

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 rozwój lub zwiększona komunikację synaptyczną, za pomocą swoich białek docelowych, umożliwi zajście zmian molekularnych koniecznych np. dla przemieszczenia się komórek neuroprogenitorowych, ich różnicowania lub rozwoju sieci połączeń synaptycznych.

Komunikacja między środowiskiem zewnątrzkomórkowym i wewnątrzkomórkowym, jak również między różnymi przedziałami wewnątrzkomórkowymi jest bardzo ważna dla migracji, różnicowania i dojrzewania neuronów. Wymaga ona odpowiedniego sortowania białek komórkowych (ładunku) w ramach skomplikowanej sieci błon wewnątrzkomórkowych. Prawidłowe sortowanie jest gwarantowane przez wyspecjalizowane zespoły białek, które zajmują się rozpoznawaniem ładunku i jego przesyłaniem do właściwego przedziału komórkowego, w zależności od potrzeb komórki (np. niektóre białka zostaną ponownie wykorzystane przez komórki, podczas gdy inne będą wysłane do komórkowego kosza na śmieci - lizosomu). Jednym z kompleksów białkowych potrzebnych do sortowania ładunków jest retromer. Nasze wstępne dane pokazują, że mTOR uczestniczy w regulacji retromera poprzez zmianę aktywności białka o nazwie TBC1D5. Jednak dokładne etapy rozwoju neuronów, które wymagają takiej regulacji, pozostają nieznanne. Do tej pory nie badano również, czy nieprawidłowe funkcjonowanie retromera ma miejsce w chorobach neurorozwojowych związanych z hiperaktywnością mTOR.

Głównym celem niniejszego projektu jest przetestowanie hipotezy, że podczas rozwoju neuronów mTOR moduluje sortowanie białek, zależne od TBC1D5 i retromera. Jednocześnie planujemy sprawdzić, czy zaburzenie tego sortowania białek może być zaangażowane w rozwój stwardnienia guzowatego, choroby neurorozwojowej wynikającej z nadmiernej aktywności mTOR.

Proponowane badania sprawdzą, czy zależna od mTOR regulacja TBC1D5 i retromera są ważne dla rozwoju neuronów i są zaburzone w stwardnieniu guzowatym, prototypowej chorobie związanej z nadmierną aktywnością mTOR. Wykorzystując hodowane w warunkach *in vitro* neuronalne komórki macierzyste i dojrzewające neurony, a także modele *in vivo* powstawania kory mózgowej, planujemy zweryfikować, czy zakłócenie regulacji TBC1D5 przez mTOR wpływa na migrację i różnicowanie nerwowych komórek macierzystych, aksonogenezę i tworzenie funkcjonalnych obwodów neuronalnych, procesy, które są zakłócone w stwardnieniu guzowatym. Przy użyciu podobnych metod będziemy testować, czy regulacja TBC1D5 przez mTOR jest zaburzona w modelach komórkowych stwardnienia guzowatego. Na koniec spróbujemy przy użyciu spektrometrii masowej zdefiniować ładunek retromera istotny dla neurogenezy.

W wyniku tego projektu badawczego spodziewamy się opisać nowy mechanizm regulacji wewnątrzkomórkowego sortowania białek w komórkach nerwowych podlegających intensywnemu wzrostowi podczas tworzenia sieci neuronalnej. Ponadto dostarczymy informacji na temat potencjalnego udziału retromera i jego ładunku w patogenezie stwardnienia guzowatego, co przyczyni się do lepszego zrozumienia podstaw molekularnych tej wciąż tajemniczej choroby.