Epigenetyka jest napędzana przez czynniki środowiskowe, które aktywują lub dezaktywują różne mechanizmy kontrolujące ekspresję genów na poziomie transkrypcji, posttranskrypcji i translacji. Jeśli mechanizmy epigenetyczne wpływają na ekspresję genów, głównym pytaniem badawczym jest: **co kontroluje mechanizmy epigenetyczne?** Pod wpływem wielu czynników środowiskowych, takich jak: odżywianie, warunki utrzymywania i higieniczne, stres czy klimat, zmianom ulega wieloetapowy proces transkrypcji materiału genetycznego do białka, co może skutkować modulacją cech fenotypowych osobnika. Jedną z najbardziej specyficznych i intymnych relacji, jakie zwierzę rozwija przez całe życie, jest relacja z **mikrobiotą jelitową**. Mikrobiota jelitowa odgrywa kluczową rolę w utrzymaniu statusu zdrowotnego drobiu. Wpływa na organizm gospodarza regulując procesy związane z odpowiedzią immunologiczną, procesy metaboliczne i trawienne oraz wchłanianie składników odżywczych.

W projekcie zatytułowanym **„ActEpi: Aktywacja mechanizmów epigenetycznych u drobiu przez programowanie mikrobioty jelitowej”** zajmiemy się **komunikacją między mikrobiotą jelitową i epigenomem drobiu.** Motywacja do przygotowania proponowanego projektu opiera się na wynikach naszego poprzedniego badania, które wykazały, że regulacja ekspresji genów może odbywać się za pomocą prebiotyku lub synbiotyku dostarczanego podczas rozwoju zarodka. Głównym możliwym do zaobserwowania rezultatem jest zależne od metylu wyciszanie ekspresji genów. **Aby lepiej zrozumieć tę zależność, konieczne jest przeanalizowanie mechanizmów molekularnych i biochemicznych, które leżą u podstaw komunikacji między jelitem a gospodarzem.** Proponowany projekt opiera się na dowodach, że podanie *in ovo* substancji bioaktywnych w 12. dniu inkubacji jaja wpływa na stan zdrowia i dobrostan żywiciela przez cały okres odchowu. Zgodnie z tą wstępną koncepcją **sformułowano hipotezę badawczą, że ukierunkowana aktywacja mechanizmów epigenetycznych regulujących ekspresję genów jest możliwa poprzez wczesne programowanie mikrobioty jelitowej przez prebiotyk oraz metabolity bakteryjne**. **W tym projekcie zamierzamy przedstawić dowody dla koncepcji, że programowanie drobnoustrojów przez substancje bioaktywne jest odpowiedzialne za ekspresję genów zależną od epigenetyki.**

Dane naukowe wskazują, że **modulacja środowiska jelitowego ma istotny wpływ na regulację mechanizmów epigenetycznych** u ludzi i zwierząt. Dokładna analiza mechanizmów epigenetycznej regulacji ekspresji genów, niezwiązanych z sekwencją DNA, byłaby kluczem do zrozumienia molekularnych podstaw wpływu środowiska na fenotyp. Pomimo dobrze poznanego mikrobiomu jelitowego i rosnącej wiedzy na temat regulacji epigenetycznej poprzez metylację DNA, modyfikację histonów lub aktywność miRNA, niewiele jest badań łączących obie te kwestie. **Dlatego też propozycja badawcza skupi się na analizie wpływu prebiotyku (galaktooligosacharyd o już potwierdzonych właściwościach epi-modulujących) i postbiotyku (kwas masłowy – o potencjalnych właściwościach epi-modulujących) dostarczanych w trakcie rozwoju embrionalnego na profil bakteryjny jelit.**

Szczegółowe cele projektu to:

1/ Jakie znaczenie ma wczesna stymulacja mikrobioty jelitowej w oś epigenom-mikrobiom?

2/ Jaki jest bezpośredni wpływ prebiotyku i postbiotyku na mechanizmy molekularne i biochemiczne, a pośredni wpływ na fenotyp gospodarza?

3/ Jak zmienia się profil bakterii jelitowych po podaniu pojedynczej dawki substancji bioaktywnej *in ovo*?

4/ Jaki mechanizm epigenetyczny napędza wyciszanie ekspresji genów?

5/ Czy zmiany w ekspresji na poziomie mRNA znajdują odzwierciedlenie na poziomie białka?

Proponowany projekt badawczy został podzielony na **dwa zadania badawcze**: **zadanie 1,** czyli **badanie pilotażowe** nad optymalizacją postbiotyki *in ovo* oraz **zadanie 2**, które obejmuje **eksperyment główny**. **Zadanie 1** zaplanowano jako **wstępne badanie przesiewowe dawki postbiotyku (maślan sodu)** oraz **scharakteryzowanie jego głównych właściwości wpływających na jelita.** W tym punkcie głównym celem jest **dostarczenie możliwie optymalnej dawki postbiotyku.** Stawiamy również hipotezę, że produkt fermentacji prebiotyku, maślan, który jest krótkołańcuchowym kwasem tłuszczowym, może mieć istotny wpływ na organizm gospodarza. **Kwas masłowy jest inhibitorem deacetylazy histonowej**. Można więc przypuszczać, że po jego działaniu zajdą istotne zmiany epigenetyczne. **Kwas masłowy jest także stymulatorem wydzielania mucyny w jelicie.** Wybrana dawka postbiotyku zostanie wykorzystana w **Zadaniu 2 – tj. stymulacja mikrobioty jelitowej przez postbiotyk i prebiotyk oraz wytworzenia najbardziej wyraźnej odpowiedzi epigenetycznej skorelowanej z cechami fenotypowymi i molekularnymi**. Analiza epigenetycznej regulacji genów za pośrednictwem mikrobiomu będzie analizowana zarówno po stronie drobnoustrojów, jak i gospodarzy. Od strony mikrobiologicznej scharakteryzujemy podstawowe parametry metabolomiczne oraz aktywność i skład mikrobioty. Od strony gospodarza będziemy analizować użytkowość kurcząt brojlerów, histologię jelit i wątroby, szeroki zakres analiz biochemicznych. Przeprowadzimy również szczegółową analizę multiomiczną (transkryptomika, epigenomika, proteomika) w jelitach i wątrobie, koncentrując się na wyjaśnieniu epigenetycznej regulacji ekspresji genów.