

"Rola lipryny- α -1 w rozwoju i stabilizacji maszynerii postsynaptycznej synapsy nerwowo-mięśniowej"

Oddychanie oraz koordynacja ruchowa są niezbędne dla naszego funkcjonowania. Procesy te kontrolowane są poprzez ośrodkowy układ nerwowy (OUN), który rejestruje i reaguje na sygnały płynące ze środowiska. W przypadku umiejętności jak np. poruszanie się, ostatnim etapem na szlaku sygnałowym zaczynającym się w mózgu, jest układ mięśniowy. Aby impuls nerwowy wychodzący z mózgu i przekazywany dalej wzdłuż rdzenia kręgowego poprzez neuron motoryczny mógł dotrzeć do powierzchni mięśnia, musi przejść przez molekularne złącze - płytke nerwowo-mięśniową (ang. Neuromuscular junction - NMJ). NMJ jest chemiczną synapsą (typ połączenia pomiędzy dwoma komórkami), która pośredniczy w przekazywaniu sygnału z nerwu do mięśnia za pomocą neuroprzekaźnika acetylocholiny (ACh). ACh jest uwalniana z zakończenia nerwowego, następnie dyfunduje poprzez fizyczną przestrzeń pomiędzy komórkami zwaną szczeliną synaptyczną, a na końcu wiąże się z receptorami dla acetylocholiny (ang. Acetylcholine Receptors - AChRs) skupionymi na powierzchni mięśnia. Wiązanie się do receptorów jest sygnałem uruchamiającym kolejną kaskadę sygnałową na powierzchni komórki, która generuje potencjał czynnościowy wzdłuż włókna i w końcu prowadzi do jego skurczu.

Głównym elementem maszynerii postsynaptycznej NMJ są AChR, które w dużym zagęszczeniu są stabilizowane na powierzchni mięśnia. Dystrybucja AChR na NMJ ma kluczowe znaczenie dla pracy mięśni, ponieważ od niej zależy wydajność transmisji nerwowo-mięśniowej, czyli przekazywania sygnału do skurczu. Maszyneria molekularna odpowiadająca za stabilizację i transport receptorów, a tym samym za utrzymanie ich odpowiedniej koncentracji, jest słabo poznana. W prowadzonych przez nasz zespół badaniach poszukujemy nowych białek sterujących rozwojem synapsy nerwowo-mięśniowej. W swoich badaniach odkryliśmy białko zwane lipryna- α -1 i sądzimy, że jest ono odpowiedzialne za utrzymywanie prawidłowej ilości AChR na synapsie. Nasze wstępne wyniki potwierdziły obecność lipryny- α -1 w części postsynaptycznej NMJ, w rejonach bogatych w AChR. Dodatkowo wykazaliśmy interakcję lipryny- α -1 z kompleksem glikoprotein związanych z dystrofiną (ang. Dystrophin-associated Glycoprotein Complex - DGC), który jest odpowiedzialny za stabilizację maszynerii postsynaptycznej. Z danych literaturowych wiadomo, że lipryna- α -1 wiąże się również z białkami ELKS, LL5 β i CLASP, które stanowią kompleks zaangażowany w transport cząsteczek na powierzchni komórki w tym AChR. Na podstawie tych danych postawiliśmy hipotezę, że lipryna- α -1 może odgrywać kluczową rolę w regulacji postsynaptycznych AChR, jednakże funkcja tego białka na NMJ u kręgowców nigdy nie została zbadana. W moich badaniach *in vitro* i *in vivo* wykorzystam zaawansowane techniki badawcze takie jak wyciszenie genów za pomocą RNAi, immunocyto- i immunohistochemię, elektroporację plazmidowego DNA do mięśni czy mikroskopię konfokalną.

Proponowane przez nasz zespół badania mogą mieć wpływ nie tylko na rozwój wiedzy na temat NMJ, ale również mogą być pomocne w opracowaniu terapii skierowanych przeciwko ciężkim chorobom nerwowo-mięśniowym, takich jak dystrofia mięśniowa Duchenne'a (DMD). DMD dotyka średnio 1 na 3500 urodzonych chłopców. W początkowych etapach choroby pacjenci (chłopcy w wieku 3-8 lat) zaczynają niespodziewanie tracić siłę w mięśniach, a w dalszych etapach kiedy choroba ulega stałej progresji, wykazują problemy z samodzielnym chodzeniem czy oddychaniem. Jak dotąd, nie opracowano skutecznej metody leczenia tej choroby. DMD spowodowane jest mutacją na chromosomie X w genie kodującym białko dystrofinę, która tak jak białko lipryna- α -1 należy do kompleksu DGC. Proponowane przez nasz zespół badania nad lipryną- α -1 mogą mieć istotny wkład w rozwój wiedzy w dziedzinie neurobiologii, a nasze wyniki mają szansę zostać opublikowane w uznanych międzynarodowych czasopismach naukowych.