

Streszczenie

Kluczowym aspektem adaptacji do dynamicznie zmieniającego się środowiska jest umiejętność wybierania najkorzystniejszych kierunków działania. Istotną rolę w tym procesie odgrywają układy katecholaminowe – dopaminowy i noradrenergiczny. Dopaminergiczne neurony śródmózgowia wraz z głównym celem ich projekcji, dopaminoceptywnymi neuronami prążkowiec regulują mechanizm uczenia się ze wzmocnieniem i motywację do poszukiwania nagród. Z kolei noradrenergiczne neurony miejsca sinawego regulują mechanizm percepcyjnego podejmowania decyzji i elastyczności poznawczej. Aktywność i plastyczność tych układów jest w znacznej mierze zależna od pobudzającej transmisji glutaminianergicznej. W szczególności istotne są receptory N-metylo-D-asparginowe (NMDA), które odpowiadają za regulację aktywności fazowej neuronów katecholaminergicznych. Receptory NMDA, podobnie jak i receptory metabotropowe mGluR5, pełnią również istotną rolę w regulacji plastyczności neuronów dopaminoceptywnych prążkowiec. W niniejszej pracy stawiam hipotezę, że zaburzenie przekazywania sygnału zależnego od tych receptorów w układach katecholaminowych mózgu, może być przyczyną sztywności zachowania oraz zmniejszonej wrażliwości na działanie nagród.

Aby zweryfikować tę hipotezę, wykorzystałem zwierzęta modyfikowane genetycznie pozbawione funkcjonalnych receptorów NMDA w neuronach dopaminergicznych i noradrenergicznych (myszy NR1^{DATCreERT2} i NR1^{DBHCre}) oraz myszy pozbawione receptorów NMDA i mGluR5 w neuronach posiadających receptor dopaminowy D1 (myszy NR1^{D1CreERT2} i mGluR5^{D1-KD}). Zwierzęta badane były w testach, w których optymalny poziom wykonania zależał od dostosowania dokonywanych wyborów do nieoczekiwanych zmian prawdopodobieństwa oraz wartości nagrody, zmian rodzaju bodźca przewidującego nagrodę czy zmiany zasad jej uzyskania. Wykorzystanie zwierząt transgenicznych oraz szeregu metod behawioralnych, pozwoliło mi w sposób bezpośredni zbadać jak zaburzenie przekazywania sygnału zależnego od konkretnych typów receptorów dla glutaminianu w układach katecholaminowych wpływa na różne aspekty adaptacyjnego dokonywania wyboru.

W pierwszej części rozprawy dotyczącej układu dopaminowego wykazałem, że inaktywacja receptorów NMDA w neuronach dopaminergicznych i receptorów mGluR5 w neuronach D1 zmniejszała prawdopodobieństwo wyboru częściej nagradzanej opcji oraz zmniejszała szansę na powtórzenia poprzednio nagrodzonego działania. Co więcej, zwierzęta pozbawione receptorów NMDA w neuronach dopaminergicznych i receptorów mGluR5 w neuronach D1 potrzebowały więcej czasu na podjęcie decyzji o dokonaniu wyboru. Ponadto, zaobserwowałem, że zależne od receptora NMDA przekazywanie sygnału w neuronach dopaminergicznych ma istotne znaczenie dla procesu przypisania wartości motywacyjnej bodźcom skojarzonym z nagrodą oraz regulacji motywacji do zaangażowania się w wykonanie zadania (wigor działania i poniesienia wysokiego kosztu uzyskania nagrody).

W drugiej części rozprawy dotyczącej układu noradrenergicznego wykazałem, że usunięcie receptorów NMDA z neuronów noradrenergicznych zwiększa sprawność przerzucania uwagi między różnymi aspektami otoczenia. Ponadto, zaobserwowałem, że mutacja w neuronach noradrenergicznych sprzyjała dokonywaniu adaptacyjnych wyborów w warunkach dynamicznie zmieniającego się prawdopodobieństwa uzyskania nagrody i przesuwała strategię podejmowania decyzji w kierunku eksploatacji nagradzanego działania (co prawdopodobnie związane jest z kompensacyjnym wzrostem przekazywania sygnału zależnego od receptorów AMPA).

Podsumowując, w ramach niniejszej rozprawy wykazałem, że przekazywanie sygnału zależne od receptorów dla glutaminianu w układach katecholaminowych mózgu reguluje proces adaptacyjnego podejmowania decyzji, motywację oraz elastyczność poznawczą. Oznacza to, że zaburzenia w transmisji glutaminianergicznej w układzie dopaminowym i noradrenergicznym mogą przyczyniać się do występowania nieadaptacyjnych zachowań, często obserwowanych w zaburzeniach psychicznych.

Abstract

The ability to select the most advantageous actions in dynamically changing environment is the key aspect of adaptive behavior. Catecholamine systems, including dopamine (DA) and noradrenaline (NA), play a crucial role in this process. Midbrain DA neurons along with the major target of their projections, dopaminergic neurons in striatum, regulate reinforcement learning and motivation, while NA neurons of the locus coeruleus regulate perceptual decision making and cognitive flexibility. The activity and plasticity in catecholaminergic systems are largely dependent on excitatory glutamatergic transmission. Glutamatergic inputs activate N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors and drive the phasic activity in catecholaminergic neurons. Moreover, NMDA and metabotropic glutamate 5 (mGluR5) receptors are crucial for the induction of plasticity in dopaminergic striatal medium spiny neurons. In this dissertation I hypothesized that impaired glutamate-dependent signaling in brain's catecholaminergic systems may be a cause of the cognitive inflexibility and reduced reward sensitivity.

To test this hypothesis, I have used genetically modified mice with cell-type specific ablation of NMDA receptors in DA and NA neurons ($NR1^{DATCreERT2}$ and $NR1^{DBHCre}$ strains), and mice with ablation of NMDA and mGluR5 receptors in D1 receptor-expressing neurons ($NR1^{D1CreERT2}$ and $mGluR5^{D1-KD}$ strains). Animals were tested in a range of behavioral paradigms in which optimal performance was dependent upon adapting choices to changes in reward contingency. The use of transgenic animals and combination of behavioral methods, allowed me to directly test how targeted loss of glutamate receptor-dependent signaling in catecholaminergic systems affects certain aspects of adaptive choice behavior.

In the first part of the dissertation, I show that inactivation of NMDA receptors in DA neurons and loss of mGluR5 receptors in D1 expressing neurons reduced the probability of selecting the more often rewarded alternative and lowered the likelihood of repeating the previously rewarded choice. Moreover, animals with targeted loss of NMDA receptors in DA neurons or mGluR5 receptors in D1 neurons were significantly slower to perform choices. In addition, I find that NMDA receptor-dependent signaling in DA neurons was crucial for the attribution of incentive motivational value

to reward-paired stimuli and regulation of motivated behavior by controlling the initiation vigor and the amount of effort exerted.

In the second part, I show that ablation of NMDA receptors in NA neurons facilitated attentional-set shifting. Moreover, I have observed that mutation in NA neurons increased the likelihood of selecting more often rewarded alternative under conditions of dynamically changing probability of reward delivery and shifted decision-making strategy towards exploitation of rewarded choices (possibly due to compensatory increase in AMPA receptor-dependent signaling).

In conclusion, I find that glutamate signaling in brain's catecholaminergic systems regulate adaptive decision-making, motivation and cognitive flexibility. This indicates that aberrant glutamate signaling in DA or NA systems may contribute to maladaptive behaviors, that are particularly often observed in mental disorders.