

Opponensi vélemény

Dr. Nyíri Gábor: „*A memória agykéreg alatti szabályozása* c. akadémiai doktori értekezéséről

Megtiszteltetés volt számomra és örömökre szolgált, hogy Dr. Nyíri Gábor munkáját véleményezhettem az MTA Doktori Tanácsa felkérésére. Megtiszteltetés volt, hiszen egy olyan nemzetközileg ismert kutató munkáját vehettem kézbe, akinek szakmai eredményeit folyóiratcikkekből és konferenciai előadásokból korábban csak töredékeiben volt módom megismerni. Örömökre szolgált, mert a szerző a fiatal kutatói generáció tagja, és mert munkája kiállja a nemzetközi összehasonlítás próbáját. Ugyanakkor a magyar tudományos élet kiemelkedő kutatóintézete egy újabb csoportjának vezetője tette le immár névjegyét akadémiai doktori értekezés formájában is.

Ennyi bevezető után itt az ideje annak, hogy a disszertációról is írjak. Nyíri Gábor egy szép kiállítású tézises értekezést nyújtott be elbírálásra, melynek szövege 33 oldal hosszúságú, és azt 224 irodalmi hivatkozás követi. Ezután hat tudományos szakcikk 170 oldalnyi anyaga következik, melyek mindegyikében a jelölt meghatározó levelező szerző. Formailag a munka teljes mértékben megfelel a tézises doktori értekezésekkel szemben támasztott kritériumoknak. Megjegyezném azonban, hogy az eredmények követése néhol nehézkes, mert a mellékelt cikkek főszövegéhez az eredeti cikknél sokszor lényegesen hosszabb Supplementary Material társul. Így az olvasónak egy témakör kapcsán három dokumentumot kell egyszerre lapozgatnia: a téziseket, a cikkek törzsszövegét és a supplementumokat. Ugyanakkor ezek a supplementumok grafikailag nagyon szép megoldásokat tartalmaznak, érdemes alaposan átnézni őket. Egyik-másik ábra bőven lehetne része tudományos ismeretterjesztő anyagoknak, annyira szépen kidolgozott (nem tudom, van-e ilyen irányú munkássága Nyíri Gábornak, de a grafikák alapján mondom, hogy jó lenne, ha lenne).

Az Előszót és a Bevezetést követően a munka minden egyes részéhez külön rövid Bevezetés, Eredmények és rövid értékelés tartozik. A felvetett problémák időszerűek, azokat a legkorszerűbb módszerekkel vizsgálták, gyakran multidiszciplináris megközelítést alkalmazva. A fejezetek sorrendjében haladva tekintem át a legfontosabb elért eredményeket és teszem fel kéréseimet az adott témakörre vonatkozóan.

1. Az acetiklon-GABA kotranszmissziója és szerepe a memória szabályozásában:

A csoport munkája során megállapította, hogy gyakorlatilag az összes *bazális előagyból érkező hippokampális kolinerg terminális létrehoz egy vagy akár több szinapszist. Ezek jellegzetes, neurokémialig azonosítható állandó elemei a neuroigin 2 és a gephyrin.* A

kolinerg szinapszisok rendelkeznek a GABAerg jelátvitel molekuláival is. A transzmisszió gyors, ami kizárja az acetilkolin nem-szinaptikus felszabadulásának lehetőségét. A szinapszisok működését részben a kölcsönös autoreceptor-reguláció határozza meg.

Kérdéseim a témakörhöz:

1. Ugyanazon vezikulán belül van-e, lehet-e GABA és acetilkolin?
2. Mi határozhatja meg az aktív zónába kerülést és a transzmitterek ürülésének sorrendjét?
3. Mi határozhatja meg az adott pillanatban kiürülő transzmitterek mennyiségi arányát?
4. Mutatnak-e a Ca-csatornák térbeli szegregációt a szinapszisokon belül?
5. Milyen támadáspontot tudna elképzelni a jelölt a disszertációban javasolt géntechnológiai eljárás támadáspontjául?

2. A median raphe szerepe a negatív élmények rögzítésében

A pozitív és negatív tapasztalatok rögzítése a memóriában az állatok viselkedésének egyik, ha nem a legfontosabb mozgatórugója. A laterális habenula és a mediális ventrális tegmentum együttműködik abban, hogy a megélt negatív élményeket kiértékeljék és megjósolják a jövőbeni eredményüket. Mivel azonban laterális habenula nem küld információkat a septo-hippocampális rendszerbe, felmerült annak a lehetősége, hogy ezek közvetítésében a medián raphe régió vesz részt. A kutatócsoport vizsgálatai alapján kiderült, hogy *a medián raphe neuronok mindössze 2,1%-a tartalmaz csak szerotonint, 7% pedig vGLUT3-at, 3,6% pedig mindkettőt (vagyis szerotonin és glutám transzmitterrel is dolgozik). Ezzel szemben az ebben a régióban található idegsejtek 61%-a GABAerg! Van ugyanakkor egy 20%-os nagyságú, különálló, vGLUT2 tartalmú idegsejtcsoport is, ami szelektíven a negatív élményeket feldolgozó agyterületeket idegzi be*, ugyanakkor elkerüli a pozitív élmények feldolgozásában kulcsszerpet játszó laterális VTA dopaminerg sejteket. *A medián raphe régió vGLUT2 idegsejtjei elősegítik az laterális habenula sejtek depresszióval összefüggő aktivitását. Ezen sejtek aktiválása agressziót vált ki a fajtársakkal szemben, krónikus aktiválásuk mellékvese megnagyobbodást okoz.*

Kérdéseim a témakörhöz:

1. Kinutatható-e bármiféle összefüggés e rendszer aktiválása és a tobozmirigy melatonin termelése között?
2. Megmutatható-e, hogy a mellékvese valamely része nagyobbodik meg szelektíven, avagy a mellékvese egészének a tömege növekszik meg?

3. Ismert-e másik olyan neuronális rendszer, amely segíti a negatív tapasztalatok feldolgozását és tárolását?
4. Milyen terápiás javaslatok képzelhetők el hangulati rendellenességek kezelésére az itt ismertetett eredmények alapján?

3. *A nucleus incertus szerepe a kontextuális emlékek rögzítésében*

A dorzális hippocampus CA1 piramisneuronjai alapvető szerepet játszanak a kontextuális emlékek rögzítésében, a nagyagykéregben történő hosszú távú tárolás előkészítéséhez. Az adott memória engram kialakításában részt vevő piramisneuronok száma alapvetően befolyásolja a kialakuló emléket. Ennek befolyásolásában a CA1 régió szomatosztatin tartalmú GABAerg interneuronjai vesznek részt. A Nyíri-csoport munkájában meggyőzően bizonyította, hogy *a nucleus incertus GABAerg neuronjai szelektíven gátolják a hippocampus szomatosztatin-tartalmú GABAerg interneuronjait*. A nucleus incertus GABAerg neuronjai sem glutamátot, sem glicint sem acetilkolin, sem szerotonint nem használnak ingerületátvivő anyagként. Ugyancsak fontos volt annak bizonyítása, hogy *a nucleus incertus GABAerg neuronjai beidegzik a mediális septum kolinerg és glutamaterg neuronjait*, és ezzel potenciálisan gátolják a szomatosztatin-tartalmú neuronok hippocampuson kívülről érkező fő serkentő bemeneteit. *Ezzel szabályozzák a hippocampus hálózati aktivitását*, A hatás a magas theta tartományban erősebb, az alacsonyabb theta tartományban gyengébb volt. *A nucleus incertus GABAerg neuronjainak pontosan időzített serkentése gátolja a félelmi memória kialakulását*.

Kérdéseim a témakörhöz:

1. Milyen tüzelés frekvencia mellett hatékony az OLM szomatosztatin neuronjainak beavatkozása a hálózati működés kontrolljába?
2. Milyen a pálya ingerlésének hatása a hippocampus többi interneuronjára?
3. Van-e olyan pálya, amelyik képes ellensúlyozni a nucleus incertus GABAerg neuronjainak működését?

A tézisek végén olvasható az eredmények összefoglalása, amely mértéktartó, stílusa tömör, ugyanakkor a benne megfogalmazott következtetések helytállóak. Összegezve, Nyíri Gábor értekezése alapján javaslom a nyilvános vita megtartását és eredménye védés esetén az MTA doktori cím odaítélését.



Dr. Gábor Nyíri
egyetemi tanár, az MTA doktora

Pécs, 2021. április 02.