

Przez plastyczność synaptyczną rozumie się taką cechę synaps, że pod wpływem aktywności neuronalnej zmieniają się ich właściwości funkcjonalne i morfologiczne. Obecnie uważa się, że plastyczność synaptyczna stanowi istotny substrat procesów pamięciowych, stąd bardzo duże zainteresowanie badaczy tym zjawiskiem. Od przeszło 40 lat intensywnie jest badana plastyczność synaps pobudzających (glutaminianergicznymi). Poznano wiele form tej plastyczności oraz udało się częściowo poznać jej mechanizmy molekularne. Znacznie mniej wiadomo o plastyczności transmisji hamującej (GABAergicznej). Neuronów GABAergicznych jest w mózgu zdecydowanie mniej niż glutaminianergicznych oraz są one znacznie bardziej zróżnicowane, co bardzo utrudnia badanie ich właściwości plastycznych. Tym niemniej, dzisiaj wiadomo, że synapsy hamujące są również plastyczne lecz mechanizmy tej plastyczności są poznane w bardzo niewielkim stopniu. Celem niniejszego projektu jest pogłębienie naszej wiedzy na temat mechanizmów molekularnych zmian plastycznych zachodzących w synapsach hamujących. Nasza grupa badawcza bada model plastyczności w formie wzmocnienia synaps GABAergicznych (tzw. iLTP), która jest indukowana przez krótkie podanie agonisty receptora glutaminianu (NMDA). Jest to tzw. plastyczność heterosynaptyczna, w której inicjujący sygnał (wapniowy) zaczyna się od aktywności receptorów glutaminianu typu NMDA a następnie zachodzi mechanizm prowadzący do zmian plastycznych w synapsach hamujących. Nasze badania dotyczyć będą trzech zadań, które sformułowano na bazie wstępnych, nieopublikowanych wyników eksperymentalnych. Po pierwsze, zauważyliśmy, że indukcji iLTP towarzyszy wydłużenie czasu trwania prądów synaptycznych w synapsach hamujących. To jest istotna obserwacja albowiem zmiana czasu trwania sygnału synaptycznego hamującego może istotnie wpływać na funkcjonowanie całej sieci neuronalnej. W trakcie naszych badań sprawdzimy czy efekt ten jest związany z kumulacją w synapsie receptorów GABA_A typu $\alpha 5\beta 3\gamma 2$, które wykazują powolną kinetykę. Dzięki współpracy z prof. A.Barberisem z IIT w Genewie będziemy mogli tę hipotezę zweryfikować stosując technikę pozwalającą na badanie lateralnej ruchliwości błonowej określonego typu receptorów. Po drugie, zbadamy mechanizmy plastyczności synaps GABAergicznych tworzonych na neuronach GABAergicznych. Dotychczas badano ten problem jedynie na tzw. komórkach głównych (piramidowych), które są pobudzające. W ostatnim okresie odkryliśmy, że tzw. peptyd RGD (ligand integrzyn) indukuje wzmocnienie synaps hamujących na interneuronach natomiast w przypadku tych synaps na komórkach głównych, prowadzi do depresji synaptycznej. W ramach niniejszego projektu postaramy się opisać mechanizmy plastyczności zależnej od integrzyn. Trzecie zadanie badawcze dotyczyć będzie modulacji plastyczności synaps GABAergicznych przez dopaminę. Nasze wstępne wyniki pokazują, że w przypadku komórek piramidowych, dopamina w sposób długotrwały wzmacnia sygnały przewodzone przez synapsy hamujące, sugerując modulację zjawiska plastyczności synaps GABAergicznych. Zamierzamy zbadać jak farmakologiczna aktywacja lub zablokowanie aktywności poszczególnych receptorów dopaminy wpływa na plastyczność synaps hamujących zarówno na interneuronach hamujących jak i w komórkach głównych glutaminianergicznych. Projekt ten dotyczy fundamentalnego problemu plastyczności synaptycznej, która, jak już podkreślono, stanowi istotny substrat procesów uczenia się i pamięci. Coraz więcej przesłanek wskazuje na udział transmisji GABAergicznej w tworzeniu tzw. engramu pamięciowego jednakże mechanizmy udziału tego typu plastyczności w jego tworzeniu dopiero zaczynają być poznawane i w ten właśnie nurt badań wpisuje się niniejszy projekt. W szczególności, scharakteryzowanie mechanizmów plastyczności GABAergicznej na różnych typach interneuronów hamujących wydaje się być konieczne do zrozumienia jej roli w funkcjonowaniu sieci neuronalnych. Zbadanie wpływu dopaminy na plastyczność GABAergiczną wpisuje się w szeroki i bardzo obiecujący nurt badań nad neuromodulacją zjawiska plastyczności synaptycznej. Należy wspomnieć, że dysfunkcje transmisji hamującej są jednym z podstawowych patomechanizmów wielu chorób w tym epilepsji, autyzmu i schizofrenii. W tym kontekście, nasz wkład w poznanie mechanizmów plastyczności synaps hamujących może okazać się istotny w kontekście badań klinicznych.