

Temat: Rola białek STIM w transporcie receptorów NMDA w kolcach dendrytycznych szczurzych neuronów korowych.

STIM1 i STIM2 to „czujniki” poziomu jonów wapnia (Ca^{2+}) w błonie siateczki śródplazmatycznej (ER), biorące udział w tzw. pojemnościowym napływie wapnia do tego organellum (SOCE), czyli napływie wapnia zależnym od opróżnienia magazynów Ca^{2+} (np. ER), kiedy ich poziom ulegnie obniżeniu w magazynie ER. Proces ten polega na wpływie zewnątrzkomórkowego wapnia przez ściśle regulowane kanały w błonie komórkowej (PM), a następnie napełnianiu ER tymi jonami. Opróżnienie ER powoduje oligomeryzację białek STIM i translokację ich oligomerów w kierunku PM, gdzie mogą oddziaływać z białkiem kanału jonowego - ORAI1.

Ponieważ neurony produkują znacznie szersze spektrum kanałów wapniowych, niż komórki niebudliwe, a regulacja stężenia wewnątrzkomórkowego wapnia pełni u nich szczególnie istotną rolę, możliwe jest, że białka STIM będą wiązać się w neuronach z kanałami wapniowymi specyficznymi dla tych komórek. Istotnie, w neuronach białka STIM oddziałują nie tylko z ORAI, ale również z kanałami wapniowymi sterowanymi potencjałem (VGCC) typu L i T oraz receptorami AMPA (AMPA). Białka STIM wydają się mieć zatem bardziej złożoną rolę, niż pierwotnie zakładano a wiele aspektów ich działania jest niewyjaśnionych. Istnieje szereg przesłanek, w tym nasze dane opublikowane i dane wstępne, iż białka STIM mogą pełnić rolę w regulacji transportu różnych kanałów jonowych poprzez które neurony przekazują między sobą sygnały. Znana jest już regulacja transportu AMPAR przez STIM2, który zwiększa poziom podjednostki AMPAR (GluA1) w PM stymulując egzocytozę i hamując endocytozę GluA1. Z kolei STIM1 nie tylko aktywuje ORAI, ale także hamuje aktywność VGCC takich podjednostek jak $\text{CaV}1.2$ i $\text{CaV}3.1$ prowadząc do ich internalizacji powodującej całkowitą utratę funkcji przez te kanały. Głównym celem projektu jest zatem sprawdzenie, czy i jak białka STIM regulują transport receptorów NMDA (NMDAR) w neuronach. NMDAR to jeden z receptorów jonotropowych przepuszczalny dla jonów Na^+ , K^+ i Ca^{2+} . Funkcjonalne NMDAR są kombinacją dwóch podjednostek NR1 i dwóch NR2 (NR2A, NR2B) lub NR3, gdzie glutamina wiąże się z NR1, a glutaminian z NR2, co jest niezbędne do aktywacji tego receptora. NMDAR są zazwyczaj syntetyzowane w ER, po czym kierowane do aparatu Golgiego i dalej, już jako dojrzałe receptory, wzdłuż dendrytów do synapsy pobudzającej. Tam ulegają naprzemiennej egzocytozie do PM i endocytozie do wczesnych endosomów, a potem do późnych endosomów i lizosomów w celu degradacji, bądź do endosomów recyklingowych powracając do PM. Liczba i skład podjednostek receptorów w synapsach są ściśle regulowane

przez endocytozę, co przyczynia się do rozwoju synaps i zmian plastycznych w mózgu. Zbadamy jaki wpływ mają białka STIM na poszczególne etapy transportu NMDAR. Zadaniem osoby przyjętej na studia doktoranckie będzie zbadanie roli białek STIM w transporcie receptorów NMDA w kolcach dendrytycznych neuronów. Posłużymy się w nich nowoczesnymi metodami biologii komórkowej i molekularnej stosując różnorodne podejścia eksperymentalne.

Uzyskane w trakcie realizacji projektu wyniki wyjaśnią zjawiska, które nie były wcześniej badane i dostarczą kompleksowej wiedzy na temat mechanizmu regulacji transportu NMDAR przez białka STIM. Ponadto badania te poszerzą podstawową wiedzę na temat molekularnych mechanizmów samego transportu NMDAR oraz roli białek STIM1 i STIM2 w funkcjonowaniu neuronów. Dodatkowo, mogą one w przyszłości przyczynić się do głębszego zrozumienia aspektów molekularnych leżących u podstaw niektórych patologii mózgu, w tym choroby Alzheimera.

Źródło finansowania badań: grant NCN SONATA BIS nr 2017/26/E/NZ3/01144; lata finansowania doktoranta: 2018-2022 (kierownik projektu dr Joanna Gruszczyńska-Biegała).