

Структура, властивості і фізіологічна роль TRPA1-рецепторів

М.О. Петрушенко, О.А. Петрушенко, О.О. Лук'янець

Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ; e-mail: petrushenko@biph.kiev.ua

У ссавців анкіриновий іонотропний рецептор транз'єнтного потенціалу типу 1 (TRPA1) є єдиним членом підродини TRPA-рецепторів. Його визначають як мішень для пошкоджуючих і запальних впливів у периферичних сенсорних нейронах, що передбачає його функціональну роль у розвитку болю та нейрогенного запалення. Експериментальні дослідження свідчать, що кальційпроникний, неселективний іонний рецептор-канал TRPA1 активується цілою низкою екзогенних подразнюючих сполук та факторів, таких як температура або механічні подразнення. У цьому огляді розглянуто структуру, властивості і фізіологічну роль TRPA1-рецепторів.

Ключові слова: TRPA1-канали; TRPA1-рецептори; кальцієві канали; нейропатія; діабетична нейропатія; нейрони; больова чутливість.

Структура та експресія

TRPA1 – це збуджуючий іонотропний рецептор, який активується сполуками, серед яких велика кількість подразнюючих хімічних речовин, що містяться в багатьох рослинах, продуктах харчування, косметиці. TRPA1-канали відносяться до термочутливих рецепторів, але на відміну від TRPV1-каналів, які активуються болісним нагріванням (вище ніж 45°C), TRPA1-рецептори активуються болісним охолодженням (нижче від 17°C) [1]. TRPA1-канал залучений у сприйняття таких відчуттів, як запальний біль, холод і свербіж. TRPA1-канали, або анкіринові рецептори транз'єнтного потенціалу 1, раніше називалися ANKTM1 і вперше були клоновані в 1999 р. мРНК цього рецептора кодує білок зі 1119 амінокислот, що утворюють два різних домени [2, 3]. N-кінцевий домен складається з 18 повторів, які відносяться до білка цитоскелета анкірину. С-кінцевий домен містить 6 трансмембранних сегментів, які нагадують багато інших іонних каналів [2]. TRPA1-ка-

нали представлені гомотетрамерами. Біля С-терміналі молекули TRPA1 розміщено 6 трансмембранних доменів і домени S5 та S6 кожної субодиниці формують іонопровідну пору каналу. Домен S1-S4 являє собою заряджений адаптер що забезпечує відкривання та закривання пори при змінах потенціалу мембрани [1, 4]. TRP-канали менш чутливі до потенціалу, ніж деякі інші канали і їх структура схожа на архетипні калієві канали, але вони активуються лігандами [1]. Показано, що N- та С-терміналі перебувають на внутрішньому боці мембрани клітини. На N-терміналі молекули розміщені численні повторення, які утворені анкіринами (може бути 14–18 повторів), що включають кальційзв'язуючий EF-hand домен [5]. Показано, що анкірини мають специфічні механічні властивості, які дають їм змогу функціонувати як м'які пружини і значно розтягуватися у просторі при збереженні цілісності конструкції [5]. Функція цих повторів усе ще незрозуміла. Математичне моделювання показало, що

анкірини відіграють центральну роль у контролі ймовірності відкриття каналу вони забезпечують його цілісність при значних механічних [5] або температурних (як в TRPV1-каналах) [6] впливах. Усі TRP-канали мають TRP-домен – спіраль, яка розташована перпендикулярно до основи S6-сегмента. Цей домен опосередкує взаємодію 4 субодиниць і впливає на роботу каналу. Хоча канали TRPA1 та TRPV1 мають дуже схожі трансмембранні домени, є одна суттєва різниця між ними. У TRPA1-каналі на відміну від TRPV1 є додаткова спіраль, яка направлена всередину пори [1, 7] (рис. 1). Таким чином, кожна субодиниця TRPA1-каналі має дві «порові спіралі». Така архітектура пори подібна до пори натрієвого каналу бактерій. Було запропоновано, що функціональне значення такого утворення може полягати у притягуванні катіонів або у розширенні пори і зміні селективності для іонів [7]. У ссавців TRPA1 експресується в підмножині периферичних сенсорних нейронів, що передбачає їх роль у сенсорній трансдукції.

У нервовій системі TRPA1 експресується в субпопуляції ноцицептивних первинних сенсорних нейронів, астроглії, олігодендроцитах і Шванівських клітинах. Крім людей, TRPA1 був знайдений у багатьох інших видів тварин, в тому числі у гризунів, мух, *C. elegans* та рибок даніо. Хоча у деяких тварин можуть експресуватися два або більше генів TRPA [8], ссавці мають тільки один такий ген – TRPA1. Останній є проникним як для моновалентних, так і для двовалентних катіонів, і, отже, здатний деполаризувати мембрану та ініціювати Ca^{2+} -сигналізацію у клітинах, які його експресують [9, 10].

Використовуючи TRPA1-дефіцитних мишей, Bautista та співавт. [11] показали, що цей канал є єдиною мішенню, через яку стимули-подразники активують первинний аферентний ноцицептор для забезпечення запального болю. Оскільки TRPA1-дефіцитні миші показали нормальну чутливість до холоду і непорушену слухову функцію, було висловлено припущення, що цей канал не потрібний для початкового виявлення

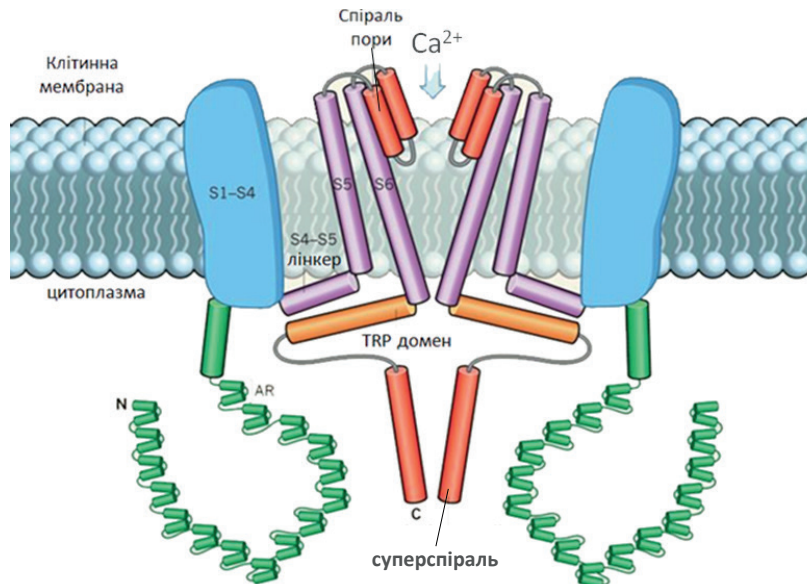


Рис. 1. Структура TRPA1-каналу. Показано дві із чотирьох субодиниць каналу. Позначені шість трансмембранних α -спіральних доменів (S1-S6). Серед них домен S1-S4, заряджений адаптер чутливий до потенціалу мембрани, домен S5-S6 кожної субодиниці формують пору та регулює вхід Ca^{2+} . Шістнадцять анкіринових повторів (AR), лінкер-домен, що забезпечує відкриття каналу (лінкер S4-S5). Також показано дві порові спіралі («спіраль пори»). Модифіковано з [1]

шкідливого холоду або звуку. Тим не менш миші за відсутності TRPA1 виявляли виражені дефіцити в брадикінінзумовленому збудженні ноцицепторів і больовій гіперчутливості.

Крім подразнюючих сіркоорганічних сполук, TRPA1 активується токсичними ненасиченими альдегідами [11]. Одним з таких альдегідів є акролеїн (2-пропенал), сильний сльозогінний і задушливий агент, який спричиняє токсичний та запальний вплив сльозогінного газу, сигаретного диму, вихлопних газів транспортних засобів, диму від пожеж і смогу. Крім того, він є токсичним побічним продуктом хіміотерапії циклофосфамідом, що викликає геморагічний цистит через нейрогенні ефекти.

Було виявлено, що гірчична олія, яка відноситься до активаторів TRPA1, як і капсаїцин, також є потужним запальним агентом, що викликає почервоніння, набряк, екстравазацію плазми. Це супроводжується термічною і механічною гіпералгезією, болючою гіперчутливістю до інших нешкідливих теплових і механічних подразників. Капсаїцин – ванілоїд і активатор TRPV1-рецепторів структурно відрізняється від ізотіоціанатів. Капсаїцин і гірчичну олію використовували для виявлення і характеристики C-волокон специфічної підмножини ноцицептивних сенсорних нейронів при запаленнях. Попередня обробка шкіри капсаїцином зворотно скасовує індукцію болю і запалення, викликані гірчичною олією. Це вказує на те, що обидві сполуки націлені на однакові популяції нейронів. Коли на людський язик, попередньо оброблений капсаїцином, розміщують диск з фільтром, просоченим з гірчичною олією, на ньому не виникає болючих відчуттів [12]. Рецептор капсаїцину TRPV1 співекспресується в більшості TRPA1-експресуючих DRG-нейронах [13, 14]. Виявлення і аналіз процесів десенситизації TRPA1- і TRPV1-рецепторів у сенсорних нейронах може сприяти розробці нових стратегій для розвитку аналгетиків і протизапальних агентів [14, 15].

Гетерологічно експресовані TRPA1-кана-

ли можуть активуватись ізотіоціанатними або тіосульфатними сполуками, які утворюють гострі на смак компоненти гірчичної олії та часнику відповідно. Давно відомо, що місцеве застосування цих агентів збуджує сенсорні нервові волокна, завдяки чому виникає гострий біль і нейрогенне запалення через периферичне вивільнення нейропептидів (речовина P і пептид, пов'язаний з геном кальцитоніну), пуринів та інших медіаторів з активованих нервових закінчень. Це у свою чергу створює сильну гіперчутливість до теплових та механічних подразників. TRPA1 специфічно експресується підмножиною немієлінізованих, пептидергічних ноцицепторів, які також експресують TRPV1, відповідно до його участі в сигнальних шляхах. Дійсно, чутливість нейронів до гірчичної олії корелює з експресією TRPA1 *in vivo*. Темою особливо енергійних суперечок є ендогенна фізіологічна роль TRPA1-рецепторів у сенсорній трансдукції. Оскільки гетерологічно експресовані TRPA1-канали активуються, коли температура навколишнього середовища знижується до значень нижче від 17°C, було запропоновано, що TRPA1 може функціонувати як детектор болісного холоду *in vivo* [3]. Проте чутливість рекомбінантних TRPA1-каналів до холоду не була загально визнаною. Більше того, відсоток нейронів тригемінальних гангліїв щурів, які експресують TRPA1 або реагують на гірчичну олію, значно перевищує той, який демонструє холододову чутливість, і отже роль TRPA1 при холодній трансдукції залишається суперечливою.

Агоністи та активація

Багато хімічних компонентів, які активують TRPA1-рецептори, викликають різке пекуче відчуття при нанесенні на шкіру. До них відносяться інгредієнти часнику (аліцин), гірчичної олії (MO) з активною речовиною алілілізотіоціанат (АІТС), гінгерол, евгенол та подразники-забруднювачі навколишнього середовища, такі як акролеїн та 2-пентеналь

[11]. TRPA1-рецептори активуються багатьма екзогенними та ендогенними речовинами і їх число все ще зростає. На жаль, багато сполук, які спочатку вважалися специфічними для деяких TRP-каналів, виявилися активними й до інших каналів із цієї родини. Наприклад, ментол вважався специфічним для TRPM8, але він також може гальмувати і активувати TRPA1 у різних концентраціях. Для дослідження TRPA1 у фармакологічних експериментах, часто застосовують корициний альдегід (із кориці), ціннамальдегід (КА), а також АІТС. Більшість інших агоністів є неспецифічними.

До недавнього часу не було виявлено конкретного антагоніста TRPA1-рецепторів. У більшості досліджень вони блокувалися рутенієм червоним, антагоністом, який також блокує багато інших TRP-каналів. Повідомлялося про інші селективні блокатори TRPA1 такі, як AP18 та HC-030031. Крім того, було показано, що фізіологічним активатором TRPA1 є брадикінін, який відноситься до медіатора запалення. Він активує цей канал через сигнальний шлях G-білокзв'язаних рецепторів (GPCR).

Агоністи TRPA1, як правило, не мають структурних зв'язків з рецептором. Для деяких речовин активація може відбутися за допомогою взаємодії з рецептором через класичний принцип «замок і ключ». Однак ця модель викликала сумнів. У деяких останніх публікаціях було показано, що активація каналу низкою агоністів є результатом ковалентної модифікації TRPA1 [16].

Десенситизація TRPA1-рецепторів на прикладання МО може бути наслідком гострої або фармакологічної десенситизації TRPA1-каналів у сенсорних нейронах. До гострої десенситизації відносять процес, подібний до інактивації іонного каналу, який розвивається швидко у часі після дії агоніста. До фармакологічної десенситизації відносять більш тривалий процес, котрий проявляється у зменшенні амплітуди відповіді на повторні прикладання агоніста [17]. Однак молекулярні

механізми, що лежать в основі десенситизації TRPA1, незрозумілі. Кім і Кавано [18] стверджують, що внутрішньоклітинні вільні поліфосфати можуть відігравати вирішальну роль у десенситизації, зберігаючи TRPA1 у потрібній конформації для активації каналу у відповідь на подразнюючі хімічні речовини, такі як АІТС і аліцин. Крім того, що TRP-канали безпосередньо керуються за допомогою фізичних або хімічних подразників, багато з них модулюються внаслідок активації інших рецепторів нейромедіаторів або факторів росту, які стимулюють фосфоліпазу С (PLC). Дослідження *in vitro* показали, що TRPA1 функціонує як «рецепторний» канал, котрий деполаризує ноцицептори у відповідь на проалгезичні або прозапальні засоби, що активують PLC і призводять до виникнення болю або запалення. Одним з таких агентів є брадикінін, який виробляється у відповідь на пошкодження тканин, запалення або ішемію і зв'язується з PLC-пов'язаними рецепторами у сенсорних нейронах.

Брадикінін викликає гострий біль через безпосереднє збудження нейронів-ноцицепторів [19], з подальшою тривалою сенситизацією до теплових та механічних подразників. Така дія брадикініну зумовлена активацією метаботропних G-білокспряжених рецепторів B1 та B2, які запускають каскад PLC, котрий активує іонні канали ноцицепторів [19]. Генетичні та електрофізіологічні дослідження показують, що термічна гіперчутливість, викликана брадикініном, виникає завдяки PLC-опосередкованому потенціюванню TRPA1. На відміну від цього, молекулярний механізм (або механізми), що лежить в основі гострої болі внаслідок деполаризації нейрона брадикініном, є менш вивченими, але, ймовірно, включають активацію інших катіонних каналів на додаток до TRPA1 [15, 20]. Питання чи TRPA1 сприяє гострому збудженню або сенситизації ноцицепторів за допомогою брадикініну або інших альгетиків ще не визначено.

Вивчення чутливості до холоду показало суперечливі результати. Одні вчені вважають TRPA1-рецептором холоду (при температурі менше ніж 17°C) [21], але другі наголошують на важливості інших рецепторних властивостей. Наприклад, в праці Jordt і співавт. [22] TRPA1-канали визначаються як іонотропні канабіноїдні рецептори. Слід відмітити, що з точки зору фізіологічної ролі TRPA1-рецепторів, важливими можуть бути дані фармакологічних досліджень з використанням антагоніста TRPA1 – A-967079, який не впливав на чутливість до гострого шкідливого подразнення холодом у нормальних мишей, але призводив до зменшення холодової алодинії у щурів з модельованою нейропатією [23]. Було зроблене припущення, що TRPA1 можуть відігравати різну роль при фізіологічних та патофізіологічних умовах, при яких може змінюватися експресія цих каналів. Можна припустити, що TRPA1 не мають великого значення при сприйнятті звичайного холоду, але можуть бути залученими до холодової алодинії в хворобливих станах, де наявні ендogenousні активаційні механізми TRPA1 [24], наприклад, брадикінін.

Температурна чутливість

TRPA1-рецепторів у різних видів тварин
TRPA1-канали є термо- та хемочутливими сенсорами. Під час еволюції у різних тварин, зважаючи на спосіб їх життя, TRPA1-канали відіграють різну роль. Залежно від виду тварин цей рецептор може діяти: як нечутливий до температури хемосенсор, датчик тепла, датчик ушкоджуючого холоду або детектор низької інтенсивності тепла для локалізації здобичі [25]. Ген TRPA1-рецепторів є у багатьох видах хребетних та безхребетних тварин, включаючи нематоди *Caenorhabditis elegans*, плодівих мух, риби данію, курей, мишей, щурів, собак та людей. Саме різноманітністю функцій TRPA1-рецепторів можна пояснити їх особливість – а саме те, що, тоді як у ссавців є лише один ген

цього рецептора, інші класи тварин можуть мати декілька генів [8]. Їхні гомологи були знайдені у плодової мухи – 4, у нематоди (*C. Elegans*) – 2, у риби данію – 2, у асцидій (*Ciona intestinalis*) – 4. Таким чином, у процесі еволюції TRPA1-рецептори та їх чутливість до температури та хемочутливість змінювалися відповідно до середовища проживання виду. І у одних видів TRPA1 спеціалізуються більше на хімічній чутливості, у інших на температурній. У деяких тварин, наприклад, у дрозофіли існують два підтипи TRPA1-рецепторів, які спеціалізуються на різних типах чутливості. Цікаво, що TRPA1-рецептори у комах мають чутливість у діапазоні 25–28°C, ящірки, змії 33–37°C, птахів понад 39°C [8]. Показано, що у ссавців вони зберігають теплочутливість для якої властива U-подібна форма. Тобто ці рецептори активуються низькими (менше ніж 17°C) та високими (понад 40°C) температурами [26]. На рис. 2 продемонстровано відмінність активності TRPA1-каналу (струму, що проходить через канал) людини (hTRPA1), дрозофіли (dTRPA1) та змії (snTRPA1) до температури 4 та 36°C. Як видно, у людини, на відміну від двох інших видів, TRPA1 не активований при такій температурі.

Ця відмінність зумовлена неоднаковими функціями TRPA1 у різних видів тварин. Наприклад, у комах, що п'ють кров, TRPA1 використовуються для знаходження теплокровних тварин. Змії використовують також TRPA1 для визначення здобичі за теплом тіла. Також розподілення TRPA1-рецепторів по тілу і органам може бути різним у різних видів. Наприклад, у пітонів експресія цих рецепторів спостерігається у нейронах трійчастого нерва, що інервують чутливу термолокаційну ямку, їх понад 70%, тоді як у гризунів лише 20% цих нейронів експресують TRPA1. Тому при дослідженнях TRPA1-рецепторів, слід брати до уваги їх різноманіття функцій і властивостей.

Кальційзалежність TRPA1-рецепторів

Іони кальцію є регулятором активності TRPA1, вони можуть як потенціювати,

так і інактивувати цей канал. Вважається, що низькі концентрації Ca^{2+} потенціюють TRPA1-канал, тоді як високі – інактивують його [27]. Так, в електрофізіологічних експериментах (patch-clamp) на експресованих TRPA1-каналах у клітинах HEK293 було показано, що Ca^{2+} , прикладені із внутрішньої сторони мембрани, викликали дозозалежну активацію цих каналів навіть при незначному підвищенні їх вмісту ($K_{1/2} \sim 225$ нмоль/л) [28]. Також виявилось, що ці канали можуть активуватись і зовнішньоклітинним Ca^{2+} , але така активація також буда зумовлена підвищенням внутрішньоклітинного вмісту Ca^{2+} за рахунок його входу через канали. Так, у мутанта TRPA1 – D918A, у якого Ca^{2+} -проникність значно знижується через змінені властивості пори, позаклітинний Ca^{2+} не викликав ні потенціювання, ні інактивації TRPA1-каналу [28]. Обидва процеси було відновлено зменшенням буферизації внутрішньоклітинного Ca^{2+} , що дало змогу внутрішньоклітинному вмісту Ca^{2+} зростати при вході через мутантні канали D918A. Прикладання Ca^{2+} до внутрішньоклітинного боку частини мембрани було досить, щоб здійснювати як потенціювання, так і інактивацію TRPA1-каналів. З іншого боку, при реєстрації від цілої клітини, підвищення вмісту внутрішньоклітинного Ca^{2+} потенціювало TRPA1-струм. Виявилось, що потенціація TRPA1-каналу відбувається

внаслідок збільшення активності каналу без зміни його провідності. Такий тип поведінки TRPA1-каналів схожий на активацію Ca^{2+} -каналів L-типу їх фосфорилуванням у нейронах [29, 30].

Інактивація TRPA1-каналів Ca^{2+} реєструвалася в електрофізіологічних експериментах і спостерігалася зразу ж за активацією каналів. Вона проявлялась у тому, що канали після активації входили в довготривалий неактивний стан [28]. Було показано, що цей процес так само як і їх активація потребує входу Ca^{2+} через TRPA1-канали в середину клітини, але на відміну від активації, відбувається значно повільніше. Тому в експериментах часто спостерігається під час підвищення внутрішньоклітинного вмісту Ca^{2+} спочатку їх активація, а потім інактивація. Причому, інактивацію каналів можна було зняти додаванням Ca^{2+} -буфера в клітину. Крім Ca^{2+} TRPA1-канали можуть бути інактивовані також Mg^{2+} та Ba^{2+} , а потенційовані тільки Ba^{2+} і Ca^{2+} . Насичення активації агоністами (коричним альдегідом або гірчиною олією) припиняє потенціювання відповіді, але не заважає їх інактивації.

Виникає питання, де знаходиться місце дії Ca^{2+} на молекулі каналу, що спричиняє його активацію та інактивацію. Оскільки жоден із цих процесів не був чутливим до мутації у Ca^{2+} -зв'язуючій EF-hand ділянці N-термі-

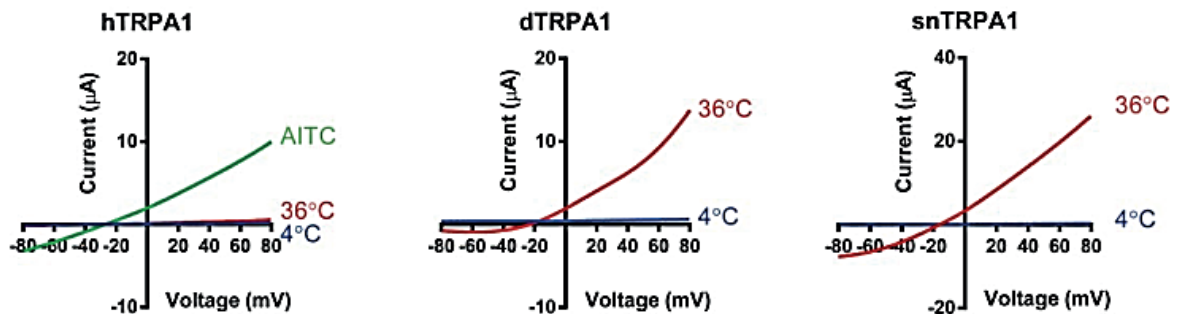


Рис. 2. Електрофізіологічний аналіз TRPA1-струмів. Двоелектродна фіксація потенціалу мембрани *Xenopus* ооцитів, що експресують TRPA1-канали: людини (*h*), *Drosophilla* (*d*) або гримучої змії (*sn*). Струми викликані двосекундною пилкоподібною зміною потенціалу від -150 до $+90$ мВ. Підтримуваний потенціал -80 мВ. Адаптовано з [25]

налі молекули TRPA1-каналу, було зроблене припущення, що цей сайт не є критичним у питанні, що розглядається, як передбачалось деякими авторами [31, 32]. Хоча EF-hand ділянка каналу може регулювати його активацію. Було зроблено припущення, що відомий Ca^{2+} -залежний механізм, опосередкований білком кальмодуліном, імовірно залучений у процеси активації/інактивації TRPA1-каналів [27]. Участь кальмодуліну у регуляції активності інших каналів, таких як потенціалзалежні Ca^{2+} -канали L-типу була показана деякими авторами [33–36]. До того ж, у цих каналах вплив антагоністів кальмодуліну залежав від їх концентрації, низькі концентрації активували канал, а високі – блокували. Однак подальші дослідження виключили цей шлях активації/інактивації. Дослідження в яких використовувалася FRET-мікроскопія, на експресованих TRPA1-каналах людини, також показали, що кальцій їх активує навіть без N-термінальних доменів із анкіриновими послідовностями і без кальмодуліну. Автори припустили, що кальцій може активувати TRPA1 в ділянці C-терміналі або в доменах 2 та 3 [37]. Причому, така активація TRPA1 призводить до структурних змін каналу.

Також слід було чекати можливого залучення ферментних Ca^{2+} -залежних процесів, які можуть фосфорилювати/дефосфорилювати іонні канали. Так, у потенціалкерованих Ca^{2+} -каналів, потенціювання може забезпечуватися протеїнкіназою-A [38, 39] або -C [40]. А їх інактивація зумовлюється Ca^{2+} -залежними ферментами – кальциневрином та фосфодіестеразою у каналів L-типу [41]. Більше того, виявилось що кальційзалежна фосфатаза кальциневрин може бути колокалізована в мембрані із молекулою Ca^{2+} каналу L-типу [42, 43]. Однак було показано, що такий можливий механізм за участю кальциневрину щодо TRPA1-каналів не залучений у процеси їх інактивації [17]. Більш детально вивчалася участь PIP2 (фосфатидилінозитол 4,5-дифос-

фату), який є компонентом мембрани і розщепляється фосфоліпазою-C на дві сигнальні молекули – DAG (діацилгліцерол) та IP3 (інозитол-1,4,5-трифосфат). Останній бере участь у вивільненні іонів кальцію з внутрішньоклітинного депо ендоплазматичного ретикулула і може впливати на низку TRP-каналів [44–46].

Десенситизація TRPA1-рецепторів

Відомо, що при інактивації потенціалзалежний іонний канал може переходити в конформаційний стан, в якому зазвичай активуючий стимул не здатний викликати відкриття каналу. Для каналів, що відповідають на дію хімічних стимулів, такий стан відомий як десенситизація. Для TRPA1-рецепторів вона характерна і проявляється у поступовій втраті чутливості до довготривалої або повторної дії агоніста [14, 17]. Серед імовірних механізмів десенситизації TRPA1-каналів – їх взаємодія з іншими каналами. Так, було встановлено, що TRPA1 може утворювати комплекси з каналами TRPV1, змінюючи їх властивості. Робота Акоюяна і співавт. [17] була проведена на клітинах тригемінальних гангліїв щурів та TRPV1-/- мутантних мишей (лінії B6.129S4-trpV1^{tml/jul}), а також клітинах яєчника китайського хом'ячка, що експресували відповідні канали. Показано, що канал TRPA1 десенситизується гомологічним агоністом (гірчиною олією, агоністом TRPA1-каналів) і гетерологічним агоністом капсаїцином (агоніст TRPV1-каналів) через, відповідно, Ca^{2+} -незалежний і Ca^{2+} -залежний шляхи в сенсорних нейронах. Десенситизація TRPA1-рецепторів може регулюватися TRPV1-рецепторами і не залежить від активації протеїнфосфатази 2B (кальциневрин), але залежить від виснаження фосфатидилінозитол-4,5-бісфосфату після застосування капсаїцину, але не гірчиною олії. За допомогою флуоресцентного біосенсора GFP-PHD автори встановили, що вплив капсаїцину на TRPA1, на відміну

від гірчичної олії, пов'язаний з активацією фосфоліпази С. Було запропоновано нові механізми, за допомогою яких активність TRPA1-рецепторів зазнає десенситизації через агоністзалежні клітинні шляхи, які модулюються TRPV1-рецепторами.

Взаємодія TRPA1- та TRPV1-каналів

Відомо, що канали TRPA1 та TRPV1 можуть взаємодіяти [14]. Останнім часом виявилось, що ця взаємодія регулюється білком Tmem100, який може модифікувати мембрану, призводячи до значних змін у активності TRPA1 [47]. Weng і співавт. [47] показали, що маловивчений Tmem100 діє як трансмембранний адаптерний білок для управління функціональною і фізичною взаємодією TRPA1- і TRPV1-каналів у сенсорних нейронах миші. Він двічі пронизує мембрану і його знайдено в багатьох видах тканин. Важливе значення має локалізація його N- і С-терміналей з внутрішньоклітинного боку плазматичної мембрани, що дає змогу йому взаємодіяти з іншими білками (рис. 3).

Зокрема Weng і співавт. [47] показали, що під час відсутності Tmem100, TRPV1 утворює щільний зв'язок з TRPA1, що значно пригнічує активність останнього у відповідь на дію хімічних агоністів, але не впливає на

агонізм TRPV1. Однак за наявності Tmem100 фізичний зв'язок між TRPA1 і TRPV1 послаблюється, що призводить до зниження пригнічення TRPA1 і дає змогу TRPA1 збільшувати ймовірність відкритого стану у відповідь на вплив хімічних агоністів (див. рис. 3). Завдяки використанню спрямованих мутацій було продемонстровано, що регулювання цієї взаємодії залежить від ділянки амінокислотного триплету KRR на С-терміналі Tmem100 і мутація тільки цієї триамінокислотної послідовності призводить до сильнішого пригнічення TRPA1 завдяки впливу TRPV1-рецептора. Таким чином, модифікації малої частини С-терміналі Tmem100 забезпечують новий спосіб інгібування TRPA1-каналу. Крім того, ці результати також переносяться на поведінковий рівень, оскільки тварини з нокаутом Tmem100 $-/-$ показують зниження механічної больової поведінки після запального ушкодження. Також підшкірна ін'єкція мишам дикого типу клітинно-проникного пептиду (CPP), що складається з мутантної С-терміналі Tmem100 (Tmem100-3Q), здатна частково поліпшувати больову поведінку, пригнічуючи постійний біль [47]. Останній факт дає можливість використовувати Tmem100-3Q CPP як новий терапевтичний засіб.

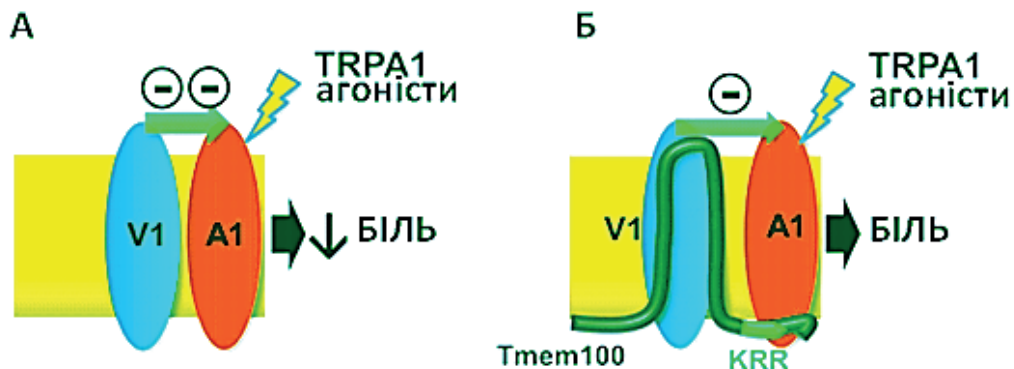


Рис. 3. Модель модуляторного ефекту TRPV1 на TRPA1. Показано рецептори TRPV1 (V1) та TRPA1 (A1). Модель модуляторного впливу TRPV1 на TRPA1 у відсутності (а) та в присутності Tmem100 (б). Відстань між TRPA1 і TRPV1 являє собою ступінь асоціації рецепторів (чим менша відстань, тим сильніша асоціація). Кількість знаків мінус та розмір зелених стрілок представляють відносну силу інгібування TRPA1 з боку TRPV1. Показано ділянку зв'язування KRR (адаптовано з [47])

TRPA1-канали: запалення і біль

Вивчення гострого нейрогенного запалення, яке продукується бактеріальними ендотоксинами показало, що прозапальні медіатори, котрі виділяються клітинами імунної системи, викликають больові синдроми. Виявлено, що цей TRPA1-рецептор бере участь у запальних та імунних реакціях, а також у перетворенні дії фізичних та хімічних подразників у подразнювальні (свербіж) або больові відчуття. TRPA1 знаходиться в підмножині нейронів дорсальних корінцевих гангліїв (DRG), блукаючого і трійчастого (TG) гангліїв та реагує на дію шкідливих сполук та низькі температури, де він служить хімічним ноцицептором, а також бере участь у механічних відчуттях. Роль TRPA1, як головного фактора у опосередкуванні тривалої гіперчутливості до теплових, хімічних та механічних подразників, показаний в моделях ноцицептивного, запального та невропатичного болю [1].

Активатори TRPA1-рецепторів охоплюють велику кількість індукторів запалення та медіатори, включаючи протони, нуклеотиди та нуклеозиди, ферменти (протеази), похідні жирних кислот (простагландини), біогенні аміни (гістамін, норадреналін та серотонін), цитокіни, хемокіни, нейротрофіни та інші пептиди (брадикінін, ендотелін) [8]. TRPA1-рецептори, являючи собою ноцицептори, мають внутрішній поріг активації і, як правило, шкідливі подразники механічного, термічного або хімічного походження повинні подолати його для ініціювання потенціалу дії, щоб сигналізувати про біль [48]. Роль TRPA1 у запальній ноцицепції була описана в працях, які показали, що фармакологічна блокада, або генна делеція каналу, помітно знижували як першу, так і другу фази індукованої ноцицептивної відповіді, викликані дією формаліну у лапі щура та миші [49].

Грамнегативні бактеріальні інфекції супроводжуються запаленням і соматичним або вісцеральним болем. Ці симптоми заз-

вичай пояснюються сенсibiliзацією ноцицепторів, викликану запальними медіаторами, що виділяються клітинами імунної системи. Активація рецепторів імунної системи (Toll-подібні рецептори 4, TLR4) відбувається внаслідок дії на них ліпополісахаридів, токсичних побічних продуктів бактеріального розпаду. Біль та гострі судинні реакції, включаючи нейрогенне запалення, насамперед залежать від активації TRPA1-каналів у ноцицептивних сенсорних нейронах і розвивалися незалежно від активації рецепторів імунної системи TLR4. Визначення TRPA1-рецепторів як молекулярної детермінанти прямого впливу молекул запалення на ноцицептори показує нові уявлення про патогенез болю та нерво-судинних реакцій під час бактеріальних інфекцій та відкриває нові шляхи їх лікування [50].

TRPA1-канали: нейропатія та діабет

Ураження нервової системи у хворих на цукровий діабет (ЦД) вважається одним із найчастіших ускладнень (у 80–90% хворих). Діабетична полінейропатія (ДП) нерідко виникає у хворих на обидва типи ЦД, однак у пацієнтів з ЦД 2-го типу вона спостерігається вже на момент діагностування хвороби, а при ЦД 1-го типу виникає зазвичай через декілька років від початку захворювання. Частота розвитку ДП корелює з тривалістю ЦД, тяжкістю перебігу та ступенем компенсації. ДП є важким ускладненням діабету і однією з головних етіологій нейропатичного болю [51]. Діабет пов'язаний з підвищеним утворення ROS і електрофільної сполуки дікарбонілгідропероксид метилглюксалу (МГ). Повідомлялося, що TRPA1 є головною мішенню для МГ у сенсорних нейронах, але не в панкреатичних β -клітинах і що його активація рецепторів TRPA1 викликає больову нейропатію з поведінковими ознаками діабетичної нейропатії [52].

TRPV1- і TRPA1-рецептори благотворно впливають на весь метаболізм тіла, вклю-

чаючи гомеостаз глюкози. Функцію TRPV1 і TRPA1 пов'язують з контролем маси, роботи підшлункової залози, секрецією гормонів, термогенезом і нейрональною функцією, що припускає їх потенційну терапевтичну цінність. Також показано, що TRPA1 експресуються в панкреатичних β -клітинах і в клітинах щурячої інсуліноми RINm5F [53, 54]. Інкубація панкреатичних острівців з TRPA1-агоністом, коричним альдегідом, збільшувала секрецію інсуліну [55]. Крім того, різні методи, такі як імунне фарбування і RT-PCR, показали експресію TRPA1 в панкреатичних β -клітинах; водночас не було ніякої експресії TRPA1 в α -клітинах [53]. Активація TRPA1 різними агоністами, включаючи АІТС, викликала надходження Ca^{2+} і вивільнення інсуліну в β -клітинах підшлункової залози в первинно культивованих панкреатичних β -клітинах. Таке TRPA1-залежне вивільнення інсуліну усувалось антагоністом TRPA1. Автори також запропонували вельми переконливу ідею, яка передбачає, що TRPA1 і АТФ-залежні K^+ -канали працюють синергічно для збільшення вивільнення інсуліну. Крім того, було показано, що глібенкламід, широко використовується сульфонілсечовина, яка блокує ці канали, є агоністом TRPA1-рецепторів [56]. На основі існуючих результатів, роль TRPA1 і його потенціалу для управління метаболізму глюкози або її негативного впливу на підшлункову залозу повинна бути досліджена більш детально.

Описані випадки, що доводять можливість терапевтичного ефекту активації TRPA1-рецепторів [57]. Зокрема, позитивний ефект застосування кориці [58, 59] або АІТС при лікуванні діабету 2-го типу. АІТС, який відповідає за гострий смак гірчиці, хрону і васабі, є потужним агоністом TRPA1-рецепторів. Вплив дієтичного АІТС (250 мг/кг) оцінювали в інсулінорезистентних умовах, викликаних високим вмістом жирів [59, 60]. Слід зазначити, що він збільшував поглинання глюкози, поліпшував передачу

сигналів інсуліну і мітохондріальну функцію *in vitro*. *In vivo* додавання АІТС до дієти з високим вмістом жирів призводило до меншого підвищення маси тіла і гіпертрофії органів порівняно зі значеннями при дієті з високим вмістом жирів. Ці висновки були пов'язані з поліпшенням дисліпідемії і зменшенням розміру адипоцитів. Додавання АІТС також знижувало, викликаний дієтою з високим вмістом жирів, стеатоз печінки, а також інгібувало гіперглікемію, гіперінсулінемію та підвищення вмісту гемоглобіну (HbA1c). Нетолерантність до глюкози покращувалась. Лікування за допомогою АІТС нормалізувало експресію генів, пов'язаних з метаболізмом глюкози [60].

Резистентність до інсуліну, асоційована з ожирінням, є ключовим елементом метаболічного синдрому і ЦД 2-го типу. Слід зазначити, що ознаки інсулінорезистентності також можна виявити у багатьох осіб із ЦД 1-го типу. В експериментальній тваринній моделі діабету були отримані докази, які підтверджують гіпотезу, що активація TRPA1-каналу реактивними сполуками, що утворюються при ЦД, наприклад, 4-гідроксисиноналем та метилглюксалем, відіграє важливу роль у патофізіології периферичної діабетичної нейропатії (ПДН) [61]. Гіпотеза включає розвиток ранньої діабетичної больової гіперчутливості та пізнішої втрати згодом шкірних нервових закінчень больових волокон та їх дисфункції, які є ознаками ПДН. Експерименти поєднувались із блокуванням каналу TRPA1 із селективними антагоністами Чембридж-5861528 або А-967079. Результати *in vitro* показали, що при фізіологічній концентрації Ca^{2+} метилглюксаль та 4-гідроксисинональ виробляють стійку активацію каналу TRPA1 та тривалий вхід кальцію через них. При дослідженнях *in vivo* виявлено, що діабетична больова гіперчутливість підтримується TRPA1-каналами, на що вказує ефект антигіперчутливості, індукований блокуванням каналів TRPA1. Більше того, останні беруть участь у розвитку

діабетичної гіперчутливості, на що вказує запобігання розвитку больової гіперчутливості у тварин з діабетом, які щодня отримували лікування препаратом Чембридж-5861528. Внаслідок подальшого розвитку хвороби порушення шкірної рефлексорної функції під час пізньої фази діабету також було попереджено або затримано тривалим блокуванням каналу TRPA1 [61]. Після блокування каналу TRPA1 не спостерігалось рухових порушень або інших очевидних побічних ефектів. Взяті разом результати *in vitro* та *in vivo* вказують на те, що реактивні сполуки, що утворюються при діабеті, діючи на канал TRPA1, відіграють важливу роль у патофізіології ПДН. Тривала активація TRPA1-каналів є дуже ймовірним механізмом, який сприяє ранній діабетичній больовій гіперчутливості та подальшої втрати чутливості больових рецепторів шкіри та їх дисфункції при тривалому діабеті. Наслідки блокування каналу TRPA1 селективним антагоністом забезпечують перспективне лікування ПДН, що модифікує захворювання, маючи лише незначні побічні ефекти, якщо вони є.

Підсумовуючи розглянуті літературні дані, можна констатувати, що TRPA1-канали суттєво задіяні в механізмі розвитку болю, діабету та нейрогенного запалення і можуть бути перспективними мішенями для лікування низки патологій, пов'язаних з цими процесами.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of co-authors of the article.

**М.А. Петрушенко, Е.А. Петрушенко,
Е.А. Лукьянец**

СТРУКТУРА, СВОЙСТВА И ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ TRPA1-РЕЦЕПТОРОВ

У млекопитающих анкириновый ионотропный рецептор переходного потенциала типа 1 (TRPA1) является един-

ственным членом подсемейства генов TRPA-рецепторов. Его определяют как мишень для повреждающих и воспалительных воздействий в периферических сенсорных нейронах, предусматривающий его функциональную роль в развитии боли и нейрогенного воспаления. Экспериментальные исследования показывают, что кальций, пропускающий неселективный ионный рецептор-канал TRPA1, активируется целым рядом экзогенных раздражающих соединений, факторов, включая низкие температуры. В этом обзоре рассмотрены структура, свойства и физиологическую роль TRPA1-рецепторов.

Ключевые слова: TRPA1-каналы; TRPA1-рецепторы; кальциевые каналы; нейропатия; диабетическая нейропатия; нейроны; болевая чувствительность.

**М.А. Petrushenko, Е.А. Petrushenko,
Е.А. Lukyanetz**

STRUCTURE, PROPERTIES AND PHYSIOLOGICAL ROLE OF TRPA1 RECEPTORS

*O.O. Bogomoletz Institute of Physiology of the National
Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine;
e-mail: petrushenko@biph.kiev.ua*

In mammals, the ankyrin ionotropic transient receptor potential type 1 (TRPA1) is the only member of the TRPA receptor gene subfamily. It is defined as a target for damaging and inflammatory effects in peripheral sensory neurons, which implies its functional role in the development of pain and neurogenic inflammation. Experimental studies indicate that calcium permeable non-selective ion receptor channel TRPA1 is activated by a number of exogenous irritant compounds, factors including low temperatures. This review describes the structure, properties, and physiological role of TRPA1 receptors.

Key words: TRPA1 channels; TRPA1 receptors; calcium channels; neuropathy; diabetic neuropathy; neurons; pain sensitivity.

REFERENCES

1. Clapham DE. Pain-sensing TRPA1 channel resolved. *Nature*. 2015;520(7548):439-41.
2. Jaquemar D, Schenker T, Trueb B. An ankyrin-like protein with transmembrane domains is specifically lost after oncogenic transformation of human fibroblasts. *J Biol Chem*. 1999;274(11):7325-33.
3. Story GM, Peier AM, Reeve AJ, Eid SR, Mosbacher J, Hricik TR, et al. ANKTM1, a TRP-like channel expressed in nociceptive neurons, is activated by cold temperatures. *Cell*. 2003;112(6):819-29.
4. Jiang Y, Lee A, Chen J, Ruta V, Cadene M, Chait BT, et al. X-ray structure of a voltage-dependent K⁺ channel. *Nature*. 2003;423(6935):33-41.
5. Zayats V, Samad A, Minofar B, Roelofs KE, Stockner T,

- Ettrich R. Regulation of the transient receptor potential channel TRPA1 by its N-terminal ankyrin repeat domain. *J Mol Model*. 2013;19(11):4689-700.
6. Ladrón-de-Guevara E, Rangel-Yescas GE, Fernández-Velasco DA, Torres-Larios A, Rosenbaum T, Islas LD. The contribution of the ankyrin repeat domain of TRPV1 as a thermal module. *BioRxiv*. 2019:641803.
 7. Brewster MSJ, Gaudet R. How the TRPA1 receptor transmits painful stimuli: Inner workings revealed by electron cryomicroscopy. *Bioessays*. 2015;37(11):1184-92.
 8. Souza Monteiro de Araujo D, Nassini R, Geppetti P, De Logu F. TRPA1 as a therapeutic target for nociceptive pain. *Exp Opin Ther Targets*. 2020;24(10):997-1008.
 9. Koivisto A, Jalava N, Bratty R, Pertovaara A. TRPA1 Antagonists for Pain Relief. 2018;11(4).
 10. Zurborg S. Defining a function for the ion channel TRPA1 [DISSERTATION]. Berlin: Charité – Universitätsmedizin 2009.
 11. Bautista DM, Jordt SE, Nikai T, Tsuruda PR, Read AJ, Poblete J, et al. TRPA1 mediates the inflammatory actions of environmental irritants and proalgesic agents. *Cell*. 2006;124(6):1269-82.
 12. Simons CT, Carstens MI, Carstens E. Oral irritation by mustard oil: self-desensitization and cross-desensitization with capsaicin. *Chem Senses*. 2003;28(6):459-65.
 13. Anand U, Otto WR, Facer P, Zebda N, Selmer I, Gunthorpe MJ, et al. TRPA1 receptor localisation in the human peripheral nervous system and functional studies in cultured human and rat sensory neurons. *Neurosci Lett*. 2008;438(2):221-7.
 14. Dragan AV, Petruschenko OA, Burlak OP, Lukyanetz EA. Effect of TRPA1 receptor activation on TRPV1 channel desensitization in rat dorsal ganglion neurons. *Fiziol Zh*. 2016;62(1):16-24.
 15. Guimaraes MZP, Jordt SE. *Frontiers in Neuroscience*. TRPA1: A Sensory Channel of Many Talents. In: Liedtke WB, Heller S, editors. *TRP Ion Channel Function in Sensory Transduction and Cellular Signaling Cascades*. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis Taylor & Francis Group, LLC.; 2007.
 16. Hinman A, Chuang HH, Bautista DM, Julius D. TRP channel activation by reversible covalent modification. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103(51):19564-8.
 17. Akopian AN, Ruparel NB, Jeske NA, Hargreaves KM. Transient receptor potential TRPA1 channel desensitization in sensory neurons is agonist dependent and regulated by TRPV1-directed internalization. *J Physiol*. 2007;583(Part 1):175-93.
 18. Kim D, Cavanaugh EJ. Requirement of a soluble intracellular factor for activation of transient receptor potential A1 by pungent chemicals: role of inorganic polyphosphates. *J Neurosci*. 2007;27(24):6500-9.
 19. Choi S-I, Hwang SW. depolarizing effectors of bradykinin signaling in nociceptor excitation in pain perception. *Biomol Ther (Seoul)*. 2018;26(3):255-67.
 20. Bandell M, Story GM, Hwang SW, Viswanath V, Eid SR, Petrus MJ, et al. Noxious cold ion channel TRPA1 is activated by pungent compounds and bradykinin. *Neuron*. 2004;41(6):849-57.
 21. Sawada Y, Hosokawa H, Hori A, Matsumura K, Kobayashi S. Cold sensitivity of recombinant TRPA1 channels. *Brain Res*. 2007;1160:39-46.
 22. Jordt SE, Bautista DM, Chuang HH, McKemy DD, Zygmunt PM, Hogestatt ED, et al. Mustard oils and cannabinoids excite sensory nerve fibres through the TRP channel ANKTM1. *Nature*. 2004;427(6971):260-5.
 23. Chen J, Joshi SK, DiDomenico S, Perner RJ, Mikusa JP, Gauvin DM, et al. Selective blockade of TRPA1 channel attenuates pathological pain without altering noxious cold sensation or body temperature regulation. *Pain*. 2011;152(5):1165-72.
 24. Chen J, Hackos DH. TRPA1 as a drug target-promise and challenges. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmac*. 2015;388(4):451-63.
 25. Laursen WJ, Anderson EO, Hoffstaetter LJ, Bagriantsev SN, Gracheva EO. Species-specific temperature sensitivity of TRPA1. *Temperature*. 2015;2(2):214-26.
 26. Moparathi L, Kichko TI, Eberhardt M, Högestätt ED, Kjellbom P, Johanson U, et al. Human TRPA1 is a heat sensor displaying intrinsic U-shaped thermosensitivity. *Sci Rep*. 2016;6(1):28763.
 27. Hasan R, Leeson-Payne ATS, Jaggar JH, Zhang X. Calmodulin is responsible for Ca²⁺-dependent regulation of TRPA1 Channels. *Sci Rep*. 2017;7(1):45098.
 28. Wang YY, Chang RB, Waters HN, McKemy DD, Liman ER. The nociceptor ion channel TRPA1 is potentiated and inactivated by permeating calcium ions. *J Biol Chem*. 2008;283(47):32691-703.
 29. Lukyanetz EA, Sotkis AV, Kostyuk PG. Mechanisms of up-regulation of single calcium channels by serotonin in *Helix pomatia* neurons. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002;293(1):132-8.
 30. Lukyanetz EA, Sotkis AV. Serotonin-induced changes in the activity of single Ca²⁺ channels in *Helix pomatia* neurons. *Neurophysiology*; 1996: Kluwer Academic Publishers-Plenum Publishers; 1996. p. 103-10.
 31. Zurborg S, Yurgionas B, Jira JA, Caspani O, Heppenstall PA. Direct activation of the ion channel TRPA1 by Ca²⁺. *Nat Neurosci*. 2007;10(3):277-9.
 32. Doerner JF, Gisselmann G, Hatt H, Wetzel CH. Transient receptor potential channel A1 is directly gated by calcium ions. *J Biol Chem*. 2007;282(18):13180-9.
 33. Doroshenko PA, Kostyuk PG, Luk'yanetz EA. Modulation of calcium current by calmodulin antagonists. *Neuroscience*. 1988;27(3):1073-80.
 34. Peterson BZ, DeMaria CD, Adelman JP, Yue DT. Calmodulin is the Ca²⁺ sensor for Ca²⁺-dependent inactivation of L-type calcium channels. *Neuron*. 1999;22(3):549-58.
 35. Lee A, Wong ST, Gallagher D, Li B, Storm DR, Scheuer T, et al. Ca²⁺/calmodulin binds to and modulates P/Q-type calcium channels. *Nature*. 1999;399(6732):155-9.
 36. Zuhlke RD, Pitt GS, Deisseroth K, Tsien RW, Reuter H.

- Calmodulin supports both inactivation and facilitation of L-type calcium channels. *Nature*. 1999;399(6732):159-62.
37. Moparathi L, Moparathi SB, Wenger J, Zygmunt PM. Calcium activates purified human TRPA1 with and without its N-terminal ankyrin repeat domain in the absence of calmodulin. *bioRxiv*. 2020:2020.03.19.999276.
38. Kostyuk PG, Lukyanetz EA, Doroshenko PA. Effects of serotonin and cAMP on calcium currents in different neurones of *Helix pomatia*. *Pflug Arch Eur J Physiol*. 1992;420(1):9-15.
39. Lukyanetz EA, Kostyuk PG. Two distinct receptors operate the cAMP cascade to up-regulate L-type Ca channels. *Pflug Arch*. 1996;432(2):174-81.
40. Kostyuk PG, Lukyanetz EA, Ter-Markosyan AS. Parathyroid hormone enhances calcium current in snail neurones - Simulation of the effect by phorbol esters. *Pflug Arch*. 1992;420(2):146-52.
41. Kostyuk PG, Lukyanetz EA. Mechanisms of antagonistic action of internal Ca^{2+} on serotonin-induced potentiation of Ca^{2+} currents in *Helix* neurones. *Pflug Arch*. 1993;424(1):73-83.
42. Lukyanetz EA. Role of calcineurin in regulation of high voltage-activated calcium channel activity. *Neurophysiology*. 1997;29(6):352-6.
43. Lukyanetz EA. Evidence for colocalization of calcineurin and calcium channels in dorsal root ganglion neurons. *Neuroscience*. 1997;78(3):625-8.
44. Liu D, Liman ER. Intracellular Ca^{2+} and the phospholipid PIP2 regulate the taste transduction ion channel TRPM5. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100(25):15160-5.
45. Liu B, Zhang C, Qin F. Functional recovery from desensitization of vanilloid receptor TRPV1 requires resynthesis of phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2005;25(19):4835-43.
46. Zhang Z, Okawa H, Wang Y, Liman ER. Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate rescues TRPM4 channels from desensitization. *J Biol Chem*. 2005;280(47):39185-92.
47. Weng HJ, Patel KN, Jeske NA, Bierbower SM, Zou W, Tiwari V, et al. Tmem100 is a regulator of TRPA1-TRPV1 complex and contributes to persistent pain. *Neuron*. 2015;85(4):833-46.
48. Dubin AE, Patapoutian A. Nociceptors: the sensors of the pain pathway. *J Clin Invest*. 2010;120(11):3760-72.
49. McNamara CR, Mandel-Brehm J, Bautista DM, Siemens J, Deranian KL, Zhao M, et al. TRPA1 mediates formalin-induced pain. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104(33):13525-30.
50. Meseguer V, Alpizar YA, Luis E, Tajada S, Denlinger B, Fajardo O, et al. TRPA1 channels mediate acute neurogenic inflammation and pain produced by bacterial endotoxins. *Nat Commun*. 2014;5:3125.
51. Petrushenko OA, Lukyanetz EA. Some physiological mechanisms functioning in models of pain-related processes. *Neurophysiology*. 2019;51(3):223-31.
52. Andersson DA, Gentry C, Light E, Vastani N, Vallortigara J, Bierhaus A, et al. Methylglyoxal evokes pain by stimulating TRPA1. *PloS One*. 2013;8(10):e77986.
53. Cao DS, Zhong L, Hsieh TH, Abooj M, Bishnoi M, Hughes L, et al. Expression of transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) and its role in insulin release from rat pancreatic beta cells. *PloS One*. 2012;7(5):e38005.
54. Numazawa S, Takase M, Ahiko T, Ishii M, Shimizu S, Yoshida T. Possible involvement of transient receptor potential channels in electrophile-induced insulin secretion from RINm5F cells. *Biol Pharm Bull*. 2012;35(3):346-54.
55. Anand P, Murali KY, Tandon V, Murthy PS, Chandra R. Insulinotropic effect of cinnamaldehyde on transcriptional regulation of pyruvate kinase, phosphoenolpyruvate carboxykinase, and GLUT4 translocation in experimental diabetic rats. *Chem Biol Interact*. 2010;186(1):72-81.
56. Babes A, Fischer MJ, Filipovic M, Engel MA, Flonta ML, Reeh PW. The anti-diabetic drug glibenclamide is an agonist of the transient receptor potential Ankyrin 1 (TRPA1) ion channel. *Eur J Pharmacol*. 2013;704(1-3):15-22.
57. Derbenev AV, Zsombok A. Potential therapeutic value of TRPV1 and TRPA1 in diabetes mellitus and obesity. *Semin Immunopathol*. 2016;38(3):397-406.
58. Mang B, Wolters M, Schmitt B, Kelb K, Lichtinghagen R, Stichtenoth DO, et al. Effects of a cinnamon extract on plasma glucose, HbA_{1c}, and serum lipids in diabetes mellitus type 2. *Eur J Clin Invest*. 2006;36(5):340-4.
59. Khan A, Safdar M, Ali Khan MM, Khattak KN, Anderson RA. Cinnamon improves glucose and lipids of people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(12):3215-8.
60. Ahn J, Lee H, Im SW, Jung CH, Ha TY. Allyl isothiocyanate ameliorates insulin resistance through the regulation of mitochondrial function. *J Nutr Biochem*. 2014;25(10):1026-34.
61. Koivisto A, Pertovaara A. Transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) ion channel in the pathophysiology of peripheral diabetic neuropathy. *Scand J Pain*. 2013;4(3):129-36.

*Матеріал надійшов
до редакції 02.12.2020*