

TISKOVÁ ZPRÁVA

Praha 31. ledna 2023

Akademie věd ČR
Národní 1009/3, 110 00 Praha 1
www.avcr.cz

TEPLO, NEBO CHLAD? NOVÉ POZNATKY O FUNGOVÁNÍ IONTOVÝCH KANÁLŮ CITLIVÝCH NA ZMĚNY TEPLoty MOHOU OTEVŘÍT CESTU PRO VÝVOJ LÉČIV

Dva důležité mechanismy, které objasňují, jak přesně se v buňce přenáší informace o bolesti nebo teple a chladu, odhalil mezinárodní výzkum vědců z Univerzity v Lundu, na němž se podíleli experti Fyziologického ústavu AV ČR. Dvojici studií publikoval odborný časopis *Nature Communications*.

Teplotně citlivé iontové kanály (takzvané TRP iontové kanály) jsou buněčnými molekulárními senzory zapojenými v přenosu smyslových signálů, vnímání bolesti a udržování stálého vnitřního prostředí. Poruchy jejich funkce jsou příčinou mnoha závažných lidských onemocnění, jako jsou chronická bolest, zánět, rakovina a různá kardiovaskulární, neurologická, respirační, ledvinová a metabolická onemocnění.

Očekávání vkládaná do vývoje nových léčiv zaměřených na tyto kanály ale zatím zůstávají nenaplněná. „Iontové kanály TRP totiž mohou být aktivovány mnoha různými podněty a tento mechanismus stále není zcela objasněn,“ říká Viktorie Vlachová z oddělení Buněčné neurofyziologie Fyziologického ústavu AV ČR. „Například zatím nejlépe prostudovaný TRPV1 receptor je aktivován pálivou substancí kapsaicinem, ale také bolestivým teplem nad 42 °C, zánětlivými mediátory a kyselým prostředím, které působí na volná nervová zakončení. Teprve nedávný průlom v technikách kryoelektronové mikroskopie umožnil přesné určení důležitých oblastí tohoto receptoru, kde se soustřeďují signály vyvolané různými podněty a regulují jeho činnost,“ doplňuje vědkyně.

Dva klíčové procesy, jimiž teplotně citlivé kanály TRP převádějí vnější chemické a teplotní podněty na otevření póru kanálu, se nyní podařilo objasnit mezinárodnímu týmu vědců vedených Peterem M. Zygmundem z švédské Univerzity v Lundu. Čeští vědci a vědkyně se podíleli na výzkumu kritických oblastí TRP receptorů pomocí elektrofyziologických metod, které umožňují testovat jejich reakci na chlad a teplo v kombinaci s působením chemických látek.

Vědci odhalili konkrétní místo, kde a jak se v buňkách váže Δ^9 -tetrahydrocannabiorcol (přírodní rostlinný kanabinoid bez psychotropních účinků), který zde napomáhá aktivaci jednoho z kanálů (TRPV2), jenž přenáší bolestivé podněty – kanabinoid tento přenos zásadně ovlivňuje.

Kontakt pro média: **Markéta Růžičková**
Divize vnějších vztahů AV ČR
press@avcr.cz
+420 777 970 812

Diana Moosová
Fyziologický ústav AV ČR
diana.moosova@fgu.cas.cz
+420 778 484 825

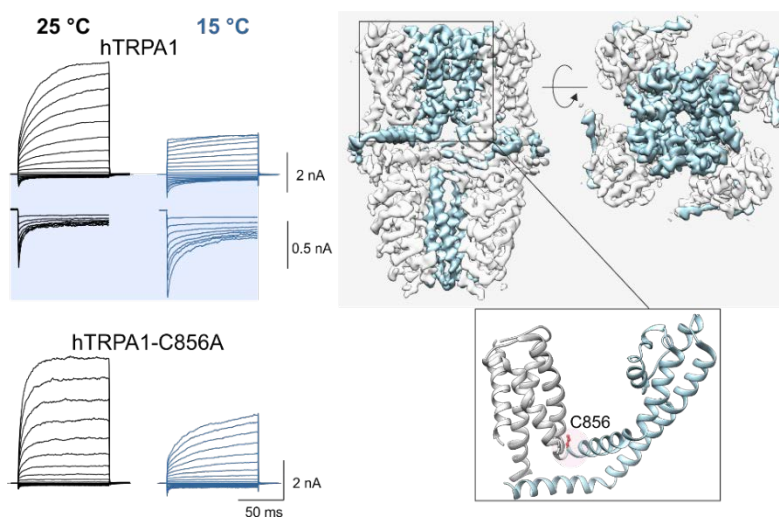
Druhý posun ve výzkumu představuje identifikace dvou samostatných specifických oblastí, které propůjčují jinému receptoru dalšího druhu z iontových kanálů (TRPA1) citlivost na teplo vyšší než 35 °C a na chlad nižší než 15 °C. Studie navíc prokázala, že teplotní citlivost tohoto receptoru rozhodujícím způsobem závisí na obsahu kyslíku v buněčném prostředí, což potvrzuje úlohu TRPA1 jako fyziologicky významného buněčného senzoru.

„Dosažené výsledky významně přispívají k pochopení obecných molekulárních mechanismů chemické a teplotní aktivace kanálů rodiny TRP a naleznou využití při hledání možných přístupů k jejich regulaci pomocí léčiv,“ zdůrazňuje význam obou studií Viktorie Vlachová.

Více informací: RNDr. Viktorie Vlachová, DrSc.
oddělení Buněčné neurofyzologie
Fyziologický ústav AV ČR
viktorie.vlachova@fgu.cas.cz
+420 241 062 711

Publikace: Moparthy, L. – Sinica, V. – Moparthy, V. K. – Kreir, M. – Vignane, T. – Filipovic, M. R. – Vlachová, V. – Zygmunt, P. M. The human TRPA1 intrinsic cold and heat sensitivity involves separate channel structures beyond the N-ARD domain. Nature Communications. Roč. 13, č. 1 (2022), IF: 17.694
<https://www.nature.com/articles/s41467-022-33876-8>

Zhang, L. – Simonsen, Ch. – Zímová, L. – Wang, K. – Moparthy, L. – Gaudet, R. – Ekoff, M. – Nilsson, G. – Hellmich, U. A. – Vlachová, V. – Gourdon, P. – Zygmunt, P. M. Cannabinoid non-cannabidiol site modulation of TRPV2 structure and function. Nature Communications. Roč. 13, č. 1 (2022), IF: 17.694
<https://www.nature.com/articles/s41467-022-35163-y>



Vlevo: Účinek chladu (15 °C) na aktivaci lidského iontového kanálu TRPA1 přirozeného typu a mutantní formy, ve které je zaměněn hlavní aminokyselinový zbytek C856 zodpovědný za regulaci oxidačními a redukčními látkami za alanin. Kanály byly aktivovány sérií napěťových pulzů (od -160 mV do +200 mV).
Vpravo: vizualizace struktury TRPA1 kanálu získaná kryoelektronovou mikroskopií (PDB: 6v9w) při pohledu ze strany a shora. Dynamické oblasti kanálu zodpovědné za aktivaci chladem jsou vyznačeny světle modrou barvou. Pozice cysteinu C856 je zobrazena na detailu struktury jedné podjednotky dole.
Zdroj: Archiv FGÚ