

Első 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

A neuromodulátorok – mint az acetil-kolin vagy a dopamin – olyan vegyületek, melyek segítségével egy neuron szabályozni tudja más neuroncsoportok viselkedését, így gyorsan tud hatni a neurális adatfeldolgozásra. Ezáltal a neuromodulátor-rendszereknek központi szerepük van az olyan kognitív funkciók kialakításában, mint a tanulás, a memória vagy a figyelem.

Az idegrendszeri betegségek jelentős része mögött egy vagy több neuromodulátor-rendszer degeneratív elváltozása vagy pusztulása áll (például a dopaminerg neuronok pusztulását a Parkinson-kór, a kolinerg rendszer rendellenességeit pedig az Alzheimer-kór kialakulásának hátterében feltételezik), ezért egészséges működésük pontos megértése fontos lépés lehet a célzott terápiás megoldások kidolgozása felé és meghatározhatja a jövő klinikai és gyógyszerkutatásainak irányát.

Új eredmények azt mutatják, 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 csak részben ismert [1,2]. Ezek pontos megértéséhez kiemelt jelentőségű, hogy az egyes rendszerek egyedi neuronjait a tanulási folyamat közben, azonos kísérleti körülmények között és azonos időben tudjuk vizsgálni, hiszen így információt nyerhetünk azok együttes viselkedéséről az akciós potenciálokra jellemző időfelbontás mellett.

Általános célkitűzésünk 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 célunk a két rendszer neuronjainak egyidejű vizsgálata extracelluláris elvezetés segítségével, egérmockokban, operáns tanulási feladat teljesítése közben, majd a két rendszer által kódolt információ összefüggéseinek feltárása hagyományos lineáris és nem lineáris információelméleti alapú korrelációs mértékekkel.

Az aktuális félév eredményei

Az félév első felében befejeztük a téma kísérleti szakaszának előkészítését, és megkezdjük az adatgyűjtést, amelynek folytatása a következő félév legfontosabb feladata lesz. Ennek kapcsán számos fontos módszertani újítást dolgoztunk ki:

Kísérleti berendezés

Megépítettük a kísérleti berendezést, amely lehetőséget biztosít arra, hogy rögzített fejű egereket tanítsunk auditoros jutalom (víz) és büntetés (sűrített levegő fújás) asszociációkra, miközben a viselkedési események pontos idejének rögzítése mellett lehetőség van két agyterület sejtjeinek extracelluláris elvezetésére és a sejt típusok optogenetikai azonosítására.

Auditoros operáns tanulási feladat kidolgozása

Megterveztük és Matlab környezetben a kísérleti berendezéshez eszközeinek megfelelően implementáltunk egy operáns kondicionálási paradigmát, amelyben az állatnak folyamatosan blokkokban bevezetett új asszociációkat kell megtanulni, miközben fenntartja a teljesítményét egy-egy állandóan tartott jutalom és büntetés asszociációban.

Új egérvonal tenyésztése

Neuronok neurokémiai identitásának optogenetikai azonosítására egy gyakran alkalmazott megoldás, hogy megfelelő transzgen egerek kiválasztott agyi területeire adeno asszociált vírus vektort injektálva Cre-rekombináz függő módon, csak egy bizonyos – a transzgen egér típustól függő -- neurokémiai populáció egyedein fejeződnek ki fényérzékeny opszinok. Hogy egyazon állatban képesek legyünk mind a dopaminerg mind a kolinerg sejtek jelének azonosítására is, sikeresen kereszteztük a már elérhető DAT-Cre (dopaminerg) és ChAT-Cre (kolinerg) egérvonalakat.

64 csatornás duál targetes mikroelektróda megtervezése

A két terület egyidejű vizsgálata megkövetelte egy új 64 csatornás mikro elektróda megtervezését, amely egyszerre -- egy állatban -- beültethető a két kérdéses agyterületre.

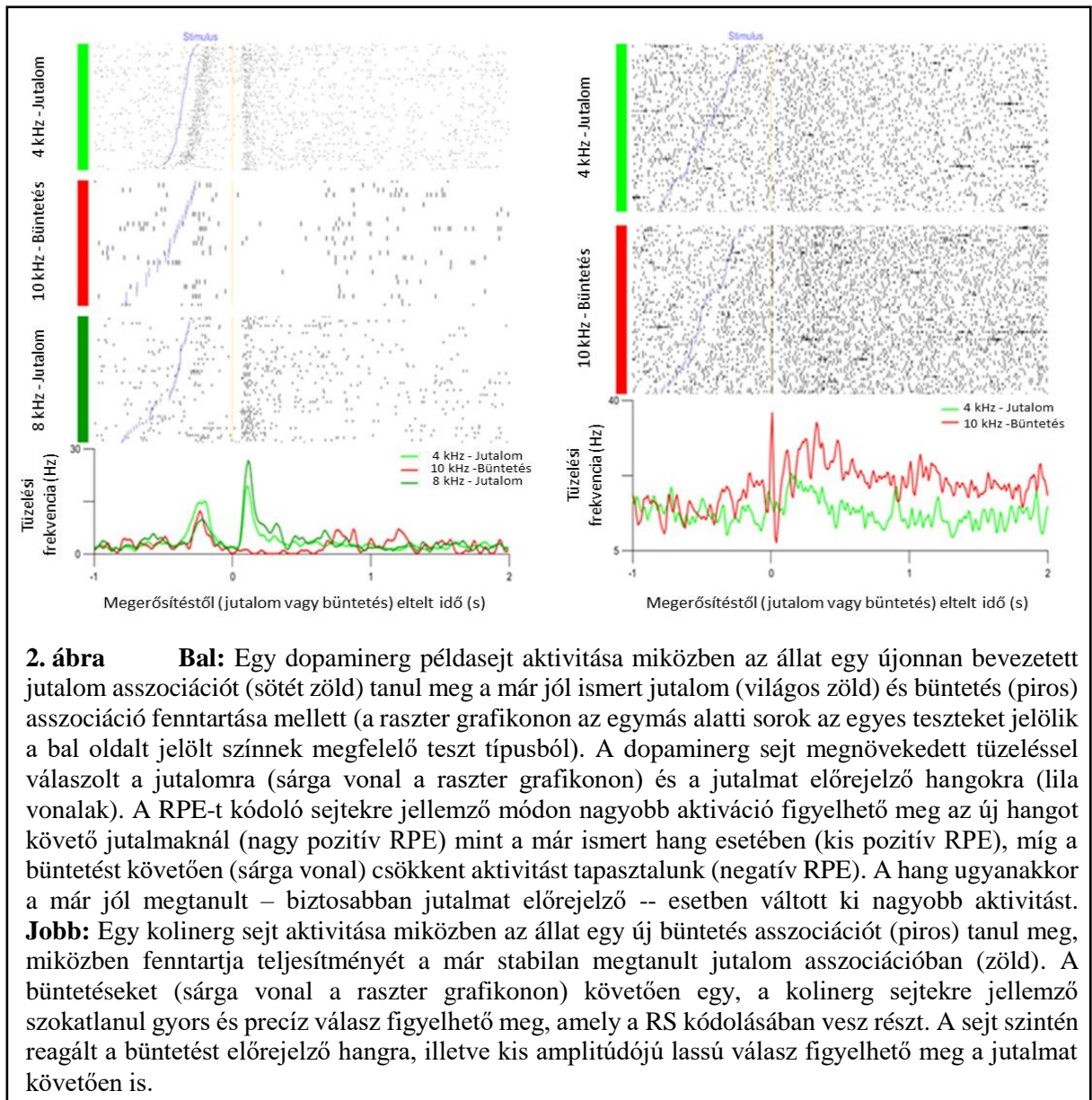
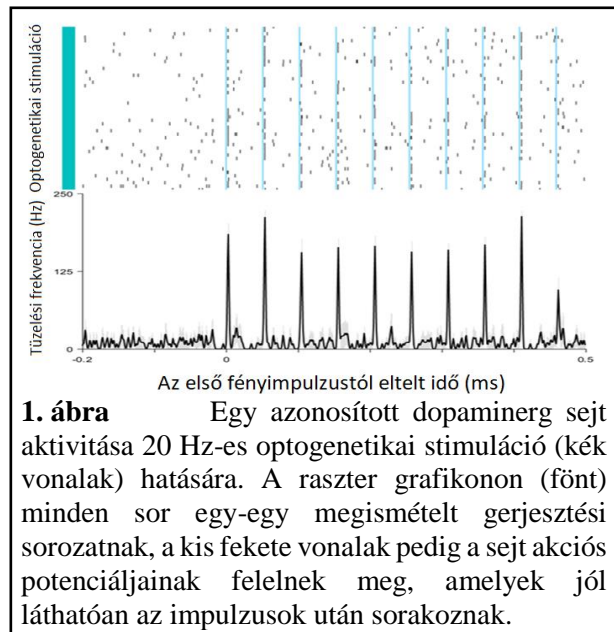
A rögzített viselkedési és elektrofiziológiai adatok szinkronizációja és elemzése

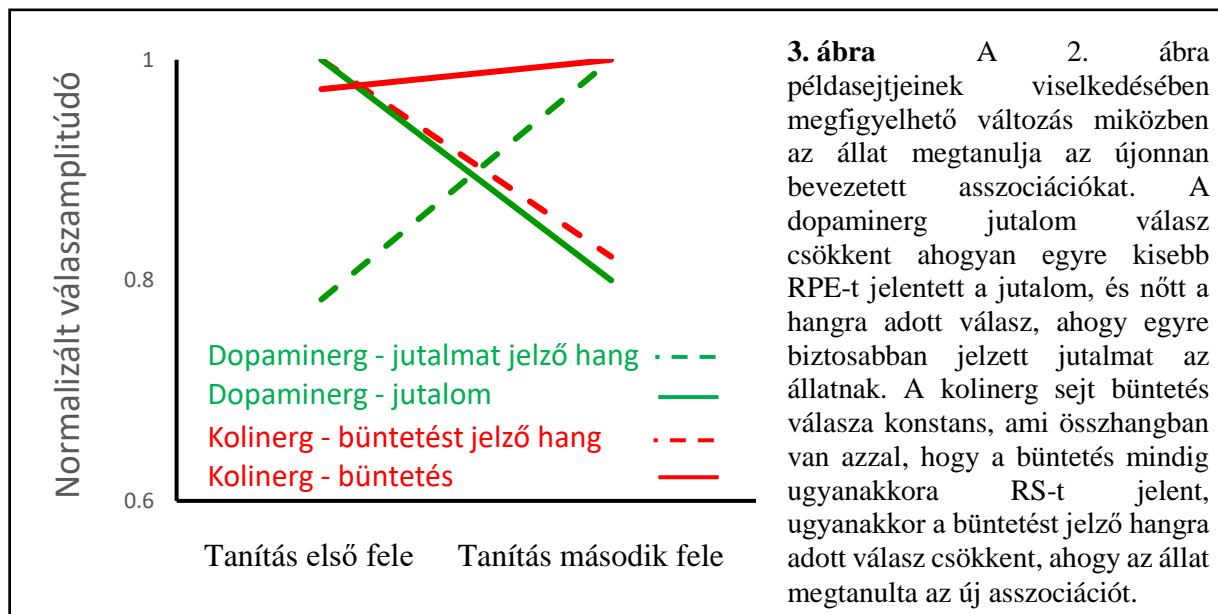
A kísérletek eredményének elemzéséhez Matlab környezetben a nyílt forráskódú Cellbase programcsomaghoz fejlesztettem egy elemző programcsaládot, amely lehetővé teszi egyedi sejtek válaszáinak vizsgálatát a különböző viselkedési eseményekre, illetve az optogenetikát megvalósító lézerstimulusra.

In vivo elektród lokalizációs eljárás

Korábban TDK munkám keretében kidolgoztam egy in vivo eljárás alapjait mély agyi elektródák pozíciójának meghatározására, amely lehetőséget biztosít az általam is alkalmazott elektródimplantációs műtétek sikerességének ellenőrzésére nagy felbontású micro-CT és MRI képalkotás segítségével. Hogy tovább léphessünk a módszer tényleges rutin szerű alkalmazása és publikálása felé, a félév során dózisméréseket végeztünk a CT különböző beállításai mellett, hogy kiválaszthassuk a legkisebb dózissal járó (és semmilyen negatív biológiai hatást az állaton nem mutató) de megfelelő képminőséget biztosító paramétereket.

A félév második szakaszában megkezdtük az adatok gyűjtését és sikeresen elvezettük, illetve azonosítottuk (1. ábra) 12 dopaminerg és 1 kolinerg sejt aktivitását (utóbbi típus megtalálása kis számuk miatt különösen nagy kihívást jelentő feladatnak minősül). A sejtek aktivitásában – illetve azok változásában új asszociáció kialakulása közben – megtaláltuk a reprezentációját a két rendszer által kódolt tanulási információra vonatkozó korábbi elméleteknek (dopaminerg – *reward prediction error (RPE)* [1], kolinerg – *reinforcement surprise (RS)* [2], 2. ábra) és a kolinerg sejt esetén pedig egy eddig nem leírt jelenséget is megfigyeltünk, amely kolinerg rendszer büntetés-predikció kódolásban betöltött esetleges szerepére is utalhat (3. ábra).





Publikációk

A félév során publikálásra került egy korábban elkezdett – nem a doktori kutatás témájához tartozó – munkánk és megkezdtük a doktori témám egyik alpontjához (in vivo elektródlokalizációra vonatkozó új módszer kidolgozása – Király et al. 2019) tartozó cikkünk megírását. Az előzetes érdeklődésünkre pozitív visszajelzést kaptunk a *Natur Communications*-től, így ide tervezzük beküldeni a terveink szerint jövő félévben elkészülő kéziratot.

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

Konferenciárészvételek, meghívott előadások

A félév során részt vettem a *XXI. IEM Scientific Days – Conference in Neuroscience* konferencián, ahol poszter formában bemutattam az újonnan kifejlesztett vivo elektródlokalizációs módszerünket.

Felkérést elfogadva a *3rd Hungarian Neuroscience Doctoral Conference* konferencián előadást tartottam a doktori témában elért eddigi eredményeinkről.

Rész vettem továbbá a *16th Conference of Hungarian Neuroscience Society* konferencián.

Tanulmányi tevékenységek

Jeles értékeléssel teljesítettem a doktori programunk *Modern képző technikák a biológiában* (FIZ/3/077E – Dr. Szabó Bálint) és az ELTE Biológiai Doktori Iskola *Idegrendszeri modellezés* (kv2n9o46, BIO/07/16 – Dr. Orbán Gergő, Dr. Somogyvári Zoltán és Dr. Újfalussy Balázs) tárgyait.

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).