

Abstrakt

Membránové adaptorové proteiny nemají samy o sobě žádnou enzymatickou aktivitou. Je však pro ně typická přítomnost různých interakčních domén umožňujících vazbu na další proteiny a buněčné membrány. Jejich funkcí je spojovat receptory nebo jiné adaptory s proximálními signalizačními molekulami. Zda jejich vliv na přenos signálu bude aktivační nebo inhibiční závisí zejména na povaze efektorových molekul, které váží.

Jedním z membránových adaptorových proteinů, kterými se zabývá tato práce je adaptor SCIMP. Je exprimován v buňkách prezentujících antigen a zesiluje signalizaci MHCII v B buňkách. Tato dizertační práce se zabývá analýzou funkce proteinu SCIMP v primárních myších B lymfocytech a v dalších buňkách prezentujících antigen. Její hlavní součástí je podrobná analýza SCIMP deficientních myší. I přesto, že změny v zastoupení imunitních buněčných populací u SCIMP deficientních myší nebyly signifikantní, podařilo se nám najít funkci proteinu SCIMP v dendritických buňkách, kde se uplatňuje jako signalizační adaptor v dráze receptoru DECTIN-1 důležitého pro antifungální imunitu. Data prezentovaná v této práci popisují signalizaci zprostředkovanou adaptorem SCIMP v pozdních časových bodech aktivace receptoru DECTIN-1, která je také důležitá pro produkci anti-fungálních cytokinů.

Dalším zajímavým adaptorovým proteinem diskutovaným v této práci je PSTPIP2. PSTPIP2 je exprimován v myeloidní buněčné linii a plní důležitou funkci v regulaci zánětlivé odpovědi. Na rozdíl od myší s deficiencí v adaptoru SCIMP, myši kmene CMO s mutací v PSTPIP2 jsou dobře charakterizovány a dochází u nich k rozvoji autoinflatorní osteomyelitidy (CMO). Jako typický adaptorový protein může PSTPIP2 vázat více interakčních partnerů najednou. Nám se podařilo identifikovat tři nové vazebné partnery proteinu PSTPIP2, dvě důležité inhibiční fosfatázy (SHIP1 a fosfatázu z PEST rodiny LYP/PEP) a inhibiční kinázu CSK. Kromě toho jsme objevili novou funkci PSTPIP2 při regulaci produkce reaktivních kyslíkových intermediátů u primárních myších granulocytů. Tato regulace se ukázala jako fyziologicky důležitá pro zabránění rozvoji zánětlivého poškození kostí doprovázejícího autoinflatorní osteomyelitidu u myšího kmene CMO.

