



UNIVERSITÉ
DE GENÈVE

FACULTÉ DES SCIENCES

Les thermo TRP

—

Des canaux ioniques sensibles à la température

Daniel ABEGG

Travail de bibliographie de bachelor

Sous la responsabilité de **Jos COX**,
Docteur à l'Université de Genève

Genève, le 20 avril 2009

RÉSUMÉ

Les TRP (« transient receptor potential ») sont des canaux ioniques grandement impliqués dans la transmission d'informations du monde extérieur vers le domaine cellulaire. Les thermo TRP sont une sous famille de ces canaux et de par leur nom sont thermosensibles. Ils sont exprimés dans des neurones sensoriels répondant à des températures qui étendent des valeurs tolérées à nociceptives. De plus ils jouent un rôle prépondérant dans des processus reliés à la douleur, dont l'hyperalgésie. La présence de certains TRP dans les cellules de la peau laisse à penser à une communication entre celle-ci et les neurones par un mécanisme encore inconnu.

Dans ce document, les canaux formant les thermo TRP seront analysés à travers de leurs propriétés, expressions, agonistes, antagonistes et régulations. Les souris knock-out serviront à apporter de plus amples informations à leur rôle dans la thermosensation.

Liste des abréviations utilisées

- **2-APB** : 2-Aminoethoxydiphenyl borate
- **4 α PDD** : 4 α -phorbol 12,13-didecanoate
- **CFA** : complete Freund's adjuvant
- **DAG** : diacylglycerol
- **KO** : knock-out
- **IP₃** : inositol (1,4,5) triphosphate
- **NGF** : nerve-growth factor
- **PKA** : protéine kinase A
- **PKC** : protéine kinase C
- **PIP₂** : phosphatidylinositol (4,5) biphosphate
- **PLC** : phospholipase C
- **P_o/V** : Probabilité d'ouverture versus potentiel
- **TRP** : transient receptor potential

TABLE DES MATIÈRES

Résumé	1
Introduction	4
Généralités	4
Thermo TRP	6
Médiation de sensation	7
1 Sensation de chaleur	9
TRPV1	9
TRPV2	14
TRPV3	15
TRPV4	16
Les kératinocytes comme thermosenseur?	18
TRPM2, TRPM4 et TRPM5	18
Travaux futurs	20
2 Sensation du froid	21
TRPM8	21
TRPA1	24
Travaux futurs	25
Conclusion	26
Bibliographie	27

INTRODUCTION

Généralités

Le premier canal TRP (« transient receptor potential ») a été identifié par l'analyse d'une mutation chez *Drosophila melanogaster* et nommé ainsi car elle provoque une réponse éphémère à la lumière durant le processus de photo-transduction [23]. Depuis, un grand nombre de canaux ont été découverts. Ils sont séparés en sept sous-familles (figure 1) : TRPC (Canonique), TRPV (Vanilloïde), TRPM (Mélastatine), TRPP (Polycystine), TRPML (Mucopolipine), TRPA (Ankyrine) et TRPN (nompC) et représentés dans un grand nombre d'organismes¹ comme *Drosophila*, *C. elegans* mais aussi chez les mammifères (souris, homo sapiens, etc).

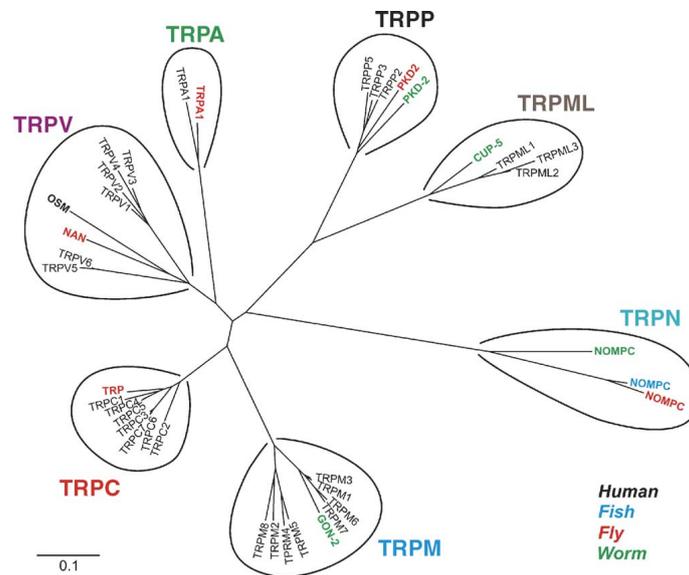


FIG. 1 – Arborescence des canaux TRP dans les familles de la mouche, de l'homme, du poisson et du vers. Image tirée de la revue écrite par Pedersen et al. [28].

¹Un récapitulatif des différents TRP dont les fonctions sont connues, peut être visualisé [8]

Chez les mammifères vingt-huit canaux sont connus qui appartiennent à six des sept sous-familles (TRPN est absent). Les structures tertiaires ne sont pas déterminées, mais ils contiennent six hélices transmembranaires et les domaines N- et C-terminal sont intracellulaires. Le pore se situe entre la cinquième et la sixième hélice et le canal serait un homo ou hétéro-tétramère [29,34]. Un point structurellement important est la présence du motif ankyrine² à l'extrémité N-terminal. Le nombre de répétition varie selon les canaux. Le motif ankyrine est présumé jouer un rôle comme facteur de régulation car il est connu pour interagir avec d'autres protéines [22]. Les ions calcium (Ca^{2+}) et sodium (Na^+) sont les principaux cations traversant les TRPs, mais il y a aussi dans une moindre mesure le magnésium (Mg^{2+}) [22, 28]. La sélectivité varie grandement mais communément elle est supérieure pour le calcium [28] bien que les canaux restent peu sélectifs.

Plusieurs mécanismes existent pour l'ouverture des canaux TRP [29] :

- Les récepteurs couplés à des protéines G ou tyrosine kinase qui active la phospholipase C, qui a son tour hydrolyse le phosphatidylinositol (4,5) biphosphate (PIP_2) en diacylglycerol (DAG) et inositol (1,4,5) triphosphate (IP_3). Par exemple le PIP_2 inhibe TRPV1 ou active TRPM8 [11, 26]. IP_3 va ouvrir des canaux calciques intra-cellulaires et augmente donc la concentration de calcium dans la cellule, pouvant par exemple activer TRPM5.
- Des ligands comme la capsaïcine (TRPV1), le camphre (TRPV3), le menthol (TRPM8) et l'ail (TRPA1) sont connus pour ouvrir ces canaux.
- Plusieurs TRP sont activées directement par la température, par la pression, l'osmolarité ou par la phosphorylation par des protéines kinases.

Ces mécanismes sont pour la plupart encore peu compris, notamment la sensation de la température. Pour les canaux actifs en permanence, comme TRPV4, il existe des voies de

²L'ankyrine est une protéine permettant de fixer par exemple des canaux ioniques dans la membrane plasmique

contrôle par des protéines kinases A et C, qui modifient les propriétés du canal par phosphorylation. Certains canaux sont régulés par la calmoduline (figures 1.2 et 2.1), une protéine liant le calcium [11].

Les canaux TRP sont grandement impliqués dans le transfert de l'information de l'extérieur vers l'intérieur des cellules comme par exemple les thermo TRP, le sujet de cette bibliographie.

Thermo TRP

Les « thermo TRP » sont nommés ainsi de par leurs facultés d'être activés uniquement et directement par la température ou bien d'être indirectement influencés par cette dernière. Ils sont donc vitaux pour percevoir l'environnement, pour la protection contre des températures dangereuses et pour la survie. Les membres de cette pseudo-famille sont les neuf canaux suivants : TRPV1-4, TRPM2, TRPM4, TRPM5, TRPM8 et TRPA1 [1]. Parmi ces membres, six sont considérés comme permettant de ressentir la température : TRPV1-4 pour la chaleur et TRPM8 et TRPA1 pour le froid. En ce qui concerne TRPM2, TRPM4 et TRPM5, ils seront brièvement abordés, car leur ouverture bien que thermosensible ne transmet pas de thermosensation.

L'exemple le plus commun est la sensation de picotement chaud du piment rouge. En effet le composé actif de celui-ci est la capsaïcine qui active TRPV1, dont le seuil est supérieur ou égal à 43°C, ce qui donne une impression de brûlure. Un autre cas connu est la sensation de frais délivré par le menthol (menthe) qui active TRPM8, dont le seuil est inférieur ou égal à 25°C. Chaque canal a son seuil d'activation permettant de ressentir des températures sur une grande étendue avec précision (figure 2).

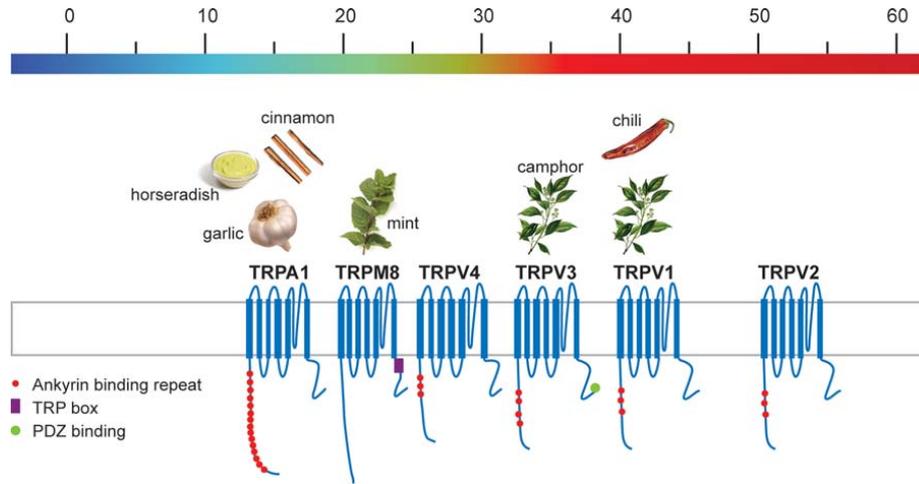


FIG. 2 – Les six thermo TRP impliqués dans la sensation de température répartie sur une étendue allant du froid nociceptif à une chaleur brûlante. Les principaux agonistes naturels sont représentés schématiquement ainsi que les domaines d'interactions comme l'ankyrine, PDZ et la TRP box. Image tiré de la revue de Dhaka et al. [11].

Médiation de sensation

Le système nerveux somatique permet notamment de transmettre des informations sensorielles de l'extérieur dans la peau, les muscles et les articulations. Par l'ouverture de canaux ioniques (TRP et autres), les neurones transforment un stimuli sensoriel en un potentiel d'action, qui est véhiculé au cerveau en passant par la moelle épinière. Les neurones sensitifs de la peau possèdent leur corps cellulaire dans le ganglion rachidien (DRG), qui se situe peu avant la moelle épinière ou dans le ganglion trigéminal, qui est au niveau du crâne. De ces corps cellulaires émane un prolongement se séparant en un prolongement central et périphérique qui constituent l'axone. Le prolongement périphérique possède à son extrémité des dendrites se situant directement dans la peau [12], tandis que le prolongement central transmet l'information au système nerveux central. Ces axones (fibres nerveuses) sont divisés en plusieurs catégories : les fibres $A\beta$ qui sont fortement myélinisées³, les fibres $A\delta$ qui sont légèrement myélinisées et les fibres C qui ne le sont pas (figure 3).

³La myéline permet d'augmenter la vitesse de la diffusion d'un potentiel d'action.

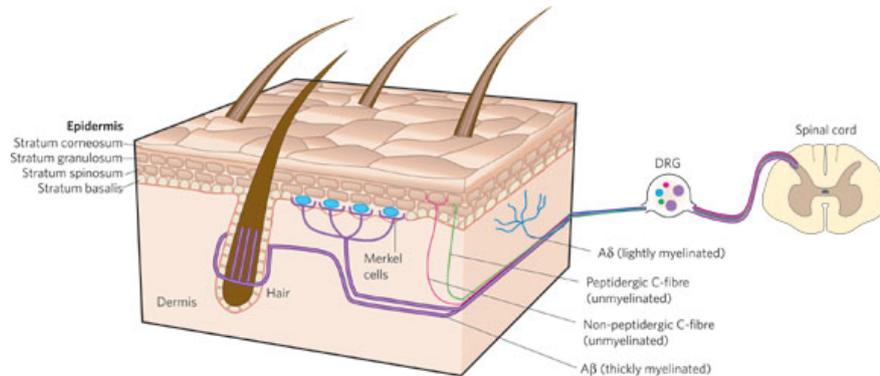


FIG. 3 – Une coupe de la peau représentant les couches (épiderme et derme) ainsi que le système nerveux somatique avec les différents types de fibres nerveuses et le lien à la moelle épinière via le ganglion rachidien. DRG est le « Dorsal Root Ganglion » qui est le ganglion rachidien. Image tirée de la revue écrite par Lumpkin et Caterina [19].

Les températures modérées et nociceptives activent les fibres $A\delta$ et les fibres C [11]. Les fibres $A\beta$ sont supposées exprimer des récepteurs du toucher notamment à cause du fait qu'ils entourent les poils [19]. Les kératinocytes (90% des cellules de la couche externe : l'épiderme) pourraient elles-mêmes percevoir des températures car exprimant des TRPV. La couche interne de la peau (le derme) contient les neurones sensoriels. Une communication entre les kératinocytes et les fibres nerveuses est donc envisageable et sera discutée plus tard.

Dans ce travail, l'accent est mis sur TRPV1-4, TRPM8 et TRPA1, qui ont des températures d'activation s'étalant sur une grande échelle (figure 2) entre deux extrémités nociceptives représentée par TRPA1 (seuil $\leq 17^\circ\text{C}$) et TRPV2 (seuil $\geq 52^\circ\text{C}$). Les quatre autres canaux couvrent les valeurs intermédiaires. La capacité de ressentir la température de l'environnement est importante pour le maintien de l'homéostasie et la protection des tissus contre des chaleurs dangereuses.

SENSATION DE CHALEUR

TRPV1

TRPV1 a été le premier canal à être identifié chez les mammifères et était appelé le récepteur à la capsaïcine [29]. Sa température d'activation se situe à 43°C, ce qui peut déjà être considéré comme étant du domaine nociceptif. Son expression est très répandue dans le corps comme dans le système nerveux central et périphérique, la peau, la langue et la vessie. Il est présent dans les fibres A δ et C [19]. La capsaïcine est un des multiples agonistes non thermal de TRPV1, comme aussi un pH acide ou le camphre (table 1.1). Les antagonistes sont la capsazepine et le « ruthenium red » qui est un inhibiteur de canaux ioniques [6]; l'inhibition s'applique aussi sur TRPV2, TRPV3 et TRPV4.

TRPV1 est le seul récepteur de la capsaïcine, car les souris knock-out [5,9] ainsi que des neurones en culture ne présentent plus de sensibilité à ce composé. Les températures entre 42°C et 52°C ne provoquent plus de réponse dans les neurones en culture de type TRPV1^{-/-}, mais *in vivo* les souris TRPV1^{-/-} présentent peu de différences de comportement avec le wild-type. Caterina et al. [5] ont effectué un test avec un système nerfs-peau et ils ont observé que, dans une minorité des fibres C, il restait une réponse à la chaleur (jusqu'à 47°C) mais, que l'intensité du signal était moindre. L'activation de TRPV1 n'est pas le seul mécanisme pour ressentir les températures de 42°C et plus. Comme TRPV2 ne s'active qu'à partir de 52°, il doit y avoir des autres protéines entrant en compte pour une sensation de

TAB. 1.1 – Résumé des principales conditions d’activations et d’inhibition des thermo TRP

Canal	Température	Agonistes	Antagonistes
TRPV1	$\geq 43^{\circ}\text{C}$	capsaïcine, camphre, pH acide	ruthenium red, capsazepine
TRPV2	$\geq 52^{\circ}\text{C}$	NGF, IGF-1	ruthenium red
TRPV3	$\geq 32^{\circ}\text{C}-39^{\circ}\text{C}$	camphre, 2-APB	ruthenium red, calcium
TRPV4	$27^{\circ}\text{C}-42^{\circ}\text{C}$	4 α PDD	ruthenium red
TRPM8	$8^{\circ}\text{C}-25^{\circ}\text{C}$	menthol, icilin	—
TRPA1	$\leq 17^{\circ}\text{C}$	huile de moutarde, wasabi, ail	ruthenium red, camphre
TRPM2	$> 35^{\circ}\text{C}$	H ₂ O ₂ , ADP-ribose, Ca ²⁺ , cADP-ribose	—
TRPM4	$15^{\circ}\text{C}-35^{\circ}\text{C}$	Ca ²⁺ intra-cellulaire	—
TRPM5	$15^{\circ}\text{C}-35^{\circ}\text{C}$	Ca ²⁺ intra-cellulaire	—

ces températures.

Suite à une blessure physique, le corps ressent une plus grande sensibilité à la douleur (hyperalgésie) et il y a une inflammation. TRPV1 joue un rôle dans ce phénomène, car les souris TRPV1^{-/-} ne présentent plus d’hyperalgésie générée par une inflammation [11,31]. De nombreux composés, reliés à l’inflammation comme une légère acidification, la bradykinin⁴, l’ATP ou bien une protéine appelée « nerve-growth factor (NGF) », sensibilisent TRPV1 et l’effet de ces molécules est absent dans la souris avec le knock-out. L’expression de TRPV1 dans les neurones du ganglion rachidien et dans le système nerveux périphérique augmente après une blessure [31], ce qui semble logique par rapport à la plus grande sensibilité à la

⁴La bradykinin est une hormone se liant à deux récepteurs : B1 et B2. B1 n’est exprimé qu’après une blessure et il joue un rôle dans l’inflammation [21].

douleur ressentie. Cette augmentation de l'expression de TRPV1 est due au fait, que la stimulation par NGF transloque des canaux TRPV1 à la membrane plasmique, par une voie impliquant une tyrosine kinase [22].

La plupart des canaux TRP, dont TRPV1, se désensibilise malgré le fait que le facteur stimulant son ouverture reste présent. Il existe plusieurs mécanismes de désensibilisation. Pour un stimulus chimique (capsaïcine pour TRPV1) le calcium extra-cellulaire joue un rôle tandis que dans le cas de la température comme signal ce calcium n'entre pas en jeu [1]. Le lipide membranaire PIP₂ joue un rôle particulier et complexe. L'action régulatrice de ce-dernier est inhibiteur, par une interaction directe avec TRPV1 sur l'extrémité C-terminal [11] (figure 1.2). L'hydrolyse du PIP₂ par une PLC activée, par exemple via un récepteur tyrosine kinase, active TRPV1 et celui-ci peut s'ouvrir [22, 29]. L'augmentation de la concentration du PIP₂ remet en place l'inhibition et ceci cause la désensibilisation du canal [8]. La complexité de l'interaction entre TRPV1 et PIP₂ est que la régulation par le lipide diffère selon la concentration de l'agoniste. En effet, dans le cas d'une faible concentration il y a une inhibition par le lipide membranaire tandis que pour une haute concentration ou un stimuli plus puissant, le PIP₂ joue un rôle d'activateur [8]. Le camphre par exemple, est un agoniste moins fort que la capsaïcine et il a été observé que TRPV1 s'active moins. Pour compliquer le tout, le site d'interaction du camphre est autre que celui du pigment [22]. De plus, la vitesse de désensibilisation diffère selon les agonistes [1]. L'extrémité C-terminal joue le rôle de thermosenseur, car une ablation partielle du domaine C-terminal diminue la sensibilité à la température [35]. Par la suite il a été rapporté que l'extrémité C-terminal comporte des sites de phosphorylation pour PKA ou PKC [17] (figure 1.2). Selon la revue de Dhaka et al. [11], les hélices transmembranaires deux et trois sont importantes pour l'activation de TRPV1 par la capsaïcine, mais le site senseur de la température est ailleurs. La perméabilité de TRPV1 à des cations divalent dépend d'un unique Asp entre les hélices cinq et six qui forment le pore [28].

TRPV1 possède une température d'activation de 43°C. Pourquoi ce canal reste-t-il fermé à une température inférieure ? L'ouverture est dépendante du potentiel électrique, donc plus les conditions extérieures se rapprochent du seuil d'activation, plus la probabilité du passage des ions est grande. L'augmentation de la température facilite l'activation de TRPV1 en décalant la courbe d'ouverture versus le potentiel (P_o/V) (box 1) vers des valeurs physiologiques plus appropriées (-80 mV à +50 mV).

Box 1 : Courbe du potentiel électrique

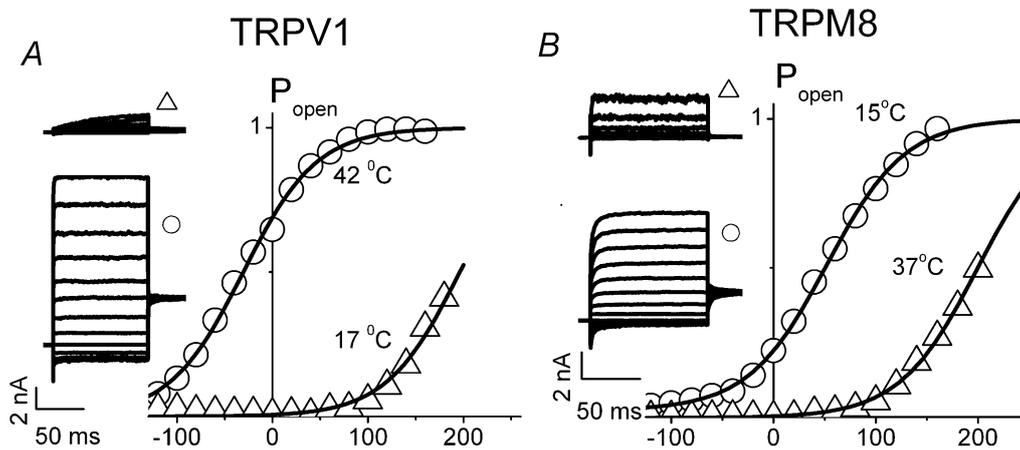


FIG. 1.1 – Représentation de la courbe du potentiel électrique en tant que probabilité d'ouverture en fonction du potentiel (P_o/V). courbes pour TRPV1 (A) et TRPM8 (B) à deux différentes températures. Image tirée de l'article par Nilius et al. [27].

Les courbes du potentiel se décalent vers des potentiels physiologiques plus appropriés en se rapprochant de la température d'activation de TRPV1 et TRPM8. Par exemple pour TRPV1, la probabilité d'ouverture à 42°C pour un potentiel de -80 mV (potentiel d'une cellule au repos) est d'environ 25% tandis que à 17°C de 0% (figure 1.1). Le même raisonnement peut-être fait pour TRPM8.

La capsaïcine et les autres agonistes produisent le même effet en diminuant le potentiel requis pour l'ouverture du canal [27,28]. Il a été proposé [1] que ce senseur de potentiel se situe au niveau des hélices deux à quatre et que la modulation directe par des agonistes est un mécanisme d'activation possible. Il existe beaucoup de protéines qui sensibilisent TRPV1, comme PKA, PKC et la calmoduline (figure 1.2). Une phosphorylation de TRPV1 sensibilise ce dernier à ses agonistes [8, 28]. PKA et PKC possèdent plusieurs sites de phosphorylation sur les canaux de la famille des TRPV (figure 1.2). La calmoduline régule TRPV1 et TRPV4 par une interaction directe [28]. TRPV1 est aussi sensibilisé par de hautes concentrations extra-cellulaires de ions sodium, calcium et magnésium [28]. La souris TRPV1^{-/-} ne présente plus de réponse à ces fortes concentrations ioniques, qui normalement induisent une douleur [28].

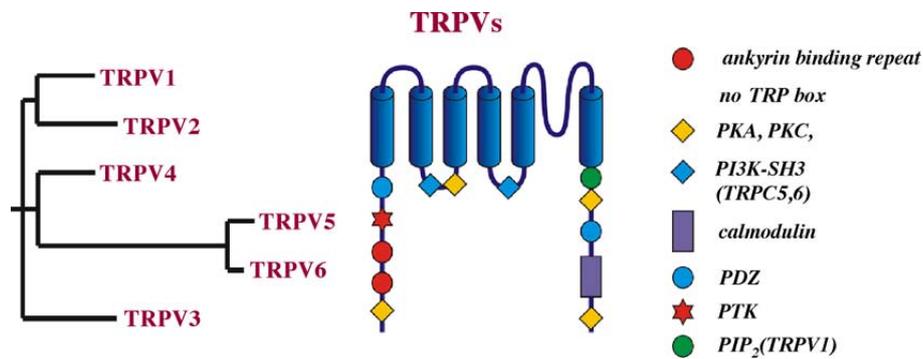


FIG. 1.2 – Les sites d'interactions des TRPV par les différentes protéines impliquées dans la régulation de ces canaux. La phosphoinositide-3-OH kinase (PI3K) interagit par son domaine SH3 avec les TRPC et non les TRPV. Image tirée de la revue par Pedersen et al. [28].

TRPV2

Le canal TRPV2 possède une homologie de 50% dans sa séquence avec TRPV1 [28,29]. Il est exprimé dans les fibres A δ et A β [19], le cerveau et la moelle épinière. Sa présence dans les neurones du ganglion rachidien est distinct de ceux de TRPV1 [31]. TRPV2 est activé par de très hautes températures ($\geq 52^{\circ}\text{C}$), par des agonistes comme NGF ou bien par « insulin growth factor 1 (IGF-1) ». Il peut aussi être activé mécaniquement, par exemple dans les muscles lisses où il propage la variation de pression osmotique et l'étirement par un influx de calcium intra-cellulaire [28]. TRPV2 pourrait lui aussi participer à la douleur inflammatoire de manière similaire à TRPV1 mais à des températures supérieures (56°C), tandis que l'hyperalgésie de TRPV1 se situe entre 43°C et 50°C [31]. L'ajout de résiniferatoxin, qui est un désensibilisant de TRPV1, fait disparaître les réponses à une température de 50°C mais plus à 56°C . Les neurones injectés avec du « complete Freund's adjuvant (CFA) », qui est un composant causant une inflammation, ont augmenté leur expression de TRPV2 [30]. Tandis que l'injection de NGF n'augmente que l'expression de TRPV1. La contribution de souris TRPV2^{-/-} servira à examiner plus précisément l'effet de l'absence de ce canal sur le comportement et sa relation avec la sensation de douleur.

En absence de TRPV1 et TRPV2, les réponses aux températures nociceptives *in vitro* sont normales mais différentes de ceux de TRPV3 [37]. La présence de deux mécanismes est supposé pour détecter les chaleurs dangereuses. L'un est dépendant de TRPV1/2, qui est notamment sollicité après une blessure et l'autre est indépendant. Ces résultats [37] correspondent au peu de différence de comportement observé pour les souris TRPV1^{-/-} dans ses températures d'activité ($\sim 43^{\circ}\text{C}$ - 50°C), qui sont inférieures à TRPV2 et supérieures à TRPV3 et TRPV4.

TRPV2 est largement moins caractérisé que son homologue au niveau de la régulation. Les effets de PKA [28,29], de PKC et de la calmoduline pourraient être similaires avec TRPV1

sauf l'implication du lipide PIP₂.

TRPV3

L'expression de TRPV3 diffère entre les espèces mais est toujours présente en majorité dans les kératinocytes (cellule de la peau). Chez l'homme et le singe TRPV3 est aussi exprimé dans les neurones du ganglion trigéminal et du ganglion rachidien où il co-localise avec TRPV1 dans les fibres C [31]. La question se posait donc si la forme hétérotétramérique du canal existe, mais Hellwig et al. [13] n'ont pas trouvés de preuves de cette hypothèse. Par contre, TRPV3 est présenté comme n'interagissant pas uniquement avec TRPV1, mais aussi avec TRPV2 [29]. TRPV3 s'active entre 32°C et 39°C et par des agonistes tel que le camphre et le 2-aminoethoxydiphenyl borate (2-APB) (table 1.1). A l'inverse de TRPV1, TRPV3 se sensibilise à la suite d'activations thermiques [29, 31] et chimique⁵ (camphre) répétées [38]. Ces agonistes provoquent des décalages de la courbe P_o/V (box 1) et activent ainsi TRPV3.

Le calcium joue un rôle inhibiteur important dans la régulation de TRPV3 [22]. Minke [22] propose que les concentrations intra- et extra-cellulaire de calcium ont un effet inhibiteur sur le canal, indiquant une double régulation. La sensibilisation de TRPV3 est due à cette régulation [22]. Une mutation du résidu Asp⁶⁴¹ (région du pore) vers une Asn élimine l'inhibition du calcium extra-cellulaire. A des concentrations de Ca²⁺ intra-cellulaire faibles, la courbe P_o/V se décale vers une activation facilitée. Au niveau moléculaire c'est la calmoduline, qui se fixe sur un site du côté N-terminal du canal, qui assure la régulation par le calcium intra-cellulaire [22]. Ce site est d'ailleurs aussi présent chez TRPV1 [22]; Ce deuxième site est non représenté sur la figure 1.2.

La souris TRPV3^{-/-} présente une grande variation de comportement, notamment dans le choix

⁵L'agoniste chimique est appliqué pendant une courte période de temps [38].

de la température. Lors d'un test où la souris TRPV3^{-/-} avait la possibilité de choisir entre une plateforme à 35°C ou une à 20°C, elle préférait le sol plus frais que son homologue wild-type [24]. En cas d'un gradient de température (15°C à 55°C) la souris knock-out a de plus grandes difficultés de se situer dans l'endroit de 30°C à 38°C. L'overlap du domaine d'activation de TRPV4, qui se situe entre 27°C et 42°C [11] avec celui de TRPV3 (table 1.1), semble être une possibilité pour expliquer que le mutant ressent encore les températures modérées. L'interaction entre TRPV1 et TRPV3 et leur co-localisation pourrait expliquer l'absence de réaction à des températures de l'ordre de 50°C dans la souris TRPV3^{-/-}. Aucune différence entre le mutant et le wild-type de TRPV3 n'a été observé dans la formation de l'hyperalgésie. Il est intéressant de noter que chez la souris, TRPV3 est uniquement présent dans les kératinocytes, ce qui semble indiquer un transfert d'information entre ces cellules et les axones des neurones du ganglion rachidien et/ou du ganglion trigéminal.

TRPV4

TRPV4 a été identifié en premier lieu comme un canal ionique osmotique [11, 31], puis comme un thermo TRP dans la sensation de températures modérées (27°C), voir nociceptives (42°C) à son apogée d'activation [31]. Au delà de cette valeur, l'amplitude du signal, croissant jusqu'alors, diminue. TRPV4 se désensibilise suite à des stimulations prolongées de plus de 42°C [11]. Une autre caractéristique de ce canal est une augmentation de la vitesse d'activation jusqu'au seuil de 42°C. Il est toujours actif [29] au vue de son échelle de température et est exprimé dans les kératinocytes où il pourrait médier la sensation de température (voir plus loin). TRPV4 est exprimé dans les fibres A δ et les fibres C [19].

Dans les tests de choix de températures, la souris TRPV4^{-/-} préférait des valeurs légèrement supérieures que son homologue sauvage, donc une plus grande tolérance à la température pour les souris knock-out (KO). Il a été proposé que TRPV4 joue un rôle dans la perception

de chaleur nociceptive, car lors du test qui consiste à plonger la queue dans une baignoire d'eau à 45-46°C, le temps nécessaire pour retirer ce membre était plus long pour le KO. TRPV4 pourrait aussi être impliqué dans l'hyperalgésie, mais les résultats de différents groupes [16,32] se contredisent. TRPV4 est aussi exprimé dans des régions du cerveau impliquées dans la thermorégulation comme l'hypothalamus, mais Lee et al. [16] contredisent une telle thermorégulation par TRPV4. Un autre rôle de TRPV4 serait en lien avec son expression dans l'oreille, car les souris knock-out ont une perte de l'ouïe [11,29].

Les agonistes activant TRPV4 agissent selon des mécanismes différents. En effet, une mutation du côté N-terminal de la troisième hélice transmembranaire permet de différencier l'ouverture par la chaleur ou un ester phorbol (4 α -phorbol 12,13-didecanoate : 4 α PDD) par rapport à l'osmolarité, mais la possibilité existe que ces mécanismes sont allostériques [29]. L'activation par la température requiert que le domaine ankyrine (N-terminal) soit intact [29]. Un résidu Tyr dans la troisième hélice est indispensable pour l'activation par la température par le fait qu'il lie l'ester phorbol 4 α PDD, qui est relâché lors de la présence de chaleur [11]. Cette interaction est directe [17], similaire à la capsaïcine pour TRPV1. TRPV4 présente aussi de nombreux sites de phosphorylation pour la PKC [28] (figure 1.2). Un autre régulateur est le calcium intra-cellulaire. Il est possible que ce Ca²⁺ agisse par l'intermédiaire de la calmoduline qui a un site de liaison du côté C-terminal du canal [17]. TRPV4 est par nature toujours ouvert et il est supposé que le calcium ait aussi un effet inhibiteur, pour notamment protéger la cellule contre un taux élevé de ce ion, mais le mécanisme reste inconnu [17]. Un décalage de la courbe P_o/V (box 1) existe aussi chez TRPV4. Nilius et al. [27] présentent que la neutralisation des charges positives dans l'hélice numéro quatre augmente le potentiel requis pour l'activation, donc diminue la probabilité de l'ouverture du canal.

Les kératinocytes comme thermosenseur ?

Les kératinocytes expriment TRPV1 (uniquement chez l'homme [11]), TRPV3 et TRPV4 [8, 15, 19] et pourraient donc être des thermosenseurs.

Il existe un mécanisme où des cellules activent des neurones via des substances chimiques. C'est le cas de TRPM5, qui est impliqué dans le sens du goût. La cellule excitée par un stimulus (par exemple via une protéine G) voit sa membrane dépolarisée conduisant à la libération d'ATP, qui pourrait activer une fibre sensorielle voisine via un canal P_2X_3 ⁶ [8]. Les kératinocytes sont connues pour relâcher des molécules signales après activation d'un récepteur spécifique, comme par exemple la β -endorphine qui inhibe la nociception en se fixant à des récepteurs μ -opioïde sur des neurones [15]. L'activation de TRPV1, TRPV3 et TRPV4 par la chaleur pourrait donc libérer des molécules, qui ne sont pas encore connues pour l'instant (figure 1.3). Mais comme pour TRPM5, l'ATP est un candidat, car des souris avec knockout du canal P_2X_3 (exprimé dans les neurones du ganglion rachidien et trigéminal) sont insensibles à une température modérée et nociceptive [15] (entre 27°C et 42°C), qui est le domaine d'activité de TRPV3 et TRPV4 et le début de TRPV1.

TRPM2, TRPM4 et TRPM5

Ces trois canaux ne sont pas impliqués dans la sensation de température, mais leur activation est dépendante de celle-ci.

TRPM2 est exprimé dans le cerveau, dans des cellules périphériques [28] et dans les cellules β du pancréas [22] où il semble réguler la sécrétion d'insuline [33] par l'entrée de Ca^{2+} . Il est activé par la combinaison d'ADP-ribose et de calcium intra-cellulaire [22] et par le peroxyde d'hydrogène ; par ce fait il est possible que TRPM2 soit un senseur du statut redox [29, 34]. Un autre agoniste est l'ADP-ribose cyclique mais l'activation n'a pas lieu à

⁶Canal perméable à l'ATP

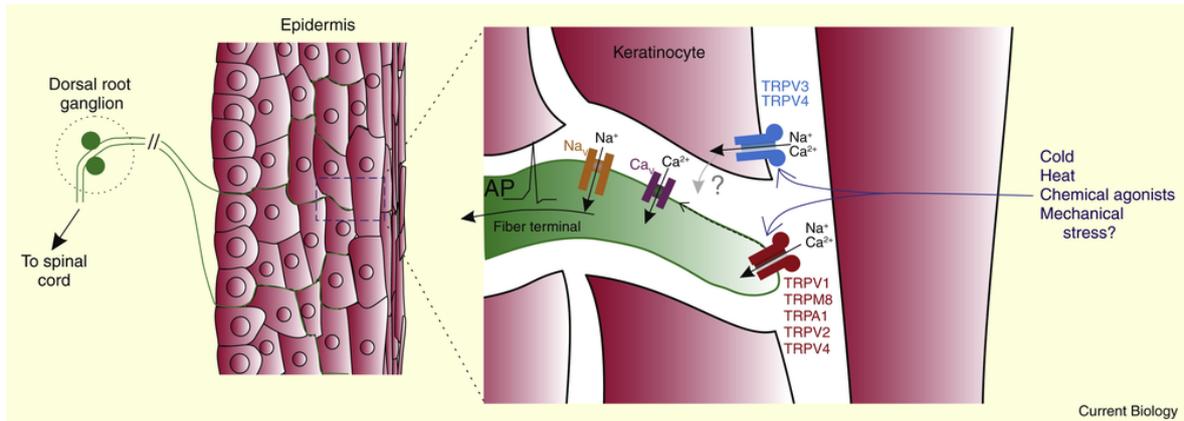


FIG. 1.3 – Les canaux TRP présents dans les kératinocytes (TRPV1 non représenté) et les terminaisons nerveuses pouvant être activées par une multitude de stimulus comme la température, des agonistes chimiques ou de manière mécanique. La communication des kératinocytes avec les fibres terminales via des molécules est représentée par un point d'interrogation. Des canaux perméables au sodium et au calcium, peut-être autres que les TRP, pourraient s'activer dans ces fibres et causer un potentiel d'action. Ce potentiel d'action est propagé au ganglion rachidien puis à la moelle épinière. Image tirée de la revue écrite par Damann et al [8].

25°C, mais seulement à partir de 35°C [33] et ceci fait de TRPM2 un canal sensible à la température.

TRPM4 et TRPM5 ont de nombreux points communs comme une imperméabilité au calcium [28, 34], mais une activation par ce dernier du côté intra-cellulaire [18, 22]. TRPM4 et TRPM5 possèdent une homologie de 50% [28] et sont exprimés ensemble ou seuls [29]. L'augmentation de la concentration de calcium intra-cellulaire provoque des décalages de la courbe P_o/V [18, 27]. Le senseur est probablement au niveau de la quatrième hélice transmembranaire [27]. TRPM4 est exprimé dans le cœur, le pancréas, le placenta [28] ainsi que dans les lymphocytes T [22] et joue un rôle dans le contrôle de l'activité rythmique cardiaque [34]. Deux codons (TRPM4a et TRPM4b) existent pour TRPM4 [17]. Le codon « a » exprime un canal non-fonctionnel et le « b » est normal [29]. La sensibilité de TRPM4 au calcium est régulée par l'ATP, par la phosphorylation de PKC et par la liaison de la

calmoduline à l'extrémité C-terminal [28] (figure 2.1). Ces régulateurs induisent un décalage de la courbe P_o/V [27]. TRPM5 est exprimé dans la langue, les poumons, le système digestif et le cerveau [28]. Il joue un rôle prépondérant dans le sens du goût dans lequel il médie la sensation de sucré, d'amer et d'umami (protéique) [34] via un mécanisme impliquant une protéine G [18]. L'amplification de la sensation de sucré avec l'augmentation de la température de la nourriture est causé par la sensibilité de TRPM5 à la température [8]. De plus le Ca^{2+} dans la cellule désensibilise TRPM5, qui est resensibilisé par le PIP_2 [29]. TRPM4 et TRPM5 sont sensibles à une variation de température entre 15°C et 35°C. Cette sensibilité est due à une ouverture facilitée des canaux induit par un décalage de la courbe P_o/V vers des valeurs physiologique plus appropriées [17].

Travaux futurs

De nombreuses questions restent en suspend comme le lien entre les kératinocytes et les fibres nerveuses ainsi que la détection de température nociceptive en l'absence de TRPV1 et TRPV2 *in vitro*. Les multiples knock-out de TRPV1/TRPV3, TRPV1/TRPV4 et TRPV3/TRPV4 ainsi que le triple knock-out (TRPV1/TRPV3/TRPV4) seront particulièrement intéressants, car ils permettraient d'évaluer d'éventuelles compensations entre eux. Les souris avec TRPV2 muté seront intrigantes, tout comme la mutation de TRPV1 et TRPV2, car il existe la possibilité d'un autre canal ou bien un mécanisme impliquant TRPV3 ou TRPV4 ou les deux. Story et al. [31] estiment que TRPM4 et TRPM5 pourraient être impliqués dans les thermosensations des neurones sensoriels en plus du goût.

SENSATION DU FROID

TRPM8

Le premier canal, récepteur du froid, a été découvert dans la prostate de l'homme, mais son expression principale est dans les neurones du système nerveux périphérique [28]. Dans les cellules, TRPM8 est un canal à calcium présent dans la membrane plasmique ainsi que dans des membranes intra-cellulaires [28]. Son étendue d'activité est inférieure à 25°C (modéré) jusqu'à environ 8°C (nociceptif). Les agonistes naturels principaux sont le menthol, l'icilin⁷ et un froid modéré. Il est intéressant de noter que ces trois activateur ne suivent pas la même voie pour ouvrir TRPM8. En effet, l'icilin nécessite en plus du calcium extra-cellulaire pour ouvrir le canal, au contraire du froid et du menthol [11], qui eux ont besoin de PIP₂ [28]. Finalement un pH faible inhibe une activation par le froid et l'icilin, mais le mécanisme du menthol n'est pas affecté [28]. La désensibilisation de TRPM8 est causée par l'hydrolyse du PIP₂ par une PLC sensible au Ca²⁺ activée par le calcium traversant le canal [8]. TRPM8 est lui aussi dépendent des décalages de la courbe P_o/V (box 1).

TRPM8 est exprimé dans environ 10% [11,31] des fibres C, qui sont des neurones du ganglion rachidien. Un certain conflit règne sur la question, si TRPM8 co-localise avec TRPV1 et s'il est impliqué dans le ressenti de températures nocives froide. Des expériences *in vitro* ont trouvé des réponses à la capsaïcine (TRPV1) et au menthol co-localisées [11,31]. Ceci

⁷Un stimulant plus puissant que le menthol.

pourrait contribuer à la situation du froid paradoxal : le ressenti d'un froid brûlant. Les résultats *in vivo* sont variés, car certains observent une co-localisation tandis que d'autres pas. La co-expression *in vitro* peut être due aux conditions de culture [11]. La possibilité d'une expression commune de TRPV1/TRPM8 fut, par la suite, proposée dans un cas d'inflammation, mais aucune preuve n'a été trouvée [11]. Les études de la souris TRPM8^{-/-} pourront élucider certains mystères sur ce canal.

Le knock-out de TRPM8 a été effectué par deux groupes [7,10]. Tous deux ont mis en évidence, dans le ganglion rachidien la présence de plusieurs populations de neurones sensibles au froid, ainsi que l'existence d'un autre récepteur, peut-être TRPA1. Les souris présentent une préférence pour des températures plus basses que le wild-type (test d'un gradient de température entre 15°C et 53.5°C). Dhaka et al. [10] ont observé que le froid extrême est évité, donc il existe un autre thermosenseur pour des températures induisant une douleur. Colbrun et al. [7] ont un résultat similaire, car leurs souris mutées réagissent normalement lorsque posées sur une plaque à 0°C. La même étude montre que le comportement vis-à-vis des températures chaudes (domaine de TRPV1) ne change pas et que donc la co-localisation hypothétique de TRPV1/TRPM8 ne semble pas exister. TRPM8 semble avoir un rôle dans la sensibilisation après une inflammation conduit par le froid nociceptif, mais rien n'est observé dans une situation d'inflammation par la chaleur [7,10]. Dhaka et al. [10] proposent aussi que TRPM8 n'est pas la seule cible du menthol, car certains neurones répondent encore dans la souris KO. TRPM8 a un rôle analgésique à la suite d'injection d'une substance douloureuse comme la formalin [10].

Pourquoi TRPV1 est activé par la chaleur et TRMP8 par le froid ? Une étude [36] présente que l'ouverture de TRPV1 est dépendant de la température (Q_{10} ⁸ de 14.8) tandis, que la

⁸ Q_{10} représente le changement d'activité résultant d'une augmentation de température de 10°C [11], donc plus cette valeur est élevée, plus la température influence l'ouverture du canal.

fermeture ne l'est que très peu (Q_{10} de 1.2). Pour TRPM8 c'est l'inverse, l'ouverture est peu dépendant de la température tandis, que la fermeture l'est : un Q_{10} de 1.3 contre 9.4. Ce qui veut dire que TRPV1 s'ouvre plus fréquemment à température élevée et TRPM8 se ferme peu à basse température.

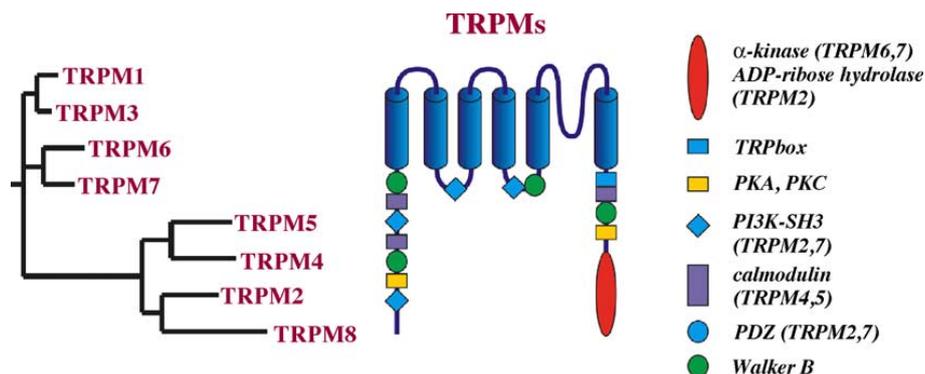


FIG. 2.1 – Les sites d'interactions des TRPM par les différentes protéines impliquées dans la régulation de ces canaux. Image tirée de la revue écrite par Pedersen et al. [28].

Il n'est pour l'instant que peu connu comment la température active les canaux TRP. Dhaka et al. [11] présentent que les hélices transmembranaires deux et trois sont importantes pour l'activation par les composés naturels capsaïcine (TRPV1) et l'icilin (TRMP8), mais que l'ouverture par la température et le menthol s'effectue ailleurs. Par la suite, il a été proposé [1] que le capteur du potentiel se situe au niveau des hélices deux à quatre et que les agonistes modulent directement ce capteur. L'extrémité C-terminal est un autre domaine important et interagit avec par exemple le PIP_2 pour TRPM8 via le domaine TRP [28] (figure 2.1). Une mutation en cet endroit a considérablement diminué l'efficacité mais pas l'affinité du menthol [1]. De plus, la permutation des extrémités C-terminal de TRPV1 et TRPM8 provoque aussi une inversion de leurs propriétés : TRPV1 devient sensible au froid et TRMP8 au chaud [4]. Le PIP_2 et un pH faible influencent TRPV1 et TRPM8 de manière opposée : les protons activent TRPV1 et inhibent TRPM8, tandis que l'inverse se produit avec le lipide membranaire [31].

TRPA1

Le neuvième membre des thermo TRP, et aussi l'unique représentant de la famille des TRP-Ankyrine chez les mammifères, est source de nombreuses contradictions dans son implication comme thermosenseur d'un froid nociceptif [8, 10, 31]. TRPA1 est différent des autres canaux TRP de par le fait, qu'il possède un grand nombre de répétition d'ankyrine : environ 16 [29,31]. Ce grand nombre d'ankyrine est impliqué dans une activation mécanique de TRPA1 [2], ce qui pourrait expliquer son expression dans les « hair cells » de l'oreille interne et un rôle dans l'audition a été considéré mais, le knock-out de TRPA1 a montré que ce canal ne joue aucun rôle dans l'ouïe [10, 22, 31]. TRPA1 est aussi exprimé dans les fibres C et peut-être les fibres $A\delta$ des neurones sensoriels du ganglion rachidien [10, 31]. Il ne co-localise pas avec TRPM8 mais avec TRPV1, ce qui pourrait expliquer la sensation de brûlure par le froid [8, 10, 22, 31]. Le PIP_2 semble être un inhibiteur de TRPA1, car la séquestration de ce lipide par un anticorps supprime cet effet [8]. Ceci pourrait apporter des éléments quant à la double régulation du lipide sur TRPV1, car étant partiellement co-exprimé avec TRPA1. Les agonistes de TRPA1 transmettent une sensation de douleur brûlante ou une irritation comme l'huile de moutarde, l'huile de cannelier de ceylan, le wasabi ou l'allicin (ail) [22, 31] (table 1.1). Ce canal est aussi activé par une hausse rapide de la concentration du calcium intra-cellulaire, provoqué notamment par la drogue thapsigargin [11]. En plus de la dépendance au calcium, l'activation de TRPA1 présente des décalages de la courbe P_o/V [28].

L'implication de ce dernier dans la nociception est un fait accepté notamment par l'activation des composés ci-dessus. TRPA1 médie aussi des aspects de l'hyperalgésie suite à une inflammation [22] et ceci par une PLC [11] activée par une protéine G liée au récepteur bradykinin [8, 11, 31]. Il existe aussi d'autres mécanismes d'activation de TRPA1 dont notamment une liaison covalente aux résidus cystéines [20]. Il est pour l'instant pas encore

connu comment le retour à la normal du canal s'effectue, mais une désensibilisation induite par le calcium ou un décalage de la courbe P_o/V a probablement lieu pour empêcher la douleur de perdurer, malgré l'agoniste lié [1]. Une preuve supplémentaire du rôle de TRPA1 dans la nociception est que son expression augmente après une blessure ou avec l'injection de CFA ou avec NGF [10,31]. TRPA1 étant activé mécaniquement, il est peut-être responsable de certaines douleurs mécaniques [10]. Le menthol, qui est un agoniste de TRPM8, n'ouvre pas TRPA1 selon Story et al. [31], mais dans une revue [8] plus récente, le menthol est décrit comme ayant non seulement des effets activateurs mais aussi inhibiteurs sur TRPA1. Les antagonistes sont le « ruthenium red » et le camphre [22].

TRPA1 est actif à des températures inférieures ou égales à 17°C [11], ce qui est dans le domaine nociceptif, mais la question de son implication dans la sensation du froid reste ouverte. Des souris knock-out ont été analysées par deux groupes [3, 14]. Bautista et al. [3] n'ont pas observé de différence de comportement tandis que les souris de Kwan et al. [14] montrent des réponses atténuées à des températures de 0°C, ainsi qu'à l'huile de moutarde, qui a comme seule cible TRPA1 [3]. Selon Munns et al. [25] beaucoup de neurones sensoriels n'expriment ni TRPM8 ni TRPA1 et que les réponses au froid *in vitro* sont normales.

Travaux futurs

Il reste beaucoup de connaissances floues dans les récepteurs du froid comme leur implication dans la médiation d'un froid nocif et ceux pour TRPM8 et TRPA1, ainsi que la co-localisation de TRPM8 avec TRPV1. De plus, il pourrait y avoir un autre participant selon les réponses normales au froid des neurones sensoriels *in vitro* dépourvu de l'expression des deux canaux. Le double knock-out apporterait aussi certaines précisions. Autre fait intéressant est, que ni TRPM8 ni TRPA1 ne semble être exprimé dans les kératinocytes.

CONCLUSION

Les thermo TRP sont des canaux ioniques très importants de par leur fonction de médier la température ou d'être influencé par celle-ci. Il a été démontré à quel point les agonistes, les mécanismes et la régulation sont différents entre les canaux, en plus de chaque canal. Ce fait peut montrer l'importance de ces derniers dans l'interaction avec l'environnement et pourrait être relié avec une forte protection contre des mutations.

De nombreuses études devront encore être effectuées pour comprendre des éléments clés dont, notamment le rôle des kératinocytes. L'analyse des domaines présents dans chaque canal, ainsi que l'apport des structures tertiaires est aussi important. Finalement la question de l'implication possible des deux récepteurs (TRPM8 et TRPA1) dans le ressenti d'un froid nociceptif devra être répondue et s'ils ne les sont pas, l'existence possible d'autre(s) senseur(s).

BIBLIOGRAPHIE

- [1] M. BANDELL, L. J. MACPHERSON ET A. PATAPOUTIAN, *From chills to chilis : mechanisms for thermosensation and chemesthesis via thermoTRPs*, Current Opinion in Neurobiology, 17 (2007), p. 490–7.
- [2] G. BARRITT ET G. RYCHKOV, *TRPs as mechanosensitive channels*, Nature Cell Biology, 7 (2005), p. 105–7.
- [3] D. M. BAUTISTA, S. JORDT, T. NIKAI, P. R. TSURUDA, A. J. READ, J. POBLETE, E. N. YAMOAH, A. I. BASBAUM ET D. JULIUS, *TRPA1 mediates the inflammatory actions of environmental irritants and proalgesic agents*, Cell, 124 (2006), p. 1269–82.
- [4] S. BRAUCHI, G. ORTA, M. SALAZAR, E. ROSENMANN ET R. LATORRE, *A hot-sensing cold receptor : C-terminal domain determines thermosensation in transient receptor potential channels*, J Neurosci, 26 (2006), p. 4835–40.
- [5] M. J. CATERINA, A. LEFFLER, A. B. MALMBERG, W. J. MARTIN, J. TRAFTON, K. R. PETERSEN-ZEITZ, M. KOLTZENBURG, A. I. BASBAUM ET D. JULIUS, *Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor*, Science, 288 (2000), p. 306–13.
- [6] S. M. CIBULSKY ET W. A. SATHER, *Block by ruthenium red of cloned neuronal Voltage-Gated calcium channels*, J Pharmacol Exp Ther, 289 (1999), p. 1447–1453.
- [7] R. W. COLBURN, M. L. LUBIN, D. J. STONE, Y. WANG, D. LAWRENCE, M. R. D'ANDREA, M. R. BRANDT, Y. LIU, C. M. FLORES ET N. QIN, *Attenuated cold sensitivity in TRPM8 null mice*, Neuron, 54 (2007), p. 379–86.
- [8] N. DAMANN, T. VOETS ET B. NILIUS, *TRPs in our senses*, Current Biology, 18 (2008), p. R880–9.
- [9] J. B. DAVIS, J. GRAY, M. J. GUNTHORPE, J. P. HATCHER, P. T. DAVEY, P. OVEREND, M. H. HARRIES, J. LATCHAM, C. CLAPHAM, K. ATKINSON, S. A. HUGHES, K. RANCE, E. GRAU, A. J. HARPER, P. L. PUGH, D. C. ROGERS, S. BINGHAM, A. RANDALL ET S. A. SHEARDOWN, *Vanilloid receptor-1 is essential for inflammatory thermal hyperalgesia*, Nature, 405 (2000), p. 183–7.
- [10] A. DHAKA, A. N. MURRAY, J. MATHUR, T. J. EARLEY, M. J. PETRUS ET A. PATAPOUTIAN, *TRPM8 is required for cold sensation in mice*, Neuron, 54 (2007), p. 371–8.
- [11] A. DHAKA, V. VISWANATH ET A. PATAPOUTIAN, *Trp ion channels and temperature sensation*, Ann. Rev. Neuroscience, 29 (2006), p. 135–61.
- [12] V. GAGNON, *Etude des interactions entre les nerfs sensoriels et les follicules pileux dans un modèle in vitro de peau reconstruite par génie tissulaire*, Université Laval, (2005). <http://archimede.bibl.ulaval.ca/archimede/files/34214ac4-820f-45a2-a4bf-d0d434e94222/22895.html> 26.03.2009.

-
- [13] N. HELLWIG, N. ALBRECHT, C. HARTENECK, G. SCHULTZ ET M. SCHAEFER, *Homo- and heteromeric assembly of TRPV channel subunits*, J Cell Sci, 118 (2005), p. 917–28.
- [14] K. Y. KWAN, A. J. ALLCHORNE, M. A. VOLLRATH, A. P. CHRISTENSEN, D. ZHANG, C. J. WOOLF ET D. P. COREY, *TRPA1 contributes to cold, mechanical, and chemical nociception but is not essential for hair-cell transduction*, Neuron, 50 (2006), p. 277–89.
- [15] H. LEE ET M. J. CATERINA, *TRPV channels as thermosensory receptors in epithelial cells*, Pflügers Archiv : Eur J Physiol, 451 (2005), p. 160–7.
- [16] H. LEE, T. IIDA, A. MIZUNO, M. SUZUKI ET M. J. CATERINA, *Altered thermal selection behavior in mice lacking transient receptor potential vanilloid 4*, J Neurosci, 25 (2005), p. 1304–10.
- [17] P. W. B. LIEDTKE ET S. HELLER, *TRP Ion Channel Function in Sensory Transduction and Cellular Signaling Cascades*, Frontiers in Neuroscience, 2007.
- [18] E. R. LIMAN, *Thermal gating of TRP ion channels : food for thought ?*, Science's STKE, (2006), p 3.
- [19] E. A. LUMPKIN ET M. J. CATERINA, *Mechanisms of sensory transduction in the skin*, Nature, 445 (2007), p. 858–65.
- [20] L. J. MACPHERSON, A. E. DUBIN, M. J. EVANS, F. MARR, P. G. SCHULTZ, B. F. CRAVATT ET A. PATAPOUTIAN, *Noxious compounds activate TRPA1 ion channels through covalent modification of cysteines*, Nature, 445 (2007), p. 541–5.
- [21] P. G. MCLEAN, A. AHLUWALIA ET M. PERRETTI, *Association between kinin b1 receptor expression and leukocyte trafficking across mouse mesenteric postcapillary venules*, J Exp Med, 192 (2000), p. 367–380.
- [22] B. MINKE, *TRP channels and Ca^{2+} signaling*, Cell Calcium, 40 (2006), p. 261–75.
- [23] B. MINKE, C. WU ET W. L. PAK, *Induction of photoreceptor voltage noise in the dark in drosophila mutant*, Nature, 258 (1975), p. 84–87.
- [24] A. MOQRICH, S. W. HWANG, T. J. EARLEY, M. J. PETRUS, A. N. MURRAY, K. S. R. SPENCER, M. ANDAHAZY, G. M. STORY ET A. PATAPOUTIAN, *Impaired thermosensation in mice lacking TRPV3, a heat and camphor sensor in the skin*, Science, 307 (2005), p. 1468–72.
- [25] C. MUNNS, M. ALQATARI ET M. KOLTZENBURG, *Many cold sensitive peripheral neurons of the mouse do not express TRPM8 or TRPA1*, Cell Calcium, 41 (2007), p. 331–42.
- [26] B. NILIUS, G. OWSIANIK ET T. VOETS, *Transient receptor potential channels meet phosphoinositides*, EMBO J, 27 (2008), p. 2809–16.
- [27] B. NILIUS, K. TALAVERA, G. OWSIANIK, J. PRENEN, G. DROOGMANS ET T. VOETS, *Gating of TRP channels : a voltage connection ?*, J Physiol, 567 (2005), p. 35–44.

- [28] S. F. PEDERSEN, G. OWSIANIK ET B. NILIUS, *TRP channels : an overview*, Cell Calcium, 38 (2005), p. 233–52.
- [29] I. S. RAMSEY, M. DELLING ET D. E. CLAPHAM, *An introduction to TRP channels*, Ann. Rev. Physiology, 68 (2006), p. 619–47.
- [30] G. SHIMOSATO, F. AMAYA, M. UEDA, Y. TANAKA, I. DECOSTERD ET M. TANAKA, *Peripheral inflammation induces up-regulation of TRPV2 expression in rat DRG*, Pain, 119 (2005), p. 225–32.
- [31] G. M. STORY, *The emerging role of TRP channels in mechanisms of temperature and pain sensation*, Current Neuropharmacology, 4 (2006), p. 183–96.
- [32] H. TODAKA, J. TANIGUCHI, J. ICHI SATOH, A. MIZUNO ET M. SUZUKI, *Warm temperature-sensitive transient receptor potential vanilloid 4 (TRPV4) plays an essential role in thermal hyperalgesia*, J Biological Chemistry, 279 (2004), p. 35133–8.
- [33] K. TOGASHI, Y. HARA, T. TOMINAGA, T. HIGASHI, Y. KONISHI, Y. MORI ET M. TOMINAGA, *TRPM2 activation by cyclic ADP-ribose at body temperature is involved in insulin secretion*, EMBO J, 25 (2006), p. 1804–15.
- [34] G. VASSORT ET J. FAUCONNIER, *Les canaux TRP (transient receptor potential) une nouvelle famille de canaux à expression variée*, Médecine Science, 24 (2008), p. 163–8.
- [35] V. VLACHOVÁ, J. TEISINGER, K. SUSÁNKOVÁ, A. LYFENKO, R. ETTRICH ET L. VYKLIČKÝ, *Functional role of c-terminal cytoplasmic tail of rat vanilloid receptor 1*, J Neurosci, 23 (2003), p. 1340–50.
- [36] T. VOETS, G. DROOGMANS, U. WISSENBACH, A. JANSSENS, V. FLOCKERZI ET B. NILIUS, *The principle of temperature-dependent gating in cold- and heat-sensitive TRP channels*, Nature, 430 (2004), p. 748–54.
- [37] C. J. WOODBURY, M. ZWICK, S. WANG, J. J. LAWSON, M. J. CATERINA, M. KOLTZENBURG, K. M. ALBERS, H. R. KOERBER ET B. M. DAVIS, *Nociceptors lacking TRPV1 and TRPV2 have normal heat responses*, J Neurosci, 24 (2004), p. 6410–5.
- [38] H. XU, N. T. BLAIR ET D. E. CLAPHAM, *Camphor activates and strongly desensitizes the transient receptor potential vanilloid subtype 1 channel in a vanilloid-independent mechanism*, J Neurosci, 25 (2005), p. 8924–37.