Abstrakt

Aktivace T-buněk, klíčový proces pro vytvoření adaptivní imunity, probíhá ve vysoce organizované prostorové platformě známé jako imunologická synapse (IS). Formování IS umožňuje složitou interakci mezi signálními molekulami asociovanými s membránou, morfologií membrány a podkladovou cytoskeletální sítí, což zdůrazňuje zásadní roli membránových-cytoskeletálních propojení, která slouží jako mosty v této dynamické interakci.

Naše předchozí výzkumy odhalily, že brzy po aktivaci T-buněk umožňuje kritická kináza Lck ve svém aktivním stavu tvorbu multiproteinových komplexů. Důležité je, že bylo prokázáno, že membránové-cytoskeletální propojení α-actinin-1 a α-actinin-4 jsou během několika sekund po aktivaci T-buněk rekrutovány do těchto komplexů, což naznačuje jejich zapojení do raných fází tohoto procesu. V této studii jsme charakterizovali α-actinin-4 jako negativní regulátor aktivace T-buněk v konkrétních časových bodech: několik sekund, 4 hodiny a 24 hodin po stimulaci. Naopak vliv α-actininu-1 na aktivaci T-buněk nebyl významný, což zdůrazňuje nutnost dalšího výzkumu.

Současně jsme zkoumali roli morfologie membrány při tvorbě IS a poprvé jsme identifikovali tři různé morfologické fáze rané IS, během nichž byly pozorovány specifické membránové struktury, jako jsou mikroklky a EVs. Nečekaná akumulace B-buněčné membrány v IS naznačuje, že morfologie B-buněk může hrát při aktivaci T-buněk složitější roli, než se dosud předpokládalo.

Identifikovali jsme α-actinin-4 jako novou regulační molekulu, která negativně moduluje aktivaci T-buněk, a popsali jsme morfologické fáze rané tvorby IS, čímž jsme demonstrovali složitou komplexnost morfologie membrány. Tyto poznatky přispívají k ucelenějšímu pochopení regulačních mechanismů, které řídí aktivaci T-buněk.

Klíčová slova: T buněčná activace, α-actinin-1, α-actinin-4, membranánová morphologie, immunologická synapse