TRP离子通道在干细胞中的表达及功能的研究进展

郭京¹, 单徜^{1,2}, 李玫¹, 赵佳玉¹, 徐娇¹, 程为^{1*}

1. 大连医科大学肿瘤干细胞研究院, 大连 116044;

2. 大连医科大学附属第一医院, 大连 116011

* 联系人, E-mail: wcheng@dmu.edu.cn

收稿日期: 2021-10-06; 接受日期: 2021-10-25; 网络发表日期: 2021-12-14

辽宁省教育厅科学研究基金(批准号: LZ2020019)资助

摘要 瞬时受体电位(transient receptor potential, TRP)离子通道是一组位于细胞膜上、可感受多种物理及化学刺激的非选择性阳离子通透性蛋白, 可参与机体温觉、味觉、听觉和渗透压感受等重要的生命活动。最近研究表明, 该类阳离子通道除参与机体感觉功能外, 还表达于不同的干细胞中, 参与调控干细胞的生物学过程。这些研究预示了TRP离子通道在干细胞中的潜在功能。本文简要综述了TRP离子通道在干细胞中的分布及其如何在干细胞中发挥作用的研究进展。

关键词 TRP离子通道, 干细胞, 肿瘤干细胞, 钙信号, 分化, 干性

干细胞存在于所有多细胞生物体中, 具有自我更新和多向分化的潜能^[1]。根据来源不同, 干细胞可以分为胚胎干细胞和成体干细胞。成体干细胞还可以根据干细胞组织来源分为造血干细胞、骨髓间充质干细胞、神经干细胞等。干细胞是个体的生长发育、组织器官的结构和功能的维持以及其损伤后的再生修复等生命现象发生的重要基础。

近年来, 在肿瘤或白血病中还发现了另一种类型的干细胞, 被称为肿瘤干细胞。肿瘤干细胞具有与正常干细胞相似的特征, 能够产生在癌症样本中发现的所有类型细胞。与其他非致瘤细胞相比, 肿瘤干细胞具有致瘤性^[2], 并可能诱导肿瘤的发生发展, 包括自我更新能力和多向分化潜能。此外, 肿瘤干细胞作为一个

独特的群体存在于肿瘤中, 通过产生新的肿瘤进而导致复发和转移^[3]。

瞬时受体电位(transient receptor potential, TRP)通道是一类位于细胞膜上的非选择性阳离子通道。TRP离子通道蛋白亚基通过组成四聚体行使离子通道的功能。单个的TRP通道蛋白亚基具有6次跨膜结构, 在第5和第6跨膜螺旋间形成孔道, 其N末端和C末端均位于细胞膜内^[4-6]。哺乳动物TRP通道家族包含TRPC(Canonical), TRPV(Vanilloid), TRPM(Melastatin), TRPML(Mucolipin), TRPA(Ankyrin)和TRPP(Polycystin)等6个亚家族共28个成员。

TRP离子通道主要表达于可兴奋性神经细胞和组织中。根据激活方式的不同, TRP离子通道可分为: 受

引用格式: 郭京, 单徜, 李玫, 等. TRP离子通道在干细胞中的表达及功能的研究进展. 中国科学: 生命科学, 2021, 51: 1692-1700
Guo J, Shan C, Li M, et al. Distribution and function of TRP ion channels in stem cells (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2021, 51: 1692-1700, doi: 10.1360/SSV-2021-0385

体激活(如TRPCs), 温度激活(如TRPV2, TRPM8), 配体激活(如辣椒素激活TRPV1)和机械激活(如TRPV4)等^[7]. TRP离子通道作为细胞独特的感受器, 既能感受外界环境的变化, 又能调节局部细胞微环境. 而且, Ca^{2+} 作为第二信使, 也受TRP通道调控^[8]. 近年来的研究发现, TRP离子通道在干细胞中也有表达和分布.

1 TRP离子通道在干细胞中的表达

1.1 间充质干细胞中的TRPs

间充质干细胞是一类成体干细胞, 起源于中胚层, 分布于骨髓、骨骼肌、骨外膜等组织中, 具有迁移、增殖、分化等特性, 其中骨髓间充质干细胞所占比例最高. 近年的研究发现, TRPC1, TRPC6, TRPM7, TRPM8, TRPV1, TRPV2, TRPV4在间充质干细胞中均有结构性或功能性的表达.

TRPC是 Ca^{2+} 通透的阳离子通道, 主要依赖于磷脂酶C(phospholipase C, PLC)的激活, 并受G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptors, GPCRs)和酪氨酸激酶受体(receptor tyrosine kinase, RTKs)的调节. 有研究对TRPC1基因敲除小鼠和野生型小鼠的间充质干细胞进行对比, 证明TRPC1定位于间充质干细胞的胞膜和胞浆的部分^[9,10]. 另外, Cheng等人不同的研究组先后报道了在成人和小鼠骨髓间充质干细胞中有TRPM7的表达, 并且TRPM7是 Mg^{2+} 进入细胞的主要途径^[11,12]. 另外, 激活TRPM7还能促使更多的 Ca^{2+} 流入细胞, 增加的胞内钙离子通过调节磷脂酰肌醇等信号通路, 在间充质干细胞成骨过程中起促进作用^[13,14].

根据Swain等人^[15]的研究, 骨髓间充质干细胞中, 约64%的低pH诱发电流是由氟苯那酸敏感的TRP离子通道激活所致. 由于已知TRPV1和TRPM7在低pH条件下被激活, 因此TRPV1和TRPM7在骨髓间充质干细胞中的特异性表达可以被确定. 研究也在未分化的骨髓间充质干细胞中检测到TRPV1的mRNA, 但其功能尚不明确. TRPV亚家族的另一个成员TRPV4, 也在间充质干细胞中表达, 其在脂筏中的定位主要依赖于温度和胆固醇^[16]. 而且, Corrigan等人^[17]证明, 在小鼠间充质干细胞系(C3H10T1/2)中, TRPV4具有功能性表达.

1.2 神经干细胞中的TRPs

神经干细胞存在于神经系统中, 是一类具有分化

为神经元、星形胶质细胞和少突胶质细胞潜能的母细胞, 可依据部位分为神经嵴干细胞、中枢神经干细胞和外周神经干细胞. 近年的研究发现, 神经系统疾病与神经干细胞中的一些TRP离子通道的表达密切相关, 其中TRPC, TRPV, TRPM亚家族在神经干细胞中的作用最为突出.

有研究证明, 在神经干细胞中, TRPC1和TRPC3具有功能性表达^[18,19]. TRPCs在神经干细胞中的表达通常会促进 Ca^{2+} 内流.

作为在外周神经系统介导急性疼痛和慢性疼痛的离子通道, TRPV1主要分布在背根神经节和三叉神经节中, 而在神经源性脑区, TRPV1主要表达于海马齿状回颗粒下区和端脑的脑室下区. TRPV1与这两个区中的神经干细胞标记蛋白存在共表达现象^[20], 表明了TRPV1在神经干细胞中的分布. 而后, 在神经干细胞分化过程出现的神经祖细胞中, TRPV1的表达呈现明显下调趋势^[21].

另外, 在胎鼠神经干细胞中发现有TRPM2的表达^[22], 而TRPML-2在神经干/祖细胞中都有表达^[23].

1.3 牙髓干细胞中的TRPs

在牙髓中包含各种类型的细胞, 包括成牙本质细胞、成牙纤维细胞、免疫细胞和神经元细胞, 而牙髓干细胞具有分化为上述细胞的能力, 在组织损伤中起修复功能. TRP离子通道作为细胞感受器, 在牙髓干细胞中可被外来刺激如细菌、温度所激活, 从而介导牙髓干细胞的增殖与分化, 同时其在维持牙髓干细胞的存活方面也有重要作用.

TRPV1在人牙髓干细胞分化为神经元的过程中被观察到, 并随着牙髓干细胞的分化, TRPV1表达水平逐渐增加直至达到峰值^[24].

大鼠牙髓干细胞中可检测到TRPM4的表达, 当 Ca^{2+} 浓度范围为100 nmol/L~1 $\mu\text{mol/L}$ 时, TRPM4可以被激活^[25]. 另外, TRPM7在牙髓干细胞的细胞膜和细胞质中也有表达^[26].

1.4 其他干细胞中的TRPs

Xu等人^[27]研究发现, TRPA1在果蝇的肠道干细胞中表达. Jin等人^[28]在牙周膜干细胞中发现了TRPV4的表达, 并证实了机械激活TRPV4介导的 Ca^{2+} 内流可以促进牙槽骨的重塑. 另外, 在脂肪来源的干细胞^[29]和

成肌细胞^[30]中,都已经证明了TRPV1的功能性表达。

2 TRP离子通道在肿瘤干细胞中的表达

2.1 胶质瘤干细胞中的TRPs

在所有脑肿瘤疾病中最常见的是源自神经胶质细胞的神经胶质瘤,目前已知有TRPC, TRPM, TRPML, TRPV亚家族的成员在胶质瘤干细胞中表达。

对神经胶质瘤患者肿瘤培养物的研究发现,胶质瘤干细胞的增殖和更新能力与钙池调控性钙通道(store-operated channels, SOC)转导的 Ca^{2+} 信号通路密切相关。并且SOC由钙释放激活钙通道蛋白1(Orai1)形成。而TRPC1可调控Orai1蛋白的表达,说明TRPC1的表达可能在钙池调控性钙内流(store-operated Ca^{2+} entries, SOCE)中起到关键作用^[31]。

在胶质瘤干细胞中, TRPM亚家族中的TRPM3, TRPM7都有分布^[32,33]。

另外, TRPV2在成年患者胶质瘤干细胞细胞系的分化过程中表达增加^[34]。TRPML2作为介导 Ca^{2+} , Na^{+} 和 Fe^{2+} 内流的离子通道,在神经胶质瘤肿瘤组织活检中,与正常星形胶质细胞的组织相比,TRPML2的表达显著上调,并且胶质瘤干细胞的分化程度与TRPML2的表达水平呈负相关,因此,干扰TRPML2的mRNA和蛋白质合成的药物,同样也能用于神经胶质瘤的后续临床研究^[23]。

2.2 肝癌干细胞中的TRPs

在肝癌中,最常见并且死亡率最高的是肝细胞癌,而在肝细胞癌的细胞中,有一部分细胞是肝癌干细胞,它们具有自我更新、快速增殖的能力,在肿瘤的进展和复发中起重要作用。近来的研究表明,TRP离子通道的表达可能与肝癌干细胞的某些生物学功能有关。Hu等人^[35]使用SMMC-7721, MHCC97H, Huh-7和HepG2细胞系,证明TRPV2在所建立的肝癌细胞系中表达水平升高,并且细胞系中肿瘤干细胞的干性与TRPV2的表达水平呈正相关。

3 TRP离子通道在祖细胞中的表达

3.1 神经祖细胞中的TRPs

神经干细胞分化为神经元的过程中,会出现一种

前体细胞被称作神经祖细胞。近来的研究显示,多种TRP离子通道蛋白在神经祖细胞中表达,提示TRP离子通道可能是神经祖细胞中介导 Ca^{2+} 信号的主要途径。

从SD大鼠分离的A2B5⁺神经祖细胞中可检测到TRPCs的表达,与分化细胞相比,TRPC1和TRPC4的表达水平下调,而TRPC3/5/6表达水平上调,并且TRPC5和TRPC6的表达水平有更明显的上升^[36]。Louhivuori等人^[37]对TRPC缺陷小鼠(129SvJ/C57Bl6/N)的神经祖细胞进行研究,发现TRPCs在细胞增殖过程中表达,其中TRPC1和TRPC3的表达水平的增加与神经祖细胞的运动模式有关。另一项研究则发现,TRPC1分布在成年雄性小鼠的海马组织中分离的神经祖细胞中,并且TRPC1与Orai1和STIM1蛋白呈共定位分布^[38]。

此外,在神经祖细胞中,TRPV1/2/3表达可以引起 Ca^{2+} 内流。在分化后的细胞里,TRPV2/3的表达明显下调,而TRPV1的表达水平稍有提高,这可能是由于在神经祖细胞中,TRPV1总体的表达水平极低所致^[39]。Stock等人^[40]的研究也表明,神经祖细胞可以释放TRPV1的激动剂(脂肪酸乙醇酰胺),但祖细胞中含有的TRPV1很少。另外,在人类胚胎神经祖细胞中,发现了TRPV4和TRPM3的表达,但这两种离子通道在分化后的细胞中的表达水平变化不大^[41]。

3.2 内皮祖细胞中的TRPs

内皮祖细胞作为血管内皮细胞的前体细胞,其在血管损伤的情况下可以被募集修复血管,由于内皮祖细胞取材方便,在心血管疾病治疗中有广阔的应用前景。在从SD大鼠骨髓中分离得到的内皮祖细胞中,可观察到TRPC1在内皮祖细胞质膜上的定位,且其参与下游信号通路Calmodulin/eNOS的激活^[42,43]。另外,在内皮祖细胞中,也观察到TRPV4通道蛋白的表达^[44]。

4 TRP离子通道在干细胞中的调控作用

4.1 细胞增殖

间充质干细胞的细胞增殖受到细胞内钙介导的信号通路的调控。敲除间充质干细胞中的TRPM7后,细胞的增殖和存活率显著降低,提示TRPM7对间充质干细胞的存活至关重要^[11]。

在神经干细胞中, Ca^{2+} 通过调节细胞骨架和膜动

力学以及基因表达, 促进细胞增殖和分化. Fiorio Pla 等人^[18]发现, TRPC1 增强 bFGF/FGFR-1 诱导的大鼠胚胎神经干细胞的 Ca^{2+} 内流, 进而促进神经干细胞的增殖. 结果显示, 通过激动剂激活 TRPM3 和 TRPV4, 这两种离子通道对体外培养的人神经祖细胞的增殖和存活并没有功能性影响^[41]. 另外, Stock 等人^[40]证明, 诱导体细胞突变而产生的神经干细胞和神经前体细胞, 被认为是高级别星形细胞瘤的来源. TRPV1 被证明高水平表达于高级别星形细胞瘤中, 并且激活 TRPV1 可诱导肿瘤细胞死亡, 而神经前体细胞是内源性 TRPV1 激动剂的主要来源. 因而, TRPV1 可作为高级别星形细胞瘤细胞治疗的潜在靶点.

在牙髓干细胞中, Mg^{2+} 被认为是细胞增殖的关键调节因素. 而 TRPM7 是细胞内 Mg^{2+} 稳态的主要调控者, 激活 TRPM7, 可以诱发 Mg^{2+} 的内流. 在人牙髓干细胞缺失 TRPM7 的情况下, 细胞的增殖能力明显减弱, 细胞主要阻滞在 G0/G1 期. TRPM7 可促进牙髓干细胞的增殖, 提示其可能在牙髓修复过程中发挥作用^[26].

多能肠道干细胞负责成年果蝇中肠道的组织稳态, 它的增殖和分化活性随着组织损伤而增加. 在脊椎动物中, TRPA1 是细胞质中 Ca^{2+} 的调节因子, Ca^{2+} 氧化应激会诱导 Ras/MAPK 通路激活, 并驱动多能肠道干细胞增殖^[27].

内皮祖细胞可以替代受损的内皮细胞, 并重塑受损组织的血管网络. 在体外或体内, TRPV4 通过激活一系列钙依赖的转录因子, 促进成熟的内皮细胞增殖. 而在内皮祖细胞中, TRPV4 虽具有功能性表达, 可以被激活剂激活, 但其在祖细胞增殖作用的调节方面还有待进一步研究^[44].

此外, 在脂肪来源的干细胞中, TRPV1 可以被一些特定波长的光所激活, 对细胞增殖起抑制作用^[29].

4.2 细胞分化

Cheng 等人^[11]证明, 在人骨髓间充质干细胞分化为成骨细胞过程中, TRPM7 的基因表达增加. 在干细胞分化过程中, TRPM7 介导 Ca^{2+} 内流, 诱导 PLC 信号通路的激活, 促进内质网内 Ca^{2+} 释放到细胞质, 从而激活 CAMKII, 并使 SMAD1 转位到细胞核, 从而激活成骨基因 *Runx2*, *Osterix* 和 *OCN*^[45]. TRPM7 在人骨髓间充质干细胞分化过程中, 可以通过激活 PLC 调节 SMAD1 的活性^[14]. 共定位实验显示, 内源性表达于人骨髓间充质

干细胞内的 TRPM8 蛋白在内质网特异性表达, 提示其主要功能可能与胞内 Ca^{2+} 释放有关^[46]. 此外, 使用 TRPM8 激活剂和抑制剂分别作用于分化的间充质干细胞后, 证明激活 TRPM8 可以促进干细胞分化为成骨细胞. 研究还发现, 远红外辐射能够通过诱导细胞内 Ca^{2+} 聚集来抑制扁桃体源的间充质干细胞的成脂分化^[47], 而进一步研究证明, TRPV2 是远红外辐射抑制扁桃体间充质干细胞成脂分化的感受器^[48]. 另外, 骨髓间充质干细胞在维持骨和骨髓内环境稳定中发挥重要作用. 骨髓间充质干细胞主要通过产生 H_2S 来调节其自我更新和分化, H_2S 的缺乏会导致干细胞分化缺陷. 其原因是, H_2S 缺乏会使 TRP 通道蛋白上的半胱氨酸残基的巯基化作用减弱, 进而导致细胞内 Ca^{2+} 内流异常. 减少的 Ca^{2+} 内流会下调蛋白激酶 C/ERK 介导的 Wnt/ β -catenin 信号, 从而影响骨髓间充质干细胞分化为成骨细胞^[49]. 另外, Corrigan 等人^[17]的研究显示, 外界机械刺激激活 TRPV4, 诱发 Ca^{2+} 内流信号, 也是诱导间充质干细胞早期成骨分化的原因^[50]. 在骨髓间充质干细胞分化而来的胶原的形成至关重要, 可以控制胶原纤维的组装^[51]. 对野生型小鼠和 *TRPV1* 敲除的小鼠的研究表明, TRPV1 促进间充质干细胞分化为成骨细胞^[52].

TRPA1 参与牙髓干细胞向神经元的分化. Clarke 等人^[53]证实, 通过神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 刺激细胞, 可诱导 TRPA1 的表达增加. TRPV1 也在牙髓干细胞分化为神经元的过程中被观察到, 并随着牙髓干细胞的分化而逐渐增加表达水平. TRPV1 和 TRPA1 在牙髓干细胞向神经元细胞分化过程中, 主要发挥伤害感受器的作用, 并通过 Ca^{2+} 引发钙震荡参与干细胞的分化过程^[24]. 另外, TRPM7 也被证实参与调节人牙髓干细胞的成骨分化^[26].

大鼠牙囊干细胞中的 TRPM4, 作为成骨抑制剂发挥作用, 同时它是促进脂肪生成的必需因素^[54].

在神经干细胞中, 甲状腺激素可直接作用于 TRPC1, 促使中脑腹侧的神经干细胞被激活, 进而调控干细胞的分化^[55]. Hao 等人^[19]发现, TRPC3 表达于小鼠胚胎干细胞, 敲除 TRPC3 可以破坏线粒体膜, 及诱发干细胞凋亡, 提示 TRPC3 有助于维持胚胎干细胞线粒体膜蛋白的完整性, 进而促进线粒体中 Ca^{2+} 的流入, 促进胚胎干细胞向神经干细胞的分化进程. 而在

A2B5⁺神经祖细胞分化过程中, TRPC5表达增加, 从而促进细胞的分化^[36]. TRPM2通道在热激活下表达增加, 进而加速神经干细胞的分化^[22]. 对于人神经前体细胞, TRP通道是Ca²⁺进入细胞的主要途径, 分化的细胞中TRPV2和TRPV3蛋白水平下降^[39]. 即在分化条件下, 相关通道类型会被替代.

在成肌细胞中, TRPV1的表达可以促使Ca²⁺内流进而激活IL-1, 促进成肌细胞的分化与融合^[30].

4.3 细胞周期

骨髓间充质干细胞的静息膜电位呈细胞周期依赖性变化, 在G1期去极化最强, S期超极化. 而静息膜电位的这种细胞周期依赖的变化, 与TRPC6的G1期上调和S期下调完全匹配, 并且TRPC6的敲除降低了静息膜电位, 从而影响细胞周期的进展. 因此, TRPC6通过改变膜电位参与调控骨髓间充质干细胞的细胞周期^[56].

4.4 细胞迁移

在人牙髓干细胞中, TRPM7被证实参与调节细胞的迁移^[26].

4.5 其他

目前对于TRP通道在胎盘中的表达及其可能的功能仍缺乏全面的了解. 通过比较TRP在小鼠滋养层干细胞和小鼠胚胎干细胞中的表达, 证实了TRPV2在胎盘发育过程中的特异性表达. 此外, 小鼠滋养层干细胞中TRP通道的表达与原代滋养层细胞相似, 可作为胎盘发育过程中TRP通道的研究模型^[57].

5 TRP离子通道在肿瘤干细胞中的作用

5.1 细胞增殖

在胶质瘤干细胞中, TRPM7激活JAK2/STAT3和/或Notch信号通路并促进细胞增殖和迁移^[33].

TRPV2在体外和体内都抑制胶质瘤干细胞的增殖^[34]. 此外, 通过大麻二醇激活TRPV2, 也可以抑制胶质瘤干细胞的增殖^[58].

5.2 细胞分化

Stock等人^[40]证明TRPV1在胶质瘤干细胞中表达下调. Nabissi等人^[59]的研究表明, 胶质母细胞瘤和胶

质瘤干细胞选择性地表达TRPV1 5'非翻译区变体3 (TRPV1 variant three, TRPV1_{v3}), 这是由第一外显子选择性剪接产生的四种变体之一. 此外, 研究还发现通过诱导胶质瘤干细胞分化, TRPV1_{v3}的表达增加.

对成年胶质瘤患者的研究发现, 胶质瘤干细胞在分化过程中, TRPV2表达增加. 在分化过程中沉默或抑制TRPV2会影响分化, 并降低胶质纤维酸性蛋白和 β -tubulin的表达^[34]. 此外, 通过大麻二醇激活TRPV2可以触发胶质瘤干细胞分化, 激活自噬过程. 在胶质瘤干细胞分化中, 上调的剪接变体Aml-1a通过与TRPV2的基因启动子结合, 直接影响TRPV2的表达^[58], 从而建立了一个正反馈通路, 促进细胞的分化.

5.3 肿瘤细胞的干性

在恶性胶质瘤中, 胶质瘤干细胞的自我更新、迁移和侵袭等干性会增加肿瘤的侵袭性. 微RNA(microRNA, miRNA)在调节干细胞特性中发挥着关键作用. miR-204是一个位于TRPM3基因第7和第8外显子之间的内含子miRNA, 由于其宿主基因TRPM3的高度甲基化, 它在胶质瘤中的缺失可促进细胞的迁移和增强细胞的干性^[32]. 胶质瘤干细胞中, TRPM7激活STAT3, 而STAT3反过来又与乙醛脱氢酶1(acetaldehyde dehydrogenase, ALDH1)启动子结合, 上调胶质瘤干细胞的标记物ALDH1的表达^[33]. TRPM7可能通过上调胶质瘤干细胞标志物ALDH1参与胶质瘤干细胞的更新和分化. 此外, TRPM7还可以通过调节转录因子SNAI2的表达维持神经母细胞瘤细胞的干细胞特性^[60]. 转录因子SNAI2的表达可以维持肿瘤干细胞库, 允许肿瘤细胞离开原发肿瘤, 并在异位组织中定位^[61].

肝癌干细胞加剧了人肝癌细胞的恶性表型. TRPV2的表达增加可使肝癌干细胞特性降低^[35]. 敲除人肝癌HepG2细胞系中的TRPV2后, CD133, CD44和ALDH1等肿瘤干细胞标志物显著上调, 干细胞成球和集落形成增加. 相反, 将TRPV2基因转入肝癌细胞(SMMC-7721)后, 肿瘤干细胞的干性降低.

6 结语

作为低丰度表达的膜蛋白, TRP离子通道在干细胞中主要为结构性占位及功能性表达, 其主要可能通过介导阳离子内流, 从而调节胞内离子稳态, 或者激

图 1 TRP离子通道在干细胞中的信号网络. TRP离子通道蛋白通过介导阳离子进入胞内, 从而激活不同的信号网络进而影响干细胞的生物学功能

Figure 1 Signal transduction pathway via TRPs in stem cells and cancer stem cells. Most TRP ion channels predominantly function on plasma membrane for regulating ion homeostasis and being subject to physiological and pathological regulations in stem cells and cancer stem cells

活相关信号通路参与调控复杂的细胞生物学过程 (图1).

尽管在过去的十几年里, 通过对TRP离子通道在干细胞中表达和功能的独立研究, 已经破译了某些方面的谜团, 但对于TRP离子通道在干细胞中的作

用尚知之有限, 随着单细胞测序技术的发展, 结合高通量筛选的应用, 人们对于TRP通道在干细胞中表达模式的理解会更加全面和深入. 此外, 报告基因和模式动物实验将会提供TRP通道调控干细胞的精确功能.

参考文献

- 1 Li G R, Deng X L. Functional ion channels in stem cells. *World J Stem Cells*, 2011, 3: 19–24
- 2 Yu J, Hu K, Smuga-Otto K, et al. Human induced pluripotent stem cells free of vector and transgene sequences. *Science*, 2009, 324: 797–801
- 3 Dick J E. Stem cell concepts renew cancer research. *Blood*, 2008, 112: 4793–4807
- 4 Nilius B, Voets T. TRP channels: a TR(I)P through a world of multifunctional cation channels. *Pflügers Arch*, 2005, 451: 1–10
- 5 Clapham D E. SnapShot: mammalian TRP channels. *Cell*, 2007, 129: 220.e1

- 6 Clapham D E. TRP channels as cellular sensors. *Nature*, 2003, 426: 517–524
- 7 Venkatachalam K, Montell C. TRP channels. *Annu Rev Biochem*, 2007, 76: 387–417
- 8 Clapham D E. Calcium signaling. *Cell*, 2007, 131: 1047–1058
- 9 Burks S R, Lorsung R M, Nagle M E, et al. Focused ultrasound activates voltage-gated calcium channels through depolarizing TRPC1 sodium currents in kidney and skeletal muscle. *Theranostics*, 2019, 9: 5517–5531
- 10 Torossian F, Bisson A, Vannier J P, et al. TRPC expression in mesenchymal stem cells. *Cell Mol Biol Lett*, 2010, 15: 600
- 11 Cheng H, Feng J M, Figueiredo M L, et al. Transient receptor potential melastatin type 7 channel is critical for the survival of bone marrow derived mesenchymal stem cells. *Stem Cells Dev*, 2010, 19: 1393–1403
- 12 Castiglioni S, Romeo V, Locatelli L, et al. TRPM7 and MagT1 in the osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells *in vitro*. *Sci Rep*, 2018, 8: 16195
- 13 Xiao E, Chen C, Zhang Y. The mechanosensor of mesenchymal stem cells: mechanosensitive channel or cytoskeleton? *Stem Cell Res Ther*, 2016, 7: 140
- 14 Hong F, Wu S, Zhang C, et al. TRPM7 upregulate the activity of SMAD1 through PLC signaling way to promote osteogenesis of hBMSCs. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 1–23
- 15 Swain S M, Parameswaran S, Sahu G, et al. Proton-gated ion channels in mouse bone marrow stromal cells. *Stem Cell Res*, 2012, 9: 59–68
- 16 Das R, Goswami C. TRPV4 expresses in bone cell lineages and TRPV4-R616Q mutant causing Brachyolmia in human reveals “loss-of-interaction” with cholesterol. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 517: 566–574
- 17 Corrigan M A, Johnson G P, Stavenschi E, et al. TRPV4-mediates oscillatory fluid shear mechanotransduction in mesenchymal stem cells in part via the primary cilium. *Sci Rep*, 2018, 8: 3824
- 18 Fiorio Pla A, Maric D, Brazer S C, et al. Canonical transient receptor potential 1 plays a role in basic fibroblast growth factor (bFGF)/FGF receptor-1-induced Ca^{2+} entry and embryonic rat neural stem cell proliferation. *J Neurosci*, 2005, 25: 2687–2701
- 19 Hao H B, Webb S E, Yue J, et al. TRPC3 is required for the survival, pluripotency and neural differentiation of mouse embryonic stem cells (mESCs). *Sci China Life Sci*, 2018, 61: 253–265
- 20 Ramirez-Barrantes R, Cordova C, Poblete H, et al. Perspectives of TRPV1 function on the neurogenesis and neural plasticity. *Neural Plast*, 2016, 2016: 1568145
- 21 Zeng Y, Han H, Tang B, et al. Transplantation of recombinant vascular endothelial growth factor (VEGF)189-neural stem cells downregulates transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) and improves motor outcome in spinal cord injury. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 1089–1096
- 22 Li Y, Jiao J. Deficiency of TRPM2 leads to embryonic neurogenesis defects in hyperthermia. *Sci Adv*, 2020, 6: eaay6350
- 23 Morelli M B, Nabissi M, Amantini C, et al. Overexpression of transient receptor potential mucolipin-2 ion channels in gliomas: role in tumor growth and progression. *Oncotarget*, 2016, 7: 43654–43668
- 24 Arimura Y, Shindo Y, Yamanaka R, et al. Peripheral-neuron-like properties of differentiated human dental pulp stem cells (hDPSCs). *PLoS ONE*, 2021, 16: e0251356
- 25 Ngoc Tran T D, Stovall K E, Suantawee T, et al. Transient receptor potential melastatin 4 channel is required for rat dental pulp stem cell proliferation and survival. *Cell Prolif*, 2017, 50: e12360
- 26 Cui L, Xu S M, Ma D D, et al. The effect of TRPM7 suppression on the proliferation, migration and osteogenic differentiation of human dental pulp stem cells. *Int Endod J*, 2014, 47: 583–593
- 27 Xu C, Luo J, He L, et al. Oxidative stress induces stem cell proliferation via TRPA1/RyR-mediated Ca^{2+} signaling in the *Drosophila* midgut. *eLife*, 2017, 6: e22441
- 28 Jin S S, He D Q, Wang Y, et al. Mechanical force modulates periodontal ligament stem cell characteristics during bone remodelling via TRPV4. *Cell Prolif*, 2020, 53: e12912
- 29 Wang Y, Huang Y Y, Wang Y, et al. Red (660 nm) or near-infrared (810 nm) photobiomodulation stimulates, while blue (415 nm), green (540 nm) light inhibits proliferation in human adipose-derived stem cells. *Sci Rep*, 2017, 7: 7781
- 30 Kurosaka M, Ogura Y, Funabashi T, et al. Involvement of transient receptor potential cation channel vanilloid 1 (TRPV1) in myoblast fusion. *J Cell Physiol*, 2016, 231: 2275–2285
- 31 Terrié E, Déliot N, Benzidane Y, et al. Store-operated calcium channels control proliferation and self-renewal of cancer stem cells from glioblastoma. *Cancers*, 2021, 13: 3428

- 32 Ying Z, Li Y, Wu J, et al. Loss of miR-204 expression enhances glioma migration and stem cell-like phenotype. *Cancer Res*, 2013, 73: 990–999
- 33 Liu M, Inoue K, Leng T, et al. TRPM7 channels regulate glioma stem cell through STAT3 and Notch signaling pathways. *Cell Signal*, 2014, 26: 2773–2781
- 34 Morelli M B, Nabissi M, Amantini C, et al. The transient receptor potential vanilloid-2 cation channel impairs glioblastoma stem-like cell proliferation and promotes differentiation. *Int J Cancer*, 2012, 131: E1067–E1077
- 35 Hu Z, Cao X, Fang Y, et al. Transient receptor potential vanilloid-type 2 targeting on stemness in liver cancer. *Biomed Pharmacother*, 2018, 105: 697–706
- 36 Shin H Y, Hong Y H, Jang S S, et al. A role of canonical transient receptor potential 5 channel in neuronal differentiation from A2B5 neural progenitor cells. *PLoS ONE*, 2010, 5: e10359
- 37 Louhivuori L M, Jansson L, Turunen P M, et al. Transient receptor potential channels and their role in modulating radial glial-neuronal interaction: a signaling pathway involving mGluR5. *Stem Cells Dev*, 2015, 24: 701–713
- 38 Li M, Chen C, Zhou Z, et al. A TRPC1-mediated increase in store-operated Ca^{2+} entry is required for the proliferation of adult hippocampal neural progenitor cells. *Cell Calcium*, 2012, 51: 486–496
- 39 Morgan P J, Hübner R, Rolfé A, et al. Spontaneous calcium transients in human neural progenitor cells mediated by transient receptor potential channels. *Stem Cells Dev*, 2013, 22: 2477–2486
- 40 Stock K, Kumar J, Synowitz M, et al. Neural precursor cells induce cell death of high-grade astrocytomas through stimulation of TRPV1. *Nat Med*, 2012, 18: 1232–1238
- 41 Stanslowsky N, Tharmarasa S, Staeger S, et al. Calcium, sodium, and transient receptor potential channel expression in human fetal midbrain-derived neural progenitor cells. *Stem Cells Dev*, 2018, 27: 976–984
- 42 Kuang C, Yu Y, Wang K, et al. Knockdown of transient receptor potential canonical-1 reduces the proliferation and migration of endothelial progenitor cells. *Stem Cells Dev*, 2012, 21: 487–496
- 43 Du L L, Shen Z, Li Z, et al. TRPC1 deficiency impairs the endothelial progenitor cell function via inhibition of calmodulin/eNOS pathway. *J Cardiovasc Trans Res*, 2018, 11: 339–345
- 44 Dragoni S, Guerra G, Fiorio Pla A, et al. A functional transient receptor potential vanilloid 4 (TRPV4) channel is expressed in human endothelial progenitor cells. *J Cell Physiol*, 2015, 230: 95–104
- 45 Xiao E, Yang H Q, Gan Y H, et al. Brief reports: TRPM7 senses mechanical stimulation inducing osteogenesis in human bone marrow mesenchymal stem cells. *Stem Cells*, 2015, 33: 615–621
- 46 Henao J C, Grismaldo A, Barreto A, et al. TRPM8 channel promotes the osteogenic differentiation in human bone marrow mesenchymal stem cells. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 592946
- 47 Kim H Y, Yu Y, Oh S Y, et al. Far-infrared irradiation inhibits adipogenic differentiation and stimulates osteogenic differentiation of human tonsil-derived mesenchymal stem cells: role of protein phosphatase 2B. *Cell Physiol Biochem*, 2019, 52: 240–253
- 48 Kim H Y, Oh S Y, Choi Y M, et al. Transient receptor potential vanilloid 2 mediates the inhibitory effect of far-infrared irradiation on adipogenic differentiation of tonsil-derived mesenchymal stem cells. *Stem Cell Res*, 2021, 53: 102291
- 49 Liu Y, Yang R, Liu X, et al. Hydrogen sulfide maintains mesenchymal stem cell function and bone homeostasis via regulation of Ca^{2+} channel sulfhydration. *Cell Stem Cell*, 2014, 15: 66–78
- 50 Hu K, Sun H, Gui B, et al. TRPV4 functions in flow shear stress induced early osteogenic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells. *Biomed Pharmacother*, 2017, 91: 841–848
- 51 Gilchrist C L, Leddy H A, Kaye L, et al. TRPV4-mediated calcium signaling in mesenchymal stem cells regulates aligned collagen matrix formation and vinculin tension. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116: 1992–1997
- 52 He L H, Liu M, He Y, et al. TRPV1 deletion impaired fracture healing and inhibited osteoclast and osteoblast differentiation. *Sci Rep*, 2017, 7: 42385
- 53 Clarke R, Monaghan K, About I, et al. TRPA1 activation in a human sensory neuronal model: relevance to cough hypersensitivity? *Eur Respir J*, 2017, 50: 1700995
- 54 Nelson P, Ngoc Tran T D, Zhang H, et al. Transient receptor potential melastatin 4 channel controls calcium signals and dental follicle stem cell differentiation. *Stem Cells*, 2013, 31: 167–177
- 55 Chen C, Ma Q, Deng P, et al. Critical role of TRPC1 in thyroid hormone-dependent dopaminergic neuron development. *Biochim Biophys Acta*,

2017, 1864: 1900–1912

- 56 Ichikawa J, Inoue R. TRPC6 regulates cell cycle progression by modulating membrane potential in bone marrow stromal cells. *Br J Pharmacol*, 2014, 171: 5280–5294
- 57 De Clercq K, Pérez-García V, Van Bree R, et al. Mapping the expression of transient receptor potential channels across murine placental development. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78: 4993–5014
- 58 Nabissi M, Morelli M B, Amantini C, et al. Cannabidiol stimulates Aml-1a-dependent glial differentiation and inhibits glioma stem-like cells proliferation by inducing autophagy in a TRPV2-dependent manner. *Int J Cancer*, 2015, 137: 1855–1869
- 59 Nabissi M, Morelli M B, Arcella A, et al. Post-transcriptional regulation of 5'-untranslated regions of human Transient Receptor Potential Vanilloid type-1 (TRPV-1) channels: role in the survival of glioma patients. *Oncotarget*, 2016, 7: 81541–81554
- 60 Middelbeek J, Visser D, Henneman L, et al. TRPM7 maintains progenitor-like features of neuroblastoma cells: implications for metastasis formation. *Oncotarget*, 2015, 6: 8760–8776
- 61 Cobaleda C, Pérez-Caro M, Vicente-Dueñas C, et al. Function of the Zinc-finger transcription factor *SNAIL2* in cancer and development. *Annu Rev Genet*, 2007, 41: 41–61

Distribution and function of TRP ion channels in stem cells

GUO Jing¹, SHAN Chang^{1,2}, LI Mei¹, ZHAO JiaYu¹, XU Jiao¹ & CHENG Wei¹

1 Institute of Cancer Stem Cell, Dalian Medical University, Dalian 116044, China;

2 The First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, China

Transient receptor potential (TRP) ion channels are nonselective, cationic permeable proteins located on the plasma membrane. They serve as multimode cellular sensors for the perception of physical or chemical stimuli, such as changes in temperature and osmotic pressure, and the perception of pungent and irritant chemicals. Increasing studies showed that these ion channels are not only involved in sensory function but also expressed in different stem cells and involved in regulating their biological characteristics. These studies indicated the potential roles of TRP ion channels in stem cells. This review summarizes the current studies and prospects of the distribution and function of TRP ion channels in stem cells.

TRP ion channel, stem cell, cancer stem cell, calcium signal, differentiation, stemness

doi: [10.1360/SSV-2021-0385](https://doi.org/10.1360/SSV-2021-0385)