

Skąd wiemy, gdzie jesteśmy? Jak możemy znaleźć drogę z jednego miejsca do drugiego? I jak możemy przechowywać te informacje w taki sposób, aby móc skorzystać z niej idąc tą samą drogą następnym razem? Codzienne nasze życie podobnie jak życie innych zwierząt, poza automatycznym wykonywaniem różnorodnych czynności, wymaga świadomego działania. Wiemy, że w hipokampie znajdują się komórki (tzw. komórki miejsca, *place cells*), które są wzbudzone w momencie, w którym znajdujemy się w miejscu docelowym ale również informują nas, że znajdujemy się w miejscu zarówno związanym z bodźcem apetytywnym (np. dobra cukiernia, w której byliśmy już wcześniej) jak i awersyjnym (tu nie podchodź – bo „tu poraził Cię kiedyś prąd”). Wiemy jednocześnie, że istnieją szeroko rozpowszechnione różnice indywidualne w motywacji, przetwarzaniu informacji o przyjemności, czy w oczekiwaniu nagrody (różnice w stopniu wzbudzenia układu nagrody). Reakcja ta leży u podstaw motywacji oraz eksploracji przestrzeni w celu pozyskiwania nowych bodźców, które mogą nam przynieść subiektywne odczucie przyjemności. Układ nagrody, który jest naszym sprzymierzeńcem może doprowadzić do kompletnego wyniszczenia organizmu w patologicznych stanach związanych z uzależnieniem. Kiedy pacjent spróbuje narkotyku (substancji psychostymulującej) lub innego silnego bodźca apetytywnego, za pierwszym razem powoduje to uwalnianie dopaminy w mezolimbicznym układzie dopaminergicznym – odczuwa przyjemność. W rezultacie tego działania ciało migdałowe „uczy się”, że było to przyjemne doznanie. Ciało migdałowe nie tylko „uczy się”, że bodziec jest nagradzający ale również uczestniczy w asocjowaniu kontekstu przestrzennego, a więc bierze udział w procesie łączenia doznania przyjemności z całym szeregiem wskazówek przestrzennych (wzrok, węch, dotyk). W procesie tym uczestniczy m.in. hipokamp oraz struktury korowe m.in.: kora przedczołowa, kora śródwęchowa czy kora retrosplenialna. Badania zaproponowane w tym projekcie mają na celu przenieść labilne teoretyczne rozważania na temat mechanizmu asocjacji przestrzeni z emocjami na poziom biologii eksperymentalnej. W poprzednich badaniach wzbudzenie układu nagrody w znanym i apetytywnie zasocjowanym kontekstem badaliśmy poziomem emisji wokalizacji ultradźwiękowej w paśmie „50-kHz”. Okazało się, że odpowiedź ta nie jest jednolita w całej populacji i takie zróżnicowanie ułatwiło nam badania korelacyjne przy tworzeniu modelu matematycznego. Dowiedliśmy, że indukowana kontekstem (podawania substancji) 50-kHz ultradźwiękowa wokalizacja (będąca markerem apetytywnego stanu afektywnego) w warunkowanej odpowiedzi kontekstowej jest silnie związana (pozytywnie koreluje) ze stężeniem serotoniny w hipokampie, jądrach ciała migdałowego (*amygdala*) oraz korze przedczołowej, jak również ze stosunkiem glutaminian/glutamina w jądrze półleżącym (*nucleus accumbens*). Dowiedliśmy też istnienia ko-transmisji serotoninerгіczno-glutaminianergicznej w odpowiedzi na reekspozycję na apetytywnie zasocjowany kontekst i wykazaliśmy szereg neurochemicznych zależności korelacyjnych. Używając m.in. metod uczenia maszynowego stworzyliśmy matematyczny model relacji szeregu neuroprzekaźników i ich metabolitów – model indukowanej kontekstem aktywacji układu nagrody. Wspomnianą ko-transmisję zaobserwowaliśmy m.in. w jądrach ciała migdałowego (struktury biorącej udział w przetwarzaniu informacji o nagrodzie), a behawioralnie siłę tej ko-transmisji odzwierciedla właśnie wspomniana indukowana kontekstem ultradźwiękowa wokalizacja. Celem tego projektu jest badanie selektywnego rozsynchronizowania występującej ko-transmisji serotoninerгіczno-glutaminianergicznej w ciele migdałowatym. Jak chcemy tego dokonać? Użyjemy do tego tzw. metody chemogenetycznej (DREADD), gdzie do ciała migdałowego wprowadzać będziemy zaprojektowane receptory **hM3Dq** – aktywujący oraz **hM4Di** – hamujący. Receptory (ściślej geny kodujące białka receptorowe) będą transportowane dzięki stworzonym konstruktom wirusowym, które będą kierowały je do wyznaczonego celu (użycie specyficznego promotora). Celem tym będą neurony serotoninerгіczne lub glutaminianergiczne lub jedno i drugie. Dzięki temu, używając CNO (substancji „pasującej” tylko do tych receptorów) będziemy mogli hamować aktywność serotoninerгіczną, nie wpływając na glutaminianergiczną lub odwrotnie. Będziemy mogli również aktywować jeden szlak neurotransmisyjny hamując jednocześnie drugi. Badania te będą przeprowadzane w przestrzeni stworzonej specjalnie do tego projektu – umożliwiającej badanie zdolności nawigacyjnej jak i preferencji miejsca (4 narożniki). Podczas poszukiwania preferowanego miejsca będziemy mierzyli stan emocjonalny zwierzęcia oraz motywację nagrywając ultradźwiękową wokalizację – niesłyszalną dla człowieka. Dodatkowo mierzyli będziemy aktywność komórek miejsca – „modyfikowanych/wytworzonych” podczas treningu-asocjowania konkretnego narożnika z nagrodą farmakologiczną. Na podstawie wyników własnych oraz danych literaturowych, spodziewamy się, że zaproponowane modyfikacje ko-transmisji doprowadzą do labilności komórek miejsca, zmieniając równocześnie zabarwienie emocjonalne preferowanego miejsca – a co za tym idzie dekompozycję stanów emocjonalnych i pamięci przestrzennej. Spodziewamy się również, że zaproponowane modyfikacje będą przełączały skrajne stany emocjonalne z apetytywnego stanu na awersyjny i odwrotnie, które będziemy mogli rejestrować w paśmie niesłyszalnym dla człowieka (wokalizacja ultradźwiękowa). Dodatkowo planujemy zastosowanie metody catFISH definiującej nam, które z populacji neuronów były aktywne i gotowe do zmian (plastyczności) przed i po modyfikacjach chemogenetycznych. W przyszłości badania te mogą w znacznej mierze przyczynić się do stworzenia innowacyjnej terapii uzależnień.