Abstrakt

PSTPIP2 je adaptorový protein z rodiny F-BAR, který je důležitým regulačním proteinem kontrolujícím efektorové mechanismy buněk vrozené imunity. Regulační funkce tohoto proteinu byly objeveny díky myšímu kmeni CMO, který ztratil expresi tohoto proteinu. Následkem deficience PSTPIP2 myši kmene CMO vyvíjejí autoinflamatorní onemocnění postihující kostní tkáň a kůži. Hlavním mechanismem, který pohání jeho patologii, je ztráta regulace aktivity neutrofilních granulocytů, které produkují nadměrné množství prozánětlivého cytokinu IL-1β a reaktivních kyslíkatých sloučenin. Přesný molekulární mechanismus působení proteinu PSTPIP2 je však neznámý. Při aktivaci proteinu PSTPIP2 dochází k jeho fosforylaci a k jeho interakci s dalšími proteiny, jejichž prostřednictvím vykonává svou regulační funkci. Mezi interakční partnery, které byly doposud popsány v neutrofilních granulocytech, patří fosfatázy z rodiny PEST, lipidová fosfatáza SHIP1 a nereceptorová tyrosin kináza CSK. V této diplomové práci se nám podařilo identifikovat kinázy z rodiny SRC jako kinázy fosforylující PSTPIP2. Dále jsme zjistili, že hlavní místa fosforylace PSTPIP2 jsou tyrosiny na pozicích 323 a 329. Na závěr jsme dokázali, že SHIP1 se může vázat na fosfotyrosinový motiv v okolí tyrosinu na pozici 329 a v menší míře i na fosforosinový motiv v okolí tyrosinu na pozici 323. Tato práce přispívá k porozumění regulace aktivity neutrofilních granulocytů prostřednictvím proteinu PSTPIP2.

Klíčová slova

Chronická multifokální osteomyelitida, Kinázy z rodiny SRC, Neutrofilní granulocyty PSTPIP2, SHIP1 fosfatáza