



遗传发育所发现Calpain蛋白酶活化新机制

维持体内蛋白水平的稳态平衡对于生物个体的生理状态和病理发生至关重要。Calpain是一类在多种生物体内广泛表达的钙依赖的蛋白酶，且与多种生理功能和病理过程如局部脑缺血和神经退行性疾病等密切相关。在正常生理状态下，细胞内钙浓度平均水平只有100纳摩尔，远低于体外激活Calpain所需的微摩尔和毫摩尔钙浓度。在体内正常钙浓度条件下，Calpain是如何被激活以发挥其正常生理功能的？这个问题是自从发现Calpain半个多世纪以来，calpain 研究领域中的重大科学问题。

利用传统模式动物果蝇的神经肌肉接头作为实验体系，前期在中国科学院遗传与发育生物学研究所张永清研究员的指导下，中国科学院大学的埃及留学生Elsayed Metawally等通过遗传学筛选发现，在体内瞬间高钙的刺激下，Calpain能特异性地负调控兴奋性突触谷氨酸受体GluRIIA总蛋白水平和在突触的表达水平，从而调控神经突触的传导功能 (Metwally et al., *J Neurosci.* 2019)。通过进一步遗传筛选结合体外生化实验表明，Ttm50通过其羧基端结构域与Calpain相互作用，共定位于高尔基体和内质网膜钙库，且Calpain与Ttm50相互作用是Calpain定位到钙库不可或缺的，以促进Calpain的激活。Ttm50在体外能增强Calpain对钙离子的敏感度。前人的大量研究表明Ttm50参与蛋白质跨线粒体内膜的转运，从而维持线粒体的正常结构和功能。研究团队发现Ttm50通过两种不同的机制促进Calpain活化：介导Calpain在钙离子库的定位以及增加Calpain对Ca²⁺的敏感度。因此，本研究揭示了Ttm50的新功能以及一个全新的Calpain活化机制。文章于2020年8月26日在线发表在*Cell Research* (DOI:10.1038/s41422-020-0388-4)。Elsayed Metawally (得到了中科院国际人才计划PIFI的资助) 和赵国力博士是文章的共同第一作者。该研究有助于我们更好地理解Calpain在正常生理过程和疾病状态中的作用，并为诊治Calpain相关疾病提供了新思路。

本项目得到中科院，科技部和基金委的大力支持。

