

## **Tytuł projektu:** „Odblokowywanie synaps: rola astrocytarnego IGFBP2 w plastyczności synaptycznej”

### **Jaki jest problem?**

Nasz mózg składa się z miliardów komórek nerwowych zwanych neuronami, które komunikują się ze sobą za pomocą małych połączeń nazywanych synapsami. Można wyobrazić sobie synapsę jako niewielką szczelinę, przez którą jeden neuron wysyła sygnał do drugiego, umożliwiając przepływ informacji w całym mózgu. Niezwykła zdolność naszego mózgu do uczenia się, zapamiętywania i adaptacji zależy od procesu nazywanego przez naukowców „plastycznością synaptyczną”, w którym połączenia między neuronami ulegają wzmocnieniu, osłabieniu lub reorganizacji. Ten podstawowy mechanizm jest oczywiście niezbędny na co dzień do uczenia się, ale kiedy przestaje działać prawidłowo, może prowadzić do wielu zaburzeń neurologicznych i psychiatrycznych, takich jak choroba Alzheimera, schizofrenia, autyzm, depresja czy padaczka.

Jednak mózg nie składa się tylko z neuronów. Zawiera niemal tyle samo komórek zwanych astrocytami, które przypominają małe gwiazdki. Ponieważ astrocyty nie przewodzą sygnałów elektrycznych jak neurony, przez długi czas uważano je jedynie za „klej mózgowy”, stąd ich ogólna nazwa – glej. Jednak astrocyty otaczają neurony, dostarczają im składniki odżywcze oraz usuwają odpady. Co ważne, małe wypustki astrocytów stykają się także z synapsami, a najnowsze odkrycia naukowe pokazują, że ci „cisi sąsiedzi” neuronów mają dużo do powiedzenia!

### **Cel projektu:**

Naszym celem jest szczegółowe opisanie skomplikowanych sygnałów wymienianych pomiędzy astrocytami a neuronami, które kontrolują plastyczność synaptyczną.

### **Proponowane badania:**

Jednym z ważnych sposobów, w jaki astrocyty komunikują się z neuronami, jest uwalnianie specjalnych białek do przestrzeni pozakomórkowej, która otacza wszystkie komórki. Przestrzeń ta wypełniona jest białkami i złożonymi cukrami tzw. „macierzą zewnątrzkomórkową”, która wspiera komórki i wpływa na nie. Jednym z kluczowych białek wydzielanych przez astrocyty jest IGFBP2 (białko wiążące insulinopodobny czynnik wzrostu, *ang. Insulin-like Growth Factor Binding Protein 2*). Podczas nauki i przywoływania wspomnień, astrocyty wytwarzają więcej IGFBP2, które kontroluje inne ważne dla wzmocnienia synaps białko – IGF1 (insulinopodobny czynnik wzrostu, *ang. Insulin-like Growth Factor*). Jednak IGFBP2 okrywa IGF1 niczym muszla małży, utrzymując je w stanie nieaktywnym aż do odpowiedniego momentu.

W tym miejscu enzym uwalniany przez neurony, zwany MMP-9 (metaloproteaza macierzowa 9, *ang. Matrix Metalloprotease 9*), działa jak molekularny przełącznik. MMP-9 przecina IGFBP2, uwalniając IGF1, które może aktywować neurony i wzmocniać ich połączenia synaptyczne dokładnie wtedy, gdy jest to potrzebne. Ta precyzyjna kontrola pomaga mózgowi skutecznie uczyć się i zapamiętywać.

W projekcie będziemy badać, jak ten system działa w normalnych warunkach i jak może być zaburzony w modelach choroby Alzheimera. Zrozumienie, jak astrocyty komunikują się z neuronami za pośrednictwem proteolitycznej kontroli sygnałów czynników wzrostu, może pomóc w opracowaniu nowych terapii przywracających plastyczność mózgu i funkcje poznawcze w chorobach neurodegeneracyjnych i innych zaburzeniach mózgu.

Do badania pamięci użyjemy metody zwanej warunkowaniem lęku. W tym teście mysz umieszczana jest w pudełku, gdzie otrzymuje bardzo łagodny, elektryczny impuls (myszy nie dzieje się krzywda, ale jest to dla niej nieprzyjemne). Kiedy następnego dnia ponownie trafia do tego samego pudełka, „zamiera w bezruchu”, bo pamięta nieprzyjemne doświadczenie. Jednak w takich stanach jak choroba Alzheimera, myszy często nie pamiętają i nie zamierają, co świadczy o zaburzeniach pamięci.

### **Oczekiwane wyniki:**

Rzucając światło na tę triadę komunikacji „astrocyt-macierz pozakomórkowa-neuron”, mamy nadzieję odkryć nowe sposoby, w jakie mózg może się uczyć, zapamiętywać i regenerować się.