

Wszystkie organizmy wielokomórkowe powstają w wyniku zapłodnienia prowadzącego do powstania pojedynczej komórki - zygoty. W czasie rozwoju zarodkowego, z tej obdarzonej niezwykle plastycznością jednostki, powstaną wszystkie wyspecjalizowane rodzaje tkanek. To zdumiewające osiągnięcie jest kontrolowane czasowo, z kolejnymi szlakami sygnałowymi aktywowanymi i wyciszanymi z nieomalże zegarmistrzowską precyzją.

Początkowo w pełni plastyczne (totipotentne) komórki ulegają specyfikacji na te które dadzą początek tkankom pozazarodkowym, w tym łożysku, oraz na zarodkowe komórki macierzyste, z których powstanie cały organizm. Rozwój zarodkowych komórek macierzystych jest ściśle kontrolowany – pomimo istnienia wad rozwojowych, w ogromnej większości dochodzi do powstania zdrowego, w pełni ukształtowanego organizmu, z tkankami tak odmiennymi jak kości, krew, mięśnie czy mózg. Mechanizmy zawiadujące rozwojem zarodkowym są przedmiotem zainteresowania już od czasów Hipokratesa oraz Arystotelesa z jego traktatem *De generatione animalium (O powstawaniu zwierząt)*. Ostatnie lata i postęp metodologiczny umożliwił nam zrozumienie kolejnych etapów rozwoju zarodkowego, jak i ich licznych aspektów molekularnych. Wszystko to ma oczywiście ogromne znaczenie ze względu na aspekt aplikacyjny takich badań w medycynie regeneracyjnej i rozrodczej. Pomimo to ciągle pozostaje wiele niewiadomych odnośnie mechanizmów umożliwiających funkcjonowanie zarodkowych komórek macierzystych.

Nasze nowe obserwacje wskazują, że jednym z procesów regulujących funkcjonowanie macierzystych komórek zarodka może być splajsing. Jest to proces molekularny służący jako swoisty wzmacniacz, powodując zwiększenie ilości informacji, która może być zakodowana przez pojedynczy gen. W czasie splajsingu części molekuł kwasu rybonukleinowego (RNA) są cięte i składane w nowe wersje i warianty. Umożliwia to powstanie wielu różnych białek na bazie pojedynczego genu. Molekularnymi nożyczkami, które odpowiadają za ten proces jest maszyna komórkowa nazywana splajsosomem. Jest to największy konglomerat w komórce, składający się z setek różnych białek. W przedstawionym projekcie proponujemy, że zmiany ilości pojedynczych białek splajsosomu wpływają na jego zachowanie oraz funkcję. Postulujemy również, że może to mieć szczególnie istotne znaczenie dla funkcjonowania zarodkowych komórek macierzystych, których funkcja jest zależna od szybkiej adaptacji do nowych wyzwań związanych z różnicowaniem.

W projekcie zrozumiemy w jaki sposób ekspresja białek wchodzących w skład splajsosomu jest regulowana w czasie aktywacji i różnicowania zarodkowych komórek macierzystych. Następnie wyjaśnimy w jaki sposób zmiany w poziomach białek splajseosomalnych wpływają na splajsing i determinują rozwój zarodkowy. W ostatnim etapie podejmiemy próbę oznaczenia w jaki sposób zmiana składu splajsosomu wpływa na los komórek macierzystych i ich drogę do pełnego zróżnicowania. Aby wyjaśnić wszystkie przedstawione zagadnienia użyjemy oznaczeń proteomicznych i strukturalnych, eksperymentów *in vitro* jak i *in vivo*, czy też inżynierii edycji genomów.

Dzięki przedstawionemu projektowi chcemy zrozumieć w jaki sposób komponenty splajsosomu są regulowane w czasie krytycznych momentów różnicowania zarodkowego. Dzięki temu mamy nadzieję nie tylko zrozumieć molekularne podłoża rozwoju organizmów, w tym człowieka, ale także rzucić nowe światło na to w jaki sposób mogą być one związane z chorobami powstającymi na tym niezwykle podatnym na zaburzenia etapie życia.