

Julia Masternak

Różnice w plastyczności synaptycznej w podregionach hipokampu zależne od receptora 5-HT₇

Streszczenie

Światowa Organizacja Zdrowia szacuje, że ok. 5% dorosłych na całym świecie cierpi na depresję. Najważniejsze objawy depresji to uczucie smutku, irytacji, pustki, utrata zainteresowań i szczęścia, niska samoocena oraz chroniczne zmęczenie. Nie zawsze są one zauważane, a osoby cierpiące na depresję często potrafią je dobrze ukrywać. W skrajnych przypadkach nieleczona lub nieskutecznie leczona depresja może prowadzić do myśli samobójczych, a nawet do prób samobójczych.

Główne badania związane z tym zagadnieniem opierają się na zrozumieniu mechanizmów molekularnych prowadzących do depresji. Wśród wielu zaangażowanych w to zaburzenie receptorów serotoninowych, od pewnego czasu receptor serotoninowy 7 (5-HT₇R) wzbudza duże zainteresowanie.

Obecnie uważa się, że depresja wynika ze zmian strukturalnych w określonych obszarach mózgu. Liczne choroby neurologiczne i neuropsychiatryczne (w tym depresja) przyczyniają się do anomalii w gęstości i kształcie kolców dendrytycznych, czyli małych wypukłości dendrytów niektórych neuronów. Kształt kolców dendrytycznych zwykle koreluje z ich funkcją i fizjologiczną siłą połączenia synaptycznego. Odkrycie dokładnych mechanizmów modulujących kształt kolców jest niezwykle ważne i może stanowić przełom w leczeniu depresji.

Analiza morfometryczna kolców dendrytycznych wykazała, że stymulacja 5-HT₇R prowadzi do wydłużenia kolców dendrytycznych w polu CA1 hipokampu, podczas gdy w zakręcie zębatym (podregion DG) zaobserwowano dojrzewanie kolców. Wykazano również, że zmiany te są przemijające. Korzystając z kombinacji metod biochemicznych i biofizycznych, przeprowadzono szczegółowe badanie mechanizmów leżących u podstaw różnic w plastyczności strukturalnej specyficznych dla CA1 i DG po stymulacji 5-HT₇R. W podregionach hipokampu zbadano profile aktywacji kluczowych regulatorów cytoszkieletu aktynowego, jakim są białka Cdc42 oraz RhoA. Wykazano zróżnicowany wpływ agonistów 5-HT₇R na kształt i gęstość kolców dendrytycznych, jak również na zachowanie zwierząt. Przeprowadzone badania potwierdzają kluczowy i wielowymiarowy udział aktywacji 5-HT₇R w modulowaniu plastyczności strukturalnej w hipokampie.

Abstract

The World Health Organization estimates that 5% of adults all over the world suffer from major depression disorder (MDD). The most important symptoms of MDD are feeling sadness, irritation, emptiness, loss of interest and happiness, low self-esteem and chronic fatigue. They are not very always noticed and people suffering from depression can often hide them well. In extreme cases, untreated or ineffectively treated depression can lead to suicidal thoughts or even suicide attempts.

The main studies related to this issue are based on understanding of the molecular mechanisms leading to depression. Among multiple serotonin receptors involved in this disorder, serotonin receptor 7 (5-HT₇R) has recently raised considerable interest.

Depression is now thought to result from structural changes in specific areas of the brain. Numerous neurological and neuropsychiatric diseases (including depression) contribute to abnormalities in the density and shape of small protuberances on the dendrites (dendritic spines). The shape of dendritic spines usually correlates with their function and the physiological strength of the synaptic connection. The discovery of the exact mechanisms modulating spines shape is extremely important and may represent a breakthrough in the treatment of depression.

Morphometric analysis of dendritic spines has shown that activation of 5-HT₇R leads to the elongation of dendritic spines in CA1, while spines maturation was observed in the DG subregion. These changes were also shown to be transient. Using a combination of biochemical and biophysical methods, a detailed investigation of the mechanisms underlying CA1- and DG-specific differences in structural plasticity following 5-HT₇R stimulation was conducted. The activation profiles of the key regulators of the actin cytoskeleton, the Cdc42 and RhoA proteins, were examined in hippocampal subregions. Differential effects of 5-HT₇R agonists on the shape and density of dendritic spines, as well as on animal behaviour, have been demonstrated. This study confirms the crucial and multidimensional involvement of 5-HT₇R activation in modulating structural plasticity in the hippocampus.