

Abstrakt

Tranzientní receptorové potenciálové receptory (TRP) jsou kationtové kanály propustné pro jednomocné i dvojmocné ionty. Speciální skupina označovaná jako termoTRP zahrnuje TRP kanály aktivované přímo změnou teploty. TRPV3, vaniloidní termoTRP kanál typu 3, hojně exprimovaný v keratinocytech, je zapojen do regulace kožní homeostázy, detekce tepla, nocicepce a rozvoje pruritu. Výsledky předložené dizertační práce prokazují důležitou úlohu oblasti cytoplazmatického rozhraní, nacházejícího se mezi podjednotkami, v teplotní aktivaci TRPV3. Vzhledem k výrazné strukturní podobnosti vaniloidních receptorů vyslovujeme hypotézu, že identifikovaná oblast je důležitá pro teplotní citlivost i ostatních vaniloidních termoTRP receptorů (TRPV1, TRPV2 a TRPV4). Podařilo se prokázat, že TRPV3 může být substrátem pro ERK1/2 proteinkinázy (kinázy regulované mimobuněčným signálem 1 a 2) a identifikovat fosforylační místa TRPV3, která jsou cílem ERK1/2. Z nich byl klíčovým fosforylačním místem pro senzitivaci zprostředkovanou ERK kinázou určen threonin 264. Toto místo může mít fyziologický/patofyziologický význam v procesech senzitivace TRPV3 v lidských keratinocytech prostřednictvím MAPK signální kaskády. Tranzientní receptorový potenciálový kanál ankyrinového typu 1 (TRPA1) je polymodální senzor chladu, endogenních metabolitů produkovaných při zánětu a infekci a dráždivých látek exogenního původu. V rámci dizertační práce jsme určili podmínky, za jakých může specifická oblast cytoplazmatického C-konce lidského TRPA1 receptoru (L992-P1034) přímo interagovat s fosfatidylinositol-4,5-bisfosfátem (PIP₂). Na základě našich výsledků byl navržen mechanismus, kterým PIP₂ může ovlivňovat aktivitu TRPA1 v nociceptivních neuronech. Potenciace TRPA1 závislá na vápníku je ovlivněna přítomností dvou specifických peptidů o sekvenci identické s lidským TRPA1 v oblasti L992-P1034. Mutace konzervovaného fenylalaninu 1020 v této oblasti významně snižuje aktivaci receptoru při negativním membránovém potenciálu. Prokázali jsme, že PIP₂ zvyšuje aktivitu TRPA1 receptoru v buněčném modelu senzorických neuronů.