

Ludzki mózg stanowi niezwykle złożoną strukturę: poczynając od bezpośrednich obserwacji preparatów anatomicznych zauważyć można wyraźny podział na dwie półkule, możliwe jest również wskazanie obszarów poszczególnych płatów. Wraz z zastosowaniem coraz bardziej złożonych technik obrazowania możliwe jest spojrzenie w coraz bardziej szczegółowe struktury. Wykorzystując np. mikroskopie konfokalną zaobserwować można synapsy, czyli połączenia pomiędzy podstawowymi komórkami naszego mózgu – neuronami. To właśnie synapsy i ich kształtowanie odpowiada za procesy zachodzące w naszych mózgach, takie jak np. uczenie się. Jeszcze bliższe spojrzenie na ten region, wymagające już takich technik jak mikroskopia elektronowa, krystalografia rentgenowska lub mikroskopia krioelektronowa umożliwiają zobaczenie szczegółów budowy synaps, a nawet dokładnej budowy białek, które się w nich znajdują. To właśnie te małe białka, w skali biologii molekularnej będące jednak wielkimi bio-maszynami, odpowiadają za procesy komunikacji pomiędzy neuronami. Wśród nich wyróżnić można kanały jonowe bramkowane ligandem. Działają one jak elektryczne przełączniki – w odpowiedzi na bodźce zmieniają swój kształt umożliwiając przepływ jonów, czyli w pewnym uproszczeniu – prądu. Nieco różni się on od tego, który znajdziemy w gniazdkach elektrycznych – w tym wypadku nośnikiem ładunku są elektrony, natomiast w naszych mózgach są to dodatnio lub ujemnie naładowane atomy, np. jony  $\text{Cl}^-$ . Bodźcem do otwarcia porów kanałów jonowych (przez które przepływają jony) jest pojawienie się odpowiedniej cząsteczki, nazywanej ligandem. Białko, którego dotyczy moja rozprawa doktorska nazywa się receptorem GABA typu A. GABA to skrót od „kwas gamma-aminomasłowy” i jest on właśnie ligandem tego białka. Wśród innych cząsteczek, które mogą wpływać na receptor GABA wymienić można etanol i leki z grupy benzodiazepin. Białko to może również zmieniać sposób swojego działania w zależności od pH – w sytuacji gdy środowisko synaptyczne ma charakter kwasowy prąd przez nie płynący będzie wyglądał inaczej, niż gdy otoczenie jest zasadowe. Ponieważ białko to można nazwać wielką bio-maszyną, nie dziwi fakt, że nie mamy pełnej wiedzy o tym, jak, na poziomie poszczególnych atomów z których jest zbudowane, funkcjonuje. Celem mojej rozprawy doktorskiej jest właśnie rozszyfrowanie molekularnych mechanizmów tego ważnego dla pracy synaps białka. Aby móc tego dokonać, wykorzystuję w swoich badaniach metody obliczeniowe oraz eksperymentalne. Nagły rozwój oprogramowania jak i wzrastającą moc obliczeniową światowych centrów superkomputerowych umożliwiają budowę matematycznych modeli białek i symulacje ich zachowań, bez konieczności zagłębienia się do wnętrza mysich mózgow. Wykorzystując właśnie te techniki spodziewam się znaleźć odpowiedź, jak na poziomie molekularnym działa ta biologiczna maszyna jaką jest receptor GABA, szczególnie mocno uwzględniając kwestię wpływu pH na jego złożoną strukturę. Dodatkowo, dzięki wykorzystaniu technik elektrofizjologicznych mogę eksperymentalnie weryfikować rezultaty przeprowadzonych symulacji komputerowych. Możliwe jest uzyskanie hodowli komórkowej w której ekspresjonowany będzie receptor GABA. W pewnym przybliżeniu można uznać, że da się wyhodować pewną modelową komórkę przypominającą neuron. Wykorzystując układ elektrod, pipet, wzmacniaczy i kart akwizycyjnych możliwe jest mierzenie prądu płynącego przez receptory GABA. Odpowiednio dobierając parametry pomiaru oraz modyfikując ekspresję samego receptora w komórkach możliwe jest przeprowadzenie eksperymentów weryfikujących wyniki teoretyczne. Bardzo duże znaczenie dla mojej rozprawy doktorskiej będzie miał staż który planuję odbyć w grupie prof. Erika Lindahla. Jego laboratorium znajduje się w kompleksie SciLifeLab w Sztokholmie i zrzesza grupy naukowców wykorzystujących zróżnicowane techniki badawcze, w tym wspomnianą wcześniej mikroskopię krioelektronową, pomiary elektrofizjologiczne i badania symulacyjne. Sam prof. Erik Lindahl jest światowej klasy ekspertem w dziedzinie symulacji komputerowych zachowania białek, to pod jego okiem powstał pakiet GROMACS, będący jednym z najczęściej stosowanych programów do badań tych makromolekuł z wykorzystaniem mocy obliczeniowej współczesnych superkomputerów. Całość badań przeprowadzonych przeze mnie, zarówno w laboratorium prof. Jerzego W. Mozrzymasa, będącego moim promotorem, jak i podczas stażu w zespole prof. Erika Lindahla stanowić będzie znaczący krok naprzód w dziedzinie badań białek ludzkiego układu nerwowego.