

Regulacja ekspresji genów, optymalny poziom ekspresji i ewolucja dominacji

W biologii ewolucyjnej szkodliwe efekty mutacji dla organizmów diploidalnych opisuje się za pomocą dwóch liczb: współczynnika selekcji s oraz współczynnika dominacji h . Współczynnik selekcji mówi, o ile gorzej radzą sobie osobniki mające dwa szkodliwe allele (z mutacją) od osobników mających wyłącznie allele nieuszkodzone. Współczynnik dominacji mówi natomiast, jaka frakcja szkodliwego efektu ujawni się także w heterozygotach.

Mogłoby się wydawać, że skoro wszystkie cząsteczki białka są potrzebne do dobrego działania organizmu, a heterozygoty mają jeden allel funkcjonalny i jeden uszkodzony, i w związku z tym połowa produktów rozpatrywanego genu (cząsteczek białka) nie będzie w pełni funkcjonalna, to współczynnik ten powinien przyjmować wartość około $\frac{1}{2}$. Wystarczy jednak chwila zastanowienia, by uświadomić sobie, że w większości przypadków, przynajmniej dla człowieka, tak nie jest – przecież jednogenowe choroby genetyczne zazwyczaj dziedziczą się recesywnie. Osoby z pojedynczym uszkodzonym allelem nie są w połowie chore, tylko całkowicie zdrowe, a to oznacza, że współczynnik dominacji jest bliski zeru. Dlaczego tak jest, nie jest do końca wiadome.

Celem analiz i badań zaplanowanych w projekcie jest próba zrozumienia, jaki wpływ na współczynnik h ma poziom i regulacja ekspresji genów. W pierwszej części projektu chcielibyśmy sprawdzić, czy w przypadku obecności szkodliwej mutacji nie dochodzi do zwiększonej ekspresji nieuszkodzonego allelu. Analizy przeprowadzimy na danych dotyczących ekspresji wszystkich genów dla populacji dwóch bardzo różnych i odległych ewolucyjnie gatunków: człowieka i drożdży. Będą one polegać na wyszukiwaniu heterozygotycznych szkodliwych mutacji u analizowanych osobników/szczepów, a następnie na sprawdzeniu, czy poziom ekspresji u osobników z mutacją jest wyższy niż dla reszty populacji.

W dalszych częściach projektu zamierzamy sprawdzić, czy podstawowy poziom ekspresji genów jest na optymalnym, czy też nadmiarowym poziomie. Nadmiarowa ekspresja mogłaby być zabezpieczeniem na wypadek niesprzyjających warunków środowiska, a jednocześnie prowadzi do dominacji w wypadku, gdy jeden z alleli jest uszkodzony. Podobnie jak w pierwszej części projektu, będziemy tutaj analizować poziom ekspresji genów dla różnych osobników w populacjach, ale przeprowadzimy także ewolucję eksperymentalną drożdży w laboratorium. W eksperymencie tym szczepom ze zmodyfikowanym promotorem jednego z genów zaangażowanych w metabolizm glukozy (*TDH3*) pozwolimy rosnąć przez ponad dwa tysiące pokoleń. Modyfikacja promotora *TDH3* spowoduje, że na początku eksperymentu ekspresja tego genu będzie, w zależności od szczepu, zbyt niska lub zbyt wysoka. Drożdże będą ewoluować pod wpływem nowo nabytych mutacji oraz działania doboru naturalnego. Zastosujemy tutaj stabilne lub też zmienne środowisko wzrostu – stałe lub zmienne stężenia glukozy. Wybór drożdży jako materiału badawczego nie jest przypadkowy – ważna dla powodzenia eksperymentu jest duża wielkość populacji (silny dobór) oraz krótki czas trwania jednego pokolenia. W wypadku drożdży 2000 pokoleń to około trzech miesięcy, a bardzo duże populacje tego organizmu ($n = 10^8$) można hodować w nawet w 1 mililitrze pożywki. Po ewolucji sprawdzimy, na jakim poziomie ustaliła się ekspresja genu *TDH3* oraz czy poziom ten będzie wyższy dla zmiennego środowiska.

Wyniki uzyskane podczas realizacji projektu pomogą zrozumieć genezę zjawiska dominacji. Mogą one także znaleźć zastosowanie w medycynie personalnej, przy ocenie patogenności rzadkich wariantów genetycznych u człowieka.