

Otop1质子通道研究进展

甘思宇, 李彬*

(湖南医药学院基础医学院, 怀化 418000)

摘要: 近期, Otop1通道被鉴定为新的质子通道, 其对 H^+ 具有较高的通透性和选择性。解析的冷冻电镜结构显示, Otop1蛋白质结构为同源二聚体结构, 每个亚基包含12个跨膜螺旋(TM1-TM12)。从结构推测Otop1通道存在三种可能的质子传导路径。Otop1通道在前庭、脂肪细胞和味觉细胞中表达, 参与许多生理与病理过程。本文就Otop1质子通道的结构、特点及其生理与病理功能做一综述, 主要探讨Otop1参与的三个生理病理过程, 即在耳石发育过程中的作用以及*Otop1*缺乏或突变时可能导致的现象、Otop1作为质子通道参与酸味传导过程以及作为信号因子靶标参与肥胖时的代谢稳态, 旨在为Otop1通道的更深层次的研究提供基础。

关键词: Otop1质子通道; 结构; 耳石; 酸味感知; 肥胖的代谢稳态

Research progress in the study of Otop1 proton channels

GAN Siyu, LI Bin*

(School of Basic Medicine, Hunan University of Medicine, Huaihua 418000, China)

Abstract: Recently, the Otop1 channel has been identified as a new proton channel, which has high permeability and selectivity for H^+ . The resolved cryo-EM structure shows that the structure of the Otop1 protein forms a homodimer, and each subunit contains 12 transmembrane helices (TM1-TM12). From the structure, it is inferred that there are three possible proton conduction paths in the Otop1 channel. The Otop1 channel is expressed in vestibule, adipose tissue and taste receptor cells, and participates in a lot of physiological and pathological processes. This paper reviews the structure, characteristics, physiological and pathological functions of the Otop1 proton channel, and discusses the three main physiological processes in which Otop1 is currently involved: its role in otoconia development and phenomena that may result when Otop1 gene is absent or mutated; Otop1 as a proton channel participating in the sour taste conduction process and as a signaling factor target in metabolic homeostasis in obesity, aiming to provide a basis for a deeper study of the Otop1 channel.

Key Words: Otop1 proton channels; structure; otoconia; sour taste perception; metabolic homeostasis of obesity

近年来, Otopetrin(Otop)家族被鉴定为真核生物质子通道的一个新家族^[1]。在Otop被发现之前, 质子通道家族仅包括甲型流感病毒基质蛋白2^[2]和

电压门控质子通道1^[3], 而Otop与这两者在基因序列和三维结构上均没有相似性^[4]。大多数脊椎动物的*Otop*基因由聚集在两条染色体上的三个成员组

收稿日期: 2022-09-07

基金项目: 湖南省自然科学基金项目(2022JJ40292); 湖南医药学院自然科学基金项目(19KJPY10, 20KJPY04)

第一作者: E-mail: 923788049@qq.com

*通信作者: E-mail: libin9002@yeah.net

成, 分别为*Otop1*、*Otop2*和*Otop3*。在小鼠中, *Otop1*位于5号染色体, 其平行同源基因*Otop2*和*Otop3*位于11号染色体。在人体中, *Otop1*位于4号染色体^[5]。

Otop1质子通道是Otop家族的重要成员, 其在生物体内广泛分布, 参与多种生理和病理过程^[6]。此前, Otop1因影响耳石的发育和前庭功能而被关注^[7,8], 近年来因其参与酸味传导而引起研究者的广泛兴趣^[9]。作为酸通道成员, 目前已发现Otop1质子通道有四个特性: 第一, Otop1对H⁺具有通透性, 而且随着细胞外pH值的逐渐降低, 非洲爪蟾卵母细胞中的Otop1质子通道产生的电流逐渐增大; 第二, Otop1通道对于H⁺的通透性明显高于细胞外同等浓度的Na⁺、Cs⁺、Li⁺和K⁺, 表明Otop1是一个质子选择性离子通道; 第三, 超极化时, Otop1的电流幅度随时间的变化很小, 表明Otop1是轻度电压敏感门控通道^[6]; 第四, Otop1通道的门控是pH依赖性的。研究表明, 在酸性环境(pH6~4.5)中, Otop1产生的内向电流随时间而衰减; 在中性环境(pH7~8)中, Otop1保持基线电流, 离子通道关闭; 在碱性(pH9~10)环境中, Otop1可以介导产生外向电流^[10]。除了作为质子通道参与酸味传导过程^[9], Otop1还存在于许多组织细胞中, 与前庭功能稳定^[8]、肥胖代谢稳态^[11]等有关。近年来, Otop1冷冻电镜结构的解析无疑加速了对Otop1的研究^[1]。本文对Otop1质子通道的结构、生理和病理功能进行了系统的综述, 旨在为后续研究提供基础。

1 Otop1的结构

目前已经解析的斑马鱼Otop1、鸡Otop3^[1]和爪蟾Otop3^[12]的冷冻电镜结构显示, Otop蛋白由两个相同亚基组成的同源二聚体结构组成, 两个亚基的N结构域和C结构域围绕一个中心轴形成伪四聚体结构, 中心轴形成一个中央隧道, 其中包含脂类和(或)胆固醇结构。Otop1蛋白的每个亚基包含12个跨膜螺旋(transmembrane helices, TM), 其中前6个(TM1-TM6)形成N结构域, 后6个(TM7-TM12)形成C结构域(图1)。N和C结构域在结构上是相似的, 并且在亚基内的界面上由一个伪二次对称轴相联系。Otop1的亚基内界面主要由TM6和

TM12介导, 并且两者高度保守, 形成的保守区域可能在结构和功能完整性中起关键作用。由TM1和TM9介导的亚基内界面在Otop1和Otop3之间保守性较低。斑马鱼Otop1的TM9中有两个色氨酸(疏水氨基酸)残基(W394和W398)埋藏在亚基内界面中, 当这两个残基突变为丙氨酸A时, Otop1质子通道的结构由二聚体变成单体, 并且Otop1的功能丧失, 说明疏水残基与二聚体的结构稳定性有关。中央隧道的脂类和(或)胆固醇可以稳定Otop1的二聚体结构, 并阻止不必要的水和溶质通过^[1]。

作为新型的真核生物质子通道, 从结构上可以推测Otop1质子通道存在3种可能的质子传导路径, 即N结构域、C结构域以及两者之间的界面形成的路径。N结构域和C结构域中可能的质子传导路径为盐桥和QNY三联体形成的路径。盐桥分别为N结构域前庭中的R145-E215和C结构域前庭中的E429-R572。QNY三联体由谷氨酰胺-天冬酰胺-酪氨酸组成, 该三联体在Otop家族中是保守的, 在Otop1中为Q174/N204/Y268和Q433/N528/Y571。组成三联体的这些氨基酸通常占据类似的位置, 且它们的侧链足够接近, 能直接作用或间接作用。当Otop1的N结构域和C结构域内界面两侧高度保守的谷氨酸(E267)和组氨酸(H574)突变后, 会导致斑马鱼Otop1的质子通道活性完全丧失^[1], 因此, 此内界面可能形成质子传导路径。这三种可能的质子传导路径同时也允许水从细胞外进入细胞内, 但中央隧道由于脂类和(或)胆固醇的存在会阻断水的渗透。疏水残基的存在会影响水的渗透, 而各种亲水侧链会与水分子接触并促进水渗透。研究人员通过分子动力学模拟水渗透的过程, 结果发现质子传导可能通过水跳跃机制发生^[1], 即质子可以通过氢键在膜蛋白之间转移^[13], 从而不受水分子渗透的影响。尽管, 电镜结构的解析为Otop1的研究提供了结构基础, 但Otop1的质子传导路径及其门控和选择性机制仍有待进一步研究。

2 Otop1的生理和病理功能

Otop1在前庭、脂肪组织和味觉细胞等表达, 能影响耳石的发育、参与重力感受、肥胖的代谢稳态、酸味感知等过程, *Otop1*基因突变后可引起前庭眼动反射功能异常、肥胖等^[11,14,15]。

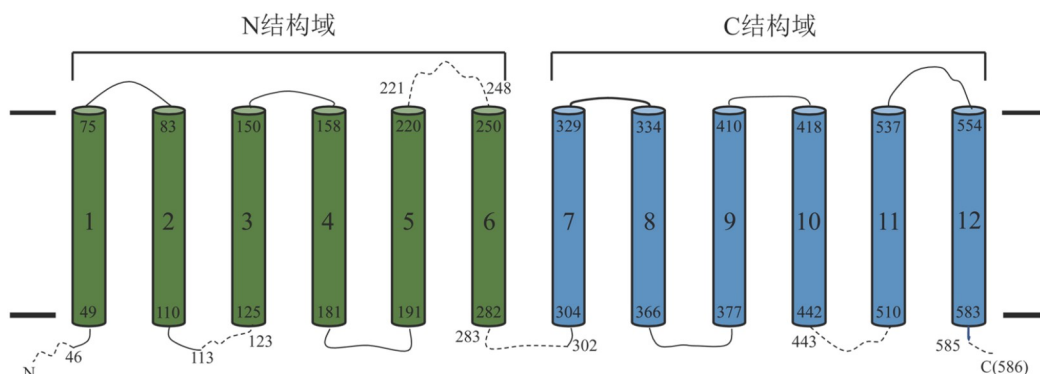


图1 Otop1结构示意图^[1]

2.1 Otop1与耳石发育

2.1.1 耳石概述

耳石是耳朵中椭圆囊和球囊感觉上皮中的一种由生物矿化作用所形成的碳酸钙晶体^[16], 正常耳石附着于由支持细胞分泌的胶状糖蛋白在位觉斑表面形成的耳石膜(位砂膜)上。因为耳石的比重远大于内淋巴, 在直线变速运动或重力作用下, 耳石膜与毛细胞胞体的位置发生相对移动, 从而使纤毛弯曲, 毛细胞兴奋, 并将兴奋通过突触传递给传入神经末梢^[15,17]。Angelaki等^[7]通过实验发现, 耳石不仅充当头部平移期间的线性加速度传感器, 还充当相对于重力方向的传感器。因此, 耳石在前庭中对直线运动和重力的机械感觉传导至关重要^[18], 如果耳石发育不全导致其功能或结构异常会直接造成耳石脱落, 进而可能导致前庭功能异常。目前已有研究表明, Otop1参与耳石的发育, 并影响前庭功能^[8,15]。

2.1.2 Otop1影响耳石发育的机制

当Otop1基因突变后, 耳石发育受到影响, 导致小鼠^[19]和斑马鱼^[20]出现不平衡现象, 说明Otop1基因在小鼠和斑马鱼耳石发育的过程中起重要作用。小鼠Otop1有两个等位基因突变, 分别为tilted (*tlt*, TM3: Ala₁₅₁→Glu)^[21]和mergulhador(*mlh*, TM8: Leu₄₀₈→Gln)^[22]。*tlt*是在C57BL/6J小鼠背景上的自发突变, 在被发现是Otop1基因的一种突变前, *tlt*就已经因为没有正常耳石而被作为模型来进行前庭功能研究。*mlh*是在BALB/cJ小鼠遗传背景下使用化学诱变剂乙酰基亚硝基脲产生的Otop1突变^[15,22]。Otop1的*tlt*和*mlh*突变体导致耳石的定位和功能异常, 从而导致机体功能障碍。为了探究

Otop1影响耳石发育并导致其功能异常的具体机制, 研究人员展开了实验研究。首先, Hurle等^[22]发现, 当5号染色体上的Otop1基因发生自发隐性突变时, 会影响内耳pH值的调节, 从而导致Otop1突变小鼠无法形成具有正常功能的耳石。随后, Hughes等^[23]通过研究发现, Otop1影响耳石发育的机制可能是通过调节细胞内的Ca²⁺, 从而影响耳石的生物矿化作用。之后Kim等^[15]通过瞬时转染系统和小鼠器官培养外植体发现, *tlt*和*mlh*突变会改变Otop1蛋白在黄斑上皮中的亚细胞定位, 这对耳石发育有重要意义。研究人员通过全免疫组化检测Otop1蛋白的定位, 发现正常Otop1蛋白位于感官上皮的顶端附近。但是通过免疫组化实验和运用增强绿色荧光蛋白标记后发现, Otop1突变体的蛋白定位发生明显错误, 只有小部分位于支持细胞的顶端附近, 这些结果表明*tlt*和*mlh*突变改变了Otop1的定位^[15]。Otop1^{*tlt*}和Otop1^{*mlh*}突变体引起Otop1蛋白的错误定位, 从而引起非综合征性耳石发育不全, 导致机体缺乏对重力和直线运动的感觉。目前已知, 耳石的退变或移位可引发以下两种疾病^[24,25], 如与年龄相关的平衡障碍、良性阵发性位置性眩晕(又称耳石症)。因此, Otop1基因发生突变后可能因造成耳石发育不全而导致上述疾病的发生。此外, 目前已有一项meta分析研究表明, Otop1与良性阵发性位置性眩晕的发生有关^[26]。

2.1.3 Otop1与凝视稳定

Otop1在前庭中的功能不仅局限于影响耳石发育并导致良性阵发性位置性眩晕等疾病^[15], 还因构成耳石信号而影响凝视稳定^[7,27]。前庭眼反射包

括前庭外周感受器及传入通路、前庭中枢、运动传出通路、效应器等组成部分。其中, 前庭外周感受器分为半规管和耳石器^[28]。半规管是人和脊椎动物内耳迷路的组成部分, 可以感受旋转(角加速度), 所形成的反射称为角前庭眼反射。耳石器分为椭圆囊和球囊, 可以感受直线(线性加速度运动), 所形成的反射称为线性前庭眼反射^[8,29]。头部的空间旋转运动被各平面半规管以不同激活程度的形式记录下来, 从而促使对应支配的眼外肌收缩形成反向眼球运动。与半规管相反, 耳石器主要感受直线加速度的变化及头部的静态倾斜, 并经由反射通路产生适应性眼球运动。前庭眼反射的生理意义在于保证人在运动过程中, 眼球能够精准同步地反向运动, 从而使视觉目标稳定在感受强光和色觉的视网膜黄斑处, 从而形成凝视稳定。

产生稳定的最佳凝视大脑需要集中处理两种输入信号, 分别为前庭系统的半规管输入信号和耳石信号^[30], 两者在前庭眼反射的产生中具有功能性协同作用^[27]。耳石能提供在头部加速或倾斜期间刺激耳石感觉毛细胞所需的惯性质量, 也就是耳石信号, 耳石信号的减弱或缺失, 会导致凝视不稳定。Angelaki等^[27]发现, 将恒河猴的半规管封堵后会破坏角前庭眼反射和平行前庭眼反射, 但是耳石信号可以在高于0.05~0.1 Hz的情况下对角前庭眼反射起作用, 从而帮助凝视稳定。而且Angelaki等^[7]用恒河猴作为实验动物发现有助于凝视稳定的主要是耳石信号的平移分量而不是重力分量。因此, *Otop1*影响耳石的发育, 进一步影响对凝视稳定极其重要的耳石信号, 当*Otop1*突变时, 会导致凝视不稳定现象的出现。

2.2 Otop1与酸味感知

酸刺激在日常生活中极其常见, 如何正确识

别并作出相应反应依赖于舌头和味觉上皮细胞味蕾中的Ⅲ型味觉受体细胞(taste receptor cells, TRCs), 酸传导的过程涉及两个离子通道, 即Otop1^[9,31]和内向整流钾通道2.1(potassium inwardly rectifying channel 2.1, Kir2.1)。目前研究表明, 酸味传导的反应过程如下: H^+ 通过Otop1进入Ⅲ型TRCs后引起细胞内酸化, 而细胞内酸化会阻断Kir2.1通道, 使细胞去极化, 放大对 H^+ 内流的反应^[9,32]。同时Ⅲ型TRCs通过味觉神经将电信号传递到大脑, 大脑再对酸刺激产生相应反应, 如感到不适或呕吐等(图2)。

Yarmolinsky等^[33]证明, 酸刺激会触发天生的厌恶反应, 酸检测能够确保酸性刺激(通常对动物有害)不会被机体摄入, 同时也保证未成熟、变质或发酵的食物不会被摄入, 从而避免引起食物中毒。之前的研究表明, 在味觉细胞中PKD2L1 (polycystic kidney disease 2-like 1)和PKD1L3形成的复合体可以被酸刺激激活, 产生较大的电流, 因此, 该复合体被认为是酸味受体^[14,34,35], 但是研究发现, 敲除*PKD2L1*和*PKD1L3*基因只会微弱减轻神经对酸刺激的反应, 说明PKD2L1和PKD1L3不是主要的酸受体^[34,36,37]。而后, Tu等^[6]将TRCs中41个候选质子通道表达在人胚胎肾细胞(human embryonic kidney cells 293, HEK293)或非洲爪蟾卵母细胞中, 并用电生理进行筛选, 发现Otop1是一个会响应pH值变化的离子通道。同时, Tu等^[6]通过免疫细胞化学反应证实, Otop1存在于表达PKD2L1的小鼠环状乳头味觉细胞中。从此, Otop1作为一个酸味受体被研究。为了验证Otop1是酸味受体, 研究者们进行了*Otop1*基因的体外表达、敲入和敲除实验。Teng等^[9]通过转染的方式将*Otop1*表达在HEK293细胞中, 发现对于同等pH值

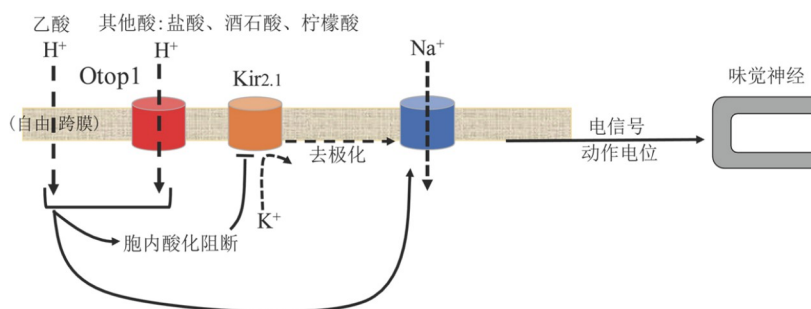


图2 Ⅲ型TRCs中酸传导方式^[9]

的HCl, HEK293细胞与Ⅲ型TRCs能产生性质相似的质子电流。他们使用CRISPR技术敲除小鼠体内*Otop1*基因N端的38个核苷酸, 得到含有一个无功能截断蛋白的*Otop1*-KO小鼠, 并使用黄色荧光蛋白(yellow fluorescent protein, YFP)标记特异性表达在Ⅲ型TRCs的PKD2L1, 以此识别Ⅲ型TRCs。在溶液pH值从中性(7.4)降低至中等酸性(pH5.0~6.0)的过程中, 野生型(wild type, WT)小鼠前、后舌分离出的Ⅲ型TRCs中都能检测到类似的质子电流, 而*Otop1*-KO小鼠则不能。当用盐酸将*Otop1*-KO小鼠和WT小鼠的细胞外pH降低至5.0时, WT的Ⅲ型TRCs(YFP+)可引起细胞内pH值的变化, 而在非荧光TRCs(YFP-)即其他TRCs中和*Otop1*-KO小鼠内则不能观察到细胞内pH值的变化。此外, 将细胞暴露在pH值为5.0且具有膜渗透性的乙酸中, 发现WT的Ⅲ型TRCs(YFP+)和*Otop1*-KO小鼠对于乙酸的反应没有差异。这个实验现象表明, 部分弱酸类(如乙酸)可以直接穿过细胞膜, 使细胞质酸化, 而强酸类(如HCl)则需要特定的膜蛋白即Otop1质子通道来运输(图2)。研究者用膜片钳记录从WT和*Otop1*-KO小鼠中分离的Ⅲ型TRCs的动作电位, 当pH从7.0下降至6.3时, WT中存在随细胞外pH值降低而电流逐渐增大的现象, 而*Otop1*-KO则完全没有反应, 表明Otop1是Ⅲ型TRCs在响应中等浓度的酸时产生动作电位所必需的^[9]。Zhang等^[31]发现, *Otop1*缺失的纯合子小鼠, 对各种酸味刺激(包括强酸和弱酸, 即盐酸、柠檬酸和酒石酸)的神经反应基本上被消除, 但是对其他味觉的反应不受影响, 说明Otop1是TRCs对各种酸味刺激产生神经反应所必需的。此外, 他们还将*Otop1*基因敲入甜味受体基因*T1R3*(taste receptor type 1 member 3), 即*T1R3-Otop1*, 再用活体钙成像实验检测甜味TRCs的特性。对照组和*T1R3-Otop1*动物分别受到甜与酸的刺激, 结果对照组的甜味TRCs对甜的刺激反应强烈, 而不是酸的刺激; *T1R3-Otop1*敲入小鼠的甜味神经元不仅对甜味刺激有反应, 而且还会被酸刺激激活^[31]。*Otop1*的功能获得和功能缺失实验均证明了Otop1是酸味受体^[14]。Ⅲ型TRCs中的Otop1被酸激活后能够形成内向质子电流, 从而实现酸检测, 防止机体摄入未成熟、变质或发酵的食物, 避免引起食物中毒。

2.3 Otop1与肥胖的代谢稳态

肥胖常引起慢性炎症, 影响机体正常生理功能, 并可能导致代谢性疾病, 因此, 探索肥胖时慢性炎症发生发展的机制并寻找能抑制或阻断此过程的细胞因子十分重要。在正常机体中, *Otop1*在棕色脂肪组织中表达, 在瘦小鼠的白色脂肪组织(white adipose tissue, WAT)中几乎没有, 但是肥胖时WAT中*Otop1*表达会增加^[11]。而研究表明, Otop1是肥胖期间WAT中抗炎途径的组成部分^[11]。肥胖期间WAT开始出现炎症时, 会出现其中的抗炎调节性T细胞向CD4⁺辅助T细胞和CD8⁺细胞毒性T细胞的转变^[38,39]。CD4⁺辅助T细胞和CD8⁺细胞毒性T细胞将产生促炎性细胞因子并导致脂肪组织的慢性炎症, 如与肥胖相关的肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和干扰素- γ (interferon γ , IFN- γ)。同时, 肥胖引起的炎症与脂肪组织巨噬细胞从交替激活(M2)到经典激活(M1)亚型的强烈转变有关, M2亚型有抗炎作用, 而M1亚型具有促炎作用, 肥胖时的M1/M2比例失调, 更容易导致炎症的发生发展, 从而影响机体的代谢稳态^[11]。

Wang等^[11]和Xin等^[40]在小鼠前脂肪细胞(3T3-L1)和永生化棕色前脂肪细胞中异位表达Flag-HA标记的*Otop1*, 并对Otop1蛋白复合物进行免疫亲和纯化, 发现Otop1与一种在IFN- γ 信号传导中起关键作用的信号转导与转录激活因子1相互作用, 负向调节并减弱脂肪细胞中的IFN- γ /信号转导与转录激活因子1信号传导。而且由于附睾白色脂肪组织(eWAT)在成熟脂肪组织细胞中的诱导, Otop1在肥胖eWAT中的表达增加, 因此, Otop1能减轻肥胖组织中炎症的发生, 维持肥胖时的代谢稳态。Wang等^[11]用高脂饲料喂养WT和*Otop1*^{fl/fl}突变小鼠, 胰岛素和葡萄糖耐量实验结果显示, *Otop1*^{fl/fl}突变小鼠出现了更严重的胰岛素抵抗, 表明在饮食诱导的肥胖中Otop1是维持胰岛素敏感性所必需的。对喂食标准鼠粮或高脂饲料的不同时期小鼠肝脏切片进行苏木精-伊红染色, 发现高脂饲料喂养2个月, *Otop1*^{fl/fl}小鼠出现了更严重的肝脏脂肪变性。苏木精-伊红染色和免疫荧光染色显示*Otop1*^{fl/fl}小鼠出现了更严重的脂肪组织炎症和巨噬细胞浸润。流式细胞术结果表明, *Otop1*^{fl/fl}突变体eWAT的M1亚型巨噬细胞比例更高, 而M2亚型巨噬细胞比

例显著降低, 说明*Otop1*基因突变小鼠表现出饮食诱导的胰岛素抵抗和肝脏脂肪变性加剧^[11]。因此, *Otop1*作为一个细胞因子信号靶标, 可减轻肥胖引起的脂肪组织炎症, 并在维持肥胖的代谢稳态方面发挥适应性作用。

3 总结

*Otop*通道家族作为新发现的质子通道, 在很多领域都发挥着不可替代的作用。目前虽然已经在电镜下解析了*Otop1*和*Otop3*的结构, 但其质子传导路径、门控和选择性机制等还有很多不明确的地方: 如*Otop1*的N结构域和C结构域的盐桥是否形成一个重要的质子传导路径; 其中高度保守的由谷氨酰胺-天冬酰胺-酪氨酸组成的QNY三联体的功能还没有完全确定; 带电残基E267和H574是否参与质子传导等。

Hu等^[41]发现, 溶酶体上的跨膜蛋白175 (transmembrane protein 175, TMEM175)是一种新的质子通道。当溶酶体内pH值过低(<4.6, 即生理条件下的酸性环境)时, TMEM175质子通道开放并选择性通透 H^+ 和 K^+ , 对于两者的通透性比例为50 000:1。当TMEM175突变时, 溶酶体内的 H^+ 无法转移出细胞, 溶酶体内酸性过高导致溶酶体降解等, 造成细胞损伤, 进一步诱发帕金森症等神经退行性疾病。作为哺乳动物的质子选择性通道, *Otop1*和TMEM175对 H^+ 的通透性都远大于其他离子。除了共同点, 他们还有一些不同之处。例如只有当溶酶体腔内为酸性环境时TMEM175才能介导 H^+ 的渗透, 而且是一个外向电流。而*Otop1*是在细胞外为酸性环境时产生内向电流并且其大小随细胞外pH值的降低而不断增大。同时*Otop1*还能在碱性环境中介导外向电流。此外, TMEM175的化学激活能够诱导溶酶体内的质子释放到细胞质, 并与液泡ATP酶共同作用, 保证溶酶体内pH的稳态, 从而让溶酶体水解酶发挥最佳活性。而*Otop1*介导 H^+ 内流并导致细胞膜内去极化, 从而产生对酸刺激的不适反应。

目前, 虽然已经明确了一些*Otop1*的生理或病理功能, 但仍然有很多不清楚的地方, 比如*Otop^{mt}*和*Otop^{mt}*突变体改变了*Otop1*在黄斑上皮的亚细胞定位, *Otop1*是否与位于顶膜或靠近顶膜的其他蛋

白质有相互作用^[15]; *Otop1*不但可以在细胞外环境为酸性时介导 H^+ 内流形成内向电流, 同时也能在细胞外环境为碱性时介导外向电流, 这一特点是否是为了调节细胞内的pH, 从而维持细胞的pH稳态^[10]; *Otop1*在脂肪组织中作为细胞因子信号减轻炎症反应^[11], 那*Otop1*是否在其他细胞或组织中起相同作用, 从而防止机体炎症反应的过度发生。此外, 目前发现*Otop1*还存在于胸腺、心脏、子宫、背根神经节、肾脏、皮肤、胃、肾上腺等组织中^[6], *Otop1*在这些组织中的生理和病理功能有待进一步的研究。

参考文献

- [1] Saotome K, Teng B, Tsui CCA, et al. Structures of the otopetrin proton channels *Otop1* and *Otop3*. *Nat Struct Mol Biol*, 2019, 26(6): 518-525
- [2] Wang R, Zhu Y, Lin X, et al. Influenza M2 protein regulates MAVS-mediated signaling pathway through interacting with MAVS and increasing ROS production. *Autophagy*, 2019, 15(7): 1163-1181
- [3] Okochi Y, Okamura Y. Regulation of neutrophil functions by Hv1/VSOP voltage-gated proton channels. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(5): 2620
- [4] Delemotte L. Outlining the proton-conduction pathway in otopetrin channels. *Nat Struct Mol Biol*, 2019, 26(7): 528-530
- [5] Hurle B, Marques-Bonet T, Antonacci F, et al. Lineage-specific evolution of the vertebrate Otopetrin gene family revealed by comparative genomic analyses. *BMC Evol Biol*, 2011, 11(1): 23
- [6] Tu YH, Cooper AJ, Teng B, et al. An evolutionarily conserved gene family encodes proton-selective ion channels. *Science*, 2018, 359(6379): 1047-1050
- [7] Angelaki DE, Hess BJ. Three-dimensional organization of otolith-ocular reflexes in rhesus monkeys. II. Inertial detection of angular velocity. *J Neurophysiol*, 1996, 75(6): 2425-2440
- [8] Khan SI, Della Santina CC, Migliaccio AA. Angular vestibuloocular reflex responses in *Otop1* mice. I. Otolith sensor input is essential for gravity context-specific adaptation. *J Neurophysiol*, 2019, 121(6): 2291-2299
- [9] Teng B, Wilson CE, Tu YH, et al. Cellular and neural responses to sour stimuli require the proton channel *Otop1*. *Curr Biol*, 2019, 29(21): 3647-3656.e5
- [10] Teng B, Kaplan JP, Liang Z, et al. Structural motifs for subtype-specific pH-sensitive gating of vertebrate otopetrin proton channels. *Elife*, 2022, 11: e77946

- [11] Wang GX, Cho KW, Uhm M, et al. Otopetrin 1 protects mice from obesity-associated metabolic dysfunction through attenuating adipose tissue inflammation. *Diabetes*, 2014, 63(4): 1340-1352
- [12] Chen Q, Zeng W, She J, et al. Structural and functional characterization of an otopetrin family proton channel. *Elife*, 2019, 8: e46710
- [13] DeCoursey TE. The voltage-gated proton channel: a riddle, wrapped in a mystery, inside an enigma. *Biochemistry*, 2015, 54(21): 3250-3268
- [14] Zhang J, Lee H, Macpherson LJ. Mechanisms for the sour taste. *Handb Exp Pharmacol*, 2022, 275: 229-245
- [15] Kim E, Hyrc KL, Speck J, et al. Missense mutations in Otopetrin 1 affect subcellular localization and inhibition of purinergic signaling in vestibular supporting cells. *Mol Cell Neurosci*, 2011, 46(3): 655-661
- [16] Mann S, Parker SB, Ross MD, et al. The ultrastructure of the calcium carbonate balance organs of the inner ear: an ultra-high resolution electron microscopy study. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*, 1983, 218(1213): 415-424
- [17] Carlström D, Engström H, Hjorth S. Electron microscopic and x-ray diffraction studies of statoconia. *Laryngoscope*, 1953, 63(11): 1052-1057
- [18] Thalmann R, Ignatova E, Kachar B, et al. Development and maintenance of otoconia: biochemical considerations. *Ann N Y Acad Sci*, 2001, 942(1): 162-178
- [19] Kim E, Hyrc KL, Speck J, et al. Regulation of cellular calcium in vestibular supporting cells by otopetrin 1. *J Neurophysiol*, 2010, 104(6): 3439-3450
- [20] Hughes I, Blasiolo B, Huss D, et al. Otopetrin 1 is required for otolith formation in the zebrafish danio rerio. *Dev Biol*, 2004, 276(2): 391-402
- [21] Ornitz DM, Bohné BA, Thalmann I, et al. Otoconial agenesis in tilted mutant mice. *Hear Res*, 1998, 122(1-2): 60-70
- [22] Hurlé B, Ignatova E, Massironi SM, et al. Non-syndromic vestibular disorder with otoconial agenesis in tilted/mergulhador mice caused by mutations in otopetrin 1. *Hum Mol Genet*, 2003, 12(7): 777-789
- [23] Hughes I, Saito M, Schlesinger PH, et al. Otopetrin 1 activation by purinergic nucleotides regulates intracellular calcium. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(29): 12023-12028
- [24] Oas JG. Benign paroxysmal positional vertigo: a clinician's perspective. *Ann NY Acad Sci*, 2001, 942(1): 201-209
- [25] Hughes I, Thalmann I, Thalmann R, et al. Mixing model systems: using zebrafish and mouse inner ear mutants and other organ systems to unravel the mystery of otoconial development. *Brain Res*, 2006, 1091(1): 58-74
- [26] Skuladottir AT, Bjornsdottir G, Nawaz MS, et al. A genome-wide meta-analysis uncovers six sequence variants conferring risk of vertigo. *Commun Biol*, 2021, 4(1): 1148
- [27] Angelaki DE, Newlands SD, Dickman JD. Inactivation of semicircular canals causes adaptive increases in otolith-driven tilt responses. *J Neurophysiol*, 2002, 87(3): 1635-1640
- [28] Ramos de Miguel A, Zarowski A, Sluydts M, et al. The superiority of the otolith system. *Audiol Neurotol*, 2020, 25(1-2): 35-41
- [29] Boyle R. Otolith adaptive responses to altered gravity. *Neurosci BioBehav Rev*, 2021, 122: 218-228
- [30] D'Silva LJ, Siengsukon CF, Devos H. Gaze stability in young adults with previous concussion history. *J Vestib Res*, 2020, 30(4): 259-266
- [31] Zhang J, Jin H, Zhang W, et al. Sour sensing from the tongue to the brain. *Cell*, 2019, 179(2): 392-402
- [32] Taruno A, Nomura K, Kusakizako T, et al. Taste transduction and channel synapses in taste buds. *Pflugers Arch*, 2021, 473(1): 3-13
- [33] Yarmolinsky DA, Peng Y, Pogorzala LA, et al. Coding and plasticity in the mammalian thermosensory system. *Neuron*, 2016, 92(5): 1079-1092
- [34] Liman ER, Kinnamon SC. Sour taste: receptors, cells and circuits. *Curr Opin Physiol*, 2021, 20: 8-15
- [35] Turner HN, Liman ER. The cellular and molecular basis of sour taste. *Annu Rev Physiol*, 2022, 84(1): 41-58
- [36] Horio N, Yoshida R, Yasumatsu K, et al. Sour taste responses in mice lacking PKD channels. *PLoS One*, 2011, 6(5): e20007
- [37] Nelson TM, LopezJimenez ND, Tessarollo L, et al. Taste function in mice with a targeted mutation of the pkd1l3 gene. *Chem Senses*, 2010, 35(7): 565-577
- [38] Wanjalla CN, McDonnell WJ, Koethe JR. Adipose tissue T cells in HIV/SIV infection. *Front Immunol*, 2018, 9: 2730
- [39] Croce S, Avanzini MA, Regalbuto C, et al. Adipose tissue immunomodulation and Treg/Th17 imbalance in the impaired glucose metabolism of children with obesity. *Children (Basel)*, 2021, 8(7): 554
- [40] Xin P, Xu X, Deng C, et al. The role of JAK/STAT signaling pathway and its inhibitors in diseases. *Int Immunopharmacol*, 2020, 80: 106210
- [41] Hu M, Li P, Wang C, et al. Parkinson's disease-risk protein TMEM175 is a proton-activated proton channel in lysosomes. *Cell*, 2022, 185(13): 2292-2308