

Streszczenie

Wyniki licznych badań wykazały, że crosstalk astrocytarno-neuronalny jest niezbędny do prawidłowego funkcjonowania ośrodkowego układu nerwowego. Astrocyty nie tylko wspierają neurony metabolicznie, ale mogą również modulować ich plastyczność i regulować proces uczenia się [1]. Komunikacja międzykomórkowa jest jednak bardzo złożonym i nie do końca jeszcze poznanym zjawiskiem.

Badania przedstawione w niniejszej rozprawie doktorskiej koncentrują się na roli jednego z regulatorowych enzymów syntezy glukozy i glikogenu - fruktozo 1,6-bisfosfatazy 2 (Fbp2) w komunikacji między astrocytami a neuronami. Fbp2 jest białkiem wielofunkcyjnym, które bierze udział w wielu procesach niezwiązanych z jej pierwotnie opisaną rolą katalityczną. Wykazano, że w warunkach stresu oksydacyjnego lub wapniowego Fbp2 oddziałuje z mitochondriami, co zapobiega ich depolaryzacji i pęcznieniu i w efekcie chroni komórkę przed apoptozą [2]. Białko to może być również importowane do jąder komórkowych w sposób zależny od fazy cyklu komórkowego [3]. Najnowsze badania sugerują, że Fbp2 odgrywa istotną rolę w funkcjonowaniu ośrodkowego układu nerwowego. Wykazano, że interakcja Fbp2 z mitochondriami i Camk2 jest kluczowa dla prawidłowego przebiegu długotrwałego wzmocnienia synaptycznego (LTP) [4] - komórkowego mechanizmu formowania śladów pamięciowych. Ponadto niedawno odkryto, że wewnątrzkomórkowa lokalizacja Fbp2, a co za tym idzie pełnione przez nią funkcje, zależą od stanu oligomerycznego tego białka [5].

Wyniki uzyskane podczas realizacji niniejszej rozprawy doktorskiej pokazują, że poziom ekspresji genu *fbp2*, ilość białka, a także jego wewnątrzkomórkowa lokalizacja w astrocytach i neuronach ulega zmianom w odpowiedzi na czynniki zawarte w pęcherzykach zewnątrzkomórkowych (EVs) - heterogennych, ograniczonych błoną lipidową strukturach, uwalnianych przez komórki do przestrzeni międzykomórkowej i uczestniczących w komunikacji międzykomórkowej [6]. W astrocytach zaobserwowano spadek ekspresji i ilości białka Fbp2 oraz wzrost oddziaływań Fbp2-mitochondria pod wpływem neuronalnych pęcherzyków zewnątrzkomórkowych (NEVs). W neuronach zaobserwowano natomiast wzrost ekspresji i ilości białka Fbp2 oraz brak istotnych zmian lokalizacji Fbp2 pod wpływem astrocytarnych pęcherzyków zewnątrzkomórkowych (AEVs). Okazuje się, że obserwowane zmiany mogą być

związane zarówno z funkcjami enzymatycznymi, jak i nieenzymatycznymi, które pełni to białko. Zarówno w astrocytach, jak i w neuronach stwierdzono bowiem korelację pomiędzy nasileniem ekspresji enzymów glikolitycznych a ilością Fbp2. W astrocytach zaobserwowano wzrost tempa glikolizy oraz wzrost poboru glukozy i wydzielania mleczanu w odpowiedzi na NEVs. W neuronach zaobserwowano natomiast wzrost poboru mleczanu z przestrzeni zewnątrzkomórkowej. Dodatkowo, czynniki neuronalne wpływały na gospodarkę wapniową astrocytów, co miało znaczący wpływ na oddziaływanie Fbp2 z mitochondriami i ich ochronę przed nadmierną depolaryzacją. Czynniki astrocytarne natomiast regulowały pobudliwość neuronów i odpowiedź na stres komórkowy. Zauważono również wpływ pęcherzyków zewnątrzkomórkowych na regulację procesów rozwojowych astrocytów i neuronów, co zostało potwierdzone poprzez proteomiczną analizę zawartości EVs metodą LC-MS/MS oraz analizę ekspresji genów metodą sekwencjonowania nowej generacji (NGS). Ponadto, stwierdzono, że w astrocytach obserwowane zmiany dotyczące Fbp2 są związane z aktywacją szlaków sygnałowych cAMP/PKA oraz PI3K/Akt, a w neuronach z aktywnością metabotropowego receptora mleczanu - Gpr81. W wyniku przeprowadzonych badań można zatem wnioskować, że crosstalk astrocytarno-neuronalny jest kluczowy dla prawidłowej regulacji procesów, w których bierze udział Fbp2, np. produkcji energii, powstawania śladów pamięciowych, odpowiedzi komórek na stres oraz regulacji procesów rozwojowych, co czyni z Fbp2 potencjalny cel terapii zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego.