

Najnowsze badania wskazują, iż metabolizm komórkowy i jego regulacja mogą być kluczowe dla prawidłowego rozwoju zarodka przed implantacją i dojrzewania oocytów. Zmiany w metabolizmie komórkowym zarodków są ściśle określone w czasie i zależą od etapu ich rozwoju. Hem ma kluczowe znaczenie dla prawidłowej funkcji mitochondriów, ale jego synteza zużywa glicynę i sukcynylo-CoA. Choć poziom wolnego hemu w oocytach i zarodkach może odgrywać zasadniczą rolę w ich biologii, rola hemu w biologii rozwoju była dotychczas w dużej mierze pomijana. Nasze wstępne dane pokazują, że δ -aminolewulinian, prekursor hemu, hamuje rozwój embrionalny przed implantacją. Z drugiej jednak strony, stymulacja hemem przyspiesza rozwój embrionalny. Zwiększony poziom hemu lub porfiryny może prowadzić do zmian w replikacji DNA oraz regulacji cyklu komórkowego, także poprzez wpływ oksygenazy hemowej-1 (HO1) na aktywność białka PARP1.

Opierając się na naszych wstępnych danych i dostępnej literaturze, stawiamy hipotezę, że wolny hem jest istotnym regulatorem metabolizmu zarodków oraz embrionalnego cyklu komórkowego. Głównym celem tego projektu jest weryfikacja tej hipotezy i odpowiedź na następujące pytania:

1. Który etap syntezy hemu są limitujące w trakcie rozwoju embrionalnego, a które metabolity syntezy i rozkładu hemu są embriotoksyczne?
2. Czy hem stabilizuje G-kwadrupleksy w zarodkach? Czy struktury G4 wpływają na rozwój embrionalny?
3. Jak poziomy wolnego hemu w rozwijających się zarodkach myszy wpływają na progresję cyklu komórkowego i poziom uszkodzeń DNA?
4. Czy i w jaki sposób oksygenaza hemowa-1 tworzy kompleks z białkiem PARP1

Aby odpowiedzieć na te pytania, użyjemy mikroskopii poklatkowej, jasnego pola i fluorescencji. Analiza metabolizmu komórkowego za pomocą metody SeaHorse oraz testy poboru glukozy i glicyny zostaną wykorzystane do sprawdzenia metabolizmu komórkowego w rozwijających się zarodkach. Za pomocą mikroskopii elektronowej ustalimy interakcję między białkami HO1 oraz PARP1. Na koniec sprawdzimy, czy przyspieszone podziały blastomerów wynikają z zaburzeń działania PARP1 oraz przyczyniają się do zwiększenia poziomu uszkodzeń DNA.

Poznanie mechanizmów molekularnych odpowiedzialnych za rozwój embrionalny jest kluczowe dla opracowania nowych metod medycyny reprodukcyjnej. Przypuszczamy, że wolny hem wpływa na metabolizm komórkowy, reguluje funkcje zarodków przedimplantacyjnych, a tym samym umożliwia im szybsze dojrzewanie lub wzrost. Niniejszy projekt pozwoli na uzupełnienie braków w wiedzy na temat roli hemu w rozwoju embrionalnym i ocenę czy utrzymanie stałego poziomu hemu w zarodkach jest dla ich rozwoju ważniejsze niż szybkie usuwanie nadmiaru hemu.