

STRESZCZENIE

Białka rodziny pumilio funkcjonują jako potranskrypcyjne regulatory ekspresji genów w wielu organizmach. Domena PUF tych białek rozpoznaje specyficznie motywy PBE (ang. *Pumilio Binding Elements*) w regionach 3' mRNA nieulegających translacji (3'UTR) i rekrutuje białkowe kofaktory, np. białko nanos w komórkach germinalnych muszki owocowej. Powstałe kompleksy rybonukleoproteinowe, w zależności od składu, kierują poszczególne mRNA ku degradacji, przechowywaniu w ciałach P lub specyficznej lokalizacji. Dokładny mechanizm współdziałania pomiędzy białkami pumilio oraz białkowymi kofaktorami nanos w regulacji mRNA pozostaje przedmiotem badań. W przedstawionej rozprawie opisano nowy mRNA będący pod represją białek PUMILIO1 i PUMILIO2 w komórkach ludzkich. mRNA *SIAH1* koduje ligazę E3 ubikwityny stanowiącą supresor nowotworowy. Wstępne badania *in vitro* wskazywały na specyficzną interakcję pomiędzy domeną PUF białka PUMILIO2 a motywami podobnymi do PBE w regionie 3'UTR mRNA *SIAH1* oraz na współdziałanie białek NANOS z domeną PUF PUMILIO2 w stabilizowaniu powstałego kompleksu rybonukleoproteinowego i represji mRNA *SIAH1*. Zastosowanie konstrukcji reporterowej kodującej lucyferazę oraz 3'UTR mRNA *SIAH1*, pokazało współdziałanie w komórkach białek PUMILIO z białkami NANOS. Zastosowanie RNAi pokazało, że oba białka PUMILIO są niezbędne w tej regulacji a zastosowanie ukierunkowanej mutagenyzy, że jedynie białko PUMILIO2 wymaga motywów podobnych do PBE w represji mRNA *SIAH1*. Być może w represji mRNA *SIAH1* PUMILIO1 rozpoznaje motywy inne niż owe podobne do PBE, lub działa poprzez odmienny mechanizm niż PUMILIO2. Ponadto, zachowany w ewolucji region NIM białek NANOS, opisany niedawno, jako niezbędny w rekrutacji kompleksu deadenylującego CCR4-NOT do mRNA, jest ważny dla represji mRNA *SIAH1*, lecz jedynie przez białko NANOS3. Pokazano, że mutacje genów *NANOS*, powiązane z niepłodnością, powodują derepresję mRNA *SIAH1*. Szkodliwy wpływ mutacji genów *NANOS* na komórki rozrodcze, mógłby polegać na utracie przez zmutowane białka NANOS kontroli nad ekspresją specyficznych mRNA takich jak mRNA *SIAH1*. W immunoprecypitatach anty-PUMILIO2 zidentyfikowano miRNA o potencjalnych miejscach rozpoznania w 3'UTR *SIAH1*. Zatem oprócz białek PUMILIO i NANOS w regulację mRNA *SIAH1* mogą być także zaangażowane miRNA. W podsumowaniu, pokazano po raz pierwszy odmienne mechanizmy regulacji specyficznego mRNA poprzez poszczególne paralogi PUMILIO oraz NANOS. Możliwość tworzenia sześciu różnych kompleksów PUMILIO/NANOS pomiędzy tymi paralogami, wskazuje na niezwykle plastyczność tych białkowych partnerów w potranskrypcyjnej regulacji ekspresji genów. Powyższa kwestia stanowi niezwykle ciekawy wątek przyszłych badań.