

Łukasz Śnieżewski

„Charakterystyka aktywności promotora genu *NWC* u wybranych przedstawicieli kręgowców”

Streszczenie

Geny *RAG-1* i *RAG-2* (recombination-activating genes) kodują podjednostki rekombinazy V(D)J, która u żuchwoców odpowiada za rearanżację genów V(D)J kodujących przeciwciała i receptory limfocytów T. Przyjmuje się, że obecność genów *RAG* w genomach żuchwoców oraz organizmów należących do innych linii rozwojowych jest wynikiem integracji transpozonu DNA. Pomimo znacznej ilości zgromadzonych dowodów wyjaśniających naturę transpozonu *RAG*, mało uwagi zostało poświęcone miejscu integracji tego transpozonu w genomach różnych gospodarzy. W celu uniknięcia epigenetycznej inaktywacji, transpozony DNA integrują się w miejsca posiadające wysoki potencjał do aktywowania transkrypcji, w tym w pobliżu genów posiadających promotory wykazujące aktywność dwukierunkową. We wszystkich do tej pory przeanalizowanych genomach żuchwoców wykazano, że geny *RAG* umiejscowione są blisko *locus* genu *NWC*. Celem podjętych badań było scharakteryzowanie promotora genu *NWC*, ustalenie, czy promotor genu *NWC* posiada aktywność dwukierunkową oraz czy jest to cecha konserwowana ewolucyjnie.

Otrzymane wyniki wskazują na ewolucyjną konserwację charakterystycznych cech budowy oraz działania promotora *NWC* pomiędzy badanymi gatunkami kręgowców: *M. musculus*, *H. sapiens*, *X. tropicalis* i *D. rerio*. Do konserwowanych cech promotora *NWC* należą: kontrolowanie transkrypcji genów w orientacji „head-to-head”, wielkość nieprzekraczająca 1600 pz, obecność wyspy CpG, obecność sekwencji rozpoznawanych przez czynnik transkrypcyjny Zfp143, aktywacja promotora przez wiązanie się czynnika Zfp143 oraz aktywność dwukierunkowa. Na podstawie uzyskanych informacji wywnioskowano, że dwukierunkowa aktywność promotora *NWC* mogła występować u wspólnego przodka żuchwoców i że lokalizacja genów *RAG* w *locus* *NWC* jest bezpośrednim wynikiem integracji transpozonu w tym miejscu genomu. Otrzymane wyniki wspierają hipotezę postulującą wielokrotną integrację transpozonu *RAG* w czasie ewolucji zwierząt wtórnych. Na podstawie otrzymanych w tej pracy wyników oraz innych danych podjęto również próbę odtworzenia ewolucyjnego rozwoju mechanizmów kontrolujących transkrypcję w *locus* *RAG/NWC*. Konstytutywna aktywność dwukierunkowa mogła odegrać rolę czynnika

umożliwiającego integrację transpozonu *RAG* w *locus* genu *NWC* oraz pomóc w uniknięciu wyciszenia epigenetycznego, co z kolei pozwoliło na podjęcie przez geny *RAG* znanej obecnie funkcji.