

Komórki neuronalne (neurony) należą do najbardziej skomplikowanych pod względem budowy (morfologii) i funkcji komórek świata zwierząt. Złożona morfologia neuronów jest odzwierciedleniem roli jaką odgrywają w analizowaniu informacji opracowywanych przez układ nerwowy. Komórki te tworzą przy pomocy swoich wypustek skomplikowaną sieć połączeń nerwowych, w których część wypustek zwanych dendrytami odbiera sygnały od innych członków sieci zaś wypustka zwana aksonem służy przekazywaniu informacji do kolejnych elementów układu, o ile osiągną one wystarczający poziom istotności. Powstawanie komórek nerwowych, w tym uzyskanie przez nie prawidłowego kształtu zwana jest procesem neurogenezy. Proces ten jest regulowany przez liczne mechanizmy molekularne w tym białko o nazwie mTOR, będące cząsteczką integrującą informację o zasobach komórki (np. dostępności aminokwasów czy poziomie energii) z sygnałami zewnątrzkomórkowymi stymulującymi wzrost neuronów. Jeśli, mTOR "zdecyduje", iż wewnętrzne zasoby komórki pozwalają na indukowany wzrost, za pomocą swoich białek docelowych, umożliwia zajście zmian molekularnych koniecznych np. dla przemieszczenia się komórek neuroprogenitorowych lub wzrostu dendrytów rozwijających się neuronów.

Jednym z kluczowych mechanizmów molekularnych koniecznych dla przemieszczania się i wzrostu zarówno neuronów jak i innych typów komórek jest prawidłowa logistyka przemieszczania elementów komórkowych wzdłuż komórkowych tras szybkiego ruchu - mikrotubul. Transport dowolnego ładunku wzdłuż mikrotubul wymaga zaangażowania tzw. motorów molekularnych - dyneiny-dynaktyny oraz kinezyn. Często jeden typ motoru musi związać wiele rodzajów ładunku. Specyficzność tego wiązania jest zapewniona przez kolejną grupę białek, tzw. adaptory. Dotychczas nie wykazano roli mTOR w regulacji aktywności motorów lub adaptorów. Istnieje jednak szereg przesłanek, w tym nasze dane wstępne, iż mTOR może zmieniać zdolność wiązania niektórych adaptorów do dynaktyny.

Celem nadrzędnym niniejszego projektu jest sprawdzenie hipotezy, iż w trakcie rozwoju neuronów kinaza mTOR moduluje dynamikę oddziaływań motor-adaptor przez co przyczynia się do dostosowania transportu wewnątrzkomórkowego do potrzeb wzrostu. Jednocześnie planujemy sprawdzić, czy zaburzenia tego procesu mogą uczestniczyć w rozwoju stwardnienia guzowatego, choroby wynikającej z nadmiernej aktywności kinazy mTOR, skutkującej licznymi zaburzeniami neurorozwojowymi.

Proponowane badania zostaną przeprowadzone na kilku poziomach złożoności. Na początku wykorzystując metody biochemiczne, mikroskopię elektronową oraz świetlną opiszemy na poziomie pojedynczych cząsteczek reguły odpowiadające za modulujący wpływ mTOR na wiązanie nowoopisanej przez nas pary motor - adaptor czyli dynaktyny i β -adaptyny. Dodatkowo sprawdzimy czy opisane przez nas reguły są powszechnie obowiązujące dla wiązania innych adaptorów z dynaktyną. Następnie wykorzystując dostępne modele komórkowe (komórki neuroblastomy, hodowle pierwotne neuronów, neuralne komórki macierzyste uzyskane na drodze przeprogramowywania komórek somatycznych) i rozwijający się mózg danio pręgowanego oraz ultraszybką mikroskopię konfokalną, sprawdzimy czy istotnie mTOR wpływa na logistykę przesyłania wybranych ładunków w komórkach nerwowych i jaki ma to wpływ na wybrane aspekty rozwoju układu nerwowego (np. tworzenie drzewek dendrytycznych) w warunkach fizjologicznych i imitujących stwardnienie guzowate. W ostatniej części projektu sprawdzimy czy mTOR może również wpływać na funkcje kinezyn - drugiej grupy motorów molekularnych.

W wyniku realizacji niniejszego projektu badawczego spodziewamy się przede wszystkim opisanie nowego mechanizmu regulacji transportu w komórce nerwowej w warunkach jej intensywnego wzrostu i tworzenia zrębu sieci neuronalnej. Dodatkowo, dostarczymy informacji na temat potencjalnego udziału motorów molekularnych w patogenezie stwardnienia guzowatego, co przyczyni się do lepszego zrozumienia podłoża molekularnego tej wciąż zagadkowej choroby.