

Streszczenie

Ekspresja genów to wieloetapowy proces, w wyniku którego informacja genetyczna zakodowana w postaci DNA jest wykorzystywana jako matryca do produkcji odpowiednich białek. Dla pośredniczących w tym procesie cząsteczek mRNA szczególnie istotnym elementem jest ogon poli(A), który wpływa na ich stabilność oraz efektywność translacji. Ogon poli(A) może być dodawany zarówno w jądrze, jak i w cytoplazmie. Proces cytoplazmatycznej poliadenylacji jest katalizowany przez niekanoniczne poli(A) polimerazy z rodziny TENT, którym przypisuje się coraz większy udział w regulacji ekspresji genów. Spośród nich warto wyróżnić stosunkowo niedawno odkryte białka z rodziny TENT5. Dotychczasowe badania na modelach mysich wykazały, że białka TENT5 odgrywają istotną rolę w wielu procesach fizjologicznych, takich jak odpowiedź immunologiczna, formowanie kości czy gametogeneza. Mutacje w genie *TENT5C* są także jednymi z częstszych zmian genetycznych obserwowanych u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, co podkreśla istotność tych białek dla prawidłowego funkcjonowania organizmów.

W celu pogłębienia wiedzy na temat mechanizmu działania białek TENT5, w naszej grupie badawczej podjęto się analizy funkcji TENT-5 (PQN-44) – jedyne go homologa tej rodziny białek u nicieni *Caenorhabditis elegans*. *C. elegans* to popularny model w biologii molekularnej, ceniony za niewielką złożoność organizmu, krótki cykl życiowy i łatwość manipulacji genetycznych. Nasze badania wykazały, że poli(A) polimeraza TENT-5 u *C. elegans* odgrywa kluczową rolę w regulacji wrodzonej odpowiedzi immunologicznej, stabilizując transkrypty uczestniczące w tym procesie poprzez wydłużanie ich ogonów poli(A). Zauważyliśmy, że większość substratów TENT-5 koduje białka wydzielane przez retikulum endoplazmatyczne (ER). Dodatkowo udało się wykazać, że TENT-5 częściowo lokalizuje się w ER, co uzasadnia zaobserwowaną specyficzność substratów.

Mój projekt doktorski miał na celu poszerzenie tych badań i bardziej kompleksowe zrozumienie cytoplazmatycznej poliadenylacji. W pierwszej kolejności zbadałam różnice w poliadenylacji w zależności od płci nicieni. Moje analizy ujawniły istotne różnice w ekspresji genów oraz długościach ogonów poli(A) pomiędzy samcami a hermafrodytami. Zaobserwowałam również, że białko TENT-5 znajduje się w dużych ilościach w tkankach specyficznych dla samców, gdzie odpowiedzialne jest za regulację genów kodujących składniki nasienia.

Kolejnym krokiem było zbadanie potencjalnej redundancji TENT-5 z innymi poli(A) polimerazami: GLD-2 i GLD-4. Wyniki moich badań wykluczyły związek między tymi białkami, ukazując, że regulują one odmienne grupy transkryptów.

Skupiłam się także na zrozumieniu mechanizmów kierujących TENT-5 do ER. Przebrałam wpływ trzech potencjalnych regulatorów – LARP-5, ATX-2 i C34F6.10 – na profile ogonów poli(A). Wykazałam, że spośród tych białek LARP-5 jest najbardziej prawdopodobnym czynnikiem regulującym aktywność TENT-5.

Wreszcie, ważnym aspektem moich badań było przyjrzenie się bliżej genom, których mRNA reprezentują główne substraty TENT-5, czyli specyficznej dla nicieni rodzinie genów NSPC. Odkryliśmy, że białka te lokalizują się wyłącznie w jednej komórce – komórce gruczołu wydalniczego. Moje analizy wykazały, że komórka ta odpowiada przede wszystkim za produkcję NSPC, które częściowo uczestniczą w regulacji ścieżki insulinowej u *C. elegans*.

Podsumowując, wyniki przedstawione w mojej pracy doktorskiej dostarczają nowych informacji na temat mechanizmów cytoplazmatycznej poliadenylacji oraz funkcji TENT-5 w regulacji ekspresji genów, a uzyskane dane stanowią podstawę dla dalszych badań w tym obszarze.