



您现在的位置：首页 > 新闻中心 > 科研动态

上海药物所等发现与细胞死亡相关的新型离子通道

发表日期：2016-04-12

[打印](#) [【中大】](#) [【关闭】](#) 浏览次数：

镁离子是活体细胞内含量最高的二价阳离子，在包括中枢神经兴奋性调控、生长发育等所有生命活动中发挥重要作用。虽然与钙离子一样同属第二信使，但与钙离子相比，人们对镁离子跨膜转运机制及生理病理功能的了解非常匮乏。迄今为止，哺乳动物中仅有两类通透镁离子的通道被发现。

上海药物所高召兵研究员和上海科技大学王华翌助理教授的研究团队联合攻关，证明程序性坏死执行蛋白MLKL (The mixed lineage kinase domain-like protein) 形成一种新型阳离子通道，首次将离子通道、镁离子与细胞程序性坏死联系起来。

在此项研究中，上海药物所研究人员采用脂双层电生理系统成功记录到MLKL介导的单通道电流，并成功分离纯镁离子介导的电流，证明了MLKL优先通透镁离子，对钠、钾通透性稍弱，但不通透钙离子。同时采用突变半胱氨酸接触能力扫描 (Substituted Cysteine Accessibility Mutagenesis, SCAM) 策略，研究人员在缺乏跨膜晶体结构的情况下进一步证明MLKL通道每个亚单位包含5个跨膜区段。MLKL的离子选择性和5次跨膜的特点不同于所有已报道的通透镁离子的通道，显示出MLKL是一种新型阳离子通道。

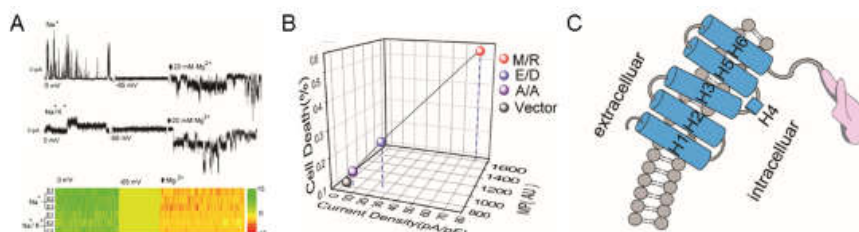
程序性坏死是细胞死亡的一种重要形式。但作为程序性坏死信号通路最后一个关键蛋白和行刑者 (executioner)，MLKL如何导致细胞死亡存在较大争议。此前主要有两种学说：其一推测MLKL或者开放下游通透钙离子的通道引起钙内流，或者通过某种机制引起跨膜钠离子流动，后果均导致胞内离子失衡进而诱导细胞死亡；其二则认为MLKL本身形成可通透约10 kD大小分子的非选择性的巨大孔道，破坏胞膜的完整性进而导致细胞死亡。

在本项研究中，研究人员证明MLKL本身形成一种新型阳离子通道，其通道活性与致细胞坏死能力正相关，回答了MLKL如何导致程序性坏死的重大难题。MLKL是哺乳动物中发现的第三个通透镁离子的通道，该项工作将不仅有力推动镁离子转运机制和生理病理功能研究，也将为程序性坏死机制研究和与程序性坏死相关疾病的药物研发提出新方向和新思路。

研究论文的第一作者为上海药物所博士研究生夏冰清，共同作者为上海药物所的方遂、陈学勤、陈培远和上海科技大学的胡红，通讯作者为上海药物所高召兵研究员和上海科技大学王华翌助理教授。

该项成果已于2016年4月在线发表于国际著名期刊《细胞研究》 (Cell Research) 上。该工作得到了基金委、中科院、上海市科委等基金的资助。

全文链接：<http://www.nature.com/cr/journal/vaop/ncurrent/full/cr201626a.html>



MLKL形成优先通透镁离子的新型阳离子通道

A：MLKL介导的全部由镁离子形成的电流

B：MLKL的通道活性与其致细胞膜电位变化和致细胞死亡能力正相关

C：一个MLKL通道亚单位示意图

(供稿部门：神经药理学国际科学家工作站)



版权所有 中国科学院上海药物研究所 沪ICP备 05005386号-1
地址: 上海市浦东张江祖冲之路555号 邮编:201203 电话: 86-21-50806600

