

УДК 577.25

## TRPA1 КАНАЛ – РЕГУЛЯТОР НЕЙРОГЕННОГО ВОСПАЛЕНИЯ И БОЛИ: СТРУКТУРА, ФУНКЦИЯ, РОЛЬ В ПАТОФИЗИОЛОГИИ, ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ ЛИГАНДОВ

### Обзор

© 2019 Ю.А. Логашина<sup>1,2</sup>, Ю.В. Королькова<sup>1</sup>,  
С.А. Козлов<sup>1</sup>, Я.А. Андреев<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup> Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина  
и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук, 117997 Москва,  
Россия; электронная почта: yaroslav.andreev@yahoo.com

<sup>2</sup> Первый московский государственный медицинский университет  
им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
119991 Москва, Россия

Поступила в редакцию 14.06.18

После доработки 28.09.18

Принята к публикации 28.09.18

TRPA1 представляет собой катионный канал, локализованный на плазматической мембране в чувствительных нейронах кожи, клетках эпителия кишечника, легких, мочевого пузыря и других клеток человека и животных. TRPA1 отвечает на термические и механические стимулы, а также является основным хемосенсором. Вещества, активирующие TRPA1 (именно к таким относятся АИТС, определяющий острый вкус горчицы, хрена и васаби, коричный альдегид из корицы, сераорганические соединения из чеснока и лука, слезоточивый газ, акролеин и кротоновый альдегид, содержащиеся в сигаретном дыме и др.), вызывают жжение, механическую и термическую гиперчувствительность, кашель, раздражение глаз, чихание, образование слизи, а также нейрогенное воспаление. Известно, что повышенная активность TRPA1 приводит к возникновению хронического кожного зуда и аллергического дерматита, а также связана с «синдромом эпизодической боли» – наследственным заболеванием, которое характеризуется неожиданно возникающей изнурительной болью при стрессе. В медицинском аспекте TRPA1 сегодня рассматривается как одна из мишеней для создания новых противовоспалительных и обезболивающих лекарственных средств. В обзоре суммирована информация о структуре, функции и физиологической роли TRPA1 канала, описаны известные лиганды, дается анализ их практической значимости для применения в качестве терапевтических средств для лечения болевых состояний, связанных с воспалением.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** канал временного рецепторного потенциала анкириновый, TRPA1, боль, воспаление, лиганды, низкомолекулярные модуляторы, пептиды.

DOI: 10.1134/S0320972519020027

В процессе эволюции органического мира боль превратилась в сигнал опасности, стала важным биологическим фактором, обеспечивающим сохранение жизни. Сбой в передаче болевых сигналов зачастую ведут к гиперчувствительности, состоянию, при котором боль перестает быть полезной и становится хронической и изнурительной. Болевые сигналы имеют различную природу и могут поступать как из окружающей среды, так и от внутренних органов. Среди всех экспрессируемых в сенсорной системе белковых молекул, воспринимающих потен-

циально вредные стимулы, в передаче практически всех видов болевых сигналов участвует TRPA1 канал. Он отвечает на внешнее механическое воздействие, изменение температуры, химическое раздражение, вызывающие острую боль, а также активируется под действием эндогенных лигандов, образующихся при воспалении, которое часто сопровождается хронической болью. Изучение TRPA1 канала способствует пониманию механизмов возникновения и восприятия боли и открывает возможность для создания анальгетических и противовоспалительных препаратов, регулирующих его активность при различных патологических состояниях.

\* Адресат для корреспонденции.

## ОТКРЫТИЕ TRPA1 КАНАЛА

В 1998 г. швейцарские ученые обнаружили гомологичный человеческому анкирину-В (анкирины связывают белки с клеточной мембраной) белок (ANKTM1), который экспрессировался в раковых клетках значительно хуже, чем в здоровых [1]. Только в клетках липосаркомы уровень экспрессии анкирин-подобного белка был выше, чем в нормальных фибробластах. Гиперэкспрессия рекомбинантного ANKTM1 приводила к гибели как здоровых, так и опухолевых клеток. Используя частично установленную последовательность кДНК анкирин-подобного белка, в базе данных кДНК легочных фибробластов человека на хромосоме 8q13 был найден полноразмерный ген *ANKTM1*. Анализ первичной структуры показал, что на *N*-конце белка находится 15–18 анкириновых повторов. Ранее этот структурный мотив был найден у цитоскелетных белков, транскрипционных факторов и мембранных рецепторов. Центральная часть ANKTM1 содержала шесть трансмембранных сегментов и напоминала структуру ионного канала. Несмотря на низкую линейную гомологию, анкирин-подобный белок ANKTM1 обладал пространственной гомологией с неселективными катионными каналами TRP семейства [2]. Его выделили в отдельное подсемейство – анкириновые TRP-каналы, в котором до сих пор он является единственным представителем (TRPA1).

В ходе дальнейших исследований было показано, что TRPA1 канал участвует в восприятии термических и механических стимулов, является хемосенсором целого ряда химических соединений и эндогенных провоспалительных агентов.

Филогенетические исследования доказали, что TRPA1 каналы позвоночных и беспозвоночных имеют общего предка. Подобная консервативность свидетельствует о том, что TRPA1 служит эффективным детектором химических раздражителей у животных на протяжении 500 млн лет эволюции [3]. Сравнительный анализ TRPA1 каналов человека, обезьяны, мыши и крысы установил, что все они имеют ряд отличий, которые тем больше, чем больше различаются их аминокислотные последовательности. Идентичность TRPA1 приматов и грызунов составляет 79%, в то время как гомология крысиных и мышинных TRPA1, так же как человеческих и обезьяньих, составляет 97%. Кроме того, наблюдается видовая специфичность действия некоторых модуляторов этого канала, что имеет большое значение при поиске и изучении TRPA1-активных препаратов для лечения различных болезней человека [4].

## TRP КАНАЛЫ: ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Каналы временного рецепторного потенциала (TRP, *transient receptor potential channels*) представляют суперсемейство интегральных мембранных белков, выполняющих функцию катионных каналов. Представители семейства встречаются у позвоночных, беспозвоночных и дрожжей. К настоящему времени известно более 100 *trp* генов у разных живых организмов, из них 28 – у млекопитающих. TRP семейство подразделяется на семь подсемейств на основе гомологии аминокислотной последовательности [5]: TRPC (*canonical*, канонические), TRPV (*vanilloid*, ванилоидные), TRPM (*melastatin*, меластатиновые), TRPP (*polycystin*, полицистиновые), TRPML (*mucolipin*, миколипиновые), TRPA (*ankyrin*, анкириновые) и TRPN (*NOMPC-like, no mechanoreceptor potential C*, подобные каноническим, но не воспринимающие механическое воздействие), обнаруженные только у беспозвоночных и рыб. Одни и те же подсемейства TRP каналов у разных видов живых организмов могут включать в себя различное число представителей.

TRP каналы экспрессируются в различных тканях и органах и участвуют во множестве физиологических процессов – от восприятия разнообразных стимулов до ионного гомеостаза. В основном, представители семейства являются неселективными ионными каналами, однако некоторые из них избирательно проницаемы только для ионов  $Ca^{2+}$  или сильно гидратированных ионов  $Mg^{2+}$ . Активация TRP каналов может происходить за счет связывания с лигандом (при ковалентной модификации аминокислотных остатков), вследствие изменения разности потенциалов на мембране клетки или температуры окружающей среды. Открытие каналов вызывает деполяризацию клеточной мембраны и активацию различных потенциал-зависимых ионных каналов, в результате чего изменяется внутриклеточная концентрация ионов. TRP каналы участвуют в трансмембранном транспорте  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$  и  $Mg^{2+}$  и функционировании внутриклеточных органелл (эндосомы и лизосомы). Мутации в некоторых *trp* генах приводят к различным патологиям: нейродегенеративным расстройствам, скелетной дисплазии, заболеваниям почек, хроническим болям и т.д. [6].

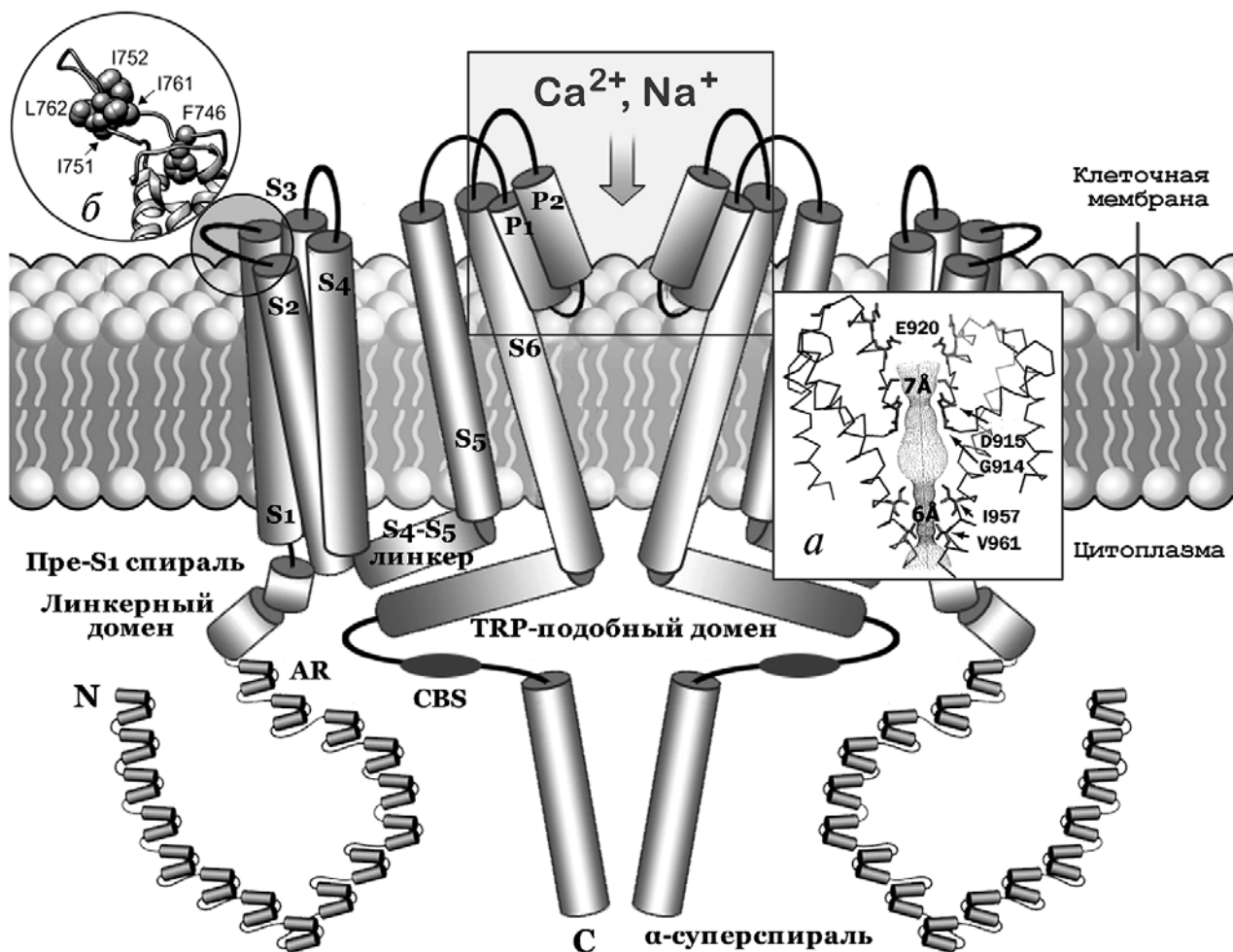
Каналы TRP состоят из четырех субъединиц, каждая из которых содержит шесть трансмембранных сегментов (S1–S6), гидрофильная петля между S5 и S6 образует ион-проводящую пору (рис. 1). Внутриклеточные *N*- и *C*-концевые участки различаются по длине и содержащимся в них доменам. В некоторых случаях *C*-конец

обладает полноценной ферментативной активностью (например, фосфогидролазной у TRPM2 [7] или киназной у TRPM7 [8]). На *N*-конце многих TRP каналов находятся анкириновые повторы – мотивы из 33 а.о., которые формируют в пространстве две антипараллельные  $\alpha$ -спирали, соединенные  $\beta$ -шпилькой. Количество повторов в анкириновых доменах TRP подсемейств различается. Так, TRPC каналы содержат 3–4 повтора, TRPV – 6, TRPA 14–18 повторов, TRPN – 29. Считается, что роль анкиринового домена состоит в белок-белковых взаимодействиях – тетрамеризации канала и связывании с лигандами и белками-партнерами [9]. У многих представителей семейства был найден TRP домен, который предположительно участвует в сборке субъединиц или аллостерической регуляции открытия/закрытия канала. Домен располагается сразу за S6 трансмембранным сегментом и состоит из 23–25 а.о., которые форми-

руют  $\alpha$ -спираль, располагающуюся параллельно внутренней поверхности мембраны [10].

Из-за разнообразия в доменных структурах, TRP каналы способны реагировать на широкий спектр стимулов, а также образовывать комплексы с белками, участвующими в различных клеточных процессах. Ряд TRP каналов ответственны за ноцицепцию в физиологических и патофизиологических условиях, таких как хроническая боль. Основными TRP каналами, участвующими в генерации и передаче болевого сигнала, считают TRPV(1–4), TRPM (2, 3, 8) и TRPA1 [14, 15].

TRPV1 в настоящее время является наиболее хорошо охарактеризованным TRP каналом. TRPV1 активируется различными стимулами, включая температуру ( $>42$  °C), pH и широкий спектр как эндогенных, так и экзогенных соединений. Его самый известный экзогенный лиганд – компонент перца чили, капсаицин. TRPV1 преи-



**Рис. 1.** Структура TRPA1 [11]. S1–S6 – трансмембранные домены, P1, P2 – поровые спирали, AR – анкириновый повтор, CBS – кальмодулин-связывающий сайт. *a* – Структура поровой области TRPA1 каналов: Asp 915 формирует верхние ворота диаметром 7,0 Å, Ile 957 и Val 961 формируют нижние ворота диаметром 6,0 Å [12]; *б* – одна из конформаций S1–S2-линкера [13]

мущественно экспрессируется в нейронах периферической и центральной нервной системы, в нейронах DRG, которые иннервируют толстую кишку, поджелудочную железу, желудок, двенадцатиперстную кишку и мочевого пузыря, и играет ключевую роль в ноцицепции и развитии нейрогенной компоненты воспаления [16].

**TRPV2** является термо-, осмо- и механически чувствительным каналом, который экспрессируется в нейронах, нейроэндокринных и иммунных клетки. Помимо экспрессии в нормальных тканях, TRPV2 экспрессируется в различных типах опухолевых клеток. В клетках гладкой мускулатуры сосудов он работает как сенсор механического воздействия [17].

**TRPV3**, главным образом, локализован сенсорных нейронах, в кератиноцитах кожи, эпителии языка, неба, носе, волосяной луковице, и др. С TRPV3 связываются такие заболевания как нарушение термо-чувствительности, облысение, атопический дерматит, рак груди, миастенический синдром, сахарный диабет I типа. Наиболее известные активаторы TRPV3 – соединения из растений, камфора, карвакрол и тимол, а также производные арахидоновой кислоты, которые образуются при воспалительных процессах [18].

**TRPV4** рассматривают как полимодальный ионотропный рецептор, который играет важную роль во множестве физиологических процессов. TRPV4 участвует в поддержании гомеостаза, служит осмосенсором и термосенсором, может быть активирован непосредственно эндогенными или экзогенными химическими стимулами и косвенно через внутриклеточные сигнальные пути. Мутации TRPV4 приводят к развитию спектра скелетных дисплазий и артропатий [19].

**TRPM2** экспрессируется в головном мозге, костном мозге, селезенке, печени, легких и некоторых клетках иммунной системы, отличается наличием пирофосфатазного домена. TRPM2 участвует в ответе на окислительный стресс, в различных физиологических и патологических процессах в головном мозге через модуляцию множественных сигнальных путей [20]. Активация TRPM2 связана с некоторыми воспалительными процессами, такими как, например, язвенный колит [21].

**TRPM3** экспрессируется в клетках нервной (DRG и TG нейроны) и не нервной ткани (кардиомиоциты, бета-клетки поджелудочной железы, лимфоциты). Природные лиганды TRPM3 в настоящее время неизвестны, канал активируются стероидным прогормоном прегненолоном, синтетическим лигандом CIM0216 и высокой температурой (>40 °C). Функционально стимуляция каналов TRPM3 связана с ощуще-

нием тепла, секрецией инсулина, регуляцией высвобождения нейромедиаторов, ростом опухоли [22]. Со сбоем работы канала в иммунных клетках связано развитие синдрома хронической усталости (миалгический энцефаломиелит) [23].

**TRPM8** в основном экспрессируется в сенсорных нейронах, клетках кожи и ряде других тканей. Этот канал является основным сенсором холода и активируется температурами в диапазоне 23–10 °C, а так же природными соединениями, такими как ментол и ицилин. TRPM8 участвует в холодовой аллодинии (боль, причиненная безобидным холодным стимулом) и холодовой гиперчувствительности (повышенной чувствительности к болезненному холодному стимулу), в том числе вызванной хроническими болевыми состояниями, такими как диабет, травма или рак [24].

Роль TRPA1 при ноцицептивной боли, при воспалительной боли, механической гипералгезии подробно описывается далее в настоящем обзоре.

## СТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ TRPA1 КАНАЛА

Структура полноразмерного человеческого TRPA1 в присутствии фармакофоров была определена методом одночастичной криоэлектронной микроскопии с разрешением 4 Å [11].

Внутриклеточные *N*- и *C*-конец белка составляют ~80% мол. массы субъединицы. TRPA1 характеризуется наличием длинного анкиринового домена на *N*-конце (рис. 1), содержащего самое большое количество анкириновых повторов среди TRP белков позвоночных (от 14 до 18, в зависимости от вида) [25]. В анкириновом домене были найдены области, которые отвечают за термическую и химическую чувствительность [26], а также взаимодействие с другими белками [27].

Область, соединяющая анкириновый домен и первый трансмембранный сегмент, является центром аллостерической регуляции TRPA1 и состоит из линкера и пре-S1-спирали. Здесь расположены основные а.о. (у TRPA1 человека – Cys 621, Cys 641, Lys 710), участвующие в связывании электрофильных модуляторов и химической модификации белка, приводящей к конформационным изменениям и последующей активации канала [28].

В структуре TRPA1 отсутствует TRP мотив, но есть его топологический аналог –  $\alpha$ -спиральный TRP-подобный домен, располагающийся за S6 трансмембранным сегментом параллельно

внутренней поверхности мембраны. За TRP-подобным доменом находится участок  $\beta$ -цепи кальмодулин-связывающего сайта (CBS). С-концевые  $\alpha$ -суперспирали субъединиц формируют тетрамерный домен, стабилизирующий структуру канала.

Структура поровой области TRPA1 похожа на TRPV1, но имеет некоторые отличительные особенности (рис. 1). Р-петля между трансмембранными сегментами S5 и S6 содержит две  $\alpha$ -спирали, одна из которых заряжена отрицательно, что, возможно, позволяет притягивать к поре катионы и отталкивать анионы [29], а структура внешней поровой области TRPA1 напоминает выпуклую форму  $K_v$  каналов [30]. Верхние поровые ворота TRPA1 человека формируются остатками Asp 915 (рис. 1, а) и в диаметре достигают 7,0 Å, что позволяет проходить частично дегидратированным ионам кальция [31, 32]. Нижние поровые ворота сформированы остатками Ile 957 и Val 961, которые за счет гидрофобных взаимодействий в самом узком месте образуют воронку с диаметром 6,0 Å. Размеры поровых ворот означают, что-либо верхние ворота находятся в частично открытом состоянии, либо они вообще не участвуют в функционировании канала.

Еще одной важной структурной единицей канала является внеклеточный линкер между трансмембранными сегментами S1 и S2 (рис. 1, б). Аминокислотная последовательность в этой области сильно различается у разных биологических видов и, возможно, обладает уникальными биологическими функциями. В человеческом TRPA1 внеклеточный регуляторный линкер, скорее всего, специфически взаимодействует с поверхностью канала и стабилизирует открытый канал при активации из гиперполяризованного состояния [12]. Кроме того, на пространственную структуру линкера влияют конформационные изменения нижних ворот поры, следовательно, он может участвовать в регуляции активности TRPA1 [12].

### ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ TRPA1

TRPA1 является потенциал-зависимым, не-селективным,  $Ca^{2+}$ -проницаемым катионным каналом, активирующимся в ответ на температурные стимулы, механические воздействия, а также при действии большого количества как эндогенных, так и экзогенных молекул.

**Термочувствительность.** Первоначально TRPA1 был охарактеризован, как рецептор, способный воспринимать потенциально опасные для организма низкие температуры ( $<17^\circ C$ ) [33]. Однако

последующие исследования привели к неоднозначным результатам: активацию канала холодом наблюдали одни группы, но оспаривали другие. Исследование мышей с нокаутными TRPA1 или TRPM8 генами показали, что только нокаут холодного приводит к изменению восприятия холода, и именно TRPM8 является основным сенсором холода, который участвует в развитии нормальных поведенческих реакций [34].

В настоящее время установлено, что активность TRPA1 может регулироваться температурой, однако существуют отличия в термочувствительности TRPA1 различных живых организмов [35, 36]. У некоторых пресмыкающихся и земноводных TRPA1 выполняют функцию теплового датчика и имеют порог активации 28–40 °C [37, 38]. Интересно, что именно TRPA1 вносят основной вклад в «инфракрасное» зрение, которое позволяет змеям распознать свою жертву по разнице температуры жертвы и окружающей среды даже в кромешной тьме [28].

Сравнительное исследование в гетерологической системе экспрессии крысиного, мышинного, человеческого и обезьяньего TRPA1 показало, что только каналы грызунов чувствительны к холоду [35]. Исследование очищенного человеческого TRPA1, встроенного в липидный бислой, показало, что канал обладает U-образной термочувствительностью при измерении величин ионных токов, при этом минимальное значение величины тока наблюдалось при 22 °C, а максимальное при 35 °C. Однако человеческий TRPA1 без N-концевого анкиринового домена восстанавливает способность активироваться под действием низких температур [39]. Лиганды TRPA1 также способны влиять на термочувствительность: преинкубация TRPA1 с акролеином под воздействием низких температур индуцирует ионные токи, а при температуре от 25 до 35 °C активации TRPA1 усиливается в присутствии акролеина и карвакрола. Таким образом, несмотря на то, что TRPA1 не участвует в восприятии низких температур нейронами (основным сенсором холода является TRPM8), при воспалительных процессах этот канал, активируясь под действием эндогенных агонистов, участвует в холодной аллодинии (повышенной чувствительности к низким температурам).

**Механочувствительность.** Поскольку большой N-концевой анкириновый домен TRPA1 формирует структуру похожую на изогнутую полумесяцем пружину [9,11] и экспрессируется в клетках внутреннего уха [40], а TRP каналы беспозвоночных являются механотрансдукторами [35], было выдвинуто предположение, что TRPA1 отвечает за механочувствительность. Хотя у TRPA1-нокаутных мышей не было обнаружено слуховых дефек-

тов [37], антагонисты TRPA1 уменьшают потенциал действия, вызванный механическими стимулами в «С» ноцицепторах кожи [41, 42] и чувствительных нейронах кишечника [43], снижают механическую гиперчувствительность, вызванную введением полного адьюванта Фрейнда [44], и ослабляют ответ чувствительных нейронов на интенсивное механическое воздействие в норме и при травме или остеоартрите [45].

Стимулируемый механическим воздействием входящий ток имеет две компоненты – медленную и быструю. Антагонисты TRPA1 полностью блокируют медленную компоненту в DRG нейронах, полученных от мышей дикого типа, а в чувствительных нейронах TRPA1-нокаутных мышей наблюдается уменьшение амплитуды быстрой компоненты тока на 60% [46]. Кроме того, на клетках HEK293, экспрессирующих TRPA1, было показано, что TRPA1 способен активироваться при сжатии или искривлении мембраны [47, 48]. Так, липополисахарид (LPS), мембранный гликолипид грамотрицательных бактерий, активирует TRPA1 [49], внося возмущение в липидный бислой, причем активация зависит от формы встраиваемой в мембрану липидной части LPS. Однако воздействие на клеточную мембрану активирует канал менее эффективно, чем электрофильные агонисты.

Неоднозначные результаты были получены при исследовании поведения TRPA1-нокаутных мышей в условиях интенсивного механического воздействия. По одним данным интенсивность острой механической ноцицептивной боли значительно уменьшалась [37, 42], по другим оставалась неизменной [50, 51]. Учитывая, что в эпидермисе нокаутных мышей наблюдается снижение плотности нервных волокон по сравнению с диким типом [52], полученные результаты *in vivo* требуют дополнительной проверки.

Таким образом, есть все основания полагать, что TRPA1 участвует в механотрансдукции, а также механической аллодинии и гиперчувствительности, но не относится к ключевым механо-чувствительным рецепторам.

**Хемочувствительность.** TRPA1 является основным хемосенсором организма. Соединения, оказывающие прямое действие на TRPA1, можно разделить на агонисты (электрофильные и неэлектрофильные), антагонисты и модуляторы, обладающие бимодальным действием.

### АГОНИСТЫ TRPA1

Целый ряд соединений различной химической природы способен активировать канал TRPA1, при этом электрофильные агонисты

взаимодействуют с TRPA1 за счет модификации аминокислотных остатков, чаще всего цистеинов, тогда как неэлектрофильные – связываются с белком нековалентно, причем механизм их взаимодействия неизвестен (рис. 2, табл. 1).

Основными экзогенными электрофильными активаторами TRPA1 являются острые компоненты съедобных растений (аллилизотиоцианат (АИТС) из горчицы и васаби, циннамальдегид (коричный альдегид) из экстракта корицы [57, 58], аллицин из экстракта чеснока [54, 59], диаллил дисульфид из лука [60]),  $\alpha,\beta$ -ненасыщенные альдегиды (акролеин из выхлопных газов или *N*-метилмалеимид [53]), раздражающие компоненты слезоточивого газа (хлорацетофенон [61], 2-(2-хлорбензилиден)малонитрил [62]),  $\alpha,\beta$ -ненасыщенные карбонильные соединения (метилвинилкетон [63]), глибенкламид [64], лидокаин [65], вещества растительного происхождения (напримет, умбеллулон [66, 67]) и другие соединения [68]) (рис. 2, табл. 1).

Аллилизотиоцианат, а также коричный альдегид модифицируют Cys415, Cys422 и Cys622 мышинового TRPA1, которые соответствуют Cys414, Cys421, и Cys621 в человеческом канале [69]. Замены функционально важных остатков цистеина и лизина приводят к нечувствительным к электрофильным агонистам мутантам, однако, чувствительность к неэлектрофильным активаторам сохраняется [50, 70].

Другие аминокислотные остатки также могут участвовать в регуляции активности TRPA1 и быть мишенями электрофильных модуляторов [28, 69, 70]. Так, монотерпеновый кетон из листьев дерева *Umbellularia californica* (умбеллулон), вызывающий головную боль, активирует канал, ковалентно связываясь с *N*-концевыми цистеинами и дополнительно нековалентно взаимодействуя с TRPA1 [66]. Найденный в грибах изовеллал, хотя и содержит  $\alpha,\beta$ -ненасыщенный альдегидный мотив, активирует TRPA1, не модифицируя цистеины [71]. Основной компонент оливкового масла, олеокантал, относится к электрофильным агонистам, но не взаимодействует с цистеинами [72], хотя в активации TRPA1 участвуют альдегидные группы олеокантала. Активация TRPA1  $\alpha$ -гидрокси-саншулом ( $\alpha$ -SOH), компонентом китайского зантоксилума перечного, осуществляется посредством модификации цистеинов на *N*-конце белка [73]. Интересно, что *cis*-C6 конфигурация синтетических аналогов  $\alpha$ -SOH увеличивает степень активации канала агонистом.

К эндогенным электрофильным агонистам относится множество провоспалительных агентов, которые выделяются в организме в результате окислительного стресса и воспаления: 4-гид-

## Агонисты TRPA1

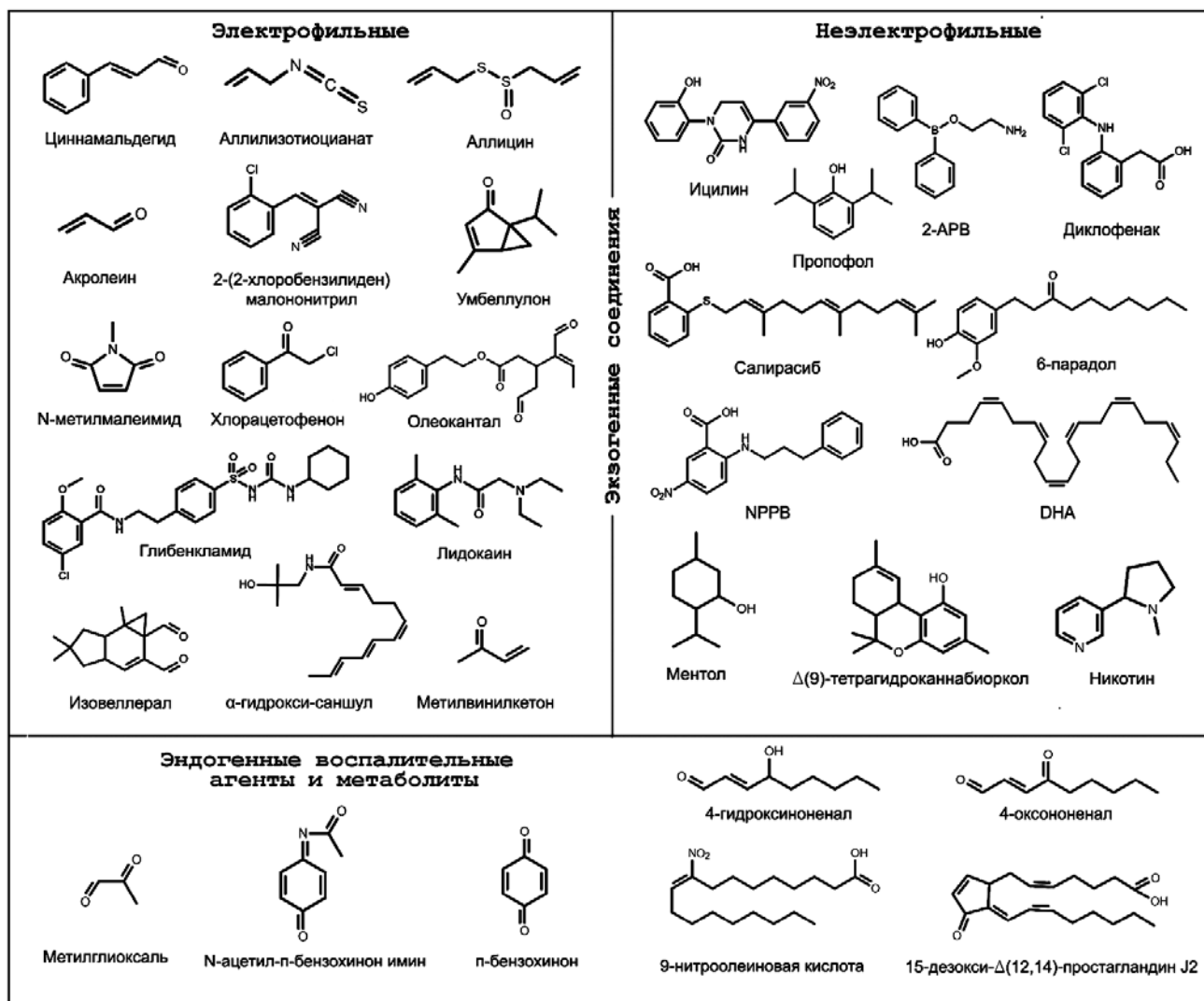


Рис. 2. Агонисты TRPA1

Таблица 1. Характеристика некоторых природных и синтетических агонистов TRPA1 (структура соединений на рис. 2)

Соединение	EC50 hTRPA1	Биологическое действие	Ссылка
Аллилизотиоцианат (АИТС)	64,5 $\mu$ M	вызывает острую боль и нейрогенное воспаление за счет активации TRPA1	[53]
Коричный альдегид (Циннамальдегид)	6,8 $\mu$ M	вызывает болевое поведение у мышей; самый специфичный активатор TRPA1	[45]
Аллицин	1,91 $\mu$ M	вызывает болезненное жжение и покалывание на языке и губах; активирует крысиный TRPV1 с EC50 51,22 $\mu$ M	[54]
Ментол	28,4 $\mu$ M	вызывает ощущение холода; активирует человеческий TRPM8 с EC50 66,7 $\mu$ M	[55]
Диклофенак	210 $\mu$ M	нестероидный противовоспалительный препарат (ингибитор циклооксигеназы); ингибирует TRPM3 с IC50 6,2 $\mu$ M	[56]

рокси-2-ноненал (4-HNE) [74, 75], 4-оксононенал (4-ONE) [76], 15-дезоксиде- $\Delta^{12,14}$ -простагландин J2 [76, 77], 9-нитроолеиновая кислота (9-ON-NO<sub>2</sub>) [78], ненасыщенные жирные кислоты [79], метилглиоксаль [28, 52], продукты окислительного стресса (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [62, 75, 76, 80]) и перекисного окисления липидов [69, 72]) (рис. 2). Метилглиоксаль – метаболит, который накапливается в клетках при диабете и хронической болезни почек [75] – способен непосредственно активировать TRPA1, ковалентно связываясь с N-концевым лизином и индуцируя образование дополнительных дисульфидных связей на N-конце белка [28].

Неэлектрофильные соединения (ицилин, 2-аминоэтилоксибифенил борат (2-APB), ментол,  $\Delta^9$ -тетрагидроканнабиол и др.) активируют TRPA1, не образуя ковалентных связей [53]. К подобным агонистам также относятся нестероидные противовоспалительные препараты (диклофенак [56]), общие анестетики (изофлуран [81]), фарнезилтиосалициловая кислота (салирасиб) [82] и другие (например, блокатор хлоридных каналов 5-нитро-2-(3-фенилпропиламино)бензойная кислота (NPPB) [83]). Интересно, что салирасиб и NPPB демонстрируют одинаковый механизм активации TRPA1.

Неэлектрофильными агонистами TRPA1 являются полиненасыщенные жирные кислоты, содержащие минимум три двойные связи и 18 углеродных атомов, например, арахидоновая и докозагексаеновая кислота (ДНА) [79], а также алкилфенольные соединения (тимол, пропофол, карвакрол) и структурные аналоги капсаицина (6-парадол, 6-гингерол, капсаиат) [57, 73, 84–86].

Газотрансмиттеры H<sub>2</sub>S [87] и NO [80] сенсибилизируют ноцицепторы, взаимодействуя с TRPA1. Однако концентрации, при которых они активируют рецептор, значительно выше физиологических. Вместе с тем нитроксил анион (NO<sup>-</sup>), который может быть получен посредством взаимодействия H<sub>2</sub>S и NO, активирует TRPA1 в физиологических концентрациях и, возможно, участвует в контроле кровотока [88].

Человеческий TRPA1 способен активироваться под действием изменяющегося pH (<7) окружающей среды, в отличие от ортологов [13].

TRPA1 участвует в ответе организма на избыток и недостаток кислорода и напрямую активируется при гипоксии и гипероксии [89]. Под действием O<sub>2</sub> окисляются Cys633 на N-конце и/или Cys856 на линкере между S4 и S5 трансмембранными доменами, а внутриклеточные ионы цинка активируют TRPA1 посредством взаимодействия с Cys641 и C-концевыми Cys1021 и His983 [90].

Внутриклеточный кальций способен как непосредственно активировать TRPA1, так и потенцировать действие агонистов [91, 92]. Чувствительность TRPA1 к катионам кальция обусловлена связыванием белка кальмодулина с кальмодулин-связывающим доменом канала в Ca<sup>2+</sup>-зависимой манере [93].

Некоторые соединения, как электрофильные, так и неэлектрофильные (например, ментол и его производные [84], никотин [94], пропофол [85], а также коричный альдегид [95], АИТС [96], умбеллулон [66] и другие), обладают бимодальным действием на канал TRPA1: активируют его при низких концентрациях и десенсибилизируют при высоких. В ряде случаев эффект имеет видоспецифичное действие. Так, кофеин является неэлектрофильным агонистом мышечного TRPA1 и антагонистом человеческого [97], а мутация Met268Pro на N-конце мышечного TRPA1 изменяет эффект кофеина с активации на ингибирование [98].

## АНТАГОНИСТЫ TRPA1

В отличие от агонистов, список известных природных блокаторов канала TRPA1 очень мал. К природным антагонистам человеческого TRPA1 (рис. 3, табл. 2) относятся камфора [99] (камфорный лавр, базилик, полынь, розмарин) и 1,8-цинеол [100] (кардамон, эвкалипт лимонный, шалфей, мята и др.), однако они слабо ингибируют TRPA1. Борнеол из борнейского лавра немного эффективнее ингибирует канал, чем камфора и 1,8-цинеол [99]. Интересно, что 1,4-цинеол [100], содержащийся в тех же эфирных маслах, что и его гомолог, является агонистом TRPA1. Гидроксильные группы борнеола взаимодействуют с Ser873, Thr874 и Tyr812, механизм взаимодействия TRPA1 с камфорой и 1,8-цинеолом не известен [99]. Недавние исследования показали, что кардамонин, выделенный из травянистого растения *Alpinia katsumadai hayata* семейства Имбирные, избирательно блокирует (IC<sub>50</sub> 454 нМ) активацию TRPA1, взаимодействует с сайтом связывания антагониста A967079 и не проявляет цитотоксичности [101]. К неспецифическим антагонистам TRPA1 относятся как неорганические вещества (рутения красный, гадолиний), так и органические соединения (амилорид, гентамицин) [68].

Недостаток природных ингибиторов TRPA1 стимулировал поиск высоко эффективных селективных синтетических антагонистов, которых сейчас насчитывается более пятидесяти.

Первым запатентованным селективным антагонистом TRPA1 и эталонным соединением,



## Антагонисты TRPA1

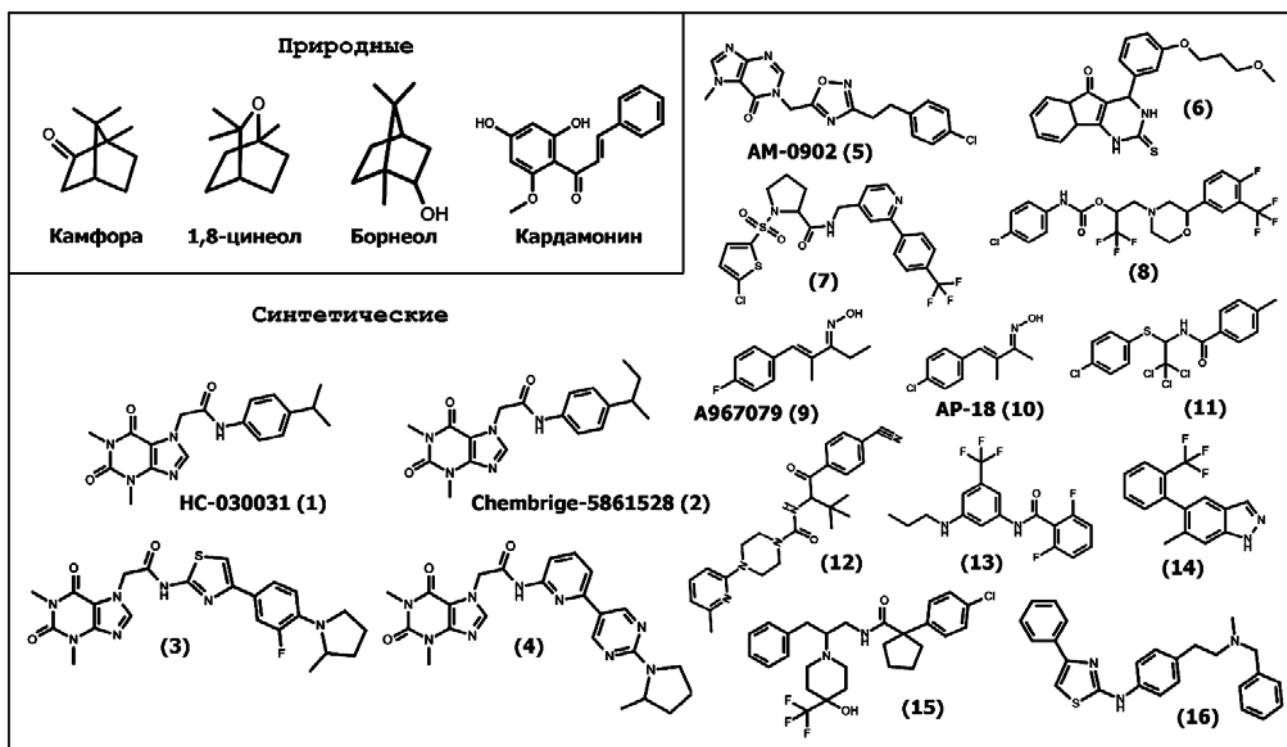


Рис. 3. Антагонисты TRPA1

которое используется в качестве фармакологического инструмента для подтверждения участия TRPA1 в различных патологических процессах, является производное ксантина, HC-030031 (1) (рис. 3), которое действует на канал в микромолярных концентрациях [102]. На основе HC-030031 был синтезирован целый ряд производных (Chembridge-5861528 (2), соединения 3, 4 (рис. 3)) [103, 114], однако производные HC-030031 обладают низкой растворимостью и не подходят для создания лекарственных препаратов.

Фармкомпании активно изучают селективные антагонисты TRPA1, принадлежащие к различным классам химических соединений, некоторые из которых представлены на рис. 3. Среди них производные оксадиазола (5), дигидропиримидин тионина (6), сульфониламидсодержащие соединения (7), соединения с фенолкарбоксильной группой (8), производные оксима (A967079 (9), AP18 (10)), тиаминал-содержащие молекулы (11), пиперазинкарбоксамиды (12), бензамиды (13), азабензофураны (14), и др. [68, 115]. Характеристики отдельных антагонистов TRPA1 приведены в табл. 2. Основными ограничениями синтетических антагонистов TRPA1 для разработки лекарственных препаратов являются токсичность, побочные эффекты, связанные с высокой реакционной способ-

ностью некоторых соединений, видоспецифичность действия и низкая растворимость.

ПЕПТИДНЫЕ  
МОДУЛЯТОРЫ TRPA1

В настоящее время известно лишь несколько пептидных молекул, активных по отношению к TRPA1. Первый неселективный пептидный ингибитор канала TRPA1 был обнаружен в яде перуанского тарантула (*Thrixopelma pruriens*) [116]. 35-членный пептид ProTx-I является модулятором потенциал-чувствительных натриевых и кальциевых каналов ( $IC_{50}$  30–90 нМ) и на порядок слабее ингибирует TRPA1 ( $IC_{50}$  389 нМ). Более активным и селективным по отношению к TRPA1 оказался аланиновый мутант ProTx-I (W5A).

Пептид Ph $\alpha$ 1 $\beta$  из яда бразильского странствующего паука *Phoneutria nigriventer* [117] является антагонистом TRPA1 с  $IC_{50}$  681 нМ, а также обратимо ингибирует потенциал-чувствительные кальциевые каналы (VGCC) [117]. По-видимому, в разных болевых моделях фармакологический эффект пептида связан с действием на различные мишени – снижение механической гипералгезии в модели послеоперационной

Таблица 2. Характеристика некоторых синтетических антагонистов TRPA1 (структура соединений на рис. 3)

Соединение	IC50 hTRPA1	Биологическое действие	Ссылка
HC-030031 (1)	6,2 μM	эффективен во множественных моделях боли и дыхательных расстройств	[102, 103]
Chembridge-5861528 (CHEM-5861528) (2)	14,3 μM	предотвращает гиперчувствительность при диабете, применение не сопровождается серьезными побочными эффектами	[104]
AM-0902 (5)	71 нМ	снижает АИТС-индуцированное воспаление у крыс, низкая биодоступность	[105]
(6)	13 нМ	снижает АИТС-индуцированное воспаление у крыс, низкая биодоступность	[106]
(7)	7,2 нМ		[107]
A967079 (9)	6,7 нМ	обладает хорошей фармакокинетикой и обезболивающим эффектом при индуцировании мышей горчичным маслом, не эффективен в моделях воспаления и повышенной реактивности дыхательных путей	[108]
AP-18 (10)	3,1 μM	высокая селективность, уменьшает патологическую боль без изменения ощущения холода или изменения температуры тела уменьшает вызванный коричным альдегидом ноцицептивный ответ, ковалентно связывается с TRPA1	[109]
(11)	1,4 μM	видоспецифичное действие (ингибирование hTRPA1 и активация гTRPA1)	[68]
(12)	60 нМ	селективный антагонист, ингибирует высвобождение CGRP у человека в пульпе	[110]
(13)	110 нМ	эффективный видоспецифичный антагонист, нуждается в дальнейшей оптимизации своих свойств	[111]
(15)	17 нМ	уменьшает индуцированное коричным альдегидом кожное покраснение у грызунов при местном применении без значительного системного воздействия на организм, несмотря на низкую пероральную биодоступность, способен накапливаться в коже человека	[112]
(16)	0,43 μM	ингибирует TRPA1 и TRPV4, снижает боль, вызванную раздражением тройничного нерва, уменьшает воспаление и боль при остром панкреатите	[113]

боли [118] обусловлено ингибированием каналов VGCC, а обезболивающий эффект в модели периферической невропатии, вызванной химиотерапией, – антагонистическим действием пептида на TRPA1 [117].

Специфичные пептидные молекулы, способные усиливать активацию TRPA1 недавно были выделены из экстрактов морских анемонов. Пептид Ms 9a-1 из морской анемоны *Metridium senile* содержит 35 а.о., его пространственная структура стабилизирована двумя дисульфидными мостиками подобно некоторым описанным пептидам анемонов [119]. Второй пептид, Ueq 12-1, из морской анемоны *Urticina eques*, состоит из 45 а.о., включая 10 остатков цистеина

с необычным распределением, образующих пять дисульфидов, является уникальным среди многообразия известных пептидов морских анемонов как по первичной, так и пространственной структуре [120].

Ms 9a-1 и Ueq 12-1 не являются прямыми агонистами TRPA1, а усиливают его активацию при действии прямых агонистов, таких как АИТС и диклофенак, в тестах *in vitro* на ооцитах лягушки *Xenopus laevis* и клетках млекопитающих, экспрессирующих TRPA1. В различных тестах *in vivo* на мышах введение пептидов имеет значительный анальгетический и противовоспалительный эффекты, при этом сами пептиды не вызывают ни болевые ощущения, ни

тепловую гиперчувствительность. Обезболивающие и противовоспалительные эффекты пептидов связаны с тем, что, усиливая активацию TRPA1, пептиды способствуют уменьшению чувствительности (десенситизации) TRPA1-экспрессирующих нейронов на другие эндогенные раздражители, такие как, например, медиаторы воспаления.

Поиск и изучение пептидных лигандов TRPA1 остается актуальной задачей. Они наиболее подходят для исследования комплементарных взаимодействий с рецептором, выяснения молекулярных механизмов активации, ингибирования и десенситизации, а также могут служить основой для создания активных пептидомиметиков и терапевтических агентов.

### **TRPA1 КАК МИШЕНЬ ДЛЯ СОЗДАНИЯ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ОБЕЗБОЛИВАЮЩИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

Многие годы мы уже используем средства традиционной и народной медицины, не подозревая, что основная мишень их действия в организме — это канал TRPA1. Так, целительные противовоспалительные свойства горчичников, сока редьки и хрена определяются агонистами TRPA1, входящими в их состав.

Канал TRPA1 экспрессируется в чувствительных нейронах, иннервирующих различные ткани (кожа, эпителий кишечника и легких, слизистая мочевого пузыря, волосковые клетки внутреннего уха, обонятельный эпителий), при этом сбой в работе канала приводит к развитию тяжелых патологических состояний, в коррекции которых терапевтическое действие способны оказывать лиганды TRPA1.

При местном применении агонисты TRPA1 вызывают жжение, механическую и термическую гиперчувствительность, а также нейрогенное воспаление [121–123]. Гиперэкспрессия TRPA1 наблюдается при атопических и аллергических контактных дерматитах, сопровождающихся хроническим зудом в клетках кожи [124–127]. Показано, что в моделях оксазолон-индуцируемого контактного дерматита применение антагониста TRPA1, HC-030031, приводит к снижению количества провоспалительных цитокинов, клеточного инфильтрата, отека и степени тяжести дерматита [125].

Рецептор TRPA1 экспрессируется в блуждающих и чувствительных нейронах, которые иннервируют дыхательную систему, и участвует в воспалительных процессах, протекающих в легких, бронхах, трахеи и гортани. Летучие веществ-

ва — активаторы канала (акролеин, озон, изотиоцианаты, слезоточивый газ, хлорин) вызывают болевые ощущения и стимулируют запуск защитных реакций организма, таких как кашель, чихание, образование слизи [61, 62, 128]. Длительное воздействие раздражителей или наследственные заболевания могут способствовать развитию хронических заболеваний (хронического бронхита, хронической обструктивной болезни легких, астмы, синдрома реактивной дисфункции дыхательных путей), которые сопровождаются образованием эндогенных агонистов TRPA1 (например, 4-HNE, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) и провоспалительных агентов (например, брадикинин, NGF) [129, 130], приводящих к прямой или опосредованной активации канала, высвобождению нейротрансмиттеров и нейрогенному воспалению [114, 128]. Инактивация TRPA1 способствует уменьшению выработки цитокинов, хемокинов, нейромедиаторов, гиперреактивности дыхательных путей в различных моделях на животных [105, 121], однако, теряются защитные рефлексы в ответ на воздействие летучих раздражителей, поэтому вопрос безопасности использования антагонистов TRPA1 остается открытым.

Канал TRPA1 экспрессируется в нейрональных клетках кишечника [131, 132], DRG нейронах и чувствительных волокнах, иннервирующих желудочно-кишечный тракт [128, 133], где он распознает воспалительные агенты и выделяемые нейронами нейропептиды. Антагонисты TRPA1, а также TRPA1-нокаут, значительно снижают ноцицептивную боль в моделях индуцированного колита [134, 135], а в моделях панкреатита уменьшается нейрогенное воспаление [136].

Терапевтический эффект имеет системное применение антагонистов TRPA1 при гиперреактивности мочевого пузыря [137], которое обычно развивается при инфекциях, увеличении предстательной железы, сахарном диабете и различных неврологических расстройствах центральной нервной системы (травмы спинного мозга, рассеянный склероз). В нейронах, находящихся рядом с поврежденными тканями, в ответ на нейровоспалительные сигналы часто наблюдается гиперэкспрессия TRPA1 [138]. Экспрессия TRPA1 также возрастает под влиянием химической среды, которую создают раковые клетки, а противоопухолевая химиотерапия часто вызывает термическую и механическую аллодинию за счет сенсibilизации и активации TRPA1. Антагонисты TRPA1 могут найти применение для уменьшения нейротоксичности противоопухолевой химиотерапии. Так, показано, что в моделях нейропатии, вызванной применением противораковых препаратов (паклитаксела, бортезомиба или оксалиплатина),

у TRPA1-нокаутных мышей, а также у мышей дикого типа под действием HC-030031, значительно уменьшается механическая аллодиния [139, 140].

В головном и спинном мозге канал TRPA1 потенциально регулирует синаптическую активность, длительную потенциацию и выживание нейронов [141–144]. В центральной нервной системе TRPA1 активируется под действием эндогенных молекул (акролеина, гепоксилина АЗ, активных форм кислорода, эпоксиэйкозатриеновых кислот), которые синтезируются в спинном мозге при ноцицепции, а также повреждении или воспалении нервной ткани [145–148]. Ингибирование спинномозгового TRPA1 антагонистами (HC-030031, AP-18, CHEM-5861528, A967079) уменьшает механическую аллодинию и механическую гипералгезию у мышей [149, 150].

Канал TRPA1, экспрессирующийся чувствительными нейронами, участвует в регуляции артериального давления (АД) и активности симпатической нервной системы (СНС). В моделях ишемии значительно увеличивается экспрессия TRPA1 в спинномозговых ганглиях, а введение АПТС вызывает повышение АД и увеличение активности СНС в почках [151]. Антагонисты TRPA1 значительно снижают периферическое постишемическое нарушение чувствительности и не влияют на повреждение глиальных и нейрональных клеток. Ингибирование TRPA1 препятствует разрушению миелиновой оболочки во время энергетического голода, который следует за инсультом, вторичной ишемией, вызванной повреждением спинного мозга, или при рассеянном склерозе [152, 153].

С активацией TRPA1 связывают развитие мигрени. Агонист TRPA1, умбеллулон, найденный в листьях умбеллюлярии калифорнийской, активирует тройнично-сосудистую систему и вызывает мигрень [67]. Вещества, обладающие противомигренозным эффектом, такие как частичный агонист TRPA1, партенолид (*parthenolide*), – компонент лекарственного растения пиретрума *Tanacetum parthenium* L. (пижма девичья), способны десенситилизовать или ингибировать рецептор, препятствуя высвобождению пептида CGRP из тройничных нейронов, что, в свою очередь, приводит к уменьшению расширения сосудов и ослаблению головной боли [154].

Активация TRPA1 провоцирует боль при хронических артритах [155], а также периферические нейропатии (в том числе, диабетическую), сопровождающиеся повышенной механической чувствительностью [156]. Введение антагониста TRPA1, CHEM-5861528, в модели стрептозотоцин-индуцируемого диабета у крыс снижает механическую аллодинию [151] и вос-

становливает нервные окончания, иннервирующие кожу [157].

Обнаружены и генетические мутации в TRPA1, приводящие к тяжелым болевым состояниям. Так, при аутосомно-доминантном синдроме эпизодической боли (СЭБ), причиной которого является мутация (N885S) в S4 трансмембранном сегменте TRPA1, изменяются потенциал-зависимые характеристики канала, в результате чего он становится гиперчувствительным к электрофильным агонистам и низким температурам при нормальном мембранном потенциале [158]. У людей, страдающих от СЭБ, после местного нанесения горчичного масла развивается гипералгезия на точечные механические воздействия, а также появляется эпизодическая боль в верхней части тела, которую можно спровоцировать стрессом (например, голоданием), холодом или физическими упражнениями [158]. Другая мутация TRPA1 – полиморфизм единичного нуклеотида на N-конце белка (E179K) – приводит к парадоксальному ощущению жара. Клетки HEK293T/17, трансфицированные мутантным TRPA1 (E179K), не реагируют на низкие температуры, в отличие от клеток с каналом дикого типа [159, 160].

Суммируя известные данные, можно сказать, что, в общем случае, активация TRPA1 природными агонистами или эндогенными лигандами, образующимися в организме при воспалении, бактериальной инфекции или окислительном стрессе, приводит к возникновению нейропатической боли и развитию воспалительных ответов. Целый ряд эндогенных лигандов, действующих на рецепторы, сопряженные с G-белками (GPCR), такими как рецептор брадикинина (BK), рецепторы, активируемые протеиназами (PAR2, RTK), рецептор желчной кислоты (TGR5), рецептор тимусного стромального лимфопоэтина (TSLP), рецепторы из семейства Mrg (MrgprA3 и MrgprC11) [161], также способны вызывать активацию TRPA1 и/или его сенсibilизацию. В пользу участия TRPA1 в процессе воспалительной боли свидетельствует и его коэкспрессия и функциональное взаимодействие с ванилоидным рецептором TRPV1 – признанным интергатором болевых стимулов [162, 163].

Наиболее логичным способом купирования боли при патологических состояниях кажется селективное ингибирование активности TRPA1, и целый ряд антагонистов проявляет терапевтический эффект в модельных экспериментах (табл. 2) [164]. Однако, несмотря на огромное число изученных антагонистов, эффективные дозы многих ингибиторов слишком высоки для разработки лекарственных препаратов, а клинические испытания ряда соединений были оста-

новлены из-за побочных эффектов. Только один из всех синтетических антагонистов, GRC 17536, разработанный компанией Glenmark Pharmaceuticals [115, 165], структура которого не раскрывается, успешно прошел фазу 2а клинических исследований. GRC 17536 является эффективным ( $hTRPA1 IC_{50} < 10$  nM), высокоселективным и биодоступным антагонистом, который продемонстрировал высокую эффективность в моделях воспаления, нейропатии и респираторных заболеваний. Статистически и клинически значимые результаты были получены при исследовании антагониста на пациентах с диабетом, страдающих от нейропатической боли второй и третьей степени тяжести с относительно неповрежденной чувствительностью. GRC 17536 хорошо переносился пациентами и не вызывал видимых побочных эффектов со стороны ЦНС или других органов [166].

В 2017 г. появились сообщения, что Flex Pharma начала клиническое исследование фазы II еще одного соединения (FLX-787) – соактиватора TRPA1 и TRPV1, для лечения пациентов, страдающих заболеваниями двигательных нейронов, такими как амиотрофический боковой склероз (ALS, *amyotrophic lateral sclerosis*) и болезнь Шарко–Мари–Тута (СМТ, *charcot-marietooth*), которые сопровождаются тяжелыми мышечными судорогами, поражением периферических нервов дистальных отделов конечностей и соответствующими нарушениями чувствительности и параличами.

Новым перспективным направлением исследований является изучение эффектов специфичных агонистов или потенциаторов TRPA1, способных десенситизировать и дефункционализировать рецептор, «выключая» из воспалительного процесса и болевой сигнализации части нейронов. Показано, что введение некоторых активаторов TRPA1 нарушает ноцицептивную сигнализацию [154, 167–169]. Так, электрофильные метаболиты ацетаминофена или нековалентно связывающийся с рецептором агонист  $\Delta^9$ -тетрагидроканнабиол, активируя TRPA1 в спинном мозге, уменьшают возбудимость нейронов [169]. Анальгетический эффект, опосредованный активацией TRPA1, может лежать в основе фармакологического действия некоторых нестероидных противовоспалительных препаратов (ацетаминофена, фенаматов, арилалкановых кислот [56, 169], и экстракта пижмы [154]. Схожий механизм обезболивающего и противовоспалительного действия имеют пептидные положительные модуляторы TRPA1 из морских анемон (Ms9a-1 и Ueq12-1) [119, 120]. Конечный результат активации TRPA1 в значительной степени зависит от места применения агониста и сте-

пени активации канала. Таким образом, десенситизация TRPA1-экспрессирующих нейронов может стать новой терапевтической стратегией устранения болевых ощущений при воспалительных и нейропатических состояниях.

Концепция анальгетического эффекта через десенситизацию чувствительных нейронов не является новой. Такой подход реализуется при местном применении агонистов TRPV1. Однако агонисты TRPV1 первоначально вызывают сильную боль, а лишь затем наступает анальгетический и противовоспалительный эффект, что ограничивает их системное применение. В случае слабых агонистов и положительных модуляторов TRPA1, по-видимому, существует возможность активировать рецептор не настолько сильно, чтобы вызывать острую боль, но при этом десенситизировать TRPA1-чувствительные нейроны, выключая их из восприятия и передачи болевого сигнала.

Несмотря на широкий спектр анальгетических и противовоспалительных препаратов, не существует лекарственных средств, полностью удовлетворяющих требованиям эффективности и безопасности. Нежелательные эффекты оказывают как опиоидные (наркотические) анальгетики, так и нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), которые широко сегодня используются для купирования болевого синдрома и воспаления. Многообразие физиологических процессов, в которых TRPA1 принимает непосредственное участие, делает его важной фармакологической мишенью для поиска и создания лекарственных средств направленного действия. Как антагонисты, так и агонисты или потенциаторы могут быть перспективны для устранения болевых ощущений при различных воспалительных и нейропатических состояниях. В настоящее время, к сожалению, на рынке не представлены препараты, специфично действующие на TRPA1, однако, есть надежда, что эта ниша будет заполнена, и появится качественно новый анальгетик на основе селективного модулятора канала TRPA1.

#### **Финансирование**

Работа поддержана РФФ (грант 16-15-00167).

#### **Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### **Соблюдение этических норм**

Настоящая статья не содержит описания каких-либо исследований с использованием людей и животных в качестве объектов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Schenker, T., and Trueb, B. (1998) Down-regulated proteins of mesenchymal tumor cells, *Exp. Cell. Res.*, **239**, 161–168.
- Jaquemar, D., Schenker, T., and Trueb, B. (1999) An ankyrin-like protein with transmembrane domains is specifically lost after oncogenic transformation of human fibroblasts, *J. Biol. Chem.*, **274**, 7325–7333.
- Kang, K., Pulver, S.R., Panzano, V.C., Chang, E.C., Griffith, L.C., Theobald, D.L., and Garrity, P.A. (2010) Analysis of *Drosophila* TRPA1 reveals an ancient origin for human chemical nociception, *Nature*, **464**, 597–600.
- Bianchi, B.R., Zhang, X.F., Reilly, R.M., Kym, P.R., Yao, B.B., and Chen, J. (2012) Species comparison and pharmacological characterization of human, monkey, rat, and mouse TRPA1 channels, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **341**, 360–368.
- Wu, L.J., Sweet, T.B., and Clapham, D.E. (2010) International union of basic and clinical pharmacology. LXXVI. Current progress in the mammalian TRP ion channel family, *Pharmacol. Rev.*, **62**, 381–404.
- Nilius, B., and Szallasi, A. (2014) Transient receptor potential channels as drug targets: from the science of basic research to the art of medicine, *Pharmacol. Rev.*, **66**, 676–814.
- Perraud, A.L., Fleig, A., Dunn, C.A., Bagley, L.A., Launay, P., Schmitz, C., Stokes, A.J., Zhu, Q., Bessman, M.J., Penner, R., Kinet, J.P., and Scharenberg, A.M. (2001) ADP-ribose gating of the calcium-permeable LTRPC2 channel revealed by Nudix motif homology, *Nature*, **411**, 595–599.
- Yamaguchi, H., Matsushita, M., Nairn, A.C., and Kuriyan, J. (2001) Crystal structure of the atypical protein kinase domain of a TRP channel with phosphotransferase activity, *Mol. Cell*, **7**, 1047–1057.
- Gaudet, R. (2008) A primer on ankyrin repeat function in TRP channels and beyond, *Mol. Biosyst.*, **4**, 372–379.
- Liao, M., Cao, E., Julius, D., and Cheng, Y. (2013) Structure of the TRPV1 ion channel determined by electron cryo-microscopy, *Nature*, **504**, 107–112.
- Paulsen, C.E., Armache, J.P., Gao, Y., Cheng, Y., and Julius, D. (2015) Structure of the TRPA1 ion channel suggests regulatory mechanisms, *Nature*, **520**, 511–517.
- Marsakova, L., Barvik, I., Zima, V., Zimova, L., and Vlachova, V. (2017) The first extracellular linker is important for several aspects of the gating mechanism of human TRPA1 channel, *Front. Mol. Neurosci.*, **10**, 16.
- De la Roche, J., Eberhardt, M.J., Klinger, A.B., Stanslowsky, N., Wegner, F., Koppert, W., Reeh, P.W., Lampert, A., Fischer, M.J., and Leffler, A. (2013) The molecular basis for species-specific activation of human TRPA1 protein by protons involves poorly conserved residues within transmembrane domains 5 and 6, *J. Biol. Chem.*, **288**, 20280–20292.
- Gonzalez-Ramirez, R., Chen, Y., Liedtke, W.B., and Morales-Lazaro, S.L. (2017) In *TRP Channels and Pain* (Emir T. L. R., ed), Boca Raton (FL), pp. 125–147.
- Moran, M.M., and Szallasi, A. (2017) Targeting nociceptive transient receptor potential channels to treat chronic pain: current state of the field, *Br. J. Pharmacol.*, **175**, 2185–2203.
- Jardin, I., Lopez, J.J., Diez, R., Sanchez-Collado, J., Cantonero, C., Albarran, L., Woodard, G.E., Redondo, P.C., Salido, G.M., Smani, T., and Rosado, J.A. (2017) TRPs in pain sensation, *Front. Physiol.*, **8**, 392.
- Shibasaki, K. (2016) Physiological significance of TRPV2 as a mechanosensor, thermosensor and lipid sensor, *J. Physiol. Sci.*, **66**, 359–365.
- Broad, L., Mogg, A., Eberle, E., Tolley, M., Li, D., and Knopp, K. (2016) TRPV3 in drug development, *Pharmaceuticals*, **9**, 55.
- McNulty, A.L., Leddy, H.A., Liedtke, W., and Guilak, F. (2015) TRPV4 as a therapeutic target for joint diseases, *Naunyn. Schmiedebergs. Arch. Pharmacol.*, **388**, 437–450.
- Sita, G., Hrelia, P., Graziosi, A., Ravegnini, G., and Morroni, F. (2018) TRPM2 in the brain: role in health and disease, *Cells*, **7**, 82.
- Matsumoto, K., Takagi, K., Kato, A., Ishibashi, T., Mori, Y., Tashima, K., Mitsumoto, A., Kato, S., and Horie, S. (2016) Role of transient receptor potential melastatin 2 (TRPM2) channels in visceral nociception and hyper-sensitivity, *Exp. Neurol.*, **285**, 41–50.
- Thiel, G., Rubil, S., Lesch, A., Guethlein, L.A., and Rossler, O.G. (2017) Transient receptor potential TRPM3 channels: pharmacology, signaling, and biological functions, *Pharmacol. Res.*, **124**, 92–99.
- Cabanas, H., Muraki, K., Eaton, N., Balinas, C., Staines, D., and Marshall-Gradisnik, S. (2018) Loss of transient receptor potential melastatin 3 ion channel function in natural killer cells from chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis patients, *Mol. Med.*, **24**, 44.
- Naziroglu, M., and Braidy, N. (2017) Thermo-sensitive TRP channels: novel targets for treating chemotherapy-induced peripheral pain, *Front. Physiol.*, **8**, 1040.
- Chen, J., and Hackos, D.H. (2015) TRPA1 as a drug target-promise and challenges, *Naunyn. Schmiedebergs. Arch. Pharmacol.*, **388**, 451–463.
- Cordero-Morales, J.F., Gracheva, E.O., and Julius, D. (2011) Cytoplasmic ankyrin repeats of transient receptor potential A1 (TRPA1) dictate sensitivity to thermal and chemical stimuli, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **108**, E1184–E1191.
- Wilso, S.R., Gerhold, K.A., Bifolck-Fisher, A., Liu, Q., Patel, K.N., Dong, X., and Bautista, D.M. (2011) TRPA1 is required for histamine-independent, mas-related G protein-coupled receptor-mediated itch, *Nat. Neurosci.*, **14**, 595–602.
- Eberhardt, M.J., Filipovic, M.R., Leffler, A., de la Roche, J., Kistner, K., Fischer, M.J., Fleming, T., Zimmermann, K., Ivanovic-Burmazovic, I., Nawroth, P.P., Bierhaus, A., Reeh, P.W., and Sauer, S.K. (2012) Methylglyoxal activates nociceptors through transient receptor potential channel A1 (TRPA1): a possible mechanism of metabolic neuropathies, *J. Biol. Chem.*, **287**, 28291–28306.
- Payandeh, J., Scheuer, T., Zheng, N., and Catterall, W.A. (2011) The crystal structure of a voltage-gated sodium channel, *Nature*, **475**, 353–358.
- Long, S.B., Campbell, E.B., and Mackinnon, R. (2005) Crystal structure of a mammalian voltage-dependent shaker family K<sup>+</sup> channel, *Science*, **309**, 897–903.
- Susankova, K., Etrich, R., Vyklicky, L., Teisinger, J., and Vlachova, V. (2007) Contribution of the putative inner-pore region to the gating of the transient receptor potential vanilloid subtype 1 channel (TRPV1), *J. Neurosci.*, **27**, 7578–7585.
- Voets, T., Janssens, A., Droogmans, G., and Nilius, B. (2004) Outer pore architecture of a Ca<sup>2+</sup>-selective TRP channel, *J. Biol. Chem.*, **279**, 15223–15230.
- Story, G.M., Peier, A.M., Reeve, A.J., Eid, S.R., Mosbacher, J., Hricik, T.R., Earley, T.J., Hergarden, A.C., Andersson, D.A., Hwang, S.W., McIntyre, P., Jegla, T., Bevan, S., and Patapoutian, A. (2003) ANKTM1, a TRP-like channel expressed in nociceptive neurons, is activated by cold temperatures, *Cell*, **112**, 819–829.
- Knowlton, W.M., Bifolck-Fisher, A., Bautista, D.M., and McKemy, D.D. (2010) TRPM8, but not TRPA1, is

- required for neural and behavioral responses to acute noxious cold temperatures and cold-mimetics *in vivo*, *Pain*, **150**, 340–350.
35. Chen, J., Kang, D., Xu, J., Lake, M., Hogan, J.O., Sun, C., Walter, K., Yao, B., and Kim, D. (2013) Species differences and molecular determinant of TRPA1 cold sensitivity, *Nat. Commun.*, **4**, 2501.
  36. Laursen, W.J., Anderson, E.O., Hoffstaetter, L.J., Bagriantsev, S.N., and Gracheva, E.O. (2015) Species-specific temperature sensitivity of TRPA1, *Temperature*, **2**, 214–226.
  37. Kang, K. (2016) Exceptionally high thermal sensitivity of rattlesnake TRPA1 correlates with peak current amplitude, *Biochim. Biophys. Acta*, **1858**, 318–325.
  38. Saito, S., Nakatsuka, K., Takahashi, K., Fukuta, N., Imagawa, T., Ohta, T., and Tominaga, M. (2012) Analysis of transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) in frogs and lizards illuminates both nociceptive heat and chemical sensitivities and coexpression with TRP vanilloid 1 (TRPV1) in ancestral vertebrates, *J. Biol. Chem.*, **287**, 30743–30754.
  39. Moparthy, L., Survery, S., Kreir, M., Simonsen, C., Kjellbom, P., Hogestatt, E.D., Johanson, U., and Zygmunt, P.M. (2014) Human TRPA1 is intrinsically cold- and chemosensitive with and without its N-terminal ankyrin repeat domain, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **111**, 16901–16906.
  40. Corey, D.P., Garcia-Anoveros, J., Holt, J.R., Kwan, K.Y., Lin, S.Y., Vollrath, M.A., Amalfitano, A., Cheung, E.L., Derfler, B.H., Duggan, A., Geleoc, G.S., Gray, P.A., Hoffman, M.P., Rehm, H.L., Tamasauskas, D., and Zhang, D.S. (2004) TRPA1 is a candidate for the mechanosensitive transduction channel of vertebrate hair cells, *Nature*, **432**, 723–730.
  41. Kerstein, P.C., del Camino, D., Moran, M.M., and Stucky, C.L. (2009) Pharmacological blockade of TRPA1 inhibits mechanical firing in nociceptors, *Mol. Pain*, **5**, 19.
  42. Kwan, K.Y., Glazer, J.M., Corey, D.P., Rice, F.L., and Stucky, C.L. (2009) TRPA1 modulates mechanotransduction in cutaneous sensory neurons, *J. Neurosci.*, **29**, 4808–4819.
  43. Brierley, S.M., Hughes, P.A., Page, A.J., Kwan, K.Y., Martin, C.M., O'Donnell, T.A., Cooper, N.J., Harrington, A.M., Adam, B., Liebrechts, T., Holtmann, G., Corey, D.P., Rychkov, G.Y., and Blackshaw, L.A. (2009) The ion channel TRPA1 is required for normal mechanosensation and is modulated by algescic stimuli, *Gastroenterology*, **137**, 2084–2095.
  44. Lennertz, R.C., Kossyeva, E.A., Smith, A.K., and Stucky, C.L. (2012) TRPA1 mediates mechanical sensitization in nociceptors during inflammation, *PLoS One*, **7**, e43597.
  45. McGaraughty, S., Chu, K.L., Perner, R.J., Didomenico, S., Kort, M.E., and Kym, P.R. (2010) TRPA1 modulation of spontaneous and mechanically evoked firing of spinal neurons in uninjured, osteoarthritic, and inflamed rats, *Mol. Pain*, **6**, 14.
  46. Vilceanu, D., and Stucky, C.L. (2010) TRPA1 mediates mechanical currents in the plasma membrane of mouse sensory neurons, *PLoS One*, **5**, e12177.
  47. Hill, K., and Schaefer, M. (2007) TRPA1 is differentially modulated by the amphipathic molecules trinitrophenol and chlorpromazine, *J. Biol. Chem.*, **282**, 7145–7153.
  48. Zhang, X.F., Chen, J., Faltynek, C.R., Moreland, R.B., and Neelands, T.R. (2008) Transient receptor potential A1 mediates an osmotically activated ion channel, *Eur. J. Neurosci.*, **27**, 605–611.
  49. Meseguer, V., Alpizar, Y.A., Luis, E., Tajada, S., Denlinger, B., Fajardo, O., Manenschijn, J.A., Fernandez-Pena, C., Talavera, A., Kichko, T., Navia, B., Sanchez, A., Senaris, R., Reeh, P., Perez-Garcia, M.T., Lopez-Lopez, J.R., Voets, T., Belmonte, C., Talavera, K., and Viana, F. (2014) TRPA1 channels mediate acute neurogenic inflammation and pain produced by bacterial endotoxins, *Nat. Commun.*, **5**, 3125.
  50. Bautista, D.M., Jordt, S.E., Nikai, T., Tsuruda, P.R., Read, A.J., Poblete, J., Yamoah, E.N., Basbaum, A.I., and Julius, D. (2006) TRPA1 mediates the inflammatory actions of environmental irritants and proalgesic agents, *Cell*, **124**, 1269–1282.
  51. Petrus, M., Peier, A.M., Bandell, M., Hwang, S.W., Huynh, T., Olney, N., Jegla, T., and Patapoutian, A. (2007) A role of TRPA1 in mechanical hyperalgesia is revealed by pharmacological inhibition, *Mol. Pain*, **3**, 40.
  52. Andersson, D.A., Gentry, C., Light, E., Vastani, N., Vallortigara, J., Bierhaus, A., Fleming, T., and Bevan, S. (2013) Methylglyoxal evokes pain by stimulating TRPA1, *PLoS One*, **8**, e77986.
  53. Hinman, A., Chuang, H.H., Bautista, D.M., and Julius, D. (2006) TRP channel activation by reversible covalent modification, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **103**, 19564–19568.
  54. Macpherson, L.J., Geierstanger, B.H., Viswanath, V., Bandell, M., Eid, S.R., Hwang, S., and Patapoutian, A. (2005) The pungency of garlic: activation of TRPA1 and TRPV1 in response to allicin, *Curr. Biol.*, **15**, 929–934.
  55. McKemy, D.D., Neuhauser, W.M., and Julius, D. (2002) Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation, *Nature*, **416**, 52–58.
  56. Hu, H., Tian, J., Zhu, Y., Wang, C., Xiao, R., Herz, J.M., Wood, J.D., and Zhu, M.X. (2010) Activation of TRPA1 channels by fenamate nonsteroidal anti-inflammatory drugs, *Pflugers. Arch.*, **459**, 579–592.
  57. Bandell, M., Story, G.M., Hwang, S.W., Viswanath, V., Eid, S.R., Petrus, M.J., Earley, T.J., and Patapoutian, A. (2004) Noxious cold ion channel TRPA1 is activated by pungent compounds and bradykinin, *Neuron*, **41**, 849–857.
  58. Jordt, S.E., Bautista, D.M., Chuang, H.H., McKemy, D.D., Zygmunt, P.M., Hogestatt, E.D., Meng, I.D., and Julius, D. (2004) Mustard oils and cannabinoids excite sensory nerve fibres through the TRP channel ANKTM1, *Nature*, **427**, 260–265.
  59. Bautista, D.M., Movahed, P., Hinman, A., Axelsson, H.E., Sterner, O., Hogestatt, E.D., Julius, D., Jordt, S.E., and Zygmunt, P.M. (2005) Pungent products from garlic activate the sensory ion channel TRPA1, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **102**, 12248–12252.
  60. Koizumi, K., Iwasaki, Y., Narukawa, M., Iitsuka, Y., Fukao, T., Seki, T., Ariga, T., and Watanabe, T. (2009) Diallyl sulfides in garlic activate both TRPA1 and TRPV1, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **382**, 545–548.
  61. Bessac, B.F., Sivula, M., von Hehn, C.A., Caceres, A.I., Escalera, J., and Jordt, S.E. (2009) Transient receptor potential ankyrin 1 antagonists block the noxious effects of toxic industrial isocyanates and tear gases, *FASEB J.*, **23**, 1102–1114.
  62. Bessac, B.F., Sivula, M., von Hehn, C.A., Escalera, J., Cohn, L., and Jordt, S.E. (2008) TRPA1 is a major oxidant sensor in murine airway sensory neurons, *J. Clin. Invest.*, **118**, 1899–1910.
  63. Sadofsky, L.R., Boa, A.N., Maher, S.A., Birrell, M.A., Belvisi, M.G., and Morice, A.H. (2011) TRPA1 is activated by direct addition of cysteine residues to the N-hydroxy-succinyl esters of acrylic and cinnamic acids, *Pharmacol. Res.*, **63**, 30–36.
  64. Babes, A., Fischer, M.J., Filipovic, M., Engel, M.A., Flonta, M.L., and Reeh, P.W. (2013) The anti-diabetic drug glibenclamide is an agonist of the transient receptor potential Ankyrin 1 (TRPA1) ion channel, *Eur. J. Pharmacol.*, **704**, 15–22.
  65. Leffler, A., Lattrell, A., Kronewald, S., Niedermirtl, F., and Nau, C. (2011) Activation of TRPA1 by membrane permeable local anesthetics, *Mol. Pain.*, **7**, 62.
  66. Zhong, J., Minassi, A., Prenen, J., Tagliabatella-Scafati, O., Appendino, G., and Nilius, B. (2011) Umbellulone modulates TRP channels, *Pflugers. Arch.*, **462**, 861–870.

67. Nassini, R., Materazzi, S., Vriens, J., Prenen, J., Benemei, S., De Siena, G., la Marca, G., Andre, E., Preti, D., Avonto, C., Sadofsky, L., Di Marzo, V., De Petrocellis, L., Dussor, G., Porreca, F., Tagliabue, S., Scafati, O., Appendino, G., Nilius, B., and Geppetti, P. (2012) The «headache tree» via umbellulone and TRPA1 activates the trigeminovascular system, *Brain*, **135**, 376–390.
68. Baraldi, P.G., Preti, D., Materazzi, S., and Geppetti, P. (2010) Transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) channel as emerging target for novel analgesics and anti-inflammatory agents, *J. Med. Chem.*, **53**, 5085–5107.
69. Macpherson, L.J., Dubin, A.E., Evans, M.J., Marr, F., Schultz, P.G., Cravatt, B.F., and Patapoutian, A. (2007) Noxious compounds activate TRPA1 ion channels through covalent modification of cysteines, *Nature*, **445**, 541–545.
70. Ibarra, Y., and Blair, N.T. (2013) Benzoquinone reveals a cysteine-dependent desensitization mechanism of TRPA1, *Mol. Pharmacol.*, **83**, 1120–1132.
71. Escalera, J., von Hehn, C.A., Bessac, B.F., Sivula, M., and Jordt, S.E. (2008) TRPA1 mediates the noxious effects of natural sesquiterpene deterrents, *J. Biol. Chem.*, **283**, 24136–24144.
72. Peyrot des Gachons, C., Uchida, K., Bryant, B., Shima, A., Sperry, J.B., Dankulich-Nagrudny, L., Tominaga, M., Smith, A.B., 3rd, Beauchamp, G.K., and Breslin, P.A. (2011) Unusual pungency from extra-virgin olive oil is attributable to restricted spatial expression of the receptor of oleocanthal, *J. Neurosci.*, **31**, 999–1009.
73. Riera, C.E., Menozzi-Smarrito, C., Affolter, M., Michlig, S., Munari, C., Robert, F., Vogel, H., Simon, S.A., and le Coutre, J. (2009) Compounds from Sichuan and Melegueta peppers activate, covalently and non-covalently, TRPA1 and TRPV1 channels, *Br. J. Pharmacol.*, **157**, 1398–1409.
74. Taylor-Clark, T.E., McAlexander, M.A., Nassenstein, C., Sheardown, S.A., Wilson, S., Thornton, J., Carr, M.J., and Udem, B.J. (2008) Relative contributions of TRPA1 and TRPV1 channels in the activation of vagal bronchopulmonary C-fibres by the endogenous autacoid 4-oxononanal, *J. Physiol.*, **586**, 3447–3459.
75. Trevisan, G., Hoffmeister, C., Rossato, M.F., Oliveira, S.M., Silva, M.A., Silva, C.R., Fusi, C., Tonello, R., Minocci, D., Guerra, G.P., Materazzi, S., Nassini, R., Geppetti, P., and Ferreira, J. (2014) TRPA1 receptor stimulation by hydrogen peroxide is critical to trigger hyperalgesia and inflammation in a model of acute gout, *Free. Radic. Biol. Med.*, **72**, 200–209.
76. Andersson, D.A., Gentry, C., Moss, S., and Bevan, S. (2008) Transient receptor potential A1 is a sensory receptor for multiple products of oxidative stress, *J. Neurosci.*, **28**, 2485–2494.
77. Cruz-Orengo, L., Dhaka, A., Heuermann, R.J., Young, T.J., Montana, M.C., Cavanaugh, E.J., Kim, D., and Story, G.M. (2008) Cutaneous nociception evoked by 15-delta PGJ2 via activation of ion channel TRPA1, *Mol. Pain*, **4**, 30.
78. Taylor-Clark, T.E., Nassenstein, C., McAlexander, M.A., and Udem, B.J. (2009) TRPA1: a potential target for anti-tussive therapy, *Pulm. Pharmacol. Ther.*, **22**, 71–74.
79. Motter, A.L., and Ahern, G.P. (2012) TRPA1 is a polyunsaturated fatty acid sensor in mammals, *PLoS One*, **7**, e38439.
80. Takahashi, N., Mizuno, Y., Kozai, D., Yamamoto, S., Kiyonaka, S., Shibata, T., Uchida, K., and Mori, Y. (2008) Molecular characterization of TRPA1 channel activation by cysteine-reactive inflammatory mediators, *Channels (Austin)*, **2**, 287–298.
81. Matta, J.A., Cornett, P.M., Miyares, R.L., Abe, K., Sahibzada, N., and Ahern, G.P. (2008) General anesthetics activate a nociceptive ion channel to enhance pain and inflammation, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **105**, 8784–8789.
82. Maher, M., Ao, H., Banke, T., Nasser, N., Wu, N.T., Breitenbucher, J.G., Chaplan, S.R., and Wickenden, A.D. (2008) Activation of TRPA1 by farnesyl thiosalicylic acid, *Mol. Pharmacol.*, **73**, 1225–1234.
83. Liu, K., Samuel, M., Ho, M., Harrison, R.K., and Paslay, J.W. (2010) NPPB structure-specifically activates TRPA1 channels, *Biochem. Pharmacol.*, **80**, 113–121.
84. Karashima, Y., Damann, N., Prenen, J., Talavera, K., Segal, A., Voets, T., and Nilius, B. (2007) Bimodal action of menthol on the transient receptor potential channel TRPA1, *J. Neurosci.*, **27**, 9874–9884.
85. Fischer, M.J., Leffler, A., Niedermirtl, F., Kistner, K., Eberhardt, M., Reeh, P.W., and Nau, C. (2010) The general anesthetic propofol excites nociceptors by activating TRPV1 and TRPA1 rather than GABAA receptors, *J. Biol. Chem.*, **285**, 34781–34792.
86. Shintaku, K., Uchida, K., Suzuki, Y., Zhou, Y., Fushiki, T., Watanabe, T., Yazawa, S., and Tominaga, M. (2012) Activation of transient receptor potential A1 by a non-pungent capsaicin-like compound, capsiate, *Br. J. Pharmacol.*, **165**, 1476–1486.
87. Andersson, D.A., Gentry, C., and Bevan, S. (2012) TRPA1 has a key role in the somatic pro-nociceptive actions of hydrogen sulfide, *PLoS One*, **7**, e46917.
88. Eberhardt, M., Dux, M., Namer, B., Miljkovic, J., Cordasic, N., Will, C., Kichko, T.I., de la Roche, J., Fischer, M., Suarez, S.A., Bikiel, D., Dorsch, K., Leffler, A., Babes, A., Lampert, A., Lennerz, J.K., Jacobi, J., Marti, M.A., Doctorovich, F., Hogestatt, E.D., Zygmunt, P.M., Ivanovic-Burmazovic, I., Messlinger, K., Reeh, P., and Filipovic, M.R. (2014) H2S and NO cooperatively regulate vascular tone by activating a neuroendocrine HNO-TRPA1-CGRP signalling pathway, *Nat. Commun.*, **5**, 4381.
89. Takahashi, N., Kuwaki, T., Kiyonaka, S., Numata, T., Kozai, D., Mizuno, Y., Yamamoto, S., Naito, S., Knevels, E., Carmeliet, P., Oga, T., Kaneko, S., Suga, S., Nokami, T., Yoshida, J., and Mori, Y. (2011) TRPA1 underlies a sensing mechanism for O<sub>2</sub>, *Nat. Chem. Biol.*, **7**, 701–711.
90. Hu, H., Bandell, M., Petrus, M.J., Zhu, M.X., and Patapoutian, A. (2009) Zinc activates damage-sensing TRPA1 ion channels, *Nat. Chem. Biol.*, **5**, 183–190.
91. Wang, Y.Y., Chang, R.B., Waters, H.N., McKemy, D.D., and Liman, E.R. (2008) The nociceptor ion channel TRPA1 is potentiated and inactivated by permeating calcium ions, *J. Biol. Chem.*, **283**, 32691–32703.
92. Zurborg, S., Yurgionas, B., Jira, J.A., Caspani, O., and Heppenstall, P.A. (2007) Direct activation of the ion channel TRPA1 by Ca<sup>2+</sup>, *Nat. Neurosci.*, **10**, 277–279.
93. Hasan, R., Leeson-Payne, A.T.S., Jaggar, J.H., and Zhang, X. (2017) Calmodulin is responsible for Ca<sup>2+</sup>-dependent regulation of TRPA1 Channels, *Sci. Rep.*, **7**, 45098.
94. Talavera, K., Gees, M., Karashima, Y., Meseguer, V.M., Vanoirbeek, J.A., Damann, N., Everaerts, W., Benoit, M., Janssens, A., Vennkens, R., Viana, F., Nemery, B., Nilius, B., and Voets, T. (2009) Nicotine activates the chemosensory cation channel TRPA1, *Nat. Neurosci.*, **12**, 1293–1299.
95. Alpizar, Y.A., Gees, M., Sanchez, A., Apetrei, A., Voets, T., Nilius, B., and Talavera, K. (2013) Bimodal effects of cinnamaldehyde and camphor on mouse TRPA1, *Pflugers. Arch.*, **465**, 853–864.
96. Cavanaugh, E.J., Simkin, D., and Kim, D. (2008) Activation of transient receptor potential A1 channels by mustard oil, tetrahydrocannabinol and Ca<sup>2+</sup> reveals different functional channel states, *Neuroscience*, **154**, 1467–1476.
97. Nagatomo, K., and Kubo, Y. (2008) Caffeine activates mouse TRPA1 channels but suppresses human TRPA1 channels, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **105**, 17373–17378.
98. Nagatomo, K., Ishii, H., Yamamoto, T., Nakajo, K., and Kubo, Y. (2010) The Met268P mutation of mouse



- TRPA1 changes the effect of caffeine from activation to suppression, *Biophys. J.*, **99**, 3609–3618.
99. Takaishi, M., Uchida, K., Fujita, F., and Tominaga, M. (2014) Inhibitory effects of monoterpenes on human TRPA1 and the structural basis of their activity, *J. Physiol. Sci.*, **64**, 47–57.
  100. Takaishi, M., Fujita, F., Uchida, K., Yamamoto, S., Sawada Shimizu, M., Hatai Uotsu, C., Shimizu, M., and Tominaga, M. (2012) 1,8-cineole, a TRPM8 agonist, is a novel natural antagonist of human TRPA1, *Mol. Pain*, **8**, 86.
  101. Wang, S., Zhai, C., Zhang, Y., Yu, Y., Zhang, Y., Lianghui, M., Li, S., and Qiao, Y. (2016) Cardamonin, a novel antagonist of hTRPA1 cation channel, reveals therapeutic mechanism of pathological pain, *Molecules*, **21**, E1145.
  102. McNamara, C.R., Mandel-Brehm, J., Bautista, D.M., Siemens, J., Deranian, K.L., Zhao, M., Hayward, N.J., Chong, J.A., Julius, D., Moran, M.M., and Fanger, C.M. (2007) TRPA1 mediates formalin-induced pain, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **104**, 13525–13530.
  103. Eid, S.R., Crown, E.D., Moore, E.L., Liang, H.A., Choong, K.C., Dima, S., Henze, D.A., Kane, S.A., and Urban, M.O. (2008) HC-030031, a TRPA1 selective antagonist, attenuates inflammatory- and neuropathy-induced mechanical hypersensitivity, *Mol. Pain*, **4**, 48.
  104. Wei, H., Hamalainen, M.M., Saarnilehto, M., Koivisto, A., and Pertovaara, A. (2009) Attenuation of mechanical hypersensitivity by an antagonist of the TRPA1 ion channel in diabetic animals, *Anesthesiology*, **111**, 147–154.
  105. Schenkel, L.B., Olivieri, P.R., Boezio, A.A., Deak, H.L., Emkey, R., Graceffa, R.F., Gunaydin, H., Guzman-Perez, A., Lee, J.H., Teffera, Y., Wang, W., Youngblood, B.D., Yu, V.L., Zhang, M., Gava, N.R., Lehto, S.G., and Geuns-Meyer, S. (2016) Optimization of a novel quinazolinone-based series of transient receptor potential A1 (TRPA1) antagonists demonstrating potent *in vivo* activity, *J. Med. Chem.*, **59**, 2794–2809.
  106. Gijzen, H.J.M., Berthelot, D., De Cleyn, M.A.J., Geuens, I., Brone, B., and Mercken, M. (2012) Tricyclic 3,4-dihydropyrimidine-2-thione derivatives as potent TRPA1 antagonists, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **22**, 797–800.
  107. Bhattacharya, A., Eckert, W., Ao, H., Lebsack, A., Rech, J., and Wickenden, A. (2014) The effect of a novel TRPA1 antagonist JNJ-41477670 on models of airway hyperactivity and inflammation in rats, *FASEB J.*, **28**, 660.6.
  108. Chen, J., Joshi, S.K., DiDomenico, S., Perner, R.J., Mikusa, J.P., Gauvin, D.M., Segreti, J.A., Han, P., Zhang, X.F., Niforatos, W., Bianchi, B.R., Baker, S.J., Zhong, C., Simler, G.H., McDonald, H.A., Schmidt, R.G., McGaughy, S.P., Chu, K.L., Faltynek, C.R., Kort, M.E., Reilly, R.M., and Kym, P.R. (2011) Selective blockade of TRPA1 channel attenuates pathological pain without altering noxious cold sensation or body temperature regulation, *Pain*, **152**, 1165–1172.
  109. Defalco, J., Steiger, D., Gustafson, A., Emerling, D.E., Kelly, M.G., and Duncton, M.A. (2010) Oxime derivatives related to AP18: agonists and antagonists of the TRPA1 receptor, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **20**, 276–279.
  110. Nyman, E., Franzen, B., Nolting, A., Klement, G., Liu, G., Nilsson, M., Rosen, A., Bjork, C., Weigelt, D., Wollberg, P., Karila, P., and Raboisson, P. (2013) *In vitro* pharmacological characterization of a novel TRPA1 antagonist and proof of mechanism in a human dental pulp model, *J. Pain Res.*, **6**, 59–70.
  111. Laliberte, S., Vallee, F., Fournier, P.A., Bedard, L., Labrecque, J., and Albert, J.S. (2014) Discovery of a series of aryl-N-(3-(alkylamino)-5-(trifluoromethyl)phenyl)-benzamides as TRPA1 antagonists, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **24**, 3204–3206.
  112. Pryde, D.C., Marron, B., West, C.G., Reister, S., Amato, G., Yoger, K., Padilla, K., Turner, J., Swain, N.A., Cox, P.J., Skerratt, S.E., Ryckmans, T., Blakemore, D.C., Warmus, J., and Gerlach, A.C. (2016) The discovery of a potent series of carboxamide TRPA1 antagonists, *Med. Chem. Commun.*, **7**, 2145–2158.
  113. Kanju, P., Chen, Y., Lee, W., Yeo, M., Lee, S.H., Romac, J., Shahid, R., Fan, P., Gooden, D.M., Simon, S.A., Spasojevic, I., Mook, R.A., Liddle, R.A., Guilak, F., and Liedtke, W.B. (2016) Small molecule dual-inhibitors of TRPV4 and TRPA1 for attenuation of inflammation and pain, *Sci. Rep.*, **6**, 26894.
  114. Caceres, A.I., Brackmann, M., Elia, M.D., Bessac, B.F., del Camino, D., D'Amours, M., Witek, J.S., Fanger, C.M., Chong, J.A., Hayward, N.J., Homer, R.J., Cohn, L., Huang, X., Moran, M.M., and Jordt, S.E. (2009) A sensory neuronal ion channel essential for airway inflammation and hyperreactivity in asthma, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106**, 9099–9104.
  115. Skerratt, S. (2017) Recent progress in the discovery and development of TRPA1 modulators, *Prog. Med. Chem.*, **56**, 81–115.
  116. Gui, J., Liu, B., Cao, G., Lipchik, A.M., Perez, M., Dekan, Z., Mobli, M., Daly, N.L., Alewood, P.F., Parker, L.L., King, G.F., Zhou, Y., Jordt, S.E., and Nitabach, M.N. (2014) A tarantula-venom peptide antagonizes the TRPA1 nociceptor ion channel by binding to the S1–S4 gating domain, *Curr. Biol.*, **24**, 473–483.
  117. Tonello, R., Fusi, C., Materazzi, S., Marone, I.M., De Logu, F., Benemei, S., Goncalves, M.C., Coppi, E., Castro-Junior, C.J., Gomez, M.V., Geppetti, P., Ferreira, J., and Nassini, R. (2017) The peptide Ph $\phi$ 1b, from spider venom, acts as a TRPA1 channel antagonist with antinociceptive effects in mice, *Br. J. Pharmacol.*, **174**, 57–69.
  118. De Souza, A.H., Lima, M.C., Drewes, C.C., da Silva, J.F., Torres, K.C.L., Pereira, E.M.R., de Castro, C.J., Vieira, L.B., Cordeiro, M.N., Richardson, M., Gomez, R.S., Romano-Silva, M.A., Ferreira, J., and Gomez, M.V. (2011) Antiallodynic effect and side effects of Ph $\phi$ 1 $\beta$ , a neurotoxin from the spider *Phoneutria nigriventer*: Comparison with  $\omega$ -conotoxin MVIIA and morphine, *Toxicon*, **58**, 626–633.
  119. Logashina, Y.A., Mosharova, I.V., Korolkova, Y.V., Shelukhina, I.V., Dyachenko, I.A., Palikov, V.A., Palikova, Y.A., Murashev, A.N., Kozlov, S.A., Stensvag, K., and Andreev, Y.A. (2017) Peptide from sea anemone *metridium senile* affects transient receptor potential ankyrin-repeat 1 (TRPA1) function and produces analgesic effect, *J. Biol. Chem.*, **292**, 2992–3004.
  120. Logashina, Y.A., Solstad, R.G., Mineev, K.S., Korolkova, Y.V., Mosharova, I.V., Dyachenko, I.A., Palikov, V.A., Palikova, Y.A., Murashev, A.N., Arseniev, A.S., Kozlov, S.A., Stensvag, K., Haug, T., and Andreev, Y.A. (2017) New disulfide-stabilized fold provides sea anemone peptide to exhibit both antimicrobial and TRPA1 potentiating properties, *Toxins (Basel)*, **9**, E154.
  121. Koltzenburg, M., Lundberg, L.E., and Torebjork, H.E. (1992) Dynamic and static components of mechanical hyperalgesia in human hairy skin, *Pain*, **51**, 207–219.
  122. Namer, B., Seifert, F., Handwerker, H.O., and Maihofner, C. (2005) TRPA1 and TRPM8 activation in humans: effects of cinnamaldehyde and menthol, *Neuroreport*, **16**, 955–959.
  123. Olausson, B. (1998) Recordings of human polymodal single C-fiber afferents following mechanical and argon-laser heat stimulation of inflamed skin, *Exp. Brain Res.*, **122**, 55–61.
  124. Cevikbas, F., Wang, X., Akiyama, T., Kempkes, C., Savinko, T., Antal, A., Kukova, G., Buhl, T., Ikoma, A., Buddenkotte, J., Soumelis, V., Feld, M., Alenius, H.,

- Dillon, S.R., Carstens, E., Homey, B., Basbaum, A., and Steinhoff, M. (2014) A sensory neuron-expressed IL-31 receptor mediates T helper cell-dependent itch: involvement of TRPV1 and TRPA1, *J. Allergy Clin. Immunol.*, **133**, 448–460.
125. Liu, B., Escalera, J., Balakrishna, S., Fan, L., Caceres, A.I., Robinson, E., Sui, A., McKay, M.C., McAlexander, M.A., Herrick, C.A., and Jordt, S.E. (2013) TRPA1 controls inflammation and pruritogen responses in allergic contact dermatitis, *FASEB J.*, **27**, 3549–3563.
126. Oh, M.H., Oh, S.Y., Lu, J., Lou, H., Myers, A.C., Zhu, Z., and Zheng, T. (2013) TRPA1-dependent pruritus in IL-13-induced chronic atopic dermatitis, *J. Immunol.*, **191**, 5371–5382.
127. Wilson, S.R., Nelson, A.M., Batia, L., Morita, T., Estandian, D., Owens, D.M., Lumpkin, E.A., and Bautista, D.M. (2013) The ion channel TRPA1 is required for chronic itch, *J. Neurosci.*, **33**, 9283–9294.
128. Andre, E., Campi, B., Materazzi, S., Trevisani, M., Amadesi, S., Massi, D., Creminon, C., Vaksman, N., Nassini, R., Civelli, M., Baraldi, P.G., Poole, D.P., Bunnett, N.W., Geppetti, P., and Patacchini, R. (2008) Cigarette smoke-induced neurogenic inflammation is mediated by alpha,beta-unsaturated aldehydes and the TRPA1 receptor in rodents, *J. Clin. Invest.*, **118**, 2574–2582.
129. Dolovich, J., Back, N., and Arbesman, C.E. (1970) Kinin-like activity in nasal secretions of allergic patients, *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, **38**, 337–344.
130. Winterbourn, C.C., and Kettle, A.J. (2000) Biomarkers of myeloperoxidase-derived hypochlorous acid, *Free Radic. Biol. Med.*, **29**, 403–409.
131. Kaji, I., Yasuoka, Y., Karaki, S., and Kuwahara, A. (2012) Activation of TRPA1 by luminal stimuli induces EP4-mediated anion secretion in human and rat colon, *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, **302**, G690–701.
132. Penuelas, A., Tashima, K., Tsuchiya, S., Matsumoto, K., Nakamura, T., Horie, S., and Yano, S. (2007) Contractile effect of TRPA1 receptor agonists in the isolated mouse intestine, *Eur. J. Pharmacol.*, **576**, 143–150.
133. Howard, J., and Bechstet, S. (2004) Hypothesis: a helix of ankyrin repeats of the NOMPC-TRP ion channel is the gating spring of mechanoreceptors, *Curr. Biol.*, **14**, R224–6.
134. Engel, M.A., Khalil, M., Mueller-Tribbensee, S.M., Becker, C., Neuhuber, W.L., Neurath, M.F., and Reeh, P.W. (2012) The proximodistal aggravation of colitis depends on substance P released from TRPV1-expressing sensory neurons, *J. Gastroenterol.*, **47**, 256–265.
135. Engel, M.A., Leffler, A., Niedermirtl, F., Babes, A., Zimmermann, K., Filipovic, M.R., Izydorczyk, I., Eberhardt, M., Kichko, T.I., Mueller-Tribbensee, S.M., Khalil, M., Siklosi, N., Nau, C., Ivanovic-Burmazovic, I., Neuhuber, W.L., Becker, C., Neurath, M.F., and Reeh, P.W. (2011) TRPA1 and substance P mediate colitis in mice, *Gastroenterology*, **141**, 1346–1358.
136. Schwartz, E.S., La, J.H., Scheff, N.N., Davis, B.M., Albers, K.M., and Gebhart, G.F. (2013) TRPV1 and TRPA1 antagonists prevent the transition of acute to chronic inflammation and pain in chronic pancreatitis, *J. Neurosci.*, **33**, 5603–5611.
137. Meotti, F.C., Forner, S., Lima-Garcia, J.F., Viana, A.F., and Calixto, J.B. (2013) Antagonism of the transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) attenuates hyperalgesia and urinary bladder overactivity in cyclophosphamide-induced haemorrhagic cystitis, *Chem. Biol. Interact.*, **203**, 440–447.
138. Obata, K., Katsura, H., Mizushima, T., Yamanaka, H., Kobayashi, K., Dai, Y., Fukuoka, T., Tokunaga, A., Tomimaga, M., and Noguchi, K. (2005) TRPA1 induced in sensory neurons contributes to cold hyperalgesia after inflammation and nerve injury, *J. Clin. Invest.*, **115**, 2393–2401.
139. Lozano-Ondoua, A.N., Symons-Liguori, A.M., and Vanderah, T.W. (2013) Cancer-induced bone pain: mechanisms and models, *Neurosci. Lett.*, **557**, 52–59.
140. Ye, Y., Dang, D., Zhang, J., Viet, C.T., Lam, D.K., Dolan, J.C., Gibbs, J.L., and Schmidt, B.L. (2011) Nerve growth factor links oral cancer progression, pain, and cachexia, *Mol. Cancer Ther.*, **10**, 1667–1676.
141. Lee, S.M., Cho, Y.S., Kim, T.H., Jin, M.U., Ahn, D.K., Noguchi, K., and Bae, Y.C. (2012) An ultrastructural evidence for the expression of transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) in astrocytes in the rat trigeminal caudal nucleus, *J. Chem. Neuroanat.*, **45**, 45–49.
142. Shigetomi, E., Jackson-Weaver, O., Huckstepp, R.T., O'Dell, T.J., and Khakh, B.S. (2013) TRPA1 channels are regulators of astrocyte basal calcium levels and long-term potentiation via constitutive D-serine release, *J. Neurosci.*, **33**, 10143–10153.
143. Shigetomi, E., Tong, X., Kwan, K.Y., Corey, D.P., and Khakh, B.S. (2012) TRPA1 channels regulate astrocyte resting calcium and inhibitory synapse efficacy through GAT-3, *Nat. Neurosci.*, **15**, 70–80.
144. Vennekens, R., Menigoz, A., and Nilius, B. (2012) TRPs in the brain, *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.*, **163**, 27–64.
145. Due, M.R., Park, J., Zheng, L., Walls, M., Allette, Y.M., White, F.A., and Shi, R. (2014) Acrolein involvement in sensory and behavioral hypersensitivity following spinal cord injury in the rat, *J. Neurochem.*, **128**, 776–786.
146. Gregus, A.M., Doolen, S., Dumlao, D.S., Buczynski, M.W., Takasusuki, T., Fitzsimmons, B.L., Hua, X.Y., Taylor, B.K., Dennis, E.A., and Yaksh, T.L. (2012) Spinal 12-lipoxygenase-derived hepoxilin A3 contributes to inflammatory hyperalgesia via activation of TRPV1 and TRPA1 receptors, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **109**, 6721–6726.
147. Lee, I., Kim, H.K., Kim, J.H., Chung, K., and Chung, J.M. (2007) The role of reactive oxygen species in capsaicin-induced mechanical hyperalgesia and in the activities of dorsal horn neurons, *Pain*, **133**, 9–17.
148. Sisignano, M., Park, C.K., Angioni, C., Zhang, D.D., von Hehn, C., Cobos, E.J., Ghasemlou, N., Xu, Z.Z., Kumaran, V., Lu, R., Grant, A., Fischer, M.J., Schmidtke, A., Reeh, P., Ji, R.R., Woolf, C.J., Geisslinger, G., Scholich, K., and Brenneis, C. (2012) 5,6-EET is released upon neuronal activity and induces mechanical pain hypersensitivity via TRPA1 on central afferent terminals, *J. Neurosci.*, **32**, 6364–6372.
149. Wei, H., Chapman, H., Saarnilehto, M., Kuokkanen, K., Koivisto, A., and Pertovaara, A. (2010) Roles of cutaneous versus spinal TRPA1 channels in mechanical hypersensitivity in the diabetic or mustard oil-treated non-diabetic rat, *Neuropharmacology*, **58**, 578–584.
150. Da Costa, D.S., Meotti, F.C., Andrade, E.L., Leal, P.C., Motta, E.M., and Calixto, J.B. (2010) The involvement of the transient receptor potential A1 (TRPA1) in the maintenance of mechanical and cold hyperalgesia in persistent inflammation, *Pain*, **148**, 431–437.
151. Xing, J., Lu, J., and Li, J. (2015) TRPA1 mediates amplified sympathetic responsiveness to activation of metabolically sensitive muscle afferents in rats with femoral artery occlusion, *Front. Physiol.*, **6**, 249.
152. Hamilton, N.B., Kolodziejczyk, K., Kougioumtzidou, E., and Attwell, D. (2016) Proton-gated Ca<sup>2+</sup>-permeable TRP channels damage myelin in conditions mimicking ischaemia, *Nature*, **529**, 523–527.
153. Gough, N.R. (2016) Toxic TRPA1 activity degrades myelin, *Sci. Signal.*, **351**, 641–782.
154. Materazzi, S., Benemei, S., Fusi, C., Gualdani, R., De Siena, G., Vastani, N., Andersson, D.A., Trevisan, G., Moncelli, M.R., Wei, X., Dussor, G., Pollastro, F., Patacchini, R., Appendino, G., Geppetti, P., and Nassini, R. (2013) Parthenolide

- inhibits nociception and neurogenic vasodilatation in the trigeminovascular system by targeting the TRPA1 channel, *Pain*, **154**, 2750–2758.
155. Horvath, A., Tekus, V., Boros, M., Pozsgai, G., Botz, B., Borbely, E., Szolcsanyi, J., Pinter, E., and Helyes, Z. (2016) Transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) receptor is involved in chronic arthritis: in vivo study using TRPA1-deficient mice, *Arthritis Res. Ther.*, **18**, 6.
  156. Moran, M.M., McAlexander, M.A., Biro, T., and Szallasi, A. (2011) Transient receptor potential channels as therapeutic targets, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **10**, 601–620.
  157. Koivisto, A., Hukkanen, M., Saarnilehto, M., Chapman, H., Kuokkanen, K., Wei, H., Viisanen, H., Akerman, K.E., Lindstedt, K., and Pertovaara, A. (2012) Inhibiting TRPA1 ion channel reduces loss of cutaneous nerve fiber function in diabetic animals: sustained activation of the TRPA1 channel contributes to the pathogenesis of peripheral diabetic neuropathy, *Pharmacol. Res.*, **65**, 149–158.
  158. Kremeyer, B., Lopera, F., Cox, J.J., Momin, A., Rugiero, F., Marsh, S., Woods, C.G., Jones, N.G., Paterson, K.J., Fricker, F.R., Villegas, A., Acosta, N., Pineda-Trujillo, N.G., Ramirez, J.D., Zea, J., Burley, M.W., Bedoya, G., Bennett, D.L., Wood, J.N., and Ruiz-Linares, A. (2010) A gain-of-function mutation in TRPA1 causes familial episodic pain syndrome, *Neuron*, **66**, 671–680.
  159. Binder, A., May, D., Baron, R., Maier, C., Tolle, T.R., Treede, R.D., Berthele, A., Faltraco, F., Flor, H., Gierthmuhlen, J., Haenisch, S., Hugel, V., Magerl, W., Maihofner, C., Richter, H., Rolke, R., Scherens, A., Uceyler, N., Ufer, M., Wasner, G., Zhu, J., and Cascorbi, I. (2011) Transient receptor potential channel polymorphisms are associated with the somatosensory function in neuropathic pain patients, *PLoS One*, **6**, e17387.
  160. May, D., Baastrup, J., Nientit, M.R., Binder, A., Schunke, M., Baron, R., and Cascorbi, I. (2012) Differential expression and functionality of TRPA1 protein genetic variants in conditions of thermal stimulation, *J. Biol. Chem.*, **287**, 27087–27094.
  161. Gouin, O., L'Herondelle, K., Lebonvallet, N., Le Gallanotto, C., Sakka, M., Buhe, V., Plee-Gautier, E., Carre, J.-L., Lefevre, L., Misery, L., and Le Garrec, R. (2017) TRPV1 and TRPA1 in cutaneous neurogenic and chronic inflammation: pro-inflammatory response induced by their activation and their sensitization, *Protein Cell*, **8**, 644–661.
  162. Lee, L.-Y., Hsu, C.-C., Lin, Y.-J., Lin, R.-L., and Khosravi, M. (2015) Interaction between TRPA1 and TRPV1: synergy on pulmonary sensory nerves, *Pulm. Pharmacol. Ther.*, **35**, 87–93.
  163. Spahn, V., Stein, C., and Zollner, C. (2014) Modulation of transient receptor vanilloid 1 activity by transient receptor potential ankyrin 1, *Mol. Pharmacol.*, **85**, 335–344.
  164. Andrade, E.L., Meotti, F.C., and Calixto, J.B. (2012) TRPA1 antagonists as potential analgesic drugs, *Pharmacol. Ther.*, **133**, 189–204.
  165. Mukhopadhyay, I., Kulkarni, A., Aranake, S., Karnik, P., Shetty, M., Thorat, S., Ghosh, I., Wale, D., Bhosale, V., and Khairatkar-Joshi, N. (2014) Transient receptor potential ankyrin 1 receptor activation *in vitro* and *in vivo* by pro-tussive agents: GRC 17536 as a promising anti-tussive therapeutic, *PLoS One*, **9**, e97005.
  166. Ramanathan, B., Viswanathan, V., Jali, M.V., Jain, S.M., Dhanwal, D., Srikanta, S., Shembalkar, J., Dewland, P., Forst, T., Shammana, P., Asirvatham, A., Magdum, M., Lubenova, B., and Dolezil, D. (2014) A clinical trial to study the effects GRC 17536 in patients with painful diabetic peripheral neuropathy (painful extremities due to peripheral nerve damage in diabetic patients), *Clin. Trials Gov.*, NCT01726413.
  167. Weng, Y., Batista-Schepman, P.A., Barabas, M.E., Harris, E.Q., Dinsmore, T.B., Kossyeva, E.A., Foshage, A.M., Wang, M.H., Schwab, M.J., Wang, V.M., Stucky, C.L., and Story, G.M. (2012) Prostaglandin metabolite induces inhibition of TRPA1 and channel-dependent nociception, *Mol. Pain*, **8**, 75.
  168. Kojima, R., Nozawa, K., Doihara, H., Keto, Y., Kaku, H., Yokoyama, T., and Itou, H. (2014) Effects of novel TRPA1 receptor agonist ASP7663 in models of drug-induced constipation and visceral pain, *Eur. J. Pharmacol.*, **723**, 288–293.
  169. Andersson, D.A., Gentry, C., Alenmyr, L., Killander, D., Lewis, S.E., Andersson, A., Bucher, B., Galzi, J.L., Sterner, O., Bevan, S., Hogestatt, E.D., and Zygmunt, P.M. (2011) TRPA1 mediates spinal antinociception induced by acetaminophen and the cannabinoid Delta(9)-tetrahydrocannabinol, *Nat. Commun.*, **2**, 551.

## TRPA1 CHANNEL – REGULATOR OF NEUROGENIC INFLAMMATION AND PAIN: STRUCTURE, FUNCTION, ROLE IN PATHOPHYSIOLOGY AND THE THERAPEUTIC POTENTIAL OF LIGANDS

Y. A. Logashina<sup>1,2</sup>, Y. V. Korolkova<sup>1</sup>, S. A. Kozlov<sup>1</sup>, and Y. A. Andreev<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup> Shemyakin–Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, 117997 Moscow, Russia; E-mail: yaroslav.andreev@yahoo.com

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Institute of Molecular Medicine, 119991 Moscow, Russia

Received June 14, 2018

Revision received September 28, 2018

Accepted September 28, 2018

TRPA1 (transient receptor potential ankyrin 1) is a cation channel localized on plasma membrane in sensitive skin neurons, in epithelial cells of intestine, lungs, bladder, and in other human and animal cells. TRPA1 responds to thermal, mechanical, chemical stimuli. Substances that activate TRPA1 (allyl isothiocyanate that determines a pungent taste of mustard, horseradish and wasabi, cinnamom aldehyde from cinnamon, organosulfur compounds from garlic and onions, tear gas, acrolein and crotonaldehyde contained in cigarette smoke, etc.) cause burning, mechanical and thermal hypersensitivity, coughing, eye irritation, sneezing, mucus formation, and neurogenic inflammation. The increased activity of TRPA1 leads to chronic skin itch and allergic dermatitis and is also associated with «episodic pain syndrome», a hereditary disease characterized by sudden exhausting pain in stress. In medicine and pharmacology, TRPA1 today is considered as one of the targets for development of new anti-inflammatory and analgesic drugs. The review summarizes information on the structure, function and physiological role of the TRPA1 channel, describes the known ligands and analyzes their practical significance as therapeutic agents for treatment of inflammation-associated pain.

**Keywords:** transient receptor potential ankyrin 1, TRPA1, pain, inflammation, ligands, low molecular weight modulators, peptides