

# NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: **Badanie dynamiki transportu receptorów postsynaptycznych na synapsie nerwowo-mięśniowej.**

2. Czas trwania projektu: **5 lat.**

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): **białka synaptyczne, synapsa nerwowo-mięśniowa, dynamika transportu receptorów, zwierzęta transgeniczne.**

4. Cel projektu (art. 3 ustawy) (wpisać odpowiednią kategorię z poniższych) **A**

A. Badania podstawowe

B. Badania translacyjne lub stosowane

C. Badania mające na celu zachowanie gatunku

D. Badania z zakresu medycyny sądowej

E. Badania zapewniające poprawę dobrostanu zwierząt lub warunków chowu lub hodowli zwierząt gospodarskich

F. Badania w celu opracowania i produkcji produktów leczniczych, środków spożywczych, pasz lub innych substancji lub produktów, lub badań ich jakości, skuteczności lub bezpieczeństwa stosowania

G. Badania w celu ochrony środowiska naturalnego

H. Badania w celu kształcenia na poziomie szkolnictwa wyższego lub szkolenia w celu nabycia lub doskonalenia kompetencji zawodowych

## 5. OPIS PLANOWANEGO DOŚWIADCZENIA

Należy określić cel naukowy lub edukacyjny doświadczenia, w tym przewidywane szkody, jakie może ono spowodować u wykorzystywanych zwierząt, i korzyści, jakie przyniesie ono dla rozwoju nauki i dydaktyki. Maksymalnie 250 słów, tekst musi być zrozumiały dla niespecjalisty.

Synapsa nerwowo-mięśniowa jest wyspecjalizowaną strukturą łączącą neurony motoryczne z włóknami mięśniowymi, odpowiadającą za takie podstawowe czynności naszego organizmu jak oddychanie czy poruszanie się. Głównym składnikiem maszynarii postsynaptycznej są receptory dla acetylocholiny stabilnie utrzymywane na powierzchni mięśnia poprzez mechanizm, który nie jest do końca poznany. Dojrzała synapsa nerwowo-mięśniowa ulega niewielkim reorganizacjom związanym z transportem receptorów z i na powierzchnię mięśnia. Stan ten ulega plastycznej zmianie w przypadku mutacji genów prowadzących do zaburzonej ekspresji białek synaptycznych.

Celem tego projektu są badania podstawowe, które umożliwią poznanie funkcji nowoodkrytych białek synaptycznych w procesie powstawania, dojrzewania i prawidłowego działania synaps w obwodowym układzie nerwowym. W celu dokładnej oraz wiarygodnej analizy funkcji poszczególnych białek prowadzimy hodowlę transgenicznym myszy nokautowych (coKO - ang. conditional knockout mice). Obecnie nasze transgeniczne myszy nokautowe pozwalają na tkankowo specyficzną (neuronalną lub mięśniową) delecję badanych przez nas białek. Uwzględniając wstępne fenotypy w obserwowanych przez nas myszach coKO zakładamy, że brak badanych przez nas białek synaptycznych może powodować zaburzenia zarówno prawidłowej budowy jak i transportu maszynerii postsynaptycznej wewnątrz synaps.

Aby zweryfikować naszą hipotezę, że brak badanego białka będzie miał wpływ na szybkość transportu planujemy przeprowadzić eksperymenty, w których w dwóch oddzielonych od siebie punktach czasowych wyznakujemy receptory dla acetylocholiny znajdujące się na powierzchni mięśnia. Porównując ilość wyznakowanych receptorów po pierwszym znakowaniu do ilości receptorów w drugim będziemy mogli określić zmiany w efektywności transportu receptorów na powierzchnię mięśnia. Aby dokładnie zbadać to zagadnienie użyjemy myszy nokautowych, które będą na różnym stadium rozwoju synapsy nerwowo-mięśniowej. Cel badań to badania podstawowe a rodzaj badań to kategoria obejmująca wiele układów.

## 6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Planowane doświadczenia zakładają wykorzystanie 330 myszy.

## 7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA<sup>1</sup>

Przygotowując projekt badawczy, sprawdziłem istniejącą wiedzę w zakresie objętym wnioskiem badawczym, w bazach danych:

\_\_EBSCO; \_\_PUBMED; \_\_Google Scholar; \_\_AGRICOLA; \_\_ScienceDirect; \_\_Web of Science (JCR)

<sup>1</sup> Przy wypełnianiu wzorować się na instrukcji wypełniania wniosku W1 punkt. 8

Wykorzystałem słowa kluczowe:

Angiomotins / Yap / ArhGef5 / Tks5 / Homer / muscles / neuromuscular junctions / mice / AChR dynamics /

Na podstawie przeszukania istniejącej literatury, stwierdzam że dotychczas nie zostały przeprowadzone badania, które proponujemy w ramach zaplanowanego projektu badawczego.

A. Nagromadzony materiał badawczy pozwala na stwierdzenie, że badane przez nas białka mogą mieć istotny wpływ na prawidłowe funkcjonowanie i rozwój synaps nerwowo-nerwowych oraz synaps nerwowo-mięśniowych.

B. Brak jest danych dotyczących funkcji badanych białek oraz wpływu braku ich ekspresji na synapsy.

Uzyskanie danych z proponowanego projektu pozwoli na:

A/ Rozwinięcie teoretyczne/poznawcze istniejącej wiedzy w kierunku funkcjonowania synaps w centralnym i obwodowym układzie nerwowym. Wykonanie zaplanowanego projektu badawczego może przyczynić się do poznania podłoża molekularnego wielu chorób neurologicznych czy dystrofii mięśniowych związanych z nieprawidłowym funkcjonowaniem synaps.

B/ Zastosowanie uzyskanej wiedzy polegające na identyfikacji nowych celów terapeutycznych wielu chorób o nieznanej dotychczas etiologii.

**Zastąpienie:** Jedną z metod za pomocą której można zastąpić wykorzystanie zwierząt kręgowych są badania in vitro na sztucznych liniach komórkowych, jednakże ten prosty model nie odzwierciedla w pełni procesów zachodzących na synapsach in vivo. Do proponowanych badań potrzebny jest organizm modelowy, który jak najwierniej odzwierciedla synapsy nerwowo-mięśniowe u człowieka. Najbardziej zbliżona zarówno morfologicznie jak i molekularnie do synaps człowieka jest synapsa nerwowomięśniowa u myszy, która znacząco różni się od tych u bezkręgowców.

**Ograniczenie:** Wielkość grup eksperymentalnych została ustalona w oparciu o wcześniejsze doświadczenie pracy z myszami oraz na podstawie wytycznych statystycznych. W naszych doświadczeniach planujemy wykorzystać jak najmniejszą liczbę zwierząt, jednakże wystarczającą aby uzyskać istotne statystycznie wyniki.

**Udoskonalenie:** W proponowanych doświadczeniach użyjemy procedur, czynności które zapewnią jak największy komfort i bezpieczeństwo zwierzęcia. Do klatek domowych zwierząt dodawane będą przedmioty wzbogacające środowisko, umożliwiające budowę gniazda i zabawę. Wszystkie doświadczenia będą przeprowadzone przez doświadczonych badaczy z jak największą dbałością o komfort zwierząt.

8. Projekt jest objęty oceną retrospektywną<sup>2</sup>

☐ TAK - na podstawie art. 53 ust. 1 ustawy ☐

TAK - na podstawie art. 53 ust. 3 ustawy

☒ NIE

---

<sup>2</sup> Wypełnia właściwa lokalna komisja etyczna ds. doświadczeń na zwierzętach. Należy zaznaczyć właściwe pole.