

Synapsy są wysoce wyspecjalizowanymi miejscami interakcji pomiędzy dwiema komórkami nerwowymi. Prawidłowe połączenie synaptyczne jest możliwe dzięki występowaniu po stronie pre- i postsynaptycznej białek adhezyjnych „spinających” ze sobą dwie strony synapsy. Kluczową rolę w tym procesie odgrywa interakcja postsynaptycznych neuroligin z presynaptycznymi neureksynami. Badania ostatnich lat wskazują na ważną rolę neuroligin i neureksyn nie tylko w utrzymaniu fizycznego pomostu zapewniającego stabilność synapsy, ale przede wszystkim w organizacji struktury i zapewnieniu prawidłowego przewodnictwa synaptycznego.

Głównym celem projektu jest uzyskanie wiedzy na temat mechanizmów regulujących poziom białka neuroligin 3 na synapsie na poziomie molekularnym. Przeprowadzone przez nas badania wstępne wykazały oddziaływanie mRNA *neuroligin 3* z białkiem zespołu łamliwego chromosomu X (FMRP), co wskazuje, że lokalna synteza białka NLGN3 na synapsie jest kontrolowana przez FMRP. Jednak dokładne miejsce oddziaływania tych cząsteczek jest nieznane. W naszych badaniach planujemy określić miejsce wiązania białka FMRP do mRNA *neuroligin 3*.

Dodatkowo, żeby lepiej zrozumieć jak FMRP kontroluje poziom neuroligin 3 w pojedynczej komórce nerwowej planujemy użyć obrazowania za pomocą mikroskopii. W tym celu użyjemy metody, która pozwala na uwidocznienie lokalizacji FMRP oraz pojedynczych cząsteczek mRNA *Nlgn3* w hodowli neuronów. Co więcej, w celu poznania fizjologicznego aspektu oddziaływania mRNA *Nlgn3* z białkiem FMRP proponujemy zbadać wpływ pobudzenia neuronalnego na lokalizację i współwystępowanie tych cząsteczek w neuronach.

Neuroliginy są niezwykle ważnymi białkami zapewniającymi połączenie synaptyczne. Zaburzenia w regulacji poziomu białek synaptycznych mogą prowadzić do dysfunkcji synaps, która towarzyszy chorobom neurorozwojowym. Mutacje w genie *Nlgn3* korelują z występowaniem zaburzeń ze spektrum autyzmu, a przecięty fragment NLGN3 okazał się być czynnikiem stymulującym wzrost nowotworów mózgu. W wyniku realizacji niniejszego projektu zyskamy wiedzę na temat regulacji poziomu neuroligin 3 na synapsie na poziomie molekularnym, co może przyczynić się do lepszego zrozumienia podłoża zespołu łamliwego chromosomu X, autyzmu oraz innych chorób związanych z dysfunkcją synaps oraz opracowania nowych strategii terapeutycznych.