

Prawidłowe funkcjonowanie jajników i macicy oraz ich wzajemne współdziałanie w sposób istotny wpływa na czas trwania cyklu rujowego oraz prawidłowego przebiegu ciąży u samic zwierząt gospodarskich, w tym także u bydła. Czynnikiem warunkującym te procesy jest progesteron (P4) działający zarówno drogą genomową jak i pozagenomową. W pierwszej z nich, P4 działa poprzez jądrowe receptory które przyłączają się do promotora genu docelowego aktywując jego transkrypcję. Receptor jądrowy progesteronu (PGR) występuje w postaci kilku izoform zbudowanych pod względem budowy. Szczególną rolę odgrywają tu dwie izoformy: A (PGRA) i B (PGRB). W końcowym etapie aktywacji PGR przyłączane są elementy regulujące jego działanie zwane koaktywatorami i korepresorami. Warunkuje to aktywację lub zahamowanie transkrypcji genu docelowego aktywowanego przez PGR. Ich odpowiedni poziom i aktywność ma kluczowe znaczenie dla działania PGR, a w efekcie przebiegu prawidłowego cyklu rujowego oraz utrzymania wczesnej ciąży. Dlatego też celem projektu jest zbadanie udziału koaktywatorów i korepresorów jądrowego receptora progesteronu (PGR) w funkcjonowaniu ciała rógowego (CL) i macicy krowy na poziomie regulacji mRNA i białka. Materiałem do badań będą skrawki CL i macicy (endometrium) pobranych od krów w cyklu rujowym w dniach 2-5, 6-10, 11-16, 17-21 oraz rozproszone enzymatycznie komórki tych tkanek. W kolejnych etapach zostaną określone poziomy ekspresji mRNA i białek oraz lokalizacja wybranych koaktywatorów i korepresorów PGR oraz związanych z nimi aktywność acetylotransferazy (HAT) i deacetylazy (HDAC), w CL i endometrium krowy, w trakcie cyklu rujowego. Zbadany zostanie także wpływ czynników luteotropowych i luteolitycznych oraz P4 i jego antagonistów na poziom ekspresji mRNA i białek tych koaktywatorów oraz aktywność HAT i HDAC i wpływ zmian aktywności HAT i HDAC, wywołanych działaniem koaktywatorów i korepresorów na poziom apoptozy w komórkach układu rodniczego krowy. Zaburzenia poziomu koaktywatorów i korepresorów u ludzi są powodem nieprawidłowości w funkcjonowaniu PGR czego efektem są dysfunkcje układu rozrodczego w pierwszych etapach ciąży oraz poronienia. W ród zwierząt gospodarskich mogą one powodować tzw. wczesną zamieralność zarodków, która wynosi do 40%. Dlatego też, poznanie mechanizmów regulujących ekspresję koaktywatorów i korepresorów PGR, ma istotne znaczenie w hodowli i biotechnologii rozrodu zwierząt oraz w diagnostyce i leczeniu bezpłodności u kobiet.