В ТЕПЛЫХ ОБЪЯТИЯХ РЕЦЕПТОРОВ

УДК: 612.882, 612.883, 612.884
ВАК: 03.03.01

Липеева А.В., к.х.н., mond_05@list.ru

Лауреаты Нобелевской премии 2021 года в области физиологии и медицины американские ученые Девид Джулиус и Ардем Патапутян ответили на насущные вопросы нейрофизиологии – почему и как мы воспринимаем тепло, холод, прикосновение и положение тела, разгадав величайшую загадку, издавна стоящую перед человечеством, – как мы ощущаем окружающую среду и себя в ней.

Ощущения являются первым инструментом нашего знакомства с миром. Психология определяет их как "психические процессы, состоящие в отражении отдельных свойств воспринимаемых предметов и явлений материального мира, а также внутренних состояний организма в момент непосредственного воздействия раздражителей на соответствующие рецепторы" [1]. Сегодня принято делить ощущения на три большие группы по классификации Ч.С.Шеррингтона (Charles Scott Sherrington) – интероцептивные, проприоцептивные и экстероцептивные. Интероцептивные ощущения сигнализируют о состоянии внутренних процессов в организме, доводят до мозга раздражения от стенок желудка и кишечника, сердца, кровеносной системы и других внутренних органов. Проприоцептивные ощущения – это сигналы о положении собственного тела в пространстве, составляющие основу движения человека и отвечающие за его регуляцию. Самой большой группой являются экстероцептивные ощущения, которые доносят до нас информацию из внешнего мира и являются основной группой ощущений, связывающих человека с внешней средой. Мы способны различать тепло, холод, прикосновение, запахи и звуки – эти экстероцептивные ощущения были необходимы для выживания и являются основой нашего взаимодействия с окружающим миром. В обычной жизни мы принимаем их как должное, не задумываясь о том, почему прикосновение к открытому огню или очень холодному предмету вызывает боль или почему младенец успокаивается в объятиях матери. Что же лежит в основе наших чувств? Как и откуда берется информация об ощущениях тепла, прикосновения, прохлады, столь необходимая нам для адаптации к окружающей среде?

Еще 400 лет назад Декарт пытался разобраться в этом вопросе, предложив свое первое описание "принципа рефлекса" – внешние предметы действуют на периферические окончания нервных "нитей", расположенных внутри нервных "трубок", "нити", натягиваясь, открывают клапаны отверстий, ведущих из мозга в нервы, по каналам которых "животные духи" устремляются в соответствующие мышцы, которые в результате "надуваются" [2]. Только в начале XIX века Иван Михайлович Сеченов, без преувеличения называемый "отцом русской физиологии", в своей работе "Рефлексы головного мозга" (1863) впервые четко обосновал, что явления сознания подчиняются физиологическим законам и что в основе психических явлений лежат рефлекторные процессы. Его работы были продолжены другим выдающимся русским ученым – Иваном Петровичем Павловым, который впервые ввел понятие "физиология высшей нервной деятельности" и в 1904 году удостоился Нобелевской премии в области физиологии и медицины за свои работы "по физиологии пищеварения, благодаря которой знания о жизненно важных аспектах этого предмета были преобразованы и расширены". Однако самое бурное развитие исследований в нейрофизиологии приходится на вторую половину XX века.

Если посмотреть историю присуждения Нобелевских премий по физиологии и медицине, то оказывается, что в первой половине XX века (с 1901 по 1950 год) ее получили 59 человек, а во второй – уже 113, что во многом связано с совершенствованием физических методов исследования и развитием биохимии. Это легко проследить, если проанализировать работы, удостоенные этой самой высокой награды. Так, в 1932 году Ч.С.Шерингтон и Э.Д.Эдриан (E.D.Adrian) удостоились Нобелевской премии за открытия, касающиеся функций нейронов, в 1936 году это были Отто Леви (O.Loewi) и Генри Дейл (H.H.Dale) за открытия, связанные с химической передачей нервных импульсов, а в 1944 году она была присуждена Дж.Эрлангеру (J.Erlanger) и Г.С.Гасперу (H.S.Gasser) за открытие разных типов чувствительных нервных волокон, которые реагируют на различные раздражители, например в ответ на болезненное и безболезненное прикосновение. В этом же ряду стоят Нобелевские премии в области физиологии и медицины 1961 года (Дьердь фон Бекеши (Georg von Békésy), за открытие физического

DOI: 10.32757/2619-0923.2021.1-2.20.82.88

механизма стимуляции улитки), 1963 года (Д.Экклс (J.C.Eccles), А.Ходжкин (A.L.Hodgkin), Э.Ф.Хаксли (A.F.Huxley) за открытия, касающиеся ионных механизмов, участвующих в возбуждении и торможении в периферических и центральных частях мембраны нервных клеток), 1970 года (Б.Кац (Sir B.Katz), У.С. фон Эйлер (U.S. von Euler), Дж.Аксельрод (J.Axelrod) за открытия, касающиеся гуморальных передатчиков в нервных окончаниях и механизма их хранения, высвобождения и инактивации), 1991 года (Э.Неер (E.Neher), Б.Закман (B.Sakmann) за открытия, касающиеся функции одиночных ионных каналов в клетках). Нобелевскую премию по физиологии и медицине за 2000 год получили Арвид Карлссон (Arvid Carlsson), Пол Грингард (Paul Greengard) и Эрик Р.Кэндел (Eric Richard Kandel) за исследование "одного типа преобразования сигнала между нервными клетками, рассматриваемого как медленная синаптическая передача". Эта работа помогла лучше понять механизм нормального функционирования мозга и разработать некоторые новые лекарства для лечения неврологических и психических заболеваний. В 2004 году Ричард Эксел (Richard Axel) и Линда Бак (Linda B.Buck) совершили прорыв в исследовании биологических механизмов обоняния, установив, что в организме человека существует примерно тысяча генов обоняния и столько же обонятельных рецепторов, каждый из которых способен обнаружить определенный запах. И наконец, в 2021 году Дэвид Джулиус (David Julius) и Ардем Патапутян (Ardem Patapoutian) удостоились почетной Нобелевской премии в области физиологии и медицины за открытие рецепторов температуры и прикосновения.

ДЭВИД ДЖУЛИУС И ЕГО ОПЫТЫ С КАПСАИЦИНОМ И МЕНТОЛОМ

Дэвид Джулиус (1955 г.р.) – американский физиолог из Калифорнийского университета в Сан-Франциско США (рис.1), исследователь ноцицепции и терморецепции. Ноцицепция (от лат. nocere – причинять боль, вредить и capere – ловить, захватывать, воспринимать) – активность в афферентных (приносящих) нервных волокнах периферийной и центральной нервной системы, возбуждаемая разнообразными стимулами, обладающими "повреждающей" интенсивностью. Терморецепция (от греч. therme – тепло и лат. receptio – принятие) – восприятие изменений температуры нервной тканью, сопровождающееся возникновением нервных импульсов, с последующей передачей сигнала в центральную нервную систему.

В своих работах Д.Джулиус исследовал механизмы возникновения различных болевых ощущений, обнаруживаемых первичными афферентными сенсорными нервными волокнами, которые передают эту информацию нейронам в пределах дорсальных рогов спинного мозга, а затем в головной мозг по восходящим нервным цепям [3]. Природные соединения, выделенные из перца, мяты и горчицы, послужили мощными фармакологическими маркерами для идентификации молекул и механизмов, лежащих в основе ноцицепции и боли [4, 5]. К ним относятся салициловая кислота (родственная аспирину) из коры ивы; морфин из опийного мака; ментол из листьев мяты; капсаицин из перца чили; тиосульфинаты из чеснока, лука и других луковых растений и изотиоцианаты из корней васаби и семян различных видов растений рода Горчица (рис.2). Капсаицин вызывает острую боль и ней-

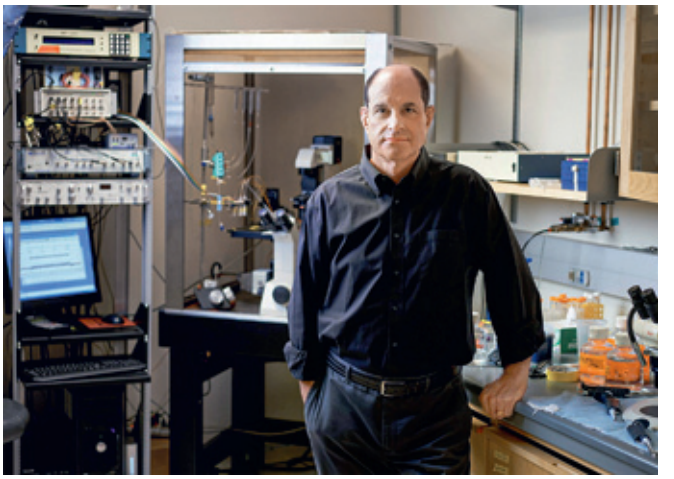

Рис.1. *Дэвид Джулиус (David Julius) – нобелевский лауреат 2021 года по физиологии и медицине*

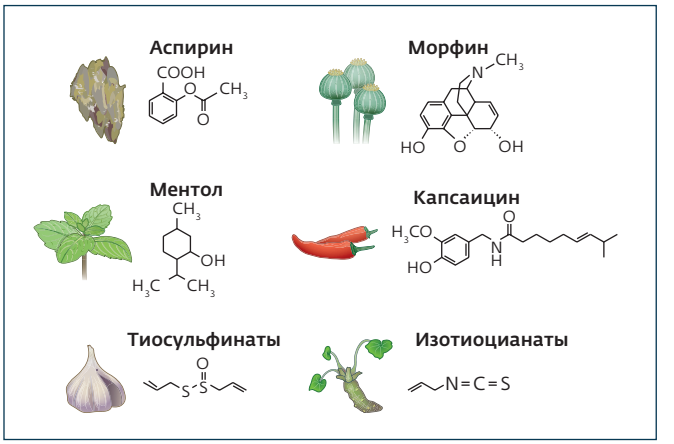

Рис.2. *Природные соединения для идентификации и исследования молекул и сигнальных механизмов, лежащих в основе ноцицепции и боли [6]*

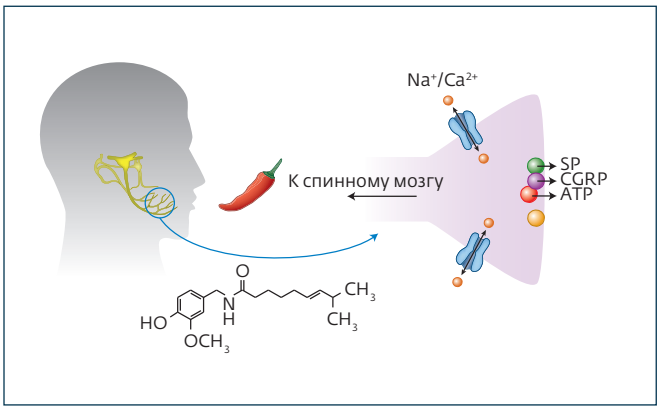

Рис.3. *Воздействие капсаицина на TRP-каналы, способствующее высвобождению нейромедиаторов и пептидов [6]*

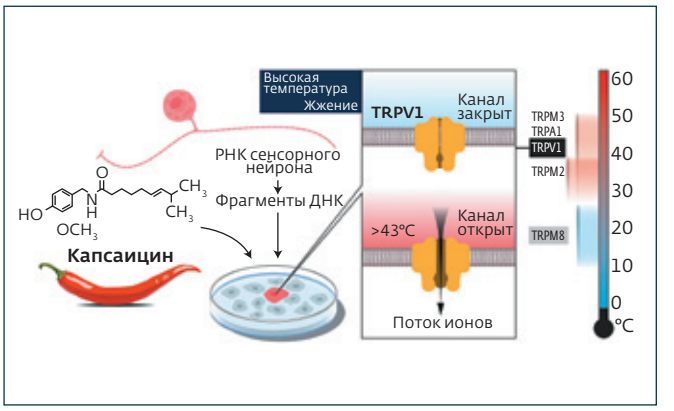

Рис.4. *Изначальная схема исследования терморецепторных белков. Справа показана температурная шкала с диапазонами активации разных термочувствительных рецепторных TRP-каналов, которые были обнаружены в 1997–2003 годах*

рогенное воспаление путем избирательной активации ионных каналов транзиторного рецепторного потенциала (TRP-каналов) на окончаниях ноцицепторных нервов, способствуя высвобождению нейромедиаторов и пептидов как из центральных, так и из периферических нервных окончаний (рис.3). Сходные механизмы лежат в основе действия ментола, изотиоцианатов, тиосульфинатов и родственных им острых раздражителей [6].

Эти природные соединения выявили три типа ионных каналов переходного рецепторного потенциала: TRPV1 (transient receptor potential vanilloid 1), TRPM8 (transient receptor potential melastatin 8) и TRPA1 (transient receptor potential ankyrin 1), работающих в качестве молекулярных детекторов тепловых и химических раздражителей, которые, активируя сенсорные нейроны, вызывают острую или постоянную боль. Анализ функциональности и экспрессии этих TRP-каналов подтвердил существование ноцицепторов как специализированной группы соматосенсорных нейронов, реагирующих на неприятные раздражители [6]. Сильнее всего данная реакция проявляется в TRPV1-каналах, активируемых нагреванием. Высокая чувствительность TRP-каналов к агентам-раздражителям [7] и биоактивным липидам [8] лежит в основе передачи сигнала при острой и постоянной боли. Функциональные и структурные исследования выявили участки канала, которые отвечают за чувствительность к этим и другим модуляторным агентам и находятся в непосредственной близости от точек рестрикции на пути проникновения ионов [6].

Д.Джулиус и его коллеги создали библиотеку из миллионов фрагментов ДНК, соответствующих генам, которые экспрессируются в сенсорных нейронах, способных реагировать на боль, тепло и прикосновение, чтобы идентифицировать специфический белок, реагирующий на капсаицин. После кропотливых поисков наконец был найден ген, отвечающий за реакцию рецептора TRPV1 на тепло.

Если модельным веществом для изучения реакции на тепло был капсаицин, то для изучения реакции на холод был использован ментол. Независимыми исследованиями Д.Джулиуса и А.Патапутяна был идентифицирован активирующийся холодом рецептор TRPM8. В последствии учеными были открыты и другие родственные ионные каналы (рис.4). Это позволило понять, как различные температуры могут индуцировать электрические сигналы в нервной системе.

Открытие TRPV1 и TRPM8 стало крупным прорывом в исследовании термочувствительных рецепторов – мы получили объяснение, как и почему ощущаем тепло или прохладу. Кроме того, биофизическая и фармакологическая характеристика этих каналов обеспечила техническую основу для разработки новых классов обезболивающих препаратов.

PIEZO-РЕЦЕПТОРЫ АРДЕМА ПАТАПУТЯНА

Ардем Патапутян (1967 г.р.) – американский молекулярный и нейробиолог (рис.5). Будучи аспирантом, он работал в Калифорнийском технологическом институте Пасадены и университете Сан-Франциско. Сейчас он является профессором научно-исследовательского института Скриппса и научным сотрудником медицинского института Говарда Хьюза. А.Патапутян проводил научную работу при финансовой поддержке исследовательского фонда Новартис (Novartis). Предметом его исследований были механизмы передачи

Рис.5. *Ардем Патапутян (Ardem Patapoutian) – лауреат Нобелевской премии в области физиологии и медицины 2021 года*

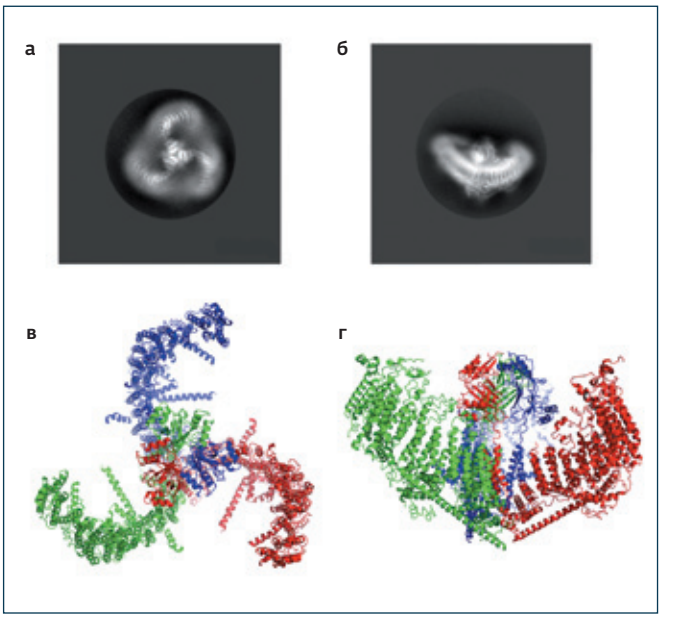

Рис.6. *Молекулярная структура механочувствительного канала Piezo1: а, б – изображения, полученные с помощью криоэлектронной микроскопии с разрешением 3,7 Å, масштабная линейка 10 нм; в, г – атомная модель тримерного канала, показанная в виде ленточной диаграммы. Три субъединицы окрашены в красный, зеленый и синий цвета соответственно. Вид сверху – внеклеточная поверхность (а, в), вид сбоку – внутри клеточной мембраны (б, г) [13]*

сигнала – процессы, при помощи которых клетка превращает один тип сигнала или стимула в другой.

Несмотря на то что механизмы ощущения различных температур активно и успешно изучались, оставалось неясным, как механические раздражители могут быть преобразованы в наши чувства давления и осязания. Еще до работ Ардема Патапутяна в 1980-х годах на примере кишечной палочки были найдены механические сенсоры у бактерий [9, 10]. Позже подобные ионные токи удалось найти и в спинальных ганглиях крыс, но задача идентификации рецепторов, активирующихся механическими раздражителями, оставалась нерешенной.

А.Патапутян и его сотрудники использовали клеточную линию, которая создавала измеримый электрический сигнал, когда отдельные клетки постукивали микропипеткой. Предполагалось, что рецептор, активируемый механической силой, представляет собой ионный канал, и на следующем этапе были отобраны 72 возможных гена-кандидата, кодирующие предполагаемые рецепторы. Эти гены были поочередно инактивированы, и наконец был найден тот единственный ген, "выключение" которого делало клетки нечувствительными. Этот новый и ранее неизвестный механочувствительный ионный канал был назван Piezo1 (от греч. píesi – давление). Piezo1 участвует во многих клеточных процессах и отвечает за восприятие напряжения сдвига и сил давления в клетках, он же играет критическую роль в системе кровообращения и развитии тканей [11]. При дальнейших исследованиях был обнаружен второй похожий на Piezo1 канал, названный Piezo2, и установлено, что Piezo1 и Piezo2 являются быстро активирующимися и инактивирующимися (15 мс и 7 мс при 80 мВ, соответственно) механочувствительными катионными каналами [12]. Изучение их структуры показало, что и Piezo1, и Piezo2 представляют собой крупные тримерные комплексы, напоминающие трехлопастной пропеллер (или "трискелион") (рис.6). Полипептид из 2547 аминокислот состоит из центральной поры и трех спиральных субъединиц. Каждая субъединица, как "лопасть", окружает центральную пору и локально деформирует окружающую мембрану. Пора состоит примерно из 350 аминокислот, включая внешнюю спираль, внеклеточный С-концевой домен, внутреннюю спираль и внутриклеточный С-концевой домен [13]. При прикосновении "пропеллер" из трех лепестков распрямляется и открывает центральную пору канала (рис.7).

Открытие Ардема Патапутяна дало мощный толчок к развитию исследований в этом направлении, которые показали, что ионный канал Piezo2 необходим для осязания, а также играет ключевую роль в восприятии положения и движения тела, известном как проприоцепция. Именно благодаря работе Piezo1 и Piezo2 мы можем ощущать объятия и прикосновения, контролировать свои движения и чувствовать, как расположены части нашего тела относительно друг друга.

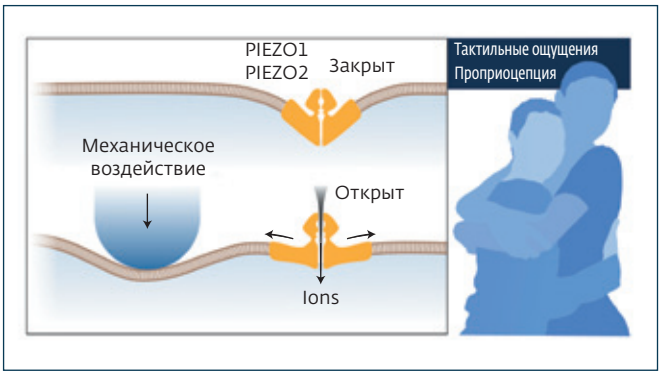

Рис.7. *Схема работы ионных каналов Piezo1 и Piezo2 – механорецепторные каналы, которые активируются механическим воздействием на клеточную мембрану [14]*

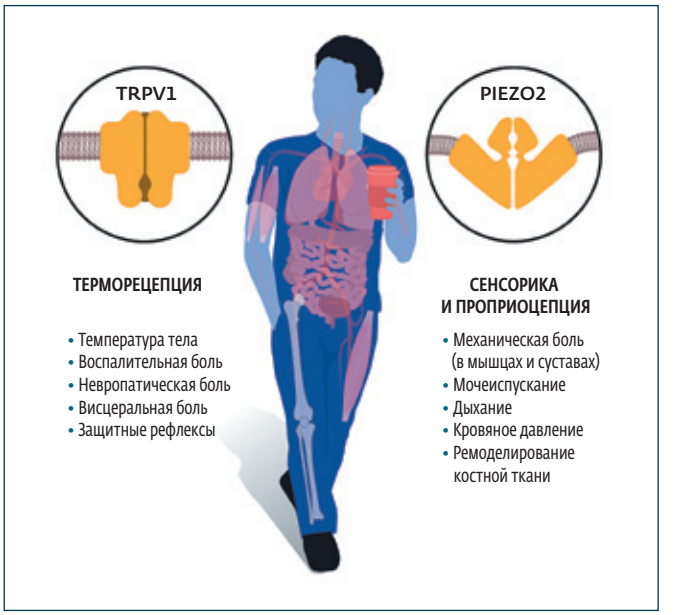

Рис.8. *Роль термо- и механорецепторов в организме человека [14]*

ЧЕМ МОГУТ ПОМОЧЬ РЕЦЕПТОРЫ?

Оба открытия, за которые присуждена Нобелевская премия 2021 года по физиологии и медицине, имеют огромное значение. Понимание принципа работы рецепторов, присутствующих во всех органах человека, открывает новые пути компенсации патологий во многих областях медицины (рис.8). В работах группы Дэвида Джулиуса детально описаны механизмы восприятия температуры и болевых ощущений. А группа Ардема Патапутяна впервые исследовала рецептор, реагирующий на механические воздействия на клеточную мембрану, который одинаково работает как у животных, так и у растений.

Восприятие высоких температур имеет решающее значение для живых организмов, чтобы избежать тепловых повреждений. Соматосенсорная система реагирует на опасность, а также передает информацию о потенциально опасных воздействиях, благодаря этому мы не кладем руку в открытый огонь или на горячую плиту. Канал TRPV1 является основным датчиком такого "вредного" тепла. Он играет ведущую роль в поддержании болевых ощущений, вызываемых множеством других стимулов, – химические соединения (например, капсаицин), внеклеточные протоны и двухвалентные катионы, а также пептидные токсины ядовитых животных. Все это приводит к деполяризации мембраны и в итоге к ощущению боли [15]. Исследование работы канала TRPV1 необходимо для понимания эндогенной антиноцицепции и дает новые возможности для развития экзогенной антиноцицепции, например анестезиологии, где контроль боли и стресса является основной задачей. Частой причиной нестабильной гемодинамики во время хирургической операции и, как следствие, фактором задержки выздоровления и выписки является так называемая неустраненная боль. Не имея ясного понимания ноцицептивных и антиноцицептивных процессов, анестезиолог работает вслепую, что является причиной недостаточной эффективности анестезии и возмжного риска причинения вреда больному. Данные, полученные при исследовании фундаментальных механизмов работы канала TRPV1, могут помочь созданию новых "умных" анестетиков и обезболивающих препаратов. В настоящее время активно исследуются соединения, направленные на ингибирование канала TRPV1, однако соединение-лидер пока найти не удалось, все полученные препараты вызвали ряд побочных эффектов: повышение температуры тела и нарушение порогового ощущения "вредного" тепла [16].

Можно ли разработать антагонист TRPV1, анальгетическое действие которого не зависит от терморегуляторных эффектов? Важным требованием для такого препарата является блокирование сенсибилизирующего действия воспалительных агентов без изменения базовой тепловой чувствительности. Исследования в данной области активно развиваются, и сейчас уже можно сказать, что некоторые из блокаторов TRPV1 нового поколения не обладают этими побочными эффектами, однако детальные механизмы активации TRPV1 еще неизвестны, и их предстоит выяснить.

Биофизическая и фармакологическая характеристика указанных каналов имеет большое значение для разработки новых классов препаратов, способных купировать болевой синдром при различных хронических заболеваниях внутренних органов. Напри-

мер, хроническая боль в животе является основным симптомом воспалительных заболеваний кишечника, таких как хронический язвенный колит, болезнь Крона или синдром раздраженного кишечника. Периферические и центральные механизмы способствуют переходу острой боли в хроническую в период активной болезни и клинической ремиссии. Недавно было продемонстрировано, что TRPV1-канал способен реагировать на множество вредных стимулов, включая медиаторы воспаления, которые связаны с повреждением в воспаленной ткани кишечника. Сенсибилизация TRPV1 приводит к появлению висцеральной боли даже при отсутствии заболевания, а хемогенетическое ингибирование нейронов TRPV1 предотвращает возникновение боли при экспериментальном колите [17]. Это весьма обнадеживающие результаты, однако, по словам самого Дэвида Джулиуса, "еще слишком рано говорить о том, станут ли антагонисты TRP-канала новым поколением умных и эффективных анальгетиков, но осторожный оптимизм может быть уместен".

Механочувствительные каналы Piezo1 и Piezo2 также активно изучаются различными научными группами. Например, установлено, что они играют важную роль в качестве онкогенного фактора при некоторых злокачественных опухолях. Так, канал Piezo1 опосредует пролиферацию, миграцию и инвазию различных раковых клеток. Многочисленные исследования показали, что экспрессия Piezo1 связана с клиническими характеристиками старения онкологических больных, что делает его полезным в качестве нового биомаркера для диагностики и прогнозирования различных видов рака у человека [18]. Управление экспрессией и функционированием Piezo1 является потенциальной терапевтической стратегией при лечении различных опухолевых заболеваний.

Особое внимание привлекли исследования воздействия ультразвука на механочувствительные каналы. Ультразвук, как безопасный и неинвазивный инструмент, имеет ряд разнообразных применений в медицине, например в стоматологии, физиотерапии и травматологии. Спортивная медицина использует противовоспалительные свойства ультразвуковых волн, их способность улучшать микроциркуляцию, снимать боли и отечность, стимулировать регенерацию хрящевой и костной ткани. В последнее время ультразвук применяют и в лечении опухолевых заболеваний, например в трудноподдающейся терапии аденокарциномы протоков поджелудочной железы. В одном из исследований была проверена экспрессия Piezo1 в клеточных линиях и тканях опухоли этого типа, а также изучен клеточный апоптоз *in vitro* и *in vivo* в условиях ультразвукового воздействия с образованием микропузырьков (рис.9). Было обнаружено, что Piezo1 сильно экспрессируется в клетках злокачественной опухоли и тесно связан с апоптозом опухолевых клеточных линий. Это исследование открывает новые возможности для развития неинвазивных методов лечения аденокарциномы и может быть распространено на другие виды опухолевых заболеваний [19].

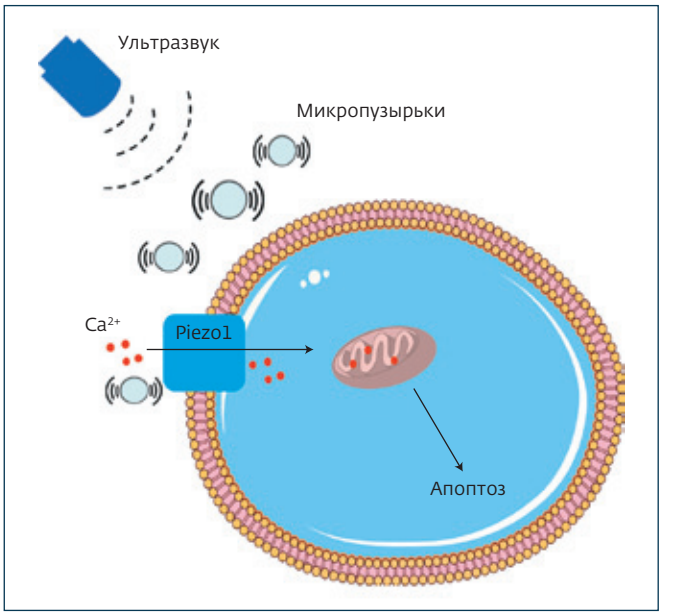

Рис.9. *Предполагаемый механизм участия Piezo1 в индуцировании апоптоза опухолевых клеток [19]*

Как отмечалось ранее, Piezo1 играет важную роль в развитии сердечно-сосудистой и кровеносной системы, а также в формировании костной ткани. В настоящее время продолжаются исследования роли каналов Piezo1 в регуляции эритропоэза (одна из разновидностей процесса гемопоэза, в ходе которой образуются красные кровяные клетки), фагоцитоза макрофагов и метаболизма железа. Как известно, железо необходимо для клеточных процессов, таких как биосинтез гемоглобина для транспорта кислорода. Без железа невозможны многие процессы в организме, в том числе энергетический обмен и восстановление ДНК, оно помогает поддерживать в тонусе иммунную систему, позволяя организму бороться с инфекцией, принимает участие в росте тканей. Недостаток железа может вызвать опасное заболевание – железодефицитную анемию. Однако и слишком большое количество железа токсично для органов. При накоплении в клетках оно катализирует вредные процессы – ускоряется окисление жиров, из-за этого образуются свободные радикалы, имеющие высокую окислительную способность и повреж-

дающие органеллы клеток и их стенки. Избыток этого элемента встречается гораздо реже, чем дефицит, и менее изучен. Передозировка может наступить внезапно или проявляться в течение долгого времени. Уровень железа контролируется гомеостатическими процессами, в которые включены различные типы клеток – энтероциты, эритроциты, макрофаги и гепатоциты, а недавние генетические исследования на мышах выявили неожиданную роль Piezo1-зависимой механотрансдукции в регуляции такого важного процесса, как кроветворение и образование новых эритроцитов [20]. В ряде работ показано, что возможные мутации Piezo1 приводят к редким наследственным заболеваниям, а также нарушениям в развитии скелета, работе кровеносной и нервной систем. Результаты исследований этих процессов *in vivo* пока находятся в стадии обсуждения и интерпретации.

ЧТО ДАЛЬШЕ?

Что делают лауреаты Нобелевской премии после церемонии награждения, Нобелевских лекций, публичных выступлений и пресс-конференций? Ответ прост – продолжают работать. После признания научного открытия начинается не менее важная работа по его превращению в "пользу для человечества".

Комплексные фундаментальные исследования на стыке медицины, физиологии, биологии и химии уже давно стали нормой для понимания механизмов взаимодействия живых систем на молекулярно-клеточном уровне и механизмов генетического контроля физиологии клетки. Изучение принципов работы термо- и механорецепторов, присутствующих во всех органах человека, может стать основой для адресной регуляции этих рецепторов при лечении широкого круга органических патологий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Общая психология: учебник для студентов пед. ин-тов / под ред. А.В. Петровского. 2-е изд., доп. и перераб. М.: Просвещение, 1976. 479 с.
2. **Сарычев С.В.**, **Логвинов И.Н.** История психологии. В 2 ч. Часть 1: учеб. пособие для академического бакалавриата. Серия: Университеты России. М.: Юрайт, 2017. 279 с.
3. **Gardner E.**, **Martin J.**, **Jessell T.** The bodily senses, chapter 22 / In: Principles of Neural Science eds. E.R. Kandel J.H. Schwartz T.M. Jessell, New York: McGraw-Hill, 2000. P. 431–450.
4. **Jancso G.**, **Kiraly E.**, **Jancsó-Gábor A.U.R.E.L.I.A.** Pharmacologically induced selective degeneration of chemosensitive primary sensory neurones // Nature. 1977. Vol. 270. No. 5639. P. 741–743. DOI: 10.1038/270741a0
5. **Jancso N.**, **Jancsó-Gábor A.U.R.E.L.I.A.**, **Szolcsanyi J.** Direct evidence for neurogenic inflammation and its prevention by denervation and by pretreatment with capsaicin // Br. J. Pharmacol. Chemother. 1967. Vol. 31. No. 1. P. 138–151. DOI: 10.1111/j.1476-5381.1967.tb01984.x
6. **Julius D.** TRP Channels and Pain // Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 2013. Vol. 29. P. 355–384. DOI: 10.1146/annurev-cellbio-101011-155833
7. **Jordt S-E.**, **Tominaga M.**, **Julius D.** Acid potentiation of the capsaicin receptor determined by a key extracellular site // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2000. Vol. 97. No. 14. P. 8134–8139. DOI: doi.org/10.1073/pnas.100129497
8. **Zakharian E.**, **Cao C.**, **Rohacs T.** Gating of transient receptor potential melastatin 8 (TRPM8) channels activated by cold and chemical agonists in planar lipid bilayers // J. Neurosci. 2010. Vol. 30. No. 37. P. 12526–12534. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3189-10.2010
9. **Martinac B.**, **Buechner M.**, **Delcour A.H.**, **Adler J.**, **Kung C.** Pressure-sensitive ion channel in Escherichia coli // Proc. Nat. Acad. Sci. 1987. Vol. 84. No. 8. P. 2297–2301. DOI: 10.1073/pnas.84.8.2297
10. Cell shape: Determinants, regulation, and regulatory role. Ed. by W.D. Stein F. Bronner. San Diego: Academic Press. 1989. 413 p.
11. **Dario De V.**, **David J.B.**, **Antreas C.K.** Molecular dynamics simulations of Piezo1 channel opening by increases in membrane tension // Biophys. J. 2021. Vol. 120. No. 8. P. 1510–1521. DOI: 10.1016/j.bpj.2021.02.006
12. **Glogowska E.**, **Arhatte M.**, **Chatelain F.C.**, **Lesage F.**, **Xu A.**, **Grashoff C.**, **Discher D.E.**, **Patel A.**, **Honoré E.** Piezo1 and Piezo2 foster mechanical gating of K2P channels // Cell Reports. 2021. Vol. 37. No. 9. P. 110070. DOI:10.1016/j.celrep. 2021.110070
13. **Guo Y.R.**, **MacKinnon R.** Structure-based membrane dome mechanism for Piezo mechanosensitivity // eLife. 2017. Vol. 6. P. e33660. DOI:10.7554/eLife.33660
14. Press release: The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2021. NobelPrize.org. Nobel Prize Outreach AB 2022. Sun. 2022. URL: https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2021/press-release/
15. **Nie Y.**, **Li Y.**, **Liu L.**, **Ren S.**, **Tian Y.**,**Yang F.** Molecular mechanism underlying modulation of TRPV1 heat activation by polyols // J. Biol. Chem. 2021. Vol. 297. No. 1. P. 100806. DOI: 10.1016/j.jbc. 2021.100806
16. **Szallasi A.**, **Sheta M.** Targeting TRPV1 for pain relief: limits, losers and laurels // Expert Opin. Investig. Drugs. 2012. Vol. 21. No. 9. P. 1351–1369. DOI: 10.1517/13543784.2012.704021
17. **Defaye M.**, **Abdullah N.S.**, **Iftinca M.**, **Hassan A.**, **Agosti F.**, **Zhang Z.**, **Cumenal M.**, **Zamponi G.W.**, **Altier C.** Gut-innervating TRPV1+neurons drive chronic visceral pain via microglial P2Y12 receptor // Cel. Mol. Gastroen. Hepatol. 2022. Vol. 13. No. 4. P. 977–999. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2021.12.012
18. **Yu J.L.**, **Liao H.Y.** Piezo-type mechanosensitive ion channel component 1 (Piezo1) in human cancer // Biomed. Pharmacother. 2021. Vol. 140. P. 111692. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111692
19. **Song Y.**, **Chen J.**, **Zhang C.**, **Xin L.**, **Li Q.**, **Liu Y.**, **Zhang C.**, **Li S.**, **Huang P.** Mechanosensitive channel Piezo1 induces cell apoptosis in pancreatic cancer by ultrasound with Microbubbles // iScience. 2022. Vol. 25. No. 2. P. 103733. DOI: 10.1016/j.isci.2022.103733
20. **Ma S.**, **Dubin A.E.**, **Zhang Y.**, **Mousavi S.A.R.**, **Wang Y.**, **Coombs A.M.**, **Loud M.**, **Andolfo I.**, **Patapoutian A.** A role of PIEZO1 in iron metabolism in mice and humans // Cell. 2021. Vol. 184. No. 4. P. 969–982. DOI: 10.1016/j.cell.2021.01.024