

Małe zmiany – Wielki efekt: Rola współgry S-palmitylacji i S-nitrozylacji w mysim modelu depresji

Depresja to najczęstsza choroba psychiczna na świecie. W leczeniu depresji stosuje się psychoterapię w połączeniu z farmakoterapią. Niestety więcej niż połowa pacjentów jest oporna na standardową terapię. Wciąż niewiele wiadomo na temat wpływu S-Nitrozylacji (S-NO) i S-Palmitylacji (S-PALM) – dwóch istotnych modyfikacji potranslacyjnych białek na rozwój depresji. S-PALM polega na przyłączaniu reszty kwasu palmitynowego do grup tiolowych cystein białkowych i reguluje szereg szlaków sygnałowych ważnych dla prawidłowego funkcjonowania mózgu. Co ważne, S-PALM odpowiada za izomeryzację receptorów serotoninowych (5-HT), co warunkuje ich aktywację i prawidłowe działanie. Ligandy dla receptorów 5-HT stanowią podstawowe cele obecnie stosowanych leków przeciwdepresyjnych. S-PALM białek jest regulowana przez S-NO, modyfikację polegającą na przyłączaniu tlenku azotu (NO) do cystein białka. Wykazano, że w mózgach myszy, u których wywołano depresję zmniejsza się ilość neuronów produkujących NO. Co więcej, w surowicy samobójców wykrywa się podwyższone poziomy metabolitów NO. Zaburzenia w metabolizmie i produkcji NO towarzyszące depresji mogą bezpośrednio przekładać się na zaburzenia w regulacji modyfikacji potranslacyjnych białek i pełnić istotną rolę w patogenezie tej choroby. Ostatnio wykazano również, że ketamina – lek znieczulający i przeciwbólowy powoduje bardzo szybki i długotrwały efekt przeciwdepresyjny. Jednym z efektów plejotropowego działania ketaminy jest wpływ na syntezę NO w neuronach.

Celem naszego projektu jest sprawdzenie czy i jak zmienia się profil S-PALM i S-NO w mózgu myszy, u których rozwija się depresja w wyniku ekspozycji na przewlekły stres. Projekt polegał będzie w pierwszej kolejności na indukcji depresji u myszy przez wystawianie ich na działanie przewlekłego stresu. Po uzyskaniu efektu behawioralnego, myszy będą otrzymywały ketaminę w różnych stężeniach dootrzewnowo w celu wywołania działania antydepresyjnego. Wybrane fragmenty tkanki mózgu zwierząt będą izolowane a następnie poddawane dalszym analizom biofizycznym i biochemicznym. Przypuszczamy, że opisane powyżej modyfikacje potranslacyjne białek, zarówno na poziomie ilościowym jak i jakościowym, pełnią istotną rolę w patogenezie depresji jak i innych chorób psychicznych. Uzyskane wyniki przybliżą nas do zrozumienia funkcji modyfikacji potranslacyjnych w układzie nerwowym, co może przyczynić się do opracowania skuteczniejszych terapii depresji.