

Streszczenie

Mięśniowy izoenzym fruktozo-1,6-bisfosfatazy (FBP2), katalizując hydrolizę fruktozo-1,6-bisfosforanu do fruktozo-6-fosforanu i fosforanu nieorganicznego, jest enzymem regulatorowym procesów gliko- i glikoneogenezy, czyli resyntezy glukozy/glikogenu z prekursorów niewęglowodanowych. Jego aktywność regulowana jest przez inhibitory allosteryczne (AMP, NAD^+) oraz inhibitor konkurencyjny – fruktozo-2,6-bisfosforan, a także przez jony wapniowe, które hamują aktywność FBP2, uniemożliwiając właściwe związanie kationów katalitycznych (Mg^{2+} , Mn^{2+} , Co^{2+} czy Zn^{2+}). Co więcej, pokazano, że FBP2 wchodzi w interakcję z licznymi białkami mitochondrialnymi, a także chroni same mitochondria przed stresem wapniowym, zmniejszając odsetek mitochondriów spęczniałych.

Wapń, napływający do neuronów przez zaktywowane receptory NMDA, jest kluczowym czynnikiem indukującym procesy neuroplastyczności, jak LTP. Proces ten, w wyniku którego dochodzi do przebudowy zakończeń postsynaptycznych i zwiększenia siły synapsy, jest zjawiskiem niezbędnym do powstawania nowych wspomnień, a więc i uczenia się. Pomimo tego, że neurony nie przeprowadzają procesów gliko- i glikoneogenezy, stwierdza się w nich obecność FBP2.

W pracy tej pokazano, że FBP2 ma zdolność oddziaływania z mitochondriami wypustek neuronów hipokampalnych, a jej odsetek lokalizujący z mitochondriami jest zależny od indukcji LTP, przyjmując wartości najniższe na początku stymulacji i stopniowo wzrastając wraz z czasem jej trwania. Co więcej, FBP2 zmniejsza ilość mitochondriów spęczniałych w następstwie stresu wapniowego i najprawdopodobniej tylko jej dimeryczna forma oddziałuje z mitochondriami neuronów. W warunkach, w których FBP2 jest tetramerem, a także przy wyciszeniu jej ekspresji nie obserwuje się indukcji ani wczesnej ani późnej fazy LTP. Zidentyfikowano nowego partnera białkowego FBP2, CaMK2 α , a także pokazano, że obecność FBP2 zwiększa ilość aktywnej CaMK2, co czyni z FBP2 nowy czynnik regulatorowy LTP, który leży u podstaw formowania pamięci i uczenia się.

Streszczenie sporządzone
dnia 26.03.2019 r. rsw
Prof. dr hab. n. med. Andrzej

Abstract

Muscle isozyme of fructose-1,6-bisphosphatase (FBP2) catalyzes the hydrolysis of fructose-1,6-bisphosphate to fructose-6-phosphate and inorganic phosphate. It is a regulatory enzyme of gluco- and glyconeogenesis – the processes of resynthesis of glucose and glycogen from noncarbohydrate precursors. Its activity is regulated allosterically by AMP and NAD^+ and competitively by fructose-2,6-bisphosphate. Additionally, calcium ions inhibit FBP2 preventing the binding of catalytic ions (Mg^{2+} , Mn^{2+} , Co^{2+} or Zn^{2+}). Moreover, it has been demonstrated that FBP2 interacts with outer and inner mitochondrial membrane proteins and protects mitochondria against the calcium stress and the calcium-induced swelling.

Calcium ions, which enter the neurons via NMDA receptors, are indispensable for the induction of neuroplasticity processes, like LTP. This process, which is crucial for new memories formation and learning, results in the postsynaptic terminals rearrangement and in the strengthening of synapses. Although the gluco- and glyconeogenesis processes do not take place in neuronal cells, the neurons do express FBP2.

In this thesis the new “moonlighting” role of FBP2 in the induction of long-term potentiation is presented. FBP2 co-localizes with neuronal protrusions’ mitochondria and this interaction depends on the induction of LTP. Co-localization drops at the very beginning of stimulation (2-4 seconds) and rises to 75-80% during further induction. FBP2 reduces the amount of swelled mitochondria in calcium stress conditions. Moreover, probably only the dimeric form of the enzyme can interact with mitochondria. Biochemical and electrophysiological markers of LTP induction could not be found in neurons with suppressed FBP2 expression or when the enzyme was tetramerized, what suggests the lack of the induction of early and late phases of LTP. Additionally, a new protein partner of FBP2 has been found, $\text{CaMK2}\alpha$, and it has been shown that FBP2 enhances the activation of CaMK2 . Altogether, this data suggests that FBP2 is a new key regulatory enzyme for the induction of LTP.

Stronawęc w języku angielskim
zpracowane dnia 26.03.2019 rka
