

A TRPM2 CSATORNA HŐMÉRSÉKLET ÉRZÉKENYSÉGÉNEK MOLEKULÁRIS TERMÉSZETE

Bartók Ádám, Csanády László

Semmelweis Egyetem, Biokémiai Tanszék, Budapest

A TRPM2 csatorna egy Ca^{2+} permeábilis, nem-szelektív kation csatorna, mely oxidatív stressz hatására 3 intracelluláris ligand (Ca^{2+} , ADP-ribóz és PiP_2) együttes kötődése révén aktiválódik. A csatorna megtalálható a központi idegrendszer neuronjaiban, csontvelőben, fagocitákban, β -sejtekben, és szívmusclesejtekben. A TRPM2 működési zavarát összefüggésbe hozták különböző neurodegenerációs betegségekkel (AD, PD, ALS), továbbá szerepet játszik az ischemia-reperfúzió (stroke, szívinfarktus) esetén fellépő apoptotikus sejthalált okozó patológiás folyamatok lezajlásában. A TRPM2 csatorna hőmérséklet-függő aktivációja fontos szerepet játszik a normál testhőmérséklet, és a láz szabályozásában. A csatorna ígéretes új célpont lehet a láz, krónikus gyulladás, vagy a diabetes kezelése során. A TRP fehérjék családjába tartozó több másik ioncsatorna is saját, belső hőmérséklet érzékenységgel rendelkezik (A1, V1-3, M8). A TRPM2 hőmérséklet érzékeny aktivációja ismert jelenség, bár ennek a molekuláris mechanizmusa nem ismert. Ezt okozhatja saját, belső hőmérséklet érzékenység, vagy a csatorna aktiváló ligandjainak hőmérséklet-függő koncentráció változása. Munkánk célja ennek a kérdésnek a megválaszolása volt. Ennek érdekében a csatornát HEK sejtekben expresszáva, a membránból inside-out patch konfigurációban izolált membránokon vizsgáltuk patch-clamp technikával, melynek során mikroszkopikus és makroszkopikus áramokat mértünk feszültség-zár üzemmódban.

A mérések során a csatornák intracelluláris felszíne felőli oldat hőmérséklet kontrollált perfúziós rendszerrel szabadon változtatható. Méréseinkkel meghatároztuk a csatorna kapuzási paramétereinek hőmérséklet függését, majd ábrázoltuk a csatorna kapuzásának termodinamikai profilját, továbbá meghatároztuk a csatornát aktiváló ligandok (Ca^{2+} , ADP-ribóz és PiP_2) látszólagos affinitásának hőmérséklet függését. Eredményeink egyértelműen igazolják a fehérje saját, belső hőmérséklet érzékenységét.

PiP_2 : Foszfatidilinozitol-4,5-biszfoszfát