

Zmiany siły połączeń pomiędzy komórkami nerwowymi są podstawą zdolności adaptacyjnej mózgu do zmieniających się warunków otoczenia, np. w zjawiskach uczenia się i pamięci. Podłożem tych zmian jest tzw. plastyczność synaptyczna. Mechanizmy molekularne odpowiedzialne za zmiany plastyczne synaps pobudzających, które ulokowane są na komórkach nerwowych na tzw. kolcach dendrytycznych, są jeszcze słabo poznane i stanowią pole bardzo intensywnych badań. Zrozumienie tych mechanizmów ma z oczywistych powodów podstawowe znaczenie dla poznania funkcjonowania mózgu, a w szczególności relacji mózg-umysł, w warunkach fizjologicznych, w tym i takich zjawiskach, jak uczenie się i pamięć. Równocześnie poznanie mechanizmów plastyczności synaptycznej uważane jest za klucz do zrozumienia istoty najpoważniejszych chorób mózgu. Trzeba tu nadmienić, że badania genetyczne u ludzi pokazały znaczenie polimorfizmów i mutacji w genach kodujących białka synaps pobudzających i kolców dendrytycznych dla rozwoju chorób psychicznych. Warte szczególnego podkreślenia są w tym kontekście olbrzymie koszty społeczne i finansowe – ocenia się, że w krajach Unii Europejskiej te drugie wynoszą 800 mld euro rocznie, w tym 500 mld euro pochłaniają choroby psychiczne. Zainicjowane przez nas 15 lat temu badania nad zewnątrzkomórkowym enzymem proteolitycznym – MMP-9 pokazały, że może on odgrywać znaczącą rolę w zjawiskach plastyczności synaptycznej. Podejrzewamy, że dzieje się tak w wyniku udziału MMP-9 w kontroli przebudowy kolców dendrytycznych. Celem niniejszego projektu jest weryfikacja tej hipotezy. Badania będą prowadzone na hodowlach neuronalnych, w których pojedyncze synapsy zostaną pobudzone poprzez lokalne uwolnienie neuroprzekaźnika – glutaminianu. Planujemy zbadać, w jakich warunkach i na jakich kolcach (które mogą mieć różny kształt i wielkość, co ma związek z ich funkcją) MMP-9 jest wydzielane i może wykazywać swoją aktywność. Postulujemy bezpośredni związek pomiędzy MMP-9 i dobrze już poznanym czynnikiem zaangażowanym w kontrolę plastyczności, BDNF i zamierzamy m.in. sprawdzić, czy MMP-9 może aktywować BDNF na zewnątrz synapsy, poprzez częściowe trawienie jego formy latentnej i uwolnienie aktywnej. Proponowane badania powinny wnieść zupełnie nową wiedzę w kilku obszarach: (1) w dziedzinie poznania mechanizmów działania MMP-9 na poziomie synapsy, co może prowadzić do wykorzystania tej wiedzy w terapii chorób psychicznych; (2) w zakresie zrozumienia mechanizmów molekularnych plastyczności synaptycznej, dodając tutaj całkowicie nowy, zewnątrzkomórkowy wymiar regulacji tego zjawiska; (3) dla rozwoju funkcjonalnej konektomiki (odkrywania sieci połączeń i ich modyfikacji czynnościowej pod wpływem przetwarzania informacji), dostarczając i weryfikując nowe, potencjalnie bardzo atrakcyjne narzędzie badawcze w postaci znacznika fluorescencyjnego (aktywna MMP-9 i jej biosensor) synaps podlegających długotrwałym zmianom plastycznym.