

Current Progress in Understanding the Mechanism of Immune Regulation of Classical Transient Receptor Potential 1 (TRPC1)

Teng Ma, Xikun Zhou*

State Key Laboratory of Biotherapy/Collaborative Innovation Center for Biotherapy, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu Sichuan
Email: xikunzhou@scu.edu.cn

Received: Dec. 8th, 2015; accepted: Dec. 25th, 2015; published: Dec. 28th, 2015

Copyright © 2015 by authors and Hans Publishers Inc.
This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

Abstract

Transient receptor potential channel 1 (TRPC1) is a nonselective cation channel protein that is required for Ca²⁺ homeostasis. Recently, more and more evidences have certificated that TRPC1 is necessary for the cellular functions, such as cell proliferation, differentiation and apoptosis, and involved in diverse physiological processes. This paper mainly reviews the progress in understanding the function of TRPC1 in immune regulation.

Keywords

TRPC1, Ion Channel, Ca²⁺, Inflammation

经典瞬时受体I型电位通道(TRPC1)免疫调节作用机制研究进展

马 腾, 周西坤*

四川大学华西医院生物治疗国家重点实验室/生物治疗协同创新中心, 四川 成都

*通讯作者。

Email: xikunzhou@scu.edu.cn

收稿日期: 2015年12月8日; 录用日期: 2015年12月25日; 发布日期: 2015年12月28日

摘要

瞬时受体电位通道(Transient receptor potential channel 1, TRPC1)是位于细胞膜上的一类非电压依赖性的阳离子通道蛋白,其主要参与细胞内Ca²⁺稳态的调节。近年研究证明,TRPC1在细胞增殖、分化、凋亡等生物学行为方面起着重要的作用,与多种生理病理过程密切相关。本文主要对TRPC1的免疫调控效应及其机制做一简要综述。

关键词

TRPC1, 离子通道, 钙离子, 炎症

1. 引言

瞬时受体电位(Transient receptor potential, TRP)蛋白是一类位于细胞膜上的非选择性阳离子通道。自1989年Montell等从果蝇中克隆出第一个成员开始,目前已发现33个TRP通道超家族成员[1][2]。TRP通道超家族根据同源性又可分为TRPC(classical或canonical)、TRPM(melastatin)、TRPA(ankyrin repeats)、TRPN(NomPC-like proteins)、TRPP(polycystins)、TRPV(vanilloid)和TRPML(mucolipins)等7个家族。各个家族的调节机制其中,TRPC家族是TRP超家族的重要成员之一,包含TRPC1-TRPC7等7个成员[3]。

TRPC1是第一个被克隆的哺乳动物TRP超家族和TRPC家族成员[1]。多项研究证实TRPC1参与了细胞迁移、细胞增殖和肿瘤转移等细胞生理生化过程[4]-[6]。但直至目前人们对TRPC1的功能研究仍不深入,对于其是离子通道还是离子通道调节器尚存争议[3]。本文综合近年来国内外文献报道,对TRPC1免疫功能的作用机制研究进展进行简要阐述。

2. TRPC1的生物学特征

1995~1996年间,3个研究组分别克隆并初步研究了人TRPC1的一些功能[7]-[9]。TRPC1定位于3号染色体,与果蝇同源TRP基因序列相似度为62%,蛋白序列相似度为34%。人TRPC1具有6次跨膜的 α 螺旋结构域(S1-S6),其蛋白的N末端和C末端均位于胞内。N段包含多个与锚蛋白(ankrin)结合部位,S5和S6跨膜区之间有一离子选择性的P环结构,为组成通道孔口所必需,C端包含1个功能未知的TRP标志基序(EWKFFAR)为起始位点的保守氨基酸序列区和2个钙调蛋白结合结构域[1][10]。TRPC1在人体大多数组织均有表达,在胚胎期高表达于胎脑,成人中主要表达在心脏、脑、睾丸和卵巢等器官。除已知TRPC1可以定位于细胞膜上,另有研究显示TRPC1还可定位于内质网和胞内囊泡。但现在仍不清楚TRPC1在这些亚细胞结构上是否具有功能抑或仅仅是正在被转移至细胞膜的途中[11]-[14]。

TRPC1单独过表达并不具有功能,这显示其并不形成同聚物的结构[10]。已有研究表明TRPC1可能与TRPC3、TRPC4或TRPC5结合形成有功能的类似于电压门控钙通道的四聚物结构[15]-[17]。脂筏是由胆固醇和鞘脂组成的细胞膜脂双层内的特定的微区,其组分和结构特点有利于蛋白质之间相互作用和构象转化[18]。TRPC1定位于脂筏,与脂筏上的小窝蛋白Cav1(caveolin1)相互作用被组装进入脂筏,而脂

筏为 TRPC1 功能的发挥提供结构基础。TRPC1 的 N 端和 C 端均具有与 Cav1 相结合的位点, TRPC1 的 N 端 322 和 349 氨基酸之间的基序对于 TRPC1 与 Cav1 的结合是至关重要的, 此序列突变后将削弱 TRPC1 在细胞膜上的定位。脂筏被破坏后 TRPC1 所介导的 Ca^{2+} 内流随之被抑制[19] [20]。

3. TRPC1 离子通道概述

TRPC1 可以通过受体操纵性钙离子内流(receptor-operated calcium entry, ROCE)和钙池操纵性钙离子内流(store-operated calcium entry, SOCE)两种方式发挥生物学功能。磷脂酶 C (PhospholipaseC, PLC)信号通路可以产生 DAG (diacylglycerol)和 IP_3 (Inositol triphosphate), 进而诱发内质网钙库中 Ca^{2+} 的释放, 同时激活 TRPC1 等通道以增加胞内 Ca^{2+} 水平[21]。TRPC1 与其他 TRP 亚基的结合是形成受体操纵性钙离子通道的基础。TRPC1 可与 TRPC 家族的所有其他成员形成有功能性的四聚物结构。TRPC1 与不同亚基组成的通道具有不同的生物学特性[1]。

SOCE 是存在于部分兴奋性和大多数非兴奋性细胞中介导 Ca^{2+} 内流的主要通道之一, 广泛参与了机体的代谢、增殖和凋亡等多种病理和生理过程。目前已知 STIM1 (stromal interaction molecule 1)和 Orai1 (calcium release-activated calcium modulator 1)蛋白是组成 SOCE 的两种必需成份。TRPC1 可与 STIM1 和 Orai1 结合, 其中 TRPC1 的天冬氨酸残基⁶³⁹DD⁶⁴⁰与 STIM1 的 C 端赖氨酸⁶⁸⁴KK⁶⁸⁵结合是 TRPC1 通道形成和激活所必需的[22]。但 TRPC1 与 STIM1 的相互作用并不能激活 SOCE, 这一过程仍需要 Orai1 的参与[23]。目前对于 TRPC1 参与 SOCE 组装的具体机制仍不完全清楚, 尤其是其在 SOCE 中扮演的角色也具有争议。

激活 TRPC1 通道最常见的方式是胞内钙库 Ca^{2+} 浓度下调。Yuan 等报道 homer 蛋白可以作为一个适配器连接 TRPC1 和 IP_3 受体, TRPC1 与 IP_3 受体在钙库衰竭前相互结合而在衰竭后解离, 进而促进 Ca^{2+} 内流[24]。当胞内 Ca^{2+} 的浓度增加到一定程度时会负反馈抑制 TRPC1 通道来阻止钙库操纵的 Ca^{2+} 内流。 Ca^{2+} 对 TRPC1 通道的抑制作用是通过钙调蛋白(calmodulin)来介导的, 钙调蛋白可与 TRPC1 的 C 端的 CaMBD2 结构域(calmodulinbinding domain 2)结合灭活 TRPC1 介导的 Ca^{2+} 内流[25]。

4. TRPC1 的免疫调节作用

以往人们对于 TRPC1 的研究主要集中于神经生物学领域, 近年来开始逐渐向其他领域扩展, 其中在 TRPC1 的免疫调节作用上进行了较为深入的研究。

4.1. TRPC1 与呼吸道炎症

乙酰甲胆碱作为过敏原可以诱发小鼠呼吸道高反应性和肺部炎症, Yildirim 等报道与对照组相比, TRPC1 敲除小鼠呼吸道高反应性更强而白细胞浸润和 Th2 细胞反应下调。原代分离 TRPC1 敲除小鼠的脾脏细胞, 其增殖能力和产生 IL-2 的能力均显著下降。进一步研究发现, 脾脏中生发中心的数量显著增加并伴随着血清中免疫球蛋白水平的升高, 表明 TRPC1 参与了 B 细胞功能和稳态的调节[26]。

李建华等利用鸡卵白蛋白腹腔注射致敏和雾化的方法制备了小鼠慢性哮喘模型, TRPC1 蛋白在哮喘小鼠肺组织的支气管上皮细胞、血管平滑肌细胞及浸润的炎症细胞表达明显增强[27]。扶招弟等检测了臭氧暴露小鼠肺炎模型组织中 TRPC1 的表达情况, 发现 TRPC1 的 mRNA 和蛋白表达水平均与支气管肺泡灌洗液中白细胞总数、巨噬细胞、中性粒细胞等炎症细胞数量呈显著性正相关, 表明 TRPC1 可能与小鼠肺组织炎症发病机制有关[28]。李娜等通过建立臭氧暴露小鼠哮喘模型发现, TRPC1 通道在哮喘个体的高水平表达与气道重塑和慢性气道炎症的发生发展密切相关[29]。上述研究表明 TRPC1 可能与哮喘发病机制密切相关。

本课题组先前研究结果显示, 一种重要的革兰氏阴性病原菌, 绿脓杆菌, 感染细胞后可以引发 Ca^{2+} 流的变化且该变化可被 TRPC1 蛋白所调节; 同时, TRPC1 基因敲除小鼠感染后显示出很高的易感性和致死率。进一步机制研究发现细菌感染时 TRPC1 的激活依赖于 TLR2/4 信号, 而 TRPC1 又可通过 PKC α 来活化 NF- κ B 从而引起免疫细胞因子的产生。此现象可能是机体在细菌感染过程中维持细胞动力学稳定的一种保护性机制[30]。

4.2. TRPC1 与中性粒细胞极化

中性粒细胞可以通过其趋化能力快速到达炎症部位, 在宿主先天免疫防御中具有非常重要的作用。fMLP 刺激可引起中性粒细胞发生极化, 进而产生迁移和趋化。fMLP 刺激后 TRPC1 蛋白可向中性粒细胞的头部聚集, 上调极化信号分子 Rac2 (Ras-Related C3 Botulinum Toxin Substrate 2)蛋白和 Cdc42 (Cell Division Cycle 42)蛋白的活性水平, 正向调节聚合 F-actin 的胞内极性分布。同时, TRPC1 对 Ca^{2+} 流的调节对于中性粒细胞定向迁移也是至关重要的[4] [31] [32]。

4.3. TRPC1 与肥大细胞脱颗粒化

免疫刺激可以诱发肥大细胞的脱颗粒化, 促进大量组胺、花生四烯酸类和细胞因子等炎性介质的释放, 由此产生过敏症状。Suzuki 等[33]和 Cohen 等[34]分别报道 TRPC1 在体外水平可促进肥大细胞的脱颗粒化, 而 Medic 等发现抗原刺激后 TRPC1 敲除鼠具有与野生型小鼠类似的全身性过敏反应, 但由过敏症状恢复至正常状态时会有延迟[35]。

4.4. TRPC1 的其他免疫调节功能

TNF- α /NF- κ B 信号在成肌纤维细胞中可以通过 COX-2 (cyclooxygenase-2)来诱导 PGE₂ (prostaglandin E₂)的表达。Hai 等发现 TNF- α 处理细胞可以促进 Ca^{2+} 内流和增强 TRPC1 而不是其他 TRPC 家族蛋白的表达。而 TRPC1 的 siRNA 或抗体可以削弱 TNF- α 诱发的 Ca^{2+} 内流, 并同时促进 PGE₂ 的产生。过表达 TRPC1 后则具有相反效应[36]。此项研究表明 TRPC1 所调控的 Ca^{2+} 内流在 TNF- α 诱导 PGE₂ 表达过程中具有重要的调控作用。Paria 等在以内皮细胞为模型的研究中得出了类似的结论。TNF- α 处理脐静脉内皮细胞可以促进 TRPC1 而不是其他 TRPC 家族蛋白的表达, 同时也伴随着 Ca^{2+} 内流的增加。荧光素酶表达载体结果表明 TNF- α 对 TRPC1 表达的调控主要是通过 NF- κ B 而来[37]。

目前也有研究发现 TRPC1 在一定条件下也可具有免疫抑制功能。半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 caspase-11 是一种与细胞凋亡和炎症反应密切相关的蛋白酶。Py 等研究发现 TRPC1 是 caspase-11 在此过程中发挥炎症调节作用的底物。LPS 处理后, caspase-11 可与 TRPC1 的 N 端和 C 端结合进而引起 TRPC1 的降解。NLRP3 (NLR family, pyrin domain containing 3)激动剂处理 TRPC1 敲除巨噬细胞后成熟 IL-1 β 的表达量显著升高, 但并不影响 caspase-1 的活化和细胞焦亡。与野生型小鼠相比, 脓毒症模型的 TRPC1 敲除鼠可以分泌更多的 IL-1 β 。此项研究表明 caspase-11 可以通过 TRPC1 来调控 IL-1 β 的表达, 显示出 TRPC1 功能的多面性[38]。

5. 问题与展望

随着研究的深入, 近年来人们发现除了上述总结的 TRPC1 参与的免疫调节功能之外, TRPC1 还广泛参与了诸如干细胞增殖[39]、内皮细胞渗透性[40]、唾液腺分泌[25]、脂质筏完整性[41]和神经元分化[42]等多种病理生理生物学过程。但随之也给人们带来更多的问题: TRPC1-STIM1 和 Orai1-STIM1 在通道组装中的动态调控机制是怎样的? TRPC1 行使功能的蛋白精细结构仍待解析, 其具有的复杂多样而在某一生理过程或细胞类型中却又特殊的功能是如何被调控的? TRPC1 作为药物靶点的应用前景如何? 以上

问题仍待进一步深入的研究, 但弄清楚这个问题可能会带来更多新的发现, 并可能为靶向于 TRPC1 治疗相关疾病提供新的思路。

基金项目

国家自然科学基金(81202324)。

参考文献 (References)

- [1] Nesin, V. and Tsiokas, L. (2014) Trpc1. *Handbook of Experimental Pharmacology*, **222**, 15-51. http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-54215-2_2
- [2] Montell, C. and Rubin, G.M. (1989) Molecular Characterization of the *Drosophila* trp locus: A Putative Integral Membrane Protein Required for Phototransduction. *Neuron*, **2**, 1313-1323. [http://dx.doi.org/10.1016/0896-6273\(89\)90069-X](http://dx.doi.org/10.1016/0896-6273(89)90069-X)
- [3] Dietrich, A., Fahlbusch, M. and Gudermann, T. (2014) Classical Transient Receptor Potential 1 (TRPC1): Channel or Channel Regulator? *Cells*, **3**, 939-962. <http://dx.doi.org/10.3390/cells3040939>
- [4] Lindemann, O., Strodthoff, C., Horstmann, M., et al. (2015) TRPC1 Regulates fMLP-Stimulated Migration and Chemotaxis of Neutrophil Granulocytes. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1853**, 2122-2130. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbamcr.2014.12.037>
- [5] Asghar, M.Y., Magnusson, M., Kempainen, K., et al. (2015) Transient Receptor Potential Canonical 1 (TRPC1) Channels as Regulators of Sphingolipid and VEGF Receptor Expression: Implications for Thyroid Cancer Cell Migration and Proliferation. *Journal of Biological Chemistry*, **290**, 16116-16131. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M115.643668>
- [6] Kuang, C.Y., Yu, Y., Wang, K., et al. (2012) Knockdown of Transient Receptor Potential Canonical-1 Reduces the Proliferation and Migration of Endothelial Progenitor Cells. *Stem Cells and Development*, **21**, 487-496. <http://dx.doi.org/10.1089/scd.2011.0027>
- [7] Zitt, C., Zobel, A., Obukhov, A.G., et al. (1996) Cloning and Functional Expression of a Human Ca²⁺-Permeable Cation Channel Activated by Calcium Store Depletion. *Neuron*, **16**, 1189-1196. [http://dx.doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)80145-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80145-2)
- [8] Zhu, X., Chu, P.B., Peyton, M., et al. (1995) Molecular Cloning of a Widely Expressed Human Homologue for the *Drosophila* trp Gene. *FEBS Letters*, **373**, 193-198. [http://dx.doi.org/10.1016/0014-5793\(95\)01038-G](http://dx.doi.org/10.1016/0014-5793(95)01038-G)
- [9] Wes, P.D., Chevesich, J., Jeromin, A., et al. (1995) TRPC1, a Human Homolog of a *Drosophila* Store-Operated Channel. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, **92**, 9652-9656. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.92.21.9652>
- [10] Beech, D.J. (2005) TRPC1: Store-Operated Channel and More. *Pflugers Archiv*, **451**, 53-60. <http://dx.doi.org/10.1007/s00424-005-1441-3>
- [11] Alfonso, S., Benito, O., Alicia, S., et al. (2008) Regulation of the Cellular Localization and Function of Human Transient Receptor Potential Channel 1 by Other Members of the TRPC Family. *Cell Calcium*, **43**, 375-387. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ceca.2007.07.004>
- [12] Cheng, K.T., Liu, X., Ong, H.L., et al. (2011) Local Ca²⁺ Entry via Orai1 Regulates Plasma Membrane Recruitment of TRPC1 and Controls Cytosolic Ca²⁺ Signals Required for Specific Cell Functions. *PLoS Biology*, **9**, e1001025. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pbio.1001025>
- [13] de Souza, L.B. and Ambudkar, I.S. (2014) Trafficking Mechanisms and Regulation of TRPC Channels. *Cell Calcium*, **56**, 43-50. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ceca.2014.05.001>
- [14] Barrera, N.P., Shaifta, Y., McFadzean, I., et al. (2007) AFM Imaging Reveals the Tetrameric Structure of the TRPC1 Channel. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **358**, 1086-1090. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2007.05.039>
- [15] Hofmann, T., Schaefer, M., Schultz, G., et al. (2002) Subunit Composition of Mammalian Transient Receptor Potential Channels in Living Cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **99**, 7461-7466. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.102596199>
- [16] Lintschinger, B., Balzer-Geldsetzer, M., Baskaran, T., et al. (2000) Coassembly of Trp1 and Trp3 Proteins Generates Diacylglycerol- and Ca²⁺-Sensitive Cation Channels. *Journal of Biological Chemistry*, **275**, 27799-27805.
- [17] Strubing, C., Krapivinsky, G., Krapivinsky, L., et al. (2003) Formation of Novel TRPC Channels by Complex Subunit Interactions in Embryonic Brain. *Journal of Biological Chemistry*, **278**, 39014-39019. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M306705200>

- [18] Mollinedo, F. and Gajate, C. (2015) Lipid Rafts as Major Platforms for Signaling Regulation in Cancer. *Advances in Biological Regulation*, **57**, 130-146. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbior.2014.10.003>
- [19] Brazer, S.C., Singh, B.B., Liu, X., *et al.* (2003) Caveolin-1 Contributes to Assembly of Store-Operated Ca^{2+} Influx Channels by Regulating Plasma Membrane Localization of TRPC1. *Journal of Biological Chemistry*, **278**, 27208-27215. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M301118200>
- [20] Ong, H.L. and Ambudkar, I.S. (2015) Molecular Determinants of TRPC1 Regulation within ER-PM Junctions. *Cell Calcium*, **58**, 376-386. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ceca.2015.03.008>
- [21] Yuan, J.P., Zeng, W., Huang, G.N., *et al.* (2007) STIM1 Heteromultimerizes TRPC Channels to Determine Their Function as Store-Operated Channels. *Nature Cell Biology*, **9**, 636-645. <http://dx.doi.org/10.1038/ncb1590>
- [22] Zeng, W., Yuan, J.P., Kim, M.S., *et al.* (2008) STIM1 Gates TRPC Channels, but Not Orai1, by Electrostatic Interaction. *Molecular Cell*, **32**, 439-448. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molcel.2008.09.020>
- [23] Cheng, K.T., Liu, X., Ong, H.L., *et al.* (2008) Functional Requirement for Orai1 in Store-Operated TRPC1-STIM1 Channels. *Journal of Biological Chemistry*, **283**, 12935-12940. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.C800008200>
- [24] Yuan, J.P., Kiselyov, K., Shin, D.M., *et al.* (2003) Homer Binds TRPC Family Channels and Is Required for Gating of TRPC1 by IP3 Receptors. *Cell*, **114**, 777-789. [http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674\(03\)00716-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674(03)00716-5)
- [25] Singh, B.B., Liu, X., Tang, J., *et al.* (2002) Calmodulin Regulates Ca^{2+} -Dependent Feedback Inhibition of Store-Operated Ca^{2+} Influx by Interaction with a Site in the C Terminus of TrpC1. *Molecular Cell*, **9**, 739-750. [http://dx.doi.org/10.1016/S1097-2765\(02\)00506-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1097-2765(02)00506-3)
- [26] Yildirim, E., Carey, M.A., Card, J.W., *et al.* (2012) Severely Blunted Allergen-Induced Pulmonary Th2 Cell Response and Lung Hyperresponsiveness in Type 1 Transient Receptor Potential Channel-Deficient Mice. *American Journal of Physiology—Lung Cellular and Molecular Physiology*, **303**, L539-L549. <http://dx.doi.org/10.1152/ajplung.00389.2011>
- [27] 李建华, 周丽芬, 陈志勇, 等. 经典瞬时受体电位通道在哮喘小鼠肺组织中的表达[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2011, 40(6): 678-681.
- [28] 扶招弟, 周丽芬, 黄建荣, 等. 瞬时感受器电位通道 1 在臭氧致小鼠肺组织炎症中的表达[J]. 南方医科大学学报, 2015, 35(2): 284-287.
- [29] 李娜, 何叶, 李敏超. 瞬时受体电位通道 C1 在豚鼠哮喘气道重塑中的作用机制及布地奈德的干预作用[J]. 南方医科大学学报, 2015, 35(10): 1374-1379.
- [30] Zhou, X., Ye, Y., Sun, Y., *et al.* (2015) Transient Receptor Potential Channel 1 Deficiency Impairs Host Defense and Proinflammatory Responses to Bacterial Infection by Regulating Protein Kinase Calpha Signaling. *Molecular and Cellular Biology*, **35**, 2729-2739. <http://dx.doi.org/10.1128/MCB.00256-15>
- [31] 何均初. TRPC1 在 fMLP 诱导嗜中性粒细胞定向移动中作用的研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2013.
- [32] 楚心唯. TRPC1 蛋白和脂筏在 fMLP 诱导的中性粒细胞极性中的作用[D]. 广州: 南方医科大学, 2011.
- [33] Suzuki, R., Liu, X., Olivera, A., *et al.* (2010) Loss of TRPC1-Mediated Ca^{2+} Influx Contributes to Impaired Degranulation in Fyn-Deficient Mouse Bone Marrow-Derived Mast Cells. *Journal of Leukocyte Biology*, **88**, 863-875. <http://dx.doi.org/10.1189/jlb.0510253>
- [34] Cohen, R., Torres, A., Ma, H.T., *et al.* (2009) Ca^{2+} Waves Initiate Antigen-Stimulated Ca^{2+} Responses in Mast Cells. *Journal of Immunology*, **183**, 6478-6488. <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.0901615>
- [35] Medic, N., Desai, A., Olivera, A., *et al.* (2013) Knockout of the Trpc1 Gene Reveals That TRPC1 Can Promote Recovery from Anaphylaxis by Negatively Regulating Mast Cell TNF-Alpha Production. *Cell Calcium*, **53**, 315-326. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ceca.2013.02.001>
- [36] Hai, L., Kawarabayashi, Y., Imai, Y., *et al.* (2011) Counteracting Effect of TRPC1-Associated Ca^{2+} Influx on TNF-Alpha-Induced COX-2-Dependent Prostaglandin E2 Production in Human Colonic Myofibroblasts. *American Journal of Physiology—Gastrointestinal and Liver Physiology*, **301**, G356-G367. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpgi.00354.2010>
- [37] Paria, B.C., Malik, A.B., Kwiatek, A.M., *et al.* (2003) Tumor Necrosis Factor-Alpha Induces Nuclear Factor- κ B-Dependent TRPC1 Expression in Endothelial Cells. *Journal of Biological Chemistry*, **278**, 37195-37203. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M304287200>
- [38] Py, B.F., Jin, M., Desai, B.N., *et al.* (2014) Caspase-11 Controls Interleukin-1 β Release through Degradation of TRPC1. *Cell Reports*, **6**, 1122-1128. <http://dx.doi.org/10.1016/j.celrep.2014.02.015>
- [39] Fiorio Pla, A., Maric, D., Brazer, S.C., *et al.* (2005) Canonical Transient Receptor Potential 1 Plays a Role in Basic Fibroblast Growth Factor (bFGF)/FGF Receptor-1-Induced Ca^{2+} Entry and Embryonic Rat Neural Stem Cell Proliferation. *Journal of Neuroscience*, **25**, 2687-2701. <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0951-04.2005>
- [40] Paria, B.C., Vogel, S.M., Ahmmed, G.U., *et al.* (2004) Tumor Necrosis Factor-Alpha-Induced TRPC1 Expression

Amplifies Store-Operated Ca^{2+} Influx and Endothelial Permeability. *American Journal of Physiology—Lung Cellular and Molecular Physiology*, **287**, L1303-L1313. <http://dx.doi.org/10.1152/ajplung.00240.2004>

- [41] Kunzelmann-Marche, C., Freyssinet, J.M. and Martinez, M.C. (2002) Loss of Plasma Membrane Phospholipid Asymmetry Requires Raft Integrity. Role of Transient Receptor Potential Channels and ERK Pathway. *Journal of Biological Chemistry*, **277**, 19876-19881. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M200324200>
- [42] Wu, X., Zagranichnaya, T.K., Gurda, G.T., *et al.* (2004) A TRPC1/TRPC3-Mediated Increase in Store-Operated Calcium Entry Is Required for Differentiation of H19-7 Hippocampal Neuronal Cells. *Journal of Biological Chemistry*, **279**, 43392-43402. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M408959200>