

## „Rola mitofuzyny 2 w uszkodzeniu i regeneracji komórek w modelach ischemii i reperfuzji mózgu.”

Prawidłowe funkcjonowanie mitochondriów jest kluczowe dla wszystkich komórek ssaków, w tym dla neuronów, a w warunkach niedokrwienia i reperfuzji (I/R) mózgu może decydować o ich przeżyciu lub śmierci. Aktywność mitochondriów zależy od wielu procesów, wśród których szczególną rolę odgrywają zjawiska fuzji i podziału mitochondriów oraz eliminacji uszkodzonych organelli na drodze autofagii. Zapobiegają one nagromadzeniu uszkodzeń i sprzyjają utrzymaniu puli prawidłowych organelli. Ubytek mitochondriów może być natomiast uzupełniany na drodze ich biogenezy. Jednak szczegółowa rola tych kluczowych procesów oraz zależności pomiędzy nimi w przeżyciu neuronów po I/R nie jest w pełni poznana. Postawiono hipotezę, że mitofuzyna 2 (Mfn2), białko biorące udział w fuzji zewnętrznej błony mitochondrialnej, w neuronach w warunkach stresu może działać jako białko integrujące przebudowę sieci mitochondrialnej z mitofagią i biogenezą mitochondriów.

Zatem, głównym celem przeprowadzonych badań było poznanie roli Mfn2 w odpowiedzi neuronów na bodziec ischemiczno-reperfuzyjny ze szczególnym uwzględnieniem procesów odpowiadających za dynamikę sieci, zawartość i jakość mitochondriów (mitofagię i biogenezę mitochondriów).

Badania prowadzono w modelu *in vivo* przejściowego niedokrwienia mózgu suwaka mongolskiego, poddając analizie dwa obszary hipokampa: podatny (CA1) i oporny (CA2-3, DG) na epizod ischemiczno-reperfuzyjny oraz w modelu *in vitro* przejściowego niedoboru tlenu i glukozy (OGD) w hodowli pierwotnej neuronów kory mózgu szczura, prawidłowych (*wild type*) oraz z obniżoną ekspresją Mfn2.

Na podstawie przeprowadzonych badań wykazano, że w obszarze CA2-3, DG hipokampa w modelu *in vivo* oraz w hodowli neuronów prawidłowych *in vitro*, poischemiczne uszkodzenie mitochondriów jest naprawiane w pierwszej kolejności poprzez zwiększoną dynamikę sieci mitochondrialnej. Zaobserwowano nasilenie fuzji mitochondriów w odpowiedzi na bodziec i ich usunięcie za pomocą mitofagii, co ma miejsce w dłuższym czasie reperfuzji/reoksygenacji. Ponadto wykazano aktywację procesu biogenezy, objawiającą się m.in. zwiększeniem ilości białek kompleksów oddechowych. Jednocześnie istotnie przyrastała zawartość Mfn2, wobec czego sugeruje się, że Mfn2 jest niezbędna, aby opisane wyżej procesy mogły mieć miejsce i przebiegały prawidłowo.

Natomiast ubytek Mfn2, obserwowany w CA1 po epizodzie ischemiczno-reperfuzyjnym oraz obecny w neuronach o obniżonej ekspresji Mfn2, sprzyja znacznemu rozdrobnieniu mitochondriów. Co więcej, po epizodach I/R i OGD w neuronach obszaru CA1 oraz *in vitro* w neuronach o obniżonej ekspresji Mfn2, uszkodzenie mitochondriów było istotnie nasilone i nie obserwowano zwiększonej fuzji mitochondriów. Równolegle wykazano zwiększoną niespecyficzną autofagię (makroautofagię), która wystąpiła w krótkim czasie po niedokrwieniu/niedotlenieniu. W przeciwieństwie do neuronów obszaru CA2-3, DG oraz prawidłowych neuronów *in vitro* nie wykazano aktywacji procesu biogenezy mitochondriów. Taki typ odpowiedzi komórkowej nie ma charakteru neuroprotekcijnego i w efekcie neurony CA1 *in vivo* ulegają opóźnionej degeneracji.

Zatem, przedstawione wyniki sugerują, że Mfn2 jest jednym z białek koniecznych do prawidłowej odpowiedzi neuronów na przejściowy bodziec niedokrwienno-reperfuzyjny, umożliwiającej ich przeżycie, poprzez regulowanie zależności pomiędzy eliminacją mitochondriów, a ich biogenezą. Zjawiska te mogą być elementami endogennej, naturalnej neuroprotekcji, która występuje w mało wrażliwych na krótkotrwały epizod ischemiczny regionach: CA2-3, DG i sprzyja przeżyciu neuronów w tych obszarach hipokampa.