

Synapsy nerwowo-mięśniowe (płytki motoryczne) tworzą się w miejscach kontaktu neuronów ruchowych i włókien mięśniowych, dzięki czemu impulsy nerwowe są przekazywane do mięśni umożliwiając poruszanie i oddychanie. Płytki motoryczne składają się z części presynaptycznej, tzn. zakończenia neuronu ruchowego i postsynaptycznej na powierzchni włókna mięśniowego. Choroby układu nerwowo-mięśniowego powodują nieprawidłowości w budowie synaps nerwowo-mięśniowych zaburzając ich funkcjonowanie. Efektem tych zaburzeń jest osłabienie mięśni, problemy z poruszaniem i oddychaniem, które w ciężkich przypadkach prowadzą do śmierci chorych w młodym wieku. Mechanizmy, które regulują funkcjonowanie części postsynaptycznej są wciąż słabo poznane.

Celem proponowanego projektu jest zbadanie roli białka Angiomotyny (Amot), które zostało przez nas odkryte jako nowy komponent na synapsach nerwowo-mięśniowych. Dotychczasowe badania nad białkiem Amot dotyczyły jego roli w powstawaniu i funkcjonowaniu naczyń krwionośnych. Aby zbadać rolę białka Amot na synapsach nerwowo-mięśniowych wykorzystamy model myszy, w których usunęliśmy gen kodujący białko Amot. Takie modele zwierzęce są bardzo dobrym narzędziem do badań funkcjonalnych, ponieważ pokazują jakie zmiany zachodzą kiedy brakuje ekspresji pojedynczego białka. Wstępne wyniki naszych badań wykazały, że brak ekspresji Amot powoduje zaburzenia w budowie synaps nerwowo-mięśniowych. Ponadto, zaobserwowaliśmy, że białko Amot lokalizuje się na synapsach nerwowo-mięśniowych w części presynaptycznej i postsynaptycznej.

W celu zbadania roli Amot w organizacji synapsy nerwowo-mięśniowej wykorzystamy modele, w których jest ona intensywnie przebudowywana, tzn. będziemy analizować synapsy podczas rozwoju po urodzeniu i po denerwacji (przecięciu nerwu unerwiającego mięsień). Przeanalizujemy też budowę synaps nerwowo-mięśniowych w myszach, w których ekspresja Amot będzie zaburzona specyficznym w mięśniach lub specyficznym w neuronach ruchowych. W ten sposób określimy jego rolę w organizacji części postsynaptycznej i presynaptycznej płytek motorycznych. Przeprowadzimy też testy siły mięśni i aktywności lokomotorycznej myszy aby sprawdzić jaki wpływ ma brak ekspresji Amot na fizjologię i zachowanie zwierząt. W naszych doświadczeniach zastosujemy zaawansowane techniki molekularne i biochemiczne aby sprawdzić z jakimi białkami Amot oddziałuje na części postsynaptycznej synaps. Następnie przeanalizujemy funkcję jego białkowych partnerów w powstawaniu i organizacji maszynerii postsynaptycznej co pozwoli na określenie molekularnego mechanizmu, poprzez który Amot pełni swoją funkcję na synapsach nerwowo-mięśniowych.

Mamy nadzieję, że te nowatorskie badania dostarczą nowych ważnych informacji na temat białek kluczowych dla funkcjonowania płytek motorycznych i wniosą znaczący wkład w rozwój badań nad układem nerwowo-mięśniowym. Wśród zidentyfikowanych przez nas białek mogą być potencjalne cele terapeutyczne dla nowych metod leczenia chorób nerwowo-mięśniowych. Postęp w tej dziedzinie może przynieść ulgę chorym i ich rodzinom, ulepszyć metody diagnostyki i otworzyć nowe kierunki badań nad synapsą nerwowo-mięśniową.