

Negyedik 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 kutatásaim során komplex agyi rendszerek kapcsolatát vizsgálom két meghatározó neuromodulátor-rendszer tanulásban betöltött együttes szerepének vizsgálatára fókuszálva. 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 első három félév eredményeinek összegzése

A kolinerg és a dopaminerg rendszer szimultán elektrofiziológiai vizsgálata

Az első három félév során teljesítettük a doktori munkám kísérleti részének jelentős részét, 14 állatból hozzávetőlegesen 2000 neuron aktivitást elvezetve az első féléves beszámolóban bemutatott operáns tanulási feladat teljesítése közben. A mérések során 7 állatban azonosítottunk optogenetikai technikával dopaminerg sejteket a ventrális tegmentális területéről és ezzel egy időben számos feltételezhetően kolinerg sejt aktivitását is rögzítettük a bazális előagy területéről. Ezzel lényegileg elég adatot gyűjtöttünk a dopaminerg rendszer vonatkozásában.

Az adatgyűjtéssel párhuzamosan megkezdtük a két rendszer tanulásban betöltött szerepének összehasonlító vizsgálatát. A legérdekesebb eredményeinket kiemelve (részletesebben a 3. féléves beszámolóban ábrákkal):

- 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 skálázódik.
- 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.
- Lassabb időskálán a kolinerg sejtek egy alpopulációjának tüzelésében is megjelenik a predikciós hiba előjele.
- A kimenetelt előrejelző hangokra adott válaszok vonatkozásában szintén korrelált a két rendszer válasza: a kolinerg sejtek a jutalom predikciós hibát kódoló dopaminerg sejtekhez hasonlóan a jutalmat előrejelző hangra 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. Érdekes módon a hangra adott válaszok vonatkozásában a dopaminerg rendszer a gyorsabb – szemben a megerősítésre adott válaszokkal – ami komplex kapcsolatot valószínűsít a két rendszer predikciós hiba kódolásában.
- A dopaminerg populáció jelentős mértékben heterogénnek bizonyult a negatív predikciós hiba kódolásában.
- A két neuromodulátor rendszer korreláltsága mellett a környező – más neurokémiai identitású neuronok – vonatkozásában is számos analóg módon viselkedő csoportot azonosítottuk a két agyterült között egy általam implementált és fejlesztett klaszterezési eljárás segítségével.

In vivo implantlokalizációs eljárás

Korábban 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 élő állatban, közvetlenül a beültetés követően. A módszert számos további technikával bővítettük, verifikáltuk a pontosságát, illetve kizártuk a röntgensugárzás esetleges mellékhatásainak kockázatát.

Théta hullámokhoz kapcsolt magasabb frekvenciás neurális oszcillációk vizsgálata

Az ÚNKP ösztöndíj keretében egy korábban rögzített adatsorunkat elemezve vizsgáltuk két 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 a hippokampális théta oszcillációk mellett egyidejűleg kapcsolatban állnak a tSC-kkel is.

Az aktuális félév eredményei

A félévre tervezett kísérleti munka második felét a járvány miatt el kellett halasztanunk, de a félév végén már meg tudtuk kezdeni a kísérletek újraindítását. A félév elején így is további két állatban rögzítettük optogenetikailag azonosított dopaminerg és kolinerg sejteket aktivitását, így az elhalasztott kísérletekkel pótlásával végezni fogunk a doktori munkám kísérleteinek lényegi részével.

Ezzel párhuzamosan kidolgoztunk egy új automatizált viselkedési paradigmát a predikciós hiba alternatív megközelítésű vizsgálatára. Ebben a kísérletben az állatokat egy teljesen automatizált rendszerben végeznek egy szerencsejátékok által ihletett feladatot (*bandit task*, a 'félkarú rabló' nevű szerencsejátékra utalva), miközben predikciós hibát kódoló agyi rendszerek aktivitása regisztrálható illetve manipulálható különböző neurofiziológiai vizsgálati technikákkal.

A félév elején elvégeztük a elektródlokaliszációs cikkünk bírálói kérdéseire kapcsolódó kiegészítő kísérleteinket. Az új eredményekkel és a bírálók kérdéseire adott válaszainkkal kiegészített kéziratot visszaküldtük a *Nature Communications* folyóirathoz.

A félév második felében két új kéziratunkon is dolgoztunk:

- Az előző félévben megkezdett, tSC oszcillációkkal kapcsolatos elemzéseket befejeztük, és elkezdtük a cikk kéziratának megírását (Király et al.). Legfontosabb eredményünk, hogy a septális neuronok tüzelése számos vonatkozásban modulált a hippocampális tSC-k megjelenésével és a populáció jelentős része fáziskapcsolt tüzelést mutat a tSC-ekkel, többsége megelőzve azt – amire arra utalhat, hogy a théta oszcillációkon túl a théta ciklusokhoz kapcsolt magasabb frekvenciás oszcillációk kialakulásában is meghatározó szerepe lehet a septumnak.
- Elkészültünk egy – a *Nature Neuroscience* folyóirat által meghívott – cikkünk kéziratának alapjával, ami a modellválasztás és a klaszteranalízis kérdéseit tárgyalja az idegtudományi kutatások vonatkozásában (Király & Hangya)

Mindkét cikket a következő hónapokban tervezzük beküldeni.

Publikációk

A félév során megjelent egy meghívott kommentárunk a *Neuron* folyóiratban (Király & Hangya, 2020) az elektródlokaliszációs cikkünket pedig a bírálók észrevételeinek javítása után (új kísérletekkel is kiegészítve az eredményeket) visszaküldtük a *Nature Communications* folyóirathoz. A cikk kértatát a *bioRxiv*-on is publikáltuk. Társszerzőségemmel beküldésre került egy további – a doktori témámhoz nem kapcsolódó – cikkünk is (Tőkési et al. 2020) amely jelenleg bírálás alatt áll.

Megjelent publikációk listája:

- (1.) Király, B., Balázsfi, D., Horváth, I., Solari, N., Sviatkó, K., Lengyel, K., Birtalan, E., Máthé, D., Szigeti, K., Hangya, B. (2020). In Vivo Localization of Deep Brain Implants in Mice. *bioRxiv*.
- (2.) Király, B., & Hangya, B. (2020). Cartographers of the Cognitive Map: Locus Coeruleus Is Part of the Guild. *Neuron*, 105(6), 951-953.
- (3.) Király, L., Király, B., Szigeti, K., Tamás, C. Z., & Darányi, S. (2019). Virtual museum of congenital heart defects: digitization and establishment of a database for cardiac specimens. *Quantitative imaging in medicine and surgery*, 9(1), 115.

Konferencia-részvételek, meghívott előadások

A félév során részt vettem a *Magyar Idegtudományi társaság HunDoc* konferenciáján és az IBRO Workshop konferencián Szegeden.

Meghívott előadások listája a képzés első két éve alatt:

- 2019 System Neuroscience and Decision Making – SYNDI conference, Aarhus, Dánia
- 2019 FENS Regional Meeting, Belgrád
- 2019 3rd Hungarian Neuroscience Doctoral Conference, Debrecen
- 2018 IEM HAS Student Seminar, Budapest

Konferencia-részvételek listája a képzés első két éve alatt:

- 2020 IBRO workshop, Szeged
- 2020 4th Hungarian Neuroscience Doctoral Conference, Szeged
- 2019 KOKI Days – Conference in Neuroscience, Várgesztes
- 2019 FENS Regional Meeting, Belgrád
- 2019 Annual Conference of the Hungarian Neuroscience Society, Debrecen
- 2018 KOKI Days – Conference in Neuroscience, Várgesztes

Ösztöndíjak, díjak

A 2019/2020-as tanévre elnyertem az Új Nemzeti Kiválóság Program ösztöndíját, amelynek keretében komplex agyi hálózatok szimultán vizsgálatának lehetőségeit vizsgáljuk. A félév során elnyertem a *Federation of European Neuroscience Societies* nyári (a vírus helyzet miatt online megrendezésre kerülő) konferenciájának hivatalos ösztöndíját. A doktori képzés kezdete óta társtémavezetőként részt veszek egy biológus TDK hallgató (Pillár Vivien) munkájának irányításában, aki a félév során elkészítette dolgozatát a 2021-es biológia OTDK-ra, melyre az előző félévben szerzett kvalifikációt az ELTE biológia TDK konferenciáján.

Elnyert díjak és ösztöndíjak listája a képzés első két éve alatt:

- 2020 FENS - IBRO/PERC konferencia ösztöndíj (FENS 2020 Virtual Forum)
- 2019 ÚNKP ösztöndíj
- 2019 Fizika OTDK, Orvosi és biofizika tagozat: III. helyezés
- 2019 FRM utazási ösztöndíj (FENS Regional Meeting 2019)

Tanulmányi tevékenységek

A félév során jeles értékeléssel teljesítettem a Pázmány Péter Katolikus Egyetem Roska Tamás Műszaki Tudományok Doktori Iskolájának *Neurofiziológiai adatelemzés* (Dr. Somogyvári Zoltán) 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.