

„Obwody neuronalne jądra środkowego ciała migdałowatego zaangażowane w społeczny transfer strachu”

1. Streszczenie

Zarażanie emocjonalne, czyli współdzielenie stanów emocjonalnych pomiędzy osobnikami, jest uważane za jedną z najprostszych form empatii. Zjawisko to można badać wykorzystując zwierzęce modele eksperymentalne, np. model szczurzy. Wcześniej wykazano m.in., że interakcja społeczna z przestraszonym partnerem z klatki (demonstratorem) sprzyja zachowaniom mającym na celu ocenę ryzyka i aktywuje jądro środkowe ciała migdałowatego (CeA) u niepoddanego treningowi szczura-observatora. Dodatkowo, strach przenoszony społecznie przyspiesza późniejsze nabywanie reakcji strachu u obserwatora. Głównym tematem tej pracy było zbadanie roli subpopulacji neuronów w CeA aktywowanej podczas społecznego transferu strachu. Aby zlokalizować aktywowane neurony wykorzystano podwójną immunodetekcję c-fos-zależnego konstruktu PSD-95:Venus i endogennego białka c-Fos. Dzięki temu stwierdzono, że subpopulacja neuronów aktywowanych przez społeczny transfer strachu częściowo pokrywa się (w około 65%) z subpopulacją zaangażowaną w bezpośrednie nabywanie reakcji strachu. W celu określenia funkcji neuronów „społecznego strachu” poddano je stymulacji optogenetycznej w znajomym i nowym środowisku. Zaobserwowano, że aktywacja neuronów „społecznego strachu” w CeA w znanym środowisku klatki domowej, w obecności partnera, wywołała pobudzenie behawioralne charakterystyczne dla społecznego transferu strachu. Nie wpłynęła natomiast na zachowania społeczne, sugerując, że neurony te są odpowiedzialne raczej za eksplorację o charakterze niespołecznym. Hipotezę tę potwierdzono w kolejnym eksperymencie, podczas którego aktywowanie neuronów „społecznego strachu” podczas testu w nowym środowisku wywołało zachowania mające na celu aktywną ocenę ryzyka. Następnie scharakteryzowano neurony „społecznego strachu” pod kątem współwystępowania białka c-Fos z czynnikiem uwalniającym kortykotropinę (CRF) i oksytocyną (OXY). Zaobserwowano duży poziom współwystępowania zarówno włókien OXY, jak i CRF z neuronami c-Fos pozytywnymi. W następnym kroku zbadano jaki wpływ ma uwalnianie OXY na społeczny transfer strachu. W tym celu, w trakcie społecznego transferu strachu, stymulowano optogenetycznie uwalnianie OXY lub podawano antagonistę receptora OXY do CeA obserwatorów. Zaobserwowano, że zwiększenie poziomu OXY w CeA zmniejszyło występowanie zachowań mających na celu ocenę ryzyka, natomiast jej zablokowanie zintensyfikowało takie zachowania. Ponadto zauważono, że manipulowanie poziomem OXY u obserwatora wywiera wpływ również na zachowanie demonstratora, sugerując wpływ zachowania obserwatora na efektywność społecznego buforowania strachu u demonstratora. Następnie przeprowadzono immunodetekcję białka c-Fos i konstruktu PSD-95:Venus w połączeniu z technikami znakowania połączeń pomiędzy strukturami mózgu i scharakteryzowano funkcjonalne połączenia CeA podczas społecznego transferu strachu. Jako dominujące zidentyfikowano projekcje z części grzbietowej kory przedczołowej i kory wyspy oraz projekcje do substancji szarej okołowodociągowej i jąder szwu. Podsumowując, wykazano, że: (1) neurony „społecznego strachu” modulują eksplorację środowiska w sposób mający na celu wykrycie

potencjalnego zagrożenia, (2) zachowania mające na celu ocenę ryzyka są hamowane przez uwolnienie OXY w CeA, (3) neuronalne obwody CeA są częściowo współdzielone przez społeczny transfer strachu i bezpośrednie nabywanie reakcji strachu.

2. Abstract

Emotional contagion, i.e., the sharing of emotional states between individuals, considered to be one of the simplest forms of empathy, can be modeled in rodents. For instance, it has been described earlier that social interaction with a fearful cage mate (the demonstrator) promotes risk assessment and activates the central amygdala (CeA) in an otherwise naïve rat (the observer). Additionally, socially transferred fear subsequently facilitates aversively motivated learning. Here we focused on investigating the mechanistic role of CeA neurons activated by socially transferred fear. We used c-fos guided detection of the activated cells. Using double immunodetection for a c-fos driven PSD-95:Venus construct and endogenous c-Fos we showed that the CeA 'social fear' neuronal population partially overlaps (about 65%) with neurons activated by directly experienced fear. Then, to assess the function of CeA 'social fear' neurons we optogenetically stimulated them in familiar and novel environment. We showed that the activation of CeA 'social fear' neurons in a familiar environment induced risk assessment behavior, resembling closely the behavior observed during interaction with a fearful partner. Interestingly, the activation did not affect social behavior, suggesting that, instead, CeA 'social fear' neurons play a role in modulation of non-social exploration. This hypothesis was confirmed in the next experiment, in which CeA 'social fear' neurons were activated in the novel environment. Next, we characterized the CeA 'social fear' neurons colocalizing c-Fos with corticotropin releasing factor (CRF) and oxytocin (OXY). We observed high level of co-localization between neurons activated by socially transferred fear, CRF and oxytocinergic fibers. Then, to study the role of OXY in socially transferred fear we optogenetically stimulated the release of OXY or infused an OXY receptor antagonist to the CeA of the observers. We found that OXY in the CeA bidirectionally modulates risk assessment behavior, with increased OXY level reducing, and reduced OXY level increasing it. Manipulation of the OXY level in the CeA of the observers also affected behavior of the demonstrators suggesting the role of proper social interaction in social buffering. Finally, performing immunodetection of c-Fos i PSD-95:Venus construct combined with tracing techniques we characterized the functional connectivity of CeA 'social fear' neurons. We observed dominant projections from the prelimbic cortex and insular cortex, as well as to the periaqueductal gray and raphe nuclei, the structures involved in directly experienced fear and anxiety. In summary, we found that (1) CeA 'social fear' neurons modulate exploration of the environment, in a way that helps to detect potential threats, (2) the risk assessment behavior is suppressed by OXY release in the CeA, (3) the neuronal circuits in the CeA for social and directly experienced fear partially overlap.