

## A TRPM2 CSATORNA N- ÉS C-TERMINÁLIS NUKLEOTID-KÖTŐHELYEINEK VIZSGÁLATA

Tóth Balázs, Jordan Jordanov, Csanády László

Semmelweis Egyetem, MTA-SE Lendület Ioncsatorna Kutatócsoport, Budapest

A humán TRPM2 egy  $\text{Ca}^{2+}$  permeábilis nem szelektív kation csatorna, mely szerepet játszik az immun válaszban, az inzulin szekrécióban és a testhőmérséklet szabályozásában. Intracelluláris ADPR és  $\text{Ca}^{2+}$  együttes jelenléte aktiválja. A csatorna két, egy N- és egy C-terminális, ADPR kötőhellyel is rendelkezik, melyek közül az utóbbi alacsonyabb rendű élőlényekben ADPR-foszfohidroláz aktivitása is van, így képes az aktiváló ligand elhasítására. Gerinces élőlényekben a C-terminális kötőhely inaktív, de az N-terminális kötőhellyel együtt részt vesz a csatorna aktivációjában. E kötőhelyek ligand specificitását és a csatorna kapuzásában betöltött szerepüket vizsgáltuk meg részletesen elektrofiziológiai és fehérje biokémiai módszerek alkalmazásával a hidra *Nematostella vectensis* TRPM2 csatornákon.

Eredményeink szerint a csatorna kapuzási paraméterei nem változtak a C-terminális domén levágása után, ami arra utal, hogy egyedül az N-terminális kötőhely felelős a csatorna kapuzásáért. Az N- és C-terminális kötőhelyek funkcionális függetlenségét kihasználva külön-külön meghatároztuk a különböző ADPR analógok iránti affinitásukat, előbbit a csatorna aktivitás, utóbbit a katalízis látszólagos affinitásával jellemeztük. Irányított mutagenézis segítségével igazoltuk, hogy az emlős TRPM2 csatornákkal megegyező N-terminális ADPR kötőhely már az ősi hidra csatornában is létezett. Végül karakterizáltuk a funkcionális hatását hat aminosav oldallánc levágásnak az N-terminális kötőhelyben. Ezzel elsőként nyújtottunk betekintést ezen oldalláncok TRPM2 csatorna kapuzásában betöltött szerepébe.

TRPM2 – Tranziens Receptor Potenciál Melasztatin alcsaládjának 2. tagja, ADPR - Adenosine- 5'- O- diphosphoribose,  $\text{Ca}^{2+}$  - kalcium