

Zagadkowa struktura ludzkich czynników transkrypcyjnych GRHL regulujących procesy nowotworzenia

Projekt ten ma na celu pełną charakterystykę struktury czynników transkrypcyjnych z podrodziny Grainyhead-like.

Uważa się, że są to czynniki pionierskie. Wiążą skondensowane DNA i kształtują je, aby umożliwić związanie kolejnych czynników transkrypcyjnych, a następnie rozpoczęcie translacji. Tym samym ich prawidłowe funkcjonowanie reguluje wiele procesów zachodzących w organizmie, zwłaszcza w okresie rozwoju embrionalnego. W późniejszym życiu wpływają na powstawanie i rozwój nowotworów. Zwykle działają jak supresory – zapobiegając wzrostowi nowotworu. Jednak znane są przypadki, w których ich nadekspresja jest związana z rozwojem nowotworu, jak rozwój raka piersi i prostaty. Ponadto ich podwyższony poziom w rakach jelita grubego i trzustki wiąże się ze złym rokowaniem. To sprawia, że badania białek podrodziny GRHL mają kluczowe znaczenie dla zrozumienia wzrostu guza i jego leczenia.

Powszechnie wiadomo, że uzyskanie informacji strukturalnych w znacznym stopniu sprzyja poznaniu molekularnego mechanizmu działania białek. Jednak jak dotąd rozwiązano tylko strukturę domeny wiążącej DNA z Grhl1 i Grhl2. Struktura pełnej długości żadnego z białek GRHL nie została rozwiązana i nie posiadamy też żadnych informacji strukturalnych dotyczących Grhl3. W związku z tym nasza wiedza na temat sposobu działania białek GRHL pozostaje niepełna.

Ustalenie pełnej struktury białkowej białek GRHL i wyjaśnienie ich mechanizmów wiązania znacznie przyczyni się do zrozumienia mechanizmów molekularnych rządzących rozwojem embrionalnym i rakotwórczością, potencjalnie prowadząc do opracowania nowych, ukierunkowanych terapii przeciwnowotworowych. Kamieniem milowym na drodze poznania funkcji będzie odpowiedź na pytanie, w jaki sposób białka GRHL kształtują DNA i pomagają w rekrutacji innych czynników transkrypcyjnych. Rozwiązanie struktury pełnej długości pokaże nam, w jaki sposób powstaje biologicznie aktywny dimer i jak patogenne mutacje, poza jego domeną wiążącą DNA, uszkadzają jego funkcjonowanie. Ponadto analiza złożonych struktur białka GRHL z DNA wskaże, w jaki sposób osiągnięta jest specyficzność tego białka względem określonych sekwencji DNA.

Nowa i bardzo skuteczna technika, kriomikroskopia elektronowa (CryoEM), zostanie wykorzystana do określenia struktury kompleksów białkowych GRHL o pełnej długości z ligandami. Jakkolwiek bezcenne, w tych strukturach może brakować szczegółów niezbędnych do kompleksowej charakterystyki strukturalnej, a widocznych jedynie w strukturach wysokorozdzielczych. W związku z tym krytalografia rentgenowska zostanie wykorzystana do określenia struktur skróconych białek w kompleksie z DNA.

Takie połączenie dwóch czołowych technik biologii strukturalnej pozwala im przewyżnić swoje wady i w pełni wykorzystać możliwości, jakie niosą ze sobą.