

ABSTRAKT

Přirozené zabíječské (Natural killer, NK) buňky jsou důležitou složkou imunitního systému poskytující dohled nad viry infikovanými, stresem transformovanými nebo rakovinnými buňkami. Receptory NKR-P1 a jejich přirozené ligandy z genové rodiny *clec2* představují alternativní „missing-self“ NK buněčný systém rozpoznávání, založený na interakci vysoce příbuzných receptorů podobných C-lektinům. Lidské NKR-P1 bylo objeveno před více než dvaceti lety, přesto stále zůstává jediným lidským orthologem této receptorové rodiny početné především u hlodavců. Po navázání na svůj přirozený ligand LLT1 receptor NKR-P1 může předávat inhibiční nebo kostimulační signály. Pro svou potenciální roli v imunitním úniku nádorů a autoimunitě jsou zajímavými cíli výzkumu, přesto je povaha jejich interakce stále nejasná.

Abychom objasnili strukturní povahu jejich interakce, vyvinuli jsme obecně použitelnou metodu pro rekombinantní expresi lidského NKR-P1 a LLT1 a jejich homologů založenou na transfekci buněčné linie HEK293S GnTI⁻. Popsali jsme stabilizující mutaci His176Cys umožňující přípravu vysoce stabilního rozpustného receptoru LLT1. Připravený receptor LLT1 a lidské NKR-P1 jsme vykryštovali v různých glykosylačních stavech jednak samostatně a také v jejich komplexu. Struktury LLT1 i NKR-P1 obsahují klasické strukturní prvky proteinů podobných lektinům C-typu. Avšak na rozdíl od LLT1 NKR-P1 tvoří unikátní homodimer centrovaný podle svého $\alpha 1$ helixu, který je velmi podobný receptoru Dectin-1. Ve struktuře komplexu tyto $\alpha 1/\alpha 2$ centrované dimery alternují v bivalentní interakci dvou různých typů. Jeden typ je velice podobný interakci příbuzného lidského NKp65:KACL i myšího NKR-P1B:m12 komplexu, druhý je unikátní.