

# LAS BASES MOLECULARES DE LA PERCEPCIÓN DE TEMPERATURA EN EL HUMANO\*

Alfonso Rafael Salgado Aguayo<sup>1</sup> y Luis Alfonso Vaca Domínguez<sup>2</sup>

## RESUMEN

Recientemente se ha comprendido cómo los seres humanos somos capaces de percibir temperaturas desde frías nocivas hasta calientes nocivas. Existen distintos tipos de neuronas sensoriales con capacidad de responder a distintas temperaturas; uno de estos son las neuronas nociceptoras (responsables de la percepción del dolor) que se activan a temperaturas mayores de 43°C. La capsaicina, molécula responsable de la sensación de picor debida al chile, genera en estas neuronas una respuesta muy similar a la debida a altas temperaturas; el receptor de capsaicina resultó ser un canal iónico activado a temperaturas mayores a 43°C, y perteneciente a la superfamilia de canales TRP. A partir del descubrimiento de este primer canal iónico activado por calor, se han identificado otros 5 canales pertenecientes a la misma superfamilia de proteínas, cada uno con sensibilidad a distintos rangos de temperatura, explicando la percepción de la misma en los humanos.

**PALABRAS CLAVE:** Percepción de temperatura, canales iónicos, canales TRP, nocicepción.

Los seres humanos vivimos en un mundo potencialmente peligroso: no es raro encontrar objetos afilados o pesados que puedan lastimarnos. En la antigüedad los animales eran un peligro del cual había que cuidarse, y siempre hemos tenido que lidiar tanto con microorganismos patógenos, como con sustancias naturales tóxicas capaces de envenenarnos. Como mecanismo de defensa ante todos estos peligros, el ser humano tiene un complejo sistema sensorial que, en la medida de lo posible, nos previene para

evitar la exposición a los agentes dañinos. Probablemente los sistemas sensoriales que primero se nos vienen a la mente son la vista y el oído, que brindan gran información sobre el entorno y sus potenciales riesgos, pero también contamos con otro tipo de sistemas sensoriales que nos protegen de eventualidades no tan fácilmente detectables con ojos u oídos. La temperatura representa un peligro inaudible e invisible, y como todos sabemos por experiencia propia, el cuerpo humano cuenta con un excelente sistema de percep-

## ABSTRACT

Human beings can experience a wide range of temperatures, from noxious cold to noxious heat, and only recently we have gained insight on the molecular basis of this phenomenon. There are subpopulations of sensorial neurons that show different thermal activation thresholds; for example nociceptors are pain detecting neurons that respond to thermal stimulus of over 43°C, considered by most people as uncomfortable heat. These nociceptors are also activated by capsaicin, the molecule found in chilli peppers responsible for the burning sensation elicited when eating spicy food. The capsaicin receptor expressed by these nociceptors is an ion channel from the TRP channel superfamily that is activated by temperatures over 43°C. After its cloning, other 5 channels, all of them belonging to the same superfamily and having different thermal sensitivity, have been cloned, providing an explanation to thermal sensing in humans.

**KEY WORDS:** Thermosensation, ionic channels, TRP channels, nociception.

ción que nos permite evitar el calor o el frío excesivo, además de ser capaz de discriminar un rango de temperaturas no peligrosas. La presente revisión intenta aclarar las bases biológicas de la termocepción o percepción de la temperatura, con un énfasis especial en los mecanismos moleculares de este sistema sensorial.

## El papel de las neuronas en la percepción de la temperatura

Las neuronas son células especializadas en la transmisión de información,

\*Recibido: 2 de julio de 2008 Aceptado: 14 de abril de 2009

<sup>1</sup>Departamento de Investigación, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, México, D.F. <sup>2</sup>Departamento de Biología Celular, Instituto de Fisiología Celular, UNAM. México, D.F. Correo E: aaguayo@ifc.unam.mx

acarreando señales desde todos los tejidos del cuerpo hacia el sistema nervioso central y viceversa. Se sabe que algunos tipos de neuronas son sensibles a estímulos térmicos, pues ciertos rangos de temperatura generan potenciales de acción en estas células. Dichos potenciales de acción se propagan a través de las fibras nerviosas desde los tejidos periféricos hasta la médula espinal y al cerebro, donde se interpretan como información térmica.

Existe un tipo especializado de neuronas conocidas como nociceptoras o sensibles a estímulos dolorosos. Algunos nociceptores se activan a temperaturas tan altas que pueden resultar dañinas (más de 43°C); dicha activación se interpreta en el cerebro como la sensación de calor quemante. De igual manera existen otras células nerviosas que responden a temperaturas peligrosamente bajas (menores a 10°C), dando como resultado la sensación de dolor por frío intenso (1, 2). Como veremos a continuación, estos nociceptores expresan ciertos canales catiónicos que les confieren la sensibilidad a temperatura. La caracterización de estas proteínas llevó al descubrimiento de otras similares, expresadas en neuronas sensoriales que no sean nociceptoras, que les confieren sensibilidad a temperaturas que se encuentran entre el frío intenso y el calor quemante.

### **TRPV1, una proteína responsable de la sensibilidad térmica**

Los productos naturales que provocan sensaciones similares a las producidas por calor o frío ayudaron a definir el mecanismo molecular de la sensibilidad térmica. Por ejemplo, a partir del chile se purificó la molécula capsaicina, responsable de la sensación quemante producida por la comida picante; esta molécula resultó central en el descubrimiento de las proteínas sensibles al calor. En primer lugar se descubrió que solo ciertas

neuronas nociceptoras expresan un "receptor a capsaicina", es decir, una proteína que les confiere la capacidad de reaccionar a la capsaicina. Dadas las características de la respuesta a capsaicina, se supuso que el receptor a esta molécula era un canal catiónico no selectivo que, al permitir el paso de iones a través de la membrana plasmática, induce un potencial de acción en los nociceptores. Además todas las neuronas sensibles a capsaicina se activaban a temperaturas calientes nocivas (alrededor de 43°C o más), lo cual sugería que en estas neuronas el receptor de capsaicina también es el sensor térmico. Existía un gran interés en describir a este receptor, y el grupo de Caterina et al lo logró empleando una biblioteca de ADNc ("ADN complementario": el ADN sintetizado in vitro a partir del ARN mensajero expresado en un tipo particular de célula) obtenida de neuronas sensibles a capsaicina, a partir de la cual se buscó el ADNc que, al ser expresado en células insensibles a capsaicina, les confiriera sensibilidad a dicha molécula. Gracias a esta estrategia se clonó el gen del receptor de capsaicina, y se descubrió que esta proteína, responsable de conferir sensibilidad a capsaicina, también brindaba sensibilidad a temperaturas mayores a 43°C a células normalmente insensibles a temperatura. Este gen codifica, como se había previsto, para un canal iónico, ahora conocido como TRPV1 (Transient Receptor Potential, Vanilloid 1). TRP hace referencia al fenotipo de las moscas *D. melanogaster* donde se identificó al primer miembro de esta familia de canales, y Vanilloid se refiere a la familia de moléculas vainilloides, a la cual pertenecen la capsaicina y la vainillina, responsable del sabor y olor de la vainilla. Este canal permite el paso de iones a través de la membrana plasmática al abrirse en respuesta a capsaicina o a tempera-

turas mayores de 43°C, iniciando así el potencial de acción en las neuronas nociceptoras (3).

La clonación de TRPV1 permitió proponer una explicación al fenómeno de hiperalgesia (respuesta exagerada de dolor ante estímulos no necesariamente dañinos) observado en procesos inflamatorios, ya que la inflamación en respuesta a patógenos puede resultar en una acidificación del líquido intersticial y esta reducción de pH genera dolor (aunque éste no es el único mecanismo responsable de la hiperalgesia, existen otros que dependen de la secreción de mediadores como las prostaglandinas). El receptor de capsaicina no es activado directamente por la acidificación, aunque sí se potencia su sensibilidad a capsaicina y a altas temperaturas. En otras palabras, a pH bajo, el canal se activa a menores temperaturas, más cercanas a la temperatura fisiológica del organismo. Por lo tanto, la respuesta aumentada a estímulos nocivos que acompaña a la inflamación y la isquemia podría resultar, en parte, del aumento de la función de TRPV1 por el exceso de protones que se producen en estas situaciones.

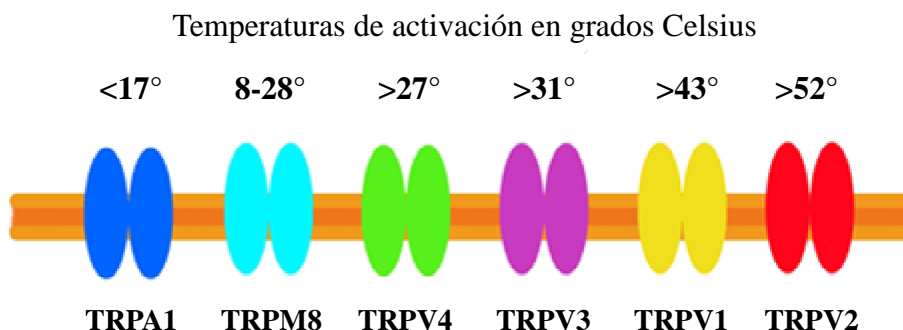
La secuenciación del gen del canal TRPV1 también permitió conocer la secuencia de la proteína, a partir de la cual se estimó su probable estructura. Como muchos otros canales, TRPV1 consta de cuatro subunidades idénticas, cada una de las cuales está formada por una cadena polipeptídica con seis dominios transmembranales. El poro, la región que permite el paso de iones a través de la membrana lipídica, se forma por la interacción de las cuatro subunidades, en particular de una región que se encuentra entre el 5º y el 6º dominio transmembranal de cada subunidad (3). A diferencia de canales iónicos activados por voltaje, TRPV1 no tiene un dominio sensor de voltaje típico, aunque podría ser también relativamente sensible a voltaje.

A partir de la clonación de TRPV1 se han descrito en total seis proteínas responsables de la activación de neuronas sensoriales por temperatura. Estas seis proteínas son canales iónicos, miembros de una superfamilia de canales conocida como la familia de canales TRP, con más de 40 miembros descritos. Ordenados según su sensibilidad térmica, los canales TRP activados por temperatura son TRPA1 (activado a menos de 17°), TRPM8 (activado de 8 a 28°C), TRPV4 (activado a temperaturas mayores de 27°C), TRPV3 (activado a más de 31°C), TRPV1 (activado a más de 43°C) y TRPV2 (activado a más de 52°C, Fig. 1). Para una revisión más completa se recomienda al lector revisar las referencias (4) y (5).

#### Los canales sensibles a temperaturas cálidas

Asumiendo que canales con homología a TRPV1 también serían sensibles a temperatura, se hizo una búsqueda de proteínas que tuvieran alta identidad con el canal TRPV1, misma que tuvo como resultado la clonación de los canales TRPV2, TRPV3 y TRPV4.

Se encontró que TRPV2 es activado a temperaturas muy altas (mayores a 52°C), capaces de causar daño. Mediante registros realizados en nervios periféricos ya se había determinado que los nociceptores sensibles al calor pueden subdividirse en dos clases, los de umbral de activación medio (temperaturas mayores a 43°C), y los de umbral de activación alto (52°C en adelante). Dichos umbrales corresponden a la temperatura de activación de TRPV1 y TRPV2, respectivamente, por lo que no sorprendió el encontrar, mediante análisis histológicos, que estas proteínas se expresan de manera selectiva en dichos nociceptores, y son los responsables del umbral térmico de activación que presentan. Es importante notar que el



**Figura 1.** Los canales TRP sensibles a temperatura responden a un amplio rango de temperaturas. Este diagrama, adaptado de (1), muestra los canales TRP termosensibles de los mamíferos, con sus respectivas temperaturas de activación. En teoría estos canales bastarían para detectar todos los estímulos térmicos encontrados comúnmente en la naturaleza, desde el frío congelante hasta el calor quemante.

mARN de TRPV2 se expresa en tejidos que no pertenecen al sistema nervioso, como pulmón, bazo e intestino. Esto sugiere que existen otros estímulos, desconocidos hasta la fecha, capaces de activar a TRPV2. Es insensible a capsaicina y, a diferencia de TRPV1, su activación no es influenciada por el pH (6).

TRPV3 es también un canal catiónico no selectivo que tiene un umbral de temperatura de activación de entre 31 y 39°C. El mARN de TRPV3 se expresa en gran cantidad de tejidos como cerebro, médula espinal, testículos y, de manera importante, en keratinocitos, donde podrían modular niveles de  $Ca^{2+}$  intracelular o activar la liberación de factores de señalización parácrinos en respuesta a temperatura. Así mismo se puede detectar en la mayoría de las neuronas sensoriales de ganglios de raíz dorsal de todos los tamaños, incluidas las neuronas pequeñas nociceptoras que expresan TRPV1 y TRPM8. Es insensible a capsaicina o resiniferatoxina (otro agente capaz de activar a TRPV1), a ILGF-I (que activa a TRPV2) o, a diferencia de TRPV4, a soluciones hipotónicas y ésteres de forbol. Según estudios de coimmunoprecipitación se ha detectado que TRPV1 y TRPV3 interactúan entre sí. Se sabe que los cambios en la compo-

sición de subunidades de un canal pueden ser un mecanismo de control en la activación, posiblemente mediante la alteración de las propiedades biofísicas y/o farmacológicas del canal. Así, TRPV1 y TRPV3 podrían formar un canal heteromérico distinto, con una regulación particular, aunque no se ha estudiado a fondo la existencia de dicho canal ni su papel en la termosensación (7).

El canal TRPV4 se activa a temperaturas mayores a 27°C. Se expresa en neuronas hipotalámicas, sugiriendo que contribuye a la regulación central de la temperatura corporal. Además se ha detectado la expresión de este canal en riñón, traquea, diversas glándulas, leucocitos y fibras nerviosas autónomas. También se ha demostrado que el mARN de TRPV4 se expresa en ganglios sensoriales periféricos. Es importante mencionar que este canal también es activado por soluciones hipotónicas, por lo que se propone que podría funcionar como un sensor de osmolaridad o de estiramiento mecánico. Aunque se detectó el mARN de TRPV4 en neuronas de ganglio de raíz dorsal y trigémino, no se ha detectado la proteína como tal. Se sabe que la proteína es expresada en keratinocitos, células que podrían funcionar como sensores de tibieza en la piel, modulando niveles de calcio o

activando la liberación de factores de señalización parácrinos para excitar terminales sensoriales cercanas (8).

### Los canales sensibles a frío

Hace más de 50 años se descubrió que el mentol aumenta el umbral de respuesta al frío en ciertas fibras del trigémino, es decir, el mentol provoca que las neuronas sensibles a frío se activen con temperaturas más cálidas que las que comúnmente las activarían. Desde entonces se sugirió que el mentol actuaba sobre las proteínas responsables de la regulación de los receptores al frío. De manera similar a la clonación del canal TRPV1 gracias a la capsaicina, el canal TRPM8 se clonó con estrategias basadas en su capacidad de conferir sensibilidad al mentol a las células que lo expresan; el mentol (al igual que otras sustancias que evocan la sensación de frescura, como la icilina) induce corrientes catiónicas en células que expresan TRPM8, y dichas corrientes tienen propiedades idénticas a las medidas en neuronas sensibles al frío. No se ha detectado la coexpresión de TRPM8 con marcadores de neuronas nociceptoras, y se estima que se expresa en una subpoblación, no descrita con anterioridad, de neuronas sensibles al frío. Las temperaturas menores a 28° C evocan corrientes catiónicas a través de TRPM8, con una respuesta máxima a 8° C (9).

Recientemente se clonó un canal conocido como TRPA1 que se activa a temperaturas menores a los 17°C. Este canal es insensible a mentol, y se expresa únicamente en células que también expresan TRPV1 (aunque no todas las células que expresan TRPV1 expresan TRPA1) y otras proteínas consideradas marcadores de neuronas nociceptoras. Aparentemente TRPA1 es el canal responsable de dar la señal de alarma cuando el organismo se acerca a temperaturas peligrosamente bajas (10).

### Mecanismos moleculares de la sensibilidad a temperatura

Se han propuesto varios mecanismos para explicar la modulación de la actividad de los canales por temperatura. Según un modelo, los cambios de temperatura podrían inducir la síntesis y unión de segundos mensajeros que activen a los canales termosensibles. Sin embargo esta explicación es poco probable al considerar que se ha detectado activación de los canales TRP dependientes de temperatura en parches de membrana separados de la célula. Este hecho implica que la sensibilidad térmica es un proceso intrínseco del canal y la membrana en que está inmerso, e independiente de segundos mensajeros (excepto para TRPV4, como veremos más adelante). Cabe mencionar que experimentos recientes definen la existencia de módulos dentro de la estructura del canal, que confieren la regulación dependiente de temperatura. En estos experimentos, el extremo carboxilo terminal de TRPV1 y TRPM8 se intercambió, modificando el fenotipo del canal resultante, por lo cual los autores concluyen que el extremo carboxilo terminal es el responsable de la sensibilidad térmica del canal (11).

Otro modelo propone que las subunidades que forman el canal podrían sufrir rearrreglos estructurales dependientes de temperatura, mismos que provocarían la apertura del canal. Alternativamente los canales podrían detectar cambios en la tensión membranar debido a rearrreglos de la bicapa lipídica, dependientes de la temperatura. Sin embargo ambos modelos predicen cambios súbitos en la activación de los canales conforme se modifica la temperatura, pero la activación de hecho es más gradual de lo que estos modelos permitirían.

Antes de considerar el modelo más reciente de la activación de los canales sensibles a temperatura, cabe

mencionar que se consideraba a la apertura de los canales TRP como un proceso independiente de voltaje, dada la ausencia de cargas positivas en su cuarto dominio transmembranar. Este dominio con cargas positivas es el sensor de potencial eléctrico en canales típicamente activados por voltaje (como canales de potasio o sodio, o ciertos canales de calcio), canales que dependen para su activación de la diferencia de potencial que se da a través de la membrana celular. El cuarto dominio transmembranar de los canales TRP es eléctricamente neutro, por lo que se asumía que estos canales serían insensibles a voltaje. Sin embargo, recientemente se demostró que la sensibilidad de TRPM8 al frío depende fuertemente del voltaje transmembranar. El enfriamiento activa a TRPM8 al causar un cambio drástico en la dependencia de voltaje de la activación; dicho cambio consiste en que el canal se puede abrir a voltajes más cercanos a los encontrados normalmente en la membrana celular. TRPV1 también tiene algunas características dependientes de voltaje: de manera inversa a lo observado con TRPM8, es el calentamiento el que induce un cambio en el voltaje de activación, lo cual resulta en una activación del canal a voltajes más parecidos a los que existen en la membrana de las neuronas.

Estos resultados además demuestran que la activación de TRPM8 y TRPV1 no tiene un umbral único de temperatura. La sensibilidad a la temperatura se ve modulada por el potencial transmembranar, y los cambios en temperatura provocan cambios graduados de la dependencia de voltaje en la activación del canal. Estos resultados no son congruentes con los modelos ya mencionados de transición de fases dependiente de temperatura de la membrana lipídica, o del cambio conformacional de la proteína, ya que en estos procesos se espe-

raría un umbral térmico muy pronunciado.

Estos resultados sugieren que la sensibilidad a temperatura es una consecuencia termodinámica de la diferencia en la energía de activación asociada a la apertura y cierre dependiente de voltaje del canal (recordemos que la energía de activación se refiere a la energía que necesita un sistema para poder iniciar un proceso como, en los canales, el cambio conformacional que los abre o los cierra). En el modelo más reciente para explicar la regulación de estos canales, se definió que un canal es sensible a temperatura cuando las energías de activación ( $E_a$ ) asociadas con los cambios conformacionales que resultan en la apertura ( $E_{aap}$ ) y el cierre del canal ( $E_{aci}$ ), son muy diferentes. Si la  $E_{aap} \ll E_{aci}$ , entonces la probabilidad de apertura del canal se incrementará al enfriarlo, como ocurre con TRPM8. Cuando  $E_{aap} \gg E_{aci}$ , la probabilidad de apertura del canal aumentará al calentarse (como TRPV1). Es importante resaltar que en la mayoría de los canales catiónicos sensibles a voltaje, la  $E_{aap}$  es muy similar a la  $E_{aci}$ , por lo que el aumentar la temperatura únicamente provoca una aceleración en los procesos de apertura y cierre del canal, sin cambiar apreciablemente la probabilidad de apertura del mismo. Es decir, su activación es independiente de temperatura (12).

Este mecanismo no es el mismo para todos los canales TRP sensibles a temperatura, por ejemplo TRPV4 no se activa por temperatura en parches de membrana separados de la célula y quizá requiera de un mensajero difusible para funcionar. Es po-

sible que otros canales también tengan un mecanismo alternativo de activación por temperatura.

### ¿Cómo se codifican las señales térmicas?

Los humanos tenemos subpoblaciones de neuronas sensoriales que expresan uno o más canales TRP, capaces de detectar temperaturas peligrosamente altas (TRPV1 para las moderadamente altas, TRPV2 para las muy altas), tibias a peligrosas (TRPV3 y TRPV4), moderadamente frías a peligrosamente frías (TRPM8) y peligrosas, sean frías o calientes (las que coexpresan TRPV1 y TRPA1). En un momento dado, un estímulo de determinada temperatura podría activar a varios subtipos de neuronas. En el ejemplo más sencillo, una temperatura inocua fría activaría únicamente a neuronas que expresan TRPM8. Si la temperatura baja, se activarían, además de esas neuronas, también aquellas que expresan TRPA1. La activación de neuronas en respuesta a un estímulo térmico peligrosamente alto es más compleja: a temperaturas mayores a  $52^\circ\text{C}$  se activarán activarse todas aquellas que expresaran TRPV1, TRPV2, TRPV3 o TRPV4. Esto indica que la sensación de temperatura no se da al activarse una única "línea sensorial" para cada modalidad térmica (temperaturas tibias, calor nocivo, frío o frío nocivo); más bien debe existir un código combinatorio, en las que los patrones de activación (incluyendo factores como tipo celular activado, cinética y nivel de activación de los canales) definan la sensación integrada a nivel central (1).

Finalmente es importante mencionar que existen otras proteínas sensi-

bles al calor, aunque no con la intensidad de los canales ya mencionados. Estas proteínas, dentro de las cuales se cuentan ciertos canales de potasio, bombas de sodio-potasio, y canales de sodio epiteliales, pueden contribuir a la respuesta de las neuronas sensoriales modulando la amplitud, duración y/o velocidad con la que se disparan los potenciales de acción evocados por el frío o el calor.

### Conclusión

En los sistemas sensoriales de los humanos, los miembros individuales de familias de receptores están "sintonizados" para detectar estímulos únicamente en una ventana discreta de intensidades. Es el conjunto de diversos receptores los que reconocen un estímulo fisiológico a través de un rango dinámico muy amplio. El sistema visual es un ejemplo típico de esta modalidad, pues solo contamos con tres tipos de fotorreceptores, sintonizados para detectar longitudes de onda discretos, y la combinación de las señales generadas por estos fotorreceptores nos permite apreciar toda la gama de colores que conocemos. De manera análoga, aparentemente canales iónicos similares entre sí, pero expresados en distintas subpoblaciones de neuronas, son responsables de la sensibilidad a temperaturas, desde las temperaturas nocivas frías hasta las nocivas calientes, pasando por aquellas temperaturas que definimos como moderadamente frío, tibio y moderadamente caliente. Todavía quedan preguntas por resolver, pero ya se cuenta con las herramientas necesarias para comprender de manera bastante completa cómo funciona nuestro termómetro corporal.

**REFERENCIAS**

1. Jordt SE, McKemy DD, Julius D (2003) Lessons from peppers and peppermint: the molecular logic of thermosensation. *Curr Opin Neurobiol* 13: 487-492.
2. Julius D, Basbaum AI (2001) Molecular mechanisms of nociception. *Nature* 413: 203-210.
3. Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D (1997) The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 389: 816-824.
4. Patapoutian A, Peier AM, Story GM, Viswanath V (2003) ThermoTRP channels and beyond: mechanisms of temperature sensation. *Nat Rev Neurosci* 4: 529-539.
5. Montell C, Caterina MJ (2007) Thermoregulation: channels that are cool to the core. *Curr Biol* 17: R885-887.
6. Caterina MJ, Rosen TA, Tominaga M, Brake AJ, Julius D (1999) A capsaicin-receptor homologue with a high threshold for noxious heat. *Nature* 398: 436-441.
7. Xu H, Ramsey IS, Kotecha SA, Moran MM, Chong JA, Lawson D, Ge P, Lilly J, Silos-Santiago I, Xie Y, DiStefano PS, Curtis R, Clapham DE (2002) TRPV3 is a calcium-permeable temperature-sensitive cation channel. *Nature* 418: 181-186.
8. Guler AD, Lee H, Iida T, Shimizu I, Tominaga M, Caterina M (2002) Heat-evoked activation of the ion channel, TRPV4. *J Neurosci* 22: 6408-6414.
9. Peier AM, Moqrich A, Hergarden AC, Reeve AJ, Andersson DA, Story GM, Earley TJ, Dragoni I, McIntyre P, Bevan S, Patapoutian A (2002) A TRP channel that senses cold stimuli and menthol. *Cell* 108: 705-715.
10. Story GM, Peier AM, Reeve AJ, Eid SR, Mosbacher J, Hricik TR, Earley TJ, Hergarden AC, Andersson DA, Hwang SW, McIntyre P, Jegla T, Bevan S, Patapoutian A (2003) ANKTM1, a TRP-like channel expressed in nociceptive neurons, is activated by cold temperatures. *Cell* 112: 819-829.
11. Brauchi S, Orta G, Salazar M, Rosenmann E, Latorre R (2006) A hot-sensing cold receptor: C-terminal domain determines thermosensation in transient receptor potential channels. *J Neurosci* 26: 4835-4840.
12. Voets T, Droogmans G, Wissenbach U, Janssens A, Flockerzi V, Nilius B (2004) The principle of temperature-dependent gating in cold- and heat-sensitive TRP channels. *Nature* 430: 748-754.