

TRPV4 在眼病理生理功能中的研究进展

刘 歆^{1,2}, 毕燕龙^{1,3}

引用:刘歆,毕燕龙. TRPV4 在眼病理生理功能中的研究进展. 国际眼科杂志, 2024,24(2):225-229.

基金项目:国家自然科学基金(No.82070920);同济大学附属同济医院临床研究培育项目[No.ITJ(ZD)2101]

作者单位:¹(200092)中国上海市,同济大学附属同济医院眼科;²(550000)中国贵州省贵阳市,贵州省人民医院眼科;

³(200092)中国上海市,同济大学眼科研究所

作者简介:刘歆,博士研究生,主治医师,研究方向:玻璃体视网膜疾病、角膜病。

通讯作者:毕燕龙,德国科隆大学眼科学博士后,主任医师,行政主任,研究方向:角膜、眼表疾病、白内障、玻璃体视网膜疾病.

biyanlong@tongji.edu.cn

收稿日期:2022-10-08 修回日期:2023-12-25

摘要

瞬时受体电位香草醛受体 4 (TRPV4) 是一种非选择性阳离子通道,负责感知细胞肿胀、温度、机械牵张、剪切应力和渗透压的变化,通过调节跨膜钙信号进而影响基因表达、细胞形态和细胞骨架等构建。TRPV4 在全身广泛表达。在眼内,TRPV4 在角膜、晶状体、睫状体、小梁网和视网膜等组织均有功能性表达。本文就 TRPV4 在眼内各个组织中的表达及生理病理功能方面进行阐述。随着 TRPV4 在眼部病理生理功能中的深入研究,TRPV4 在角膜损伤修复、青光眼及视网膜血管生成方面可能成为潜在的新兴药物靶点,但仍需进一步的深入研究。

关键词:瞬时受体电位 (TRP);瞬时受体电位香草醛受体 4 (TRPV4);眼;钙离子通道

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2024.2.09

Research progress of TRPV4 in ocular pathophysiological function

Liu Xin^{1,2}, Bi Yanlong^{1,3}

Foundation items: The National Natural Science Foundation of China (No.82070920); Clinical Research Project of Tongji Hospital of Tongji University [No.ITJ(ZD)2101]

¹Department of Ophthalmology, Tongji Hospital of Tongji University, Shanghai 200092, China; ²Department of Ophthalmology, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang 550000, Guizhou Province, China; ³Tongji Eye Institute, Tongji University, Shanghai 200092, China

Correspondence to: Bi Yanlong. Department of Ophthalmology, Tongji Hospital of Tongji University, Shanghai 200092, China; Tongji Eye Institute, Tongji University, Shanghai 200092, China. biyanlong@tongji.edu.cn

Received:2022-10-08 Accepted:2023-12-25

Abstract

• Transient receptor potential vanilloid receptor 4 (TRPV4) is a non-selective cation channel responsible for sensing changes in cell swelling, temperature, mechanical stretch, shear stress and osmotic pressure by regulating transmembrane calcium signaling and thereby influencing gene expression, cell morphology, and cytoskeletal construction. TRPV4 is widely expressed throughout the body. Intraocularly, TRPV4 is functionally expressed in the cornea, lens, ciliary body, trabecular meshwork and retina. In this article, the expression and pathophysiological functions of TRPV4 in various tissues of the eye were described. With the in-depth study of TRPV4 in ocular pathophysiological functions, TRPV4 may become a potential drug target in corneal injury repair, glaucoma and retinal angiogenesis, but further in-depth study is still needed.

• KEYWORDS: transient receptor potential (TRP); transient receptor potential vanilloid 4 (TRPV4); eye; calcium channel

Citation: Liu X, Bi YL. Research progress of TRPV4 in ocular pathophysiological function. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2024, 24(2):225-229.

0 引言

瞬时受体电位 (transient receptor potential, TRP) 通道可以被认为多个信号集成器来引导我们的感觉系统。TRP 通道根据核苷酸序列同源性分为 6 个主要亚家族: 锚蛋白 (ankyrin, TRPA)、经典型 (canonical, TRPC)、黑素瘤型 (melastatin, TRPM)、粘脂 (mucolipin, TRPML)、多囊蛋白 (polycystin, TRPP)、以及香草醛 (vanilloid, TRPV)^[1-2]。其中香草醛家族包含 4 个亚型, 分别为: TRPV1、TRPV2、TRPV3 和 TRPV4^[1]。TRPV4 属于瞬时受体电位香草醛受体的亚家族成员, 于 2000 年从秀丽隐杆线虫无脊椎动物基因 *Osm-9* 的渗透敏感通道同源物中被发现^[3]。TRPV4 是一种非选择性阳离子通道蛋白, 在哺乳动物中表达广泛, 在脑、眼、肾和泌尿系统、胃肠道和胰腺、肌肉骨骼组织、上皮、血管内皮和血管周围平滑肌细胞中均有膜性表达。同时, TRPV4 参与细胞肿胀、温度、机械牵张、剪切应力、渗透压和花生四烯酸代谢产物的调节。机械牵张或压力会激活细胞膜上的 TRPV4, 从而介导 Ca^{2+} 内流, 使胞质 $[Ca^{2+}]_i$ 浓度增高, 进而影响基因表达、细胞形态和细胞骨架构建^[1-2,4-5]。

1 TRPV4 在眼组织中的表达与功能

随着对 TRPV 家族的深入研究, TRPV4 在角膜、晶状体、睫状体、小梁网和视网膜中均有功能性表达^[6], 结合其通过引起 Ca^{2+} 通道开放而参与各种生理病理过程的特点,

已成为很多眼科生理及病理发生发展机制的研究对象。

1.1 TRPV4 在角膜上皮中的表达与功能 角膜上皮层由覆盖在眼球最表面的复层上皮细胞组成,起着屏障和保护角膜免受环境危害的功能。紧密连接是维持角膜上皮屏障功能的基础。研究发现 TRPV4 在兔角膜上皮细胞系中的功能性表达对紧密连接的正确建立非常重要,它于细胞分化末期高表达于角膜上皮最外层,参与调节紧密连接屏障功能的建立;同时,TRPV4 也是表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)对紧密连接的调节作用所必需的^[7]。Lapajne 等^[8]发现小鼠上皮细胞均有 TRPV 家族基因的功能性表达,以 TRPV4 为主,接着是 TRPV2 和 TRPV3,TRPV1 的表达量最少。其中,TRPV4 通过渗透敏感和热敏引起阳离子内流,促进半通道依赖的 ATP 释放,这种 TRPV4-半通道-ATP 信号轴可能是调节过度机械性、渗透性和化学性刺激引起的角膜疼痛的通道。Sun 等^[9]在大鼠急性高眼压模型中发现 TRPV4 可能通过 TRPV4-ATP-P2X2 通路影响角膜 ATP 浓度。TRPV4 还是参与渗透压调节的重要离子通道,在容积控制的背景下,其在角膜上皮细胞中的功能已被研究。Pan 等^[10]用 siRNA 敲低 TRPV4 后,发现细胞调节性容积减少(regulatory volume decrease, RVD)的活性被抑制,表明 TRPV4 在调节角膜上皮内渗透压方面发挥重要作用。此外,TRPV4 还参与了角膜上皮损伤修复过程,炎症因子大量释放是角膜损伤后引起纤维化的重要机制之一,Okada 等^[11]采用小鼠角膜烧伤模型,发现抑制 TRPV4 后可减轻纤维化;相反,他们还发现在受损的三叉神经中插入 TRPV4 基因可以通过上调神经生长因子(nerve growth factor, NGF)促进角膜上皮的愈合^[12]。综上所述,TRPV4 在维持角膜上皮稳态及损伤修复方面发挥复杂的功能。

1.2 TRPV4 在角膜内皮中的表达与功能 角膜内皮层位于角膜最内层,是由六边形细胞组成的单层结构,通过机械屏障及离子泵功能,起着维持角膜正常厚度和透明度的重要作用。关于角膜内皮细胞是如何将液体从角膜基质驱动到前房仍然是一个悬而未决的问题。研究表明渗透压梯度、细胞膜电阻以及温度所引起的细胞 Ca^{2+} 浓度变化是维持角膜透明的主要原因。2011 年,Merzler 等率先报道了 TRPV4 在人角膜内皮细胞系(HCEC-12)中存在功能性表达并作为热敏和渗透敏感性蛋白,在低渗和中等热度($<40^{\circ}C$)条件下可引起 Ca^{2+} 向细胞内转移,并与水通道蛋白 1(aquaporin 1, AQP1)或水通道蛋白 4(AQP4)形成复合体发挥 RVD 活性^[13-14]。与此同时,TRPV4 还影响角膜内皮细胞的活性及存活率。TRPV4 表达的上调会损害维持角膜稳态的结构和功能特性,具体表现为结构完整性的改变,并且增加药物对细胞活力丧失的敏感性^[15]。研究表明,TRPV4 通过其他可能涉及 Na^{+}/K^{+} -ATP 酶 β -1 转运亚基(ATP1B1)的机制调节细胞凋亡,这种活性离子转运介体被认为是 Fuchs 内皮营养不良(fuchs endothelial cell dystrophy, FECD)的靶位点之一,但 FECD 中内皮细胞的退变是否仅仅是由于 ATP1B1 的功能受损或与 TRPV4 的相互作用,有待进一步研究^[16]。研究证实,TRPV4 可通过下调 PI3K/AKT 信号通路并上调 p38 MAPK 信号通路来降低 Bcl2/Bax 比值,从而引起神经细胞的凋亡,但是这是否使其致角膜内皮细胞凋亡的机制,仍需进一步研究^[17]。

角膜内皮还受到机械力的作用,包括房水所产生的静水压力(hydrostatic pressure)和房水流体动力学继发的流体剪应力(hydrokinetic shear stress pressure)。关于机械力如何影响角膜内皮的完整性及其屏障功能知之甚少。Thériault 等^[18]通过将人角膜、组织工程角膜以及无内皮的人角膜分别组装在特殊设计的具有一定生理压力和模拟人眼房水流动速率的装置中发现角膜水肿和胶原纤维之间的间隙均有下降,说明房水压力动力对角膜内皮细胞连接完整性至关重要。众所周知,细胞通过对压力的反应,启动细胞骨架的结构变化,将机械信号转化为化学信号。其中液压,已被证明可以影响细胞骨架和肌动蛋白聚合^[19]。TRPV4 是一种对机械力非常敏感的离子通道蛋白,这种敏感性依赖于其与多种细胞和组织中纤毛的结合相关,如在输卵管细胞、间充质干细胞和气道上皮细胞中参与纤毛搏动频率与机械传导。在脊椎动物和(发育中)哺乳动物角膜内皮细胞中也发现了一种初级纤毛,其不仅可随着环境或压力的变化表现为突起或回缩,还可感知房水中离子组成及静水压,被推测在机械损伤后角膜内皮损伤修复中发挥作用^[20-22]。静水压升高可激活血管内皮上的 TRPV4 引起 Ca^{2+} 内流,导致血管通透性增加,而阻断 TRPV4 可更好地保留内皮完整性已在心、肺、胰等静脉高压中证实^[5,23-24]。TRPV4 介导的“力-化学信号”转导是否是通过 Ca^{2+} 内流调控细胞骨架结构,从而调节内皮细胞的屏障功能,这一问题有待进一步研究。

1.3 TRPV4 在晶状体中的表达与功能 晶状体借悬韧带固定于后房中,房水的成分及其渗透压的稳定性对维持晶状体的正常代谢发挥重要作用。近年的研究表明,TRPV4 不仅表达于晶状体上皮细胞中^[25],在晶状体纤维细胞中同样有其表达^[26]。Nakazawa 等^[26]对 TRPV1 和 TRPV4 在成年小鼠晶状体中表达和空间定位进行了探究,研究发现 TRPV1 和 TRPV4 在晶状体上皮、外皮质和核中均有表达,但在亚细胞水平略有不同,在上皮和外皮质中,TRPV1 和 TRPV4 定位于细胞质中,而在晶状体核中,主要定位于纤维细胞膜上。

TRPV4 在晶状体内的主要功能是感知机械和渗透压的变化。在细胞体积调节方面,当晶状体暴露于低渗环境并发生肿胀时,可通过激活 TRPV4,启动信号级联,增加 Na^{+}/K^{+} -ATP 酶的活性,产生调节体积减少,恢复晶状体体积^[27]。相反,高渗性晶状体收缩则通过激活 TRPV1 使 NKCC1 磷酸化,从而增加其活性并产生调节容积增加,使晶状体容积恢复到正常水平^[28]。Gao 等^[29-30]发现在晶状体核与表面细胞之间存在着很大的静水压力梯度,这是水可以通过缝隙连接流出的基础。这种压力梯度受到一种双重反馈途径的严格调控,即利用 TRPV1 和 TRPV4 分别感知静水压力的下降或上升。当细胞受到正压力和刺激时,通过激活 TRPV4 进一步增加 Na^{+}/K^{+} -ATP 酶的活性;反之,则通过 TRPV1 抑制 Na^{+}/K^{+} -ATP 酶的活性,这种双向调控是维持晶状体透明和光学特性所必需的。

1.4 TRPV4 在睫状体中的表达与功能 睫状体是葡萄膜的中间结构,前接虹膜根部,后以锯齿缘为界移行脉络膜,主要包括无色素上皮、色素上皮、基质、睫状肌和睫状体上腔 5 个部分,主要负责房水的分泌和排出。研究表明,TRPV4 在无色素上皮细胞中有功能性表达,它负责感

知渗透压变化,当无色素上皮细胞水肿产生低渗效应时,PLA2途径释放花生四烯酸及其衍生物可间接激活TRPV4介导的Ca²⁺内流,最终介导房水生成增多^[31]。褪黑素在调节昼夜节律、凋亡和氧化应激的病理生理过程中发挥着重要作用,近年研究也发现其在近视、青光眼及视网膜病变中具有潜在保护和治疗作用^[32]。Alkozi等^[33]发现TRPV4参与睫状体无色素上皮细胞分泌褪黑素这一过程,具体为当无色素上皮细胞上的TRPV4激活时,可激活褪黑素合成的两个关键步骤,包括:烷基胺N-乙酰转移酶(aralkylamine N-acetyltransferase, AANAT)磷酸化增加以及激活钙调素和钙调素依赖蛋白激酶II。同时,睫状肌通过调节悬韧带还可引起晶状体内静水压梯度的变化。当晶状体悬韧带完好时,睫状肌松弛增加了睫状体与晶状体之间的距离,导致细胞内静水压力下降,并可被抑制TRPV4所阻断;睫状体收缩使睫状体向晶状体方向移动,引起细胞内静水压升高和Akt磷酸化增加,并被TRPV1抑制或PI3K p110a催化亚单位基因缺失所阻断^[34]。

1.5 TRPV4在小梁网中的表达与功能 小梁网是一种分子筛样结构,通过调节房水流出阻力维持眼内压力平衡,但其精确的液流感知机制仍不清楚。很多研究发现在人小梁网组织及Schlemm管中均有TRPV4功能性表达^[35-36]。目前研究中关于TRPV4对眼内压的影响仍有争议。Ryskamp等^[35]发现TRPV4通道是小梁网内机械敏感的Ca²⁺信号机制的关键组成部分,并且TRPV4依赖性细胞骨架重塑调节着小梁网的刚度和房水的流出,无论是系统性给药还是眼内注射TRPV4拮抗剂均可使青光眼模型小鼠眼压下降。Patel等^[36]的研究表示液流或剪切力可激活小梁网上的TRPV4通道引起Ca²⁺内流激活内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)从而增加房水流出,敲除小梁网特异性TRPV4基因会导致小鼠眼压升高,药理性激活TRPV4通道则可以增加房水的流出从而降低眼压。Uchida等^[37]发现机械刺激可激活TRPV4使小梁网前列腺素释放增加从而降低眼压。TRPV4依赖肌醇多磷酸5磷酸酶(inositol polyphosphate 5-phosphatase, OCRL)定位到小梁网初级纤毛以便正确定位和发挥功能。在正常情况下,TRPV4与OCRL相互作用可引起eNOS活性增强从而通过增加压力依赖性引流来降低眼压^[38]。Yarishkin等^[39]发现机械门控的花生四烯酸激活的钾离子通道-1(mechanogated and arachidonic acid-activated TWIK-related K⁺ 1, TREK-1)与TRPV4共同作为小梁网膜电位、压力敏感性、钙稳态和跨细胞渗透性的关键分子,激活TREK-1可使小梁网内Ca²⁺浓度增加,但这一过程可被TRPV4拮抗剂所抑制,表明小梁网的张力稳态可能是由平衡的、压力依赖的TRPV4和TREK-1机械传感器的激活共同调节。考虑到以上研究的给药方法、条件和动物年龄不同,目前关于TRPV4通道对小梁网的眼压调控尚未达成共识。

1.6 TRPV4在视网膜视神经中的表达与功能 视网膜由神经上皮和色素上皮组成,前界为锯齿缘,向后止于视盘,负责感知光信号并转化为电信号最终将神经冲动传递至视皮质。TRPV4在视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)、Müller细胞、色素上皮以及血管内皮细胞中均有表达,参与调节细胞体积、钙稳态和存活。

细胞肿胀是引起视网膜神经细胞受损致视力损害的主要原因之一。研究发现,TRPV4是Müller细胞响应渗透变化的敏感因子,细胞肿胀激活PLA2通路,CYP450将花生四烯酸转化为5,6-EET,进而激活TRPV4通道,随后引起Ca²⁺释放和反应性胶质增生,抑制TRPV4有望成为抑制肿胀和水肿所致中枢神经系统小胶质细胞过度活化的靶点^[40-41]。此外,TRPV4和介导血视网膜和血脑屏障液体交换的AQP4通道协同调控视网膜Müller细胞的体积和钙稳态,TRPV4依赖的Ca²⁺释放会激活AQP4基因表达^[42]。Toft-Bertelsen等^[43]还发现TRPV4本身是一个容积传感器,当细胞肿胀时可以通过膜拉伸直接激活,这种肿胀直接激活不是以PLA2活性、细胞骨架重塑和激酶活性(PKA、PKC、PKG)的方式发生的,而是以由其N端决定,其中体积变化的传感器至少部分位于最远端。在小鼠视网膜脱离模型中,Müller细胞肿胀会激活TRPV4依赖性Ca²⁺内流促使Müller细胞释放细胞因子MCP-1致光感受器细胞凋亡,这提示抑制TRPV4可能保护视网膜脱离患者的视力^[44]。

血-视网膜屏障(blood-retinal barrier, BRB)的破坏,会导致血管源性水肿和神经组织损伤,最终引起视力丧失。视网膜内皮细胞(retinal endothelial cells, RECs)是维持正常BRB的重要组成部分之一。研究发现,TRPV1和TRPV4在视网膜内皮细胞上功能性表达,体内及体外实验均证明特异性的抑制或下敲TRPV4可显著抑制内皮细胞的成管及迁移能力,这两种能力是血管生成的关键步骤。在氧诱导视网膜病变(oxygen-induced retinopathy, OIR)小鼠模型中,抑制TRPV1或TRPV4任一通道均可减少视网膜新生血管形成并促进缺血的视网膜生理性再血管化^[45-47]。以上这些结果表明TRPV1以及TRPV4是视网膜血管新生的调节因子,靶向这些通道可以为抑制视网膜中的病理性血管生成提供新的治疗策略,可能成为抗VEGF方法的替代或补充;同时,阻断这些通道能增强缺血视网膜的生理性血运重建,这在利用这些靶点进行治疗方面特别有利。RECs损伤致BRB通透性增加是糖尿病视网膜病变的机制之一。研究发现,在BRB的内皮和视网膜色素上皮中均有TRPV4表达,使用其选择性拮抗剂GSK2193874可以减轻糖尿病大鼠BRB的破坏;同时,研究者利用人视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)单层细胞和内皮细胞系统,进一步发现:GSK2193874在糖尿病和高血糖模拟条件下似乎不参与血管抑制素对RPE所形成外屏障通透性的调节,但血管抑制素可以阻断TRPV4并维持内皮细胞所形成内屏障通透性。这一结果提示选择性TRPV4拮抗剂和血管抑制素的协同联合可以减轻糖尿病引起的BRB的破坏^[48-50]。

TRPV4在RGCs、内外丛状层和双极细胞中均有表达。功能上,TRPV4通过调节Ca²⁺内流调节RGCs放电速率,TRPV4的持续激活会导致RGCs凋亡,抑制TRPV4可增加RGCs存活,故TRPV4可能是减轻青光眼性视力损害的潜在靶点^[24,51-53]。

2 展望

作为一种机体广泛表达的离子通道蛋白,TRPV4在呼吸、循环、神经、消化和泌尿等多系统多细胞病理模型中发挥着重要作用。TRPV4离子通道蛋白几乎在眼部所有

组织中均有功能性表达,通过感知温度、渗透压、剪切应力等变化影响眼部各种复杂生理病理过程,如:在角膜通透性、疼痛和损伤修复;晶状体调节和白内障;房水产生、流出和青光眼;视网膜水肿调节、血管生成和屏障失调;炎症;神经退行性变等。虽然在眼科疾病相关领域 TRPV4 的研究取得了一些进展,但仍相对处于起步阶段,随着对 TRPV4 在眼科疾病发生发展中作用的认识不断深入,无论是在视网膜病变、青光眼、白内障还是角膜及眼表疾病领域,TRPV4 有望成为眼病治疗的新兴靶点,为眼病的诊断与预后提供新思路。

参考文献

[1] Toft-Bertelsen TL, MacAulay N. TRPV4 to the point of clarity: understanding the function of the complex TRPV4 ion channel. *Cells*, 2021,10(1):165.

[2] Rosenbaum T, Benítez-Angeles M, Sánchez-Hernández R, et al. TRPV4: a physio and pathophysiologically significant ion channel. *Int J Mol Sci*, 2020,21(11):3837.

[3] Liedtke W, Choe Y, Martí-Renom MA, et al. Vanilloid receptor-related osmotically activated channel (VR-OAC), a candidate vertebrate osmoreceptor. *Cell*, 2000,103(3):525-535.

[4] Swain SM, Romac MJ, Shahid RA, et al. TRPV4 channel opening mediates pressure-induced pancreatitis initiated by Piezo1 activation. *J Clin Invest*, 2020,130(5):2527-2541.

[5] Rajan S, Schremmer C, Weber J, et al. Ca²⁺ signaling by TRPV4 channels in respiratory function and disease. *Cells*, 2021,10(4):822.

[6] Guarino BD, Paruchuri S, Thodeti CK. The role of TRPV4 channels in ocular function and pathologies. *Exp Eye Res*, 2020,201:108257.

[7] Martínez-Rendón J, Sánchez-Guzmán E, Rueda A, et al. TRPV4 regulates tight junctions and affects differentiation in a cell culture model of the corneal epithelium. *J Cell Physiol*, 2017,232(7):1794-1807.

[8] Lapajne L, Lakk M, Yarishkin O, et al. Polymodal sensory transduction in mouse corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020,61(4):2.

[9] Sun L, Yao K, Zhang H, et al. Activation of the ATP-P2X pathway by TRPV4 in acute ocular hypertension. *Int J Ophthalmol*, 2020,13(11):1697-1704.

[10] Pan Z, Yang H, Mergler S, et al. Dependence of regulatory volume decrease on transient receptor potential vanilloid 4 (TRPV4) expression in human corneal epithelial cells. *Cell Calcium*, 2008,44(4):374-385.

[11] Okada Y, Shirai K, Miyajima M, et al. Loss of TRPV4 function suppresses inflammatory fibrosis induced by alkali-burning mouse corneas. *PLoS One*, 2016,11(12):e0167200.

[12] Okada Y, Sumioka T, Ichikawa K, et al. Sensory nerve supports epithelial stem cell function in healing of corneal epithelium in mice: the role of trigeminal nerve transient receptor potential vanilloid 4. *Lab Invest*, 2019,99(2):210-230.

[13] Mergler S, Valtink M, Taetz K, et al. Characterization of transient receptor potential vanilloid channel 4 (TRPV4) in human corneal endothelial cells. *Exp Eye Res*, 2011,93(5):710-719.

[14] Benfenati V, Caprini M, Dovizio M, et al. An aquaporin-4/transient receptor potential vanilloid 4 (AQP4/TRPV4) complex is essential for cell-volume control in astrocytes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011,108(6):2563-2568.

[15] Donau J, Luo H, Virta I, et al. TRPV4 stimulation level regulates Ca²⁺-dependent control of human corneal endothelial cell viability and survival. *Membranes*, 2022,12(3):281.

[16] Afshari NA, Igo RP, Morris NJ, et al. Genome-wide association study identifies three novel loci in Fuchs endothelial corneal dystrophy. *Nat Commun*, 2017,8:14898.

[17] Jie P, Hong Z, Tian Y, et al. Activation of transient receptor potential vanilloid 4 induces apoptosis in hippocampus through downregulating PI3K/Akt and upregulating p38 MAPK signaling pathways. *Cell Death Dis*, 2015,6(6):e1775.

[18] Thériault M, Roy O, Brunette I, et al. Physiological pressure enhances the formation of tight junctions in engineered and native corneal endothelium. *Exp Eye Res*, 2019,179:102-105.

[19] Myers KA, Rattner JB, Shrive NG, et al. Hydrostatic pressure sensation in cells: integration into the tensegrity model. *Biochem Cell Biol*, 2007,85(5):543-551.

[20] Song T, Zhou J. Primary cilia in corneal development and disease. *Zool Res*, 2020,41(5):495-502.

[21] Zhou P, Zhou J. The primary Cilium as a therapeutic target in ocular diseases. *Front Pharmacol*, 2020,11:977.

[22] Blitzer AL, Panagis L, Gusella GL, et al. Primary cilia dynamics instruct tissue patterning and repair of corneal endothelium. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011,108(7):2819-2824.

[23] Xia Y, Fu ZZ, Hu JX, et al. TRPV4 channel contributes to serotonin-induced pulmonary vasoconstriction and the enhanced vascular reactivity in chronic hypoxic pulmonary hypertension. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2013,305(7):C704-C715.

[24] Ryskamp DA, Witkovsky P, Barabas P, et al. The polymodal ion channel transient receptor potential vanilloid 4 modulates calcium flux, spiking rate, and apoptosis of mouse retinal ganglion cells. *J Neurosci*, 2011,31(19):7089-7101.

[25] Shahidullah M, Mandal A, Delamere NA. Damage to lens fiber cells causes TRPV4-dependent Src family kinase activation in the epithelium. *Exp Eye Res*, 2015,140:85-93.

[26] Nakazawa Y, Donaldson PJ, Petrova RS. Verification and spatial mapping of TRPV1 and TRPV4 expression in the embryonic and adult mouse lens. *Exp Eye Res*, 2019,186:107707.

[27] Shahidullah M, Mandal A, Delamere NA. TRPV4 in porcine lens epithelium regulates hemichannel-mediated ATP release and Na-K-ATPase activity. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2012,302(12):C1751-C1761.

[28] Shahidullah M, Mandal A, Delamere NA. Activation of TRPV1 channels leads to stimulation of NKCC₁ cotransport in the lens. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2018,315(6):C793-C802.

[29] Gao JY, Sun XR, Moore LC, et al. Lens intracellular hydrostatic pressure is generated by the circulation of sodium and modulated by gap junction coupling. *J Gen Physiol*, 2011,137(6):507-520.

[30] Gao JY, Sun XR, White TW, et al. Feedback regulation of intracellular hydrostatic pressure in surface cells of the lens. *Biophys J*, 2015,109(9):1830-1839.

[31] Jo AO, Lakk M, Frye AM, et al. Differential volume regulation and calcium signaling in two ciliary body cell types is subserved by TRPV4 channels. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016,113(14):3885-3890.

[32] Yu HZ, Wang QC, Wu WY, et al. Therapeutic effects of melatonin on ocular diseases: knowledge map and perspective. *Front Pharmacol*, 2021,12:721869.

[33] Alkozi HA, Perez de Lara MJ, Pintor J. Melatonin synthesis in the human ciliary body triggered by TRPV4 activation: involvement of AANAT phosphorylation. *Exp Eye Res*, 2017,162:1-8.

[34] Chen YD, Gao JY, Li LP, et al. The ciliary muscle and zonules of zinn modulate lens intracellular hydrostatic pressure through transient receptor potential vanilloid channels. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019,60(13):4416-4424.

[35] Ryskamp DA, Frye AM, Phuong TTT, et al. TRPV4 regulates calcium homeostasis, cytoskeletal remodeling, conventional outflow and intraocular pressure in the mammalian eye. *Sci Rep*, 2016,6:30583.

- [36] Patel PD, Chen YL, Kasetti RB, et al. Impaired TRPV4-eNOS signaling in trabecular meshwork elevates intraocular pressure in glaucoma. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021,118(16):e2022461118.
- [37] Uchida T, Shimizu S, Yamagishi R, et al. TRPV4 is activated by mechanical stimulation to induce prostaglandins release in trabecular meshwork, lowering intraocular pressure. *PLoS One*, 2021, 16(10):e0258911.
- [38] Luo N, Conwell MD, Chen XJ, et al. Primary cilia signaling mediates intraocular pressure sensation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014,111(35):12871-12876.
- [39] Yarishkin O, Phuong TTT, Bretz CA, et al. TREK-1 channels regulate pressure sensitivity and calcium signaling in trabecular meshwork cells. *J Gen Physiol*, 2018,150(12):1660-1675.
- [40] Ryskamp DA, Jo AO, Frye AM, et al. Swelling and eicosanoid metabolites differentially gate TRPV4 channels in retinal neurons and glia. *J Neurosci*, 2014,34(47):15689-15700.
- [41] Redmon SN, Yarishkin O, Lakk M, et al. TRPV4 channels mediate the mechanoreponse in retinal microglia. *Glia*, 2021,69(6):1563-1582.
- [42] Jo AO, Ryskamp DA, Phuong TTT, et al. TRPV4 and AQP4 channels synergistically regulate cell volume and calcium homeostasis in retinal Müller Glia. *J Neurosci*, 2015,35(39):13525-13537.
- [43] Toft-Bertelsen TL, Yarishkin O, Redmon S, et al. Volume sensing in the transient receptor potential vanilloid 4 ion channel is cell type-specific and mediated by an N-terminal volume-sensing domain. *J Biol Chem*, 2019,294(48):18421-18434.
- [44] Matsumoto H, Sugio S, Seghers F, et al. Retinal detachment-induced Müller glial cell swelling activates TRPV4 ion channels and triggers photoreceptor death at body temperature. *J Neurosci*, 2018,38(41):8745-8758.
- [45] Wen L, Wen YC, Ke GJ, et al. TRPV4 regulates migration and tube formation of human retinal capillary endothelial cells. *BMC Ophthalmol*, 2018,18(1):38.
- [46] Cappelli HC, Guarino BD, Kanugula AK, et al. Transient receptor potential vanilloid 4 channel deletion regulates pathological but not developmental retinal angiogenesis. *J Cell Physiol*, 2021, 236(5):3770-3779.
- [47] O'Leary C, McCahon MK, Ashraf S, et al. Involvement of TRPV1 and TRPV4 channels in retinal angiogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019,60(10):3297-3309.
- [48] ArredondoZamarripa D, Noguez Imm R, Bautista Cortés AM, et al. Dual contribution of TRPV4 antagonism in the regulatory effect of vasoinhibins on blood-retinal barrier permeability: diabetic milieu makes a difference. *Sci Rep*, 2017,7(1):13094.
- [49] Orduña Ríos M, Noguez Imm R, Hernández Godínez NM, et al. TRPV4 inhibition prevents increased water diffusion and blood-retina barrier breakdown in the retina of streptozotocin-induced diabetic mice. *PLoS One*, 2019,14(5):e0212158.
- [50] Hu W, Ding YL, Li QQ, et al. Transient receptor potential vanilloid 4 channels as therapeutic targets in diabetes and diabetes-related complications. *J Diabetes Investig*, 2020,11(4):757-769.
- [51] Taylor L, Arnér K, Ghosh F. Specific inhibition of TRPV4 enhances retinal ganglion cell survival in adult porcine retinal explants. *Exp Eye Res*, 2017,154:10-21.
- [52] Gao F, Yang Z, Jacoby RA, et al. The expression and function of TRPV4 channels in primate retinal ganglion cells and bipolar cells. *Cell Death Dis*, 2019,10(5):364.
- [53] Križaj D, Cordeiro S, Strauß O. Retinal TRP channels: cell-type-specific regulators of retinal homeostasis and multimodal integration. *Prog Retin Eye Res*, 2023,92:101114.