

## **A szepto-hippokampális rendszer szabályozása felszálló agytörzsi pályarendszereken keresztül**

### **A projekt nem szakmai jellegű összefoglalója**

A szepto-hippokampális rendszer alapvető szerepet játszik a különböző memóriafolyamatokban, érzelmi reakciókban, a szorongásban és félelemben. A szepto-hippokampális rendszer ezen folyamatokban való részvételének pontos módjáról, a rendszer szabályozásáról azonban még nagyon keveset tudunk. Az agytörzsi felszálló pályarendszerek az egyik leghatékonyabb szabályozói a szepto-hippokampális rendszer működésének, de nem ismert, hogy az egyes agytörzsi területek különböző sejtpopulációi hatásukat milyen célsejteken, pontosan milyen mechanizmusokkal fejtik ki. Ezen felszálló pályák közül is kifejezetten kevés ismerettel rendelkezünk a median raphe és nucleus incertus szepto-hippokampális rendszerre gyakorolt hatásáról. A median raphe részvételét az alvás-ébredés ciklusokban, a szorongásban és félelemben régóta ismerjük, ezeket a hatásokat sokáig a szerotonerg sejtek működésének tulajdonították. Azonban munkacsoportunk eredményei rámutattak, hogy a median rapheban jelentős mennyiségű, vezikuláris glutamát transzporter 3-mat (vGluT3) tartalmazó glutamaterg sejt is van, melyek rendkívül gyorsan és precízen képesek szabályozni bizonyos célsejteket a szepto-hippokampális rendszerben. Emelett előeredményeink feltárták egy eddig ismeretlen sejtpopuláció jelenlétét a median rapheban, melyek vezikuláris glutamát transzporter 2-t (vGluT2) tartalmaznak, és masszív beidegézést küldenek a szeptum területére. A nucleus incertus szepto-hippokampális rendszerre gyakorolt hatásáról még kevesebbet tudunk. Előkísérleteink alapján a nucleus incertusból a hippokampuszba vetítő, gamma-amino-vajsavat (GABA) kibocsátó sejtek rendkívül hatékonyan képesek gátolni egy bizonyos sejtípust, melynek a hippokampusz hálózati aktivitásának szabályozásában, és egyes félelmi reakciókban alapvető szerepe van. Célkitűzéseink ezekkel a pályákkal kapcsolatban a következők: 1. azoknak a viselkedéselemeknek a meghatározása, melyekben a median raphe és a nucleus incertus különböző sejtípusai kulcsszerepet játszanak; 2. ezen viselkedéselemek létrejöttével párhuzamosan a szepto-hippokampális rendszerben kialakuló aktivitásmintázatok azonosítása; 3. a median rapheból és nucleus incertusból felszálló pályák szinaptikus tulajdonságainak, célsejtekre való hatásainak meghatározása; 4. ezen szinapszisok molekuláris és anatómiai jellemzőinek leírása. Feltevéseink szerint ezeknek a pályáknak a szelektív modulálása a szepto-hippokampális rendszerrel összefüggő kognitív funkciók egyes, jól meghatározott elemeire van hatása, melyek megragadása alapvetően fontos lehet ezeknek a funkcióknak pontosabb megértéséhez. Ezen pályák hatásának megismerése közelebb vihet a szepto-hippokampális rendszer kóros működéséhez köthető neuropszichiátriai betegségek (skizofrénia, depresszió, poszttraumás stressz) megismeréséhez is.

A kísérletekhez transzgenikus egértörzseket használnánk fel, amelyek agyába olyan vírus vektorokat adunk be, amelyekkel szelektíven megjelölhetjük valamint ingerelni/gátolni tudjuk ezeket a felszálló pályarendszereket. A jelölő-anyagok beadása az agyba bevezetett vékony kapillárison át történik, altatott, szeterotaxiás készülékben rögzített állatban, amelynek koponyáján egy kisméretű (0,5-2mm átmérőjű) lyukat fúrunk, steril körülmények között. A fényre nyitható ioncsatornák/ion-pumpa beépítése után 1-4 héttel az állatok agyába - mély altatásban - elektródákat és a fényingerlésre alkalmas optikai szálát ültetünk. Az állatokban teljes felépülés után elektrofiziológiai elvezetésekkel vizsgáljuk az egyes pályák szelektív ingerlésének hatásait a szeptális és hippokampális neuron-hálózatok aktivitására, illetve együttműködésére, valamint (beültetett elektródát nem hordozó) szabadon mozgó állatokban vizsgáljuk az egyes pályák ingerlésének/gátlásának hatását az állatok tanulással összefüggő viselkedésére. A sokféle pálya szelektív jelölésére használandó anyagok sokfélesége magas állatszámot (5 év alatt összesen 1840 egér) igényel. A kísérletek végén az állatok agyszövetén többféle anatómiai vizsgálatot végzünk, ezáltal is csökkentve a használt állatszámot. A tervezett kísérletes munkát maximális állatorvosi felügyelet mellett végezzük és az állatok számára minimalizáljuk a diszkomfort érzetet. A

beavatkozásokat a szakma szabályait követve, gyakorlott személyek végézik. Az állatokat a kísérlet előtt/alatt/után gondos megfigyelés alatt tartjuk.