

Jedną z podstawowych właściwości mózgu jest jego zdolność do przetwarzania i przechowywania informacji w zorganizowanych sieciach neuronów. Mózg może adaptować się w odpowiedzi na różne warunki: fizjologiczne (np.: uczenie) czy patofizjologiczne (np.: epilepsja, udar). Procesom tym towarzyszy plastyczność połączeń synaptycznych, wyrażająca się przez zmiany kształtu synaps czy wydajności przekazywanej przez nie informacji. Pomimo licznych badań nad mechanizmami plastyczności synaptycznej wciąż nie wiadomo jak regulowany jest ten krytyczny dla działania układu nerwowego proces. Każda synapsa zawiera tysiące białek, które przemieszczają się między miejscem ich powstawania, a miejscem gdzie mogą spełniać swoją funkcję, na przykład błoną komórkową. Transport białek do błony wspomagany jest przez odwracalne i kowalencyjne przyłączanie do nich kwasów tłuszczowych takich jak kwas palmitynowy (proces zwany S-palmitylacją), co czyni je bardziej hydrofobowymi (przypominające tłuszcz) i przez to łatwiej wbudowującymi się w struktury lipidowe. W naszych wcześniejszych badaniach wykazaliśmy, że jeżeli szczury uczą się nawigować w przestrzeni lub pozwoli im eksplorować nowe otoczenie, poziom przyłączania się kwasu palmitynowego do białek zmienia się. Uważamy, że proces ten jest kluczowy podczas uczenia, ponieważ kiedy zatrzymaliśmy S-palmitylację w tkance mózgowej szczurów za pomocą substancji chemicznej zwanej 2-bromopalmitynian, długotrwałe wzmocnienie synaptyczne będące substratem procesów pamięciowych zostało istotnie osłabione. W proponowanym projekcie chcielibyśmy, korzystając z naszego dotychczasowego doświadczenia, skupić się na wzajemnym oddziaływaniu neurotransmitera dopaminy i S-palmitylacji białek synaptycznych w hipokampie- części mózgu która odgrywa ważną rolę w procesie uczenia. Planujemy zastosowanie różnych technik biochemicznych umożliwiających wykrywanie modyfikowanych białek synaptycznych (np.: spektrometria masowa). Planujemy genetycznie manipulować poziomem aktywności enzymów odpowiadających za proces S-palmitylacji oraz wykonać badania behawioralne testujące pamięć na zwierzętach transgenicznym, w których aktywność ww. enzymów jest obniżona. Wykonamy pomiary sygnałów elektrycznych z synaps na poziomie pojedynczych komórek i sieci neuronowych oraz prądów przewodzonych przez białka synaptyczne aby lepiej zrozumieć działanie tych układów w stanie palmitylowanym i niepalmitylowanym.

Korzystając z różnych modeli eksperymentalnych oraz zaawansowanych, ilościowych metod pomiarowych chcemy szukać odpowiedzi na następujące pytania:

- 1) Jaka jest rola i przebieg czasowy S-palmitylacji w plastyczności synaptycznej?
- 2) Jak dopamina wpływa na S-palmitylację białek synaptycznych?
- 3) Funkcje jakich białek regulowane są przez S-palmitylację w procesach uczenia się i jak kontrolowane są te procesy?

Podsumowując, zrozumienie mechanizmów plastyczności połączeń synaptycznych i kodu sieci neuronowych leży w centrum zainteresowań współczesnej neurobiologii, neurofarmakologii i medycyny. Rezultaty niniejszego projektu mogą rzucić światło na niezbadany dotąd w pełni mechanizm plastyczności synaptycznej. Przewidujemy, że wyniki tego projektu pozwolą lepiej zrozumieć rolę dopaminy w fizjologii mózgu i planowaniu nowych strategii leczenia niektórych chorób układu nerwowego, u których podłoża leży nieprawidłowe sygnałowanie dopaminy.