

EWA SIUCIŃSKA

*Zakład Neurobiologii Molekularnej i Komórkowej  
Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN  
Pasteura 3, 02-093 Warszawa  
e-mail: e.siucinska@nencki.gov.pl*

## NEUROPRZEKAŹNIK HAMUJĄCY W PLASTYCZNOŚCI KORY MÓZGU\*

### WPROWADZENIE

Nieomal pięćdziesiąt lat temu HAYASHI (1956) zauważył, że kwas  $\gamma$ -amino-masłowy (GABA) hamuje aktywność neuronów korowych. GABA powstaje z glutaminianu w reakcji katalizowanej przez dekarboksylazę glutaminianową (GAD). GABA i GAD występują w interneuronach we wszystkich rejonach mózgu. Interneurony to komórki przede wszystkim krótkoaksonalne nie-piramidowe (HOUSER i współaut. 1983, JONES i HENDRY 1986). Tworzą synapsy symetryczne na ciałach komórkowych i dendrytach komórek piramidowych i nie-piramidowych (RIBAK 1978, FITZPATRIK i współaut. 1987, JONES 1993). GABA jest wydzielany również w zakończeniach neuronów projekcyjnych (VINCENT i współaut. 1983, FREUND i MESKENAITE 1992, FABRI i MANZONI 1996). Interneurony występują we wszystkich warstwach kory mózgu, jednak szczególną preferencję wykazują do warstwy II-III i IV (HENDRY i współaut. 1987, BEAULIEU 1993). Szacuje się, że stanowią 15-20% wszystkich neuronów korowych (HENDRY i współaut. 1987, BEAULIEU 1993). Oprócz roli neurotransmitterowej, GABA może być użyty jako źródło energii, gdyż jest również substratem do oksydacji w cyklu kwasów tricarbonsowych, generującym ATP w mitochondriach (MARTIN i RIMVALL 1993). GABA i GAD są wykrywane w interneuronach i zakończeniach synaptycznych (punktach) przy pomocy metod immunocytochemicznych,

natomiast hybrydyzacja *in situ* umożliwia dokładną lokalizację ich mRNA. Dane wielu laboratoriów pokazują silne związki enzymu i neuroprzekaźnika w procesach plastyczności układu nerwowego wywołanych deprywacją sensoryczną, deafferentacją sensoryczną bądź treningiem czuciowym.

Plastyczność układu nerwowego jest zdolnością do ulegania trwałym zmianom strukturalnym i funkcjonalnym pod wpływem przetwarzanych informacji. Zjawisko plastyczności stanowi podłoże uczenia się i pamięci, zmian rozwojowych oraz zmian kompensacyjnych po uszkodzeniach mózgu.

Deprywacja sensoryczna jest czasowym pozbawieniem zwierzęcia dopływu bodźców zmysłowych o określonej modalności. Deprywacja w okresie krytycznym może doprowadzić do trwałych zaburzeń uczenia się i zachowania. Okresem krytycznym określa się wczesny okres w rozwoju, w którym działanie bodźców łatwo wywołuje zmiany plastyczne. Deafferentacja sensoryczna eliminuje dopływ bodźców o określonej modalności. Natomiast trening czuciowy oparty o zasady warunkowania klasycznego jest formą uczenia asocjacyjnego.

Coraz częściej pojawiają się dane, że układ GABAergiczny dynamicznie reaguje na procedury wywołujące zmiany plastyczne mózgu. Celem artykułu jest ich przegląd.

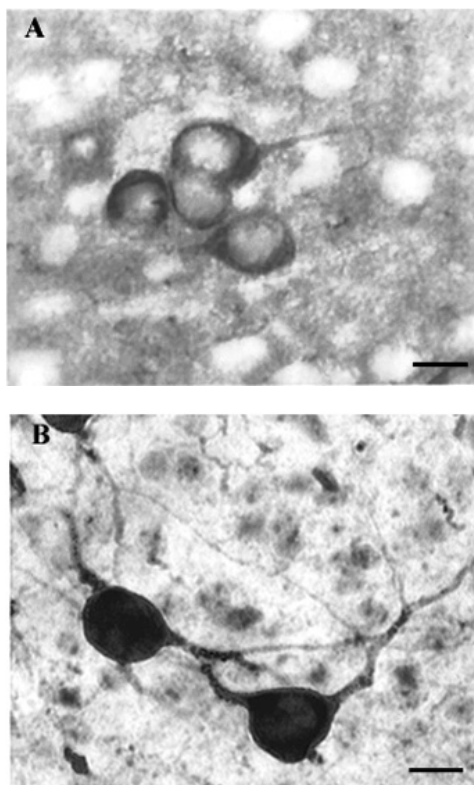
\*Praca finansowana przez KBN Grant 23023

## REGULACJA POZIOMU GABA A PLASTYCZNOŚĆ MÓZGU

REGULACJA WEWNĄTRKOMÓRKOWEGO  
POZIOMU GABA

GAD jest enzymem kluczowym dla syntezy GABA, znacznikiem neuronów GABAergicznych i zakończeń aksonalnych (RIBAK 1978, NAMCHUK i współaut. 1997, HASU i współaut. 1999).

Opisano dwie izoformy GAD (Ryc. 1A, B), kodowane przez oddzielne geny – *GAD65* i *GAD67* (ERLANDER i TOBIN 1991, ERLANDER i współaut. 1992, MARTIN i RIMVALL 1993). Badania immunocytochemiczne i hybrydizacji *in situ* GAD mRNA wykazały, że tworzą one w neuronie oddzielne subpopulacje. W ciele komórkowym występuje mRNA izoformy *GAD67*, białko *GAD67* w ciele komórkowym i dendrytach (ERLANDER i TOBIN 1991). *GAD65* przeważa w zakończeniach aksonów (ESCLAPEZ i współaut. 1993; FUKUDA i współaut. 1997, 1998), gdzie wydaje się



Ryc. 1. Przykład wykrycia lokalizacji GABA za pomocą łączenia go z przeciwciałem.

Przekrój przez warstwę IV kory S1 mózgu myszy. A – przedstawia neurony i punkty (zakończenia synaptyczne) *GAD65*(+)(masa cząsteczkowa białka 65kDa). B – przedstawia neurony i punkty *GAD67*(+)(masa cząsteczkowa białka 67kDa) preparat podbarwiono metodą Nissla. Kreska skali 10 µm.

być związany z pęcherzykami synaptycznymi, gdyż współwystępuje z synaptofizyną (KAUFMAN i współaut. 1991, ESCLAPEZ i współaut. 1994).

Badania ASADA i współaut. (1996) i KASH i współaut. (1997) wykazały, że u myszy pozbawionych genów kodujących *GAD67* obserwuje się znaczne obniżenie ilości GABA w mózgu, a brak genu *GAD65* nie zmienia drastycznie poziomu neuroprzekaźnika. W korze mózgu dominuje forma *GAD67* (KAUFMAN i współaut. 1991, FELDBLUM i współaut. 1993). *GAD67* przeważa we frakcji cytoplazmatycznej w komórkach o aktywności tonicznej (FELDBLUM i współaut. 1993). *GAD65* występuje w komórkach o aktywności fazowej (FELDBLUM i współaut. 1993). Oba izoenzymy występują również w tej samej komórce (MERCUGLIANO i współaut. 1992). Udowodniono także, że w rozwijającej się korze mózgu, ekspresja *GAD67* wyprzedza pojawianie się systemu *GAD65* (KISER i współaut. 1998).

Synteza GABA zależna jest od interakcji GAD z jego kofaktorem, fosforanem pirydoksalu. *GAD67* ma wysokie powinowactwo do kofaktora, dlatego pozostaje stale aktywny, zaś *GAD65* stanowi większość nieaktywnej puli apo-GAD w mózgu (MARTIN 1987, ERLANDER i TOBIN 1991). Tylko około połowy *GAD65* znajdującego się w zakończeniach synaptycznych znajduje się w puli aktywnego holoenzymu (KAUFMAN i współaut. 1991). MARTIN i RIMVALL (1993) twierdzą, że poziom syntezy izoformy *GAD65* jest związany z krótkotrwałymi zmianami w aktywności neuronalnej, natomiast *GAD67* z pulą metaboliczną i neurotransmitterową. Grupa badaczy prowadząca prace na hipokampie dorosłych szczurów sugerowała, że właśnie *GAD65* ma tendencje do utrzymywania stałego poziomu, podczas gdy *GAD67* jest wrażliwy na doświadczalne manipulacje (DING i współaut. 1998).

Deprywacja od bodźców z jednego oka zwierząt w okresie krytycznym dla rozwoju kory mózgu prowadzi do długotrwałego osłabienia transmisji synaptycznej (LTD) w tzw. kolumnach dominacji ocznej kory wzrokowej (kolumny korowe utworzone przez komórki reagujące głównie na stymulację z lewego lub prawego oka). Udowodniono, że silniejsze homosynaptyczne hamownie w korze zachodzi po deprywacji siatkówki od bodźców wzrokowych niż po całkowitym za-

blokowaniu jej aktywności przez tetrodotoksynę (TTX) (RITTENHOUSE i współaut. 1999). U zwierząt dorosłych i u zwierząt z genetycznym defektem GAD65 nie obserwuje się powyższych zmian prawdopodobnie z powodu wzmocnienia transmisji hamującej przez wewnątrzkorową sieć interneuronów (HENSCH i współaut. 1998). Jednak dwudniowa deprywacja od bodźców wzrokowych po okresie krytycznym dla rozwoju kociąt 5–20 tygodniowych, nie wykazała zmiany w gęstości neuronów GAD67 i GAD65 punktów w korze wzrokowej (MOWER i GUO 2001). U dorosłych małą jednooczną deprywacja od bodźców wzrokowych powoduje spadek immunoreaktywności GAD i GABA w interneuronach i w punktach w kolumnie dominacji ocznej kory wzrokowej (HENDRY i JONES 1986, 1988). Nie wykryto jednak równoczesnych zmian w poziomie mRNA GAD67 (BENSON i współaut. 1991) ani w punktach GAD65(+) (SILVER i STRYKER 2000), co sugeruje udział posttranskrypcyjnego mechanizmu regulującego w deprywowanej korze wzrokowej (BENSON i współaut. 1991). Również operacyjne usunięcie oka – deaferentacja, powoduje redukcją gęstości i spadek immunoreaktywności w interneuronach i punktach GAD(+) i GABA(+) (HENDRY i JONES 1986). Autorzy sugerują, że koncentracja GABA w interneuronach związana jest ze zmniejszeniem pobudzenia sensorycznego.

Zmiany obserwowano również w pierwszorzędowej korze somatosensorycznej (S1). Deprywacja receptorów obwodowych prowadzi do przejściowego spadku poziomu GAD w korze S1 (AKHTAR i LAND 1991). Podobnie, deaferentacja powoduje spadek immunoreaktywności GAD i GABA w korze S1 (WELKER i współaut. 1989a, GARAGHTY i KASS 1991, KOSSUT i współaut. 1991, KROHN i współaut. 1992). Natomiast długotrwałe pobudzenie receptorów obwodowych prowadzi do wzrostu immunoreaktywności GAD w korze S1 (WELKER i współaut. 1989b). Trening czuciowy łączony ze wzmocnieniem awersyjnym bądź apetytywnym, stymuluje lokalny wzrost ilości małych neuronów GABA(+) w korze S1 (SIUCINSKA i współaut. 1999). Powyższe wyniki świadczą o tym, że poziom GAD i GABA w korze mózgu jest zależny od informacji napływających z receptorów obwodowych – tzw. wejścia sensorycznego. Stwierdzono, że stymulacja czuciowa wywołuje ekspresję mRNA GAD67, natomiast w wyniku uczenia asocjacyjnego następuje uaktywnienie translacji mRNA GAD67, które umożliwia

immunocytochemiczne wykrycie białka GAD67 (GIERDAŁSKI i współaut. 2001). Ten sam trening czuciowy nie zmienia GAD65 ani na poziomie mRNA, ani na poziomie białka wykrywanego metodami immunocytochemicznymi (LECH i współaut. 2005).

#### REGULACJA ZEWNĄTRZKOMÓRKOWEGO POZIOMU GABA

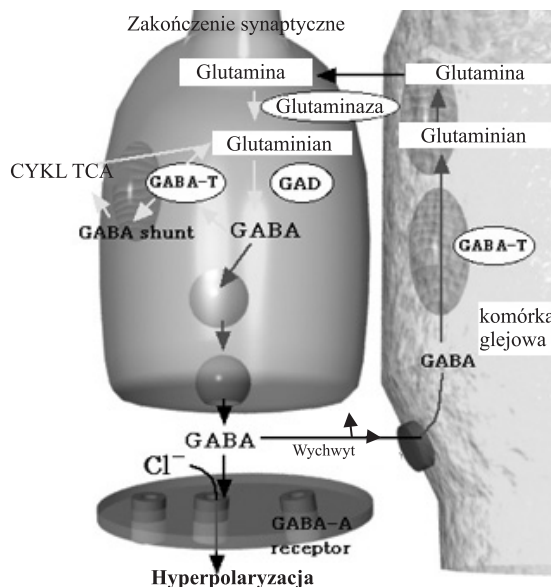
Zewnątrzkomórkowy poziom GABA w korze mózgu (JOHNSTON i współaut. 1996) jest regulowany przez wysoko wyspecjalizowane transportery GAT-1, GAT-2, GAT-3 i BGT-1, związane z kanałami jonowymi dla Na<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup>. Transportery kodowane są przez oddzielne geny (BORDEN 1996). Ekspresję GAT-1 wykryto w neuronach GAD67(+) i astrocytach. Transporter GAT-1 prowadzi zwrotny wychwyt GABA do zakończeń aksonalnych i/lub wypustek glejowych (IVERSEN i NEAL 1968, KANNER i współaut. 1989). GAT-2 jest zlokalizowany w komórkach glejowych i nabłonkowych (CONTI i współaut. 1999), GAT-3 znajduje się głównie w wypustkach astrocytów (MINELLI i współaut. 1996). Aktywność GAT jest regulowana przez zewnątrzkomórkowy poziom GABA (BERSTEIN i QUICK 1999), czynnik neurotroficzny mózgowopochodny – BDNF oraz hormony (BECKMAN i współaut. 1999, LAW i współaut. 2000). Presynaptyczną regulację syntezy i wychwyty GABA obrazuje Ryc. 2.

#### RECEPTORY GABA – SZYBKIE I WOLNE HAMOWANIE

##### Receptory GABA<sub>A</sub>

Receptory GABA<sub>A</sub> (R-GABA<sub>A</sub>) regulują otwieranie kanałów chlorkowych (MCCORNICK i współaut. 1993), a powstały IPSP powoduje wzrost przewodności błony i silne „uziemianie” prądów pobudzeniowych (STALEY i MODY 1992). Receptory GABA<sub>A</sub> i GABA<sub>C</sub> zaangażowane są w szybkie hamowanie (MACDONALD i OLSEN 1994). Receptory GABA<sub>A</sub> wykryto w błonie komórek ziarnistych (WISDEN i współaut. 1992, FRITSCHY i MOHLER 1994, NUSSER i współaut. 1998a) komórek piramidowych (NUSSER i współaut. 1996).

Interneurony GABAergiczne działają z różnymi podtypami receptorów GABA<sub>A</sub> wpływając na zachowanie zwierząt i ludzi. Znalezione już podtypy R-GABA<sub>A</sub>, które są selektywnym celem dla benzodiazepin i anestetyków, a poszukuje się antagonistów receptora, biorących udział w synaptycznym wzmocnieniu w procesach pamięci i uczenia. Obecnie



Ryc. 2. Schemat przedstawia regulację syntezy GABA w zakończeniu synaptycznym, działanie GABA w szczeliny synaptycznej i wychwyt GABA.

Uwolniony z zakończenia nerwowego GABA może być wychwytywany zwrotnie przez zakończenia nerwowe, przez astrocyty. W gleju jest przekształcany do semialdehydu bursztynowego przez transaminazę GABA- $\alpha$ -oksyglutaranową (GABA-T) i następnie transformowany do glutaminianu. W dalszym etapie, przez syntetazę glutaminową do glutaminy, która jest aktywnie transportowana z astrocytu do zakończenia aksonalnego (VAROQUI i współaut. 2000). Glutamina po wnikięciu do neuronu jest przekształcana do glutaminianu przez glutaminazę. GABA powstaje z glutaminianu w reakcji katalizowanej przez dekarboksylazę glutaminianową (GAD). Natomiast w wyniku degradacji GABA przez GABA-T powstaje semialdehyd bursztynowy, który następnie jest utleniany do bursztynianu. W ten sposób GABA służy jako metabolit pośredni w procesie "GABA shunt", polegającym na obejściu części cyklu kwasów tricarbonsyloowych (TCA-cykl), w którym  $\alpha$ -ketoglutaran przemienia się do bursztynianu. Tak, GABA może być również substratem do oksydacji w cyklu TCA generującym ATP w mitochondriach. (Schemat dostępny: <http://pharma1.med.osaka-u.ac.jp/textbook/Anticonvulsants/Anticonvulsants.html> zmodyfikowany).

uważa się, że R-GABA<sub>A</sub>, w połączeniu z receptorami glutamatergicznymi, biorą udział w plastyczności homeostatycznej, która zapobiega destabilizacji sieci neuronalnej w korze mózgu (MODY 2005). R-GABA<sub>A</sub> pośredniczą w hamowaniu tonicznym i fazowym (synaptyczne). Hamowanie fazowe zależne

jest od częstotliwości i siły bodźca, związane jest z przejściową aktywacją receptorów R-GABA<sub>A</sub>. Hamowanie toniczne R-GABA<sub>A</sub> może zachodzić dzięki stałej mikromolarnej obecności GABA w szczeliny synaptycznej. Blocker transportera GAT-1-NO-711-selektywnie wzmacnia hamowanie toniczne, bez wpływu na hamowanie fazowe. Natomiast agonista benzodiazepin, zolpidem, wzmacnia hamowanie fazowe, ale nie zmienia hamowania tonicznego. Są dane, że kompetycyjny antagonist R-GABA<sub>A</sub>, gabazyna, blokuje obie formy hamowania (MODY 2005).

Dane eksperymentalne pokazały, że u dorosłego kota długotrwałe zasłonięcie jednego oka wywołuje w kolumnie dominacji ocznej wzrost wiązania z receptorami GABA<sub>A</sub>, spowodowany 100% wzrostem liczby miejsc wiążących, bez zmian w powinowactwie tego receptora (SHAW i CYNADER 1988). U dorosłej małpy całkowite zablokowanie aktywności siatkówki oka (iniekcja TTX), powoduje spadek wiązania z R-GABA<sub>A</sub> (HENDRY i współaut. 1994, HUNTSMAN i współaut. 1994), prawdopodobnie przez zmniejszenie liczby tych receptorów w synapsie. Deafferentacja wiąże się z przejściowym spadkiem wiązania [<sup>3</sup>H] muscimolu do R-GABA<sub>A</sub> w korze somatosensorycznej (SKANGIEL-KRAMSKA i współaut. 1994, WAN i współaut. 1997, NUSSER i współaut. 1998b). Natomiast plastyczność wywołana procesem treningu czuciowego bądź samej stymulacji mechanoreceptorów nie zmienia wiązania [<sup>3</sup>H] muscimolu do R-GABA<sub>A</sub> (JABLONSKA i SKANGIEL-KRAMSKA 1995). Poznanie budowy, ekspresji, modulacji receptorów GABA stwarza nadzieje na zrozumienie mechanizmów wspomagających transmisję synaptyczną.

Receptory GABA<sub>A</sub> mają budowę pentameryczną. Duża różnorodność składu podjednostkowego wpływa na funkcjonalną i farmakologiczną charakterystykę receptora (RUDOLPH i współaut. 2001, SUNDSTROM-POROMMA i współaut. 2002). Dotąd wykryto 19 podjednostek receptora ( $\alpha$  1-6,  $\beta$  1-3,  $\gamma$  1-3,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\theta$ ,  $\pi$ ,  $\rho$  1-3), kodowanych przez oddzielne geny (MEHTA i TICKU 1999).

W receptorach GABA<sub>A</sub> najbardziej powszechne są pentamery złożone z dwu podjednostek  $\alpha$ , dwu podjednostek  $\beta$  i jednej podjednostki, odpowiednio,  $\gamma/\delta/\epsilon$  (FARRAR i współaut. 1999, WHITING i współaut. 1999). Powyższy układ podjednostkowy przypuszczalnie wpływa także na formowanie się plastyczności synapsy (FRITSCHY i BRUNIG 2003). Kombinacja układu podjednostkowego  $\alpha 6\beta 2/$

$\delta$  w R-GABA<sub>A</sub> wpływa na hamowanie toniczne, podczas gdy hamowanie fazowe jest związane z podjednostką  $\gamma$  (NUSSEER i współaut. 1998a). Ostatnio wykazano, że podjednostka  $\alpha 6$  funkcjonująca w ekstrasynaptycznych R-GABA<sub>A</sub> może działać poprzez podwyższenie hamowania tonicznego, które kompensuje spadek odpowiedzi synaptycznego R-GABA<sub>A</sub>, uczestnicząc w ten sposób w utrzymaniu homeostazy (WISDEN i współaut. 2002).

Podjednostka  $\alpha 1$  jest obecna w większości R-GABA<sub>A</sub> (BENKE i współaut. 1991). Stwierdzono podwyższenie ekspresji mRNA dla tej podjednostki w wyniku treningu czuciowego (LECH i współaut. 2001).

Podjednostka  $\gamma 2$  ma dwie isoformy  $\gamma 2L$  i  $\gamma 2S$ . Fosforylacja  $\gamma 2S$  ma związek z wrażliwością na etanol, wykazano również jej interakcje z receptorem dopaminowym (WAFFORD i współaut. 1991). Aktywacja R-GABA<sub>A</sub> redukuje akumulację cAMP przez receptor dopaminowy D5, w efekcie cAMP może wiązać się bezpośrednio do R-GABA<sub>A</sub> ( $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ ) i czasowo zmniejszać hamowanie (LIU i współaut. 2000). Wykazano selektywne wzmocnienie podjednostki  $\delta$  R-GABA<sub>A</sub> po doświadczalnie wywołanej epilepsji, co świadczy o włączeniu hamowania tonicznego w regulowanie pobudliwości sieci neuronalnej (PENG i współaut. 2004).

Aktywność R-GABA<sub>A</sub> jest modulowana przez kinazy i fosfatazy. Udowodniono, że wewnątrzkomórkowa kinaza białkowa A (PKA) redukuje amplitudę odpowiedzi postsynaptycznej R-GABA<sub>A</sub> neuronów piramidowych. Natomiast w neuronach ziarnistych kinaza białkowa C (PKC) wzmacnia amplitudę odpowiedzi postsynaptycznej R-GABA<sub>A</sub> (POISBEAU i współaut. 1999). Inaczej działa kalcyneuryna (CaN) – fosfataza zależna od  $Ca^{2+}$ . CaN defosforyluje R-GABA<sub>A</sub> poprzez bezpośrednie wiązanie własnej domeny katalitycznej z podjednostką  $\gamma 2$  R-GABA<sub>A</sub> indukuje długotrwałe osłabienie synaptyczne (LTD), co z kolei wzmacnia pobudliwości neuronów zaangażowanych w powstanie długotrwałego wzmocnienia synaptycznego (LTP) (WANG i współaut. 2003, LU i współaut. 2000).

Jony cynku,  $Zn^{2+}$ , modulują działanie receptora również w zależności od jego składu podjednostkowego (SMART i współaut. 2004). Wykazano, że podjednostka  $\gamma 2$  redukuje, a  $\alpha 6$  wzmacnia wrażliwość R-GABA<sub>A</sub> na cynk (SAXENA i MACDONALD 1994, SMART i współaut. 2004). Aktywacji R-GABA<sub>A</sub> towarzyszy przemijający spadek pH zewnątrzkomórkowego zwiążany ze wzrostem stężenia proto-

nów (KAILA 1994). Pojawienie się protonów, w zależności od składu podjednostkowego R-GABA<sub>A</sub>, w różnym stopniu sprzyja: wzrostowi przewodności receptora ( $\alpha 1\beta 1$  lub  $\alpha 1\beta 1\delta$ ), spadkowi przewodności ( $\alpha 1\beta 1\gamma 2S\delta$ ) lub utrzymaniu przewodności ( $\alpha 1\beta 1\gamma 2S$ ) receptora (KRISHEK i współaut. 1996). Dzieje się to prawdopodobnie za sprawą konkurencji z  $H^+$  o miejsce wiążące w receptorze (KRISHEK i współaut. 1998).

Neurosteroidy również modulują przewodność R-GABA<sub>A</sub> w zależności od jego składu podjednostkowego (LAMBERT 1999, BUSAARD i HERBISON 2000). Podjednostka  $\gamma$  w R-GABA<sub>A</sub>, w obecności neurosteroidów, pośredniczy w hamowaniu tonicznym (MODY 2005).

Benzodiazepiny działają na podjednostki  $\alpha 1-3$  i  $\gamma 2-3$  receptora wewnątrz- i zewnątrzsynaptycznie, poprzez zwiększenie możliwości otwarcia kanału receptora (EGHBALI i współaut. 1997, RUDOLPH i współaut. 1999).

### Receptory GABA<sub>C</sub>

Receptory GABA<sub>C</sub> (R-GABA<sub>C</sub>) zawierają podjednostki  $\rho$  ( $\rho 1-\rho 3$ ) (CHEBIB i JOHNSTON 1999). Pierwotnie były wykryte w rdzeniu kręgowym, aktywowane przez kwas trans-4-aminokrotonowy (JOHNSTON i współaut. 1975) i w siatkówce (POLENZANI i współaut. 1991). Ostatnio udowodniono, że w neuronach pnia mózgu podjednostki R-GABA<sub>A</sub> i R-GABA<sub>C</sub> formują heteromeryczny receptor. Podjednostki  $\rho 1$  i  $\alpha 1$  mają ścisłe immunocytochemiczne współwystępowanie, co pokazały obrazy z mikroskopu świetlnego i elektronowego. Koimmunoprecypitacja wykazała, że podjednostka  $\rho 1$  tworzy kompleks z podjednostkami  $\alpha 1$  i  $\gamma 2$  R-GABA<sub>A</sub> (MILIGAN i współaut. 2004). Kompleks ten elektrofizjologicznie odpowiada na agonistę podjednostki  $\alpha 1$  i  $\gamma 2$  R-GABA<sub>A</sub> – zolpidem. Odkrycie to rozpoczęło nowy etap badań nad hamowaniem przez receptory jonotropowe w ośrodkowym układzie nerwowym.

Barbiturany, anestetyki i etanol działają na podjednostki  $\alpha 4$  lub  $\alpha 6$ ,  $\rho$  (SUNDSTROM-POROMMA i współaut. 2002, MOHLER i współaut. 2004).

### Receptory GABA<sub>B</sub>

Metabotropowe receptory GABA<sub>B</sub> (R-GABA<sub>B</sub>) zaangażowane są w powolne hamowanie. Ich odpowiedź jest głównie wykrywana po silnej stymulacji lub poprzez powtarzające się stymulacje o wysokiej częstotliwości (THOMSON i DESTEXHE 1999, TAMAS i współ-

aut. 2003). Dlatego obecnie sugeruje się, że receptor ten jest zlokalizowany zewnątrzsynaptycznie i jest pobudzany przez „wyciek” GABA ze szczeliny synaptycznej. R-GABA<sub>B</sub> wy-

stępują w zakończeniach synaptycznych (SLOVITER 1999). Uzyskano także wyrzut GABA po presynaptycznej stymulacji R-GABA<sub>B</sub> (DAVIES i COLLINGRIDGE 1993).

### INTERNEURONY GABAERGICZNE A PLASTYCZNOŚĆ MÓZGU

Interneurony GABAergiczne to bezkoliste komórki nie-piramidowe (LORENTE DE NO 1938), heterogenne morfologicznie i funkcjonalnie (KUBOTA i współaut. 1993, MARKRAM i współaut. 2004). Badania przy użyciu mikroskopii elektronowej wykazały, że interneurony tworzą synapsy symetryczne (Ryc. 3). Niektóre neurony GABAergiczne tworzą synapsy na ciałach komórek piramidowych i początkowym segmencie ich aksonu regulując „wyjście” informacji z komórki. Inne neurony GABAergiczne tworzą synapsy na dendrytach dystalnych komórki piramidowej, gdzie modulują najbliższe „wejście” pobudzające. Aksony jeszcze innej grupy neuronów GABAergicznych tworzą synapsy hamujące na neuronach GABAergicznych, w konsekwencji powodując odhamowanie neuronów piramidowych. Opiswane są dwie funkcjonalnie ważne sieci interneuronów – pierwsza wolno, druga szybko odpowiadająca na pobudzenie (GIBSON i współaut. 1999). Interneurony tworzące obie sieci różnią się od siebie cechami morfologicznymi, elektrofizjologicznymi oraz współwystępowaniem neuropeptydów lub białek wiążących wapń (Tabela 1).

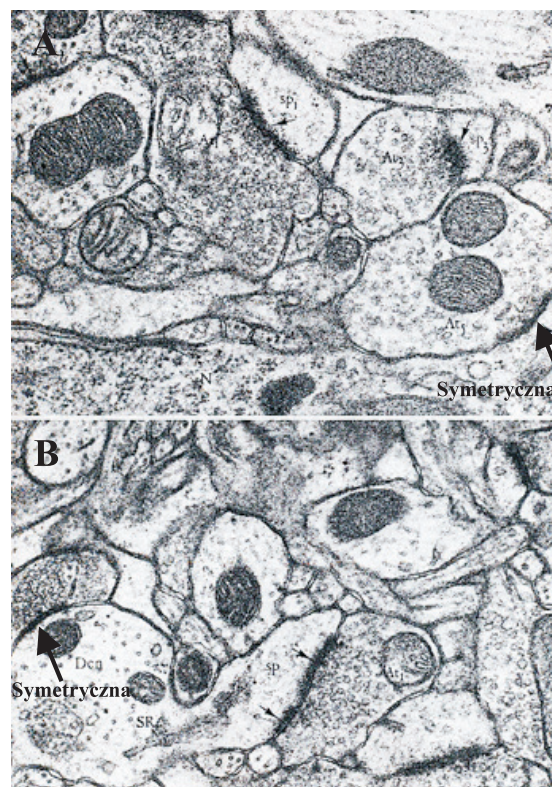
Neuropeptydy wydzielane w zakończeniach presynaptycznych, działając jako neuroprzekaźniki (BROWNSTEIN 1989), prawdopodobnie również potęgują transmisję GABAergiczną. Nie ma jednak opublikowanych dowodów potwierdzających ich udział w plastyczności mózgu.

#### SIEĆ INTERNEURONÓW

##### Sieć wolno odpowiadająca na pobudzenie

Wśród neuronów GABAergicznych wyróżniamy komórki koszykowe małe, średnie i duże (ang. large basket, nest basket, small basket) (DEFELIPE i współaut. 1999, WANG i współaut. 2002), komórki arkadowe (ang. double bouquet) (DEFELIPE i współaut. 1999) różniące się morfologicznie. W odpowiedzi na bodziec progowy wykazują powoli rozwijającą się depolaryzację, aż do osiągnięcia progu generacji potencjałów czynnościowych,

dlatego opisywane są elektrofizjologicznie terminem LS (ang. late-spike) (KAWAGUCHI i KUBOTA 1996, 1997). Są dane wskazujące,



Ryc. 3. Przykład synaps zlokalizowanych w korze wzrokowej (V1) mózgu szczura.

A – Fotomikrografia przedstawia trzy zakończenia synaptyczne (At1-At3), które tworzą synapsy asymetryczne (mała strzałka) z kolcami dendrytycznymi (sp1-sp3). Zakończenie aksonalne (At5) tworzy synapsę symetryczną (duża strzałka) na ciele komórki piramidowej (N). Powiększenie x 60,000. B – Fotomikrografia pokazuje poprzeczny przekrój przez dendryt (Den), w którym jest widoczny kolec dendrytyczny (Sp). Między kolcem dendrytycznym (Sp) a zakończeniem aksonalnym (At1) jest synapsa asymetryczna (małe strzałki). Inne zakończenie aksonalne tworzy z tym samym dendrytem (Den) synapsę symetryczną (duża strzałka). Powiększenie x 60,000. Symetryczne synapsy hamujące stanowią około 20% synaps w mózgu. (PETERS i współaut. 1991, zmodyfikowana).

Tabela 1. Cechy morfologiczne, elektrofizjologiczne i neurochemiczne interneuronów GABA kory nowej.

Cechy morfologiczne	Cechy elektrofizjologiczne	Znacznik neurochemiczny
SIEĆ WOLNO ODPOWIADAJĄCA NA POBUDZENIE		
Komórki koszykowe		
duże	RSNP (lub RS), BS	CCK
średnie	RS	SOM
małe	RS	VIP
Komórki arkadowe	RS	CalB, CalR
SIEĆ SZYBKO ODPOWIADAJĄCA NA POBUDZENIE		
Komórki koszykowe	FS	PV
lub kandelabrowe	FS	PV

że można dodatkowo rozróżnić podklasy interneuronów LS.

Pierwsza z podklas interneuronów wolno odpowiadających na pobudzenie, RSNP lub RS (ang. regular spike non-pyramidal lub ang. regular spike) wykazują ekspresję genów neuropeptydów: cholecystokininy (CCK) (PAWELZIK i współaut. 2002), somatostatyny (SOM), naczynioaktywnego peptydu jelitowego (VIP) (CELIO 1986, 1990; REN i współaut. 1992, ROGERS 1992; STAIGER i współaut. 1996, 2002), ekspresję genów białek wiążących wapń: kalbindyny (CalB), kalretyniny (CalR) (REN i współaut. 1992, ALCANTRA i współaut. 1996, MAIER i MCCASLAND 1997, KAWAGUCHI i KUBOTA 1998, DEFELIPE i współaut. 1999, STAIGER i współaut. 2002).

Druga z podklas interneuronów wolno odpowiadających na pobudzenie, BS (ang. burst-spiking non-pyramidal) (KAWAGUCHI i KUBOTA 1996, 1997). Interneurony te wykazują ekspresję genu kodującego neuropeptyd cholecystokininę (CCK) (KAWAGUCHI i KUBOTA 1998).

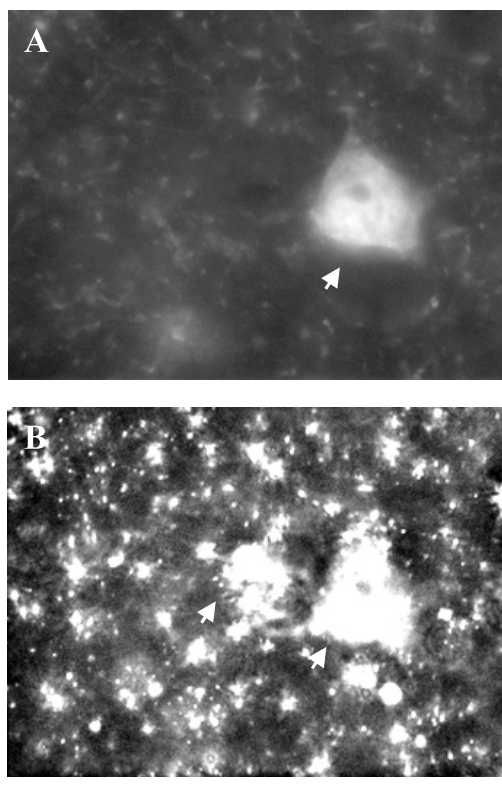
Trzecia z podklas interneuronów wolno odpowiadających na pobudzenie, RS (ang. regular spiking RS) (KAWAGUCHI i KUBOTA 1998). Pobudzone impulsem prądowym generują one zależne od potencjału fale depolaryzacji wyzwalaając kilka potencjałów czynnościowych o wysokiej częstotliwości (adaptujące się potencjały czynnościowe) (KUBOTA i KAWAGUCHI 2000). Ta podklasa interneuronów jest zaliczana morfologicznie do komórek koszykowych średnich (ang. nest basket), wykazujących ekspresję genu somatostatyny (SOM) (WANG i współaut. 2002).

#### Sieć szybko odpowiadająca na pobudzenie

W odróżnieniu od opisywanych powyżej interneuronów niektóre z dużych komórek koszykowych (ang. large basket) i kandelabrowych (ang. chandelier cells) wytwarzają krótkotrwałe szybkie potencjały czynnościowe FS (ang. fast-spiking) (KAWAGUCHI i współaut. 1987, KAWAGUCHI i KUBOTA 1998, PAWELZIK i współaut. 2002). Te interneurony wykazują ekspresję genu parwalbuminy (PV) (CELIO 1986).

#### INTERNEURONY ZAWIERAJĄCE PARWALBUMINĘ

Część interneuronów GABAergicznnych zawiera parwalbuminę (PV) (CELIO 1986, KITA i współaut. 1990, DEFELIPE 1993, WILLIAMS i współaut. 1992) (Ryc. 4). Parwalbumina jest obecna w większości neuronów kandelabrowych i koszykowych (KOSAKA i współaut. 1987). W korze mózgu interneurony PV są najsilniej pobudzane przez aferenty wzgórzowe co sugeruje, że uczestniczą we wczesnych etapach przekazywania informacji (STAIGER i współaut. 1996, GIBSON i współaut. 1999). Interneurony PV tworzą synapsy na ciałach neuronów piramidowych i ziarnistych (MILES i współaut. 1996, FREUND i BUZSAKI 1996), co zalicza je do kategorii neuronów hamowania perisomatycznego – kontrolujących „wyjście informacji” (FREUND 2003). Parwalbumina moduluje pobudliwość i aktywność neuronów GABAergicznnych (CELIO 1986). Wykazano, że PV uczestniczy w wewnątrzkomórkowym buforowaniu wapnia w neuronach (BAIMBRIDGE i współaut. 1992, PLOGMANN i CELIO 1993, HELMCHEN i współaut.



Ryc. 4. Przykład wykrycia współwystępowania PV i GAD w neuronie za pomocą łączenia z przeciwciałami, reakcja podwójnego barwienia immunofluorescencyjnego.

Przekrój przez warstwę IV kory S1 mózgu myszy. Skrawek grubości 30 $\mu$ m krojony stycznie do powierzchni kory. A – Zdjęcie mikroskopowe neuronu wybarwionego przeciwciałem przeciwko PV (strzałka). B – Zdjęcie mikroskopowe neuronów wybarwionych przeciwciałem przeciwko GAD (strzałki). Kreska skali 10  $\mu$ m.

aut. 1997, ROZOV i współaut. 2001). Nokaut genu *PV* zmienia właściwości synapsy z hamujących na ułatwiającej (ang. facilitation) (CAILLARD i współaut. 2000), co potwierdza rolę PV jako stabilizatora sieci neuronalnej (VREUGDENHIL i współaut. 2003, SCHWALLER i współaut. 2004). Maksymalna częstotliwość wyładowań tych interneuronów wynosi >100Hz (THOMSON i współaut. 2000). Pełnią one kluczową rolę w powstawaniu, trwaniu i synchronizacji oscylacji potencjałów błonowych na neuronach docelowych poprzez zależne od R-GABA<sub>A</sub> IPSPs (SOLTESZ i DESCHENES 1993, BRAGIN 1995). Pojedynczy neuron PV może synchronizować potencjały czynnościowe w częstotliwości gamma (zależnej od stymulacji) i/lub theta (niezależnej od stymulacji) na 1000–2000 komórkach, na których tworzy synapsy (BRAGIN 1995, COBB 1995).

Podczas oscylacji gamma neurony parwalbuminowe wywołują w neuronach postsynaptycznych wysokoamplitudowe IPSPs (BUHL i współaut. 1994). W czasie aktywności theta wyładowania ich są przeciwfazowe w stosunku do neuronów piramidowych (KLAUSBERGER i współaut. 2000, 2002). Prawdopodobnie oscylacje leżą u podstaw korowych modyfikacji synaptycznych (TRAUB i współaut. 1998, 1999; BLATOW i współaut. 2003). W korze nowej udowodniono istnienie sieci neuronów FS, które, oprócz synaps chemicznych, komunikują się poprzez synapsy elektryczne wspierając ich synchroniczne wyładowania, harmonizując korową aktywność (KATSUMARU i współaut. 1988; GALARRETA i HESTRIN 1999, 2001). Udowodniono, że pojedynczy neuron PV ma połączenia z 20–50 innymi neuronami PV (AMITAI i współaut. 2002).

W badaniach nad procesem hamowania przydatną okazała się być technika 2-deoksyglukozy (2DG) (SOKOLOFF i współaut. 1977), która monitoruje zużycie energii potrzebnej na odtworzenie potencjału błonowego. Radioaktywna 2DG jest analogiem glukozy wbudowującym się w miejsca szczególnie aktywne. Technika ta umożliwia obrazowanie aktywności neuronalnej badanego obszaru kory. Używając metody 2DG łączonej z reakcją immunocytochemiczną wykazano, że interneurony PV bardzo intensywnie pobierają 2DG podczas eksploracji środowiska przez szczury (MCCASLAND 1996, MAIER i MCCASLAND 1997, MCCASLAND i HIBBARD 1997). Interneurony PV tworząc synapsy na projekcyjnych neuronach kolczystych (KITA i współaut. 1990), uczestniczą w hamowaniu wstępującym (ang. feedforward inhibition) (KAWAGUCHI 1993). Wykazano, że w podstawno bocznych jądrach ciała migdałowatego mogą nawet zahamować wyjście informacji z tego rejonu mózgu (DREVETS i współaut. 1992, GLOOR 1992). Wykazują ponadto presynaptyczną ekspresję receptorów muskarynowych (M<sub>2</sub>), co uwrażliwia je na wpływy cholinergiczne (HAJOS i współaut. 1998). Natomiast postsynaptycznie działają głównie poprzez R-GABA<sub>A</sub> zawierające podjednostkę  $\alpha$ 1 (THOMSON i współaut. 2000, KLAUSBERGER i współaut. 2002). Zaangażowane są też w procesy plastyczności. Wykazano, że usunięcie oka szczurowi we wczesnym okresie życia redukuje immunoreaktywność PV w neuropilu we wzgórkach górnych blaszki czworaczej, badanych miesiąc po operacji (HADA i współaut. 1999).

Zwiększenie aktywności ruchowej łączy się ze wzrostem liczby neuronów PV w hi-



pokampie (ARIDA i współaut. 2004). Długotrwałe stosowanie kokainy powoduje przejściowe podwyższenie, a wycofanie kokainy – obniżenie liczby neuronów PV w jądrach ciała prążkowanego (TODTENKOPF i współaut. 2004). W interneuronach PV wykryto geny wczesnej odpowiedzi, *c-fos* interpretowane jako bezpośrednie wskaźniki plastyczności w teście odkrywania nowego środowiska przez szczury (STAIGER i współaut. 2002). Jednak w warunkach biernej stymulacji ekspresja *c-fos* w interneuronach PV była znacznie mniejsza (FILIPKOWSKI i współaut. 2000). Ostatnie badania nie wykazały zmian w gęstości neuronów PV(+) w procesach plastycznych związanych z treningiem czuciowym (SIUCINSKA 2004).

#### INTERNEURONY ZAWIERAJĄCE CHOLECYSTOKININĘ

Badania, mikroskopii elektronowej, oceniające liczbę i rozmieszczenie synaps pobudzających i hamujących, wykazały, że neurony cholecystokininowe (CCK) dostają słabszą glutamatergiczną, ale silniejszą niż neurony PV, projekcję GABAergiczną (MATYAS i współaut. 2004). Oprócz tego dostają projekcję serotonergiczną z lokalnych interneuronów CalR. Interneurony CCK mają presynaptycznie umieszczone receptory CB<sub>1</sub> (kanabinoide) i GABA<sub>B</sub>. Podobnie jak neurony PV, tworzą synapsy na neuronach piramidowych. Postsynaptycznie działają na receptory serotoninowe 5-HT<sub>3</sub> (5-hydroxytryptamine) i receptory nikotynowe  $\alpha 7$  lub  $\alpha 4$  ACH. Interneurony CCK działają głównie poprzez receptory GABA<sub>A</sub> zawierające podjednostkę  $\alpha 2$  (LOW i współaut. 2000). Sieć neuronów CCK jest zależna od wpływów motywacyjnych, emo-

cjonalnych, dlatego sugeruje się ich zaangażowanie w procesy plastyczności mózgu. Nie ma jeszcze eksperymentalnych dowodów potwierdzających tę hipotezę.

#### INTERNEURONY ZAWIERAJĄCE SOMATOSTATYNĘ – KOMÓRKI MARTINOTTIEGO

Interneurony somatostatynowe (SOM), inaczej komórki Martinottiego (MCs), współwystępują z kalbindyną (CalB), kalretyniną (CalR), neuropeptydem Y (NPY) i cholecystokininą CCK (WANG i współaut. 2004).

W korze interneurony Martinottiego ulokowane są w warstwach od II do VI. Morfologicznie są to komórki dwubiegunowe z aksonem dającym projekcję do warstwy I, rozgałęziającym się na przestrzeni 1mm. Synapsy tworzone są na dendrytach (apikalnych i bazalnych) neuronów warstwy I, II/III i IV. Neurony położone w warstwie IV tworzą synapsy głównie na dendrytach neuronów warstwy I, IV, V i VI. Szczególnie interesujące jest tworzenie przez neurony Martinottiego rozgałęzień w warstwie I kory. Warstwa I u ssaków zawiera głównie neuropil i tylko niewiele neuronów GABAergicznym (VOGT 1991). Okazało się, że warstwa ta jest silnie zaangażowana w utrzymanie równowagi między procesami pobudzenia i hamowania, gdyż usunięcie jej powoduje wzrost amplitudy potencjału polowego w warstwie II/III i wzrost pobudliwości obwodu korowego (SHLOSBERG i współaut. 2003). Interneurony Martinottiego wydają się pełnić kluczową rolę w procesach hamowania wewnątrzkorowego, między neuronami poszczególnych warstw kory, jak i hamowania korowo wzgórzowego (ang. feedback inhibition).

#### HAMOWANIE A MECHANIZMY PLASTYCZNOŚCI MÓZGU

Dla prawidłowego funkcjonowania mózgu potrzebne są pobudzające i hamujące neuroprzebieżniki. Neurotransmitery pobudzające, wywołując depolaryzację błony komórkowej, aktywują błonowe kanały jonowe umożliwiające przepływ jonów sodu i wapnia. Rola R-NMDA, R-AMPA, mGluR od lat jest wiązana z długotrwałym wzmocnieniem transmisji synaptycznej (LTP), z plastycznością reprezentacji korowych i podkorowych, z uczeniem się. Rola hamowania w tych procesach wyjaśniana jest pośrednio poprzez stosowanie bikukuliny – antagonisty R-GABA<sub>A</sub>, który, osła-

biając działanie GABA, umożliwia aktywację R-NMDA i wywołanie zjawiska LTP (ARTOLA i SINGER 1987).

Stwierdzono, że trwałe odnerwienie okolic sensorycznych kory, spowodowane uszkodzeniem nerwu lub amputacją, wywołują w korze sensorycznej zmiany plastyczne (WALL 1988). Hamowanie jest szczególnie ważne w warstwie IV kory, która kontroluje transmisję sygnału sensorycznego ze wzgórze (SIMONS i CARVELL 1989, AGMON i CONNORS 1991, JONES 1993, MICHEVA i BEAULIEU 1995). Rola hamowania w plastyczności kory jest

inna u zwierząt młodych i u dorosłych. Otóż, deprywacja czuciowa we wczesnym okresie życia szczura nie zmienia poziomu GAD w korze somatosensorycznej (AKHAR i LAND 1991). U kociąt deprywacja wzrokowa prowadzi do zmniejszenia (MOWER i współaut. 1986), bądź zwiększenia (SKANGIEL-KRAMSKA i KOSSUT 1984, SHAW i CYNADER 1988) wiązania [ $^3\text{H}$ ] muscimolu do R-GABA<sub>A</sub> w korze. Tak więc, R-GABA<sub>A</sub> może być dynamicznie regulowany w dół lub w górę, w zależności od warunków doświadczenia. Natomiast trwałe odnerwienie obwodowe prowadzi do zmniejszenia wiązania [ $^3\text{H}$ ] muscimolu do R-GABA<sub>A</sub> korze (SKANGIEL-KRAMSKA i współaut. 1994). Wykazano również spadek ilości neuronów GABA(+) i Glu(+) w IV warstwie kory (KOSSUT i współaut. 1991, STEWART i współaut. 1993). Taka zmiana może powodować obniżenie procesów hamowania w odnerwionej korze i zmniejszenie rozprzestrzenianie się sygnału wewnątrzkorowego, ponieważ transmisja wewnątrzkorowa opiera się na glutamianie.

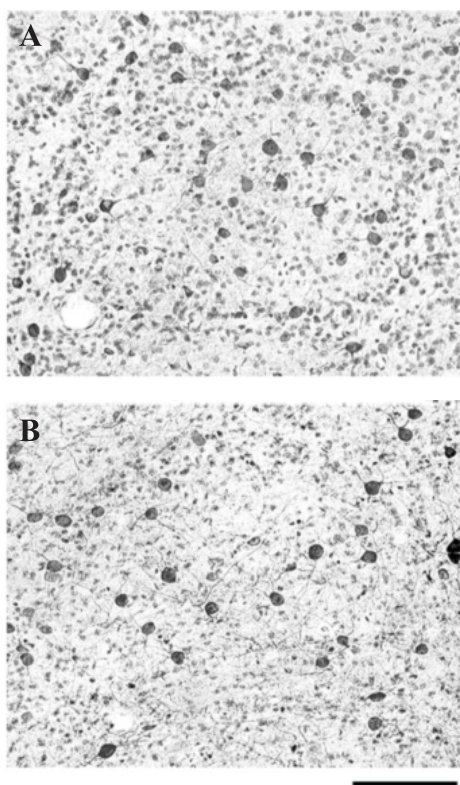
Natomiast u zwierząt dorosłych deprywacja czuciowa prowadzi do odwracalnego spadku poziomu GAD w korze (AKHAR i LAND 1991). Jeśli zaś zwierzęta były dwukrotnie deprywowane czuciowo: we wczesnym okresie rozwoju, a drugi raz po osiągnięciu dojrzałości, poziom GAD nie zmienia się. Ten wynik dowodzi istnienia zależnego od aktywności mechanizmu regulującego poziom syntezy neuroprzekaznika hamującego. U dorosłych małych deprywacja jednego oka od bodźców wzrokowych redukuje wiązania [ $^3\text{H}$ ] muscimolu do R-GABA<sub>A</sub> (HENDRY i współaut. 1990) i intensywność wyznakowania podjednostki  $\alpha 1$ ,  $\beta 2/3$ ,  $\gamma 2$  R-GABA<sub>A</sub> w deprywowanej kolumnie dominacji ocznej (HENDRY i współaut. 1994). Zaobserwowano też niewielki spadek poziomu wiązania [ $^3\text{H}$ ] muscimolu do R-GABA<sub>A</sub> w korze somatosensorycznej po peryferycznej deafferentacji (SKANGIEL-KRAMSKA i współaut. 1994). Również deprywacja sensoryczna prowadzi do spadku wiązania do R-GABA<sub>A</sub> w korze somatosensorycznej (FUCHS i SALAZAR 1998). Przejściowe zaburzenia wiązania do receptorów GABA<sub>A</sub> mogą być skutkiem plastyczności kompensacyjnej. W tej plastyczności odnerwiony obszar kory po kilku dniach jest w pełni pobudzony przez neurony sąsiedniego rejonu kory, otrzymującego nieuszkodzoną projekcję czuciową (SIUCIŃSKA i KOSSUT 1994a, b). Spadek aktywności w odnerwionym rejonie kory powoduje obniżenie wiązania [ $^3\text{H}$ ] muscimolu do R-GABA<sub>A</sub> (SKAN-

GIEL-KRAMSKA i współaut. 1994). Również deprywacja wzrokowa u dorosłych małych powoduje znaczącą redukcję neuronów i neuropilu GABA(+) GAD(+) w obszarze kolumny dominacji ocznej reprezentującej deprywowane oko (HENDRY i JONES 1986). Dane dotyczące deprywacji i trwałego odnerwienia okolic sensorycznych sugerują, że poziom hamowania jest regulowany w sposób zależny od aktywności. W okolicach kory o zaburzonej aferentacji obserwuje się przejściowy spadek gęstości neuronów GABA(+) i zakończeń synaptycznych GAD(+), co pociąga za sobą spadek syntezy transmittera hamującego GABA, a co za tym idzie spadek hamowania wewnątrzkorowego. Obniżenie transmisji GABAergicznej może być korzystne dla indukcji zmian kompensacyjnych poprzez ułatwienie otwarcia kanału receptora NMDA, powstanie LTP i nowych połączeń funkcjonalnych (JABLONSKA i współaut. 1996). Po zajściu zmian powodujących nowy rozkład pobudzenia w korze osiąga ona normalny poziom aktywności, a zatem zanika przyczyna powodująca regulację w dół R-GABA<sub>A</sub>.

Bardzo interesujące jest wyjaśnienie kwestii, w jaki sposób impuls pobudzający kształtuje plastyczność deprywowanej sensorycznej kory. Wiadomo, że otrzymuje ona większe pobudzenie z sąsiedniego obszaru, ponieważ hamowanie oboczne (ang. lateral inhibition) neuronów pola deprywowanego jest słabe i umożliwia przesuwanie się rozszerzającego się pobudzenia z sąsiedniego korowego pola. Taka ekspansja jest zależna, przynajmniej w części, od synaps pobudzających na pobudzających neuronach. Stwierdzono, że wymaga aktywności zależnej od wapnia i kalmoduliny kinazy typu II (CAM kinaza II) (GLAZEWSKI i współaut. 1996), która jest znacznikiem neuronów pobudzających (BENSON i współaut. 1992). Ostatnio wykazano, że enukleacja dorosłych małych prowadzi do aktywacji zależnej od wapnia kalmoduliny typu IV (CAM kinaza IV), współwystępującej z interneuronami parwalbuminowymi i kalretyninowymi (LALONDE i współaut. 2004), co może być związane z reorganizacją kory mózgu. Nie jest to jeszcze potwierdzone eksperymentalnie.

Inna droga, jaką impuls pobudzający kształtuje plastyczność mózgu, jest trening czuciowy (model uczenia asocjacyjnego). Trening czuciowy, łączący bodziec warunkowy (pobudzenie dotykowe), z bodźcem bezwarunkowym (szok elektryczny), powoduje zmiany plastyczne w korze somatosensorycz-

nej (SIUCINSKA i KOSSUT 1996). Wcześniejsze badania wykazały, że powyższy trening wywołuje wzrost gęstości neuronów GABAergicznym (SIUCINSKA i współaut. 1999), neuronów GAD(+) (Ryc. 5.) i punktów GAD(+) w korze (GIERDALSKI i współaut. 2001, SIUCINSKA 2003). Nie obserwuje się zmian w wiązaniu [<sup>3</sup>H] muscimolu do R-GABA<sub>A</sub> (JABLONSKA i SKANGIEL-KRAMSKA 1995), ale istotny wzrost ekspresji mRNA dla podjednostki α1 R-GABA<sub>A</sub> występuje 24 godziny po treningu czuciowym (LECH i współaut. 2001). Zmianę tę można interpretować jako odpowiedź na zwiększony poziom transmittera GABA (SIUCINSKA i współaut. 1999). Stwierdzono także, że w wyniku treningu, jak i samego pobudzenia czuciowego, wzrasta ekspresja mRNA GAD67 w obszarze zmian plastycznych. Zmiany poziomu białka GAD67, badane przy pomocy metod immunocytochemicznych, wykazały, że jedynie w wyniku uczenia na-



Ryc. 5. Zdjęcia mikroskopowe neuronów wybarwionych przeciwciałem przeciwko GAD67.

Przekrój przez warstwę IV kory somatosensorycznej (S1) mózgu myszy. Skrawek grubości 30µm krojony stycznie do powierzchni kory. A – ilustruje lokalny wzrost gęstości neuronów GAD67(+) występujący po treningu czuciowym. B – przedstawia neurony GAD67(+) po stronie kontrolnej. Preparaty podbarwiono metodą Nissla. Kreska skali 100 µm.

stał wzrost liczby neuronów GAD67(+), co świadczy o posttranskrypcyjnym etapie syntezy GAD67 (GIERDALSKI i współaut. 2001). GAD67 odbija lokalny wzrost syntezy transmittera GABA, obserwowany tylko w obszarze związanym z treningiem czuciowym (SIUCINSKA 2003). Natomiast utrzymany poziom GAD65 (LECH i współaut. 2005) świadczy o tym, że nie zmienia się gęstość hamujących zakończeń synaptycznych. Trening czuciowy wpływa na wzrost poziomu PSD 95, które jest białkiem zakończeń postsynaptycznych, kotwiczącym w jego błonie receptory NMDA (SKIBINSKA i współaut. 2001). Przypuszczalnie jest to odpowiedź na obserwowany po treningu wzrost liczby R-NMDA (JABLONSKA i współaut. 1996). Jaki jest mechanizm zmian w korze po treningu czuciowym?

W korze mózgu neurony GABAergiczne, hamowane przez zakończenia GABAergiczne, mogą być podstawą odhamowania (KELLER i współaut. 1985, KELLER i WHITE 1986). Lokalny wzrost syntezy GABA może drogą odhamowania ułatwić rozprzestrzenianie się wzmocnionego impulsu w korze. Może się to odbywać przez bezpośrednie GABAergiczne wewnątrzkorowe połączenia (SALIN i PRINCE 1996, KELLER i ARONIADOU-ANDERIASKA 1996). Odhamowanie wzmacnia aktywność R-NMDA (LUHMAN i PRINCE 1990), co może przyczynić się do powstania związanych z treningiem zmian plastycznych. Problem, która populacja interneuronów GABAergicznych uczestniczy w indukowanych treningiem czuciowym procesach plastycznych mózgu, czeka na wyjaśnienie.

Ciekawy mechanizm zmian plastycznych kory zaproponował SNOW i współaut. (1988), który twierdzi, że reorganizacja może pojawiać się poprzez przesuwanie synaps z miejsca ich największej aktywności do mniej aktywnych. Taki proces nie jest natychmiastowy; pojawianie się synaps w nowych miejscach musi być związane z syntezą odpowiedniej ilości białek błonowych i z ich transportem, co zajmuje od kilkudziesięciu minut do kilkudziesięciu godzin (GREENOUGH i CHANG 1988). Ostatnio udowodniono, że powtarzająca się stymulacja sensoryczna prowadzi do wzrostu gęstości kolców dendrytycznych, przemijającego wzrostu gęstości pobudzających synaps i trwałego wzrostu gęstości synaps hamujących (KNOTT i współaut. 2002). Nie wiemy czy także indukowanym treningiem czuciowym procesom plastycznym towarzyszy zwiększenie gęstości synaps hamujących. Wydaje się, że

właśnie badanie gęstości synaps hamujących, czy wykrycie populacji interneuronów uczestniczących w zmianach plastycznych w korze, będą obiektem kolejnych prac naukowych. Problem czy i w jaki sposób interneurony kalbindynowe i kalretyninowe, które mogą być GABA(+) lub GABA(-), są włączone w procesy plastyczne mózgu, także czeka na wyjaśnienie. Wiadomo już, że prawidłowo funkcjonujący układ hamujący sprawia, że w sytuacji zagrożenia odczuwamy strach. Natomiast różnego rodzaju zaburzeniom psychicznym (depresji, nerwicom, psychozom) towarzyszy lęk – nadmierny długotrwały lub napadowy, nieadekwatny do sytuacji, spotęgowany strach. Za tego rodzaju zaburzenia odpowiedzialny jest niedobór R-GABA<sub>A</sub> (CRESTNI i współaut. 1999). Epilepsja

związana jest między innymi z zaburzeniami w transmisji GABAergiczej (OLSEN 1999), deficytem PV w neuronach GABAergiczych (SCHWALLER i współaut. 2004). U schizofreników w korze prefrontalnej stwierdzono również obniżoną ekspresję mRNA dla PV (TAMMINGA i współaut. 2004). Dysfunkcję mitochondriów, śmierć neuronów GABAergiczych w istocie czarnej i jądrach ciała prążkowego stwierdzono w neurodegeneracyjnej chorobie Huntingtona (ALFINITO i współaut. 2003). Podczas ostatnich lat, dzięki łączeniu wielu metod badawczych, nastąpił ogromny rozwój badań związanych z uzyskaniem nowych faktów dotyczących funkcjonowania układu GABAergicznego. Frapujący proces hamowania w plastyczności mózgu czeka na nowych odkrywców.

## INHIBITORY NEUROTRANSMITTER IN CEREBRAL CORTEX PLASTICITY

### Summary

The evidence accumulated in the past fifty years indicates that  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) is a widely distributed inhibitory neurotransmitter present in the interneurons and synaptic terminals in mammalian brain. GABA acts on at least two distinct ionotropic receptors: GABA<sub>A,C</sub> and metabotropic receptor GABA<sub>B</sub>. This paper reviews the data that pertain to the role played by GABA in neocortical plasticity. Emphasis is given to GABA synthesis, GABA in the cellular and extracellular regulation, GABA receptors and GABA interneuron distribution, analyzed by var-

ious means. These include: anatomical, electrophysiological responses, ligand binding as revealed by receptor autoradiography, and expression of GAD65, GAD67 at both mRNA and protein (immunoreactivity) levels. Possible mechanisms of involvement of GABA in plastic changes of cortical neuron's response are reviewed, and data on up- and down regulation of GABA<sub>A</sub> receptors in neocortical plasticity are summarized. Mechanisms involving GABA in cortical plasticity of adult and neonatal animals are discussed.

### LITERATURA

- AGMON A., CONNORS B. W., 1991. *Thalamocortical responses of mouse somatosensory (barrel) cortex in vitro*. Neuroscience 41, 365-379.
- AKHTAR N. D., LAND P. W., 1991. *Activity-dependent regulation of glutamic acid Decarboxylase in the rat barrel cortex: effects of neonatal versus adult sensory deprivation*. J. Comp. Neurol. 307, 200-213.
- ALCANTRA S., SORIANO E., FERRER I., 1996. *Thalamic and basal forebrain afferents modulate the development of parvalbumin and calbindin D28K immunoreactivity in the barrel cortex of the rat*. Eur. J. Neurosci. 7, 1522-1534.
- ALFINITO P. D., WANG S. P., MANZINO L., RIJHSINGHANI S., ZEEVALK G. D., SONSALLA P. K., 2003. *Adenosinergic protection of dopaminergic and GABAergic neurons against mitochondrial inhibition through receptors located in the substantia nigra and striatum, respectively*. J. Neurosci. 23, 10982-10987.
- AMITAI Y., GIBSON J. R., BEIERLEIN M., PATRICK S. L., HO A. M., CONNORS B. W., GOLOMB D., 2002. *The spatial dimensions of electrically coupled networks of interneurons in the neocortex*. J. Neurosci. 22, 4142-4152.
- ASADA H., KAWAMURA Y., MARUYAMA K., KUME H., DING R., JI F. Y., KANBARA N., KUZUME H., SANBO M., YAGI T., OBATA K., 1996. *Mice lacking the 65-kDa isoform of Glutamic acid decarboxylase (GAD65) maintain normal levels of GAD67 and GABA in their brains but are susceptible to seizures*. Biochem. Biophys. Res. Commun. 229, 891-895.
- ARIDA R. M., SCORZA C. A., DA SILVA A. V., SCORZA F. A., CAVALHEIRO E. A., 2004. *Differential effects of spontaneous versus forced exercise in rats on the staining of parvalbumin-positive neurons in the hippocampal formation*. Neurosci. Lett. 364, 135-138.
- ARTOLA A., SINGER W., 1987. *Long-term potentiation and NMDA receptors in rat visual cortex*. Nature 330, 649-652.
- BAIMBRIDGE K. G., CELIO M. R., ROGERS J. H., 1992. *Calcium - binding proteins in the nervous system*. Trends Neurosci. 15, 303-308.
- BEAULIEU C., 1993. *Numerical data on neocortical neurons in adult rat, with special reference to the GABA population*. Brain Res. 609, 284-92.
- BECKMAN M. L., BERNSTEIN E. M., QUICK M. W., 1999. *Multiple G protein-coupled receptors initiate protein kinase C redistribution of GABA transporters in hippocampal neurons*. J. Neurosci. 19, 1-6.
- BENSON D. L., ISACKSON P. J., GALL C. M., JONES E. G., 1991. *Differential effects of monocular deprivation*.

- tion on glutamic acid decarboxylase and type II calcium-calmodulin-dependent protein kinase gene expression in the adult monkey visual cortex. *J. Neurosci.* 11, 31–47.
- BENSON D. L., ISACKSON P. J., GALL C. M., JONES E. G., 1992. Contrasting patterns in localization of glutamic acid decarboxylase and  $Ca^{2+}$  / calmodulin protein kinase gene expression in rat central nervous system. *Neuroscience* 46, 825–849.
- BENKE D., MARTENS S., MOHLER H., 1991. Ubiquitous presence of GABA receptors containing the  $\alpha 1$  - subunit in rat brain demonstrated by immunoprecipitation and immunohistochemistry. *Mol. Neuropharmacol.* 1, 103–110.
- BERNSTEIN E. M., QUICK M. W., 1999. Regulation of gamma-aminobutyric acid (GABA) transporters by extracellular GABA. *J. Biol. Chem.* 274, 889–895.
- BLATOW M., ROZOV A., KATONA I., HORMUZDI S. G., MEYER A. H., WHITTINGTON M. A., CAPUTI A., MONYER H., 2003. A novel network of multipolar bursting interneurons generates theta frequency oscillations in neocortex. *Neuron* 38, 805–817.
- BORDEN L. A., 1996. GABA transporter heterogeneity: pharmacology and cellular localization. *Neurochem. Int.* 29, 335–356.
- BRAGIN A., 1995. Gamma (40–100Hz) oscillation in the hippocampus of the behaving rat. *J. Neurosci.* 15, 47–60.
- BROWNSTEIN M. J., 1989. *Neuropeptides*. [W:] *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects*. SIEGEL G. L. (red.), Raven Press Ltd., New York, 287–309.
- BUHL E. H., HALASY K., SOMOGYI P., 1994. Diverse sources of hippocampal unitary inhibitory postsynaptic potentials and the number of synaptic release sites. *Nature* 368, 808–809.
- BUSSAARD A. B., HERBISON A. E., 2000. Long term plasticity of postsynaptic GABA<sub>A</sub> receptor function in the adult brain: insights from the oxytocin neurone. *Trends Neurosci.* 23, 190–195.
- CAILLARD O., MORENO H., SCHWALLER B., LLANO I., CELIO M. R., MARTY A., 2000. Role of the calcium-binding protein parvalbumin in short-term synaptic plasticity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97, 13372–13377.
- CELIO M. R., 1986. Parvalbumin in most gamma-aminobutyric acid containing neurons of the rat cerebral cortex. *Science* 231, 995–997.
- CELIO M. R., 1990. Parvalbumin and calbindin in the rat nervous system. *Neuroscience* 35, 375–475.
- CHEBIB M., JOHNSTON G. A., 1999. *ABC of GABA receptors: a brief review*. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 26, 937–940.
- COBB S. R., 1995. Synchronization of neuronal activity in hippocampus by individual GABAergic interneurons. *Nature* 378, 75–78.
- CONTI F., ZUCCARELLO L. V., BARBARESI P., MINELLI A., BRECHA N. C., MELONE M., 1999. Neuronal, glial and epithelial localization of  $\gamma$ -aminobutyric acid transporter 2, a high-affinity  $\gamma$ -aminobutyric acid plasma membrane transporter, in cerebral cortex and neighboring structures. *J. Comp. Neurol.* 409, 482–494.
- CRESTANI F., LOREZ M., BAER K., ESSRICH C., BENKE D., LAURENT J. P., BELZUNG C., FRITSCHY J. M., LUSCHER B., MOHLER H., 1999. Decreased GABA<sub>A</sub>-receptor clustering results in enhanced anxiety and a bias for threat cues. *Nat. Neurosci.* 2, 833–839.
- DAVIES C. H., COLLINGRIDGE G. L., 1993. The physiological regulation of synaptic inhibition by GABA<sub>B</sub> autoreceptors in rat hippocampus. *J. Physiol.* 472, 245–265.
- DEFILIPPE J., 1993. Neocortical neuronal diversity: chemical heterogeneity revealed by colocalisation studies of classic neurotransmitter neuropeptides, calcium-binding proteins and cell surface molecules. *Cerebral Cortex* 3, 273–289.
- DEFILIPPE J., GONZALEZ-ALBO M. C., DEL RIO M. R., ELSTON G. N., 1999. Distribution and patterns of connectivity of interneurons containing calbindin, calretinin, and parvalbumin in visual areas of the occipital and temporal lobes of the macaque monkey. *J. Comp. Neurol.* 412, 515–526.
- DING R., ASADA H., OBATA K., 1998. Changes in extracellular glutamate and GABA levels in the hippocampal CA3 and CA1 areas and the induction of glutamic acid decarboxylase-67 in dentate granule cells of rats treated with kainic acid. *Brain Res.* 800, 105–113.
- DREVETS W. G., VIDEEN T. O., PRICE J. L., PRESKORN S. H., CARMICHAEL S. T., RAICHEL M. E., 1992. A functional anatomical study of unipolar depression. *J. Neurosci.* 12, 3628–3641.
- EGHBALI M., CURMI J. P., BIRNIR B., GAGE P. W., 1997. Hippocampal GABA channel conductance increased by diazepam. *Nature* 388, 71–75.
- ERLANDER M. G., TOBIN A. J., 1991. The structural and functional heterogeneity of glutamic acid decarboxylase: A review. *Neurochem. Res.* 16, 215–226.
- ERLANDER M. G., TOBIN A. J., CHESSELET M. F., 1992. Comparative distribution of messenger RNAs encoding glutamic acid decarboxylases (Mr 65,000 and Mr 67,000) in the basal ganglia of the rat. *J. Comp. Neurol.* 318, 245–254.
- ESCLAPEZ M., TILLAKARATNE N. J. K., TOBIN A. J., HOUSER C. R., 1993. Comparative localization of mRNA encoding two forms of glutamic acid decarboxylase with non radioactive in situ hybridization methods. *J. Comp. Neurol.* 331, 339–362.
- ESCLAPEZ M., TILLAKARATNE N. J. K., KAUFMAN A. J., TOBIN A. J., HOUSER C. R., 1994. Comparative localization of two forms of glutamic acid decarboxylase and their mRNAs in rat brain supports the concept of functional differences between the forms. *J. Neurosci.* 14, 1834–1855.
- FABRI M., MANZONI T., 1996. Glutamate decarboxylase immunoreactivity in cortical projecting neurons of rat somatic sensory cortex. *Neuroscience* 72, 435–448.
- FARRAR S. J., WHITING P. J., BONNERT T. P., MCKERMAN R. M., 1999. Stoichiometry of a ligand-gated ion channel determined by fluorescence energy transfer. *J. Biol. Chem.* 274, 10100–10104.
- FELDBLUM S., ERLANDER M. G., TOBIN A. J., 1993. Different distributions of GAD65 and GAD67 mRNAs suggest that the two glutamate decarboxylases play distinctive functional roles. *J. Neurosci. Res.* 34, 689–706.
- FILIPKOWSKI R. K., RYDZ M., BERDEL B., MORYS J., KACZMAREK L., 2000. Tactile experience induces c-fos expression in rat barrel cortex. *Learn. Mem.* 7, 116–122.
- FITZPATRICK D., LUND J. S., SCHMECHEL D. E., TOWLES A. C., 1987. Distribution of GABAergic neurons and axon terminals in the macaque striate cortex. *J. Comp. Neurol.* 264, 73–91.
- FREUND T. F., 2003. Interneuron diversity series: rhythm and mood in perisomatic inhibition. *Trends Neurosci* 26, 489–495.
- FREUND T. F., MESKENAITE V., 1992.  $\gamma$ -Aminobutyric acid-containing basal forebrain neurons innervate inhibitory interneurons in the neocortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89, 738–742.
- FREUND T. F., BUZSAKI G., 1996. Interneurons of the hippocampus. *Hippocampus* 6, 347–470.
- FRITSCHY J. M., MOHLER H., 1994. GABA<sub>A</sub> receptor heterogeneity in the adult rat brain: differential re-

- gional and cellular distribution of seven major subunits.* J. Comp. Neurol. 359, 154-194.
- FRITSCHY J. M., BRUNIG I., 2003. *Formation and plasticity of GABAergic synapses: physiological mechanism and pathophysiological implications.* Pharmacol. Ther. 98, 299-323.
- FUCHS J. L., SALAZAR E., 1998. *Effects of whisker trimming on GABA(A) receptor binding in the barrel cortex of developing and adult rats.* J. Comp. Neurol. 395, 209-216.
- FUKUDA T., HEIZMANN C. W., KOSSAKA T., 1997. *Quantitative analysis of GAD65 and GAD67 immunoreactivities in somata of GABAergic neurons in the mouse hippocampus proper (CA1 and CA3 regions) with special reference to parvalbumin-containing neurons.* Brain Res. 764, 237-243.
- FUKUDA T., AIKA Y., HEIZMANN C., KOSSAKA T., 1998. *GABAergic axon terminals at perisomatic and dendritic inhibitory sites show different immunoreactivities against two GAD isoforms, GAD67 and GAD65, in the mouse hippocampus: a digitized quantitative analysis.* J. Comp. Neurol. 399, 424-426.
- GALARRETA M., HESTRIN S., 1999. *A network of fast-spiking cells in the neocortex connected by electrical synapses.* Nature 402, 72-75.
- GALARRETA M., HESTRIN S., 2001. *Electrical synapses between GABA-releasing interneurons.* Nature Reviews 2, 425-433.
- GARAGHTY P. E., KASS J. H., 1991. *Functional reorganization in adult monkey after peripheral nerve injury.* NeuroReport 2, 747-750.
- GIBSON J. R., BEIERLEIN M., CONNORS B. W., 1999. *Two networks of electrically coupled inhibitory neurons in neocortex.* Nature 402, 75-79.
- GIERDALSKI M., JABLONSKA B., SIUCIŃSKA E., LECH M., SKIBINSKA A., KOSSUT M., 2001. *Rapid regulation of GAD67 mRNA and protein level in cortical neurons after sensory learning.* Cerebral Cortex 11, 806-815.
- GLAZEWSKI S., CHEN C. M., SILVA A., FOX K., 1996. *Requirement for alpha CaMKII in experience-dependent plasticity of the barrel cortex.* Science 272, 421-423.
- GLOOR P., 1992. *Role of the amygdala in temporal lobe epilepsy.* [W:] *The Amygdala: Neurobiological Aspects of Emotion, Memory, and Mental Dysfunction.* AGGLETON J. P. (red.), New York: New York Academic Press, New York.
- GREENOUGH W. T., CHANG F. F., 1988. *Dendritic pattern formation involves both oriented regression and oriented growth in the barrels of mouse somatosensory cortex.* Dev. Brain Res. 43, 148-152.
- HADA Y., YAMADA Y., IMAMURA K., MATAGA N., WATANABE Y., YAMAMOTO M., 1999. *Effects of monocular enucleation on parvalbumin in rat visual system during postnatal development.* Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 40, 2535-2545.
- HAJOS N., PAPP E. C., ACSADY L., LEVEY A. I., FREUND T. F., 1998. *Distinct interneuron types express m2 muscarinic receptor immunoreactivity on their dendrites or axon terminals in the hippocampus.* Neuroscience 82, 355-376.
- HASU C. C., THOMAS C., CHEN W., DAVIS K. M., FOOS T., CHEN J. L., WU E., FLOOR E., SCHLOSS J. V., WU J. Y., 1999. *Role of synaptic vesicle proton gradient and protein phosphorylation on ATP-mediated activation of membrane-associated brain glutamate decarboxylase.* J. Biol. Chem. 274, 24366-24371.
- HAYASHI T., 1956. *Chemical physiology of excitation in muscle and nerve.* Nakayama-Shoten Ltd., Tokyo, 166.
- HELMCHEN F., BORST J. G., SAKMANN B., 1997. *Calcium dynamics associated with a single action potential in CNS presynaptic terminals.* J. Biophys. 72, 1458-1471.
- HENDRY S. H., JONES E. G., 1986. *Reduction in number of immunostained GABAergic neurons in deprived-eye dominance columns of monkey area 17.* Nature 320, 750-753.
- HENDRY S. H., JONES E. G., 1988. *Activity-dependent regulation of GABA expression in the visual cortex of adult monkeys.* Neuron 1, 701-712.
- HENDRY S. H., SCHWARK H. D., JONES E. G., YAN J., 1987. *Numbers and proportions of GABA-immunoreactive neurons in different areas of monkey cerebral cortex.* J. Neurosci. 7, 1503-15019.
- HENDRY S. H., HUNTSMAN M. M., VINUELA A., MOHLER H., DE BLAS A. L., JONES E. G., 1990. *Distribution and plasticity of immunocytochemical localized GABA receptors in adult monkey visual cortex.* J. Neurosci. 10, 2438-2450.
- HENDRY S. H., HUNTSMAN M. M., VINUELA A., MOHLER H., DE BLAS A. L., JONES E., 1994. *GABA receptor subunit immunoreactivity in primate visual cortex: Distribution in macaques and humans and regulation by visual input in adulthood.* J. Neurosci. 14, 2383-2401.
- HENSCH T. K., FAGOLINI M., MATAGA N., STRYKER M., BAEKESKOV S., KASH S. F., 1998. *Local GABA Circuit control of experience-dependent plasticity in developing visual cortex.* Science 282, 1504-1508.
- HOUSER C. R., HENDRY S. H., JONES E. G., VAUGHN J. E., 1983. *Morphological diversity of immunocytochemical identified GABA neurons in the monkey sensory-motor cortex.* J. Neurocytology 12, 617-638.
- HUNTSMAN M. M., ISACKSON P. J., JONES E., 1994. *Lamina-specific expression and activity dependent regulation of Seven GABA receptor subunit mRNAs in monkey visual cortex.* J. Neurosci. 14, 2234-2259.
- IVERSEN L. L., NEAL M. J., 1968. *The uptake of [3H]GABA by slices of rat cerebral cortex.* Neurochem. 15, 1141-1149.
- JABLONSKA B., SKANGIEL-KRAMSKA J., 1995. *Sensory conditioning and sensory stimulation do not affect GABA<sub>A</sub> receptor binding in the barrel field of mice.* Acta Neurobiol. Exp. 55, 289-293.
- JABLONSKA B., KOSSUT M., SKANGIEL-KRAMSKA J., 1996. *Transient increase of AMPA and NMDA receptor binding in the barrel cortex of mice after tactile stimulation.* Neurobiol Learn Mem. 66, 36-43.
- JOHNSTON G. A., CURTIS D. R., BEART P. M., GAME C. J., MC CULLOCH R. M., TWITCHIN B., 1975. *Cis-and trans-4-aminocrotonic acid as GABA analogues of restricted conformation.* J. Neurochem. 24, 157-160.
- JOHNSTON T. K., CHEN D. W., RICKMAN C., EVANS C., BRECHA N. C., 1996. *Multiple gamma aminobutyric acid plasma membrane transporters (GAT-1, GAT-2, GAT-3) in the rat retina.* J. Comp. Neurol. 375, 212-224.
- JONES E. G., 1993. *GABAergic neurons and their role in cortical plasticity in primates.* Cerebral Cortex 3, 361-371.
- JONES E. G., HENDRY S. H., 1986. *Co-localization of GABA and neuropeptides in neocortical neurons.* Trends Neurosci. 9, 71-76.
- KAILA K., 1994. *Ionic basis of GABA<sub>A</sub> receptor channel function in the nervous system.* Prog. Neurobiol. 42, 489-537.
- KANNER B. I., KEYNAN S., RADIAN R., 1989. *Structural and functional studies on the sodium- and chloride-coupled gamma-aminobutyric acid transporter: deglycosylation and limited proteolysis.* Biochemistry. 28, 3722-3728.
- KASH S. F., JOHNSON R. S., TECOTT L. H., NOEBELS J. L., MAYFIELD R. D., HANAHAN D., BAEKESKOV S., 1997. *Epilepsy in mice deficient in the 65-kDa*

- isoform of glutamic acid decarboxylase. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94, 14060-14065.
- KAUFMAN D. L., HOUSER C. R., TOBIN A. J., 1991. Two forms of the  $\gamma$ -aminobutyric acid synthetic enzyme glutamate decarboxylase have distinct intraneuronal distributions and cofactor interactions. J. Neurochem. 56, 720-723.
- KAWAGUCHI Y., 1993. Physiological, morphological, and histochemical characterization of three classes of interneurons in rat neostriatum. J. Neurosci. 13, 4908-4923.
- KAWAGUCHI Y., KUBOTA Y., 1996. Physiological and morphological identification of somatostatin – or vasoactive intestinal polypeptide-containing cells among GABAergic cell subtypes in rat frontal cortex. J. Neurosci. 16, 2701-2715.
- KAWAGUCHI Y., KUBOTA Y., 1997. GABAergic cell subtypes and their synaptic connections in rat frontal cortex. Cerebral Cortex 7, 476-86.
- KAWAGUCHI Y., KUBOTA Y., 1998. Neurochemical features and synaptic connections of large physiologically-identified GABAergic cells in the rat frontal cortex. Neuroscience 85, 677-701.
- KAWAGUCHI Y., KATSUMARU H., KOSSAKA T., HEIZMANN C. W., HAMA K., 1987. Fast spiking cells in rat hippocampus (CA1 region) containing the calcium-binding protein parvalbumin. Brain Res. 416, 368-374.
- KATSUMARU H., KOSSAKA C. W., HEIZMANN C. W., HAMA K., 1988. Gap junctions on GABAergic neurons containing the calcium-binding protein parvalbumin in the rat hippocampus (CA1 region). Exp. Brain Res. 72, 363-370.
- KELLER A., WHITE E. L., 1986. Distribution of glutamic acid decarboxylase immunoreactive structures in the barrel region of mouse somatosensory cortex. Neurosci. Lett. 66, 245-250.
- KELLER A., WHITE E. L., CIPOLLONI P. B., 1985. The identification of thalamocortical axon terminals in barrels of mouse SmI cortex using immunocytochemistry of anterogradely transported lectin (*Phaseolus vulgaris* – leucoagglutinin). Brain Res. 343, 159-165.
- KELLER A., ARONIADOU-ANDERJASKA V., 1996. Intrinsic inhibitory pathways in mouse barrel cortex. NeuroReport 7, 2363-2368.
- KISER P. J., COOPER N. G. F., MOWER G. D., 1998. Expression of two forms of glutamic acid decarboxylase (GAD67 and GAD65) during postnatal development of rat somatosensory barrel cortex. J. Comp. Neurol. 402, 62-74.
- KITA H., KOSSAKA T., HEIZMANN C. W., 1990. Parvalbumin-immunoreactive neurons in the rat: a light and electron microscopic study. Brain Res. 536, 1-15.
- KLAUSBERGER T., MAGILL P. J., MARTON L. F., ROBERTS J. D., COBDEN P. M., BUZSAKI G., SOMOGYI P., 2000. Brain-state- and cell-type-specific firing of hippocampal interneurons in vivo. Nature 421, 844-848.
- KLAUSBERGER T., ROBERTS J. D., SOMOGYI P., 2002. Cell type- and input-specific differences in the number and subtypes of synaptic GABA(A) receptors in the hippocampus. J. Neurosci. 22, 2513-2521.
- KNOTT G. W., QUAIRIAUX C., GENOUD C., WELKER E., 2002. Formation of dendritic spines with GABAergic synapses induced by whisker stimulation in adult mice. Neuron 34, 265-273.
- KOSAKA T., KATSUMARU H., HAMA K., WU J. Y., HEIZMANN C. W., 1987. GABAergic neurons containing the  $Ca^{2+}$ -binding protein parvalbumin in the rat hippocampus and dentate gyrus. Brain Res. 419, 119-130.
- KOSSUT M., STEWART M. G., SIUCINSKA E., BOURNE R. C., GABBOTT P. L., 1991. Loss of  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) immunoreactivity from mouse first somatosensory (SI) cortex following neonatal, but not adult denervation. Brain Res. 538, 165-170.
- KRISHEK B. J., AMATO A., CONNOLLY C. N., MOSS S. J., SMART T. G., 1996. Proton sensitivity of the GABA(A) receptors associated with receptor subunit composition. J. Physiol. 492, 431-443.
- KRISHEK B. J., MOSS S. J., SMART T. G., 1998. Interaction of  $H^+$  and  $Zn^{2+}$  on recombinant and native rat neuronal GABA<sub>A</sub> receptors. J. Physiol. 507, 639-652.
- KROHN K. T., ROTHE D., BIESOLD V., 1992. High-affinity uptake of GABA and glutamate decarboxylase activity in primary somatosensory cortex after sciatic nerve injury. Mol. Chem. Neuro-pathol. 16, 159-169.
- KUBOTA Y., KAWAGUCHI Y., 1997. Two distinct subgroups of cholecystokinin-immunoreactive cortical interneurons. Brain Res. 752, 175-183.
- KUBOTA Y., KAWAGUCHI Y., 2000. Dependence of GABAergic synaptic areas on the interneuron type and target size. J. Neurosci. 20, 375-386.
- KUBOTA Y., MIKAWA S., KAWAGUCHI Y., 1993. Neostriatal GABAergic interneurons contain NOS, calretinin or parvalbumin. NeuroReport 5, 205-208.
- LALONDE J., LACHANCE P. E., CHAUDHURI A., 2004. Monocular enucleation induces nuclear localization of calcium/calmodulin-dependent protein kinase IV in cortical interneurons of adult monkey area VI. J. Neurosci. 24, 554-564.
- LAMBERT J. J., 1999. Neurosteroids: A new regulatory function in the nervous system. [W:] Contemporary endocrinology BAULIEU E. E. (red.), Humana Press Inc.
- LAW R. M., STAFFORD A., QUICK M. W., 2000. Functional regulation of gamma-aminobutyric acid transporters by direct tyrosine phosphorylation. J. Biol. Chem. 275, 23986-23991.
- LAW R. M., STAFFORD A., QUICK M. W., 2000. Functional regulation of gamma-aminobutyric acid transporters by direct tyrosine phosphorylation. Biol. Chem. 275, 23986-23991.
- LECH M., SKIBINSKA A., KOSSUT M., 2001. Delayed up-regulation of GABA A alpha 1 receptor subunit mRNA in somatosensory cortex of mice following learning – dependent plasticity of cortical representations. Mol. Brain Res. 96, 82-86.
- LECH M., SKIBINSKA A., SIUCINSKA E., KOSSUT M., 2005. Learning – induced plasticity of cortical representations does not affect GAD65 mRNA expression and immunolabeling of cortical neuropil. Brain Res. 1044, 266-271.
- LIU F., WAN Q., PRISTUPA Z. B., YU X. M., WANG Y. T., NIZNIK H. B., 2000. Direct protein-protein coupling ensembles cross-talk between D5 and gamma-aminobutyric acid A receptors. Nature 403, 274-280.
- LORENTE DE NO R., 1938. Architectonics and structure of the cerebral cortex. [W:] Physiology of nervous system FULTON J. F. (red.), Oxford Univ. Press; London, 291-327.
- LOW K., CRESTANI F., KEIST R., BENKE D., BRUNIG I., BENSON J. A., FRITSCHY J. M., RULICKE T., BLUETHMANN H., MOHLER H., RUDOLPH U., 2000. Molecular and neuronal substrate for the selective attenuation of anxiety. Science. 290, 131-134.
- LU Y. M., MANSUY I. M., KANDEL E. R., RÖDER J., 2000. Calcineurin-mediated LTD of GABAergic inhibition underlies the increased excitability of CA1 neurons associated with LTP. Neuron. 1, 197-205.
- LUHMAN H. J., PRINCE D. A., 1990. Control of NMDA receptor mediated activity by GABAergic mechanisms in mature and developing rat neocortex. Dev. Brain Res. 54, 287-290.

- MACDONALD R. L., OLSEN R. W., 1994. *GABAA receptor channels*. Annu. Rev. Neurosci. 17, 569-602.
- MAIER D. L., MCCASLAND J. S., 1997. *Calcium-binding protein phenotype defines metabolically distinct groups of neurons in barrel cortex of behaving hamsters*. Exp. Neurol. 145, 71-80.
- MARKRAM H., RODRIGUEZ M. T., WANG Y., GUPTA A., SILBERBERG G., WU C., 2004. *Interneurons of the neocortical inhibitory system*. Nat. Rev. Neurosci. 10, 793-807.
- MARTIN D. L., 1987. *Regulatory properties of brain glutamate decarboxylase*. Cell. Mol. Neurobiol. 7, 237-253.
- MARTIN D. L., RIMVALL K., 1993. *Regulation of  $\gamma$ -aminobutyric acid synthesis in the brain*. J. Neurochem. 60, 395-407.
- MATYAS F., FREUND T. F., GULYAS A. I., 2004. *Convergence of excitatory and inhibitory inputs onto CCK-containing basket cells in the CA1 area of the rat hippocampus*. Eur. J. Neurosci. 19, 1243-1256.
- MCCASLAND J. S., 1996. *Metabolic activity in antigenically identified neurons: a double labelling method for high-resolution 2-deoxyglucose and immunohistochemistry*. J. Neurosci. Methods. 68, 113-123.
- MCCASLAND J. S., HIBBARD L. S., 1997. *GABAergic neurons in barrel cortex show strong, whisker-dependent metabolic activation during normal behavior*. J. Neurosci. 17, 5504-5527.
- MCCORNICK D. A., WANG Z., HUGENARD J., 1993. *Neurotransmitter control of neocortical neuronal activity and excitability*. Cerebral Cortex 3, 387-398.
- MEHTA A. K., TICKU M. K., 1999. *An update on GABA<sub>A</sub> receptors*. Brain Res. Rev. 29, 196-217.
- MERCUGLIANO M., SOGHOMONIAN J. J., QIN Y., NGUYEN H. Q., FELDBLUM S., ERLANDER M. G., TOBIN A. J., CHESSELET M. F., 1992. *Comparative distribution of messenger RNAs encoding glutamic acid decarboxylases (Mr 65,000 and Mr 67,000) in the basal ganglia of the rat*. J. Comp. Neurol. 318, 245-254.
- MICHEVA K. D., BEAULIEU C., 1995. *Neonatal sensory deprivation induces selective changes in quantitative distribution induces of GABA-immunoreactive neurons in the rat barrel field cortex*. J. Comp. Neurol. 361, 574-584.
- MILES M., TÓTH K., GULYAS A. I., HAJOS N., FREUND T. F., 1996. *Differences between somatic and dendritic inhibition in the hippocampus*. Neuron 16, 815-823.
- MILLIGAN C. J., BUCKLEY N. J., GARRET M., DEUCHARS J., DEUCHARS S. A., 2004. *Evidence for inhibition mediated by co assembly of GABA<sub>A</sub> and GABA<sub>B</sub> Receptor subunits in native central neurons*. J. Neurosci. 24, 9241-9250.
- MINELLI A., DEBIASI S., BRECHA N. C., ZUCCARELLO L. V., CONTI F., 1996. *GAT-3, a high affinity GABA plasma membrane transporter, is localized to astrocytic processes, and it is confined to the vicinity of GABAergic synapses in the cerebral cortex*. J. Neurosci. 16, 6255-6264.
- MODY I., 2005. *Aspects of the homeostatic plasticity of GABAA receptor-mediated inhibition*. J. Physiol. 562, 37-46.
- MOHLER H., FRITSCHY J. M., CRESTANI F., HENSCH T., RUDOLPH U., 2004. *Specific GABA(A) circuits in brain development and therapy*. Biochem Pharmacol. 68, 1685-1690.
- MOWER G. D., GUO Y., 2001. *Comparison of the expression of two forms of glutamic acid decarboxylase (GAD67 and GAD65) in the visual cortex of normal and dark-reared cats*. Dev. Brain Res. 126, 65-74.
- MOWER G. D., WHITE R., RUSTAD R., 1986. *[3H] muscimol binding of GABA receptors in the visual cortex of normal and monocular deprived cats*. Brain Res. 380, 253-260.
- NAMCHUK M., LINDSAY L., TUREK C. W., KANAANI J., BAEKESKOV S., 1997. *Phosphorylation of serine residues 3,6,10, and 13 distinguishes membrane anchored from soluble glutamic acid decarboxylase 65 and is restricted to glutamic acid decarboxylase 65 alpha*. J. Biol. Chem. 272, 1548-1557.
- NUSSER Z., SIEGHART W., BENKE D., FRITSCHY J. M., SOMOGYI P., 1996. *Differential synaptic localization of two major gamma-aminobutyric acid type A receptor alpha subunits on hippocampal pyramidal cells*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93, 11939-11944.
- NUSSER Z., SIEGHART W., SOMOGYI P., 1998a. *Segregation of different GABA<sub>A</sub> receptors to synaptic and extrasynaptic membranes of cerebellar granule cells*. J. Neurosci. 18, 1693-1703.
- NUSSER Z., HAJOS N., SOMOGYI P., MODY I., 1998b. *Increased number of synaptic GABA(A) receptors underlies potentiation at hippocampal inhibitory synapses*. Nature 395, 172-177.
- OLSEN R. W., 1999. *GABA receptor function and epilepsy*. Adv. Neurol. 79, 499-510.
- PAWELZIK H., HUGHES D. I., THOMSON A. M., 2002. *Physiological and morphological diversity of immunocytochemically defined parvalbumin and cholecystokinin-positive interneurons in CA1 of the adult rat hippocampus*. J. Comp. Neurol. 443, 346-367.
- PENG Z., HUANG C. S., STELL B. M., MODY I., HOUSER C. R., 2004. *Altered expression of the delta subunit of the GABAA receptor in a mouse model of temporal lobe epilepsy*. J. Neurosci. 24, 8629-8639.
- PETERS A., POLAY S. L., WEBSTER D., 1991. *The fine structure of the nervous system. Neurons and their supporting cells*. Oxford University Press. Oxford.
- PLOGMANN D., CELIO M. R., 1993. *Intracellular concentration of parvalbumin in nerve cells*. Brain Res. 600, 273-279.
- POISBEAU P., CHENEY M. C., BROWNING M. D., MODY I., 1999. *Modulation of synaptic GABA<sub>A</sub> receptor function by PKA and PKC in adult hippocampal neurons*. J. Neurosci. 19, 674-683.
- POLENZANI L., WOODWARD R. M., MILEDI R., 1991. *Expression of mammalian Gamma-aminobutyric acid receptors with distinct pharmacology in Xenopus oocytes*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88, 4318-4322.
- REN J. Q., AIKA Y. A., HEIZMANN C. W., KOSAKA T., 1992. *Quantitative analysis of neurons and glial cells in the rat somatosensory cortex, with special reference to GABAergic neurons and parvalbumin-containing neurons*. Exp. Brain Res. 92, 1-14.
- RIBAK C. E., 1978. *Aspinous and sparsely-spinous stellate neurons in the visual cortex of rats contain glutamic acid decarboxylase*. J. Neurocytol. 7, 461-478.
- RITTENHOUSE C. D., SHOIVAL H. Z., PARADISO M. A., BEAR M. F., 1999. *Monocular deprivation induces homosynaptic long-term depression in visual cortex*. Nature 397, 347-350.
- ROGERS J. H., 1992. *Immunohistochemical markers in cortex: co-localization of calretinin and calbindin-D28K with neuropeptides and GABA*. Brain Res. 587, 147-157.
- ROZOV A., BURNASHEV N., SAKMANN B., NEHER E., 2001. *Transmitter release modulation by intercellular Ca<sup>2+</sup> buffers in facilitating and depressing nerve terminals of pyramidal cells in layer 2/3 of the*



- rat neocortex indicates a target cell-specific difference in presynaptic calcium dynamics. *J. Physiol.* 531, 807–826.
- RUDOLPH U., CRESTANI F., BENKE D., BRUNIG I., BENSON J. A., FRITSCHY J. M., MARTIN J. R., BLUETHMANN H., MOHLER H., 1999. Benzodiazepine actions mediated by specific gamma-aminobutyric acid (A) receptor subtypes. *Nature* 401, 796–800.
- RUDOLPH U., CRESTANI F., MOHLER H., 2001. GABA<sub>A</sub> receptor subtypes: dissecting their pharmacological functions. *Trends Pharmacol. Sci.* 22, 188–194.
- SALIN P. A., PRINCE D. A., 1996. Spontaneous GABA<sub>A</sub> receptor-mediated inhibitory currents in adult rat somatosensory cortex. *J. Neurophysiol.* 75, 1573–1588.
- SAXENA N. C., MACDONALD R. L., 1994. Assembly of GABA<sub>A</sub> receptor subunits: role of the delta subunit. *J. Neurosci.* 14, 7077–7086.
- SCHWALLER B., TETKO I. V., TANDON P., SILVEIRA D. C., VREUGDENHIL M., HENZI T., POTIER M. C., CELIO M. R., VILLA A. E. P., 2004. Parvalbumin deficiency affects network properties resulting in increased susceptibility to epileptic seizures. *Mol. Cell. Neurosci.* 25, 650–663.
- SHAW C., CYNADER M., 1988. Unilateral eyelid suture increases GABA<sub>A</sub> receptors in cat visual cortex. *Brain Res.* 468, 148–153.
- SHLOSBERG D., PATRICK S. L., BUSKILA Y., AMITAI Y., 2003. Inhibitory effect of mouse neocortex layer I on the underlying cellular network. *Eur. J. Neurosci.* 18, 2751–2759.
- SILVER A., STRYKER M., 2000. Distributions of synaptic vesicle proteins and GAD65 in deprived and nondeprived ocular dominance columns in layer IV of kitten primary visual cortex are unaffected by monocular deprivation. *J. Comp. Neurol.* 422, 652–664.
- SIMONS D. J., CARVELL G. E., 1989. Thalamocortical response transformation in rat vibrissa/barrel system. *J. Neurophysiol.* 61, 311–330.
- SIUCINSKA E., 2003. Learning-dependent modifications of mature somatosensory cortex may be associated with increase in number of GAD immunoreactive puncta. *IBRO.* 4197, 429.
- SIUCINSKA E., 2004. Parvalbumin neurons in barrel cortex of adult mice after short lasting aversive learning. *FENS.* 190.17.
- SIUCINSKA E., KOSSUT M., 1994a. Short term changes of cortical body maps following partial vibrissotomy in adult mice. *Acta Neurobiol. Exp.* 54, 345–354.
- SIUCINSKA E., KOSSUT M., 1994b. Plasticity of mystacial fur representation in SI cortex of adult vibrissotomized rats – a 2DG study. *NeuroReport* 5, 1605–1608.
- SIUCINSKA E., KOSSUT M., 1996. Short – lasting classical conditioning induces reversible changes of representation maps of vibrissae in mouse SI cortex – a 2DG study. *Cerebral Cortex* 6, 506–513.
- SIUCINSKA E., KOSSUT M., STEWART M. G., 1999. GABA immunoreactivity in Mouse barrel field after aversive and appetitive classical conditioning training involving facial vibrissae. *Brain Res.* 843, 62–70.
- SKANGIEL-KRAMSKA J., KOSSUT M., 1984. Increase of GABA receptor binding activity after short lasting monocular deprivation in kittens. *Acta Neurobiol. Exp.* 44, 33–39.
- SKANGIEL-KRAMSKA J., GLAZEWSKI S., JABLONSKA B., SIUCINSKA E., KOSSUT M., 1994. Reduction of GABA<sub>A</sub> receptor binding of (H<sup>3</sup>) muscimol in the barrel field of mice after peripheral denervation: transient and long-lasting effects. *Exp. Brain Res.* 100, 39–46.
- SKIBINSKA A., LECH M., KOSSUT M., 2001. PSD 95 protein level rises in murine somatosensory cortex after sensory training. *NeuroReport* 12, 2907–2910.
- SLOVITER R. S., 1999. Status epilepticus-induced neuronal injury and network reorganization. *Epilepsy* 40, 34–41.
- SMART T. G., HOSIE A. M., MILLER P. S., 2004. Zn<sup>2+</sup> Ions: modulators of excitatory and inhibitory synaptic activity. *Neuroscient.* 10, 432–442.
- SNOW P. J., NUDO R. J., RIVERS W., JENKINS W. M., MERCENICH M. M., 1988. Somatotopically inappropriate projections from thalamocortical neurons to the SI cortex of the cat demonstrated by the use of intracortical microstimulation. *Somatosensory Res.* 5, 349–372.
- SOKOLOFF L., REIVICH M., KENNEDY C., DES ROSIERS M. H., PATLAK C. S., PETTIGREW K. D., SAKURADA O., SHINOHARA M., 1977. The (<sup>14</sup>C)-deoxyglucose method for measurement of local cerebral glucose utilization: theory, procedure and normal values in conscious and anesthetized albino rat. *J. Neurochem.* 28, 897–916.
- SOLTESZ I., DESCHENES M., 1993. Low- and high-frequency membrane potential oscillations during theta activity in CA1 and CA3 pyramidal neurons of the rat hippocampus under ketamine-xylazine anesthesia. *J. Neurophysiol.* 70, 97–116.
- STAIGER J. F., ZILLES K., FREUND T. F., 1996. Distribution of GABAergic elements postsynaptic to ventroposteromedial thalamic projections in layer IV of rat barrel cortex. *Eur. J. Neurosci.* 11, 2273–2285.
- STAIGER J. F., MASANNECK C., BISLER S., SCHLEICHER A., ZUSCHRATTER W., ZILLES K., 2002. Excitatory and inhibitory neurons express c-Fos in barrel-related columns after exploration of a novel environment. *Neuroscience* 109, 687–699.
- STALEY K. J., MODY I., 1992. Shunting of excitatory input to dentate gyrus granule cells by a depolarizing GABA<sub>A</sub> receptor-mediated postsynaptic conductance. *J. Neurophysiol.* 68, 197–212.
- STEWART M. G., SIUCINSKA E., KOSSUT M., DAVIES H., 1993. Loss of glutamate immunoreactivity from mouse first somatosensory (SI) cortex following neonatal vibrissal lesion. *Brain Res.* 62, 331–338.
- SUNDSTROM-POROMMA I., SMITH D. H., GONG Q. H., SABADO T. N., LI X., LIGHT A., WIEDMANN M., WILLIAMS K., SMITH S. S., 2002. Horizontally regulated alpha 4/ beta 2/ delta GABA<sub>A</sub> receptors are target for alcohol. *Nat. Neurosci.* 5, 721–722.
- TAMAS G., LORINCZ A., SIMON A., SZABADIS J., 2003. Identified sources and targets of slow inhibition in the neocortex. *Science* 299, 1902–1905.
- TAMMINGA C., HASHIMOTO T., VOLK D. W., LEWIS D. A., 2004. GABA neurons in the human prefrontal cortex. *Am. J. Psychiatry.* 161, 1764.
- THOMSON A. M., DESTEXHE A., 1999. Dual intracellular recordings and computational models of slow inhibitory postsynaptic potentials in rat neocortical and hippocampal slices. *Neuroscience* 92, 1193–1215.
- THOMSON A. M., BANNISTER A. P., HUGHES D. I., PAWELZIK H., 2000. Differential sensitivity to Zolpidem of IPSPs activated by morphologically identified CA1 interneurons in slices of rat hippocampus. *Eur. J. Neurosci.* 12, 425–436.
- TODTENKOPF M. S., STELLAR J. R., WILLIAMS E. A., ZAHM D. S., 2004. Differential distribution of parvalbumin immunoreactive neurons in the striatum of cocaine sensitized rats. *Neuroscience* 127, 35–42.
- TRAUB R. D., SPRUSTON N., SOLTESZ I., KONNERTH A., WHITTINGTON M. A., JEFFERYS G. R., 1998. Gamma-frequency oscillations: a neuronal popula-

- tion phenomenon, regulated by synaptic and intrinsic cellular processes, and inducing synaptic plasticity. *Prog. Neurobiol.* 55, 563-75.
- TRAUB R. D., JEFFERYS J. G., WHITTINGTON M. A., 1999. *Fast Oscillations in Cortical Circuits*. Mit Press, Cambridge, MA. Varoqui H., Zhu H., Yao D., Ming H., Erickson J. D., 2000. *Cloning and functional identification of a neuronal glutamine transporter*. *J. Biol. Chem.* 275, 4049-4054.
- VINCENT S. L., HOKFELT T., SKIRBOLL L. R., WU J. Y., 1983. *Hypothalamic gamma-aminobutyric acid neurons project to the neocortex*. *Science* 220, 1309-1311.
- VOGT B. A., 1991. *The role of layer I in cortical function*. [W:] PETERS A. (red.), *Cerebral Cortex*. Plenum Press., New York, 4980.
- VREUGDENHIL M., JEFFERYS J. G., CELIO M. R., SCHWALLER B., 2003. *Parvalbumin- deficiency facilitates receptive IPSCs and gamma oscillations in the hippocampus*. *J. Neurophysiol.* 89, 1414-1422.
- WAFFORD K. A., BURNETT D. M., LEIDENHEIMER N. J., BURT D. R., WANG J. B., KOFUJI P., DUNWIDDIE T. V., HARRIS R. A., SIKELA J. M., 1991. *Ethanol sensitivity of the GABA<sub>A</sub> receptor expressed in Xenopus oocytes requires 8 amino acids contained in the gamma 2L subunit*. *Neuron* 7, 27-33.
- WALL J. T., 1988. *Variable organization in cortical maps of the skin as an indication of lifelong adaptive capacities of circuits in the mammalian brain*. *TINS* 11, 549-557.
- WAN Q., XIONG Z. G., MAN H. Y., ACKERLEY C. A., BRAUNTON J., LU W. Y., BECKER L. E., MACDONALD J. F., WANG Y. T., 1997. *Recruitment of functional GABA(A) receptors postsynaptic domains by insulin*. *Nature* 388, 686-690.
- WANG J., LIU S., HADITSCH U., TU W., COCHRANE K., AHMADIAN G., TRAN L., PAW J., WANG Y., MANSUY I., SALTER M. M., LU Y. M., 2003. *Interaction of calcineurin and type-A GABA receptor gamma 2 subunits produce long-term depression at CA1 inhibitory synapses*. *J. Neurosci.* 23, 826-836.
- WANG Y., GUPTA A., TOLEDO-RODRIGUEZ M., WU C., MARKRAM H., 2002. *Anatomical, physiological, molecular and circuit properties of nest basket cells in the developing somatosensory cortex*. *Cerebral Cortex* 12, 395-410.
- WANG Y., TOLEDO-RODRIGUEZ M., GUPTA A., WU C., SILBERG G., LUO J., MARKRAM H., 2004. *Anatomical, physiological and molecular properties of Martinotti cells in the somatosensory cortex of the juvenile rat*. *J. Physiol.* 561, 65-90.
- WELKER E., SORIANO E., VAN DER LOOS H., 1989a. *Plasticity in the barrel cortex of the adult mouse: effects of peripheral deprivation on GAD-immunoreactivity*. *Exp Brain Res.* 74, 441-452.
- WELKER E., SORIANO E., VAN DER LOOS H., 1989b. *Plasticity in barrel cortex of the adult mouse: transient increase of GAD-immunoreactivity following sensory stimulation*. *Exp. Brain Res.* 78, 659-664.
- WHITING P. J., BONNERT T. P., MC KERNAN R. M., FARRAR S., LE BOURDELLES B., HEAVENS R. P., SMITH D. W., HEWSON L., RIGBY M. R., SIRINATHSINGHI D. J., THOMPSON S. A., WAFFORD K. A., 1999. *Molecular and functional diversity of the expanding GABA-A receptor gene family*. *Ann. NY. Acad. Sci. USA* 868, 645- 653.
- WILLIAMS S. M., GOLDMAN-RAKIC P. S., LERANTH C., 1992. *The synaptology of parvalbumin-immunoreactive neurons in the primate prefrontal cortex*. *J. Comp. Neurol.* 320, 353-369.
- WISDEN W., LAURIE D. J., MONYER H., SEEBURG P. H., 1992. *The distribution of 13 GABA<sub>A</sub> receptor subunit mRNAs in the rat brain. I. Telencephalon, diencephalon, mesencephalon*. *J. Neurosci.* 12, 1040-1062.
- WISDEN W., COPE D., KLAUSBERGER T., HAUER B., SINKKONEN S. T., TRETTER V., LUJAN R., JONES A., KORPI E. R., MODY I., SIEGHART W., SOMOGYI P., 2002. *Ectopic expression of the GABA(A) receptor alpha6 subunit in hippocampal pyramidal neurons produces extrasynaptic receptors and an increased tonic inhibition*. *Neuropharmacology* 43, 530-549.