

# BK 通道的生物物理特性与门控及其最新研究进展\*

吴 榕<sup>1)</sup> 文字桥<sup>2)</sup> 余 洋<sup>3)</sup> 刘丝丝<sup>3)</sup> Sokabe M<sup>4)</sup> 赵虎成<sup>2,3)\*\*</sup>

(<sup>1)</sup> 内蒙古师范大学生命科学与技术学院, 呼和浩特 010022; (<sup>2)</sup> 四川理工学院自动化与信息学院, 614000;

(<sup>3)</sup> 清华大学航天航空学院生物力学与医学工程研究所, 北京 100084;

(<sup>4)</sup> Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya 466-8550, Japan)

**摘要** BK<sub>Ca</sub> 通道是细胞膜上受 Ca<sup>2+</sup> 和膜电位双重调控的离子通道, 其与细胞信号系统偶联并发挥着重要作用, 该通道高度表达于高等动物的多种组织. 最近的研究证实, 在心肌细胞膜上存在力敏感 BK 通道并参与了心脏收缩与舒张的调控. 本文将介绍 BK 通道与 L-型钙通道功能上的耦合, 心肌细胞膜力敏感 BK 通道门控和功能的研究, 以及对基底刚度的响应. 这有助于更好地理解力敏感离子通道相关心脏疾病的病理和生理学基础.

**关键词** 心肌细胞, BK 通道, 基底刚度

**学科分类号** Q71

**DOI:** 10.16476/j.pibb.2017.0173

大量的研究证实心肌细胞膜电位变化直接调控心脏的收缩与舒张. 在收缩与舒张过程中由牵张和压缩而产生的应力反过来对心脏本身电信号也存在影响, 这种反作用被称为心脏力-电反馈 (mechano-electrical feedback, MEF)<sup>[1-2]</sup>. 一些临床现象, 如心房压升高会引起房颤, 敲击前心区能够复苏心脏等本质上可归因于 MEF. 力敏感离子通道是心脏 MEF 过程中重要的信号感受与转导分子<sup>[3]</sup>. 由于心脏超负荷等引起心肌应力分布和大小的异常始终伴随着心肌肥厚、心肌纤维化、心力衰竭的发生发展过程<sup>[2]</sup>. 应力的异常变化可引起心肌细胞力敏感离子通道功能和基因表达的变化进而影响心肌电活动<sup>[4]</sup>. 最近发现在心肌细胞膜上存在 BK 通道, 其除了具有 Ca<sup>2+</sup> 和膜电位依赖性外还具有膜张力敏感性, 并发挥着相应的生理作用<sup>[5-11]</sup>. 本文旨在结合自己实验室的研究, 对心肌细胞 BK 通道的生物物理特性和功能及生理学意义进行综述.

## 1 BK 通道的结构与功能

BK 通道广泛地表达于各类细胞中, 在许多生理过程发挥着重要的作用, 如调控腺体分泌、细胞收缩和神经递质的释放等<sup>[12]</sup>. BK 通道的分子结构由 4 个  $\alpha$  亚基与 4 个  $\beta$  亚基组成.  $\alpha$  亚基形成

通道的孔和功能调节区域,  $\beta$  亚基作为辅助亚基对通道的门控特性起调控作用<sup>[13]</sup>. 1991 年首次在果蝇 (*Drosophila*) Slowpoke 基因座上找到 BK 通道的  $\alpha$  亚基.  $\alpha$  亚基对应位点的碱基突变能消除果蝇肌细胞与神经元中依赖于 Ca<sup>2+</sup> 的钾电流, 因此 BK 通道又称作 dSlo<sup>[12]</sup>.  $\alpha$  亚基由约 1 200 个氨基酸组成, 其分子质量在 125 ku 左右. BK 通道  $\alpha$  亚基的 N 端有 7 个跨膜片段 (S0~S6), 其中 S0 可以与  $\beta$  亚基结合. S2, S3, S4 片段带有正电荷, 构成了通道的膜电位感受器 (voltage sensor), 而 S5、S6 片段和连接它们的 P 环 (P-loop) 组成了通道的选择性过滤器 (selective filter)<sup>[12, 14]</sup>. BK 通道  $\alpha$  亚基的 C 端含 4 个疏水性区域 (S7~S10) 和 2 个 K<sup>+</sup> 电导调控结构域 (regulator of conductance for potassium, RCK) 并位于胞质内, 大约占整个蛋白质氨基酸序列的 2/3 (图 1)<sup>[5]</sup>. S9 与 S10 区域之间还有一个钙碗 (Ca<sup>2+</sup> bowl) 结构域, RCK 与钙碗均为钙离子结合位点, 共同调节

\* 国家自然科学基金 (11772175, 11472159) 与教育部重点实验室 (CQKLBST-2017-006) 资助项目.

\*\* 通讯联系人.

Tel: 18710004946, E-mail: zhaohc@mail.tsinghua.edu.cn

收稿日期: 2017-10-23, 接受日期: 2017-11-28

BK 通道的钙离子敏感性<sup>[16]</sup>. 由于  $\alpha$  亚基受跨膜电位和  $\text{Ca}^{2+}$  的双重调控<sup>[12]</sup>, 细胞去极化或胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度升高均可以使 BK 通道激活, 引起  $\text{K}^+$  外流并导致细胞的极化或超极化. 因此, BK 通道具有精细的细胞功能调节能力和重要的生理意义. 很长一段时间, 在心肌细胞膜上没有检测到 BK 通道电流, 一直认为其在心脏中不起作用. 最近, Ko 等<sup>[17]</sup>克隆了小鼠心肌细胞质膜 BK 通道的基因. Poulsen 等<sup>[18]</sup>在大鼠心室和心房肌细胞中检测到少量带有 STREX (a 59 amino acids insert, called Stress-axis Regulated Exon) 序列的 BK 通道. 此外, 在大鼠心肌细胞线粒体内膜中也检测到 BK 通道的存在, 其

对心肌缺血再灌注引起的损伤有显著的缓解作用<sup>[19]</sup>. 已经证实, 心肌细胞线粒体 BK 通道可降低心肌梗死, 抑制 BK 通道功能可引起心动过缓. BK 通道通过降低线粒体钙超载来保护线粒体, 其引起  $\text{K}^+$  离子内流伴随水的扩散和阴离子摄入, 引起线粒体膨大, 有利于 ATP 的合成和向胞质转运并保证了有效的氧化磷酸化<sup>[20]</sup>. 我们首次在胚胎鸡心肌细胞膜记录到 BK 通道电流(图 2)<sup>[6]</sup>并发现其除了调控心肌收缩与舒张外, 还具有感知基底刚度的能力<sup>[21]</sup>. 本文着重介绍心肌细胞膜 BK 通道的生物物理学特性与生理功能.

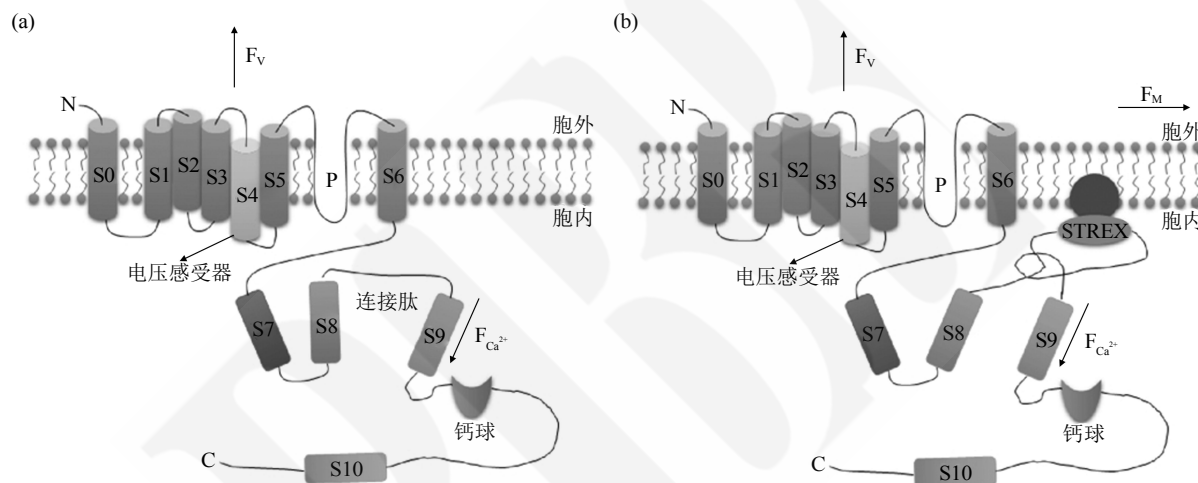


Fig. 1 Topological model of BK channel  $\alpha$ -subunit<sup>[12]</sup>

图 1 BK 通道  $\alpha$  亚基拓扑结构示意图<sup>[12]</sup>

(a) 非机械敏感 BK 通道. (b) 机械敏感 BK 通道.

## 2 BK 通道的门控及最新研究

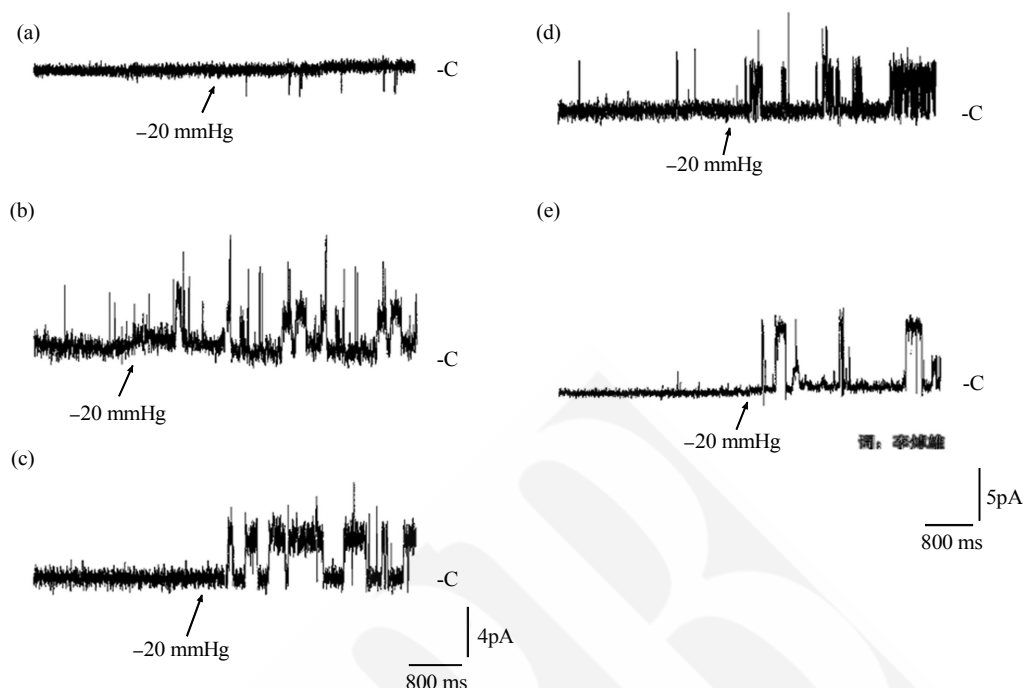
### 2.1 膜电位激活 BK 通道的机制

带正电荷的 S4 跨膜片段是 BK 通道感受跨膜电位的功能区域, 其氨基酸序列具有高度的保守性, 每隔 2 个疏水性氨基酸就有 1 个带正电荷的赖氨酸或精氨酸的残基(图 1)<sup>[14]</sup>. 当细胞去极化时, 精氨酸和赖氨酸因受到膜电场力的作用引起膜脂内 S4 片段向外移动<sup>[14]</sup>, 这种电荷的定向移动形成了通道的门控电流. 而 S4 片段外移使 BK 通道的构象改变而激活, 导致  $\text{K}^+$  外流<sup>[22]</sup>. 研究证实, 需要来自 BK 通道 4 个 S4 片段的 12~14 个正电荷相对外移来完成通道的一次开放<sup>[23]</sup>. 当细胞处于极化或者超极化时, S4 片段位于细胞膜的内侧面, 通道处于关闭状态. 我们于 1999 年首次在心肌细胞质

膜上记录到力敏感的  $\text{BK}^+$  通道电流, 其电导为 250 pS, 称为 SAKCA (stretch-activated BKCa channel)(图 2 e)<sup>[5]</sup>. 生物物理特性分析显示其膜电位与电流曲线 ( $I \sim V$  curve) 与其他组织 BK 通道一致, 即心肌细胞 BK 通道是一种典型的电压依赖型钾通道<sup>[5-6, 8-9]</sup>.

### 2.2 BK 通道的 $\text{Ca}^{2+}$ 敏感性

BK 通道  $\text{Ca}^{2+}$  的感受部位位于  $\alpha$  亚基 C 端, 即 RCK 结构域和  $\text{Ca}^{2+}$  碗 2 个可结合钙离子的结构单元, 其序列在果蝇和哺乳动物间具有较高的保守性<sup>[24]</sup>. 研究认为,  $\text{Ca}^{2+}$  感受部位作为相对独立的结构域完成  $\text{Ca}^{2+}$  对 BK 通道活性的调控<sup>[25]</sup>. BK 通道的 RCK 结构域与其他多种类型的  $\text{K}^+$  通道高度同源(图 1), 其三维结构已经在原核生物中得到确定<sup>[26]</sup>.  $\text{Ca}^{2+}$  碗是对一个与  $\text{Ca}^{2+}$  高亲和力的结合位点, 位于 S9~



**Fig. 2 Typical records of single-channel currents of 5 different types of stretch-activated(SA) channels from chick ventricular myocytes**

**图 2 鸡心肌 5 种机械敏感钾离子通道**

(a) 电导为 25 pS 的非选择性力敏感离子通道. (b) 电导为 25 pS 的力敏感钾离子通道. (c) 电导为 50 pS 力敏感钾离子通道. (d) 电导为 100 pS 的力敏感钾离子通道. (e) 电导为 250 pS 力敏感钾离子通道.

S10 之间包含有 1 个酸性区域(DQDDDDDPD) (图 1)<sup>[25]</sup>. 现在已经证实突变该区域中 5 个连续的天冬氨酸 (aspartic acid, D) 消除了  $\text{Ca}^{2+}$  与  $\text{Ca}^{2+}$  碗的结合能力<sup>[24-25]</sup>. RCK 结构域为  $\text{Ca}^{2+}$  与  $\text{Mg}^{2+}$  的结合位点: 其中可结合  $\text{Ca}^{2+}$  的位点与  $\text{Ca}^{2+}$  碗共同实现  $\text{Ca}^{2+}$  对通道开关的调控, 另一个位点则通过与胞质  $\text{Mg}^{2+}$  结合来修饰  $\text{Ca}^{2+}$  的调控作用<sup>[24-25]</sup>. 我们的研究显示当心肌细胞质膜 BK 通道钙碗被删除后, 通道的钙敏感性明显下降<sup>[7]</sup>. 缩短 RCK 与 S6 之间的 linker 不影响通道对钙的敏感性, 延长 linker 长度降低通道对钙的敏感性<sup>[8]</sup>, 这表明 RCK 结构域与钙碗都参与了心肌细胞 BK 通道对  $\text{Ca}^{2+}$  的感受. 但心肌细胞 BK 通道 RCK 结构域与钙碗之间是否存在协同作用尚需进一步研究.

### 2.3 应力激活 BK 通道的机制

力敏感离子通道(MS)的力学门控机制主要有 2 种: a. 脂双层模型, 即膜张力通过膜脂双层直接传递到通道的极上. 单细胞原核生物不具有细胞骨架与细胞外基质, 力由脂双层直接传递到通道并改变其构象<sup>[27-28]</sup>. b. 栓子(extrinsic tether)模型, 张力

通过细胞外基质或细胞骨架传递到通道的极上. 目前已经证实, 真核生物细胞外力通过细胞骨架或细胞外基质传递到通道上<sup>[27-28]</sup>. 我们在心肌细胞的研究中发现, 与平滑肌、神经元上非力敏感 BK 通道相比, 心肌力敏感的 BK 通道存在有 STREX 序列<sup>[6-8]</sup>. 删除 STREX 序列后, 心肌细胞 BK 通道保留了其对膜电位和钙离子依赖性, 但其力敏感性消失<sup>[6-8]</sup>. 表明, STREX 序列为力敏感 BK 通道的力学感受部位. 研究进一步发现, 用秋水仙素破坏微管或用细胞松弛素 D 破坏微丝后均可以降低心肌 BK 通道对膜张力的敏感性<sup>[11]</sup>, 表明细胞骨架可以将外力传递到通道的极上. 另外, 分别将带负电荷的极性分子 trinitrophenol (TNP)或带正电荷的极性分子 chlorpromazine (CPZ)插入质膜后都可以影响心肌质膜 BK 通道的力敏感性, 删除 STREX 序列后极性分子不再起作用<sup>[10]</sup>. 这进一步表明 STREX 为 BK 通道的力感受部位. 膜脂与细胞骨架均可以将力传递到通道上. 心肌细胞 BK 通道的力学门控应该介于脂双层模型与栓子模型的混合模型(图 3). STREX 位于 BK 通道 C 端, 即位于胞内. 膜张力

是如何传递到通道上? 我们推测, 可能通过膜上一个可以和 STREX 结合的未知蛋白将力传递到 STREX 序列上<sup>[8]</sup>. 力又是如何传递到通道的极上? BK 通道  $\alpha$  亚基通过一段 17 个氨基酸残基序列将 RCK 结构域与 S6 片段链接在一起, 此段肽链称为

C-linker<sup>[29]</sup>. 无论有无  $\text{Ca}^{2+}$  存在, 延长或缩短 C-linker 的长度将对应地降低或增加 BK 通道的力敏感性<sup>[8]</sup>. 表明, 膜张力最终通过 linker 传递到通道的极上(图 3).

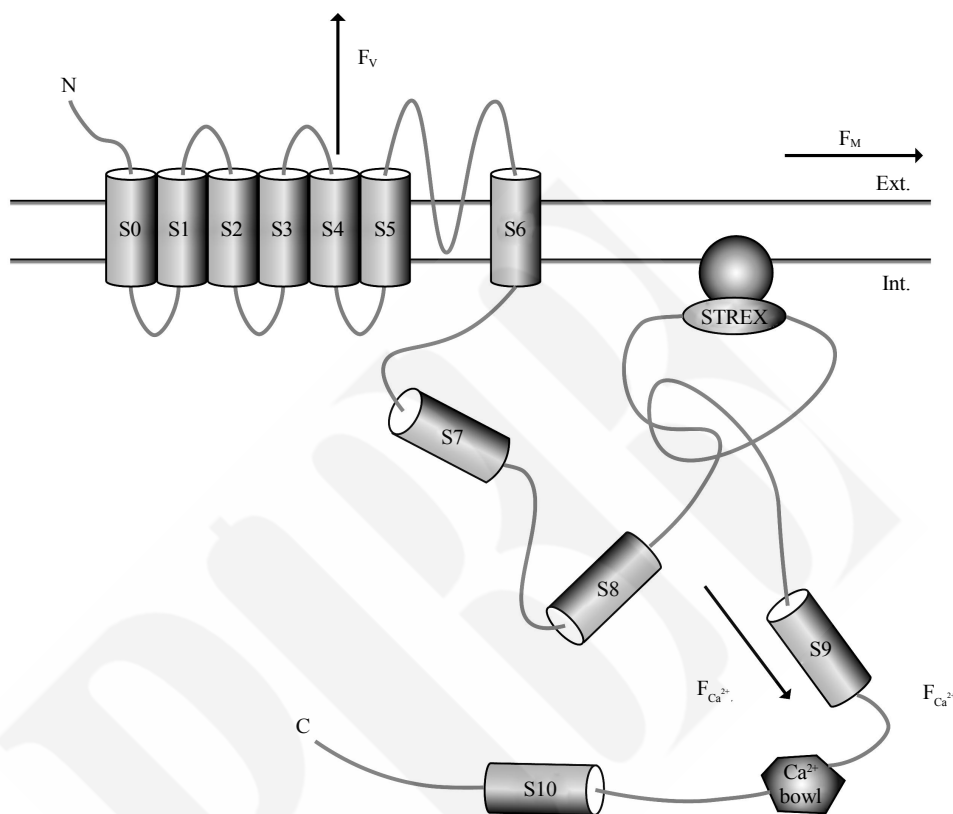


Fig. 3 A mechanistic model of SAKCaC gating

图 3 BK 通道门控模型

膜张力可以通过与 STREX 序列结合的膜蛋白传递,  $\text{Ca}^{2+}$  结合钙碗产生的力通过 C-linker 传递, 膜电位由 S4 感受。

### 3 BK 通道各功能域在门控中是独立的

研究表明, BK 通道有多个  $\text{Ca}^{2+}$  依赖的门控状态, 无  $\text{Ca}^{2+}$  时, 膜的去极化达到阈值后仍然可激活 BK 通道, 这提示生理条件下 BK 通道通过变构调节效应来激活。以往的研究已确定 BK 通道膜电位和  $\text{Ca}^{2+}$  离子感受器在空间上是独立的<sup>[30-31]</sup>. 心肌细胞质膜 BK 通道受膜电位、胞内钙浓度与膜张力的三重调控(图 3)。我们的研究显示, 删除钙碗后通道的钙依赖性明显减弱, 但不影响通道的膜电位与膜张力的敏感性。删除力感受位点 STREX 序列后, 通道的力敏感性消失而不影响通道的膜电位与钙离子依赖性<sup>[7]</sup>. 因此, 推测通道对力、膜电位、

钙的感受功能域是独立而互不影响的。Niu 等<sup>[29]</sup>提出  $\text{Ca}^{2+}$  可引起通道 C 端构象改变通过 C-linker 牵拉来打开 BK 通道。因此, 我们提出心肌细胞 BK 通道膜张力与  $\text{Ca}^{2+}$  引起 C 端构象改变产生的力相似, 都是通过 C-linker 传递力到通道的极上(图 3)<sup>[7]</sup>.

### 4 心肌细胞质膜 BK 通道与钙通道的耦合

在平滑肌细胞上已经发现由 L-型钙通道、雷诺定(ryanodine)受体和 BK 通道组成的钙活动微区<sup>[32]</sup>. 胞内存在两种类型激活 BK 通道的钙活动事件: a. 由去极化激活质膜钙通道引起钙内流触发肌质网 ryanodine 受体钙释放, 引起胞内钙浓度整体升高激活 BK 通道导致细胞复极化<sup>[33]</sup>. b. 由于

ryanodine 受体与 BK 通道在空间位置相近, ryanodine 受体自发性钙释放激活 BK 通道引起细胞复极化<sup>[34]</sup>. 在平滑肌细胞, BK 通道主要通过 ryanodine 受体释放钙来激活, 当 ryanodine 受体被阻断后, 在生理膜电压下 BK 通道不再能激活. 这种方式的钙通道与 BK 通道的协同作用称作松散偶联(loose coupling)<sup>[35]</sup>. 在中枢神经元、颈上节神经元上发现 BK 通道与 L-型、N-型钙通道在空间位置上分布相近(< 10 nmol/L)并在结构上偶联, 形成功能性复合体. 当 L-型、N-型钙通道激活时在 BK 通道周围产生高钙微区激活 BK 通道使细胞复极化, 称为紧密偶联(tight coupling)<sup>[36-37]</sup>. 电生理记录显示, 去极化激活钙通道后, 神经元 BK-钙通道复合物产生双向电流: 首先是一个由钙通道激活引起的  $\text{Ca}^{2+}$  内流, 然后是一个外向的  $\text{K}^{+}$  电流, 这表明激活钙通道引起的钙内流为 BK 通道的激活提供了钙源<sup>[36]</sup>. 通过控制细胞内不同浓度的  $\text{Ca}^{2+}$  溶液校准 BK 通道的激活动力学, 发现 BK-钙通道复合物中 BK 通道附近的钙离子浓度  $\geq 10 \mu\text{mol/L}$ <sup>[37]</sup>. 功能性分析显示, BK 通道与钙通道之间的距离约为 10 nm, 这为通道复合体的存在提供了理论依据<sup>[38]</sup>. 另外, 最近应用光刺激的办法控制 BK 附近的钙浓度, 可激活神经胶质细胞上的 BK 通道<sup>[39]</sup>. BK 通道在心肌细胞上与钙通道如何偶联, 尚不清楚. 我们最新的研究发现心肌细胞膜 BK 通道对钙通道的门控具有显著的调控作用. 当心肌细胞 BK 通道与 L-型钙通道共表达时, L-型通道的激活曲线向右平移, 失活曲线向左平移<sup>[21]</sup>. 推测心肌 BK 通道可能与 L-型钙通道在结构上存在偶联, 进而影响其门控. 至于 BK 通道与 L-型钙通道是否存在松散偶联, 尚需进一步研究.

### 参 考 文 献

- [1] Lab M. Focussed issue—mechano-electric feedback in the heart - Preface. *Prog Biophys Mol Biol*, 1999, **71**(1): 3-5
- [2] Ravens U. Mechano-electric feedback and arrhythmias. *Prog Biophys Mol Biol*, 2003, **82**(1): 255-266
- [3] Hu H, Sachs F. Stretch-activated ion channels in the heart. *J Mol Cell Cardiol*, 1997, **29**(6): 1511-1523
- [4] Peyronnet R, Nerbonne J M, Kohl P. Cardiac mechano-gated ion channels and arrhythmias. *Circ Res*, 2016, **118**(2): 311-329
- [5] Kawakubo T, Naruse K, Matsubara T, *et al.* Characterization of a newly found stretch-activated  $\text{KCa}$ , ATP channel in cultured chick ventricular myocytes. *Am J Physiol*, 1999, **276**(6): H1827-H1838
- [6] Naruse K, Tang Q Y, Sokabe M. Stress-axis regulated exon (STREX) in the C terminus of  $\text{BKCa}$  channels is responsible for the stretch sensitivity. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, **385**(4): 634-639
- [7] Zhao H C, Agula H, Zhang W, *et al.* Membrane stretch and cytoplasmic  $\text{Ca}^{2+}$  independently modulate stretch-activated BK channel activity. *J Biomech*, 2010, **43**(15): 3015-3019
- [8] Zhao H C, Sokabe M. Tuning the mechanosensitivity of a BK channel by changing the linker length. *Cell Res*, 2008, **18**(8): 871-878
- [9] Tang Q Y, Qi Z, Naruse K, *et al.* Characterization of a functionally expressed stretch-activated  $\text{BKCa}$  channel cloned from chick ventricular myocytes. *J Membr Biol*, 2003, **196**(3): 185-200
- [10] Qi Z, Chi S P, Su X Y, *et al.* Activation of a mechanosensitive BK channel by membrane stress created with amphipaths. *Mol Membr Biol*, 2005, **22**(6): 519-527
- [11] 赵虎成, Sokabe M. 张应变作用改变了心肌细胞钙依赖型大电导钾通道的生物物理特性. *中国科学 C 辑: 生命科学*, 2009, **39**(9): 839-843
- [12] Zhao H C, Sokabe M. *Science in China Series C: Life Sciences*, 2009, **39**(9): 839-843
- [13] Ghatta S, Nimmagadda D, Xu X P, *et al.* Large-conductance, calcium-activated potassium channels: structural and functional implications. *Pharmacol Ther*, 2006, **110**(1): 103-116
- [14] Orio P, Latorre R. Differential Effects of  $\beta 1$  and  $\beta 2$  subunits on BK channel activity. *J Gen Physiol*, 2005, **125**(4): 395-411
- [15] Hu L, Shi J, Ma Z, *et al.* Participation of the S4 voltage sensor in the  $\text{Mg}^{2+}$ -dependent activation of large conductance (BK)  $\text{K}^{+}$  channels. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, **100**(18): 10488-10493
- [16] Jiang Y, Pico A, Cadene M, *et al.* Structure of the RCK domain from the *E. coli*  $\text{K}^{+}$  channel and demonstration of its presence in the human BK channel. *Neuron*, 2001, **29**(3): 593-601
- [17] Sheng J Z, Weljie A, Sy L, *et al.* Homology modeling identifies C-terminal residues that contribute to the  $\text{Ca}^{2+}$  sensitivity of a BK  $\text{Ca}$  channel. *Biophys J*, 2005, **89**(5): 3079-3092
- [18] Ko J H, Ibrahim M A, Park W S, *et al.* Cloning of large conductance  $\text{Ca}^{2+}$ -activated  $\text{K}^{+}$  channel  $\alpha$ -subunits in mouse cardiomyocytes. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, **389**(1): 74-79
- [19] Poulsen A N, Wulf H, Hay-Schmidt A, *et al.* Differential expression of BK channel isoforms and  $\beta$ -subunits in rat neuro-vascular tissues. *Biochim Biophys Acta*, 2009, **1788**(2): 380-389
- [20] Bentzen B H, Osadchii O, Jespersen T, *et al.* Activation of big conductance  $\text{Ca}^{2+}$ -activated  $\text{K}^{+}$  channels (BK) protects the heart against ischemia-reperfusion injury. *Pflügers Arch*, 2009, **457**(5): 979-988
- [21] Xu W, Liu Y, Wang S, *et al.* Cytoprotective role of  $\text{Ca}^{2+}$ -activated  $\text{K}^{+}$  channels in the cardiac inner mitochondrial membrane. *Science*, 2002, **298**(5595): 1029-1033
- [22] Zhao H C, Yu Y, Wu X A, *et al.* A role of BK channel in regulation of  $\text{Ca}^{2+}$  channel in ventricular myocytes by substrate stiffness. *Biophys J*, 2017, **112**(7): 1406-1416
- [23] MacKinnon R. Voltage sensor meets lipid membrane. *Science*, 2004, **306**(5700): 1304-1305

- [23] Bezanilla F, Perozo E, Papazian D M, *et al.* Molecular basis of gating charge immobilization in shaker potassium channels. *Science*, 1991, **254**(5032): 679–683
- [24] Xia X M, Zeng X, Lingle C J. Multiple regulatory sites in large conductance calcium-activated potassium channels. *Nature*, 2002, **418**(6900): 880–884
- [25] Wei A, Solaro C, Lingle C, *et al.* Calcium sensitivity of BK<sub>Ca</sub> channels determined by a separable domain. *Neuron*, 1994, **13**(3): 671–681
- [26] Wu Y, Yang Y, Ye S, *et al.* Structure of the gating ring from the human large-conductance Ca<sup>2+</sup>-gated K<sup>+</sup> channel. *Nature*, 2010, **466**(7304): 393–397
- [27] Sukharev S, Corey D P. Mechanosensitive channels: multiplicity of families and gating paradigms. *Sci STKE*, 2004, **219** (4): DOI: 10.1126/stke.2192004re4
- [28] Sachs F. Retaining your identity under stress. *Nature*, 2002, **9**(9): 636–724
- [29] Niu X W, Qian X, Magleby K L. Linker-gating ring complex as passive spring and Ca<sup>2+</sup>-dependent machine for a voltage- and Ca<sup>2+</sup>-activated potassium channel. *Neuron*, 2004, **42**(5): 745–756
- [30] Miranda P, Giraldez T, Holmgren M. Interactions of divalent cations with calcium binding sites of BK channels reveal independent motions within the gating ring. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, **113**(49): 14055–14060
- [31] Castillo J P, Sanchez-Rodriguez J E, Hyde H C, *et al.* beta 1-subunit-induced structural rearrangements of the Ca<sup>2+</sup>- and voltage-activated K<sup>+</sup>(BK) channel. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, **113**(23): E3231–3239
- [32] Imaizumi Y, Torii Y, Ohi Y, *et al.* Ca<sup>2+</sup> images and K current during depolarization in smooth muscle cells of the guinea pig vas deferens and urinary bladder. *J Physiol*, 1998, **510**(3): 705–719
- [33] Morimura K, Ohi Y, Yamamura H, *et al.* Two-step Ca<sup>2+</sup> intracellular release underlies excitation-contraction coupling in mouse urinary bladder myocytes. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2006, **290**(2): C388–C403
- [34] Nelson M T, Cheng H, Rubart M, *et al.* Relaxation of arterial smooth muscle by calcium sparks. *Science*, 1995, **270** (5236): 633–637
- [35] Collier M L, Ji G, Wang Y, *et al.* Calcium-induced calcium release in smooth muscle. Loose coupling between the action potential and calcium release. *J Gen Physiol*, 2000, **115**(5): 653–662
- [36] Berkefeld H, Sailer C A, Bildl W, *et al.* BK<sub>Ca</sub>-Cav channel complexes mediate rapid and localized Ca<sup>2+</sup>-activated K<sup>+</sup> signaling. *Science*, 2006, **314**(5799): 615–620
- [37] Vivas O, Moreno C M, Santana L F, *et al.* Proximal clustering between BK and CaV<sub>1.3</sub> channels promotes functional coupling and BK channel activation at low voltage. *eLIFE*, 2017, **6**: e28029. DOI: 10.7554/eLife.28029
- [38] Muller A, Kukley M, Uebachs M, *et al.* Nanodomains of single Ca<sup>2+</sup> channels contribute to action potential repolarization in cortical neurons. *J Neurosci*, 2007, **27**(3): 483–495
- [39] Mager T, Wood P G, Bamberg E. Optogenetic control of Ca<sup>2+</sup> and voltage-dependent large conductance (BK) potassium channels. *J Mol Biol*, 2017, **429**(6): 911–921

## The Research Progresses of Biophysical Properties and Gating Mechanisms of BK Channel\*

WU Rong<sup>1)</sup>, WEN Yu-Qiao<sup>2)</sup>, YU Yang<sup>3)</sup>, LIU Si-Si<sup>3)</sup>, Sokabe M<sup>4)</sup>, ZHAO Hu-Cheng<sup>2,3)\*\*</sup>

<sup>1)</sup> College of Life Science and Technology, Inner Mongolia Normal University, Hohhot 010022, China;

<sup>2)</sup> School of Automation and Information Engineering, Sichuan University of Science and Engineering, Zigong 614000, China;

<sup>3)</sup> Institute of Biomechanics and Medical Engineering,

Department of Engineering Mechanics, Tsinghua University, Beijing 100084, China;

<sup>4)</sup> Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya 466-8550, Japan)

**Abstract** Large conductance  $\text{Ca}^{2+}$  activated potassium channels are regulated by both intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  and membrane potential. BK channel couples membrane voltage with the intracellular signal system, that plays important roles for cellular functions. BK channel is widely and densely expressed in various tissues of many species. Recent studies have demonstrated that BK channel was expressed in cardiomyocytes and involved in the regulation of cardiac systolic and diastolic. In this work, we present some progress in the study of coupling between BK channel and L-type  $\text{Ca}^{2+}$  channel gating and the function of cardiomyocyte BK channels as well as the response to substrate stiffness. These reports will help to understand the pathophysiology of mechano-sensitive ion channel-associated heart diseases.

**Key words** cardiomyocytes, BK channels, substrate stiffness

**DOI:** 10.16476/j.pibb.2017.0173

---

\*This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (11772175, 11472159) and Key Laboratory Projects of The Ministry of Education (CQKLBST-2017-006).

\*\*Corresponding author.

Tel: 86-18710004946, E-mail: zhaohc@mail.tsinghua.edu.cn

Received: October 23, 2017 Accepted: November 28, 2017