

Narządy składają się z różnych rodzajów komórek współpracujących ze sobą podczas wykonywania określonej funkcji. Na przykład komórki budujące serce współdziałają, aby zachować jego funkcję polegającą na dostarczaniu krwi do całego ciała. Aby serce mogło pompować krew, komórki rozrusznika wytwarzają impulsy elektryczne, które pobudzają komórki mięśnia sercowego, do rytmicznego skurczu. Innym rodzajem komórek- komórki wsierdza, stanowią element ważnych struktur, jak choćby zastawek serca, które zapewniają jednokierunkowy przepływ krwi. Do uformowania narządu konieczna jest precyzyjna koordynacja złożonych procesów na poziomie molekularnym, komórkowym oraz tkankowym. Komórki prekursorowe serca początkowo można znaleźć po lewej i prawej stronie zarodka we wczesnym okresie embrionalnym. W miarę rozwoju komórki prekursorowe w sercu migrują w stronę linii pośrodkowej, tworząc cewa sercowa. Struktura ta następnie się powiększa i tworząc wypętlenia, dające początek komorom serca. Główną niewiadomą procesu rozwoju narządu jest w jaki sposób z początkowo niezróżnicowanych komórek prekursorowych powstają komórki o znacznym stopniu zróżnicowania. Specjalizacja komórek wynika z zachodzących na poziomie molekularnym zmian prowadzących do włączenia ekspresji pewnych genów i modyfikacji epigenetycznych cząsteczek DNA. Czynniki powodujące te zmiany umożliwiają identyfikację rodzaju komórek oraz określenie ich poziomu zróżnicowania. Komórki prekursorowe serca zlokalizowane są w pobliżu komórek dających początek krwi i naczyń krwionośnym. We wczesnym stadium rozwoju zarodka dochodzi w tych komórkach do ekspresji genu *Nkx2.5*. W późniejszym etapie w każdym typie komórek dochodzi do ekspresji różnych zestawów genów i przyjmują one określony profil epigenetyczny, który określa ich charakterystyczną tożsamość.

Celem naszego badania jest poznanie procesu różnicowania się komórek prekursorowych ekspresyjących *Nkx2.5* i przekształcania się ich w komórki o różnych cechach w sercu, krwi i naczyniach krwionośnych. Aby to osiągnąć, należy prześledzić drogę, jaką ma do pokonania każda komórka celem określenia dynamiki zmian zachodzących na poziomie molekularnym – osiągnięcie czego możliwe jest dzięki rozwojowi technologii sekwencjonowania pojedynczej komórki. W niniejszym badaniu planujemy zastosować szereg nowoczesnych metod łączących w sobie biologię eksperymentalną oraz analizy obliczeniowe celem prześledzenia procesu różnicowania się komórek w oparciu o zmiany ekspresji różnych genów i ich cechy epigenetyczne. Stosując ekspresję *Nkx2.5* jako wskaźnika wyodrębniona zostanie populacja prekursorów i zostanie wykonane sekwencjonowanie zawartości pojedynczej komórki. Aby przewidywać i modelować „drzewo genealogiczne” komórki prekursorowej, które opisuje jej pochodzenie i ewolucję opracowane zostaną zaawansowane algorytmy obliczeniowe. Interdyscyplinarne podejście pozwoli na określenie mechanizmów odpowiedzialnych za proces różnicowania komórki. Zdobyta wiedza pozwoli rozwój potencjalnych terapii komórkowych w leczeniu różnych chorób serca.

Unikalną zaletą tego badania jest zastosowanie danio pręgowanego (*Danio rerio*) jako organizmu modelowego, co umożliwia łatwe manipulacje genetyczne niezbędne do zastosowania wyżej wymienionych metod. Serce danio pręgowanego wykazuje znaczne podobieństwo do sercem człowieka w zakresie budowy oraz funkcji. Badanie rozwoju serca stanowi ponadto niezwykle wyzwanie ze względu na znaczenie narządu dla samego przetrwania organizmu. U ssaków zaburzenie czynników regulujących wczesne etapy tworzenia się serca może prowadzić do śmierci we wczesnym stadium rozwoju zarodka. Wykorzystanie danio pręgowanego częściowo rozwiązuje ten problem dzięki zapewnieniu dostępu do rozwijającego się zarodka niezwłocznie po zapłodnieniu oraz jego zdolności do przetrwania bez funkcjonalnego serca do relatywnie późnego stadium rozwoju. Danio pręgowane jest zatem idealnym modelem do badania rozwoju serca i modelowania chorób serca występujących u ludzi.