



温度感受器和触觉感受器的发现

刘凌云*

(南华大学衡阳医学院, 衡阳 421001)

摘要 2021年诺贝尔生理学或医学奖授予美国生理学家戴维·朱利叶斯(David Julius)和分子生物学家阿德姆·帕塔普蒂安(Ardem Patapoutian),以表彰他们在发现温度感受器和触觉感受器中所做出的突出贡献。机体对热、冷和机械压力等外界刺激的感知能力对于人们适应不断变化的环境至关重要,可以避免其遭受伤害。在David Julius和Ardem Patapoutian的发现之前,神经系统如何感知热、冷和机械压力并如何将这些刺激转化为神经冲动尚不清楚。温度感受器TRPV1和触觉感受器PIEZOs的发现则揭开了这些感受器神秘的面纱,促进更多的TRP受体家族以及PIEZO受体家族成员发现及其功能的相关研究,并从一个全新的角度为多种疼痛相关疾病的治疗提供新靶点。本文总结了这两类感受器的发现过程、结构和作用机制,并介绍了温度与触觉感受器异常所导致的疾病以及它们作为药物研发靶点的最新进展。

关键词 瞬时受体电位, 温度感受器, 触觉感受器, 疼痛

中图分类号 Q432

DOI: 10.16476/j.pibb.2021.0323

机体对温度与机械压力等外界刺激的感知能力在适应不断变化的环境过程中至关重要,可以防止人体遭受伤害,而且是人与周围世界互动的基础。当冷、热与机械压力等物理刺激作用于体表或内部器官,会触发感觉神经产生神经冲动,沿特定的感觉通路传入中枢,最终在大脑皮层处理,赋予人温度觉、痛觉、触觉和本体感觉。伤害性热刺激引起的痛觉通过撤回反射阻止进一步伤害的发生,触觉帮助人识别物体的纹理、大小和形状,本体感觉传递肢体运动和空间位置的信息,使身体不断适应外部及内部环境的变化。人们或许一直认为这些感觉理所当然,因此从未想过其中所蕴含的机制。David Julius和Ardem Patapoutian通过解析感知热、冷和机械压力的分子基础,开创性地发现了温度感受器TRPV1和触觉感受器PIEZO,还探索了这些感受器的分子特性以及将刺激转化为神经冲动的方式。这有助于对神经系统如何感知热、冷和机械压力的理解,对于揭示人类感知外界冷、热和机械压力的分子特性、作用机制以及探究它们在医学中的应用具有里程碑的意义。

1 温度感受器

1.1 温度感受器TRPV1的发现

当感觉神经元的外周末梢被有害的化学、机械

或热刺激激活时,疼痛开始产生。食用辛辣食物时,辣椒中的活性成分辣椒素(8-甲基-N-香草基-6-壬烯酰胺)会导致灼烧感,甚至产生疼痛感觉。早在20世纪50年代,科学家们发现辣椒与嘴唇接触时,会引起头部出汗^[1]。这引发了他们的思考:辣椒素和有害热刺激是否能被相同的感受器识别呢?在随后的几十年里,人们发现辣椒素能够激活痛觉神经元并诱导离子电流^[2-5]。进一步的研究表明,有害热刺激可激活痛觉神经元中的离子通道,但是尚不清楚该通道是否为辣椒素或者有害热刺激的传感器。20世纪90年代末,为了解析辣椒素的作用机制以及深入了解疼痛信号传导,David Julius用辣椒素识别出皮肤神经末梢中能对热做出反应的传感器,随之进行辣椒素感受器的分离与鉴定。1997年,他与同事Michael J. Caterina提出“辣椒素敏感细胞存在特定基因”的假设,采用含有辣椒素敏感神经元的啮齿类动物背根神经节建立一个cDNA文库,将这些cDNA转染对辣椒素不敏感的HEK293细胞,最终分离出可赋予辣椒素敏感性的cDNA克隆^[6]。该克隆编码一种非选择性阳离子通道,它是具有6个跨膜结构域的膜整合蛋白,一旦

* 通讯联系人。

Tel: 18273150107, E-mail: lingyun-liu@hotmail.com

收稿日期: 2021-10-25, 接受日期: 2021-11-04

激活就会打开,使带电钠和钙离子得以流入细胞. 同源性分析显示,它属于离子通道瞬时受体电位(transient receptor potential, TRP)家族成员,因此被命名为TRPV1,能够在无髓鞘痛觉神经元中表达,但不能在本体感觉、触觉和压力感觉的神经元中表达.

随后,David Julius检测TRPV1对高温的敏感性,发现大约43°C的高温会激活TRPV1并导致Ca²⁺内流,其激活阈值高于40°C,接近热痛的生理阈值.用膜片钳测量电流时,发现该电流是一种与感觉神经元相似的热诱发膜电流. David Julius证明在其他因素缺乏的条件下,该通道能被高温直接激活.进一步的研究显示,TRPV1对炎症过程中产生的化学物质(如细胞外质子和生物活性脂质)非常敏感,表明它在急性和慢性疼痛中可能发挥重要作用^[7].这些创新性研究显示,TRPV1不仅感知辣椒素、炎症物质等化学刺激,还介导感觉神经元对有害热刺激的反应,参与检测体内的有害热和化学刺激^[8-9]. TRPV1作为温度感受器被辣椒素、热刺激和炎症物质激活的突破性发现开启了该类离子通道领域的研究.

1.2 识别不同温度刺激感受器的鉴定

自从David Julius发现TRPV1介导感觉神经元对中等热刺激的反应,机体感知不同温度刺激(如高温、温暖刺激、冷刺激)的感受器得到了广泛的研究(表1).多项研究显示,Trpv1敲除小鼠对有害热刺激的反应没有显著差别,这说明机体存在其他有害热刺激敏感的受体.2011年,Thomas Voets等在Trpv1敲除小鼠体内分离到第2个对有害热刺激敏感的离子通道TRPM3,且发现Trpm3缺失小鼠在回避有害热刺激和炎症性痛觉等方面出现缺陷,提示TRPM3也是躯体感觉系统中的化学-温度感受器^[10].进而通过实验证明,Trpv1和Trpm3都敲除的小鼠对有害热刺激的反应并没有完全消失,因此鉴定出第3个对有害热刺激敏感的通道TRPA1^[11].该通道能够感知芥子油、辣根、肉桂、大蒜、丁香和生姜中的活性化学物质^[12],但当时并未证明其对有害刺激的敏感性.随后,越来越多的证据表明TRPA1也可以被冷或中等热温度激活. Thomas Voets等^[11]的最新研究显示,TRPV1、TRPM3和TRPA1共同参与机体感知有害热刺激的过程.那么,机体又是通过怎样的感受器来识别高温的呢?2002年,David Julius等分离到TRPV2通道(又称作VRL-1, vanilloid receptor subtype 1-like

receptor),发现其结构与TRPV1十分相似,且只对大于52°C的高温非常敏感而对中等热刺激和辣椒素均无反应^[13-14].其他科学家的研究显示,TRPV2在中等直径或大直径感觉神经元中的表达最丰富,是机体传导有害高温刺激的受体,能产生高温激活电流.对于无害热刺激,细胞又是如何感知的呢? Ardem Patapoutian在2002年发现了有独特阈值的TRPV3通道,可被大于33°C的温暖刺激所激活,且对有害热刺激的反应更加强烈,而Trpv3基因敲除小鼠在感知有害热和无害热时出现明显反应缺陷^[15-17]. Tan等^[18]还发现了在运动神经元上表达的TRPM2通道,该通道也感知无害热刺激,并证实Trpm2敲除小鼠对33°C~38°C范围内的温暖刺激失去反应. Güler等^[19]还证明TRPV4通道也可以对温暖刺激做出反应,在温度低于TRPV1的激活温度时介导非洲爪蟾卵母细胞中的内向电流以及钙内流.

知道了以上温度感受器主要感知外界热刺激,那么冷刺激或者薄荷醇等化学物质又是如何被感觉神经元识别的?2002年,David Julius和Ardem Patapoutian两个研究小组分别分离出对冷刺激和薄荷醇敏感的CMR1受体,发现适度范围内的寒冷温度能激活该受体,进而将其命名为TRPM8^[20-21],且证明小鼠体内Trpm8缺失将导致其无法感知无害寒冷刺激^[22-23].这些发现表明,TRP通道是哺乳动物神经系统中主要的温度感受器,它们的发现有助于理解感官与外界环境之间复杂的相互作用,并且深入了解它们的生理学功能,为研发新一代镇痛药奠定坚实的理论基础.

1.3 温度感受器TRP的结构

TRPV1和其他TRP温度感受器的亚基结构与电压门控中的钠钾离子通道相似^[36-37],含跨膜通道结构域(transmembrane channel domain, TMD)和胞质结构域(cytoplasmic domain, CD)的同源四聚体围绕成一个中心离子通道(图1).TMD结构域分为由跨膜螺旋片段S1~S4组成的电压传感器状结构域(voltage-sensor-like domain, VSLD)以及由S5~S6螺旋片段与孔螺旋(pore helix, PH)组成的孔状结构域(pore domain, PD).CD结构域是整个通道的重要组成部分,含C端结构域(CTD)和N端结构域(NTD),且不同种类的TRP会呈现出显著的CD结构差异^[38-39].该通道的TMD结构域通过相互交换来排列构象,且电压传感器状结构域VSLD与相邻亚基的孔状结构域PD会相互

Table 1 The mainly expressed cells, stimuli and relative diseases of temperature and touch receptors

表1 温度感受器和触觉感受器的主要表达细胞、刺激物和相关疾病

	基因	主要表达的细胞	刺激物	突变引起的相关疾病	参考文献
温度感受器	TRPV1	无髓鞘痛觉神经元	大于40℃的热刺激 辣椒素 炎症物质	神经性疼痛患者的躯体感觉异常	[24]
	TRPV2	骨骼肌 心肌细胞	大于52℃的热刺激	肌营养不良 心脏病	[25-26]
	TRPV3	感觉神经元	大于33℃的温暖刺激	Olmsted综合征	[27]
	TRPA1	神经末梢	有害热刺激 低温刺激 多种活性化学物质	家族性偶发性疼痛综合征 反常热	[24]
	TRPM2	运动神经元	无害热刺激	脑缺血 缺血性中风	[28]
	TRPM3	感觉神经元	有害热刺激 炎症物质	癫痫与智力残疾	[29]
	TRPM8	感觉神经元	低温刺激	冷痛觉超敏	[30]
	PIEZO1	红细胞、感觉神经元、支气管壁、尿道上皮细胞、内皮细胞、成骨细胞	机械压力	脱水性遗传性裂口红细胞增多症	[31-32]
触觉感受器	PIEZO2	感觉神经元 Merkel细胞	机械压力	本体感觉障碍、触觉和振动觉异常 远端关节挛缩	[33-35]

作用. TRPV 家族成员最显著的特征就是由 6 个重复组成的 N 端锚蛋白重复结构域 (ankyrin repeat domain, ARD), 该结构能够与其他亚基的 ARD 结合组装成包围细胞质腔的特征性裙边结构域. TRPM 家族最显著的特征就是其三层排列结构: TMD、褪黑激素同源区 (melastatin homology regions, MHR) 3/4 和 MHR1/2. MHR1/2 的 β 折叠核心被短 α 螺旋包围, 而 MHR3/4 由 α 螺旋堆积而成, 通过 pre-S1 结构域与 TMD 连接. TRPA 最显著的特征是其含有 17 个 ARD 结构和 2 个孔螺旋 PH 结构^[40]. 这些温度感受器 TRP 通道结构的相似性和特殊性阐明了它们识别不同物理或化学刺激的基础.

在不同刺激物作用下, 探究 TRPV1 激活通路的多样性、独特性和共同性显得十分必要, 揭示 TRPV1 通道在生理状态及不同刺激下的三维构象对于理解 TRPV1 通道如何感知这些刺激并开放通道产生离子电流同样也非常重要. David Julius 和其他研究小组采用冷冻电镜观察哺乳动物 TRPV1 通道的结构, 发现 TRPV1 与电压门控通道一样具有由跨膜片段 S5~S6 和中间孔环形成的中心离子通道, 中间孔环两侧为 S1~S4 电压传感器样结构域^[41]. 该通道有上下两个“闸门”来控制离子的流动, 其上闸门有一个宽的细胞外口, 带有短的选

择性过滤器, 而下闸门位于 S6 交叉附近. 他们进一步采用肽毒素 DkTx 和香草酸激动剂 RTX 激活 TRPV1, 来观察它的动态构象转变, 并发现该孔道的开放涉及上闸门的孔螺旋与选择性过滤器的重排以及下闸门疏水区域的显著扩张, 肽毒素结合在 TRPV1 通道的胞外侧并触发它的下闸门开放. 而与肽毒素结合位点不同的是, 香草酸类激动剂 RTX 能够结合到 TPRV1 的下闸门所在区域, 从而直接调节下闸门的开放^[39, 41]. 浙江大学杨帆课题组在活细胞中将荧光非天然氨基酸 ANAP 标记在 TRPV1 通道的各个关键位置, 观察辣椒素激活 TRPV1 过程中引起的 ANAP 荧光光谱变化, 发现辣椒素与 TRPV1 的跨膜区内部口袋结合, 引起周围构象变化, 继而引发下闸门构象变化, 最后导致上闸门附近的构象变化^[42]. 这些发现将有助于更加深刻地理解 TRP 家族离子通道, 并为靶向 TRPV1 的药物研发提供更有针对性的指导.

1.4 温度感受器激活后导致疼痛与神经性炎症的作用机制

当人体受到疼痛刺激时, 痛觉感受器 TRPV1、TRPA1 和 TRPM3 被激活, 痛觉信号通过有髓鞘的 A δ 类传入神经或 C 类传入神经传导至脊髓, 终止于背角上部. 为了确保快速完成撤回反射, 痛觉信息会先传递至运动神经元, 支配相应骨骼肌及时完

该细胞鉴定出72个可能感知机械刺激的候选基因。当他们将Neuro2A细胞的FAM38A基因敲除后,发现机械压力激活的电流消失,因此将该蛋白质命名为PIEZO1。他们进一步将PIEZO1表达在压力不敏感HEK293细胞,证明该细胞对机械压力变得敏感,从而确定PIEZO1是机体感知机械压力的新型感受器。通过同源分析的方法,他们很快发现第二个机械压力感受器PIEZO2,该蛋白质主要表达在背根神经节感觉神经元,而将这些神经元的PIEZO2敲除时,细胞会对机械压力失去反应。2014年,Ardem Patapoutian和其他研究人员证明,皮肤Merkel细胞在快速触摸之后产生诱发电流,该电流是由Merkel细胞中表达的PIEZO2协助产生的^[47-49]。随后将小鼠Merkel细胞和感觉神经元中的Piezo2敲除,发现这些小鼠严重缺乏轻触觉,而对热刺激的敏感性没有受到影响^[50]。与这些发现一致的是,PIEZO2功能缺失突变的人也表现出触觉的严重缺陷,包括纹理辨别障碍以及触觉和振动敏感性缺陷^[51-53]。Ardem Patapoutian研究小组还发现,PIEZO2是小鼠本体感觉的主要传导通道^[54],其缺失会导致严重肢体不协调,而功能性PIEZO2缺乏的人也出现类似的表现^[51, 53]。PIEZOs作为机械压力调控的兴奋性离子通道的突破性发现,为机体识别机械压力刺激的作用机制奠定了分子基础,从而彻底改变了神经科学领域。

2.2 触觉感受器PIEZOs也是内脏器官的机械压力感受器

PIEZOs除了感知体表的机械压力,它也是各个内脏器官的机械压力感受器。1938年,Corneille Heymans因发现迷走神经的感觉功能而获得了诺贝尔生理学或医学奖,其中包括“Hering-Breuer”呼吸反射,即肺牵张反射,该反射有助于防止肺过度扩张。Ardem Patapoutian和其他研究小组合作时发现,敲除小鼠迷走神经感觉神经元中的Piezo2会损伤Hering-Breuer反射,从而导致肺过度扩张。在小鼠发育过程中敲除Piezo2会导致小鼠发生呼吸衰竭和出生时死亡^[55]。这些研究表明,PIEZO2通道位于支气管和细支气管壁的肺牵张感受器中,能够被强烈吸气活动激活以防止肺过度扩张。Ardem Patapoutian团队研究发现,动脉的压力感受器通过迷走神经和舌咽感觉神经元神经节表达的PIEZO1和PIEZO2来调节和维持血压,还发现PIEZO2是尿道上皮细胞和膀胱感觉神经元的机械压力感受器,而缺乏功能性PIEZO2的小鼠膀胱控制能力受

损^[56],在人类中也是如此。清华大学的李超然教授最近证明PIEZO2与小鼠的超声听力有关,他们发现敲除小鼠耳蜗中的Piezo2会干扰小鼠的超声听力而对低频听力没有影响^[57]。PIEZO1作为机械传感器还在小鼠的内皮细胞、红细胞和成骨细胞中发挥着重要作用^[58-59]。内皮细胞中的PIEZO1感知剪切应力,从而调节血管生成、血管新生以及血管张力^[60-62]。红细胞的PIEZO1参与维持红细胞容积^[63],小鼠Piezo1的缺失会导致红细胞水肿和脆性增加,而PIEZO1的激动剂YODA1可导致红细胞脱水。机械力引起的应变与骨骼重塑有关。中国航天员科研训练中心的李英贤团队首次揭示小鼠成骨细胞会利用PIEZO1调节骨组织的结构对机械负荷作出反应,从而参与骨形成,该研究对于理解骨组织如何将机械压力刺激转化为电化学信号以及失重性骨丢失、骨质疏松等相关疾病的机制具有重要意义^[64-65]。四川大学梁国鹏教授团队发现,PIEZO1作为机械感受器,能够调节肺泡上皮与内皮牵拉反应从而保护肺泡-毛细血管膜,使其有可能成为预防与治疗急性呼吸窘迫综合征的重要靶点^[66-67]。以上研究表明,触觉感受器PIEZOs表达在许多不同种类的细胞,它感知机体内部或者外部的机械压力并进行传导,参与机体广泛的生理功能活动(表1)。

2.3 触觉感受器的结构

PIEZO1和PIEZO2通道是由38个跨膜结构域组装的,具有中心离子传导孔和3个外围螺旋桨叶片形的三聚体结构^[68-70]。3个叶状结构域在脂质双分子层中向外延伸,在细胞膜表面形成纳米碗状结构,且含有一个位于中心离子传导孔之上的帽状结构域,在通道失活中起主要作用^[71-72]。形成PIEZO叶片的前36个跨膜结构域组装成头端为N端两性螺旋的9个四螺旋结构,称为PIEZO重复^[73]。PIEZO重复会以螺旋的方式远离中心离子传导孔而形成整体通道的褶皱结构。PIEZO的中心离子传导孔由尾端的两个C端跨膜螺旋结构组成,分别称为内螺旋和外螺旋^[46]。当对膜施加机械压力时,三聚体内薄膜面积膨胀使叶片变扁平,导致中心离子传导孔打开^[70, 74]。

2.4 触觉感受器作用机制

帽状结构域位于中心离子传导通道顶部,形成相关位点使阳离子得以进入下游的中心离子传导孔。研究发现,删除帽状结构域与叶片接触的区域不会产生机械活化,说明中心通道上下两个开口是

由顶部的帽状结构控制的^[74] (图2). PIEZO1的氨基末结构域形成机械感受器, 而内螺旋、C端细胞外结构域 (C-terminal extracellular domain, CED) 和 C 端细胞内结构域 (C-terminal intracellular domain, CTD) 排列形成离子孔, 构成 C 端结构域. 有研究表明该通道是一个成孔亚单位, 由膜张力的增加直接激活而变成扁平状, N 端结构域的构

象变化可以通过减小通道外的细胞内螺旋与膜平面之间的角度使构象变化传递到中心通道. PIEZO1 快速失活的主要决定因素是内孔螺旋中的疏水门. 位于光束附近的非结构化区域可作为细胞溶质塞, 通过堵塞PIEZO的内孔来限制离子渗流. 当今研究只发现了PIEZO1 关闭状态 (或非活化中间态) 的具体结构, 开放状态的结构仍待实验验证^[75].

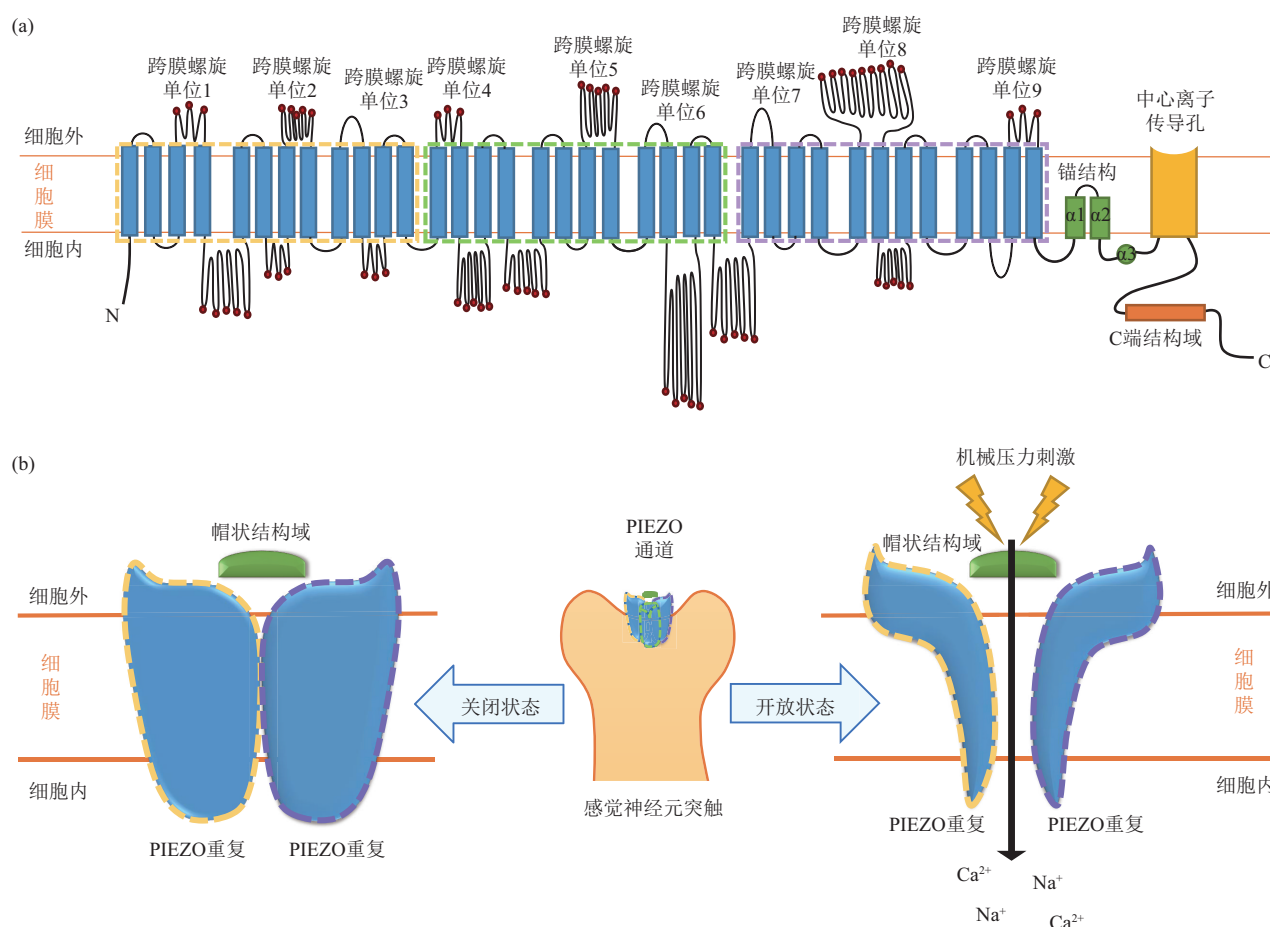


Fig. 2 The structure and mechanisms of the PIEZO channels

图2 PIEZO通道的结构与功能

(a) PIEZO感受器的结构; (b) PIEZO感受器的功能.

3 温度感受器和触觉感受器异常所导致的疾病

3.1 遗传性“TRP通道病”

目前发现, TRP通道基因的变异能导致遗传性“TRP通道病”. Kremeyer等^[76]在一个常染色体显性遗传的家族性偶发疼痛综合征家系中发现TRPA1的点突变N855S, 临床表现为由寒冷、禁食

或身体压力引发的上半身疼痛. 多项研究也显示TRPA1与TRPV1等通道基因的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNPs) 变异导致神经性疼痛患者的躯体感觉异常. TRPA1的G710A (rs920829, E179K) 与神经性疼痛和反常热感有关, TRPV1 A1911G (rs8065080, I585V) 与冷觉减退有关^[77-78]. 这些研究表明, TRP基因中的突变或多态性能够改变它们感知刺激的敏感性.

3.2 PIEZO1基因突变损害淋巴系统的发育和红细胞的生理功能

PIEZO1广泛表达在机体的各种细胞,对于胚胎发育至关重要, Piezo1 敲除的纯合子小鼠会在胚胎时期死亡.但是,人体内发生 PIEZO1 的纯合功能缺失突变却不致死. Ardem Patapoutian 和其他研究人员发现, PIEZO1 中的纯合功能缺失突变或复合杂合突变会导致一种常染色体隐性遗传的全身性淋巴管发育不良^[79-80], 以面部和四肢淋巴水肿为特征, 表明 PIEZO1 参与淋巴结构的发育.红细胞的 PIEZO1 还会参与维持红细胞容积. Ardem Patapoutian 和其他科学家发现, PIEZO1 的功能增强突变会导致常染色体显性遗传的溶血性贫血, 又称为脱水遗传性裂口红细胞增多症 (dehydrated hereditary stomatocytosis, DHS)^[31-32, 81], 其特征包括巨红细胞症、裂口红细胞增多、红细胞脱水皱缩和贫血.基于这些突变, Ardem Patapoutian 构建具有 Piezo1 功能强化突变 (R2482H) 的遗传性裂口红细胞增多症小鼠模型, 发现小鼠出现红细胞脱水、轻度贫血和脾大.但有趣的是, 疟原虫感染不能导致该小鼠发生恶性脑型疟疾.接着, 他在 1/3 的非洲人群中筛选到 PIEZO1 的 E756del 等位基因突变, 证明该突变会导致红细胞脱水, 但是也可降低恶性疟原虫感染的风险^[82-83]. PIEZO1 基因突变所致的遗传性疾病及其临床表现为探究 PIEZO1 的生理功能提供了新思路.

3.3 PIEZO2突变影响触觉、振动觉和本体感觉的产生

PIEZO2 是生物体关键的触觉感受器, Piezo2 敲除小鼠在出生时因呼吸窘迫而死亡. Ardem Patapoutian 和其他研究人员报道, PIEZO2 基因突变导致触觉、振动觉和本体感觉异常等多种遗传性疾病. PIEZO2 基因的功能缺失突变导致一种常染色体隐性遗传的远端关节挛缩 (distal arthrogryposis, DA), 伴有手指、脚和脚趾多个关节的先天性挛缩以及本体感觉和触觉受损^[51-53, 84], 该疾病又被称为 PIEZO2 缺乏综合征.患者的本体感觉、触觉和振动觉显著减弱, 导致辨距障碍、步态困难、肌肉无力和萎缩、脊柱侧凸和髋关节发育不良等症状^[85-86]. PIEZO2 基因的功能强化突变导致不同类型常染色体显性遗传的远端关节挛缩, 如伴有动眼神经症状的 5 型 DA、伴有身材矮小与腭裂的高登综合征 (Gordon syndrome), 表现为家族

性高钾性高血压, 以及伴有精神运动迟缓、小颌畸形和脊柱后凸畸形的全身性结缔组织综合征 (Marden-Walker syndrome)^[87]. PIEZO2 突变导致的遗传性疾病进一步阐明其重要的生物学功能和意义.

4 温度感受器和触觉感受器作为药物潜在靶点

据统计, 全球有超过 15 亿人患有慢性疼痛疾病, 严重者甚至有可能导致长期残疾.且随着老龄化社会的到来, 疼痛不能得到有效缓解的患者数量还在逐年上升.慢性疼痛的治疗已成为一个巨大挑战.目前疼痛的治疗方法有许多局限性, 如疗效有限、药物滥用和药物成瘾.针对慢性疼痛的潜在机制寻找安全有效的新型药物, 将从根本上缓解疼痛.温度感受器 TRP 通道能够介导多种致痛物质的信号传递, 成为了颇具临床意义的潜在镇痛靶点.目前温度感受器的拮抗剂和激动剂已作为新型镇痛剂进入临床试验, 通过调节细胞膜兴奋性和细胞内钙水平, 改变 TRP 通道活性从而影响细胞感知痛觉的功能^[43]. TRPV1 的激动剂辣椒素和肽毒素诱导大量钙离子持续内流, 从而激活钙依赖蛋白酶并诱导细胞骨架的破坏, 而使局部的痛觉受到抑制.因此, 高剂量的辣椒素已经开始 II B 期临床试验与临床应用, 对骨关节炎或带状疱疹神经痛显示出较好的镇痛疗效.然而, 由于疗效不显著和相关副作用的存在, 如体温升高、病人烫伤风险的增加, 许多靶向 TRPV1 的小分子选择性拮抗剂目前尚未用于临床. TRPM8 主要感受冷刺激和薄荷醇, 类似 TRPV1 与 TRPM8 的激动剂和拮抗剂也被用于冷痛觉敏感的治疗, 其中薄荷醇是一种公认的有效局部止痛药, 而 TRPM8 的拮抗剂也具有一定的镇痛作用, 已经进入 I 期临床试验^[88].近期浙江大学杨帆课题组利用 TRPM8 的结构特点, 获得了能抑制 TRPM8 配体激活的环肽抑制剂 DeC-1.2, 对化疗药物奥沙利铂引起的冷超敏疼痛起到了良好的镇痛作用^[89].由于 TRPA1 能够被化学物质、热刺激、冷刺激甚至机械压力所激活, TRPA1 的小分子拮抗剂也进入了糖尿病神经痛治疗的 I 期临床试验.因为其信号整合的复杂性, 靶向 TRP 的镇痛剂研发和应用依然存在局限, 并且依然存在可能损害体温调节等副作用, 它们作为镇痛药物的靶点有待进一步深入研究.

由于 PIEZO 通道结构的复杂性和独特性, PIEZO 的特异性拮抗剂和激动剂的开发非常有限. 目前通用的 PIEZO 非特异性拮抗剂是钆红、钆和肽毒素, 这些常被用作探测 PIEZO 通道的离子传导孔和机械形成机制的工具. Ardem Patapoutian 和其同事采用钙指示剂和基于细胞的荧光方法从大约 325 万个化合物中筛选到 PIEZO1 的第一个特异性小分子激动剂 Yoda1, 但是发现该化合物不能激活 PIEZO2^[90]. 随后, 清华大学肖百龙团队也筛选到两个新化学物 Jedi1 和 Jedi2, 它们能够特异性激活 PIEZO1, 但是同样不能活化 PIEZO2^[91]. 虽然 Yoda1、Jedi1 和 Jedi2 成为 PIEZO 的药物靶点还有局限性, 但是它们为高通量筛选 PIEZO1 的特异性拮抗剂以及深入解析 PIEZO1 的功能和调节机制提供了有利的工具^[92].

5 展 望

今年诺贝尔生理学或医学奖获得者对 TRPV1 与 TRPM8 等温度感受器和 PIEZO 触觉感受器的开创性发现不仅让人们了解机体是如何感知热、冷和机械压力及如何将它们转化为神经冲动从而适应外界环境, 还为继续深入探究它们的生理学功能及意义奠定了基础. TRPV1 温度感受器和 PIEZO 触觉感受器的发现为慢性疼痛及其他多种疾病的新疗法提供了新靶点. 中国科学家们也积极与世界科学家联手, 不断拓宽温度与触觉感受器在临床的应用范围, 将为人类的健康做出更多贡献.

参 考 文 献

- [1] Lee T. S. Physiological gustatory sweating in a warm climate. *J Physiol*, 1954, **124**(3): 528-542
- [2] Jancsó G, Kiraly E, Jancsó-Gábor A. Pharmacologically induced selective degeneration of chemosensitive primary sensory neurones. *Nature*, 1977, **270**(5639): 741-743
- [3] Dray A, Bettaney J, Forster P. Actions of capsaicin on peripheral nociceptors of the neonatal rat spinal cord-tail *in vitro*: dependence of extracellular ions and independence of second messengers. *Br J Pharmacol*, 1990, **101**(3): 727-733
- [4] Marsh S J, Stansfeld C E, Brown D A, *et al.* The mechanism of action of capsaicin on sensory C-type neurons and their axons *in vitro*. *Neuroscience*, 1987, **23**(1): 275-289
- [5] Szallasi A, Blumberg P M. Specific binding of resiniferatoxin, an ultrapotent capsaicin analog, by dorsal root ganglion membranes. *Brain Res*, 1990, **524**(1): 106-111
- [6] Caterina M J, Schumacher M A, Tominaga M, *et al.* The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature*, 1997, **389**(6653): 816-824
- [7] Julius D. TRP channels and pain. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2013, **29**:355-384
- [8] Tominaga M, Caterina M J, Malmberg A B, *et al.* The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain-producing stimuli. *Neuron*, 1998, **21**(3): 531-543
- [9] Caterina M J, Leffler A, Malmberg A B, *et al.* Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. *Science*, 2000, **288**(5464): 306-313
- [10] Vriens J, Owsianik G, Hofmann T, *et al.* TRPM3 is a nociceptor channel involved in the detection of noxious heat. *Neuron*, 2011, **70**(3): 482-494
- [11] Vandewauw I, de Clercq K, Mulier M, *et al.* A TRP channel trio mediates acute noxious heat sensing. *Nature*, 2018, **555**(7698): 662-666
- [12] Bandell M, Story G M, Hwang S W, *et al.* Noxious cold ion channel TRPA1 is activated by pungent compounds and bradykinin. *Neuron*, 2004, **41**(6): 849-857
- [13] Caterina M J, Rosen T A, Tominaga M, *et al.* A capsaicin-receptor homologue with a high threshold for noxious heat. *Nature*, 1999, **398**(6726): 436-441
- [14] Ahluwalia J, Rang H, Nagy I. The putative role of vanilloid receptor-like protein-1 in mediating high threshold noxious heat-sensitivity in rat cultured primary sensory neurons. *Eur J Neurosci*, 2002, **16**(8): 1483-1489
- [15] Moqrich A, Hwang S W, Earley T J, *et al.* Impaired thermosensation in mice lacking TRPV3, a heat and camphor sensor in the skin. *Science*, 2005, **307**(5714): 1468-1472
- [16] Peier A M, Reeve A J, Andersson D A, *et al.* A heat-sensitive TRP channel expressed in keratinocytes. *Science*, 2002, **296**(5575): 2046-2049
- [17] Xu H, Ramsey I S, Kotecha S A, *et al.* TRPV3 is a calcium-permeable temperature-sensitive cation channel. *Nature*, 2002, **418**(6894): 181-186
- [18] Tan C H, McNaughton P A. The TRPM2 ion channel is required for sensitivity to warmth. *Nature*, 2016, **536**(7617): 460-463
- [19] Güler A D, Lee H, Iida T, *et al.* Heat-evoked activation of the ion channel, TRPV4. *J Neurosci*, 2002, **22**(15): 6408-6414
- [20] Bandell M, Dubin A E, Petrus M J, *et al.* High-throughput random mutagenesis screen reveals TRPM8 residues specifically required for activation by menthol. *Nat Neurosci*, 2006, **9**(4): 493-500
- [21] McKemy D D, Neuhauser W M, Julius D. Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation. *Nature*, 2002, **416**(6876): 52-58
- [22] Bautista D M, Siemens J, Glazer J M, *et al.* The menthol receptor TRPM8 is the principal detector of environmental cold. *Nature*, 2007, **448**(7150): 204-208
- [23] Dhaka A, Murray A N, Mathur J, *et al.* TRPM8 is required for cold sensation in mice. *Neuron*, 2007, **54**(3): 371-378
- [24] Binder A, May D, Baron R, *et al.* Transient receptor potential channel polymorphisms are associated with the somatosensory function in neuropathic pain patients. *PLoS One*, 2011, **6**(3): e17387
- [25] Yang C, Zeng X, Cheng Z, *et al.* Aconitine induces TRPV2-mediated Ca(2+) influx through the p38 MAPK signal and

- promotes cardiomyocyte apoptosis. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, **2021**: 9567056
- [26] O'Connor B, Robbins N, Koch S E, *et al.* TRPV2 channel-based therapies in the cardiovascular field. Molecular underpinnings of clinically relevant therapies. Prog Biophys Mol Biol, 2021, **159**: 118-125
- [27] Liebe H, Liebe F, Sponder G, *et al.* Beyond Ca(2+) signalling: the role of TRPV3 in the transport of NH(4). Pflugers Arch, 2021, **473**(12): 1859-1884
- [28] Wang Q, Liu N, Ni Y S, *et al.* TRPM2 in ischemic stroke: structure, molecular mechanisms, and drug intervention. Channels (Austin), 2021, **15**(1): 136-154
- [29] Zhao S, Rohacs T. The newest TRP channelopathy: gain of function TRPM3 mutations cause epilepsy and intellectual disability. Channels (Austin), 2021, **15**(1): 386-397
- [30] Moran M M, Szallasi A. Targeting nociceptive transient receptor potential channels to treat chronic pain: current state of the field. Br J Pharmacol, 2018, **175**(12): 2185-2203
- [31] Albuissou J, Murthy S E, Bandell M, *et al.* Dehydrated hereditary stomatocytosis linked to gain-of-function mutations in mechanically activated PIEZO1 ion channels. Nat Commun, 2013, **4**: 1884
- [32] Andolfo I, Alper S L, De Franceschi L, *et al.* Multiple clinical forms of dehydrated hereditary stomatocytosis arise from mutations in PIEZO1. Blood, 2013, **121**(19): 3925-3935, S1-12
- [33] Haliloglu G, Becker K, Temucin C, *et al.* Recessive PIEZO2 stop mutation causes distal arthrogryposis with distal muscle weakness, scoliosis and proprioception defects. J Hum Genet, 2017, **62**(4): 497-501
- [34] Mahmud A A, Nahid N A, Nassif C, *et al.* Loss of the proprioception and touch sensation channel PIEZO2 in siblings with a progressive form of contractures. Clin Genet, 2017, **91**(3): 470-475
- [35] Delle Vedove A, Storbeck M, Heller R, *et al.* Biallelic loss of proprioception-related PIEZO2 causes muscular atrophy with perinatal respiratory distress, arthrogryposis, and scoliosis. Am J Hum Genet, 2016, **99**(5): 1206-1216
- [36] Long S B, Tao X, Campbell E B, *et al.* Atomic structure of a voltage-dependent K⁺ channel in a lipid membrane-like environment. Nature, 2007, **450**(7168): 376-382
- [37] Catterall W A, Wisedchaisri G, Zheng N. The chemical basis for electrical signaling. Nat Chem Biol, 2017, **13**(5): 455-463
- [38] Yin Y, Lee S Y. Current view of ligand and lipid recognition by the menthol receptor TRPM8. Trends Biochem Sci, 2020, **45**(9): 806-819
- [39] Zhang K, Julius D, Cheng Y. Structural snapshots of TRPV1 reveal mechanism of polymodal functionality. Cell, 2021, **184**(20): 5138-5150.e12
- [40] Zhao Y, McVeigh B M, Moiseenkova-Bell V Y. Structural pharmacology of TRP channels. J Mol Biol, 2021, **433**(17): 166914
- [41] Liao M, Cao E, Julius D, *et al.* Structure of the TRPV1 ion channel determined by electron cryo-microscopy. Nature, 2013, **504**(7478): 107-112
- [42] Yang F, Xiao X, Lee B H, *et al.* The conformational wave in capsaicin activation of transient receptor potential vanilloid 1 ion channel. Nat Commun, 2018, **9**(1): 2879
- [43] Bamps D, Vriens J, de Hoon J, *et al.* TRP channel cooperation for nociception: therapeutic opportunities. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2021, **61**: 655-677
- [44] Martinac B, Buechner M, Delcour A H, *et al.* Pressure-sensitive ion channel in *Escherichia coli*. Proc Natl Acad Sci USA, 1987, **84**(8): 2297-2301
- [45] Szabo I, Petronilli V, Guerra L, *et al.* Cooperative mechanosensitive ion channels in *Escherichia coli*. Biochem Biophys Res Commun, 1990, **171**(1): 280-286
- [46] Kefauver J M, Ward A B, Patapoutian A. Discoveries in structure and physiology of mechanically activated ion channels. Nature, 2020, **587**(7835): 567-576
- [47] Woo S H, Ranade S, Weyer A D, *et al.* Piezo2 is required for Merkel-cell mechanotransduction. Nature, 2014, **509**(7502): 622-626
- [48] Maksimovic S, Nakatani M, Baba Y, *et al.* Epidermal Merkel cells are mechanosensory cells that tune mammalian touch receptors. Nature, 2014, **509**(7502): 617-621
- [49] Ikeda R, Cha M, Ling J, *et al.* Merkel cells transduce and encode tactile stimuli to drive A β -afferent impulses. Cell, 2014, **157**(3): 664-675
- [50] Ranade S S, Woo S H, Dubin A E, *et al.* Piezo2 is the major transducer of mechanical forces for touch sensation in mice. Nature, 2014, **516**(7529): 121-125
- [51] Chesler A T, Szczot M, Bharucha-Goebel D, *et al.* The role of PIEZO2 in human mechanosensation. N Engl J Med, 2016, **375**(14): 1355-1364
- [52] Haliloglu G, Becker K, Temucin C, *et al.* Recessive PIEZO2 stop mutation causes distal arthrogryposis with distal muscle weakness, scoliosis and proprioception defects. J Hum Genet, 2017, **62**(4): 497-501
- [53] Mahmud A A, Nahid N A, Nassif C, *et al.* Loss of the proprioception and touch sensation channel PIEZO2 in siblings with a progressive form of contractures. Clin Genet, 2017, **91**(3): 470-475
- [54] Florez-Paz D, Bali K K, Kuner R, *et al.* A critical role for Piezo2 channels in the mechanotransduction of mouse proprioceptive neurons. Sci Rep, 2016, **6**: 25923
- [55] Nonomura K, Woo S H, Chang R B, *et al.* Piezo2 senses airway stretch and mediates lung inflation-induced apnoea. Nature, 2017, **541**(7636): 176-181
- [56] Marshall K L, Saade D, Ghitani N, *et al.* PIEZO2 in sensory neurons and urothelial cells coordinates urination. Nature, 2020, **588**(7837): 290-295
- [57] Li J, Liu S, Song C, *et al.* PIEZO2 mediates ultrasonic hearing via cochlear outer hair cells in mice. Proc Natl Acad Sci USA, 2021, **118**(28): e2101207118
- [58] Li J, Hou B, Tumova S, *et al.* Piezo1 integration of vascular architecture with physiological force. Nature, 2014, **515**(7526): 279-282
- [59] Ranade S S, Qiu Z, Woo S H, *et al.* Piezo1, a mechanically

- activated ion channel, is required for vascular development in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, **111**(28): 10347-10352
- [60] Retailleau K, Duprat F, Arhatte M, *et al.* Piezo1 in smooth muscle cells is involved in hypertension-dependent arterial remodeling. *Cell Rep*, 2015, **13**(6): 1161-1171
- [61] Rode B, Shi J, Endesh N, *et al.* Piezo1 channels sense whole body physical activity to reset cardiovascular homeostasis and enhance performance. *Nat Commun*, 2017, **8**(1): 350
- [62] Wang S, Chennupati R, Kaur H, *et al.* Endothelial cation channel PIEZO1 controls blood pressure by mediating flow-induced ATP release. *J Clin Invest*, 2016, **126**(12): 4527-4536
- [63] Cahalan S M, Lukacs V, Ranade S S, *et al.* Piezo1 links mechanical forces to red blood cell volume. *Elife*, 2015, **4**: e07370
- [64] Sun W, Chi S, Li Y, *et al.* The mechanosensitive Piezo1 channel is required for bone formation. *Elife*, 2019, **8**: e47454
- [65] Wang L, You X, Lotinun S, *et al.* Mechanical sensing protein PIEZO1 regulates bone homeostasis via osteoblast-osteoclast crosstalk. *Nat Commun*, 2020, **11**(1): 282
- [66] Jiang L, Zhang Y, Lu D, *et al.* Mechanosensitive Piezo1 channel activation promotes ventilator-induced lung injury via disruption of endothelial junctions in ARDS rats. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, **556**: 79-86
- [67] Friedrich E E, Hong Z, Xiong S, *et al.* Endothelial cell Piezo1 mediates pressure-induced lung vascular hyperpermeability via disruption of adherens junctions. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, **116**(26): 12980-12985
- [68] Ge J, Li W, Zhao Q, *et al.* Architecture of the mammalian mechanosensitive Piezo1 channel. *Nature*, 2015, **527**(7576): 64-69
- [69] Zhao Q, Zhou H, Li X, *et al.* The mechanosensitive Piezo1 channel: a three-bladed propeller-like structure and a lever-like mechanogating mechanism. *FEBS J*, 2019, **286**(13): 2461-2470
- [70] Wang L, Zhou H, Zhang M, *et al.* Structure and mechanogating of the mammalian tactile channel PIEZO2. *Nature*, 2019, **573**(7773): 225-229
- [71] Wu J, Goyal R, Grandl J. Localized force application reveals mechanically sensitive domains of Piezo1. *Nat Commun*, 2016, **7**: 12939
- [72] Wu J, Young M, Lewis A H, *et al.* Inactivation of mechanically activated Piezo1 ion channels is determined by the C-terminal extracellular domain and the inner pore helix. *Cell Rep*, 2017, **21**(9): 2357-2366
- [73] Saotome K, Murthy S E, Kefauver J M, *et al.* Structure of the mechanically activated ion channel Piezo1. *Nature*, 2018, **554**(7693): 481-486
- [74] Jiang Y, Yang X, Jiang J, *et al.* Structural designs and mechanogating mechanisms of the mechanosensitive Piezo channels. *Trends Biochem Sci*, 2021, **46**(6): 472-488
- [75] Douguet D, Patel A, Xu A, *et al.* Piezo ion channels in cardiovascular mechanobiology. *Trends Pharmacol Sci*, 2019, **40**(12): 956-970
- [76] Kremeyer B, Lopera F, Cox J J, *et al.* A gain-of-function mutation in TRPA1 causes familial episodic pain syndrome. *Neuron*, 2010, **66**(5): 671-680
- [77] Binder A, May D, Baron R, *et al.* Transient receptor potential channel polymorphisms are associated with the somatosensory function in neuropathic pain patients. *PLoS One*, 2011, **6**(3): e17387
- [78] Boukalova S, Touska F, Marsakova L, *et al.* Gain-of-function mutations in the transient receptor potential channels TRPV1 and TRPA1: how painful?. *Physiol Res*, 2014, **63**(Suppl 1): S205-S213
- [79] Fotiou E, Martin-Almedina S, Simpson M A, *et al.* Novel mutations in PIEZO1 cause an autosomal recessive generalized lymphatic dysplasia with non-immune hydrops fetalis. *Nat Commun*, 2015, **6**: 8085
- [80] Lukacs V, Mathur J, Mao R, *et al.* Impaired PIEZO1 function in patients with a novel autosomal recessive congenital lymphatic dysplasia. *Nat Commun*, 2015, **6**: 8329
- [81] Zarychanski R, Schulz V P, Houston B L, *et al.* Mutations in the mechanotransduction protein PIEZO1 are associated with hereditary xerocytosis. *Blood*, 2012, **120**(9): 1908-1915
- [82] Ma S, Cahalan S, LaMonte G, *et al.* Common PIEZO1 allele in African populations causes RBC dehydration and attenuates plasmodium infection. *Cell*, 2018, **173**(2): 443-455. e12
- [83] Nguetse C N, Purington N, Ebel E R, *et al.* A common polymorphism in the mechanosensitive ion channel PIEZO1 is associated with protection from severe malaria in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, **117**(16): 9074-9081
- [84] Delle Vedove A, Storbeck M, Heller R, *et al.* Biallelic loss of proprioception-related PIEZO2 causes muscular atrophy with perinatal respiratory distress, arthrogryposis, and scoliosis. *Am J Hum Genet*, 2016, **99**(5): 1206-1216
- [85] Szczot M, Liljencrantz J, Ghitani N, *et al.* PIEZO2 mediates injury-induced tactile pain in mice and humans. *Sci Transl Med*, 2018, **10**(462): eaat9892
- [86] Murthy S E, Loud M C, Daou I, *et al.* The mechanosensitive ion channel Piezo2 mediates sensitivity to mechanical pain in mice. *Sci Transl Med*, 2018, **10**(462): eaat9897
- [87] McMillin M J, Beck A E, Chong J X, *et al.* Mutations in PIEZO2 cause Gordon syndrome, Marden-Walker syndrome, and distal arthrogryposis type 5. *Am J Hum Genet*, 2014, **94**(5): 734-744
- [88] Aierken A, Xie Y K, Dong W, *et al.* Rational design of a modality-specific inhibitor of TRPM8 channel against oxaliplatin-induced cold allodynia. *Adv Sci (Weinh)*, 2021. doi: 10.1002/advs.202101717
- [89] Moran M M, Szallasi A. Targeting nociceptive transient receptor potential channels to treat chronic pain: current state of the field. *Br J Pharmacol*, 2018, **175**(12): 2185-2203
- [90] Syeda R, Xu J, Dubin A E, *et al.* Chemical activation of the mechanotransduction channel Piezo1. *Elife*, 2015, **4**: e07369
- [91] Wang Y, Chi S, Guo H, *et al.* A lever-like transduction pathway for long-distance chemical- and mechano-gating of the mechanosensitive Piezo1 channel. *Nat Commun*, 2018, **9**(1): 1300
- [92] Xiao B. Levering mechanically activated Piezo channels for potential pharmacological intervention. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2020, **60**: 195-218

Discoveries of Receptors for Temperature and Touch

LIU Ling-Yun*

(Hengyang Medical College, University of South China, Hengyang 421001, China)

Abstract The 2021 Nobel Prize in Physiology or Medicine is awarded to American physiologist David Julius and molecular biologist Ardem Patapoutian for their groundbreaking discoveries of receptors for temperature and touch. The ability to perceive external stimuli, such as hot and cold sensation and mechanical pressure, is crucial to our adaptation to the ever-changing environment, protecting us from harm. Prior to the discoveries of this year's laureates, how temperature and mechanical stimuli are perceived and converted into electrical pulses was unknown. Unveiling of the temperature receptor TRPV1 and the touch receptors PIEZOs led to a thorough understanding of this process, also revealing more members of the TRP receptor family and PIEZO receptor family, furthermore encouraging scientists to research on its mechanisms and functions, pointing towards innovative treatment methods for tackling pain at the root. This article summarizes the discovery process, structure and mechanisms of these two receptors and also introduces illnesses caused by receptor mutations, shining light on their role as potential targets for drug development.

Key words transient receptor potential, temperature receptors, touch receptors, pain

DOI: 10.16476/j.pibb.2021.0323

* Corresponding author.

Tel: 86-18273150107, E-mail: lingyun-liu@hotmail.com

Received: October 25, 2021 Accepted: November 4, 2021