

# Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶抑制引起的细胞凋亡和杂合性细胞死亡

徐瑞成\* 张敏

(中国人民武装警察部队医学院细胞生物学教研室, 天津 300162)

**摘要** Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶也称 Na<sup>+</sup> 泵或 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> 泵, 是哺乳类细胞膜进行离子转运的跨膜载体蛋白。其基本作用是维持细胞膜内外 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> 电化学梯度的平衡。近来研究表明, Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶在细胞死亡中起重要作用, 细胞 K<sup>+</sup> 缺失导致凋亡, 在某些类型的细胞中, 同一细胞兼具细胞肿胀、细胞器溶解等坏死特征和染色质凝集、DNA 梯带、caspase 级联反应等凋亡特征, 呈现一种特殊的细胞死亡形式, 即杂合性细胞死亡。

**关键词** Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶; 细胞凋亡; 杂合性细胞死亡

Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶也称 Na<sup>+</sup> 泵或 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> 泵, 是哺乳类细胞膜进行离子转运的跨膜载体蛋白。其每一次活化, 将 3 个 Na<sup>+</sup> 运至胞外, 同时将 2 个 K<sup>+</sup> 泵入胞内, 消耗 1 分子 ATP。Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶的基本作用是维持细胞膜内外 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> 电化学梯度的平衡。近年来研究表明, Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶异常能引起细胞凋亡, 且在 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶抑制引起的有些类型的细胞死亡中, 观察到细胞肿胀、细胞器溶解等坏死特征, 同时兼具以前人们认知的诸如染色质凝集、caspase 级联反应等凋亡特征, 有学者称之为“hybrid cell death”(杂合性细胞死亡)。

## 1 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶

Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶由 2 个亚单位组成, 其中催化亚单位  $\alpha$  是一条由约 1000 个氨基酸残基构成的多肽, 跨膜 10 次, 负责催化离子依赖的 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶的活性, 其在膜的外表面有 1 个 G 毒毛旋花苷(ouabain, 特异性 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶抑制剂)结合位点。 $\beta$  亚单位是一条约 300 个氨基酸残基构成的多肽, 含单一跨膜区段, 能调节  $\alpha$  亚单位的稳定性和活性。尚有第 3 个小的多肽构成的  $\gamma$  亚单位, 其存在具有组织特异性, 与  $\alpha\beta$  的二聚体结合, 它似乎不是 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶发挥功能所必需的, 可能起某种调节作用。在哺乳类细胞已发现编码  $\alpha$  亚单位的 4 个基因( $\alpha 1 \sim \alpha 4$ )、编码  $\beta$  亚单位的 3 个基因( $\beta 1 \sim \beta 3$ )和编码  $\gamma$  亚单位的 1 个基因( $\gamma$ )。所有  $\alpha$  和  $\beta$  亚单位的亚型都在神经系统有表达,  $\alpha 1$  在肾的所有部位高水平表达,  $\alpha 2$  主要在骨骼肌、脑和心组织表达,  $\alpha 3$

在脑组织最为丰富, 在心组织也表达。不同的  $\alpha$  和  $\beta$  的亚型可在同一类型细胞表达<sup>[1]</sup>。

Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶除了维持细胞膜内外 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> 电化学梯度的平衡之外, 对于细胞渗透压的维持、细胞体积的调节和可兴奋性细胞的膜静息电位的恢复和保持等都是必需的。Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶与多种重要疾病有关, 特别是在神经、心血管、肾和代谢性疾病以及肿瘤等病理情况下, 一般都有 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶活性的下调。Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶活性受其磷酸化状态的调节, 调节其活性的因素包括内源性 G 毒毛旋花苷样物质、神经递质如多巴胺(抑制)、去甲肾上腺素(激活)、胰岛素、氧化应激如氧自由基(ROS)和膜上离子分布情况等。Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶活性的调节具有多种复杂机制, 牵涉到不同条件下其功能的保持和泵蛋白在病理刺激下的损伤, 以及治疗方面作为潜在的靶标。

## 2 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶、细胞内 K<sup>+</sup> 缺失与细胞凋亡

### 2.1 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶抑制引起的细胞凋亡

细胞凋亡是胚胎发育和病理等条件下的一种程序性细胞死亡。凋亡细胞表现为胞体皱缩、染色质凝集并边缘化、DNA 断裂(电泳时呈特征性梯带)以及凋亡小体形成。细胞凋亡由一系列分子的级联反应介导, 包括 caspase 的激活、细胞色素 c(Cyt c)

从线粒体中释放、凋亡复合体(apoptosome)形成和核酸内切酶的激活等。细胞凋亡受促凋亡基因和抗凋亡基因(如 bcl-2)和其他相关基因的调节。

早先人们认识到,  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$  酶抑制(如用 G 毒毛旋花苷和洋地黄类作用细胞)可引起细胞毒作用, 但是对其机制和细胞死亡形式的认识不清楚。首次将  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$  酶与细胞凋亡联系起来源于 Gilbert 等<sup>[2]</sup>关于 bcl-2 抑制细胞凋亡的研究: 在过表达 bcl-2 的 PW 和 HL60 细胞中,  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$  酶活性升高, 膜电位超极化, 被认为是一种保护机制。过表达 bcl-2 的细胞对 G 毒毛旋花苷的易感性下降, 提示 bcl-2 可能影响  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$  酶的水平。同样的, 对于 bcl-2 转染的细胞, 辐射对其  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$  酶活性的影响降低。若用低浓度 G 毒毛旋花苷( $1 \mu\text{mol/L}$ )预处理细胞, 则消除了 bcl-2 对辐射诱导的凋亡保护作用。随后研究发现, G 毒毛旋花苷能诱导不同类型的细胞发生凋亡<sup>[3]</sup>。动物源性的  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$  酶抑制剂如蟾毒配基类蟾蜍灵(bufalin)等, 与 G 毒毛旋花苷有相同的  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$  酶结合位点, 许多学者应用蟾蜍灵成功地诱导肿瘤细胞发生“典型的”凋亡<sup>[4]</sup>。

$\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$  酶活性轻微损伤和  $\text{Na}^+$  泵摄取  $\text{K}^+$  能力下降放大了凋亡刺激对  $\text{K}^+$  平衡和细胞存活的影响<sup>[5]</sup>。在培养的皮层神经元中, 单独加入  $0.1 \mu\text{mol/L}$  G 毒毛旋花苷, 仅对  $\text{Na}^+$  泵活性产生轻微的影响, 胞内  $\text{K}^+$  含量和细胞生存能力都没有改变。单独加入  $5 \mu\text{mol/L}$  神经酰胺也不影响胞内  $\text{K}^+$  含量和细胞生存能力。若  $0.1 \mu\text{mol/L}$  G 毒毛旋花苷联用  $5 \mu\text{mol/L}$  神经酰胺则引起胞内  $\text{K}^+$  50% 流失, 进一步观察到明显的 caspase-3 激活和 DNA 梯带以及神经元凋亡。 $0.1 \mu\text{mol/L}$  G 毒毛旋花苷联用亚致死剂量  $5 \mu\text{mol/L}$   $\beta$  淀粉样肽<sub>1-42</sub> 同样也观察到协同细胞毒效应。caspase 抑制剂(Z-VAD)则能阻滞这种协同效应。以上实验结果提示,  $\text{Na}^+$  泵活性的轻微损伤能显著增高中枢神经元对凋亡相关致病因素的敏感性。所以, 病理条件下内源性 G 毒毛旋花苷样物质的释放和 ROS 的产生可通过  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$  酶的介导对机体能造成损害。

刺激凋亡的因素对细胞  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$  酶产生影响。研究表明, 用糖皮质激素诱导胸腺细胞凋亡时, 其  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$  酶蛋白质水平下降<sup>[6]</sup>。急性乙醇中毒大鼠其肺  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$  酶活性下降 55%, 主要受氧化应激介导<sup>[7]</sup>。体内实验表明, 注射 G 毒毛

旋花苷诱导了动物脑的细胞损伤和  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$  酶活性下降<sup>[8]</sup>。除了直接触发细胞凋亡以外, G 毒毛旋花苷还增强其他病理刺激如 TNF 对动物肿瘤细胞株<sup>[9]</sup>、辐射对人细胞株<sup>[10]</sup>、CD95 和抗 Fas 对 Jurkat 细胞<sup>[11]</sup>的凋亡诱导作用。

## 2.2 $\text{K}^+$ 缺失在凋亡中的作用

$\text{K}^+$  是细胞中含量最为丰富的阳离子,  $\text{K}^+$  平衡在细胞存活中占重要地位。研究表明, 生理浓度的  $\text{K}^+$  能抑制细胞凋亡, 当  $\text{K}^+$  流失 20%~30% 时, 细胞仍能存活。凋亡细胞一般丢失大量的胞内  $\text{K}^+$ ,  $\text{K}^+$  浓度从  $100 \text{ mmol/L}$  以上降到  $30\sim 50 \text{ mmol/L}$ , 这种  $\text{K}^+$  浓度的降低可能是细胞执行一系列凋亡环节的必要条件, 包括 caspase-3 裂解、Cyt c 释放和核酸内切酶激活<sup>[12,13]</sup>。胞内低  $\text{K}^+$  一种条件就足以诱导细胞凋亡, 例如  $\text{K}^+$  离子载体缬氨霉素和  $\text{K}^+$  通道蛋白过表达等都能引起中枢神经元和上皮细胞凋亡<sup>[14]</sup>。

造成  $\text{K}^+$  缺失的主要机制包括两个方面: 一是  $\text{K}^+$  通道或离子谷氨酸盐受体通道的过度开放。凋亡刺激因素包括血清剥夺、神经酰胺、 $\beta$  淀粉样蛋白等通过加大  $\text{K}^+$  离子通道的延迟而增加  $\text{K}^+$  的外流, 致使细胞膜超极化, 影响与细胞凋亡密切相关的线粒体的膜电位和功能, 即线粒体肿胀、去极化, 重要调节蛋白 Bcl-2/Bid 改变, 膜通透性增加, ROS 升高, ATP 减少。二是由于  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$  酶抑制导致细胞摄取  $\text{K}^+$  的能力降低。由于  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$  酶是细胞从胞外摄取  $\text{K}^+$  的唯一途径, 因此在  $\text{K}^+$  平衡和细胞凋亡的调节中起关键作用。除了外源的选择性  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$  酶抑制剂以外, 所有导致线粒体损伤、能量衰竭的刺激因素, 都加剧 ATP 依赖的  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$  酶的活性降低, 细胞摄取的  $\text{K}^+$  减少, 致使细胞皱缩, 膜去极化。当 dATP/ATP 水平低到一定程度时, 线粒体释放 Cyt c 和 apaf-1, 构成凋亡复合体, 活化 caspase-9 等下游途径。另外线粒体释放凋亡诱导因子(AIF), 将启动不依赖 caspase 的细胞

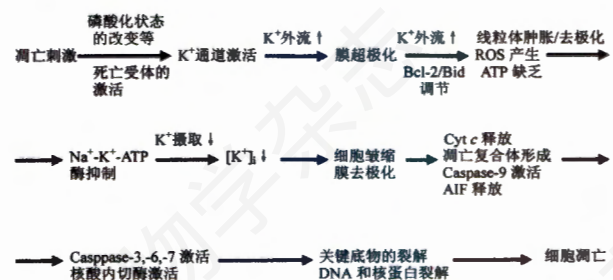


图1  $\text{K}^+$  缺失在凋亡中的作用示意图<sup>[15]</sup>

凋亡途径(图 1)<sup>[15]</sup>。

### 2.3 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶介导的信号途径

目前推测 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶发挥受体的作用。对 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶结构分析显示, 其  $\alpha$  亚单位含有一些特征性的蛋白质连接模体(motif), 其中有 2 个凹陷蛋白连接模体(caveolin-binding motif, CBM), 在  $\alpha$  亚单位第 1 次跨膜区域胞浆侧和第 10 次跨膜区域的胞外侧各有一个 CBM。凹陷蛋白(caveolin)位于细胞膜上, 是形成细胞膜表面特异性内陷结构—胞膜窖(caveolae)的重要蛋白质。有研究表明, Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶浓集于胞膜窖中介导信号传递<sup>[16]</sup>。

研究发现, Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶与其特异抑制剂如 G 毒毛旋花苷结合后, 激活 Src 家族激酶, 检测到 Src 连接 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶形成的复合物增加, 并且呈现剂量和时间依赖关系, Xie 等<sup>[17]</sup>将 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶-Src 复合物看成是一种“二元的”受体, 受 G 毒毛旋花苷作用时, 它间接地影响下游蛋白质的磷酸化, 从而介导信号转导。

已知 EGFR 是细胞因子、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 和 G 蛋白偶联受体信号转导途径中的关键成员, 在细胞的生长和死亡的调控中起重要作用。Haas 等<sup>[18]</sup>报道, Src 家族激酶可以偶联像 EGFR 这样对受体酪氨酸蛋白激酶(RTK)缺乏激酶活性的受体, 激活的 Src 转而激活 EGFR, 进一步募集调节蛋白 Shc, 中转 G 毒毛旋花苷信号到 Ras-Raf-MAPKs, 形成级联反应。

Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶介导的其他信号途径还包括氧自由基(ROS)的升高、蛋白激酶 C(PKC)和磷脂酶 C- $\gamma$  的激活等不同方式, 与细胞类型和 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶抑制剂的浓度有关<sup>[17]</sup>。另外, Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶抑制导致细胞内 K<sup>+</sup> 的减少和 Na<sup>+</sup> 的积聚, 从而膜去极化, 引起电压门控 Ca<sup>2+</sup> 通道和 Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup> 交换器激活, 使胞内游离 Ca<sup>2+</sup> ([Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>) 升高, 启动 Ca<sup>2+</sup> 介导的信号途径<sup>[13]</sup>。

### 3 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶和杂合性细胞死亡

Xiao 等<sup>[13]</sup>特别检测了 Ca<sup>2+</sup> 和 K<sup>+</sup> 在 G 毒毛旋花苷诱导培养的皮层神经元凋亡中的作用, 证实 Ca<sup>2+</sup> 内流和 K<sup>+</sup> 外流介导了 G 毒毛旋花苷的细胞毒作用。G 毒毛旋花苷对神经细胞 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶活性的半抑制浓度在 1~10  $\mu\text{mol/L}$ , 依赖于与  $\alpha$  亚单位连接位点亲和力的高低。Strange<sup>[19]</sup>曾报道, 高浓度 80~100  $\mu\text{mol/L}$  G 毒毛旋花苷严重地抑制了 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶的活性, 数分钟即引起细胞肿胀。Xiao 等<sup>[13]</sup>长时间

观察显示, 在 G 毒毛旋花苷持续作用的 24 h 中, 在细胞肿胀之后出现的是细胞皱缩, 伴随约 80% K<sup>+</sup> 流失。因为仅能持续几分钟的可调性细胞体积减小(RVD)的机制或其他调节细胞体积减小的机制都不能导致数小时的细胞皱缩。所以, 提示持续的细胞皱缩伴随出现 K<sup>+</sup> 缺失可能是一种凋亡事件。进一步实验证实, K<sup>+</sup> 通道的阻滞物 TEA 有效地遏制了 K<sup>+</sup> 的缺失、细胞皱缩、Cyt c 释放、caspase-3 裂解和 DNA 梯带形成。有趣的是, G 毒毛旋花苷诱导的细胞凋亡只能部分地被 TEA 和 caspase 抑制剂 Z-VAD 所遏制, 这种部分保护作用提示: (1) G 毒毛旋花苷的细胞毒作用包含 caspase 介导的凋亡成分; (2) caspase 非依赖的部分提示可能存在坏死成分。

Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶阻滞不仅降低了胞内 K<sup>+</sup> 浓度, 还使胞内 Ca<sup>2+</sup> 浓度升高, 后者被认为是引起坏死性细胞死亡的兴奋性细胞毒作用的因素。Xiao 等<sup>[13]</sup>证实 caspase 非依赖的细胞死亡与 G 毒毛旋花苷诱导的 [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> 升高有关, 研究发现, Ca<sup>2+</sup> 通道拮抗剂 NI(1  $\mu\text{mol/L}$ )削弱了 G 毒毛旋花苷诱导的细胞死亡, 电镜观察表明, 在 G 毒毛旋花苷诱导的同一神经元中同时存在凋亡和坏死的特征。单个细胞呈核皱缩、染色质凝集的形态学变化, 同时, 在同一细胞中出现坏死的变化, 包括膜崩解、胞浆和细胞器的溶解。这种超微结构的混合样的变化贯穿于 G 毒毛旋花苷处理的全过程。所以, 这种细胞死亡是杂合性的, 与以往人们认知的“纯”细胞凋亡和“纯”细胞坏死是不同的。Wang 等<sup>[20]</sup>用神经毒物质氨基吡啶(4-AP, K<sup>+</sup> 通道阻断剂)作用神经元, 也观察到兼存凋亡和坏死的细胞死亡特征。G 毒毛旋花苷诱导的细胞杂合性死亡不限于神经元, Chueh 等<sup>[21]</sup>的研究证实, 高浓度 G 毒毛旋花苷能引起人平滑肌细胞同时发生凋亡和坏死, 在此过程中检测到 caspase-3 的活化。Pchejetski 等<sup>[22]</sup>发现, G 毒毛旋花苷诱导上皮细胞呈一种以坏死为主的类似杂合的细胞死亡形式, 表现为细胞肿胀、caspase 激活、对 caspase 抑制剂 Z-VAD 不敏感。

最近, Yu<sup>[23]</sup>将同一细胞兼具凋亡和坏死特征的细胞死亡形式命名为“hybrid cell death”, 即杂合性细胞死亡, 为以往人们认知的细胞死亡形式注入了新的内容。他回顾了以前其他学者发现的同时包含凋亡和坏死特征的细胞死亡的研究。如谷氨酰胺和锌诱导或氧化葡萄糖剥夺等处理的小鼠皮层神经元、缺氧诱导的大鼠 PC12 细胞和肝癌 7316A 细

胞、NO 诱导的 PC12 细胞和 HeLa 细胞(其死亡不依赖 caspase 但依赖 Bcl-2)、草酸盐处理的肾上皮细胞、IL-3 剥夺的鼠骨髓来源的祖细胞、血清 K<sup>+</sup> 剥夺的小脑颗粒细胞和成分 C9(能构成大的跨膜通道)诱导的 Ehrlich 腹水癌细胞。在谷氨酰胺诱导的延迟的神经毒性实验中发现, 细胞似乎是以坏死的形式死亡, 但有一些凋亡方面的特征如 DNA 链断裂。又如 G 毒毛旋花苷诱导的人单核细胞系和单核细胞, 呈现 caspase 依赖的细胞死亡, 也有坏死的特征出现, 这种细胞死亡由 K<sup>+</sup> 缺失介导。在神经胶质黏附分子(AMOG, Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶  $\beta$  亚单位的  $\beta$ 2 亚型)缺陷鼠中, 脑干部位发生细胞肿胀, 随后星形胶质细胞触突解体, 视网膜光受体细胞死亡, TUNEL 和电镜检查都证实有凋亡变化特征。动物实验研究表明, 冠状动脉闭塞再灌注, 引起心室细胞同时出现凋亡和坏死的特征。在成年和新生大鼠脑, 注射 Kainic 诱导出现凋亡、坏死和交叠的形态学变化。新生大鼠缺血再灌注, “杂合性”神经元死亡表现的超微结构特征类似于 G 毒毛旋花苷诱导的结果。以上研究结果都提示, 有必要重新设定“杂合性细胞死亡”的概念作为一个不同类型的细胞死亡形式, 以将现在和过去的细胞死亡概念以及体内实验观察到的“凋亡-坏死统一体”(apoptosis-necrosis continuum)的概念联系起来。

#### 4 小结

Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶是细胞膜上的一种重要结构,

除了维持细胞膜内外 Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup> 平衡的重要作用以外, 越来越多的研究发现, Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶也参与细胞膜的信号转导, 说明 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶是一个复杂的功能体系。希望对 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶在细胞死亡中的作用的研究更加深入, 以便对细胞死亡的机制有更好的理解, 寻找针对离子平衡调节系统的改变导致的病理条件下细胞保护的新策略。

#### 参考文献 (References)

- [1] Blanco G *et al.* *Am J Physiol*, 1998, **275**: F633
- [2] Gilbert MS *et al.* *J Cell Physiol*, 1996, **168**: 114
- [3] Olej B *et al.* *Biosci Rep*, 1998, **18**: 1
- [4] Kurosawa M *et al.* *Am J Physiol Cell Physiol*, 2001, **280**: C459
- [5] Xiao AY *et al.* *Brain Res*, 2002, **955**: 253
- [6] Mann CL *et al.* *Endocrinology*, 2001, **142**: 5059
- [7] Rodrigo R *et al.* *Chest*, 2002, **121**: 589
- [8] Omar AI *et al.* *Neuroscience*, 2000, **95**: 73
- [9] Penning LC *et al.* *Cytokine*, 2000, **12**: 747
- [10] Verheye-Dua FA *et al.* *Strahlenther Onkol*, 2000, **176**: 186
- [11] Bortner CD *et al.* *J Biol Chem*, 2001, **276**: 4304
- [12] Dallaporta B *et al.* *J Immunol*, 1998, **160**: 5605
- [13] Xiao AY *et al.* *J Neurosci*, 2002, **22**: 1350
- [14] Marklund L *et al.* *J Antimicrob Chemother*, 2001, **48**: 781
- [15] Yu SP. *Prog Neurobiol*, 2003, **70**: 363
- [16] Wang H *et al.* *J Biol Chem*, 2004, **279**: 17250
- [17] Xie Z *et al.* *Molecular Interv*, 2003, **3**: 157
- [18] Haas M, *et al.* *J Biol Chem*, 2002, **277**: 18694
- [19] Strange K. *Am J Physiol*, 1990, **258**: F732
- [20] Wang XQ *et al.* *J Pharmacol Exp Ther*, 2003, **305**: 502
- [21] Chueh SC *et al.* *J Urol*, 2001, **166**: 347
- [22] Pchejetski D *et al.* *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, **301**: 735
- [23] Yu SP. *Biochem Pharmacol*, 2003, **66**: 1601

## The Apoptosis and Hybrid Cell Death Induced by the Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase Blocking

Rui-Cheng Xu\*, Min Zhang

(Department of Cell Biology, Medical College of Chinese People's Armed Police Forces, Tianjin 300162, China)

**Abstract** The Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase, sometimes called Na<sup>+</sup> pump or Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> pump, is a transmembrane enzyme acting as an electrogenic ion transporter in the plasma membrane of all mammalian cells. The primary role of the Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase is to maintain high intracellular K<sup>+</sup> and low intracellular Na<sup>+</sup>. More importantly, accumulating evidence now endorses a close relationship between cellular K<sup>+</sup> depletion and apoptosis. In some cell types, cellular K<sup>+</sup> depletion induces a newly recognized “hybrid cell death” of concurrent apoptosis and necrosis in the same cells.

**Key words** Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase; apoptosis; hybrid cell death