

①

TASK-3 钾离子通道的研究现状

瓮占平 综述 王波 审校
(山东大学齐鲁医院妇产科, 济南 250012)

[摘要] 双孔钾离子通道是一个膜蛋白家族,广泛分布于可兴奋和不可兴奋细胞中。TASK-3 钾离子通道是新发现的一个双孔钾离子通道家族成员,编码374个氨基酸,对细胞凋亡和增殖有重要的作用。在多种肿瘤组织中 TASK-3 钾离子通道基因呈高表达,并表现出与钾离子通道功能相关的原癌基因特性。

[关键词] TASK-3; 钾离子通道; 肿瘤

[中图分类号] Q415 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-2588(2006)03-0225-03

Progression of TASK-3

WENG Zhan-ping, WANG Bo

(Department of Obstetrics and Gynecology, Qilu Hospital, Shandong University, Jinan 250012, China)

[Abstract] Two-pore(2P)-domain potassium channels are a diverse family of membrane proteins present in both excitable and non-excitable cells. TASK-3, a new member of the tandem pore K⁺ channel family and encoding a 374 amino acid polypeptide, plays an important role in cell proliferation and apoptosis. The TASK-3 K⁺ channels gene has also been shown to be amplified genomically and over-expressed in tumor tissues and shown a potent oncogenic potential that appears to be related directly to its K⁺ channel function.

[Key words] TASK-3; potassium channel; Tumor

[*Int J Pathol Clin Med*, 2006,26(3):0225-03]

钾离子通道广泛分布于各种细胞膜表面,它们在维持细胞膜静息电位,膜兴奋性以及膜复极化速率等方面起关键作用。双孔钾离子通道是钾离子通道中研究最多的一种,在细胞增殖和凋亡过程中起重要作用。TWIK 相关性酸敏感钾离子通道-3 (TWIK-related acid-sensitive K⁺ channel, TASK-3)是新近发现的一个双孔钾离子通道,在正常组织中(除小脑组织外)呈低表达,但在乳腺癌、肺癌、结肠癌、前列腺转移癌等恶性肿瘤中呈高表达^[1]。因此,对 TASK-3 编码的钾离子通道进行深入研究有助于揭示恶性肿瘤的发生发展实质。

1 TASK-3 钾离子通道的结构与分布

人类 TASK-3 基因(hTASK-3)定位于染色体8q24.3,全长1.125 kb,编码374个氨基酸。与小鼠的 TASK-3 基因(编码395个氨基酸)相比有74%的

氨基酸同源性^[1,2]。小鼠的 TASK-3 基因广泛表达于脑、肾、肺、结肠、肝、胃、脾脏、睾丸和骨骼肌组织^[2],而 hTASK-3 基因则仅在小脑组织中集中分布,其他正常组织中几乎没有或极少表达,但在乳腺癌、肺癌、结肠癌、前列腺转移癌等恶性肿瘤组织中呈高表达^[1-3]。

钾离子通道是细胞膜上允许钾离子选择性通过的一种跨膜蛋白,由 α 亚单位和 β 亚单位构成。 α 亚单位是钾离子通过脂质双分子层的功能结构区,对钾离子有选择性的氨基酸片段称为孔道结构区(pore-forming, P区)。依据 α 亚单位的跨膜区(transmembrane, M区)和P区不同,钾离子通道分为三大类:6个跨膜区单孔钾离子通道,2个跨膜区单孔钾离子通道及4个跨膜区双孔钾离子通道^[4]。TASK-3 钾离子通道属于双孔钾离子通道家族,由

①收稿日期:2006-03-03 修回日期:2006-04-16

作者简介:瓮占平(1976-),女,河北徐水人,博士研究生,主要从事妇科肿瘤的研究。

307~499位氨基酸残基构成,拥有4个跨膜片段(M1~M4)、2个离子区(P1,P2)、胞内短氨基末端和长羧基末端,以及位于M1和P1之间延伸到胞外的胞外环。所有哺乳动物功能性双孔钾离子通道在P1区均含有甘氨酸-酪氨酸/苯丙氨酸-甘氨酸(G-Y/F-G)保守序列,P2区含有甘氨酸-苯丙氨酸/亮氨酸-甘氨酸(G-F/L-G)保守序列,保守序列发生改变将引起离子选择性的变化。hTASK-3钾离子通道的P1区及P2区保守序列分别为GYG和GFG。

2 TASK-3钾离子通道的电生理特性

Chapman等^[1]将含有TASK-3的pcDNA3.1表达质粒注射入爪蟾卵细胞,发现细胞静息电位值较表达空质粒的爪蟾卵细胞大40mV,当对细胞进行去极化电压钳制时,引出TASK-3介导的外向整流钾离子电流,并可以被Ba²⁺抑制。TASK-3介导的钾离子电流除了影响细胞膜静息电位外,还显著增加细胞膜的电导及电流。Meadows等^[5]将hTASK-3表达质粒转染至人胚胎肾细胞(HEK293),其单通道电流-电压关系表现为内向整流特性,电导显著增大;当测试电压为+50mV时,转染hTASK-3后的HEK293细胞电流幅值明显高于未转染hTASK-3的HEK293细胞的电流幅值。TASK-3介导的钾离子电流可以受细胞外的pH值及钾离子浓度影响,当细胞外pH值降低时(pH=5.9~6.7),TASK-3介导的钾离子电流明显受到抑制。细胞内pH值改变却对TASK-3通道的特性没有任何影响^[1-3]。TASK-3同时也可以被钕红、锌离子、神经递质、全身性挥发性麻醉剂氟烷抑制,但不能被局麻药布比卡因抑制^[1-3,5,6]。

3 TASK-3钾离子通道对神经元凋亡的影响

细胞增殖和凋亡是维持机体正常功能的两个重要因素,细胞过度增殖或凋亡下降将引起细胞生长失控,导致肿瘤形成。凋亡对小脑的发育过程非常重要。TASK-1和TASK-3钾离子通道亚单位大量表达于小鼠小脑的颗粒神经元^[2,3,7]。小鼠小脑的颗粒神经元表达高水平的外向钾离子电流Ikso(standing outward K⁺ current),体外培养8~9d的成年小鼠颗粒神经元在5mmol/L钾离子浓度时出现凋亡,但在25mmol/L钾离子浓度时并没有出现凋亡,继之将培养在高钾离子浓度中的颗粒神经元转入低钾离子浓度培养液中,神经元很快就出现凋亡^[8]。而体外培养1~3d的幼年小鼠颗粒神经元由于缺乏这种外向钾离子电流,在低钾离子浓度时不发生细胞

凋亡。但当细胞外pH值降低或应用钕红和毒蕈碱抑制外向电流时,可以避免成熟颗粒神经元的凋亡^[8]。进一步研究发现小鼠颗粒神经元表达的外向钾离子电流与TASK-1和TASK-3电流有相同的生物学特性、药理学特性和调节特性^[7,9,10],表明此外向电流为TASK-1或TASK-3介导的钾离子电流,并参与了小鼠小脑颗粒神经元的凋亡。

4 TASK-3钾离子通道在肿瘤中的作用

近年来研究显示应用钾离子通道阻滞剂阻断钾离子通道后,可以抑制星形细胞瘤、黑色素瘤、结肠癌、肝癌、乳腺癌等细胞的增殖^[11~15],但钾离子通道引起细胞增殖的机制尚不明确。有学者认为由于钾离子电流改变引起膜电位的调整,导致钙离子内流,或与钠离子内流相伴的营养物质转运增加,从而影响肿瘤细胞的增殖^[13];另有学者则认为钾离子电流的改变引起细胞体积调整,细胞内与DNA合成或细胞周期调整蛋白相关物质浓度改变,从而影响肿瘤细胞的增殖^[16]。Pei等^[17]采用定向诱变法将TASK-3肽链95位的甘氨酸诱变为谷氨酸,发现诱变后的TASK-3^{G95E}(突变型)不仅失去了钾离子通道的活性,而且还可以抑制未发生突变的TASK-3(野生型TASK-3)钾离子通道活性。将野生型TASK-3和TASK-3^{G95E}分别表达于小鼠胚胎纤维母细胞(C8细胞),发现转染TASK-3^{G95E}的C8细胞增殖非常缓慢,而转染野生型TASK-3的C8细胞呈双倍增殖,并能耐受低血清及肿瘤坏死因子引起的细胞凋亡。进一步研究发现注入表达野生型TASK-3 C8细胞的裸鼠2周内即形成较大的肿瘤,转染TASK-3^{G95E}的C8细胞在3周后才形成的很小的肿瘤,而共表达载体转染的C8细胞形成的肿瘤远远小于野生型TASK-3形成的肿瘤。因此认为TASK-3促进肿瘤形成的能力与其钾离子通道活性有关,且TASK-3^{G95E}可以抑制TASK-3的致瘤作用^[17]。

Mu等^[18]在乳腺癌组织及肺癌组织中筛选出TASK-3钾离子通道基因,并发现44%(28/64)乳腺癌组织中TASK-3基因呈高表达。应用免疫组织化学检测71例乳腺癌组织,29例TASK-3钾离子通道蛋白呈高表达,14例正常乳腺癌标本中TASK-3不表达或呈微弱表达,且TASK-3蛋白在乳腺癌组织中的过表达与HER2或雌激素受体高表达无关^[18]。2005年Kim等^[19]应用组织芯片技术和免疫组织化学技术检测了124例结肠癌组织中TASK-3蛋白的表达,发现46.0%(57/124)呈过表达,而正常结肠

组织中 TASK-3 蛋白表达微弱。进一步分析发现 TASK-3 蛋白的过表达与结肠癌分期没有相关性,且与结肠癌淋巴结转移也没有相关性 ($P = 0.8338$),但应用 TASK 钾离子通道阻滞剂可以抑制肿瘤细胞增殖^[17,19]。肿瘤细胞膜上的钾离子通道能否成为药物治疗癌症的靶点,还有待进一步研究。

参 考 文 献

- 01 Chapman CG, Meadows HJ, Godden RJ, et al. Cloning, localisation and functional expression of a novel human, cerebellum specific, two pore domain potassium channel[J]. *Brain Res Mol Brain Res*, 2000,82(1-2):74-83.
- 02 Kim Y, Bang H, Kim D. TASK-3, a new member of the tandem pore K⁺ channel family[J]. *J Biol Chem*, 2000,275(13):9340-9347.
- 03 Rajan S, Wischmeyer E, Xin Liu G, et al. TASK-3, a novel tandem pore domain acid-sensitive K⁺ channel. An extracellular histidine as pH sensor[J]. *J Biol Chem*, 2000,275(22):16650-16657.
- 04 Biggin PC, Roosild T, Choe S. Potassium channel structure: domain by domain[J]. *Curr Opin Struct Biol*, 2000,10(4):456-461.
- 05 Meadows HJ, Randall AD. Functional characterisation of human TASK-3, an acid-sensitive two-pore domain potassium channel[J]. *Neuropharmacology*, 2001,40(4):551-559.
- 06 Czirjak G, Enyedi P. Ruthenium red inhibits TASK-3 potassium channel by interconnecting glutamate 70 of the two subunits[J]. *Mol Pharmacol*, 2003,63(3):646-652.
- 07 Han J, Truell J, Gnatenco C, et al. Characterization of four types of background potassium channels in rat cerebellar granule neurons [J]. *J Physiol*, 2002,542(Pt 2):431-444.
- 08 Lauritzen I, Zanzouri M, Honore E, et al. K⁺-dependent cerebellar granule neuron apoptosis. Role of task leak K⁺ channels[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(34):32068-32076.
- 09 Millar JA, Barratt L, Southan AP, et al. A functional role for the twopore domain potassium channel TASK-1 in cerebellar granule neurons[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000,97(7):3614-3618.
- 10 Watkins CS, Mathie A. A non-inactivating K⁺ current sensitive to muscarinic receptor activation in rat cultured cerebellar granule neurons[J]. *J Physiol*, 1996, 491 (Pt 2):401-412.
- 11 Basrai D, Kraft R, Bollensdorff C, et al. BK channel blockers inhibit potassium-induced proliferation of human astrocytoma cells [J]. *Neuroreport*, 2002,13(4):403-407.
- 12 Lepple-Wienhues A, Berweck S, et al. K⁺ channels and the intracellular calcium signal in human melanoma cell proliferation[J]. *J Membr Biol*, 1996,151(2):149-157.
- 13 Yao X, Kwan HY. Activity of voltage-gated K⁺ channels is associated with cell proliferation and Ca²⁺ influx in carcinoma cells of colon cancer[J]. *Life Sci*, 1999,65(1):55-62.
- 14 Zhou Q, Kwan HY, Chan HC, et al. Blockage of voltage-gated K⁺ channels inhibits adhesion and proliferation of hepatocarcinoma cells [J]. *Int J Mol Med*, 2003,11(2):261-266.
- 15 Ouadid-AH, Chaussade F, Roudbaraki M, et al. KV1.1 K⁺ channels identification in human breast carcinoma cells; involvement in cell proliferation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 278(2):272-277.
- 16 Rouzairre-DB, Milandri JB, Bostel S, et al. Control of cell proliferation by cell volume alterations in rat C6 glioma cells[J]. *Pflugers Arch*, 2000,440(6):881-888.
- 17 Pei L, Wisner O, Slavin A. Oncogenic potential of TASK3 (Kcnk9) depends on K⁺ channel function [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003,100(13):7803-7807.
- 18 Mu D, Chen L, Zhang X, et al. Genomic amplification and oncogenic properties of the KCNK9 potassium channel gene [J]. *Cancer Cell*, 2003,3(3):297-302.
- 19 Kim CJ, Cho YG, Jeong SW, et al. Altered expression of KCNK9 in colorectal cancers[J]. *APMIS*, 2004,112(9):588-594.