

# ABSTRAKT

Ankyrinový receptor TRPA1 je iontový kanál exprimovaný převážně na primárních aferentních senzoričných neuronech, kde působí jako polymodální senzor pro bolestivé a dráždivé podněty. Kromě chemických látek (např. isothiokyanáty, skořicový aldehyd a jeho deriváty, akrolein, menthol) může být aktivován chladem, depolarizací membránového potenciálu nebo vápenatými ionty z intracelulární strany.

Iontový kanál TRPA1 je homotetramerem podjednotek, jež jsou topologicky uspořádány do transmembránové oblasti a cytoplazmaticky orientovaných N- a C-konců. Transmembránová oblast je tvořena šesti alfa-helixy propojenými intra- a extracelulárními klíčkami. N-konec receptoru se vyznačuje přítomností 16 až 17 ankyrinových repetitiv (AR), zatímco C-konec je výrazně kratší a má převážně helikální strukturu. Přesná struktura TRPA1 byla částečně rozřešena roku 2015 pomocí kryo-elektronové mikroskopie, avšak funkční úloha jednotlivých oblastí v polymodální aktivaci receptoru není prozatím plně objasněna.

Předkládaná disertační práce se zabývá úlohou mezidruhově konzervovaných strukturních a sekvenčních motivů v cytoplazmatických koncích a v S4-S5 oblasti TRPA1 v napěťové a chemické citlivosti receptoru. Pomocí homologního modelování, molekulárně-dynamických simulací, bodové mutagenese a elektrofyziologických technik bylo popsáno možné vazebné místo pro vápenaté ionty, jež jsou nejdůležitějšími fyziologickými modulátory TRPA1. Dále byla navržena hypotéza, pomocí níž byla vysvětlena molekulární podstata dědičného onemocnění “familiálního epizodického bolestivého syndromu”, které je způsobeno bodovou mutací N855S v S4-S5 oblasti receptoru. Nejnovější studie, jež je součástí této práce, byla zaměřena na objasnění funkční úlohy T/SPLH motivů v ankyrinových repetitivách AR2, AR6, AR11-13 na aminovém konci v modulaci TRPA1 receptoru.

**Klíčová slova:** Ankyrinový receptor (TRPA), C-konec, N-konec, S4-S5 oblast, strukturně-funkční vztah, vápenaté ionty, napěťově závislé vrátkování, bodová mutace.