

Od ekspresji genów do zachowania – nowa rola białka kontrolującego odczytywanie informacji zawartej w genach w regulacji zachowań społecznych. W najnowszej pracy opublikowanej w prestiżowym czasopiśmie *Cellular and Molecular Life Sciences* naukowcy z centrum doskonałości BRAINCITY znajdującym się w Instytucie Biologii Doświadczalnej, im. M. Nenckiego, PAN wykazali długofalowy związek pomiędzy wczesnymi zaburzeniami ekspresji genów, a deficytami w interakcjach społecznych.

Doktor Matylda Roszkowska i magister Anna Krysiak wraz z zespołem badaczy pracujących pod kierunkiem Profesor Katarzyny Kality w Laboratorium Neurobiologii w Centrum Badań Plastyczności Neuronalnej i Chorób Mózgu BRAINCITY w Instytucie Nenckiego Polskiej Akademii Nauk pokazali nowy związek pomiędzy zaburzeniami w procesie odczytywania informacji zawartych w genach we wczesnym dzieciństwie, a późniejszymi deficytami w zachowaniu społecznym w życiu dorosłym.

- Choroby neurorozwojowe należą do złożonej grupy deficytów charakteryzujących się zaburzeniami poznawczymi i społecznymi. Należą do nich m.in. upośledzenie umysłowe, zaburzenia ze spektrum autyzmu, ADHD, czy schizofrenia. Wśród przyczyn ich występowania leżą m.in. nieprawidłowości w regulacji ekspresji genów pojawiające się w trakcie rozwoju układu nerwowego – wyjaśnia dr Matylda Roszkowska. Zaburzenia w transkrypcji, czyli funkcji genów, a co za tym idzie w syntezie białek mogą powodować zmiany w liczbie, strukturze i działaniu połączeń pomiędzy komórkami nerwowymi – synaps, a przez co wpływać na jedną z najważniejszych właściwości mózgu – plastyczność.

- Co więcej należy podkreślić, iż nieprawidłowości na poziomie synaps są jedną z cech charakterystycznych chorób neurorozwojowych, przedkładającą się na ich obraz kliniczny, a jednym z ich typowych objawów są tzw. zaburzenia społeczne, obejmujące trudności z wchodzeniem w złożone interakcje z innymi osobnikami w obrębie gatunku – tłumaczy mgr Anna Krysiak.

Odkrycie neurobiologicznych podstaw zaburzeń interakcji społecznych jest jednym z wyzwania współczesnej nauki. Brak odpowiednich narzędzi i testów diagnostycznych pozwalających na obiektywną ocenę zachowań osobników w grupie utrudnia zbadanie związku pomiędzy nieprawidłową funkcją genów, a interakcjami społecznymi zwierząt. Zrozumienie mechanizmów prowadzących do pojawienia się deficytów neurorozwojowych jest kluczowe dla rozwoju terapii w przyszłości – podkreśla Prof. Katarzyna Kalita.

Naukowcy z BRAINCITY w badaniach użyli genetycznie zmodyfikowanych zwierząt pozbawionych jednego z kluczowych białek regulujących aktywność genów w mózgu, czyli czynnika transkrypcyjnego – białka SRF (ang. *Serum Response Factor*), by zbadać związek pomiędzy zmianami w ekspresji genów na wczesnych etapach rozwoju neuronalnego, a późniejszymi zaburzeniami w zachowaniu u osobników dorosłych. Grupa Profesor Katarzyny Kality wykorzystała w tym celu innowacyjny, stworzony przez zespół Profesor Eweliny Knapskiej

system Eco – HAB[®] pozwalający na wiarygodną i wysoce powtarzalną ocenę złożonych zachowań społecznych u myszy, bez ingerencji ze strony badacza w trakcie trwania testu.

Przeprowadzone na gryzoniach badania dowiodły, że obniżenie poziomu białka SRF upośledza zachowania socjalne u samców i samic. Zwierzęta przejawiały objawy fobii społecznej i unikały interakcji z innymi osobnikami w klatce. Zaburzeniom w zachowaniu myszy z wyciszoną ekspresją SRF towarzyszyły zmiany w strukturze i funkcji kolców dendrytycznych, na których zlokalizowana jest większość synaps pobudzających w mózgu. W dalszych eksperymentach prowadzonych w warunkach *in vitro* dr Roszkowska i mgr Krysiak potwierdziły, że obniżenie poziomu SRF w trakcie rozwoju komórek nerwowych prowadzi do zaburzeń w neurotransmisji pobudzającej. W neuronach z wyciszoną ekspresją SRF doszło do istotnego spadku poziomu białek będących podjednostkami receptora AMPA, selektywnie aktywowanego przez główny neuroprzebieżnik w mózgu – glutaminian. Równocześnie, opisywanym zmianom towarzyszyło zmniejszenie liczby funkcjonalnych synaps.

Zmiany w strukturze kolców dendrytycznych – zwiększenie liczby niedojrzałych, czyli wydłużonych wypustek oraz towarzyszące im obniżenie zawartości podjednostek receptorów AMPA świadczyć mogą, iż zależna od SRF regulacja ekspresji genów we wczesnych etapach rozwoju mózgu istotnie wpływa na proces dojrzewania synaps – zaznacza Profesor Katarzyna Kalita. Opisane w pracy zmiany na poziomie molekularnym mogą stanowić jeden z mechanizmów powstawania chorób neurorozwojowych i towarzyszących im zaburzeń w zachowaniu w życiu dorosłym.

Przeprowadzone przez nas badania przybliżają nas do zrozumienia związku pomiędzy ekspresją genów podczas krytycznych etapów rozwoju układu nerwowego, a późniejszymi deficytami neurobiologicznymi obserwowanymi w wielu jednostkach chorobowych – podsumowała Profesor Kalita.

Profesor Katarzyna Kalita była laureatką programu FNP Homing i Powroty.

Centrum BRAINCITY zostało utworzone w ramach programu Międzynarodowe Agendy Badawcze (MAB), który jest realizowany przez Fundację na rzecz Nauki Polskiej od listopada 2015 r. ze środków pochodzących z Programu Operacyjnego Inteligentny Rozwój (PO IR).