

Jedną z najważniejszych funkcji mózgu jest jego zdolność do odbierania, przetwarzania oraz magazynowania informacji. Komórki układu nerwowego komunikują się ze sobą dzięki wyspecjalizowanym połączeniom nazywanym synapsami. U podstaw zdolności mózgu do uczenia się i zapamiętywania nowych informacji leży plastyczność synaptyczna czyli zdolność do modyfikacji połączeń synaptycznych. Według współczesnej wiedzy synapsy składają się z 4 składowych, którymi są część pre- i postsynaptyczna neuronu a także macierz zewnątrzkomórkowa oraz wypustki komórek glejowych. Część postsynaptyczna synaps pobudzających najczęściej zlokalizowana jest na kolcach dendrytycznych, czyli wypustkach błony komórkowej neuronów. W trakcie uczenia się, któremu towarzyszą zmiany w poziomie aktywności układu nerwowego, obserwuje się zmiany kształtu i/lub liczby kolców dendrytycznych. Zmiany te determinują siłę tworzonego przez koliec połączenia synaptycznego. W związku z tym, że kolce dendrytyczne otoczone są przez macierz zewnątrzkomórkową wiele badań naukowych pokazuje, że ich kształt zależy od oddziaływania ze składowymi tej macierzy. 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 cięcia wielu białek macierzy oraz receptorów znajdujących się na powierzchni kolców. Ostatnio pokazaliśmy, że kinetyka aktywności MMP-9 podlega ścisłej kontroli, zapewniając odpowiedni kierunek zmian w strukturze kolców. Szybka inaktywacja enzymu nadzorowana jest przez jego endogenne inhibitory – białko TIMP-1. W niniejszym projekcie chcemy pokazać *in vivo* jak bardzo ważna dla prawidłowej plastyczności synaptycznej jest ścisła kontrola aktywności proteolitycznej na synapsie na przykładzie MMP-9 i jej endogennego inhibitora.

Jednym z najważniejszych zagadnień współczesnej neurobiologii jest plastyczność synaptyczna. Wiedza na temat sposobu przetwarzania i przechowywania docierających do mózgu informacji jest wciąż niewystarczająca. W prezentowanym projekcie planujemy zbadać jak, kontrola aktywności proteolitycznej wpływa na plastyczność kolców dendrytycznych *in vivo*. Dzięki wykorzystaniu nowoczesnej metody obrazowania mózgu *in vivo* z wykorzystaniem mikroskopu dwufotonowego.. Spodziewamy się uzyskać kompletną odpowiedź na jedno z fundamentalnych pytań w dziedzinie neurobiologii, dotyczące molekularnych podstaw uczenia się i zapamiętywania.

Powyższym projektem 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 zbadanie powyższego procesu *in vivo* jest szczególnie ważne i potrzebne do budowania kompletnej wiedzy na temat mechanizmów powstawania pamięci i procesów uczenia się.