

Harmadik féléves beszámoló

Király Bálint

(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]. Célunk 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

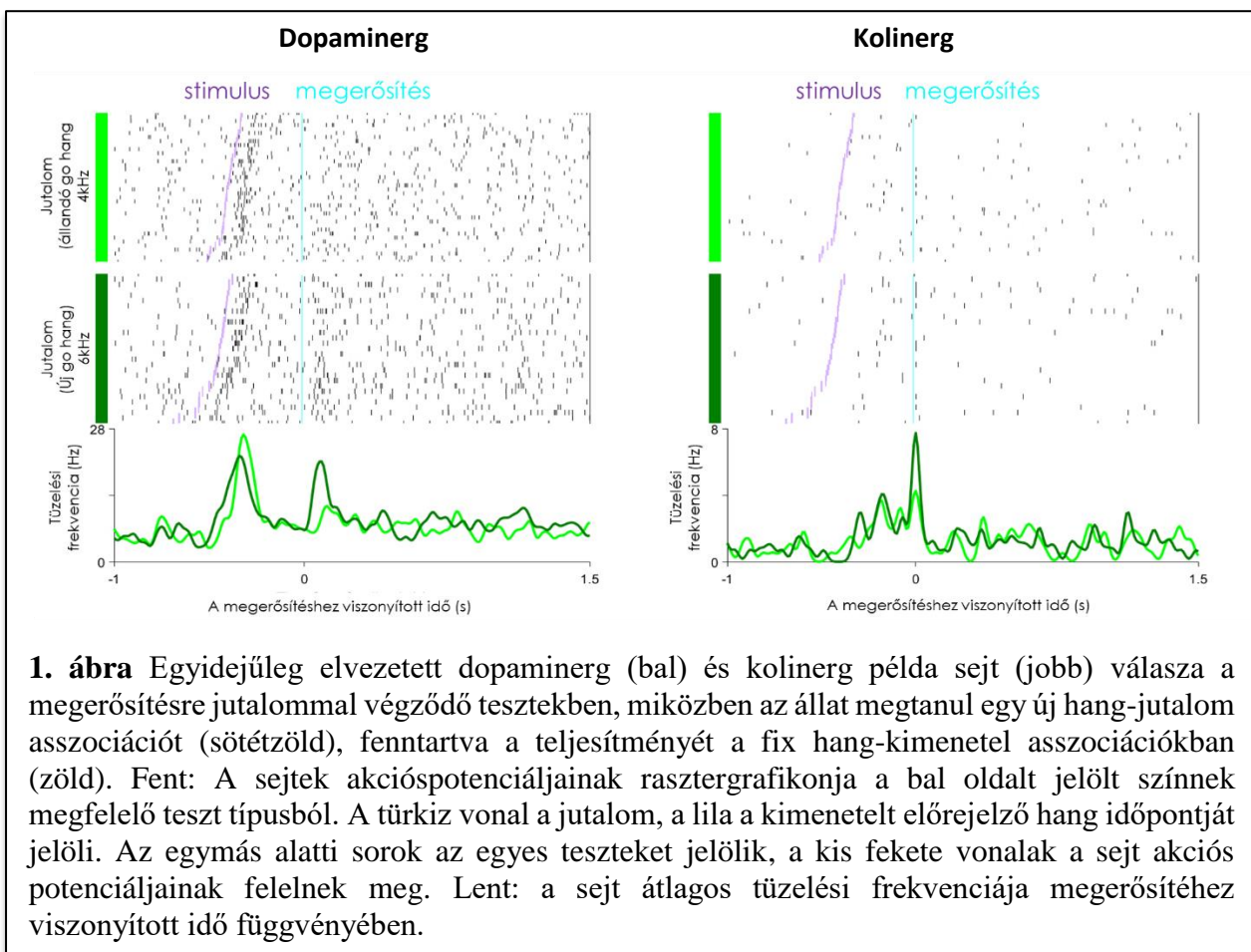
Adatgyűjtés

A félév során folytattuk a projekt kísérleti részét, közel megkétszerezve egyedszámot (14) és az elvezetett sejtek számát (hozzávetőlegesen 2000 neuron). A mérések során további 4 állatban azonosítottunk optogenetikai technikával dopaminerg sejteket és számos feltételezhetően kolinerg sejt aktivitását is rögzítettük ebben a félévben. Ezzel lényegileg elég adatot gyűjtöttünk a dopaminerg rendszer vonatkozásában. A következő félév feladat lesz további optogenetikailag azonosított kolinerg sejtek elvezetése.

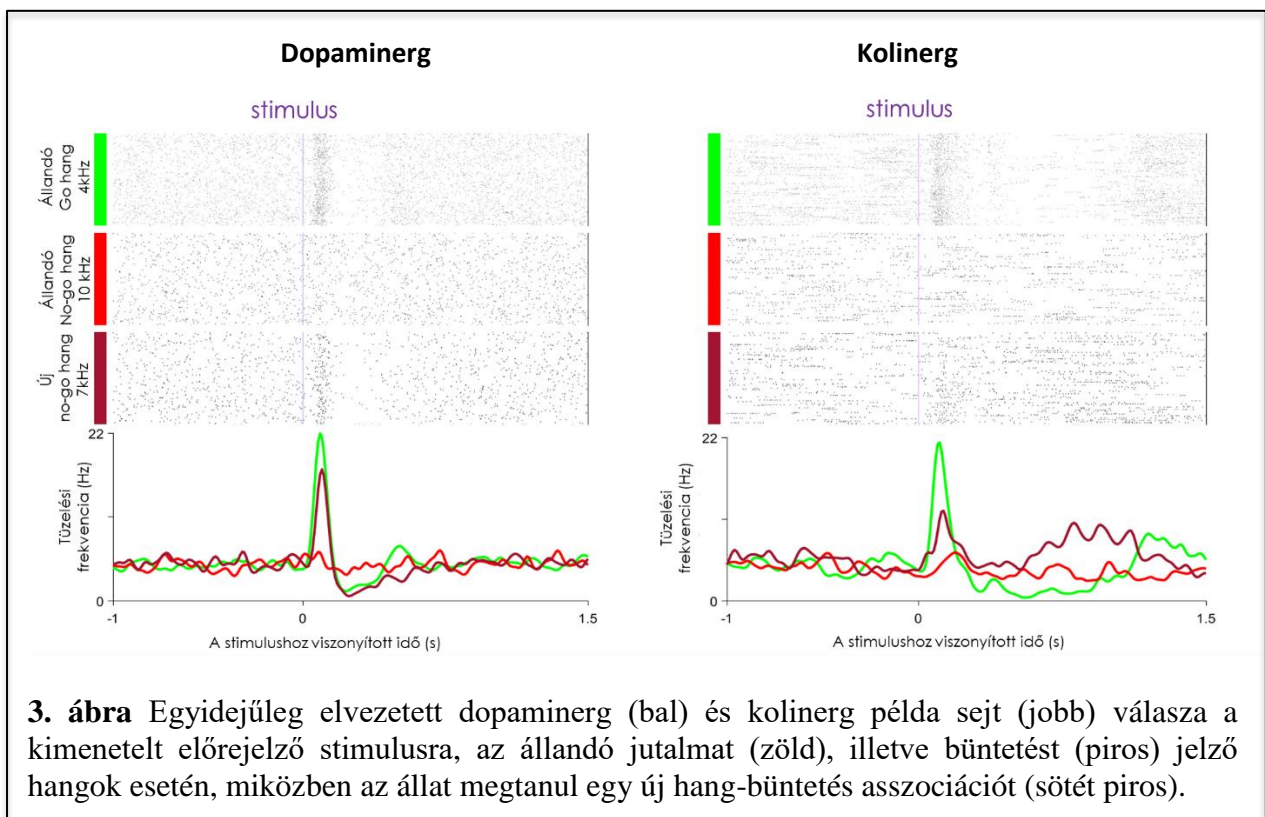
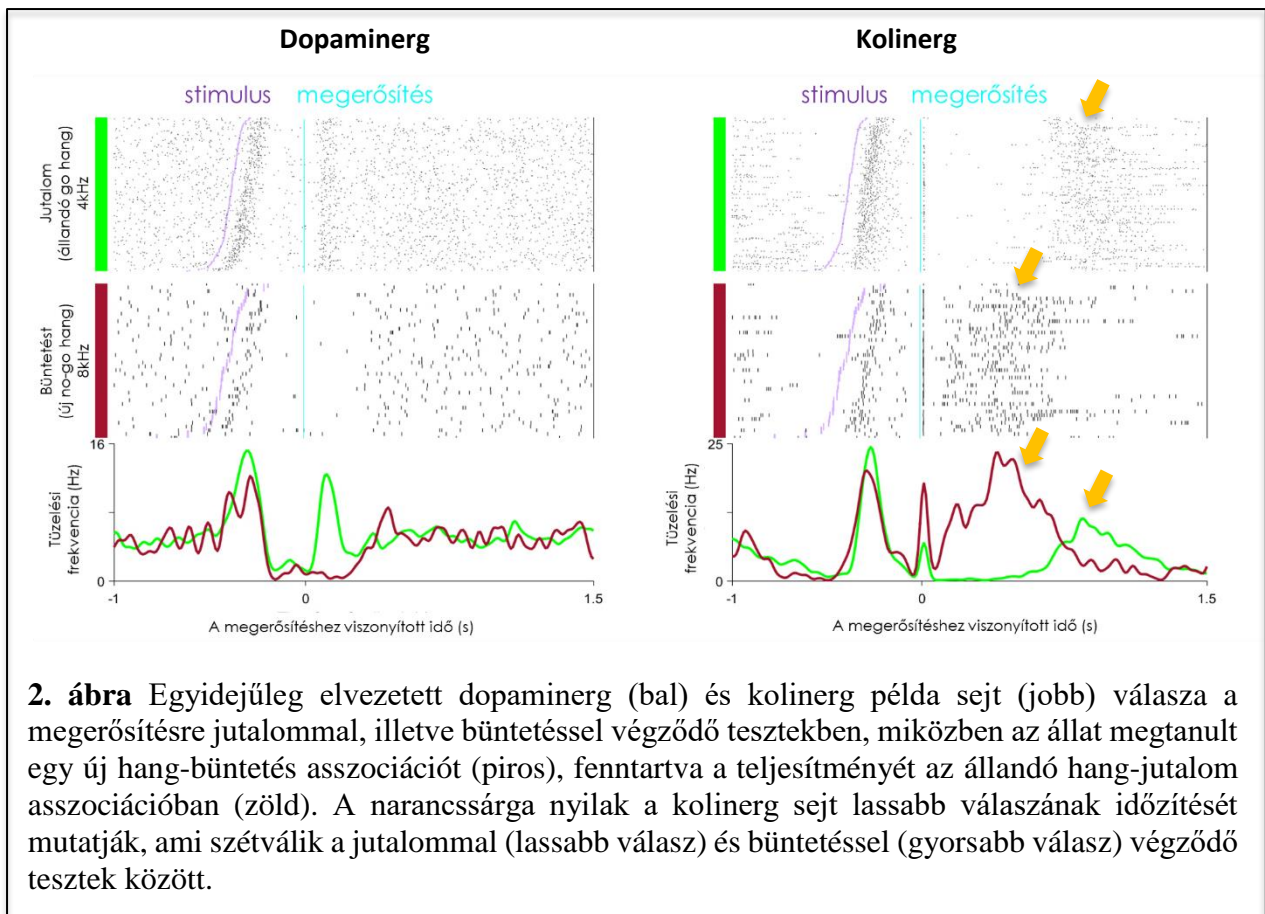
Elemzés

Az adatgyűjtéssel párhuzamosan megkezdjük a két rendszer tanulásban betöltött szerepének összehasonlító vizsgálatát. A legérdekesebb eredményeinket a következőkben néhány példasejtpár viselkedésén keresztül ismertetem:

- A kolinerg sejtek megerősítésre adott rendkívül gyors válasza a várt (stabilan megtanult asszociáció) és meglepő jutalom (új asszociáció) vonatkozásában a jutalom predikciós hibát kódoló dopaminerg rendszer lassabb időskálájú válaszához hasonlóan skálázódnak (1. ábra).
- A váratlan büntetések vonatkozásában a gátlódó (ez esetben negatív jutalom predikciós hibát kódoló) dopaminerg sejtekkel szemben a kolinerg sejtek a váratlan jutalmat követő válaszhoz nagyon hasonló, gyors időskálájú gerjesztett aktivitást mutatnak – ami a jutalom predikciós hiba abszolút értékével skálázódik. (2. ábra)
- Lassabb időskálán a kolinerg sejtek egy alpopulációjának tüzelésében is megjelenik a predikciós hiba előjele. (2. ábra, narancssárga nyíl)
- A kimenetelt előrejelző hangokra adott válaszok vonatkozásában szintént korrelált a két rendszer válasza: a kolinerg sejtek a jutalom predikciós hibát kódoló dopaminerg sejtekhez hasonlóan a jutalmat előrejelző hibára válaszolnak (míg a stabilan megtanult büntetést jelző hangra nem reagálnak.) Az új asszociációkat kódoló hangokra adott válaszok a tanulás folyamata során az azonos kimenetelt kódoló állandó hangra adott válaszhoz tartanak és úgy tűnik a kolinerg sejtek általában egy előrehaladottabb állapotban vannak ebben a folyamatban (3. ábra).



1. ábra Egyidejűleg elvezetett dopaminerg (bal) és kolinerg példa sejt (jobb) válasza a megerősítésre jutalommal végződő tesztekben, miközben az állat megtanul egy új hang-jutalom asszociációt (sötétzöld), fenntartva a teljesítményét a fix hang-kimenetel asszociációkban (zöld). Fent: A sejtek akcióspotenciáljainak rastergrafikonja a bal oldalt jelölt színnek megfelelő teszt típusból. A türkiz vonal a jutalom, a lila a kimenetelt előrejelző hang időpontját jelöli. Az egymás alatti sorok az egyes tesztek jelölik, a kis fekete vonalak a sejt akciós potenciáljainak felelnek meg. Lent: a sejt átlagos tüzelési frekvenciája megerősítéshez viszonyított idő függvényében.



Théta hullámokhoz kapcsolt magasabb frekvenciás neurális oszcillációk vizsgálata

A félév során egy korábban rögzített adatsorunkat elemezve vizsgáltuk egy másik meghatározó komplex agyi rendszer: a septo-hippokampális hálózat szerepét a közelmúltban leírt théta hullámokba ágyazott magasabb frekvenciás neurális oszcillációk (tSC) [3] keletkezésében. Eredményeink alapján a septális neuronok nem csak a hippokampális théta oszcillációkhoz kapcsolódtak, de egyidejűleg jelentős mértékben a tSC-khez is. Az eredményeinkből a következő félév során tervezzük elkészíteni a kéziratot, illetve a hippokampális rendszerhez kapcsolódóan folyamatban van egy *preview* cikkünk megírása is.

Publikációk

A félév során beküldésre került a doktori témám egyik alpontjához (in vivo elektródlokalizációs eljárás – Király et al. 2020) tartozó cikkünk amely a beszámoló beküldésének idejekor „under review” státuszban van a *Nature Communications* folyóiratnál. Társszerzőséggel beküldésre került egy további – a doktori témámhoz nem kapcsolódó – cikkünk is (Tőkési et al. 2020).

Megjelent publikációk listája:

- (1.) L. Király, B. Király, K. Szigeti, Cs. Zs. Tamás, S. Darányi (2019), „Virtual museum of congenital heart defects: digitization and establishment of a database for cardiac specimens.” *Quant Imaging Med Surg*, doi:10.21037

Konferencia-részvételek, meghívott előadások

A félév során részt vettem a *Federation of European Neuroscience Societies* konferenciáján Belgrádban, amelyre az előző félévben elnyertem a konferencia hivatalos utazási ösztöndíját. A poszter prezentáción túl kiválasztásra került az absztraktom rövid szóbeli előadásra is. Előadást tartottam továbbá a Systems Neuroscience and Decision Making konferencián Aarhusban (Dánia), és posztert prezentáltam a *XXI. IEM Scientific Days – Conference in Neuroscience* konferencián Várgesztesen.

Ösztöndíjak, díjak

A 2019/2020-as tanévre elnyertem az Új Nemzeti Kiválóság Program ösztöndíját, amelynek keretében komplex agyi hálózatok szimultán vizsgálatának lehetőségeit vizsgáljuk. A doktori képzés kezdete óta társtémavezetőként részt veszek egy biológus TDK hallgató (Pillár Vivien) munkájának irányításában, aki a félév során különdíjat nyert el az ELTE Biológia TDK konferenciáján.

Tanulmányi tevékenységek

Jeles értékeléssel teljesítettem a doktori programunk *Biológiai Rendszerek Statisztikus Fizikája* (FIZ/3/003E – Dr. Palla Gergely, Dr. Zafeiris Anna Kinga) és a Semmelweis Egyetem *Kísérleti állatok - állatkísérletek* doktori tárgyát.

Hivatkozások

- [1] Schultz, W., Dayan, P., & Montague, P. R. (1997). A neural substrate of prediction and reward. *Science*, 275(5306), 1593-1599.
- [2] B. Hangya, S. P. Ranade, M. Lorenc, and A. Kepecs, „Central cholinergic neurons are rapidly recruited by reinforcement feedback,” *Cell* 162, 1155 (2015).
- [3] Lopes-dos-Santos, V., van de Ven, G. M., Morley, A., Trouche, S., Campo-Urriza, N., & Dupret, D. (2018). Parsing hippocampal theta oscillations by nested spectral components during spatial exploration and memory-guided behavior. *Neuron*, 100(4), 940-952.