

Neuroplastyczność to jedna z najważniejszych cech mózgu. Leży ona u podstaw uczenia się, dzięki któremu poznajemy świat, i zapamiętujemy informacje, które następnie umożliwiają nam przetrwanie i osiągnięcie sukcesu osobniczego i gatunkowego. Poznanie mechanizmów neuroplastyczności jest więc niezwykle ważne. Takie badania proponowane są w niniejszym projekcie. Podczas uczenia zmieniają się obwody neuronalne zaangażowane w powstawanie ładunku pamięciowego. Wiadomo, że dzieje się to w wielu strukturach mózgu, w tym również w układach czuciowych. Proponowane badania wykorzystają bardzo dobrze poznany układ czuciowy u gryzoni: układ wibryssy-baryłki w obszarze somatosensorycznym kory mózgowej. Baryłka to struktura w korze mózgowej, która rejestruje informację czuciową pochodzącą z jednej wibryssy na pyszczku. Wibryssy rosną na pyszczku w pięciu rzędach, po 4- do 6 wibryss w każdym. Ułożenie baryłek w korze kałdej półkuli mózgu odzwierciedla ułożenie wibryss na jednej stronie pyszczka, a ponieważ baryłki łatwo zidentyfikować pod mikroskopem, możliwa jest dokładna lokalizacja korowej reprezentacji obwodowych receptorów czuciowych. Jeśli określone wibryssy będą brały udział w uczeniu się (np. dotknięcie tych wibryss będzie sygnalizowało nadejście nieprzyjemnego bodźca) to w odpowiedzi czym im baryłkom w korze powinniśmy szukać komórkowych i molekularnych zmian związanych z uczeniem się.

W takim modelowym schemacie uczenia się (warunkowanie klasyczne) z użyciem wibryss, opracowanym i scharakteryzowanym przez mój zespół, odkryliśmy, że pod wpływem uczenia się zachodzi w korze zmiana plastyczna, powiększa się korowa reprezentacja wibryss zaangażowanych w trening. Taka modyfikacja kory mózgowej może być elementem ładunku pamięciowego. Odkryliśmy też szereg zmian w mózgowym układzie hamowania, czyli w układzie neuroprzekaznika GABA (kwasu gamma-aminomasłowego). Między innymi stwierdziliśmy, że rośnie synteza GABA, rośnie liczba synaps hamujących, a w pewnej grupie neuronów hamujących podnosi się poziom enzymu syntetyzującego GABA. Celem badań proponowanych w tym projekcie będzie zgłębienie wiedzy na temat roli tej grupy neuronów hamujących (neurony te zawierają oprócz GABA także peptyd somatostatyn) w powstawaniu wywołanej przez uczenie się plastycznej modyfikacji kory mózgowej.

W tym celu chcemy zastosować niedawno wynalezioną metodę chemo-genetyczną (DREADDS, od Designer-receptors-activated-by-designer-drugs). Metoda ta polega na wprowadzeniu do wybranego typu neuronów sztucznych receptorów błonowych, które eksperymentator może dowolnie aktywować. Jeden typ sztucznych receptorów daje hamowanie, drugi pobudzenie komórki. Ich aktywacja odbywa się poprzez dootrzewnowy zastrzyk nieaktywnej farmakologicznie substancji będącej metabolitem znanego leku, klozapiny. Metody biologii molekularnej i biotechnologii pozwalają na wprowadzenie takich receptorów do wybranych typów neuronów hamujących w wybranym miejscu mózgu. Wprowadzimy receptory powodujące hamowanie do neuronów hamujących zawierających somatostatyn (SOM) w korowej reprezentacji baryłek, zmieniając się na skutek uczenia się.

Rolą neuronów SOM jest zmniejszenie hamowania neuronów pobudzających poprzez hamowanie innych neuronów hamujących, tzw. hamowanie hamowania. Moją hipotezę jest, że w trakcie warunkowania informacja o nieprzyjemnym bodźcu aktywuje w związku z uwagą układ, którego neuroprzekaznikiem jest acetylocholina. Acetylocholina silnie pobudza neurony SOM. W wyniku tego pobudzenia następuje odhamowanie neuronów pobudzeniowych, które dostają informację czuciową o dotknięciu wibryss. Powoduje to więc rozprzestrzenianie sygnału z wibryss w korze, co wywołuje plastyczne zmiany w reprezentacji korowej. Wyhamowanie neuronów SOM powinno także zmniejszyć zmiany plastyczne. Aby to sprawdzić, wyciszymy neurony SOM przed każdą z trzech sesji treningowych, a następnie sprawdzimy, czy powstała zmiana plastyczna. Potwierdzenie lub obalenie postawionej hipotezy będzie ważnym wkładem w poznanie mechanizmów neuroplastyczności mózgu.