

Mechanismy signální transdukce povrchovými receptory a transmembránovými adaptory leukocytů

Mgr. Peter Dráber

Abstrakt

Interakce T buněk s buňkami prezentujícími antigen hraje zásadní úlohu při zahájení a koordinaci adaptivní imunitní odpovědi. Poté, co T buňka rozpozná MHC glykoproteiny s navázaným antigenním peptidem na povrchu antigen prezentující buňky, dochází k tvorbě imunologické synapse a jsou spuštěny signální dráhy v obou zúčastněných buňkách. Aktivita signálních drah je regulována různými molekulami, které mají pozitivní nebo negativní efekt. Aktivita některých proteinů mohou mít i duální charakter v závislosti na dané situaci. V této práci jsme se zaměřili na tři témata týkající se regulace nebo propagace signálních drah. V první části jsme rozšířili znalost signálních dějů probíhajících v oblasti imunologické synapse, neboť jsme objevili nový transmembránový adaptorový protein SCIMP, který je exprimovaný na buňkách prezentujících antigen. Po důkladném studiu tohoto proteinu jsme prokázali, že se jedná o pozitivní regulátor signalizace přes MHCII glykoproteiny. Další dva projekty se týkaly T buněk. Nejprve jsme popsali význam dalšího transmembránového adaptorového proteinu nazvaného PRR7 v regulaci apoptózy a v signalizaci přes T buněčný receptor. Nakonec jsme se zaměřili na studium exprese fosfatázy CD148 v lidských T buňkách a prokázali jsme, že může mít aktivační i inhibiční efekt na signalizaci přes T buněčný receptor.

Základem předkládané disertační práce jsou tři publikace:

1. Draber P, Vonkova I, Stepanek O, Hrdinka M, Kucova M, Skopcova T, Otahal P, Angelisova P, Horejsi V, Yeung M, Weiss A, Brdicka T. 2011. **SCIMP: transmembrane adaptor protein involved in MHCII signaling**. *Moll Cell Biol* [published ahead of print on 19 September 2011, doi:10.1128/MCB.05817-11]
2. Hrdinka M, Draber P, Stepanek O, Ormsby T, Otahal P, Angelisova P, Brdicka T, Paces J, Horejsi V, Drbal K. 2011. **PRR7 is a transmembrane adaptor protein expressed in**

activated T cells involved in regulation of T cell receptor signaling and apoptosis. *J Biol Chem* 286: 19617-29

3. Stepanek O, Kalina T, Draber P, Skopcova T, Svojgr K, Angelisova P, Horejsi V, Weiss A, Brdicka T. 2011. **Regulation of Src family kinases involved in T cell receptor signaling by protein-tyrosine phosphatase CD148. *J Biol Chem* 286: 22101-12**