

AZ AGY TÉRBELI SZERVEZŐDÉSE: EGY BONYOLULT RENDSZER EGYSZERŰ SZABÁLYA

Józsa Máté, Péntek Balázs, Lázár Zsolt József, Ercsey-Ravasz Mária[®]

Babeş–Bolyai Tudományegyetem, Fizika Kar, Kolozsvár, Románia

[®]E-mail: maria.ercsey@ubbcluj.ro

Bevezetés

Az idegtudományok napjaink egyik leggyorsabban fejlődő tudományága, amely az agy és az idegrendszer működésének mélyebb megértésére törekszik. Az agykutatás nemcsak a tudományos kíváncsiságot elégíti ki, hanem komoly társadalmi és orvosi jelentőséggel is bír, különösen a neurológiai betegségek kezelésének magas költségei miatt. Az interdiszciplináris megközelítés elengedhetetlen: a biológusok és orvosok mellett szükség van mérnökökre, fizikusokra, kémikusokra és informatikusokra is.

A kísérleti technológiák fejlődése lehetővé teszi, hogy egyre több adatot kapjunk az agy szerkezetéről és működéséről. Az egyik fontos ágazat, a konnektomika azzal foglalkozik, hogy feltérképezze az agy strukturális hálózatait. Az emberi agy egy sok milliárd idegsejtből álló rendszer, ezeknek a kapcsolási rajzát nevezzük konnektomnak. Agyunk dinamikája szorosan összefügg a fizikai struktúrájával, és a neuronok térbeli elhelyezésével. Az idegi aktivitás folytonos időben zajlik, nem pedig disz-

rét lépésekben, mint a digitális számítógépekben. A távoli neuronok közti jelek terjedési ideje – bár nagyon gyors (50–60 m/s) – dinamikai szempontból nem hanyagolható el, ami kiemeli a térbeli topológia (kapcsolati szerkezet) jelentőségét. A neuronok szintjén a konnektom folyton változik, a szinapszisok (kötések) erősödnek, gyengülnek, változnak az élményektől függően. Hogy pontosan milyen módon tárolódnak az emlékeink, vagy hogyan alakul ki a tudatosság, csak néhány a sok megválaszolatlan kérdés közül.

A gondolkodás, memória, tudatosság, nyelv szempontjából az agyunk legfontosabb része az agykéreg vagy szürkeállomány (cortex). Ez egy legkívül elhelyezkedő 2–4 mm vastag réteg, amelyen belül 6 sávban helyezkednek el az idegsejtek. Gyűrött struktúrája van, kiegyenesítve a fejünkénél ötször nagyobb átmérőjű gömbfelületet fedne le. Az agy belső részében helyezkedik el a fehérállomány, ez nagyrészt axonkötegekből áll. Ezek az axonkötegek kötik össze az agy különböző funkcionális területeit. Míg a szürkeállományon belül csak egymáshoz közeli neuronok tudnak kommunikálni, ezek a hosszú

axonok fontosak a különböző távolabbi funkcionális zónák közti kommunikáció lebonyolításában. A kísérleti és elméleti kutatások során az elmúlt néhány évtizedben nagy figyelmet fordítottak az agy összetett strukturális hálózatának megismerésére, mivel ez kulcsfontosságú az idegrendszer működése szempontjából. A kísérletek főként a különböző fajokra jellemző strukturális agyi hálózatok feltérképezésére összpontosítottak. Az emlősök esetében a térképezés általában mezo- (lokális neuron-csoportok) vagy makroskálán (az agyterületek szintjén) történik, a funkcionális területek közötti kapcsolatok felkutatásával.

Ebben jelentős előrelépéseket értek el ún. retrográd nyomkövető kísérletekkel makákókban (Markov et al., 2011, 2014), valamint különböző nyomkövetési technikákkal egereken (Gămănuț et al., 2018; Horvát et al., 2016; Oh et al., 2014). Az emberi agy esetében csak nem invazív (a testbe közvetlen beavatkozást nem igénylő) képalkotó eljárások alkalmazhatók; azonban ezek csak közvetett módon képesek a kapcsolatok rekonstruálására, és gyakran jelentős pontatlansággal terheltek (Donahue et al., 2016; Dyrby et al., 2007). A neuronális szintű konnektom feltérképezése először a fonálféreg (*C. elegans*) esetében valósult meg (White et al., 1986), és nemrég az *Ecetmuslica* teljes agyát feltérképezték (Scheffer et al., 2020; Zheng et al., 2018). Az így létrejött adatbázis mintegy 140 ezer neuront és 150 millió szinapszist tartalmaz, amelyek 78 neuropilban – azonosított makroszkopikus agyterületekben – helyezkednek el. A különböző agyi területek neuroanatómiai kapcsolatainak gráfként való ábrázolása lehetővé tette a gráfelmélet széles körű eszköztárának alkalmazását az idegtudományokban is. Ennek köszönhetően olyan komplex hálózati jellemzők váltak vizsgálhatóvá, mint az optimális drótozási elv, vagy a kisvilágjelleg felismerése (Watts & Strogatz, 1998). Emellett egy hierarchikus modularitás is kimutatható volt (Bullmore & Sporns, 2012), ami arra utal,

hogy a kortikális hálózatok modulokba szerveződnek, ahol sűrű intramoduláris és ritkább intermoduláris kapcsolatok találhatók, melyek ezáltal hatékony információfeldolgozást és kommunikációt tesznek lehetővé. A makákó agyában megfigyelt exponenciális távolsági szabály (EDR – exponential distance rule) alapján egy prediktív hálózati modellt alakítottak ki (Ercsey-Ravasz et al., 2013), amely számos topológiai jellemzőre adott magyarázatot, valamint mélyebb betekintést nyújtott a drótozási optimalizációba, a moduláris szerkezetbe és a hatékony információfeldolgozásba.

Az exponenciális távolságszabály

Az EDR kimondja, hogy egy adott hosszúságú axon valószínűsége exponenciálisan csökken a hosszával: $p(s) = c \cdot e^{-\lambda \cdot s}$ (lásd az 1a. ábra alsó paneljét). Egyszerűbben fogalmazva, sok neuronnak van rövid axonja, míg kevésnek hosszú, ez a csökkenés pedig exponenciális. Ezt a makákó fehérállományára vonatkozó megfigyelést később egereken is megerősítették (Gămănuț et al., 2018; Horvát et al., 2016). Ugyanakkor a szabályt a makákó és az egér szürkeállományában is kimutatták, fajspezifikus λ csökkenési rátával (Horvát et al., 2016). Egy friss kutatás alapján ez a jelenség érvényes az ecetmuslicától a selyemmajmokon keresztül az emberig (Józsa et al., 2024). Úgy tűnik, ez egy alapvető geometriai elv, amely egyensúlyt teremt a drótozási optimalizáció és a hatékony kommunikáció között. A λ csökkenési ráta fajonként különböző, és az agy mérete szerint változik.

A legutóbbi elméleti kutatások (Pósfai et al., 2024) azt is kimutatták, hogy olyan fizikai hálózatokban, ahol a csomópontok és kötések geometriai térben helyezkednek el, fizikai méretük van, és nem metszhetik egymást, a kapcsolatok hosszúságának exponenciális eloszlása sűrűn tömörített állapotban természetes módon következik ezekből a geometriai korlátokból. Ezek az elméleti



Józsa Máté a Babeş-Bolyai Tudományegyetem Fizika Karának doktorandusza, a Pszichológia Kar hallgatója és az Erdélyi Idegtudományi Intézet kutatója. Kutatási területe a komplex rendszerek leírása statisztikus fizikai módszerekkel, illetve ezek átfedése az ökonofizikával és idegtudományokkal, hálózatelmélettel és adat-tudománnyal.



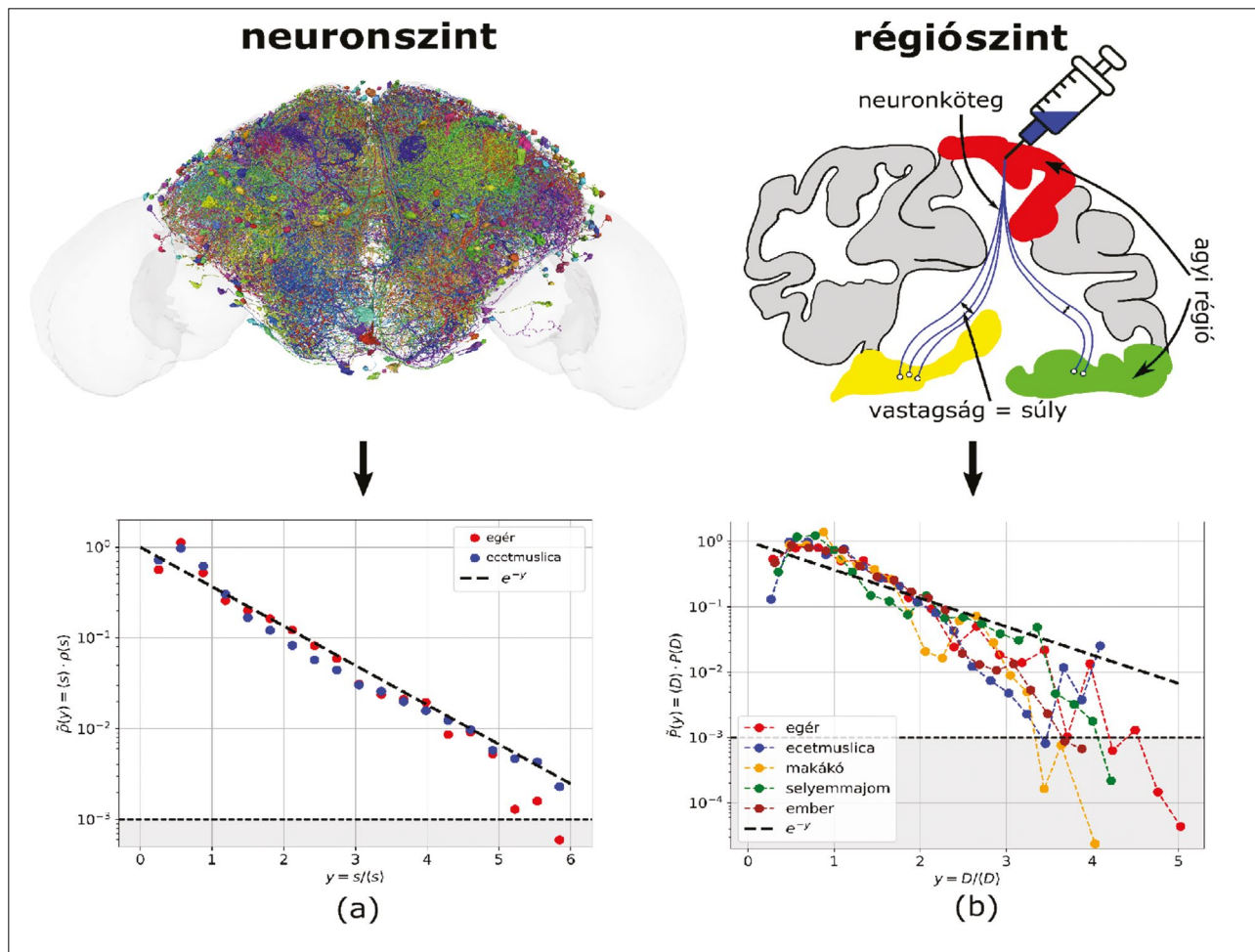
Péntek Balázs a Babeş-Bolyai Tudományegyetem Fizika Karának doktorandusza, valamint részben kutató az Erdélyi Idegtudományi Intézetben. Kutatási témája az agyi hálózatok vizsgálata, amely a hálózattudomány alkalmazását célozza az agy felépítésének és működésének tanulmányozásában.



Lázár Zsolt József a Babeş-Bolyai Tudományegyetem Fizika Karának oktatója és az Erdélyi Idegtudományi Intézet kutatója. Doktoriját a norvégiai University of Bergen Fizika Karán szerezte és kutatóként az írországi University College Dublin Fizika Karán dolgozott. Jelenlegi kutatásainak tárgya az idősorok elméleti és gyakorlati vonatkozásai, illetve ezeknek az agyi jelek feldolgozásában történő alkalmazásai.



Ercsey-Ravasz Mária jelenleg kutató a kolozsvári Babeş-Bolyai Tudományegyetemen és az Erdélyi Idegtudományi Intézetben, amelynek társalapítója. Tanulmányait a Babeş-Bolyai Tudományegyetem Fizika, valamint a Pázmány Péter Katolikus Egyetem Információs Technológia Karain végezte. Kutatási területei közé tartozik a hálózatelmélet idegtudományi alkalmazása, az optimalizálási problémák és a nemlineáris dinamika. Eddigi pályafutása során elnyerte az MTA KAB Fiatal Kutatók díját, a Román Tudományos Akadémia Constantin Miculescu-díját és az MTA QP Akadémiai Kiválóság díját.



1. ábra. Az exponenciális távolságszabály (Ercsey-Ravasz et al., 2013; Ercsey-Ravasz, 2025) kétféle kapcsolati adat tükrében (Józsa et al., 2024). (a) Részletes neuronszintű adatok. A felső ábra az ecetmuslica központi kapcsolathálózatát mutatja több ezer rekonstruált axonnal (Codex Web App), míg az alsó ábra az egér 1984074 neuronjából és az ecetmuslica 32422 neurális kapcsolatából számolt axonhosszszelést ábrázolja (Matsliah et al., 2023; Scheffer et al., 2020; Horvát et al., 2016). Ezek az elemzések alapozzák meg az exponenciális távolságszabályt (EDR). (b) Kis felbontású, régiószintű megközelítés. A felső ábrán agyrégiók (színekkel) és a közöttük futó axonkötegek láthatók. Az alsó ábra súlyozott régiók közötti távolságeloszlásokat mutat be több faj esetén: makákó, ecetmuslica, egér, selyemmajom, ember (Betzel & Bassett, 2018; Chiang et al., 2011; Gămănuț et al., 2018; Majka et al., 2020; Markov et al., 2014). Az exponenciálisról való eltérés a régiószintű felbontás következménye (Józsa et al., 2024). A szaggatott vonal az EDR elméleti határát jelöli, a vízszintes vonal pedig a zajhatárt

eredmények megerősítik, hogy az EDR – amelyet korábban a makákónál és az egereknél figyeltek meg – valószínűleg minden agyban igaz lehet.

Míg az EDR az egyes neuronok száma és az axonok hosszúsága közötti kapcsolatot írja le, és így az egyéni neuronok szintjén nyújt információt, addig egy egyparaméteres, prediktív, régiószintű hálózati modellt építettek ennek az elvnek alapján (Ercsey-Ravasz et al., 2013), és ez jól visszaadta számos fontos tulajdonságát a makákó és egér kortikális területei által alkotott hálózatnak (Gămănuț et al., 2018; Horvát et al., 2016).

A neuronális távolságszabály a régiószintű kapcsolatok tükrében

Az axonhosszak eloszlásáról alkotott képet nagymértékben befolyásolja, hogy milyen szinten történik az adatok

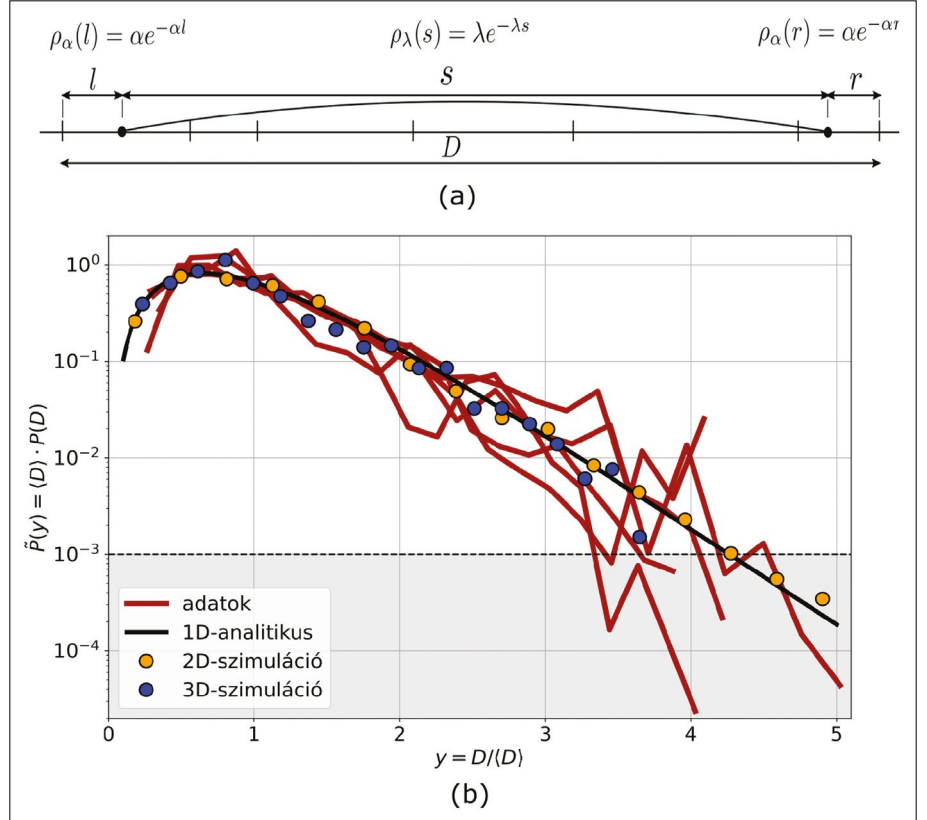
gyűjtése. Amikor az egyes neuronokhoz tartozó axonok pontos térbeli pályáját ismerjük, a hosszúságeloszlás jól követi az ismert exponenciális szabályt, ahogyan azt az egér (Horvát et al., 2016) és az ecetmuslica (Scheffer, 2020) esetében rögzített adatok mutatják. Más a helyzet, amikor csak azt tudjuk, hogy két nagyobb agyi régió között mennyi kapcsolat van, és hogy ezeknek mekkora az átlagos hossza. Ilyen típusú adatok állnak rendelkezésre például a selyemmajom (Majka et al., 2020), a makákó (Markov et al., 2011) és az ember (Betzel & Bassett, 2018) esetében, ahol az eloszlás formája eltér az axonhosszokra jellemző szabálytól, különösen a nagyon rövid és nagyon hosszú távolságok tartományában (1b. ábra). Ez az eltérés nem a szabály érvényességét kérdőjelezi meg, hanem a mérési módszer sajátosságaira vezethető vissza.

A probléma forrása az, hogy az agy régiókra bontása során sok különböző axonvégződést ugyanahhoz a régióhoz rendelünk, függetlenül attól, hogy azok való-

jában a régióon belül pontosan hol végződnek. Így amikor azt mondjuk, hogy egy kapcsolat például a bal látókérget köti össze a jobb halántéklebeny egyik területével, az valójában sok különböző, egyedi axonból álló csoport átlagos hosszaként jelenik meg, egyetlen érték-ként. Az így kapott távolságok nem az egyedi axonok valódi hosszstartományát tükrözik, hanem az axonális távolságok és régióméretetek eloszlásának egyféle konvolúcióját.

Ennek a torzulásnak a hatása jól leírható egy matematikai modellel, amelyben az axonhossz és a régióméret is véletlenszerű, de egyszerű statisztikai szabályokat követ. Az egydimenziós modell az axonokat szakaszokként, az agyrégiókat pedig egy végtelen tengely mentén egymás mellett elhelyezkedő intervallumokként reprezentálja. Az axonok végei ezekbe az intervallumokba esnek, és a kis felbontású (régiószintű) kapcsolat hosszát az axonvégeket tartalmazó két régió közötti távolságként definiáljuk.

Feltételezhetjük, hogy a régiókat modellező intervallumhosszak exponenciális eloszlást követnek, és az s hosszúságú szakaszok (axonok) véletlenszerűen vannak a tengelyre szórva. Ez az előfeltevés – az exponenciális távolságabszorból (EDR) függetlenül – lehetővé teszi az analitikus leírást, és összhangban van az agyrégiók térfogateloszlásával, amely mind az egész agyának biológiai releváns nullmodelljéből (olyan referenciálózat, amely megtart bizonyos fontosnak vélt strukturális jellemzőket), mind az emberi régiószintű konnektómákból származó adatok alapján exponenciálisnak mutatkozik (Józsa et al., 2024). Az exponenciális régióeloszlás határainak kijelölése Poisson-pontfolyamat alapján történik (egy adott intervallumon véletlenszerűen elhelyezett pontok statisztikai modellje), ahol az α intenzitási paraméter reciproka adja a régiók átlagos hosszát. A folyamat tulajdonságaiból következik, hogy a szomszédos határok közötti távolság – vagyis az intervallum- (régió-) hossz – exponenciális eloszlást követ: $\rho_\alpha(x) = \alpha e^{-\alpha x}$. Az EDR szabálynak megfelelően az axonok méreteinek eloszlása is exponenciális függvényt követ: $\rho_\lambda(s) = \lambda e^{-\lambda s}$, ahol λ az átlagos axonhossz reciproka. Az s hosszúságú axon két végpontját tartalmazó régiók távolságát a $D = s + l + r$ kifejezéssel definiáljuk, ahol l és r a bal és jobb oldali régiószél, valamint az axon meg-



2. ábra. Az axonális és régióközi távolságeloszlások kapcsolatának elméleti háttere. (a) Az egydimenziós analitikus modell sématisztikus ábrája: az s hosszúságú szakasz (axon) több agyi régióon halad át (függőleges vonalakkal elválasztva), végei pontokkal jelöltek; a kis felbontású kapcsolatok hossza a szélső régiók határai közötti távolságként (D) van értelmezve. (b) Az egydimenziós analitikus modell (fekete), a két-dimenziós Voronoi-alapú szimuláció (narancssárga pontok), valamint a háromdimenziós neuronális nullmodell alapjánuló szimuláció (kék pontok) illeszkedése a kísérleti adatokhoz

felelő végpontjai közötti távolságok (2a. ábra). Az l , r és s független exponenciális eloszlásait felhasználva, egyszerű statisztikai megfontolásokkal meghatározható a régióközi kapcsolatokat jellemző D hosszúság eloszlása:

$$P(D) = \alpha^2 \lambda D^2 e^{-\lambda D} F[(\alpha - \lambda)D],$$

ahol

$$F(z) = \frac{1 - e^{-z}(1+z)}{z^2}.$$

Ha megvizsgálunk három jellemző határesetet – kis régiók és hosszú kapcsolatok ($\alpha \gg \lambda$), nagy régiók és rövid kapcsolatok ($\lambda \gg \alpha$), illetve hasonló méretű régiók és kapcsolatok ($\lambda \approx \alpha$) –, mindhárom esetben gamma-eloszlás adódik:

$$\lim_{\alpha \rightarrow \infty} P(D) = \lambda e^{-\lambda D}, \quad \lim_{\lambda \rightarrow \infty} P(D) = \alpha^2 D e^{-\alpha D},$$

$$\lim_{\lambda \rightarrow \alpha} P(D) = \frac{1}{2} \alpha^3 D^2 e^{-\alpha D}.$$

Ez arra utal, hogy az általános alak is jó közelítéssel gamma típusú eloszlásként viselkedik, ahogyan azt az 1b. ábra alsó panelja is sejtette. Az átlagra való normalizálás ($D \rightarrow y = D/\langle D \rangle$) után kapott egyparaméteres modell jól

közelíti a kapcsolathossz-eloszlások kísérleti görbáját. Bár a modell jelentősen leegyszerűsíti a régiógeometriát és a neuron-régió hozzárendelést, kvalitatív szinten megfelelő leírást nyújt. Az optimális, dimenziótlanított $\lambda = 2,3$ mellett a modell jól illeszkedik a mért adatokhoz (2b. ábra).

A modell érvényessége különböző szimulációs megközelítésekkel vizsgálható. Ezek között szerepelnek egy- és kétdimenziós Monte Carlo-szimulációk (speciálisan súlyozott Voronoi-felosztással modellezett régiókkal, ahol a tér egyes pontjai a legközelebbi generáló ponthoz tartoznak), valamint egy valós neuronelrendezésen alapuló háromdimenziós nullmodell (Józsa et al., 2024). Az eredmények azt mutatják, hogy a különböző régiógeometriai konstrukciók minőségileg hasonló kapcsolathossz-eloszlásokat eredményeznek. A geometriai részletek elsősorban az olyan paraméterek becslésének pontosságát befolyásolják, mint az exponenciális távolságszabály lecsengési rátája. Az axonhossz- és régióméret-eloszlások különböző modellezése mellett igazolható, hogy az exponenciális komponens kihagyása esetén a modell nem képes a kísérleti adatokkal összeegyeztethető viselkedést produkálni (Józsa et al., 2024).

Az eredmények tehát arra utalnak, hogy az EDR relevanciája nem korlátozódik rágszálókra vagy főemlősökre, hanem kiterjed olyan fajokra is – így az emberre is akár –, amelyek esetében részletes axonszintű adatok nem állnak rendelkezésre. Ugyanakkor az agy jelentős strukturális komplexitására való tekintettel a használt adatkészletek és módszerek alapján kialakuló egyszerűsített kép óvatosságot igényel. A kis felbontású, régiószintű kapcsolatokkal operáló modell több alapvető szerkezeti jellegzetességet megragadhat, de alkalmazhatóságának és korlátainak pontosabb meghatározása további vizsgálatokat kíván. A fentiek alapján az EDR egy általános érvényű szabály. Adja magát a feltételezés, hogy ez az univerzalitás erőteljes lenyomatot kell hagyjon az agyi drótozás topológiája szintjén is.

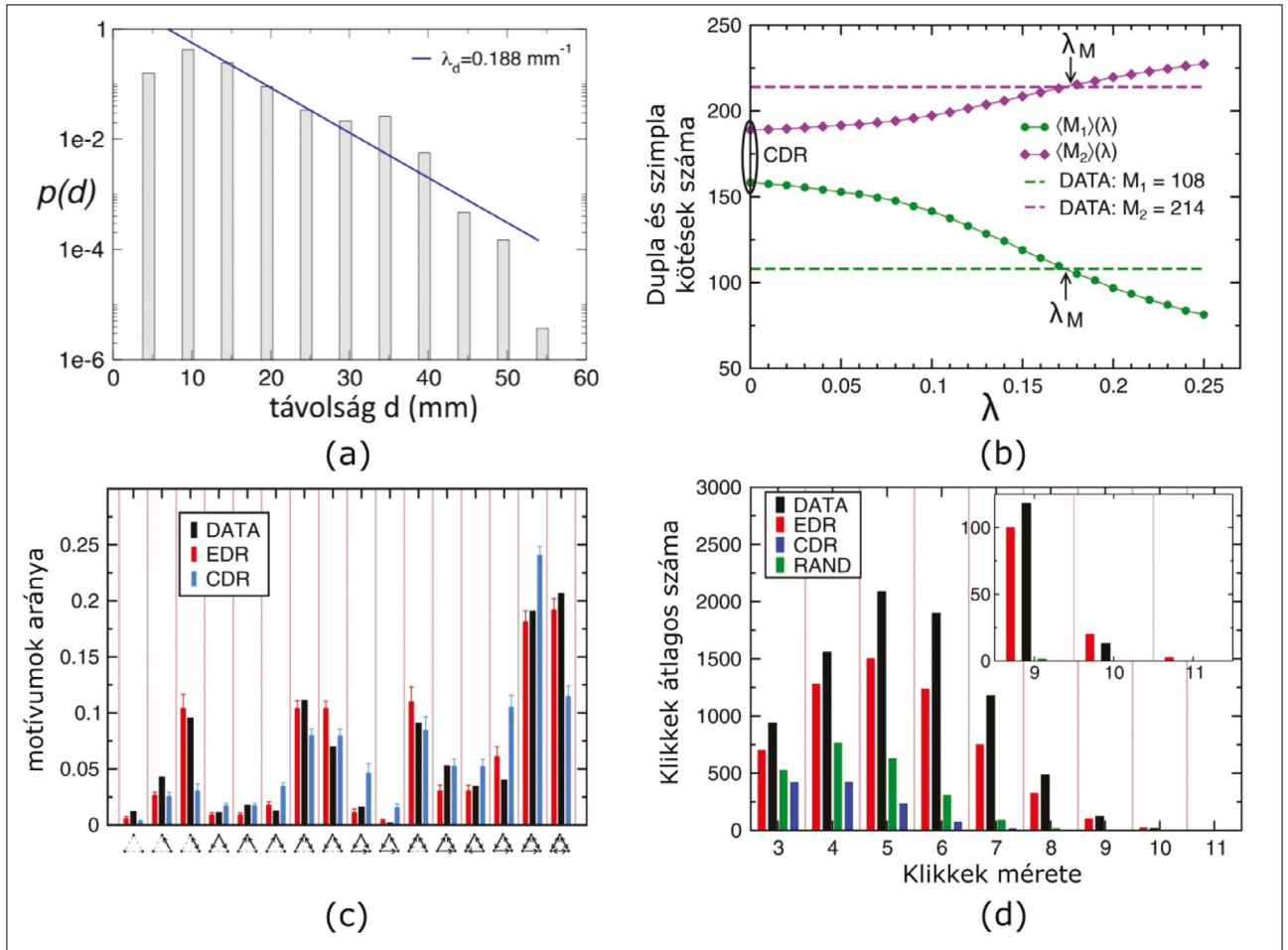
Az EDR-modell

Az agy strukturális vizsgálatakor gyakran hálózatként tekintünk az agykérgi régiók közötti kapcsolatok rendszerére, és a gráfelmélet eszköztárát használjuk az összefüggések elemzésére. Egy hálózat elemzésekor sokféle tulajdonságot megmérhetünk, de mindig felmerül a kérdés, hogy mihez viszonyítjuk ezeket. Például egy irányított hálózatban megmérhetjük, hogy hány darab dupla kapcsolat van (amikor $i \rightarrow j$ és $j \rightarrow i$ is létezik), illetve hány szimpla (egyirányú) kapcsolat. De mit mondanak ezek a számok önmagukban? Nyilvánvaló, hogy a hálózat sűrűségétől is függnek: ha a sűrűség 100%, vagyis minden kötés jelen van, akkor csak dupla kötések lehetnek. Minél nagyobb a sűrűség, annál több lesz a dupla kötések száma is. Általában a hálózatot egy ugyanolyan sűrűségű véletlenszerű hálózattal (null-

modellel) hasonlítjuk össze, hogy lássuk, mely tulajdonságai térnek el attól, amit véletlen esetén várnánk.

Az agyi hálózatok modellezésénél rendelkezésünkre áll egy további információ is: ismerjük az exponenciális távolságszabályt (EDR), ezért ezt is beépítjük a nullmodellbe. Ezt a modellt EDR-modellnek nevezzük. A következőképpen generáljuk a hálókat: figyelembe vesszük a területek között lemért távolságokat, és betartva egy adott paraméterű távolságszabályt, véletlenszerűen „dobálunk” axonokat a területek közé. Több axon is kerülhet két terület közé, ez adja majd a kötés súlyát. Amikor a hálózat sűrűsége elérte azt, ami a kísérletben is megfigyelhető, a generálást leállítjuk. Egy paraméterre több hálót is generálunk, és ezeknek az átlagos tulajdonságait hasonlítjuk össze a kísérleti adatokkal. Például a $\lambda = 0$ eset egy konstanttávolság-szabályt jelent (innen ered a CDR jelölés a 3. ábrán – constant distance rule). Megállapítható, hogy milyen paraméternél jósol legjobban a modell. Ha ez elég jól egyezik a 3b. ábrán is látható kísérleti adatokból illesztett paraméterrel, akkor az azt jelenti, hogy az EDR-modell jól visszaadja az adott tulajdonságot – tehát a hálózat ezen jellemzője ennek a távolságszabálynak a következménye (hiszen minden egyéb véletlenszerű a modellben).

A makákó agyára kapott eredmények jól szemléltetik az EDR-modell prediktív erejét (Ercsey-Ravasz et al., 2013). Az EDR-modell számos hálózati tulajdonságot sikeresen előre jelez. A 3a. ábrán látható a kísérleti adatok alapján illesztett EDR-görbe, ahol a lecsengési ráta értéke körülbelül $\lambda = 0,188 \text{ mm}^{-1}$. A 3b. ábrán a szimpla és dupla kapcsolatok előfordulása látható a λ paraméter függvényében. A görbék a $\lambda = 0,18 \text{ mm}^{-1}$ értéknél metszik a kísérleti értékeket jelző vízszintes vonalakat, ami szoros egyezést mutat az illesztett paraméterrel. Egy másik gyakran vizsgált jellemző a háromszög motívumok (három csomópontot összekötő, zárt hármas kapcsolat) gyakorisága, amelynek eloszlása a 3c. ábrán látható: itt az EDR-modell ($\lambda = 0,18 \text{ mm}^{-1}$) lényegesen jobb egyezést mutat a kísérleti adatokkal, mint a távolságtól független CDR-modell ($\lambda = 0$). A klikkek (olyan csomóponthalmazok, amelyekben minden elem közvetlen kapcsolatban áll egymással) számát vizsgálva szintén azt találjuk, hogy kizárólag a távolságszabály beépítésével magyarázható a nagyméretű, teljesen összekapcsolt részgráfok jelenléte (3d. ábra). Ezek a klikkek fontos szerepet játszanak az agy szerkezetében, és egyfajta mag-periféria (core-periphery) struktúrát alkotnak (olyan hálózati elrendezés, ahol a mag erősen összekapcsolt elemeket tartalmaz, míg a periféria ritkábban kapcsolódik, és főként a maghoz kötődik): a magban a kapcsolatok sűrűsége meghaladja a 95%-ot, míg ez a periférián 50% alatti. Vizsgálhatunk további, összetettebb hálózati jellemzőket is – mint például a globális és lokális kommunikációs hatékonyság, valamint a gráf spektrális sajátértékei (a részletes tárgyalást lásd: Markov et al., 2013a; Markov et al., 2013b).



3. ábra. Az EDR-modell alkalmazása a makákó konnektomára. (a) A neuronok távolság szerinti eloszlása jól közelíthető egy exponenciális függvénnyel: a szürke hisztogram a kísérleti adatokból származó eloszlást mutatja, míg a folytonos vonal a $\lambda = 0,188 \text{ mm}^{-1}$ paraméterrel illesztett exponenciális görbét. (b) Az EDR-modell által generált hálózatokban megjelenő egyszeres (lila) és dupla (zöld) kötések átlagos száma különböző λ paraméterértékek mellett. A vízszintes szaggatott vonalak a kísérleti adatokból mért referenciaértékeket jelölik. (c) A 16 lehetséges háromszög motívum relatív arányainak összehasonlítása az EDR-modell ($\lambda = 0,18 \text{ mm}^{-1}$), a CDR-modell ($\lambda = 0$) és az empirikus adatok között. (d) Az egyes modellek (EDR, CDR, valamint egy fokszámmegtartó, véletlenszerűen kötött hálózat, RAND) által generált hálózatokban található klikkek átlagos száma, összevetve a kísérleti adatokban megfigyelt értékekkel (Ercsey-Ravasz, 2025)

Következtetések

Az agy bonyolult hálózati szerkezete mögött meghúzódó egyszerű szabályszerűségek feltárása kulcsfontosságú a neurális rendszerek működésének megértéséhez. Mint kiderült, a különböző agyi régiókat összekötő neuronok hosszeloszlása exponenciális szabályt követ, amelyet exponenciális távolságszabályként (EDR – exponential distance rule) ismerünk. A szabály olyan univerzális statisztikai törvényszerűségként értelmezhető, amely természetes módon következik a térbeli beágyazottság geometriai korlátaiból. Érvényessége közvetlenül kimutatható több faj – köztük rágcsálók, főemlősök és rovarok – agyában.

Ugyanakkor a neuronszintű feltérképezésnek nyilvánvaló korlátokat állít az agysejtek magas száma és vizsgálati módszerek invazív jellege (az alany nem éli túl a mérést). Kisfelbontású, régiószintű kapcsolatokból közvetve is megerősíthető az EDR-szabály. Ezen a szín-

ten a kapcsolatok hosszának eloszlása torzul a neuronális kapcsolatok csoportosítása és átlagolása következtében. Ez a hatás matematikailag magyarázható – egy kis felbontású modell bevezetésével –, és a torzított eloszlások mögött az exponenciális távolságszabály univerzális jelenléte továbbra is valószínűsíthető.

Az agyi hálózatok gráfelméleti jellemzőinek vizsgálata során elengedhetetlen egy megfelelő referencia-keretrendszer meghatározása, amely lehetővé teszi az empirikus adatok értelmezését. Ehhez nullmodelleket alkalmazunk, amelyek kontrollált véletlenszerűséggel generált hálózatokat reprezentálnak. Ha ezekben a modellekben figyelembe vesszük az axonhosszak exponenciális eloszlását, egy olyan valósághűbb referenciahálózat konstruálható, amely az agy térbeli beágyazottságát is tükrözi – ez az EDR-modell.

Az EDR-modell prediktív erejét vizsgálva kimutatható, hogy bár a paraméterei fajonként különböznek – összhangban az agyméret szerinti skálázódással –,

a hálózati szerkezetek közös topológiai mintázatokat mutatnak. Az EDR tehát egy informatív nullmodellként szolgál: segítségével azonosíthatók azok a hálózati tulajdonságok, amelyek túlmutatnak a geometriai és topológiai megszorításokon. E jellegzetességek fajok közötti összehasonlítása új lehetőségeket nyit az agyi struktúraszerveződés általános és fajspecifikus törvényszerűségeinek feltárására.

Az EDR és a hozzá kapcsolódó modellek bioinspirált mintázatokon alapuló hálózattervezést tesznek lehetővé. Alkalmazhatók mesterséges intelligencia neurális hálózataiban a topológia optimalizálására, illetve neuromorf rendszerekben, ahol az alacsony fogyasztású, térben korlátozott drótozás elsődleges. Az egyszerű geometriai szabályok hatékony, skálázható architektúrákat inspirálhatnak. A bemutatott kutatás szemléletes példája annak, hogy a fizikai módszerek alkalmazási határai jelentősen kitolhatók, messze túl a hagyományos kereteken. Meggyőződésünk, hogy a fizikai módszerek interdiszciplináris kutatásban betöltött szerepe az iskolai oktatásban is nagyobb hangsúlyt kaphat, és ezáltal is vonzóbbá tenné a tárgyat a felnövő generációk szemében (Ercsey & Varga, 2024).

Irodalom

- Betzler R. F., Bassett D. S. (2018): Specificity and robustness of long-distance connections in weighted, interareal connectomes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115(21), E4880–E4889. <https://doi.org/10.1073/pnas.1720186115>
- Bullmore E., Sporns O. (2012): The economy of brain network organization. *Nature Reviews Neuroscience*, 13(5), 336–349. <https://doi.org/10.1038/nrn3214>
- Chiang A.-S., Lin C.-Y., Chuang C.-C., Chang H.-M., Hsieh C.-H., Yeh C.-W., ... Tsai C.-Y. (2011): Three-dimensional reconstruction of brain-wide wiring networks in *Drosophila* at single-cell resolution. *Current Biology*, 21(1), 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2010.11.056>
- Donahue C. J., Sotiropoulos S. N., Jbabdi S., Hernandez-Fernandez M., Behrens T. E., Dyrby T. B., Glasser M. F. (2016): Using diffusion tractography to predict cortical connection strength and distance: A quantitative comparison with tracers in the monkey. *Journal of Neuroscience*, 36(25), 6758–6770. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0493-16.2016>
- Dyrby T. B., Søgaard L. V., Parker G. J., Alexander D. C., Lind N. M., Baaré W. F. C., ... Jelsing J. (2007): Validation of in vitro probabilistic tractography. *NeuroImage*, 37(4), 1267–1277. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.06.022>
- Ercsey-Ravasz M., Markov N. T., Lamy C., Van Essen D. C., Knoblauch K., Toroczkai Z., Kennedy H. (2013): A predictive network model of cerebral cortical connectivity based on a distance rule. *Neuron*, 80(1), 184–197. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.07.036>
- Gămănuț R., Kennedy H., Toroczkai Z., Ercsey-Ravasz M., Van Essen D. C., Knoblauch K., Burkhalter A. (2018): The mouse cortical connectome, characterized by an ultra-dense cortical graph, maintains specificity by distinct connectivity profiles. *Neuron*, 97(3), 698–715.e10. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.12.037>
- Horvát S., Gămănuț R., Ercsey-Ravasz M., Magrou L., Gămănuț B., Van Essen D. C., Knoblauch K., Knoblauch K., Toroczkai Z., Kennedy H. (2016): Spatial embedding and wiring cost constrain the functional layout of the cortical network of rodents and primates. *PLOS Biology*, 14(7), e1002512. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002512>
- Ercsey-Ravasz M. (2025): Modelling and analyzing structural and functional brain networks. <https://www.youtube.com/watch?v=4ELm2yWE6cM>
- Józsa M., Ercsey-Ravasz M., Lázár Z. I. (2024): Coarse-graining model reveals universal exponential scaling in axonal length distributions. *Journal of Physics: Complexity*, 5(3), 035012. <https://doi.org/10.1088/2632-072X/ad66a6>
- Majka P., Chaplin T. A., Yu H.-H., Tolpygo A., Mitra P. P., Wójcik D. K., ... Rosa M. G. P. (2020): Open access resource for cellular-resolution analyses of corticocortical connectivity in the marmoset monkey. *Nature Communications*, 11, 1133. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-14995-2>
- Markov N. T., Ercsey-Ravasz M., Lamy C., Ribeiro Gomes A. R., Magrou L., Misery P., Giroud P., Barone P., Dehay C., Toroczkai Z., Knoblauch K., Van Essen D. C., Kennedy H. (2013): The role of long-range connections on the specificity of the macaque interareal cortical network. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(13), 5187–5192. <https://doi.org/10.1073/pnas.1214124110>
- Markov N. T., Ercsey-Ravasz M., Van Essen D. C., Knoblauch K., Toroczkai Z., Kennedy H. (2013): Cortical high-density counterstream architectures. *Science*, 342(6158), 1238406. <https://doi.org/10.1126/science.1238406>
- Markov N. T., Misery P., Falchier A., Lamy C., Vezoli J., Quilodran R., Gariel M. A., Giroud P., Ercsey-Ravasz M., Pilaz L. J., Huissoud C., Barone P., Dehay C., Toroczkai Z., Van Essen D. C., Kennedy H., Knoblauch K. (2011): Weight consistency specifies regularities of macaque cortical networks. *Cerebral Cortex*, 21(6), 1254–1272. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhq201>
- Markov N. T., Ercsey-Ravasz M. M., Ribeiro Gomes A. R., Lamy C., Magrou L., Vezoli J., Misery P., Falchier A., Quilodran R., Gariel M. A., Sallet J., Gămănuț R., Huissoud C., Clavagnier S., Giroud P., Sappey-Marinié D., Barone P., Dehay C., Toroczkai Z., ... Kennedy H. (2014): A weighted and directed interareal connectivity matrix for macaque cerebral cortex. *Cerebral Cortex*, 24(1), 17–36. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhs270>
- Matsliah A., Sterling A. R., Dorkenwald S., Kuehner K., Morey R., Seung H. S., Murthy M. (2023): Codex: connectome data explorer. <https://doi.org/10.1101/2023.02.24.529942>
- Oh S. W., Harris J. A., Ng L., Winslow B., Cain N., Mihalas S., ... Zeng H. (2014): A mesoscale connectome of the mouse brain. *Nature*, 508(7495), 207–214. <https://doi.org/10.1038/nature13186>
- Pósfai M., Szegedy B., Bačić I., Blagojević L., Abért M., Kertész J., Lovász L., Barabási A.-L. (2024): Impact of physicality on network structure. *Nature Physics*, 20(1), 142–149. <https://doi.org/10.1038/s41567-023-02267-1>
- Scheffer L. K., Xu C. S., Januszewski M., Lu Z., Takemura S. Y., Hayworth K. J., ... Plaza S. M. (2020): A connectome and analysis of the adult *Drosophila* central brain. *eLife*, 9, e57443. <https://doi.org/10.7554/eLife.57443>
- Watts D. J., Strogatz S. H. (1998): Collective dynamics of ‘small-world’ networks. *Nature*, 393(6684), 440–442. <https://doi.org/10.1038/30918>
- White J. G., Southgate E., Thomson J. N., Brenner S. (1986): The structure of the nervous system of the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. B, Biological Sciences*, 314(1165), 1–340. <https://doi.org/10.1098/rstb.1986.0056>
- Zheng Z., Lauritzen J. S., Perlman E., Robinson C. G., Nichols M., Milkie D., Torrens O., Price J., Fisher C. B., Sharifi N., Calle-Schuler S. A., Kmecova L., Ali I. J., Karsh B., Trautman E. T., Bogovic J. A., Hanslovsky P., Jefferis G. S. X. E., Kazhdan M., ... Bock D. D. (2018): A complete electron microscopy volume of the brain of adult *Drosophila melanogaster*. *Cell*, 174(3), 730–743.e22. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.06.019>
- Ercsey-Ravasz M., Varga L., (2024): Forradalmi kutatási eredmények az agy betegségeinek kimutatásában. <https://www.facebook.com/watch/?v=1035799618301312>