

Tytuł: Genetyczna i fizyczna kontrola rozwoju komórek serca oraz powstawania włókna Reissnera u danio pręgowanego

STRESZCZENIE

Rozwój mózgu kręgowców zachodzi wokół komórek wypełnionych płynem, których wzrost i wzorcowanie zależą od wydzielania nabłonkowego, organizacji błon komórkowych oraz sił mechanicznych przenoszonych przez płyn mózgowo-rdzeniowy (CSF). W tym środowisku włókno Reissnera (RF) stanowi ewolucyjnie konserwowaną strukturę zewnątrzkomórkową, występującą u kręgowców o poziomej postawie ciała. RF powstaje głównie z glikoproteiny SCO-spondyny (Sspo), wydzielanej przez narząd podkomisuralny (SCO; przednia część RF) oraz płytkę podłogową (część tylna RF). RF odgrywa rolę w propriocepcji podczas prostowania osi ciała i utrzymania jej prawidłowej postawy, a także w homeostazie układu komorowego. W niniejszej pracy doktorskiej wykorzystałam danio pręgowanego jako model do zbadania, w jaki sposób regulacja molekularna oraz ograniczenia fizyczne wspólnie kształtują rozwój układu komorowego oraz przyczyniają się do inicjacji przedniej części RF. W pracy tej podjęto trzy powiązane zagadnienia. Po pierwsze, zbadano, w jaki sposób napięciозależny kanał potasowy Kv2.1, składający się z aktywnej elektrycznie podjednostki Kcnb1 oraz modulującej podjednostki Kcng4b, wpływa na sekrecję Sspo oraz tworzenie przedniej części RF. Mutacje w podjednostkach Kv2.1 prowadziły do silnych, przeciwstawnych fenotypów przedniej części RF. Zjawiska te korelowały ze zmianami poziomu transkryptów związanych z RF, zaburzoną lokalizacją i sekrecją Sspo oraz różnicami w architekturze apikalnej SCO. Są one zgodne z wpływem Kv2.1 na potencjał błonowy i wydzielanie Sspo.

Po drugie, sprawdzono, czy skład błony komórkowej przyczynia się do obserwowanych zaburzeń. Manipulacja dostępnością cholesterolu zakłócała warunki niezbędne do sekrecji Sspo i inicjacji przedniej części RF, wspierając model, w którym zależna od cholesterolu organizacja błony kształtuje kompetencję sygnalizacyjną oraz spolaryzowaną sekrecję w nabłonkach komorowych.

Po trzecie, oceniono wpływ mechaniki zależnej od grawitacji na powstawanie przedniej części RF. Utrzymujące się zmiany orientacji zarodków w określonym oknie rozwojowym prowadziły do ograniczenia inicjacji przedniej części RF, czemu towarzyszyły zmiany morfologii układu komorowego oraz odpowiedzi transkrypcyjne genów mechanosensorycznych ekspresowanych w neuronach kontaktujących się z płynem mózgowo-rdzeniowym (CSF-cNs).

Podsumowując, uzyskane wyniki wskazują, że powstawanie RF zależy od sekrecji SCO, potencjału błonowego oraz pozycji ciała podczas wczesnej morfogenezy mózgu