

## **Rola metylacji promotorów izoform A i B receptora progesteronu w regulacji funkcji ciała żółtego u krów**

Ciało żółte (CL) jest ważnym gruczołem dokrewnym i występuje w jajnikach dojrzałych płciowo samic w trakcie cyklu płciowego jak i początkowej fazy ciąży. Tworzy się ono po uwolnieniu oocytu w miejscu pękniętego pęcherzyka. Brak potencjalnej ciąży prowadzi do degradacji struktur CL pod koniec cyklu, inaczej zwanej luteolizą. Natomiast w przypadku ciąży CL funkcjonuje dalej jako ciało ciążowe. Ciało żółte odpowiada za produkcję progesteronu (P4) jednego z głównych hormonów płciowych o budowie steroidowej. Jego zadaniem jest zapewnienie odpowiednich warunków do zagnieżdżenia się w błonie śluzowej zarodka oraz prawidłowego przebiegu ciąży. Jedną z dróg oddziaływania tego hormonu na komórki zachodzi przez specyficzne jądrowe receptory (PGR) należące do rodziny czynników transkrypcyjnych. Receptor ten występuje w postaci kilku izoform zróżnicowanych pod względem budowy. Szczególną rolę odgrywają tu dwie izoformy A (PGRA) i B (PGRB). Prawidłowe działanie receptorów progesteronu jest ważnym czynnikiem regulującym funkcję CL, a zaburzenia w ich funkcjonowaniu często prowadzą do stanów patologicznych w przebiegu ciąży oraz poronień zarówno u zwierząt gospodarskich jak i człowieka. Regulacja działania receptora odbywa się na różnych poziomach molekularnych. Zmiany w poziomie ekspresji genu PGR czy też w poziomie koregulatorów przyłączających się do receptora podczas jego aktywacji oraz regulacja jego aktywności przez sam P4 są jednymi z bardziej istotnych. Kolejnym poziomem regulacji mogą być zmiany na poziomie metylacji promotorów izoform receptora. Proces ten polega na dodaniu przez metylotransferazę (DNMT1) grupy metylowej do nukleotydu cytozyny co zmienia dostępność polimerazy do promotora danego genu. Tym samym pośrednio wpływa na zainicjowanie procesu jego ekspresji. Ważną rolę w demetylacji DNA odgrywają białka TET (ten-eleven translocation proteins) należące do rodziny dioksygenaz. Trzy białka TET (TET1-3) utleniają 5-mc do 5-hydroksymetylocytozyny powodując zniesienie metylacji.

Dlatego też głównym celem projektu jest zbadanie udziału metylacji promotorów izoform PGRA i PGRB receptora progesteronu w regulacji czynności ciała żółtego krowy. W poszczególnych zadaniach sprawdzimy czy czynniki luteotropowe i luteolityczne regulują metylację poprzez zmiany w ekspresji i aktywności metylotransferazy DNMT1. Czy w trakcie cyklu rujowego w układzie rozrodczym zachodzą procesy aktywnej demetylacji poprzez hydroksymetylację cytozyny. Czy P4 może regulować metylację na poziomie globalnym w CL. Projekt ten ma na celu poszerzenie dotychczasowej wiedzy dotyczącej działania metylacji w układzie rozrodczym. Poznanie tego rodzaju regulacji w obrębie promotorów izoform A i B receptora progesteronu może mieć istotne znaczenie w zrozumieniu zaburzeń przebiegu ciąży u krów oraz u innych gatunków.