

Receptor DR6 ("receptor smrti-6", TNFRsf21/CD358) je členem rodiny TNFR, který se pravěpodobně účastní regulace proliferace a diferenciací T- a B-lymfocytů a neurálních buněk. Lidský DR6 je 655 aminokyselin dlouhý transmembránový protein typu I, který obsahuje čtyři domény CRD ve své extracelulární části a po jedné doméně DD a CARD v části cytoplazmatické. Nadprodukce DR6 v některých nádorových buňkách vede k apoptóze, a/nebo aktivaci transkripčního faktoru NF- $\kappa$ B a kináz rodiny JNK.

V první naší práci jsme se věnovali charakterizaci molekulárních vlastností receptoru DR6 včetně analýzy jeho posttranslačních modifikací. Zjistili jsme, že DR6 je extenzivně modifikovaný protein a jeho posttranslační modifikace zahrnují *S*-palmitylaci a jak *N*-, tak i *O*-glykosylaci. Šest *N*-glykosylačních a jedno *S*-palmitylační místo jsme zamapovali do příslušných aminokyselinových zbytků. Spojovací část mezi doménami CRD v extracelulární části DR6 a jeho transmembránovou doménou, která obsahuje oblast bohatou na serin, threonin a prolin se seskupenými predikovanými *O*-glykosylačními místy, je nezbytná pro transport DR6 na plazmatickou membránu. *N*-glykosylace, ale překvapivě nikoli *S*-palmitylace, může hrát roli ve směřování DR6 do lipidových raftů.

V další části této práce jsme shrnuli výsledky studie analyzující regulaci exprese DR6 v lidských hematopoietických buňkách. Zjistili jsme, že DR6 není exprimován neaktivovanými T- a B-lymfocyty z lidské periferní krve, ale jeho exprese je významně zvýšena v aktivovaných jak CD4+, tak i CD8+ T-lymfocytech po stimulaci TCR, a že tento nárůst exprese DR6 je závislý na transkripčních faktorech NF- $\kappa$ B a NF-AT. Narozdíl od primárních lymfocytů exprimují buňky lidské T-lymfoblastické leukemie Jurkat receptor DR6 již před stimulací, pravěpodobně díky konstitutivně aktivní signalizaci z kinázy PI3K, a po stimulaci je tato exprese DR6 významně potlačena zřejmě na úrovni transkripce. Dále jsme analyzovali vliv jednotlivých predikovaných vazebných míst transkripčních faktorů NF- $\kappa$ B a NF-AT v DR6 promotoru na expresi DR6.

Naše zjištění by tedy měla přispět jak k molekulární charakterizaci DR6, tak i k objasnění jeho role v imunitním systému.