

## Abstrakt

TRPA1 kanál je univerzální buněčný nociceptivní senzor, který je aktivován celou řadou vnějších podnětů potenciálně škodlivých modalit a různých endogenních mediátorů produkovanými v důsledku patofyziologických procesů. Polymodalita TRPA1 kanálu umožňuje zesílit či zeslabit účinek aktivačního podnětu přítomností dalšího stimulu. Tento modulační efekt je zásadní pro aktivizaci ochranných buněčných a behaviorálních mechanismů, může však také vést k nežádoucím účinkům v případě chronických patofyziologických stavů způsobených nadměrnou aktivací TRPA1 kanálu. Aby bylo možné účinně a selektivně zacílit mechanismy synergických účinků TRPA1 aktivátorů a zároveň zachovat fyziologickou úlohu iontového kanálu, je nezbytné poznat mechanismy polymodální regulace TRPA1 na molekulární úrovni.

Předložená disertační práce se zabývá třemi důležitými mechanismy regulace TRPA1 kanálu: 1) regulací buněčnými signálními kaskádami a fosforylací, 2) interakcí s membránovými fosfolipidy a 3) regulací aktivity změnami okolní teploty. Výsledky uvedené v disertační práci ukazují, že účinek mediátoru zánětu bradykininu je snížen stimulací nízkofrekvenčním vysoko-indukčním elektromagnetickým polem užívaným při magnetoterapii. Identifikovali jsme serin 602, jehož fosforylace může potenciálně inhibovat aktivitu TRPA1 kanálu. Dále jsme identifikovali dvě vazebná místa pro fosfoinositidy, která jsou klíčová pro regulaci aktivace TRPA1 kanálu napětím, agonisty, vápenatými ionty a chladem. Také jsme ukázali aktivaci lidského a myšího orthologu TRPA1 teplem i chladem a odhalili specifický mód teplem vyvolané chladové aktivace těchto iontových kanálů. Naše výsledky poskytují důležitý důkaz přítomnosti regulačních center TRPA1 kanálu, která mají farmakologický potenciál ve vyhledávání nových přístupů k léčbě chronické bolesti.