

# 细胞力学信号转导中 Piezo1机械敏感离子通道作用研究进展

汝一雯<sup>1,2</sup> 张卫兵<sup>1,2\*</sup>

(<sup>1</sup>南京医科大学口腔疾病研究江苏省重点实验室, 南京 210029; <sup>2</sup>南京医科大学附属口腔医院正畸科, 南京 210029)

**摘要** Piezo1是细胞力学信号转导过程中重要的机械敏感阳离子通道, 可将机械刺激转化为电化学信号。其高分辨率结构为三聚体三叶螺旋桨状的大分子跨膜蛋白, 并与血管发育、血压调节、红细胞体积调节和上皮细胞稳态等生理过程密切相关。Piezo1突变或缺失与多种人类遗传性疾病有关, 揭示其功能重要性、病理相关性和作为治疗靶点的潜力。该文将主要对Piezo1离子通道的门控特点、结构、药理学特征及生理功能的研究进展进行综述。

**关键词** Piezo1; 机械敏感离子通道; 机械力学信号转导

## Advances in the Role of Mechanosensitive Ion Channel Piezo1 in Cellular Mechanotransduction

Ru Yiwen<sup>1,2</sup>, Zhang Weibing<sup>1,2\*</sup>

(<sup>1</sup>Jiangsu Key Laboratory of Oral Diseases, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China; <sup>2</sup>Department of Orthodontics, Affiliated Hospital of Stomatology, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China)

**Abstract** The mechanically activated ion channel Piezo1 converts external mechanical stimuli into electrochemical signals in the process of cell mechanotransduction. High resolution structure data of Piezo1 protein obtained by cryo-electron microscopy reveal a trimeric three-bladed, propeller-shaped structure with transmembrane domains. Various physiological functions mediated by Piezo1 channels such as vascular physiology, red blood cell volume regulation and homeostatic cell numbers in epithelia as well as several human genetic disorders associated with Piezo1 deficiency or gain-of-function mutations have been discovered. The role of Piezo1 in essential pathophysiological process makes it a prospective therapeutic target. This review summarizes our current knowledge of Piezo1 ion channel on its gating features, structure, pharmacological characteristics and physiological functions.

**Keywords** Piezo1; mechanosensitive ion channel; mechanotransduction

机械敏感离子通道(mechanosensitive ion channels)可将机械刺激转换成生物信号以调节不同的生理过程, 不仅与有意识的触觉、听觉和感觉有关, 还与无意识的感觉, 如血管发育和血压调节有关<sup>[1]</sup>。已被

证实的机械敏感离子通道中退化蛋白/上皮钠通道(DEG/ENaC)超家族和瞬时受体电位通道蛋白(TRP)家族主要参与无脊椎动物的机械转导, 在哺乳动物机械转导中的作用仍不清楚, 而哺乳动物更多使用

收稿时间: 2018-11-28 接受时间: 2019-03-05

国家自然科学基金(批准号: 81671019)和江苏高校优势学科建设工程资助项目(批准号: 2018-87)资助的课题

\*通讯作者。Tel: 025-85031885, E-mail: zhangweibing@njmu.edu.cn

Received: November 28, 2018 Accepted: March 5, 2019

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81671019) and the Priority Academic Program Development of Jiangsu Higher Education Institutions (Grant No.2018-87)

\*Corresponding author. Tel: +86-25-85031885, E-mail: zhangweibing@njmu.edu.cn

网络出版时间: 2019-09-12 13:20:47

URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20190912.1320.014.html>

Piezo离子通道, 故新型离子通道Piezo1的发现对于进一步了解哺乳动物的机械转导至关重要。

2010年, Patapoutian实验室<sup>[2]</sup>在压力刺激下可产生最稳定电流并具有最高反应性的Neuro2A(小鼠神经母细胞瘤)细胞系中筛选多种已知阳离子通道和功能未知蛋白质并用小核糖核酸干扰技术敲减其基因后, 发现*Fam38A*是Neuro2A细胞系产生电流过程中必不可少的基因。研究者将其命名为*Piezo1*, 来源于希腊语“*piesi*”, 意思是“压力”。从背根神经节细胞中克隆出的高反应性同源四聚体基因称作*Piezo2*。脊椎动物有*Piezo1*和*Piezo2*两个基因, 其对应蛋白质在氨基酸水平上有50%的一致性。*Piezo1*主要在暴露于流体压力的非感觉组织(如肾脏、红细胞等)中表达, 参与血管发育、动脉重塑和血压调节、上皮细胞稳态、红细胞体积调节、神经干细胞分化、轴突生长和神经细胞间相互作用等病理生理过程。*Piezo2*主要在感觉组织中(如背根神经节感觉神经元、默克尔细胞等)表达, 主要参与感应温柔的触觉、本体感觉、气道舒展和肺通气等<sup>[3-5]</sup>。本文主要对*Piezo1*机械敏感离子通道的研究进展予以综述。

## 1 Piezo1离子通道的门控特点

*Piezo1*机械敏感离子通道在生理条件下产生内向电流, 胞膜去极化的同时伴随胞内正电荷增加。*Piezo1*通道通过直接的膜张力进行门控, 所以任何改变膜张力的生理作用力理论上都可激活通道<sup>[3]</sup>。*Piezo1*响应不同形式的机械刺激, 如戳刺、拉伸、流体剪切力等, 并选择性通透 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 和 $\text{Mg}^{2+}$ , 其中略微偏向 $\text{Ca}^{2+}$ <sup>[2]</sup>。人造液滴脂质双分子层实验表明, *Piezo1*响应机械力的过程不需要任何其他细胞组分, 说明*Piezo1*的机械敏感性是固有的, 不需要其他蛋白质或第二信使信号激活<sup>[6]</sup>。另外, Moroni等<sup>[7]</sup>发现, 除了机械刺激之外*Piezo1*通道也受电压调控, 甚至可以切换到纯电压门控模式。某些引起人类疾病的突变(如干瘪细胞增多症、淋巴发育不良)会极大改变*Piezo1*通道对静息膜电位的电压敏感性, 并强烈促进电压门控。

## 2 Piezo1通道蛋白的结构特征

Patapoutian与Ward、MacKinnon和Xiao三个课题组<sup>[8-10]</sup>几乎同时发表了*Piezo1*的高分辨率三维结

构。如图1所示, *Piezo1*通道蛋白在高分辨率冷冻电镜下呈三聚体三叶螺旋桨状结构, 由中心和外周两部分构成。中心孔道部分由其羧基端约350个氨基酸组成, 包含外螺旋(outer helix, OH)、细胞外C末端结构域(C-terminal extracellular domain, CED)、内螺旋(inner helix, IH)和细胞内C末端结构域(C-terminal domain, CTD), 控制离子的通透。外周的特征性结构域由其氨基端的约2 200个氨基酸组成, 包括“桨叶”(Blade)、“长杆”(Beam)和“锚定区”(Anchor)<sup>[8]</sup>。Beam结构长约90 Å, 将外周远端桨叶区连接到中心孔道区的CTD及Anchor结构域, 使外周桨叶部分以杠杆原理机制将机械力传递到中心孔道部分。*Piezo1*蛋白的外周桨叶部分由共9个重复性的结构单元串联而成。Saotome等<sup>[9]</sup>将此结构命名为“Piezo repeats”。Zhao等<sup>[8]</sup>将这一特征性结构命名为THU(transmembrane helical unit)。每个THU有4个跨膜区, *Piezo1*蛋白每个亚基中的36个跨膜区折叠后与OH和IH一起组成独特的含38个跨膜区的桨叶部分。*Piezo1*三聚体中共有114个跨膜区。

## 3 Piezo1机械敏感性离子通道的阻断与激动

### 3.1 阻断剂

钆红、钆和链霉素可以非特异性阻断压电离子通道<sup>[2,11]</sup>。缩氨酸GsMTx4(*grammostola spatulata* mechanotoxin4)是唯一已知的特异性阳离子机械敏感离子通道阻断剂<sup>[12]</sup>, 可以阻断Piezo和TRP等通道家族<sup>[13]</sup>。

GsMTx4是从狼蛛毒液中得到的多肽, 作用时使压力-门控曲线右移大约30 mmHg从而抑制Piezo离子通道的激活<sup>[12]</sup>。Copp等<sup>[14]</sup>将GsMTx4注射到大鼠的后肢动脉后, 抑制了未麻醉去大脑大鼠肱三头肌肌肉的肌腱拉伸和间歇性收缩引起的升压、心动加速和肾交感神经反应。Bailey<sup>[15]</sup>等研究表明, GsMTx4可抑制去大脑大鼠静态后肢肌肉拉伸过程中的升压反应, 进一步阐明了对GsMTx4敏感的通道在机械运动和运动压力反应中相关的特性。

### 3.2 激动剂

Yoda1和Jedi1/2是目前研究发现的*Piezo1*离子通道激动剂。Syeda等<sup>[16]</sup>通过对约325万个低分子量化合物进行高通量筛选, 鉴定出一种人和小鼠*Piezo1*的激动剂, 并将这种小分子化合物命名为Yoda1; 其对*Piezo1*具有选择性, 不作用于*Piezo2*。Yoda1稳定通道

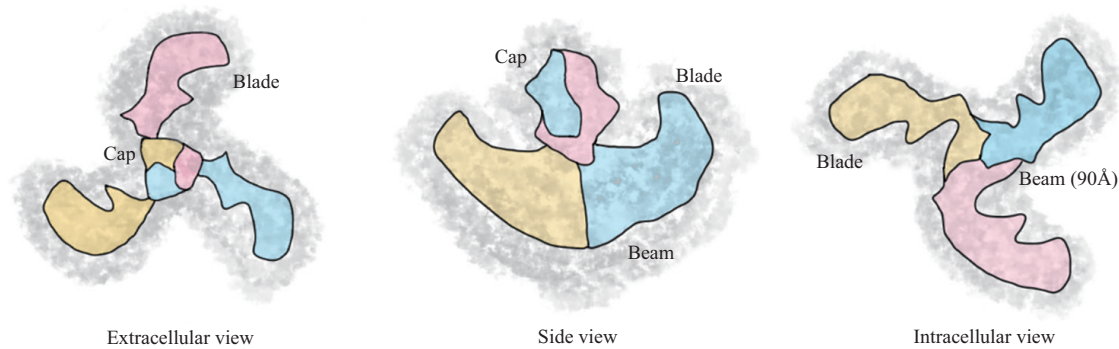


图1 mPiezo1高分辨率整体结构(根据参考文献[8]修改)

Fig.1 Overall structure of mPiezo1(modified from reference [8])

的开放构象,降低通道激活的机械阈值。值得一提的是,它可在没有其他细胞组分的情况下激活人造脂质双分子层中纯化的Piezo1通道,由此证明Piezo机械敏感离子通道可以独立于机械应力而打开。Wang等<sup>[4]</sup>筛选了约3 000种化合物,排除非特异性后确定了一组名为Jedi的新型Piezo1化学激活剂。Jedi1和Jedi2是分子量分别为202.81 Da和208.23 Da的小分子,具有共同的3-羧酸甲基咪唑结构基元。Jedi通过作用于细胞外侧的远端桨叶激活Piezo1通道。

Yoda1和Jedi1/2对Piezo1的激动作用均与细胞内介质无关,可能通过作用于Piezo1通道蛋白“桨叶”至“长杆”的不同位置以影响杠杆式机械传导从而调节Piezo1通道活性<sup>[4]</sup>。但机械力和化学物质激活Piezo1通道的具体机制仍未阐明,有待进一步探究。

#### 4 Piezo1机械敏感性离子通道的生理功能

Piezo1在细胞转导质膜内外部所受力的过程中不可或缺。与Piezo1缺陷或功能获得性突变相关表型的体内表征揭示了Piezo1通道介导的许多生理过程<sup>[3]</sup>。

##### 4.1 心血管力学转导

Piezo1在小鼠胚胎和成年小鼠内皮细胞中表达并可被剪切应力激活,其特异性缺陷导致小鼠妊娠中期胚胎死亡<sup>[17-18]</sup>。Piezo1影响血管内皮细胞迁移和细胞在血流方向上的排列,为发育期间血管生成所需<sup>[17-18]</sup>。同时,Piezo1可以介导流体剪切力引起的动脉扩张,对于维持成年小鼠的基础血压也是必需的<sup>[19]</sup>。另外,Piezo1在小直径动脉的平滑肌细胞中表达并可被拉伸力激活产生内向电流,其活性可以调节高血压期间小动脉的直径和壁厚<sup>[20]</sup>。Cre-

loxP重组酶系统条件敲除Piezo1基因的小鼠在缺乏运动期间的血压与对照组没有差异,而体力活动期间血压升高的幅度下降,表明内皮细胞中Piezo1在全身体力活动期间对血压调节具有重要作用<sup>[21]</sup>。

##### 4.2 维持上皮细胞稳态

上皮起到屏障作用,需要稳定的细胞膜保持其完整性。在迁移和分裂过程中,上皮细胞受机械转导的调控,将来自邻近细胞或细胞外基质的外部压力传递到细胞内从而维持增殖和凋亡的稳定<sup>[22]</sup>。Piezo1通道维持上皮细胞稳态可能与伤口愈合或肿瘤发生等过程有关。Eisenhoffer等<sup>[23]</sup>发现,将斑马鱼Piezo1基因沉默后,阻碍了由细胞拥挤诱导的细胞挤出过程,从而破坏上皮细胞稳态,导致表皮细胞团块的形成。有趣的是,Piezo1可以激活两个相反的过程:当上皮细胞过于拥挤时,Piezo1通道被激活以触发细胞的挤出;而当上皮细胞被拉伸时,Piezo1通道感受拉伸力以促进细胞分裂增殖<sup>[23]</sup>。机械力的类型决定了结果,而这可能与Piezo1被激活时的表达量与亚细胞定位有关,具体机制有待进一步研究<sup>[24]</sup>。Spier等<sup>[25]</sup>在一些结直肠腺瘤性息肉病患者中发现存在Piezo1突变。Piezo1在结直肠癌等肿瘤中的突变和异常表达提示了其作为肿瘤抑制剂靶点的潜在可能。

##### 4.3 红细胞体积调节

Zarychanski等<sup>[26]</sup>研究表明,遗传性干瘪红细胞增多症是由于Piezo1的特异性突变引起的,这是一种常染色体显性遗传的溶血性贫血症,会导致红细胞脱水、血红蛋白浓度升高及红细胞渗透脆性增加。这是第一个证实了Piezo1突变所致疾病的研究。随后的研究表明,Piezo1在小鼠和斑马鱼的红细胞中

表达, 并且对于红细胞体积调节是必需的<sup>[27-29]</sup>。血细胞特异性Piezo1条件敲除小鼠的红细胞过度水合, 且在体外和体内均表现出脆性增加<sup>[27]</sup>。

#### 4.4 影响神经细胞功能

Pathak等<sup>[30]</sup>研究发现, Piezo1在人类神经干细胞中表达并可通过牵张力激活, 在神经干细胞中敲减Piezo1会抑制其分化为神经元细胞, 并促进其分化为星形胶质细胞。Koser等<sup>[31]</sup>使用抑制剂GsMTx4或敲低Piezo1后, 非洲爪蟾模型的视网膜神经节细胞轴突体外和体内生长受到阻碍。星形胶质细胞中的神经元通常表现出强关联, 不易分离。Blumenthal等<sup>[32]</sup>在海马神经元与星形胶质细胞混合培养物中进行Piezo1敲减, 导致星形胶质细胞死亡, 而对神经元没有影响, 神经元-星形胶质细胞的相互作用遭到破坏。

#### 4.5 参与淋巴发育

Fotiou等<sup>[33]</sup>发现, *Piezo1*突变与全身性淋巴发育不良(generalized lymphatic dysplasia, GLD)有关, 且会引起胎儿非免疫性水肿和儿童面部和四肢淋巴水肿的发病率升高。Lukacs等<sup>[34]</sup>报道, *Piezo1*纯合子功能丧失突变导致的常染色体显性遗传性淋巴管发育不良, 患者表现出无症状、完全代偿的轻度溶血性贫血。这表明Piezo1也参与了淋巴结构的发育。

#### 4.6 调节免疫应答

Liu等<sup>[35]</sup>通过敲低人类T细胞中的Piezo1, 发现在通过抗原提呈细胞(antigen presenting cell, APC)向T细胞呈递抗原的过程中, Piezo1机械敏感通道对T细胞抗原受体的最佳激活过程至关重要, 表明该通道在免疫应答中的生理相关性。此发现为免疫细胞的机械调节开辟了新的研究途径, 也为抗癌免疫疗法以及新一代疫苗佐剂的研发提供了新方向。

#### 4.7 器官压力感受

Miyamoto等<sup>[36]</sup>在肾脏尿液收集导管中特异性地敲除Piezo1后, 影响了肾脏脱水或禁食后通过未知途径浓缩尿液的能力。Romac等<sup>[37]</sup>发现, Piezo1激动剂Yoda1可以引发腺体内压力引起的胰腺炎, 而此过程可以被Piezo1抑制剂阻断, 说明压力下胰腺腺泡细胞中Piezo1的活化可能是在腹部受伤、胰管阻塞、胰腺手术等情况下胰腺炎发生的机制。

#### 4.8 影响关节软骨功能

关节软骨细胞可以通过机械转导来响应物理负荷, 此过程取决于机械负荷水平: 低应变生理负荷由

香草素受体4型瞬时感受器电位通道(TRPV4通道)介导, 而高应变超生理负荷由Piezo通道介导。超生理负荷是骨关节炎(osteoarthritis, OA)的高危因素<sup>[38]</sup>。Li等<sup>[39]</sup>发现, GsMTx4可以抑制来源于OA患者的软骨细胞凋亡, 表明机械力激活Piezo1后可引起软骨细胞凋亡, 导致关节退变。

#### 4.9 参与正畸力作用下牙颌组织改建

康婷等<sup>[40]</sup>研究发现, 牙周膜中Piezo1大量表达, 提示Piezo1可能参与了正畸力作用下牙周组织的感觉传导。Jin等<sup>[41]</sup>研究表明, 牙周膜细胞中Piezo1离子通道的激活与其受到机械负荷有关, Piezo1通过核因子 $\kappa$ B(nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B)通路介导由机械应力诱导的破骨细胞生成。Zhang等<sup>[42]</sup>证实, Piezo1在成牙骨质细胞中有表达, 敲低Piezo1后静态机械压缩力作用下成牙骨质细胞的成骨活性受到抑制。此研究为正畸诱导牙根吸收和修复的发病机制提供了新的观点。

## 5 结语与展望

Piezo1作为机械敏感的离子通道, 在不同的组织器官中通过特有的生理结构感受应力而发挥其功能, 也为许多临床问题提供了新思路。第一, Piezo1在肿瘤中的突变和异常表达表明其很可能是抗肿瘤治疗的潜在靶点; 第二, Piezo1在T细胞免疫应答中的作用揭示其在肿瘤免疫治疗和疫苗佐剂研发方向的前景; 第三, 器官压力感受中Piezo1的作用为一些疾病的预防和手术方式提供了指导; 第四, 骨组织及牙颌组织中Piezo1的表达及功能提示其在正畸力作用下骨改建过程中的潜在作用。然而, Piezo1离子通道在受到机械刺激后如何进行门控? 又是如何在不同类型机械应力作用下进行信号传导从而调控生物学过程? 这些问题均有待探索, 其功能也有待进一步研究。

## 参考文献 (References)

- 1 Ranade SS, Syeda R, Patapoutian A. Mechanically activated ion channels. *Neuron* 2015; 87(6): 1162-79.
- 2 Coste B, Mathur J, Schmidt M, Earley TJ, Ranade S, Petrus MJ, *et al.* Piezo1 and Piezo2 are essential components of distinct mechanically activated cation channels. *Science* 2010; 330(6000): 55-60.
- 3 Murthy SE, Dubin AE, Patapoutian A. Piezos thrive under pressure: mechanically activated ion channels in health and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2017; 18(12): 771-83.

- 4 Wang Y, Chi S, Guo H, Li G, Wang L, Zhao Q, *et al.* A lever-like transduction pathway for long-distance chemical- and mechanogating of the mechanosensitive Piezo1 channel. *Nat Commun* 2018; 9(1): 1300.
- 5 Wu J, Lewis AH, Grandl J. Touch, tension, and transduction—the function and regulation of piezo ion channels. *Trends Biochem Sci* 2017; 42(1): 57-71.
- 6 Syeda R, Florendo MN, Cox CD, Kefauver JM, Santos JS, Martinac B, *et al.* Piezo1 channels are inherently mechanosensitive. *Cell Rep* 2016; 17(7): 1739-46.
- 7 Moroni M, Servin-Vences MR, Fleischer R, Sanchez-Carranza O, Lewin GR. Voltage gating of mechanosensitive PIEZO channels. *Nat Commun* 2018; 9(1): 1096.
- 8 Zhao Q, Zhou H, Chi S, Wang Y, Wang J, Geng J, *et al.* Structure and mechanogating mechanism of the Piezo1 channel. *Nature* 2018; 554(7693): 487-92.
- 9 Saotome K, Murthy SE, Kefauver JM, Whitwam T, Patapoutian A, Ward AB. Structure of the mechanically activated ion channel Piezo1. *Nature* 2018; 554(7693): 481-6.
- 10 Guo YR, MacKinnon R. Structure-based membrane dome mechanism for Piezo mechanosensitivity. *eLife* 2017; 6. pii: e33660.
- 11 Volkens L, Mechoukhi Y, Coste B. Piezo channels: from structure to function. *Pflugers Arch* 2015; 467(1): 95-9.
- 12 Bae C, Sachs F, Gottlieb PA. The mechanosensitive ion channel Piezo1 is inhibited by the peptide GsMTx4. *Biochemistry* 2011; 50(29): 6295-300.
- 13 Suchyna TM. Piezo channels and GsMTx4: Two milestones in our understanding of excitatory mechanosensitive channels and their role in pathology. *Prog Biophys Mol Biol* 2017; 130(Pt B): 244-53.
- 14 Copp SW, Kim JS, Ruiz-Velasco V, Kaufman MP. The mechanogated channel inhibitor GsMTx4 reduces the exercise pressor reflex in decerebrate rats. *J Physiol* 2016; 594(3): 641-55.
- 15 Sanderson BC, Rollins KS, Hopkins TD, Butenas AL, Felice KP, Ade CJ, *et al.* GsMTx4 reduces the reflex pressor response during dynamic hindlimb skeletal muscle stretch in decerebrate rats. *Physiol Rep* 2019; 7(1): e13974.
- 16 Syeda R, Xu J, Dubin AE, Coste B, Mathur J, Huynh T, *et al.* Chemical activation of the mechanotransduction channel Piezo1. *eLife* 2015; 4. doi: 10.7554/eLife.07369.
- 17 Li J, Hou B, Tumova S, Muraki K, Bruns A, Ludlow MJ, *et al.* Piezo1 integration of vascular architecture with physiological force. *Nature* 2014; 515(7526): 279-82.
- 18 Ranade SS, Qiu Z, Woo SH, Hur SS, Murthy SE, Cahalan SM, *et al.* Piezo1, a mechanically activated ion channel, is required for vascular development in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111(28): 10347-52.
- 19 Wang S, Chennupati R, Kaur H, Iring A, Wettschureck N, Offermanns S. Endothelial cation channel PIEZO1 controls blood pressure by mediating flow-induced ATP release. *J Clin Invest* 2016; 126(12): 4527-36.
- 20 Retailliau K, Duprat F, Arhatte M, Ranade SS, Peyronnet R, Martins JR, *et al.* Piezo1 in smooth muscle cells is involved in hypertension-dependent arterial remodeling. *Cell Rep* 2015; 13(6): 1161-71.
- 21 Rode B, Shi J, Endesh N, Drinkhill MJ, Webster PJ, Lotteau SJ, *et al.* Piezo1 channels sense whole body physical activity to reset cardiovascular homeostasis and enhance performance. *Nat Commun* 2017; 8(1): 350.
- 22 Macara IG, Guyer R, Richardson G, Huo Y, Ahmed SM. Epithelial homeostasis. *Curr Biol* 2014; 24(17): R815-25.
- 23 Eisenhoffer GT, Loftus PD, Yoshigi M, Otsuna H, Chien CB, Morcos PA, *et al.* Crowding induces live cell extrusion to maintain homeostatic cell numbers in epithelia. *Nature* 2012; 484(7395): 546-9.
- 24 Gudipaty SA, Lindblom J, Loftus PD, Redd MJ, Edes K, Davey CF, *et al.* Mechanical stretch triggers rapid epithelial cell division through Piezo1. *Nature* 2017; 543(7643): 118-21.
- 25 Spier I, Kerick M, Drichel D, Horpaopan S, Altmuller J, Laner A, *et al.* Exome sequencing identifies potential novel candidate genes in patients with unexplained colorectal adenomatous polyposis. *Fam Cancer* 2016; 15(2): 281-8.
- 26 Zarychanski R, Schulz VP, Houston BL, Maksimova Y, Houston DS, Smith B, *et al.* Mutations in the mechanotransduction protein PIEZO1 are associated with hereditary xerocytosis. *Blood* 2012; 120(9): 1908-15.
- 27 Cahalan SM, Lukacs V, Ranade SS, Chien S, Bandell M, Patapoutian A. Piezo1 links mechanical forces to red blood cell volume. *eLife* 2015; 4. doi: 10.7554/eLife.07370.
- 28 Faucherre A, Kissa K, Nargeot J, Mangoni ME, Jopling C. Piezo1 plays a role in erythrocyte volume homeostasis. *Haematologica* 2014; 99(1): 70-5.
- 29 Shmukler BE, Huston NC, Thon JN, Ni CW, Kourkoulis G, Lawson ND, *et al.* Homozygous knockout of the piezo1 gene in the zebrafish is not associated with anemia. *Haematologica* 2015; 100(12): e483-5.
- 30 Pathak MM, Nourse JL, Tran T, Hwe J, Arulmoli J, Le DT, *et al.* Stretch-activated ion channel Piezo1 directs lineage choice in human neural stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111(45): 16148-53.
- 31 Koser DE, Thompson AJ, Foster SK, Dwivedy A, Pillai EK, Sheridan GK, *et al.* Mechanosensing is critical for axon growth in the developing brain. *Nat Neurosci* 2016; 19(12): 1592-8.
- 32 Blumenthal NR, Hermanson O, Heimrich B, Shastri VP. Stochastic nanoroughness modulates neuron-astrocyte interactions and function via mechanosensing cation channels. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111(45): 16124-9.
- 33 Fotiou E, Martin-Almedina S, Simpson MA, Lin S, Gordon K, Brice G, *et al.* Novel mutations in PIEZO1 cause an autosomal recessive generalized lymphatic dysplasia with non-immune hydrops fetalis. *Nat Commun* 2015; 6: 8085.
- 34 Lukacs V, Mathur J, Mao R, Bayrak-Toydemir P, Procter M, Cahalan SM, *et al.* Impaired PIEZO1 function in patients with a novel autosomal recessive congenital lymphatic dysplasia. *Nat Commun* 2015; 6: 8329.
- 35 Liu CSC, Raychaudhuri D, Paul B, Chakrabarty Y, Ghosh AR, Rahaman O, *et al.* Cutting Edge: Piezo1 Mechanosensors Optimize Human T Cell Activation. *J Immunol* 2018; 200(4): 1255-60.
- 36 Miyamoto T, Mochizuki T, Nakagomi H, Kira S, Watanabe M, Takayama Y, *et al.* Functional role for Piezo1 in stretch-evoked Ca(2)(+) influx and ATP release in urothelial cell cultures. *J Biol Chem* 2014; 289(23): 16565-75.

- 37 Romac JM, Shahid RA, Swain SM, Vigna SR, Liddle RA. Piezo1 is a mechanically activated ion channel and mediates pressure induced pancreatitis. *Nat Commun* 2018; 9(1): 1715.
- 38 Lee W, Guilak F, Liedtke W. Role of Piezo Channels in Joint Health and Injury. *Curr Top Membr* 2017; 79: 263-73.
- 39 Li XF, Zhang Z, Chen ZK, Cui ZW, Zhang HN. Piezo1 protein induces the apoptosis of human osteoarthritis-derived chondrocytes by activating caspase-12, the signaling marker of ER stress. *Int J Mol Med* 2017; 40(3): 845-53.
- 40 康婷, 黄世友, 李鹏, 史婷, 余擎, 段银钟. Piezo1离子通道在大鼠牙周组织中表达的实验研究. 牙体牙髓牙周病学杂志. (Kang Ting, Hunag Shiyu, Li Peng, Shi Ting, Yu Qing, Duan Yinzong. Piezo1 expression in periodontal tissues of rats. *Chin J Conserv Dent*) 2014; 24(5): 269-73.
- 41 Jin Y, Li J, Wang Y, Ye R, Feng X, Jing Z, *et al.* Functional role of mechanosensitive ion channel Piezo1 in human periodontal ligament cells. *Angle Orthod* 2015; 85(1): 87-94.
- 42 Zhang YY, Huang YP, Zhao HX, Zhang T, Chen F, Liu Y. Cementogenesis is inhibited under a mechanical static compressive force via Piezo1. *Angle Orthod* 2017; 87(4): 618-24.

中国细胞生物学学报