

W latach 80 XX wieku dokonano przełomowych odkryć dotyczących molekularnych podstaw działania mózgu. Podstawowym odkryciem tej nowej dziedziny zwanej neurobiologią molekularną było udowodnienie, iż długotrwałe zmiany w aktywności mózgu, a dokładnie budujących go komórek nerwowych, wymagają zmian ekspresji genów. Zmiany te prowadziły do produkcji białek koniecznych dla wielu procesów komórkowych w tym komunikacji synaptycznej. Ekspresja genów jest regulowana przez złożony aparat białkowy, który między innymi odpowiada za zmiany w przestrzennym upakowaniu DNA w jądrze komórkowym. Należą do niego m.in. białka, które wykorzystując energię zawartą ATP indukują mechaniczne zmiany w upakowaniu DNA w struktury wyższego rzędu (chromatyna). Mutacje w elementach tych kompleksów białkowych prowadzą do zmian w anatomii i funkcjonowaniu mózgu i współwystępują z opóźnieniem umysłowym, chorobami spektrum autyzmu lub epilepsją.

W ostatnich latach coraz więcej uwagi poświęca się związkom metabolizmu komórek nerwowych z ich zdolnością do odpowiedzi na docierające do nich bodźce. Jednym z podstawowych regulatorów metabolizmu jest białko mTOR. Z jednej strony wyczuwa ono stan zasobów komórki a z drugiej jest sensorem bodźców zewnątrzkomórkowych, m.in. aktywności neuronalnej. Integracja tych dwóch informacji ostatecznie decyduje o zdolności odpowiedzi komórki na dany bodziec i dostosowaniu jej metabolizmu do nowych warunków. Mutacje w genach regulujących mTOR, tj. *TSC1* czy *TSC2* prowadzą do chorób wielonarządowych z poważnymi symptomami neurologicznymi i neuropsychologicznymi. Jedną z takich chorób jest stwardnienie guzowate charakteryzujące się występowaniem epilepsji, opóźnieniem umysłowym, chorobami spektrum autyzmu .

mTOR działa na wiele białek zmieniając ich funkcję ale występuje przede wszystkim w cytoplazmie. Jednak wyniki naszych wcześniejszych badań oraz dane wstępne stanowiące podstawę niniejszego wniosku wskazują, iż aktywność neuronalna powoduje przemieszczenie się mTOR do jądra komórki, gdzie oddziałuje on z białkami modyfikującymi przestrzenne upakowanie DNA. Na tej podstawie postawiliśmy hipotezę, iż w korzystnych warunkach wystarczających zasobów komórkowych (np. energii), aktywność neuronalna powoduje przemieszczenie mTOR do jądra, gdzie reguluje on komórkowe funkcje kompleksów modelujących chromatynę, w tym ekspresję genów ważnych dla aktywności neuronalnej. Jednocześnie stawiamy hipotezę, iż ten ciąg zdarzeń jest zaburzony w stwardnieniu guzowatym prowadząc do charakterystycznego dla tej choroby zaburzenia aktywności komórek nerwowych, co powoduje epilepsję jak również zaburzenia interakcji społecznych charakterystyczne dla chorób spektrum autyzmu. Celem projektu jest zweryfikowanie tej hipotezy przy wykorzystaniu zaawansowanych metod biologii molekularnej, komórkowej i mikroskopowych. W badaniach wykorzystane zostaną neurony hodowane pozaustrojowo oraz Danio pręgowany. Uzyskane wyniki przyczynią się do lepszego zrozumienia roli mTOR w fizjologii i w chorobach mózgu. Jednocześnie mogą stanowić inspirację dla naukowców pracujących nad innymi schorzeniami związanymi z mTOR jak nowotwory czy choroby metaboliczne.