

2. Zielsetzung

Die Mitglieder der Familie Vanilloidrezeptor-verwandter TRP-Kanäle werden durch verschiedene physikalische sowie chemische Reize aktiviert. Sie sind u.a. bei Prozessen der Wärme- und Schmerzwahrnehmung, als auch bei der Ca^{2+} -Resorption im Darm beteiligt. Der erste Vertreter dieser Subfamilie, der Vanilloidrezeptor TRPV1, wurde von Caterina et al. (1997) als ein durch moderate Hitze und Capsaicin aktivierbarer, nicht-selektiver Ca^{2+} -permeabler Kationenkanal in nozizeptiven Hinterwurzelganglien charakterisiert. Für andere Ca^{2+} -permeable Ionenkanäle wurde bereits gezeigt, dass ein Ca^{2+} -Influx zu einer Absenkung des cytosolischen pH führt. Im Rahmen dieser Arbeit sollte nun überprüft werden, ob und über welche Mechanismen TRPV1 bei der Regulation des intrazellulären pH beteiligt ist. Darüber hinaus sollte dieser Effekt auch im nativen Zellsystem (Hinterwurzelganglienzellen) untersucht werden. Um simultan TRPV1-transfizierte Zellen identifizieren zu können und kalibrierbare Messungen des intrazellulären pH durchführen zu können, sollten für diese Arbeit fluoreszierende pH-Sensoren aus differentiell pH-sensitiven GFP-Varianten hergestellt, etabliert und für die Untersuchung TRPV1-vermittelter Signale eingesetzt werden.

Bisherigen Daten zufolge werden funktionelle Kanalkomplexe aus vier TRPV-Kanaluntereinheiten aufgebaut (Kedei et al., 2001). Dies bietet die Möglichkeit der Ausbildung homo- oder heteromer zusammengesetzter Kanalkomplexe. Es sollte die Selektivität bzw. Promiskuität einer möglichen heteromeren Zusammensetzung von TRPV-Kanalkomplexen aufgeklärt werden. Weiterhin sollte untersucht werden, welche Anteile der Kanaluntereinheiten die spezifische Protein-Protein-Interaktion vermitteln.