

## DAŠA JEVŠINEK SKOK

Naslov raziskovalnega dela avtorice DAŠE JEVŠINEK SKOK, BF je: Identifikacija genetskih vzrokov za nalaganje maščobe z integracijo genomskih podatkov, ki je bilo izdelano pod mentorstvom doc. dr. Tanje Kunej in somentorstvom prof. dr. Simona Horvata.

### Predstavitev nagrajenke

**Daša Jevšinek Skok**, rojena 22. 2. 1983 v Ljubljani, se je po opravljeni maturi na tehniški gimnaziji Šolskega centra Ljubljana vpisala na študij zootehniko na Biotehniški fakulteti, Univerze v Ljubljani. Diplomirala je leta 2010 pod mentorstvom doc. dr. Tanje Kunej in somentorstvom prof. dr. Simona Horvata. Izobraževanje nadaljuje na interdisciplinarnem doktorskem študiju Bioznanosti, smer Bioinformatika.

V raziskovalni nalogi je nagrajenka sistematsko uredila vse dostopne informacije z integracijo genomskih podatkov o genetski pogojenosti nalaganja maščevja in izdelala prvo prosto dostopno spletno mesto za raziskave debelosti. Podatkovna zbirka obsega več kot 1600 lokusov in predstavlja centralno mesto za genetske raziskave nalaganja maščevja pri sesalcih. Z uporabo različnih bioinformacijskih pristopov je razvila nove molekularne označevalce in nekatere najobetavnejše tudi eksperimentalno potrdila z molekularno genetskimi metodami. Razvito spletno orodje omogoča identifikacijo novih molekularnih označevalcev, genskih mrež in bioloških poti tako pri raziskavah debelosti pri človeku, kot pri domačih živalih. Njeni rezultati dajejo tudi direktne smernice za nadaljnje temeljne raziskave pojasnjevanja mehanizma genetske regulacije nalaganja maščevja, kot tudi za aplikativne raziskave pri iskanju zdravil za debelost ali za učinkovitejšo selekcijo živali z visokim ravnim potencialom in nizko zamaščenostjo. Raziskovalno delo predstavlja osnovo za razvijanje integratorskih projektov tudi za druge fenotipske lastnosti in bolezni in s tem prispeva k diagnostiki in zdravljenju le – teh.

Naslov: Identifikacija genetskih vzrokov za nalaganje maščobe z integracijo genomskih podatkov

Mentorica: doc. dr. Tanja Kunej  
Somentor: prof. dr. Simon Horvat

### Obrazložitev

Vse pogostejši pojav prekomerne debelosti je v zadnjem času pospešil prizadevanja znanstvenikov za odkrivanje genov in mehanizmov povezanih s to boleznijo. Predhodne raziskave so potrdile povezanost debelosti s številnimi geni, najnovejša odkritja pa so razvoj debelosti povezala tudi z mikro RNA (miRNA). Prekomerno nalaganje maščobe je nezaželeno tudi pri prireji mesa in mleka iz ekonomskih razlogov, ter zaradi vse večjega povpraševanja potrošnikov po manj mastnih proizvodih.

Odkritje čim večjega števila genov, povezanih z nalaganjem maščobe, vključno z geni za miRNA ter vseh vrst mehanizmov, povezanih z njihovim uravnavanjem, je ključ do zdravljenja in nadzora tovrstnih motenj tako pri ljudeh kot tudi pri živalih. V obsežnem bioinformacijskem delu naloge smo izdelali podatkovno zbirko s 1676 lokusi, povezanimi z nalaganjem maščobe: 1515 genov, ki kodirajo proteine in 161 miRNA. Izdelali smo genetske karte za debelost za človeka, govedo in miš. Za šest že obstoječih kandidatnih genov za debelost (TFAM, GH, IGF1, IGR1R, TG in FABP4) smo ugotovili, da so vsi polimorfni tudi v slovenski populaciji lisastega goveda, razen gena DGAT1, ki je bil za analizirani SNP monomorfen. Razvili smo nove molekularne označevalce povezane z nalaganjem maščobe, in sicer na osnovi: 1) DNA-mikromrež, 2) bioloških poti in 3) miRNA. 1) Z analizo rezultatov genotipiziranja govejega genoma z uporabo DNA-mikromreže "Illumina Bovine 50v1 SNP chip" smo našli 1359 SNP-jev v 656 kandidatnih genih za nalaganje maščobe pri govedu. 2) Za lokuse povezane z nalaganjem maščobe, smo identificirali biološke poti in genske mreže,

ki predstavljajo novo generacijo biooznačevalcev za nalaganje maščobe. Genetsko variabilnost miRNA smo preverili na treh ravneh: 3a) znotraj miRNA genov, 3b) mehanizma za procesiranje miRNA in 3c) tarč za miRNA. Našli smo dve miRNA znotraj gostiteljskih genov, povezanih z nalaganjem maščob: MEST (mir-335) in IGF2 (mir-483). V območjih miRNA, odgovornih za vezavo na mRNA (angl. seed region) smo našli 18 SNP-jev (miR-SNP) pri miših in človeku. SNP rs30372501 znotraj Mir717, ki se nahaja v območju miRNA, odgovornem za vezavo na mRNA (angl. seed SNP) vpliva na nalaganje maščobe in krvni tlak pri miših.

Trije proteini udeleženi pri procesiranju miRNA (RNASEN, FMR1 in ZFP36) so predhodno že bili povezani z nalaganjem maščobe. Našli smo sedem polimorfni miRNA tarč (ASPA, GLUL, GNG3, GPR37, PKLR, RELA in SQLE) pri govedu. Z integracijo vseh poznanih genetskih vzrokov za nalaganje maščobe smo razvili prvo prosto dostopno podatkovno zbirko za raziskave nalaganja maščobe pri sesalcih. Izdelana centralna podatkovna zbirka za debelost bo tako omogočila raziskave pri človeku, kot tudi razvoj molekularnih označevalcev za uporabo v selekcijskih programih pri domačih živalih. Na opisan način bo možno razviti integratomske projekte še za druge poligenske lastnosti ter bolezni pri ljudeh in živalih ter s tem pospešiti razvoj diagnostičnih, prognozičnih in terapevtskih molekularnih označevalcev.