

Opus 15 – Dr hab. Tomasz J. Prószyński

Oddychanie oraz koordynowanie naszych ruchów kontrolowane jest poprzez ośrodkowy układ nerwowy (OUN), który rejestruje i reaguje na sygnały płynące ze środowiska. Impulsy nerwowe pochodzące z mózgu są przekazywane wzdłuż rdzenia kręgowego i poprzez neurony motoryczne docierają do powierzchni mięśni szkieletowych. Wypustki neuronów motorycznych tworzą wyspecjalizowane połączenia z włóknami mięśniowymi zwane synapsami nerwowo-mięśniowymi (ang. Neuromuscular junction - NMJ) lub płytką nerwowo-mięśniową. NMJ jest chemiczną synapsą (typ połączenia pomiędzy dwoma komórkami), która pośredniczy w przekazywaniu sygnału z nerwu do mięśnia za pomocą neuroprzekaźnika acetylocholinę (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 acetylocholinę (ang. Acetylcholine Receptors - AChRs) skupionymi na powierzchni mięśnia. Wiązanie się do receptorów jest bodźcem uruchamiającym kolejną kaskadę sygnałową na powierzchni komórki, która generuje potencjał czynnościowy wzdłuż włókna i w końcu prowadzi do jego skurczu.

Maszynaria postsynaptyczna na powierzchni włókna mięśniowego jest skomplikowanym systemem białek (i lipidów na błonie komórkowej) umożliwiającym prawidłową detekcję i procesowanie sygnałów płynących z układu nerwowego. Szacuje się, że w jej skład wchodzi ponad 1000 białek, z czego wiele jest jeszcze nieznanych. Nieprawidłowe funkcjonowanie maszynarii postsynaptycznej, a w konsekwencji układu nerwowo-mięśniowego może prowadzić do groźnych chorób. Szacuje się, że jest ponad 300 chorób układu nerwowo-mięśniowego, z czego około 50 % o nieznanym etiologii. Dlatego też bardzo ważne jest poznawanie nowych czynników sterujących organizacją i funkcjonowaniem synaps nerwowo-mięśniowych.

Transbłonowy kompleks glikoproteinowy białka dystrofiny łączy elementy macierzy zewnątrzkomórkowej z cytoszkieletem aktynowym. W centralnym i obwodowym układzie nerwowym, kompleks dystrofiny zaangażowany jest m.in. w tworzenie i plastyczność synaps. Zaburzenia w funkcjonowaniu tego kompleksu mogą powodować ciężkie schorzenia, w tym dystrofię mięśniową, miopatie, schizofrenię, autyzm, upośledzenie umysłowe, ślepotę. Pomimo olbrzymiej roli jaką odgrywa kompleks białka dystrofiny, mechanizm jego funkcjonowania nie jest do końca poznany. Cytoplazmatyczne białko α -dystrobrevin-1 (α DB1), które jest elementem kompleksu dystrofiny, pełni ważną rolę w prawidłowej organizacji synaps. Jego brak na synapsie nerwowo-mięśniowej powoduje niestabilność AChR i zaburzenia w rozmieszczeniu maszynarii synaptycznej. Badania z ostatnich lat pokazały, że fosforylacja białka α DB1 pełni kluczową rolę dla przynajmniej niektórych jego funkcji. Choć zaburzenia w organizacji maszynarii postsynaptycznej obserwowane przy braku białka α DB1 są dobrze udokumentowane, molekularny mechanizm jego działania jest nie znany.

Proponowane badania mają na celu poznanie w jaki sposób białko α DB1 steruje organizacją aparatu postsynaptycznego w mięśniach myszy. Nasza hipoteza badawcza zakłada, że α DB1 steruje wieloma procesami poprzez rekrutację różnych białek efektorowych, regulujących poszczególne procesy. W naszych doświadczeniach zamierzamy zidentyfikować białka wiążące się do dwóch fosforylowanych tyrozyn znajdujących się na C-końcu α DB1. Dla zidentyfikowanych białek zbadamy ich lokalizację oraz funkcję na synapsie nerwowo-mięśniowej. Dodatkowo zbadamy, czy białko α DB1 oraz inne białka z nim oddziałujące mogą odgrywać rolę w patogenezie dystrofii mięśniowych.