



赖仞课题组牵头揭示TRPM8介导动物低温适应的机制

2020-03-28 来源：天然药物功能蛋白质组学



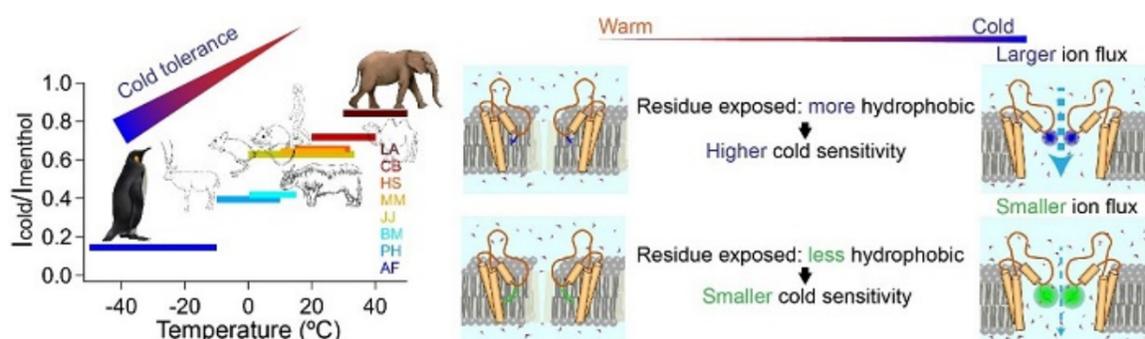
从冰天雪地的南极洲到赤日炎炎的非洲，所有生命体都需要适应其所处的环境温度才能生存和繁衍，而环境温度适应的前提是生命体对温度的精确感知。在多种动物中，瞬时受体电位(Transient Receptor Potential, TRP)离子通道家族的多个成员发挥着温度感受器的作用。近年来，赖仞研究团队在理解动物的温度感知机制方面取得了一系列进展，主要研究了TRPV1的热激活门控(Nat Commun, 2015; Sci Adv 2017)和热失活门控(Nat Commun, 2018)，以及它们在动物环境温度适应（主要是高温适应）方面的生物学意义。

最近，该团队开展了关于动物低温适应机制的研究，例如TRP melastatin 8 (TRPM8)在小鼠中可以被小于28°C的低温激活，是重要的冷感受器。虽然TRPM8通道在数个状态的高分辨率三维结构已经得到解析，但是低温激活该通道的分子机制及其与脊椎动物环境温度适应的关系一直未被阐明。

为了揭示这些科学问题，我们对分布在不同栖息环境下的脊椎动物的TRPM8进行了结构和功能的多样性研究。我们首先观察到，TRPM8通道的冷敏感性在南极洲的帝企鹅与非洲大陆的非洲象之间存在重大差异，即帝企鹅的TRPM8冷敏感性显著低于非洲象。基于这一现象，我们发现，突变位于该通道孔区的919位点可以在这两个物种的TRPM8通道上实现冷敏感性的可逆调控。通过荧光非天然氨基酸ANAP成像与蛋白质三维结构计算建模的整合运用，该研究进一步发现，低温能引起TRPM8通道孔区中数个关键氨基酸的侧链发生从包埋状态到水环境暴露状态的动态构象变化，而通过改变这些氨基酸的侧链疏水性可以特异地调控通道冷敏感性的强弱：增大侧链疏水性，则提高该通道的冷敏感性。

基于上述实验观察，我们提出了在微观层面TRPM8感受低温的生物物理机制：常温时，位于TRPM8通道的孔区中存在的数个关键氨基酸，其侧链随机发生着在包埋/暴露两种状态之间的动态变化；当温度降低时，围绕在疏水性氨基酸侧链外围的水分子热运动降低，能更稳定地形成水化笼并稳定关键氨基酸侧链的暴露状态构象，进而使得该通道蛋白的动态构象平衡偏向激活状态。

当我们把冷敏感性低的帝企鹅TRPM8通道敲入原本冷敏感性较高的小鼠后，敲入小鼠不仅更偏好低温环境，并且提高了小鼠对低温的耐受程度。因此，对TRPM8通道冷敏感性的调控可以影响动物对环境温度的适应。我们还发现，生活在寒冷环境中的动物如帝企鹅、藏羚羊和牦牛，其TRPM8孔区的氨基酸的整体疏水性偏小；而生活在炎热环境中的动物如非洲象、跳鼠和双峰骆驼，其TRPM8孔区的氨基酸的整体疏水性偏大。因此，基于对TRPM8冷敏感性的生物物理机制、转基因小鼠行为和TRPM8孔区整体疏水性的一系列探索，该研究提出了一种动物对环境温度的适应机制：在物种的进化适应过程中，它们通过调整TRPM8孔区的氨基酸的整体疏水性来调控TRPM8冷敏感性，从而在功能层面上获得具有物种特异性的TRPM8受体，进而辅助这些物种更好地适应它们所处的环境温度。



综上所述，该研究提出了两种机制，即TRPM8对低温的感受机制以及动物对环境温度的适应机制。这两种机制分别在微观与宏观层面，推进了我们对温度感受与适应的认识。

activation in TRPM8”为题在线发表于美国科学院院刊PNAS。中国科学院昆明动物研究所杨仕隆研究员、陆先翠博士研究生、王云飞博士及浙江大学医学院徐丽臻博士研究生为该论文的共同第一作者，中国科学院昆明动物研究所赖仞研究员和浙江大学医学院杨帆研究员为该论文的共同通讯作者。该研究得到了中科院先导专项、中科院中非中心、国家自然科学基金委和云南省科技厅等项目的支持。

论文链接: <https://www.pnas.org/content/early/2020/03/26/1922714117>



Copyright © 2018-2020 中国科学院昆明动物研究所 .All Rights Reserved
地址: 云南省昆明市五华区教场东路32号 邮编: 650223
电子邮件: zhanggq@mail.kiz.ac.cn
滇ICP备05000723号  滇公网安备 53010202000920号

