

## **Streszczenie**

Uczenie się to zdolność organizmu do zmiany swojego zachowania pod wpływem przebytych doświadczeń. Umiejętność ta pozwala na przystosowanie do nieustannie zmieniających się warunków środowiska i, w rezultacie, do adekwatnej reakcji behawioralnej w zależności od charakteru pojawiającego się bodźca. Wyróżnia się bodźce pozytywne (apetytywne) oraz negatywne (awersyjne). Bodziec apetytywny wywołuje reakcje zmierzające do osiągnięcia nagrody, natomiast działanie bodźca awersyjnego prowadzi do jego unikania. Uczenie się zachodzi dzięki plastyczności synaptycznej, czyli zdolności mózgu do zmiany siły połączeń między określonymi neuronami. Proces ten jest kluczowy dla kształtowania się zachowań apetytywnych i awersyjnych i tym samym przeżycia. Z drugiej strony zaburzenia biologiczne w procesach uczenia mogą prowadzić do rozwoju niektórych chorób psychicznych, takich jak uzależnienia. Dlatego poznanie mechanizmów neuronalnych uczestniczących w plastyczności synaptycznej związane z uczeniem apetytywnym i awersyjnym jest niezwykle ważne.

Dotychczas znacznie lepiej scharakteryzowano zmiany neuronalne leżące u podstaw zachowań awersyjnych, natomiast te związane z zachowaniem apetytywnym pozostają gorzej poznane. Dlatego też celem niniejszej pracy było zmapowanie aktywności neuronalnej prowadzącej do powstania zmian plastycznych w mózgu podczas uczenia apetytywnego. Wykorzystano model myszy, w którym uczenie apetytywne było oparte na wykształceniu preferencji miejsca do 10% roztworu sacharozy. Jako marker aktywacji neuronalnej towarzyszącej zmianom plastycznym wykorzystano białko c-Fos, którego ekspresję obrazowano w mikroskopie opartym na arkuszu światła. Pozwoliło to na stworzenie globalnej mapy mózgu ukazującej zwiększoną ekspresję c-Fos w około 170 strukturach mózgu. Następnie przeprowadzono analizę *in silico* projekcji neuronalnych, pomiędzy najaktywniejszymi po treningu strukturami mózgu. Wykazano, że najwięcej połączeń neuronalnych z innymi aktywowanymi strukturami posiada jądro środkowe ciała migdałowatego (CeA).

Następnie zidentyfikowano typy neuronów, w których dochodziło do ekspresji c-Fos w odpowiedzi na uczenie apetytywne. Ponieważ CeA w większości składa się z neuronów hamujących, doświadczenia prowadzono na 3 populacjach neuronów: VIP+, PV+ i SST+. Wykazano, że podczas uczenia się zdarzeń apetytywnych c-Fos ulega ekspresji głównie w neuronach SST+ i w niewielkim stopniu w VIP+ i PV+.

Opierając się na uzyskanych wynikach, w ostatniej części badań przeprowadzono charakterystykę elektrofizjologiczną neuronów SST+ w CeA. Wykazano, że w zależności od części CeA neurony SST+ dzielą się na dwie podgrupy generujące inne wzory potencjałów czynnościowych. Ponadto wykazano, że pod wpływem uczenia apetytywnego zwiększa się wewnętrzna pobudliwość neuronów SST+, zlokalizowanych w CeA.

Wyniki uzyskane w ramach niniejszej pracy pokazują, że uczenie apetytywne prowadzi do globalnej aktywacji wielu struktur mózgu. Ponadto stwierdzono, że CeA jest kluczowe dla uczenia się zdarzeń pozytywnych, poprzez aktywację neuronów SST+.

## Summary

Learning is the ability of organisms to change their behavior as a result of past experience. Learning enables adaptation to constantly changing environment, and thus proper response to positive (appetitive) and negative (aversive) stimuli. An appetitive stimulus triggers motivational responses aimed at approaching a reward, an aversive on the other hand induces withdrawal (avoidance and/or escape). Learning occurs through synaptic plasticity which is the brain's ability to alter the strength of connections between neurons. On cellular level synaptic plasticity is related to neuronal activity that drives functional and structural changes within synapses. As a consequence a subject can retain past experiences in its memory and adapt its behavior to similar situations in the future. Thus, synaptic plasticity is crucial for the development of appetitive and aversive behavior and organism survival. On the other hand, these mechanisms are also involved in the development of mental illnesses. Therefore, understanding the neuronal mechanisms involved in synaptic plasticity is crucial.

In comparison to the neuronal changes underlying aversive behavior those associated with appetitive learning have been poorly characterized. Therefore, the aim of the present study was to map neuronal activity in the brain occurring during appetitive learning. For this purpose, we used a mouse model in which appetitive learning was based on place preference for a 10% sucrose. The c-Fos protein was used as a marker of neuronal activation that is related to plasticity, and its expression was imaged by light-sheet fluorescent microscopy (LSFM). This approach allowed creating a global map showing the increased c-Fos expression in nearly 170 brain structures. Next, *in silico* analysis of neuronal projections between the most activated brain regions were conducted. It was shown that there is a large number of connections between the central nucleus of the amygdala (CeA) and several other structures that were activated during the training.

Next, the types of neurons in which c-Fos expression occurred in response to appetitive learning were identified. Since CeA mostly consists of inhibitory neurons, experiments were conducted on 3 populations of neurons: VIP+, PV+ and SST+. It was shown that during learning of appetitive events, c-Fos is expressed mainly in SST+ neurons and to a small extent in VIP+ and PV+.

The last part of the study involved electrophysiological characterization of SST+ neurons in CeA. It was shown that depending on the CeA part, SST+ neurons are divided into

two groups that generate a different type of discharge. Furthermore, it was shown that learning positive events results in the increased excitability of SST+ neurons in the CeA.

The present study shows that appetitive learning leads to global activation of many brain structures. Moreover, it was found that CeA is crucial for the appetitive learning by the activation of SST+ neurons.