

Abstrakt

Proteiny KCTD12 jsou pomocné podjednotky inhibičních GABA_B receptorů, regulující jejich povrchovou expresi a kinetiku signalizace. Předchozí nálezy naznačily, že KCTD12 by mohl představovat gen vnímavosti k indukci poruch, jako je například tinnitus, ale jeho funkce ve sluchovém systému nebyla objasněna. Předkládaná diplomová práce se zaměřuje na studium významu proteinu KCTD12 pro sluchové funkce savců pomocí myši s genetickou ablací KCTD12. Vliv delece KCTD12 na kochleární funkci a aktivitu neuronů sluchové dráhy myši jsme posuzovali pomocí kombinace akustických, elektrofyziologických a behaviorálních metod. Prováděli jsme měření otoakustických emisí, evokovaných kmenových potenciálů, úlekové reakce a její modulace zvukovými prepulsy a získané parametry jsme srovnávali u kontrolních myši WT a myši KCTD12^{-/-}. Výsledky ukázaly, že delece KCTD12 u myši vedla k významným změnám v akusticky vyvolaných odezvách kochleárního aparátu a mozkového kmene. Myši KCTD12^{-/-} vykazovaly zvýšené audiometrické prahy, snížené amplitudy a omezený dynamický rozsah DPOAE a ABR. Tyto změny se vyznačovaly nápadnou spektrální závislostí, přičemž největší rozdíly mezi WT a KCTD12^{-/-} skupinami byly pozorovány v oblasti středních a vysokých frekvencí akustické stimulace. Tato zjištění podporují hypotézu, že protein KCTD12 hraje důležitou roli jak v kochleárních homeostatických mechanismech, nezbytných pro správnou funkci OHC, tak v centrální sluchové dráze, kde pomáhá udržovat fyziologickou funkci GABA_B receptorů. V souladu s tímto předpokladem behaviorální testování sluchových funkcí odhalilo, že myši KCTD12^{-/-} vykazují významně zvýšenou amplitudu ASR a sníženou citlivost ASR k inhibici mezerovým prepulzem. Tato pozorování naznačují přítomnost audiologických poruch hyperakuze a tinnitu a podporují představu, že delece KCTD12 vede k oslabení GABA_B inhibice, narušení rovnováhy mezi excitací a inhibicí a hyperaktivitě neuronů sluchového systému. Naše výsledky tak souborně dokládají, že delece KCTD12 vede k senzorieurální ztrátě sluchu a naznačují, že myši KCTD12^{-/-} by mohly sloužit jako zvířecí model pro výzkum mechanismů sluchových poruch.

Klíčová slova: GABA-B receptor, KCTD12, sluch, tinnitus