

## **Miozyna VI jako nowy regulator biomechaniki jąder komórkowych i organizacji chromatyny w mięśniach szkieletowych**

Białka motoryczne (białka kroczące) dzięki przekształcaniu energii chemicznej mogą generować ruch wewnątrz komórki, a także ruch całych komórek lub ich części i w efekcie tkanek i organów. Kluczowe funkcje organizmu takie jak, przekazywanie sygnału na synapsach, zapłodnienie czy podział komórek nie byłyby możliwe bez białek motorycznych. Skurcze i rozluźnianie mięśni szkieletowych pozwalające na poruszanie się i oddychanie ludzi i zwierząt odbywają się dzięki obecności białek aparatu kurczliwego – aktyny i należących do białek motorycznych, aktynozależnych miozyn. Nadrodzina miozyn mieści ponad 30 klas białek, z których prawie wszystkie poruszają się w kierunku wydłużającego się końca (końca plus) włókien aktynowych. Wyjątek stanowi niekonwencjonalna miozyna VI (MVI) krocząca w kierunku skracającego się końca (końca minus) włókien aktynowych. Miozyny są zaangażowane w ogromną liczbę procesów niezbędnych do prawidłowego funkcjonowania komórek, między innymi w adhezję, migrację, różnicowanie, transport wewnątrzkomórkowy, organizację cytoszkieletu, transkrypcję, remodelowanie chromatyny i przerzutowanie komórek nowotworowych. Nowe funkcje miozyn są nadal odkrywane, a badania nad jądrowymi funkcjami tych białek intensywnie się rozwijają. Nasza grupa badawcza wykazała, że MVI reguluje adhezję, fuzję i różnicowanie mioblastów i występuje w jądrach komórek mięśniowych. W ciągu ostatnich lat zaobserwowano również, że miozyna VI wykazuje różne funkcje jądrowe w innych typach komórek. Wstępne wyniki badań przeprowadzonych w naszym laboratorium sugerują, że brak MVI powoduje zmiany kształtu jąder komórek mięśniowych i może wpływać na kluczowe regulatory funkcjonowania jąder komórkowych i organizacji DNA. Biorąc pod uwagę zasadniczy udział miozyn w fizjologii mięśni, projekt koncentruje się na nowej roli MVI w zmianach struktury jąder komórkowych mięśni szkieletowych. Prawidłowy kształt jąder komórkowych i ich odporność na skurcz i rozciąganie mięśni są często zaburzone w schorzeniach powodowanych przez mutacje białek jądrowych. W projekcie wykorzystamy różne modele badawcze, za pomocą których zbadamy wpływ braku MVI na organizację i funkcjonowanie jąder komórkowych w mięśniach. Użyjemy najnowocześniejszych super-rozdzielczych metod obrazowania i narzędzi automatycznej analizy obrazu, mikroskopii elektronowej oraz sekwencjonowania nowej generacji, aby przekrojowo scharakteryzować zmiany strukturalne i molekularne zachodzące w jądrach komórek mięśniowych pozbawionych MVI. Wpływ MVI na odbieranie sygnałów mechanicznych przez jądra komórek mięśniowych zbadamy przy pomocy mikroskopii sił atomowych. Spodziewamy się, że MVI wpłynie na strukturę otoczki jądrowej oraz organizację materiału genetycznego w jądrze, ponieważ są one ze sobą ściśle powiązane. Ponadto, zweryfikujemy w jaki sposób brak MVI w komórkach mięśniowych wpływa na ekspresję genów i organizację DNA i przeanalizujemy lokalizację i rolę wyłonionych białek oraz ich oddziaływanie z innymi partnerami białkowymi. Na podstawie wstępnych badań przeprowadzonych przeze mnie oraz innych naukowców, spodziewam się, że zidentyfikowane geny zależne od MVI będą między innymi zaangażowane w takie procesy jak, transport i dojrzewanie matrycowego RNA (mRNA), transkrypcję, translację białek, czy naprawę uszkodzeń DNA. Przeprowadzimy też doświadczenia mające na celu przywrócenie funkcji MVI w mięśniach i zbadamy jej wpływ na jądra komórkowe. Za pomocą inhibitorów zweryfikujemy również czy oddziaływanie MVI z aktyną i jej funkcje motoryczne są niezbędne dla pojawienia się zmian organizacji jąder komórkowych mięśni. Pozwoli to na określenie czy obserwowane zmiany bezpośrednio zależą od MVI, które domeny MVI są kluczowe i jaki molekularny mechanizm kontrolowany przez to białko odpowiada za regulację funkcjonowania jąder komórkowych w mięśniach. Wyniki naszych nowatorskich badań rzucą nowe światło na rolę MVI w fizjologii mięśni i mogą być pomocne w zidentyfikowaniu przyczyn zaburzeń funkcjonowania jąder komórkowych w stanach patologicznych i chorobach mięśni.