

## A FÁJDALOMÉRZÉSBEN SZEREPET JÁTSZÓ TRESK HÁTTÉR K<sup>+</sup> CSATORNA FOSZFORILÁCIÓS SZABÁLYOZÁSA

Pergel Enikő, Lengyel Miklós, Enyedi Péter, Czirják Gábor

Semmelweis Egyetem, Élettani Intézet, Budapest

A TRESK (TWIK-related spinal cord K<sup>+</sup> channel, K<sub>2P18</sub>) a két pórusdoménal rendelkező, háttér K<sup>+</sup> csatornák családjába tartozik. A TRESK nagy mennyiségben kifejeződik a hátsógyöki és trigeminális ganglionok érző idegsejtjeiben és alapvető szerepet játszik az érzőneuronok ingerlékenységének szabályozásában. TRESK-hiányos állatkísérletes modellben fokozott érzékenység jelentkezik a fej területén fájdalmas mechanikai, hő és kémiai szövetkárosító ingerekre. A TRESK egyes ritka mutációi emberben öröklődő migrént okoznak.

A TRESK csatorna szabályozásában jelentős szerepet játszik a kalcium-függő foszfatáz kalcineurin, ami defoszforilálja a csatornát és többszörösére növeli a K<sup>+</sup> áramot. A kalcineurin közvetlenül kötődik a csatornához és annak több szerinjét is defoszforilálja. A csatorna nyugalmi állapotba való visszatérését különböző kinázok segítik. Például a S262, S264 és S267 szerineket MARK kinázok foszforilálják.

A közelmúltban leírták, hogy a humán TRESK csatorna PMA (phorbol 12-myristate-13-acetate) hatására szintén aktiválódik. A PMA hatását nem a kalcineurin közvetíti, mivel a kalcium kelátor EGTA mikroinjektálása nem védte ki a K<sup>+</sup> áram növekedését a TRESK csatornát kifejező *Xenopus* petesejtjeiben. További kísérleteink azonban a korábbról ismert szabályozóhelyek szerepét bizonyították: olyan mutáns csatornák, melyekben a kalcineurin egyik célpontját, a szerin 264-es aminosavat alaninra, ill. glutamatra cseréltük, nem aktiválódtak PMA kezelésre. A szerin 264 fenntartott foszforilációja, amit egy erre a célra alkalmas MARK2 kináz konstrukcióval hoztunk létre, szintén kivédte a PMA és protein kináz C  $\epsilon$  TRESK áram növelő hatását.

Eredményeinkből arra következtethetünk, hogy a TRESK csatornát szabályzó kinázok összetett interakciót mutatnak. A MARK kinázok a TRESK szerin 264 foszforilációval gátolják a csatornát, a protein kináz C  $\epsilon$  viszont ennek a gátló foszforilációnak a kivédésével hoz létre aktiválódást.