

Propozycja projektu doktorskiego:

Rola mitofuzyny 2 w uszkodzeniu i regeneracji komórek w epizodzie ischemiczno - reperfuzyjnym mózgu.

Pracownia Biologii Molekularnej IMDiK PAN

Udar mózgu oraz krótkotrwałe epizody niedokrwienia mózgu stanowią poważny stan zagrażający życiu, pozostawiając trwałe upośledzenie sprawności fizycznej i psychicznej pacjenta. W obu tych schorzeniach w ognisku niedokrwienym śmierć komórek następuje krótko po epizodzie niedokrwienym, natomiast w obszarze otaczającym ognisko śmierć neuronów może wystąpić także wiele dni po urazie, pogłębiając jego skutki. Podejrzewa się, że opóźniona śmierć neuronów może być spowodowana aktywacją lub zahamowaniem określonych ścieżek sygnałowych, a ich lepsze poznanie może dać podstawę opracowaniu strategii neuroprotektoryjnych, ograniczających skutki niedokrwienia mózgu u pacjentów.

Wedle dotychczasowego stanu wiedzy, kluczowym elementem tych mechanizmów są mitochondria. Stanowią one podstawowe, a w komórce nerwowej jedyne źródło związków wysokoenergetycznych. Jednak w przebiegu udaru mitochondria stają się również źródłem czynników inicjujących tzw. programowaną śmierć komórki - apoptozę. Dlatego też w badaniach nad mechanizmem śmierci neuronów wiele uwagi poświęca się zjawiskom bezpośrednio związanym z mitochondriami - selektywnemu ich usuwaniu w procesie mitofagii oraz przeciwnemu procesowi polegającemu na odtworzeniu puli prawidłowych mitochondriów – ich biogenezie.

Pośród wielu białek zaangażowanych w powyższe procesy szczególną rolę wydaje się odgrywać mitofuzyna 2 (Mfn2). Jest to białko o funkcji GTPazy, obecne na zewnętrznej błonie mitochondrium oraz na powierzchni siateczki śródplazmatycznej, dzięki czemu uczestniczy w tworzeniu połączeń pomiędzy nimi oraz fuzji mitochondriów. Odgrywa także bezpośrednią rolę w mitofagii. W różnych modelach eksperymentalnych wykazano, że obniżenie ilości Mfn2 w komórkach po niedotlenieniu sprzyja ich uszkodzeniu, a jej nadekspresja przeciwdziałała śmierci neuronów.

Mając na uwadze powyższe rozważania **szczegółowym celem projektu jest zbadanie roli mitofuzyny 2 w przeżyciu komórek nerwowych po krótkotrwałym niedokrwieniu, ze szczególnym uwzględnieniem mitofagii i biogenezy mitochondriów.** Badania będą mieć charakter poznawczy, zmierzający do poznania roli określonych białek, w szczególności Mfn2, procesów i ścieżek sygnałowych po niedokrwieniu mózgu, ale także wpisują się w poszukiwania punktów uchwytu potencjalnych terapii neuroprotektoryjnych.

Badania będą prowadzone z wykorzystaniem różnych modeli badawczych, przede wszystkim hodowli *in vitro* komórek pierwotnych oraz ustalonej linii komórek nowotworowych. W badaniach przewidziano także analizę materiału uzyskanego od zwierząt doświadczalnych (bez konieczności uczestniczenia w doświadczeniach na zwierzętach). W badaniach wykorzystane zostaną zarówno standardowe metody analizy białek (m.in. western blot, immunoprecypitacja), obrazowanie (m.in. mikroskopia fluorescencyjna i konfokalna), jak i zaadoptowane zostaną zaawansowane techniki inżynierii genetycznej, m.in. system CRISPR-Cas9. Projekt będzie realizowany we współpracy z Międzynarodowym Instytutem Biologii Molekularnej i Komórkowej w Warszawie.

dziedzina: biologia medyczna, neurobiologia

zagadnienia ogólne: niedokrwienie mózgu, mitochondria, autofagia, apoptoza

zagadnienia szczegółowe: mitofuzyna 2, mitofagia, biogeneza mitochondriów