

NIEKONWENCJONALNA MIOZYNA VI JAKO NOWY REGULATOR RÓŻNICOWANIA KOMÓREK MIOGENNYCH I REGENERACJI MIĘŚNI SZKIELETOWYCH POPRZEZ MODULACJĘ HOMEOSTAZY MITOCHONDRIÓW I STATUSU REDOKS

STRESZCZENIE POPULARNONAUKOWE

Mięśnie szkieletowe wykazują dużą plastyczność i posiadają możliwość adaptacji do różnych warunków fizjologicznych, co przekłada się na ich zdolność do regeneracji. Regeneracja z kolei jest niezwykle istotna dla zachowania funkcjonalności mięśni. Wykazano, że różne etapy miogenezy podczas procesów naprawczych są ściśle regulowane przez wiele czynników. Pomimo licznych prób wyjaśnienia procesu regeneracji mięśni, wciąż nie znamy wszystkich mechanizmów rządzących tym zjawiskiem. Nasze ostatnie wyniki dostarczyły nowych informacji na temat roli niekonwencjonalnych miozyn w funkcjonowaniu mięśni szkieletowych. Dane, które uzyskaliśmy dotychczas dla miozyny VI (MVI) – jednej z niekonwencjonalnych miozyn – dostarczają dowodów na to, że białko to może odgrywać ważną rolę w różnicowaniu komórek miogennych. Wykazaliśmy, że przy braku MVI mechanizmy kontrolujące organizację cytoszkieletu oraz adhezję i fuzję mioblastów (komórek różnicujących w mięśniu we włókna mięśniowe) były zaburzone. W konsekwencji doprowadziło to do zmian w procesie różnicowania komórek miogennych. Brak MVI spowodował powstanie nieprawidłowych miotub charakteryzujących się wrzecionowatym kształtem oraz centralnie ułożonymi jądrami. Wspomnianym aberracjom towarzyszyły zmiany stanu redoks komórek miogennych, co przejawiało się znacznym wzrostem poziomu reaktywnych form tlenu (RFT) oraz zmniejszeniem aktywności antyoksydantów. Co więcej, podobne zmiany zaobserwowaliśmy również w mięśniach kończyn tylnych pobranych z nowonarodzonych myszy niesyntetyzujących MVI (Snell's waltzer, SV, naturalny nokaut MVI). Dane literaturowe potwierdzają fakt, że podczas regeneracji różne etapy miogenezy mogą być regulowane przez status redoks. Udowodniono również, że wysoki poziom RFT może modulować transdukcję sygnałów w komórce i w konsekwencji prowadzić do stanów patologicznych w tkance mięśniowej. Co ciekawe, zaobserwowaliśmy zmniejszoną liczbę nieuszkodzonych mitochondriów i obniżony poziom ATP w komórkach miogennych izolowanych z myszy niesyntetyzujących MVI w porównaniu do myszy typu dzikiego, co wskazuje na potencjalną rolę tych organelli w powstaniu RFT. Dodatkowo mioblasty z brakiem miozyny VI charakteryzowały się występowaniem agregatów mitochondriów, co może być związane z zaburzeniem ich homeostazy oraz rozwojem stresu oksydacyjnego. Zmianom tym towarzyszył również podwyższony poziom LC3 (marker autofagii) wskazujący na nagromadzenie autofagosomów w pobliżu uszkodzonych mitochondriów. Co więcej, w mięśniach szkieletowych zwierząt pozbawionych MVI dochodzi do aktywacji AMPK (kinazy białkowej aktywowanej 5'-adenozynomonofosforanem, której poziom jest podwyższany przez stres komórkowy i obniżenie poziomu ATP), a także do zahamowania translacji białek, co wskazuje na możliwe zmiany statusu mitochondriów również na poziomie tkanki. Zaobserwowane zmiany w głównych szlakach metabolicznych znajdują wyraźne odzwierciedlenie w morfologii mięśni MVI-KO: pole przekroju poprzecznego, jak również liczba jąder na włókno mięśniowe, są znacznie zmniejszone.

Biorąc pod uwagę powyższe wyniki, a także kluczową rolę homeostazy redoks, stanu mitochondriów i mitofagii (selektywna forma autofagii) w miogenezie i regeneracji mięśni, badanie molekularnych mechanizmów udziału MVI w tych procesach może dostarczyć nowych informacji na ten intrygujący i nie do końca poznany temat. W celu wyjaśnienia funkcji MVI planujemy w obecnym projekcie zidentyfikować źródło powstania RFT oraz typ/typy RFT w komórkach miogennych i mięśniach pochodzących z myszy SV. Jesteśmy również zainteresowani zbadaniem roli MVI w regulacji homeostazy mitochondriów w kontekście jej udziału w procesie mitofagii. Obecny projekt ma na celu ocenę molekularnych mechanizmów zaangażowania MVI w szlaki sygnałowe regulujące procesy regeneracji mięśni oraz w szlaki związane ze stanem redoks mięśni szkieletowych. Doświadczenia zostaną wykonane na poziomie molekularnym, komórkowym i tkankowym przy użyciu różnego typu mięśni izolowanych z myszy SV. W badaniach zostanie wykorzystany szereg powszechnie stosowanych technik biochemicznych, genetycznych, elektrofizjologicznych oraz metod biologii molekularnej. Spodziewamy się, że uzyskane wyniki dostarczą nie tylko nowych informacji o udziale MVI w rozwoju mięśni szkieletowych i regeneracji, ale również pogłębią wiedzę o mechanizmach zaangażowanych w patologiiach mięśni związanych z zaburzeniami różnicowania komórek miogennych oraz regeneracji mięśni.