



ШУБА

Ярослав Михайлович — академік НАН України, завідувач відділу нервово-м'язової фізіології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України

ВІД НЕЗРЯЧОЇ МУХИ ДО ЗАХВОРЮВАНЬ ЛЮДИНИ: ІСТОРІЯ ВІДКРИТТЯ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ТЕРМО- І МЕХАНОРЕЦЕПТОРІВ

**Нобелівська премія з фізіології або медицини
2021 року**

Нобелівську премію з фізіології або медицини у 2021 р. присуджено двом ученим із США — Девіду Джуліусу (David Julius) з Каліфорнійського університету в Сан-Франциско та Ардему Патапутяну (Ardem Patapoutian) з Дослідницького інституту Скріптса в Сан-Дієго за «їхні відкриття рецепторів температури і дотику» (for their discoveries of receptors for temperature and touch). У пресрелізі Нобелівського комітету зазначено, що «ці проривні відкриття стимулювали інтенсивну дослідницьку діяльність, що розширила горизонти нашого розуміння того, як нервова система відчуває тепло, холод і механічні подразники, та визначили важливі відсутні ланки у взаємодії між нашими органами відчуття і навколишнім середовищем».

Ключові слова: Нобелівська премія з фізіології або медицини 2021 року, рецептор температури, рецептор дотику, Девід Джуліус, Ардем Патапутян.

Вітаючи цьогорічних лауреатів, ми маємо пам'ятати, що Нобелівська премія — це зазвичай кульмінація наукової роботи, в основі якої лежать зусилля багатьох дослідників, подекуди з досить віддалених один від одного напрямів досліджень, яким з плином часу довелося конвергувати в єдине потужне пізнавальне русло. Це повною мірою стосується і цьогорічної премії з фізіології або медицини, яку було присуджено Девіду Джуліусу (David Julius) та Ардему Патапутяну (Ardem Patapoutian) за «їхні відкриття рецепторів температури і дотику» (for their discoveries of receptors for temperature and touch). У цій статті ми покажемо, як виникли ці відкриття в історичному аспекті і які досягнення біомедичної науки їм передували.

Однак спочатку варто визначитися з термінологією.

По-перше, *рецептор* — це білкова структура, здатна сприймати наявність у навколишньому середовищі сигналів-стиму-



Фото © UC San Francisco

ДЕВІД ДЖУЛІУС (David Julius) — американський фізіолог, професор Каліфорнійського університету в Сан-Франциско. Народився 4 листопада 1955 р. в Нью-Йорку на Брайтон-Біч у єврейській сім'ї вихідців з Росії. Закінчивши школу імені Авраама Лінкольна, вступив до Массачусетського технологічного інституту, в якому в 1977 р. здобув ступінь бакалавра. Потім став аспірантом Каліфорнійського університету в Берклі і в 1984 р. здобув там ступінь PhD. Науковими керівниками його дисертації з вивчення механізмів процесингу і секреції пептидних гормонів дріжджами *Saccharomyces* були Джеремі Торнер (Jeremy Thorner) і Ренді Шекман (Randy Schekman), нобелівський лауреат 2013 р. Потім упродовж п'яти років працював як постдок у Колумбійському університеті в лабораторії Річарда Акселя (Richard Axel), нобелівського лауреата 2004 р., де розробив нові методи експресійного клонування, які дали змогу ідентифікувати гени, що кодують рецептори серотоніну. Незалежну дослідницьку кар'єру розпочав у 1990 р. в Каліфорнійському університеті в Сан-Франциско, зосередившись на дослідженні іонних каналів. Згодом став там професором і очолив кафедру фізіології. На початок листопада 2021 р. його індекс Гірша за даними Scopus становив 75.

Д. Джуліус — член Національної академії наук США (2001), Американської академії мистецтв і наук (2005). У 2007–2020 рр. був редактором журналу *Annual Review of Physiology*. Має багато наукових відзнак, зокрема він — лауреат премії Едварда Перла у галузі нейробиології (2000), премії Клауса Йохима Цюльха (2006), премії Пассано (2010), премії принцеси Астурійської (2010), премії Шао з медицини і наук про життя (2010), премії Пола Янссена за біомедичні дослідження (2013), міжнародної премії Гайрднера (2017), премії Розенстіла (2019), премії «За прорив у науках про життя» (2020), премії BBVA Foundation *Frontiers of Knowledge Awards* (2020), премії Кавлі (2020). Останні нагороди, як і цьогорічну Нобелівську премію, Д. Джуліус розділив з А. Патанутяном.

лів у вигляді хімічних сполук (лігандів) або фізико-хімічних характеристик середовища, таких як освітленість, температура, тиск, тоничність, кислотність, і перетворювати ці сигнали на каскад внутрішньоклітинних взаємодій молекул-посередників, що зрештою впливає на поведінку або стан клітини. Найчастіше рецептори занурені у товщу клітинної оболонки (мембрани) так, що та їх частина, яка безпосередньо містить рецепторну ділянку, що сприймає сигнал, звернена назовні, а та частина, яка передає сигнал молекулам-посередникам, — всередину (однак є і суто внутрішньоклітинні рецептори для ліпофільних лігандів, які здатні проникати крізь ліпідний матрикс — бішар клітинної мембрани). Рецептори прийнято називати за ім'ям хімічного ліганду або фізичного стимулу, які вони сприймають (наприклад, рецептор адреналіну, рецептор фотонів, той же рецептор температури). Таке визначення рецептора передбачає, що він є молекулярним субстратом для сприйняття зазначених стимулів. Воно є справедливим для сучасної біохімії і молекулярної фізіології. Це визначення потрібно відрізнити від класичного, анатомічного визначення, під яким розуміють спеціалізований тип клітин-рецепторів, які реагують на певні сигнали як єдине ціле з метою їх передачі на інші клітини і системи організму.

По-друге, *іонний канал* — це білковий комплекс, що пронизує клітинну мембрану і утворює заповнену водою субнанорозмірну пору, крізь яку основні іони, що входять до складу біологічних рідин (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^-), можуть переходити з одного боку мембрани на інший. Відкриття і закриття пори для руху іонів також регулюється хімічними лігандами або фізико-хімічними факторами середовища, а отже, іонний канал є окремим випадком рецептора, в якому роль посередника відіграють іони. Це особливо справедливо щодо іонів Ca^{2+} , які регулюють багато клітинних процесів, а тому здатність іонного каналу пропускати Ca^{2+} робить цей канал особливо важливим у життєдіяльності клітин. Історично іонні канали прийнято було називати за типом іона, який через нього проникає, — натрієвий, калієвий, хлор-

ний, кальцієвий, неселективний. Однак після відкриття іонних каналів, які пропускають одні й ті самі іони, але відкривання пори яких регулюється різними фізико-хімічними стимулами, багато з цих каналів стали також називати рецепторами, додаючи до назви ліганду слово «іонотропний», що якраз і вказує на суміщення рецептора з іонопровідною порою в єдиному білковому комплексі (наприклад, іонотропний ацетилхоліновий рецептор — це іонний канал, який відкривається молекулою лігандом — ацетилхоліном). Оскільки іони електрично заряджені, їх проникнення через пору каналу приводить до виникнення трансмембранного струму, який у свою чергу може змінювати електричний потенціал на клітинній мембрані. Саме це лежить в основі генерації клітинами електричних сигналів. Базову інформацію про властивості, класифікацію, фізіологічну і патофізіологічну роль мембранних іонних каналів і рецепторів можна отримати з україномовних джерел (наприклад, [1]).

Події, що передували відкриттю терморепторів. Початком формування одного з напрямів досліджень, який привів до відкриття рецепторів температури, можна вважати кінець 1960-х років, коли було описано мутацію плодової мушки *Drosophila melanogaster*, яка проявляється в тому, що мухи-мутанти сліпнуть після того, як їх піддають яскравому освітленню [2]. Вимірювання електроретинограми (ЕРГ), яка відображає сумарну електричну реакцію всього фасеткового ока мухи на світло, показало, що в мутантних мух ця реакція швидко припиняється і після періоду темряви у відповідь на повторний спалах не відновлюється. Водночас у нормальних мух (на відміну від мутантів їх ще називають «дикотиповими» (wild-type)) ЕРГ при освітленні лише трохи зменшується за рахунок адаптації, а після періоду темряви повністю відновлюється.

Подальші дослідження вже на окремих клітинах-фоторецепторах мутантних мух показали, що їх рецепторний потенціал (зміна мембранного потенціалу клітини-фоторецептора, який вона генерує у відповідь на світловий стимул) при освітленні спочатку швидко



Фото Twitter | @NobelPrize

АРДЕМ ПАТАПУТЯН (Ardem Patapoutian) — американський молекулярний біолог і нейробіолог вірменського походження, професор нейробіології в Дослідницькому інституті Скріппса (Scripps Research Institute) в Сан-Дієго (штат Каліфорнія) та дослідник Медичного інституту Говарда Х'юза (Howard Hughes Medical Institute).

Народився 2 жовтня 1967 р. в Бейруті (Ліван) у родині вихідців з Вірменії, батько — письменник, поет, перекладач, відомий під псевдонімом Саргіс Ваагн, мати — директорка вірменської початкової школи в Бейруті. У 1986 р. родина емігрувала до США. Ступінь бакалавра з клітинної біології А. Патапутян здобув у 1990 р. в Університеті Каліфорнії в Лос-Анджелесі. Дисертацію PhD захистив у 1996 р. у Каліфорнійському технологічному інституті в лабораторії Барбари Волд (Barbara Wold). Як постдок працював у Каліфорнійському університеті в Сан-Франциско, де в той самий час Д. Джуліус відкрив рецептор капсаїцину. Ця тематика зацікавила А. Патапутяна, і він незалежно від групи Д. Джуліуса розпочав експерименти з ментолом.

У виступі під час вручення премії BBVA Foundation Frontiers of Knowledge Awards у 2020 р. Д. Джуліус і А. Патапутян зізналися, що спочатку вони жорстко конкурували один з одним, але потім їхні роботи стали «взаємодоповнюючими», оскільки у 2000 р. А. Патапутян перейшов у Дослідницький інститут Скріппса і почав досліджувати інші рецептори. Паралельно він працював у Дослідницькому центрі компанії Novartis, а з 2014 р. також є дослідником Медичного інституту Говарда Х'юза. На початок листопада 2021 р. його індекс Гірша за даними Scopus становив 72.

А. Патапутян — член Американської асоціації сприяння розвитку науки (2016), Національної академії наук США (2017), Американської академії мистецтв і наук (2020), лауреат премії В. Олдена Спенсера (2017), премії Розенстіла (2019), премії BBVA Foundation Frontiers of Knowledge Awards (2020), премії Кавлі (2020).

наростає, а потім настільки ж швидко спадає майже до темного рівня, тобто має транзентну природу [3]. Це дало підстави назвати відповідну мутацію TRP — транзентний рецепторний потенціал (transient receptor potential — TRP), а самих мух — TRP-мутантами. Виявилося також, що квазістаціонарна фаза рецепторного потенціалу, яка зникає у TRP-мутантів, пов'язана з входом кальцію у фоторецептор під час процесу фотоперетворення завдяки активації деяких (на той час невідомих) кальційпровідних іонних каналів у мембрані фоторецептора. Цей вхід кальцію є надзвичайно важливим у механізмі фотосприйняття мухи.

TRP-мутацію простежили до 3-ї хромосоми геному *Drosophila*, і коли відповідний ген було клоновано [4], встановили, що його продуктом є інтегральний мембранний білок, який зрештою дійсно вдалося ідентифікувати як Ca^{2+} -провідний іонний канал, необхідний для підтримання збудженого стану фоторецептора *Drosophila* під час освітлення [5].

Послідовність гена *trp*¹ з *Drosophila* дозволила в подальшому виявити за допомогою гомологічного сканування (гомологія в біології означає структурну подібність біологічних об'єктів унаслідок їх спільного еволюційного походження) споріднені за своєю молекулярною будовою іонні канали з тканин ссавців, яких виявилось так багато, що їх довелося класифікувати в окрему суперродину, яку так і назвали — TRP, а у межах цієї суперродини на різні підродини (див., напр., [6]). Класифікацію на підродини проводили за різними структурно-функціональними ознаками додаванням до аббревіатури TRP додаткової літери, яка позначала цю ознаку, — TRPC, TRPM, TRPV, TRPA тощо. Причому, незважаючи на базову подібність структури, іонні канали — окремі представники суперродини TRP вирізнялися тим, що їх відкривання і закривання регулювалося найрізноманітнішими фізико-хімічними стимулами (про ці стимули трохи пізніше).

¹ У біології гени прийнято позначати прописними літерами, а відповідні їм білкові продукти — друківаними.

Читач може запитати: як же так, канали схожі за структурою, а реагують на різні стимули? Відповісти на це питання можна дуже просто, якщо навести приклад із повсякденного життя. Усі чотириколісні транспортні засоби походять від спільного предка — звичайного гужового возу і мають з ним спільні структурні ознаки: чотири колеса, дві вісі, платформу, борти. Специфіка ж кожного із сучасних чотириколісних транспортних засобів визначається додатковими пристосуваннями, які люди додавали до цієї базової структури, щоб надати їм нових функцій. Так і з TRP-каналами ссавців — вони структурно схожі як один з одним, так і з TRP-каналом мухи, але еволюція «навішала» на кожен з них додаткові елементи, щоб вони відповідали конкретним потребам.

Читач може поставити ще одне питання: добре, а до чого тут взагалі вся ця розповідь про муху і TRP-канали, а де ж терморекцептори? Річ у тім, що всі терморекцептори виявилися представниками TRP-суперродини іонних каналів. Більше того, сьогодні TRP-канали ссавців загалом, а не лише їх термочутливих представників, розглядають як важливі детермінанти майже всіх неінфекційних захворювань людини і вони стали перспективними мішенями для пошуку нових засобів терапії [7]. Ось так непрактичний, здавалося б, з точки зору пересічного громадянина інтерес науковців наприкінці 1960-х років до того, чому муха сліпа, за 40 років розвинувся в цілком практичні завдання для сучасної медицини. Ця історія свідчить про те, що нинішня тенденція очікувати, а то й вимагати, від науковця негайного практичного результату є контрпродуктивною, оскільки обмежує коло його пошуків і, зрештою, знижує шанси на отримання такого результату.

Другий напрям досліджень, який привів до відкриття терморекцепторів, стосується сенсорної фармакології. Біля його витоків стоїть угорський фармаколог Ніколас (Міклош) Янчо (Nicholas Jancso) (1903—1966) [9], який ще наприкінці 1940-х років з'ясував, що дія капсаїцину — сполуки, яка є основною подразнюючою складовою червоного перцю з роду *Capsicum*, при його тривалому прикладанні до

шкіри, рогівки або дихальних шляхів експериментальних тварин полягає в індукції нейрогенного запалення з одночасною десенсibiliзацією (тобто втратою чутливості) сенсорних нервових закінчень, які іннервують відповідну ділянку. Капсаїцин як окрему сполуку було виділено ще в середині XIX ст., а його хімічну будову встановлено в 1919 р. [9].

Відтоді, завдяки своїм «пекучим» властивостям, він залишається чи не основним інструментом сенсорної фармакології. Нейрогенне ж запалення полягає у тому, що чутливі (аферентні) нервові закінчення, які сприймають больові сигнали (їх ще називають ноцицепторами, від лат. *nocere* — ушкодження), при їх стимуляції виділяють у навколишнє середовище так звані прозапальні нейропептиди — субстанцію P (substance P, SP) та кальцитонін-ген-зв'язаний пептид (calcitonin-gene-related peptide, CGRP). Останні, діючи на оточуючі клітини судин (ендотеліальні та гладком'язові), викликають характерні для запальної реакції вазодилатацію, екстравазацію (тобто витікання плазми крові з судин) та набряк. До речі, результати досліджень Н. Янчо в епоху «залізної завіси» були мало відомі у світі через труднощі з публікаціями в міжнародній науковій літературі, і лише після розпаду соціалістичної системи вони здобули широке визнання.

Подальші дослідження дозволили висунути обґрунтовану концепцію щодо наявності у ноцицептивних нервових закінченнях спеціалізованого капсаїцинового рецептора, активація якого капсаїцином спричиняє виникнення мембранного струму, участь у переносі якого беруть іони Ca^{2+} . Це у свою чергу приводить до збудження нервових закінчень, наслідком чого є відчуття болю, з одночасним вивільненням з них прозапальних нейропептидів, які продукують локальні запальні реакції. Неперервна ж дія капсаїцину впродовж певного часу десенсibiliзує рецептор, унаслідок чого нервові закінчення повністю втрачають свою чутливість до будь-яких подразників з настанням тривалого анальгезивного ефекту.

Рецептор жару. Рецептор капсаїцину тривалий час залишався суто феноменологічним

поняттям, аж поки група науковців на чолі з Девідом Джуліусом не поставила собі за мету з'ясувати молекулярну природу цього рецептора, клонувавши ген, що його кодує. Для цього було використано стратегію так званого експресійного клонування [10], яка полягає в тому, щоб із сенсорних нейронів спінальних гангліїв щура (спінальні ганглії — це скупчення нейронів у ділянці хребта, що надсилають свої закінчення на периферію, де вони сприймають сигнали болю, холоду, тепла та дотику) спочатку виділити ДНК, яка відповідає кодуючим послідовностям усіх генів, що активуються в цих нейронах (цю ДНК ще називають комплементарною, кДНК). Потім цю кДНК розділити на частини, і кожен частину окремо ввести в сторонні клітини-реципієнти, щоб ці клітини почали її гетерологічно експресувати² (тобто напрацьовувати білки, які вона кодує, звідси і назва «експресійне клонування»). Клітини з кожною порцією введеної кДНК перевірити на предмет того, чи відповідають вони на капсаїцин так само, як і нативні нейрони, тобто виникненням мембранного струму і підвищенням внутрішньоклітинної концентрації Ca^{2+} . Ту порцію кДНК, яка дасть позитивний результат, знову розділити на частини і так перебором дійти до однієї-єдиної послідовності ДНК, що індукуватиме у клітинах-реципієнтах потрібну відповідь на капсаїцин.

Незважаючи на величезні трудовозатрати, ця стратегія привела до успіху — в 1997 р. із суміші кДНК спінальних гангліїв миші і щура було виділено кодуєчу послідовність гена капсаїцинового рецептора [10]. Виявилось, що продуктом відповідного гена є каналотворюючий мембранний білок, який несподівано — о, диво! — мав надзвичайну структурну подібність до TRP-каналу з мушки *Drosophila*. Цей каналотворюючий білок автори спочатку назвали VR1, що розшифровується як ванілоїдний рецептор 1 (vanilloid receptor 1). Ця назва засвідчувала, що капсаїцин є представни-

² Коли в клітинах або організмах штучно експресується не рідний (сторонній) для них генетичний матеріал, таку експресію називають гетерологічною (від грец. *heteros* — інший).

ком ванілоїдів (vanilloids) — хімічних сполук, які містять у своєму складі ванілілову групу (vanillyl group) і поряд з капсаїцином включають резиніфератоксин, ванілін, олваніл, нонівамід, апоцинін тощо. Однак незабаром, щоб підкреслити належність капсаїцинового рецептора саме до суперродини TRP-каналів ссавців, його було перейменовано на TRPV1, де додавання літери «V» якраз і вказувало на належність до ванілоїдної підродини, а цифра «1» — на те, що це був її перший представник.

Дослідження властивостей капсаїцинового рецепторканального комплексу показали, що він є катіонпровідним зі значною проникністю для Ca^{2+} і може також активуватися, крім, власне, капсаїцину, ще й підвищенням температури навколишнього середовища до рівня, коли вона починає спричиняти больові відчуття (приблизно 45°C). Таким чином виявилось, що больові відчуття від подразнюючої хімічної речовини — капсаїцину, яка є хімічним аналогом пекучості, і, власне, від безпосереднього нагрівання мають одне й те саме «молекулярне походження» — вони пов'язані з активацією «мухоподібного» TRPV1 каналу у чутливих ноцицептивних нервових закінченнях.

До речі, те, що рецептор капсаїцину і рецептор жару миші і щура виявився однією й тією ж білковою молекулою, можна вважати цілковитою випадковістю, оскільки, наприклад, птахи і кролі «пекучість» капсаїцину не відчують, хоча в їхніх нервових закінченнях міститься TRPV1, який реагує на болісне нагрівання (жар). Клонування пташиного TRPV1 і його порівняння зі щурячим якраз і дозволило виявити у структурі останнього рецепторну ділянку, яка відповідає за зв'язування капсаїцину [11].

Рецептор помірного холоду. Наступним знаменним роком у відкритті терморекторів став 2002 рік, коли було клоновано рецептор холоду і ментолу. До цього відкриття одночасно, наче змовилися, прийшли дві групи — Д. Джуліуса [12] і А. Патапутяна [13], а відповідні статті було опубліковано в одному й тому самому місяці 2002 р. у двох найпрестижніших наукових часописах — *Nature* і *Cell*. Хоча про

змову тут говорити навряд чи доречно, оскільки ці групи конкурували між собою, а тому, як вони одночасно прийшли до фінішу і опублікували свої результати, доводиться лише здогадуватися.

Одночасність тим більше дивує, якщо згадати, що до свого відкриття групи йшли різними шляхами. Д. Джуліус з колегами скористалися традиційним підходом експресійного клонування, який дозволив їм п'ятьма роками раніше ідентифікувати TRPV1. Свій підхід вони аргументували так: якщо рецептор пекучої хімічної речовини — капсаїцину виявився водночас і рецептором жару, то рецептор хімічної речовини, яка викликає відчуття охолодження, — ментолу цілком може виявитися рецептором холодних температур. Тим більше, що функціональні дослідження показували, що як охолодження, так і ментол можуть активувати схожий мембранний струм в обмеженій популяції спеціалізованих холодчутливих сенсорних нейронів експериментальних тварин (щурів) [14]. Ген, який Д. Джуліус зі співробітниками у такий спосіб клонували, дійсно кодував каналотворюючий білок, що, як відзначили автори, був структурно подібний до TRP-каналів і міг бути активований як ментолом, так і помірним охолодженням до 20°C , а тому вони назвали його CMR1 (cold-menthol receptor 1) [12]. У відповідь на активацію CMR1 пропускав катіонний струм з істотним кальцієвим компонентом і крім ментолу й охолодження міг бути активований низкою інших «м'ятних» сполук, що викликають відчуття охолодження, — іциліном (синтетична сполука), евкаліптолом (терпен з евкаліптової олії) та ментоном (терпеноїд з ефірної олії перцевої м'яти, м'яти блошиної, м'яти польової, пеларгонії). Однак назва CMR1 для холод-ментолового рецептора довго не протрималася, оскільки більш влучне найменування запропонувала конкуруюча група А. Патапутяна.

А. Патапутян з колегами обрали для своїх пошуків зовсім інший, біоінформаційний підхід з використанням прихованої моделі Маркова (ППМ) (hidden Markov model, НММ), що у застосуванні до нуклеотидних чи аміно-

кислотних послідовностей дозволяє передбачити невідомі (приховані) послідовності, ґрунтуючись на тих, що вже відомі. Вони створили ПММ з усіх з'ясованих на той час послідовностей TRP-білків з різних видів ссавців для сканування бази даних геномної ДНК людини. За допомогою цієї ПММ їм вдалося передбачити і виявити багато нових, схожих з ділянками TRPV1, послідовностей, що потенційно могли б належати спорідненим каналам. З використанням полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) вони змогли ампліфікувати фрагмент, гомологічний одній з цих послідовностей, із сенсорних нейронів миші і, зрештою, ідентифікувати цілий ген, який містить у своєму складі цей фрагмент [13]. Структурно-функціональний аналіз білкового продукту цього гена показав, що він є каналоформуєчим і що відкривання пори каналу, який він утворює, здійснюється у відповідь на дію ментолу і помірно охолоджуючих температур.

Оскільки структурно цей канал виявився «далеким родичем» TRPV1 (адже на основі подібності він і був клонований), автори відразу назвали його TRPM8. На той час уже було запропоновано уніфіковану номенклатуру суперродини TRP-каналів, яка за структурними ознаками передбачала спочатку лише три підродини: 1) підродина С (від слів «canonical» або «classical»), яка об'єднувала представників, найбільш споріднених з TRP-каналом з мушки *Drosophila*; 2) підродина V (від слова «vanilloid»), першим представником якої став жар-капсаїциновий рецептор TRPV1; 3) підродина М (від слова «melastatin») — меластатин є назвою TRP-подібного білка з клітин меланоми [15]. Отже, холод-ментоловий рецептор TRPM8 став 8-м представником меластатинової підродини і під цією назвою він відомий і дотепер.

Слід зазначити, що за рік до відкриття холодного рецептора експресію його гена було виявлено у простаті людини [16]. Тоді ж було відзначено і схожість білкового продукту цього гена (ген названо *trp-p8*, а продукт — *trp-p8*) з TRP-каналами, однак його функціональне значення не було з'ясовано. Цікаво, що метою

авторів цього дослідження був пошук біохімічних маркерів раку простати, і вони встановили, що експресія *trp-p8* (за сучасною номенклатурою — *TRPM8*) збільшується при раку простати порівняно з нормою. Більше того, вони показали, що експресія цього гена з'являється у поширених пухлинах людини — молочної залози, шкіри, легенів, шлунково-кишкового тракту, тоді як у відповідних нормальних тканинах вона відсутня [16]. Це було одним з перших свідчень того, що терморекцептори можуть траплятися і поза межами сенсорної нервової системи, в тканинах, що не обов'язково є експонованими до зовнішніх температур, і не тільки в нормі, а й у патологічних станах, і що через це механізми їх активації і регуляції можуть бути більш різноманітними і складними, ніж проста зміна температури.

Рецептор болісного холоду. TRPM8 було відкрито як рецептор ментолу і скоріше охолодження, ніж справжнього холоду. Водночас функціональні дані, отримані на спінальних сенсорних нейронах гризунів, вказували на те, що деякі з цих нейронів відповідають на холод, але не відповідають на ментол. Маючи це на увазі і застосувавши той самий біоінформаційний підхід, що привів до успіху в клонуванні TRPM8, група А. Патапутяна у 2003 р. клонувала ген TRP-подібного каналу, для активації якого потрібні були нижчі температури, ніж для TRPM8, але який був нечутливим до ментолу [17].

Білковий продукт цього гена на той час також виявився вже відомим під назвою ANKTM1 (назва вказує на наявність у білка так званих анкіринових і трансмембранних структурних доменів) як такий, що експресується у фібробластах, але функції якого залишалися не зовсім зрозумілими. А. Патапутян зі співробітниками у своїх перших дослідженнях оперували саме цією назвою, відзначивши, що хоч ANKTM1 і має подібність до TRP-білків, ця схожість є незначною, що не дозволяло віднести його до жодної з наявних тоді підродин. У зв'язку з цим для ANKTM1 у рамках уніфікованої номенклатури TRP-каналів було створено окрему підродину під літерою «А»

(від слова «анкірін», англ. ankyrin), і він став першим і поки що єдиним представником цієї підроддини під назвою TRPA1.

Серед особливостей TRPA1 слід відзначити такі. TRPA1 постійно траплявся в тих самих чутливих нервових закінченнях, які містили також TRPV1 і реагували на больові стимули. Отже, в одній і тій самій популяції ноцицептивних нейронів TRPV1 відповідав за сприйняття болю, пов'язаного із нагріванням, а TRPA1 — з сильним охолодженням. Водночас TRPM8 був характерним для окремої, холодчутливої популяції сенсорних нейронів. Подібно до TRPV1, який одночасно є рецептором подразнюючої речовини — капсаїцину, для TRPA1 також було виявлено низку подразнюючих хімічних сполук: речовин, що входять до складу кулінарних спецій, — алілізотіоціанат з гірчичної олії, динамальдегід з коричної олії, гвоздичну олію, імбир, васабі, а також забруднювачі навколишнього середовища, зокрема акролеїн — найпростіший ненасичений альдегід, що міститься в тютюновому димі та димі від спалювання органічного палива, для яких він відіграє роль рецептора [18, 19].

Інші терморцептори. TRPV1 і TRPM8 — це класичні канали-терморцептори, роль яких у цій якості було доведено в численних дослідженнях, у тому числі й *in vivo* на моделях трансгенних тварин, у яких відповідний ген був нокаутований (ці тварини втрачали чутливість до відповідних температур, що перевіряли у поведінкових тестах) [20–22]. Стосовно ж ролі TRPA1 як справжнього терморцептора холоду дані виявилися досить суперечливими, і поки його переважно позиціонують як сенсор широкого спектру хімічних подразнюючих речовин, який також може активуватися болісним холодом, прозапальними факторами і бере участь у сприйнятті больових сигналів [23]. Слід зазначити, що до терморцепторів, які реагують на різні діапазони нагріваючих температур — від теплого до пекучого, деякий час відносили ще принаймні трьох представників ванілоїдної підроддини TRP-каналів, до клонування генів яких також доклали руку групи Д. Джуліуса і А. Патапутяна: TRPV2

як нечутливий до капсаїцину сенсор пекучих температур (поріг $\sim 52^\circ\text{C}$) [24], а також TRPV3 [25–27] і TRPV4 [28] як сенсори теплих температур (діапазон $23\text{--}39^\circ\text{C}$). Однак подальші дослідження на мишах, у яких відповідні гени були нокаутовані, не показали очевидних порушень у термочутливості тварин, а тому роль цих каналів як терморцепторів сумнівна.

Водночас експресія справжніх терморцепторів — TRPV1 і TRPM8 виявилася не обмеженою тільки сенсорними нейронами, її було описано в багатьох інших типах клітин (див., напр., [29, 30]), які безпосередньо не пов'язані з температурною чутливістю. В цих клітинах активація і регуляція зазначених терморцепторів здійснюється не змінами температури, а через потрапляння всередину організму хімічних сполук, що є їх лігандами, а також низкою ендогенних факторів, зокрема змінами рН, кальцієм та деякими молекулами-посередниками пептидної і ліпідної природи. Наприклад, ендогенні активатори TRPV1, серед яких найвідомішим є анандамід³, навіть здобули спеціальну назву — ендованілоїди [31]. Низка ендогенних факторів також відіграють роль сенсорибілізаторів (тобто посилювачів чутливості) цих каналів до справжніх активаторів. Залежно від типу клітин і контексту при своїй активації як TRPV1, так і TRPM8 завдяки властивій їм кальцієвій проникності можуть впливати на клітинні процеси, які регулюються кальцієм, — скорочення, секрецію, проліферацію, міграцію, апоптоз. У зв'язку з цим їх, зокрема, розглядають як важливі детермінанти злогокісного переродження клітин (див., напр., [32]).

Терапевтичний потенціал терморцепторів. Термочутливі TRPV1, TRPM8 і TRPA1 є на сьогодні одними з найбільш досліджуваних іонних каналів, яким присвячено тисячі статей і сотні оглядів. Це пояснюється їх участю як у процесах сприйняття болю, так і в багатьох інших процесах, що впливають на поведінку і функцію різних типів клітин. Однак саме по-

³ Анандамід — жирнокислотний нейромедіатор, що активує канабіноїдні рецептори, які також є мішенями дії основного психоактивного компоненту канабісу (коноплі) — тетрагідроканабінолу.

ширеність терморецепторів і їх залучення до цілої низки клітинних процесів стримує їх терапевтичне таргетування, оскільки намагання фармакологічно вплинути на них в якомусь одному контексті може спричинити небажані побічні дії. На сьогодні є досить великий арсенал фармакологічних засобів впливу на терморецептори, але переважна більшість з них мають експериментальний характер і не виходять за межі дослідницьких лабораторій.

TRPV1 розглядають насамперед як мішень для розроблення знеболювальних засобів [33]. У цьому напрямі ведуться пошуки як специфічних блокаторів TRPV1, так і його активаторів, які спочатку хоч і можуть викликати спалах болю, однак з часом приводять до десенсибілізації TRPV1, наслідком чого є тривале припинення больових відчуттів. Багато TRPV1-специфічних речовин уже перебувають на різних стадіях клінічних випробувань проти нейропатичного, онкологічного, стоматологічного, постопераційного болю, болю опорно-рухового апарату тощо [33]. Що стосується антагоністів TRPV1, то їх клінічне використання як знеболювальних було обмежено шкідливими побічними ефектами, зокрема сильною гіпертермією [34], щодо механізмів виникнення якої є кілька теорій. TRPV1-активатори, зокрема резиніфератоксин, викликають потужну дефункціоналізацію ноцицепторів унаслідок десенсибілізації і таким чином спричиняють тривалий знеболювальний ефект. У цьому аспекті саме резиніфератоксин має переваги над капсаїцином, оскільки він викликає слабший початковий подразнювальний ефект і працює в менших концентраціях.

Рецептори дотику, або, точніше, механорецептори. Здатність відчувати механічні подразники різної модальності — від осмотичного тиску до звукових коливань є еволюційно чи не найдавнішою базовою властивістю всіх живих організмів — від бактерій до людини. Для сприйняття механічних подразників і їх перетворення на електрохімічну форму, придатну для обробки і поширення як у межах окремих клітин, так і між клітинами, «матінка природа» створила спеціалізовані білкові молекули —

механорецептори. Ці білкові молекули також є іонними каналами з тією особливістю, що вони можуть активуватися у відповідь на механічні напруження, які виникають у ліпідному бішарі клітинної мембрани при його розтягненні або зміні мікрокривизни.

Дійсно, іонні канали — це білки, які пронизують ліпідний матрикс мембрани, а тому, очевидно, сили, пов'язані з його деформацією, неодмінно передаватимуться на білкову молекулу каналу, впливаючи на її функціонування. Відповідно до цієї логіки, практично не існує іонних каналів, функціональні властивості яких тією чи іншою мірою не модулювалися б впливами, що викликають деформацію клітинної мембрани. Однак для того, щоб цілком відповідати критеріям механорецептора, іонний канал повинен не просто модулюватися механічним стимулом, який деформує мембрану, а цей стимул має бути основним і приводити до фізіологічно значущої активації каналу, тобто відкриття його іонопровідної пори. Для цього структура білкової молекули каналу має бути такою, щоб забезпечити найбільш ефективно перетворення механічного напруження мембрани у зміни його конформаційного стану (див., напр., [35] про різні моделі такого перетворення).

Такі «справжні» механоактивовані канали вперше було відкрито у грамнегативних бактеріях *Escherichia coli*. Вони містяться у внутрішній мембрані бактерії і відповідають за її реакцію на зміни осмотичного тиску зовнішнього середовища [36, 37]. Їх було названо Msc (Mechanosensitive channels) з додаванням літери, що позначала величину їхньої електричної провідності (L — від large або S — від small), тобто MscL та MscS. Активація цих каналів відбувається у відповідь на розтягнення мембрани, спричинене набуханням бактерії внаслідок входу в неї води при потраплянні в гіпоосмотичне середовище. При цьому відкриття MscL та MscS приводить до виходу з бактерії іонів, що протидіє входу води і сприяє відновленню об'єму. Аналогів MscL- і MscS-каналів у еукаріотів знайдено не було.

Ще одними тільки механоактивованими каналами виявилися канали з нематоди (кругло-

го черв'яка) *Caenorhabditis elegans*, які розташовані у спеціалізованих сенсорних нейронах, що надсилають свої відростки по всій поверхні тіла нематоди і відповідають за її тактильну чутливість (адже у черв'яка тактильна чутливість є основним способом «спілкування» із зовнішнім світом). Відповідні каналоутворюючі білки кодуються групою споріднених генів нематоди — *mec* (їх є кілька під різними номерами) і *deg-1* [38]. Перша назва походить від трьох початкових літер слова «mechanosensory», а друга — від слова «degenerin». Останнє свідчить про існування мутацій цього гена, при яких його білковий продукт, що утворює іонний канал, втрачає можливість бути активованим механічним стимулом і стає конститутивно (тобто постійно) відкритим. Це приводить до порушення осмобалансу в сенсорних нейронах, у яких цей канал експресується, і їх загибелі (тобто дегенерації (degeneration), звідси й назва) внаслідок набухання і розриву мембрани через надлишковий вхід води, результатом чого є втрата нематодами тактильної чутливості.

У ссавців було відкрито споріднену до дегенеринів нематоди групу іонних каналів під назвою ENaC/ASIC⁴, окремі представники якої хоч і мають помітну чутливість до механічних подразників, однак основними в них є все ж таки інші активуючі стимули (див., напр., [1, 39]). Наявність механочутливості виявлено і для багатьох представників TRP-каналів, зокрема й для тих, які вважають терморцепторами, а також для низки каналів, селективних для іонів калію. Однак для всіх них механічні подразники є не основними, а скоріше одними з багатьох інших активуючих чинників [39].

Отже, на початку 2010-х років молекулярна природа механорецепторів ссавців, які б повною мірою відповідали всім критеріям, в науці не була відома, а тому група А. Патапутяна поставила собі за мету знайти такі рецептори [40]. Для цього вони вирішили працювати не з нативними клітинами, які щоразу потрібно отримувати від лабораторних тварин, а з

⁴ Назва походить від словосполучень Epithelial Na⁺ Channels / Acid Sensing Ion Channels.

клітинною лінією, тобто клітинами, які здатні нескінченно довго жити і розмножуватися у штучних умовах поза межами організму, з якого їх було виділено. Критерієм вибору такої лінії була здатність клітин у відповідь на механічну стимуляцію генерувати стабільно відтворюваний мембранний струм (адже передбачалося, що механорецептори — це іонні канали, які при активації пропускають іони). Такими виявилися клітини лінії N2A (або Neuro2A) нейробластами миші, а як механічний стимул застосовували каліброване натискання на поверхню клітини скляним мікроінструментом.

Стратегія пошуку полягала в тому, щоб спочатку визначити, гени яких потенційних каналних білків у клітинах N2A експресуються (білки мають відповідати низці критеріїв, щоб вважатися каналними), потім складений список скоротити, вибравши з нього гени відомих катіонних каналів та мембранних білків з невстановленою функцією, а далі для кожного з вибраних генів створити молекулярно-біологічний інструмент, який дозволив би його тимчасово вимикати (такими інструментами є так звані малі інтерференційні РНК, siRNA). Таким чином було відібрано 73 гени, для вимкнення кожного з яких було створено відповідні siRNA. Скринінг усіх цих siRNA на предмет того, чи здатні вони в разі їх введення у клітини N2A усунути мембранний струм у відповідь на натискання, привів до ідентифікації гена *Fam38A*, що кодує великий мембранний білок з такою самою назвою (*Fam38A*), але з невстановленою функцією, як такого, що бере участь у створенні цього струму [40]. Оскільки білок *Fam38A* виявився необхідним для генерації мембранного струму під дією натискання, його було перейменовано на *Piezo1* (від грец. Πιέζω — натискати).

У хребетних є два гомологічні гени — *Fam38A* і *Fam38B*. Клонування *Fam38B*, який у свою чергу було перейменовано на *Piezo2*, з нейронів спінальних гангліїв миші та його гетерологічна експресія у клітинній системі, яка природно не мала струму, що може бути активований натисканням, приводили до появи такого струму,

хоч і з дещо відмінними біофізичними властивостями порівняно з тим, який з'являвся при гетерологічній експресії *Piezo1* [40]. Відповідно, нокадаун *Piezo2* у нейронах спінальних гангліїв миші приводив до втрати ними струму, активованого натисканням. Все це дозволило зробити висновок, що мембранні білки *Piezo1* і *Piezo2* є компонентами справжніх механорецепторів, які функціонують у зв'язці з катіонними каналами. Однак все ще була ймовірність того, що вони являють собою саме регуляторні компоненти, які відповідають за механочутливість якогось більш складного білкового канального комплексу, аж поки 2 роки потому та сама група науковців на чолі з А. Патапутяном остаточно не довела, що *Piezo1* і *Piezo2* є безпосередньо пороутворюючими білками механоактивованого каналу і не потребують якихось додаткових білків для того, щоб у такій якості функціонувати [41].

Отже, *Piezo1* і *Piezo2* виявилися тими самими справжніми механорецепторами ссавців, молекулярна природа яких так довго залишалася нез'ясованою. У ссавців вони поширені в багатьох типах клітин, які вирізняються чутливістю до механічних стимулів, особливо їх багато в серцево-судинній, респіраторній, сечовидільній системах та сенсорних нейронах (див. огляди [35, 39, 42]). Причому *Piezo1* є більш характерними для клітин ненеурональної природи — епітеліальних, ендотеліальних, гладком'язових, кров'яних, у яких вони забезпечують реакцію клітин у відповідь на деформацію зсуву від рідин, що протікають, деформацію розтягу при зміні об'єму порожнинних органів і еритроцитів, взаємодію із зовнішньоклітинним матриксом, а *Piezo2* — для соматосенсорної системи (тобто системи, яка надає інформацію про стан зовнішнього і внутрішнього середовища організму і передає її у ЦНС). Зокрема, *Piezo2* — це механорецептор у сенсорних нервових закінченнях, які іннервують шкіру, і в клітинах Меркеля⁵, необхідний

⁵ Клітини Меркеля — спеціалізовані епітеліальні клітини, наявні у шкірі, які перебувають у тісному контакті з периферичними терміналами сенсорних нейронів, що реагують на дотик.

для відчуття дотику, в нервових закінченнях, які іннервують скелетні м'язи та легені і реагують на розтягнення м'язів і легень, відповідаючи за пропріоцепцію⁶ та регуляцію дихання. *Piezo1* і *Piezo2* розглядають як перспективні молекулярні мішені для корекції розладів усіх цих систем і процесів.

Сучасний стан розвитку досліджень термо- і механорецепторів. Вивчення термо- і механорецепторів на всіх рівнях — від молекулярного до поведінкового і їх участі у фізіологічних та патофізіологічних процесах є однією з «гарячих» тем сучасної медико-біологічної науки. Пошук найбільш популярної бази даних медико-біологічної літератури PubMed за хоча б одним з ключових слів у резюме статей — TRPV1, TRPM8, *Piezo1*, *Piezo2* — видає 7967 результатів (станом на 14.11.2021) з яких 1036 — це узагальнюючі огляди, а решта — оригінальні роботи. Причому якщо за весь 2002 р. було лише 9 таких статей, то за 2020 р. — 771, а за 2021 р., який ще не завершився, — вже 723. У цьому напрямі досягнуто вражаючих успіхів — отримано криоелектронно-мікроскопічні зображення рецепторів з атомарною роздільною здатністю і з'ясовано їх структуру (до речі, у 2017 р. Жаку Дюбоше, Йоахіму Франку та Річарду Хендерсону було присуджено Нобелівську премію з хімії за «розробку криоелектронної мікроскопії для визначення структури біомолекул у розчині з високою роздільною здатністю»), проведено структурно-функціональний аналіз молекул рецепторів (тобто з'ясовано, які ділянки їх молекул відповідають за яку функцію), створено моделі трансгенних тварин, у яких відповідні гени були нокаутовані або модифіковані, встановлено фізіологічні і патофізіологічні процеси, в яких ці рецептори беруть участь. Однак належить зробити ще багато, особливо в плані визначення терапевтичного потенціалу цих рецепторів і розроблення методів спрямованого впливу на їх функцію.

В Україні дослідженням термо- і механорецепторів займаються фактично тільки в Ін-

⁶ Пропріоцепція — відчуття власного руху і положення тіла.

ституті фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України. Ці дослідження проводяться як власними зусиллями на власній експериментальній базі, так і у співробітництві із зарубіжними колегами і зосереджені, зокрема, на з'ясуванні ролі цих рецепторів у нормальному і патологічному функціонуванні сечостатевої системи, встановленні різних аспектів залучення капсаїцинового рецептора TRPV1 у больову сигналізацію та холод-ментолового рецептора TRPM8 — у регуляцію тонуусу і скорочення судин.

Автор цих рядків особисто розпочав свої дослідження в цій галузі ще у 2002 р., коли вийшли статті груп Д. Джуліуса і А. Патапутяна, які ідентифікували TRPM8 як холододовий рецептор [12, 13]. Разом із французькими колегами ми тоді цікавилися тим, функція яких іонних каналів є онкогенною, тобто сприяє злоякісному переродженню клітин, і одразу пов'язали виявлений за рік до того маркер ракових клітин, білок *trp-r8* [16], з нововідкритим холододовим рецептором TRPM8. Відтоді й почався наш інтерес саме до функції TRPM8 поза межами сенсорної нервової системи. А стимулом нашої уваги до механорецепторів стала особиста зустріч і знайомство на Гордонівській конференції з іонних каналів у 2014 р. з А. Патапутяном, доповіді якого щодо Piezo1 і Piezo2 стали тоді центральними подіями конференції. Свідченням того, що інтерес до проблематики термо- і механорецепторів в Україні зростає, є, зокрема, той факт, що дослідження автора цих рядків зі з'ясування молекулярних механізмів механочутливості сечового міхура в нормі та їх змін при діабеті 2-го типу було підтримано грантом Національного фонду досліджень України (НФДУ).

Ну й на завершення — одвічне для українського суспільства питання: «Чи можуть українські науковці стати лауреатами Нобелівської премії?». Відповідь автора така — можуть, але не за роботу, виконану в Україні. Чому так? А тому що українські науковці за своїм інтелектуальним рівнем, мотивацією, вміннями і працездатністю не поступаються нікому у світі і доводять це своєю роботою в лабораторіях багатьох розвинених у науковому плані країн. Однак умови для проведення наукової роботи в Україні поки що не сприяють продуктивній реалізації цього потенціалу. І йдеться тут не лише про найчастіше згадувану нестачу грошей, адже з початком діяльності НФДУ ситуація принаймні в цьому плані поліпшується. Велике значення має також наявність ефективної інфраструктури з матеріального забезпечення досліджень, використання передових організаційних форм роботи, затребуваність наукових результатів суспільством, престижність наукової роботи, сприятлива нормативно-правова база. А з усім цим в Україні, на жаль, величезні проблеми. Чи міг би будь-який нобелівський лауреат, покладаючись лише на свій інтелект і маючи купу грошей, зробити свої відкриття, працюючи у племені туземців? Питання, гадаю, риторичне. До речі, Ардем Патапутян — етнічний вірменин, який народився в Лівані й емігрував з родиною до США у 19-річному віці. Впевнений, що якби цього не сталося, серед нобелівських лауреатів 2021 року або було б інше прізвище, або премію присудили б за інші досягнення.

Дослідження автора зі з'ясування молекулярних механізмів механочутливості сечового міхура підтримуються грантом НФДУ 2020.02/0189.

REFERENCES

[СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ]

1. Shuba Ya.M. *Basics of molecular physiology of ion channels (Osnovy molekuliarnoi fiziologii ionnykh kanaliv)*. Kyiv: Naukova Dumka, 2010 (in Ukrainian).
[Шуба Я.М. *Основи молекулярної фізіології іонних каналів*. Київ: Наукова думка, 2010.]
2. Cosens D.J., Manning A. Abnormal electroretinogram from a *Drosophila* mutant. *Nature*. 1969. **224**(5216): 285–287. DOI: <https://doi.org/10.1038/224285a0>
3. Minke B., Wu C., Pak W.L. Induction of photoreceptor voltage noise in the dark in *Drosophila* mutant. *Nature*. 1975. **258**(5530): 84–87. DOI: <https://doi.org/10.1038/258084a0>
4. Montell C., Rubin G.M. Molecular characterization of the *Drosophila* trp locus: a putative integral membrane protein required for phototransduction. *Neuron*. 1989. **2**(4): 1313–1323. DOI: [https://doi.org/10.1016/0896-6273\(89\)90069-X](https://doi.org/10.1016/0896-6273(89)90069-X)
5. Hardie R.C., Minke B. The *trp* gene is essential for a light-activated Ca²⁺ channel in *Drosophila* photoreceptors. *Neuron*. 1992. **8**(4): 643–651. DOI: [https://doi.org/10.1016/0896-6273\(92\)90086-S](https://doi.org/10.1016/0896-6273(92)90086-S)
6. Venkatachalam K., Montell C. TRP channels. *Annu. Rev. Biochem.* 2007. **76**: 387–417. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.75.103004.142819>
7. Koivisto A.P., Belvisi M.G., Gaudet R., Szallasi A., Koivisto A.P., Belvisi M.G., Gaudet R., Szallasi A. Advances in TRP channel drug discovery: from target validation to clinical studies. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2021. **15**: 1–19. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00268-4>
8. Jancsó G., Sántha P. The foundation of sensory pharmacology: Nicholas (Miklós) Jancsó and the Szeged contribution. *Temperature (Austin)*. 2015. **2**(2): 152–157. DOI: <https://doi.org/10.1080/23328940.2015.1045683>
9. Nelson E.K. The constitution of capsaicin, the pungent principle of capsicum. *J. Am. Chem. Soc.* 1919. **41**: 1115–1121. DOI: <https://doi.org/10.1021/ja02228a011>
10. Caterina M.J., Schumacher M.A., Tominaga M., Rosen T.A., Levine J.D., Julius D. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature*. 1997. **389**(6653): 816–824. DOI: <https://doi.org/10.1038/39807>
11. Jordt S.E., Julius D. Molecular basis for species-specific sensitivity to “hot” chili peppers. *Cell*. 2002. **108**(3): 421–430. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(02\)00637-2](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(02)00637-2)
12. McKemy D.D., Neuhauser W.M., Julius D. Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation. *Nature*. 2002. **416**(6876): 52–58. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature719>
13. Peier A.M., Moqrich A., Hergarden A.C., Reeve A.J., Andersson D.A., Story G.M., Earley T.J., Dragoni I., McIntyre P., Bevan S., Patapoutian A. A TRP channel that senses cold stimuli and menthol. *Cell*. 2002. **108**(5): 705–715. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(02\)00652-9](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(02)00652-9)
14. Reid G., Flonta M.L. Cold current in thermoreceptive neurons. *Nature*. 2001. **413**(6855): 480. DOI: <https://doi.org/10.1038/35097164>
15. Clapham D.E., Runnels L.W., Strübing C. The TRP ion channel family. *Nat. Rev. Neurosci.* 2001. **2**(6): 387–396. DOI: <https://doi.org/10.1038/35077544>
16. Tsavaler L., Shapero M.H., Morkowski S., Laus R. Trp-p8, a novel prostate-specific gene, is up-regulated in prostate cancer and other malignancies and shares high homology with transient receptor potential calcium channel proteins. *Cancer Res.* 2001. **61**(9): 3760–3769. <https://cancerres.aacrjournals.org/content/61/9/3760>
17. 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., Patapoutian A. ANKTM1, a TRP-like channel expressed in nociceptive neurons, is activated by cold temperatures. *Cell*. 2003. **112**(6): 819–829. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(03\)00158-2](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(03)00158-2)
18. Jordt S.E., Bautista D.M., Chuang H.H., McKemy D.D., Zygmunt P.M., Högestätt E.D., Meng I.D., Julius D. Mustard oils and cannabinoids excite sensory nerve fibres through the TRP channel ANKTM1. *Nature*. 2004. **427**(6971): 260–265. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature02282>
19. Bandell M., Story G.M., Hwang S.W., Viswanath V., Eid S.R., Petrus M.J., Earley T.J., Patapoutian A. Noxious cold ion channel TRPA1 is activated by pungent compounds and bradykinin. *Neuron*. 2004. **41**(6): 849–857. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(04\)00150-3](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(04)00150-3)
20. Caterina M.J., Leffler A., Malmberg A.B., Martin W.J., Trafton J., Petersen-Zeitz K.R., Koltzenburg M., Basbaum A.I., Julius D. Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. *Science*. 2000. **288**(5464): 306–313. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.288.5464.306>

21. Bautista D.M., Siemens J., Glazer J.M., Tsuruda P.R., Basbaum A.I., Stucky C.L., Jordt S.E., Julius D. The menthol receptor TRPM8 is the principal detector of environmental cold. *Nature*. 2007. **448**(7150): 204–208. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature05910>
22. Dhaka A., Murray A.N., Mathur J., Earley T.J., Petrus M.J., Patapoutian A. TRPM8 is required for cold sensation in mice. *Neuron*. 2007. **54**(3): 371–378. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.02.024>
23. Caspani O., Heppenstall P.A. TRPA1 and cold transduction: an unresolved issue? *J. Gen. Physiol.* 2009. **133**(3): 245–249. DOI: <https://doi.org/10.1085/jgp.200810136>
24. Caterina M.J., Rosen T.A., Tominaga M., Brake A.J., Julius D. A capsaicin-receptor homologue with a high threshold for noxious heat. *Nature*. 1999. **398**(6726): 436–441. DOI: <https://doi.org/10.1038/18906>
25. Peier A.M., Reeve A.J., Andersson D.A., Moqrich A., Earley T.J., Hergarden A.C., Story G.M., Colley S., Hogenesch J.B., McIntyre P., Bevan S., Patapoutian A. A heat-sensitive TRP channel expressed in keratinocytes. *Science*. 2002. **296**(5575): 2046–2049. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1073140>
26. Xu H., Ramsey I.S., Kotecha S.A., Moran M.M., Chong J.A., Lawson D., Ge P., Lilly J., Silos-Santiago I., Xie Y., DiStefano P.S., Curtis R., Clapham D.E. TRPV3 is a calcium-permeable temperature-sensitive cation channel. *Nature*. 2002. **418**(6894): 181–186. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature00882>
27. Smith G.D., Gunthorpe M.J., Kelsell R.E., Hayes P.D., Reilly P., Wright J.E., Jerman J.C., Walhin J.P., Ooi L., Egerton J., Charles K.J., Smart D., Randall A.D., Anand P., Davis J.B. TRPV3 is a temperature-sensitive vanilloid receptor-like protein. *Nature*. 2002. **418**(6894): 186–190. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature00894>
28. Güler A.D., Lee H., Iida T., Shimizu I., Tominaga M., Caterina M. Heat-evoked activation of the ion channel, TRPV4. *J. Neurosci.* 2002. **22**(15): 6408–6414. DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-15-06408.2002>
29. Shuba Y.M. Beyond Neuronal Heat Sensing: Diversity of TRPV1 Heat-Capsaicin Receptor-Channel Functions. *Front. Cell Neurosci.* 2021. **14**: 612480. DOI: <https://doi.org/10.3389/fncel.2020.612480>
30. Liu Y., Mikrani R., He Y., Faran Ashraf Baig M.M., Abbas M., Naveed M., Tang M., Zhang Q., Li C., Zhou X. TRPM8 channels: A review of distribution and clinical role. *Eur. J. Pharmacol.* 2020. **882**: 173312. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173312>
31. Van Der Stelt M., Di Marzo V. Endovanilloids. Putative endogenous ligands of transient receptor potential vanilloid 1 channels. *Eur. J. Biochem.* 2004. **271**(10): 1827–1834. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.2004.04081.x>
32. Prevarskaya N., Skryma R., Shuba Y. Ion Channels in Cancer: Are Cancer Hallmarks Oncochannelopathies? *Physiol. Rev.* 2018. **98**(2): 559–621. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00044.2016>
33. Iftinca M., Defaye M., Altier C. TRPV1-Targeted Drugs in Development for Human Pain Conditions. *Drugs*. 2021. **81**(1): 7–27. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01429-2>
34. Gavva N.R., Treanor J.J., Garami A., Fang L., Surapaneni S., Akrami A., Alvarez F., Bak A., Darling M., Gore A., Jang G.R., Kesslak J.P., Ni L., Norman M.H., Palluconi G., Rose M.J., Salfi M., Tan E., Romanovsky A.A., Banfield C., Davar G. Pharmacological blockade of the vanilloid receptor TRPV1 elicits marked hyperthermia in humans. *Pain*. 2008. **136**(1–2): 202–210. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.01.024>
35. Kefauver J.M., Ward A.B., Patapoutian A. Discoveries in structure and physiology of mechanically activated ion channels. *Nature*. 2020. **587**(7835): 567–576. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2933-1>
36. Sukharev S.I., Martinac B., Arshavsky V.Y., Kung C. Two types of mechanosensitive channels in the Escherichia coli cell envelope: solubilization and functional reconstitution. *Biophys. J.* 1993. **65**(1): 177–183. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(93\)81044-0](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(93)81044-0)
37. Sukharev S.I., Blount P., Martinac B., Blattner F.R., Kung C. A large-conductance mechanosensitive channel in E. coli encoded by mscL alone. *Nature*. 1994. **368**(6468): 265–268. DOI: <https://doi.org/10.1038/368265a0>
38. Huang M., Chalfie M. Gene interactions affecting mechanosensory transduction in Caenorhabditis elegans. *Nature*. 1994. **367**(6462): 467–470. DOI: <https://doi.org/10.1038/367467a0>
39. Ranade S.S., Syeda R., Patapoutian A. Mechanically Activated Ion Channels. *Neuron*. 2015. **87**(6): 1162–1179. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.08.032>
40. Coste B., Mathur J., Schmidt M., Earley T.J., Ranade S., Petrus M.J., Dubin A.E., Patapoutian A. Piezo1 and Piezo2 are essential components of distinct mechanically activated cation channels. *Science*. 2010. **330**(6000): 55–60. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1193270>
41. Coste B., Xiao B., Santos J.S., Syeda R., Grandl J., Spencer K.S., Kim S.E., Schmidt M., Mathur J., Dubin A.E., Montal M., Patapoutian A. Piezo proteins are pore-forming subunits of mechanically activated channels. *Nature*. 2012. **483**(7388): 176–181. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature10812>
42. Murthy S.E., Dubin A.E., Patapoutian A. Piezos thrive under pressure: mechanically activated ion channels in health and disease. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2017. **18**(12): 771–783. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.92>

Yaroslav M. Shuba

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1451-7188>

Bogomoletz Institute of Physiology
of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

FROM THE BLIND FLY TO HUMAN DISEASES: THE HISTORY
OF THE DISCOVERY AND STUDY OF THERMO- AND MECHANORECEPTORS

Nobel Prize in Physiology or Medicine 2021

The Nobel Prize in Physiology or Medicine in 2021 was awarded to two scientists from the United States — David Julius from the University of California, San Francisco and Ardem Patapoutian from the Scripps Research Institute in San Diego “for their discoveries of receptors for temperature and touch”. A press release from the Nobel Committee said that “these breakthrough discoveries launched intense research activities leading to a rapid increase in our understanding of how our nervous system senses heat, cold, and mechanical stimuli. The laureates identified critical missing links in our understanding of the complex interplay between our senses and the environment”.

Keywords: Nobel Prize in Physiology or Medicine 2021, receptors for temperature, receptors for touch, David Julius, Ardem Patapoutian.