

Receptory jądrowe to nadrodzina czynników transkrypcyjnych zdolnych do wiązania różnego rodzaju związków chemicznych zarówno endogennych jak i egzogennych. Związek, który jest zdolny do wiązania się do odpowiedniego receptora i moduluje jego aktywność zwany jest ligandem. Receptory jądrowe kontrolują wiele procesów fizjologicznych poprzez regulację ekspresję szeregu genów. Ze względu na fakt, że receptory jądrowe integrują wiele szlaków przekazywania sygnałów i prowadzą do osiągnięcia określonego profilu ekspresji genów, są ważnymi celami terapeutycznym. Przykładem może być receptor dla glikokortykoidów (GR), który jest celem dla leków ukierunkowanych na różnego rodzaju terapie przeciwzapalne m.in. w leczeniu takich chorób jak: reumatoidalne zapalenie stawów, stwardnienie rozsiane, toczeń, czy astma. Innymi receptorami jądrowymi, które są potencjalnie atrakcyjnymi celami terapeutycznymi, są białka ROR γ i ROR γ T. Oba powstają w wyniku użycia dwóch różnych promotorów w obrębie tego samego genu - RORC, co prowadzi do wytworzenia dwóch izoform o różnym profilu tkankowej ekspresji oraz różnej funkcji. Obydwie izoformy różnią się jedynie 23 aminokwasami w domenie N-terminalnej (region A/B receptora). Pozostałe domeny obu izoform są identyczne. Receptor ROR γ T podlega ekspresji jedynie w niektórych populacjach limfocytów T i jest kluczowy dla zainicjowania procesu różnicowania w kierunku limfocytów Th17. Różnicowanie komórek Th17 jest ważnym procesem w patogenezie takich chorób autoimmunologicznych jak: stwardnienie rozsiane, reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczyca, choroba Crohna czy cukrzyca typu I. ROR γ wykazuje znacznie szerszy profil ekspresji (występuje np. w wątrobie, śledzionie, nerkach, żołądku) i zaangażowany jest w metabolizm lipidów oraz regulację cyklu okołodobowego.

Dane literaturowe wskazują, że pewne ligandy dla receptora ROR γ nie mają działania modulującego na receptor ROR γ T. Potwierdzają to nasze własne badania przesiewowe z użyciem bibliotek chemicznych (2000 przebadanych substancji), które wykazały, że niektóre zidentyfikowane przez nas ligandy są znacznie bardziej efektywne i selektywne w stosunku do jednego receptora. Innymi słowy, wykazują działanie modulując tylko względem jednej izoformy. Co ciekawe, do tej pory nie ma prac, w których wyraźnie rozdzielano by funkcje i powinowactwo obu izoform względem różnych ligandów. Analiza bioinformatyczna sekwencji obu białek wykazała, że oba receptory różnią się obecnością dwóch potencjalnych miejsc fosforylacji w domenie A/B. Fosforylacja to modyfikacja posttranslacyjna, która okazała się być istotna w oddziaływaniach ligand-białko w innych receptorach jądrowych ważnych z punktu widzenia terapii przeciwko nowotworom.

Celem naszego projektu jest określenie mechanizmu specyficzności substratowej dwóch izoform receptora RORC. Biorąc pod uwagę różne role obu białek wyniki naszych badań pozwolą w przyszłości na projektowanie lepszych, bardziej selektywnych leków modulujące rytm okołodobowy, przeciwko chorobom związanych z zaburzeniami snu, zachowania oraz chorobom autoimmunologicznym.