

Streszczenie popularnonaukowe

Balans pomiędzy sygnałami pobudzającymi i hamującymi w mózgu, znany jako równowaga pobudzenia/hamowania (*excitation/inhibition; E/I*) jest kluczowym aspektem prawidłowego funkcjonowania mózgu. Zakłócenie równowagi E/I może prowadzić do nieprawidłowości w aktywności obwodów neuronalnych, co często obserwuje się w przypadkach zaburzeń neurologicznych i psychiatrycznych, takich jak zaburzenia ze spektrum autyzmu (ASD) i schizofrenia. Zmieniona wrażliwość na bodźce sensoryczne w tych zaburzeniach może być wynikiem nieprawidłowego balansu E/I w układach korowo-wzgorzowych, które odpowiadają za przetwarzanie informacji sensorycznych. Istotną rolę w zachowaniu tej równowagi odgrywa modulacja hamująca, pochodząca z jądra siatkowatego wzgórza (TRN). Niemniej jednak, niewiele wiadomo na temat tego, jak regulowane są rozwój i utrzymanie równowagi E/I w obwodach pomiędzy korą mózgu, wzgórzem a TRN.

Ostatnie eksperymenty naszej grupy badawczej wykazały, że ekspresja genów kształtujących właściwości elektrofizjologiczne neuronów wzgórza jest regulowana przez czynnik transkrypcyjny TCF7L2, którego mutacje wiążą się z ryzykiem wystąpienia zaburzeń neuropsychiatrycznych, w tym ASD, schizofrenii i opóźnień neurorozwojowych. Na podstawie tych wyników i mojej obserwacji, że neurony wzgorzowe z deficytem TCF7L2 wykazują zaburzenia mechanizmów hamowania potencjałów czynnościowych, postuluję, że TCF7L2 reguluje ustanawianie równowagi E/I w połączeniach między TRN a wzgórzem.

Aby zbadać postawioną hipotezę, proponuję projekt mający na celu zbadanie wpływu usunięcia (nokautu) genu *Tcf7l2* ze wzgórza mózgu na wczesnym etapie rozwoju postnatalnego na równowagę E/I. Projekt skoncentruje się na dobrze opisanym szlaku somatosensorycznym w układzie korowowzgórzowym-TRN. Badanie to udzieli odpowiedzi na następujące pytania: (i) Jak nokaut *Tcf7l2* we wzgórzu wpływa na aktywność elektrofizjologiczną i przetwarzanie sygnałów pobudzających i hamujących w układzie korowowzgórzowym-TRN (Zadania 1 i 2)? (ii) Jakie są konsekwencje nokautu *Tcf7l2* we wzgórzu dla funkcjonowania połączeń hamujących (GABAergicznych) w układzie korowowzgórzowym-TRN (Zadania 3, 4 i 5)?

Aby odpowiedzieć na te pytania, będę korzystać z metod elektrofizjologii, mikroskopii elektronowej, biochemii i biologii molekularnej. Za pomocą techniki patch-clamp, służącej do pomiaru aktywności elektrycznej z pojedynczych neuronów (1) ocenię właściwości elektrofizjologiczne neuronów TRN i wzgórza. Następnie, łącząc metody zakresu stymulacji świetlnej neuronów i patch-clamp, (2) zaobserwuję specyficzny wpływ sygnałów pobudzających i hamujących na odpowiedź elektrofizjologiczną neuronów wzgórza. Za pomocą mikroskopii elektronowej (3) przeanalizuję morfologię synaps GABAergicznych łączących wzgórze i TRN. Następnie, (4) zbadam stężenie wytwarzanego przez TRN neuroprzekaźnika hamującego GABA w przestrzeni międzykomórkowej wzgórza, za pomocą mikrodializy i wysokosprawnej chromatografii ciekłej. Następnie (5) przeanalizuję skład białkowy synapsy GABAergicznej we wzgórzu, ilościowo określając poziomy receptorów GABA oraz kilku enzymów składających się na szlak neurosekrecji GABA.

Wyniki uzyskane w ramach tego projektu pozwolą mi zrozumieć rolę TCF7L2 w ustanawianiu równowagi E/I w układzie korowowzgórzowym-TRN i dostarczą wglądu w jej mechanizm. Zrozumienie tych procesów na poziomie szlaku somatosensorycznego będzie również stanowić punkt wyjścia do uogólnienia moich wyników na zaburzenia funkcjonowania obwodów wyższego rzędu we wzgórzu mózgu. Docelowo, efekty tego projektu mogą prowadzić do powstania pierwszego mysiego modelu do badania zaburzeń równowagi E/I we wzgórzu związanych z zaburzeniami neuropsychiatrycznymi.