

1. ABSTRAKT

Dipeptidylpeptidasa-IV a fibroblastový aktivační protein α patří do funkční skupiny Dipeptidylpeptidase-IV Aktivitou a/nebo Strukturou Homologních molekul (DASH, Dipeptidyl peptidase IV Activity and/or Structure Homologues). Do této skupiny se dále řadí dipeptidylpeptidasa IV- β , II, 6, 8, 9, 10. Tyto homologní proteiny mají různou buněčnou a tkáňovou expresi, uplatňují se svou enzymovou aktivitou i neenzymovými mechanismy v mnoha fyziologických a patofyziologických procesech.

Dipeptidylpeptidasa-IV a fibroblastový aktivační protein α jsou paralogní proteiny s výrazně odlišnou funkcí a za fyziologických podmínek i expresí. Deregulace exprese obou molekul byla popsána v různých patologických procesech, mezi které patří některá zánětlivá a nádorová onemocnění včetně onkogenese astrocytárních tumorů. V poslední době se hromadí data o jejich koexpresi v řadě buněčných typů. Na aktivovaných fibroblastech a melanocytech byla dipeptidylpeptidasa-IV společně s fibroblastovým aktivačním proteinem α nalezena ve formě heterodimerů. Důsledkem heterodimerizace může být kvantitativní změna enzymové aktivity a teoreticky i funkční diversifikace.

Dosavadní studie zatím nepopsaly mechanismus koregulace exprese dipeptidylpeptidasy-IV a fibroblastového aktivačního proteinu α . Tato práce poskytuje základní všeobecný přehled regulačních mechanismů exprese duplikovaných genů, aplikovaných na fenomén společné exprese dipeptidylpeptidasy-IV a fibroblastového aktivačního proteinu α .

Výsledky této práce popisují změnu expresního profilu DASH molekul v permanentních gliomových buněčných liniích, odvozených od glioblastoma multiforme za podmínek experimentálně ovlivněného buněčného růstu. V tomto modelu byl pozorován nárůst enzymové aktivity podobné dipeptidylpeptidase-IV v buňkách linie U87MG, U138MG. V buněčné linii U87MG docházelo k nárůstu výhradně dipeptidylpeptidasy-IV, který byl asociován se vzestupem aktivity fibroblastového aktivačního proteinu α . Naopak v buněčné linii U138MG se na nárůstu enzymové aktivity podobné dipeptidylpeptidase-IV podílela zejména dipeptidylpeptidasa 8 a dipeptidylpeptidasa 9, jejichž navýšení nebylo spojeno s nárůstem exprese fibroblastového aktivačního proteinu α . U buněk linie U373MG docházelo k minimálnímu nárůstu enzymových aktivit.

Zvýšená exprese dipeptidylpeptidasy-IV v transfekovaných gliomových liniích U87CA a U373 DPP-IV PF, kde se předpokládá vnesení genu DPP-IV do odlišného regulačního kontextu, nevedla k navýšení exprese fibroblastového aktivačního proteinu α . Proto lze předpokládat, že koregulace dipeptidylpeptidasy-IV a fibroblastového aktivačního proteinu α neprobíhá na proteinové, ale na transkripční či posttranskripční úrovni.

Pochopení mechanismu koordinace exprese dipeptidylpeptidasy-IV a fibroblastového aktivačního proteinu α může přiblížit biologický význam obou molekul.