

The *C. elegans* “hibernation”: surviving cold through ferritin-mediated iron detoxification

Alicja Komur

Streszczenie

Hibernacja to strategia opracowana przez niektóre stałocieplne organizmy w celu przetrwania w niesprzyjających warunkach środowiskowych. Hibernujące zwierzęta obniżają temperaturę ciała oraz zmniejszają tempo przemiany materii bez żadnych negatywnych konsekwencji dla ich zdrowia. Szczegółowy mechanizm/mechanizmy komórkowe leżące u podstaw wejścia lub wyjścia ze stanu hibernacji nie zostały w pełni określone.

Aby zbadać procesy molekularne zaangażowane w reakcję porównywalną do hibernacji zastosowaliśmy prosty organizm modelowy, który potrafi wejść w stan podobny do hibernacji, nicienia *Caenorhabditis elegans*. Nasze wcześniejsze badania, z wykorzystaniem tego organizmu modelowego ujawniły, że brak czynnika transkrypcyjnego ETS-4 przyczynia się do poprawy przeżywalności nicienia w niskiej temperaturze poprzez aktywację ekspresji *ftn-1*. *ftn-1* koduje ortolog ssaczego ciężkiego łańcucha ferrytyny (FTH1). Dlatego też głównym celem poniższych badań było określenie procesów leżących u podstaw ochrony przed zimnem za pośrednictwem ferrytyny u *C. elegans*, podczas stanu podobnego do hibernacji.

W niniejszej rozprawie potwierdziłam, że poziom mRNA *ftn-1* wzrósł podczas odpowiedzi na niską temperaturę u nicienia pozbawionego ETS-4. Ponadto nadekspresja *ftn-1* znacznie poprawiła odporność na zimno u szczepu dzikiego *C. elegans* oraz nieznacznie wydłużyła jego całkowitą długość życia. Co więcej, aktywność ferrokasydazy FTN-1 była kluczowa dla jej funkcji w procesie poprawy przeżywalności w zimnie. Co ciekawe, moje wyniki sugerują, że FTN-1 działa jako antyoksydant w ochronie przed reaktywnymi formami tlenu (ROS) generowanymi podczas ekspozycji na niską temperaturę. Dodatkowo scharakteryzowałam udział dwóch innych czynników transkrypcyjnych ELT-2 i HIF-1 w regulacji ekspresji *ftn-1* w zimnie. Ponadto wykazałam, że FTN-1 jest indukowana w odpowiedzi na stres żywieniowy za pomocą mechanizmu innego niż ten obserwowany w odpowiedzi na zimno. Na koniec pokazałam, że dwa białka wiążące RNA, współpracujące w regulacji mRNA *ets-4* w normalnych warunkach, RLE-1 i REGE-1, są zaangażowane w wyciszenie mRNA *ets-4* podczas odpowiedzi na niską temperaturę.

Podsumowując, wyniki uzyskane w ramach niniejszej pracy wykazały kluczową rolę ferrytyny w aspekcie ochrony przed zimnem, co może przyczynić się do polepszenia strategii imitujących stan hibernacji z potencjalnym ich zastosowaniem m.in. w leczeniu pacjentów z urazowym uszkodzeniem mózgu.