通道与 VSMC K_{ATP} 通道相似之处还表现在对 ATP 敏感性, ATP 对通道抑制呈“钟”型 (bell shape), 即在 pinacidil 存在时, 低浓度 ATP (0.1 ~ 100 $\mu\text{mol/L}$) 对通道呈剂量依赖性激活, 而高浓度 ATP (1~ 3 mmol/L) 却具有抑制效应^[15].

5 K_{ATP} 通道调节

ATP 与 ADP 是通道的主要门控分子. ATP 是通道的内源性抑制剂, 其抑制作用与 Mg^{2+} 无关. 除了对通道的抑制作用外, ATP 还有恢复通道功能的作用. 多数实验发现 K_{ATP} 通道在无 ATP 溶液中表现“衰减”现象, 即先开放, 随后逐渐丧失活性, $Mg\text{-ATP}$ 可恢复衰减的通道活性. ADP 或其他二磷酸核苷 (NDPs) 是 K_{ATP} 通道的内源性激动剂. 在缺乏 Mg^{2+} 时 ADP 抑制 K_{ATP} 通道活性, 但 $Mg\text{-ADP}$ 刺激其活性, 并能激活预先被 ATP 抑制的通道. $Mg\text{-ADP}$ 可能通过与 ATP 竞争结合而激活 K_{ATP} 通道. 因此 ATP/ADP 的比例对 K_{ATP} 通道活性的调节至为重要, 是将通道活性与细胞代谢联系在一起的重要调节因素.

然而, ATP/ADP 对 K_{ATP} 通道调节至今还存在某些困惑, 通常情况下胞浆 ATP 浓度 (毫摩尔级) 远远高于保持通道关闭的浓度 (微摩尔级), 较 ATP 诱导通道关闭的 IC_{50} 高 1 到 2 个数量级. 理论上推测 K_{ATP} 通道此时处于完全关闭状态, 没有离子流动. 但穿孔膜片 (perforated patch) 记录显示, 约有 10% 的 K_{ATP} 通道仍具有活性. 此外还发现, 即使 ATP/ADP 比值没有发生改变, 也可记录到 K_{ATP} 通道活性改变, 提示还有其他机制参与 ATP/ADP 对 K_{ATP} 通道的调节. 1998 年 Baukrowitz

等^[16]和 Shyng 等^[17]同时在《Science》杂志报道膜磷脂 PIP_2 和 PIP (尤其是 PIP_2) 对 K_{ATP} 通道惊人的作用, 在细胞膜的胞浆面加入 5 $\mu\text{mol/L}$ PIP_2 能将 ATP 的 IC_{50} 从约 10 $\mu\text{mol/L}$ 降至 3 mmol/L, 从而拮抗 ATP 对通道的抑制. 游离膜片上脂质磷酸化酶的作用使之逐渐丧失 PIP_2 , 这可能正是游离膜片观察到的高 ATP 敏感性的真正原因. 这一发现使完整细胞为何在毫摩尔浓度 ATP 存在时仍有活动这一问题得到合理解释. 此外还发现 K_{ATP} 通道微环境存在几种磷酸转移酶, 包括腺苷、肌醇和丙酮酸激酶以及其他的糖酵解酶, 其中腺苷激酶 (AK) 加速 ATP 向 ADP 的转移, 导致 K_{ATP} 通道开放, 而由肌醇和丙酮酸激酶催化的磷酸转移增加 ADP 向 ATP 转化, 引起通道关闭. 因此即使在细胞内没有 ATP/ADP 比值改变时, 磷酸转移反应仍可通过释放或移开通道位点上的腺苷酸, 调节通道附近 ATP/ADP 比值, 从而改变通道活性^[18].

磺酰脲复合物 (SUs) 和钾通道开放剂 (KCOs) 是外源性 K_{ATP} 通道的阻滞剂和开放剂. 广泛用于临床糖尿病治疗的优降糖、甲糖宁等均属 SUs. K_{ATP} 通道具有组织特异性亚型, 与 SUs 和 SUR 结合的亲和力密切相关. SUR1 (胰腺型) 与优降糖的亲和力远大于 SUR2A (心脏型), SUR2B (平滑肌型) 与优降糖的亲和力介于 SUR1 和 SUR2A 之间. 因此, 对 SUs 不同的反应可用于划分通道亚型.

pinacidil、diazoxide、cromakalim、nicorandil 等钾通道开放剂 (KCOs) 激活 K_{ATP} 通道, 其作用常被 SUs 拮抗. KCOs 除共同的开放 K^+ 通道作用外, 根据其化学结构又分为几个亚类, 不同亚类的 KCOs 有组织特异性. 心脏 K_{ATP} 通道可被相似浓度的 pinacidil 和 cromakalim 激活, 但不被 diazoxide 激活. 血管平滑肌的 K_{ATP} 通道可被上述三种药激活, 但对 diazoxide 反应低. diazoxide 对胰腺 β 细胞 K_{ATP} 通道激活作用较 pinacidil 和 cromakalim 强. KCOs 的作用位点可能也在 SUR 上, 其碳端是决定 KCOs 药理学的关键部位, SUR1 和 SUR2B 的碳端相似, 由这些受体构成的通道均对 diazoxide 起反应, 而由 SUR2A 构成的通道对 diazoxide 不起反应.

信使物质, 如 G 蛋白、蛋白激酶等也参与 K_{ATP} 通道的调节. 将外源性 G 蛋白亚单位的活性形式 ($G\alpha_{i1}$, $G\alpha_{i2}$ 或 $G\alpha_o$) 加入胞膜内侧面激活心脏 K_{ATP} 通道. K_{ATP} 通道还受蛋白激酶 A (PKA)、

蛋白激酶 G (PKG) 或蛋白激酶 C (PKC) 磷酸化调节. PKA 或 PKG 产生的磷酸化激活血管 K_{ATP} 通道, 而 PKC 激活后抑制该通道. 心脏 K_{ATP} 通道既可被 PKC 激活, 又可在 PKC 激活时处于一种备用状态, 使它能够被代谢抑制或 pinacidil 激活^[19].

6 K_{ATP} 通道的生理作用

K_{ATP} 通道开放后膜电位向平衡电位 (在生理不对称 $[K^+]_o/[K^+]_i$ 时接近 -80 mV) 移动, K_{ATP} 通道通过调控膜电位来调节不同细胞的电活动和功能.

6.1 胰腺 β 细胞

胰腺 β 细胞 K_{ATP} 通道对胰岛素分泌起十分重要的调节作用. 胰腺 β 细胞 K_{ATP} 通道在空腹血糖浓度低 ($2\sim 3$ mmol/L) 时激活, 引起细胞膜电位呈超极化改变, 降低细胞兴奋性, 从而减少胰岛素分泌. 餐后血糖浓度增高 ($5\sim 7$ mmol/L), $[ATP]_i$ 也随之升高, 引起 K_{ATP} 通道关闭, β 细胞去极化, 通过激活电压依赖性 Ca^{2+} 通道增加细胞内 Ca^{2+} , 从而刺激胰岛素分泌. β 细胞 K_{ATP} 通道亚单位突变会导致家族性低胰岛素血症或婴儿高胰岛素血症性低血糖.

6.2 心肌细胞

心肌细胞 K_{ATP} 通道在缺血预适应保护机制中的重要作用已受到普遍关注^[20]. KCOs 可模拟缺血预适应, 而优降糖去除这一作用. 其他因子, 如腺苷、PKC 和 Ca^{2+} 也诱导缺血预适应. 尽管产生缺血预适应的终效应器尚未确定, 但可肯定 K_{ATP} 通道是各种刺激因素的靶, 因此, K_{ATP} 通道激活可能是引起缺血预适应的共同通路. 其机制是: 心肌短暂缺血、缺氧引起 K_{ATP} 通道开放, 使心肌细胞膜发生超极化, 通过减少 Ca^{2+} 内流降低 ATP 消耗, 从而使细胞在代谢损害期间得到保护, 减少随后长时间缺血所带来的心肌损伤.

6.3 血管平滑肌

K_{ATP} 通道在某些血管床如冠脉、肠系膜动脉、仓鼠颊囊和提睾肌动脉基础张力的维持中起重要作用. 肾、脑和肺动脉 K_{ATP} 通道虽对基础张力的维持不起作用, 但在缺氧时调节这些血管的张力. K_{ATP} 通道对血流的代谢调节起重要作用, 缺血、缺氧引起的扩管作用可被优降糖抑制, 提示缺血、缺氧激活 K_{ATP} 通道. 代谢抑制主要通过减少细胞内 ATP 水平和引起腺苷释放而激活 K_{ATP} 通道. 最

近发现, 内毒素性休克时 K_{ATP} 通道过度激活可能是导致血压急剧下降的重要原因.

6.4 其他

在肾近球细胞, 由 K_{ATP} 通道开放引起的超极化增加肾素分泌. 内皮细胞 K_{ATP} 通道在能量代谢障碍时影响静息膜电位, 可能参与 EDRF 释放的调节. 神经元上 K_{ATP} 通道的开放降低动作电位的频率, 可能对神经元起保护作用.

参 考 文 献

- 1 Noma A. ATP-regulated K^+ channels in cardiac muscle. *Nature*, 1983, **305** (5930): 147~148
- 2 Cook D L, Hales C N. Intracellular ATP directly blocks K^+ channels in pancreatic B-cells. *Nature*, 1984, **311** (5983): 271~273
- 3 Babenko A P, Aguilar-Bryan L, Bryan J. A view of SUR/K_{IR} 6. X, K_{ATP} channels. *Annu Rev Physiol*, 1998, **60**: 667~687
- 4 Inagaki N, Inazawa J, Seino S. cDNA sequence, gene structure, and chromosomal localization of the human ATP-sensitive potassium channel, uK_{ATP} 1, gene (KCN18). *Genomics*, 1995, **30** (1): 102~104
- 5 Inagaki N, Gonoi T, Clement J P I V, *et al.* Reconstitution of I_{K_{ATP}}: an inward rectifier subunit plus the sulfonylurea receptor. *Science*, 1995, **270** (5239): 1166~1170
- 6 Clement J P I V, Kunjilwar K, Gonzalez G, *et al.* Association and stoichiometry of K_{ATP} channel subunits. *Neuron*, 1997, **18** (5): 827~838
- 7 Tucker S J, Gribble F M, Zhao C, *et al.* Truncation of Kir6. 2 produces ATP-sensitive K^+ channels in the absence of the sulphonylurea receptor. *Nature*, 1997, **387** (6629): 179~183
- 8 Tusnady G E, Bakos E, Varadi A, *et al.* Membrane topology distinguishes a subfamily of the ATP-binding cassette (ABC) transporters. *FEBS Lett*, 1997, **402** (1): 1~3
- 9 Gribble F M, Tucker S J, Ashcroft F M. The essential role of the Walker A motifs of SUR1 in K-ATP channel activation by Mg-ADP and diazoxide. *EMBO J*, 1997, **16** (6): 1145~1152
- 10 Deutsch N, Weiss J N. Effects of trypsin on cardiac ATP-sensitive K^+ channels. *Am J Physiol*, 1994, **266** (2pt2): H613~H622
- 11 Chutkow W A, Simon M C, Le Beau M M, *et al.* Cloning, tissue expression, and chromosomal localization of SUR2, the putative drug-binding subunit of cardiac, skeletal muscle, and vascular K_{ATP} channels. *Diabetes*, 1996, **45** (10): 1439~1445
- 12 Inagaki N, Gonoi T, Clement I V J P, *et al.* Reconstitution of I_{K_{ATP}}: an inward rectifier subunit plus the sulfonylurea receptor. *Science*, 1995, **270** (5239): 1166~1170
- 13 Dunne M J, Kane C, Shepherd R M, *et al.* Familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy and mutations in the sulfonylurea receptor. *N Engl J Med*, 1997, **336** (10): 703~706
- 14 Inagaki N, Gonoi T, Clement J P I V, *et al.* A family of sulfonylurea receptors determines the pharmacological properties of ATP-sensitive K^+ channels. *Neuron*, 1996, **16** (5): 1011~1017
- 15 Yamada M, Isomoto S, Matsumoto S, *et al.* Sulfonylurea receptor 2B and Kir6. 1 form a sulfonylurea-sensitive but ATP-insensitive K^+ channel. *J Physiol*, 1997, **499** (pt3): 715~720
- 16 Baukowitz T, Schulte U, Oliver D, *et al.* PIP₂ and PIP as determinants for ATP inhibition of K_{ATP} channels. *Science*, 1998,

- 282 (5391): 1141~ 1144
- 17 Shyng S L, Nichols C G. Membrane phospholipid control of nucleotide sensitivity of K_{ATP} channels. *Science* 1998, **282** (5391): 1138~ 1141
 - 18 Dzeja P P, Terzic A. Phosphotransfer reactions in the regulation of ATP-sensitive K^+ channels. *FASEB J*, 1998, **12** (7): 523~ 529
 - 19 Yokoshiki H, Sunagawa M, Seki T, *et al.* ATP-sensitive K^+ channels in pancreatic, cardiac, and vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol*, 1998, **274** (1): C25~ C37
 - 20 Schulz R, Rose J, Heusch G. Involvement of activation of ATP-dependent potassium channel in ischemic preconditioning in swine. *Am J Physiol*, 1994, **267** (4pt2): H1341~ H1352

New Light on the Study of K_{ATP} Channels. LIU Jie, JIANG Yong, ZHAO Ke-Sen (*Department of Pathophysiology, The First Military Medical University, Guangzhou 510515, China*).

Abstract Adenosine triphosphate (ATP) -sensitive potassium channels (K_{ATP}) which couple cell metabolism to electrical activity are heteromultimers of sulfonylurea receptor (SUR) and inward rectifier K^+ channel ($K_{IR6.x}$) subunits associated with 1: 1 stoichiometry as a tetramer (SUR/ $K_{IR6.x}$)₄. SUR and $K_{IR6.x}$ genes come in pairs in chromosome.

$K_{IR6.x}$ subunit forms the electrical pore of the K_{ATP} channel and SUR endows the K_{ATP} channel with sensitivity to regulators such as sulfonylurea drugs, K^+ channel-opening drugs, and Mg^{2+} nucleotides. The characterizations of K_{ATP} channel subtypes are determined by the combination of SUR and $K_{IR6.x}$ subunits. The gates of K_{ATP} channels are ion-gated by $[ATP]_i$ and $[ADP]_i$. Phosphatidylinositol phosphates (PIPs) antagonized ATP inhibition of K_{ATP} channels and cellular phosphotransfer cascades also involve in the regulation mechanism of ATP/ADP. K_{ATP} channels are inhibited by sulfonylurea complexes (SUs) and activated by K^+ channel-opening drugs. G protein and protein kinase such as PKA, PKC, PKG also participate in the regulation of these channels. K_{ATP} channels play crucial roles in the secretion of insulin, preconditioning of cardiac myocytes and maintenance of blood vessel tone.

Key words ATP-sensitive potassium channels, inward rectifier potassium channel, sulfonylurea receptor, nucleotide diphosphate

溶血磷脂酸受体及其信号转导

马 睿

(中国协和医科大学阜外心血管病医院
中国医学科学院心血管病研究所, 北京 100037)

摘要 溶血磷脂酸 (lysophosphatidic acid, LPA) 是一种类生长因子的脂类信号分子。在血栓形成过程中被激活的血小板可以产生 LPA。自从证明 LPA 有胞外信号功能以后, 许多新的生物活性又被不断发现。LPA 最主要的作用是诱导各类细胞增殖。人们已经找到几种 LPA 受体 cDNA 克隆。LPA 主要通过 G 蛋白偶联受体影响靶细胞功能, 其信号转导系统包括已知的几条信号通路: 激活 G_q 从而激活磷脂酶 C; 激活 G_i 从而抑制腺苷酸环化酶并激活 MAPK 级联通路; 激活 $G_{12/13}$ 从而激活 Rho 级联通路等。

关键词 溶血磷脂酸, 受体 cDNA 克隆, 信号转导

学科分类号 Q54

1 LPA 的来源及功能简介

溶血磷脂酸 (1-acyl-sn-glycerol-3-phosphate) 是一种细胞膜脂类衍生物, 它在体内主要产生于被激活的血小板。外界刺激使血小板聚集后, 质膜上的磷脂分子可以在磷脂酶 A_2 (PLA₂) 和磷脂酶 D

(PLD) 的作用下形成 LPA, 释放入血液, 所以它是血清的正常组分。作为血液凝聚过程中的产物, LPA 在血清中以清蛋白结合形式存在, 而在血浆中含量极少。

Tel: (010) 68331762; E-mail: marui@email.com.cn

收稿日期: 1999-01-14, 修回日期: 1999-06-16