

Zaburzenia nastroju oraz zachowania depresyjne są jednymi z najczęściej raportowanych zaburzeń psychicznych identyfikowanych u dużej części społeczeństwa. Pomimo wieloletnich badań nad etiologią tej choroby, molekularne podłoże prowadzące do wystąpienia zaburzeń depresyjnych wciąż nie jest w pełni poznane. Część zachowań obserwowanych u pacjentów cierpiących na depresję związana jest z dysfunkcją układu nagrody (utrata zainteresowania, energii, anhedonia czy brak motywacji do wykonywania działań ukierunkowanych na zdobycie nagrody). Wśród wielu teorii powstawania depresji, rola zaburzeń sygnalizacji dopaminowej jest zwykle przedstawiana jako drugorzędowa, jednak coraz więcej badań zarówno klinicznych, jak i tych z użyciem modeli zwierzęcych wskazuje na ważną rolę tego układu neurotransmisyjnego w depresji. Kolejną grupą zaburzeń, dotyczącą znaczną część populacji, która związana jest z nieprawidłowym funkcjonowaniem transmisji dopaminergicznej jest problem uzależnień. U osób uzależnionych obserwuje się zwiększony poziom uwalniania dopaminy, co powoduje nie tylko uwrażliwienie układu nagrody, lecz także utrudnia wyjście z nałogu.

Zarówno zaburzenia depresyjne jak i uzależnienia łączą nieprawidłowe funkcjonowanie układu nagrody. Ze względu na ścisły związek ilości uwalnianej dopaminy z wzorcem generowanej aktywności przez neurony śródmózgowia, pełne zrozumienie mechanizmów odpowiadających za generowanie erupcji niezbędnych do fazowego uwolnienia neuroprzekaźnika przez komórki dopaminergiczne w strukturach docelowych pozwoli lepiej zrozumieć etiologię wyżej wymienionych zaburzeń.

Neurony syntetyzujące dopaminę zlokalizowane są w brzuszynym polu nakrywki (z ang. *ventral tegmental nucleus*, VTA) oraz substancji czarnej części zbitej (z ang. *substantia nigra pars compacta*, SNc) śródmózgowia ssaków. Kluczowa rola neuronów dopaminergicznych w antycypowaniu nagrody związana jest z wzorcem aktywności generowanej przez te komórki. Toniczny poziom uwalnianej dopaminy do struktur docelowych odpowiada za utrzymanie podstawowych funkcji motorycznych i motywacyjnych, podczas gdy fazowe uwolnienie dopaminy powoduje aktywację mechanizmów związanych z nagrodą oraz plastycznością synaptyczną. Ilość uwalnianej dopaminy uzależniona jest od wzorca aktywności generowanej przez neurony dopaminowe. Toniczny lub nieregularny tryb generowania potencjałów czynnościowych zapewnia stały, podstawowy poziom dopaminy w strukturach docelowych, podczas gdy fazowe uwolnienie dopaminy związane jest z erupcyjnym (z ang. *bursting*) generowaniem potencjałów czynnościowych.

Badania mechanizmów generowania aktywności erupcyjnej ugruntowały kluczową rolę receptorów NMDA w tym zjawisku. Wyniki przeprowadzonych eksperymentów wstępnych przeprowadzonych na modelu selektywnej, indukowalnej delecji kluczowej podjednostki (NR1) receptora NMDA, uważanej za niezbędną do powstania w pełni funkcjonalnych receptorów, pozwoliły połączyć fenotyp elektrofizjologiczny poszczególnych komórek dopaminergicznych z behawioralnymi skutkami zaburzenia aktywności erupcyjnej. Ponadto wyniki wstępne sugerują, że pomimo braku odpowiedzi na agonistę receptora NMDA, ekspozycja na agonistów receptorów cholinergicznych jest w stanie samodzielnie wywołać aktywność erupcyjną a mechanizm zaangażowany w rozwój tej aktywności jest niezależny od receptora NMDA.

Uzyskane wyniki skłoniły nas do podjęcia próby zbadania mechanizmów indukcji aktywności erupcyjnej w neuronach dopaminergicznych pod wpływem agonistów cholinergicznych. Celem przedstawionego projektu jest opisanie i scharakteryzowanie farmakologiczne zjawiska generowania aktywności erupcyjnej w neuronach dopaminergicznych śródmózgowia gryzoni, wywołanej aktywacją receptorów cholinergicznych. Ponadto w wyniku realizacji projektu określone zostaną miejsca projekcji neuronów wykazujących ten wzorec aktywności po podaniu agonistów receptorów cholinergicznych. Zaplanowane eksperymenty ostre przeprowadzone zostaną z użyciem jontoforetycznego podawania selektywnych agonistów receptorów nikotynowych i muskarynowych. Pomiary elektrofizjologiczne mające na celu identyfikację miejsc projekcji rejestrowanych komórek dodatkowo obejmować będą użycie stymulacji antydromowej. Analiza neuroanatomiczna miejsc rejestracji oraz stymulacji pozwoli na stworzenie mapy położenia neuronów dopaminowych wykazujących szczególnie silną odpowiedź erupcyjną na podanie agonistów cholinergicznych oraz określenie ich miejsc projekcji.

Wyniki uzyskane w toku realizacji projektu pozwolą określić typ receptorów cholinergicznych zaangażowanych w generowanie aktywności erupcyjnej niezależnej od receptora NMDA w neuronach dopaminergicznych. Dokładny opis parametrów tejże aktywności wraz z ich farmakologiczną charakterystyką pozwoli na poszerzenie dotychczasowego stanu wiedzy na temat aktywności neuronów układu nagrody. Pozwoli również na lepsze zrozumienie mechanizmów kontrolujących pojawienie się aktywności erupcyjnej, związanej z fazowym uwolnieniem dopaminy w strukturach docelowych. Jako że zaburzenia aktywności neuronów śródmózgowia, prowadzące do zmniejszonej ilości synaptycznie uwalnianej dopaminy skutkują wystąpieniem części objawów depresyjnych w modelach zwierzęcych, poznanie mechanizmów modulujących lub facylitujących pojawienie się tego wzorca aktywności poszerzy naszą wiedzę o podłożu chorób związanych z systemem nagrody i motywacji, w tym zachowań depresyjnych.