

Transient Receptor Potential (TRP) Channels

Seok-Won Park

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Graduate School of Medicine, Dongguk University, Seoul, Korea

일시적 수용체 전위(TRP) 통로

박 석 원

동국대학교 서울캠퍼스 일반대학원 의학과 이비인후과학교실

Address for correspondence

Seok-Won Park, MD, PhD
Department of Otolaryngology-
Head and Neck Surgery,
Graduate School of Medicine,
Dongguk University, 814 Siksa-dong,
Ilsandong-gu, Goyang 410-773,
Korea
Tel +82-31-961-7430
Fax +82-31-961-7427
E-mail sw43857@duih.org

Transient receptor potential (TRP) protein is a superfamily of cation channels which have 6 transmembrane domains and mainly pass calcium ion through themselves. There are seven types of subfamilies in the TRP superfamily. TRP channels can be activated by various kinds of stimuli. Some TRP channels are polymodal receptors because two or more types of stimuli can activate the same type of TRP channels. TRP proteins can play roles in a living organism as receptors for sensing outside stimuli or inside local stimuli of itself, as signal conductors, or as signal transducers. Especially, TRP channels have key roles in thermosensation, mechanosensation, taste, trigeminal olfaction and nociception. Therefore, TRP channels can be important subjects of research in ENT field.

Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2010;53:65-70

Key Words Nociceptor · Thermoreceptor · Ion channel.

서 론

일시적 수용체 전위(transient receptor potential, TRP) 통로는 동물의 다양한 조직에 발현되는 양이온 통로(cation channel) 단백질이다. TRP 통로는 활성화되었을 때 양이온의 세포 내 유입(intracellular influx)을 일으킴으로써 세포를 자극시키는 수용체의 역할을 할 수 있어서 종종 TRP 수용체(receptor)라고도 칭한다. TRP 통로는 90년대 중반에 초파리의 시각계에 존재하는 광수용체(photoreceptor)로 처음 발견되었으며,¹⁾ 이후 사람을 포함한 고등동물의 세포에도 존재함이 알려지면서 연구가 가속화되고 있다. TRP superfamily에 속하는 TRP 통로들은 현재까지 30여 가지가 알려져 있으며 생리적 기능도 각각 다르지만 종류에 관계없이 두 가지의 유사성을 가지고 있다. 첫째, TRP 통로는 비특이적 양이온 통로이면서 주로 칼슘이온에 대한 세포 내 통로로 작용한다. 칼슘이온의 세포 내 유입은 해당 세포들의 탈분극 및 활성화를 유도하게 된다. 둘째, TRP 통로를 활성화시킬 수 있는 자극의 종류가 작용제(agonist)로서의 전달자 물질 이외에 광자극, 진동이나 접촉 등의 기

계적 자극, 온도자극, 화학자극, 삼투압의 변화 등으로 매우 다양하며, 한 가지 종류의 TRP 통로가 여러 가지 종류의 자극에 반응을 할 수 있기도 하다. 본문에서는 TRP 통로에 대한 기초적인 정보를 소개하고 이비인후과 관련분야에서의 TRP 통로에 대한 연구 전망 등에 대하여 논하고자 한다.

구조 및 계통발생적 분류

TRP 통로 단백질의 기본 골격은 6개의 막횡단 영역(transmembrane domain)을 가지는 펩티드 사슬(peptide chain)이다(Fig. 1). 아미노말단(N-terminal)과 카복시말단(C-terminal)이 모두 세포 내측에 위치하고 있으며, 아미노말단으로부터 다섯 번째(TM5)와 여섯 번째(TM6) 막횡단 영역을 연결하는 소수성(hydrophobic) 펩티드 사슬이 양이온이 통과하는 pore loop를 형성하는 것으로 추정된다.²⁾ 막횡단 영역은 단독 또는 다른 TRP 분자들과 함께 일정한 입체구조를 형성하는 데 기여하는 것으로 생각된다.³⁾ TRP subfamily는 TRP의 막횡단 영역에서 각 말단으로 이어지는 아미노산 배열 위주로 나뉘어 진다. 현재까지 포유류의

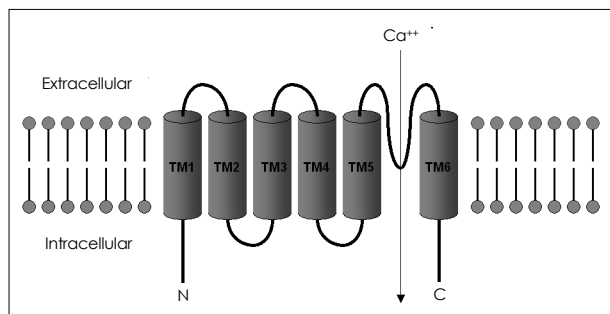


Fig. 1. Basic backbone of TRP channel protein. C: carboxy terminus, N: amino terminus, TM: transmembrane domain.

Table 1. Classification of transient receptor potential channels

Name of subfamily	Root of name	Protein members	Homologous channels in invertebrates
Group 1			
TRPM	Melastatin	TRPM1, TRPM2, TRPM3, TRPM4, TRPM5, TRPM6, TRPM7, TRPM8	dTRPM, GON-2
TRPC	Canonical	TRPC1, TRPC2, TRPC3, TRPC4, TRPC5, TRPC6, TRPC7	TRP
TRPV	Vanilloid	TRPV1, TRPV2, TRPV3, TRPV4, TRPV5, TRPV6	Nan, OSN-2
TRPA	Ankyrin	TRPA1	dTRPA1, cTRPA1, pain
TRPN*	NOMPC [†]	TRPN1	NOMPC
Group 2			
TRPP	Polycystin	TRPP2, TRPP3, TRPP5	AMO, cPKD-2
TRPML	Mucolipin	TRPML1, TRPML2, TRPML3	dTRPML, CUP-5
Other			
TRPY [‡]	Yeast	Not yet named	Yvc1

*found in zebra fish, not found in mammalian cells, [†]abbreviates from 'no mechanoreceptor potential C', [‡]not found in animal cells

세포에 존재하는 TRP 통로는 여섯 종류의 subfamily가 알려져 있고, 각 subfamily에는 하나 내지는 여덟 가지 종류의 member들이 속해 있다(Table 1). TRP 통로의 연구가 초파리에서 시작되었듯이 어류나 무척추동물에서도 TRP 통로들이 발견되었고, 이들 역시 포유류의 TRP 통로의 subfamily들처럼 구조적 유사성에 따라 분류될 수 있다. 예를 들면 TRPA1의 경우 포유류에 존재하지만 초파리(*Drosophila* spp.)나 예쁜꼬마선충(*Caenorhabditis elegans*)에도 존재함이 알려져 있고 이들을 포유류의 것과 구별하여 dTRPA1, cTRPA1 등으로 표시한다. 최근에는 효모 및 진균류에서도 TRP 통로의 일종인 단백질이 발견되었고,⁴⁾ 이를 TRPY subfamily로 분류되는 것으로 정하였는데, 아미노산 서열

의 유사성에는 기존의 것들에 비해 많은 차이가 있어서 별도의 그룹으로 분류하고 있다.

특정 TRP 통로들이 잘 발현되는 조직과 TRP 통로를 활성화시키는 자극의 종류 등은 다른 참고문헌들에 자세히 기술이 되어 있다.⁵⁾ 본문에서는 그 중 이비인후과의 영역과 관련이 있거나 관련 가능성이 있는 것들을 선별하여 언급하고자 한다.

TRPM5

미각 자극의 분자생물학적 기전은 크게 두 가지이다. 하나는 미뢰(taste bud)의 표면에 존재하는 미각수용체세포(taste receptor cell)의 이온 통로를 통해 발생하는 양이온의 influx가 있을 때 맛을 감지하는 것으로 짠 맛과 신 맛이 이러한 기전으로 감지된다. 다른 하나는 미각수용체세포의 G단백질 결합 수용체(G protein coupled receptor, GPCR)의 자극으로부터 시작되는 신호전달자들의 연쇄적인 하향 신호전달작용(downstream action)이며 단 맛, 쓴 맛, 그리고 glutamine에 대한 제5의 미각으로 알려진 umami가 이러한 기전으로 감지된다.⁶⁾

TRPM5와 미각과의 관련성은 2002년에 Mount Sinai의 연구자들이 미각에서 어떤 신호전달자가 존재하는지를 확인하기 위해 생쥐의 미각수용체세포에서 추출한 cDNA를 screening하는 과정에서 TRPM5가 G protein α -gustducin($G\alpha$ -gus)이 표현되는 미각수용체세포에 함께 존재함이 발견되면서 처음으로 제시되었다.⁶⁾ TRPM5는 Type II 미각세포에 존재하는, 단 맛이나 umami의 수용체인 T1Rs이나 쓴 맛의 수용체인 T2Rs의 두 가지 종류의 GPCR들과 함께 발현된다.⁶⁾ T1Rs나 T2Rs와 함께 발현(co-express)되는 것은 TRPM5 이외에도 phospholipase C- β 2(PLC- β 2)과 inositol 1, 4, 5-triphosphate receptor type 3(IP3R3)이 있다.⁷⁾ TRPM5를 비롯한 이러한 물질들은 T1R과 T2R이 활성화 과정에서 거치게 되는 공통적인 하향 신호전달체계에서 역할을 한다.^{8,9)} TRPM5의 유전자를 제거한 생쥐(knockout mouse)는 단 맛, 쓴 맛, umami에 대한 감각이 완전히 상실되거나 저하된다.^{8,9)} 현재까지 TRPM5가 미각신호전달체계에서 어떤 일을 하는지 알려진 것은 다음과 같다(Fig. 2). 단 맛이나 umami, 쓴 맛의 미각원(testant)이 T1Rs나 T2Rs에 자극을 가하면 GPCR에 결합되어 있던 G단백질이 $G\alpha$ -gus, $G\alpha$ i3, $G\beta$ 3, $G\gamma$ 13 등의 단위체로 분리된다. 이 중 β/γ subunit이 PLC- β 2를 활성화시키며 이는 phosphatidylinositol 4, 5-bisphosphate [PI(4,5)P₂]를 diacylglycerol(DAG)과 inositol triphos-

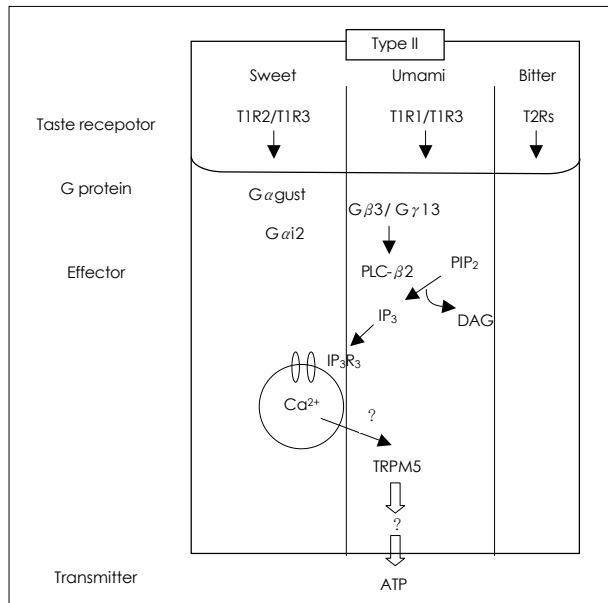


Fig. 2. Role of TRPM5 in the signaling downstream of GPCR-mediated taste sensation (adapted and modified from J Dent Res 2009;88:212-8).

phate (IP3)로 분해한다. IP3는 기존의 IP3R3과 결합하여 세포 내에 보관되어 있던 칼슘이온을 세포 내에서 유리시키며 이 때 세포막의 TRPM5가 활성화되고 이는 나트륨이온의 세포 내 유입을 촉발한다.¹⁰⁾ 그러나 TRPM5가 세포 내의 칼슘이온에 의해 활성화되는 것과 이후에 나트륨이온의 유입이 발생하는 과정, 그리고 그 이후 과정에 대해서는 아직 밝혀지지 않은 것들이 많다. 결론적으로 현재까지 알려진 바에 의하면 TRPM5는 미각에서 연쇄신호전달 체계(cascade)를 구성하고 있으나 외부자극에 대한 1차 수용체로서의 역할을 하지는 않는다.

TRPM8

TRPM8은 저온자극에 의해 활성화되기도 하고 멘톨(menthol)의 수용체 역할도 겸하는 일종의 저온수용체의 역할을 하는 TRP 통로이며 2002년 Scripps 연구소와 제약회사인 Novartis의 공동 연구진이, 그리고 또 다른 UCSF의 연구팀이 비슷한 시기에 이에 대해 각기 독립적으로 연구 발표하면서 주목받기 시작했다.^{11,12)}

멘톨은 *Mentha* 속 식물(예: 박하)의 잎에서 추출되는 cyclic terpene alcohol의 일종이다. 박하향을 맡으면 시원함을 느끼거나 멘톨이 포함된 크림을 바르거나 패치를 붙일 때 시원함 또는 차가움을 느끼는 것과 같이 소량의 멘톨로는 냉감각과 청량감을 유발하지만, 농도를 높이면 C신경섬유를 경유하여 통각(nociception)을 유발한다.¹³⁾ 멘톨과

유사하게 TRPM8을 통해 냉감각을 유발할 수 있는 물질로는 icilin, eucalyptol 등이 있다.^{11,12)} 온도로는 체온보다 약간 낮은 20~28℃ 정도의 저온에서 활성화된다.^{11,12)} TRPM8은 감각신경섬유에 분포하는데, Aδ섬유 또는 C섬유에서 나타난다.¹⁴⁾ 그러나 역치가 낮고 전도가 빠른 Aδ섬유에 다수가 분포하는 것으로 알려져 있으며,¹³⁾ TRPM8이 발현되는 섬유에 TRPV1, neurofilament, CGRP 등이 표현되지 않는 것으로 보아 TRPM8은 통각신경세포(nociceptor neuron)에서 표현되는 수용체는 아니라고 본다.¹⁵⁾ 또한 삼차신경과 척수신경을 비교해보면 TRPM8이 분포된 섬유의 양이 척수신경보다 삼차신경에 더 많고 그 중에서도 하악신경분지에 특히 많다.¹⁴⁾ TRPM8의 유전자를 제거한 생쥐는 개체에 위해를 끼칠 정도의 심한 추위에 대한 감지능력은 남아있으나 적절한 온도지역을 찾아 서식하는 능력이 현저히 떨어진다.^{16,17)} 현재 TRPM8은 서늘함 및 약한 추위에 대한 일차적인 주 감지자 역할을 하는 것으로 여겨지고 있다.¹⁸⁾

TRPV1 and Other TRPV Channels

고추의 매운맛을 내는 주성분인 캡사이신(capsaicin)의 수용체로도 잘 알려져 있는 TRPV1은 UCSF의 연구팀이 1999년에 TRPV2와 함께 처음 발견하였는데 당시에는 TRP 통로에 대한 집합적 개념이 아직 없던 때라 VR1 (vanilloid receptor 1), VRL-1 (vanilloid receptor-like protein 1)이라는 이름으로 각기 명명되었었다.¹⁹⁾ VRL-1 구조는 VR1과 비슷하지만 캡사이신에 반응하지 않기 때문에 붙여진 이름이다. 이들은 열수용체(heat receptor)로서 TRPV1은 43℃, TRPV2는 52℃에서 활성화된다.¹⁹⁾ 즉, 고추의 매운맛이 주는 열감은 실제로 캡사이신이 열수용체인 TRPV1을 자극하기 때문에 느껴지는 것이다. TRPV1은 감각신경 중 C섬유에만 발현된다.¹⁴⁾ TRPV1과 TRPV2의 분포신경에도 차이가 있고 TRPV2가 분포하는 신경의 더 직경이 굵다.²⁰⁾ 이는 각 신경섬유가 각기 다른 고유의 온도 인지 기능을 수행하도록 하는 것으로 생각된다. TRPV1은 캡사이신 외에 endocannabinoid, anandamide 등의 다른 vanilloid 화합물에도 반응하며,²¹⁾ 이 밖에도 장뇌(camphor), 후추의 성분인 piperine, 마늘의 성분인 allicin 등에 반응함이 알려져 있다.²²⁻²⁴⁾ 또한 산(acid), 에탄올, 니코틴 등은 TRPV1의 반응성을 증가시킨다.^{5,25,26)} 기도 지각신경에서의 TRPV1은 외부 및 내부 자극물질에 의해 유발되는 기침반사에서 중요한 기능을 하는 수용체로 작용하며 이는 TRPV1의 길항제(antagonist)가 진해작용이 있을 가능성

을 시사한다.^{27,28)}

이렇듯 TRPV1은 열수용체이자 유해자극수용체(pungent receptor)이기도 하며 이는 개체에게 유해한 외부자극에 대해 반응하여 개체 스스로를 보호하도록 하는 역할을 한다. TRPV1의 유전자를 제거한 생쥐는 캡사이신에 대해 거부반응이 없고 통증을 유발하는 자극이나 열에 대한 반응도 현저히 저하되어 있다.²⁹⁾ 조류는 캡사이신에 의해 자극받지 않음이 오래 전부터 알려져 있었으나, 연구결과 이는 TRPV1이 없어서가 아니라 조류의 TRPV1이 캡사이신에 대한 반응능이 없기 때문임이 알려졌다.³⁰⁾ TRPV1 유전자 제거 생쥐에서는 방광의 용적이 증가하고 소변배출 효율이 떨어지는 현상이 나타남이 발견되었고, 이는 TRPV1이 기계수용체(mechanoreceptor)의 기능도 있다는 설을 뒷받침한다.³¹⁾

TRPV subfamily의 다른 TRP 통로들 중 TRPV3은 33~39°C, TRPV4는 27~34°C에서 활성화되는 온난감각수용체(warm sense receptor)이다.³²⁾ TRPV4는 세포외액의 저장성(hypotonicity)에 대해서도 반응한다.^{5,33)}

TRPA1

2003년에 Scripps-Novartis 공동연구팀은 구조적으로 아미노말단에 반복되는 ankyrin 서열을 갖고 기능적으로는 TRPM8을 자극하는 저온보다 더 낮은 17°C 이하의 저온에 반응하는 TRP 통로가 있음을 발견하고 ANKTM1이라고 명명하여 발표하였다.³⁴⁾ ANKTM1은 곧 새로운 TRP subfamily로 분류되어 TRPA1이라는 이름이 붙여졌다. 그러나 TRPA1이 확실한 저온수용체인가에 대해서는 이후의 연구들이 상이한 결과를 보여주고 있어 아직 약간의 논란이 있다.³⁵⁻³⁷⁾ TRPA1이 화학물질에 대한 유해자극수용체로서의 기능이 있음은 잘 알려져 있다. TRPA1을 자극시킬 수 있는 물질로는 겨자나 와사비의 주성분인 isothiocyanate, 최루가스로 쓰이는 acrolein, 계피기름의 성분인 cinnamaldehyde, 마리화나의 성분인 tetrahydrocannabinol, bradykinin 등이 있다.^{35,36,38)} 마늘의 성분인 allicin은 TRPA1과 TRPV1 모두를 자극할 수 있다.²⁴⁾ TRPA1도 TRPV1과 같이 C섬유에만 발현되며,¹⁴⁾ TRPV1과 마찬가지로 개체에 위협적인 자극을 감지하여 스스로를 방어하는데 필요한 역할을 하는 것으로 생각된다. TRPA1은 내이 유모세포의 부동섬모(stereocilia)에도 존재함이 알려졌다고 이는 TRPA1이 기계수용체일 가능성을 시사한다.³⁹⁾ 그러나 TRPA1 유전자를 제거한 생쥐의 청력에는 이상이

없는 것으로 알려졌다.^{36,37)}

TRPML3

TRPML3은 내이의 내외유모세포 세포질 내 소포체(endoplasmic reticulum)와 부동섬모의 원형질막(plasma membrane)에서 발견된다.⁴⁰⁾ TRPML3의 유전자를 변형한 쥐는 유모세포의 결함이 발생한다.⁴⁰⁾ TRPML3은 수용체나 신호전달자로서의 역할을 하기보다는 유모세포 내의 항상성 유지 역할을 하는 것으로 추정된다고 하나,⁴⁰⁾ 유모세포의 전류신호를 측정하는 다른 연구에서는 기전은 잘 모르지만 TRPML3이 신호전달자로서의 역할이 있다고 하여 아직은 논란이 있는 상태이다.⁴¹⁾

TRPC2

TRPC2는 쥐의 서비기관(vomerolateral organ)에 발현되며, 페로몬(pheromone)에 의한 종족 간 반응에 관여하는 것으로 알려져 있다.⁴²⁾ 이 유전자를 제거한 쥐는 짝짓기에 실패하는 확률이 매우 높아지는 현상이 나타난다.^{43,44)} 사람에게서는 서비기관이 흔적기관이며 TRPC2도 실제 발현되지는 않고 단지 위유전자(pseudogene)로 존재한다.⁴⁵⁾

요 약

2000년대 초반부터 다양한 TRP 통로들이 연구되고 있다. 이들은 대부분 개체 외부의 자극이나 체내의 국지적인 세포환경의 변화를 인지하는 수용체로서의 역할 또는 신호전달체계에서의 전달자 역할을 한다. 이러한 특성상 이비인후과 영역이 담당하는 청각, 후각, 미각 등의 특수감각과의 관련성이 있는 TRP 통로들이 속속 알려지고 있다. TRP 통로에 대한 연구는 역사가 그리 길지 않아 앞으로도 많은 부분이 연구대상으로 남아있다고 생각하며 향후 이비인후과의 기초연구에서 주요한 분야로 각광받을 것으로 전망한다.

Acknowledgments

This paper was supported by 2008 overseas training program of Dongguk University Medical Center for faculty members.

REFERENCE

- 1) Hardie RC, Minke B. Novel Ca²⁺ channels underlying transduction in *Drosophila* photoreceptors: implications for phosphoinositide-mediated Ca²⁺ mobilization. *Trends Neurosci* 1993;16(9):371-6.
- 2) Vannier B, Zhu X, Brown D, Birnbaumer L. The membrane topology of human transient receptor potential 3 as inferred from glycosylation-

- scanning mutagenesis and epitope immunocytochemistry. *J Biol Chem* 1998;273 (15) :8675-9.
- 3) Pedersen SF, Owsianik G, Nilius B. TRP channels: an overview. *Cell Calcium* 2005;38 (3-4) :233-52.
- 4) Palmer CP, Zhou XL, Lin J, Loukin SH, Kung C, Saimi Y. A TRP homolog in *Saccharomyces cerevisiae* forms an intracellular Ca²⁺-permeable channel in the yeast vacuolar membrane. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98 (14) :7801-5.
- 5) Montell C. The TRP superfamily of cation channels. *Sci STKE* 2005; 2005 (272) :re3. Available from: URL: <http://www.stke.org/cgi/content/full/sigtrans;2005/272/re3>.
- 6) Pérez CA, Huang L, Rong J, Kozak JA, Preuss AK, Zhang H, et al. A transient receptor potential channel expressed in taste receptor cells. *Nat Neurosci* 2002;5 (11) :1169-76.
- 7) Miyoshi MA, Abe K, Emori Y. IP (3) receptor type 3 and PLCβ2 are co-expressed with taste receptors T1R and T2R in rat taste bud cells. *Chem Senses* 2001;26 (3) :259-65.
- 8) Zhang Y, Hoon MA, Chandrasekar J, Mueller KL, Cook B, Wu D, et al. Coding of sweet, bitter, and umami tastes: different receptor cells sharing similar signaling pathways. *Cell* 2003;112 (3) :293-301.
- 9) Damak S, Rong M, Yasumatsu K, Kokrashvili Z, Pérez CA, Shigemura N, et al. TRPM5 null mice respond to bitter, sweet, and umami compounds. *Chem Senses* 2006;31 (3) :253-64.
- 10) Ishimaru Y, Matsunami H. Transient receptor potential (TRP) channels and taste sensation. *J Dent Res* 2009;88 (3) :212-8.
- 11) Peier AM, Moqrich A, Hergarden AC, Reeve AJ, Andersson DA, Story GM, et al. A TRP channel that senses cold stimuli and menthol. *Cell* 2002;108 (5) :705-15.
- 12) McKemy DD, Neuhauser WM, Julius D. Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation. *Nature* 2002;416 (6876) :52-8.
- 13) McKemy DD. How cold is it? TRPM8 and TRPA1 in the molecular logic of cold sensation. *Mol Pain* 2005;1:16.
- 14) Kobayashi K, Fukuoka T, Obata K, Yamanaka H, Dai Y, Tokunaga A, et al. Distinct expression of TRPM8, TRPA1, and TRPV1 mRNAs in rat primary afferent neurons with delta/c-fibers and colocalization with trk receptors. *J Comp Neurol* 2005;493 (4) :596-606.
- 15) Julius D, Basbaum AI. Molecular mechanisms of nociception. *Nature* 13;413 (6852) :203-10.
- 16) Dhaka A, Murray AN, Mathur J, Earley TJ, Petrus MJ, Patapoutian A. TRPM8 is required for cold sensation in mice. *Neuron* 2007;54 (3) :371-8.
- 17) Colburn RW, Lubin ML, Stone DJ Jr, Wang Y, Lawrence D, D'Andrea MR, et al. Attenuated cold sensitivity in TRPM8 null mice. *Neuron* 2007;54 (3) :379-86.
- 18) Bautista DM, Siemens J, Glazer JM, Tsuruda PR, Basbaum AI, Stucky CL, et al. The menthol receptor TRPM8 is the principal detector of environmental cold. *Nature* 2007;448 (7150) :204-8.
- 19) Caterina MJ, Rosen TA, Tominaga M, Brake AJ, Julius D. A capsaicin-receptor homologue with a high threshold for noxious heat. *Nature* 1999;398 (6726) :436-41.
- 20) Greffrath W, Binzen U, Schwarz ST, Saaler-Reinhardt S, Treede RD. Co-expression of heat sensitive vanilloid receptor subtypes in rat dorsal root ganglion neurons. *Neuroreport* 2003;14 (17) :2251-5.
- 21) Zygmunt PM, Petersson J, Andersson DA, Chuang H, Sörgård M, Di Marzo V, et al. Vanilloid receptors on sensory nerves mediate the vasodilator action of anandamide. *Nature* 1999;400 (6743) :452-7.
- 22) Xu H, Blair NT, Clapham DE. Camphor activates and strongly desensitizes the transient receptor potential vanilloid subtype 1 channel in a vanilloid-independent mechanism. *J Neurosci* 2005;25 (39) :8924-37.
- 23) McNamara FN, Randall A, Gunthorpe MJ. Effects of piperine, the pungent component of black pepper, at the human vanilloid receptor (TRPV1). *Br J Pharmacol* 2005;144 (6) :781-90.
- 24) Macpherson LJ, Geierstanger BH, Viswanath V, Bandell M, Eid SR, Hwang S, et al. The pungency of garlic: activation of TRPA1 and TRPV1 in response to allicin. *Curr Biol* 2005;15 (10) :929-34.
- 25) Trevisani M, Smart D, Gunthorpe MJ, Tognetto M, Barbieri M, Campi B, et al. Ethanol elicits and potentiates nociceptor responses via the vanilloid receptor-1. *Nat Neurosci* 2002;5 (6) :546-51.
- 26) Liu L, Zhu W, Zhang ZS, Yang T, Grant A, Oxford G, et al. Nicotine inhibits voltage-dependent sodium channels and sensitizes vanilloid receptors. *J Neurophysiol* 2004;91 (4) :1482-91.
- 27) Groneberg DA, Niimi A, Dinh QT, Cosio B, Hew M, Fischer A, et al. Increased expression of transient receptor potential vanilloid-1 in airway nerves of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170 (12) :1276-80.
- 28) Adcock JJ. TRPV1 receptors in sensitisation of cough and pain reflexes. *Pulm Pharmacol Ther* 2009;22 (2) :65-70.
- 29) Caterina MJ, Leffler A, Malmberg AB, Martin WJ, Trafton J, Petersen-Zeit KR, et al. Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. *Science* 2000;288 (5464) :306-13.
- 30) Jordt SE, Julius D. Molecular basis for species-specific sensitivity to "hot" chili peppers. *Cell* 2002;108 (3) :421-30.
- 31) Birder LA, Nakamura Y, Kiss S, Nealen ML, Barrick S, Kanai AJ, et al. Altered urinary bladder function in mice lacking the vanilloid receptor TRPV1. *Nat Neurosci* 2002;5 (9) :856-60.
- 32) Venkatachalam K, Montell C. TRP channels. *Annu Rev Biochem* 2007;76:387-417.
- 33) Liedtke W, Choe Y, Marti-Renom MA, Bell AM, Denis CS, Sali A, et al. Vanilloid receptor-related osmotically activated channel (VR-OAC), a candidate vertebrate osmoreceptor. *Cell* 2000;103 (3) :525-35.
- 34) 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.
- 35) Jordt SE, Bautista DM, Chuang HH, McKemy DD, Zygmunt PM, Högestätt ED, et al. Mustard oils and cannabinoids excite sensory nerve fibres through the TRP channel ANKTM1. *Nature* 2004;427 (6971) :260-5.
- 36) 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.
- 37) Kwan KY, Allchorne AJ, Vollrath MA, Christensen AP, Zhang DS, Woolf CJ, et al. TRPA1 contributes to cold, mechanical, and chemical nociception but is not essential for hair-cell transduction. *Neuron* 2006;50 (2) :277-89.
- 38) 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.
- 39) Corey DP, García-Añoveros J, Holt JR, Kwan KY, Lin SY, Vollrath MA, et al. TRPA1 is a candidate for the mechanosensitive transduction channel of vertebrate hair cells. *Nature* 2004;432 (7018) :723-30.
- 40) Di Palma F, Belyantseva IA, Kim HJ, Vogt TF, Kachar B, Noben-Trauth K. Mutations in *Mcoln3* associated with deafness and pigmentation defects in varietal-waddler (Va) mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99 (23) :14994-9.
- 41) van Aken AF, Atiba-Davies M, Marcotti W, Goodyear RJ, Bryant JE, Richardson GP, et al. TRPM1 mutations cause impaired mechanoelectrical transduction and depolarization by an inward-rectifier cation current in auditory hair cells of varietal-waddler mice. *J Physiol* 2008; 586 (Pt 22) :5403-18.
- 42) Liman ER, Corey DP, Dulac C. TRP2: a candidate transduction channel for mammalian pheromone sensory signaling. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96 (10) :5791-6.

- 43) Stowers L, Holy TE, Meister M, Dulac C, Koentges G. Loss of sex discrimination and male-male aggression in mice deficient for TRP2. *Science* 2002;295 (5559) :1493-500.
- 44) Leybold BG, Yu CR, Leinders-Zufall T, Kim MM, Zufall F, Axel R. Altered sexual and social behaviors in trp2 mutant mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99 (9) :6376-81.
- 45) Wes PD, Chevesich J, Jeromin A, Rosenberg C, Stetten G, Montell C. TRPC1, a human homolog of a Drosophila store-operated channel. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92 (21) :9652-6.