

Abstrakt

Adaptivní imunitní odpověď hraje klíčovou roli v udržení rovnováhy organismu. T buňky díky obrovskému repertoáru T-buněčných receptorů (TCR) velice citlivě rozlišují mezi tělu vlastními a cizími antigeny. Ačkoliv již máme celkem dobrou představu o tom, jak T buňky získávají optimální TCR repertoár a jak funguje jejich signální aparát, mnoho aspektů těchto procesů je stále nejasných. Cílem této disertační práce je rozšíření znalostí o fungování T-buněčné signalizace, se zaměřením na úlohu interakce TCR koreceptorů s kinázou LCK, která se specificky vyskytuje v lymfocytech.

Předchozí výzkum ukázal, že interakce koreceptorů s LCK kinázou reguluje mnohé aspekty vývoje a signalizace T buněk. V první části této práce jsme pozorovali dynamickou změnu stechiometrie této interakce v průběhu vývoje T lymfocytů. Tato dynamika se překvapivě výrazně liší u CD4 a CD8 koreceptoru. Naše výsledky naznačují, že odlišná dynamika koreceptor-LCK interakce vyústí v selekci více auto-reaktivního TCR repertoáru u CD8⁺ T buněk. Když se navíc vysoko auto-reaktivní T buňky dostanou do periferie, v důsledku silných homeostatických signálů diferencují do více tolerogenního fenotypu, podobného paměťovým T buňkám.

Abychom jednoznačně prokázali roli interakce koreceptoru s LCK, vyvinuli jsme myší genetický model s LCK neschopnou vázat koreceptory. Náš model jasně ukazuje nezbytnost koreceptor-LCK interakce pro správný vývoj T buněk a jejich odpověď, obzvláště na slabé antigeny. Znovu však vidíme rozdíly u CD4 a CD8 koreceptorů. Zatímco CD4-LCK i CD8-LCK potřebují enzymatickou aktivitu, aby mohly na slabé antigeny reagovat, CD4-LCK má i dodatečnou funkci nezávislou na enzymatické aktivitě LCK.

Součástí této disertační práce je i několik kolaborativních projektů. Asistovali jsme při odhalení, že rozhodnutí o diferenciaci do CD4⁺ nebo CD8⁺ T-buněčné linie předchází jakýmkoliv změnám v expresi koreceptorů, a toto rozhodnutí je pravděpodobně závislé na síle T-buněčné signalizace. Dále jsme pomohli při identifikaci další, adaptorové, role LCK. Její interakce s adaptorem LAT zajišťuje správné skládání T-buněčného signalizomu, a to přemostěním kinázy ZAP70 a jejího substrátu – LAT adaptoru. Náš buněčný model pomohl při objasnění role fosfatázy CD45 jako dozorce nad TCR signalizací, zajišťujícího správné rozlišení TCR ligandů. V neposlední řadě jsme pomohli při identifikaci jedné aminokyseliny v sekvenci LAT adaptoru, která se vyvinula pro lepší diskriminaci mezi TCR ligandy.