

Research Project

Plasticity and molecular crosstalk between muscles and motor neurons in the developing limb neuromuscular system

Third-party funded project

Project title Plasticity and molecular crosstalk between muscles and motor neurons in the developing limb neuromuscular system

Principal Investigator(s) Tschopp, Patrick ;

Organisation / Research unit

Departement Umweltwissenschaften / Regulatory Evolution (Tschopp)

Department

Departement Umweltwissenschaften

Project start 01.09.2021

Probable end 31.08.2022

Status Completed

Die kontrollierte Bewegung der Gliedmassen von Wirbeltieren beruht auf der Kontraktion peripherer Muskeln, welche durch Entscheidungsprozesse im zentralen Nervensystem gesteuert wird. Im Rückenmark leiten spezifische Gruppen von Motoneuronen diese Steuerungseingaben vom Gehirn an ihre entsprechenden Muskelziele weiter, und bilden zusammen mit sensorischen Neuronen hochspezifische neuromuskuläre Schaltkreise. Der korrekte Aufbau dieser Schaltkreise während der embryonalen Entwicklung ist essentiell, um später die richtigen Kontraktionsmuster der Muskeln und damit Bewegungskontrolle zu gewährleisten. Die erforderliche Spezifität dieser neuromuskulären Schaltkreise wird – zumindest teilweise – durch molekular definierte Untergruppen von Motoneuronen bestimmt, sogenannten Motoneuronen-„Pools“. Neuronen eines bestimmten Pools innervieren immer nur einen einzelnen, spezifischen Muskel in der Peripherie. Dies geschieht durch wegleitende Signale, sogenannte ‘axon guidance cues’, welche die wachsenden Nervenstränge der molekular unterschiedlichen Motoneuronen-Pools in die Nahe ihrer jeweiligen Muskelziele lotsen. Ob unter den verschiedenen Muskelgruppen in der Peripherie auch molekulare Subtypen existieren oder nicht, ist derzeit noch unbekannt. Wir wissen jedoch, dass sowohl antero- wie auch retrograde Signale zwischen Muskelfasern und Motoneuronen eine entscheidende Rolle bei der Verfeinerung dieser Schaltkreise, deren Robustheit und deren Homöostase spielen. Ein besseres Verständnis der molekularen Wechselwirkungen in diesen Schaltkreisen wird uns daher neue Einblicke in die Ätiologie angeborener Fehlbildungen des neuromuskulären Systems der Extremitäten gewahren, sowie die Entwicklung von regenerativen Therapien für dieses System bei menschlichen Patienten unterstützen.

Ziel des hier vorgeschlagenen Projektes ist es daher die Existenz unterschiedlicher molekularer Subtypen in den verschiedenen Muskelgruppen der Wirbeltiergliedmassen zu untersuchen, und sie mit den transkriptionellen Signaturen einzelner verbundener Motoneuronen zu integrieren. Basierend auf unseren eigenen Erkenntnissen in einem Modell der experimentell induzierten Polydaktylie, oder Vielfingerigkeit, gehe ich davon aus, dass die Ausbildung der Architektur dieser Schaltkreise eine erhebliche Plastizität aufweist – dies im Gegensatz zu dem, was man von der oben beschriebenen Logik erwarten würde. Bei einer durch Polydaktylie induzierten Verdoppelung des Muskels Flexor digiti quarti beobachten wir nämlich eine fehlgeleitete Nerv-zu-Muskel-Verbindung, außerhalb des normalerweise dafür vorgesehenen Schaltkreises. Wir werden diesen einzigartigen experimentellen Ansatz dazu benutzen, um die molekularen Wechselwirkungen von Motoneuronen und Muskeln innerhalb ihres normalen Schaltkreises zu untersuchen, wie auch nach dem Auftreten fehlgeleiteter Muskelkontakte. Durch die Analyse und Integration von Einzelzell-RNA-Sequenzierungen markierter Motoneuronen mit den

molekularen Profilen der mit ihnen verbundenen Muskelgruppen, wollen wir Schlüsselregulatoren in dieser komplexen Wechselwirkung definieren, und deren Relevanz funktionell in vivo testen. Die Identifizierung molekularer Faktoren zur korrekten Bildung von Muskel- Nerv-Verbindungen wird unser Verständnis neuromuskularer Schaltkreis-Architekturen verbessern, sowie die Entwicklung von therapeutischen Ansätzen zur Aufrechterhaltung ihrer motorischen Funktionen vorantreiben.

Financed by

Foundations and Associations

Add publication

Add documents

Specify cooperation partners