Advances in Clinical Medicine 临床医学进展, 2022, 12(9), 8678-8685
Published Online September 2022 in Hans. http://www.hanspub.org/journal/acm
https://doi.org/10.12677/acm.2022.1291253

Hans汉斯

机械敏感性离子通道与神经调控

郝铁琳[1,2]，**王玉忠**[2,3*]

[1]济宁医学院临床医学院，山东 济宁
[2]济宁医学院附属医院神经内科，山东 济宁
[3]济宁医学院附属医院医学研究中心，山东 济宁

收稿日期：2022年8月21日；录用日期：2022年9月15日；发布日期：2022年9月23日

摘 要

机械敏感性离子通道广泛存在于细菌、哺乳动物等各种生物体当中。它是一种普遍位于细胞内膜的蛋白质，这些膜蛋白可使一些离子通过蛋白内的孔穿过膜屏障，从而影响细胞的一些相关功能，进一步对机体产生影响。神经调控技术是通过侵入性或非侵入性技术，利用物理性(光、磁、电、超声)或化学性手段改变神经系统功能的生物医学工程技术。通过改变神经系统信号的传递进而影响神经元及其所在神经网络的活动性，最终改变神经元的功能和神经环路连接。本文章主要对目前常见的机械敏感性离子通道在相关神经调控技术中的研究进展作一概述。

关键词

离子通道，神经调控，神经元，综述

Mechanosensitive Ion Channels and Neuromodulation

Tielin Hao[1,2], **Yuzhong Wang**[2,3*]

[1]Clinical Medical College, Jining Medical College, Jining Shandong
[2]Department of Neurology, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong
[3]Medical Research Centre, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: Aug. 21st, 2022; accepted: Sep. 15th, 2022; published: Sep. 23rd, 2022

Abstract

Mechanically sensitive ion channels exist widely in bacteria, mammals and other organisms. It is a kind of protein commonly located in the inner membrane of the cell. These membrane proteins

*通讯作者。

文章引用：郝铁琳，王玉忠．机械敏感性离子通道与神经调控[J]．临床医学进展, 2022, 12(9): 8678-8685.
DOI: 10.12677/acm.2022.1291253

can make some ions pass through the pores in the protein and pass through the membrane barrier, thus affecting some related functions of the cell and further affecting the body. Neuroregulation technology is a biomedical engineering technology that uses physical (light, magnetic, electrical, ultrasound) or chemical means to change the function of the nervous system through invasive or non-invasive technology. By changing the transmission of nervous system signals, we can adjust the activity of neurons and their neural networks, and finally achieve changes in neuronal function and neural loop connections, such as neuronal plasticity and neural loop remodeling. This article mainly discusses the research progress of common mechanically sensitive ion channels in related neural regulation techniques.

Keywords

Ion Channels, Neuromodulation, Neurons, Review

Copyright © 2022 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

机械敏感离子通道是将细胞内的外力转化为电信号和化学信号的通道，种类繁多，在许多动植物的生物过程中起着重要作用[1] [2]。1984 年，Guharay 和 Sachs 首次利用膜片钳(patch clamp)技术发现机械力可以诱导鸡的骨骼肌细胞中部分离子通道开放，并且参与细胞骨架的重排，此外通过实验直接证明了机械力敏感离子通道的存在[3]。在细菌细胞内常见的机械敏感性离子通道主要有大电导机械敏感性离子通道(mechanosensitive channel of large conductance, MscL)、小电导机械敏感性离子通道(mechanosensitive channel of small conductance, MscS)等。在动物体内常见的机械敏感性离子通道有 Piezo 离子通道家族、瞬时受体电位(transient receptor potential, TRP)离子通道家族、双孔钾通道家族(channels of the two-pore-domain potassium family, K2P)、上皮钠通道/酸敏感性离子通道家族。虽然机械敏感性离子通道的种类很多，但因为对此研究历史还很短暂，到目前为止，仅仅探索出几类机械敏感性离子通道可通过一些神经调控技术进行调控。

神经调控是利用光、磁、电、超声等物理性或化学性手段通过侵入性或非侵入性技术来改变神经系统信号传递，对中枢神经系统、周围神经系统和自主神经系统的神经信号转导发挥兴奋、抑制或调节作用的生物医学工程技术[4]。神经调控技术不但可以引起快速的、局部的功能改变，也可以引发持续的神经元功能和神经环路连接改变，例如神经元可塑性变化以及神经环路的重塑。因此，神经调控技术不仅是探索神经环路和解析颅脑功能的重要工具，还是治疗神经系统相关疾病的有效手段。

本文着重介绍了大电导机械敏感性离子通道、瞬时受体电位通道、双孔钾通道、Piezo 等机械敏感性离子通道在一些神经调控技术中的研究进展。

2. 大电导机械敏感性离子通道

2.1. 定义、起源及生理结构特点

1987 年，Ching Kun 等人利用了膜片钳技术首次发现大肠杆菌(Escherichia coli)中存在机械性敏感性离子通道，并对此进行了一些相关参数的初步测量。1994 年，他们又发现了另外一种新的机械敏感性离

子通道基因成功表达和纯化。他们将在大肠杆菌中发现的两种机械敏感性离子通道按照电导和孔径大小分别命名为大电导机械敏感性离子通道(mechanosensitive channel of large conductance, MscL)和小电导机械敏感性离子通道(mechanosensitive channel of small conductance, MscS) [5] [6]。其中首次被发现的机械敏感性离子通道是大电导机械敏感离子通道(mechanosensitive channel of large conductance, MscL) [6] [7]。近年来科学家对 MscL 的研究也是最广泛的。他们发现 MscL 门控的调节主要依赖于脂蛋白相互作用，其结构主要是由 5 个相同亚基构成，其中每个亚基含有 136 个氨基酸残基、2 个跨膜 α-螺旋区(TM1 和 TM2)及一个位于胞外连接 2 个跨膜区的环区，氨基端和羧基端都位于细胞质一侧[8] [9] [10]，5 个亚基的 TM1 共同组成孔道部分，TM2 主要与细胞质膜的脂双层发生相互作用，当机械压力(例如细菌周围环境渗透压急剧降低时)等导致细胞膜的张力发生改变时，TM2 通过接受信号刺激后便会引起 TM1 发生顺时针旋转 100˚后插入脂双层结构中从而开放了一个直径为 3 nm 的孔道，因为 MscL 不具有离子选择性，此时直径小于 3 nm 的分子(例如钠离子、钾离子以及葡萄糖等小分子有机物)都可通过[11]，最后可以降低细胞内渗透压从而避免吸水涨破。

2.2. MscL 在不同神经调控技术中的研究进展

Kocer 等人利用离子通道的水合作用以及电荷介导的门控机制制备了具有光活性的分子阀门，并将其嵌入在薄膜中，这个阀门主要由通道蛋白组成，是一种来自大肠杆菌的 MscL，其通过接受长波长的紫外光(366 纳米)照射可以使局部电荷发生积聚，进而离子通道的开放，当受到另外一种可见光照射时便会中和局部电荷，进而导致离子通道的关闭[12]。

Nakayama 等人开发了用于磁场激活 MscL 纳米阀的超顺磁性纳米颗粒，他们将合成的直径小于 10 nm 的 $CoFe_2O_4$ 纳米粒子附着到 MscL 上并通过 SH 基团进行标记，通过利用膜片钳技术研究了磁场对附着纳米颗粒的 MSCL 的激活作用，从实验结果中发现，在施加磁场后，激活的通道数增多。此外研究还发现了人工合成的通道蛋白分子没有细胞毒性，进一步提出了磁性纳米颗粒作为 MscL 纳米阀激活的特异性触发器，用于脂质体类纳米给药系统应用的可能性[13]。

Heureaux 等人将具有放大超声刺激作用的微泡添加到细胞表面使其与整联蛋白受体可以牢固结合，利用声镊技术(acoustic tweezing cytometry, ATC)(例如超声)刺激后可以使 MscL 离子通道开放，从实验中研究者得出，在哺乳动物中，ATC 调节 MscL 离子通道的活性主要依赖于细胞骨架以及细胞表面的整联蛋白受体[14]。Ye 等人利用超声刺激表达 MscL 离子通道的海马神经元，从实验中发现 MscL 突变体(MscL 192L)仅接受低强度的超声刺激(低至 0.25 兆帕)便可以触发动作电位从而开放通道，其超声敏感性要比野生型 MscL 离子通道更优越，并且实验证明 MscL 离子通道激活后可以控制神经元细胞的活动，但是 MscL 离子通道对神经元原本的电生理特征和存活情况并没有太大的影响，并且该离子通道的开放不需要借助其他蛋白质或者配体，因此它可以发展成一种通用的无创声遗传学工具，用于操纵神经元或其他细胞和潜在的纳米器件的活动[15]。Qiu 等人通过将机械敏感离子通道(MSCL-G22S)引入细胞并表达，利用低强度超声在体外诱导 Ca~(2+)内流进而激活神经元，证明了异源表达 MSCL-G22S 的细胞对超声的敏感性明显优于对照组，并且，他们还发现表达 MSCL-G22S 的 293T 细胞细胞可以在不使用微泡介导的情况下对 500 kHz 的低频超声刺激非常敏感[16]。随后的研究中一些科学家利用阳离子纳米脂质体作为载体，将 MscL 突变体(MscL 192L)转入到肿瘤细胞中，并且发现连续给予超声刺激可以促进细胞的凋亡。此外在给予一致的超声刺激后，发现其在 Hela、B16、4T1 肿瘤系的凋亡率方面存在明显差异，这一研究为肿瘤细胞的凋亡提供了新的治疗方案[17]。这有力地表明，当细胞骨架和细胞外基质存在时，超声波确实可以诱导膜张力，同时根据细胞类型和组织结构的不同，不同的声学参数设置可以引起不同的生物效应。但是虽然最近取得了这些成功，但我们对体内刺激的潜在机制和诱导这种刺激的最佳超声时空参数的了解

仍然存在差距。

3. Piezo 离子通道

3.1. 定义、起源及生理结构特点

Piezo 离子通道是由 Coste [18]等人发现并且命名的一类通道家族，他们利用基因表达谱和 RNA 干扰候选基因表达的技术鉴定出 Neuro2A 细胞系可以产生机械敏感性电位所必需的 Piezo1 (Fam38A)离子通道。到目前为止，Piezo 家族只发现 Piezo1 (Fam38A)和 Piezo2 (Fam38B)两类。其中 Piezo1 通道主要存在于无感觉组织中，例如皮肤、肺、肾脏和膀胱等中；而 Piezo2 通道主要存在于感觉组织中，如三叉神经节(TG)、背根神经节(DRG)感觉神经元和、Merkel 细胞等[19] [20] [21]。

Piezo 是相对分子量大约为 1.2×10^6 的通道蛋白，它的每个亚基大都是由超过 2000 个氨基酸残基构成，其中每个单体最多有 38 个跨膜片段，这些单体在细胞膜上发生结合进而形成功能性的同源三聚体[22]。Ge 等人[23]通过使用冷冻电镜技术来分析小鼠 Piezo1 (共 2547 个氨基酸残基)结构，从而得出 Piezo1 是呈三联螺旋状的结构，它的胞外结构包括 3 个末端 blade 和 1 个中心帽子结构，其中羧基端构成离子通道的孔道部分，而氨基端通过接受机械刺激进一步使羧基端的孔道开放。到目前为止，机械刺激是激活 Piezo 离子通道的唯一手段，但是 Piezo 蛋白感受机械刺激的作用机制等方面仍不是很明确，除此之外，其是否存在其他激活模式也不是很清楚。Syeda 等人[24]通过钙离子成像技术鉴定出一种可以特异性激活 Piezo1 通道的小分子有机物 Toda1，表明 Piezo 可以作为一个化学门控离子通道发挥作用。

3.2. Piezo 在不同神经调控技术中的研究进展

Murthy 等人利用蓝光对表达 Piezo2 的感觉神经元的小鼠足底表面进行刺激，与野生型小鼠相比，前者小鼠会出现缩爪，甚至舔爪子、畏缩、跳跃、发声等其他各种伤害行为，从而得出光遗传技术可以激活 Piezo2 进而诱导小鼠的伤害性感受[25]。

超声波具有机械效应，其通过引起细胞膜张力的改变从而导致 Piezo 通道的开放。一些研究学者利用声流产生的剪切应力产生脉冲并给予细胞足够以及持续的刺激，细胞受到刺激后发生形变，进而嵌入细胞膜的 Piezo1 离子通道被打开，从此实验中他们发现在不同的超声引导条件下，声流可以诱导 Piezo1 激活和细胞内钙离子的反应[26]。Pan 等人通过超声刺激成功表达 Piezo1 离子通道的 HEK293T 细胞，随后 Ca^{2+}内流从而触发下游途径，激活钙敏感磷酸酶去磷酸化转录因子，活化 T 细胞核因子(NFAT)，之后转移到细胞核激活 NFAT 反应元件(RE)，从而使设计的靶基因成功表达。随后他们利用此特点进一步改造了 Jurkat T 细胞系和原代 T 细胞，通过将 Piezo1 基因转入上述细胞中形成嵌合抗原受体，达到转录激活后再利用超声波刺激使通道开放从而达到识别并且根治目标肿瘤细胞的目的[27]。虽然有学者已经研究证明利用超声波激活 Piezo 离子通道进而达到治疗相关疾病的目的，此外在神经修复方面，Piezo 通道的激活可以抑制轴突的再生，但是目前尚未有超声结合 Piezo 离子通道在神经修复方面的研究，因此仍需要我们去不断地探索其中的联系及作用，发现超声敏感的离子通道或者受体对实现分子水平特异性神经调控具有重大科学意义。

4. 瞬时受体电位通道

4.1. 定义、起源及生理结构特点

瞬时受体电位(transient receptor potential, TRP)离子通道是一类位于细胞膜上的阳离子通道超家族，从低等生物秀丽隐杆线虫到人类广泛存在。TRP 离子通道参与机体对外界机械刺激(例如压力、声波等)

作出响应的过程，与痛觉、触觉和听觉等感觉的产生有关。根据氨基酸序列和三维结构不同，TRP 离子通道可分成 7 个亚型：TRPC (TRP-canonical)、TRPV (TRP-vanilloid)、TRPM (TRP-melastatin)、TRPA (TRP-ankyrin)、TRPP (TRP-polycystin)、TRPML (TRP-mucolipin)及 TRPN (TRPNompC) [28] [29]，其中所有 TRPC 的亚基都包含一个 N 末端锚蛋白样的重复结构域(ARD)、第六个跨膜片段 S6 之后的 TRP 框和细胞内 C 末端的 Ca^{2+}结合 EF 结构域。此外 TRPC 通道的一个共同特征就是它们都可以被磷脂酶 C (PLC)信号通路激活。TRPV 结构与 TRPC 一样，其亚基 N 端包含一个 ARD 和一个 TRP 盒结构域，此外其 C 末端的特定相互作用域可以促进亚基组装。大多数 TRPM 的亚基包含 C 末端一个 TRP 盒和一个卷曲螺旋结构域，TRPM 亚基缺乏大多数 TRP 细胞内 N 末端发现的 ARD 结构域，但是它的 N 末端包含约 700 个氨基酸的非常长的同源区，在 TRP 通道中，TRPM4 和 TRPM5 是仅有的两个单价阳离子选择性离子通道，而 TRPM2、TRPM6 和 TRPM7 的 C 末端包含一个酶域，这是其他家族所没有的[30]。TRPA1 是 TRPA 亚家族的唯一成员，其亚基包含至少 14 个重复的非常大的 ARD 结构域。其中能对机械刺激产生响应的通道有：TRPC (TRPC1、TRPC5 和 TRPC6)，TRPV (TRPV1、TRPV2、TRPV4、OSM-9、OCR-2、NAN 和 IAV)，TRPM (TRPM4、TRPM7)，TRPA (TRPA1)，TRPP (TRPP2/PKD2)和 TRPN (TRPN1、TRP-4、NOMPC) [31] [32]。

4.2. TRP 在不同神经调控技术中的研究进展

Voolstra 等人从果蝇中发现 TRP 离子通道的可逆磷酸化可以接受光和暗的调节从而分别触发该离子通道的激活和失活，并且利用定量质谱学来识别光调控的磷酸化位点。虽然已有 7 个磷酸化位点可以通过光照表现出增强的磷酸化，但在黑暗中被磷酸化以及在光照下被去磷酸化的主要是单个磷酸化位点 Ser936 的作用结果。研究发现光触发 Ser936 去磷酸化可能是通过细胞内 Ca^{2+}的增加发生光转导联的激活，当切换到另一种光照条件后的几分钟内就可以检测到该位点磷酸化状态的变化。在所研究的蛋白质中，TRP 是迄今为止唯一被鉴定为可以接受光相反方向调节果蝇光信号转导蛋白的磷酸化位点。不同类型的色氨酸磷酸化可能具有不同的生理功能，果蝇体能的 TRP 通道的磷酸化位点的鉴定应该有助于进行突变研究，进而可以揭示这些翻译后修饰的生理作用[33]。

1985 年，研究发现了第一例关于经颅磁场通过非接触式和非侵入性技术刺激人体运动皮质的新方法[34]。随后，有人发现将 GFP 标记的铁蛋白表达到阳离子传导瞬时受体电位香草酸 1 (TRPV1)上，然后通过受热、机械刺激或者磁刺激可以激活神经元[35] [36]。随后研究者再次发现通过将磁纳米颗粒(MNPs)注射到可以表达 TRPV 离子通道的特定神经元群上，之后可以通过磁纳米颗粒将交变磁场转化为生物刺激从而影响神经元细胞的活性。其主要的工作原理就是当神经元暴露在交变磁场中时，纳米颗粒会驱散滞后产生的热量，从而引发 TRPV 通道的激活产生可逆性放电，进而可以激活神经元[37]。在此基础上一些学者又研究出加上化学激活方法可以在时间和空间上更精确的控制神经元，达到了更好的效果[38]。

TRPN 亚型有三个成员，即 NompC、TRPN1 和 TRP-4。在秀丽隐杆线虫特定神经元细胞，TRP-4 通道的表达主要包括 4 个 CEP 多巴胺能神经元、2 个 ADE 多巴胺能神经元以及 DVA 和 DVC 中间神经元。Li 等人[39]发现 TRP-4 基因突变体线虫在运动过程中表现出身体异常弯曲，说明 TRP-4 离子通道在线虫中是作为一个牵张感受器进而介导其本体感觉。研究发现，TRP-4 离子通道能响应低强度超声而开放从而改变线虫的行为。Ibsen 等人发现与野生型相比，TRP-4 缺陷突变体能减少线虫对机械刺激的响应，将 TRP-4 基因转到线虫 AWC 神经元中表达，利用超声波刺激(0.41 和 0.47 MPa)下进行钙成像分析发现，钙离子在 AWC 神经元中持续积累，而在野生型 AWC 细胞中并未发现该现象，同时也发现引起线虫突变体的反向运动行为数量减少，这表明 TRP-4 可能在超声波(负压峰值 < 0.5 MPa)刺激下被激活可以调节线虫中控制反向运动行为的神经元活性，导致线虫减少倒转运动[40]。

5. 双孔钾通道及其在神经调控技术中的研究进展

5.1. 定义、起源及生理结构特点

K2P 最早发现于人类肾脏中，Lesage [41]等通过表达序列标记方法发现结构不同于其他钾通道家族的弱内向整流钾通道 1 (tandem of pore domains in a week inward rectifier K^+ channel 1, TWIK1)。与此通道进行序列同源性比对，研究人员在动物中枢神经系统、血管、肾脏及内分泌腺等器官和植物中相继找到 K2P 家族的其他离子通道成员。

K2P 通道在动物和植物中都有发现，与其他的 K^+通道不同，其他 K^+通道是四聚体，K2P 是一个二聚体结构，每个亚基包含 4 个跨膜结构域(M1~M4)和 2 个孔道结构域(P1 和 P2)，胞外具有 2 个环状结构(C1 和 C2)，其氨基端与羧基端均位于细胞质侧[42]。根据氨基酸序列保守性和功能特性，K2P 可分为 6 类，即 TWIK、TWIK 相关的双孔钾通道(TWIK-related K^+ channel, TREK)、TWIK 相关的酸敏感性双孔钾通道(TASK)、TWIK 相关的碱敏感性双孔钾通道(TALK)、氟烷抑制的双孔钾通道(THIK)和 TWIK 相关的脊髓双孔钾通道(TRESK) [43]。

该通道与神经系统疾病有密切联系，例如脑缺血过程中，能量储备会出现下降从而发生膜去极化，Ca^{2+}发生内流，引起一系列的变化，从而导致神经元的死亡，而在此病理过程中，细胞膜上花生四烯酸的释放、细胞内酸化、神经元缺氧、肿胀等因素都可以使 TREK1 通道激活，进而降低神经元的兴奋性，减少能量代谢需求，从而达到保护脑缺血的作用[44]。

5.2. K2P 在不同神经调控技术中的研究进展

Sandoz 等人报道了一种可以利用光开关条件亚单位(PCS)从而达到对天然蛋白质进行光学遥控的技术，PCS 含有 PTL 锚定位点，他们将 TREK1-PCS 转染到分离培养的海马神经元上，通过利用 MAQ 标记来检测光对其产生的影响，从实验中发现 MAQ 标记的未转染神经元对光没有产生反应，从而得出光可以被用来控制 MAQ 标记的转染 TREK1-PCS 神经元的静息膜电位。同样在转染 TREK1-PCS 的海马脑片 CA1 和 CA3 锥体神经元中也观察到了这种光诱导的膜电位类似调制，之后将该技术应用于缺乏选择性可逆阻断剂的 TREK1 通道，由此发现对海马 GABAB 反应有影响[45]。

Kubanek 等人将 K2P 通道家族中的 TREK1、TREK-2、TRAAK 三个通道成功表达在非洲爪蟾蜍卵母细胞中，利用电生理试验来检测细胞对超声刺激的表现活动，通过研究发现在聚焦式超声波(focused ultrasound, FUS) (10 MHz, 0.3~4.9 W/cm^2)刺激后，细胞膜电流平均增加了 23%，当在 K2P 通道中加入阻断剂氯化钡以后，细胞膜电位没有明显变化，从以上实验结果得出聚焦式超声波可以刺激 K2P 离子通道进而影响其活性发生膜电位的变化，从而改变细胞活性[46]。

6. 结论与展望

目前，机械敏感(MS)离子通道是一种位于细胞膜上的机械力分子传感器，它不仅存在于原核生物中，也存在于真核生物中。其根据独特的结构和生理学性质，在细胞生长与增殖、渗透压调控、本体感知与运动等许多过程发挥着非常重要的作用。该离子通道可以被施加在细胞膜上的机械刺激激活，并可以快速有效地将细胞受到的这些刺激转化为电信号和化学信号。但各种机械力敏感离子通道的门控机制和生理学作用各有不同，除此之外，对其研究的方法上也处处有所限制，我们对机械性敏感离子通道的作用机制以及作用方面的认识仍然有很大的不足，虽然研究发现部分离子通道的开放可以通过神经调节技术来控制，并且与神经系统密切相关，并对神经元细胞的活动产生影响，甚至其中已经有许多离子通道已经应用于临床实践，为治疗提供了许多新的思路和方案。因此机械性敏感性离子通道与神经调控方面的

相关性仍需要我们不断地去探索，相信这是未来生物学领域的一个未知的金矿。

参考文献

[1] Beaulieu-Laroche, L., *et al*. (2020) TACAN Is an Ion Channel Involved in Sensing Mechanical Pain. *Cell*, **180**, 956-967.e17. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.01.033

[2] Murthy, S.E., *et al*. (2018) OSCA/TMEM63 Are an Evolutionarily Conserved Family of Mechanically Activated Ion Channels. *eLife*, **7**, Article ID: e41844. https://doi.org/10.7554/eLife.41844

[3] Guharay, F. and Sachs, F. (1984) Stretch-Activated Single Ion Channel Currents in Tissue-Cultured Embryonic Chick Skeletal Muscle. *The Journal of Physiology*, **352**, 685-701. https://doi.org/10.1113/jphysiol.1984.sp015317

[4] 汪业汉，凌至培. 神经调控技术在中国神经外科中的应用[J]. 军医进修学院学报, 2012, 33(8): 806-808+841.

[5] Martinac, B., *et al*. (1987) Pressure-Sensitive Ion Channel in *Escherichia coli*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **84**, 2297-2301. https://doi.org/10.1073/pnas.84.8.2297

[6] Sukharev, S.I., *et al*. (1994) A Large-Conductance Mechanosensitive Channel in *E. coli* Encoded by *mscL* Alone. *Nature*, **368**, 265-268. https://doi.org/10.1038/368265a0

[7] Kung, C., Martinac, B. and Sukharev, S (2010) Mechanosensitive Channels in Microbes. *Annual Review of Microbiology*, **64**, 313-329. https://doi.org/10.1146/annurev.micro.112408.134106

[8] Rosholm, K.R., *et al*. (2017) Activation of the Mechanosensitive Ion Channel MscL by Mechanical Stimulation of Supported Droplet-Hydrogel Bilayers. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 45180. https://doi.org/10.1038/srep45180

[9] Sukharev, S. and Anishkin, A. (2004) Mechanosensitive Channels: What Can We Learn from ‘Simple’ Model Systems? *Trends in Neurosciences*, **27**, 345-351. https://doi.org/10.1016/j.tins.2004.04.006

[10] Kapsalis, C., *et al*. (2019) Allosteric Activation of an Ion Channel Triggered by Modification of Mechanosensitive Nano-Pockets. *Nature Communications*, **10**, Article No. 4619. https://doi.org/10.1038/s41467-019-12591-x

[11] Cruickshank, C.C., *et al*. (1997) Estimation of the Pore Size of the Large-Conductance Mechanosensitive Ion Channel of Escherichia Coli. *Biophysical Journal*, **73**, 1925-1931. https://doi.org/10.1016/S0006-3495(97)78223-7

[12] Kocer, A., *et al*. (2005) A Light-Actuated Nanovalve Derived from a Channel Protein. *Science*, **309**, 755-758. https://doi.org/10.1126/science.1114760

[13] Nakayama, Y., *et al*. (2015) Magnetic Nanoparticles for “Smart Liposomes”. *European Biophysics Journal*, **44**, 647-654. https://doi.org/10.1007/s00249-015-1059-0

[14] Heureaux, J., *et al*. (2014) Activation of a Bacterial Mechanosensitive Channel in Mammalian Cells by Cytoskeletal Stress. *Cellular and Molecular Bioengineering*, **7**, 307-319. https://doi.org/10.1007/s12195-014-0337-8

[15] Ye, J., *et al*. (2018) Ultrasonic Control of Neural Activity through Activation of the Mechanosensitive Channel MscL. *Nano Letters*, **18**, 4148-4155. https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.8b00935

[16] Qiu, Z., *et al*. (2020) Targeted Neurostimulation in Mouse Brains with Non-Invasive Ultrasound. *Cell Reports*, **32**, Article ID: 108033. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108033

[17] Wang, T., *et al*. (2020) A Logic AND-Gated Sonogene Nanosystem for Precisely Regulating the Apoptosis of Tumor Cells. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **12**, 56692-56700. https://doi.org/10.1021/acsami.0c13453

[18] Coste, B., *et al*. (2010) Piezo1 and Piezo2 Are Essential Components of Distinct Mechanically Activated Cation Channels. *Science*, **330**, 55-60. https://doi.org/10.1126/science.1193270

[19] Fang, X.Z., *et al*. (2021) Structure, Kinetic Properties and Biological Function of Mechanosensitive Piezo Channels. *Cell & Bioscience*, **11**, Article No. 13. https://doi.org/10.1186/s13578-020-00522-z

[20] Bagriantsev, S.N., Gracheva, E.O. and Gallagher, P.G. (2014) Piezo Proteins: Regulators of Mechanosensation and Other Cellular Processes. *Journal of Biological Chemistry*, **289**, 31673-31681. https://doi.org/10.1074/jbc.R114.612697

[21] Chen, Z., *et al*. (2020) Significance of Piezo-Type Mechanosensitive Ion Channel Component 2 in Premature Ejaculation: An Animal Study. *Andrology*, **8**, 1347-1359. https://doi.org/10.1111/andr.12779

[22] Della Pietra, A., Mikhailov, N. and Giniatullin, R. (2020) The Emerging Role of Mechanosensitive Piezo Channels in Migraine Pain. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 696. https://doi.org/10.3390/ijms21030696

[23] Ge, J., *et al*. (2015) Architecture of the Mammalian Mechanosensitive Piezo1 Channel. *Nature*, **527**, 64-69. https://doi.org/10.1038/nature15247

[24] Syeda, R., *et al*. (2015) Chemical Activation of the Mechanotransduction Channel Piezo1. *eLife*, **4**, e07369. https://doi.org/10.7554/eLife.07369

[25] Murthy, S.E., *et al*. (2018) The Mechanosensitive Ion Channel Piezo2 Mediates Sensitivity to Mechanical Pain in Mice. *Science Translational Medicine*, **10**, eaat9897. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aat9897

[26] Liao, D., *et al*. (2021) Optimal Pulse Length of Insonification for Piezo1 Activation and Intracellular Calcium Response. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 709. https://doi.org/10.1038/s41598-020-78553-2

[27] Pan, Y., *et al*. (2018) Mechanogenetics for the Remote and Noninvasive Control of Cancer Immunotherapy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **115**, 992-997. https://doi.org/10.1073/pnas.1714900115

[28] Nilius, B. and Owsianik, G. (2011) The Transient Receptor Potential Family of Ion Channels. *Genome Biology*, **12**, Article No. 218. https://doi.org/10.1186/gb-2011-12-3-218

[29] Venkatachalam, K. and Montell, C. (2007) TRP Channels. *Annual Review of Biochemistry*, **76**, 387-417. https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.75.103004.142819

[30] Zheng, J. (2013) Molecular Mechanism of TRP Channels. *Comprehensive Physiology*, **3**, 221-242. https://doi.org/10.1002/cphy.c120001

[31] Damann, N., Voets, T. and Nilius, B. (2008) TRPs in Our Senses. *Current Biology*, **18**, R880-R889. https://doi.org/10.1016/j.cub.2008.07.063

[32] Kang, L., *et al*. (2010) *C. elegans* TRP Family Protein TRP-4 Is a Pore-Forming Subunit of a Native Mechanotransduction Channel. *Neuron*, **67**, 381-391. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.06.032

[33] Voolstra, O., *et al*. (2010) Light-Dependent Phosphorylation of the Drosophila Transient Receptor Potential Ion Channel. *Journal of Biological Chemistry*, **285**, 14275-14284. https://doi.org/10.1074/jbc.M110.102053

[34] Barker, A.T., Jalinous, R. and Freeston, I.L (1985). Non-Invasive Magnetic Stimulation of Human Motor Cortex. *The Lancet*, **325**, 1106-1107. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(85)92413-4

[35] Stanley, S.A., *et al*. (2012) Radio-Wave Heating of Iron Oxide Nanoparticles Can Regulate Plasma Glucose in Mice. *Science*, **336**, 604-608. https://doi.org/10.1126/science.1216753

[36] Stanley, S.A., *et al*. (2016) Bidirectional Electromagnetic Control of the Hypothalamus Regulates Feeding and Metabolism. *Nature*, **531**, 647-650. https://doi.org/10.1038/nature17183

[37] Chen, R., *et al*. (2015) Wireless Magnetothermal Deep Brain Stimulation. *Science*, **347**, 1477-1480. https://doi.org/10.1126/science.1261821

[38] Rao, S., *et al*. (2019) Remotely Controlled Chemomagnetic Modulation of Targeted Neural Circuits. *Nature Nanotechnology*, **14**, 967-973. https://doi.org/10.1038/s41565-019-0521-z

[39] Li, W., *et al*. (2006) A *C. elegans* Stretch Receptor Neuron Revealed by a Mechanosensitive TRP Channel Homologue. Nature, **440**, 684-687. https://doi.org/10.1038/nature04538

[40] Ibsen, S., *et al*. (2015) Sonogenetics Is a Non-Invasive Approach to Activating Neurons in *Caenorhabditis elegans*. *Nature Communications*, **6**, Article No. 8264. https://doi.org/10.1038/ncomms9264

[41] Lesage, F., *et al*. (1996) TWIK-1, A Ubiquitous Human Weakly Inward Rectifying K Super(+) Channel with a Novel Structure. *The EMBO Journal*, **15**, 1004-1011. https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1996.tb00437.x

[42] Renigunta, V., Schlichthörl, G. and Daut, J. (2015) Much More Than a Leak: Structure and Function of K_{2P}-Channels. *Pflügers Archiv—European Journal of Physiology*, **467**, 867-894. https://doi.org/10.1007/s00424-015-1703-7

[43] Feliciangeli, S., *et al*. (2015) The Family of K_{2P} Channels: Salient Structural and Functional Properties. *The Journal of Physiology*, **593**, 2587-2603. https://doi.org/10.1113/jphysiol.2014.287268

[44] Honore, E. (2007) The Neuronal Background K_{2P} Channels: Focus on TREK1. Nature Reviews. *Neuroscience*, **8**, 251-261. https://doi.org/10.1038/nrn2117

[45] Sandoz, G., *et al*. (2012) Optical Control of Endogenous Proteins with a Photoswitchable Conditional Subunit Reveals a Role for TREK1 in $GABA_B$ Signaling. *Neuron*, **74**, 1005-1014. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.04.026

[46] Kubanek, J., *et al*. (2016) Ultrasound Modulates Ion Channel Currents. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 24170. https://doi.org/10.1038/srep24170