

Komórki jajowe stanowią źródło genomu mitochondrialnego dla całego organizmu, zarówno w przypadku osobników płci męskiej jak i żeńskiej. Obecność prawidłowej ilości funkcjonalnych mitochondriów wpływa na właściwą implantację i utrzymanie ciąży. Wraz z wiekiem matki może dochodzić do akumulacji mutacji w mitochondrialnym genomie, które są następnie przekazywane potomstwu. Szacuje się, że nawet 1:200 nowonarodzonych dzieci jest narażona na dysfunkcje związane z nieprawidłowym funkcjonowaniem mitochondriów. Jako najczęstsze zaburzenia związane z nieprawidłowym funkcjonowaniem mitochondriów wymienia się problemy z sercem, otyłość, cukrzycę, problemy z uczeniem się, poruszaniem, czy wzrokiem i słuchem. Leczenie i diagnostyka chorób mitochondrialnych jest obecnie bardzo trudna i skupia się głównie na leczeniu objawów. Na szczęście dotychczasowe obserwacje wskazują, że w komórkach linii rozrodczej żeńskiej istnieją prawdopodobnie mechanizmy pozwalające na usuwanie w ograniczonym zakresie mutacji mitochondrialnych. Niektórzy badacze przypuszczają, że mechanizmy te mogą działać w oparciu o proces tzw. Autofagii, czyli “samo-zjadania” przez komórkę uszkodzonych struktur komórkowych, w tym mitochondriów (proces znany jako mitofagia). Nasza grupa w dotychczasowych badaniach skupiała się na zjawisku diapauzy zarodkowej, czyli stanie uśpienia funkcji życiowych zarodka w stadium blastocysty, kiedy to zarodek oczekuje na sygnał matki do implantacji zarodka w macicy. Taki stan może trwać od kilku dni do nawet kilkunastu miesięcy w zależności od gatunku i tym samym znacznie opóźnić czas narodzin potomstwa. Nasze badania potwierdziły, że zarodki w czasie diapauzy charakteryzują się intensywną autofagią. Dzięki temu zarodek jest w stanie przetrwać brak składników odżywczych pochodzących od matki dzięki “konsumpcji” własnych niepotrzebnych lub uszkodzonych struktur komórkowych. Okazuje się, że stan diapauzy można zaindukować również sztucznie, w tym u myszy. Długoterminowe obserwacje uzyskanego tą drogą potomstwa doprowadziły nas do wniosków, że myszy, które w wieku zarodkowym przeszły diapauzę, z większym prawdopodobieństwem implantują się do macicy a nowonarodzone myszy charakteryzują się większą długowiecznością. Jako, że szansa na implantację jak i starzenie się organizmu niejednokrotnie były związane z kondycją mitochondriów, doprowadziło mnie to do hipotezy, że **autofagia w czasie trwania diapauzy doprowadza do usunięcia uszkodzonych mitochondriów i tą drogą zmniejsza odziedziczalność mutacji mitochondrialnych zwiększając żywotność potomstwa**. Jako, że modelem badawczym będzie porównanie młodych i starych myszy, których potomstwo będzie poddawane/nie będzie poddawane diapauzie zarodkowej, niniejszy projekt pozwoli na;

a) ocenę ryzyka odziedziczenia uszkodzonych mitochondriów samic myszy otyłych pozyskiwanych poprzez wysokotłuszczową dietę oraz samic na diecie kontrolnej. W tym celu będzie badany proces mitofagii w diapauzujących zarodkach oraz poziom mutacji, które pozostały w zarodkach po zakończeniu diapauzy zarodkowej.

b) oszacowanie w jakim stopniu diapauza zarodkowa może usuwać zmutowane mitochondria z zarodków mysich. W tym zadaniu badania skupią się na nowonarodzonym po diapauzie potomstwie. W tym zadaniu badawczym badania będą koncentrować się na potomstwie po embrionalnej diapauzie. Za pomocą sekwencjonowania nowej generacji, mikroskopii elektronowej, spektroskopii Ramanowskiej i technik fluorescencyjnych zostaną zbadane oocyty potomstwa w celu oceny ogólnej jakości mitochondriów i dziedziczenia mutacji mitochondrialnych.