

AZ ECETMUSLICA KONNEKTOMJÁNAK MODELLEZÉSE AZ EXPONENCIÁLIS TÁVOLSÁGSZABÁLY ALAPJÁN

Péntek Balázs, Ercsey-Ravasz Mária

Babeş-Bolyai Tudományegyetem, Fizika Kar, Kolozsvár, Románia

Transylvanian Institute of Neuroscience, Kolozsvár, Románia

E-mail: balazs.pentek@ubbcluj.ro

Bevezetés

A komplex rendszerek egyik legcsodálatosabb példája az agy, amely számos alkotóelem, például az idegsejtek (neuronok) közötti szinapszisok kölcsönhatásával képes vezérelni az élő szervezeteket. Az idegtudományokban a hálózatemélet elsősorban az agy felépítésének tanulmányozására, valamint a működésének megértésére szolgálhat. A strukturális agyi hálózatokban a neuronok vagy egy jóval nagyobb skálán az agyterületek tekinthetők csomópontként, a köztük levő (irányított és súlyozott) kötések pedig a neuronok közti szinapszisokat vagy az agyterületek közti axonkötegeket jelenthetik. Ezek segítségével modellezhető az agy „kapcsolási rajza” (más néven *konnektom*). A rá vonatkozó különböző hálózati mennyiségek kiszámítása érdekes új ismereteket tárhat fel az agyról.

Az agy feltérképezéséért, valamint annak tanulmányozásáért az idegtudományok konnektomika nevű álgazata felel, melynek végső célja az emberi konnektom teljes feltárása lenne, bár ez nagyon messzi célnak tűnik. Emlősök esetében eddig főleg makroskálán, az agyterületek között tanulmányozták a hálózatokat majomban, egérben stb. A 21. század gyors technológiai fejlődése azonban az ecetmuslica konnektomjának teljes neuronszintű feltérképezéséhez vezetett: a 2020-as évekre sikerült beazonosítani 140 ezer neuronját és több mint 150 millió szinapszisát is [1]. A Princetoni Egyetem egyik kutatócsoportjának sikerült a *FlyWire* nevezetű projekt keretén belül felállítani egy általános munkafolyamatot, amely jelentősen felgyorsítja a neuronok digitális rekonstrukcióját, valamint a köztük levő szinapszisok beazonosítását. A feladatot egy mesterséges intelligencia (konvolúciós neurális háló) végzi, amely az agyszeletekről készült nanométeres felbontású elektronmikroszkóp-felvételeket böngészi. Az ember szerepe csupán a

gép tévedéseinek kijavítása, amelyhez a nyílt platformunknak köszönhetően több mint 300 tudós járulhatott hozzá mintegy ötven különböző kutatóintézetből. Eközben a projekt weboldalán a teljes ecetmuslica-konnektomot leíró adatállomány ingyenesen elérhetővé vált a tudományos közösség számára (*flywire.ai*).

Elméleti háttér

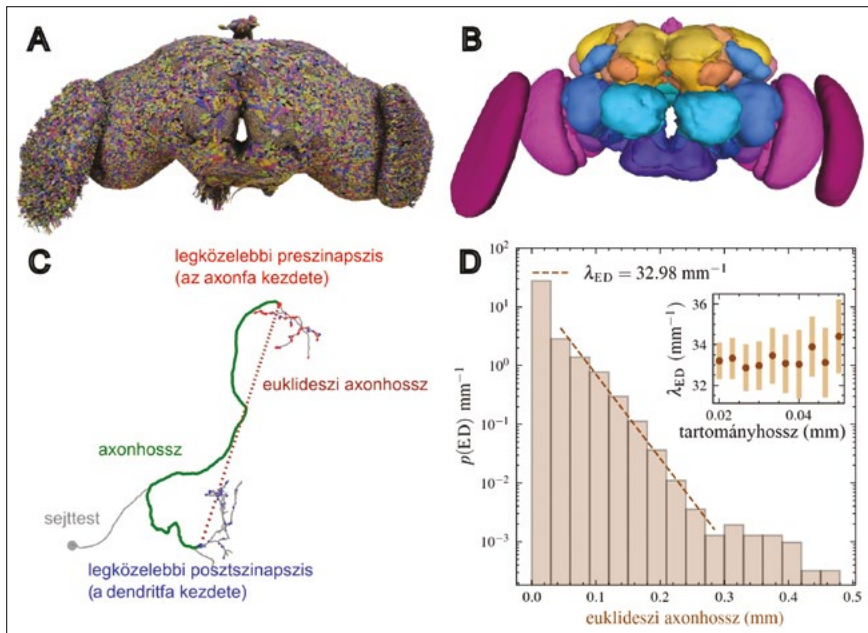
Az agy a rá vonatkozó komoly fizikai és geometriai megszorítások ellenére is képes komplex funkciókat és viselkedéseket hatékonyan kivitelezni. Figyelembe véve, hogy az idegsejtben az információ a dendritfa irányából az axonon keresztül terjed végig az axonfáig, ennek a hosszát a kettőt összekötő nyúlvány hosszaként lehet definiálni. Az agy optimális drótozási elvét fejezi ki az exponenciális távolságszabály (exponential distance rule, EDR), amely szerint az axonhosszak (d) eloszlásának sűrűségfüggvénye exponenciális csökkenést követ: $p(d) \sim \exp(-\lambda_d \cdot d)$ [2]. Legelőször a makákómajom makroszkopikus konnektomjának adataira mutatták ezt ki, majd a későbbiekben egérre és patkányra is – mindegyikre külön λ_d értékkel. A sok rövid és a kevés hosszú axon jelenléte azt eredményezi, hogy az agyterületek hálózataiban az egymáshoz fizikailag közelebb elhelyezkedő területek között erősebb kötések találhatók. Ez nyilván hatással van a strukturális agyi hálózat topológiájára is. Ennek konkrét felmérésére vezették be az *EDR-véletlen-hálómodellt*. A modell generálási algoritmusában lényegében a térben rögzített csomók (agyterületek) közé véletlen hosszúságú axonkötegeket dob, miközben betartja a megválasztott λ paraméterű exponenciális távolságszabályt. Eredményként az eredeti agyi hálózathoz hasonló, súlyozott és irányított véletlen hálót kapunk, azzal azonos kapcsolatsűrűséggel [2]. A generált hálók tulajdonságait vizsgálva megnézhetjük, hogy mely λ paraméterre



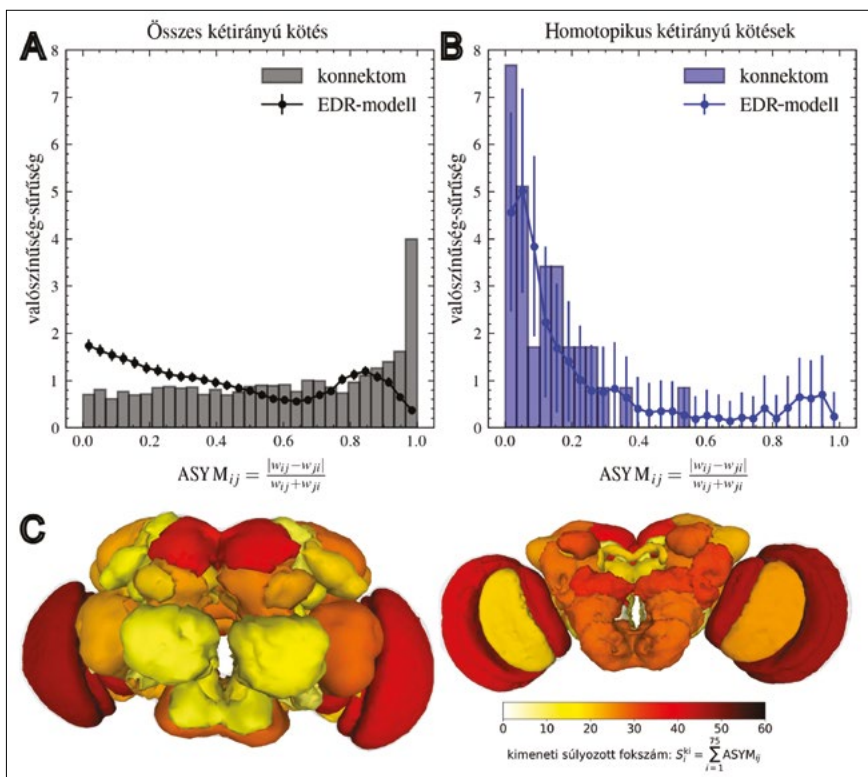
Péntek Balázs a Babeş-Bolyai Tudományegyetem Fizika Karának doktorandusza, valamint részben kutató az Erdélyi Idegtudományi Intézetben. Kutatási témája az agyi hálózatok vizsgálata, amely a hálózattudomány alkalmazását célozza az agy felépítésének és működésének tanulmányozásában.



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 hálózatemélet idegtudományi alkalmazása, az optimalizálási problémák és a nemlineáris dinamika. Eddigi pályafutása során elnyerte az MTA KAB Fiatal Kutatók díját, a Román Tudományos Akadémia Constantin Miclescu-díját és az MTA QP Akadémiai Kiválóság díját.



1. ábra. Az ecetmuslica agya és az exponenciális távolságszabály. (A) Az ecetmuslica összes neuronja [1]. (B) Az ecetmuslica agyterületei [1]. (C) Az euklideszi axonhossz (ED) definíciója a neuronfán mint a sejtesthez legközelebbi pre- és posztzinaptikus pontokat (a dendrit- és axonfa kezdetét) összekötő egyenes hossza. (D) Az exponenciális távolságszabály az euklideszi axonhosszakra számolva. Ha több tartományhosszra elvégezzük az illesztést, meghatározható a lecsengési ráta valószínű értéke: $\lambda_{ED} \in [31,4; 36,2] \text{ mm}^{-1}$



2. ábra. Aszimmetrikus kötések az ecetmuslica-konnektomban. (A) Az aszimmetriamértékek eloszlása az összes kétirányú kötésre, a valódi konnektom és a $\lambda = 33 \text{ mm}^{-1}$ paraméterű EDR-modell esetén. (B) Az aszimmetriamértékek eloszlása csak a homotopikus (a bal és jobb féltékek egymáshoz megfelelő területeit összekötő) kétirányú kötésekre. (C) Az agyterületek színezése (elől- és hátulnézetből) az aszimmetriákból számolt kimeneti súlyozott fokszám szerint. A magas értékkel rendelkező területek várhatóan a funkcionális hierarchia alján helyezkednek el

adja vissza legjobban az EDR-modell az adott konnektom hálózati tulajdonságait. Látni fogjuk, hogy a legtöbb tulajdonság esetében ez a modellezésből kapott optimális érték közel van az állatfajra jellemző kísérletileg mért λ_d -hez. Ez arra utal, hogy a vizsgált tulajdonságok kialakulása mögött az exponenciális távolságszabályhoz köthető fizikai és geometriai megkötések állnak.

Eredmények

Az ecetmuslica konnektomjának EDR-moddal való összehasonlításához szükségünk van arra, hogy áttérjünk a neuronok skálájáról az agyterületekre, mivel a modell ezen a szinten működik (1A., 1B. ábra). Kiindulva a szinapszisokból, egyetlen neuronra megadható egy mátrix formájában, hogy milyen valószínűséggel fordulnak elő ki- és bemeneti szinapszisei az egyes agyterület-párosokban. Az összes neuronra szummázva megkapjuk a 75 agyterületből álló hálózat 85%-os sűrűségű súlymátrixát, melyet normalizálunk az oszlopai szerint (w_{ij}). Az exponenciális távolságszabály ellenőrzésére felhasználhatók az adatbázisban megadott térbeli neuronfák, ahol az igazi axonhossz (a zöld vonal az 1C. ábrán) nagyon szép exponenciális eloszlást mutat [3]. Figyelembe véve, hogy az EDR-modellhez szükséges agyterületek távolságai a centrumok közötti euklideszi távolságokként vannak megadva, az exponenciális távolságszabályt is ezen a rövidített skálán kell megvizsgálni. Ezért az (euklideszi) axonhossz méréséhez egy egyenest húzunk a sejtesthez legközelebbi pre- és posztzinaptikus pontok között (szaggatott vonal, 1C. ábra). Lemérve az ecetmuslica összes neuronjára ezt a hosszértéket, a statisztikában exponenciális lecsengést kapunk, melynek meredekségét több illesztésből becsüljük meg: $\lambda_{ED} \in [31,4; 36,2] \text{ mm}^{-1}$ (1D. ábra).

A $\lambda \in \{0,5, \dots, 60\} \text{ mm}^{-1}$ paraméterekre 1000 db EDR-modellt generálva mérjük le a véletlen hálók tulajdonságait, és ezek közül a $\lambda = 33 \text{ mm}^{-1}$ ($\approx \lambda_{\text{ED}}$) értékű adja vissza legjobban a konnektom számos súlyozatlan hálózati mennyiségét [3]. A legegyszerűbb példák közé tartozik az egy- és kétirányú kötések száma a hálóban, a csomópontok foksámából (a hozzá tartozó kötések számából) számolt eloszlás alakja, az átlagos úthossz és a klaszterezési együttható (szomszédsági sűrűség) is. Szintén hasonló eredményre vezet a modell a háló építő-elemeinek szempontjából a különböző háromszögmotívumok (3 csomópontból álló algráfok) előfordulásában, valamint a jelenlévő klikkek (teljesen kötött algráfok) méreteinek eloszlásában is. Súlyozott hálózati mennyiségek esetén az EDR-modell már nem teljesít éppen olyan jól, a konnektombeli kötések súlyeloszlásának, valamint a csomók súlyozott foksámeloszlásának alakját nem képes reprodukálni annyira pontosan egy $\lambda \approx \lambda_{\text{ED}}$ körüli paraméterre [3]. Erre egy lehetséges magyarázat, hogy a kísérletileg mért kötési súlyértékek nem annyira pontosak. Érdekes módon a súlyozott legrövidebb úthosszakra alapuló mennyiségeket (pl. távolságeloszlás, kommunikációs hatékonyságok) jól adja vissza a modell [3] – valószínűleg azért mert ezek inkább az erősebb kötésekön múlnak, amiket kevésbé befolyásolhatnak a mérési hibák.

Kiemelendő az aszimmetrikus kétirányú kötések jelenléte a muslica agyterületi szintű konnektomjában, mely az $\text{ASYM}_{ij} = |w_{ij} - w_{ji}|/(w_{ij} + w_{ji}) \in [0; 1]$ értékek eloszlásaként adható meg, felhasználva a $w_{ij} \in [0; 1]$ kötések normalizált súlyát. Az eloszlások összehasonlításából látható, hogy az erősen aszimmetrikus kötések a csupán geometriai megszorításokra épülő EDR-modellben nem találhatók meg (2A. ábra). Tehát feltételezhető, hogy ezek az agy egyéb érdekes tulajdonságából fakadnak – például az agyterületek funkcionális hierarchikus kapcsolataiból. Ezt megerősíti, hogy a homotopikus (az agyféltekék ugyanazon területeit összekötő) kötések esetén erős aszimmetriák nincsenek; tehát a bal és jobb agyfélteke egymásnak megfelelő területei ugyanazon a hierarchikus szinten helyezkednek el (2B. ábra).

Felhasználva az aszimmetriamértékeket, megpróbáljuk megadni az agyterületek hierarchiájának alakját – ezt egy új hálózatban értelmezzük. Ebben a hálózatban a csomópontok továbbra is az agyterületek, de a köztük

levő (egyirányú) kötések súlyát az ASYM_{ij} érték, irányát pedig a kétirányú kötés erősebbik fele határozza meg. Ha így számoljuk ki mindegyik csomóra külön a be- vagy a kimeneti súlyozott foksámot (pl. $S_i^{\text{ki}} = \sum_{j=1}^{75} \text{ASYM}_{ij}$), megadható a hierarchia egyik kezdetleges képe (2C. ábra). Például a szélső, vizuális, illetve a felső, szaglászért felelős agyterületekre kapott S_i^{ki} értékek magasak, míg az S_i^{be} értékek alacsonyok, vagyis e területek kimeneti kötései sokkal erősebbek [3]. Visszavezetve a kötések definícióját, ez azt jelentené, hogy a szenzoriális zónából az információ inkább kifelé áramlik, tehát a „parancsnoki lánc” alján helyezkednek el. Itt jön be a legtöbb információ az agyba, és áramlik tovább, feldolgozásra várva a következő területeken. Az is észrevehető, hogy az agyféltekékre kapott értékek láthatóan szimmetrikusak. Ez a hierarchikus felépítés természetesen további részletes tanulmányozást igényel.

Összefoglalás

A kutatásunk az ecetmuslicán is érvényesíti az emlősök agyának vizsgálatához bevezetett EDR-modellt mint az agyi hálózatok „nullmodelljét” [3]. Fontos megjegyezni, hogy ezt a geometriai modellt használva könnyebben észlelhetővé válnak az agy olyan érdekes tulajdonságai, melyek nem a geometriai megszorítások következtében alakultak ki. Egy ilyen konkrét példa az aszimmetrikus kötések jelenléte a muslica agyában, melyet mi az agyterületek között fennálló funkcionális hierarchikus szerkezettel magyaráztunk. Ennek konkrét alakját egy új módszerrel próbáltuk megadni, aminek alkalmazása más állatfajok tanulmányozására, valamint az eredmények összevetése funkcionális adatokkal további érdekes eredményekhez vezethet a jövőben.

Irodalom

1. Dorkenwald S., et al. (2024): Neuronal wiring diagram of an adult brain. *Nature*, 634, 124–138.
2. Ercsey-Ravasz M., et al. (2013): A predictive network model of cerebral cortical connectivity based on a distance rule. *Neuron*, 80(1), 184–197.
3. Péntek B., Ercsey-Ravasz M. (2025): The exponential distance rule-based network model predicts topology and reveals functionally relevant properties of the Drosophila projectome. *Network Neuroscience*, 9(3), 869–895.

Az Eötvös Loránd Fizikai Társulat jelen van a **facebook** -on!



<https://www.facebook.com/people/Eötvös-Loránd-Fizikai-Társulat/100057390380604/>