

POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU

Mózg zapamiętuje nowe informacje tworząc niewyobrażalnie skomplikowane sieci połączeń między neuronami. Połączenia, styki komórek nerwowych, to synapsy. Ich liczba i rozmieszczenie zmieniają się w ciągu naszego życia. Taka reorganizacja połączeń synaptycznych nazywana jest plastycznością. Obecnie wiadomo, że plastyczność neuronalna obejmuje zarówno zmiany zachodzące w procesach uczenia się i pamięci, jak również zmiany rozwojowe i kompensacyjne (naprawcze po uszkodzeniach mózgu). Uważa się, że u podłoża tych skomplikowanych procesów leżą strukturalne modyfikacje poszczególnych synaps, które implikują wydajność przewodzenia impulsów nerwowych. Wyniki najnowszych badań dostarczyły wielu dowodów świadczących o istotnej roli proteolizy macierzy zewnątrzkomórkowej w plastyczności strukturalnej synaps. Wiadomo, że proteazy wydzielane są do przestrzeni zewnątrzkomórkowej w sposób zależny od aktywności neuronalnej. Jedną z nich jest metaloproteinaza macierzy zewnątrzkomórkowej-9, MMP-9. Scharakteryzowano kilka synaptycznych substratów tego enzymu, ale wciąż nie poznano znaczenia kontrolowanej proteolizy tych białek w mechanizmach formowania i przebudowy synaps. W niniejszym projekcie planujemy skupić się na dystroglikanie (DG), który jest ważnym modulatorem wielu szlaków sygnałowych w komórkach. Białko to składa się z dwóch podjednostek. Zewnątrzkomórkowy α -DG podlega intensywnej glikozylacji i odpowiada za połączenie z wieloma składnikami macierzy zewnątrzkomórkowej. Z kolei transbłonowy β -DG łączy α podjednostkę z błoną oraz pośredniczy w wiązaniu z białkami cytoszkieletu. Na udział DG w prawidłowym funkcjonowaniu mózgu wskazuje fakt, że niektóre mutacje zaburzające jego glikozylację wiążą się z poważnymi defektami budowy histologicznej kory mózgowej i upośledzeniem umysłowym. Nadal jednak istnieją sprzeczne dane dotyczące lokalizacji DG w komórkach nerwowych. Część badaczy uważa, że występuje on wyłącznie w synapsach hamujących, podczas gdy inni wskazują na jego obecność w błonie postsynaptycznej synaps pobudzających. Mimo tych rozbieżności można przypuszczać, że DG pełni ważną rolę w plastyczności strukturalnej. Udowodniono bowiem, że oddziałuje on z presynaptycznym białkiem neureksyną i dzięki temu może przyczyniać się do formowania i stabilizacji synaps.

W niniejszym projekcie proponujemy przeprowadzenie badań, które wyjaśnią lokalizację DG w neuronach mózgu oraz odpowiedzą na pytanie, czy proteolityczne cięcie β -DG jest konieczne i wystarczające do zmian liczby i kształtu synaps, wywołanych wzmożoną aktywnością MMP-9. Ponadto podejmiemy próbę opisanego mechanizmu odpowiedzialnego za ponowną rekrutację β -DG do błony postsynaptycznej. Spodziewamy się, że uzyskane wyniki przyczynią się do zrozumienia molekularnych mechanizmów leżących u podstaw tworzenia i długotrwałej stabilizacji połączeń synaptycznych, od których zależy zarówno fizjologiczna, jak i patologiczna plastyczność mózgu.