15-016

CD-loop 上保守氨基酸位点调控 Kir2 门控动力学的结构基础

吕守芹, 龙勉

中国科学院微重力重点实验室，中国科学院力学研究所生物力学与生物工程中心，中国科学院力学研究所，北京，中国

E-mail: mlong@imech.ac.cn

内 向整流型钾离子通道蛋白（Inwardly rectifying K+ channels, Kir）是一类在特定电压条件下，促进钾离子从胞外输运至胞内而抑制反向输运的离子通道蛋白，对维持细胞静息膜电位、调控细胞活性等具有重要作用。Kir 发挥功能的基本单位为跨膜同源四聚体结构，K+离子通透能力主要受跨膜 TM2 及胞内 G-loop 门控调控，而跨内膜 4,5 二磷酸磷脂酰肌醇(PIP2, phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate)是 Kir 发挥功能的必要分子。

胞内 CD-loop 是调控 Kir 门控动力学的重要结构。实验结果表明，Kir2 亚家族 CD-loop 上保守氨基酸位点亮氨酸（异亮氨酸）互换既可以改变离子通道通透能力的大小，同 时也可以调控门控开启与关闭动力学过程，然而其微观结构基础尚不清楚。基于此，本工作采用分子动力学模拟手段，以鸡源 Kir2.2 野生型、I223L 突变 体的同源四聚体及与 PIP2 结合的复合物晶体结构为初始构象，考察了野生型与 I223L 变异体在有无 PIP2 配体条件下构象动力学的差异，并考察了该保守 位点影响在人源 Kir2.1 与 Kir2.2 体系中的广谱性。结果发现：门控开启能力与 Kir 与 PIP2 的结合能力正相关，结合能力越强，Kir 通透钾离子 的能力越强；而门控动力学与 Kir 单体自身稳定性与独立性相关。CD-loop 上保守位点异亮氨酸突变成亮氨酸导致 Kir 与 PIP2 的结合能力变 强，Kir 单体自身稳定性与独立性加强，从而导致其钾离子通透能力增加，门控开启变快，而关闭变慢。与实验结果一致。本工作为从原子层次深入理解 CD- loop 上保守氨基酸位点亮氨酸（异亮氨酸）调控 Kir 门控动力学的微观结构基础提供基础。

致谢：

本文得到国家自然科学基金项目（31230027, 11072251），国家重点基础研究发展计划项目（2011CB710904），中国科学院科研装备项目（Y2010030）的支持。

?1994-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net