

mgr Anna Cały

Tytuł rozprawy: Wpływ procesu starzenia na neuronalne mechanizmy decyzji przestrzennych

Streszczenie

Plastyczność synaps glutaminianergicznych grzbietowej części pola CA1 (dCA1) hipokampa uważana jest za neuronalne podłoże procesów poznawczych angażujących informację przestrzenną. Ze względu na upośledzone działanie hipokampa u starszych osobników, wciąż pozostaje niewyjaśnione w jaki sposób starsze zwierzęta i ludzie w podeszłym wieku dokonują wyborów przestrzennych, czyli takich, w których wykorzystują informację przestrzenną do rozróżnienia identycznych obiektów znajdujących się w różnych lokalizacjach. W niniejszej dysertacji wykorzystałam klatkę IntelliCage do badania procesów behawioralnych, które wspierają wybory przestrzenne starszych samic myszy żyjących w grupie. Miarą zachodzącej plastyczności synaptycznej indukowanej w czasie treningu były zmiany morfologii kolców dendrytycznych i ekspresji jednego z najliczniej występujących białek rusztowania synapsy glutaminianergicznej, PSD-95 (ang. *postsynaptic density protein 95*; białko zagęszczenia postsynaptycznego 95). Białko PSD-95 reguluje funkcje synaps, a obniżenie jego poziomu zaburza transmisję poprzez receptory AMPA (aktywowane przez kwas α -amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolopropionowy) i NMDA (aktywowane przez kwas N-metylo-D-asparaginowy) dla glutaminianu.

Zaobserwowałam, że trening wyboru przestrzennego indukował skorelowane kurczenie się kolców dendrytycznych i obniżenie poziomu białka PSD-95 w dCA1 u młodych dorosłych myszy. Co więcej, zmniejszenie syntezy PSD-95 w neuronach dCA1, za pomocą shRNA wprowadzanego do komórek z użyciem wektorów lentiwirusowych kodujących krótką szpilkę specyficzną dla mRNA PSD-95 (ang. *short hairpin RNA*, shRNA), zaburzyło wybór naroźnika z nagrodą, podczas gdy preferencja nagrody pozostała niezmienną. Z kolei, zwiększona ekspresja zmutowanej wersji białka PSD-95, w wariantcie w którym Seryna 73 została zamieniona na Alaninę uniemożliwiając fosforylację tej reszty aminokwasowej (PSD95_S73A) oraz dysocjację

PSD-95 od receptorów NMDA, skutkowało zarówno zaburzeniami w podejmowaniu decyzji przestrzennych, jak i nasiliła nawykowe zachowania perseweracyjne oraz osłabiła patrolowanie środowiska.

Starsze myszy, natomiast, stosowały strategie behawioralne charakteryzujące się zwiększoną tendencją do wizyt perseweracyjnych i interakcji społecznych. Ta strategia doprowadziła do wykształcenia dużej preferencji narożnika z nagrodą, a doświadczenie treningu osłabiło korelację między poziomem białka PSD-95 i wielkością kolców dendrytycznych. Co więcej, obniżenie poziomu białka PSD-95 w dCA1 nie zaburzyło skuteczności wyboru przestrzennego ani preferencji nagrody przez stare myszy.

Przedstawione dane wskazują zatem, iż młode myszy, aby dokonywać właściwych wyborów przestrzennych, wymagają plastyczności synaptycznej w dCA1 zależnej od PSD-95, podczas gdy stare zwierzęta kierują się strategią niezależną od poziomu białka PSD-95 w regionie dCA1, polegającą na obserwacji swoich współlokatorów z klatki i trzymaniu się preferowanego narożnika w poszukiwaniu nagrody. Podsumowując, wyniki przedstawione w niniejszej rozprawie wskazują, że starsze myszy łączą alternatywne strategie behawioralne i neuronalne w celu zdobycia nagrody w złożonym środowisku.

Abstract

Cognitive processes that require spatial information rely on synaptic plasticity in the dorsal CA1 area of the hippocampus (dCA1). Since the function of the hippocampus is impaired in aged individuals, it remains unknown how aged animals make spatial choices – choices that require spatial information to distinguish between identical objects with different locations. Here, we used IntelliCage to study behavioural processes that support spatial choices of aged female mice living in a group. As a proxy of training-induced synaptic plasticity, we analysed the morphology of dendritic spines and expression of one of the most abundant synaptic scaffold proteins, PSD-95 (*postsynaptic density protein 95*).

We observed that spatial choice training in young adult mice induced correlated shrinkage of dendritic spines and downregulation of PSD-95 in dCA1. Moreover, long-term depletion of PSD-95 by shRNA (*short hairpin RNA*, shPSD95) in dCA1 limited correct choices to a reward corner, while reward preference was intact. Moreover, overexpression of the mutant form of PSD-95, with Serine 73 substituted by Alanine (PSD95_S73A) preventing phosphorylation that is required for PSD-95 dissociation from NMDAR, impaired mice behaviour during spatial training and increased frequency of perseverative behaviors and patrolling.

In contrast, old mice used behavioural strategies characterised by an increased tendency for perseverative visits and social interactions. This strategy resulted in a robust preference for the reward corner during the spatial choice task. Moreover, training decreased the correlation between PSD-95 expression and the size of dendritic spines. Furthermore, PSD-95 depletion by dCA1-targeted shPSD95 did not impair place choice or reward preference in old mice. Thus, my data indicate that while young mice require PSD-95-dependent synaptic plasticity in dCA1 to make correct spatial choices, old animals observe cage-mates and stick to a preferred corner to seek the reward. This strategy is resistant to the depletion of PSD-95 in the CA1 area. Overall, my study demonstrates that aged mice combine alternative behavioural and molecular strategies to approach and consume rewards in a complex environment.