

Prawidłowe funkcjonowanie kory mózgowej zależy od współdziałania poszczególnych elementów w sieci neuronalnej, składającej się z grup czyszonych neuronów pobudzających (glutaminianergicznyc) i hamujących (GABAergicznyc, GABA-kwas GABA, kwas gamma-aminomasłowy). W tym uproszczeniu, zarówno neurony pobudzające, jak i hamujące są odpowiedzialne za przesyłanie i przetwarzanie informacji w mózgu. Dodatkowo neurony hamujące zapobiegają nadmiernej aktywacji innych neuronów, zarówno pobudzających, jak i hamujących. Mimo, że tylko 20% neuronów w korze mózgowej to neurony hamujące, dzięki ich sterowaniu kontrolują skutecznie całą sieć neuronalną. Pierwszym ciekawym faktem na temat neuronów hamujących jest ich ogromna różnorodność pod względem morfologii, własności elektrofizjologicznyc, liczby i sposobu połączenia z innymi neuronami, a także pod względem obecności specyficznych markerów molekularnyc. Drugi ciekawy fakt dotyczy szybkości działania hamowania, które zależy od typu aktywowanych receptorów i działa tylko przez kilka ms, kilkaset ms, lub w sposób ciągły. Z tego względu konieczne jest określenie roli hamowania pochodzącego od różnych typów neuronów hamujących i od różnych typów receptorów, aby zrozumieć funkcjonowanie mózgu.

Mózg charakteryzuje się plastycznością, jest to zjawisko, dzięki któremu poznajemy świat, uczymy się i zapamiętujemy informacje, które następnie umożliwiają nam (ludziom i zwierzętom) przeżycie i osiągnięcie sukcesu osobniczego i gatunkowego. Celem badań proponowanyc w tym projekcie będzie zgłębienie wiedzy na temat plastyczności mózgu, czyli jego zdolności do trwałyc zmian w wyniku doświadczenia życiowego (tutaj: uczenia się). Tradycyjnie, uważa się, że podstawą uczenia się i pamięci jest trwały wzrost siły synaps pobudzających (czyli miejsc kontaktu dwóch neuronów, gdzie następuje przekaz informacji, tu pobudzenia). Jednocześnie nie stwierdzono, że po uczeniu następują trwałe zmiany w obrębie układu hamującego. Przyjmuje się, że trwały wzrost hamowania GABAergicznego jest przejawem plastyczności homeostatycznej, której zadaniem jest stabilizacja sieci neuronalnej w celu zapobiegnięcia jej nadmiernej aktywności. Alternatywna hipoteza zakłada, że wzrost hamowania GABAergicznego ma za zadanie zwiększenie precyzji w przekazywaniu informacji w sieci neuronalnej. Nie poznano jeszcze dokładnie mechanizmów, w jaki sposób uczenie zmienia aktywność różnych typów neuronów hamujących i jakie to ma znaczenie dla działania całej sieci korowej. Proponowane badania mają za zadanie wyjaśnienie, w jaki sposób uczenie się zmienia trwale aktywność dwóch głównyc typów neuronów hamujących, oraz jak ta zmiana (plastyczność) wpływa na aktywność lokalnej sieci neuronalnej pobudzającej w korze mózgowej. Zbadane zostaną neurony zawierające somatostatyn (SOM, neuropeptyd) i parwalbumin (PV, białko wiążące wapń), które składają się na 70% wszystkich neuronów hamujących w korze. Poprzednie badania elektrofizjologiczne wykazały zarówno wzrost pobudliwości neuronów pobudzających, jak i wzrost hamowania w neuronach pobudzających w obszarze kory białkowej zaangażowanym w przetwarzanie bodźców czuciowyc aktywnyc w czasie tej prostej formy uczenia się. Zaobserwowano również wzrost liczby synaps hamujących oraz zwiększenie immunoreaktywności enzymu syntetyzującego cego przekąnik hamujący (GABA) w jednym z typów neuronów hamujących, które zawierają somatostatyn (SOM). Czy neurony SOM odpowiadają za zwiększone hamowanie w badanym procesie? Zarówno neurony SOM, jak i PV są zaangażowane w uczenie się. Stwierdzono, że neurony SOM są zaangażowane w procesie warunkowania myszy. Jednocześnie nie stwierdzono, że w wyniku uczenia się następuje trwały wzrost pobudliwości neuronów SOM w hipokampie. Jednak nie jest znane znaczenie wzrostu aktywności tych neuronów.

Do badań zostanie wykorzystana metoda rejestracji elektrofizjologicznyc z pojedynczyc neuronów pobudzających lub hamujących, w połączeniu z kontrolą optogenetyczną wybranych neuronów hamujących, w preparatach mózgowyc z myszy poddanych prostej formie uczenia się. Optogenetyka, która jest obecnie najnowszą techniką w neurobiologii, polega na kontrolowaniu aktywności neuronów poprzez wprowadzenie do błony neuronów światłoczułyc białek (opsyn pobudzających lub hamujących).

Rezultaty uzyskane w ramach proponowanego projektu będą niekwestionowanym wkładem w szeroki i intensywny nurt badań, zajmujących się wyjaśnieniem mechanizmów uczenia się i pamięci. Proponowane badania dadzą istotnych danych na poziomie funkcjonalnym (fizjologicznym) na temat zmian plastycznych w obrębie dwóch głównyc typów neuronów hamujących w korze mózgowej, oraz na temat roli tej plastyczności w kontekście zmian aktywności neuronów pobudzających w procesach uczenia się i pamięci. W przyszłości uzyskane wyniki mogą przyczynić się do lepszego zrozumienia stanów patologicznyc mózgu, ponieważ zmiany w hamowaniu rozpoznano w wielu chorobach mózgu, takich jak np.: epilepsja, depresja, schizofrenia, zaburzenia autystyczne, choroba Alzheimera i Parkinsona.