

Received: 19.11.2019  
Accepted: 24.06.2020  
Published: 12.11.2020

## Budowa, funkcja oraz mechanizm działania receptora waniloidowego TRPV1

### Structure, function, and mechanism of action of the vanilloid TRPV1 receptor

Paweł Siudem, Katarzyna Paradowska

Zakład Chemii Fizycznej, Katedra Farmacji Fizycznej i Bioanalizy, Wydział Farmaceutyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

#### Streszczenie:

Receptor TRPV1 (receptor waniloidowy przejściowego potencjału 1; (transient receptor potential)) to nieselektywny kanał kationowy, który jest aktywowany m.in. przez kapsaicynę. Stąd często nazywany jest również receptorem kapsaicyny, pikantnej substancji zawartej w papryce chili. Receptor jest umiejscowiony we włóknach nerwu czuciowego i komórkach nieneuronalnych, w tym niektórych naczyniowych komórkach śródbłonna oraz komórkach mięśni gładkich. Uważa się, że działa on jako integrator różnorodnych bodźców, zarówno fizycznych, jak i chemicznych, zapewniających uczucie gorąca i bólu. Aktywacja TRPV1 może wpływać na regulację różnych funkcji fizjologicznych, takich jak uwalnianie mediatorów zapalnych w organizmie, odpowiadać za funkcję ruchliwości przewodu pokarmowego czy regulację temperatury. W ostatnich latach przeprowadzono wiele badań, które wskazują, że TRPV1 odgrywa ważną rolę w stanach fizjologicznych i patologicznych układów: pokarmowego, sercowo-naczyniowego i oddechowego. Receptory te są dokładnie badane jako punkt uchwytu nowych leków przeciwbólowych, ale istnieją również dane wskazujące na ich potencjalny udział w patomechanizmie różnych schorzeń np. padaczki. Pojawiają się także informacje, że mogą być przydatne w leczeniu zaburzeń innych niż ból, takich jak: nietrzymanie moczu, przewlekły kaszel i zespół jelita drażliwego. Potrzebę dalszego badania potencjału terapeutycznego antagonistów TRPV1 wskazuje brak skutecznych leków w wielu z tych stanów. W artykule zebrano i podsumowano stan wiedzy na temat receptora TRPV1, jego budowy i mechanizmu działania.

#### Słowa kluczowe:

receptor, TRPV1, kapsaicyna, kanały jonowe, ból

#### Summary:

The TRPV1 receptor (transient receptor potential cation channel subfamily V member 1) is a non-selective cationic channel activated by vanilloids like capsaicin. Therefore, TRPV1 is also called a capsaicin's receptor, which is a spicy substance found in chili peppers. The receptor is located in sensory nerve fibers and non-neuronal cells, for example in vascular endothelial and smooth muscle cells. It is thought to act as an integrator of various physical and chemical stimuli that provide heat and pain. The activation of the TRPV1 may affect at various physiological functions like release inflammatory mediators, gastrointestinal motility and temperature regulation. Numerous studies in recent years show TRPV1 plays an important role in physiology and development of pathological conditions of gastrointestinal, cardiovascular and respiratory system. These receptors are widely studied as a gripping point for new painkillers, but there are also data indicating their potential involvement in the pathomechanism of various diseases, e.g. epilepsy. TRPV1 targeting may be useful not only in pain-treatment but also urinary incontinence, chronic cough or irritable bowel syndrome. The need for further investigation of the therapeutic potential of TRPV1 antagonists indicates the lack of effective drugs to treat many of these conditions. The purpose of this article is to collect and summarize knowledge about the TRPV1 receptor, its structure and mechanism of action.

<b>Keywords:</b>	<b>receptor, TRPV1, capsaicin, ion channels, pain</b>
<b>GICID</b>	01.3001.0014.5104
<b>DOI:</b>	10.5604/01.3001.0014.5104
<b>Word count:</b>	3 176
<b>Tables:</b>	1
<b>Figures:</b>	7
<b>References:</b>	27
<b>Adres autora:</b>	dr Paweł Siudem, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Wydział Farmaceutyczny, Katedra Farmacji Fizycznej i Bioanalizy, Zakład Chemii Fizycznej, Banacha 1, 02-097 Warszawa; e-mail: pawel.siudem@wum.edu.pl

## WSTĘP

Teoria receptorowa, według której warunkiem działania leku jest jego reakcja z receptorem w wyniku czego dochodzi do zmian jego czynności, autorstwa Paula Ehrlicha i Johna Langleya, obecnie jest podstawą farmakologii i nauk farmaceutycznych. Poznanie mechanizmu działania substancji aktywnej wiąże się z analizą receptorów, których aktywacja lub dezaktywacja prowadzi do określonej odpowiedzi biologicznej. Jest tak np. w przypadku kapsaicyny, alkaloidu zawartego w owocach pieprzowca (*Capsicum sp.*), która przez wiązanie się z receptorem TRPV1 wywołuje początkowo uczucie pieczenia, a potem działa przeciwbólowo.

Tę właściwość zaobserwowali rdzenni mieszkańcy Ameryki Południowej, którzy wykorzystywali sproszkowane owoce papryki do łagodzenia bólu zębów, przez wcieranie ich w obolałe dziąsła. Działanie to było wykorzystywane przez stulecia, jednak dopiero w XX w. odkryto strukturę białkową odpowiedzialną za obserwowany efekt farmakologiczny. W 1991 r. opisano receptor TRPV1 (receptor wanilodowy przejściowego potencjału 1), nazywany również receptorem kapsaicyny lub receptorem waniloidowym [23], a 6 lat później zespół M. J. Cateriny sklonował ten receptor. Wtedy po raz pierwszy określono budowę receptora oraz zaproponowano mechanizm działania. Od tego czasu receptor TRPV1 stał się obiektem licznych badań naukowych z wykorzystaniem różnych technik eksperymentalnych (w tym mutagenazy, zapisu patch-clamp, krytalografii, mikroskopii krioelektronowej, chemii obliczeniowej, dokowaniu i symulacji dynamiki molekularnej).

Receptor TRPV1 należy do rodziny receptorów TRP (receptory przejściowego potencjału). Rodzina ta jest podzielona na sześć podrodzin: TRPC (canonical), TRPA (ankyrin), TRPM (melastatin), TRPP (polycystin), TRPML (mucolipin) i TRPV (vanilloid).

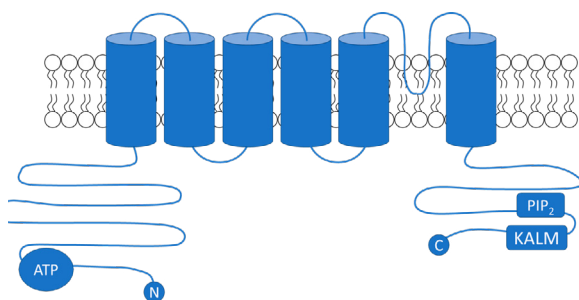
## BUDOWA I MECHANIZM DZIAŁANIA RECEPTORA

Receptor TRPV1 to nieselektywny kanał jonowy przepuszczający jednak jony  $Ca^{2+}$ . Jest najdokładniej jak dotąd opisanym receptorem z rodziny TRP (transient receptor potential) i może być aktywowany przez różne

czynniki, takie jak: wysoka temperatura, endogenne substancje prozapalne czy substancje o charakterze kwasowym [25].

Receptory TRPV1 występują przede wszystkim na obwodowych zakończeniach włókien nerwowych. Tam w wyniku działania pobudzających je bodźców mogą brać udział w powstawaniu i przewodzeniu uczucia bólu [10]. W ośrodkowym układzie nerwowym TRPV1 może być aktywowany przez substancje endogenne, np. anandamid i N-arachidonylo-dopaminę (NADA), choć dotychczas następstwa tego oddziaływania nie są w pełni poznane [22].

TRPV1, jako receptor należący do rodziny TRP, jest zbudowany z sześciu międzybłonowych domen. Między segmentem 5 i 6 znajduje się brama, tworząca strukturę kanału jonowego (ryc. 1). Wewnątrz komórki znajdują się zakończenia receptora: N-koniec oraz C-koniec. C-koniec jest krótszym łańcuchem, w którym są umiejscowione domeny mogące wiązać kalmodulinę (białko modulatorowe, powszechnie występujące w organizmach eukariotycznych) oraz 3,5-bisfosfonian fosfatydyloinozytolu ( $PIP_2$ ). W pierwszej domenie jest zakotwiczony dłuższy N-koniec, do którego może być przywiązany adenozylo-5'-trifosforan (ATP) [15].



**Ryc. 1.** Schemat budowy receptora TRPV1 (N – N-koniec, C – C-koniec,  $PIP_2$  – domena wiążąca  $PIP_2$  z błony komórkowej, KALM – kalmodulina, ATP – domena wiążąca ATP)

Kanał jonowy, jak wspomniano wcześniej, nie jest selektywny, lecz preferuje przewodzenie jonów wapniowych. Dochodzi do tego bezpośrednio po aktywacji przez ligandy lub podwyższoną temperaturę (próg pobudzenia wynosi

około 43°C) [16]. Dlatego sugeruje się, że receptor może pozostawać nieaktywny w warunkach fizjologicznej temperatury ciała. Jednak aktywność receptora może się zmieniać dynamicznie w zależności od stanu panującego w organizmie. Próg aktywacji może być znacząco obniżony w przypadku wystąpienia stanu zapalnego [5]. Uważa się, że TRPV1 pośredniczy w obwodowym czuciu bólu, mogąc obniżyć próg aktywacji i opóźnić reakcję nocycceptorów (receptorów reagujących na bodźce uszkodzające tkanki). W rzeczywistości czynniki prozapalne obniżają próg aktywacji TRPV1. Lista czynników mogących aktywować lub uczulić TRPV1 obejmuje: środowisko kwaśne [6], bradykininę (peptydowy hormon tkankowy) [15], anandamid (kannabinoid występujący w organizmach żywych) [22], metabolity kwasu arachidonowego [4] czy jad pająków [8].

Fosforylacja zależna od kinaz białkowych powoduje uczulanie receptora (np. kinaza białkowa A (PKA) lub C (PKC) [13]), natomiast defosforylacja powoduje desensytyzację. Na przykład morfina hamuje fosforylację przez PKA, co blokuje uczulanie receptora TRPV1 [13]. Natomiast syntetyczny kannabinoid WIN55, za pośrednictwem kalcyneuryny, wpływa na defosforylację i tym samym desensytyzację receptora [12]. Dlatego wskazuje się obecnie, że szlaki kannabinoidowe i opioidowe, a zwłaszcza receptor kannabinoidowy CB1 i  $\delta$ -opiodowy są powiązane fizjologicznie z TRPV1 we włóknach czuciowych. A stan ufosforylowania TRPV1 może być zależny i swoisty dla patologicznego stanu chorobowego [20].

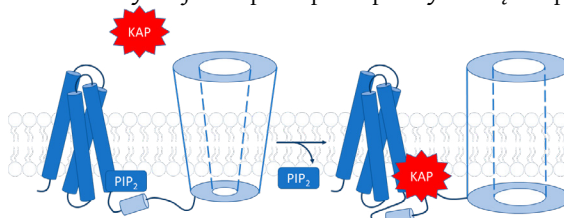
W stanie zamkniętym kanał może zostać otwarty przez waniloidy lub inne czynniki. Otwarcie kanału wiąże się z oddziaływaniem domen receptora z  $PIP_2$ . Znajdujące się w części cytozolowej zakończenia kanału wiążą na N-końcu ATP, a na C-końcu kalmodulinę. Te dwa związki mają przeciwnostawne działanie na aktywność receptora. ATP (adenozyno-5'-trifosforan) zwiększa jego czułość, podczas gdy kalmodulina może hamować jego aktywność [10]. Prawdopodobnie domena wiążąca  $PIP_2$  na C-końcu oddziałuje z  $PIP_2$  obecnym w błonie komórkowej. Gdy kanał jest zamknięty, kapsaicyna wiąże się między jednostką S3 i S4 (aminokwasy odpowiedzialne za oddziaływanie z waniloidami to głównie Tyr511, Ser512, Leu547, Thr550) [7].

Przyłączenie kapsaicyny w miejscu wiążącym powoduje otwarcie kanału, a to umożliwia napływ do wnętrza komórki jonów wapniowych ( $Ca^{2+}$ ). Wzrastające stężenie  $Ca^{2+}$  aktywuje fosfolipazę C (PLC), wywołując hydrolizę  $PIP_2$  do 1,4,5-trifosforanów i diacylglicerolu (DAG), a w konsekwencji prowadzi do inaktywacji kanału. Aktywowana jonami  $Ca^{2+}$  kalmodulina powoduje uwalnianie zakotwiczonego na N-końcu ATP. ATP (ten wielofunkcyjny koenzym) jest niezbędne do resyntezy  $PIP_2$  przez fosforylację jego prekursora fosfatydyloinozytolu przez kinazę fosfatydyloinozytolu ( $PI4K$ ) oraz kinazę 4-fosforanu inozytolu ( $PIP5K$ ).

Obecnie wskazuje się jednak także na ważną rolę  $PIP_2$ , który może regulować pracę receptora również w inny sposób.  $PIP_2$  jako kofaktor może być przyłączony w kieszeni wiążącej waniloidy i w ten sposób stabilizować kanał, gdy jest

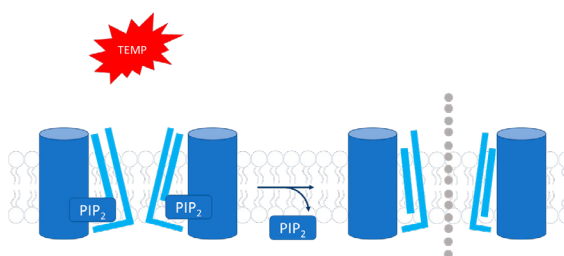
zamknięty (ryc. 2). Agonista receptora, jak np. kapsaicyna, wypiera  $PIP_2$ , co powoduje utworzenie mostka solnego między Arg557 i Glu570. Następnie dochodzi do przesunięcia łącznika domen S4 i S5. Odciągnięcie łącznika od osi kanału otwiera kanał, umożliwiając napływ jonów do wnętrza komórki. Wciąż jednak nie wiadomo, czy rolę czynnika stabilizującego spełnia jedynie  $PIP_2$ . Możliwe jest, że podobną rolę mogą spełniać również inne pochodne fosfatydyloinozytolu [7].

Również aktywacja receptora przez podwyższoną tempe-



**Ryc. 2.** Proponowany schemat otwarcia kanału jonowego pod wpływem agonisty receptora TRPV1. KAP – kapsaicyna, jej zadokowanie powoduje odsunięcie łącznika S4-S5 i poszerzenie światła kanału jonowego

raturę wiąże się z obecnością w strukturze kanału pochodnych fosfatydyloinozytolu, w tym  $PIP_2$ . Może być obecny w pętlach tworzących kanał, między helisami segmentów (ryc. 3).

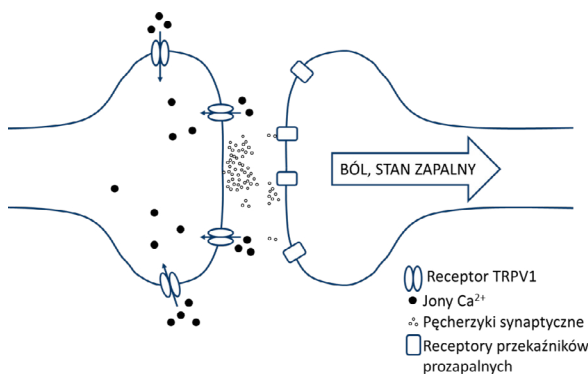


**Ryc. 3.** Proponowany schemat otwarcia kanału jonowego pod wpływem temperatury. Kolorem ciemniejszym oznaczono helisy, a jaśniejszym pętle tworzące kanał jonowy (TEMP – podwyższona temperatura)

Podwyższona temperatura doprowadza do uwolnienia pochodnych fosfatydyloinozytolu, destabilizując zamkniętą strukturę receptora. Dochodzi do otwarcia kanału jonowego i możliwy jest napływ jonów do wnętrza komórki.

Następstwem napływu  $Ca^{2+}$  do komórki jest uwolnienie do przestrzeni międzysynaptycznej neuropeptydów prozapalnych (substancja P, peptyd związany z genem kalcytoniny – CGRP, cholecystokinina) (ryc. 4) [3]. Substancje te wiążą się z odpowiednimi receptorami w zakończeniu postsynaptycznym, co może powodować dalsze przemiany biochemiczne prowadzące do wytworzenia impulsu bólowego.

Po wywołaniu pierwotnego odczucia bólu, w obrębie receptora, dochodzi do wywołanej agonistą zmiany konformacji TRPV1, która powoduje zamknięcie kanału jonowego. Ten proces jest zależny od wewnątrzkomórkowej obecności jonów wapnia [7]. Desensytyzacja jest związana



Ryc. 4. Schemat pierwotnego powstawania bodźca bólowego po aktywacji TRPV1

z oddziaływaniem receptora z kalmoduliną, która wiąże się z jonami wapniowymi. Gdy kapsaicyna przyłącza się do TRPV1, kanał otwiera się, jony Ca<sup>2+</sup> napływają do wnętrza komórki, a następnie jony te wiążą się z kalmoduliną, wywołując desensytyzację przez zmianę konformacji receptora w „zamkniętą”.

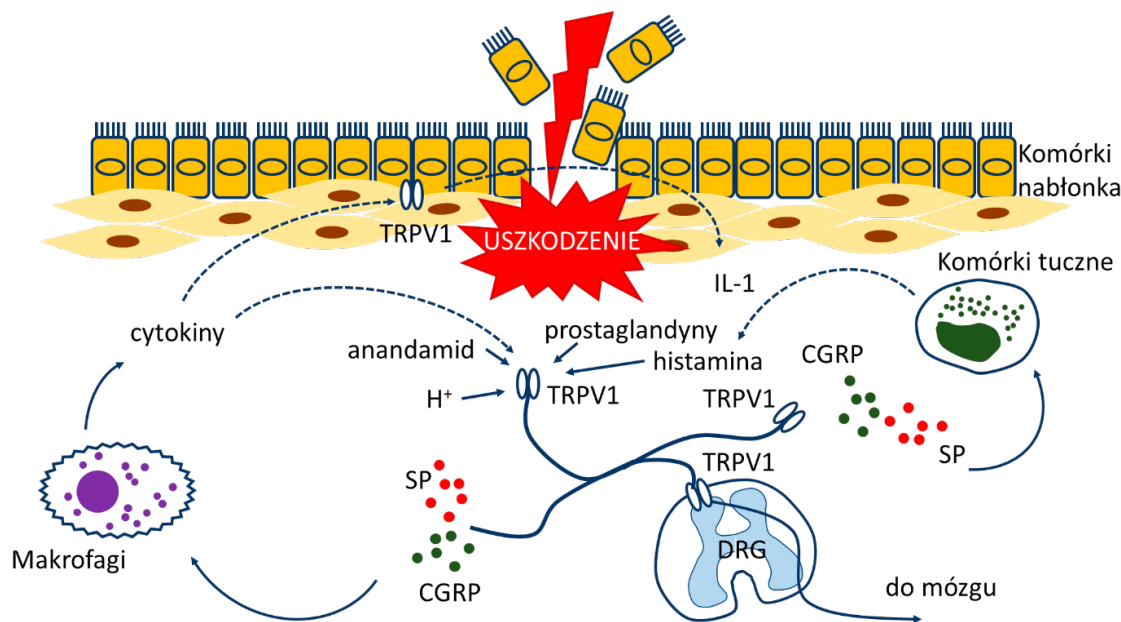
### ROLA TRPV1 W PATOGENEZIE WYBRANYCH CHOROÓB

Do pobudzenia TRPV1 może dojść również wtedy, jeśli powstający bodziec bólowy jest wynikiem uszkodzenia tkanki [20]. Do aktywacji w nerwach czuciowych obwodowych dochodzi w wyniku uwolnienia po uszkodzeniu bradykininy, prostaglandyn, czy anandamidu, jako odpowiedzi na sytuację stresową dla organizmu. Dalsze przewodzenie bólu jest związane z przeniesieniem bodźca do nerwu rdzeniowego przez zwoje korzeni grzbietowych, a następnie do mózgu (ryc. 5).

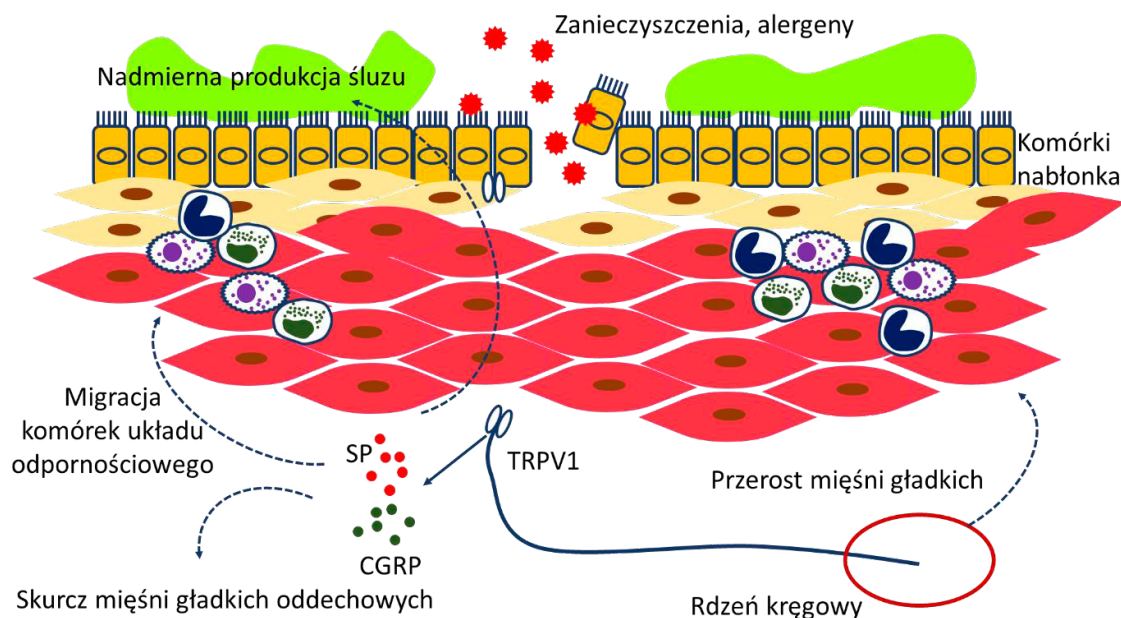
Uwolnione substancje P i CGRP oddziałują z makrofagami i komórkami tuczными. Makrofagi uwalniają cytokiny, które pobudzają obwodowe receptory TRPV1 w nerwach czuciowych, ale również w komórkach nabłonka, a to powoduje uwolnienie interleukiny-1 (IL-1). Interleukina powoduje również pobudzenie TRPV1 w nerwach czuciowych, podobnie jak histamina uwalniana przez komórki tuczne.

Receptor TRPV1 jest istotnym elementem w powstawaniu i przewodzeniu impulsu bólowego. Dlatego obecny jest głównie w neuronach czuciowych w obwodowym układzie nerwowym oraz w ośrodkowym układzie nerwowym. Występuje jednak także (w znacznie mniejszym stopniu) poza układem nerwowym, np. w: keratynocytach [24], komórkach urotelialnych [26], mięśni gładkich [27], śródbłonka [18] i układu odpornościowego (mastocytach, limfocytach i komórkach dendrytycznych) [9]. Rola receptora w tych strukturach nie jest jednak dokładnie poznana.

Wskazuje się na przykład, że receptory TRPV1 umiejscowione w ośrodkowym układzie nerwowym mogą odgrywać istotną rolę w dopaminergicznym mechanizmie rozwoju schizofrenii oraz choroby Parkinsona [10]. N-oleoilodopamina, która jest endogennym ligandem TRPV1, oddziałuje z neuronami dopaminergicznymi w polu brzusznej nakrywki. Kapsaicyna natomiast może wprowadzać na szlak śmierci komórkowej dopaminergiczne neurony śródmózgowia [17]. Pacjenci ze schizofrenią często wykazują mniejszą wrażliwość na ból, co może sugerować zaburzenia w pracy TRPV1 [14].



Ryc. 5. Schemat kaskady powstawania i przewodzenia bodźca bólowego po uszkodzeniu tkanki; IL-1 – interleukina 1, CGRP – peptyd związany z genem kalcytoniny, SP – substancja P, DRG – zwoje korzeni grzbietowych



Ryc. 6. Schemat udziału receptora TRPV1 w rozwoju astmy i POChP; CGRP – peptyd związany z genem kalcytoniny, SP – substancja P

Do aktywacji TRPV1 dochodzi również w śródbłonku dróg oddechowych w procesie patogenezy przy przewlekłym kaszlu i przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (POChP) [11] (ryc. 6).

Alergeny lub szkodliwe pyły mogą doprowadzić do uszkodzenia nabłonka dróg oddechowych i tym samym wywołać pierwotną odpowiedź zapalną. Uwolnione mediatory stanu zapalnego powodują aktywację TRPV1 w nerwach czuciowych, depolaryzując włókien nerwowych i przekazanie informacji o uszkodzeniach do rdzenia kręgowego. Uwolnione w wyniku pobudzenia TRPV1 neuropeptydy prozapalne wpływają na migrację komórek układu odpornościowego, skurcz mięśni gładkich dróg oddechowych oraz nadmierne wytwarzanie śluzu przez komórki nabłonka. Wszystkie te elementy wpływają na rozwój astmy czy POChP.

Receptory TRPV1 są obecne również w komórkach urotelialnych w pęcherzu moczowym [1], których działanie może być związane z rozwojem zaburzeń pracy pęcherza moczowego. W obrębie pęcherza TRPV1 są umiejscowione w nabłonku oraz w zakończeniach nerwów czuciowych. Urotelialne receptory są prawdopodobnie chemicznymi czujnikami, ponieważ mają kontakt z kwaśnym odczynem moczu (protonami) i drażniącymi substancjami zawartymi w moczu. Receptory kapsaicyny są obecnie wskazywane jako podstawowe w rozwoju zapalenia pęcherza moczowego (w badaniu myszy z modyfikacją genetyczną receptora wykazywały większą odporność na rozwój zapalenia pęcherza moczowego [11]).

Receptor TRPV1 jest też niezbędnym do prawidłowego funkcjonowania organizmu. Bierze udział w przewodzeniu

impulsów bólowych, ale również może być zaangażowany w patogenezę wielu chorób.

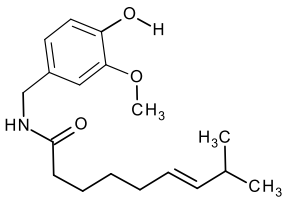
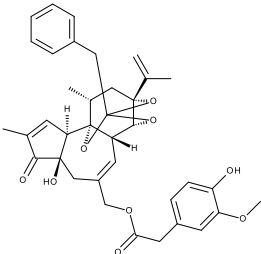
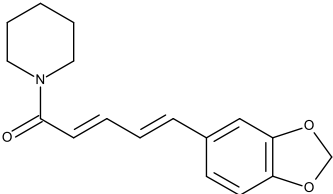
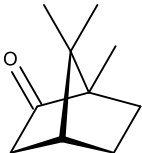
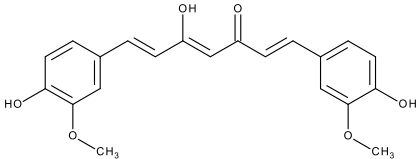
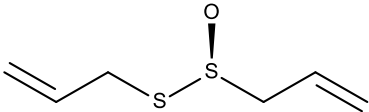
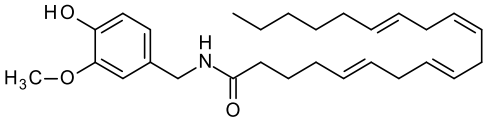
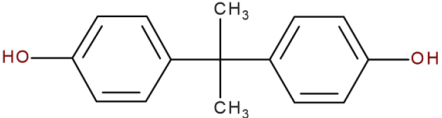
#### LIGANDY RECEPTORA TRPV1

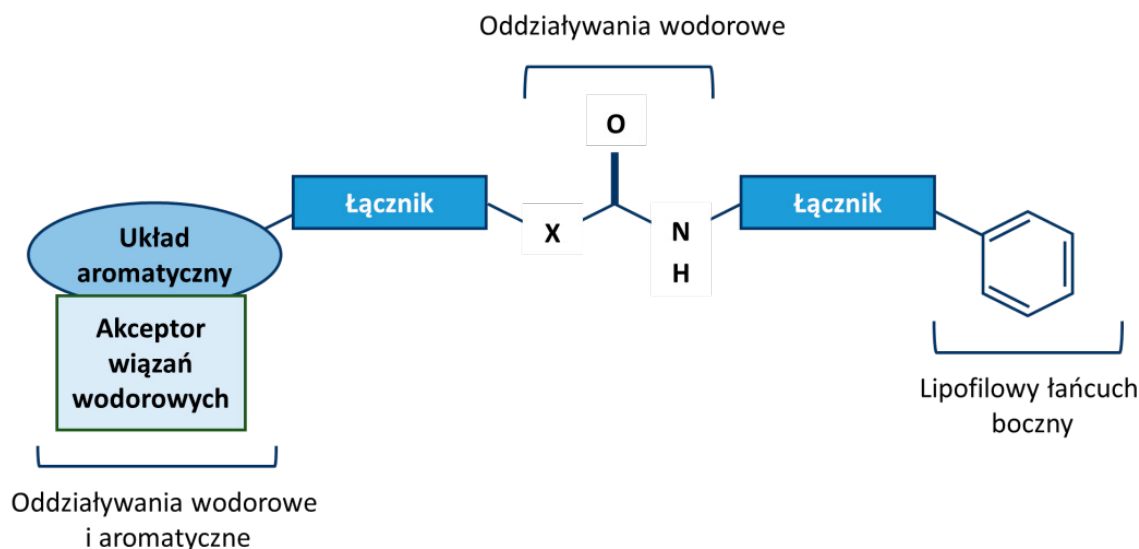
Pierwszym odkrytym ligandem receptora TRPV1 była kapsaicyna, stąd też nazwa receptora: receptor kapsaicyny. Obecnie wiadomo jednak, że istnieje grupa związków (naturalnych i syntetycznych), które mogą oddziaływać z tym receptorem. W oparciu o analizę struktury kapsaicyny, jej pochodnych i innych ligandów, ustalono elementy strukturalne odpowiedzialne za oddziaływanie z TRPV1 (ryc. 7) [7].

Związki takie muszą zawierać układy amidowy lub estrowy, które umożliwiają tworzenie wiązań wodorowych w miejscu aktywnym. Do tego układu przez łącznik jest przyłączony układ aromatyczny, zawierający również elementy odpowiedzialne za tworzenie wiązań wodorowych (np. układ wanilinowy). Natomiast przez łącznik przyłączony jest lipofilowy łańcuch boczny.

Układy odpowiedzialne za tworzenie wiązań wodorowych są obecne we wszystkich ligandach TRPV1. W części centralnej mogą występować ugrupowania mocznikowe ( $X = N$ ), amidowe ( $X = C$ ) albo tiomocznikowe. Układ aromatyczny może być mono- lub dwucykliczny. Oddziaływania  $\pi$ - $\pi$  między pierścieniem a odpowiadającym mu fragmentem aromatycznym w receptorze wpływają na dodatkową stabilizację cząsteczki w miejscu aktywnym. Takie oddziaływanie obserwuje się np. dla kapsaicyny, która w miejscu aktywnym receptora może przyjmować specyficzną konformację ze zgiętym łańcuchem bocznym [21]. Natomiast lipofilowy łańcuch boczny oddziałuje z hydrofobowymi aminokwasami obecnymi w miejscu wiążącym TRPV1.

**Tabela 1.** Zbiór wybranych ligandów receptora TRPV1 (naturalnych i syntetycznych)

Nazwa	Wzór	Pochodzenie
kapsaicynoidy: kapsaicyna,		rodzaj <i>Capsicum</i> (Solanaceae)
resiniferatoksyna		<i>Euphorbia resinifera</i> (Euphorbiaceae)
piperyna		<i>Piper nigrum</i> , <i>Piper longum</i> (Piperaceae)
kamfora		<i>Cinnamomum camphora</i> (Lauraceae)
kurkumina		<i>Curcuma longa</i> (Zingiberaceae)
allicyna		<i>Allium sativum</i> (Liliaceae)
kapsaicynoidy: arvanil		synteza wg [2]
bisfenol A		synteza wg [19]



Ryc. 7. Schemat budowy ligandu receptora TRPV1

Łączniki pełnią funkcję „rusztowania”, zespalałego te elementy w całość. Mogą mieć postać pojedynczego, wielokrotnego wiązania lub układu cyklicznego. Listę wybranych ligandów receptora TRPV1 przedstawia tabela 1.

## PODSUMOWANIE

Receptor TRPV1 został odkryty stosunkowo niedawno i od tamtej chwili wzbudza zainteresowanie badaczy. Bardzo istotna jest jego rola w powstawaniu i przewodzeniu impulsów bólowych. Wtórne zniesienie czucia bólu po aktywacji zależnej od liganda jest wykorzystywane w leczeniu niektórych ciężkich do zwalczania rodzajów bólu, np.

bólu neuropatycznego. Dalszych badań wymaga rola receptora w powstawaniu i rozwoju chorób. Obecne doniesienia naukowe wskazują, że obecność i prawidłowe działanie TRPV1 jest niezbędne do prawidłowego funkcjonowania organizmu. A poznawanie i badanie nowych ligandów może być ważne, zwłaszcza do zwalczania bólu opornego na standardowe schematy terapeutyczne. Nadzieję wzbudzają również doniesienia o potencjalnych możliwościach zastosowania ligandów receptorów TRPV1 w chorobach płuc (astmy, POChP), alergicznego nieżyty nosa, stanach zapalnych pęcherza moczowego i układu pokarmowego (np. stan zapalny trzustki) czy chorobach układu sercowo-naczyniowego.

## PIŚMIENNICTWO

- [1] Andersson K.E.: TRP channels as lower urinary tract sensory targets. *Med. Sci.*, 2019; 7: 67–82
- [2] Dasse O., Mahadevan A., Han L., Martin B.R., Di Marzo V., Razdan R.K.: The synthesis of N-vanillyl-arachidonoyl-amide (Arvanil) and its analogs: An improved procedure for the synthesis of the key Synthon methyl 14-hydroxy-(all-cis)-5,8,11-tetradecatrienoate. *Tetrahedron*, 2000; 56: 9195–9202
- [3] Del Fiacco M., Quartu M., Boi M., Serra M.P., Melis T., Boccaletti R., Shevel E., Cianchetti C.: TRPV1, CGRP and SP in scalp arteries of patients suffering from chronic migraine. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2015; 86: 393–397
- [4] Dennis E.A., Norris P.C.: Eicosanoid storm in infection and inflammation. *Nat. Rev. Immunol.*, 2015; 15: 511–523
- [5] Díaz-Franulic I., Caceres-Molina J., Sepulveda R.V., Gonzalez-Nilo F., Latorre R.: Structure-driven pharmacology of transient receptor potential channel vanilloid 1. *Mol. Pharmacol.*, 2016; 90: 300–308
- [6] Gao L., Yang P., Qin P., Lu Y., Li X., Tian Q., Li Y., Xie C., Tian J.B., Zhang C., Tian C., Zhu M.X., Yao J.: Selective potentiation of 2-APB-induced activation of TRPV1-3 channels by acid. *Sci. Rep.*, 2016; 6: 20791–20806
- [7] Gao Y., Cao E., Julius D., Cheng Y.: TRPV1 structures in nanodiscs reveal mechanisms of ligand and lipid action. *Nature*, 2016; 534: 347–351
- [8] Geron M., Hazan A., Priel A.: Animal toxins providing insights into TRPV1 activation mechanism. *Toxins*, 2017; 9: 326–345
- [9] Gouin O., L'Herondelle K., Lebonvallet N., Gall-Ianotto C.L., Sakka M., Buhé V., Plée-Gautier E., Carré J.L., Lefeuvre L., Misery L., Le Garrec R.: TRPV1 and TRPA1 in cutaneous neurogenic and chronic inflammation: Pro-inflammatory response induced by their activation and their sensitization. *Protein Cell*, 2017; 8: 644–661
- [10] Jara-Oseguera A., Simon S.A., Rosenbaum T.: TRPV1: On the road to pain relief. *Curr. Mol. Pharmacol.*, 2008; 1: 255–269

- [11] Kaneko Y., Szallasi A.: Transient receptor potential (TRP) channels: A clinical perspective. *Br. J. Pharmac.*, 2014; 171: 2474–2507
- [12] Lograno M.D., Alicchio V.: Cannabinoid receptor CB1 activation in vivo leads to corneal wound healing after chemical injury via specific receptor vanilloid TRPV1 desensitization. *Ophthalmol. Res. Rep.*, 2018; 3: 100027–100049
- [13] Ma S.X., Kim H.C., Lee S.Y., Jang C.G.: TRPV1 modulates morphine self-administration via activation of the CaMKII-CREB pathway in the nucleus accumbens. *Neurochem. Int.*, 2018; 121: 1–7
- [14] Madasu M.K., Roche M., Finn D.P.: Supraspinal transient receptor potential subfamily V member 1 (TRPV1) in pain and psychiatric disorders. *Mod. Trends Pharmacopsychiatry*, 2015; 30: 80–93
- [15] Marrone M.C., Morabito A., Giustizieri M., Chiurchiù V., Leuti A., Mattioli M., Marinelli S., Riganti L., Lombardi M., Murana E., Totaro A., Piomelli D., Ragozzino D., Oddi S., Maccarrone M., et al.: TRPV1 channels are critical brain inflammation detectors and neuropathic pain biomarkers in mice. *Nat. Commun.*, 2017; 8: 15292–15310
- [16] Naziroğlu M.: TRPV1 channel: A potential drug target for treating epilepsy. *Curr. Neuropharmacol.*, 2015; 13: 239–247
- [17] Newson P.N., van den Buuse M., Martin S., Lynch-Frame A., Chahl L.A.: Effects of neonatal treatment with the TRPV1 agonist, capsaicin, on adult rat brain and behaviour. *Behav. Brain Res.*, 2014; 272: 55–65
- [18] North K.C., Chang J., Bukiya A.N., Dopico A.M.: Extra-endothelial TRPV1 channels participate in alcohol and caffeine actions on cerebral artery diameter. *Alcohol*, 2018; 73: 45–55
- [19] Reinicker R.A., Gates B.C.: Bisphenol a synthesis: Kinetics of the phenol-acetone condensation reaction catalyzed by sulfonic acid resin. *AIChE J.*, 1974; 20: 933–940
- [20] Sculporeanu A., de Groat W.C., Buffington C.A., Birder L.A.: Protein kinase C contributes to abnormal capsaicin responses in DRG neurons from cats with feline interstitial cystitis. *Neurosci. Lett.*, 2005; 381: 42–46
- [21] Siudem P., Paradowska K., Bukowicki J.: Conformational analysis of capsaicin using <sup>13</sup>C, <sup>15</sup>N MAS NMR, GIAO DFT and GA calculations. *J. Mol. Struct.*, 2017; 1146: 773–781
- [22] Storozhuk M.V., Moroz O.F., Zholos A.V.: Multifunctional TRPV1 ion channels in physiology and pathology with focus on the brain, vasculature, and some visceral systems. *BioMed. Res. Int.*, 2019; 2019: 5806321–5806333
- [23] Szallasi A., Blumberg P.M.: Vanilloid (capsaicin) receptors and mechanisms. *Pharmacol. Rev.*, 1999; 51: 159–212
- [24] Talagas M., Lebonvallet N., Berthod F., Misery L.: Cutaneous nociception: Role of keratinocytes. *Exp. Dermatol.*, 2019; 28: 1466–1469
- [25] Yang F., Zheng J.: Understand spiciness: Mechanism of TRPV1 channel activation by capsaicin. *Protein Cell*, 2017; 8: 169–177
- [26] Yoshiyama M., Mochizuki T., Nakagomi H., Miyamoto T., Kira S., Mizumachi R., Sokabe T., Takayama Y., Tominaga M., Takeda M.: Functional roles of TRPV1 and TRPV4 in control of lower urinary tract activity: Dual analysis of behavior and reflex during the micturition cycle. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 2015; 308: F1128–F1134
- [27] Zhao L.M., Kuang H.Y., Zhang L.X., Wu J.Z., Chen X.L., Zhang X.Y., Ma L.J.: Effect of TRPV1 channel on proliferation and apoptosis of airway smooth muscle cells of rats. *J. Huazhong Univ. Sci. Technol. Med. Sci.*, 2014; 34: 504–509

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.