

Abstrakt:

Vzájomná komunikácia buniek v ľudskom organizme zabezpečuje správny chod základných mechanizmov nevyhnutných pre život jedinca a zachovanie homeostázy celého organizmu. Takáto komunikácia je zabezpečená rôznymi typmi prenosu signálu z recipientnej bunky do bunky donorovej v závislosti od miesta výskytu a typu komunikujúcich buniek. Jedným z takýchto typov je signalizácia prostredníctvom receptorových molekúl nachádzajúcich sa na povrchu alebo vnútri bunky prijímajúcej signál. Takéto receptory prijímajú a viažu na seba signálnu molekulu vo forme ligandu pričom dochádza k aktivácii receptora a následnému spusteniu intracelulárnych signálnych dráh. Medzi najpočetnejšie zastúpené receptory v eukaryotickom organizme patria receptory asociované s G-proteínami, kedy sa jedná o signalizáciu zabezpečenú aktiváciou intracelulárneho G-proteínového komplexu a ide o jeden z hlavných mechanizmov vyskytujúcich sa v neuronálnej signalizácii a prenosu signálu vo forme neurotransmiteru. Reguláciu množstva receptorov na povrchu bunky a transport signálnej molekuly do intracelulárnych priestorov bunky je zabezpečený mechanizmom endocytózy, kedy dochádza k internalizácii receptora s naviazaným ligandom do cytoplazmy. Jedným z najpreštudovanejších mechanizmov je endocytóza sprostredkovaná klathrínom, kedy sa do procesu endocytózy zapájajú rozličné intracelulárne molekuly a dochádza k ich vzájomnej interakcii. Medzi takéto molekuly patria aj takzvané adaptorové proteíny, ktoré sa uplatňujú pri správnej tubulácii membrány alebo zabezpečujú špecifickú väzbu k receptoru s naviazaným ligandom. Nedávno bol objavený proteín s názvom „Src Homology 3-Domain Growth Factor Receptor- Bound 2-Like (Endophilin) Interacting Protein 1“ (SGIP1), o ktorom sa predpokladá že ovplyvňuje priebeh endocytózy kanabinoidného receptora 1 (CB1R) a teda môže byť súčasťou endokanabinoidného systému v mozgových bunkách. Po tom, ako bola dokázaná jeho zvýšená hladina v hypothalamu pieskomila trpiaceho obezitou, sa stal tento proteín zaujímavým kandidátom na možné terapeutické využitie v liečbe aj tohto extrémne rozšíreného ochorenia. Cieľom tejto práce je podrobnejšie preskúmanie vplyvu proteínu SGIP1 na endokanabinoidnú signalizáciu a jeho potenciálne zapojenie sa v mechanizme endocytózy. Preto budú vytvorené rekombinantné konštrukty SGIP1 s obmenami jeho rozličných motívov čo nám napomôže presnejšie charakterizovať ich funkciu vo vplyve na internalizáciu CB1R.

Kľúčové slová: Endokanabinoidná signalizácia, internalizácia, GPCR