

doi:10.3969/j.issn.1006-9852.2021.10.003

• 专家述评 •

2021 年诺贝尔生理学或医学奖颁给发现
“温度和触觉感受器”的科学家*孙小砚^{1,2,3} 刘风雨^{1,2,3} 万有^{1,2,3} △⁽¹⁾北京大学基础医学院神经生物学系; ⁽²⁾北京大学神经科学研究所; ⁽³⁾神经科学教育部重点实验室/国家卫生健康委员会神经科学重点实验室, 北京 100191)

2021 年诺贝尔生理学或医学奖结果出炉, 大卫·朱利叶斯 (David Julius) 教授和阿登·帕塔普蒂安 (Ardem Patapoutian) 教授因先后发现“温度和触觉感受器”共同获奖。他们的突破性发现, 为我们对热觉、冷觉和机械刺激感知形成的理解奠定了基础, 也开启了全新的研究方向^[1]。

一、温度感受器的发现

机体对外界信息的感受, 通过外周感觉神经元传入到脊髓和大脑。脊椎动物的感觉神经元胞体, 集中于背根神经节 (dorsal root ganglion, DRG) 和三叉神经节 (trigeminal ganglion, TG), 分别传导身体和头面部对温度、机械力、化学物质等多种刺激的感觉信息。根据传导的刺激类型, DRG 神经元在功能上主要分为本体感觉神经元, 低阈值机械感受神经元, 以及痛觉或/和温度觉感受神经元^[2]。其中, 大部分感知温度的神经元也是伤害性感受神经元, 可以通过对过热或过冷刺激的伤害性感受, 保护机体免受伤害。

研究发现, 部分这种伤害性感受神经元的一个特征是它们对辣椒素 (capsaicin) 很敏感。为解释其中的分子机制, 1997 年, David Julius 团队对 DRG

的 cDNA 文库进行表达克隆, 并利用钙离子敏感的荧光染料进行功能筛选, 确定出在辣椒素刺激下细胞内钙离子浓度显著升高的单个阳性克隆, 并将对应的受体命名为香草酸受体亚型 1 (vanilloid receptor subtype 1, VR1, 也称为辣椒素受体)^[3]。进一步研究发现, VR1 受体除了可以被辣椒素等配体激活, 还可以被高于 43℃ 的温度激活^[4], 属于瞬时感受器电位受体 (transient receptor potential, TRP) 超家族, 并随后被命名为 TRPV1 受体^[5]。

TRPV1 受体的发现, 不仅解释了辣椒素激活伤害性感受神经元的原理, 也首次整合了痛觉和温度感知的内在分子机制^[6], 为更多温度敏感型受体的发现提供了关键思路。2002 年, David Julius 团队继续用表达克隆的方法, 在 TG 找到了对薄荷醇 (menthol) 和 8~28℃ 低温刺激敏感的冷觉受体 (cold- and menthol-sensitive receptor, CMR1)^[7]。同时, Ardem Patapoutian 团队基于模型预测和分子克隆技术也发现了这一受体, 并将其命名为 TRPM8 受体^[8]。随后, 更多温度感知受体陆续被发现^[2], 逐渐完善了机体对温度感受的外周机制 (见图 1)。

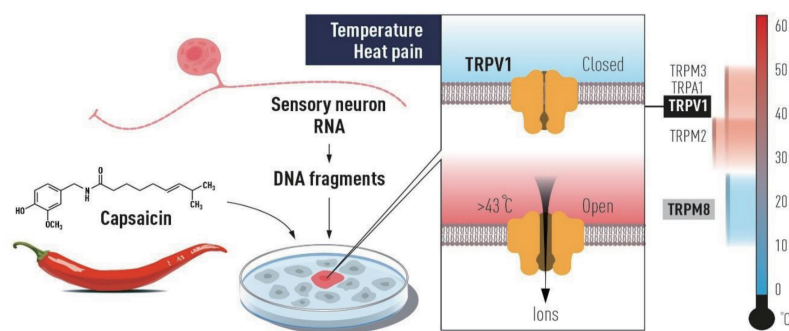


图 1 David Julius 团队使用辣椒素进行筛选, 发现了被伤害性热刺激激活的 TRPV1。随后, 更多感知温度的离子通道陆续被发现, 帮助我们理解了不同的温度刺激如何引发神经系统的电活动 (图片来源: 参考文献^[1])

* 基金项目: 国家自然科学基金委项目 (32171002, 81974166, 30570566); 国家重点研发计划 (2017YFA0701302); 北京大学医学科技创新平台发展基金-医学交叉种子基金资助项目 (BMU2021MX002)

△ 通信作者 万有 ywan@bjmu.edu.cn

二、触觉感受器的发现

对温度感知受体的研究，阐释了机体对外界温度刺激的响应机制。机体对触觉刺激又是如何感受的呢？Ardem Patapoutian 教授和他的同事率先突破了这一关键问题。Ardem Patapoutian 团队首先通过膜片钳记录机械敏感的离子电流，筛选出对机械力有响应的 Neuro2A 小鼠神经母细胞瘤细胞系；随后确定细胞系中高表达的离子通道蛋白基因，并用 siRNA 逐一敲低、记录筛选；最终找到了介导机械敏感的离子电流的基因 Fam38A，将其命名为 Piezo1，在希腊语（“πίεση”）中是压力的意思^[9]。

Piezo 受体在不同物种很保守，脊椎动物的 Piezo 受体家族有 Piezo1 和 Piezo2 两个成员。随后的研究发现，Piezo 受体参与多种生理和病理过程，如 Piezo2 受体直接参与介导触觉^[10]、本体感觉^[11]和内脏的机械力感知^[12]；Piezo1 受体则与心肌细胞收缩^[13]、骨的生成和重塑^[14]、肿瘤细胞迁移^[15]等密切相关，也完善了触觉感受器的生理病理功能（见图2）。

三、总结

David Julius 和 Ardem Patapoutian 两位科学家在 TRPV1、TRPM8 和 Piezo 离子通道上作出的开创性研究，为我们理解机体如何感知温度和机械刺激奠定了基础，并进一步理解感知觉与其它生理病理活动的内在关系（见图3）。期待科学家们以此为靶点，开发出有效药物，进一步推动医学与生理学的发展，造福人类^[16,17]。

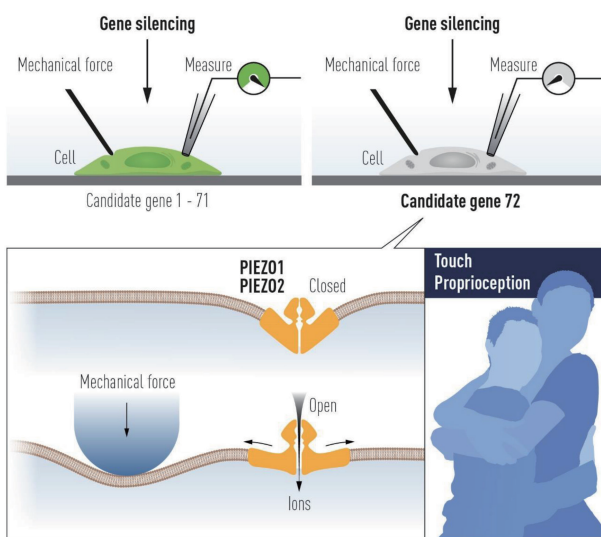


图2 Ardem Patapoutian 团队通过对机械刺激敏感的细胞系进行基因敲除和筛选，发现被机械力激活的离子通道蛋白 Piezo1 和 Piezo2（图片来源：参考文献^[1]）

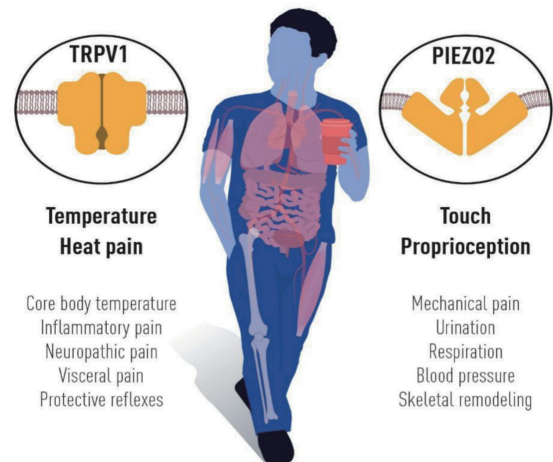


图3 两位科学家的开创性研究，揭示了热觉、冷觉和机械刺激是如何被我们的神经系统感知的；温度和触觉感受器参与多种生理和病理过程（图片来源：参考文献^[1]）

参 考 文 献

- [1] The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2021. NobelPrize.org. Nobel Prize Outreach AB 2021. Thu. 14 Oct 2021. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2021/press-release/>
- [2] Patapoutian A, Peier AM, Story GM, *et al.* Thermo TRP channels and beyond: Mechanisms of temperature sensation[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2003, 4(7):529-539.
- [3] Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, *et al.* The capsaicin receptor: A heat-activated ion channel in the pain pathway[J]. *Nature*, 1997, 389(6653):816-824.
- [4] Tominaga M, Caterina MJ, Malmberg AB, *et al.* The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain-producing stimuli[J]. *Neuron*. 1998, 21(3):531-543.
- [5] Montell C, Birnbaumer L, Flockerzi V, *et al.* A unified nomenclature for the superfamily of TRP cation channels[J]. *Mol Cell*, 2002, 9(2):229-231.
- [6] 骆昊, 万有, 韩济生. 辣椒素及其受体 [J]. *生理科学进展*, 2003, 34(1): 11-15.
- [7] McKemy DD, Neuhauss WM, Julius D. Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation[J]. *Nature*, 2002, 416(6876):52-58.
- [8] Peier AM, Moqrich A, Hergarden AC, *et al.* A TRP channel that senses cold stimuli and menthol[J]. *Cell*, 2002, 108(5):705-715.
- [9] Coste B, Mathur J, Schmidt M, *et al.* Piezo1 and Piezo2 are essential components of distinct mechanically activated cation channels[J]. *Science*, 2010, 330(6000): 55-60.
- [10] Ranade SS, Woo SH, Dubin AE, *et al.* Piezo2 is the major transducer of mechanical forces for touch

- mechanism of rat vanilloid receptor, by capsaicin involves the pore domain and differs from the activation by either acid or heat[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97:13889-13894.
- [3] John BD, Julie G, Martin J, *et al.* Vanilloid receptor-1 is essential for inflammatory thermal hyperalgesia[J]. *Nature*, 2000, 405(6783):183-187.
- [4] Caterina MJ, Leffler A, Malmberg AB, *et al.* Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor[J]. *Science*, 2000, 288(5464):306-313.
- [5] 骆昊, 万有, 韩济生. 辣椒素及其受体 [J]. *生理科学进展*, 2003, 34(1):11-15.
- [6] Luo H, Cheng J, Han JS, *et al.* Change of vanilloid receptor 1 expression in dorsal root ganglion and spinal dorsal horn during inflammatory nociception induced by complete Freund's adjuvant in rats[J]. *NeuroReport*, 2004, 15(4):655-658.
- [7] Yu L, Yang F, Luo H, *et al.* The role of TRPV1 in different types of dorsal root ganglion neurons in chronic inflammatory nociception induced by complete Freund's adjuvant[J]. *Mol Pain*, 2008, 4(1):61.
- [8] Luo H, Xu IS, Chen Y, *et al.* Behavioral and electrophysiological evidence for the differential functions of TRPV1 at early and late stages of chronic inflammatory nociception in rats[J]. *Neurochem Res*, 2008, 33(10):2151-2158.
- [9] Xiao X, Zhao XT, Xu LC, *et al.* Shp-1 dephosphorylates TRPV1 in dorsal root ganglion neurons and alleviates CFA-induced inflammatory pain in rats[J]. *Pain*, 2015, 156(4):597-608.
- [10] Yang F, Guo J, Sun WL, *et al.* The induction of long-term potentiation in spinal dorsal horn after peripheral nociceptive stimulation and contribution of spinal TRPV1 in rats[J]. *Neuroscience*, 2014, 269:59-66.
- [11] Halvorson KG, Sevcik MA, Ghilardi JR, *et al.* Similarities and differences in tumor growth, skeletal remodeling and pain in an osteolytic and osteoblastic model of bone cancer[J]. *Clin J Pain*, 2006, 22(7):587-600.
- [12] Wan Y. New mechanism of bone cancer pain: tumor tissue-derived endogenous formaldehyde induced bone cancer pain via TRPV1 activation[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016; 904: 41-58. In: Ma C and Huang YG (Eds): *Translational Research in Pain and Itch*.
- [13] Li Y, Cai J, Han Y, *et al.* Enhanced function of TRPV1 via up-regulation by insulin-like growth factor-1 in a rat model of bone cancer pain[J]. *Eur J Pain*, 2014, 18(6):774-784.
- [14] Tong ZQ, Luo WH, Wang YQ, *et al.* Tumor tissue-derived formaldehyde and acidic microenvironment synergistically induce bone cancer pain[J]. *PloS One*, 2010, 5(4):e10234.
- [15] Liu J, Liu FY, Tong ZQ, *et al.* Lysine-specific demethylase 1 (LSD1) in the breast cancer cells contributes to the production of endogenous formaldehyde in metastatic bone cancer pain model of rats[J]. *PLoS One*, 2013, 8(3):e58957.
- [16] Han Y, Li Y, Xiao X, *et al.* Formaldehyde up-regulates TRPV1 through MAPK and PI3K signaling pathways in bone cancer pain model of rats[J]. *Neurosci Bull*, 2012, 28(2):165-172.
- [17] 童志前, 李艳, 刘佳, 等. 转移性骨癌痛的新机制: 癌细胞产生的内源性甲醛激活外周神经纤维上的辣椒素受体 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2014, 20(7):449-453.
- sensation in mice[J]. *Nature*, 2014, 516(7529):121-125.
- [11] Woo SH, Lukacs V, de Nooij JC, *et al.* Piezo2 is the principal mechanotransduction channel for proprioception[J]. *Nat Neurosci*, 2015, 18(12):1756-1762.
- [12] Nonomura K, Woo SH, Chang RB, *et al.* Piezo2 senses airway stretch and mediates lung inflation-induced apnoea[J]. *Nature*, 2017, 541(7636):176-181.
- [13] Jiang F, Yin K, Wu K, *et al.* The mechanosensitive Piezo1 channel mediates heart mechano-chemo transduction[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):869.
- [14] Sun W, Chi S, Li Y, *et al.* The mechanosensitive Piezo1 channel is required for bone formation[J]. *Elife*, 2019, 8:e47454.
- [15] Sun Y, Li M, Liu G, *et al.* The function of Piezo1 in colon cancer metastasis and its potential regulatory mechanism[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2020, 146(5):1139-1152.
- [16] Syeda R. Physiology and pathophysiology of mechanically activated PIEZO channels[J]. *Annu Rev Neurosci*, 2021, 44:383-402.
- [17] Koivisto AP, Belvisi MG, Gaudet R, *et al.* Advances in TRP channel drug discovery: From target validation to clinical studies[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 1-19.

(上接第 732 页)