

# Második féléves beszámoló

## Király Bálint

([kiraly.balint@koki.mta.hu](mailto:kiraly.balint@koki.mta.hu))

Statisztikus Fizika, Biológiai Fizika és Kvantumrendszerek Fizikája doktori program

Témavezető: Dr. Hangya Balázs

Konzulens: Dr. Szöllősi Gergely

### A kolinerg és dopaminerg rendszer asszociatív tanulásban betöltött együttes szerepének vizsgálata

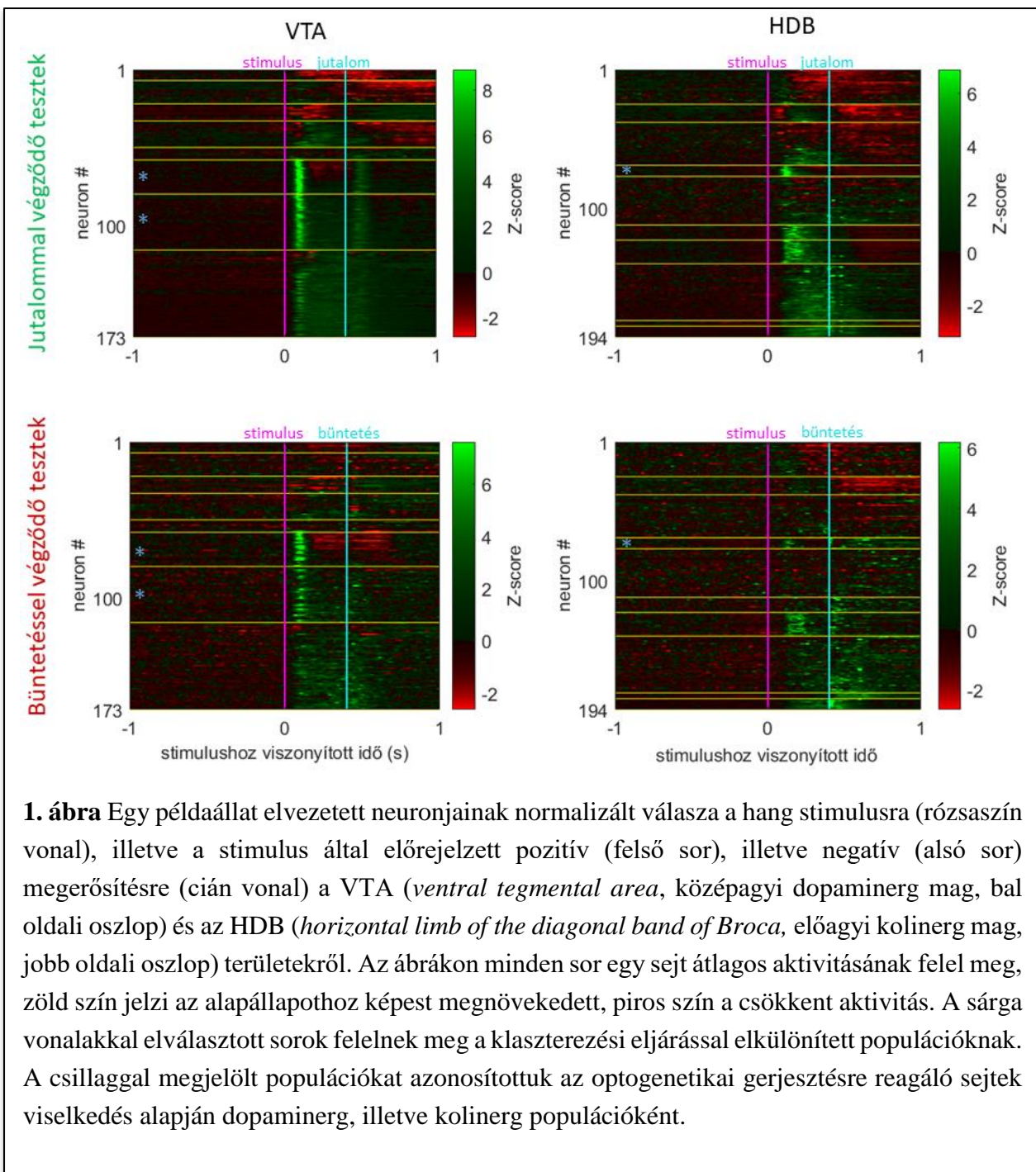
#### Bevezetés

Doktori kutatásom során két meghatározó neuromodulátor-rendszer tanulásban betöltött szerepét vizsgálom. Utóbbi években megjelent eredmények azt mutatja, hogy a különböző neuromodulátor-rendszerek részben átfedő kognitív folyamatokat kódolnak, gyakran nagyon hasonló módon, ezért működésük és a tanulásban betöltött egyedi szerepük nehezen vizsgálható és még mindig csak kis részt ismert [1,2]. Általános célkitűzésünk ezért annak megértése, hogy a kolinerg és a dopaminerg rendszer milyen módon és milyen mértékben reprezentál redundáns, korrelált és független információt az asszociatív tanulás során. Ennek érdekében a két rendszer neuronjait egyidejűleg vizsgáljuk extracelluláris elvezetés segítségével, egér modellekben, operáns tanulási feladat teljesítése közben. Általános célkitűzésünk a két rendszer által kódolt információ összefüggéseinek feltárása hagyományos lineáris és nemlineáris információelméleti alapú korrelációs mértékekkel, és a fiziológiai és pszichofizikai adatok kapcsolatának értelmezése neuronhálózatok biofizikai alapú és az állat viselkedésének statisztikai alapú modellezésével.

#### Az aktuális félév eredményei

##### *Adatgyűjtés*

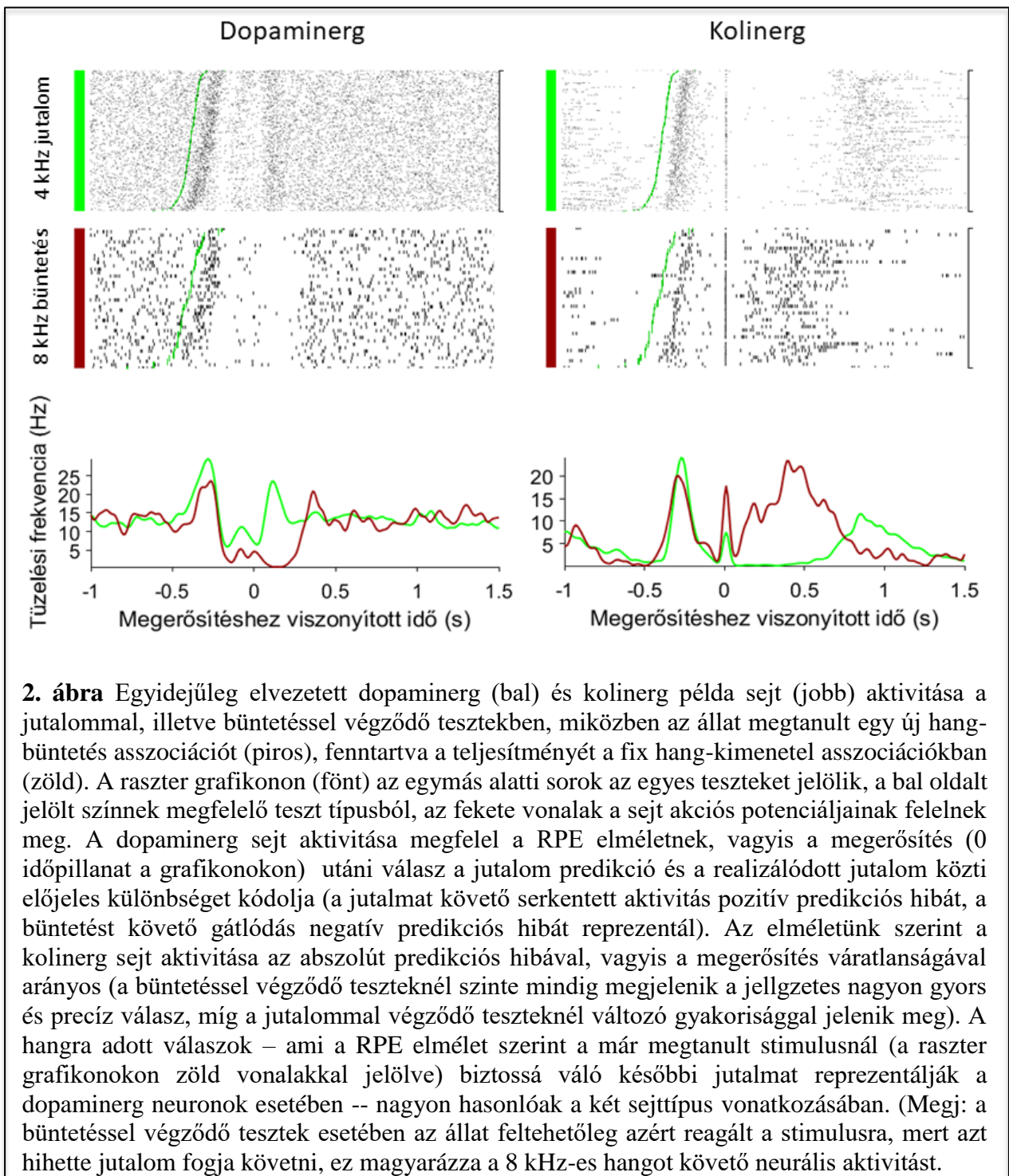
A félév során továbbléptünk a projekt adatgyűjtési részében, és az előző félévben kidolgozott módszerek segítségével eddig összesen több mint 1000 neuron viselkedését rögzítettük 8 tanulási feladatot teljesítő állatban. A mérések során több mint 50 dopaminerg és 2 kolinerg sejt neurokémiai identitását azonosítottuk az előző félévben implementált optogenetikai módszerrel (az utóbbi típus megtalálása kis számuk miatt különösen nagy kihívást jelentő feladatnak). Az 1. ábrán látható az egyik példaállatból elvezetett sejtek válasza jutalomra, büntetésre, illetve az ezeket előrejelző stimulusra. Hogy az optogenetikai azonosításon túlmenően is azonosítani tudjunk elkülöníthető kolinerg, dopaminerg illetve más típusú neuronpopulációkat, kidolgoztunk egy széles körben használható eljárást az elvezetett neuronok csoportosítására



**1. ábra** Egy példaállat elvezetett neuronjainak normalizált válasza a hang stimulusra (rózsaszín vonal), illetve a stimulus által előrejelzett pozitív (felső sor), illetve negatív (alsó sor) megerősítésre (cián vonal) a VTA (*ventral tegmental area*, középagyi dopaminerg mag, bal oldali oszlop) és az HDB (*horizontal limb of the diagonal band of Broca*, előagyi kolinerg mag, jobb oldali oszlop) területekről. Az ábrákon minden sor egy sejt átlagos aktivitásának felel meg, zöld szín jelzi az alapállapothoz képest megnövekedett, piros szín a csökkent aktivitás. A sárga vonalakkal elválasztott sorok felelnek meg a klaszterezési eljárással elkülönített populációknak. A csillaggal megjelölt populációkat azonosítottuk az optogenetikai gerjesztésre reagáló sejtek viselkedés alapján dopaminerg, illetve kolinerg populációként.

viselkedésük alapján, melynek alapja a fent említett eseményekre adott normalizált neurális válaszok variabilitásának vizsgálata főkomponens analízis segítségével, és a (partícióként vett) első három főkomponens által kifeszített térben végzett hierarchikus klaszterezéssel.

A sejtek aktivitásában – illetve azok változásában új asszociáció kialakulása közben – számos különböző aspektusban találtuk reprezentációját a dopaminerg neuronok által kódolt tanulási információra vonatkozó *jutalom predikciós hiba* (*reward prediction error – RPE*) [1] elméletnek, amely mély elemzési lehetőségeket biztosít nekünk az elmélet különböző aspektusainak vizsgálatára. Az eddigi kolinerg eredmények alapján azt feltételezzük, hogy a rendszer egy előjel nélküli predikciós hibát kódolhat (2. ábra), amely a korábbi *reinforcement surprise* (*RS*) [2] elmélettel is összhangba hozható.



### *In vivo implantlocalizációs eljárás*

Korábbi TDK munkámban kidolgoztunk egy eljárást mély agyi elektródák pozíciójának in vivo meghatározására CT és MRI képalkotás segítségével, amely lehetőséget biztosít az általam is alkalmazott elektródimplantációs műtétek sikerességének ellenőrzésére az elő állatban, közvetlenül a beültetés követően. Hogy a módszert publikálni tudjuk verifikáltuk a módszer pontosságát, amely összemérhetőnek bizonyult a jelenleg használt post mortem hisztológiai módszerrel. Ezt követően további méréseket végeztünk a méréssel járó dózis minimalizálásának érdekében, illetve számos különböző típusú implantátummal teszteltük, illetve teszteljük a következőkben is a módszert. A féléves munka jelentős részét tette ki a témából készülő publikációnk kéziratának megírása, amely közel végleges állapotban van.

## Publikációk

A közeljövőben beküldjük a doktori témám egyik alpontjához (in vivo elektródlokaliszációra vonatkozó új módszer kidolgozása – Király et al. 2019) tartozó cikkünket a *Nature Communications*-hoz akiktől az előzetes érdeklődésünkre pozitív visszajelzést kaptunk.

*Megjelent publikációk listája:*

- (1.) L. Király, B. Király, K. Szigeti, Cs. Zs. Tamás, S. Darányi (2018), „Virtual museum of congenital heart defects: digitization and establishment of a database for cardiac specimens.” *Quant Imaging Med Surg*, doi:10.21037/qims.2018.12.05

## Konferencia-részvételek, meghívott előadások

A félév során részt vettem a *16th Annual Conference of the Hungarian Neuroscience Society* konferencián Debrecenben. Áprilisban lehetőségem volt kutatási eredményeim prezentálására két OTDK konferencián is, az Orvos- és Egészségtudományi szekcióban szintén Debrecenben, illetve a Fizika, Földtudományok és Matematika Szekciójának Orvosi és Biofizika tagozatán Egerben. Utóbbi előadásomért harmadik helyezésben részesültem.

A nyár folyamán részt veszek a *Federation of European Neuroscience Societies* konferenciáján Belgrádban, amelyre elnyertem a konferencia hivatalos utazási ösztöndíját az elektródlokaliszációs témával benyújtott absztrakttal. A poszter prezentáción túl kiválasztásra került az absztraktom rövid szóbeli előadásra is.

A félév során továbbá részt vettem az ELTE és MTA közös szervezésében megvalósuló *Agykutatás napja* ismeretterjesztő esemény szervezésében az ELTE-n.

## Tanulmányi tevékenységek

Jeles értékeléssel teljesítettem a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem *Statisztikai tanulás az idegrendszerben* doktori tárgyát (BMETE47D119 – Dr. Orbán Gergő). Doktori programunk *Elméleti evolúcióbiológia* (FIZ/3/005E – Dr. Mészéna Géza) tárgyából beadott házi dolgozatom ezen beszámoló leadásakor még értékelés alatt áll.

## Hivatkozások

[1.] W. Schultz, „Dopamine reward prediction error coding,” *Dialogues in Clinical Neuroscience* **18**, 23 (2016).

[2.] B. Hangya, S. P. Ranade, M. Lorenc, and A. Kepecs, „Central cholinergic neurons are rapidly recruited by reinforcement feedback,” *Cell* **162**, 1155 (2015).