

Abstract for general public

Ludzki organizm jest zbudowany z biliona komórek, z której każda produkuje tysiące różnych białek mając do dyspozycji 20 różnych aminokwasów. Białko jest zatem łańcuchem różnych aminokwasów połączonych ze sobą w różnej ściśle określonej kolejności. Po wykonaniu przez białka odpowiedniej funkcji w komórce, podlegają one rozpadowi przez enzymy zwane proteazami, które trawią wiązania pomiędzy aminokwasami w łańcuchu. Proteazy są ekspresjonowane we wszystkich żywych organizmach i początkowo były uważane jedynie za enzymy potrzebne do degradacji białek. Jednakże, badania z ostatniej dekady pokazują, że proteazy są zaangażowane w wiele procesów komórkowych takich jak podział komórki, gojenie się ran czy też w odpowiedź immunologiczną. Są one odpowiedzialne za przygotowanie formy dojrzałej i funkcjonalnej białka z formy niedojrzałej poprzez przetwarzanie białek i np. ich skracanie. Niektóre białka są początkowo produkowane jako tzw. „poliproteiny”, natomiast każde białko z osobna jest uwalniane z takiej poliproteiny dzięki aktywności proteaz. Jednym z przykładów jest proteaza 3C-podobna, tzw. M^{pro}, która jest niezbędna dla koronawirusa SARS w replikacji. Proteaza ta przetwarza poliproteiny replikazy wirusa doprowadzając do powstawania jej dojrzałej formy, natomiast inhibitory M^{pro} są obecnie dogłębnie badane pod kątem ich zastosowania w leczeniu COVID19.

Proteazy należą do kilku różnych rodzin białek. Jedną z takich rodzin stanowią proteazy dipeptydylowe IV (DPPIV). Rodzinę tę stanowią siedem białek: DPP2, DPP4, DPP8, DPP9, PRCP (karboksypeptydaza prolilowa), PACE (enzym rozszczepiający post-prolinę) oraz FAP (białko aktywujące fibroblasty). Rodzina proteaz DPPIV odznacza się wysoką konserwatywnością począwszy od takich prostych organizmów jak grzyby po organizm człowieka. Posiada również znaczenie kliniczne, gdyż inhibitory DPP4 są stosowane w leczeniu cukrzycy typu II. Mechanistyczne aspekty działania białek z rodziny DPPIV, z wyłączeniem DPP4, są mało poznane.

Badania prowadzone w kierunku poznania mechanizmu działania tych proteaz w modelach mysich jest trudne, czasochłonne oraz drogie, natomiast niemożliwym jest ich badanie w organizmach ludzkich. Z tego powodu, planuje zastosować prosty i niepatogenny organizm modelowy jakim są nicienie żyjące w glebie, *Caenorhabditis elegans* aby głębiej zrozumieć funkcjonowanie powyższych proteaz. *C. elegans* jest organizmem przezroczystym, a ich wysoka liczebność może być uzyskana w krótkim czasie (3-5 dni) stosując bakterie jako źródło pożywienia. Co jest istotne, 60% genów które ulegają ekspresji u ludzi ulega również ekspresji u *C. elegans* włączając w nie geny kodujące rodzinę proteaz DPPIV. *C. elegans* produkuje siedem różnych białek DPF, DPF-1 do DPF-7. Moje wcześniejsze badania odkryły rolę DPF-3, który jest homologiem ludzkiego białka DPP8/9, w wyciszaniu elementów transpozonowych (TE), które stanowią fragmenty DNA mogące przemieszczać się w genomie, „przeskakując” z jednej lokalizacji do drugiej (transpozycja), wykorzystując maszynę komórkową gospodarza. W przybliżeniu 50% genomu człowieka i 12% genomu *C. elegans* posiada TE. Pomimo, iż TE były odkryte ponad 70 lat temu, ich mechanizm wyciszania nie jest dogłębnie poznany. Transpozycja TE może mieć niebezpieczne konsekwencje i obecnie znanych jest około 75 chorób ludzkich w tym nowotworów spowodowanych transpozycją. Wykorzystując fundusze z grantu SONATA BIS, chciałbym zbadać funkcję rodziny proteaz DPPIV w procesie wyciszania TE oraz w umożliwieniu zachowania integralności genomu.