

· 科技评述:2021 年诺贝尔奖评述(一) ·

揭秘温度和触觉受体的发现之旅

付小雨 沈 伟*

上海科技大学 生命科学与技术学院, 上海 201210

人类对外部世界的感知、理解和重建依赖于感觉系统。对感觉系统的探索如视觉形成机制、内耳前庭工作机理以及嗅觉受体发现等都曾获得诺贝尔生理学或医学奖。2021 年 10 月 4 日, 诺贝尔生理学或医学奖宣布授予加州大学旧金山分校(UCSF)的大卫·朱利叶斯(David Julius)和拉霍亚斯克里普斯研究所的阿登·帕塔普蒂安(Ardem Patapoutian), 表彰他们对温度和触觉感受器的发现。

David Julius 本科毕业于麻省理工学院, 他在加州大学伯克利分校就读博士和在纽约哥伦比亚大学进行博士后工作期间的导师均为诺贝尔奖获得者。其博士导师之一 Randy Schekman 因揭示突触传导机制而获 2013 年获得诺贝尔生理学或医学奖; 其博士后合作导师 Richard Axel 因克隆嗅觉受体而获 2004 年诺贝尔生理学或医学奖。Julius 在博士后期间通过表达克隆的方法, 成功分离出了编码 5-羟色胺受体 1C 的基因^[1]。独立开展工作后, Julius 对辣椒素的感受机制产生了浓厚的兴趣。尽管早就知道辣椒素可产生灼热感和引起痛觉, 且受体表达在背根神经节的感觉神经元中, 然而其背后的编码基因却不为人所知。为了克隆辣椒素受体, Julius 和其博士后 Mike Caterina 利用前述的表达克隆法, 从啮齿动物背根神经节中制作了一个 cDNA 文库, 用这些 cDNA 批次转染对辣椒素不敏感的 HEK293 细胞, 并利用钙成像技术监测胞内钙离子浓度。在筛选了 16 000 多个克隆后成功找到了辣椒素受体蛋白 TRPV1(图 1), 并发现该通道蛋白不仅可以被辣椒素激活, 同时也可被高温激活, 其激活阈值为 ~40 °C, 接近热痛的心理物理阈值。TRPV1 在介导辣椒素的伤害性、炎症和高热效应方面的重要作用随后在小鼠中得到证实。缺乏 *Trpv1* 的动物表



沈伟 上海科技大学生命科学与技术学院

常任副教授、研究员, 国家自然科学基金委员会优秀青年科学基金项目获得者, 上海市“青年优秀学术带头人”计划入选者。致力于理解外界温度和食物信息如何被大脑感知而调控体温、能量代谢、奖赏等生理过程, 具体包括温度受体、体温调节、血糖调节、暴食与厌食等的神经机制研究。



付小雨 上海科技大学生命科学与技术学院 2018 级硕士研究生, 曾获 2018—2019 年度国家奖学金。研究生期间致力于研究辣椒素适应与多巴胺的关系以及基于质谱研究高脂诱导肥胖的分子机制。

现出对急性伤害性热刺激的痛觉反应下降, 并降低了对炎症性痛觉过敏(hyperalgesia)的热敏感性^[2]。TRPV1 的发现, 掀起了 TRP 研究的热潮。2002 年, Julius 与另一位诺奖得主 Ardem Patapoutian 分别独立发现了感受冷刺激的 TRPM8 离子通道^[3, 4]。

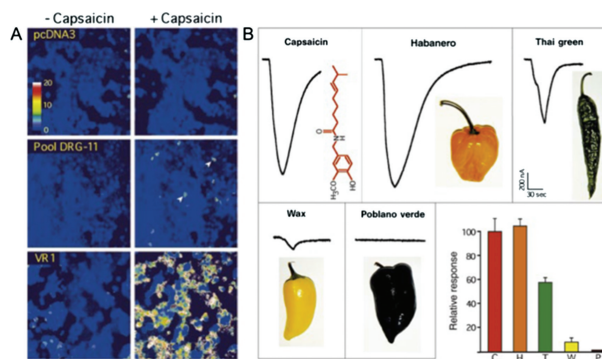


图 1 辣椒素受体 TRPV1 的发现^[9]

A: 用 cDNA 克隆库转染的 HEK293 细胞。在 DRG-11 池中, 一些细胞对辣椒素有反应。经过反复试验, 鉴定了一个对应于 TRPV1(VR1)的克隆; B: 表达 VR1 的卵母细胞对辣椒素(10 M)和四种辣椒提取物的反应。

收稿日期: 2021-10-21; 修回日期: 2021-10-28

* 通信作者, Email: shenwei@shanghaitech.edu.cn

Ardem Patapoutian 出生于黎巴嫩, 本科毕业于加州大学洛杉矶分校, 1996 年获加州理工学院生物学博士学位, 之后在加利福尼亚大学旧金山分校进行博士后研究。在发现 TRPM8 作为冷觉受体后, 他开始挑战更加复杂的机械力感应机制。Patapoutian 与其博后 Bertrand Coste 从小鼠神经瘤母细胞(N2A)入手, 这种细胞会响应极微小的机械力, 释放一个可测量的电流。他们依次敲低 300 多个候选基因, 观察细胞是否失去机械力敏感性。经过长时间不懈努力, 最终确定第 72 号候选基因具有此功能, 即 *Piezo1*^[5] (图 2)。课题组发现脊椎动物 Piezo 家族的另一个基因编码的蛋白同样可以感受机械力, 于是将该基因命名为 *Piezo2*。Patapoutian 确定了它们存在于皮肤内默克尔细胞(Merkel cells), 直接负责触觉终端, 以及本体感受器(感觉神经末梢位于肌肉内的感受器, 可以感受身体在空间的位置、姿势和运动并做出反应)的压力感测^[6, 7]。随后, Coste 和另外一个博士后肖百龙(现在清华大学任职)通过单通道膜片钳证明了这两个蛋白的确是机械力敏感的离子通道^[8]。

解析蛋白质的三维结构是阐明结构与功能关系的关键。为此, 包括两位诺贝尔奖获得者在内的科学家在鉴定出温度与机械力受体后展开了对它们结构的研究。Julius 和程亦凡实验室在 2013 年合作解析了 TRPV1 高分辨结构, 为药物研发提供了基

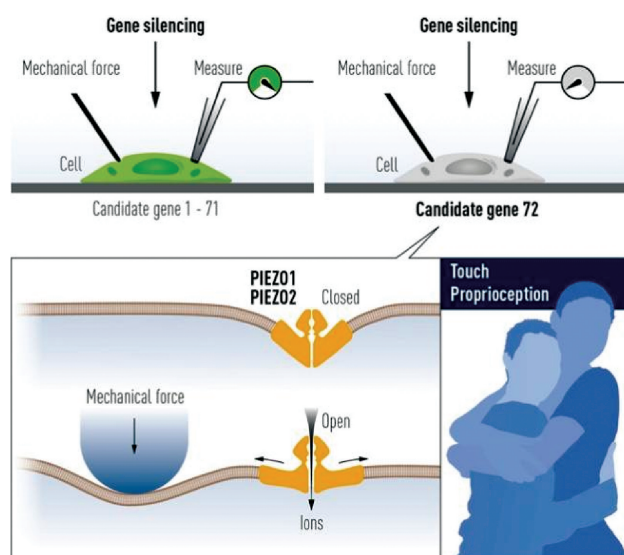


图 2 通过在机械敏感细胞系中敲除候选基因来寻找机械感受受体(图片来源: nobelprize.org)

上图: 当敲除的基因为机械感受受体时, 机械力敏感的细胞将不会再产生电流; 下图: PIEZO 通道蛋白结构示意图。

础, 并开启了通过冷冻电子显微镜解析膜蛋白结构的热潮^[9, 10]。国内科学家浙江大学杨巍、郭江涛、杨帆, 南昌大学张进等在 TRP 通道的结构研究和药物研发上取得了很多成果。PIEZO 蛋白代表了一类全新的脊椎动物机械敏感通道, 与之前已知的离子通道家族没有任何相似之处。它们是迄今为止鉴定出的最大跨膜离子通道亚基。肖百龙、Patapoutian、杨茂君、李雪明、Roderick MacKinnon 等实验室的工作揭示了 PIEZO1 和 PIEZO2 的高分辨率结构和感受机械力的分子机制^[11-13]。

总之, 以 TRPV1 通道为代表的温度感受器的发现, 不仅对理解基础生理过程有突破性的意义, 也为开发新型镇痛药物提供了靶点。目前的止痛药只能广谱地抑制疼痛感知, 而我们期待基于 TRPV1 的新型止痛药能特异性阻断慢性疼痛, 而不损害保护性或者急性疼痛; 降低 TRPV1 在神经损伤或炎症环境中的敏感性, 而不损害对有害热刺激的响应。除了作为疼痛感受器, TRP 通道也在呼吸系统和心血管系统疾病中发挥关键作用, 在前列腺癌等多种癌症以及中风、皮肤病等多种疾病中被报道有所参与。目前靶向 TRPV1 和 TRPM8 等离子通道蛋白的镇痛小分子化合物, 已有多项在进行临床试验^[14]。此外, 温度敏感的 TRPs 在外周及中枢中如何参与温度感应和介导体温调节也是当前神经生物学和生理学关注的焦点问题。PIEZO2 缺乏综合征患者的本体感觉、触觉和振动显著减弱。这会导致感觉性共济失调、测距障碍、步态困难、肌肉无力和萎缩、脊柱侧弯、髋关节发育不良和进行性骨骼挛缩。这些患者还存在肺部和膀胱内感受缺陷, 分别导致围产期呼吸窘迫和排尿障碍^[15]。PIEZO1 的突变则会损害红细胞的生理功能和淋巴系统的发育^[16, 17]。因此, 对 PIEZO 的研究不仅有助于理解人类的本体感觉机制, 还将有助于以上疾病的治疗。相信通过科学家们的不懈努力, 将彻底阐明人类感应温度、机械力、以及相关痛觉的分子机理, 并成功研制出镇痛和治疗机械力感应缺陷的药物。

参 考 文 献

- [1] Julius D, MacDermott AB, Axel R, et al. Molecular characterization of a functional cDNA encoding the serotonin 1c receptor. *Science*, 1988, 241(4865): 558—564.
- [2] Caterina MJ, Leffler A, Malmberg AB, et al. Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. *Science*, 2000, 288(5464): 306—313.

- [3] McKemy DD, Neuhausser WM, Julius D. Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation. *Nature*, 2002, 416(6876): 52—58.
- [4] Peier AM, Moqrich A, Hergarden AC, et al. A TRP channel that senses cold stimuli and menthol. *Cell*, 2002, 108: 705—715.
- [5] Coste B, Mathur J, Schmidt M, et al. Piezo1 and Piezo2 are essential components of distinct mechanically activated cation channels. *Science*, 2010, 330(6000): 55—60.
- [6] Maksimovic S, Nakatani M, Baba M, et al. Epidermal merkel cells are mechanosensory cells that tune mammalian touch receptors. *Nature*, 2014, 509(7502): 617—621.
- [7] Ranade SS, Woo SH, Dubin AE, et al. Piezo2 is the major transducer of mechanical forces for touch sensation in mice. *Nature*, 2014, 516(7529): 121—125.
- [8] Coste B, Xiao BL, Santos JS, et al. Piezo proteins are pore-forming subunits of mechanically activated channels. *Nature*, 2012, 483(7388): 176—181.
- [9] Cao E, Liao M, Cheng Y, et al. TRPV1 structures in distinct conformations reveal activation mechanisms. *Nature*, 2013, 504, 113—118.
- [10] Liao MF, Cao EH, Julius D, et al. Structure of the TRPV1 ion channel determined by electron cryo-microscopy. *Nature*, 2013, 504(7478): 107—112.
- [11] Ge JP, Li WQ, Zhao QC, et al. Architecture of the mammalian mechanosensitive Piezo1 channel. *Nature*, 2015, 527(7576): 64—69.
- [12] Zhao QC, Zhou H, Chi SP, et al. Structure and mechanogating mechanism of the Piezo1 channel. *Nature*, 2018, 554(7693): 487—492.
- [13] Wang L, Zhou H, Zhang MM, et al. Structure and mechanogating of the mammalian tactile channel PIEZO2. *Nature*, 2019, 573(7773): 225—229.
- [14] Moran MM, McAlexander MA, Biro T, et al. Transient receptor potential channels as therapeutic targets. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2011, 10: 601—620.
- [15] Marshall KL, Saade D, Ghitani N, et al. PIEZO2 in sensory neurons and urothelial cells coordinates urination. *Nature*, 2020, 588(7837): 290—295.
- [16] Fotiou E, Martin-Almedina S, Simpson MA, et al. Novel mutations in PIEZO1 cause an autosomal recessive generalized lymphatic dysplasia with non-immune Hydrops fetalis. *Nature Communications*, 2015, 6: 8085.
- [17] Andolfo I, Alper SL, 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.

Nobel Prize for Discovery of Temperature and Touch Receptors

Fu Xiaoyu Shen Wei*

School of Life Science and Technology, ShanghaiTech University, Shanghai 201210

(责任编辑 张强)

* Corresponding Author, Email: shenwei@shanghaitech.edu.cn