

Podstawowym elementem strukturalnym mózgu jest neuron – pojedyncza komórka nerwowa, budująca tkankę, z której złożony jest układ nerwowy. Neurony, których liczbę w ludzkim mózgu szacuje się na 86 miliardów, tworzą ogromną i złożoną sieć połączeń umożliwiających komunikację. Jednym z najciekawszych aspektów funkcjonowania mózgu jest jego zdolność do reorganizacji na skutek działania różnych czynników, w tym również czynników środowiskowych. Synapsy - miejsca komunikacji pomiędzy neuronami, są szczególnie podatne na zmiany plastyczne wynikające z różnego rodzaju oddziaływań wewnętrznych (neurotransmitery, neurohormony) jak i zewnętrznych, zarówno fizycznych (na przykład regularna aktywność fizyczna) jak i chemicznych (na przykład działanie leków, składniki diety), a także działania różnych form stresu pochodzącego z otaczającego świata. Synapsy zlokalizowane są na małych wypustkach, które określa się jako kolce dendrytyczne. Wspomniane wcześniej zmiany plastyczne synaps, możemy więc mierzyć badając strukturę i ilość kolców dendrytycznych. Jak do tej pory, wiele fizjologicznie prawidłowych i nieprawidłowych zjawisk, jak również chorób neuropsychiatrycznych i neurologicznych, zostało powiązanych ze zmianami w strukturze kolców i gęstości ich występowania. Jednym spośród wielu czynników, które szczególnie wpływają na morfologię i funkcję kolców dendrytycznych jest również stres.

Komórki nerwowe znajdujące się w obszarze kory mózgowej i hipokampa są zaangażowane w regulowanie fizjologicznej odpowiedzi na stres, a także inne aspekty, istotne dla prawidłowego funkcjonowania, takie jak pamięć czy uwaga. Jednocześnie, neurony korowe oraz hipokampalne są szczególnie podatne na działanie stresu. Nadmierny stres i towarzyszący mu długotrwałe podwyższony poziom glikokortykoidów (kortykosteronu u zwierząt), prowadzą do spadku ilości kolców dendrytycznych na neuronach obu tych struktur. Zmiany te mają najprawdopodobniej znaczenie funkcjonalne, bowiem współwystępują z zachowaniami depresyjnymi i zaburzeniami poznawczymi. Mimo znaczących osiągnięć w zrozumieniu mechanizmów leżących u podłoża zmian strukturalnych kolców dendrytycznych zlokalizowanych na neuronach korykalnych i hipokampalnych, wywołanych nadmiernym stresem i przedłużonym działaniem kortykosteronu, pozostaje wiele niewiadomych, jedną z nich, poznaną szczególnie słabo, jest wewnątrzkomórkowy mechanizm zachodzących zmian.

Jak wskazują przeprowadzone przez nas badania wstępne, jednym z kandydatów mogących mieć kluczowe znaczenie dla wspomnianych zmian morfologicznych jest kinaza płytek przylegania (z ang. *focal adhesion kinase*, FAK), która stabilizuje cytoskielet komórki.

Biorąc pod uwagę niewielką ilość danych na temat molekularnych mechanizmów neuroplastyczności zachodzącej na skutek nadmiernego stresu i przedłużonej ekspozycji na kortykosteron, a także istotne znaczenie białka FAK w neuroplastyczności, w niniejszym projekcie, szczególny nacisk zostanie położony na określenie roli jaką białko FAK i powiązane z nim szlaki sygnałowe, pełnią w zmianach morfologicznych kolców dendrytycznych neuronów kory i hipokampa pojawiających się w wyniku długotrwałego działania kortykosteronu i stresu.

W badaniach planujemy wykorzystać pierwotne hodowle komórkowe oraz tkanki chronicznie stresowanych myszy. Ponadto, do analizy struktury neuronów, zastosowane zostaną techniki mikroskopowe oraz metody oparte o wektory wirusowe. Użyte zostaną również techniki biochemiczne dla określenia poziomu ekspresji kinazy FAK i związanych z nią białek (Western blot, immunofluorescencja) oraz molekularne, służące do manipulacji ich aktywnością (nadekspresja zmutowanej formy białka).

Wyniki uzyskane w toku realizacji projektu, pozwolą odpowiedzieć na pytanie o zaangażowanie białka FAK i powiązanych z nim szlaków sygnałowych, w plastyczność komórkową zależną od stresu i glikokortykoidów. Ponadto, poprzez analizę różnych struktur, których neurony są szczególnie podatne na działanie stresu, możliwe będzie porównanie wewnątrzkomórkowych mechanizmów zmian plastycznych zachodzących pod wpływem narażenia na długotrwałe działanie kortykosteronu i stresu. Ostatecznie, możliwe będzie wskazanie potencjalnego celu farmakologicznego dla nowych substancji, skierowanych na walkę z problemami neuropsychiatrycznymi będącymi wynikiem nadmiernego stresu.