

УДК 577.21

СЕМЕЙСТВО КАНАЛЬНЫХ БЕЛКОВ С ТРАНЗИТОРНЫМ РЕЦЕПТОРНЫМ ПОТЕНЦИАЛОМ – TRP

© 2022 г. Е. Е. Куваева^а, И. Б. Мерцалов^а, О. Б. Симонова^а, *^аИнститут биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, ул. Вавилова, 26, Москва, 119334 Россия

*e-mail: osimonova@hotmail.com

Поступила в редакцию 11.04.2022 г.

После доработки 24.06.2022 г.

Принята к публикации 01.07.2022 г.

Белки с транзиторным рецепторным потенциалом (Transient Receptor Potential – TRP) функционируют в клеточной мембране как проницаемые для Ca^{2+} неселективные катионные каналы. Они играют критическую роль в работе сенсорных систем: зрительной, вкусовой, обонятельной, слуховой, осязательной, термо- и осморегуляторной. Некоторые члены семейства TRP, как оказалось, могут играть важную роль в контроле роста, дифференцировки, пролиферации, поляризации клеток и апоптозе. Каналы TRP демонстрируют более разнообразные механизмы активации и селективности, чем любая другая группа ионных каналов – один канал TRP может быть активирован различными механизмами. Тем не менее, общим для белков семейства TRP является то, что они не только играют решающую роль в восприятии всех основных классов внешних раздражителей, но также способны определять локальные изменения внутренней среды организма. Взрыв интереса к каналам TRP за последние два десятилетия привел к радикальной реструктуризации семейства. Обзор посвящен описанию канальных белков-рецепторов семейства TRP, истории их изучения и классификации.

Ключевые слова: сенсорные системы, рецептор, ионные каналы, TRP**DOI:** 10.31857/S0475145022050044

ВВЕДЕНИЕ

Чтобы выжить, организмы приспособились к быстрому и точному восприятию окружающей среды. Одна группа биомолекул, которые играют ключевую роль в трансформации этих стимулов в импульсы, регистрируемые нервной системой, представляет собой класс трансмембранных белков с транзиторным рецепторным потенциалом (TRP). Каналы TRP – это полимодальные клеточные сенсоры, участвующие в широком спектре процессов, главным образом путем изменения мембранного потенциала и увеличения концентрации Ca^{2+} в клетке, а некоторые каналы проницаемы для сильно гидратированных ионов Mg^{2+} . Многие из этих каналов участвуют в различных путях передачи сенсорной информации (термочувствительности, механочувствительности, вкусовой передаче, болевой чувствительности, восприятию жгучих соединений, феромонов) и регуляции осмolarity (Montell, 2001; Minke, Cook, 2002; Clapham, 2003; Julius, 2005; Nilius, Mahieu, 2006; Nishida et al., 2006). Считается, что в организме некоторые каналы TRP ведут себя как микроскопические термометры и используются для определения тепла или холода. Другие каналы TRP ак-

тивируются молекулами, содержащимися в таких специях, как чеснок (аллицин), перец чили (капсаицин), васаби (аллилизотиоцианат); или активируются ментолом, камфорой, мятой и охлаждающими агентами; третьи активируются молекулами, содержащимися в каннабисе (например, тетрагидроканнабинол, каннабидиол и каннабинол) или стевии. Некоторые действуют как датчики осмотического давления, объема, растяжения и вибрации. Помимо сенсорного восприятия, каналы TRP участвуют во многих других процессах, включая секрецию слюнной жидкости, воспаление, регуляцию сердечно-сосудистой системы, тонуса гладких мышц, давления, гомеостаза Ca^{2+} и Mg^{2+} и лизосомной функции (Montell, 2001; Minke, Cook, 2002; Clapham, 2003; Nilius, Voets, 2005). Кроме того, показано, что каналы TRP участвуют в клеточной адгезии, контроле роста и дифференцировки, пролиферации, поляризации клеток и апоптозе (Miller, 2006; Nishida et al., 2006; Abramowitz, Birnbaumer, 2009; Dadon, Minke, 2010). Известно, что каналы TRP играют важную регуляторную роль в функционировании клеточных органелл (таких как эндосомы и лизосомы).

Впервые канал TRP был обнаружен у мутантных мушек *Drosophila melanogaster*, фоторецепто-

ры которых были неспособны поддерживать потенциал в ответ на продолжительное световое возбуждение (Cosens, Manning, 1969; Hardie, Minke, 1992). На данный момент обнаружено более 50 TRP каналов у различных видов живых организмов, что составляет порядка 20% всех известных генов, кодирующих ионные каналы. Наиболее древние каналы TRP, которые обнаружены у простейших и грибов, включая дрожжи, отвечали за хемо-, термо- и механочувствительность. Многие из этих функций сохранились за ними у различных организмов от простейших до человека. Всего у млекопитающих обнаружено 28 каналов TRP.

Мутации в генах *TRP* могут приводить к патологическим состояниям, включая нейродегенеративные расстройства, дисплазию скелета, рак, заболевания сердца и почек. Текущие исследования могут помочь найти новые методы лечения этих заболеваний, поскольку каналы TRP рассматриваются как важные терапевтические мишени.

ИСТОРИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Фототрансдукция

В 1969 г. Косенс и Мэннинг идентифицировали особых поведенческих мутантов дрозофилы: мухи проявляли нормальный положительный фототаксис в Т-образном лабиринте при слабом внешнем освещении, но при постоянном воздействии яркого света они переставали реагировать — демонстрировали слепоту (Cosens, Manning, 1969). У мутантов была нарушена функция сетчатки — важного отдела зрительного анализатора, обеспечивающего восприятие и преобразование электромагнитного излучения видимой части спектра в нервные импульсы и их первичную обработку. Тем не менее, электроретинограмма (ЭРГ), которая представляет собой суммарную электрическую реакцию всего глаза на свет, регистрировалась в сложном глазу “слепого” мутанта дрозофилы восстановление реакции на свет, но отсроченное по времени — 30–40 с, тогда как у мух дикого типа полное восстановление происходит за 10 с. Замедленное восстановление зрения у мутантов и специфика кривой ЭРГ позволили предположить, что в светочувствительных рецепторных клетках сетчатки мутантного глаза происходит недостаточно быстрая регенерация зрительного пигмента. В итоге наступает временная псевдослепота (Cosens, Manning, 1969). Было показано, что нормальное функционирование продукта гена *trp* на стадии куколки дрозофилы важно для развития зрительных органов и фототрансдукции у имаго (Montell, Rubin, 1989; Wong et al., 1989). В 1992 г. Минке предоставил доказательства того, что рецептор TRP — это ионный канал, открывающийся в ответ на световую стимуляцию (Hardie, Minke, 1992).

Тогда же, в 1992 г., у дрозофилы в тканях глазного поля был идентифицирован TRP-подобный канал (TRPL). Ген, кодирующий этот белок, был клонирован и охарактеризован исследовательской группой Леонарда Келли (Phillips et al., 1992). Таким образом, первыми открытыми каналами семейства TRP были каналы TRP и TRPL дрозофилы, которые играют ключевую роль в фототрансдукции (Hardie, Raghu, 2001; Katz, Minke, 2009).

Эти основополагающие открытия вызвали взрыв интереса к каналам TRP. Оказалось, что они также играют важную роль в передаче болевых ощущений и могут контролировать термо- и механочувствительность.

Ноцицепция и термочувствительность

Ноцицептор — это первичный афферентный (сенсорный) нейрон, который активируется только болевым раздражителем. Ноцицепторы имеют множество сенсорных рецепторов, распознающих различные изменения внешней (химические раздражители, температура и т.д.) и внутренней (изменение состава межклеточного вещества, выброс клетками сигнальных молекул и т.д.) среды. Действие химических веществ, температуры, а также медиаторов воспаления поврежденных тканей приводит к их активации. Также ноцицепторы участвуют в создании болевых синдромов при патологических состояниях, вызванных повреждением нервов или опухолью. Каждый нейрон содержит разный набор рецепторов, воспринимающих специфический вид раздражителя. В зависимости от активации того или иного набора рецепторов центральная нервная система реагирует на болевые ощущения и запускает механизм, направленный на мобилизацию защитных процессов, восстановление поврежденной ткани и нормальной жизнедеятельности организма. Более глубокое понимание ноцицепции представляет большой интерес, и модельные организмы могут помочь в изучении этого процесса соматосенсорной системы.

Первое беспозвоночное животное, у которого была идентифицирована ноцицептивная клетка — медицинская пиявка *Hirudo medicinalis*, каждый сегмент тела которой имеет ганглий и содержит осязательные (T), чувствительные к давлению (P) и чувствительные к боли (N) клетки (Nicholls, Baylor, 1968). Более поздние исследования реакции нейронов пиявок на механическую, химическую и тепловую стимуляцию привели к выводу о существовании аналогичной функции полимодальных ноцицепторов у млекопитающих (Pastor et al., 1996).

Дрозофила широко используется в исследованиях ноцицепции и боли у беспозвоночных. Было показано, что плодовые мушки способны к “обу-

чению через боль” (Quinn et al., 1974). Если сочетать предъявление запаха с ударом электрического тока, то у мух вырабатывается длительная негативная реакция на запах, даже если подача тока прекращена. В обратной последовательности событий, когда электрический удар следовал перед подачей запаха, мухи двигались в сторону запаха, так как он ассоциировался у них с прекращением боли. Та же реакция характерна для личинок дрозофилы (Aceves-Pina, Quinn, 1979).

Нагретый шуп (42°C) вызывает у личинок *Drosophila melanogaster* сложное поведение избегания — перекатывание вокруг своей оси, которое происходит всего за 0.4 секунды; обычный шуп не вызывает такого поведения (Tracey et al., 2003). Напротив, холодовые стимулы ($\leq 14^\circ\text{C}$) в первую очередь вызывают двустороннее сокращение всего тела вдоль оси “голова-хвост”; личинки также могут реагировать, поднимая голову и/или хвост, но эти реакции возникают реже при снижении температуры. Они реагируют на кислоты (Lopez-Bellido et al., 2019) и ментол (Himmel et al., 2019) той же стереотипной реакцией перекатывания (Walters, Williams, 2019). Электроакцепторный аллилизотиоцианат (АИТС) вызывает ноцицептивную сенсibilизацию у личинок. У взрослых мух такие вещества как: ментол (Abed-Vieillard et al., 2014), АИТС (Kang et al., 2010), капсаицин (алкалоид, содержащийся в различных видах стручкового перца чили) (Li et al., 2020) и ряд других химических веществ вызывают отвращение, которое детектируется отсутствием рефлекса вытягивания хоботка и влияет на предпочтение мест для откладывания яиц.

Ген дрозофилы *painless* (*pain*) кодирует неселективный катионный канал семейства TRPA, который необходим для восприятия губительных тепловых и механических раздражителей. Он был обнаружен в 2003 г. в результате идентификации мутанта дрозофилы, который не воспринимал повреждающие механические и тепловые воздействия (Tracey et al., 2003). Ген *painless* экспрессируется в мультидендритных и хордотональных сенсорных нейронах и необходим для активации сенсорных нейронов высокой температурой (Tracey et al., 2003).

Еще в середине XX в. обнаружили, что большие дозы капсаицина вызывают у экспериментальных животных новый тип обезболивания (анальгезии) (Palermo et al., 1981). Животные, после введения им капсаицина, теряли чувствительность к различным внешним раздражителям, а также у них не развивалось нейрогенное воспаление. Рецептор, реагирующий на капсаицин и изменения температуры, был охарактеризован Дэвидом Джулиусом и его коллегами на молекулярном уровне и назван TRPV1 (Transient Receptor Potential Channel Vanilloid Family Member 1 — первый

представитель ванилоидного семейства каналов с транзиторным рецепторным потенциалом) (Caterina et al., 1997). Независимо друг от друга Дэвид Джулиус и Ардем Патапутян показали, что другой рецептор TRPM8, реагирующий на ментол, с таким же успехом активируется холодом (McKemy et al., 2002; Peier et al., 2002a, 2002b). Эти и другие прорывные открытия положили начало интенсивному исследованию механизмов восприятия тепла, холода и механических раздражителей. За свои открытия Джулиус и Патапутян получили Нобелевскую премию по физиологии и медицине в 2021 г.

Благодаря идентификации ванилоидного рецептора TRPV1 и клонированию его гена был достигнут большой прогресс в понимании молекулярных механизмов, лежащих в основе передачи болевых сигналов ионными каналами TRP, которые функционируют в ноцицептивных путях на этапе преобразования внешнего раздражителя в электрический импульс (Caterina et al., 1997). В ооцитах *Xenopus* и клетках мезонефроса человека (НЕК) TRPV1-зависимые импульсы блокируются стимулами, которые способны активировать ноцицепторы, включая нагревание в пагубном для организма диапазоне температур, воздействие протонами и капсаицин (Caterina et al., 1997; Tominaga et al., 1998). Канал TRPV1 закрывается при нагревании в диапазоне 42–48°C, а родственный канал, TRPV2, активируется при еще более высоких температурах (Caterina et al., 1999). Тем не менее, несмотря на то, что канал TRPV1 позвоночных в одних системах активируется теплом, а в других протонами, мутантные по *TRPV1* мыши все же демонстрируют заметную поведенческую реакцию избегания в ответ на повышение температуры и испытывают механическую ноцицепцию, что предполагает существование дополнительных генов, вовлеченных в эти процессы (Caterina et al., 2000).

Механочувствительность

Механосенсорная трансдукция лежит в основе широкого спектра восприятий, включая проприоцепцию, осязание, чувство равновесия и слух. Центральным элементом этих органов чувств является механически управляемый ионный канал, который преобразует звук, давление или движение в изменения возбудимости специализированных сенсорных клеток.

Дрозофила является привлекательной моделью для анализа механосенсорики, благодаря возможности комбинировать генетические манипуляции и измерения электрофизиологических характеристик отдельных механорецепторных нейронов (Kernan et al., 1994). Механосенсорный спектр восприятий мухи включает осязание, проприоцепцию и слух,

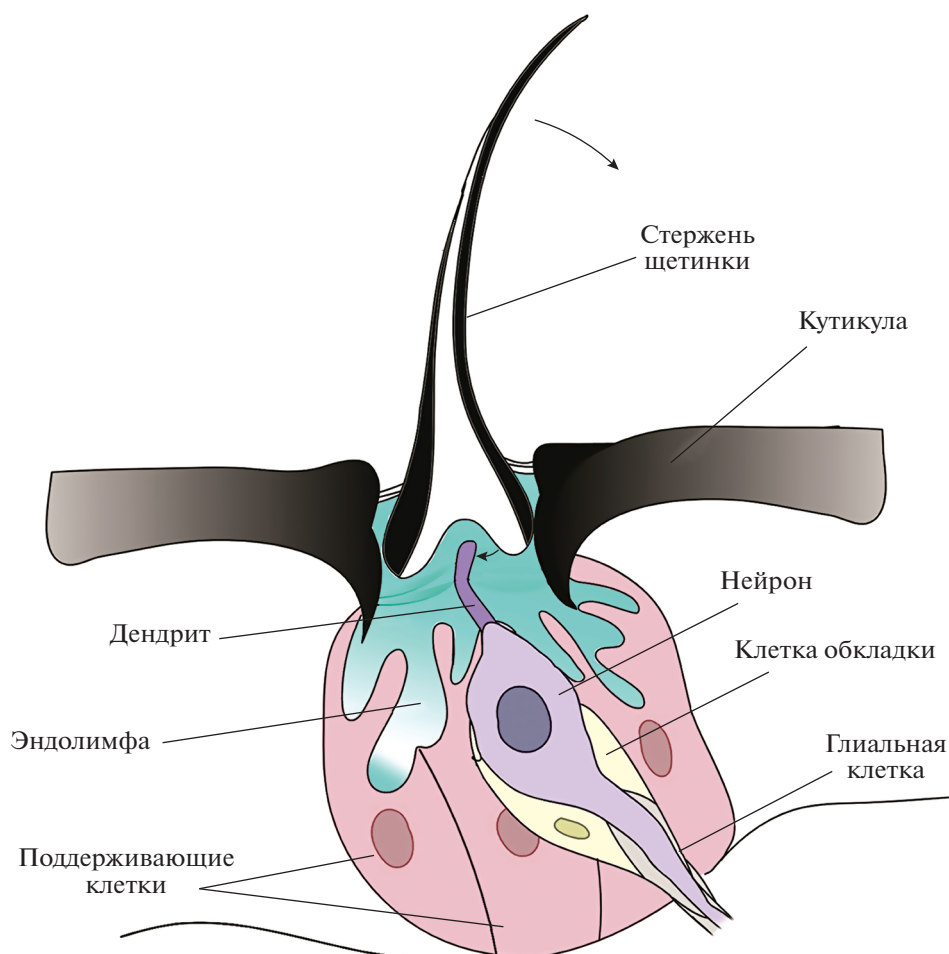


Рис. 1. Схема механорецептора дрозофилы, состоящего из пологого стержня щетинки и трех типов клеток: поддерживающих, клеток обкладки и реснитчатого механосенсорного нейрона. Дендрит находится в эндолимфе с высокой концентрацией K^+ , что обеспечивает высокое (~ 120 мВ) напряжение возбуждения в нейроне. Смещение стержня (обозначено стрелками) сжимает кончик дендрита и открывает трансдукционные каналы.

опосредованные сенсорными щетинками, сенсиллами, хордотональными органами и механорецепторами типа II (Kernan, Zuker, 1995). Среди них именно сенсорные щетинки особенно хорошо поддаются физиологическим манипуляциям у интактных животных. Каждый механосенсорный щетинковый орган состоит из пологого волосяного стержня, основание которого упирается в дендритный кончик биполярного сенсорного нейрона. Таким образом, стержень действует как крошечное плечо рычага: отклонения щетинки сжимают кончик дендрита нейрона и открывают трансдукционные каналы (Thurm, 1965). Механосенсорный зубец омывается жидкостью с высокой концентрацией K^+ и низким содержанием Ca^{2+} (Corfas, Dudai, 1990), которая обеспечивает мощный потенциал действия (нервный импульс) в нейроне; открытие трансдукционных каналов деполяризует мембрану клетки и способствует высвобождению нейротрансмиттера (рис. 1).

На дрозофиле был открыт еще один член семейства TRP – белок NOMPC (No Mechanoreceptor Potential C), который является порообразующей субъединицей канала механотрансдукции и экспрессируется в нейронах класса III (Yan et al., 2013). Исследование нулевых мутантов по гену *nompC* показало, что у них практически прекращается ток трансдукции, однако они слабо, но все же могут реагировать на механические раздражения, что указывает на присутствие дополнительного канала с подобной функцией, который еще предстоит идентифицировать (Göpfert et al., 2006). Предполагается, что NOMPC и подобные ему каналы трансдукции связаны с цитоскелетом (Clark et al., 2008; Liang et al., 2011).

Нарушение работы каналов TRP лежат в основе многих заболеваний. Неконтролируемая активность TRP-каналов также может иметь патологические последствия и вызывать нейродегенерацию, вызванную окислительным стрессом.

СВЯЗЬ КАНАЛОВ TRP С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЧЕЛОВЕКА

Нарушения структуры или потеря функции ионных каналов TRP приводят к развитию различных заболеваний, называемых каналопатиями. Колебания уровня экспрессии TRP по ряду разных причин, их сенсибилизация или десенсибилизация также могут косвенно способствовать возникновению ряда эффектов. Такие косвенные эффекты могут проявляться через усиление или ослабление ответов на различные патологические стимулы. Существует несколько примеров каналов TRP, которые связаны с заболеваниями (Nilius et al., 2005), и множество примеров каналов TRP, связанных с болезненными состояниями (Nilius et al., 2005; Abramowitz, Birnbaumer, 2009). Например, дисфункция канонических TRP играет роль в развитии астмы и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), которая приводит к хроническому бронхиту и эмфиземе. Нарушения в работе канала TRPV1 приводят к возникновению болевых ощущениях при таких состояниях, как невропатическая боль, гиперестезия (повышенная чувствительность к прикосновению или другим естественным раздражителям), гиперталгия (аномальная чувствительность к боли), аллодиния (болевые ощущения в ответ на безобидные раздражители) и спонтанная жгучая боль.

Измененная экспрессия белков TRP часто приводит к туморогенезу. Например, сообщалось, что каналы TRPV1 и TRPV6; TRPC1 и TRPC6; TRPM4, TRPM5 и TRPM8; TRPV1 и TRPV2 связаны с раком груди (Prevarskaya et al., 2007). TRPV2 является потенциальным биомаркером и терапевтической мишенью при тройном негативном раке молочной железы (Lozano et al., 2018). Было показано, что TRPM3 способствует росту и аутофагии в светлоклеточной почечно-клеточной карциноме (Wong et al., 2019), TRPM4 сверхэкспрессируется в диффузной большой В-клеточной лимфоме (Hall et al., 2014).

Белки TRP распознают липополисахариды (LPS), также известные как эндотоксины. LPS-опосредованная активация TRPA1 была показана на мышцах (Meseguer et al., 2014) и мухах *Drosophila melanogaster* (Soldano et al., 2016).

Роль TRPV1, TRPV2, TRPV3 и TRPM8 как терморесепторов, а также роль TRPV4 и TRPA1 как механоресепторов имеет важное клиническое значение; уменьшение хронической боли может быть возможно за счет воздействия на ионные каналы, участвующие в термо-, хемо- и механосенсорике, для снижения их чувствительности к раздражителям. Например, использование агонистов TRPV1 потенциально может ингибировать ноцицепцию на TRPV1, особенно в ткани поджелудочной железы, где отмечен высокий уровень его экспрессии. Было показано, что агонист TRPV1 капса-

ицин облегчает невропатическую боль (Winston, Lutz, 1988).

КЛАССИФИКАЦИЯ ЧЛЕНОВ СЕМЕЙСТВА TRP

Ионные каналы жизненно необходимы практически для каждой клетки, поскольку обеспечивают генерацию импульса возбуждения и его проведение в нейронах, сердечной или скелетных мышцах и играют центральную роль в поддержании гомеостаза. Проницаемые для Ca^{2+} каналы имеют особое значение, так как Ca^{2+} является не только носителем заряда, но и одним из важнейших вторичных мессенджеров. До открытия TRP были известны два основных класса Ca^{2+} -проницаемых каналов: потенциал- и лиганд-зависимые (Hille, 1992). В отличие от них семейство каналов TRP представляет собой невероятно разнообразный по способу активации класс ионных каналов, проницаемых для Ca^{2+} . Канальные белки имеют шесть трансмембранных сегментов, S1–S6, и поровую петлю между сегментами S5 и S6 (рис. 2), что типично для потенциал-зависимых каналов, однако положительно заряженные аминокислотные остатки в сегменте S4 заменены незаряженными (Phillips et al., 1992). Кроме того, TRP млекопитающих, например, TRPV1, связывают специфические “лиганды”, такие как капсаицин (Caterina et al., 1997), тем не менее этот канал не считается типичным лиганд-зависимым каналом (Bohlen et al., 2010). Следовательно, если классифицировать каналы TRP по механизмам их активации и регуляции, они не принадлежат строго ни к одной из вышеперечисленных категорий каналов. Эти ионные каналы обладают относительно неселективной проницаемостью для катионов — они могут пропускать не только катионы кальция, но и натрия, и магния.

Семейство каналов TRP представляет собой большой и разнообразный класс белков, которые экспрессируются во многих тканях и типах клеток. Пионерское исследование Кольбера и Баргманна, когда по дефектной реакции на ароматические вещества и высокую осмотическую силу был обнаружен первый член подсемейства TRPV у *C. elegans*, показало, что TRP сохраняет консерватизм от нематод до человека (Colbert, Bargmann, 1995).

Поиск гомологии в базах данных EST (Expressed sequence tags) дал информацию о полной последовательности гомолога TRP у человека — TRPC1 (Wes et al., 1995; Zhu et al., 1995). Следующие исследования идентифицировали членов подсемейства TRPC, основываясь на гомологии аминокислотной последовательности с каналами TRP и TRPL дрозофилы. Впоследствии несколько групп исследователей клонировали и секвенировали гены

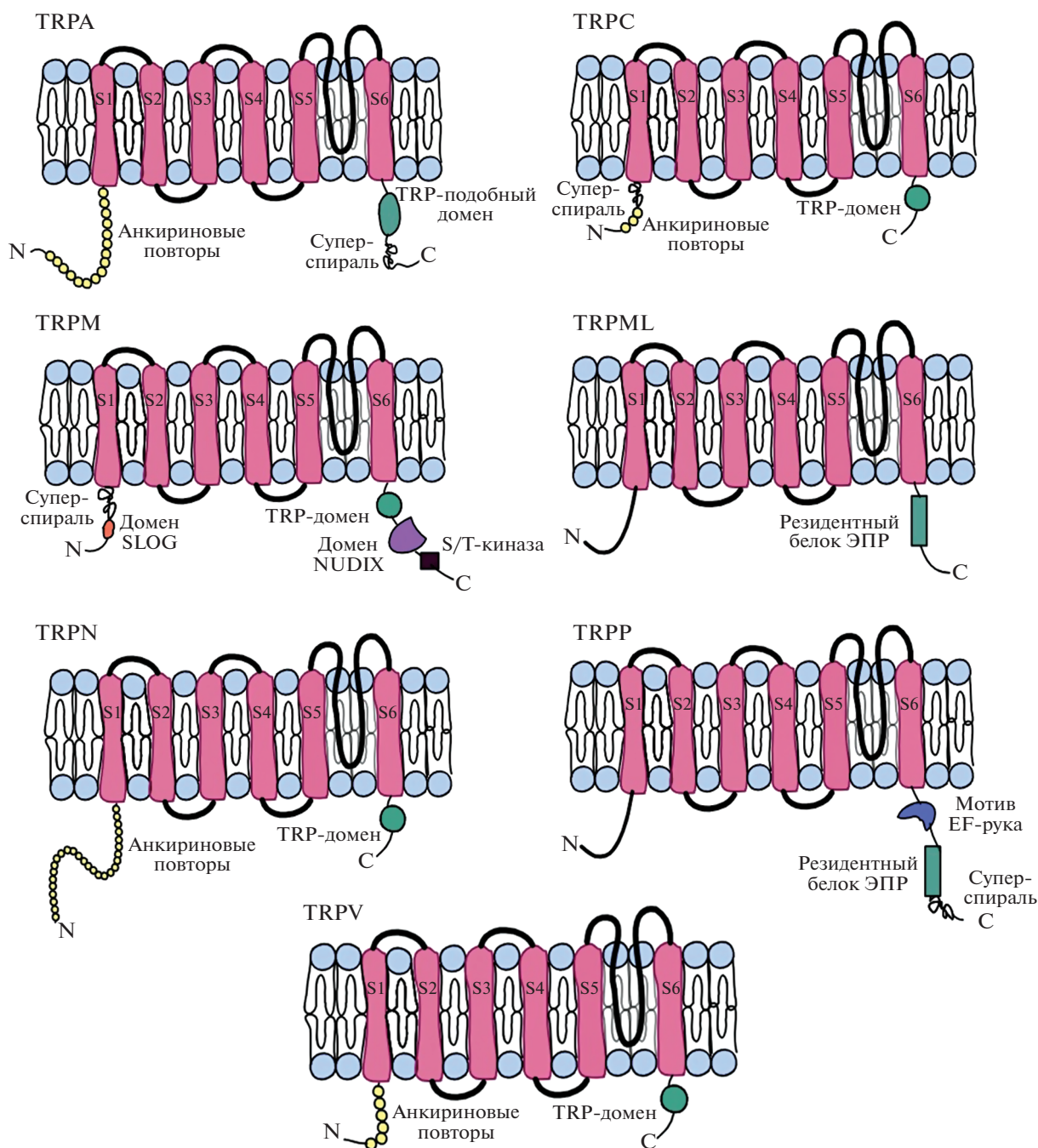


Рис. 2. Структурная организация канальных белков семейства TRP. TRP содержат шесть трансмембранных доменов (сегменты S1–S6) с поровой петлей между доменами S5 и S6; четыре идентичные субъединицы образуют функциональный канал. Обозначены внутриклеточные N- и C-концевые домены.

других подсемейств *TRP*. Каждый член семейства *TRP* имеет свой собственный специфический паттерн экспрессии, который различается в клетках и тканях, что предполагает их разнообразные функции. Гены *TRP* человека варьируют по длине (от 11,4 до примерно 911 т.п.н.) и числу экзонов (от 11 до 39). Общая гомология белковых последовательностей между членами подсемейства одного и того же вида обычно составляет около 35%,

но для пар, возникших в результате дупликаций (например, TRPC6 и TRPC7, TRPM4 и TRPM5, TRPV5 и TRPV6), этот показатель может достигать 50–80%. Регуляторные элементы в промоторах генов *TRP* не выявлены. Исследования на дрозофиле, которые сочетают генетический подход для определения роли отдельных факторов в сложной системе межгенных взаимодействий с мощными электрофизиологическими методами и методами

измерения концентрации Ca^{2+} в одной клетке, могут дать важные подсказки относительно механизма активации, по крайней мере, каналов TRPC млекопитающих, которые имеют относительно высокое структурное сходство с TRP и TRPL дрожжей.

Каналы TRP значительно диверсифицировались в ходе эволюции, приобретая разные доменные структуры, изменяя специфичность модальности и рекрутируясь в различные типы тканей: от почечной до нервной.

Взрыв интереса к каналам TRP за последние два десятилетия привел к радикальной реструктуризации семейства. По текущим данным у животных девять подсемейств TRP (Venkatachalam, Montell, 2007; Peng et al., 2015; Himmel et al., 2020): TRPP (P – полицистин), TRPML (ML – муколипин), TRPA (A – анкирин), TRPV (V – ванилоид), TRPVL (VL – ванилоидоподобный), TRPC (C – канонический), TRPN (N – поперС или отсутствие механорецепторного потенциала С), TRPM (M – меластатин) и TRPS (S – соромеластатин) (табл. 1).

Каналы TRP принято подразделять на две основные группы (Montell, 2005; Venkatachalam, Montell, 2007): Группа 1 (TRPA, TRPM, TRPN, TRPS, TRPV и TRVL) и Группа 2 (TRPP и TRML и, возможно, TRPY/TRPF). Животные, хоанофлагелляты, апузозои, альвеоляты и зеленые водоросли имеют рецепторы как в группе 1, так и в группе 2 (Huang et al., 2007; Fujiu et al., 2011; Agias-Darraz et al., 2015; Peng et al., 2015). TRP-каналы были описаны у различных эукариот, но их нет ни у архей, ни у бактерий. Этот факт предполагает, что TRP-каналы обрели узнаваемую форму на раннем этапе эволюции эукариот.

Подсемейства TRP

Подсемейство TRPA. *TRPA1* и родственные гены кодируют шесть трансмембранных сегментов, охватывающих ионные каналы, которые собираются в виде гомотетрамеров. Ряд высококонсервативных анкириновых повторов составляет основную часть N-концевого домена, в то время как С-концевой домен (CTD) содержит суперспираль и так называемый TRP-подобный домен, необходимый для связывания лиганда (Paulsen et al., 2015). Первоначально ассоциированный с фибробластами человека (Jaquemar et al., 1999) *TRPA1* вскоре был идентифицирован как активируемый температурой канал TRP (Story et al., 2003; Viswanath et al., 2003). В настоящее время известно, что он является полимодальным: имеет чувствительность к высокой температуре и холоду (Viswanath et al., 2003; Laursen et al., 2015), механическим стимуляциям (Corey et al., 2004), гипоксической воде (Ogino, Toyohara, 2019), электрофильным

химическим веществам (Jordt et al., 2004; Bautista et al., 2005; Hinman et al., 2006), коричному альдегиду (Bandell et al., 2004), каннабиноидам (Jordt et al., 2004), ментолу (Ogino, Toyohara, 2019), ицилину (Rawls et al., 2007), активным формам кислорода (Arenas et al., 2017) и эндогенным молекулам, возникающими в ответ на повреждение тканей (Viana, 2016).

Подсемейство TRPC. Подсемейство TRPC (“С” означает канонический) названо по одноименному семейству каналов *Drosophila* – TRP. В структуру каналов TRPC входит С-концевой домен TRP, N-концевые анкириновые повторы и суперспираль (Duan et al., 2018; Tang et al., 2018; Duan et al., 2019; Wang et al., 2020). TRPC присутствуют во всех таксонах животных, включая шесть TRPC-каналов, экспрессирующихся у человека. Мутации в каналах TRPC вызывают респираторные заболевания и фокальный сегментарный гломерулосклероз в почках. Все каналы TRPC активируются либо фосфолипазой С (PLC), либо диацилглицерином (DAG) (Wang et al., 2020).

Подсемейство TRPM. Подсемейство TRPM (“М” означает меластатин) было названо по гену меластатина (*MLSN1*), теперь переименованного в *TRPM1* (*Transient Receptor Potential cation channel, subfamily M, member 1*). Экспрессия *TRPM1* отрицательно коррелирует с агрессивностью меланомы, предполагая роль этого канала в подавлении ее метастазирования. В структуру TRPM входят шесть трансмембранных доменов, высококонсервативный N-концевой домен SLOG (с неизвестной функцией), С-концевой домен TRP (общий с TRPN, TRPC, TRPS и TRPV) и варибельный STD, который может включать NUDIX-гидролаза-подобный домен и/или альфа-киназу (Venkatachalam, Montell, 2007; Yin et al., 2018; Diver et al., 2019; Yin et al., 2019; Himmel et al., 2020). Дело в том, что в отличие от белков подсемейств TRPC и TRPV, TRPM не содержат N-концевые анкириновые повторяющиеся мотивы, зато на своих С-концах могут иметь целые функциональные белки. *TRPM6* и *TRPM7*, например, содержат функциональные домены α -киназы, которая представляет собой тип серин/треонин-специфической протеинкиназы.

Недавно реорганизованное семейство TRPM было разделено на подсемейства α TRPM и β TRPM. Среди млекопитающих большинство TRPM служат Ca^{2+} -проводящими сенсорами в ответ на различные стимулы (Huang et al., 2020). Есть некоторые свидетельства того, что каналы TRPM имеют общую функциональную направленность. Например, как TRPM8 позвоночных (β TRPM), так и Trpm8 дрожжей (α TRPM) функционируют при восприятии холода и ментола соответственно (Himmel et al., 2019). У позвоночных активность α TRPM (*TRPM6* и *TRPM7*) позволяет им функционировать как

Таблица 1. Подсемейства TRP: члены, таксоны и функции

Подсемейство TRP	Члены подсемейства	Таксоны	Известные функции
TRPA	<i>TRPA1, TRPA1-like, TRPA5, painless, pухexia, waterwitch, HsTRPA</i>	Хоанофлагеллаты, книдарии, экдизоии, лоботрохозоа, членистоногие, млекопитающие	Восприятие температуры, механических возмущений, гипоксической воды, электрофильных химических веществ, коричного альдегида, каннабиноидов, ментола, ицилина, активных форм кислорода и эндогенных молекул, связанных с повреждением тканей
TRPC	<i>TRPC1, TRPC2, TRPC3, TRPC4, TRPC5, TRPC6, TRPC7</i>	Водоросли, хоанофлагеллаты, членистоногие, млекопитающие	Повышенная регуляция генов наблюдается при сердечных заболеваниях, включая образование фибробластов; участвуют в гипертрофии сердца
TRPM	<i>TRPM1, TRPM2, TRPM3, TRPM4, TRPM5, TRPM6, TRPM7, TRPM8</i>	Книдарии, хоанофлагеллаты, членистоногие, млекопитающие	Регуляция кальциевых колебаний после активации T-клеток и предотвращение нарушений сердечной проводимости (TRPM4). Модуляция секреции инсулина и сенсорной трансдукции во вкусовых клетках (TRPM5). Ощущение холода (TRPM8). Ощущение жара и воспалительная боль (TRPM3). Регулирование реабсорбции магния в почках и всасывания в кишечнике (TRPM6). Регуляция клеточной адгезии (TRPM7)
TRPML	<i>MCOLN1, MCOLN2, MCOLN3</i>	Некоторые грибы, книдарии, губки, плактозоа, амёбозои, альвеолаты, млекопитающие.	Ответственны за поддержание pH лизосомы (TRPML1)
TRPN	<i>NompC, Trp-4, Nompс, Trpn1</i>	Большинство животных, кроме амниот	Механосенсорная функция. Играют роль в проприоцепции и слухе
TRPP	<i>PKD1, PKDREJ, PKDIL1, PKDIL2, PKDIL3, TRPP1, PKD2, TRPP2, PKD2L1, TRPP3, PKD2L2</i>	Имеются у животных от дрожжей до млекопитающих, наиболее древнее подсемейство	Механосенсорная функция, восприятие холода, тургор клеток (дрожжи)
TRPS	<i>Ced-11</i>	Животные, кроме позвоночных и насекомых	Участие в апоптозе
TRPV	<i>Nanchung, Inactive, TRPV1, TRPV2, TRPV3, TRPV4, TRPV5, TRPV6</i>	Протисты, плактозоа, книдарии, нематоды, кольчатые черви, моллюски и членистоногие (возможно, за исключением паукообразных)	Реагируют на вкус чеснока (аллицин). Участвуют в ощущении жара и воспаления, опосредуют восприятие острого запаха и болевых ощущений от капсаицина и пиперина
TRPY1	<i>TRPY1, TRPFI-5</i>	Грибы	Локализован в дрожжевой вакуоли, которая является функциональным эквивалентом лизосомы в клетке млекопитающего, действует как сенсор осмотического давления

Mg²⁺-каналы, так и как протеинкиназы. Третье предполагаемое подсемейство, TRPM (ранее называвшееся TRPMm), было обнаружено у некоторых членистоногих и, возможно, книдарий; однако его присутствие внутри этих таксонов непостоянно и филогенетическое положение нестабильно.

Подсемейство TRPML. Подсемейство TRPML было названо по гену муколипина-1 (*MCOLN1*), переименованного в *TRPML1*. Мутации в этом гене нарушают клеточные функции, которые ведут к патологии нервной системы и развитию нейродегенеративного заболевания муколипидоз IV типа (Bargal et al., 2000). У большинства беспозвоночных есть один TRPML, тогда как у позвоночных их три: TRPML1–3 (Peng et al., 2015). Книдарии, губки, плакозоа и хоанофлагеллаты также имеют TRPML, но филогенетическое положение этих рецепторов описано недостаточно (Peng et al., 2015). Считается, что у млекопитающих и насекомых TRPML1 и TRPML локализованы в поздних эндосомах и лизосомах соответственно (Pryor et al., 2006). Напротив, считается, что TRPML2 и TRPML3 млекопитающих локализируются на клеточной плазматической мембране, как и другие канонические каналы TRP, где они функционируют в регуляции эндосомального пути и врожденного иммунитета (Sun et al., 2015). Структура и физиология TRPML лучше всего изучена у млекопитающих (Fine et al., 2020) и остается недостаточно изученной у других организмов.

Подсемейство TRPN. Подсемейство TRPN было названо из-за мутанта дрозофилы по гену *nompC* (*no mechanoreceptor potential C*), который имеет дефекты в механосенсорной трансдукции. *nompC* экспрессируется в механосенсорных органах дрозофилы. Его мутации с потерей функции подавляют ответ механорецепторов на стимулы, а точечная мутация изменяет ток трансдукции через канал (Walker et al., 2000). *nompC* экспрессируется в периферических сенсорных нейронах и кодирует порообразующую субъединицу механосенсорного неселективного катионного канала. В ходе эволюции таксонов билатеральных животных происходило нескольких независимых дупликаций всего генома, однако оказалось, что в их геномах присутствует только один TRPN (Schüler et al., 2015). Каналы TRPN практически не изменились в ходе эволюции, обычно содержат 28–29 анкириновых повторов и домен TRP. Было продемонстрировано, что для функционирования белков TRPN решающее значение имеет связывание анкириновых повторов с микротрубочками (Zhang et al., 2015). В первую очередь TRPN участвуют в механосенсорике (Walker et al., 2000; Cheng et al., 2010). *NompC* дрозофилы также необходим для холодовой ноцицепции личинок, хотя механизмы этого процесса неизвестны (Turner et al., 2016).

Подсемейство TRPP. Подсемейство TRPP (“P” означает полицистин) названо из-за поликистоза почек, вызванного мутациями генов, кодирующих белки подсемейства (Mochizuki et al., 1996). Эти каналы также называют ионными каналами PKD (поликистозная болезнь почек). Они содержат структурный мотив “EF-рука”, связывающий ионы Ca²⁺. Что касается их функции, как и многие родственные белки, TRPP мультимодальны и наиболее хорошо изучены у млекопитающих (Fine et al., 2020). У *Drosophila* эти рецепторы функционируют при восприятии холода (Turner et al., 2016). На данный момент у дрожжей известны два TRPP, называемые Pkd2 и Pkd2p, которые контролируют тургор клетки, синтез клеточной стенки и разделение клеток на стадии цитокинеза (Morris et al., 2019).

Подсемейство TRPS. TRPS (“S” означает соромеластатин) – это недавно открытое подсемейство TRP, названное в связи с его положением в качестве сестринской группы по отношению к TRPM (Himmel et al., 2020). TRPS относительно широко экспрессируется среди билатеральных, но является одним из наиболее малоизученных семейств TRP, возможно, потому что его нет у позвоночных или насекомых. TRPS есть у моллюсков, нематод, тихоходок, многоножек и хелицерат (включая паукообразных) (Himmel et al., 2020). Однако функция TRPS остается в основном загадкой. Функционально охарактеризован только один член у *C. elegans* – *ced-11*, который кодирует кальциевый канал, участвующий в апоптозе (Driscoll et al., 2017). Структура каналов TRPS еще не выяснена, известно только, что они содержат характерные шесть трансмембранных доменов, которые идентифицировали с помощью метода поиска гомологичных последовательностей.

Подсемейство TRPV. Подсемейство TRPV (“V” означает ваниллоид) названо из-за чувствительности члена этого семейства TRPV1 к двум ваниллоидным соединениям – капсаицину и резинифератоксину. Гены *TRPV* кодируют канонический 6-трансмембранный сегмент, охватывающий ионные каналы, характеризующийся N-концевыми анкириновыми повторами и C-концевым доменом TRP. Каналы TRPV впервые описаны у млекопитающих (VR1, переименован в TRPV1) (Caterina et al., 1997) и у *C. elegans* (OSM-9) (Colbert et al., 1997). Один из двух локусов *TRPV* дрозофилы исходно был описан В.Д. Капланом в ходе исследования мутации *inactive* (*iav*) (Kaplan, 1977). В течение следующих двух десятилетий фенотип мутантов *iav* был ассоциирован с нарушениями ритуала ухаживания и локомоции (Номук, Sheppard, 1977), а также аномальной реакцией на кокаин (McClung, Hirsh, 1999). Почти 30 лет спустя *iav* был охарактеризован как ген, кодирующий один из двух каналов TRPV дрозофилы (Gong et al., 2004).

Подсемейство TRPY1. TRPY1 (“Y” – yeast – дрожжи) был первым специфичным каналом TRP, открытым у грибов (Palmer et al., 2001). С тех пор группа этих рецепторов была расширена за счет включения в нее TRPF1–5 (Lange et al., 2016). Точная структура этих каналов не выяснена, но считается, что TRPY1 образует внутриклеточный кальциевый канал, который открывается в ответ на повышение концентрации цитоплазматического Ca^{2+} , осмотический шок, механические деформации и ароматические соединения (Palmer et al., 2001; Denis, Cyert, 2002). У дрожжей TRPY1 локализован в вакуоли (функциональном эквиваленте лизосомы клеток млекопитающих) и действует как сенсор осмотического давления (Palmer et al., 2001). Как и *TRPY1*, гены *TRPF* кодируют внутриклеточные каналы. Однако они не блокируют Ca^{2+} в ответ на осмотический шок, и функции, в которых они активно участвуют, неизвестны (Lange et al., 2016).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Семейство ионных каналов с транзиторным рецепторным потенциалом (TRP-каналы) широко известно благодаря той роли, которую его члены играют в сенсорной системе. Однако невероятное разнообразие внутри семейства TRP и широкий спектр сенсорных ощущений, в которых задействованы белки этого семейства, позволили им участвовать не только в восприятии окружающей среды, но и регистрировать изменения состояния внутренней среды организма. В результате каналы TRP стали важнейшими рецепторами, обеспечивающими жизнедеятельность животных. Первоначально каналы TRP были обнаружены у дрозофилы и с тех пор широко изучались на этих организмах; однако благодаря буму геномных и транскриптомных данных мы узнали, что TRP-каналы есть у самых разных существ, включая зеленые водоросли, грибы, хоанофлагеллаты и ряд других эукариот.

Учитывая, насколько древними являются большинство TRP-семейств, а также их широкий паттерн экспрессии, можно прогнозировать, что дальнейшие исследования будут способствовать накоплению информации об их роли за пределами нервной системы. Возможно, это связано с тем, что сами каналы TRP, способные контролировать сенсорные системы, обуславливающие поведение, возникли раньше нервной системы. Можно сказать, что каналы TRP способствовали эволюции поведенческих и физиологических реакций, а также развитию нервной системы, сигнальных механизмов в почках и т.п., адаптировав организмы к выживанию в окружающей среде.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ (проект № 20-04-00272а) и в рамках раздела Государственного задания ИБР РАН 2022 года № 0088-2021-0007 “Молекулярно-генетические механизмы регуляции клеточной дифференцировки и морфогенеза”.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит описания выполненных автором исследований с участием людей или использованием животных в качестве объектов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют, что какой-либо конфликт интересов отсутствует.

ИНФОРМАЦИЯ О ВКЛАДЕ АВТОРОВ

Е.Е. Куваева проводила анализ мировой литературы и участвовала в написании основного текста статьи. И.Б. Мерцалов участвовал в редактировании и обсуждении текста статьи. О.Б. Симонова инициировала написание обзора и редактировала текст.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Abed-Vieillard D., Cortot J., Everaerts C. et al.* Choice alters *Drosophila* oviposition site preference on menthol // *Biology Open*. 2014. V. 3. № 1. P. 22–28.
- Abramowitz J., Birnbaumer L.* Physiology and pathophysiology of canonical transient receptor potential channels // *FASEB J*. 2009. V. 23. № 2. P. 297–328.
- Aceves-Piña E.O., Quinn W.G., Smith K.D. et al.* Learning in normal and mutant *Drosophila* larvae // *Science*. 1979. V. 206. № 4414. P. 93–96.
- Arenas O.M., Zaharieva E.E., Para A. et al.* Activation of planarian TRPA1 by reactive oxygen species reveals a conserved mechanism for animal nociception // *Nat. Neurosci*. 2017. V. 20. № 12. P. 1686–1693.
- Arias-Darraz L., Cabezas D., Colenso C.K. et al.* A transient receptor potential ion channel in *Chlamydomonas* shares key features with sensory transduction-associated TRP channels in mammals // *Plant Cell*. 2015. V. 27. № 1. P. 177–188.
- Bandell M., Story G.M., Hwang S.W., Viswanath V. et al.* Noxious cold ion channel TRPA1 is activated by pungent compounds and Bradykinin // *Neuron*. 2004. V. 41. № 6. P. 849–857.
- Bargal R., Avidan N., Ben-Asher E. et al.* Identification of the gene causing mucopolidosis type IV // *Nat. Genet*. 2000. V. 26. № 1. P. 118–122.
- Bautista D.M., Movahed P., Hinman A. et al.* Pungent products from garlic activate the sensory ion channel TRPA1 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2005. V. 102. № 34. P. 12248–12252.
- Bohlen C.J., Priel A., Zhou S. et al.* A bivalent tarantula toxin activates the capsaicin receptor, TRPV1, by targeting the

- outer pore domain // *Cell*. 2010. V. 141. № 5. P. 834–845.
- Caterina M.J., Leffler A., Malmberg A.B. et al. Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor // *Science*. 2000. V. 288. № 5464. P. 306–313.
- Caterina M.J., Rosen T.A., Tominaga M. et al. A capsaicin-receptor homologue with a high threshold for noxious heat // *Nature*. 1999. V. 398. № 6726. P. 436–441.
- Caterina M.J., Schumacher M., Tominaga M. et al. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway // *Nature*. 1997. V. 389. № 6653. P. 816–824.
- Cheng L.E., Song W., Looger L.L. et al. The role of the TRP channel NompC in *Drosophila* larval and adult locomotion // *Neuron*. 2010. V. 67. № 3. P. 373–380.
- Clapham D.E. TRP channels as cellular sensors // *Nature*. 2003. V. 426. № 6966. P. 517–524.
- Clark K., Middelbeek J., van Leeuwen F.N. Interplay between TRP channels and the cytoskeleton in health and disease // *Eur. J. Cell. Biol.* 2008. V. 87. № 8–9. P. 631–640.
- Colbert H.A., Bargmann C.I. Odorant-specific adaptation pathways generate olfactory plasticity in *C. elegans* // *Neuron*. 1995. V. 14. № 4. P. 803–812.
- Colbert H.A., Smith T.L., Bargmann C.I. OSM-9, a novel protein with structural similarity to channels, is required for olfaction, mechanosensation, and olfactory adaptation in *Caenorhabditis elegans* // *J. Neurosci.* 1997. V. 17. № 21. P. 8259–8269.
- Corey D.P., García-Añoveros J., Holt J.R. et al. TRPA1 is a candidate for the mechanosensitive transduction channel of vertebrate hair cells // *Nature*. 2004. V. 432. № 7018. P. 723–730.
- Corfas G., Dudai Y. Adaptation and fatigue of a mechanosensory neuron in wild-type *Drosophila* and in memory mutants // *J. Neurosci.* 1990. V. 10. № 2. P. 491–499.
- Cosens D.J., Manning A. Abnormal electroretinogram from a *Drosophila* mutant // *Nature*. 1969. V. 224. № 5216. P. 285–287.
- Dadon D., Minke B. Cellular functions of transient receptor potential channels // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2010. V. 42. № 9. P. 1430–1445.
- Denis V., Cyert M.S. Internal Ca²⁺ release in yeast is triggered by hypertonic shock and mediated by a TRP channel homologue // *J. Cell Biol.* 2002. V. 156. № 1. P. 29–34.
- Diver M.M., Cheng Y., Julius D. Structural insights into TRPM8 inhibition and desensitization // *Science*. 2019. V. 365. № 6460. P. 1434–1440.
- Driscoll K., Stanfield G.M., Droste R. et al. Presumptive TRP channel CED-11 promotes cell volume decrease and facilitates degradation of apoptotic cells in *Caenorhabditis elegans* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2017. V. 114. № 33. P. 8806–8811.
- Duan J., Li J., Chen G.L. et al. Cryo-EM structure of TRPC5 at 2.8-Å resolution reveals unique and conserved structural elements essential for channel function // *Sci. Adv.* 2019. V. 5. № 7. eaaw 7935.
- Duan J., Li J., Zeng B. et al. Structure of the mouse TRPC4 ion channel // *Nat. Commun.* 2018. V. 9. № 1. P. 3102.
- Fine M., Li X., Dang S. Structural insights into group II TRP channels // *Cell Calcium*. 2020. V. 86. № 102107.
- Fujiu K., Nakayama Y., Iida H. et al. Mechanoreception in motile flagella of *Chlamydomonas* // *Nat. Cell Biol.* 2011. V. 13. № 5. P. 630–632.
- Gong Z., Son W., Chung Y.D. et al. Two interdependent TRPV channel subunits, inactive and Nanchung, mediate hearing in *Drosophila* // *J. Neurosci.* 2004. V. 24. № 41. P. 9059–9066.
- Göpfert M.C., Albert J.T., Nadrowski B. et al. Specification of auditory sensitivity by *Drosophila* TRP channels // *Nat. Neurosci.* 2006. V. 9. № 8. P. 999–1000.
- Hall D.P., Cost N.G., Hegde S. et al. TRPM3 and miR-204 establish a regulatory circuit that controls oncogenic autophagy in clear cell renal cell carcinoma // *Cancer Cell*. 2014. V. 26. № 5. P. 738–753.
- Hardie R.C., Minke B. The *trp* gene is essential for a light-activated Ca²⁺ channel in *Drosophila* photoreceptors // *Neuron*. 1992. V. 8. № 4. P. 643–651.
- Hardie R.C., Raghu P. Visual transduction in *Drosophila* // *Nature*. 2001. V. 413. № 6852. P. 186–193.
- Hille B. Ionic channels of excitable membranes (2). Sunderland, MA: Sinauer Associate, Inc., 1992. 790 p.
- Himmel N.J., Gray T.R., Cox D.N. Phylogenetics identifies two eumetazoan TRPM clades and an eighth TRP family, TRP Soromelastatin (TRPS) // *Mol. Biol. Evol.* 2020. V. 37. № 7. P. 2034–2044.
- Himmel N.J., Letcher J.M., Sakurai A. et al. *Drosophila* menthol sensitivity and the Precambrian origins of transient receptor potential-dependent chemosensation // *Phil. Trans. R. Soc.* 2019. V. 374. № 1785/0369.
- Hinman A., Chuang H.-H., Bautista D.M. et al. TRP channel activation by reversible covalent modification // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2006. V. 103. № 51. P. 19564–19568.
- Homyk T., Sheppard D.E. Behavioral mutants of *Drosophila melanogaster*. I. Isolation and mapping of mutations which decrease flight ability // *Genetics*. 1977. V. 87. № 1. P. 95–104.
- Huang K., Diener D.R., Mitchell A. et al. Function and dynamics of PKD2 in *Chlamydomonas reinhardtii* flagella // *J. Cell Biol.* 2007. V. 179. № 3. P. 501–514.
- Huang Y., Fliedert R., Guse A.H. et al. A structural overview of the ion channels of the TRPM family // *Cell Calcium*. 2020. V. 85. P. 10211.
- Jaquemar D., Schenker T., Trueb B. An ankyrin-like protein with transmembrane domains is specifically lost after oncogenic transformation of human fibroblasts // *J. Biol. Chem.* 1999. V. 274. № 11. P. 7325–7333.
- Jordt S.E., Bautista D.M., Chuang H.H. et al. Mustard oils and cannabinoids excite sensory nerve fibres through the TRP channel ANKTM1 // *Nature*. 2004. V. 427. № 6971. P. 260–265.
- Julius D. From peppers to peppermints: natural products as probes of the pain pathway // *Harvey Lect.* 2005. V. 101. P. 89–115.
- Kang K., Pulver S.R., Panzano V.C. et al. Analysis of *Drosophila* TRPA1 reveals an ancient origin for human chemical nociception // *Nature*. 2010. V. 464. № 7288. P. 597–600.
- Kaplan W.D. *trp*: inactive // *Drosophila Inform. Serv.* 1977. V. 52. № 1.
- Katz B., Minke B. *Drosophila* photoreceptors and signaling mechanisms // *Front. Cell Neurosci.* 2009. V. 32.

- Kernan M., Cowan D., Zuker C.* Genetic dissection of mechanosensory transduction: mechanoreception-defective mutations of *Drosophila* // *Neuron*. 1994. V. 12. № 6. P. 1195–1206.
- Kernan M., Zuker C.* Genetic approaches to mechanosensory transduction // *Curr. Opin. Neurobiol.* 1995. V. 5. № 4. P. 443–448.
- Lange M., Weihmann F., Schliebner I. et al.* The transient receptor potential (TRP) channel family in *Colletotrichum graminicola*: a molecular and physiological analysis // *PLoS One*. 2016. V. 11. № 6. e0158561.
- Laursen W.J., Anderson E.O., Hoffstaetter L.J. et al.* Species-specific temperature sensitivity of TRPA1 // *Temperature*. 2015. V. 2. № 2. P. 214–226.
- Li Y., Bai P., Wei L. et al.* Capsaicin functions as *Drosophila* ovipositional repellent and causes intestinal dysplasia // *Scientific Reports*. 2020. V. 10. № 1. P. 9963.
- Liang X., Madrid J., Saleh H.S. et al.* NOMPC, a member of the TRP channel family, localizes to the tubular body and distal cilium of *Drosophila* campaniform and chordotonal receptor cells // *Cytoskeleton*. 2011. V. 68. № 1. P. 1–7.
- Lopez-Bellido R., Himmel N.J., Gutstein H.B. et al.* An assay for chemical nociception in *Drosophila* larvae // *Phil. Trans. R. Soc. B*. 2019. V. 374. № 1785: 20190282.
- Lozano C., Córdova C., Marchant I. et al.* Intracellular aggregated TRPV1 is associated with lower survival in breast cancer patients // *Breast Cancer: Targets and Therapy*. 2018. V. 10. P. 161–168.
- McClung C., Hirsh J.* The trace amine tyramine is essential for sensitization to cocaine in *Drosophila* // *Curr. Biol.* 1999. V. 9. № 16. P. 853–860.
- McKemy D., Neuhausser W., Julius D.* Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation // *Nature*. 2002. V. 416. P. 52–58.
- Meseguer V., Alpizar Y.A., Luis E. et al.* TRPA1 channels mediate acute neurogenic inflammation and pain produced by bacterial endotoxins // *Nat. Commun.* 2014. V. 5: 3125.
- Miller B.A.* The role of TRP channels in oxidative stress-induced cell death // *J. Membr. Biol.* 2006. V. 209. № 1. P. 31–41.
- Minke B., Cook B.* TRP channel proteins and signal transduction // *Physiol. Rev.* 2002. V. 82. № 2. P. 429–472.
- Mochizuki T., Wu G., Hayashi T. et al.* PKD2, a gene for polycystic kidney disease that encodes an integral membrane protein // *Science*. 1996. V. 272. № 5266. P. 1339–1342.
- Montell C.* Physiology, phylogeny, and functions of the TRP superfamily of cation channels // *Sci STKE*. 2001. V. 2001. № 90. P. 1–17.
- Montell C.* The TRP superfamily of cation channels // *Sci. Signal*. 2005. № 272: re3.
- Montell C., Rubin G.M.* Molecular characterization of the *Drosophila trp* locus: A putative integral membrane protein required for phototransduction // *Neuron*. 1989. V. 2. № 4. P. 1313–1323.
- Morris Z., Sinha D., Poddar A. et al.* Fission yeast TRP channel Pkd2p localizes to the cleavage furrow and regulates cell separation during cytokinesis // *Mol. Biol. Cell*. 2019. V. 30. № 15. P. 1791–1804.
- Nicholls J.G., Baylor D.A.* Specific modalities and receptive fields of sensory neurons in CNS of the leech // *J. Neurophysiol.* 1968. V. 31. № 5. P. 740–756.
- Nilius B., Mahieu F.* A road map for TR(I)Ps // *Mol. Cell*. 2006. V. 22. № 3. P. 297–307.
- Nilius B., Voets T.* TRP channels: a TR(I)P through a world of multifunctional cation channels // *Pflugers Arch.* 2005. V. 451. № 1. P. 1–10.
- Nilius B., Voets T., Peters J.* TRP channels in disease // *Sci. STKE*. 2005. № 295: re8.
- Nishida M., Hara Y., Yoshida T. et al.* TRP channels: molecular diversity and physiological function // *Microcirculation*. 2006. V. 13. № 7. P. 535–550.
- Ogino T., Toyohara H.* Identification of possible hypoxia sensor for behavioral responses in a marine annelid, *Capitella teleta* // *Biol. Open*. 2019. V. 8. bio037630.
- Palermo N.N., Brown H.K., Smith D.L.* Selective neurotoxic action of capsaicin on glomerular C-type terminals in rat substantia gelatinosa // *Brain Res.* 1981. V. 208. № 2. P. 506–510.
- Palmer C.P., Zhou X.-L., Lin J. et al.* A TRP homolog in *Saccharomyces cerevisiae* forms an intracellular Ca²⁺-permeable channel in the yeast vacuolar membrane // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2001. V. 98. № 14. P. 7801–7805.
- Pastor J., Soria B., Belmonte C.* Properties of the nociceptive neurons of the leech segmental ganglion // *J. Neurophysiol.* 1996. V. 75. № 6. P. 2268–2279.
- Paulsen C.E., Armache J.-P., Gao Y. et al.* Structure of the TRPA1 ion channel suggests regulatory mechanisms // *Nature*. 2015. V. 525. № 7570. P. 511–517.
- Peier A.M., Moqrich A., Patapoutian A. et al.* A TRP channel that senses cold stimuli and menthol // *Cell*. 2002a. V. 108. № 5. P. 705–715.
- Peier A.M., Reeve A.J., Andersson D.A. et al.* A heat-sensitive TRP channel expressed in keratinocytes // *Science*. 2002b. V. 296. № 5575. P. 2046–2049.
- Peng G., Shi X., Kadowaki T.* Evolution of TRP channels inferred by their classification in diverse animal species // *Mol. Phylogenet. Evol.* 2015. V. 84. P. 145–157.
- Phillips A.M., Bull A., Kelly L.E.* Identification of a *Drosophila* gene encoding a calmodulin-binding protein with homology to the *trp* phototransduction gene // *Neuron*. 1992. V. 8. № 4. P. 631–642.
- Prevarskaya N., Zhang L., Barritt G.* TRP channels in cancer // *Biochim. Biophys. Acta*. 2007. V. 1772. № 8. P. 937–946.
- Pryor P.R., Reimann F., Gribble F.M. et al.* Mucolipin-1 is a lysosomal membrane protein required for intracellular lactosylceramide traffic // *Traffic*. 2006. V. 7. № 10. P. 1388–1398.
- Quinn W.G., Harris W.A., Benzer S.* Conditioned behavior in *Drosophila melanogaster* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1974. V. 71. № 3. P. 708–712.
- Rawls S.M., Gomez T., Ding Z. et al.* Differential behavioral effect of the TRPM8/TRPA1 channel agonist icilin (AG-3-5) // *Eur. J. Pharmacol.* 2007. V. 575. № 1–3. P. 103–104.
- Schüler A., Schmitz G., Reft A. et al.* The Rise and Fall of TRP-N, an ancient family of mechanogated ion channels, in Metazoa // *Genome Biol. Evol.* 2015. V. 7. № 6. P. 1713–1727.

- Soldano A., Alpizar Y.A., Boonen B. et al.* Gustatory-mediated avoidance of bacterial lipopolysaccharides via TRPA1 activation in *Drosophila* // eLife. 2016. № 5. e13133.
- Story G.M., Peier A.M., Reeve A.J. et al.* ANKTM1, a TRP-like channel expressed in nociceptive neurons, is activated by cold temperatures // Cell. 2003. V. 112. № 6. P. 819–829.
- Sun L., Hua Y., Vergarajauregui S. et al.* Novel role of TRPML2 in the regulation of the innate immune response // J. Immunol. 2015. V. 195. № 10. P. 4922–4932.
- Tang Q., Guo W., Zheng L. et al.* Structure of the receptor-activated human TRPC6 and TRPC3 ion channels // Cell Res. 2018. V. 28. P. 746–755.
- Thurm U.* An insect mechanoreceptor. Part I. Fine structure and adequate stimulus // Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol. 1965. V. 30. P. 75–82.
- Tominaga M., Caterina M.J., Malmberg A.B. et al.* The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain-producing stimuli // Neuron. 1998. V. 21. № 3. P. 531–543.
- Tracey W.D., Wilson R.I., Laurent G. et al.* Painless, a *Drosophila* gene essential for nociception // Cell. 2003. V. 113. № 2. P. 261–273.
- Turner H.N., Armengol K., Patel A.A. et al.* The TRP channels Pkd2, NompC, and Trpm act in cold-sensing neurons to mediate unique aversive behaviors to noxious cold in *Drosophila* // Curr. Biol. 2016. V. 26. № 23. P. 3116–3128.
- Venkatachalam K., Montell C.* TRP channels // Annu. Rev. Biochem. 2007. V. 76. P. 387–417.
- Viana F.* TRPA1 channels: molecular sentinels of cellular stress and tissue damage // J. Physiol. 2016. V. 594. № 15. P. 4151–4169.
- Viswanath V., Story G.M., Peier A.M. et al.* Opposite thermosensor in fruitfly and mouse // Nature. 2003. V. 423. № 6942. P. 822–823.
- Walker R.G., Willingham A.T., Zuker C.S.* A *Drosophila* mechanosensory transduction channel // Science. 2000. V. 287. № 5461. P. 2229–2234.
- Walters E.T., Williams A.C.C.* Evolution of mechanisms and behaviour important for pain // Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. 2019. V. 374. № 1785: 20190275.
- Wang H., Cheng X., Tian J. et al.* TRPC channels: structure, function, regulation and recent advances in small molecular probes // Pharmacol. Ther. 2020. V. 209. № 1. P. 497–107.
- Wes P.D., Chevesich J., Jeromin A. et al.* TRPC1, a human homolog of a *Drosophila* store-operated channel // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1995. V. 92. № 21. P. 9652–9656.
- Winston K.R., Lutz W.* Linear accelerator as a neurosurgical tool for stereotactic radiosurgery // Neurosurgery. 1988. V. 22. № 3. P. 454–464.
- Wong F., Schaefer E.L., Roop B.C. et al.* Proper function of the *Drosophila* *trp* gene product during pupal development is important for normal visual transduction in the adult // Neuron. 1989. V. 3. № 1. P. 81–94.
- Wong K.K., Banham A.H., Yaacob N.S. et al.* The oncogenic roles of TRPM ion channels in cancer // J. Cellular Physiology. 2019. V. 234. P. 14556–14573.
- Yan Z., Zhang W., He Y. et al.* *Drosophila* NOMPC is a mechanotransduction channel subunit for gentle-touch sensation // Nature. 2013. V. 493. P. 221–225.
- Yin Y., Le S.C., Hsu A.L. et al.* Structural basis of cooling agent and lipid sensing by the cold-activated TRPM8 channel // Science. 2019. V. 363. № 6430. eaav 9334.
- Yin Y., Wu M., Zubcevic L. et al.* Structure of the cold- and menthol-sensing ion channel TRPM8 // Science. 2018. V. 359. P. 237–241.
- Zhang W., Cheng L.E., Kittelmann M. et al.* Ankyrin repeats convey force to gate the NOMPC mechanotransduction channel // Cell. 2015. V. 162. № 6. P. 1391–1403.
- Zhu X., Chu P.B., Peyton M. et al.* Molecular cloning of a widely expressed human homologue for the *Drosophila* *trp* gene // FEBS Lett. 1995. V. 373. № 3. P. 193–198.

Transient Receptor Potential Family of Channel Proteins – TRP

E. E. Kuvaeva¹, I. B. Mertsalov¹, and O. B. Simonova^{1,*}

¹ Koltzov Institute of Developmental Biology of Russian Academy of Sciences, ul. Vavilova, 26, Moscow, 119334 Russia

*e-mail: osimonova@hotmail.com

Proteins with a transient receptor potential (TRP) function in the cell membrane as Ca²⁺-permeable non-selective cation channels. TRP channels play a critical role in the functioning of sensory systems: visual, gustatory, olfactory, auditory, haptic, thermoregulatory, and osmoregulatory. Some members of this superfamily, as it turned out, play an important role in the control of growth, differentiation, proliferation, cell polarization, and apoptosis. TRP channels exhibit more diverse activation and selectivity mechanisms than any other group of ion channels – one TRP channel can be activated by multiple mechanisms. However, the TRP family proteins have in common that they play a decisive role in the perception of all major classes of external stimuli and are capable of definition the local changes in the internal environment. The explosion of interest in TRP channels over the past two decades has led to a radical restructuring of the family. The review is devoted to the description of channel proteins-receptors of the TRP family, the history of their study and classification.

Keywords: sensory systems, receptor, ion channels, TRP