

STRESZCZENIE

Białko SPIN1 oddziałuje z wrzecionem kariokinetycznym w progresji mejozy. Posiada również funkcje onkogenne w raku jajnika, co potwierdzono w kilku liniach nowotworowych. W rozprawie analizowano funkcje SPIN1, SPIN3 oraz SPIN4 w modelu męskich komórek gametogenicznych, wyprowadzonych z nasieniaka i zahamowanych na wczesnym etapie rozwoju – TCam-2. Pokazano po raz pierwszy funkcje nieopisanych dotąd paralogów SPIN3 i SPIN4 oraz odmienne efekty w porównaniu ze SPIN1. Mianowicie nadekspresja SPIN1 powodowała znaczące przyspieszenie proliferacji, a nadekspresja SPIN3 i SPIN4 miały efekt odwrotny. Ponadto przeciwnie do SPIN1 powodującej obniżenie apoptozy, SPIN3 i SPIN4 powodowały jej wzrost. Wydaje się, że SPIN1 ma właściwości onkogenne, podczas gdy SPIN3 i SPIN4 supresorowe w komórkach TCam-2. Jednak zarówno SPIN1 i SPIN3 powodowały przyspieszenie cyklu komórkowego, natomiast SPIN4 była pod tym względem neutralna. Zastosowanie reporterów lucyferazowych zawierających regiony 3' nieulegające translacji (3'UTR) poszczególnych *SPIN* pokazało po raz pierwszy że wszystkie trzy *SPIN* są pod silną represją białek PUM1 i PUM2. Analiza potencjalnych regulatorów SPIN oraz efektorów białek PUM w kontekście potranskrypcyjnej regulacji *SPIN* mogłaby rzucić światło na odmienne role paralogów SPIN w komórkach gametogenicznych oraz nasieniaka. Z uwagi na kooperację Pum z białkiem Nanos w utrzymaniu (ang. *maintenance*) komórek gametogenicznych i ochronie tych komórek przed apoptozą przez białko Nanos u Muszki owocowej, badano ludzkie paralogi NANOS1, NANOS2 oraz NANOS3, czy wpływają na potranskrypcyjną regulację *SPIN*. Pokazano, że tak jest oraz że ów wpływ zależał od kombinacji NANOS/3'UTR-*SPIN*. Co więcej, NANOS2 i NANOS3 powodowały zwolnienie proliferacji, podczas gdy białko NANOS1 nie miało tego efektu. Jednak jedynie białko NANOS1 miało wpływ anty-apoptotyczny na komórki TCam-2. Pokazano, że mutacja *NANOS1* p.P34T;S78del wykryta u niepłodnych mężczyzn pozbawionych komórek gametogenicznych w kanalikach plemnikotwórczych, powodowała przełączenie funkcji białka NANOS1 z anty-apoptotycznej na pro-apoptotyczną. Odbywało się ono poprzez derepresję mRNA pro-apoptotycznej SPIN3 a jednocześnie wzmożenie represji anty-apoptotycznej SPIN1. Tego typu mechanizm mógłby skutkować wyczerpaniem komórek gametogenicznych u mężczyzn posiadających mutacje genu *NANOS1*. Powyższe badania podkreślają funkcjonalną zachowawczość białka Nanos od Muszki owocowej do człowieka, jako represora mRNA powiązanych z apoptozą w komórkach gametogenicznych.