

Abstrakt

Nádorové supresorové geny jsou schopny potlačit růst neoplastických buněk; proto je jejich inaktivace důležitým znakem rakoviny. Nový tumor supresorový protein podobný serin-beta-laktamáze (LACTB), vysoce exprimovaný v normálních tkáních, ale často downregulovaný v rakovinných buňkách, je všudypřítomný mitochondriální protein s aktivním serinovým katalytickým místem a neznámými substráty.

V tomto projektu ukazujeme, že LACTB má autoproteolytickou aktivitu, která je v rakovinných buňkách zesílena proteinem MRPS34 (mitochondriální ribozomální protein S34), což vede k posttranslační downregulaci LACTB. Tento proces lze částečně zvrátit chemickou sloučeninou „A4“, která má schopnost reaktivovat LACTB. Naše výsledky odhalují nový a dříve neznámý regulační mechanismus, kterým rakovinné buňky downregulují silný nádorový supresor a nabízejí slibné nové cesty pro jeho terapeutickou reaktivaci a léčbu rakoviny.

Dále objasňujeme biologii LACTB prostřednictvím odhalování vazebných partnerů a dalších potenciálních substrátů LACTB a odhalujeme požadavky na soli a ionty při tvorbě filamentů a enzymatické aktivitě LACTB.

Dále jsme odhalili mechanismy buněčné smrti indukované LACTB a ukázali jsme, že LACTB může vyvolat buněčnou smrt nezávislou na kaspázách, zejména prostřednictvím zvýšení kyslíkových radikálů (ROS) v rakovinných buňkách. LACTB byl také identifikován jako nádorový supresor u rakoviny vaječníků, kde jeho exprese vede k inhibici transkripčního faktoru Slug a následně k inhibici procesu epiteliálně-mezenchymálního přechodu (EMT).