

## **GABAergiczna plastyczność synaptyczna behawioralnej skali czasu**

W dynamicznie rozwijających się neuronaukach szczególnie uwagę poświęca się badaniu skomplikowanych mechanizmów molekularnych, komórkowych i sieciowych, które leżą u podstaw uczenia się i pamięci. Badania eksperymentalne wskazują, że proces kodowania śladów pamięciowych jest głównie związany z modyfikacjami zachodzącymi w synapsach, czyli miejscach kontaktu między neuronami. Modyfikacje te określa się mianem plastyczności synaptycznej. Najlepiej zbadane w obrębie synaps pobudzających, zmiany te mogą prowadzić do ich długotrwałego wzmocnienia (mówimy wtedy o zjawisku LTP, ang. *long-term potentiation*) lub osłabienia przekazywania informacji (LTD, ang. *long-term depression*).

Oprócz synaps pobudzających, w niemal każdej strukturze mózgu znajdują się również hamujące synapsy GABAergiczne. Pełnią one ważną rolę w tworzeniu rytmów mózgowych i wpływają na procesy poznawcze. Co istotne, synapsy hamujące stanowią również cel dla różnych leków, takich jak benzodiazepiny, anestetyki i neurosteroidy. Przez długi czas przeważało przekonanie, że synapsy hamujące nie ulegają długotrwałym zmianom plastycznym. Ich główną rolę wydawało się regulowanie stabilności sieci neuronalnych poprzez kontrolowanie częstotliwości i synchronizacji generowanych potencjałów czynnościowych w neuronach pobudzających. Jednak ostatnie lata przyniosły odkrycie różnorodnych form długotrwałej plastyczności w synapsach hamujących *in vitro*, a także obserwacje zmian siły tych synaps podczas uczenia się u myszy. Kluczowa różnica pomiędzy dobrze poznaną plastycznością synaps pobudzających i dopiero poznawaną plastycznością synaps hamujących leży w mechanizmach indukcji. Bowiem w przypadku synaps hamujących, większość znanych form plastyczności charakteryzuje się heterosynaptycznością. To oznacza, że zmiany plastyczne w synapsie hamującej wymagają wcześniejszych zmian plastyczności w sąsiednich synapsach pobudzających.

Aktualne badania nad plastycznością synaps GABAergicznych napotykają jednak na dwie główne trudności. Po pierwsze, w mózgu istnieje wiele różnych rodzajów neuronów hamujących. Tylko w hipokampie, który pełni ważną rolę w procesie kodowania pamięci przestrzennej, zidentyfikowano ponad 20 różnych rodzajów interneuronów hamujących tworzących synapsy GABAergiczne. Po drugie, powszechnie stosowane metody wywołujące plastyczność synaps hamujących *in vitro* lub w skrawkach mózgowych *ex vivo*, nie oddają dokładnie warunków panujących w sieciach neuronalnych mózgu, co może prowadzić do powstawania artefaktów. Pierwszy etap niniejszego projektu ma na celu rozwiązanie obu tych problemów. Głównym celem początkowej fazy projektu jest odkrycie istotnych fizjologicznie mechanizmów indukcji plastyczności GABAergicznej na poziomie molekularnym, komórkowym i sieciowym. W szczególności zaplanowano zbadanie wzajemnego oddziaływania między synapsami pobudzającymi a różnymi synapsami hamującymi hipokampa. Opisanie mechanizmów tych oddziaływań pozwoli na zrozumienie fundamentów kształtujących plastyczność synaps hamujących.

Choć odkrycie plastyczności Hebbowskiej synaps pobudzających, do której zalicza się LTP i LTD, miało istotne znaczenie w zrozumieniu mechanizmów uczenia się, nie wyjaśnia ono istotnych aspektów uczenia się skojarzeniowego (ang. *associative learning*). W celu przezwyciężenia ograniczeń plastyczności Hebbowskiej, niedawno opisano nową formę plastyczności w synapsach pobudzających, zwaną plastycznością behawioralnej skali czasu (BTSP, ang. *behavioral time scale plasticity*). W ramach BTSP aktywność jednej pobudzającej ścieżki neuronalnej inicjuje wyładowanie dendrytyczne (ang. *dendritic spike*). Wyładowanie to powoduje następnie wzmocnienie wszystkich synaps pobudzających, które były aktywne kilka sekund przed, w trakcie i kilka sekund po wyładowaniu. Tym samym plastyczność ta umożliwia wzmocnienie synaps pobudzających w skali czasowej trwania uczenia się.

Badania nad BTSP wykazały, że jest ona fundamentalna dla procesu kształtowania się komórek miejsca (ang. *place cells*) w hipokampie, co jest kluczowe dla przyswajania pamięci przestrzennej przez myszy. Niemniej jednak, dotychczas nikt nie badał, czy indukcja BTSP w synapsach pobudzających wpływa na zmiany plastyczne w pobliskich synapsach hamujących. W ramach tego projektu planujemy zbadać, w jaki sposób indukcja BTSP wpływa na siłę różnych synaps hamujących, a następnie dokładnie poznać mechanizmy molekularne i komórkowe tych form plastyczności GABAergicznej. To pozwoli nam lepiej zrozumieć rolę plastyczności synaps hamujących jako kluczowego mechanizmu uczenia się i pamięci.