

**Ida Raciborska**

**Plastyczność kory wzrokowej myszy wywołana uczeniem się i rola interneuronów hamujących zawierających somatostatynę badana metodą rejestracji optycznej**

**STRESZCZENIE**

---

Plastyczność to kluczowa cecha wszystkich mózgów, stanowiąca fundament dla uczenia się i pamięci, a także odgrywająca istotną rolę w wczesnym rozwoju obwodów mózgowych. Choć najbardziej widoczna jest w fazach rozwojowych, plastyczność zachowuje swoje znaczenie również u dorosłych ssaków, choć w nieco mniejszym stopniu. Doskonale ilustruje to częściowe uszkodzenie siatkówki, wykorzystywane jako model do indukowania plastyczności w korze wzrokowej dorosłych. Udział procesów hamowania jest coraz szerzej rozpoznawany, mimo to wiedza na temat roli sieci interneuronów hamujących w procesach plastycznych jest nadal niekompletna. Wśród interneuronów hamujących, duże zainteresowanie badaczy przyciągają komórki zawierające somatostatynę (SST-IN), obok takich, które zawierają parwalbuminę (PV-IN) i naczyniowo-ruchowy peptyd jelitowy (VIP-IN). W przeciwieństwie do interneuronów PV, które były intensywnie badane ze względu na ich rolę w plastyczności dominacji ocznej, potencjał interneuronów SST w kształtowaniu neuroplastyczności zaczął być szerzej eksplorowany dopiero w ostatnich dziesięciu latach.

W ramach niniejszej rozprawy zastosowano model warunkowania strachu, aby zbadać mechanizmy plastyczności w korze wzrokowej dorosłych myszy, koncentrując się na roli interneuronów SST-IN oraz PV-IN w neuroplastycznych zmianach wywołanych uczeniem się. Wykorzystano technikę obrazowania spektrometrii optycznej (ISOI), analizując aktywność całej pierwszorzędowej kory wzrokowej (V1).

W pierwszej fazie badania za pomocą ISOI zbadano wrażliwość na orientację bodźca w korze wzrokowej myszy *in vivo*, rejestrując odpowiedzi na poruszające się czarno-białe paski w prawej i lewej korze V1. ISOI umożliwiło stworzenie map aktywacji oraz zarejestrowanie sygnałów optycznych.

Drugi etap skupił się na badaniu wpływu klasycznego warunkowania, gdzie bodźce wzrokowe o określonej orientacji (CS) były skojarzone z doogonową aplikacją prądu (UCS). Eksperymenty przeprowadzono na grupach: warunkowanej klasycznie, pseudowarunkowanej, eksponowanej na bodziec wzrokowy oraz kontrolnej bez stymulacji wzrokowej. Wskaźnikiem uczenia się była warunkowana bradykardia, monitorowana podczas sesji treningowych trwających 10 minut przez 7 kolejnych dni. Po 24 godzinach od zakończenia treningu zbadano wpływ na aktywność kory wzrokowej V1, rejestrowaną metodą ISOI, gdzie stwierdzono zwiększenie siły aktywacji w porównaniu do grupy kontrolnej oraz większe skoncentrowanie aktywności w określonych obszarach.

Trzeci etap badań dotyczył roli SST-IN w plastycznych zmianach wywołanych przez warunkowanie, a także ich udziału w aktywacji kory wzrokowej V1. Zbadano, jak procedury eksperymentalne wpłynęły na liczebność SST-IN i PV-IN w różnych warstwach kory wzrokowej. Po stwierdzeniu zmian w liczbie SST-IN w grupie warunkowanej, przeprowadzono eksperymenty z chemogenetycznym wyciszeniem tych interneuronów, co pokazało, że grupa z zablokowaną aktywnością SST-IN nie wykazała zmian wywołanych warunkowaniem klasycznym.

Wyniki te potwierdzają przydatność ISOI jako metody do obrazowania aktywności dużych populacji neuronów w korze wzrokowej myszy, umożliwiając scharakteryzowanie wrażliwości na orientację oraz zmiany w amplitudach odpowiedzi świetlnych. Badanie wykazało kluczowe znaczenie aktywności SST-IN dla neuroplastycznych zmian związanych z warunkowaniem, potwierdzając ich niezbędną rolę w kształtowaniu skojarzeń między bodźcem warunkowanym a bezwarunkowym.

## ABSTRACT

---

Plasticity is a key feature of virtually all brains. It is hypothesized to underpin learning and memory and plays an important role in the early development of brain circuits. However, plasticity is not limited to developmental phases. This capacity is preserved in adulthood in the mammalian visual cortex and other basic sensory centers. Partial retinal lesions are a well-established model for inducing adult plasticity in the visual cortex, but our knowledge about how the inhibitory network contributes to brain plasticity remains incomplete. Somatostatin (SST-IN) interneurons constitute a significant neocortical subpopulation of interneurons, along with parvalbumin (PV-IN) and vasoactive intestinal peptide (VIP-IN) interneurons. Unlike the extensively studied PV-interneurons, which are acknowledged as key components in guiding ocular dominance plasticity, the contribution of SST-interneurons is less understood because neuroplasticity has only been more intensively studied in the last decade.

In this dissertation, a fear conditioning mouse model was used to investigate plasticity in adults by recording the activity of the entire primary visual cortex (V1), with a particular emphasis on the role of plastic changes induced by learning through different interneurons expressing SST-IN and PV-IN.

In the first stage of this study, an intrinsic signal optical imaging (ISOI) technique was used to investigate the stimulus orientation sensitivities of neurons in the mouse visual cortex *in vivo*. Optical signals from the right and left V1 cortex were recorded in response to moving black and white bars. ISOI allowed cortical activity to be recorded in the form of activation maps and optical signals.

The second stage was devoted to investigating the effects of classical conditioning, in which orientation-specific visual stimuli were coupled to caudal current application (UCS). Animals were divided into

experimental groups: those subjected to full classical conditioning, pseudoclassical conditioning, and exposure only to visual stimuli.

The learning indicator was the induction of conditioned bradycardia. Training sessions lasted 10 minutes each for seven consecutive days. ECG was monitored during the training. Twenty-four hours after training, its effect on visual cortex V1 activity was recorded using the ISOI technique. It was found that conditioning led to increased activation strength in the visual cortex compared to the control group. Additionally, assessment of the active areas' size revealed a concentration of activity.

The third step was to investigate the importance of SST-IN in the process of plastic changes induced by conditioning and their involvement in the activation of visual cortex V1. It was investigated whether the experimental procedures used affected the abundance of SST-IN and PV-IN in different areas of the visual cortex, in all its layers. After finding changes in SST-IN abundance in the conditioned group, it was tested whether chemogenetic silencing of SST-IN would affect the outcome of conditioning. SST interneurons appear to play a key role in the occurrence of plastic conditioning-induced changes, as the experimental group in which SST-IN activity was blocked using DREADD did not show changes induced by classical conditioning.

These findings affirm the utility of ISOI as a technique for imaging the activity of large neuron populations in the mouse visual cortex, allowing for the characterization of orientation sensitivity, as well as changes in light scattering response amplitudes during ISOI registration. The study demonstrated that SST-IN activity in the cortex is essential for forming associations between conditioned and unconditioned stimuli, confirming its crucial role in shaping neuroplastic changes related to conditioning.