

Streszczenie rozprawy doktorskiej pt. “Badanie mechanizmów plastyczności transmisji GABAergicznej w interneuronach i komórkach piramidowych hipokampa myszy” w języku polskim

Jedną z kluczowych funkcji poprawnie funkcjonującego mózgu jest zdolność do morfologicznych i funkcjonalnych zmian tkanki nerwowej, zwana neuroplastycznością. W ostatnich latach, szczególną uwagę zyskały badania nad transmisją hamującą, a w szczególności nad jej plastycznym komponentem. Transmisja GABAergiczna jest krytyczna dla utrzymania balansu pomiędzy transmisjami pobudzającą i hamującą, odgrywając zasadniczą rolę w wielu kognitywnych procesach, w tym w procesach uczenia się czy tworzenia pamięci. Transmisję ta dzieli się na dwie główne składowe: transmisję fazową oraz toniczną. Podczas gdy przewodzenie fazowe mediowane jest przez receptory $GABA_A$ znajdujące się w synapsach, hamowanie toniczne zależne jest od receptorów znajdujących się w poza synapsami. Poza synapsą, neuroprzekaźnik GABA obecny jest w niskich, submikromolarnych stężeniach, aktywując ekstrasynaptyczne, charakteryzujące się wysokim powinowactwem do GABA, receptory $GABA_A$, powodując ich trwałe przewodzenie. W zależności od typu komórki, ekstrasynaptyczne prądy toniczne w hipokampie mogą być mediowane przez receptory $GABA_A$ z różnorodnym składem podjednostkowym, jednak to receptory $GABA_A$ zawierające w swoim składzie podjednostkę $\alpha 5$ lub δ uważa się za dominujące w tym procesie. Badania wskazują, że pozasynaptyczne receptory $GABA_A$ mogą odgrywać kluczową rolę w uczeniu się i w kształtowaniu pamięci zależnej od hipokampa. Co więcej, coraz więcej dowodów naukowych wskazuje, że nie tylko pobudzająca, ale i hamująca transmisja GABAergiczna podlega plastycznym zmianom zachodzącym w mózgu podczas różnych procesów poznawczych. Naturalne wydaje się więc pytanie, czy poza transmisją synaptyczną, również transmisja toniczna może być objęta zmianami plastycznymi. Mimo, że dotychczas głównym obiektem badań w regionie CA1 hipokampa były komórki piramidowe, to jednak zauważalnie rośnie zainteresowanie zbadaniem zjawisk plastycznych zachodzących przy udziale interneuronów. Spośród wielu typów hipokampalnych interneuronów mających swoje zakończenia aksonalne na błonach komórek piramidowych oraz innych interneuronach, dwa z nich są szczególnie interesujące – interneurony charakteryzujące się syntezą białka parwalbuminy (PV+ INs) oraz te, które syntezują białko somatostatynę (SST+ INs). Dobrze opisano ich fundamentalny wpływ na regulację dynamiki działania sieci neuronalnej w hipokampie, jak również na konsolidację pamięci. W niniejszej rozprawie doktorskiej podjęto próbę zbadania, czy hamowanie

toniczne może być zjawiskiem plastycznym. Zastosowanie modelu plastyczności transmisji GABAergicznej zależnej od receptorów NMDA, myszy transgenicznych oraz myszy typu dzikiego pozwoliło nam opisać zależne od typu komórki zmiany plastyczne, jakim podlega hamowanie toniczne. Ponadto, określono zmiany w udziale receptorów GABA_A z podjednostką $\alpha 5$ lub δ w mediowaniu prądów tonicznych po indukcji plastyczności. Wykazano, że zmiany plastyczne w wykorzystywanym modelu wiążą się ze znacznym wzrostem prądu tonicznego w komórkach piramidowych hipokampa. Co więcej, efekt ten był skorelowany ze zwiększonym udziałem pozasynaptycznych receptorów $\alpha 5$ GABA_A, podczas gdy pula receptorów z podjednostką δ nie została naruszona. Badania nad wspomnianymi wyżej interneuronami ukazały jednak bardziej skomplikowany obraz neuroplastyczności. W tym przypadku wykazano dwukierunkową plastyczność hamowania tonicznego zależnego od typu komórki. Podobnie jak w przypadku komórek piramidowych interneurony zawierające białko somatostatynę charakteryzowały się znacznym wzmocnieniem tonicznego prądu GABAergicznego, a zmiany te były zależne od zwiększenia populacji receptorów $\alpha 5$ GABA_A. Odmienne wyniki uzyskano w przypadku badań nad interneuronami zawierający parwalbuminę. Zarówno interneurony generujące krótkotrwałe potencjały czynnościowe o wysokiej częstotliwości (fast-spiking PV⁺ INs), ale i interneurony, których wzorzec wyładowań wskazywał na niższą częstotliwość długotrwałych wyładowań (non-fast spiking PV⁺ INs) wykazywały istotne zmniejszenie pozasynaptycznych prądów tonicznych po indukcji plastyczności. Obserwowanemu efektowi towarzyszył znacząco zmniejszony udział receptorów δ GABA_A, ale i niewielki wzrost udziału prądów zależnych od $\alpha 5$ GABA_A. Wyniki te wskazują, że plastyczność hamowania tonicznego jest nowym wymiarem neuroplastyczności, a mechanizmy leżące u jej podstaw zależą od typu neuronów, a także równowagi w udziale receptorów GABA_A zawierających podjednostki $\alpha 5$ oraz δ . Podsumowując, badania te dostarczają solidnych dowodów na kluczową rolę ekstrasynaptycznych receptorów GABA_A w modulacji transmisji hamującej oraz ich wpływ na działanie sieci neuronalnych.

Streszczenie rozprawy doktorskiej pt. “Badanie mechanizmów plastyczności transmisji GABAergiczej w interneuronach i komórkach piramidowych hipokampa myszy” w języku angielskim

One of the essential functions of a properly functioning brain is the ability to morphological and functional changes of neural tissue, called neuroplasticity. In recent years inhibitory transmission, the process by which neurons suppress or reduce the activity of other neurons gained a remarkable attention. Inhibitory transmission, with its main neurotransmitter GABA, is critical in maintaining the balance between excitation and inhibition in the brain, and is believed to play a key role in a wide range of brain functions, including learning, memory and behavior. The inhibitory GABAergic transmission has two major components: tonic and phasic. While phasic signalling is mediated by GABA_A receptors at postsynaptic densities, tonic inhibition relies on high affinity receptors located at extrasynaptic regions. Ambient GABA, present in low, submicromolar concentrations, are able to activate extrasynaptic GABA_A receptors leading to their persistent conductance. Depending on the cell type, tonic currents in hippocampus can be mediated by a variety of GABA_A receptor subtypes, but $\alpha 5$ and δ subunits are considered to be predominant. It has been demonstrated that extrasynaptic $\alpha 5$ - and δ -containing GABA_A may play a crucial role in learning and memory formation dependent on the hippocampus. Recently, a growing body of evidence indicates that not only excitatory, but also inhibitory synaptic transmission undergoes plastic changes occurring in the brain during a variety of cognitive tasks. It seems natural, therefore, to ask whether, not only phasic inhibition, but also tonic inhibition could be affected by plastic changes. While the main objects of studies in the hippocampal CA1 region are principal cells, it is thus appealing to investigate the plasticity in interneurons. Two of the different types of interneurons exhibit a large diversity in innervating pattern of the principal cells and of other interneurons - parvalbumin-containing (PV+ INs) and somatostatin-containing (SST+ INs) interneurons. It is described that both of them are crucial in regulating the hippocampal neuronal network dynamics, having a substantial impact on memory consolidation. Herein, we made an attempt to investigate whether the tonic inhibition could be a plastic phenomenon. Use of the NMDAR-dependent GABAergic plasticity model, wild-type and transgenic mice allowed us to describe the cell type-dependent plastic changes that tonic inhibition undergoes. Furthermore, we defined the shifts in the participation of $\alpha 5$ - and δ -containing GABA_A in tonic currents after induction of plasticity. We reported that induction of plasticity is associated with a significant

increase in tonic current in principal cells. Moreover, this effect was correlated with an increased proportion of extrasynaptic $\alpha 5$ -GABA_A receptors, while the pool of δ -GABA_A receptors was not affected. Interestingly, research on inhibitory interneurons has shown a bidirectional plasticity of tonic inhibition. Somatostatin-containing interneurons were characterized with enhancement of GABAergic tonic current and these changes were dependent on increase of $\alpha 5$ GABA_ARs population extrasynaptically. Different results were obtained, when parvalbumin-containing interneurons were examined. Both fast-spiking and non-fast spiking PV⁺ interneurons showed a reduction of extrasynaptic tonic currents after the plasticity induction. The observed effect was accompanied by a remarkably reduced proportion of δ GABA_ARs and a relatively small increase of participation in tonic currents mediated by $\alpha 5$ GABA_ARs. We conclude that plasticity of tonic inhibition is a novel dimension of the inhibitory neuroplasticity and the underlying mechanisms depend on the cell-specific balance in participation of $\alpha 5$ and δ subunit-containing GABA_A receptors. In conclusion, our research provides a solid evidence for the crucial role of extrasynaptic GABA_A receptors in modulating inhibitory transmission and their impact on the function of neuronal networks.