

①

TRP 超家族与肾脏

朱斌 综述 陈楠 审校

(上海交通大学医学院附属瑞金医院肾脏科, 上海 200025)

[摘要] TRP(Transient receptor potential)家族是非选择性阳离子通道家族,近来发现其与肾脏关系密切,如调节肾小管离子转运,肾脏微循环等。TRP通道异常可导致遗传性局灶节段硬化性肾病(FSGS),常染色体显性遗传多囊肾(ADPKD),低镁血症继发低钙血症(HSH)等,对TRP通道的进一步研究将有助于临床肾脏病的防治。

[关键词] 离子通道; TRP通道; 肾疾病

[中图分类号] R692 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-2588(2007)02-0179-06

TRP super family and kidney

ZHU Bin, CHEN Nan

(Department of Nephrology, Ruijin Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025, China)

[Abstract] TRP channels (Transient receptor potential) including several subfamilies are nonselective cation channels. Recently they were found to be associated with kidney physiological regulation such as adjusting ionic transport in renal tubule and renal microcirculation. The abnormality of TRP channels can lead to some renal diseases such as familial FSGS, ADPKD, and HSH. Further researches on TRP channels would benefit the therapy and preclude of renal disease.

[Key words] cation channels; TRP; channels renal disease

[Int J Pathol Clin Med, 2007, 27(2):0179-06]

在研究果蝇的光信号转导过程中, Cosens 和 Manning 发现果蝇受持续光照后,其光感受细胞产生持续的感受器电位,其离子基础为钙离子自外向内流入形成持续的感受器电位,而一组突变果蝇受持续光照后只产生瞬时感受器电位(transient receptor potential, TRP),与这种现象相关的离子通道蛋白被命名为TRP蛋白,1989年 Montell 等克隆了TRP基因,以后陆续发现许多与果蝇TRP蛋白序列和结构相似的通道,目前TRP家族已成为十分庞大的超家族。

1 TRP 超家族概述

TRP超家族包含7个亚家族,即TRPC家族,TRPV家族,TRPM家族,TRPP家族,TRPN家族,TRPML家族^[1-2],共同的特征是有相同的6个疏水跨膜结构,与许多电压门控离子通道不同的是TRP家族成员第4个跨膜结构缺乏完整的负电荷残基。

TRP蛋白的氨基端与羧基端均位于细胞内,氨基端含有2~4个保守锚蛋白重复,锚蛋白重复由33个残基结构组成,介导细胞骨架锚定和蛋白之间的相互作用。TRP蛋白四聚体装配形成TRP通道^[3]。虽然TRP超家族是以上述结构特点归类的,但所有TRP超家族氨基酸序列同源性仅为20%,且同源序列也主要位于上述跨膜结构部分。TRPN仅存在于无脊椎动物和斑马鱼中,其他6个亚家族在各种物种中均有存在。TRP通道为钙库操控性钙离子内流(store-operated Ca²⁺ entry, SOCE)通道,即在生长因子或激素的作用下,PLC被激活产生IP₃和DAG,后者引起细胞内存储的钙离子的释放,这一瞬时钙离子释放导致细胞外钙离子内流。SOCE与多种重要的生物过程有关如T细胞激活和凋亡,细胞增生,细胞迁移均有关系。各家族在离子选择性和通透性,激活方式,生理学功能上均不相同,功能相互交

①收稿日期:2006-07-17 修回日期:2006-11-19

作者简介:朱斌(1973-),男,浙江杭州人,博士研究生,主要从事遗传性肾脏病及肾小球疾病方面的研究。

叉。目前已知 TRP 超家族与多种生理学机制如味觉,嗅觉,听觉,机械感觉,温度感觉方面相关,其结构功能异常将导致很多疾病,多种肾脏生理机制与 TRP 通道有关,如肾小管离子转运,肾脏微循环的调节等,TRP 通道异常可导致遗传性局灶节段硬化性肾病(focal segmental glomerular sclerosis, FSGS),常染色体显性遗传多囊肾(Autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD),低镁血症继发低钙血症(hypomagnesemia associated with secondary hypocalcemia, HSH)等。

2 TRP 家族与肾脏

2.1 TRP 与肾小管离子转运 肾小管是离子转运的重要部位,TRP 家族中的 TRPV5, TRPV6, TRPM6, TRPM7 在肾小管中有较高的表达水平并参与了肾小管对镁离子,钙离子的转运。

2.1.1 TRPV5 和 TRPV6 TRPV5 与 TRPV6 分子由大约 730 个氨基酸组成,其相关基因由在 7q35 染色体上排列的 15 个外显子组成,TRPV5 和 TRPV6 为对钙离子选择性最高的内向整流性离子通道,将 TRPV5 及 TRPV6 转染入 HEK293 细胞,细胞内的高钙离子浓度可激活细胞的电流,而外向的电流很小,表明这二个离子通道为受细胞内钙浓度调控的内向性整流通道,对钙的选择性及通透性受限于构成孔区域的天冬氨酸残基(TRPV5^{D542}和 TRPV6^{D541}),中和这些残基所带负电荷将会影响其钙选择性。最近,以替代半胱氨酸趋近法分析 TRPV5^[4]和 TRPV6^[5]的孔段的结构,测得 TRPV6 的孔半径约为 5.4 Å, TRPV6^{D541}的突变能改变孔的半径,表明这个残基是孔的最狭窄部分,可见通道孔内 4 个天冬氨酸所组成的环决定了 TRPV5 和 TRPV6 对钙的选择性通透程度。对多种不同的生物种属的研究表明,TRPV5 与其他钙离子转运蛋白相伴表达于肾小管,如位于远端转运小管后段(distal convoluted tubule 2, DCT2)和连接小管(connecting tubule, CNT)的钙结合蛋白-D_{28k}和挤压蛋白(extrusion protein)PMCA1b, NCX1, TRPV5 在 DCT2 段表达最多,在 CNT 表达逐渐下降^[6],在 CNT 中仅小部分集合管的闰细胞没有 TRPV5 及钙离子转运蛋白的存在,这些结果表明跨膜钙转运的主要部位是 DCT2 和 CNT。最近发现 TRPV5 敲除小鼠的尿钙排泄明显多于野生型小鼠,其血钙水平正常,而 1,25-(OH)₂D₃的水平明显升高^[7]。对该小鼠微穿刺的研究结果表明,肾小管到近端小管最末端为止的钙重吸收水

平并未受影响,而在 DCT 及 CNT 中钙排泄明显增多。在 TRPV^{-/-}的小鼠伴有多尿烦渴症状,多尿使得大量排出的尿钙得以冲刷出去而不致沉淀形成结石,这种现象也在其他高尿钙动物模型中可见^[8]。作为代偿机制,TRPV5^{-/-}的小鼠的尿比 TRPV5^{+/-}小鼠的尿 pH 值低,从而使尿钙结石形成减少。

TRPV6 早先发现在小肠细胞的刷状缘中表达^[9-10],为依赖于 1,25-(OH)₂D₃的钙吸收限速蛋白,最近发现在小鼠的肾脏 DCT 末部和髓质集合管的顶端有 TRPV6 的表达^[11]。TRPV6 和 TRPV5 及其他钙转运蛋白相伴存在,表明其与钙重吸收有关。另外,在不参与钙转运的内髓集合管和闰细胞均有 TRPV6 的存在,提示 TRPV6 可能还有其他功能。TRPV5 和 TRPV6 有几个相同的功能特征,如对单价和双价阳离子的可通透性,异常的摩尔分数效应及钙依赖性灭活,但这两种蛋白的氨基和羧基端很不相同,这可能和它们的不同电生理学特性有关,如 TRPV6 的早期灭活比 TRPV5 要快,且 TRPV6 对钙离子和钡离子电流的动力学差异比 TRPV5 要显著得多^[8]。TRPV5 对通道阻滞剂钆的亲合力比 TRPV6 高 100 倍。TRPV5 和 TRPV6 可形成纯合子及杂合子的通道复合物,由于 TRPV5 及 TRPV6 各自的不同特性,它们形成的异聚体将影响钙通道复合物的功能特性。目前已构建了有 4 个 TRPV5 和/或 TRPV6 以头尾相连的聚合物,由不同比率 TRPV5 和 TRPV6 亚单位组成的聚合物显示出两者不同特性的组合,即 TRPV5 的升高将使聚合物显示出更多的 TRPV5 特性,反之亦然^[8]。因此,可以通过调节在肾内 TRPV5/TRPV6 的不同表达量来调节钙转运的功能特性^[9]。

整体和细胞试验均表明 TRPV5 和 TRPV6 在转录水平受各种激素调节^[12],如 1,25-(OH)₂D₃、雌激素,雄激素,饮食内钙摄入水平。有学者观察了甲状旁腺素(PTH)对肾脏 TRPV5 表达的影响^[13],PTH 通过双信号机制即蛋白激酶 A 和蛋白激酶 C 促进远端小管对钙的重吸收,当大鼠行甲状旁腺切除术,其 PTH 和血钙水平均下降,与之相伴的是 TRPV5,钙结合蛋白-D_{28k},NCX1 的表达均下降。补充 PTH 可恢复血钙水平和这些钙转运蛋白的水平,表明长期用 PTH 治疗可通过调节包括 TRPV5 在内的钙转运蛋白影响肾对钙的转运,其他多种蛋白也可与 TRPV5 和/或 TRPV6 发生相互作用,如钙调节蛋白、S100A10-膜联蛋白、80K-H,钙调节蛋白与 80K-H

均为钙感受器。这些蛋白结构的变化将直接影响 TRPV5/6 通道的活性。TRPV5/6 与 S100A10-膜联蛋白 2 形成的复合物对于将这些钙通道运送到浆膜进而发挥生理功能非常重要。

2.1.2 TRPM6 与 TRPM7 TRPM6 与 TRPM7 均介导肾内镁离子的重吸收。TRPM7 对细胞镁离子转运是必需的,并影响细胞的活力^[14],TRPM6 则对此起辅助作用。TRPM6 是一大约含 2 000 个氨基酸的蛋白,由 39 个外显子编码。TRPM7 与 TRPM6 有大约 50% 的序列同源性,两者形成钙镁离子可通透性离子通道,并有与 α 激酶相似的长羧基残端^[15],形成了通道与酶结合成通道酶的特殊结构,称之为“通道酶”^[16]。经 TRPM6 及 TRPM7 转染的 HEK293 细胞在含 Ca^{2+} 及 Mg^{2+} 的溶液中产生特征性的外向性电流,而在生理状态的膜电压差下 (-80 mV),TRPM6 转染的 HEK293 细胞却表现为小的内向性电流,在 DCT 等体内生理状态中有其他辅因子如细胞内 Mg^{2+} 库的作用,这种 TRPM6 介导的 Mg^{2+} 内向电流将更为显著。另外,细胞内高 Mg^{2+} 浓度将对 TRPM6 及 TRPM7 介导的 Mg^{2+} 内向电流产生抑制作用。目前发现 TRPM7 在包括肾脏在内的各种组织器官均有表达,而 TRPM6 主要位于上皮细胞,在肾脏中 TRPM6 主要在 DCT 表达,而 DCT 是肾单位重吸收镁的主要部位^[17],已知微清蛋白与钙结合蛋白-D_{28k} 均有与镁结合的特性,TRPM6 与此二者相伴存在,与微清蛋白相伴存在于远端转运小管近段 (distal convoluted tubule 1, DCT1),和钙结合蛋白-D_{28k} 相伴存在于 DCT2,在近端小管 TRPM6 也有表达。TRPM6 与 TRPM7 通道活性均受细胞内镁离子水平的负反馈调节,细胞内镁水平上升将使它们的通道电流下降。有研究推测 TRPM6 和 TRPM7 在浆膜上结合形成功能性通道复合物,而对复合物的破坏将导致 HSH^[18]。此外,TRPM6 和 TRPM7 羧基端的 α 激酶是比较特殊的结构,该 α 激酶与传统的蛋白激酶无序列同源性,研究表明 TRPM7 的 α 激酶可发生自身磷酸化并能磷酸化诸如髓磷脂碱蛋白,组蛋白 H3 的丝氨酸和苏氨酸残基,该酶对 ATP 特异且在有镁和锰离子存在的条件下发挥其最佳活性。Clapham 等^[15] 发现 α 激酶为 TRPM7 通道所必需。虽然激酶可以调节离子通道功能,但 α 激酶对 TRPM6 和 TRPM7 通道的离子转运所起调节作用仍不清楚,有待进一步研究。

TRPM6 突变导致的 HSH 为一常染色体隐性遗

传疾病。HSH 有 Mg^{2+} 吸收缺陷,引起低镁导致甲状旁腺功能减退进而出现低钾,使患者表现为神经系统症状,Konrad 等发现在 HSH 中肾分泌的镁离子相对血 Mg^{2+} 有不相称的高水平,随后两个独立的研究用阳性候选基因克隆技术都证实 HSH 患者的肾内 TRPM6 存在突变^[19-20],该突变导致肾小管重吸收镁离子减少。

2.2 TRP 超家族与肾脏微循环 在血管内皮细胞及血管平滑肌细胞,持续的 Ca^{2+} 内流将导致细胞形态改变,并影响血管的紧张程度与通透性。虽然电压依赖型钙通道在调节血管平滑肌活性方面起关键作用,近来的研究表明非电压依赖性钙通道在血管活性的调控作用也不容忽视,已发现血管内皮细胞,多种血管平滑肌细胞及肾脏系膜细胞均存在有 SOCE 并起相应调控作用,如调节平滑肌细胞对激素或细胞因子的反应,影响平滑肌舒缩及血管通透性,而这种 SOCE 通道蛋白证明就是 TRPC。

肾脏血流非常丰富,肾脏的生理滤过功能直接与肾小球的血流量相关。肾小球前阻力血管为调节肾血流的主要血管,对调节肾小球血流十分重要,Cerie's 等^[21] 发现肾小球前阻力血管 TRPC3,TRPC6 的 mRNA 及蛋白均为高水平表达,其中尤以 TRPC3 的水平为高。而 TRPC1 在肾小球入球及出球小动脉均有表达^[22],并介导了血管紧张素的收缩作用。

系膜细胞形态结构接近平滑肌细胞,其收缩舒张可调节肾小球血流量及其滤过状态,研究表明小鼠系膜细胞 (mouse mesangial cell, MMC) 中有 TRPC1,TRPC4 表达,但表达于浆膜上的主要是 TRPC4。因此,在 MMC 中起调控作用的 SOC 通道可能是 TRPC4^[23]。

2.3 TRPC6 与遗传性 FSGS 遗传性 FSGS 主要因足突细胞异常所致,而遗传性足突细胞疾病可分为 2 种:早发性 (出生后即起病) 和迟发性 (在少年甚至成年才有临床表现)。前者在出生时即有肾单位发育异常和严重的足突细胞损伤,如裂孔膜的缺失和严重受损,由此引起大量蛋白尿继以肾小球塌陷,表明足突细胞的严重调节缺陷^[24]。在迟发性遗传性足突细胞肾病中,早期足突细胞和裂孔膜能分化发育,到后期则出现异常,肾单位缺失引起继发性 FSGS。目前足突细胞特异性基因在遗传性和获得性肾小球疾病中成为研究的热点。多种足细胞蛋白如 nephrin, podocin, CD2AP 等蛋白均已证实和遗传性肾病有关^[25],以上蛋白的基因突变将导致裂孔膜

功能结构异常,足细胞不能附着于基底膜,引起大量蛋白尿,直至肾功能衰竭。

最近 Reiser^[26]和 Win 等^[27]的研究表明 TRPC6 基因的突变可导致迟发性遗传性 FSGS,TRPC6 作为 TRP 家族中的一员,其基因位于染色体 11q21-q22。TRPC6,TRPC3,TRPC7 可组成异聚体形成功能通道。这两个研究中 6 个呈常染色体显性遗传的 FSGS 家族出现 6 种 TRPC6 基因的突变(N143S, S270T, K874X, R895C, E897K, P112Q),这些突变引起迟发性 FSGS,其进展快慢各不相同,共沉淀和蛋白相互作用的研究结果表明 TRPC6 主要在足突细胞裂孔膜表达并且与 nephrin 及 podocin 相互作用, nephrin 表达减少可使 TRPC6 在足突细胞的表达上升及 TRPC6 表达定位的改变,表明 TRPC6 通道在细胞足突及裂孔膜的力动力学调节上可能起重要作用。

由于 TRPC6 的离子通道特性,TRPC6 突变导致遗传性 FSGS 的机制可能为受体介导的钙离子内流异常介导,Winn 的研究(P112Q)证实了这种机制,但 Reiser 将突变基因分别转染到细胞进行体外研究,发现 5 种基因突变只有 2 种突变基因(R895C, E897K)在细胞表现为异常增大的内流电流,其他 3 种(N143S, S270T, K874X)则未出现明显电流异常。因此,TRPC6 基因突变也可能是通过细胞电流变化以外的机制参与 FSGS 发病。如裂孔膜蛋白相互作用的改变,通道的调节异常,通道翻转的异常等。另外,TRPC6 在调节血管平滑肌机械舒缩方面起作用,而上皮细胞的足突功能上与平滑肌相似,如足突对抗肾小球高压产生的张力,足突细胞有牵张敏感性,膜上有钙激活的钾通道,对机械张力能反应性重组肌动蛋白骨架等,因此,足突细胞是一种力敏感性细胞,但其力感受机制并不清楚。podocin 的类似物 MMEC-2 参与了力传导机制,podocin 定位于足突细胞表明它也可能参与力传导作用,与之相伴存在的 TRPC6 可能通过此机制调节足突细胞的功能。

另外,Winn 等的研究表明血管紧张素 II 通过其 I 型受体参与调控 TRPC6 通道,有 TRPC6 突变并表达血管紧张素 I 型受体的细胞的内流电流增大,后者可能加重血管紧张素 II 引起的足突细胞损伤。在足突细胞过表达 AT1 的大鼠中,AT1 通路水平上升导致足突细胞损伤和 FSGS,就可能是通过 TRPC6 介导的。

TRPC6 通道功能损伤可能会导致足突细胞骨架的调节失常,特别是经历“第二次生理打击”,先引

起散在足突细胞的损伤和毁损引起 FSGS,并逐渐致弥漫性肾脏病变。

TRPC6 引起 FSGS 的迟发机制可能是由于足突细胞逐渐毁损,到一定年龄才在临床表现出来,另外,由于足突细胞还表达其他 TRPC 通道蛋白的亚型,如 TRPC1,TRPC2,TRPC5,这一疾病的迟发机制也可能是由于其他 TRPC 蛋白的代偿作用所致。

2.4 TRPP1,TRPP2 与常染色体显性遗传多囊肾

ADPKD 为一较常见,预后不良的单基因肾脏囊肿性疾病,其病理为进展性肾小管囊性扩张致挤压毁损肾正常结构。该疾病 85% 是由于 TRPP1(PKD1)发生突变。正常情况下,TRPP1 在胚胎肾中高表达,在成年肾中表达下降,另外,在一些增生及病损状态下,TRPP1 的表达也可上升,如急性肾小管坏死及肾脏肿瘤中,由此可见,TRPP1 的精密调控对肾正常发育及其功能保持至关重要,TRPP1 的灭活及过表达均会导致囊肿性肾脏疾病^[28]。还有 5%~10% ADPKD 为 TRPP2(PKD2)发生突变所致。

TRPP1 基因定位于染色体 16p13.3 包含 46 个外显子,编码 14.5 kb 的转录产物,翻译成 4 303 氨基酸,分子量为 463 kD 的蛋白产物。结构上含有一个胞外的长 N 端,一个胞内的 C 末端,11 个跨膜域,在 C 末端有多个活性位点,包括富含脯氨酸的蛋白相互作用及信号位点。如 S4252 可为 cAMP 依赖的蛋白激酶 A 磷酸化,S4161 位点可被蛋白激酶 K 磷酸化,Y4237 可为 C-src 磷酸化,Y4127 可为局部黏附激酶磷酸化。胞外 N 末端有多个功能活性区域,如在双侧各为 1 个丝氨酸的富含亮氨酸的重复序列,1 个低密度脂蛋白域,1 个 C-凝集素样域,16 个免疫球蛋白样重复序列,这些胞外区域可与其他细胞表面或基质成份结合,TRPP1 上存在卵胶类似物的受体表明其可能具有钙转运的作用。TRPP2(PKD2)位于染色体 4q21-22,编码 5.6 kb 的转录序列,翻译为 968 氨基酸,分子量为 110 kD,含有 6 个跨膜域,N 端和 C 端均位于细胞内。其结构类似于 L 型钙通道及 α -钠通道,并可能含有能与钙和肌动蛋白结合的结构。TRPP1 与膜蛋白结合形成多种大分子复合物并与整膜蛋白, α 1 β 2-整合素,E-钙黏蛋白,肾囊素,受体酪氨酸磷酸化酶等结合,并经由 TRPP2,胱氨酸等与肌动蛋白细胞骨架形成联系。TRPP1,TRPP2,NPH1,NPH2,张力蛋白等的灭活会导致多囊肾也证明了这种关联结构的存在。

TRPP 复合物在肾小管上皮细胞 3 个不同的部

位起作用:(1)在上皮细胞的基底部分与基质成分作用,由此调节上皮细胞的黏附与细胞迁移。(2)在细胞顶侧部的胞间连接部位起调节细胞形态分化的作用。(3)在顶部的纤毛部位可感受管腔中的液体流量并由此调节小管半径。受体蛋白受体酪氨酸磷酸化酶的不同亚型可与这3个不同部位的 TRPP-1 结合,并介导特异的下游信号通路。TRPP 的结构类似于膜蛋白结构,其胞内羧基端含有酪氨酸及富含脯氨酸区域,能介导细胞外信号进入胞内,并进一步启动胞内下游信号通路。已证实局部细胞与基质连接或细胞之间连接部位的信号进入细胞可影响多种信号通路如 FAK-JNK-MAPK-AP1, β 连环蛋白-TCF/LEF 通路, JAK-STAT 通路和 β 连环蛋白/WNT 通路并进而调节细胞核基因转录,影响细胞的分裂及分化。

参与调节 TRPP 复合物形成及其下游功能的物质包括钙和 cAMP。TRPP2 的非选择性阳离子通道可调控钙离子的内流,进而可以调控 TRPP 的局部基质结合,胞间结合,同时也参与小鼠集合管纤毛的感受功能,cAMP 则可激活 PKA 与 PKX,后者磷酸化 TRPP1 的 C 末端,刺激 Gi/Go 蛋白的相互作用及肾脏囊泡上皮细胞的囊性纤维化跨膜通道调节因子(CFTR)氯化物通道介导的液体分泌,TRPP 正常功能与许多胚胎基因下调相关,进而使肾脏能正常发育。

TRPP 及其下游通路缺陷将使胚胎基因下调失常,使得出生后 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶和 EGFR 复合物的正常发育成熟受阻且存在于顶侧而非正常成熟状态的基侧,导致水钠分泌和囊肿衬里上皮细胞的过度增生导致多囊肾。

综上所述,TRP 超家族与肾脏的生理功能如肾小管的离子转运,肾脏的微循环等直接相关,而它们的结构功能异常也将导致肾脏疾病,如家族性 HSH, FSGS, ADPKD 等,作为一种功能多样性和普遍性的离子通道,TRP 通道的对肾脏的致病机制还未完全阐明,而且可能还有更多与肾脏相关的 TRP 离子通道未被发现,这一广阔领域有待我们去更进一步地开拓探索。

参 考 文 献

[1] Montell C. The TRP superfamily of cation channels[J]. *Sci STKE*, 2005, 2005(272):re3.
 [2] 史娟,李继硕. TRP 离子通道[J]. *神经解剖学杂志*, 2004, 20(2):197-204.
 SHI Juan, LI Ji-shuo. TRP cation channels[J]. *Chin J Neuro-*

anatomy, 2004, 20(12):197-204.
 [3] Hoenderop J G, Voets T, Hoefs S, et al. Homo- and heterotetrameric architecture of the epithelial Ca^{2+} channels TRPV5 and TRPV6[J]. *Embo J*, 2003, 22(4):776-785.
 [4] Dodier Y, Banderali U, Klein H, et al. Outer pore topology of the ECaC-TRPV5 channel by cysteine scan mutagenesis[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(8):6853-6862.
 [5] Voets T, Janssens A, Droogmans G, et al. Outer pore architecture of a Ca^{2+} -selective TRP channel[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(15):15223-15230.
 [6] Loffing J, Loffing-Cueni D, Valderrabano V, et al. Distribution of transcellular calcium and sodium transport pathways along mouse distal nephron[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2001, 281(6):F1021-1027.
 [7] Hoenderop J G, van Leeuwen J P, van der Eerden B C, et al. Renal Ca^{2+} wasting, hyperabsorption, and reduced bone thickness in mice lacking TRPV5[J]. *J Clin Invest*, 2003, 112(12):1906-1914.
 [8] Frick K K, Bushinsky D A. Molecular mechanisms of primary hypercalciuria[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14(4):1082-1095.
 [9] Song Y, Peng X, Porta A, et al. Calcium transporter 1 and epithelial calcium channel messenger ribonucleic acid are differentially regulated by 1,25 dihydroxyvitamin D3 in the intestine and kidney of mice[J]. *Endocrinology*, 2003, 144(9):3885-3894.
 [10] Zhuang L, Peng J B, Tou L, et al. Calcium-selective ion channel, CaT1, is apically localized in gastrointestinal tract epithelia and is aberrantly expressed in human malignancies [J]. *Lab Invest*, 2002, 82(12):1755-1764.
 [11] Nijenhuis T, Hoenderop J G, van der Kemp A W, et al. Localization and regulation of the epithelial Ca^{2+} channel TRPV6 in the kidney[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14(11):2731-2740.
 [12] Peng J B, Brown E M, Hediger M A. Epithelial Ca^{2+} entry channels: transcellular Ca^{2+} transport and beyond [J]. *J Physiol*, 2003, 551(Pt 3):729-740.
 [13] Nilius B, Prenen J, Hoenderop J G, et al. Fast and slow inactivation kinetics of the Ca^{2+} channels ECaC1 and ECaC2 (TRPV5 and TRPV6). Role of the intracellular loop located between transmembrane segments 2 and 3[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(34):30852-30858.
 [14] Nadler M J, Hermosura M C, Inabe K, et al. LTRPC7 is a Mg-ATP-regulated divalent cation channel required for cell viability [J]. *Nature*, 2001, 411(6837):590-595.
 [15] Runnels L W, Yue L, Clapham D E. TRP-PLIK, a bifunctional protein with kinase and ion channel activities[J]. *Science*, 2001, 291(5506):1043-1047.
 [16] Montell C. Mg^{2+} homeostasis: the Mg^{2+} nificent TRPM channels[J]. *Curr Biol*, 2003, 13(20):R799-801.
 [17] Voets T, Nilius B, Hoefs S, et al. TRPM6 forms the Mg^{2+} influx channel involved in intestinal and renal Mg^{2+} absorption[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(1):19-25.
 [18] Chubanov V, Waldegger S, Mederosy Schnitzler M, et al. Disrup-

- tion of TRPM6/TRPM7 complex formation by a mutation in the TRPM6 gene causes hypomagnesemia with secondary hypocalcemia [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(9):2894-2899.
- [19] Schlingmann K P, Weber S, Peters M, et al. Hypomagnesemia with secondary hypocalcemia is caused by mutations in TRPM6, a new member of the TRPM gene family[J]. *Nat Genet*, 2002, 31(2):166-170.
- [20] Walder R Y, Landau D, Meyer P, et al. Mutation of TRPM6 causes familial hypomagnesemia with secondary hypocalcemia[J]. *Nat Genet*, 2002, 31(2):171-174.
- [21] Facemire C S, Mohler P J, Arendshorst W J. Expression and relative abundance of short transient receptor potential channels in the rat renal microcirculation[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2004, 286(3):F546-551.
- [22] Takenaka T, Suzuki H, Okada H, et al. Transient receptor potential channels in rat renal microcirculation: actions of angiotensin II [J]. *Kidney Int*, 2002, 62(2):558-565.
- [23] Wang X, Pluznick J L, Wei P, et al. TRPC4 forms store-operated Ca^{2+} channels in mouse mesangial cells[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2004, 287(2):C357-364.
- [24] Kriz W, LeHir M. Pathways to nephron loss starting from glomerular diseases-insights from animal models[J]. *Kidney Int*, 2005, 67(2):404-419.
- [25] 周伟, 陈楠. CD2AP 在肾脏病学的研究进展[J]. *国外医学·生理、病理科学与临床分册*, 2005, 25(2):184-185.
ZHOU Wei, CHEN Nan. The progression of study about CD2AP in enphrology[J]. *Foreign Med Sci Pathophysiol Clin Med*, 2005, 25(2):184-185.
- [26] Reiser J, Polu K R, Moller C C, et al. TRPC6 is a glomerular slit diaphragm-associated channel required for normal renal function [J]. *Nat Genet*, 2005, 37(7):739-744.
- [27] Winn M P, Conlon P J, Lynn K L, et al. A mutation in the TRPC6 cation channel causes familial focal segmental glomerulosclerosis[J]. *Science*, 2005, 308(5729):1801-1804.
- [28] Lu W, Peissel B, Babakhanlou H, et al. Perinatal lethality with kidney and pancreas defects in mice with a targeted Pkd1 mutation [J]. *Nat Genet*, 1997, 17(2):179-181.

(上接第 168 页)

- [21] Beg A A, Sha W C, Bronson R T, et al. Embryonic lethality and liver degeneration in mice lacking the RelA component of NF- κ B [J]. *Nature*, 1995, 376(6536):167-170.
- [22] Bradham C A, Schemmer P, Stachlewitz R F, et al. Activation of nuclear factor- κ B during orthotopic liver transplantation in rats is protective and does not require Kupffer cells[J]. *Liver Transpl Surg*, 1999, 5(4):282-293.
- [23] Ding W X, Yin X M. Dissection of the multiple mechanisms of TNF- α -induced apoptosis in liver injury[J]. *J Cell Mol Med*, 2004, 8(4):445-454.
- [24] Chen C, Edelstein L C, Gelinac C. The Rel/NF- κ B family directly activates expression of the apoptosis inhibitor Bcl-x(L) [J]. *Mol Cell Biol*, 2000, 20(8):2687-2695.
- [25] Wang C Y, Mayo M W, Korneluk R G, et al. NF- κ B antiapoptosis; induction of TRAF1 and TRAF2 and c-IAP1 and c-IAP2 to suppress caspase-8 activation [J]. *Science*, 1998, 281(5383):1680-1683.
- [26] Liu H, Lo C R, Czaja M J. NF- κ B inhibition sensitizes hepatocytes to TNF-induced apoptosis through a sustained activation of JNK and c-Jun[J]. *Hepatology*, 2002, 35(4):772-778.
- [27] Kato A, Edwards M J, Lentsch A B. Gene deletion of NF- κ B p50 does not alter the hepatic inflammatory response to ischemia/reperfusion[J]. *J Hepatol*, 2002, 37(1):48-55.
- [28] Tharappel J C, Nalca A, Owans A B. Cell proliferation and apoptosis are altered in mice deficient in the NF- κ B p50 subunit after treatment with the peroxisome proliferator ciprofibrate [J]. *Toxicological Sciences*, 2003, 75(2):300-308.
- [29] Delhase M, Hayakawa M, Chen Y, et al. Positive and negative regulation of I κ B kinase activity through IKK β subunit phosphorylation[J]. *Science*, 1999, 284(5412):309.
- [30] Luedde T, Assmus U, Wüstefeld T, et al. Deletion of IKK2 in hepatocytes does not sensitize these cells to TNF-induced apoptosis but protects from ischemia/reperfusion injury[J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(4):849-859.