

Piezo 机械敏感性离子通道研究现状及其在骨与关节组织的研究进展

闫亮^{1,2,3}, 姜金^{1,2,3}, 万浪^{1,2,3}, 马崇文^{1,2,3}, 杨信信^{1,2,3}, 夏亚一^{1,2,3}

1. 兰州大学, 甘肃 兰州 730000; 2. 兰州大学第二医院骨科, 甘肃 兰州 730000; 3. 甘肃省骨与关节疾病重点实验室, 甘肃 兰州 730000

【摘要】机械敏感性离子通道是一类与生物力学机械信号传递密切相关的离子通道, 一经发现即引起国内外学者的广泛关注。最近, 在哺乳动物中已经发现了一类几乎无处不在的膜通道, 即Piezo1和Piezo2, 被认为在哺乳动物的机械生物学中起着至关重要的作用。骨细胞、软骨细胞、髓核细胞、骨肉瘤细胞和成骨细胞等均可感受细胞外环境中的力学机械刺激, 通过机械敏感性离子通道激活细胞信号转导途径, 影响细胞的增殖、分化、迁移及凋亡。本文就有关Piezo机械敏感性离子通道的研究现状及其在骨与关节领域的研究进行综述。

【关键词】Piezo1; Piezo2; 离子通道; 髓核细胞; 软骨细胞; 骨肉瘤细胞; 成骨细胞; 综述

【中图分类号】R34

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2018)08-0962-06

Research status of Piezomechano-sensitive ion channels and their research progress in bone and joint tissues

YAN Liang^{1,2,3}, JIANG Jin^{1,2,3}, WAN Lang^{1,2,3}, MA Chongwen^{1,2,3}, YANG Xinxin^{1,2,3}, XIA Yayi^{1,2,3}

1. Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 2. Department of Orthopedics, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730000, China; 3. Key Laboratory of Osteoarthritis of Gansu Province, Lanzhou 730000, China

Abstract: Mechano-sensitive ion channels are a type of ion channels closely related to biomechanical mechanical signal transmission. Once discovered, they attracted widespread attention from scholars at home and abroad. Recently, a new class of membrane channels which are almost ubiquitous has been identified in mammals, namely Piezo1 and Piezo2, which are thought to play a crucial role in the mechanobiology of mammals. Bone cells, chondrocytes, nucleus pulposus cells, osteosarcoma cells and osteoblasts can sense mechanical and mechanical stimuli in the extracellular environment and activate signal transduction pathways through mechanically sensitive ion channels, thus affecting cell proliferation, differentiation, migration and apoptosis. Herein the research status of the Piezo-sensitive ion channel and its research in the bone and joint field are reviewed.

Keywords: Piezo1; Piezo2; ion channel; nucleus pulposus cell; chondrocyte; osteosarcoma cell; osteoblast; review

前言

Piezo1 通道蛋白是 2010 年 Coste 等^[1]将 RNA 干扰技术作用于小鼠的 Neuro2A 细胞系而发现的一种新型机械敏感性离子通道, 随后通过序列同源性发

现第 2 个蛋白 Piezo2, 自发现以来迅速引起各个领域学者的广泛关注。笔者将回顾这些关于 Piezo1 和 Piezo2 的最新令人兴奋的发现, 这将为确定用于治疗相关病症的新型治疗策略铺平道路, 包括遗传性吞噬症和可能的镰状细胞病等。同时我们归纳总结了 Piezo 蛋白在骨与关节领域的最新研究, 希望为找到新的骨科靶向治疗靶点提供思路。

1 Piezo1 机械敏感性离子通道概述

1.1 Piezo1 机械敏感性离子通道的基本组成部分

脊椎动物存在两种类型的 Piezo 通道蛋白, 即 Piezo1 蛋白和 Piezo2 蛋白, 它们分别由 FAM38A 和 FAM38B 基因编码, 由 2 100~4 700 个氨基酸构成, 具

【收稿日期】2018-04-12

【基金项目】国家自然科学基金(81672207); 甘肃省青年科技研究基金(17JR5RA226); 兰州大学第二医院萃英科技创新计划(CY2017-QN11)

【作者简介】闫亮, 硕士研究生, 研究方向: 生物材料、细胞生物力学、关节外科, E-mail: yanliang0608@163.com

【通信作者】夏亚一, 主任医师, 教授, 博士生导师, 研究方向: 关节外科、生物材料、细胞生物力学, E-mail: xiayayi@126.com

体取决于不同物种。此外,通过Piezo1或Piezo2的异源表达观察到非选择性阳离子机械激活通道(SAC)活性(具有接近0 mV的反转),具有约25~35 pS的单通道电导且响应于机械应力的激活,包括细胞刺激、膜扩张、基底偏转或流体流动^[1-4]。钠、钾、钙和镁全部渗入Piezo1中,略偏好钙^[1,5]。在人体中,Piezo1蛋白广泛分布于皮肤、膀胱、肾脏、肺脏、内皮细胞中,Piezo2蛋白通道主要分布在三叉神经感觉细胞、背根神经节细胞、Merkel细胞和体神经元细胞中^[6-10]。Piezo离子通道在各种生理过程中起作用,例如调节红细胞体积和浅触觉^[11]。此外,Piezo1基因缺陷的小鼠在血管重塑缺陷时出现破裂的血管和胚胎致死性,这表明Piezo1在血管构造和胚胎发育的控制中起关键作用^[9]。有趣的是,最近有报道称Piezo1可能与神经干细胞中机械敏感谱系相关^[10]。人类Piezo1基因是遗传性血细胞增多症的致病基因,红细胞脱水伴溶血性贫血是一种显性疾病^[11]。Piezo2的突变引起戈登综合征、马登-沃克综合征和5型远端关节挛缩,其特征为肌肉挛缩和腭裂^[12]。

1.2 Piezo1/2是成孔亚基

使用双层重构实验,证明纯化的Piezo蛋白是成孔亚基^[1]。值得注意的是,Piezo1通道在不对称双层中重构时是组成性活化的,这表明双层中的残余张力可能足以打开Piezo1。使用全内反射荧光(TIRF)显微镜测量绿色荧光蛋白(GFP)-mPiezo1融合蛋白的离散光,估计小鼠Piezo1(mPiezo1)蛋白质将优先作为四聚体组装^[1]。与此发现一致的是纯化的谷胱甘肽S-转移酶(GST)-mPiezo1融合蛋白复合物具有约120万Da的分子量,是单一GST-mPiezo1多肽分子量的4倍(318 kDa)。因此,Piezoes被认为是四聚体(总共120~160个预测的跨膜片段),且可能是迄今为止鉴定的最大的质膜离子通道复合物之一。将细胞暴露于肌动蛋白破坏试剂cytochalasin D可增加细胞粘附贴片中Piezo1开口的频率,可能原因是通过减少机械保护^[13-14]。因此,Piezo1是一种成孔通道亚基,它对机械敏感,但可受细胞骨架元素的影响。

1.3 Yoda1和GsMTx4分别是Piezo1的激动剂和抑制剂

在另一项研究中,Patapoutian及其同事利用荧光细胞试验筛选了超过300万个合成小分子,以监测通过Piezo1的Ca²⁺流入,并确定了一种名为Yoda1的化合物,选择性地开放Piezo1而不是Piezo2^[15]。重要的是,即使在没有机械刺激情况下,Yoda1的加入也增加了Piezo1通道活性。Yoda1包含两个氯和一个硫醚基团,这两个基团都是Piezo1开放的关键所在。值得注意的是,Yoda1在复原成人造双层后也能够打开

Piezo1,且在对称双层中,Piezo1通道处于闭合状态,与最初在不对称双层中显示的不同^[15-16]。动力学分析显示Yoda1主要稳定Piezo1的开放状态。这些发现表明Yoda1不需要额外的蛋白质,可以直接作用于Piezo1和/或脂质双层。然而,由于Piezo2对Yoda1有抗性,膜效应似乎不太可能。这些发现非常重要,因为它们表明可能存在一种天然激动剂,可以在没有任何机械刺激的情况下打开Piezo1。

2000年Suchyna等^[17]发现了一种失活的非选择性阳离子MSCs的抑制剂,称为GsMTx4,并且成为研究这些通道生理学作用的重要标识符和工具。GsMTx4似乎在全细胞电流或Ca²⁺流入测定中抑制多种类型的内源性阳离子选择性MSCs^[17-18]。Piezo通道的发现开始了GsMTx4研究的一个新时代,因为Piezo1在异源细胞类型中的表达复制了普遍存在的内源阳离子通道的特性并受到GsMTx4的抑制^[19]。

1.4 磷酸肌醇上调Piezo1

出乎意料的是,在背根神经节神经元或异源表达系统中用辣椒素激活TRPV1通道,通过从质膜透过Ca²⁺诱导耗尽磷脂酰肌醇4,5-二磷酸[PI(4,5)P₂]及其前体磷脂酰肌醇4-磷酸[PI(4)P]会抑制Piezo1和Piezo2通道磷脂酶Cδ(PLCδ)的活化^[20]。此外,PI(4,5)P₂和PI(4)P可应用于切除的内外贴片,防止Piezo1活性的破坏。这些数据还表明,通过TRPV1激活来抑制Piezo2通道可能有助于辣椒素的镇痛作用^[20]。膜磷脂酰肌醇上调Piezos也表明内源性脂质可能作为自然piezo开放剂起作用^[21]。

1.5 Piezo1突变引起遗传性红细胞增多症

Piezo1中的功能增益(GOF)突变与红细胞(RBC)增多症有关,这是一种以RBC脱水为特征的常染色体显性溶血性贫血^[22-23]。发现的大多数突变位于Piezo1蛋白的C末端1/5,并导致失活动力学的显著减慢,其中R2456H突变体对失活动力学产生的作用最强^[24]。因此,由于较慢的失活过程导致Piezo1通道活性增加与RBC脱水有关。

1.6 Piezo1与镰状细胞病之间的可能联系

以前的研究表明机械活化使离子通道的激活促成了在镰状细胞病中发生的阳离子电导(Psickle),其中RBCs在某些情况下(如缺氧)显示出异常的刚性镰状样形状^[25-26]。值得注意的是,由脱氧诱导的Psickle被Piezo1的抑制剂GsMTx-4抑制^[25]。

1.7 Piezo1在血管发育中的作用

Piezo1基因的整体敲除是胚胎致死的,因此这种机械敏感性离子通道在早期发育中具有重要的功能作用^[3,27]。Piezo1在发育中的血管内皮细胞中表达,

其遗传缺失将严重改变血管结构。值得注意的是, Piezo1 对剪切应力的敏感性导致细胞内钙向蛋白酶的下游活化^[27]。内皮细胞中 Piezo1 的丢失导致应力纤维组织和细胞取向的重大变化,以响应施加的力的极性,将 Piezo1 开放与血管结构的调节联系起来。

1.8 Piezo1 在膀胱机械感应中的作用

Piezo1 在小鼠及人的膀胱和尿路上皮中表达特别强^[1,28]。尿路上皮集中参与膀胱机械感应。在机械拉伸泌尿道上皮细胞时显示胞浆 Ca^{2+} 对 Piezo1 依赖性和 GsMTx4 敏感性增加^[1,28]。此外,这种效应与 ATP 的释放有关。这些发现表明尿路上皮 Piezo1 参与膀胱机械转导,可能代表了治疗膀胱功能障碍的特定药理学靶点。

1.9 Piezo2 突变引起远端关节挛缩

远端关节病是一种罕见的常染色体显性遗传病,其特征为腭裂和先天性手足挛缩^[29-30]。在 5 型远端关节病(DA5)的亚型患者中发现了两种不同的 Piezo2 突变,其特征为广泛的常染色体显性挛缩,眼球活动受限,限制性肺病和膝关节交叉韧带缺如^[29]。E2727DEL 和 I802F 突变加速了从失活中恢复的速率,而 E2727DEL 也减缓了失活。Piezo2 突变引起另一种先前报道的常染色体显性疾病,即 3 型远端关节息肉病(Gordon 综合征, DA3)^[28]。虽然 DA3 和 DA5 传统上被认为是独立的疾病,但这些新发现表明 Piezo 机械敏感性离子通道在病因学上与其有所关联。因此, Piezo1 和 Piezo2 突变与遗传性疾病有关。

1.10 Piezo2 与触觉的关系

Piezo2 定位于支配毛发及无毛皮肤的低阈值机械感受器的外周神经末梢^[3]。值得注意的是,使用 Advil-creERT2 驱动器在感觉背根神经节(DRG)神经元和默克尔细胞中特异性敲除 Piezo2,尽管没有影响伤害感受,但会显著削弱触觉感受^[3]。与这些发现一致,在缺乏 Piezo2 培养的 DRG 神经元中失去了最迅速失活的机械活化电流。此外,分离的神经-皮肤模型中的机械敏感性在 Piezo2 缺失时变得迟钝。因此,感觉 DRG 传入物中 Piezo2 机械敏感性离子通道的开放在轻触敏感性中起着重要作用。

表皮 Merkel 细胞与缓慢适应型 I(SAI)低阈值传入物形成“突触样”接触, Merkel 细胞对于在触觉传入中诱导持续的神经元活性是必不可少的,证明 Piezo2 在 Merkel 细胞中的开放形成了 SAI 神经元的力传导电流^[30-31]。因此, Piezo2 在神经元传入中的开启是对移动机械刺激的瞬时(快速适应)反应的基础,而 Merkel 细胞中 Piezo2 的开放介导了响应静态位移的持续放电。虽然 Piezo2 是一种快速失活的

SAC,但因为膜的高抗性, Piezo2 的小平台电流可能足以介导静态机械刺激对 Merkel 细胞的持续活化。同时 Piezo2 被证明是人干细胞衍生的触觉受体中机械转导所必需的^[32]。

1.11 果蝇 Piezo1 参与伤害感受

果蝇 Piezo(dPiezo)广泛表达于果蝇幼虫的每个感觉神经元中,敲除 dPiezo 的果蝇是可以存活且能生育的,并不缺乏运动协调性^[23]。在 dPiezo 缺失时观察到硬毛机械感受器电位没有缺陷并且对由纤毛感觉神经元介导的轻柔无害触觉的敏感性^[23]。值得注意的是,敲除 dPiezo 的幼虫表现出对痛苦机械刺激的逃避反应受损。然而,在敲除 dPiezo 情况下,对引发逃避行为的强烈有害温度刺激的反应也没有改变。因此,与光接触检测不同,果蝇幼虫中的机械性伤害是由 dPiezo 特异性介导的。

1.12 TRPP2 调节肾小管上皮细胞中 Piezo1 的表达

肾小管上皮细胞的非选择性 SAC 在其基底外侧,并且在细胞附着的膜片钳配置中记录时表现为缺乏失活和非常缓慢的失活,在小鼠肾小管细胞中, Piezo1 是 SAC 活性的关键所需^[14,33]。肾上皮细胞缺乏 Piezo1 失活的原因尚不清楚。出乎意料的是, TRPP2(多囊蛋白-2, PC2)的过表达或其致病性突变体 PC2-740X 的过度表达损害了肾小管上皮细胞中的天然 SAC 以及动脉肌细胞^[34]。PC2 对天然 SACs 的抑制作用可以通过过表达 PC1 来逆转,而它被 Pkd1 缺失所模拟。此外, PC2 抑制了在各种细胞类型中表达的外源 Piezo1/SAC 活性^[35]。与 Piezo1 共免疫沉淀的 PC2 和其 N 端结构域的缺失阻止了这种相互作用和抑制 SAC 活性。总之,这些发现表明肾 SAC 依赖于 Piezo1,但是受 PC1/PC2 比率的严格调节。

2 Piezo 蛋白在骨与关节组织的研究进展

2.1 Piezo1 蛋白在椎间盘髓核细胞中的表达

Li 等^[35]通过逆转录聚合酶链式反应(RT-PCR)、免疫荧光、免疫组织化学和膜联蛋白 V 结合和碘化丙啶分析显示, Piezo1 蛋白离子通道在人髓核细胞(NP 细胞)中高度表达。采用定时定量 PCR(RT-qPCR)检测肌动蛋白细胞骨架和 Piezo1 之间的定量关系,并且发现用细胞松弛素 D 处理会减少 Piezo1 蛋白表达。因此,肌动蛋白细胞骨架的变化可诱导 Piezo1 蛋白的开放,还发现 Piezo1 通过调节线粒体功能障碍和内质网应激途径诱导 NP 细胞凋亡。他们通过 RT-qPCR 监测 Piezo1 和凋亡相关基因(包括 Bcl-2, NF- κ B, Bax 和 BAD)在机械诱导的 NP 细胞凋亡中的表达,结果

显示与24 h相比,48 h组的Piezo1、caspase 9、caspase 12、caspase 3、NF- κ B、Bax和BAD的凋亡率和表达降低。然而,与24 h组相比,48 h组的抗凋亡和细胞增殖基因Bcl-2的表达更高,表明适当的机械拉伸增加Bcl-2的表达,这可能有助于细胞增殖^[36]。且24 h组Piezo1表达和NP细胞凋亡高于0 h组,表明Piezo1在机械诱导的NP细胞凋亡中发挥重要作用。此外,特定的Piezo1抑制剂GsMTx4减少了机械牵拉引起的椎间盘变性和NP细胞凋亡^[18-19,37-38]。

2.2 Piezo1 离子通道在软骨细胞中的研究

Lee等^[39]的研究结果揭示了Piezo1和Piezo2在软骨细胞的力学环境中是高表达的,同时使用Piezo通道抑制剂GsMTx4作用后可降低软骨细胞的凋亡率。Rocio等^[40]使用高速压力钳方法发现Piezo1能够介导牵张力激发的软骨细胞内电流,进一步证实了Piezo1在软骨细胞的机械应力信号转导中的作用。Li等^[41]将人骨关节炎(OA)衍生软骨细胞分离、培养,然后分别进行0、2、12、24和48 h机械拉伸力。通过逆转录定量聚合酶链式反应(RT-PCR)及凋亡相关基因B淋巴瘤细胞-2(Bcl-2),Bcl-相关性x蛋白(Bax)和Bcl-2相关的死亡促进因子(BAD)来评估Piezo1和凋亡相关蛋白半胱氨酸蛋白酶(caspase-12)的表达水平。通过免疫荧光确定Piezo1蛋白在OA衍生的软骨细胞中表达,且位于细胞质和细胞核中。OA衍生的软骨细胞在压缩力负荷下显示出晚期凋亡的倾向,而Piezo1和caspase-12在静态压缩刺激下显著上调,并且表达与压缩负载期间OA衍生的软骨细胞的凋亡率相关。Piezo1蛋白的特异性抑制剂GsMTx4可以抑制OA软骨细胞caspase-12表达和晚期凋亡,而压力负载的Piezo1表达为不完全抑制。因此,得出这样的结论:Piezo1通过caspase-12依赖途径在人OA衍生的软骨细胞凋亡中发挥重要作用。他们还发现Piezo1通过内质网应激诱导了OA衍生的软骨细胞凋亡。

2.3 Piezo1 离子通道在骨肉瘤细胞中的研究

Jiang等^[42]采用免疫荧光分析检查机械敏感性离子通道Piezo1蛋白的表达和定位,结果发现Piezo1蛋白在人类骨肉瘤(OS)细胞中表达,并且定位于细胞膜中,同时Piezo1-shRNA组表达量低于空白组。且通过FX-4000T Tension Plus系统,建立了体外机械拉伸模型,RT-qPCR和Western-blot结果显示Piezo1与拉伸时间(0、2、12、24、48 h)密切相关,并且24 h拉伸组的Piezo1表达量最高。凋亡基因如Bax、BAD、caspase-3和caspase-9与施加拉伸力时的Piezo1表达具有相同的特征。同时,Bcl-2作为抗凋亡基因具有

相反的表达情况。

一些研究表明,Piezo1可以作为机械减少软骨细胞和人类OS细胞凋亡的启动子^[35,41]。Jiang等^[42]还探讨了Piezo1与OS细胞增殖、侵袭以及凋亡之间的联系。CCK-8检测发现OS细胞的增殖率与拉伸力作用时间也密切相关,其中拉伸24 h组最高。Transwell实验检测发现与空白组及阴性对照组相比,Piezo1-shRNA组OS细胞穿透膜的细胞计数显著降低。同时利用膜联蛋白V-PI染色检测及流式细胞术分析OS细胞凋亡,结果显示Piezo1与人类OS细胞中的机械力及OS细胞的凋亡密切相关,且用Piezo1-shRNA处理可阻断细胞凋亡。

2.4 Piezo1 离子通道在成骨细胞分化中的研究

Sugimoto等^[43]首次证明Piezo1作为间充质干细胞系(MSCs)中静水压力(HP)的受体发挥功能并促进成骨细胞分化,同时抑制脂肪细胞分化。通过RT-PCR检测人成骨细胞系中的Piezo1和Piezo2表达水平,分析结果显示Piezo1和Piezo2在Saos-2、HuO9和MG63细胞中表达。此外,他们发现Piezo1 mRNA在诱导分化小鼠成骨细胞MC3T3-E1(建立成骨细胞分化的实验模型)中表达。因此,Piezo1似乎充当MSCs中HP的主要力学感受受体,并与成骨细胞分化相关。在负载0.01 MPa HP后Piezo1被诱导,并非Piezo2或TRPV4。这些结果表明通过加载HP可以促进骨肉瘤细胞系中的成骨细胞分化与Piezo1表达相关。HP通过Piezo1激活ERK1/2和p38MAPK信号传导,然后诱导BMP2表达。阻断BMP2功能即抑制了HP诱导的成骨标记基因表达。他们还使用了最近确定的新型特异性Piezo1激动剂Yoda1来检测激活Piezo1是否影响MSC分化,结果表明存在Yoda1时成骨细胞分化增强^[15]。相反,Yoda1抑制脂蛋白脂酶(LPL)表达。因此,类似于HP负荷,Yoda1诱导BMP2表达并促进成骨细胞分化,但负调控MSC细胞系中的脂肪细胞分化。相反,Piezo1抑制剂GsMTx4抑制HP诱导的BMP2表达。以上结果表明,成骨细胞和脂肪细胞的分化可以通过调节Piezo1信号来控制。综合其研究结果,我们可以得知Piezo1通过调节BMP2的表达来充当MSC中的细胞命运决定因子,且其研究结果提供了Piezo1作为骨骼疾病靶点的重要见解。

3 总结及展望

软骨细胞是软骨中唯一的细胞,通过合成代谢和分解代谢活动的稳态平衡维持和构建软骨^[39]。在异常负荷条件下,如肥胖、创伤或关节不稳定等机械

因素在OA的发生和发展中起关键作用^[44]。然而,确定OA衍生的软骨细胞如何感应和转导诱导其凋亡的机械信号机制仍不完全清楚。尽管Piezo蛋白和特异性阻断剂的确切机制尚不清楚,但哺乳动物机械敏感性Piezo1通道的结构已被阐明^[45]。Piezo1蛋白可以被认为是帮助抑制软骨细胞凋亡的潜在治疗靶点,尤其是OA患者。Piezo1的特异性阻断剂可能对治疗关节退变有用。

脊柱是机体机械力学组成的最大部分,它在人类行走时承受着人体大部分的体质量,尤其是腰椎。大多数椎间盘(IVD)退变病例是由脊柱不稳定性引起的,这在临床上与慢性腰背痛和椎间盘突出有关^[46]。IVD退变的主要病因是由于机械负荷和老化导致椎间盘细胞凋亡过多^[47]。椎间盘组织是体内最大的无血管水化组织,它们由两部分组成,即髓核(NP)和外围环纤维^[48]。髓核是由富含蛋白聚糖和Ⅱ型胶原的细胞外基质蛋白组成的软骨样组织。外围环状纤维是一种含Ⅰ型胶原的纤维软骨^[49]。圆盘的机械特性使其能够承受大的压缩载荷,这归因于其特殊的部件和结构。研究结果表明Piezo1蛋白可能成为抑制NP细胞凋亡的潜在治疗靶点,特定的Piezo1抑制剂可用于治疗IVD退变。

骨肉瘤(OS)是一种侵袭性骨肿瘤,主要发生在儿童和青壮年,它是癌症相关死亡的第二大流行病因^[50]。手术治疗联合多药化疗用于治疗这种癌症,但由于局部复发和肿瘤转移,OS患者的5年生存率和复发风险并未得到显著改善^[51]。许多分子改变参与关键信号转导通路,通过促进关键分子靶点促成OS发病机制,因此鉴定关键分子靶点对OS患者的诊断和治疗是至关重要的^[52]。Jiang等^[42]研究探索了新型机械活化离子通道Piezo1与人类OS细胞中的机械力以及OS细胞凋亡的密切相关,且用Piezo-shRNA处理可阻断细胞凋亡。初步可以将Piezo1蛋白作为OS患者拉伸力的关键分子靶点,为研究和治疗OS提供了新思路 and 突破口。

目前,有大量研究对Piezo非选择性离子通道的种类、分布、通道蛋白结构与下游信号通路间的关系进行报道,但是Piezo蛋白在骨与关节组织的影响和可能的信号转导机制尚不清楚,他是如何在骨科领域发挥作用的,能否为治疗骨科疾病带来新思路、新方法,该如何最大化利用他去帮助患者,这些方面均存在很大的研究空间。本文对目前在骨科领域内已有的关于Piezo相关非选择性离子通道的研究进行回顾,与骨折愈合有关的成骨细胞及破骨细胞中的Piezo相关非选择性离子通道的研究还不甚明确,

Piezo蛋白在其中到底如何表达,与下游信号通路间的关系及可能的信号转导机制有待探索与发现。

【参考文献】

- [1] COSTE B, MATHUR J, SCHMIDT M, et al. Piezo1 and Piezo2 are essential components of distinct mechanically activated cation channels [J]. *Science*, 2010, 330: 55-60.
- [2] RANADE S S, QIU Z, WOO S H, et al. Piezo1, a mechanically activated ion channel, is required for vascular development in mice [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111: 10347-10352.
- [3] RANADE S S, WOO S H, DUBIN A E, et al. Piezo2 is the major transducer of mechanical forces for touch sensation in mice [J]. *Nature*, 2014, 516: 121-125.
- [4] POOLE K, HERGET R, LAPATSINA L, et al. Tuning Piezo ion channels to detect molecular-scale movements relevant for fine touch [J]. *Nat Commun*, 2014, 5(3): 3520.
- [5] GNANASAMBANDAM R, BAE C, GOTTLIEB P A, et al. Ionic selectivity and permeation properties of human PIEZO1 channels [J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0125503.
- [6] COSTE B, XIAO B, SANTOS J S, et al. Piezos are pore-forming subunits of mechanically activated channels [J]. *Nature*, 2012, 483(7388): 176-181.
- [7] WU J, LEWIS A H, GRANDL J. Touch, tension and transduction-the function and regulation of Piezo ion channels [J]. *Trends Biochem Sci*, 2017, 42(1): 57-71.
- [8] BAGRIANTSEV S N, GRACHEVA E O, GALLAGHER P G. Piezo proteins: regulators of mechanosensation and other cellular processes [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289: 31673-31681.
- [9] LI J, HOU B, TUMOVA S, et al. Piezo1 integration of vascular architecture with physiological force [J]. *Nature*, 2014, 515(7526): 279-282.
- [10] PATHAK M M, NOURSE J L, TRAN T, et al. Stretch-activated ion channel Piezo1 directs lineage choice in human neural stem cells [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(45): 16148-16153.
- [11] ZARYCHANSKI R, SCHULZ V P, HOUSTON B L, et al. Mutations in the mechanotransduction protein PIEZO1 are associated with hereditary xerocytosis [J]. *Blood*, 2012, 120(9): 1908-1915.
- [12] BECK M M. Mutations in PIEZO2 cause gordon syndrome, marden-walker syndrome, and distal arthrogryposis type 5 [J]. *Am J Hum Genet*, 2014, 94(5): 734-744.
- [13] SHARIF NAEINI R, FOLGERING J, BICHET D, et al. Polycystin-1 and -2 dosage regulates pressure sensing [J]. *Cell*, 2009, 139: 587-596.
- [14] PEYRONNET R, MARTINS J R, DUPRAT F, et al. Piezo1-dependent stretch-activated channels are inhibited by Polycystin-2 in renal tubular epithelial cells [J]. *EMBO Rep*, 2013, 14: 1143-1148.
- [15] SYEDA R, XU J, DUBIN A E, et al. Chemical activation of the mechanotransduction channel Piezo1 [J]. *Elife*, 2015. DOI:10.7554/eLife.07369.
- [16] COSTE B, XIAO B, SANTOS J S, et al. Piezo proteins are pore-forming subunits of mechanically activated channels [J]. *Nature*, 2012, 483: 176-181.
- [17] SUCHYNA T M, JOHNSON J H, KATHERINE H, et al. Identification of a peptide toxin from grammostola spatulata spider venom that blocks cation-selective stretch-activated channels [J]. *J Gen Physiol*, 2000, 115(5): 583-598.
- [18] BOWMAN C L, GOTTLIEB P A, SUCHYNA T M, et al. Mechanosensitive ion channels and the peptide inhibitor GsMTx-4: history, properties, mechanisms and pharmacology [J]. *Toxicon*, 2007,

- 49(2): 249-270.
- [19] BAE C, SACHS F, GOTTLIEB P A, et al. The mechanosensitive ion channel Piezo1 is inhibited by the peptide GsMTx4[J]. *Biochemistry*, 2011, 50(29): 6295-6300.
 - [20] BORBIRO I, BADHEKA D, ROHACS T. Activation of TRPV1 channels inhibits mechanosensitive Piezo channel activity by depleting membrane phosphoinositides[J]. *Sci Signal*, 2015, 8(363): ra15.
 - [21] HONORE E. The neuronal background K2P channels: focus on TREK1[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2007, 8(4): 251.
 - [22] ZARYCHANSKI R, SCHULZ V P, HOUSTON B L, et al. Mutations in the mechanotransduction protein PIEZO1 are associated with hereditary xerocytosis[J]. *Blood*, 2012, 120: 1908-1915.
 - [23] IANDOLFO I, ALPER S L, DE FRANCESCHI L, et al. Multiple clinical forms of dehydrated hereditary stomatocytosis arise from mutations in PIEZO1[J]. *Blood*, 2013, 121: 3925-3935.
 - [24] ALBUISSON J, MURTHY S E, BANDELL M, et al. Dehydrated hereditary stomatocytosis linked to gain-of-function mutations in mechanically activated PIEZO1 ion channels[J]. *Nat Commun*, 2013, 4: 1884. DOI:10.1038/ncomms2899.
 - [25] VANDORPE D H, XU C, SHMUKLER B E, et al. Hypoxia activates a Ca²⁺-permeable cation conductance sensitive to carbon monoxide and to GsMTx-4 in human and mouse sickle erythrocytes[J]. *PLoS One*, 2010, 5: e8732. doi:10.1371/journal.pone.0008732.
 - [26] MAY Y L, REES D C, GIBSON J S, et al. The conductance of red blood cells from sickle cell patients: ion selectivity and inhibitors[J]. *J Physiol*, 2012, 590(9): 2095-2105.
 - [27] LI J, HOU B, TUMOVA S, et al. Piezo1 integration of vascular architecture with physiological force[J]. *Nature*, 2014, 515(7526): 279-282.
 - [28] MIYAMOTO T, MOCHIZUKI T, NAKAGOMI H, et al. Functional role for Piezo1 in stretch-evoked Ca²⁺ influx and ATP release in urothelial cell cultures[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289: 16565-16575.
 - [29] COSTE B, HOUGE G, MURRAY M F, et al. Gain-of-function mutations in the mechanically activated ion channel PIEZO2 cause a subtype of distal arthrogryposis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110: 4667-4672.
 - [30] IKEDA R, CHA M, LING J, et al. Merkel cells transduce and encode tactile stimuli to drive A β -afferent impulses[J]. *Cell*, 2014, 157(3): 664-675.
 - [31] WOO S H, RANADE S, WEYER A D, et al. Piezo2 is required for Merkel-cell mechano-transduction[J]. *Nature*, 2014, 509: 622-626.
 - [32] SCHRENK-SIEMENS K, WENDE H, PRATO V, et al. PIEZO2 is required for mechanotransduction in human stem cell-derived touch receptors[J]. *Nat Neurosci*, 2015, 18: 10-16.
 - [33] KIM S E, COSTE B, CHADHA A, et al. The role of drosophila Piezo in mechanical nociception[J]. *Nature*, 2012, 483(7388): 209-212.
 - [34] SHARIF NAEINI R, FOLGERING J, BICHET D, et al. Polycystin-1 and -2 dosage regulates pressure sensing[J]. *Cell*, 2009, 139: 587-596.
 - [35] LI X F, LENG P, ZHANG Z, et al. The Piezo1 protein ion channel functions in human nucleus pulposus cell apoptosis by regulating mitochondrial dysfunction and the endoplasmic reticulum stress signal pathway[J]. *Exp Cell Res*, 2017, 358(2): 377-389.
 - [36] FRÖHLICH M, JAEGER A, WEISS D G, et al. Inhibition of BCL-2 leads to increased apoptosis and delayed neuronal differentiation in human ReNcell VM cells *in vitro*[J]. *Int J Dev Neurosci*, 2016, 48(1): 9-17.
 - [37] GNANASAMBANDAM R, GHATAK C, YASMANN A, et al. GsMTx4: mechanism of inhibiting mechanosensitive ion channels[J]. *Biophys J*, 2017, 112(1): 31-45.
 - [38] ALCAINO C, KNUTSON K, GOTTLIEB P A, et al. Mechanosensitive ion channel Piezo2 is inhibited by D-GsMTx4[J]. *Channels*, 2017, 11(3): 245.
 - [39] LEE W, LEDDY H A, CHEN Y, et al. Synergy between Piezo1 and Piezo2 channels confers high-strain mechanosensitivity to articular cartilage[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(47): E5114.
 - [40] ROCIO S M, MORONI M, LEWIN G R, et al. Direct measurement of TRPV4 and PIEZO1 activity reveals multiple mechanotransduction pathways in chondrocytes[J]. *Elife*, 2017, 6. doi: 10.7554/eLife.21074.
 - [41] LI X F, ZHANG Z, CHEN Z K, et al. Piezo1 protein induces the apoptosis of human osteoarthritis-derived chondrocytes by activating caspase-12, the signaling marker of ER stress[J]. *Int J Mol Med*, 2017, 40(3): 845-853.
 - [42] JIANG L, ZHAO Y D, CHEN W X. The function of the novel mechanical activated ion channel Piezo1 in the human osteosarcoma cells[J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 5070-5082.
 - [43] SUGIMOTO A, MIYAZAKI A, KAWARABAYASHI K, et al. Piezo type mechanosensitive ion channel component 1 functions as a regulator of the cell fate determination of mesenchymal stem cells[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 17696.
 - [44] GUILAK F. Biomechanical factors in osteoarthritis[J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2011, 25(6): 815-823.
 - [45] GE J, LI W, ZHAO Q, et al. Architecture of the mammalian mechanosensitive Piezo1 channel[J]. *Nature*, 2015, 527(7576): 64-69.
 - [46] URBAN JILL P G, SALLY R. Degeneration of the intervertebral disc[J]. *Arthritis Res Ther*, 2003, 5(3): 120-130.
 - [47] LOTZ J C, CHIN J R. Intervertebral disc cell death is dependent on the magnitude and duration of spinal loading[J]. *Spine*, 2000, 25(12): 1477-1483.
 - [48] MA X, LIN Y, YANG K, et al. Effect of lentivirus-mediated survivin transfection on the morphology and apoptosis of nucleus pulposus cells derived from degenerative human disc *in vitro*[J]. *Int J Mol Med*, 2015, 36(1): 186.
 - [49] SUZUKI S, FUJITA N, HOSOGANE N, et al. Excessive reactive oxygen species are therapeutic targets for intervertebral disc degeneration[J]. *Arthritis Res Ther*, 2015, 17(1): 316.
 - [50] ENE R, SINESCU R D, ENE P, et al. Proximal tibial osteosarcoma in young patients: early diagnosis, modular reconstruction[J]. *Rom J Morphol Embryol*, 2015, 56: 413-417.
 - [51] LIEBNER D A. The indications and efficacy of conventional chemotherapy in primary and recurrent sarcoma[J]. *J Surg Oncol*, 2015, 111(5): 622-631.
 - [52] DURFEE R A, MOHAMMED M, LUU H H. Review of osteosarcoma and current management[J]. *Rheumatol Ther*, 2016, 3(2): 221-243.

(编辑:黄开颜)