

## Rola miozyny VI w procesie spermiogenezy ssaków

Co szósta para na świecie w wieku reprodukcyjnym ma problemy z poczęciem potomstwa, natomiast co trzecia z nich wymaga specjalistycznej pomocy medycznej. Z tego powodu Światowa Organizacja Zdrowia uznała niepłodność za jedną z chorób społecznych dotykającą obecnie ludzkość na całym świecie. Przyczyną ok. 30% przypadków niepłodności par jest niepłodność męska. U jej podstawy mogą leżeć różne czynniki. Jednym z nich jest nieprawidłowa produkcja i/lub funkcja plemników, koniecznych do zapłodnienia komórki jajowej kobiety. Zaburzone powstawanie i funkcjonowanie męskich gamet wynikać może z prostych do określenia przyczyn, takich jak zmiany anatomiczne, stany zapalne, żylaki w układzie moczowo-płciowym, zakażenia bakteryjne i inne. Niestety, część przypadków niepłodności męskiej ma charakter idiopatyczny, tj. ich podłoże jest nieznane. Ponieważ proces powstawania dojrzałych plemników jest niezwykle złożony, wydaje się, że przyczyną zaburzeń ich budowy i/lub funkcji mogą być trudne do zdiagnozowania lub nieznane dotąd czynniki molekularne istotne w procesie spermatogenezy. Konieczne są więc badania w zakresie fundamentalnych procesów komórkowych na każdym z jej etapów.

Spermatogeneza zachodzi w kanalikach nasiennych w jądrach mężczyźn. W trakcie jej końcowej fazy, tzw. spermiogenezy, wyjściowe komórki – spermatydy – przekształcają się w plemniki o charakterystycznym kształcie. Każda spermatyda początkowo jest komórką okrągłą, wymagającą zmian morfologicznych i biochemicznych. W wyniku procesu spermiogenezy, przy udziale licznych białek, jądro spermatydy ulega kondensacji i wydłużeniu, zbędny materiał komórkowy zostaje usunięty oraz zostaje wytworzona więc, niezbędny element każdego plemnika umożliwiający jego ruch w drogach rodnych kobiety. W trakcie tego procesu powstaje również specyficzna struktura zwana akrosomem, która zlokalizowana jest na szczycie główki plemnika. To ona umożliwi wnikięcie plemnika do komórki jajowej. Na wszystkich etapach spermiogenezy kluczową rolę odgrywa cytoskielet aktynowy – dynamiczna struktura komórkowa nadająca kształt komórkom, biorąca udział w organizacji ich cytoplazmy czy odpowiedzialna za ruchy komórek. W regulacji organizacji i dynamiki cytoskieletu biorą udział liczne białka. Jednym z nich jest białko motoryczne miozyna VI (MYO6), które w komórkach eukariotycznych bierze udział w transporcie *cargo* wzdłuż filamentów aktynowych i/lub kotwiczeniu *cargo* (np. innych białek) w ich miejscach docelowych w komórce. Do tej pory wykazano, że MYO6 bierze udział w licznych procesach komórkowych (jak endocytoza czy egzocytoza), a u myszy jest niezbędna do prawidłowego działania narządu Cortiego w uchu środkowym. Natomiast u muszki owocówki brak MYO6 skutkuje bezpłodnością samców, co wskazuje, że jest ona kluczowym białkiem w procesie spermatogenezy. Niestety, nie wiadomo czy białko to jest zaangażowane w proces wytwarzania funkcjonalnych plemników u ssaków.

Idealnym modelem do badań nad możliwą rolą MYO6 w procesie spermatogenezy ssaków są myszy *Snell's walzter* (mutanty *sv/sv*), u których brak tego białka. Badania mikroskopowe wykazały różne zaburzenia w strukturze i funkcjonowaniu cytoskieletu aktynowego u myszy *sv/sv*, co wywołuje u nich liczne dysfunkcje. Pomimo, że, samce *sv/sv* mają obniżoną płodność, dotychczas nie badano potencjalnej roli MYO6 w procesie spermatogenezy u tych organizmów. Wyniki moich pionierskich badań wskazują, że białko to jest obecne w spermatydach myszy typu dzikiego. Obserwacje w mikroskopie świetlnym i elektronowym wykazały, że MYO6 występuje w organellach komórkowych i wyspecjalizowanych strukturach bogatych w aktynę, kluczowych w procesie przekształcania okrągłych spermatyd w dojrzałe plemniki. Co więcej, u myszy *Snell's walzter* zaobserwowałem zaburzenia występujące w tych organellach i strukturach komórkowych, co może być przyczyną obniżonej płodności samców *sv/sv*. Aby wyjaśnić podłoże molekularne tych zaburzeń, konieczne są porównawcze badania funkcjonalne z wykorzystaniem mysich mutantów *sv/sv* oraz myszy kontrolnych.

W trakcie realizacji projektu zamierzam ujawnić miejsca, w których powstaje MYO6 w jądrach myszy, określić z jakimi białkami i w jaki sposób współpracuje podczas spermatogenezy oraz zidentyfikować potencjalne efekty braku MYO6 u samców *sv/sv*. Otrzymane przeze wyniki badań przyczynią się do zrozumienia biologicznej roli tego białka w procesie spermatogenezy ssaków, która nie była dotąd badana. Projekt ma również szersze znaczenie. Jego realizacja poszerzy naszą wiedzę w zakresie fundamentalnych mechanizmów kontrolujących przebieg spermatogenezy u ewolucyjnie odległych od siebie gatunków zwierząt. Być może zidentyfikuję dotąd nieznane elementy procesu dojrzewania spermatyd. Istnieje zatem szansa, że otrzymane wyniki badań będą miały w przyszłości wartość aplikacyjną w kontekście prawidłowej diagnostyki zaburzeń niepłodności męskiej o podłożu molekularnym u człowieka.