

## ABSTRAKT

Adenylát cykloasový toxin (CyaA) je jedním z klíčových faktorů virulence bakterie *Bordetella pertussis*, původce černého kašle. CyaA se uplatňuje v raných fázích infekce, kdy je nutné potlačit imunitní odpověď hostitele. Přesný mechanismus, jakým toxin působí na cílové buňky, není zcela znám. CyaA se váže na  $\beta_2$  integrin CD11b/CD18, nedávno objevený receptor pro tento toxin, který se nachází na některých myeloidních buňkách imunitního systému, jež jsou obzvláště citlivé k působení CyaA. CyaA má také unikátní schopnost pronikat přes cytoplasmatickou membránu cílových buněk nezávisle na receptorem zprostředkované endocytose. Toxin dopravuje svou adenylát cykloasovou doménu do cytosolu cílových buněk, kde tato po navázání endogenního kalmodulinu katalysuje nekontrolovatelnou přeměnu ATP na cAMP. Zvýšení hladiny intracelulárního cAMP pak vede k poruše buněčné signalizace a mikrobicidních funkcí fagocytárních buněk.

Studium průniku CyaA do buněk je důležité ze dvou důvodů. CyaA je unikátní příklad proteinového toxinu schopného pronikat přímo cytoplasmatickou membránou buněk. Této jeho vlastnosti lze využít také pro indukci buněčných imunitních odpovědí. Rekombinantní detoxifikovaný CyaA nesoucí cizorodé epitopy je možno použít pro dopravu různých virálních nebo nádorových epitopů přímo do cytosolu antigen prezentujících buněk. To umožňuje prezentaci vnesených epitopů prostřednictvím molekul hlavního histokompatibilitního komplexu I. třídy (MHC I) a následnou indukci cytotoxických  $CD8^+$  T-lymfocytů (CTL). Objev specifického receptoru pro toxin naznačuje možnost použití rekombinantního detoxifikovaného CyaA rovněž jako vektoru pro dopravu cizorodých epitopů do endosomu a pro prezentaci prostřednictvím hlavního histokompatibilitního komplexu II. třídy (MHC II) a tím indukci  $CD4^+$  T-lymfocytů.

CyaA je také vhodným modelem pro studium interakce proteinů s biologickou membránou, ke studiu přímé translokace proteinů přes biologické membrány, ke studiu vlivu posttranslačních modifikací proteinů mastnými kyselinami na interakce protein-protein a protein-biologická membrána. CyaA poskytuje velmi zajímavý model studia jak z hlediska jeho biologických vlastností tak z hlediska jeho případného praktického použití pro přípravu nových vakcín nejen proti černému kašli, ale i proti celé řadě infekčních a nádorových onemocnění.