

Jednym z najważniejszych zagadnień współczesnej neuronauki jest poznanie molekularnych i komórkowych mechanizmów leżących u podstaw uczenia się. Kodowanie śladów pamięciowych w sieciach neuronalnych w dużej mierze polega na zmianach plastycznych w obrębie synaps, które prowadzą do zwiększenia lub zmniejszenia ich efektywności. W odniesieniu do synaps pobudzających (glutaminianergicznych) plastyczność ta ma najczęściej postać długotrwałego wzmocnienia (LTP) lub osłabienia synaptycznego (LTD), których mechanizmy są relatywnie dobrze poznane. Jednakże, oprócz synaps pobudzających, niemal każdy region mózgu zawiera również synapsy hamujące, które w większości wydzielają neurotransmitter GABA i pełnią kluczową rolę m.in. w genezie rytmów mózgowych oraz są ważnym celem czynników farmakologicznych (benzodiazepiny, anestetyki, neurosteroidy). Jeszcze do niedawna sądzono, że synapsy hamujące kontrolują stabilność sieci neuronalnych same nie ulegając większym modyfikacjom. Ten obraz zmienił się w ostatnich latach, w związku z odkryciem licznych form długotrwałej plastyczności synaps hamujących.

Obecnie znamy kilka rodzajów plastyczności synaps GABAergicznych, lecz ich mechanizmy indukcji i ekspresji pozostają praktycznie niezbadane, a tym samym nasza wiedza o roli ponad 20% synaps mózgowych podczas uczenia się jest bardzo ograniczona. Dlatego celem niniejszego projektu jest zbadanie molekularnych mechanizmów plastyczności synaps hamujących w hipokampie. Tylko w rejonie CA1 hipokampa możemy wyróżnić ponad 20 typów różnych interneuronów hamujących, w związku z tym w niniejszym projekcie wybraliśmy kilka z nich, stosując kryterium różnorodności funkcjonalnej. W ramach proponowanego projektu zamierzamy zbadać molekularne mechanizmy determinujące odmienne formy plastyczności w synapsach hamujących utworzonych przez różne interneurony: cholecystokininowe, neuroglejowe, dwuwarstwowe oraz OLM na komórkach piramidowych rejonu CA1 hipokampa. Dodatkowo planujemy przyjrzeć się bliżej mechanizmom plastyczności GABAergicznej, leżącej u podstaw zjawiska dysinhibicji, analizując plastyczność synaps hamujących w połączeniach typu interneuron- interneuron. Celem niniejszego projektu jest również zdefiniowanie i zbadanie fazy konsolidacji plastyczności GABAergicznej i jej zależności od lokalnej translacji białka w dendrycie oraz transkrypcji jądrowej.

Sądzimy, że rezultaty przeprowadzonych badań rzucą nowe światło na rolę synaps hamujących w procesach pamięciowych i kognitywnych. Szczegółowe cele badawcze niniejszego projektu dotyczą kluczowych problemów neuroplastyczności: funkcji synaps hamujących, molekularnych mechanizmów zmian plastycznych w synapsach, roli plastyczności homo- i heterosynaptycznej oraz procesu konsolidacji w kodowaniu śladów pamięciowych. Uważamy, że proponowane badania znacząco poszerzą wiedzę na temat roli synaps hamujących w hipokampie, a w dłuższej perspektywie przyczynią się do pełniejszego zrozumienia mechanizmów, za pomocą których wspomniane synapsy zmieniają swoją efektywność i współtworzą ślady pamięciowe. Warto podkreślić, że synapsy hamujące, oprócz funkcji sieciowej, odgrywają również kluczową rolę w różnych neuropatologiach. Utrata równowagi pomiędzy transmisją pobudzającą i hamującą leży u podstaw patomechanizmów m.in. padaczki, schizofrenii i zaburzeń ze spektrum autyzmu. Tak więc, poznanie nowych mechanizmów plastyczności synaps hamujących otworzy obiecujące perspektywy dla nowych terapii farmakologicznych.