

Jedną z fascynujących cech mózgu jest jego zdolność do odbierania, przetwarzania oraz magazynowania informacji dochodzących z otoczenia z zewnątrz. Komórki układu nerwowego komunikują się między sobą za pośrednictwem wyspecjalizowanych połączeń synaptycznych, tworząc w ten sposób sprawnie przekazywany sygnał. Uważa się, iż u podstaw zdolności mózgu do uczenia i zapamiętywania nowych informacji leży plastyczność synaptyczna, tj. zmiany liczby i/lub siły wspomnianych połączeń. Najnowsze doniesienia z dziedzina nauki pozwoliły na sformułowanie koncepcji tzw. poczwórnej synapsy, w której wyróżnia się: część pre- i postsynaptyczną, wypustki komórek glejowych oraz otaczającą je macierz zewnątrzkomórkową (ang. extracellular matrix, ECM). Postsynaptyczna składowa synapsy jest zlokalizowana na powierzchni struktury zwanej kolcem dendrytycznym. W trakcie uczenia się, któremu towarzyszy wzmożona aktywność układu nerwowego, często obserwuje się zmiany kształtu i wielkości kolców dendrytycznych. Zmiany te determinują siły tworzonego przez kolce połączenia synaptycznego. W związku z tym, kolce dendrytyczne otoczone są przez macierz zewnątrzkomórkową, niewykluczone jest, że ich kształt zależy od oddziaływania ze składowymi tej macierzy. Taka interakcja jest możliwa dzięki wyspecjalizowanym cząsteczkom adhezyjnym oraz receptorom pokrywającym powierzchnię kolców. Obecny stan wiedzy wskazuje, iż elementy macierzy zewnątrzkomórkowej odgrywają istotną rolę w regulacji plastyczności synaptycznej. Na szczególną uwagę zasługuje metaloproteinaza-9, MMP-9, której aktywność proteolityczna indukuje zmiany plastyczne kolców dendrytycznych, wpływając na tworzenie i przechowywanie informacji w układzie nerwowym. Wiadomo, że MMP-9 jest zdolna do przecięcia wielu białek macierzy oraz receptorów znajdujących się na powierzchni kolców. Wydaje się, że kinetyka aktywności MMP-9 podlega ścisłej kontroli, zapewniając odpowiedni kierunek zmian w strukturze kolców. Szybka inaktywacja enzymu nadzorowana jest przez jego endogenny inhibitor – białko TIMP-1. Jak wspomniano wcześniej, w błonie kolców dendrytycznych występują białka pozwalające na oddziaływanie z macierzą. Wiele z nich może ulegać proteolitycznemu cięciu przez cząsteczkę MMP-9. Wyniki naszych pilotażowych eksperymentów pozwoliły na zidentyfikowanie na synapsie dwóch nowych substratów MMP-9 – CD44 i -dystroglikanu (-DG). Co więcej, oba białka odgrywają ważną rolę w regulacji strukturalnej plastyczności kolców dendrytycznych. Niemniej, ich dokładny wpływ na budowę i funkcje kolców jest nieznany. W proponowanym projekcie postanowiliśmy zbadać rolę CD44 i -DG w zależności od proteolizy procesie dojrzewania kolców dendrytycznych. Przypuszczamy, iż wzajemne oddziaływanie cząsteczki CD44/ -dystroglikanu z białkiem MMP-9 może wywierać fundamentalny wpływ na tak złożony proces, jakim jest strukturalna plastyczność synaptyczna. Celem naszych badań jest poznanie na poziomie molekularnym zmian kompozycji białek postsynaptycznych (CD44/ -DG), w trakcie procesów zależnych od aktywności komórek nerwowych. Równocześnie nie będziemy starali się ocenić, czy i jak reorganizacja molekularnej budowy połączenia synaptycznego wpływa na kształt kolców dendrytycznych. W kolejnych etapach projektu planujemy ilościowe analizy zawartości białek CD44 i -DG w dojrzałych, jak i niedojrzałych synapsach. Naszym ostatecznym celem będzie modyfikacja ekspresji tych białek w całym mózgu (myszy), co pozwoli na określenie roli jaką pełnią one w formowaniu i stabilizacji dojrzałej synapsy.

Jednym z najbardziej intrygujących zagadnień współczesnej neurobiologii jest plastyczność synaptyczna. Wiedza dotycząca sposobu przetwarzania i przechowywania docierających do mózgu informacji jest wciąż fragmentaryczna. W prezentowanym projekcie planujemy zbadać w jaki sposób, zależnie od aktywności proteolitycznej, zmiany w budowie części postsynaptycznej synapsy wpływają na plastyczność strukturalną kolców dendrytycznych. Dzięki wykorzystaniu szerokiego spektrum metod badawczych takich jak: hodowle komórek nerwowych, mikroskopia konfokalna, modyfikacje ekspresji genów w warunkach *in vitro* oraz obrazowanie mózgu żywego zwierzęcia *in vivo*, spodziewamy się uzyskać odpowiedzi na fundamentalne pytania w dziedzinie neurobiologii, dotyczące molekularnych podstaw uczenia się i zapamiętywania.

Decydując się na tak ambitny projekt chcemy przyczynić się do zrozumienia molekularnych mechanizmów leżących u podstaw tworzenia i długotrwałej stabilizacji kolców dendrytycznych, od których zależy zarówno fizjologiczna, jak i patologiczna plastyczność układu nerwowego. Uważamy, że poznanie dynamicznych zmian w kompozycji białek na synapsie zasadniczo rozszerzy istniejący stan wiedzy na temat niezwykle złożonego procesu, jakim są zmiany plastyczne układu nerwowego.