



姓名：謝如姬

學歷：

台灣大學物理系 (1983-1987)

University of Rochester (1987-1992)

經歷：

Postdoctoral Fellow, UCLA, Heart Lab. (1992-1995)

中研院生醫所助研究員 (1995- 迄今)



著作名稱：

1. R-C Shieh, J-C Chang, and C-C Kuo. K^+ binding sites and interactions between permeating K^+ ions at the external mouth of an inward rectifier K^+ channel (Kir2.1). *Journal of Biological Chemistry*, 275. 25:17424-17430, 1999.
2. R-C Shieh. Mechanisms underlying the time-dependent decay of inward currents through cloned Kir_{2.1} channels expressed in *Xenopus* oocytes. *Journal of Physiology (Lond)*, 526.2:241-252, 2000.

3. R-C Shieh and Y-L Lee. Ammonium ions induce inactivation of Kir_{2.1} channels expressed in *Xenopus* oocytes. *Journal of Physiology (Lond)*, 535.2:359-370, 2001.

中文簡介：

本實驗室探討的主題是內向整流鉀離子通道 (inward rectifier K^+ channel) 的基本性質。離子通道是位於細胞膜上的一種蛋白質。它們負責運輸細胞內外一些特定的離子。因為離子帶有電荷，所以當它們流動就會產生電流並造成細胞內外電位差。生物體

把這種電位差當作訊號，快速又精確地傳遞訊息。所謂內向整流性 (inward rectification)，是指細胞外的鉀離子可以輕易地透過此類通道向細胞內流動，相對地鉀離子往外流卻不大會發生。這些離子通道存在於許多類細胞的細胞膜上。它的主要作用是控制細胞的「休息電位」(resting membrane potential)，由於休息電位的高低會影響一個細胞接受電刺激進而產生動作電位的容易度，因此此類通道也就決定一個細胞的可激發度 (excitability)。它的角色有點像交響樂團的定音鼓，決定細胞訊號傳遞的韻律。內向整流鉀離子通道的生理功能包括：控制心跳速率、防止鉀離子流失、調節血壓及胰島素的釋放…等等。我們的實驗系統是將 cloned 出來的一種內向整流鉀離子通道，Kir_{2.1}，以 RNA 的形式打入水生蛙卵 (Xenopus oocytes) 之後，由 oocytes 將通道大量表現在細胞膜上。之所以選擇 Xenopus oocytes 當作體外大量表現的系統，有二個主要原因。第一是此細胞膜上的離子通道種類及數量很少；第二，蛙卵可以將離子通道大量且快速地表現出來（一般而言，只要在實驗之前 18 小時打入 RNA，就能有大量的 functional channels 被蛙卵製造出來）。利用此 overexpression 系統，我們紀錄到的電訊號是由離子通過我們打入的離子通道所造成。

我們使用的技術主要有二種：第一是細胞膜箝制術 (patch clamping)，此技術可以讓有效控制細胞膜的電位差，並紀錄電流，這也是我們的 functional assay。第二是定點突變 (site-directed mutagenesis)，結

合這兩種方法，我們可以找出通道上的那些胺基酸參與通道重要的作用。

我們研究的主題有二，第一是離子如何通過通道 (permeability)；第二是控制通道開關的機制 (gating)。因為 Ba²⁺ 與 K⁺ 的大小相似，但 Ba²⁺ 會堵住 Kir_{2.1} 通道。所以之前藉由探討 Ba²⁺ 堵塞通道的位置，我們推估出鉀離子與通道結合的位置。離子通道讓離子通透一直有個謎：一方面通道與離子要有緊密的結合（以確保通道能選擇其特定的離子通透）；另一方面離子卻又以相當快的速率穿過通道（約 10⁸ ions/second）。這二個要件似乎是互相排斥的。經由電生理及定點突變的技術結合，我們發現了在通道靠近細胞外側有二個 K⁺ 結合處，這二個 K⁺ 結合點會受周圍的胺基酸影響而靠近或遠離。當這二個結合點靠近時，經由離子間的交互作用，鉀離子得以掙脫結合點，並快速地通過通道。由此我們得以闡明原來經由離子與通道以及離子間的交互作用，離子得以一方面與通道緊密結合，另一方面又得以快速穿透。

最近我們發現 Kir_{2.1} 通道在很負的電壓下會隨時間而關閉，增加細胞外的鉀離子濃度則可以避免通道進入關閉的狀態。我們提出一個假說是：鉀離子與通道結合後，會讓通道穩定的開著。我們接著測試其它可以通過 Kir_{2.1} 通道的離子，如：NH₄⁺ 及 TI⁺ 是否也有類似穩定通道的功能。結果我們卻發現，這二種離子反倒讓通道在很負電壓下，關閉得更快速。我們猜測 NH₄⁺ 或 TI⁺ 與通道結合，有可能使通道結構改變，並進而使通道關閉。

目前我們正以cysteine scanning accessibility 的方法來探討那一個胺基酸的位置會受通道開或關的狀態而移動，以更進一步證實是否Kir_{2.1}通道的結構會受通透的離子及電壓而改變。我們相信這樣的研究可以讓我們對通道的結構及功能之間的關聯更了解。將來我們也計劃回到心室細胞的領域來探究離子通道在病理狀態下受到什麼影響，並尋求逆轉病理狀態的方法。最後感謝所有在實驗室共事的同仁及生醫所行政與各支援部門的同事。謝謝大家熱心敬業的協助讓實驗室得以順利運作。

評審簡評

謝博士從事內向整流性鉀通道(Kir_{2.1})之離子穿透細胞膜分子機轉。謝博士過去五年使用定點突變法把 Kir_{2.1} 通道之突變種 (R148H) 成功地表現出來並發現兩個位於細胞外通道之開口的鉀離子結合點。利用Kir_{2.1}之R148Y突變種，她證實鉀離子與細胞外通道之開口結合，可穩定通道開放的狀態。謝博士之研究對 Kir_{2.1} 通道之通透性及通道開合機制瞭解有所貢獻。三篇論文中有一篇發表於 *J. Biol. Chem*，另二篇發表於 *J. Physiology*，謝博士均為第一及通訊作者顯示她這些研究有重大貢獻，建議極力推薦。