

Ewolucja i funkcja zewnątrzkomórkowych pęcherzyków produkowanych przez astrocyty

Mowa czy myślenie abstrakcyjne to cechy odróżniające nas od naszych najbliższych „ewolucyjnych krewnych”. Geny, które narodziły się u człowieka oraz geny o specyficznym dla człowieka profilu aktywności w rozwijającym się mózgu, kształtują nowo zdobyte cechy naszego umysłu. Co ciekawe, geny specyficzne dla człowieka są też często powiązane z chorobami ludzkiego umysłu, np. schizofrenią i spektrum autyzmu. Regulacja aktywności tych genów nie jest dokładnie zrozumiana.

Mózg zasadniczo składa się z dwóch typów komórek: neuronów, przewodzących sygnały elektryczne i komórek glejowych, m. in. astrocytów, które przez długi czas uważane były za komórki jedynie „opiekujące się” neuronami. Badania wykazały jednak, że poza funkcjami opiekuńczymi, astrocyty regulują narodziny neuronów oraz produkcję i funkcje synaps, a więc są istotne w prawidłowym przebiegu procesów takich jak uczenie się i pamięć. Astrocyty człowieka są większe i bardziej złożone niż astrocyty innych naczelnych czy gryzoni. Co więcej, niedawno wykazano, że to astrocyty, a nie neurony, są najszybciej zmieniającymi się w toku ewolucji komórkami mózgu.

Prawidłowy rozwój i funkcjonowanie mózgu wymagają skoordynowanej komunikacji pomiędzy tworzącymi go komórkami. W tym celu, komórki w naszym ciele, a więc również w mózgu, produkują pęcherzyki zewnątrzkomórkowe – niewielkie struktury zbudowane z lipidów. Ich funkcją jest przenoszenie informacji pomiędzy różnymi typami komórek a nawet organów. Informację stanowią różnego rodzaju ładunki biologiczne (np. białka, kwasy nukleinowe), produkowane w komórkach „nadawcach” i przenoszone wewnątrz pęcherzyków do komórek „odbiorców”, gdzie regulują ich funkcjonowanie. Szczególnie interesującym rodzajem ładunku jest rodzaj małych, niekodujących cząsteczek RNA (tzw. miRNA), które mogą sterować aktywnością ekspresji genów w komórkach docelowych. Wysyłane miRNA są charakterystyczne dla różnych typów komórek i etapów rozwoju, a także pozwalają odróżniać np. komórki zdrowe od nowotworowych. miRNA są też zaangażowane w regulację genów kontrolujących prawidłowy rozwój mózgu, ale ich dokładne funkcjonowanie jest obecnie słabo poznane. Co istotne, pęcherzyki zewnątrzkomórkowe a zatem ich ładunki, m.in. miRNA, mogą przenikać przez barierę krew-mózg. W związku z tym, cząsteczki te mogą być wykorzystywane zarówno w diagnostyce a w przyszłości, w terapii różnych chorób.

Wiedząc o ewolucyjnych zmianach astrocytów, które mogą stanowić jedno z podłoży unikalności ludzkiego mózgu, stawiamy hipotezę, że również zawartość pęcherzyków zewnątrzkomórkowych (czyli również przenoszonych przez nie miRNA) podlegała zmianom w toku ewolucji. W związku z tym chcemy porównać miRNA przenoszone przez pęcherzyki zewnątrzkomórkowe produkowane przez astrocyty człowieka i szympansa, a następnie zidentyfikować miRNA różnicowo produkowane przez komórki ludzkie. Planujemy skupić się zwłaszcza na takich, które mogą brać udział w regulacji genów odpowiedzialnych za unikatowe cechy ludzkiego umysłu a także pojawianie się chorób takich jak schizofrenia i spektrum autyzmu.

W naszych badaniach posłużymy się więc modelami astrocytów człowieka i szympansa różnicowanych z indukowanych komórek macierzystych. Zbierzemy wyprodukowane przez nie pęcherzyki zewnątrzkomórkowe i porównamy miRNA przenoszone przez pęcherzyki produkowane przez astrocyty tych dwóch gatunków. Następnie wybierzemy cząsteczki różnicowo eksprymowane w astrocytach ludzkich i zbadamy ich wpływ na funkcjonowanie neuronów. Ponadto, używając modelu organoidów 3D (tzw. „mini-mózgów”), które odzwierciedlają wczesny etap rozwoju zarodkowego mózgu, zbadamy funkcję wybranych miRNA w rozwoju mózgu.

Nasze badania poszerzą wiedzę nt. wpływu miRNA produkowanych przez astrocyty ludzkie na wczesnych etapach rozwoju mózgu. Zbadamy związek między oddziaływaniem miRNA a aktywnością genów odpowiedzialnych za charakterystyczne dla człowieka cechy poznawcze. Ponadto, zidentyfikujemy miRNA potencjalnie odpowiedzialne za deregulację genów powodującą pojawienie się takich chorób jak schizofrenia i spektrum autyzmu. Podsumowując, nasz projekt ma szansę rzucić nowe światło na związek pomiędzy ewolucją a chorobami ludzkiego mózgu.