

唐铁山等发现内质网 Ca²⁺过载激活的通道

Tieshan Tang Found ER Ca²⁺ Load-Activated Ca²⁺ Channel

来自中科院、克利夫兰州立大学、清华大学的研究人员证实，TMCO1 是一个内质网 Ca²⁺过载激活的 Ca²⁺通道。这一重要的研究发现发表在 6 月 2 日的《细胞》(Cell) 杂志上。

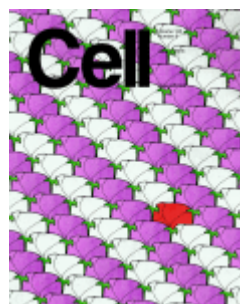
中科院动物研究所的唐铁山(Tie-Shan Tang)研究员及克利夫兰州立大学周爱民(Aimin Zhou)教授是这篇论文的共同通讯作者。

钙离子(Ca²⁺)是一种多用途的细胞内信号，控制了许多不同的细胞功能，例如收缩、分泌、记忆形成、基因转录、细胞生长和细胞死亡等。内质网(ER)是细胞内主要的 Ca²⁺库。要实现正常的 Ca²⁺信号，ER 中的 Ca²⁺浓度([Ca²⁺]_{ER})必须维持在稳定状态，ER Ca²⁺稳态混乱与许多严重疾病有关。各种生理刺激物刺激细胞可导致 IP3 介导 Ca²⁺从 ER 释放及耗尽 Ca²⁺库。细胞进化出了一种叫做钙池操纵的钙进入(store-operated Ca²⁺ entry, SOCE)或容量性 Ca²⁺内流(capacitative Ca²⁺ entry, CCE)的机制来再填充细胞及 ER Ca²⁺库。研究已证实 CRAC 通道负责 SOCE 活性和储存耗竭后 Ca²⁺库再填充。但目前尚不清楚是否还存在一种机制在 Ca²⁺库超载时让 ER 排出过量的 Ca²⁺。

TMCO1 缺陷综合征是以独特的颅面畸形、骨骼异常、精神发育迟缓、共济失调和许多其他的临床症状为特征。TMCO1 基因中的一个移码突变被确定为是俄亥俄东北部阿米什人中这一常染色体隐性遗传综合征的致病原因。TMCO1 基因编码了一个预计包含 188 个氨基酸的蛋白，它的 c.139_140delAG 造成严重的蛋白质截断(p.Ser47X)导致了蛋白质功能丧失。近期有研究报道了一些 TMCO1 基因无义突变的非阿米什人病例。最初被认为代表一种独特疾病的 TMCO1 缺陷综合征，属于具有遗传异质性的 CFT dysplasia spectrum。

在这篇 Cell 文章中，研究人员证实 TMCO1 作为一种 ER 跨膜蛋白积极防止了过度填充 Ca²⁺库，充当了“Ca²⁺过载激活的 Ca²⁺通道”(CLAC 通道)。TMCO1 可响应 ER Ca²⁺过载经历可逆的同源四聚化，在 Ca²⁺耗尽的情况下分解，在巨大的脂质体上形成了一个 Ca²⁺选择性离子通道。TMCO1 基因敲除小鼠重现了人类 CFCT dysplasia spectrum 的主要临床特征，显示细胞中 ER Ca²⁺严重的错误运作。

研究表明，TMCO1 提供了一种保护机制防止 ER Ca²⁺库过度填充 Ca²⁺离子。



TMCO1 Is an ER Ca²⁺ Load-Activated Ca²⁺ Channel

TMCO1 是一个内质网 Ca²⁺过载激活的 Ca²⁺通道

中科院动物研究所 唐铁山

2016 年 6 月 2 日

DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2016.04.051>

Maintaining homeostasis of Ca²⁺ stores in the endoplasmic reticulum (ER)

is crucial for proper Ca^{2+} signaling and key cellular functions. The Ca^{2+} -release-activated Ca^{2+} (CRAC) channel is responsible for Ca^{2+} influx and refilling after store depletion, but how cells cope with excess Ca^{2+} when ER stores are overloaded is unclear. We show that TMCO1 is an ER transmembrane protein that actively prevents Ca^{2+} stores from overflowing, acting as what we term a “ Ca^{2+} load-activated Ca^{2+} channel” or “CLAC” channel. TMCO1 undergoes reversible homotetramerization in response to ER Ca^{2+} overloading and disassembly upon Ca^{2+} depletion and forms a Ca^{2+} -selective ion channel on giant liposomes. TMCO1 knockout mice reproduce the main clinical features of human cerebrotendinous xanthomatosis (CTX) spectrum, a developmental disorder linked to TMCO1 dysfunction, and exhibit severe mishandling of ER Ca^{2+} in cells. Our findings indicate that TMCO1 provides a protective mechanism to prevent overflowing of ER stores with Ca^{2+} ions.