

Zdolność ludzkiego organizmu do poruszania się jest możliwa dzięki współpracy pomiędzy układem nerwowym i mięśniowym. Sygnał wygenerowany w mózgu podlega transmisji przez neurony motoryczne do włókna mięśniowego, gdzie daje impuls do skurczu mięśnia. Transmisja tego sygnału jest możliwa dzięki wyspecjalizowanemu rodzajowi synapsy, zwanej synapsą nerwowo-mięśniową. W tym typie synapsy, neurotransmitter acetylocholina jest uwalniany z pęcherzyków synaptycznych na zakończeniu aksonu neuronu motorycznego. Następnie przemieszcza się przez szczelinę synaptyczną i wiąże do receptorów dla acetylocholíny (AChRs) w błonie komórkowej włókien mięśniowych. Receptory dla acetylocholíny są sklastrowane w dużej gęstości w błonie komórkowej. W proces klastrowania receptorów zaangażowane jest wiele białek rusztowania (ang. 'scaffolding proteins'). Białka te wchodzi w interakcję z cytoszkieletem komórkowym, a zwłaszcza z aktyną. Cytoszkielekt aktynowy podlega dynamicznym zmianom w odpowiedzi na czynniki ze środowiska zewnętrznego i wewnętrznego komórki. Jednym z białek zaangażowanych w przebudowę cytoszkieletu aktynowego jest białko Cap2.

Wcześniejsze badania pokazały, że Cap2 jest istotne dla rozwoju i funkcjonowania mięśnia sercowego, a jego brak powoduje poważne konsekwencje kardiologiczne zarówno w modelach mysich, jak i u pacjentów. W mięśniach szkieletowych, zaburzenia funkcji białka Cap2 są odpowiedzialne za osłabienie siły mięśniowej oraz tworzenie się nieprawidłowych agregatów białkowych (ang. 'nemaline rods'), które prowadzą do zaburzenia funkcjonowania mięśni. Nasze badania we współpracy z grupą w Niemiec wskazują, że myszy pozbawione Cap2 we wszystkich tkankach (Cap2 KO) posiadają w mięśniach szybkokurczliwych tzw. włókna pierścieniowe. Włókna te, to miofibryle, które są zorientowane poprzecznie do pozostałych miofibryli w mięśniu, a ich obecność prowadzi do zaburzeń skurczu mięśnia. Co interesujące, występowanie takich włókien pierścieniowych zaobserwowano u ludzi w przypadku miopatii mięśniowych o nieznannej etiologii. Powyższe badania wskazują, że Cap2 jest istotne dla funkcjonowania mięśni szkieletowych, jednak jego funkcja na synapsie nerwowo-mięśniowej jest nieznana.

Nasze wstępne, nieopublikowane wyniki wskazują, że u myszy Cap2 KO, brak białka Cap2 prowadzi do zaburzeń morfologii aksonów neuronów motorycznych, zaburzeń w klastrowaniu receptorów AChR, oraz zmiany w wielkości złączy. Wyniki te wskazują, że białko Cap2 jest istotne dla obu części synapsy: zarówno dla neuronu motorycznego, jak i mięśnia szkieletowego. W celu dokładniejszego zbadania funkcji Cap2 w każdej z tych części synapsy, stworzyłam tkankowo-specyficzne mutanty, które są pozbawione białka Cap2 wyłącznie w neuronach motorycznych (Cap2 nKO) lub mięśniach szkieletowych (Cap2 mKO).

W ramach tego projektu przeprowadzę dokładną charakterystykę uzyskanych mutantów w kontekście morfologii synaps nerwowo-mięśniowych. Ponadto, użyję kilku technik mikroskopowych w celu przeanalizowania ultrastruktury tych synaps u myszy Cap2 nKO i Cap2 mKO. Przeprowadzę także analizę funkcjonalności synaps poprzez testy lokomotoryczne na myszach, pomiar siły mięśni oraz pomiary elektrofizjologiczne. Wyniki otrzymane w ramach tego projektu pomogą w zrozumieniu roli, jaką Cap2 pełni w synapsie nerwowo-mięśniowej i będą punktem wyjścia dla potencjalnych nowych terapii chorób związanych z zaburzeniami synaps nerwowo-mięśniowych.