

Tytuł pracy: Regulacja metabolizmu mózgu poprzez komunikację pomiędzy astrocytami a neuronami

Streszczenie

Badania prowadzone w ostatnich latach pokazały, że metabolizm tkanki nerwowej ma kluczowe znaczenie dla procesów poznawczych oraz formowania pamięci. Plastyczność synaptyczna zależy między innymi od funkcjonowania czółenka mleczanowego. Istnienie zjawiska czółenka mleczanowego wskazuje na interakcje między neuronami a astrocytami (cross-talk). Mimo, że temat ten jest badany od wielu lat, to szlaki molekularne oraz mechanizmy, od których zależą interakcje między tymi dwoma typami komórek są wciąż słabo poznane.

W pracy skupiono się na neuronach oraz zmianach jakie wywiera na te komórki obecność astrocytów lub wydzielanych przez nie czynników. W wyniku przeprowadzonych eksperymentów zaobserwowano zmiany w ilości heksokinazy 1 oraz 2 w neuronach kohodowanych z astrocytami przez 48 godzin. Ponadto, taka kohodowla neuronów z astrocytami powodowała istotny statystycznie wzrost ilości mięśniowej izoformy fruktozo-1,6-bisfosfatazy 2 (Fbp2) w neuronach. Enzym ten jest zaliczany do grupy białek wielofunkcyjnych i jest zaangażowany w procesy związane z plastycznością synaptyczną. Ponadto, zaobserwowano zmiany w ilości białek, które nie są bezpośrednio zaangażowane w metabolizm, ale mogą go regulować w sposób pośredni. Opisane w niniejszej rozprawie zmiany ekspresji czynnika indukowanego hipoksją 1 α (Hif-1 α), czynnika jądrowego wzmacniacza łańcucha lekkiego kappa aktywnych komórek B (NF- κ B), czy kinazy syntazy glikogenu 3 β (Gsk3 β) wskazują na zwiększenie plastyczności synaptycznej w neuronach kohodowanych z astrocytami.

W toku dalszych eksperymentów zaobserwowano także wzrost ilości Fbp2 w neuronach pod wpływem mikropęcherzyków astrocytarnych oraz medium kondycjonowanego. Powyższe obserwacje pozwoliły na postawienie hipotezy, że astrocyty wydzielają czynnik, który powoduje wzrost ilości lub stabilności tego enzymu w neuronach. Ponadto, inkubacja neuronów w fizjologicznym stężeniu mleczanu również spowodowała istotny statystycznie wzrost ilości Fbp2, co może potwierdzać istnienie czółenka mleczanowego oraz jego znaczenia dla procesów plastyczności synaptycznej.

Wyniki otrzymane w ramach rozprawy doktorskiej pozwalają na pełniejsze poznanie interakcji między komórkami budującymi mózg. Badania te stanowią punkt wyjścia do głębszego poznania mechanizmów molekularnych, a w przyszłości mogą przyczynić się do powstania nowych terapii chorób neurodegeneracyjnych.

05.01.2022 r.
Wójcik

Theme of the thesis: 'Brain metabolism regulation by the cross-talk between the astrocytes and the neurons'

Abstract

Recent data indicate that metabolism of the nerve tissue is crucial for proper cognition and memory formation. For example, synaptic plasticity depends on the functionality of the lactate shuttle. The existence of the lactate shuttle indicates that there is a cross-talk between neurons and astrocytes. The topic of this cross-talk is already investigated for a couple of years, although the molecular pathways and mechanisms which lay beyond these interactions are still unknown.

In this thesis I focused on neurons and the changes which are caused by the presence of astrocytes or the factors that are produced by those cells. During my research I observed differences in the amount of hexokinase 1 and 2 in the neurons which were co-cultured with the astrocytes for 48 hours. Moreover, the co-culture led to statistically significant increase of the muscle isoform of fructose-1,6-bisphosphatase in neurons. This enzyme is a member of the moonlighting protein group, and it is engaged in the synaptic plasticity processes. Furthermore, I observed changes also in the amount of proteins which can regulate the cell metabolism indirectly. The results for hypoxia inducible factor 1 α , NF- κ B factor or glycogen synthase kinase 3 β , which are described in this thesis, indicate that co-culture with astrocytes leads to the appearance of the hallmarks of the synaptic plasticity in neurons.

During further experiments I observed the increase of the muscle isoform of the fructose-1,6-bisphosphatase 2 in neurons cultured with astrocytic extracellular vesicles or the medium conditioned previously by the astrocytes. These results allowed me to conclude that astrocytes secrete a factor which causes the elevation of the amount or stability of this enzyme in neurons. Moreover, incubation of the neurons in a physiological concentration of the lactate also resulted in statistically significant elevation of Fbp2. This observation indicates that the lactate shuttle exists, and it is important for the synaptic plasticity processes.

The results obtained in this thesis allow for the better understanding of the interactions between the brain cells. This research is a good starting point for generation of new therapies for neurodegenerative disorders.

05.01.2022 r.
Wojcik