

Teresa De Cicco

“Funkcja białek regulujących aktynę, Cap2 i Ctn, w rozwoju synaps nerwowo-mięśniowych”

Rozprawa Doktorska

Streszczenie

Złącze nerwowo-mięśniowe (NMJ) to wyspecjalizowany typ synapsy w obwodowym układzie nerwowym, łączący aksony neuronów ruchowych z włóknami mięśni szkieletowych. Przekazywanie sygnałów na tych połączeniach umożliwia skurcz mięśni, a tym samym podstawowe funkcje życiowe, takie jak ruch i oddychanie. Strukturalnie NMJ składa się z zakończenia presynaptycznego na neuronie, maszinerii postsynaptycznej na włóknach mięśniowych oraz z komórek Schwanna, które pokrywają aksony neuronów motorycznych. Rozwój NMJ to wieloetapowy proces, który ma kluczowe znaczenie dla prawidłowego funkcjonowania synaps.

Cytoszkielekt aktynowy pełni ważne funkcje w tworzeniu i funkcjonowaniu synaps, regulując zarówno maszynię presynaptyczną, jak i postsynaptyczną. Zakłócenie dynamiki aktyny upośledza prawidłowe funkcjonowanie złączy nerwowo-mięśniowych i zdolności lokomotoryczne organizmu. Przedstawione w niniejszej rozprawie badania dotyczą poznania funkcji dwóch białek regulujących cytoszkielekt aktynowy, białka 2 związanego z cyklazą adeninową (CAP2) oraz kortaktyny (Ctn), w rozwoju NMJ.

CAP2 bierze udział w przebudowie szkieletu aktynowego, poprzez odłączanie cząsteczek globularnej aktyny (G-aktyny) od aktyny fibrylarniej (F-aktyny), na jednym z jej końców. Równolegle uczestniczy w przyłączaniu nowych cząsteczek G-aktyny na drugim końcu F-aktynowego łańcucha. Proces ten umożliwia ponowne włączanie monomerów aktynowych do włókien. U kręgowców CAP2 ulega ekspresji w mięśniach szkieletowych, sercu i mózgu, co sugeruje jego specyficzną rolę w tych narządach. Moje badania wykazały, że białko CAP2 pełni ważną funkcję w regulacji rozwoju złączy nerwowo-mięśniowych. Myszy z delecją genu kodującego CAP2 wykazują morfologiczne zaburzenia w organizacji zarówno części presynaptycznej złącza, jak i aksonów neuronów motorycznych. Zatem CAP2 jest nowym, kluczowym organizatorem NMJ.

Białko Ctn, natomiast, zostało zidentyfikowane przez nasz zespół badawczy jako potencjalnie wiążące się do α -dystrobrewiny 1 (α DB1), cytoplazmatycznego składnika kompleksu dystroglikanu (DGC). DGC jest transbłonowym kompleksem wielobiałkowym, który stabilizuje maszynię synaptyczną NMJ poprzez oddziaływanie z macierzą zewnątrzkomórkową (ECM) oraz z cytoszkieletem wewnątrzkomórkowym. Białko α DB1 wydaje się działać na zasadzie rusztowania dla peryferyjnych partnerów DGC, w tym dla białka Ctn. W moich badaniach potwierdziłam, że Ctn wiąże się z α DB1 w obrębie NMJ oraz że białko to występuje na NMJ. Używając myszy pozbawionych ekspresji Ctn, pokazałam, że białko to pełni ważną funkcję w organizacji morfologii synaps nerwowo-mięśniowych.