

Rola dynamiki splicingu w różnicowaniu linii zarodkowej *Caenorhabditis elegans*

Komórki linii płciowej tworzą gamety (komórki jajowe i plemniki) i są niezbędne w przekazywaniu informacji genetycznej z pokolenia na pokolenie. Dlatego też utrzymanie prawidłowej linii komórek rozrodczych ma kluczowe znaczenie dla właściwej reprodukcji. Tworzenie gamet rozpoczyna się od komórek macierzystych, które dzielą się, aby zapewnić samoodnowę lub wytwarzają pulę różnicujących się komórek, które ostatecznie stworzą dojrzałe gamety. Brak równowagi pomiędzy samoodnową komórek macierzystych a różnicowaniem się do gamet prowadzi do nowotworów lub bezpłodności. Funkcje linii komórek płciowych są regulowane przez ustanowienie określonych wzorów ekspresji genów. Jednym z ważnych mechanizmów powstania tych wzorów jest regulacja splicingu i alternatywnego splicingu. Splicing to proces, w którym prekursorowy informacyjny RNA (mRNA) jest modyfikowany w celu usunięcia regionów niekodujących (intronów) i połączenia regionów kodujących (egzonów), w wyniku czego powstaje dojrzała cząsteczka mRNA. Alternatywny splicing umożliwia generowanie wielu białek z jednego genu poprzez wybór różnych egzonów w trakcie składania. Kilka prac wykazało, że defekty splicingu prowadzą do problemów z funkcjami komórek rozrodczych. **Niemniej jednak dokładna rola splicingu w utrzymaniu równowagi pomiędzy podziałami komórek linii płciowej a ich różnicowaniem nie jest w pełni poznana.**

Ponieważ badanie ludzkiej linii komórek płciowych jest problematyczne ze względów etycznych, naukowcy stosują organizmy modelowe, takie jak *Caenorhabditis elegans*, mikroskopijny nicienie zbudowany z około 1000 komórek somatycznych i około 2000 komórek rozrodczych. Jako hermafrodyta *C. elegans* może wytwarzać zarówno komórki jajowe, jak i plemniki, co umożliwia badanie zarówno męskich, jak i żeńskich komórek rozrodczych w jednym organizmie. Ponadto linia komórek płciowych *C. elegans* jest zlokalizowana w liniowych gonadach, co sprawia, że ich analiza cytologiczna jest bardzo prosta. **Projekt ma na celu zrozumienie udziału czynników splicingowych i alternatywnych zdarzeń splicingowych w regulacji linii komórek płciowych *C. elegans*.**

Projekt obejmuje trzy podstawowe cele. **Po pierwsze**, wykorzystamy najnowocześniejszą metodologię do analizy dynamiki czynników splicingowych i zdarzeń alternatywnego splicingu na różnych etapach różnicowania linii komórek płciowych. To pozwoli nam zidentyfikować konkretne zdarzenia splicingowe, które są krytyczne dla właściwej regulacji rozwoju linii komórek rozrodczych. **Po drugie**, szczegółowo przestudiujemy funkcje czynników splicingowych, aby zrozumieć ich udział w regulacji komórek linii płciowej. Używając technik edycji genomu oraz proteomu, stworzymy nicienie z zaburzonymi poziomami czynników splicingowych i określimy zasocjowane fenotypy. **Na koniec** przeanalizujemy znaczenie alternatywnego splicingu dla fizjologii i zidentyfikujemy geny, które ulegają alternatywnemu splicingowi podczas różnicowania linii płciowej.

Badając stosunkowo prostą linię komórek rozrodczych u *C. elegans*, uzyskamy wgląd w podstawowe mechanizmy rządzące rozwojem i różnicowaniem komórek macierzystych linii rozrodczej. W przyszłości może to przyczynić się do stworzenia lepszych metod leczenia zaburzeń rozrodczych i nowotworów wywodzących się z komórek linii płciowej.