

통증에서 TRP이온통로의 역할

The Role of Transient Receptor Potential Channel in Pain

정승준

한양대학교 의과대학 생리학교실

Seung Jun Jung, M.D., Ph.D.

Department of Physiology, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea

책임저자 주소: 133-791, 서울시 성동구 행당동 17

한양대학교 의과대학 생리학교실

Tel: 02-2220-0612, Fax: 02-242-7571

E-mail: eurijj@naver.com

투고일자: 2011년 4월 8일 심사일자: 2011년 5월 2일 게재확정일자: 2011년 5월 6일

Abstract

Transient receptor potential (TRP) channels, a large family of receptor channel proteins, initially attracted researchers in the pain field as key molecules in nociception, but later they became known as more general transducer molecules for various physical stresses. In this review, I will discuss their roles in thermal and mechanical sensation, and then consider their contribution to physiological pain.

Key Words: Pain, Transient receptor potential channels, Thermo-sensor, Mechano-sensor, Transducer

서론

일과성 수용체 전압(transient receptor potential, TRP) 이온통로는 돌연변이 *Drosophila*에서 지속적인 광수용체(photoreceptor) 활동도 대신에 일시적인 수용체 전압만을

보이는 현상을 통해 1969년 처음 설명되었다.¹ 통증 분야에서는 1997년 Caterina 등이 바닐로이드(vanilloid) 수용체를 보고한 이후 통증 연구 분야에 있어서 TRP 이온통로에 대한 관심이 집중되고 있다.² 이들이 보고한 바닐로이드 수용체는 캡사이신(capsaicin)에 의해 활성화되며 또한 유해한 열에도 반응하는 특성을 지닌 TRP 이온통로로 여겨진다. 현재 이들 수용체는 TRPV1 (transient receptor potential vanilloid 1)으로 명명되어 온도를 감지하는 수용체의 하나로써 역할을 한다.

이 외에 최근까지 알려진 TRP 이온통로는 30여 종류로, 크게 TRPC (canonical), TRPV (vanilloid), TRPM (melastatin), TRPP (polycystin), TRPML (mucolipin), TRPA (ankyrin)으로 분류되고 있다.³ 이들의 구조적인 차이는 존재하지만 네 개의 아단위로 구성되어 있으며 각 아단위는 여섯 개의 막관통영역(transmembrane domain)으로 이뤄졌다.^{4,5} 많은 TRP 이온통로들 중 통증과 관계가 있는 TRP 이온통로는 두 가지로 분류하는 바, 하나는 온도자극에 반응하는 이온통로이며 또 다른 하나는 기계적 자극에 대하여 반응하는 이온통로로 다음에서는 이들에 대하여 알아보기로 한다.

본론

1. 온도에 반응하는 TRP 이온통로

온도자극은 열 자극과 냉 자극으로 구분하며 이에 반응하는 TRP 이온통로도 각각 존재하는 것으로 알려져 있다. 온도에 반응하는 TRP 이온통로는 각각 고유의 온도 영역대를 가지고 있으며 그 범위에서 가장 민감하게 반응하며, 또한 각각 다른 화학적 작용제에 의해 활성화된다(Fig. 1).

1) 열 수용체

(1) TRPV1

캡사이신은 초기에 화끈거리는 통증을 유발하고 오랜 기간의 노출은 오히려 통증을 감소시키는 특성을 보인다. 이러한

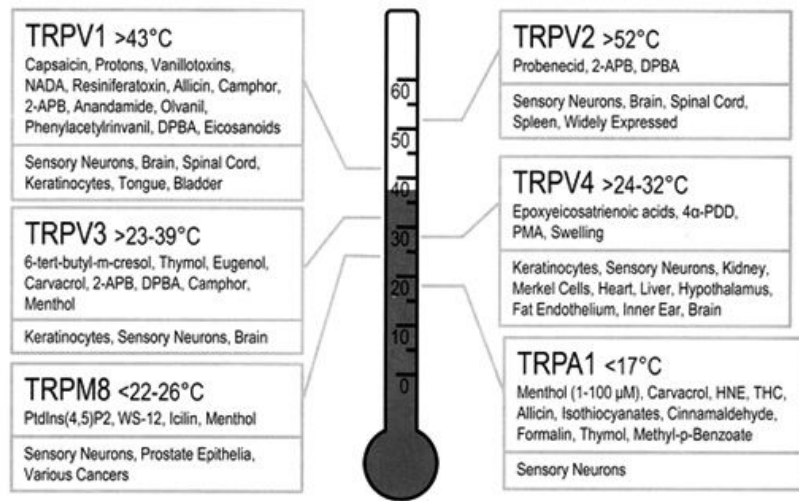


Fig. 1. Temperature thresholds, chemical agonists, and tissue distribution of six temperature-sensitive TRP channels. NADA, N-arachidonoyl-dopamine; 2-APB, 2-aminoethoxydiphenyl borate; DPBA, diphenylboronic anhydride; 4 α -PDD, 4 α -phorbol 12,13-didecanoate; PMA, phorbol 12-myristate 13-acetate; PtdIns (4,5)P₂, phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate; HNE, 4-hydroxynonenal; THC, tetrahydrocannabinol.³⁰

캡사이신의 진통효과는 herpes zoster와 당뇨병성 신경병증⁵⁻⁷ 등 다양한 통증 양상에 걸쳐 적용된다. 캡사이신에 대한 수용체는 1997년 쥐의 척수후근 신경절 감각신경세포에서 캡사이신 수용체 유전자가 클로닝 되었으며 이들 이온통로의 전기적 특성은 캡사이신에 의해 내향성 전류가 발생되고 빠른 탈감작(desensitization)을 보인다.² 이들 TRP 이온통로의 캡사이신에 대한 EC₅₀ (half-maximal effective concentration)은 39.1 nM이고 칼슘에 대한 투과도가 나트륨의 투과도의 10배에 이른다. 또한 이들 TRP 이온통로는 43°C 이상의 열자극과 pH 5.4이하의 산성자극에 대하여서도 반응하는 특성을 지니고 있다.^{2, 8} 또한 TRPV1 이온통로의 조직분포 특성에서도 척수후근 신경절 및 삼차신경절의 통증을 담당하는 직경이 작은 감각신경세포에 특이적으로 발현되는 양상을 보인다. TRPV1 이온통로의 활성화는 다양한 세포내 신호전달계에 조절되는 바 PtdIns (4,5)P₂(phosphatidylinositol4,5-bisphosphate)에 의해 억제되며 이러한 TRPV1 이온통로의 조절기전은 염증발현 시 phospholipase C (PLC)의 활성화에 의해 PtdIns (4,5)P₂의 감소로 인한 TRPV1 이온통로의 활성화 또는 증가효과와 관련이 있다.⁹ 최근 보고에 따르면 TRPV1 이온통로는 다양한 화학물질에 의해 염기조건에 의해서도 활성화 된다.¹⁰⁻¹² 지금까지 TRPV1이온통로의 작용제로 알려진 화학물질로는 res-

iniferatoxin, vanillotoxins, phenylacetylirvanil, olvanil, anandamide, camphor, allicin, eicosanoids, N-arachidonoyl-dopamine, 2-aminoethoxydiphenyl borate (2-APB), diphenylboronic anhydride (DPBA), 일산화질소, diacylglycerol (DAG), spider toxins, eugenol 등이 있다.^{10, 12} 이들 화학적 구조를 통해 새로운 진통제 개발에 대한 연구가 진행 중에 있다.

이상과 같이 TRPV1 이온통로의 통증에 대한 여러 연구 결과들을 종합해 보면, TRPV1 이온통로는 열자극 및 매운 자극의 정보를 전달할 뿐만 아니라 염증 등의 환경에 의해 통증의 증가를 유발 시키는데 관여하는 것으로 판단된다. 따라서 TRPV1 이온통로에 대한 조절물질을 통한 진통제 발굴은 새로운 분야로 각광받고 있다.

(2) TRPV2

TRPV2 이온통로는 신경세포뿐만 아니라 비 신경세포에도 널리 분포하고 있는 TRP 이온통로이다.¹³⁻¹⁶ 이들 이온통로가 활성화 되는 온도 영역대는 TRPV1 이온통로가 활성화 되는 온도보다 높은 온도인 52°C 이상이며, 이 온도 범위는 A δ -신경섬유가 활성화 되는 온도와 유사하여 초기 열통각을 감지하는 기구로서 생각된다. 그러나 TRPV2 이온통로는 캡사이신, 수소 등에 의해서는 활성화 되지 않으며 정상적인 개체수준에서만 TRPV2이온통로가 열통각을 감지한다고 보고

되어 TRPV2이온통로가 열통각 발생에 직접적 연관이 있는지는 아직 불분명하다.¹⁷ 최근 연구결과에서 염증성 과감각 통증 발생시 TRPV2이온통로의 발현이 증가됨을 확인하였으며 이는 염증성 통증과 TRPV2이온통로가 연관이 있음을 시사한다.¹⁸ TRPV2이온통로를 활성화 시키는 화학물질로는 probenecid, 2-APB, DPBA 등이 알려져 있다.¹⁰

(3) TRPV3와 TRPV4

TRPV3와 V4 이온통로는 따뜻한 온도(warm temperature)에 반응하는 감수기로 통증정보와는 차이가 있다. TRPV3 이온통로는 32-39°C 온도의 범위에서 활성화되며 반복적인 자극에 의해 그 반응성이 증가한다. TRPV1 이온통로와는 약 40-50%의 동일성을 보이며 camphor, 2-APB, 6-tert-butyl-m-cresol, carvacrol, eugenol, thymol, menthol, DPBA에 의해 활성화 된다. TRPV4 이온통로는 27-34°C 온도에서 활성화되며 다양한 화학물질, 예를 들어 phorbol ester인 4- α -phorbol 12,13-didecanoate (4- α -PDD)과 phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA), 낮은 pH, citrate, endocannabinoids, 아라키돈산 대사체, 일산화질소 등에 의해서도 활성화된다. 그러나, TRPV1, V2, V3 이온통로와는 달리 2-APB에 의해서는 TRPV4 이온통로가 활성화 되지 않는다.^{10, 19}

TRPV3와 V4 이온통로는 피부 keratinocyte에 분포하고 있기 때문에 신경세포에서 직접 온도를 감지하기 보다는 keratinocyte에서 감각신경으로 신호를 전달할 가능성이 있다. 실제로도 TRPV3 이온통로 형질전환 생쥐에서 camphor에 의한 keratinocyte 활성화가 없으며 온도감지능력도 관찰되지 않았다. 따라서 피부 keratinocyte에 분포하는 TRPV3 이온통로는 온도감지에 중요한 역할을 한다.²⁰ 그러나 TRPV3와 V4 이온통로는 열 통증정보전달과는 관계가 없는 것으로 보이며, TRPV4 이온통로는 오히려 기계적 통증과 관련이 있는 것으로 생각되고 있다.

(4) TRPM2, M4, M5

열 통증과 관련은 없지만 온도 감지에 관여하는 TRP 이온통로들로는 TRPM2, M4, M5 이온통로가 알려져 있다. TRPM2 이온통로는 췌장에서 인슐린 분비에 관여하며 35°C 이상의 온도에서 cyclic ADP ribose에 의해 활성화 된다.²¹ 미각세포에 존재하는 TRPM4와 M5 이온통로는 온도에 따른 단맛의 역치를 변화시키는데 관여하는 것으로 알려져 있다.²²

2) 냉 수용체

냉각이 통증으로 인지되는 것은 15°C 이하의 체내 온도에서 발생한다고 알려져 있으나,²³ 열 자극에 대한 통증보다는 냉 자극에 대한 통증의 발생기전에 대한 연구가 아직 미비하다.²⁴ A δ -와 C-신경세포의 일부가 냉 통각 정보전달에 관여한다고 생각되며, 이를 뒷받침하는 연구결과로는 칼슘 농도 측정에서 18°C 이하의 온도에서 약 10% 감각 신경세포들만이 반응한다는 것이다.²⁵ 현재까지 냉통증과 관련이 있는 TRP 이온통로는 TRPA1과 TRPM8이 알려져 있으며 그 정확한 기전에 대한 연구는 앞으로 해결해야 할 연구분야이다.

(1) TRPM8

박하에서 발견되는 멘솔(menthol)은 시원한 감각을 발생시키며,²⁶ 척수후근 신경절 감각신경세포에서는 정상보다 낮은 시원한 온도와 멘솔에 의해 이온전류가 발생된다.^{27, 28} 2002년 시원한 온도에 의해 활성화되는 TRP 이온통로인 TRPM8 유전자가 클로닝 되었으며,²⁹ 이들은 직경이 작은 척수후근 신경절 및 삼차 신경절 감각신경세포에 많이 분포하고 있다. TRPM8 이온통로의 특성으로 25°C 이하의 온도에 의해 활성화되며 그 외 멘솔, menthone, eucalyptol, spearmint, icilin 등의 화학물질에 의해서도 활성화 된다.³⁰ TRPM8 이온통로의 전기적 특성은 TRPV1 이온통로와 유사하지만 대부분의 통증세포에서는 발견되지 않는다.¹¹ TRPM8 이온통로 형질전환 생쥐에서도 시원한 온도자극에 대한 반응은 사라지지만 냉통증에 대한 반응은 유지된다.^{31, 32} 따라서 감각신경세포에 분포하고 있는 TRPM8 이온통로는 시원한 온도감각에는 관여하지만, 냉 통증과는 관계가 없는 것으로 생각된다.^{19, 24, 33-35}

(2) TRPA1

냉통증과 관련이 있다고 알려진 또 다른 TRP 이온통로로 TRPA1이 있다. 이들 이온통로는 ankyrin 반복 영역이 N-말단에 존재하며, 17°C 이하의 온도인 냉통증 유발 온도에서 반응하는 특성이 있다.³⁶ 시원한 감각을 담당한다고 알려진 TRPM8 이온통로와는 달리, TRPA1 이온통로는 통증을 담당하는 세포에서 발현되는 TRPV1 이온통로와 감각신경세포에서 공동으로 발현 된다.³⁰ 냉통증을 담당한다고 생각되는 TRPA1 이온통로는 화학물질에 의해서도 활성화 되는 baicilin, isothiocyanates (horseradish, mustard), cinnamaldehyde (cinnamon), allicin (garlic) 등이 있다.^{5, 37, 38} 최근 보고에 따르면 염기환경과 TRPM8 이온통로를 활성화 시키는 멘솔도 이 이온통로를 활성화 시킬 수 있다.^{39, 40}

2. 기계적 수용체

기계적 자극에 대하여 반응하는 TRP 이온통로는 여러 가지가 언급되고 있으나, 아직 명확한 연관관계가 알려진 이온통로는 없는 실정이다. 이는 실험적으로 기계적 자극 및 통증, 예를 들어 압박, 꼬집는 자극, 찌르는 자극 등 다양한 기계적 자극에 대한 실험적 조건의 어려움이 있기 때문이다. 따라서 현재까지 알려진 TRP 이온통로는 신전(stretch) 자극과 삼투(osmosis)에 대하여 반응하는 이온통로 중심으로 연구되고 있다.

1) TRPV1

최근 보고에서 TRPV1 이온통로의 특성으로서 뜨거운 온도를 감지하는 기능 외에 신전 수용체로서의 가능성이 있으며 그 예로 배뇨 시 및 과민성 대장증후군에서 신전자극에 대한 TRPV1 이온통로의 역할을 제시하고 있다.⁴¹⁻⁴⁴ 그러나 최근 Cavanaugh 등은 TRPV1 이온통로 형질전환 생쥐에서 기계적 자극에 대한 반응이 변화가 없다고 보고하는 등 아직 논란의 여지가 있다.⁴⁵

2) TRPV4

온도감각과 관련이 있는 TRPV4 이온통로는 기계적 자극의 하나인 삼투압에 의해서도 반응한다고 알려져 있다. 뇌척수액의 삼투농도를 감지하는 부위인 organum vasculosum lamina terminalis (OVLT)에서 TRPV4 이온통로가 삼투압 감지 기구로서 역할을 하며 그 외 cochlear hair cells, vibrissal Merkel cells, sensory ganglia, keratinocyte 등에서 30 mOsm의 변화를 감지하는데 기여한다.¹⁹ 최근 보고에 따르면 대장 부위에서도 TRPV4 이온통로가 기계적 수용체로서 작용하며,⁴⁶ TRPV4이온통로의 활성화는 척수내 통증 전달 펩타이드인 substance P와 CGRP의 유리를 증가시키고,⁴⁷ TRPV4이온통로 형질전환 마우스에서 기계적 통증이 감소하는 사실 등은 이러한 가능성을 뒷받침 해 주고 있다.¹⁹

3) TRPA1

TRPA1 이온통로는 냉온도 감각뿐만 아니라 기계적 통증에서도 역할을 하리라 생각된다. 이러한 설명은 다음과 같은 가능성에서 기인한 것이다. 첫째로 내이 섬모세포에서 기술된 기계적 감각 이온통로의 특성과 유사하며, 둘째로 TRPA1에 분포하고 있는 ankyrin 반복 영역은 기계적 수용체의 탄성을

부여하는 spring의 구조를 제공하기 때문에 신전에 대한 반응을 담당하는 기계적 수용체와 관련이 있을 것으로 생각된다.^{19, 48} 그러나 TRPA1 이온통로 형질전환 생쥐에서 기계적 통증이 감소하거나,⁴⁹ 또는 정상 생쥐와 큰 차이가 없는 등⁵⁰ 아직 논란의 여지가 많다.

4) TRPC1과 C6

신전 활성화 양이온 통로(stretch-activated cation channel, SAC)는 20년 전에 골격근에서 처음 보고되었으며 대부분의 세포에 존재하고 있다.^{51, 52} SAC는 현재 TRPC1 이온통로로 분류되고 있으나 TRPC1 형질전환 생쥐에서 표현형의 차이가 없다는 사실에 근거하여 여전히 논란의 대상이 되고 있다.

TRPC1 이온통로와 유사한 TRPC6 이온통로도 SAC의 하나로 대두되었다. 이 이온통로는 위장관, 대장, 식도, 혈관 등의 평활근에 널리 분포하고 있으며,⁵³ 동맥혈압의 조절에서 TRPC6 이온통로의 역할이 강조되었다.⁵⁴ 최근 보고에서 spider toxin (GsMTx-4)이 TRPC6 이온통로를 차단하며 신장에 의한 활성화도 차단함을 확인하였다.⁵⁵ 따라서 기계적 통증 연구에 있어서 TRPC6 이온통로의 역할 및 기전규명이 요구된다.

결론

최근 들어 통증분야에서 TRP 이온통로에 대한 연구가 활발하게 진행되고 있으며 통증신경에 존재하는 TRP 이온통로들이 통증조절의 목표로 주목 받고 있다. 그 한 예로 1990년대 후반 이후 TRPV1이온통로에 대한 여러 후보물질이 임상 2상 및 3상에 진입하였으며, 현재에도 내인성 작용제 및 천연성분에서의 TRPV1 이온통로 작용제 탐색이 학계의 큰 주목을 받고 있다. TRPV1이온통로의 외부 작용제의 하나로서 Tarantula toxin이 보고 된 사례도 매우 고무적인 사실이며,⁵⁶ 내부 작용제의 하나인 일산화질소가 TRP 이온통로들의 활성을 조절한다는 사실이 보고되었다.⁵⁷ 그러나TRPV1 이온통로에 대한 작용제 연구 외에는 아직 미비한 수준이다. 따라서 다양한 TRP 이온통로들의 조절과 활성화 기전규명은 통증 연구에 있어서 큰 의미를 지닐 수 있다.

References

1. Cosens DJ, Manning A. Abnormal electroretinogram from a *Drosophila* mutant. *Nature* 1969;224:285-7.
2. Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 1997; 389:816-24.
3. Caterina MJ. Transient receptor potential ion channels as participants in thermosensation and thermoregulation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 292:R64-76.
4. Clapham DE. TRP channels as cellular sensors. *Nature* 2003;426:517-24.
5. Patapoutian A, Tate S, Woolf CJ. Transient receptor potential channels: targeting pain at the source. *Nat Rev Drug Discov* 2009;8:55-68.
6. Broad LM, Mogg AJ, Beattie RE, Ogden AM, Blanco MJ, Bleakman D. TRP channels as emerging targets for pain therapeutics. *Expert Opin Ther Targets* 2009; 13:69-81.
7. Lázár J, Gharat L, Khairathkar-Joshi N, Blumberg PM, Szallasi A. Screening TRPV1 antagonists for the treatment of pain: lessons learned over a decade. *Expert Opinion on Drug Discovery* 2009;4:159-80.
8. Tominaga M, Caterina MJ, Malmberg AB, Rosen TA, Gilbert H, Skinner K, Raumann BE, Basbaum AI, Julius D. The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain-producing stimuli. *Neuron* 1998;21:531-43.
9. Chuang HH, Neuhausser WM, Julius D. The super-cooling agent icilin reveals a mechanism of coincidence detection by a temperature-sensitive TRP channel. *Neuron* 2004;43:859-69.
10. Alexander SP, Mathie A, Peters JA. *Guide to Receptors and Channels (GRAC)*, 3rd edition. *Br J Pharmacol* 2008;153 Suppl 2:S1-209.
11. Dhaka A, Earley TJ, Watson J, Patapoutian A. Visualizing cold spots: TRPM8-expressing sensory neurons and their projections. *J Neurosci* 2008;28:566-75.
12. Yang BH, Piao ZG, Kim YB, Lee CH, Lee JK, Park K, Kim JS, Oh SB. Activation of vanilloid receptor 1 (VR1) by eugenol. *J Dent Res* 2003;82:781-5.
13. Kashiba H, Uchida Y, Takeda D, Nishigori A, Ueda Y, Kuribayashi K, Ohshima M. TRPV2-immunoreactive intrinsic neurons in the rat intestine. *Neurosci Lett* 2004; 366:193-6.
14. Lewinter RD, Skinner K, Julius D, Basbaum AI. Immunoreactive TRPV-2 (VRL-1), a capsaicin receptor homolog, in the spinal cord of the rat. *J Comp Neurol* 2004;470:400-8.
15. Stokes AJ, Wakano C, Del Carmen KA, Koblan-Huberson M, Turner H. Formation of a physiological complex between TRPV2 and RGA protein promotes cell surface expression of TRPV2. *J Cell Biochem* 2005;94:669-83.
16. Wainwright A, Rutter AR, Seabrook GR, Reilly K, Oliver KR. Discrete expression of TRPV2 within the hypothalamo-neurohypophysial system: Implications for regulatory activity within the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J Comp Neurol* 2004;474:24-42.
17. Woodbury CJ, Zwick M, Wang S, Lawson JJ, Caterina MJ, Koltzenburg M, Albers KM, Koerber HR, Davis BM. Nociceptors lacking TRPV1 and TRPV2 have normal heat responses. *J Neurosci* 2004;24:6410-5.
18. Shimosato G, Amaya F, Ueda M, Tanaka Y, Decosterd I, Tanaka M. Peripheral inflammation induces up-regulation of TRPV2 expression in rat DRG. *Pain* 2005; 119:225-32.
19. Levine JD, Alessandri-Haber N. TRP channels: targets for the relief of pain. *Biochim Biophys Acta* 2007;1772: 989-1003.
20. Moqrich A, Hwang SW, Earley TJ, Petrus MJ, Murray AN, Spencer KS, Andahazy M, Story GM, Patapoutian A. Impaired thermosensation in mice lacking TRPV3, a heat and camphor sensor in the skin. *Science* 2005; 307:1468-72.
21. Togashi K, Hara Y, Tominaga T, Higashi T, Konishi Y, Mori Y, Tominaga M. TRPM2 activation by cyclic ADP-

- ribose at body temperature is involved in insulin secretion. *EMBO J* 2006;25:1804-15.
22. Talavera K, Yasumatsu K, Voets T, Droogmans G, Shigemura N, Ninomiya Y, Margolskee RF, Nilius B. Heat activation of TRPM5 underlies thermal sensitivity of sweet taste. *Nature* 2005;438:1022-5.
 23. Morin C, Bushnell MC. Temporal and qualitative properties of cold pain and heat pain: a psychophysical study. *Pain* 1998;74:67-73.
 24. Foulkes T, Wood JN. Mechanisms of cold pain. *Channels (Austin)* 2007;1:154-60.
 25. McKemy DD, Neuhausser WM, Julius D. Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation. *Nature* 2002;416:52-8.
 26. Hensel H, Zotterman Y. The effect of menthol on the thermoreceptors. *Acta Physiol Scand* 1951;24:27-34.
 27. Reid G, Babes A, Pluteanu F. A cold- and menthol-activated current in rat dorsal root ganglion neurones: properties and role in cold transduction. *J Physiol* 2002;545:595-614.
 28. Reid G, Flonta ML. Ion channels activated by cold and menthol in cultured rat dorsal root ganglion neurones. *Neurosci Lett* 2002;324:164-8.
 29. Peier AM, Moqrich A, Hergarden AC, Reeve AJ, Andersson DA, Story GM, Earley TJ, Dragoni I, McIntyre P, Bevan S, Patapoutian A. A TRP channel that senses cold stimuli and menthol. *Cell* 2002;108: 05-15.
 30. Tominaga M, Caterina MJ. Thermosensation and pain. *J Neurobiol* 2004;61:3-12.
 31. Bautista DM, Siemens J, Glazer JM, Tsuruda PR, Basbaum AI, Stucky CL, Jordt SE, Julius D. The menthol receptor TRPM8 is the principal detector of environmental cold. *Nature* 2007;448:204-8.
 32. Dhaka A, Murray AN, Mathur J, Earley TJ, Petrus MJ, Patapoutian A. TRPM8 is required for cold sensation in mice. *Neuron* 2007;54:371-8.
 33. Dhaka A, Viswanath V, Patapoutian A. Trp ion channels and temperature sensation. *Annu Rev Neurosci* 2006; 9:135-61.
 34. McKemy DD. How cold is it? TRPM8 and TRPA1 in the molecular logic of cold sensation. *Mol Pain* 2005;1:16.
 35. Reid G. ThermoTRP channels and cold sensing: what are they really up to? *Pflugers Arch* 2005;451:250-63.
 36. Story GM, Peier AM, Reeve AJ, Eid SR, Mosbacher J, Hricik TR, Earley TJ, Hergarden AC, Andersson DA, Hwang SW, McIntyre P, Jegla T, Bevan S, Patapoutian A. ANKTM1, a TRP-like channel expressed in nociceptive neurons, is activated by cold temperatures. *Cell* 2003;112:819-29.
 37. Hinman A, Chuang HH, Bautista DM, Julius D. TRP channel activation by reversible covalent modification. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:19564-8.
 38. Macpherson LJ, Dubin AE, Evans MJ, Marr F, Schultz PG, Cravatt BF, Patapoutian A. Noxious compounds activate TRPA1 ion channels through covalent modification of cysteines. *Nature* 2007;445:541-5.
 39. Fujita F, Uchida K, Moriyama T, Shima A, Shibasaki K, Inada H, Sokabe T, Tominaga M. Intracellular alkalization causes pain sensation through activation of TRPA1 in mice. *J Clin Invest* 2008;118:4049-57.
 40. Karashima Y, Damann N, Prenen J, Talavera K, Segal A, Voets T, Nilius B. Bimodal action of menthol on the transient receptor potential channel TRPA1. *J Neurosci* 2007;27:9874-84.
 41. Birder LA, Kanai AJ, de Groat WC, Kiss S, Nealen ML, Burke NE, Dineley KE, Watkins S, Reynolds IJ, Caterina MJ. Vanilloid receptor expression suggests a sensory role for urinary bladder epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:13396-401.
 42. Birder LA, Nakamura Y, Kiss S, Nealen ML, Barrick S, Kanai AJ, Wang E, Ruiz G, De Groat WC, Apodaca G, Watkins S, Caterina MJ. Altered urinary bladder function in mice lacking the vanilloid receptor TRPV1. *Nat Neurosci* 2002;5:856-60.
 43. Jones RC, 3rd, Xu L, Gebhart GF. The mechanosensitivity of mouse colon afferent fibers and their sensitization by inflammatory mediators require transient receptor potential vanilloid 1 and acid-sensing ion channel 3. *J Neurosci* 2005;25:10981- .
 44. Miranda A, Nordstrom E, Mannem A, Smith C, Banerjee

- B, Sengupta JN. The role of transient receptor potential vanilloid 1 in mechanical and chemical visceral hyperalgesia following experimental colitis. *Neuroscience* 2007;148:1021-32.
45. Cavanaugh DJ, Lee H, Lo L, Shields SD, Zylka MJ, Basbaum AI, Anderson DJ. Distinct subsets of unmyelinated primary sensory fibers mediate behavioral responses to noxious thermal and mechanical stimuli. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:9075-80.
46. Brierley SM, Page AJ, Hughes PA, Adam B, Liebrechts T, Cooper NJ, Holtmann G, Liedtke W, Blackshaw LA. Selective role for TRPV4 ion channels in visceral sensory pathways. *Gastroenterology* 2008;134:2059-69.
47. Grant AD, Cottrell GS, Amadesi S, Trevisani M, Nicoletti P, Materazzi S, Altier C, Cenac N, Zamponi GW, Bautista-Cruz F, Lopez CB, Joseph EK, Levine JD, Liedtke W, Vanner S, Vergnolle N, Geppetti P, Bunnett NW. Protease-activated receptor 2 sensitizes the transient receptor potential vanilloid 4 ion channel to cause mechanical hyperalgesia in mice. *J Physiol* 2007;578:715-33.
48. Corey DP, Garcia-Anoveros J, Holt JR, Kwan KY, Lin SY, Vollrath MA, Amalfitano A, Cheung EL, Derfler BH, Duggan A, Geleoc GS, Gray PA, Hoffman MP, Rehm HL, Tamasauskas D, Zhang DS. TRPA1 is a candidate for the mechanosensitive transduction channel of vertebrate hair cells. *Nature* 2004;432:723-30.
49. Kwan KY, Allchorne AJ, Vollrath MA, Christensen AP, Zhang DS, Woolf CJ, Corey DP. TRPA1 contributes to cold, mechanical, and chemical nociception but is not essential for hair-cell transduction. *Neuron* 2006;50:277-89.
50. Bautista DM, Jordt SE, Nikai T, Tsuruda PR, Read AJ, Poblete J, Yamoah EN, Basbaum AI, Julius D. TRPA1 mediates the inflammatory actions of environmental irritants and proalgesic agents. *Cell* 2006;124:1269-82.
51. Christensen AP, Corey DP. TRP channels in mechanosensation: direct or indirect activation? *Nat Rev Neurosci* 2007;8:510-21.
52. Guharay F, Sachs F. Stretch-activated single ion channel currents in tissue-cultured embryonic chick skeletal muscle. *J Physiol* 1984;352:685-701.
53. Beech DJ, Muraki K, Flemming R. Non-selective cationic channels of smooth muscle and the mammalian homologues of *Drosophila* TRP. *J Physiol* 2004;559:685-706.
54. Welsh DG, Morielli AD, Nelson MT, Brayden JE. Transient receptor potential channels regulate myogenic tone of resistance arteries. *Circ Res* 2002;90:248-50.
55. Spassova MA, Hewavitharana T, Xu W, Soboloff J, Gill DL. A common mechanism underlies stretch activation and receptor activation of TRPC6 channels. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:16586-91.
56. Siemens J, Zhou S, Piskorowski R, Nikai T, Lumpkin EA, Basbaum AI, King D, Julius D. Spider toxins activate the capsaicin receptor to produce inflammatory pain. *Nature* 2006;444:208-12.
57. Yoshida T, Inoue R, Morii T, Takahashi N, Yamamoto S, Hara Y, Tominaga M, Shimizu S, Sato Y, Mori Y. Nitric oxide activates TRP channels by cysteine S-nitrosylation. *Nat Chem Biol* 2006;2:596-607.