Hans Journal of Biomedicine 生物医学, 2023, 13(2), 282-286
Published Online April 2023 in Hans. https://www.hanspub.org/journal/hjbm
https://doi.org/10.12677/hjbm.2023.132032

Hans汉斯

TRP通道与遗传性疾病

张文赫*，朱家煊

浙江工业大学长三角绿色制药协同创新中心，浙江 杭州

收稿日期：2023年3月21日；录用日期：2023年4月16日；发布日期：2023年4月25日

摘 要

瞬时受体电位(TRP)通道属于一个大而多样的整合蛋白家族，作为热、化学和机械刺激的细胞传感器出现，并且是Ca^{2+}信号的主要贡献者，在多种生理和病理过程中发挥重要作用。TRP通道与许多疾病有关，包括了众多编码TRP通道的基因缺陷引起的遗传性疾病(TRP通道病)。本文主要对TRP通道与相应遗传性疾病进行综述。

关键词

TRP通道，遗传性疾病，离子通道

TRP Channels and Inherited Diseases

Wenhe Zhang*, Jiaxuan Zhu

Collaborative Innovation Center of Yangtze River Delta Region Green Pharmaceuticals, Zhejiang University of Technology, Hangzhou Zhejiang

Received: Mar. 21st, 2023; accepted: Apr. 16th, 2023; published: Apr. 25th, 2023

Abstract

Transient receptor potential (TRP) channels belong to a large and diverse family of integrins, which appear as cellular sensors for thermal, chemical and mechanical stimulation, and are the main contributors to Ca^{2+} signals, playing an important role in a variety of physiological and pathological processes. TRP channel is related to many diseases, including hereditary diseases caused by many genetic defects encoding TRP channel (TRP channel disease). This article mainly reviews the TRP channels and related hereditary diseases.

Keywords

TRP Channels, Inherited Diseases, Ion Channels

*通讯作者。

文章引用: 张文赫, 朱家煊. TRP 通道与遗传性疾病[J]. 生物医学, 2023, 13(2): 282-286.
DOI: 10.12677/hjbm.2023.132032

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.
This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).
http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Open Access

1. 引言

对 TRP 通道的研究始于 20 世纪 60 年代末，Cosens & Manning 所做的实验[1]使用了一种自发突变的黑腹果蝇(*Drosophila melanogaster*)，这种果蝇对长时间闪光产生短暂而非持续的视网膜电压响应，导致其失明[2]。此后，已有 27 个哺乳动物 TRP 通道超家族成员被鉴定出来，并被分为 6 个亚家族，包括 TRPC (经典型)、TRPV (香草酸亚型)、TRPM (M 型)、TRPA (锚蛋白)、TRPP (多囊蛋白类)和 TRPML (黏脂质类)，广泛表达于不同的细胞和组织中[3]。

自 20 世纪 90 年代末以来，哺乳动物 TRP 通道的分子克隆结合异源过表达和靶向小鼠基因失活方法，使人们在描述 TRP 通道的特征以及理解其功能方面取得了重大进展[4] [5]。大多数 TRP 通道都具有限制性的表达模式，但其不同的组织分布意味着它可以影响人体的大多数细胞、组织和器官。如 TRPV1 通道主要在神经系统中表达，介导了有害的热觉与痛觉[6]，但也在人皮脂腺中表达，其中 TRPV1 的激活选择性地抑制了花生四烯酸诱导的脂质合成，并改变了参与细胞脂质稳态的多个基因的表达谱[7]。总体而言，TRP 通道的不同生理功能和调节机制影响着它们在疾病中的作用。针对一个或多个 TRP 通道可以缓解症状或对许多疾病产生治疗效果[3]。

文章简要地讨论了 TRP 通道的一般特征和相关的遗传性疾病，TRP 通道的最新进展可能为与 TRP 通道功能障碍相关的各种疾病的治疗开发奠定了基础。

2. TRP 通道的特征

TRP 通道是一种可以被物理与化学信号激活钙离子通道，定位于细胞膜或细胞内细胞器上，多数是电压敏感和配体门控的[4]。研究表明，热刺激可以直接激活一些 TRP 通道，如 TRPV1-4、TRPM2 和 TRPM3，低温损伤刺激则会激活 TRPA1、TRPM8 和 TRPC5 [8]。另一些物理因素如光照和低渗可以通过衍生的化学信号间接激活 TRP 通道。作为化学信号，无论是环境信号抑或是细胞内信使，都可能通过直接与通道蛋白结合，从而激活 TRP 通道[9]，如蜘蛛毒素和胞外质子等门控修饰物可以与 TRPV1 通道外孔区域的残基直接地相互作用，从而促进胞质门的打开[10]。当 TRP 通道被激活时，可以渗透至少三个阳离子基团以促进各自不同的细胞功能。Ca^{2+}的渗透会导致细胞质 Ca^{2+}水平的变化，无论是总体上或是细胞器附近[11]。此外，Na^{+}流降低了细胞膜或是细胞器膜上的跨膜电压电位。一些 TRP 通道如 TRPM7 和 TRPML1，对一些金属离子如 Mg^{2+}、Zn^{2+}和 Fe^{2+}具有渗透性，这些离子的脱水能量对于非 TRP 离子通道来说过高，但可以作为部分水合离子容纳在较大的 TRP 孔中或者被还原[3] [12]。

TRP 通道具有共同的结构特征，N-末端和 C-末端结构域面向胞内，并包含 S1~S6 共六个跨膜结构域。S1~S4 形成一个类似电压传感器的结构域(VSLD)，然而尽管许多 TRP 通道一定程度受到电压的调控，但在大多数 TRP 通道中，VSLD 并不是它们电压敏感性的主要决定因素[13]。事实上，VSLD 在许多 TRP 通道可作为配体结合域。S5~S6 结构域则形成了阳离子选择性过滤器以及通道激活门。

3. TRP 通道和遗传性疾病

许多 TRP 通道都与遗传性疾病有关，包括 TRPA1、TRPM1、TRPM2、TRPM3、TRPM4、TRPM6、TRPM7、TRPP1、TRPV3、TRPV4、TRPML1 和 TRPC6。在此将依据各 TRP 通道亚型与相应的遗传性

疾病进行总结。

3.1. TRPA

TRPA1 的功能获得性突变 N855S 与家族性阵发性疼痛综合征(FEPS)有关。此外，TRPA1 的一些单核苷酸多态性可能与冷热感觉的缺陷有关[14]。

3.2. TRPM

TRPM1 突变会导致先天性静止性夜盲症(CSNB)，从视网膜电图中可以明显看出病因是 ON 双极神经元功能的丧失，这些神经元位于杆状和锥状光感受器的突触之后[15]。相似的是，在 TRPML1 敲除的小鼠中也观察到以 ERG 为特征的 ON 双极细胞反应的丧失[16]。

TRPM3 的功能获得性突变已经确定是发育性和癫痫性脑病(DEE)的原因[17]。在异源过表达 TRPM3 的 HEK293T 细胞中，DEE 引起的突变，如 V990M 和 P1090Q，会导致基础活性增加，对硫酸孕烯醇酮和热的敏感性增强，对抑制和失活的敏感性降低。此外，TRPM3 的突变 I8M 和 I65M 与遗传性的早发性白内障有关，表达了人类 TRPM3 的 I65M 突变的基因敲入小鼠，再现了人类白内障的发展过程。

TRPM4 的 E7K 突变是进行性家族性心传导阻滞 1 型(PFHB1)患者中发现的第一个 TRPM4 突变[18]，此后在各类型的心传导缺陷(CCD)患者之中发现了众多的功能获得性或功能缺失性突变[19] [20]。此外，在儿童 CCD 和心律失常病例以及右心发育不良患者中也发现了 TRPM4 的突变。

TRPM6 的功能缺失性突变可导致家族性低镁血症伴继发性低钙血症(HSH)。在 HSH 患者中，Mg2+的肠道吸收与肾脏的再吸收均存在缺陷[21]。

TRPM7 中的功能缺失性突变可能与遗传性巨血小板减少症有关[22]，且 TRPM2 和 TRPM7 的单核苷酸多态性位点已在关岛型肌萎缩侧索硬化－帕金森综合征－痴呆复合征的患者亚群中被发现。

3.3. TRPP

TRPP1 突变占常染色体显性多囊肾病患者的 15%，其特征为肝脏、肾脏、胰腺以及蛛网膜中进行性发展的大小不一的囊肿[23]。常染色体显性多囊肾病还会引起心血管系统异常，如心脏和大脑的小动脉瘤以及因 TRPP1 突变而引起的心脏间隔形成缺陷[24]。

3.4. TRPV

TRPV3 的功能获得性突变会导致 Olmsted 综合征(OS)，这是一种罕见的角化障碍[25]。此外，携带 TRPV3 中 G573A 突变的患者具有多种免疫功能的障碍。

目前已经在多种神经退行性疾病患者中发现了 TRPV4 突变，如腓骨肌萎缩症 2C 型、肩胛腓骨脊髓性肌肉萎缩、远端脊髓运动神经病变、远端脊髓性肌肉萎缩。TRPV4 突变还会导致其他疾病，包括各种骨骼发育不良，严重的变性发育不良(MD)，关节病，关节挛缩，这些致病性的 TRPM4 突变中大多属于功能获得性突变[26]。

3.5. TRPML

TRPML1 中的功能缺失性突变会导致常染色体隐性的神经退行性溶酶体贮积疾病，IV 型粘脂沉着症[27]。

3.6. TRPC

TRPC6 的突变与名为局灶性和节段性肾小球硬化(FSGS)的人类蛋白尿肾病有关，TRPC6 的功能获得

性与功能缺失性突变都可能导致 FSGS [28]。FSGS 患者肾小球通透性屏障功能的缺陷可能导致了蛋白尿以及进行性肾衰竭。此外，导致 TRPC6 上调的功能性单核苷酸多态性与特发性肺动脉高压有关。

4. 总结与展望

TRP 通道通过多个信号分子在感觉知觉、细胞生理和病理方面发挥了关键作用，可作为神经、心血管、肾脏以及代谢性疾病的治疗靶点。

目前 FDA 批准的针对 TRP 通道的药物仅有辣椒素贴片 Qutenza，但已有多项正在进行的临床试验在评估以 TRP 通道为靶点的化合物，如格列本脲，作为 TRPM4 拮抗剂可用于卒中患者，静脉注射格列本脲目前正处于 III 期临床试验。此外，未来也会探索新的治疗方式，如寡核苷酸、基因工程蛋白以及基因疗法以治疗人类 TRP 通道相关疾病。

参考文献

[1] Cosens, D.J. and Manning, A. (1969) Abnormal Electroretinogram from a Drosophila Mutant. *Nature*, **224**, 285-287. https://doi.org/10.1038/224285a0

[2] Minke, B., Wu, C. and Pak, W.L. (1975) Induction of Photoreceptor Voltage Noise in the Dark in Drosophila Mutant. *Nature*, **258**, 84-87. https://doi.org/10.1038/258084a0

[3] Madej, M.G. and Ziegler, C.M. (2018) Dawning of a New Era in TRP Channel Structural Biology by Cryo-Electron Microscopy. *Pflügers Archiv*, **470**, 213-225. https://doi.org/10.1007/s00424-018-2107-2

[4] Clapham, D.E. (2003) TRP Channels as Cellular Sensors. *Nature*, **426**, 517-524. https://doi.org/10.1038/nature02196

[5] Nilius, B. and Szallasi, A. (2014) Transient Receptor Potential Channels as Drug Targets: From the Science of Basic Research to the Art of Medicine. *Pharmacological Reviews*, **66**, 676-814. https://doi.org/10.1124/pr.113.008268

[6] Cavanaugh, D.J., *et al*. (2011) Trpv1 Reporter Mice Reveal Highly Restricted Brain Distribution and Functional Expression in Arteriolar Smooth Muscle Cells. *Journal of Neuroscience*, **31**, 5067-5077. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6451-10.2011

[7] Tóth, B.I., *et al*. (2009) Transient Receptor Potential Vanilloid-1 Signaling as a Regulator of Human Sebocyte Biology. *Journal of Investigative Dermatology*, **129**, 329-339. https://doi.org/10.1038/jid.2008.258

[8] Cao, E., *et al*. (2013) TRPV1 Channels Are Intrinsically Heat Sensitive and Negatively Regulated by Phosphoinositide Lipids. *Neuron*, **77**, 667-679. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.12.016

[9] Cao, E., *et al*. (2013) TRPV1 Structures in Distinct Conformations Reveal Activation Mechanisms. *Nature*, **504**, 113-118. https://doi.org/10.1038/nature12823

[10] Zhang, K., Julius, D. and Cheng, Y. (2021) Structural Snapshots of TRPV1 Reveal Mechanism of Polymodal Functionality. *Cell*, **184**, 5138-5150.e12. https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.08.012

[11] Clapham, D.E. (2007) Calcium Signaling. *Cell*, **131**, 1047-1058. https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.11.028

[12] Yin, Y., *et al*. (2018) Structure of the Cold- and Menthol-Sensing Ion Channel TRPM8. *Science*, **359**, 237-241. https://doi.org/10.1126/science.aan4325

[13] Guo, J., *et al*. (2017) Structures of the Calcium-Activated, Non-Selective Cation Channel TRPM4. *Nature*, **552**, 205-209. https://doi.org/10.1038/nature24997

[14] Naert, R., *et al*. (2020) TRPA1 Gene Variants Hurting Our Feelings. *Pflügers Archiv*, **472**, 953-960. https://doi.org/10.1007/s00424-020-02397-y

[15] AlTalbishi, A., *et al*. (2019) TRPM1 Mutations Are the Most Common Cause of Autosomal Recessive Congenital Stationary Night Blindness (CSNB) in the Palestinian and Israeli Populations. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 12047. https://doi.org/10.1038/s41598-019-46811-7

[16] Koike, C., *et al*. (2010) TRPM1 Is a Component of the Retinal ON Bipolar Cell Transduction Channel in the mGluR6 Cascade. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **107**, 332-337. https://doi.org/10.1073/pnas.0912730107

[17] Van Hoeymissen, E., *et al*. (2020) Gain of Channel Function and Modified Gating Properties in TRPM3 Mutants Causing Intellectual Disability and Epilepsy. *Elife*, **9**, e57190. https://doi.org/10.7554/eLife.57190

[18] Kruse, M., *et al*. (2009) Impaired Endocytosis of the Ion Channel TRPM4 Is Associated with Human Progressive Familial Heart Block Type I. *Journal of Clinical Investigation*, **119**, 2737-2744. https://doi.org/10.1172/JCI38292

[19] Liu, H., *et al*. (2010) Gain-of-Function Mutations in TRPM4 Cause Autosomal Dominant Isolated Cardiac Conduction

Disease. *Circulation*: *Cardiovascular Genetics*, **3**, 374-385. https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.109.930867

[20] Stallmeyer, B., *et al*. (2012) Mutational Spectrum in the Ca(2+)-Activated Cation Channel Gene TRPM4 in Patients with Cardiac Conductance Disturbances. *Human Mutation*, **33**, 109-117. https://doi.org/10.1002/humu.21599

[21] Nilius, B. and Owsianik, G. (2010) Transient Receptor Potential Channelopathies. *Pflügers Archiv*, **460**, 437-450. https://doi.org/10.1007/s00424-010-0788-2

[22] Stritt, S., *et al*. (2016) Defects in TRPM7 Channel Function Deregulate Thrombopoiesis through Altered Cellular Mg(2+) Homeostasis and Cytoskeletal Architecture. *Nature Communications*, **7**, 11097. https://doi.org/10.1038/ncomms11097

[23] Audrézet, M.P., *et al*. (2012) Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Comprehensive Mutation Analysis of PKD1 and PKD2 in 700 Unrelated Patients. *Human Mutation*, **33**, 1239-1250. https://doi.org/10.1002/humu.22103

[24] Wu, G., *et al*. (2000) Cardiac Defects and Renal Failure in Mice with Targeted Mutations in Pkd2. *Nature Genetics*, **24**, 75-78. https://doi.org/10.1038/71724

[25] Ni, C., *et al*. (2016) A Novel Mutation in TRPV3 Gene Causes Atypical Familial Olmsted Syndrome. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 21815. https://doi.org/10.1038/srep21815

[26] Nilius, B. and Voets, T. (2013) The Puzzle of TRPV4 Channelopathies. *EMBO Reports*, **14**, 152-163. https://doi.org/10.1038/embor.2012.219

[27] Rautenberg, S., *et al*. (2022) Expanding the Toolbox: Novel Modulators of Endolysosomal Cation Channels. In: *Handbook of Experimental Pharmacology*, Springer, Berlin, 1-28. https://doi.org/10.1007/164_2022_605

[28] Riehle, M., *et al*. (2016) TRPC6 G757D Loss-of-Function Mutation Associates with FSGS. *Journal of the American Society of Nephrology*, **27**, 2771-2783. https://doi.org/10.1681/ASN.2015030318