

DOI:10.3724/SP.J.1008.2010.00887

## 细胞膜磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸对 TRP 通道功能的调节作用

杜肖娜<sup>1</sup>, 何宏涛<sup>2</sup>, 张海林<sup>1\*</sup>

1. 河北医科大学药理学教研室, 石家庄 050017
2. 河北医科大学第四医院医务处, 石家庄 050017

**[摘要]** TRP 离子通道超家族可分为 7 个亚族, 其功能受多方面因素的调节。最近的研究证明磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸(PIP<sub>2</sub>)对多个家族的 TRP 通道功能均有调节作用, 而且调节的结果既可以是激活也可以是抑制, 作用比较复杂, 涉及的机制和因素较多。本文综述了 PIP<sub>2</sub> 对几种不同家族 TRP 通道的调节作用及其病理生理学意义。

**[关键词]** TRP 通道; 磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸; 调节

**[中图分类号]** R 338.8 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2010)08-0887-05

### Regulatory role of phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate in transient receptor potential channel

DU Xiao-na<sup>1</sup>, HE Hong-tao<sup>2</sup>, ZHANG Hai-lin<sup>1\*</sup>

1. Department of Pharmacology, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, Hebei, China
2. Division of Medical Affair, the 4<sup>th</sup> Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, Hebei, China

**[Abstract]** Transient receptor potential(TRP) superfamily includes seven subfamilies and TRP channels are regulated by a wide variety of physical and chemical factors. Recently, several members of the TRP channel family have been reported to be regulated by phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate(PIP<sub>2</sub>). The regulation is complex and it can be activation or inhibition, involving multiple mechanisms and factors. This review summarizes the PIP<sub>2</sub> regulation of several TRP channels of different superfamilies and the related pathophysiological significance.

**[Key words]** TRP channel; phosphatidylinositol-4,5-diphosphate; regulation

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2010, 31(8):887-891]

根据同源性的不同, TRP(transient receptor potential)离子通道超家族可分为 7 个亚族, 包括 TRPA(ANKTM1)、TRPC(canonical TRP)、TRPM(melastatin, long-TRP)、TRPML(mucolipin)、TRPN(NOMPC)、TRPP(polycystin) 和 TRPV(vanilloid 受体)。TRP 通道在机体的各种感觉过程中发挥重要作用, 参与多种感觉如触觉、痛觉、听觉、嗅觉、视觉及温度觉的形成, 此外 TRP 通道还参与维持体内 Ca<sup>2+</sup>、Mg<sup>2+</sup> 的离子平衡<sup>[1]</sup>, 并参与体内与 Ca<sup>2+</sup> 信号相关的许多重要生理过程, 如细胞的生长及细胞坏死、树突形成、细胞周期的调节、细胞的迁移等。与其功能的多样性相一致的是 TRP 通道的功能可受多方面因素的调节, 包括温度、膜电位、机械刺激、化学因子如 pH 和离子(Mg<sup>2+</sup> 及 Ca<sup>2+</sup>), 以及许多细胞信号分子<sup>[2-4]</sup>。近年来, 细胞膜磷脂, 尤其是磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸(phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate, PIP<sub>2</sub>)对众多离子通道和转运体包括与 TRP 通道具有相同进化模式的 Kv 和 CNG 的功能调节作用受到了广泛的关注<sup>[5-8]</sup>, 而最近的研究则更进一步证明 PIP<sub>2</sub> 对几乎所有家族的 TRP 通道功能

均有调节作用。现将不同家族 TRP 通道受 PIP<sub>2</sub> 的调节及其生理病理学意义综述如下。

#### 1 TRPM

在 PIP<sub>2</sub> 对 TRP 通道的调节作用中, TRPM 通道是研究得比较清楚的一个, 但也有一些争议。8 种 TRPM 通道中的 4 种(TRPM7、TRPM5、TRPM8 及 TRPM4)均可被 PIP<sub>2</sub> 激活, 其他 4 种 TRPM 通道与 PIP<sub>2</sub> 的关系尚未见报道。

TRPM7 是最早报道的能被 PIP<sub>2</sub> 激活的哺乳动物的 TRP 通道<sup>[9]</sup>, 它与 TRPM6 在结构上的共同特点是在通道的 C 末端有一激酶结构域, 但这一结构域的功能到目前为止尚不清楚。Runnels 等<sup>[9]</sup>通过实验推测 Gq 偶联受体通过水解 PIP<sub>2</sub> 可抑制 TRPM7, 他们在实验中发现通过激活表达于 CHO 细胞中的 M1 受体可抑制 TRPM7 通道电流, 由于 TRPM7 电流可受 Mg<sup>2+</sup> 的抑制, 所以在全细胞情况下 TRPM7 电流由 Mg<sup>2+</sup> 缺乏的电极液诱导, M1 受体激活对 TRPM7 电流抑制的时程与 PIP<sub>2</sub> 水解的时程相吻合,

**[收稿日期]** 2009-12-20 **[接受日期]** 2010-01-25

**[基金项目]** 国家自然科学基金(30500112), 国家重点基础研究发展计划(“973”计划, 2007CB512100), Supported by the National Natural Science Foundation of China(30500112) and National Program on Key Basic Research Project(“973” Program, 2007CB512100).

**[作者简介]** 杜肖娜, 博士, 副教授, 硕士生导师. E-mail: du\_xiaona@yahoo.com

\* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 0311-86265562, E-mail: zhanghl@hebm. edu. cn

TRPM7电流抑制后的恢复过程可被 PI4K 抑制剂减慢而在电极中加入 PIP2 后迅速恢复,在溶血磷脂酸(LPA)作用于心室成纤维细胞中的 TRPM7 样通道的调节可得到以上类似的实验结果,而用免疫共沉淀的方法可将 PLC $\beta$ 2 和 TRPM7 共同沉淀更加说明 PLC 可水解通道周围的 PIP2(HEK 细胞)。这些结果说明 PIP2 在维持 TRPM7 通道的功能中起重要作用。然而 Takezawa 等<sup>[10]</sup>的实验对以上结果提出异议,他们在 HEK 细胞中表达 TRPM7 通道,发现激动该细胞的内源性 M1 受体后仅对 TRPM7 通道有非常轻微的抑制,而另一种 Gq 通路——凝血酶(thrombin)通路激活后不能抑制 TRPM7 通道。另外 Langeslag 等<sup>[11]</sup>发现 Runnel 等<sup>[9]</sup>证明的 PIP2 对 TRPM7 的激活作用只能在全细胞、电极内液低镁实验条件下出现,而在打孔膜片钳条件下 PLC 激活受体如缓激肽受体不会抑制 TRPM7,反而对其有激活作用,而且作者发现在全细胞实验条件下缓激肽可引起 PIP2 持续水解,而在打孔膜片钳实验时 PIP2 的水解短暂随之快速恢复,但作者并没有说明缓激肽引起的 TRPM7 的激活与 PIP2 有何关系。所以,不同受体对 TRPM7 的调节作用还需进一步的研究。

TRPM8 存在于感觉神经元、背根神经节(DRG)和三叉神经节,参与“冷”感觉的形成。在表达系统中人们发现 RTK 或 Gq 蛋白偶联受体激活 PLC 后对 TRPM8 电流有抑制作用<sup>[12-13]</sup>,同样在 DRG 神经元中通过 menthol 激活 TRPM8 引起的细胞内  $Ca^{2+}$  升高作用也可被缓激肽抑制,另外有报道 TRPM8 的去敏与  $Ca^{2+}$  激活  $Ca^{2+}$  敏感的 PLC $\delta$  有关<sup>[14-15]</sup>。从以上结果可以看出 TRPM8 电流的抑制与 PLC 的激活密切相关,但这种抑制作用究竟是由于 PLC 引起的 PIP2 水解造成还是由于 PIP2 水解后产生的下游信号分子如 PKC、 $Ca^{2+}$  或其他信号分子引起还存有争议。Liu 等<sup>[16]</sup>的实验表明 NGF 对 TRPM8 的抑制是通过 PLC $\gamma$  的激活途径,而与 MAPK 途径无关,同样 Rohács 等<sup>[14]</sup>在 PDGF 抑制 TRPM8 的实验中支持以上观点,并在实验中发现应用 PKC 的激动剂(PMA)、IP3 及  $Ca^{2+}$  耗竭剂(Thapsigargin)均不能影响 PDGF 对 TRPM8 的抑制作用,相反将 TRPM8 结构中 PIP2 结合部位突变后可以增强 PDGF 对 TRPM8 的抑制作用,而且过表达 PIP2 合成过程中的关键酶 PIP5K 可明显加速 TRPM8 从去敏状态恢复,在利用磷脂酰肌醇特异性磷酸酶将细胞膜 PIP2 水解的情况下可以将 TRPM8 通道电流完全抑制<sup>[17]</sup>。以上结果说明 TRPM8 的抑制很可能源于 PIP2 水解而非通过其他信号分子。然而另一观点认为 PKC 激活可能是膜受体激活抑制 TRPM8 通道的机制,因高浓度 PKC 激动剂可抑制 TRPM8 功能<sup>[18]</sup>。现在的问题是由于 PLC 的激活引起的 PIP2 水解的过程与 PKC 的激活很难完全区分开,即 PLC 激活可以顺序水解 PIP2 然后激活 PKC,而大量 PKC 激活后又可以引起 PIP2 水解<sup>[19-20]</sup>,所以在 TRPM8 抑制的过程中 PIP2 水解和 PKC 的作用还很难界定。

TRPM4 和 TRPM5 也属于非选择性阳离子通道,但不能通过  $Ca^{2+}$ <sup>[21-24]</sup>。TRPM5 通道首先在味觉细胞中发现<sup>[25]</sup>,TRPM5 敲除小鼠对苦、甜、umami(谷氨酸口味)等味觉消失或变迟钝<sup>[26-27]</sup>。与 TRPM5 相对单一的生理作用相比较

TRPM4 的生理功能要复杂得多。尽管从目前来看 TRPM4 和 TRPM5 在功能上有很大的差异,但在功能调节方面均可被  $Ca^{2+}$  和 PIP2 激活。当细胞内  $Ca^{2+}$  升高时这两种通道都可开放,但这种开放持续时间短暂,随之通道很快去敏,去敏的原因与 TRPM8 一样也是由于激活  $Ca^{2+}$  敏感的 PLC 而引起 PIP2 水解,只不过引起 TRPM8 的去敏的细胞内  $Ca^{2+}$  升高是 TRPM8 通道本身开放的结果,而引起 TRPM4 和 TRPM5 去敏的细胞内  $Ca^{2+}$  升高同时是激活通道的因素,从时程上来看, $Ca^{2+}$  对通道的激活速度快而对 PLC 的激活速度较慢,所以表现为 TRPM4 和 TRPM5 通道的先激活后去敏,全细胞情况下如果在电极内液中加入 PIP2 可使去敏的电流逆转。相对而言 TRPM4 对 PIP2 的依赖性要强于 TRPM5。

## 2 TRPV

哺乳动物的 TRPV 通道可分为两类,其中 TRPV1~4 为一类可被高温激活的通道<sup>[28]</sup>,TRPV2 及 TRPV4 又可被机械刺激激活<sup>[29-30]</sup>,它们与其他多数 TRP 通道一样是具有外向整流特性的非选择性阳离子通道,主要表达于感觉神经元。另一类为 TRPV5 和 TRPV6 通道,它们的电流特性呈内向整流特点,且对  $Ca^{2+}$  具有高通透性,主要表达于肾脏及肠道的上皮细胞,参与  $Ca^{2+}$  自上皮部位的吸收<sup>[31]</sup>。TRPV1 是此类 TRP 通道中研究得较多的一种,原因之一是 TRPV1 具有非常重要的生理功能即介导痛觉的产生<sup>[28]</sup>,另一原因是 TRPV1 的功能调节很复杂,许多因素对 TRPV1 具有激活作用,包括热刺激、氢离子、内源性大麻酚、辣椒素<sup>[32-33]</sup>等。在炎症过程中致炎因子如缓激肽、ATP、NGF 及趋化因子也可激活 TRPV1 造成炎症部位的热痛觉过敏,由于这些炎症介质均可激活 PLC,Bhave 等<sup>[34]</sup>认为这种炎症部位的 TRPV1 敏感性增高机制与 PKC 有关,而 Chuang 等<sup>[35]</sup>在 HEK 细胞和蛙卵细胞中发现应用 PIP2 抗体可增加 TRPV1 的功能,所以他们认为与 PLC 激活后水解 PIP2 把 TRPV1 通道从被 PIP2 的抑制状态下释放出来,这与大多数 TRP 通道功能受 PIP2 激活不同,可能与 TRPV1 通道 C 末端的独特区域有关,他们在 TRPV1 通道的 C 末端认定了一段 PIP2 结合区,由一些带正电荷的氨基酸和疏水性氨基酸组成,如果把这一段区域去掉或将其中至少 2 个带正电荷的氨基酸突变,则 TRPV1 的基础电流会增大,而且 NGF 引起的痛觉过敏作用会消失,这些结果似乎提示 PIP2 可通过与 TRPV1 结合抑制其功能。但随后的报道对此观点提出了质疑,首先 Zhang 等<sup>[36]</sup>对 NGF 激活 TRPV1 通道引起痛觉过敏提出了一个新的机制,即通过 Src 激酶使通道一个酪氨酸(Y200)磷酸化,从而使通道蛋白快速插入细胞膜,同时 Zhang 等<sup>[36]</sup>还发现如果去掉 Chuang 等<sup>[35]</sup>提出的 TRPV1 的 C 末端可明显增加通道 Y200 的磷酸化程度。另一个值得注意的是 Chuang 等<sup>[35]</sup>提出的 PIP2 对 TRPV1 通道的抑制作用只是通过 PIP2 抗体的间接实验结果得出,而且只在较低浓度辣椒素刺激下才能体现出来,在高浓度的辣椒素激活 TRPV1 后得到的实验结果则完全不同。如在高浓度的辣椒素激活 TRPV1 且细胞外  $Ca^{2+}$  存在的情况下通道电流会出现去敏现象<sup>[37]</sup>;而 Liu

等<sup>[38]</sup>在实验中发现 TRPV1 去敏后的恢复过程必需有 PIP2 的再合成,这是否说明 PIP2 对 TRPV1 通道也有激活作用呢?最近 Lukacs 等<sup>[39]</sup>及 Stein 等<sup>[40]</sup>发现在 PIP2 直接作用于分离的膜片可激活 TRPV1,而且通过 U73122 干扰 PIP2 的水解或在电极内中加入 PIP2 的确可以抑制 TRPV1 的去敏。这又说明 PIP2 对 TRPV1 不是抑制作用而是激活作用。同时 Stein 等<sup>[40]</sup>通过另一实验反驳了 Chuang 等<sup>[35]</sup>有关 NGF 通过水解 PIP2 激活 TRPV1 的观点,他们认为 NGF 引起的 TRPV1 功能增加是通过一种 PI3K 依赖的细胞膜通道表达增加引起,此结果与前述 Zhang 等<sup>[36]</sup>的结果类似。综上所述,PIP2 对 TRPV1 的作用可能是双向的,即 TRPV1 的功能需要 PIP2 的维持,而同时在一些特定情况下 PIP2 对通道起一定的抑制作用(在低浓度的辣椒素情况下这种抑制作用最为明显)。PIP2 对 TRPV1 的这种双重调节作用可能与 PIP2 对电压依赖性的钙通道双重调节模式类似<sup>[41]</sup>。

### 3 TRPC

TRPC 是与最初发现的果蝇 TRP 通道同源性最高的一类哺乳动物 TRP 通道,所以称为典型 TRP 通道 (canonical transient receptor potential, TRPC), TRPC 与果蝇的 TRP/TRPL (TRP-like) 通道均可在 Gq 偶联受体激活后开放, TRPC 通道的特性也是属于非选择性阳离子通道,但对 Na<sup>+</sup> 的通透性强于 Ca<sup>2+</sup>。已知 Gq 偶联受体激活后引起 PLC 激活, PLC 水解 PIP2 生成 DAG 和 IP3。到目前为止激活 PLC 的受体究竟通过哪种机制激活 TRPC 还不是十分清楚, Hofmann 等<sup>[42]</sup>认为 TRPC3、TRPC6 及 TRPC7 可直接被 DAG 激活,也有报道认为钙库耗竭<sup>[43]</sup>、IP3 受体也能激活 TRPC<sup>[44-45]</sup>,还有人认为是通过增加通道的膜表达而增加通道活性<sup>[46]</sup>。PIP2 对 TRPC 的作用相对较为复杂, Estacion 等<sup>[47]</sup>在对果蝇 TRPL 的实验研究提示 PIP2 对 TRPL 可能有抑制作用,这也提示了一种可能——在 PLC 激活后 DAG

和 PIP2 水解共同引起 TRPC3 等的激活。Lemonnier 等<sup>[48]</sup>对哺乳动物 TRPC3/6/7 与 PIP2 关系的研究发现,应用 PIP2 合成过程中 PI4K 的抑制剂 LY294002 可抑制 TRPC3/6/7 通道的功能,而且该实验在 inside-out 细胞膜片钳实验应用 PIP2 对 TRPC3/6/7 通道有激活作用 (TRPC7 更为明显),这是首次发现 PIP2 对 TRPC 的直接作用,较有力地证明与抑制 TRPL 通道不同, PIP2 对这一类 TRPC 通道是激活作用。

另一组 TRPC 通道——TRPC1、TRPC4 及 TRPC5 也可被 PLC 信号途径激活,但其激活的机制更不清楚, TRPC4 和 TRPC5 不能被 DAG 激活,但 PIP2 可能也参与它们的功能调节。Trebak 小组<sup>[49]</sup>2009 年的研究表明 PIP2 对 TRPC5 的功能可能是双重调节作用,他们发现在全细胞情况下应用 PIP2 合成酶 PI4K 抑制剂对 HEK 细胞中表达的 TRPC5 通道的功能是激活作用,说明 PIP2 对通道起抑制作用,但在 inside-out 膜片钳实验中直接加入 PIP2 却能大大激活 TRPC5 通道,同时在全细胞情况下激活 PIP2-5-磷酸酶也可使 TRPC5 的功能受到明显抑制,通过这些结果作者推测 PIP2 对 TRPC5 的调节作用可能也是呈现双重调节,即 PIP2 本身对维持 TRPC5 的功能是必需的,然而在此基础上 PIP2 又可通过细胞内还不为人知的信号机制对 TRPC5 起抑制性的调节作用,这与前述的 PIP2 对 TRPV1 通道的调节作用有类似之处。

从以上的综述我们可以看出关于对 PIP2 调节 TRP 通道作用的了解还有待进一步研究,但毋庸置疑的是, PIP2 在 TRP 通道功能的调节中起关键的作用;此外, PIP2 对 TRP 通道功能调节的结果既可以是激活也可以是抑制作用,作用比较复杂,涉及的机制和因素较多,对研究结果的解释和理解需要对研究背景和条件有充分的了解 (表 1 将 TRP 通道的分类、特征及到目前所知 PIP2 对通道的调节作用做了总结)。可以预见,在今后相当长的一段时间内,对 PIP2 调节 TRP 通道功能的研究将会是研究热点之一,并将大大促进对众多生理功能、疾病机制的了解。

表 1 TRP 通道的分类、特征、功能及 PIP2 对其的调节作用

Tab 1 Summary of properties of TRP family members

Subfamily	Alternative name	Function	Effect of PIP2
TRPC	Canonical (TRPC7)	PLC-activated cation channels in many cells; incl. vascular myocytes; Store-operated channels (TRPC1)	TRPC3/6/7 (activates) TRPC5? (dual regulates)
TRPV	Vanilloid, ECAC, CAT (TRPC6)	Thermoreceptors; Epithelial Ca <sup>2+</sup> transport (TRPC5, 6); taste (TRPC1, 3)	TRPV1? (dual regulates)
TRPM	Melastatin (TRPM8)	CAN channels (TRPM4, 5); Mg <sup>2+</sup> transport (TRPM7); taste (TRPM5) cold/menthol receptor (TRPM8)	TRPM4/5/7/8 (activates)
TRPML	Mucolipin (TRPML3)	Defective in mucolidipodis (TRPML1); Intracellular channel on lysosomes	?
TRPP	Polycystin-2, PKD2 (TRPP3)	Defective in polycystic kidney disease (TRPP2); Sour taste (TRPP3)	?
TRPA	ANKTM (TRPA1)	Noxious cold, pungent taste, mechano-hypersensitivity	?
TRPN	NompC (TRPN1)	Mechanotransducer in Drosophila and lower vertebrates	?

## [参考文献]

- [1] Hoenderop J G, Bindels R J. Calcitropic and magnesiotropic TRP channels[J]. *Physiology*(Bethesda), 2008, 23: 32-40.
- [2] Bandell M, Macpherson L J, Patapoutian A. From chills to chills: mechanisms for thermosensation and chemesthesis *via* thermoTRPs[J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2007, 17: 490-497.
- [3] Nilius B. TRP channels in disease[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2007, 1772: 805-812.
- [4] Talavera K, Nilius B, Voets T. Neuronal TRP channels: thermometers, pathfinders and life-savers [J]. *Trends Neurosci*, 2008, 31: 287-295.
- [5] Gamper N, Shapiro M S. Regulation of ion transport proteins by membrane phosphoinositides [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2007, 8: 921-934.
- [6] Hilgemann D W, Feng S, Nasuhoglu C. The complex and intriguing lives of PIP<sub>2</sub> with ion channels and transporters[J]. *Sci STKE*, 2001, 2001: re19.
- [7] Suh B C, Hille B. Regulation of ion channels by phosphatidylinositol 4, 5-bisphosphate [J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2005, 15: 370-378.
- [8] Suh B C, Hille B. PIP<sub>2</sub> is a necessary cofactor for ion channel function: how and why [J]? *Annu Rev Biophys*, 2008, 37: 175-195.
- [9] Runnels L W, Yue L, Clapham D E. The TRPM7 channel is inactivated by PIP<sub>2</sub> hydrolysis [J]. *Nat Cell Biol*, 2002, 4: 329-336.
- [10] Takezawa R, Schmitz C, Demeuse P, Scharenberg A M, Penner R, Fleig A. Receptor-mediated regulation of the TRPM7 channel through its endogenous protein kinase domain [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101: 6009-6014.
- [11] Langeslag M, Clark K, Moolenaar W H, van Leeuwen F N, Jalink K. Activation of TRPM7 channels by phospholipase C-coupled receptor agonists [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282: 232-239.
- [12] McKemy D D, Neuhauser W M, Julius D. Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation [J]. *Nature*, 2002, 416: 52-58.
- [13] Reid G, Flonta M L. Physiology. Cold current in thermoreceptive neurons [J]. *Nature*, 2001, 413: 480.
- [14] Rohács T, Lopes C M, Michailidis I, Logothetis D E. PI(4,5)P<sub>2</sub> regulates the activation and desensitization of TRPM8 channels through the TRP domain [J]. *Nat Neurosci*, 2005, 8: 626-634.
- [15] Daniels R L, Takashima Y, McKemy D D. Activity of the neuronal cold sensor TRPM8 is regulated by phospholipase C *via* the phospholipid phosphoinositol 4, 5-bisphosphate [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284: 1570-1582.
- [16] Liu B, Qin F. Functional control of cold- and menthol-sensitive TRPM8 ion channels by phosphatidylinositol 4, 5-bisphosphate [J]. *J Neurosci*, 2005, 25: 1674-1681.
- [17] Varnai P, Thyagarajan B, Rohacs T, Balla T. Rapidly inducible changes in phosphatidylinositol 4, 5-bisphosphate levels influence multiple regulatory functions of the lipid in intact living cells [J]. *J Cell Biol*, 2006, 175: 377-382.
- [18] Premkumar L S, Raisinghani M, Pingle S C, Long C, Pimentel F. Downregulation of transient receptor potential melastatin 8 by protein kinase C-mediated dephosphorylation [J]. *J Neurosci*, 2005, 25: 11322-11329.
- [19] Nasuhoglu C, Feng S, Mao Y, Shammatt I, Yamamoto M, Earnest S, et al. Modulation of cardiac PIP<sub>2</sub> by cardioactive hormones and other physiologically relevant interventions [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2002, 283: C223-C234.
- [20] Zeng W Z, Li X J, Hilgemann D W, Huang C L. Protein kinase C inhibits ROMK1 channel activity via a phosphatidylinositol 4, 5-bisphosphate-dependent mechanism [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278: 16852-16856.
- [21] Liu D, Liman E R. Intracellular Ca<sup>2+</sup> and the phospholipid PIP<sub>2</sub> regulate the taste transduction ion channel TRPM5 [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100: 15160-15165.
- [22] Hofmann T, Chubanov V, Gudermann T, Montell C. TRPM5 is a voltage-modulated and Ca<sup>2+</sup>-activated monovalent selective cation channel [J]. *Curr Biol*, 2003, 13: 1153-1158.
- [23] Launay P, Fleig A, Perraud A L, Scharenberg A M, Penner R, Kinet J P. TRPM4 is a Ca<sup>2+</sup>-activated nonselective cation channel mediating cell membrane depolarization [J]. *Cell*, 2002, 109: 397-407.
- [24] Prawitt D, Monteilh-Zoller M K, Brixel L, Spangenberg C, Zabel B, Fleig A, et al. TRPM5 is a transient Ca<sup>2+</sup>-activated cation channel responding to rapid changes in [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100: 15166-15171.
- [25] Pérez C A, Huang L, Rong M, Kozak J A, Preuss A K, Zhang H, et al. A transient receptor potential channel expressed in taste receptor cells [J]. *Nat Neurosci*, 2002, 5: 1169-1176.
- [26] Damak S, Rong M, Yasumatsu K, Kokrashvili Z, Pérez C A, Shigemura N, et al. Trpm5 null mice respond to bitter, sweet, and umami compounds [J]. *Chem Senses*, 2006, 31: 253-264.
- [27] Zhang Y, Hoon M A, Chandrashekar J, Mueller K L, Cook B, Wu D, et al. Coding of sweet, bitter, and umami tastes: different receptor cells sharing similar signaling pathways [J]. *Cell*, 2003, 112: 293-301.
- [28] Caterina M J, Schumacher M A, Tominaga M, Rosen T A, Levine J D, Julius D. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway [J]. *Nature*, 1997, 389: 816-824.
- [29] Strotmann R, Harteneck C, Nunnenmacher K, Schultz G, Plant T D. OTRPC4, a nonselective cation channel that confers sensitivity to extracellular osmolarity [J]. *Nat Cell Biol*, 2000, 2: 695-702.
- [30] Muraki K, Iwata Y, Katanosaka Y, Ito T, Ohya S, Shigekawa M, et al. TRPV2 is a component of osmotically sensitive cation channels in murine aortic myocytes [J]. *Circ Res*, 2003, 93: 829-838.
- [31] Hoenderop J G, Nilius B, Bindels R J. Calcium absorption across epithelia [J]. *Physiol Rev*, 2005, 85: 373-422.
- [32] Voets T, Droogmans G, Wissenbach U, Janssens A, Flockerzi V, Nilius B. The principle of temperature-dependent gating in cold- and heat-sensitive TRP channels [J]. *Nature*, 2004, 430: 748-754.
- [33] Voets T, Talavera K, Owsianik G, Nilius B. Sensing with TRP channels [J]. *Nat Chem Biol*, 2005, 1: 85-92.
- [34] Bhave G, Hu H J, Glauner K S, Zhu W, Wang H, Brasier D J, et

- al. Protein kinase C phosphorylation sensitizes but does not activate the capsaicin receptor transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100: 12480-12485.
- [35] Chuang H H, Prescott E D, Kong H, Shields S, Jordt S E, Basbaum A I, et al. Bradykinin and nerve growth factor release the capsaicin receptor from PtdIns(4,5)P<sub>2</sub>-mediated inhibition [J]. Nature, 2001, 411: 957-962.
- [36] Zhang X, Huang J, McNaughton P A. NGF rapidly increases membrane expression of TRPV1 heat-gated ion channels [J]. EMBO J, 2005, 24: 4211-4223.
- [37] Sawynok J. Topical and peripherally acting analgesics [J]. Pharmacol Rev, 2003, 55: 1-20.
- [38] Liu B, Zhang C, Qin F. Functional recovery from desensitization of vanilloid receptor TRPV1 requires resynthesis of phosphatidylinositol 4, 5-bisphosphate [J]. J Neurosci, 2005, 25: 4835-4843.
- [39] Lukacs V, Thyagarajan B, Varnai P, Balla A, Balla T, Rohacs T. Dual regulation of TRPV1 by phosphoinositides [J]. J Neurosci, 2007, 27: 7070-7080.
- [40] Stein A T, Ufret-Vincenty C A, Hua L, Santana L F, Gordon S E. Phosphoinositide 3-kinase binds to TRPV1 and mediates NGF-stimulated TRPV1 trafficking to the plasma membrane [J]. J Gen Physiol, 2006, 128: 509-522.
- [41] Wu L, Bauer C S, Zhen X G, Xie C, Yang J. Dual regulation of voltage-gated calcium channels by PtdIns(4,5)P<sub>2</sub> [J]. Nature, 2002, 419: 947-952.
- [42] Hofmann T, Obukhov A G, Schaefer M, Harteneck C, Guder-mann T, Schultz G. Direct activation of human TRPC6 and TRPC3 channels by diacylglycerol [J]. Nature, 1999, 397: 259-263.
- [43] Zhu X, Jiang M, Peyton M, Boulay G, Hurst R, Stefani E, et al. Trp, a novel mammalian gene family essential for agonist-activated capacitative Ca<sup>2+</sup> entry [J]. Cell, 1996, 85: 661-671.
- [44] Kiselyov K, Mignery G A, Zhu M X, Muallem S. The N-terminal domain of the IP<sub>3</sub> receptor gates store-operated hTrp3 channels [J]. Mol Cell, 1999, 4: 423-429.
- [45] Kiselyov K, Xu X, Mozhayeva G, Kuo T, Pessah I, Mignery G, et al. Functional interaction between InsP<sub>3</sub> receptors and store-operated Htrp3 channels [J]. Nature, 1998, 396: 478-482.
- [46] Bezzerides V J, Ramsey I S, Kotecha S, Greka A, Clapham D E. Rapid vesicular translocation and insertion of TRP channels [J]. Nat Cell Biol, 2004, 6: 709-720.
- [47] Estacion M, Sinkins W G, Schilling W P. Regulation of Drosophila transient receptor potential-like (TrpL) channels by phospholipase C-dependent mechanisms [J]. J Physiol, 2001, 530 (Pt 1): 1-19.
- [48] Lemonnier L, Trebak M, Putney J W Jr. Complex regulation of the TRPC3, 6 and 7 channel subfamily by diacylglycerol and phosphatidylinositol-4, 5-bisphosphate [J]. Cell Calcium, 2008, 43: 506-514.
- [49] Trebak M, Lemonnier L, DeHaven W I, Wedel B J, Bird G S, Putney J W Jr. Complex functions of phosphatidylinositol 4, 5-bisphosphate in regulation of TRPC5 cation channels [J]. Pflugers Arch, 2009, 457: 757-769.

[本文编辑] 孙岩

## • 书 讯 •

## 《前列腺疾病 100 问(第 3 版)》已出版

该书由孙颖浩、高旭主编,第二军医大学出版社出版,ISBN 978-7-5481-0040-9,16开,定价:80.00元。

前列腺疾病是困扰中老年男性的常见病、多发病。该书作者是长期从事临床工作的泌尿外科医学专家。笔者以生动、通俗的科普语言和图文并茂的问答形式把前列腺疾病相关专业展示给读者。中国工程院院士、我国著名泌尿外科专家郭应禄教授,中华医学会泌尿外科分会主任委员那彦群教授为该书作序。该书适合广大前列腺疾病患者、家属及注重自我保健的人群阅读,也适合基层泌尿外科医务人员阅读。

该书由第二军医大学出版社出版发行科发行,全国各大书店均有销售。

通讯地址:上海市翔殷路800号,邮编:200433

邮购电话:021-65344595,65493093

<http://www.smmup.com>