

Lei Chen in Peking University and Ning Gao in Tsinghua University Show Channel Structure in Pancreatic Cell

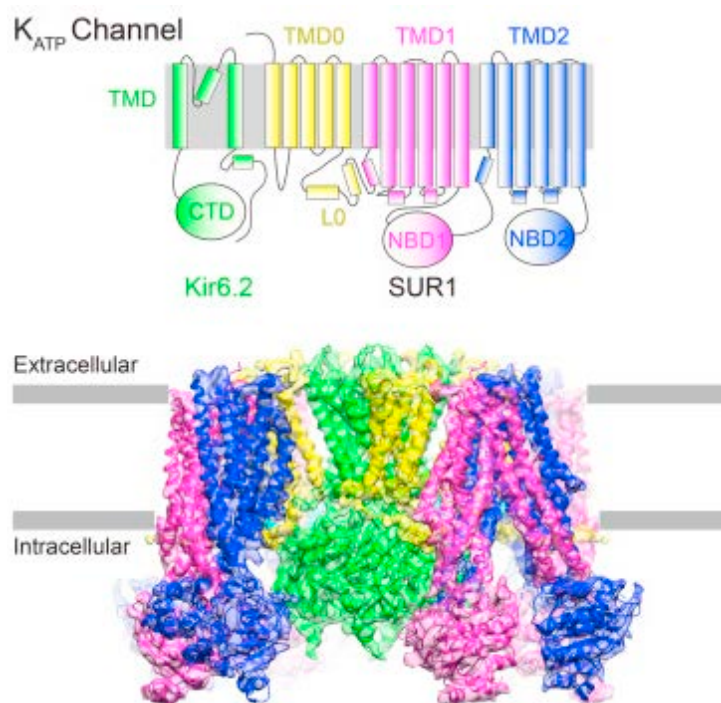
北大陈雷和清华高宁团队合作揭示胰岛细胞 中通道结构

[cell 系列] 2017 年 1 月 12 日, 北京大学分子医学研究所、北京大学-清华大学生命科学联合中心研究员陈雷研究组与清华大学生命科学学院高宁研究组合作, 在《细胞》杂志发表题为《胰岛细胞 ATP 敏感的钾离子通道结构》(Structure of a Pancreatic ATP-sensitive Potassium Channel)的文章, 解析了 ATP 敏感的钾离子通道(K_{ATP})的中等分辨率(5.6Å)冷冻电镜结构, 揭示了 K_{ATP} 组装模式, 为进一步研究其工作机制提供了结构模型。

ATP 敏感性钾通道(ATP-Sensitive Potassium Channel, K_{ATP} 通道)是受细胞内 ATP 浓度调控的一种内向整流钾通道。 K_{ATP} 通道可以在细胞内 ATP 水平升高时关闭, 从而使钾离子无法外流, 进而使膜的兴奋性增加。通过这种方式, 它们将细胞内的代谢水平转化为电信号。这些离子通道广泛地分布于很多组织中, 并且参与多种生命过程。

在胰岛 β 细胞中, K_{ATP} 可以间接地感受血糖浓度, 控制胰岛素的释放: 当血糖升高时, 由于 β 细胞对血糖的主动摄取和代谢, 细胞内 ATP 浓度升高, ATP 直接结合在 K_{ATP} 上并抑制其活力, 使钾离子无法外流, 导致细胞膜的去极化, 从而激活电压门控的钙离子通道, 进而导致钙离子的内流。钙离子浓度的升高会引起胰岛素的释放, 从而降低血糖浓度。 K_{ATP} 的突变会导致很多遗传性代谢疾病。例如, K_{ATP} 的抑制剂可以用于治疗二型糖尿病, 其激活剂可以用于治疗高胰岛素症。

K_{ATP} 是一个异源八聚体膜蛋白, 分子量在 880 kDa 左右。通过冷冻电镜的方法, 陈雷研究组和高宁研究组联合解析了 K_{ATP} 蛋白在别构抑制剂格列本脲(一种降血糖药物)结合状态下的结构, 分辨率为 5.6 Å。该结构清晰的显示了 K_{ATP} 的组装模式, 提出了 K_{ATP} 被格列本脲别构抑制以及被 PIP_2 别构激活的可能机制。



Structure of a Pancreatic ATP-Sensitive Potassium Channel
胰岛细胞 ATP 敏感的钾离子通道结构

北京大学陈雷 清华大学高宁

2017 年 1 月 12 日

DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2016.12.028>

ATP-sensitive potassium channels (K_{ATP}) couple intracellular ATP levels with membrane excitability. These channels play crucial roles in many essential physiological processes and have been implicated extensively in a spectrum of metabolic diseases and disorders. To gain insight into the mechanism of K_{ATP}, we elucidated the structure of a hetero-octameric pancreatic K_{ATP} channel in complex with a non-competitive inhibitor glibenclamide by single-particle cryoelectron microscopy to 5.6-Å resolution. The structure shows that four SUR1 regulatory subunits locate peripherally and dock onto the central Kir6.2 channel tetramer through the SUR1 TMD0-LO fragment. Glibenclamide-bound SUR1 uses TMD0-LO fragment to stabilize Kir6.2 channel in a closed conformation. In another structural population, a putative co-purified phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate (PIP₂) molecule uncouples Kir6.2 from glibenclamide-bound SUR1. These structural observations suggest a molecular mechanism for K_{ATP} regulation by anti-diabetic sulfonylurea drugs, intracellular adenosine nucleotide concentrations, and PIP₂ lipid.