

Vanilloid Reseptör 1 (VR1) (Capsaicin Reseptörü)

Şerife TÜTÜNCÜ¹

Nesrin ÖZFİLİZ²

Geliş Tarihi: 01.08.2011

Kabul Tarihi: 21.10.2011

Özet: Vanilloid Reseptör-1, capsaicin ve capsaicine benzer etki oluşturabilen, ısı ve asit ile aktive olan bir iyon kanal reseptörüdür. Vanilloidlerin bağlandığı reseptörlere vanilloid reseptör denir. Vanilloidler ekzojen ve endojen olarak ikiye ayrılır. TRPV1 (Transient receptor potential vanilloid receptor-1) ilk olarak dorsal root, trigeminal ve nodos gangliyonlarda eksprese edilmiş, seçici olmayan iyon kanal proteindir. Capsaicin'in spesifik olarak bağlandığı reseptöre capsaicin reseptörü ya da vanilloid reseptör 1 (TRPV1 ya da VR1) adı verilmiştir. VR1, 426 aminoasit içeren ve ~ 95 kDa ağırlığında bir proteindir. VR1, 430C'nin üzerindeki sıcaklıkta ve düşük pH'da (pH≤5) oluşan membran depolarizasyonu ve iyon kanallarının açılması sonucu capsaicin tarafından aktive edilir. VR1 ilk olarak santral sinir sistemindeki nöronlarda ortaya konulmuştur. Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalar VR1'in mast hücreleri, derideki keratinositler ve idrar kesesi epitel hücreleri gibi nöron içermeyen çeşitli hücrelerde de bulunduğunu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: capsaicin, vanilloid reseptör¹

Vanilloid Receptor¹

Abstract Vanilloid receptor-1 is a heat-and acid-activated ion channel receptor, which creates capsaicin and can create an effect like-capsaicin. Connected to vanilloid receptors are called vanilloid receptor. The vanilloids are divided to exogenous and endogenous. TRPV1 (transient receptor potential vanilloid receptor-1) is a non-selective ion channel protein that has firstly been expressed on dorsal root, trigeminal and nodos ganglia. The receptor which is connected specifically by capsaicin is called Capsaicin receptor or vanilloid receptor. VR1 is a ~ 95 kDa protein which includes 426 aminoacide. As a result of over 430C and low pH (pH≤5), VR1 is activated by capsaicin. Because at that time membrane is depolarized and ion channels are opened. VR1 was first shown in the neurons of the central nervous system. However, recent studies show that VR1 is expressed in non neuronal various cells; mast cells, keratinocytes in the skin and epithelial cells in the bladder.

Key Words: Capsaicin, vanilloid receptor¹

Giriş

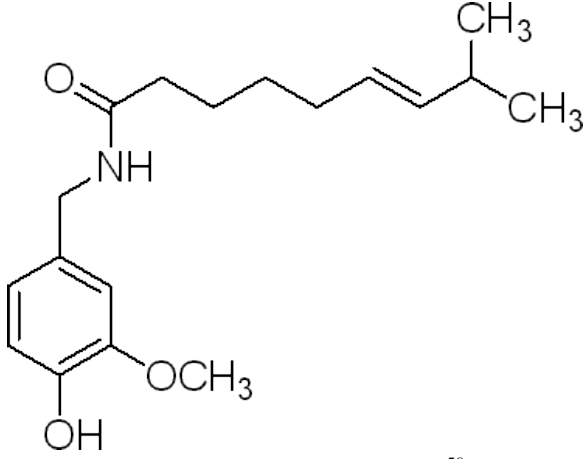
Acı kırmızı biber, botanik biliminde Solanacea familyasına ait bir bitki olup, *Capsicum annuum* olarak adlandırılmaktadır. Acı biberin etken maddesi olarak bilinen *Capsaicin*; acı, yakıcı, beyaz ve kokusuz özellikte alkaloid (C₁₈H₁₇NO₃) yapıda bir maddedir. Kırmızı biberlerin acılık dereceleri içerdikleri *capsaicin* oranına göre değişmektedir. *Capsaicin*'in biberdeki kuru ağırlığı ortalama 0.83-1.32 mg/g'dır³⁴.

Bu bitkinin anavatanı Meksika'dır ve 1492 yılında Amerika'nın keşfi ile birlikte Avrupa'ya getirilmiştir. Acı kırmızı biberin kullanımını Azteklere kadar dayanmaktadır. Azteklere ait yazıtlardan acı kırmızı biberi, antimikrobiyal ve antihemolitik ajan olarak kullandıkları saptanmıştır. Bu bitkiye Latince *Capsicum* ismini veren ise Fransız botanikçi Turneyfort'tur. Acı kırmızı biberin acılığını veren alkaloid yapıdaki bu bileşen ilk olarak Tresh tarafından 1846 yılında izole edilmiştir. Tresh bu bileşeni *Capsai-*

¹ Ondokuz Mayıs Üniversitesi Veteriner Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Kurupelit, Samsun. serife.tutuncu@omu.edu.tr

² Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Görükle, Bursa.

cin olarak isimlendirmiştir ve *capsaicin*'in yapısının vanilloidler ile yakından ilişkili olduğunu söylemiştir⁵⁹.



Şekil-1: *Capsaicin*'in yapısı⁵⁹.

Nelson 1919 yılında *capsaicin*'in kimyasal yapısının vanilloid olduğunu tespit ederek Tresh'in bulguları ile benzer sonuçlar elde etmiştir⁵⁹.

Vanilloidler ekzojen ve endojen olarak ikiye ayrılırlar. Organizmada bunların bağlandıkları reseptörlere vanilloid reseptör adı verilir⁷. Endojen vanilloidlere örnek olarak yangıya bağlı pH değişiklikleri ve yüksek sıcaklık değişiklikleri⁶⁰, ekzojen vanilloidlere ise, kaktüsde bulunan reziniferatoksin, anandamide ve acı kırmızı biberin etken maddesi *capsaicin* verilebilir⁵⁷. Reziniferatoksin ve *capsaicin*'in ortak vanilloid özelliklerine dayanılarak yapılan çalışmalar, bu iki bileşiğin yapısal olarak ilişkili olduklarını ortaya koymuştur¹⁵. Yapılan çalışmalar ile, deneysel olarak reziniferatoksinin *capsaicin*'e benzer şekilde eksitasyon ve desensitizasyona yol açtığı fakat bu etkisinin *capsaicin*'den bin kat daha zayıf şiddette olduğu saptanmıştır⁷⁴.

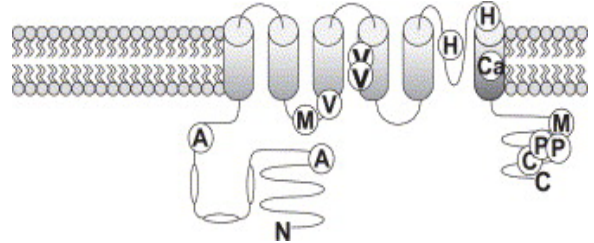
TRPV1 (Geçici reseptör potansiyel ailesi, Transient receptor potential vanilloid receptor-1) ise, ilk olarak dorsal root, trigeminal ve nodos gangliyonlarda ekspres edilmiş seçici olmayan bir iyon kanal proteinidir. Vanilloid reseptörlerin aktifleşmesi farklı uyarılarla ve bunların uyarım aralıklarındaki farklılıklarla gerçekleşmektedir. Isı, protonlar, lipidler, forboller, fosforilasyon, ektesellüler osmolarite ve basıncın değişmesi ve hücrelerarası Ca iyon miktarının tükenmesi reseptörlerin aktivasyonunu değiştirmektedir. Ayrıca *capsaicin* gibi vanilloidler kanalları aktive eder.

Moleküler Yapısı

Capsaicin'in spesifik olarak bağlandığı reseptöre *capsaicin* reseptörü ya da vanilloid reseptör 1 (TRPV1 ya da VR1) adı verilmiştir^{7,57}.

VR1 426 aminoasit içeren ve ~ 95 kDa ağırlığında bir proteindir. VR1 TRP (Transient Receptor Potential) ailesinde yer alan bir iyon kanal reseptörüdür. TRP ailesi en az 6 alt aileye içerir. Bunlar; TRPA (Ankyrin Transient Receptor Potential), TRPC (Canonical Transient Receptor Potential), TRPM (Melastatin-Related Transient Receptor Potential), TRPN (No Mechanoreceptor potentials), TRPP (Polycystin Transient Receptor Potential) ve TRPV1'inde içinde bulunduğu TRPV (Vanilloid Receptor-Related Transient Receptor Potential)'dir¹⁰. *Capsaicin*'le aktivite gösteren TRPV1 (VR1), TRP'lere sonradan eklenen bir alt gruptur. TRPV1'in yapısı ve aminoasit dizilişi tüm TRPV ailelerinde benzerdir^{5,10}. TRPV1 altı tane transmembran domein içerir.

Nagy ve arkadaşları⁴² VR1 reseptörünü Şekil-2'de gösterildiği gibi şematize etmişlerdir.



Şekil-2: VR1'in membran yapısı⁴²

Vanilloid Reseptör 1'in Sentezi

TRPV1 migren ve kronik obstruktif solunum hastalıklarında meydana gelen nörojenik yangılarda, nöronlarda ortaya çıkar¹⁹.

VR1 *capsaicin* tarafından, 43°C'nin üzerindeki sıcaklıkta ve düşük pH'da (pH≤5) oluşan membran depolarizasyonu ve iyon kanallarının açılması sonucu aktive edilir. VR1'in varlığı ilk olarak perifer sinir sistemine ait dorsal root, trigeminal, nodos gangliyonlarda ve santral sinir sistemindeki nöronlarda ortaya konulmuştur³⁸. Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalar VR1'in mast hücreleri, derideki keratinositler ve idrar kesesi epitel hücreleri gibi nöron içermeyen çeşitli hücrelerde de bulunduğunu göstermiştir⁷⁵. Yine yapılan çalışmalar sonucunda diş pulpasında, mononükleer hücrelerde, sinovyal fibroblastlarda ve submadibular bezleri oluşturan hücrelerde de VR1 varlığı

ortaya konulmuştur¹³. Ayrıca, VR1'in ovaryumlardaki intersitisyel hücreler, corpus luteumdaki luteal hücreler, folliküllerdeki granuloza ve teka follikül hücrelerinde varlığı da gösterilmiştir⁶⁷. Erkek genital sistemi ile yapılan çalışmalarda ise Leydig hücrelerinde ve kan damarlarının çevresinde VR1'in varlığı saptanmıştır¹⁷.

VR1'in primer sensorik nöronlardan başka, 1/3-1/2 dorsal rot ganglionlarından, trigeminal ganglion nöronlarından, nodoz ganglion nöronlarından ve sinirden yoksun hücrelerden de eksprese edildiği RT-PCR, in situ hibridizasyon, western blott ve immunhistokimyasal olarak yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Ancak VR1'in tüm bu fonksiyonel hücrelerden nasıl eksprese edildiği hala açıklığa kavuşturulamamıştır^{1,25}.

VR1'in sensorik nöronlarda nöropeptidlerin salınımında rol oynadığı son yıllarda yapılan çalışmalar ile saptanmıştır. *Capsaicin*'in VR1 ile bağlanmasıyla Na^+ , Ca^{+2} ve K^+ iyonlarının hücre içine akışı şekillenmektedir. Bu durum nöronlarda depolarizasyona ve nöropeptid maddelerin, örneğin nörokinin A (NKA), SP ve CGRP'in salgılanmasına neden olmaktadır^{29,70}.

Yapılan çalışmalar VR1'in sitoplazmik membranlar, endoplazmik retikulum ve sitoplazmik veziküllerden eksprese edildiğini göstermiştir^{22,40}. VR1 sitoplazmik membranlarda depo halinde bulunur. Eksprese olduğu zaman veziküllerdeki VR1 mediatörleri membrana doğru geçerek aktifleşirler⁴⁰. Endoplazmik retikulumdan reseptör ekspresyonu ise tam olarak açıklanamamıştır. Sonuç olarak bu reseptörler çeşitli uyaranlarla aktifleştiği zaman hücre içine Ca^{+2} iyonunun akışı uyarılır ve aynı zamanda da Ca^{+2} homeostazisi düzenlenir^{27,37}.

VR1'in her üç embriyonal yaprakten (endodermal, mezodermal ve ektodermal) köken alan hücrelerden eksprese edildiğine dair çalışmalar da yapılmıştır. Endodermal olarak; rat midesi epitel hücrelerindeki mRNA'lardan,²⁸ mezodermal olarak; idrar kesesi düz kas hücrelerinde, E14 ve P30 rat hücre hatlarından geliştirilen kardiyomyositlerde¹⁶, prostat bezi ve idrar kesesi intersitisyel hücrelerinde,^{46,69} ektodermal olarak ise; insan derisinde ve iç kulaktaki keratinositlerde TRPV1 ekspresyonu gösterilmiştir^{26,55}.

Ağrı iletim yollarının aktivasyonuna ek olarak vanilloid reseptörler yangısal cevaba öncülük eden peptidlerin salınımını da tetikler. Vanilloid reseptörün alışılmamış karakteristik bir özelliği de, tehlikeli ısı artışına cevap olarak

capsaicin'e benzer şekilde dahili bir akım üretmesidir. Bu cevap sadece yüksek ısıda oluşur ve vanilloid reseptör antagonistleri ile bloke edilir. Tehlikeli ısı hissi ile *capsaicin* reseptörü arasındaki ilişki, acı biber yenildiğinde hissedilen ve aslında fiziksel olmayan yanma hissini açıklayabilir⁵⁸.

Etki mekanizması

1997 yılında Caterina ve arkadaşları tarafından sensorik nöronlarda VR1'i kodlayan fonksiyonel cDNA elde edilmiştir. Kemirgen dorsal kök ganglionundan elde edilmiş birbirinden bağımsız klonların bulunduğu cDNA havuzlarında, insan embriyonik böbrek kökenli HEK 293 hücrelerinde VR1'in geçici olarak eksprese edildiği gözlenmiştir⁵. Transfekte hücreler Ca^{+2} ye duyarlı boyalar ile yüklenerek, hücre içindeki serbest Ca^{+2} 'nin *capsaicin* uyarısı karşısındaki artışı, histokimyasal yöntemlerle gösterilmiştir²¹.

Caterina ve Julius sensorik nöronlarda ağrının stimülasyonunda etkin proteinlerin belirlenmesi için VR1 ile ilgili dizinleri GenBank'dan araştırmışlardır⁶. Reseptörün işlev görmeye başlamasıyla hücre içine katyon akışı tetiklenir, aksiyon potansiyeli başlar ve ardından baharatlı yiyeceklerle ilişkili olarak yanma duyusu oluşur. Acı baharatlı yiyeceklerle alınan etken madde *capsaicin*, VR1'e bağlanarak sensorik sinir hücrelerinin membranında depolarizasyon şekillendirir ve membrandan hücre içine Ca^{+2} akışının oluşmasını sağlar. Uyarı daha sonra merkezi sinir sistemine gönderilir ve baharatta bulunan acının duyuşsal olarak algılanması meydana gelmiş olur^{32,33}.

VR1'in çeşitli patolojik olguların başlamasında etkili bir kontrol mekanizması olduğu bildirilmektedir^{5,41,63}. Yapılan çalışmaların bir kısmında VR1'in yangı, aşırı ağrı hassasiyeti ve viseral hiperrefleks gibi patolojik durumların gelişmesinde etkili olduğu gösterilmiştir^{3,7, 11}. *Capsaicin*'in ağrı ve yangıyı arttırdığı, ancak lokal uygulamaları sonucunda ise yangıya bağlı aşırı ağrı hassasiyetini azalttığını bildiren çalışmalar mevcuttur⁹. Yangıya bağlı olarak gelişen aşırı ağrı hassasiyetinin gelişmesinde *capsaicin* reseptörünün etkilerine bakılmış; bu mekanizma ile ilgili olarak iki hipotez üzerinde durulmuştur. Birinci hipoteze göre; bradikinin, NGF, ATP ya da prostaglandin E_2 gibi yangı ajanları yangı süresince eksprese edilirler. Bunun sonucunda primer sensorik nöronların periferel uçlarından yangıdan sorumlu reseptörlerin ekspresyonu gerçekleşir. Bu reseptörlerin aktivasyonu

nu hücre içi iletilerin (PKA-Protein kinaz A, PKC-Protein kinaz C, PLC- Fosfolipaz C) oluşmasını tetikler ve TRPV1 iyon kanalları boyunca oluşan yüksek reseptör eşiğini azaltır^{8,31,50,56,64}. İkinci hipotez ise; endojen ligandların reseptör aktivitesini etkilediği ile ilgilidir. Capsazepin gibi *capsaicin* antagonistleri inflamasyon sonucu oluşan aşırı ağrı hassasiyetini azaltmaktadır^{30,71}. Deneysel olarak oluşturulmuş pankreatitlerde neonatal *capsaicin* uygulamasının biyokimyasal markırlarda, serumda bulunan amilaz, miyeloperoksidaz gibi maddelerde ve yangı sonucu oluşan ödem miktarında meydana gelen artışın azaldığını göstermişlerdir ve bu durumun VR1 ile ilgili olduğunu tespit etmişlerdir⁴³.

Vanilloid Reseptör 1'in Etkileri

VR1 ile ilgili olarak, gastrointestinal sistemde yapılan çalışmalarda, primer ve vagal sensorik nöronların uçlarından, miyenterik pleksuslardaki nöronlardan, ince barsak villuslarından ve gastrik epitel hücrelerinden VR1'in eksprese edildiği gösterilmiştir^{27,2,48,72}. Ayrıca düşük dozlarda verilen *capsaicin*'in gastrik mukozayı asit ve alkol gibi maddelerin oluşturduğu hasarlara karşı koruduğu da tespit edilmiştir⁶¹. *Capsaicin* farklı mekanizmalar aracılığı ile doku hasarlarını önlemektedir. Bu mekanizmalardan ilkinde göre; *capsaicin* primer sensorik nöronlardan CGRP'in ekspresyonunu uyarır ve CGRP ekspresyonu sonucunda damarlarda gevşeme şekillenerek hiperemi oluşur, oluşan hiperemi sonucunda doku hasarı önlenir. Diğer mekanizmaya göre ise; *capsaicin*'in CGRP ekspresyonunu artırması sonucunda prostaglandin E₂ aktive olur. Prostaglandin E₂ de salgı yapan hücreleri uyararak koruma mekanizmasını harekete geçirir^{52,23}. Pothoulakis ve arkadaşları⁴⁹ VR1'in gastrointestinal sistemde primer sensorik nöronları uyararak yangı ve hiperemilite-nin gelişmesine neden olduğunu ve burada aracı rolünü Substance P'nin oynadığını bildirmişlerdir.

Son yıllarda yapılan çalışmalar VR1'in merkezi sinir sisteminde birçok bölgeden salgılandığını göstermiştir. Medulla spinalis ve buradan köken alan postsinaptik yapılarda⁶⁸, beyindeki olfaktorik hücrelerde, 3. ve 5. serebral kortekte, sentromedian ve paraventriküler talamik nükleuslarda, hipotalamusta, substansiya nigra ve serebellar korteks bölgelerinde³⁹ salgılanması VR1'in bazı motor hastalıkların ilerlemesinde etkili olabileceğini desteklemektedirler¹².

Örtü sistemi ile yapılan çalışmalarda, VR1'in ekspresyonu derinin dermis-epidermis arasındaki bağlantı bölgesinde ve dermisdeki sinir fibrillerinde, Meissner sinir pleksuslarında gözlenmiştir^{22,47}. Ayrıca keratinositler tarafından gerçekleştirilen VR1 ekspresyonunun bazı deri hastalıklarının gelişmesinde rolü olabileceği düşünülmektedir⁵⁵.

Intravezikal olarak yapılan *capsaicin* ya da resinferotoksin enjeksiyonlarının, idrar kesesi düz kas hücrelerinde refleks aktivitesini ve idrar kesesi duvarındaki nörojenik yangıları arttırdığı bildirilmektedir^{35,36}. Vanilloidlerle uyarılıp artmış kontraksiyon mekanizmasına göre; *capsaicin* ya da resinferotoksin direkt olarak idrar kesesinin subepitelial katmanındaki *capsaicin*'e duyarlı primer sensorik nöronların aktivasyonu ile sık sık idrara çıkma refleksi oluşturur^{51,4,18}.

Dolaşım sisteminde miyokarddaki sensorik fibrillerde ve koroner arterlerin perivasküler kıvrımlarında VR1 ekspresyonu gözlenmiştir (20). VR1-pozitif sensorik sinirlerin kan basıncının düzenlenmesinde etkili olduğunu gösteren çalışmalarda Wang ve arkadaşları^{24,73} neonatal *capsaicin* uygulanmasından sonra artan sodyum alımına karşılık idrar ile kısıtlı sodyum atılımının arteriyel hipertansiyon oluşturduğunu, plazmada rennin ve angiotensin II düzeylerindeki değişimin nöro-humoral mekanizma aracılığı ile etkili olduğuna işaret etmişlerdir.

Dişi genital sisteminde, ovaryumlarda follikülogenezis ve atrezi olayları endokrin, parakrin-otokrin, immun ve sinir sisteminin içeren kapsamlı bir kontrol mekanizmasının etkisi altındadır^{53-44,45,54}. Bu mekanizmaların işleyişinde VR1'in sensorik sinirler aracılığı ile etkili olabileceği, transmitter maddelerin salınımını uyardığı ve bu yolla ovaryum follikülogenezis/atrezisine katıldığı bildirilmektedir⁶². Bir başka çalışmada araştırmacılar, follikül çevresine yerleşen reseptörlerle fonksiyonel bilgilerin alındığını ve nöronlar aracılığı ile hipotalamik ve ekstra hipotalamik merkezlere bu bilgilerin gönderildiğini saptamışlardır¹⁴. Trujillo ve arkadaşları⁶⁶ bursa ovarika içine *capsaicin* uygulamasının ovaryumlarda östrojen sekresyonunda artışa neden olduğunu ve ovaryum fonksiyonlarının düzenlenmesinde innervasyonun önemli rol oynadığını belirtmişlerdir. Traurig ve arkadaşları⁶⁵ yaptıkları bir çalışmada, yeni doğan ratlara *capsaicin* uygulamış, *capsaicin*'in vücut gelişimi, seksüel olgunluk ve fertilizasyon üzerinde etkili olduğunu göstermişlerdir. *Capsaicin* uygulanan hayvanların vücut ağırlıklarının

daki artışın düştüğü, puberte zamanının geciktiği ve fertilitede azalma olduğu gösterilmiştir. Tütüncü ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmalarında, düşük doz uzun süre *capsaicin* uygulamasının *capsaicin* reseptörü olan VR1'i inaktive etmediğini ve dolayısıyla sinir sonlarındaki nöropeptidlerin salınımının uyarılabileceğini ve bu yol ile ovaryumda postnatal gelişme üzerine olumlu yönde etkili edebileceğini söylemiştir. Ayrıca düşük doz uzun süre *capsaicin* uygulamasının, gelişmekte olan follikül yoğunluklarını arttırdığı ve follikül atrezisini düşürdüğü söylemişlerdir. Ayrıca aynı çalışmada; VR1 ekspresyonunun ovaryumlarda granüloza hücrelerinde, intersitisyel hücrelerde, teka follikül hücrelerinde ve korpus luteumdaki luteal hücrelerde olduğu saptanmıştır.

Sonuç

VR1'in organizmada bulunan birçok sistem üzerindeki etkileri farklı yöntemler kullanılarak yapılan çalışmalar ile ortaya konulmuştur. Fakat VR1'in etki mekanizmaları tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır ve hala aydınlatılmayı bekleyen birçok konu mevcuttur. Özellikle son zamanlarda giderek artan kanser ve obezite vakalarında *capsaicin* ve VR1'in nasıl bir etki oluşturabileceği de merak konusudur. Obezite ile ilgili yapılan çalışmalarda, obezitenin azaldığı fakat bu düşmede VR1'in nasıl bir rol oynadığı hala aydınlatılamamıştır. Bilindiği gibi belirli dozlarda uygulanan *capsaicin*, kanser oluşumunu önleyici etki yapmaktadır. Ayrıca kanser sonucu oluşan ağrıyı azaltmak amaçlı da kullanılmaktadır. Özellikle çağımızın hastalığı olarak kabul edilen kanser ve obezitede *capsaicin* ve VR1'in etki mekanizmaları hala açıklığa kavuşmayı bekleyen, araştırılmaya değer konuların başında gelmektedir.

Kaynaklar

1. Ahluwalia J, Urba N.L., Capogna M., Bevans S., Nagy I., 2000. Cannabinoid 1 receptors are expressed in nociceptive primary sensory neurons. *Neuroscience*, 100: 685-688.
2. Anavi-Goffer S., Coutts A.A., 2003. Cellular distribution of vanilloid VR1 receptor immunoreactivity in the Guinea-pig myenteric plexus. *European Journal of Pharmacology*, 458: 61-71.
3. Avelino A., Dinis P., Charrua A., Nagy I., Yaqoob M., Cruz F., 2003. The endogenous TRPV1 ligand anandamide increases in the rat inflamed urinary bladder and may contribute to inflammatory pain. *Social neuroscience*, 33: 603-8,
4. Birder L.A., Kanai A.J., De Groat W.C., Kiss S., Nealen M.L., Burke N.E., Dineley K.E., Watkins S., Reynolds I.J., Caterina M.J., 2001. Vanilloid receptor expression suggests a sensory role for urinary bladder epithelial cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98: 13396-13401.
5. Caterina M.J., Schumacher M.A., Tominaga M., Rosen T.A., Levine J.D., Julius D., 1997. The *capsaicin* receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature*, 389: 816-824.
6. Caterina M.J., Julius D., 1999. Sense and specificity: A molecular identity for nociceptors current opinionin. *Neurobiology*, 9: 525-530.
7. Caterina M.J., Leffler A., Malberg A.B., Martin W.J., Trafton J., Petersen-Zeit K.R., Koltzenburg M., Basbaum A.I., Julius D., 2000. Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the *capsaicin* receptor. *Science*, 288: 306-313.
8. Chuang H.H., Prescott E.D., Kong H., Shields S., Jordt S.E., Basbaum A.I., Chao M.V., Julius D., 2001. Bradykinin and nerve growth factor release the *capsaicin* receptor from PtdIns(4,5)p₂-mediated inhibition. *Nature*, 411: 957-962.
9. Coderre T.J., Grimes R.W., Melzack R., 1986. Autotomy following sciatic and saphenous nerve sections: sparing of the medial toes after treatment of the sciatic nerve with *capsaicin*. *Experimental Neurology*, 91: 355-365.
10. Corey D.P., 2003. New trp channels in hearing and mechanosensation. *Neuron*, 39: 585-588.
11. Davis J.B., Gray J., Gunthorpe M.J., Hatcher J.P., Davey P.T., Overend P., Harries M.H., Latcham J., Clapham C., Atkinson K., Hughes S.A., Rance K., Grau E., Harper A.J., Pugh P.L., Rogers D.C., Bingham S., Randall A., Sheardown S.A., 2000. Vanilloid receptor-1 is essential for inflammatory thermal hyperalgesia. *Nature*, 405: 183-187.
12. De Lago E., De Miguel R., Lastres-Becker I., Ramos J.A., Fernandez-Ruiz J., 2004. Involvement of vanilloid-like receptors in the effects of anandamide on motor behavior and nigrostriatal dopaminergic activity: in vivo and in vitro evidence. *Brain Research*, 1007: 152-159.
13. Ding Q.W., Zhang Y., Wang Y., Wang Y.N., Zhang L., Ding C., Wu L.L. and Yu G.Y., 2010. Functional vanilloid receptor-1 in human submandibular glands, *Journal of Dental Research*, 89(7):711-716.
14. Dominquez R., Riboni L., 1971. failure of ovulation in autographed ovary of the hemispayed rat, *Neuroendocrinology*, 7: 164-170.
15. Dray A., 1992. Neuropharmacological mechanism of *Capsaicin* and related substances. *Biochemical Pharmacology*, 44: 611-615.
16. Dvorakova M., Kummer W., 2001. Transient expression of vanilloid receptor subtype 1 in rat cardiomyocytes during development. *Histochemistry and Cell Biology*, 116: 223-225.

17. Erdost H., Özfiliz N., Özgüden C., Güneş N., Önen Ş., İlhan T., Özer A., 2007. Expression of a capsaicin receptor (VR1) in the testes of mice after an application of capsaicin. *Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy*, 51, 649-653
18. Ferguson D.R., Kennedy I., Burton T.J., 1997. ATP is released from rabbit urinary bladder epithelial cells by hydrostatic pressure changes—a possible sensory mechanism. *The Journal of physiology*, 505 (Pt. 2): 503-511.
19. Gepetti P., Trevisoni M., 2004. Activation and sensitisation of the vanilloid receptor: role in gastrointestinal inflammation and function. *British Journal of Pharmacology*, 141: 1313-1320.
20. Gulbenkian S., Barroso C.P., Cunha S.A., Edvinsson L., 1995. The peptidergic innervation of human coronary and cerebral vessels. *Italian Journal of Anatomy and Embryology*, 100 (Suppl 1): 317-327.
21. Gunthorpe M.J., Harries M.H., Prinjha R.K., Davis J.B., Randall A., 2000. Voltage- and time-dependent properties of the recombinant rat vanilloid receptor (vr1). *Journal of Physiology*, 3: 747-759.
22. Guo A., Vulchanova L., Wang J., Li X., Elde R., 1999. Immunocytochemical localization of the vanilloid receptor 1 (vr1): relationship to neuropeptides, the p2x3 purinoceptor and ib4 binding sites. *The European Journal of Neuroscience*, 11: 946-958.
23. Harada N., Okajima K., Uchiba M., Katsuragi T., 2003. Contribution of capsaicin-sensitive sensory neurons to stress-induced increases in gastric tissue levels of prostaglandins in rats. *American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology*, 285: 1214-1224.
24. Huang Y., Wang D.H., 2001. Role of renin-angiotensin-aldosterone system in salt-sensitive hypertension induced by sensory denervation. *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology*, 281: H2143-H2149.
25. Ichikawa H., Gouty S., Regalia J., Helke C.J., Sugimoto T., 2004. Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II in the rat cranial sensory ganglia. *Brain Research*, 1005: 36-43.
26. Inoue K., Koizumi S., Fuziwara S., Denda S., Inoue K., Denda M., 2002. Functional vanilloid receptors in cultured normal human epidermal keratinocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 291: 124-129.
27. Karai L., Russell J.T., Iadarola M.J., Olah Z., 2004. Vanilloid receptor 1 regulates multiple calcium compartments and contributes to Ca²⁺-induced Ca²⁺-release in sensory neurons. *The Journal of Biological Chemistry*, 279: 16377-16387.
28. Kato S., Aihara E., Nakamura A., Xin H., Matsui H., Kohama K., Takeuchi K., 2003. Expression of vanilloid receptors in rat gastric epithelial cells: role in cellular protection. *Biochemical Pharmacology*, 66: 1115-1121.
29. Kilo S., Harding-Rosea C., Hargreaves K.M., Flores C.M., 1997. Peripheral CGRP release as a marker for neurogenic inflammation: a model system for the study of neuropeptide secretion in rat paw skin, *Pain*, 73: 201-207.
30. Kwak J.Y., Jung J.Y., Hwang S.W., Lee W.T., Oh U., A capsaicin receptor antagonist, capsazepine, reduces inflammation-induced hyperalgesic responses in the rat: evidence for an endogenous capsaicin-like substance. *Neuroscience*, 86: 619-626.
31. Liang Y.F., Haake B., Reeh P.W., Sustained sensitization and recruitment of rat cutaneous nociceptors by bradykinin and a novel theory of its excitatory action. *The Journal of physiology*, 523: 229-239.
32. Lin W., Ogura T., Kinnaman S.C., 2002. Acid-activated cation currents in rat vallate taste receptor cells. *Journal of Neurophysiology*, 88: 133-141.
33. Liu L., Simon S.A., 2001. Acidic stimuli activates two distinct pathways in taste receptor cells from rat fungiform papillae. *Brain Research*, 923: 58-70.
34. Lopez-Hernandez J., Oruna-Concha M.J., Simal-Lozane J., Gonzales-Castro M.J., Varquez-Blanco M.E., Determination of capsaicin and dihydrocapsaicin in cayenne pepper and parden peppers by HPLC. *Deutsche Lebensmittel-Rundschau*, 92: 393-395.
35. Maggi C.A., Santicioli P., Meli A., 1984. The effects of topical capsaicin on rat urinary bladder motility in vivo. *European Journal of Pharmacology*, 103: 41-50.
36. Maggi C.A., Lippe I.T., Giuliani S., Abelli L., Somma V., Geppetti P., Jancsó G., Santicioli P., Meli A., 1989. Topical versus systemic capsaicin desensitization: specific and unspecific effects as indicated by modification or reflex micturition in rats. *Neuroscience* 31: 745-756.
37. Marshall I.C., Owen D.E., Cripps T.V., Davis J.B., McNulty S., Smart D., 2003. Activation of vanilloid receptor 1 by resiniferatoxin mobilizes calcium from inositol 1, 4, 5-trisphosphate-sensitive stores. *British Journal of Pharmacology*, 138: 172-176.
38. McIntyre P., Mclatchie L.M., Chambers A., Phillips E., Clarke M., Savidge J., Toms C., Peacock M., Shah K., Winter J., Weerasakera N., Webb M., Rang H.P., Bevan S., Jamnes I.F., 2001. Pharmacological differences between the human and rat vanilloid receptor 1 (vr1). *British Journal of Pharmacology*, 132:1084±1094.
39. Mezey E., Toth Z.E., Cortright D.N., Arzubi M.K., Krause J.E., Elde R., Guo A., Blumberg P.M., Szallasi A., 2000. Distribution of mRNA for vanilloid receptor subtype 1 (vr1), and vr1-

- like immunoreactivity, in the central nervous system of the rat and human. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97: 3655-3660.
40. Morenilla-Palao C., Planells-Cases R., Garcia-Sanz N., Ferrer-Montiel A., 2004. Regulated exocytosis contributes to protein kinase c potentiation of vanilloid receptor activity. *The Journal of Biological Chemistry*, 279: 25665-25672.
 41. Nagy I, Rang H., 1999. Noxious heat activates all capsaicin-sensitive and also a subpopulation of capsaicin-insensitive dorsal root ganglion neurons. *Neuroscience*, 88: 995-997.
 42. Nagy I, S'antha P., Jancs'ó G., Urb'an L., 2004. The role of the vanilloid (capsaicin) receptor (trpv1) in physiology and pathology. *European Journal of Pharmacology*, 500: 351-369.
 43. Nathan J.D., Peng R.Y., Wang Y., Mcvey D.C., Vigna S.R., Liddle R.A., 2002. Primary sensory neurons: A common final pathway for inflammation in experimental pancreatitis in rats. *American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology*, 283: 938-946.
 44. Oliveros L., Forneris M., Aguado L., 2001. Secretion from neuropeptide-treated splenocytes modifies ovarian steroidogenesis. *Medicina*, 61: 35-39.
 45. Olson L., Jones C.H., Jablonka-Shariff A., 1996. Nitric oxide decreases estradiol synthesis of rats luteinized ovarian cells: possible role for nitric oxide in functional luteal regression. *Endocrinology*, 137: 3531-3536.
 46. Ost D., Roskams T., Van Der A.F., De Ridder D., 2002. Topography of the vanilloid receptor in the human bladder: more than just the nerve fibers. *The Journal of Urology*, 168: 293-297.
 47. Pare M., Elde R., Mazurkiewicz J.E., Smith A.M., Rice F.L., 2001. The meissner corpuscle revised: a multiafferented mechanoreceptor with nociceptor immunochemical properties. *The Journal of Neuroscience* 21: 7236-7246.
 48. Poonyachoti S., Kulkarni-Narla A., Brown D.R., 2002. Chemical coding of neurons expressing delta- and kappa-opioid receptor and type 1 vanilloid receptor immunoreactivities in the porcine ileum. *Cell and Tissue Research*, 307: 23-33.
 49. Pothoulakis C., Castagliuolo I., Lamont J.T., Jaffer A., O'keane J.C., Snider R.M., Leeman S.E., 1994. CP-96,345, A substance p antagonist, inhibits rat intestinal responses to clostridium difficile toxin a but not cholera toxin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91: 947-951.
 50. Prescott E.D., Julius D., 2003. A modular PIP2 binding site as a determinant of capsaicin receptor sensitivity. *Science*, 300: 1284-1288.
 51. Quartara L., Maggi C.A., 1998. The tachykinin Nk1 receptor: Part II. distribution and pathophysiological roles. *Neuropeptides*, 32: 1-49.
 52. Saeki T., Ohno T., Kamata K., Arai K., Mizuguchi S., Katori M., Saigenji K., Majima M., 2004. Mild irritant prevents ethanol-induced gastric mucosal microcirculatory disturbances through actions of calcitonin gene-related peptide and PGL2 in rats. *American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology*, 286: 68-75.
 53. Smith M.S., Freeman M.E., Neill J.D., 1975. The control of progesterone secretion during the cycle and early pseudopregnancy. *Endocrinology*, 96: 219-226.
 54. Sosa Z.Y., Casais M., Rastrilla A.M., Aguado L.I., 2000. Adrenergic influences on coeliac ganglion affect the release of progesterone from cycling ovaries. Characterization of an in vitro system. *The Journal of Endocrinology*, 166: 307-318.
 55. Southall M.D., Li T., Gharibova L.S., Pei Y., Nicol G.D., Travers J.B., 2003. Activation of epidermal vanilloid receptor-1 induces release of proinflammatory mediators in human keratinocytes. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 304: 217-222.
 56. Sugiura T., Tominaga M., Katsuya H., Mizumura K., 2002. Bradykinin lowers the threshold temperature for heat activation of vanilloid receptor 1. *Journal of Neurophysiology*, 88: 544- 548.
 57. Szallasi A., Blumberg P.M., 1990. Resiniferatoxin and its analogs provide novel insights into the pharmacology of the vanilloid (capsaicin) receptor. *Life Science*, 47: 1399- 1408.
 58. Szallasi A., 1994. The vanilloid receptor: receptor types and species differences. *General Pharmacology*, 25(2): 223-43.
 59. Szallasi A., Blumberg P.M., 1999. Vanilloid (capsaicin) receptors and mechanisms. *Pharmacological Reviews*, 51: 159-211.
 60. Szallasi A., 2001. Vanilloid receptor ligands: hopes and realities for the future. *Drugs and Aging*, 18: 561-573.
 61. Szolcsányi J., Mozsik G., 1984. Effects of capsaicin on the development of gastric mucosal damage by different necrotizing agents and of gastric cytoprotection by PGL2 atropine and cimetidine on rats. *Acta Physiologica Hungarica*, 64: 287-291.
 62. Theriault E., Otsuka M., Jessel T., 1979. Capsaicin-evoked release of Substance P from primary sensory neurones. *Brain Research*, 170: 209-213.
 63. Tominaga M., Caterina M.J., Malmberg A.B., Rosen T.A., Gilbert H., Skinner K., Raumann B.E., Basbaum A.I., Julius D., 1998. The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain-producing stimuli. *Neuron*, 21: 531-543.
 64. Tominaga M., Wada M., Masu M., 2001. Potentiation of capsaicin receptor activity by metabotropic atp receptors as a possible mechanism for atp-evoked pain and hyperalgesia. *Proceedings of*

- the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98: 6951-6956.
65. Traurig H.H., Saria A., Lembeck F., 1984. The effects of neonatal *capsaicin* treatment on growth and subsequent reproductive function in the rat. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 327: 254-259.
 66. Trujillo A., Morales L., Dominquez R., 2002. Effects of *capsaicin* administration into the bursa ovarica in the regulation of ovarion functions. The third five annual meeting of society for the study of reproduction. Baltimore, USA, July 28-31, 2002. *Biology of Reproduction*, 66(272): 207.
 67. Tütüncü Ş., Özfiliz N., 2010 Distribution of the vanilloid (capsaicin) receptor type 1 in the rat ovaries on different sexual development period. *Revue De Medicin Veterinaire*, 161, 6, 272-276.
 68. Valtschanoff J.G., Rustioni A., Guo A., Hwang S.J., 2001. Vanilloid receptor VR1 is both presynaptic and postsynaptic in the superficial laminae of the rat dorsal horn. *The Journal of Comparative Neurology*, 436: 225-235.
 69. Van Der A.F., Roskams T., Blyweert W., De Ridder D., 2003. Interstitial cells in the human prostate: a new therapeutic target?, *Prostate*, 56: 250-255.
 70. Vyklicky L., Lyfenko A., Kuffler D.P., Vlachova V., 2003. Vanilloid receptor TRPV1 is not activated by vanilloids applied intracellularly. *Neuroreport*, 14: 1061-1065.
 71. Walker K.M., Urbán L., Medhurst S.J., Patel S., Panesar M., Fox A.J., McIntyre P., 2003. The VR1 antagonist capsazepine reverses mechanical hyperalgesia in models of inflammatory and neuropathic pain. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 304: 56-62.
 72. Ward S.M., Baygunov J., Won K.J., Grundy D., Berthoud H.R., 2003. Distribution of the vanilloid receptor (VR1) in the gastrointestinal tract. *The Journal of Comparative Neurology*, 465: 121-135.
 73. Wang H.D., 2005. The vanilloid receptor and hypertension. *Acta Pharmacologica Sinica* 26(3): 286-294.
 74. Winter J., Dray A., Wood J.N., Yeats J.C., Bevan S., 1990. Cellular mechanism of action of resiniferatoxin: a potent sensory neuron excitotoxin. *Brain Research*, 520: 131-140.
 75. Zhang Y., Xiang B., Li Y., Wang Y., Wang X., Wang Y.N., Wu L., Yu G., 2006. Expression and characteristics of vanilloid receptor 1 in the rabbit submandibular gland. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 345: 467-773.