

Plastyczność synaptyczna zależna od aktywności jest to właściwość układu nerwowego, która pozwala neuronom komunikować się i zmieniać ich połączenia, które powstają podczas nabywania nowych doświadczeń. Przebudowa połączeń synaptycznych oraz zmiana ich siły daje początek trwałym wspomnieniom, które tworzą biologiczną podstawę funkcji umysłowych. Natomiast zaburzona plastyczność leży u podłoża wielu schorzeń neurologicznych w tym depresji, schizofrenii czy uzależnień. Należy podkreślić, że przez długi czas badania koncentrowały się na wyjaśnieniu funkcjonalnych oraz strukturalnych aspektów plastyczności transmisji glutaminianergicznej (pobudzającej), pozostawiając w tle obraz synaps hamujących nie podlegających zmianom plastycznym. Dzięki licznym badaniom przeprowadzonym w ostatnich latach nasza wiedza na ten temat została poszerzona i obecnie wiemy, że synapsy GABAergiczne są niezwykle plastyczne. Wyjaśnienie mechanizmu zmian plastycznych, którym podlegają synapsy hamujące jest wiodącym kierunkiem w neurobiologii.

Mimo, że w hipokampie interneurony stanowią jedynie ok. 10-15 % wszystkich komórek ze względu na ich dużą różnorodność, pełnią kluczową rolę w synchronizacji aktywności sieci neuronalnej. Według najnowszych badań w obszarze CA1 zidentyfikowano na podstawie cech morfologicznych, wzorca wyładowań potencjałów czynnościowych lub ekspresji różnych czynników molekularnych, co najmniej 23 typy różnych hamujących komórek. Interneurony zawierające somatostatynę (SST) oraz parwalbuminę (PV) tworzą dwie obszerne grupy, które pełnią kluczową rolę w procesach uczenia się i konsolidacji pamięci. Zaobserwowano, że komórki SST oraz PV unerwiają i kontrolują aktywność komórek miejsca, odpowiedzialnych za kodowanie i przechowywanie informacji przestrzennej. Ponadto, udowodniono, że interneurony zawierające wazoaktywny polipeptyd jelitowy (VIP) biorą udział w dysinhibicji komórek piramidowych drogą supresji innych interneuronów GABAergicznych. Powyższe odkrycia potwierdzają, że sieć hamująca odgrywa ważną rolę w procesach uczenia się i pamięci. Poprzednie badania prowadzone pod kierunkiem prof. J. Mozrzymasa wskazały na udział metaloproteinaz (MMPs)-białek macierzy zewnątrzkomórkowej oraz integryn w procesie indukcji oraz utrzymania plastyczności synaps hamujących zlokalizowanych na komórkach piramidowych w hipokampie. Niemniej jednak, dokładny mechanizm komórkowy i molekularny plastyczności GABAergicznej indukowanej na konkretnych typach interneuronów wciąż w dużej mierze pozostaje nieznany. Celem zaplanowanych badań w ramach projektu „SONATINA 7” jest zgłębienie wiedzy na temat plastyczności transmisji hamującej w komórkach PV i SST oraz wyjaśnienie roli kilku czynników molekularnych, w tym białek adhezyjnych, MMPs oraz udziału receptorów dopaminergicznych w jej molekularnym mechanizmie. Badania zostaną przeprowadzone z wykorzystaniem techniki elektrofizjologicznej, która pozwala na rejestrację sygnału z konkretnego typu interneuronu w skrawkach mózgowych. W celu indukcji plastyczności zostaną wykorzystane zarówno protokoły chemiczne jak i elektryczne. Dodatkowo, badania zostaną poszerzone o aspekt plastyczności GABAergicznej zachodzącej w specyficznych synapsach tworzonych przez różne typy interneuronów. W tym celu zostanie wykorzystana technika optogenetyki, która pozwala na kontrolowanie za pomocą światła aktywności wybranych grup interneuronów w których występują światłoczułe białka-opsyny.

Należy podkreślić, że do prawidłowego funkcjonowania układu nerwowego niezbędne jest zachowanie balansu pomiędzy transmisją hamującą a pobudzającą a jego zachwianie towarzyszy wielu chorobom układu nerwowego. Dlatego uważa się, że badania dotyczące wyjaśnienia mechanizmów strukturalnej oraz funkcjonalnej plastyczności GABAergicznej, indukowanej w interneuronach, są niezbędne nie tylko do lepszego zrozumienia mechanizmów leżących u podstaw prawidłowego rozwoju i zachowania, ale także do zidentyfikowania etiologii różnych zaburzeń psychiatrycznych i neurologicznych w celu opracowania nowych terapii. Rezultatem przeprowadzonych doświadczeń będzie poszerzenie wiedzy na temat mechanizmu plastyczności synaps hamujących oraz dokładniejsze poznanie funkcjonowania sieci hipokampalnej.