

Celem przeprowadzonych badań będzie określenie statusu imprintingu genetycznego sekwencji niekodujących białek, na przykładzie mikroRNA, u świni.

Zjawisko imprintingu genomowego zwanego również gametycznym, genetycznym czy piętnowaniem rodzicielskim należy do strategii regulacji ekspresji genów i polega na niejednakowej ekspresji alleli rodzicielskich w potomstwie. Zatem, jeśli ekspresji ulega tylko allel ojcowski mówimy o imprintingu matczynym i odwrotnie, jeśli ekspresji ulega tylko allel matczyny mówimy o imprintingu ojcowskim. Proces rodzicielskiego piętnowania genomu doprowadza do pewnej asymetrii genetycznej pomiędzy ojcowską i matczyną częścią genomu, dlatego też obecnie uważa się, iż powstał on na skutek konfliktu między genami rodziców oraz walki płci o kontrolę rozwoju płodu. Przykładowo, "geny ojcowskie" (imprinting allelu matczynego) promują rozwój trofoblastu, z którego później powstaje łożysko odpowiedzialne za odżywianie płodu i jego wzrost. Natomiast "geny matczyne" (imprinting allelu pochodzącego od ojca) odpowiadają za prawidłowe wykształcenie się zarodka i jego rozwój. Wynika to z faktu, iż dla samca, z genetycznego punktu widzenia, najistotniejsze jest to, żeby jego potomek był najsilniejszy, co ma zapewnić mu dalsze przetrwanie. Natomiast w przypadku samicy, która może mieć potomstwo z wieloma partnerami, genetycznie istotne jest aby każde z jej dzieci, niezależnie od ojca, miało takie same szanse na rozwój. Na korzyść tej teorii przemawia również fakt, iż piętnowane geny często są związane z prenatalnym wzrostem i rozwojem.

Zjawisko piętnowania dotychczas zidentyfikowano jedynie u ssaków oraz roślin kwitnących. Odgrywa ono istotną rolę w prawidłowym rozwoju i funkcjonowaniu organizmu, a zaburzenia we wzorcu imprintingu mogą doprowadzać do powstania szeregu schorzeń, jak np.: syndrom Angelmana czy potworniak jajnika. Obecnie trwają badania, mające na celu identyfikację kolejnych genów podlegających imprintingowi, jak również poznanie mechanizmów tym procesem rządzących. Zadanie to jednak jest utrudnione ze względu na fakt, iż wzorce imprintingu mogą być różne między gatunkami, jak również tkankami czy stadiami rozwojowymi, co rodzi konieczność dużej liczby badań, skoncentrowanych na różnych gatunkach i tkankach. Dodatkowo sytuację komplikuje fakt, iż geny kodujące białka i te białek niekodujące (tzw. ncRNA – niekodujące RNA) nie tylko charakteryzują się różnymi cechami/wzorcami imprintingu, lecz ponadto sekwencje niekodujące biorą udział w regulacji samego imprintingu. Dlatego też badania dotyczące imprintingu genetycznego nie mogą, jak do tej pory, skupiać się głównie na genach kodujących białka, gdyż uniemożliwi to poznanie całościowego, faktycznego obrazu zjawiska piętnowania.

Jak wspomiano powyżej, piętnowaniu genetycznemu podlegają nie tylko geny kodujące, ale również sekwencje niekodujące białek - ncRNA, do których przynależą m.in. mikroRNA (miRNA). mikroRNA mają długość około ~20-23 par zasad, dlatego też zaliczane są do tzw. małych RNA. Poprzez wiązanie się do transkryptu genu, powodują jego zablokowanie lub rzadziej degradację, co w konsekwencji uniemożliwia translację, a więc tym samym powstanie białka. Cząsteczki te odgrywają bardzo istotną rolę w funkcjonowaniu organizmów, poprzez pośrednią regulację takich kluczowych procesów biologicznych jak np. apoptoza czy namnażanie komórek. Dodatkową istotną cechą mikroRNA z punktu widzenia analiz piętnowania genetycznego i niniejszego projektu, jest możliwość występowania genów je kodujących w grupach czyli tzw. klastrach. Badania na myszy i człowieku wskazują bowiem, iż sekwencje występujące w powtórzeniach czy w postaci klastrów, częściej poddawane są imprintingowi niż sekwencje występujące pojedynczo. Dlatego też w niniejszym projekcie analizie poddane zostaną klastry mikroRNA, co ma zwiększyć prawdopodobieństwa znalezienia sekwencji piętnowanych, tym samym umożliwiając ich analizę.

Proponowany projekt, mając na celu analizę imprintingu genetycznego sekwencji niekodujących białek u świni, może wnieść istotny wkład w wiedzę na temat tego zjawiska z kilku powodów. Po pierwsze, świnia jest gatunkiem pod kątem imprintingu genetycznego słabo poznanym. Co więcej, jej znaczenie gospodarcze dla człowieka i fizjologiczne do niego podobieństwo (co czyni z niej wg niektórych badaczy model bardziej odpowiedni niż mysz), przemawiają na jej korzyść jako obiektu badań. Po drugie, w proponowanych badaniach celem jest analiza piętnowania sekwencji niekodujących białek, na przykładzie mikroRNA. Jak wyżej wspomniano sekwencje te różnią się od sekwencji kodujących białka pod kątem „zachowania” i roli w piętnowaniu genetycznym. Co więcej, liczba do tej pory zidentyfikowanych miRNA ulegających imprintingowi jest znikoma w porównaniu do informacji dotyczących genów kodujących białka – np. w przypadku człowieka jest to 97 piętnowanych genów kodujących białka i 3 sekwencje miRNA, podczas gdy w przypadku świni są to 22 piętnowane sekwencje kodujące białka i 0 miRNA (wg bazy GeneImprint). Niniejszy projekt powstał zatem z myślą o wypełnieniu luki w istniejącym stanie wiedzy na temat imprintingu genetycznego, co może przyczynić się do szerszego jego poznania i charakterystyki, a także być stimulatorem do kolejnych badań.