



机械敏感性通道蛋白 Piezo2 在皮肤感觉中的作用 研究进展 *

吕萍[△]

(南方医科大学皮肤病医院科教科, 广州 510095)

摘要 Piezo2 蛋白是近年来新发现的机械敏感性阳离子通道, 在哺乳动物细胞机械力传导中发挥重要作用, 参与轻触觉、本体感觉、痛觉敏化、机械痒与温度觉等多种病理生理过程。本文就 Piezo2 的结构、调控、皮肤感觉中的功能等进行综述, 为皮肤疾病靶向药物的开发提供借鉴。

关键词 Piezo2; 机械传导; 触觉; 痛觉敏化; 机械痒

生物体在正常生长、发育和维持健康的过程中, 都会对来自外部环境(如剪切力、重力、触碰)以及自身内部(包括渗透压和膜形变)的机械力产生感知和响应。机械敏感通道蛋白(mechanosensitive channel)是细胞对机械力感知和响应的分子基础, 它可以将细胞膜感受到的机械刺激转化为生物电信号或生物化学信号, 从而引发对细胞生理过程的调节。近 20 年里, 机械敏感通道蛋白逐渐成为生物力学及神经科学研究领域的热点。2010 年, Ardem Patapoutian 等在小鼠神经母细胞瘤中发现了 Piezo1、Piezo2 蛋白, 并证实其为机械门控离子通道蛋白, Ardem Patapoutian 也因此项发现获得 2021 年诺贝尔生理学或医学奖^[1]。

皮肤是人体最大、最重要的器官之一。皮肤感觉(cutaneous senses)是指皮肤受到物理或化学刺激所产生的触觉、温度觉、痛觉和痒觉等感觉的总称。正常的皮肤感觉能够让动物逃避有害刺激、抵御外界的伤害, 对人体具有重要的保护作用, 但是皮肤感觉的发生机制非常复杂, 目前研究尚未阐明其具体机理, 临幊上与皮肤感觉异常相关的疾病, 例如慢性瘙痒性皮肤病、慢性疼痛等, 给病人和社会带来沉重负担。Piezo2 作为一种机械敏感性阳离子通道参与机体多种生理活动, 包括介导低阈值触觉、哺乳动物的本体感觉、参与听力形成或传导、调节哺乳动物呼吸和血压等。近年来, 越来越多的研究关注到 Piezo2 在皮肤感觉中的作用, 特别是在慢性瘙痒和疼痛中发挥了重要作用, 本文主要总结了 Piezo2 在皮肤感觉中的研究进展, 希望能为相关疾病的临幊治疗提供一定的思路。

一、Piezo2 离子通道概述

1. Piezo2 的结构与分布

Piezo 蛋白是具有 2000 多个氨基酸的大型跨膜蛋白, 存在 30~40 个跨膜区域, 是迄今为止鉴定的最大的质膜离子通道复合体, 并且与其他目前已知的离子通道或其他蛋白家族都不具有序列或结构同源性。有研究者报道利用冷冻电镜技术在国际上率先解析出鼠源 Piezo1 全长三维结构, 表明 Piezo1 通道是一种类似三叶螺旋桨的同源三聚体^[2]。2019 年, Wang 等^[3]使用同样技术解析了 Piezo2 结构, 发现 Piezo2 是一个三叶螺旋桨状的三聚体, 由 114 个跨膜螺旋组成一个非平面的三片叶形状。

Piezo2 存在于大鼠大部分躯体感觉神经元低阈值机械感受器, 也在小鼠角膜感觉神经元^[4]和肺组织感觉神经元表达。在人体中, 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、Meissner 和 Pacinian 小体中, 参与感应轻触觉、本体感觉、内脏感觉传递^[5,6]、软骨细胞机械应力信号传导^[7]。Piezo2 基因突变可以引起肌肉萎缩、关节挛缩、脊柱侧凸等遗传性疾病^[8,9], 并且可能参与调控皮肤晒伤后的轻触痛反应^[10]。

2. Piezo2 的生物物理特性

(1) 离子通透性: Piezo 通道家族是非选择性阳离子通道。Piezo1 和 Piezo2 通道对阳离子选择性的顺序是: $\text{Ca}^{2+} > \text{K}^+ > \text{Na}^+ > \text{Mg}^{2+}$ 。这些离子通道的单通道电导及离子选择特性主要由其孔道区的氨基酸序列组成及空间结构所决定。作为孔道的特性之一, 离子选择特性也会随着通道亚型的不同而发生变化^[11]。利用结构功能和突变研究, Ge 等^[12]

* 基金项目: 国家自然科学基金(81972924)

△ 通信作者 吕萍 lyping75@163.com



和 Zhao 等^[13]研究发现 Piezo1 最后两个跨膜螺旋包含参与离子通透的孔壁附着残留物 (pore lining residues)。Geng 等^[14]提出了替代二价渗透途径, 但是实际的残留物及其机制尚未阐明。目前的研究已将离子通透的成孔区域缩小在 C 末端, 而机械敏感区被假设存在于 N 端 2000 个氨基酸的延伸区^[13,14]。

(2) 机械门控特性: Piezo2 的机械门控特性的发现来自于意外观察到的 Piezo2 结构特征, Piezo2 通道从侧面看, 它的螺旋桨叶片从质膜平面向上和向外弯曲^[3], 如果机械刺激横向拉伸通道, 那么螺旋桨叶片将逐渐变直, 通道被打开^[15]。但上述实验是在无细胞系统中进行的, 因此目前尚不清楚这种机械调节机制是否适用于天然质膜。机械门控发生机制的重要理论之一是“力来自于脂” (force-from-lipids) 模式, 即机械力是通过脂双层的形变直接传导到通道蛋白^[16]。Piezo2 对机械力的传导除了受到脂质膜形变的影响, 可能还接受胞内和胞外蛋白质的辅助作用。

3. 细胞内信号调控

Ca^{2+} 进入细胞是许多生化信号的起点, 包括基因表达调节、细胞骨架重构和蛋白质运输。Piezo2 的 Ca^{2+} 通透性参与了细胞运动、细胞分化和癌症转移^[17~19]。Piezo2 也能与不同的胞内钙反应蛋白发生相互作用^[20], 从而驱动特异性细胞反应, 包括肌动蛋白聚合, NFAT、Yap1 和 β -catenin 转录因子的激活^[17~19]。Piezo2 自身也受到细胞信号的调控。 Ca^{2+} 内流可通过激活磷脂酶 C, 进而酶解 PI (4,5) P2 来阻断 Piezo2 的活性。相反, cAMP 信号通路通过激活 PKA 和 PKC 来促进 Piezo2 的机械敏感性^[21]。Gi 蛋白偶联受体, 例如 γ 氨基丁酸受体、血清素受体的激活能增强背根神经节神经元的机械激活 (mechanically activated, MA) 电流、激活 HEK293 细胞上异源表达的 Piezo2, 并且阻断 $\text{G}\beta\gamma$ 或者抑制 PI3K、MAPK 均能消除 Piezo2 的激活^[22]。

二、Piezo2 的药理学研究 (激动剂和抑制剂)

目前尚未发现 Piezo2 通道的特异性激动剂, 但炎症信号可增强 Piezo2 通道介导的 MA 电流。在感觉神经元中, 炎症因子缓激肽与缓激肽受体 β 2 结合激活蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 和蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC), 后两者能增强 Piezo2 通道介导的机械激活电流, 且延迟通道失活; 并且 PKA 的激动剂 8-BrcAMP 和 PKC 的激动剂佛波酯 (PMA) 也能增强 Piezo2 通道的活性^[23]。机械敏感性离子通道阻断剂钌红 (ruthenium red)、钆 (gadolinium)、链霉素能可逆性阻断 piezo 离子通道电流^[9,24]。

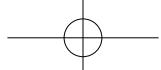
GsTMx4 是 Piezo2 通道的重要抑制剂, 它透过细胞膜脂质双层并形成跨膜耦联, 使膜的流动性发生改变, 从而产生影响脂质双层膜转导机械张力的作用^[25]。

三、Piezo2 与触觉

触觉 (touch sensation) 是接触、滑动、压觉等机械刺激引发的皮肤感觉的总称, 触觉感受的机制目前尚未完全阐明。早在 50 多年前, 梅克尔细胞 (Merkel cells, MCs) - 神经突复合体被认为是一种轻触觉低阈值机械感受器 (LTMRs), 该复合体存在于皮肤中, 由 $\text{A}\beta$ 传入神经纤维和表皮 MCs 组成, 在感受轻微触觉方面扮演重要角色。2014 年, Woo 等^[26]首次在体外证实 Merkel 细胞能够产生触觉诱发的电流; Piezo2 是表达在 Merkel 细胞上的机械敏感型离子通道, 可将触觉刺激转化为 Ca^{2+} 动作电位, 使得 $\text{A}\beta$ 传入神经末梢发放慢适应电冲动, 启动触觉感受; 通过皮肤表达 Piezo2 缺陷小鼠, 研究人员发现 Merkel 细胞的触觉感受功能完全依赖于 Piezo2。小鼠感觉神经元和 Merkel 细胞中缺乏 Piezo2 会导致轻微触觉感受能力丧失, 但对引起正常疼痛的皮肤刺激 (如冷、热、捏等) 仍有反应。Piezo2 功能缺失性突变可导致人的无毛皮肤低阈值触觉丧失、两点触摸分辨能力下降, 显示其在人体轻触觉感知中具有决定性作用^[27]。在人胚胎干细胞分化、成熟为低阈值触觉神经元的过程中, 运用转录组分析和原位杂交实验可以看到 Piezo2 表达显著增多, Piezo 离子通道阻断剂 ruthenium red 减弱了人胚胎干细胞来源低阈值触觉神经元对触碰的电流反应, 证实 Piezo2 是人低阈值感觉神经元转导触觉的重要参与者^[28]。Piezo2 作为触觉感受器的功能还在果蝇、鱼、鸭、鸟、大鼠中得以证实, 说明 Piezo2 在不同物种中具有保守性^[29]。

四、Piezo2 与痛觉敏化

2012 年, Kim 等^[30]首次在果蝇上证实 Piezo 参与伤害性感受的传导: Piezo 敲除的果蝇幼虫对伤害性机械刺激的反应受到严重抑制, 但对其他伤害性刺激或触摸的反应并未受到影响; 而在 Piezo 敲除的果蝇幼虫的感觉神经元中补充表达 Piezo 蛋白, 能够完全恢复其对伤害性机械刺激的反应。内皮素-1 在多种类型的疼痛中发挥调控作用, Ferrari 等^[31]发现 Piezo2 mRNA 反义寡核苷酸相较于错配寡核苷酸, 几乎完全消除大鼠皮内注射内皮素-1 诱导的伤害性刺激痛觉超敏 (hyperalgesia), 说明 Piezo2 在内皮素-1 诱发的伤害性刺激痛觉超敏中发挥机械力传导作用。进一步, 研究人员发现 Piezo2 mRNA 反



义寡核苷酸可减弱血管内皮细胞功能,减轻奥沙利铂诱发外周神经病理性疼痛大鼠的机械痛觉超敏(mechanical hyperalgesia)^[31]。此外,研究表明选择性Epac1激动剂8-pCPT可使机械门控Piezo2电流增强、小鼠痛觉敏化(alldynia),痛觉阈值降低^[32]。Ikeda等^[33]研究发现,大鼠面部注射辣椒素可引起痛觉敏化、触诱发痛,但用shRNA敲低大鼠触须毛囊Piezo2后,注射辣椒素引起的触诱发痛行为显著减少。以上研究说明Piezo2与多种炎症和慢性神经病理性疼痛状态下的触诱发痛有关。

五、Piezo2与机械痒、温度觉

瘙痒是指一种可以引起搔抓愿望的不愉快的皮肤感觉,是许多皮肤疾病和系统性疾病的主要症状之一。瘙痒也是65岁以上老年病人最常见的皮肤疾患,机制不明。Feng等^[34]发现老年小鼠和干皮症小鼠皮肤中的Merkel细胞数量显著减少,Merkel细胞越少的小鼠对机械刺激诱发的搔抓行为(mechanical itch)越明显,并证实Merkel细胞膜上的Piezo2蛋白对触觉到痒觉的转换发挥调控作用。进一步,该研究团队利用干皮症小鼠AEW模型,特异性敲除Merkel细胞上Piezo2后,发现该小鼠自发搔抓行为显著减少;研究表明生理条件下,Merkel细胞被A β 纤维特异性支配并介导触觉感知;病理条件下,MrgrprA3 $^+$ 纤维异常支配Merkel细胞,形成了触觉刺激诱发病理性痒觉信号的结构基础,阐明了“越抓越痒”的外周细胞和分子机制^[35]。2022年6月,Hill等^[36]在《Nature》杂志发表最新研究,显示瘙痒特异性感觉神经元上特异性表达Piezo1,Piezo1功能缺失突变显著减少小鼠机械痒反应,相反Piezo1功能获得性突变显著增加小鼠机械痒反应,揭示了Piezo1在小鼠痒觉反应中的作用。以上研究表明Piezo蛋白在机械痒的转导中发挥重要作用。

作为膜蛋白的Piezo2会遭遇环境中的温度波动,而温血动物的环境温度常常低于身体温度。Zheng等^[37]通过电生理实验发现,Piezo2的低温敏感性主要依赖其叶片结构域;在Piezo2调控下,低温能够增加小鼠感觉神经元机械敏感性受体的MA电流峰值,延迟MA电流失活,从而增强感觉神经元对机械刺激产生的电流,证明感觉神经元可通过Piezo2直接整合温度刺激和机械刺激。

六、结语

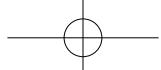
生物体的机械感知参与了触觉、听觉、痛觉、血管发育和血压的调节等。近年来,机械敏感性Piezo离子通道在皮肤疾病病理生理中的作用逐渐

受到重视,对于Piezo离子通道基本结构和功能特性的研究正在广泛开展。随着对Piezo2在皮肤感觉作用中的深入研究,逐步阐明Piezo2通道的分子信号转导机制,有望为皮肤疾病治疗开发新靶点。

利益冲突声明:作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] 孙小砚,刘风雨,万有.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[J].中国疼痛医学杂志,2021,27(10):731-736.
- [2] Yang XL, Lin C, Chen XD, et al. 刘风雨(译). PIEZO通道将物理机械力转化为生物电信号的机制[J]. 中国疼痛医学杂志, 2022, (5):352.
- [3] Wang L, Zhou H, Zhang M, et al. Structure and mechanogating of the mammalian tactile channel PIEZO2[J]. Nature, 2019, 573(7773):225-229.
- [4] Fernández-Trillo J, Florez-Paz D, Íñigo-Portugués A, et al. Piezo2 mediates low-threshold mechanically evoked pain in the cornea[J]. J Neurosci, 2020, 40(47):8976-8993.
- [5] Wu J, Lewis AH, Grandl J. Touch, Tension, and Transduction—the function and regulation of piezo ion channels[J]. Trends Biochem Sci, 2017, 42(1):57-71.
- [6] García-Mesa Y, Feito J, Cuendias P, et al. The acquisition of mechanoreceptive competence by human digital Merkel cells and sensory corpuscles during development: an immunohistochemical study of PIEZO2[J]. Ann Anat, 2022, 243:151953.
- [7] 许博洋,李浩然,郭义.基于软骨细胞机械敏感性离子通道力学转导的疼痛机制探讨[J].中国疼痛医学杂志,2021,27(7):534-544.
- [8] Fang XZ, Zhou T, Xu JQ, et al. Structure, kinetic properties and biological function of mechanosensitive Piezo channels[J]. Cell Biosci, 2021, 11(1):13.
- [9] 宋朋飞,蒋诗超,程艳彬,等. Piezo 机械敏感性离子通道研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(4): 1669-1673.
- [10] Szczyt M, Liljencrantz J, Ghitani N, et al. PIEZO2 mediates injury-induced tactile pain in mice and humans[J]. Sci Transl Med, 2018, 10(462):eaat9892.
- [11] Szczyt M, Pogorzala LA, Solinski HJ, et al. Cell-type-specific splicing of Piezo2 regulates mechanotransduction[J]. Cell Rep, 2017, 21(10):2760-2771.
- [12] Ge J, Li W, Zhao Q, et al. Architecture of the mammalian mechanosensitive Piezo1 channel[J]. Nature, 2015, 527(7576):64-69.
- [13] Zhao Q, Wu K, Geng J, et al. Ion permeation and mechanotransduction mechanisms of mechanosensitive piezo channels[J]. Neuron, 2016, 89(6):1248-1263.



- [14] Geng J, Liu W, Zhou H, et al. A plug-and-latch mechanism for gating the mechanosensitive piezo channel[J]. *Neuron*, 2020, 106(3):438-451.
- [15] Lin YC, Guo YR, Miyagi A, et al. Force-induced conformational changes in Piezo1[J]. *Nature*, 2019, 573(7773):230-234.
- [16] Cox CD, Bavi N, Martinac B. Origin of the force: the force-from-lipids principle applied to piezo channels[J]. *Curr Top Membr*, 2017, 79:59-96.
- [17] Song Y, Li D, Farrelly O, et al. The mechanosensitive ion channel Piezo inhibits axon regeneration[J]. *Neuron*, 2019, 102(2):373-389.
- [18] Pardo-Pastor C, Rubio-Moscardo F, Vogel-González M, et al. Piezo2 channel regulates RhoA and actin cytoskeleton to promote cell mechanobiological responses[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(8): 1925-1930.
- [19] Zhou T, Gao B, Fan Y, et al. Piezo1/2 mediate mechanotransduction essential for bone formation through concerted activation of NFAT-YAP1-β-catenin[J]. *Elife*, 2020, 9:e52779.
- [20] Narayanan P, Sondermann J, Rouwette T, et al. Native Piezo2 interactomics identifies pericentrin as a novel regulator of Piezo2 in somatosensory neurons[J]. *J Proteome Res*, 2016, 15(8):2676-2687.
- [21] Dubin AE, Schmidt M, Mathur J, et al. Inflammatory signals enhance Piezo2-mediated mechanosensitive currents[J]. *Cell Rep*, 2012, 2(3):511-517.
- [22] Del Rosario JS, Yudin Y, Su S, et al. Gi-coupled receptor activation potentiates Piezo2 currents via G β γ[J]. *EMBO Rep*, 2020, 21(5):e49124.
- [23] Borbilo I, Rohacs T. Regulation of Piezo channels by cellular signaling pathways[J]. *Curr Top Membr*, 2017, 79:245-261.
- [24] Volkers L, Mechtioukh Y, Coste B. Piezo channels: from structure to function[J]. *Pflugers Arch*, 2015, 467(1):95-99.
- [25] Soattin L, Fiore M, Gavazzo P, et al. The biophysics of Piezo1 and Piezo2 mechanosensitive channels[J]. *Biophys Chem*, 2016, 208:26-33.
- [26] Woo SH, Ranade S, Weyer AD, et al. Piezo2 is required for Merkel-cell mechanotransduction[J]. *Nature*, 2014, 509(7502):622-626.
- [27] Chesler AT, Szczot M, Bharucha-Goebel D, et al. The role of Piezo2 in human mechanosensation[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(14):1355-1364.
- [28] 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(1): 10-16.
- [29] Ranade SS, Syeda R, Patapoutian A. Mechanically activated ion channels[J]. *Neuron*, 2015, 87(6):1162-1179.
- [30] Kim SE, Coste B, Chadha A, et al. The role of Drosophila Piezo in mechanical nociception [J]. *Nature*, 2012, 483(7388):209-212.
- [31] Ferrari LF, Bogen O, Green P, Levine JD. Contribution of Piezo2 to endothelium-dependent pain[J]. *Mol Pain*, 2015, 11:65.
- [32] Eijkelkamp N, Linley JE, Torres JM, et al. A role for Piezo2 in EPAC1-dependent mechanical allodynia[J]. *Nat Commun*, 2013, 4:1682.
- [33] 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.
- [34] Feng J, Luo J, Yang P, et al. Piezo2 channel-Merkel cell signaling modulates the conversion of touch to itch[J]. *Science*, 2018, 360(6388):530-533.
- [35] Feng J, Zhao Y, Xie Z, et al. Miswiring of merkel cell and pruriceptive C fiber drives the itch-scratch cycle[J]. *Sci Transl Med*, 2022, 14(653):eabn4819.
- [36] Hill RZ, Loud MC, Dubin AE, et al. PIEZO1 transduces mechanical itch in mice[J]. *Nature*, 2022, 607(7917):104-110.
- [37] Zheng W, Nikolaev YA, Gracheva EO, et al. Piezo2 integrates mechanical and thermal cues in vertebrate mechanoreceptors[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(35):17547-17555.

《中国疼痛医学杂志》编辑部

地址：北京市海淀区学院路38号，北京大学医学部

联系电话：010-82801712；010-82801705

电子邮箱：pain1712@126.com

杂志官网：<http://casp.ijournals.cn> 在线投稿

微信公众平台号：中国疼痛医学杂志 (cjpm1712)

