

MTA Doktori Értekezés Tézisei

Agykérgi interakciók struktúrális alapjai: hálózatszerkezettől a
szinapszisokig

Négyessy László

Wigner Fizikai Kutatóközpont, Komputációs Tudományok Osztálya,
Elméleti Idegtudomány és Komplex Rendszerek Kutatócsoport

Budapest, 2021

TARTALOM

TARTALOM	2
BEVEZETÉS	3
CÉLKITŰZÉSEK.....	5
A. A funkcionális integráció és az aktivitás koordinációjának hálózatszerkezeti alapjai az agykéregben	5
B. Köztes szintű hálózati motívumok feltérképezése az agykéregben	5
C. Az élek szerkezete és szerepe az agykérgi kommunikációban.....	5
KÍSÉRLETI ALANYOK, ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK.....	6
A. Hálózatelméleti módszerek.....	6
B. Kísérletes módszerek.....	6
EREDMÉNYEK ÉS KÖVETKEZTETÉSEK.....	7
A. A funkcionális integráció és az aktivitás koordinációjának hálózatszerkezeti alapjai az agykéregben	7
B. Köztes szintű hálózati motívumok a szomatoszenzoros kéregben	8
C. Az élek szerkezete és szerepe az agykérgi kommunikációban.....	8
ÖSSZEFOGLALÁS	10
A JELÖLT KÖZLEMÉNYEI.....	11
A. A doktori mű alapjául szolgáló közlemények.....	11
B. A doktori mű eredményeihez, témájához kapcsolódó közlemények	12
C. További közlemények, melyek a doktori mű eredményeihez, témájához szervesen nem kapcsolódnak.....	12
A jelölt közleményeinek tudománymetriai adatai	15
A jelölt kutatásainak pályázati támogatása	16
Köszönetnyilvánítás.....	17

BEVEZETÉS

A központi idegrendszer, benne a dolgozat tárgyát képező agykéreg egymással interakcióban álló idegsejtből épül fel, így hálózatként történő vizsgálata önként adja magát. Értekezésemben a főemlős agykéreg pályajelöléssel feltérképezett anatómiai hálózatának elméleten és kísérleten alapuló kutatásával kapcsolatos eredményeimet foglalom össze. Vizsgálataim az agykérgi hálózat szerkezetét meghatározó, az idegsejtek durván 80%-át kitevő piramissejtek távoli axonális összeköttetéseire (áreán belüli és asszociációs) összpontosultak.

Az agy struktúrális hálózata az a váz, amelyen a funkcionális alhálózatok dinamikusan változó mintázata formálódik. Legteljesebb formájában csak az agykéreg legnagyobb struktúrális egységei, az áreák szintjén ismerjük a hálózat szerkezetét. A hálózat szerkezetének és ezzel szorosan összefüggő működésének megértését különböző hálózateleméleti mérőszámok, indexek segítik. Az indexek vonatkozhatnak élekre vagy csúcsokra, ill. megjeleníthetnek közvetlen szomszédsági viszonyokat (direkt összeköttetések, pl. fokszám) vagy pedig globális hálózati tulajdonságokat (pl. átlagos legrövidebb úthossz). A hálózati mérőszámok sokasága ellenére nem rendelkezünk a globális agykérgi jelfolyam megértését segítő hatékony mutatóval. Másrészt, az agykérgi hálózat kutatás az agyműködés normális és klinikailag fontos kérdéseinek megválaszolásában fontos eszközzé vált.

Mára elfogadott, hogy multimodális interakciók már az elsődleges szenzoros kérgi áreák szintjén is megjelennek. Ugyancsak ismert, hogy korai szenzoros deprivációt követően az érintett primer szenzoros kérgi área részt vesz az épen maradt heteromodális szenzoros információ feldolgozásában az ún. helyettesítéses plaszticitásnak köszönhetően. A helyettesítéses plaszticitásban fontos szerepet játszanak az addig működésüket tekintve látens neurális pályák. Az azonban továbbra is kérdéses, hogy mely pályákon át jut pl. taktilis információ a vizuális kéregbe és mi lehet a deprivált látókéreg újonnan szerzett funkciója. Így azt sem lehet tudni, hogy milyen az eredeti bemenetétől megfosztott elsődleges látókéregbe jutó taktilis információ feldolgozottsági szintje.

Az uni- és multimodális áreákon keresztül megvalósuló szenzoros integráció az agykéreg működésének fontos, de nem az egyetlen szerepe. A változó körülmények között adott adekvát, célszerű magatartás szabályozása az ún. kognitív kontrollhoz köthető, amiben a szupramodális prefrontális kérgi (PFC) struktúrák központi szerepet játszanak. Keveset tudunk azonban az egyes PFC-áreák funkcionális specializációjáról valamint hálózattopológiai jellemzőiről a kognitív kontrollért felelős agykérgi jelfolyam szabályozásában.

Az agykérgi szerveződés köztes szintjén a hálózat idegsejt populációk alkotta modulok, kérgi oszlopok összeköttetéseiből épül fel. A hálózatban erről a szerveződési szintről tudunk a legkevesebbet. A kérgi oszlopok összeköttetéseiről leginkább az elsődleges, ill. másodlagos látókéreg kutatásának eredményeiből lehet képet alkotni, más kérgi területekről alig vagy egyáltalán nincsenek adatok. A populáció szintű hálózatok oldalirányú összeköttetéseiben lényeges kérdés a konvergencia és divergencia, mert a mértéke meghatározza a különböző funkciójú modulok interakcióit, sőt ismeretében képet alkothatunk az interakciók elemi egységét képező populáció kiterjedéséről is. E kérdések feltárása az agykéreg egészét tekintve javarészt még előttünk álló feladat.

Az anatómiai hálózat éleit az axonok és azok végződése, a preszinaptikus kapcsolóstruktúrák alkotják. Látókérgi adatok arra utalnak, hogy egy áréán belül az aktivitás viszonylag lassan terjed, mert itt az axonok vékonyak és nem mielinizáltak. Ezzel szemben a szomszédos áréák közötti kapcsolatot részben mielinizált axonok alkotják, ami gyors információcserét biztosít. A populációk közötti kölcsönhatások szintén meghatározó módon függenek a szinaptikus boutonok fiziológiai tulajdonságaitól. A szinapszisok működése és szerkezete szorosan összefügg, így morfológiájuk alapján is elkülöníthetővé válnak különböző funkciójú pályák. Ennek jó példája a szenzoros kéregben a középső rétegeket célzó talamokortikális afferentáció. Felmerül a kérdés, hogy a szenzoros kéregben szerzett ismereteink érvényesek-e az asszociációs kérgi talamokortikális afferentációra? Továbbá, lehet-e a talamuszhoz hasonlóan a kortiko-kortikális szinapszisokat struktúrális jellemzőik alapján osztályozni? Rágcsálókban sikerült kétféle, méretben és dinamikai tulajdonságaikban megkülönböztethető szinaptikus összeköttetést azonosítani az áréák közötti kommunikációban. A kérdés alaposabb megértése azonban további vizsgálatokat igényel, különösen főemlősökben.

A foszfatazok, így az alkalikus foszfatazok csoportjába tartozó nem-szövetspecifikus alkalikus foszfataz (TNAP) alapvető szerepet játszanak a sejtek és következésképpen a szövetek és szervek számos funkciójának szabályozásában. Mind a túlzott (hiperfoszfataázia), mind pedig az alacsony (hipofoszfataázia) TNAP aktivitás az idegrendszer fejlődésének és működésének nem ritkán végzetes zavarát okozza. A TNAP agykérgi aktivitás szabályozásában játszott szerepéről keveset tudunk; fontos lenne ismerni pontos célterületeit mind regionális és szubcelluláris szinten főemlősökben beleértve az embert is. Továbbá, figyelemmel az enzim szerteágazó interakcióira, szükséges átlátnunk a globális molekuláris jelátviteli és metabolikus mechanizmusokban játszott szerepét ahhoz, hogy ezek közötti összefüggésekből kóros aktivitásának következményeit pontosabban megértsük.

CÉLKITŰZÉSEK

A. A funkcionális integráció és az aktivitás koordinációjának hálózatszerkezeti alapjai az agykéregben

1. A multimodális integráció hálózatszerkezeti alapjai a helyettesítéses plaszticitás példáján. Az elsődleges látókéregbe vetülő taktilis információ eredetének, feldolgozottsági szintjének és ezáltal lehetséges funkciójának hálózatelméleti eszközök segítségével történő meghatározása.
2. Az agykérgi jelfolyam koordinációjának jellemzése a hálózat éleinek és csúcsainak szintjén a hálózati szintű konvergencia/divergencia mértékét meghatározó mérőszám bevezetésével.
3. A szupramodális integráció hálózatszerkezeti alapjai. A kognitív kontrollért felelős prefrontális kérgi struktúrák koordinatív szerepének és munkamegosztásának meghatározása a hálózat-szintű információáramlásban az agykéregben.

B. Köztes szintű hálózati motívumok feltérképezése az agykéregben

4. A kolumnáris-szintű, oldalirányú neurális hálózat összeköttetési mintázatainak feltérképezése a tapintás integratív folyamatának első kérgi lépéseiért felelős, reciprok kapcsolatban álló 3b, és 1 áréakban. A feltérképezett anatómiai hálózat funkcionális jelentőségének vizsgálata egysejt-tüzelés, és fMRI-BOLD jel korrelációs mintázataival azonosított funkcionális hálózatokkal összevetve.
5. Köztes szintű, oldalirányú hálózati motívumok azonosítása, különös tekintettel az áréán belüli és azok közötti összeköttetések konvergencia/divergencia viszonyaira, ill. hierarchikus jellemzőire valamint szerepére a populációs válaszbán.

C. Az élek szerkezete és szerepe az agykérgi kommunikációban

6. Különböző típusú axonális összeköttetések azonosítása a szomatoszenzoros kéregben. Talamokortikális axonvégződéses ultrastruktúrális tulajdonságainak azonosítása a PFC-ben. Kortiko-kortikális szinaptikus boutonok osztályozása morfológiájuk alapján.
7. A TNAP agykérgi jelátvitelben játszott szerepének meghatározása regionális és szubcelluláris lokalizációjával, valamint a mielinizációban és a szinaptogenezisben játszott szerepén keresztül. A TNAP idegsejt aktivitás szabályozásában játszott szerepének feltárása hálózatelemzéssel, idegsejt-specifikus másodlagos jelátvitel molekuláris hálózatában.

KÍSÉRLETI ALANYOK, ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

A. Hálózatelemzési módszerek

A hálózatelemzés tárgyát kétféle valós hálózat képezte eredeti, vagy adatbázisokból frissített formában: i) az agykéreg magas szintű szerveződését reprezentáló, áréak közötti axonális összeköttetéseken alapuló anatómiai hálózatok rézusz majmomból és macskából valamint ii) a hippocampális CA1 piramissejt másodlagos jelátviteli rendszerének molekuláris hálózata. Kontrollként a valós hálózatok áthuzalozott és randomizált változatai szolgáltak. Az elemzés az irodalomból ismert, ill. általunk bevezetett lokális és globális hálózati mérőszámokkal, klaszterezési eljárásokkal és feszítőfa generálásával történt főként az *igraph* programmal.

B. Kísérletes módszerek

Kísérleti alanyként mókusmajmok (*Saimiri sciureus*), selyemmajmok (*Callithrix jacchus*), rézusz majmok (*Macaca mulatta*), emberi agyból származó minták valamint génmódosított, a TNAP-ot kódoló *Akp2* génre null mutáns egerek és vad társaik szolgáltak.

Neuroanatómiai módszerek közül fény, és elektronmikroszkópos pályajelölés, enzimhisztokémia, immunhisztokémia és hagyományos hisztológiai festési technikák kerültek alkalmazásra. A neurofiziológiai mérések extracelluláris elektrofiziológiával, intrinzik optikai képalkotással és fMRI-vel történtek. A taktilis ingerlés hurkapálcával, von Frey szőrökkel és piezokeramikus úton egy teflon rudacskával történt. Ugyancsak alkalmaztunk monokuláris deprivációkat.

A mérések digitális képeken Nerolucida, ImageJ és anaySIS programokkal történtek. Az adatokat Python, Matlab, Statistica és MS Excell programokkal elemeztük részben házilag írt programok segítségével. A digitális képek szerkesztésére és illesztésére Adobe Photoshop programot használtunk. Mérési adataink sűrűségterképek, optikai denzitás értékek, a vizsgált objektumok 2D és 3D méreteinek elemzéséből származtak. Az adatok összehasonlítása egy- és többváltozós statisztikai módszerekkel történt.

EREDMÉNYEK ÉS KÖVETKEZTETÉSEK

Értekezésemben az agykérgi interakciók alapját képező anatómiai hálózat szerveződésének több szintre kiterjedő, elméleti és kísérletes kutatásaim eredményeit foglaltam össze. A nagy léptékű hálózatszerkezettel, populációk oldalirányú összeköttetési mintázataival és az elemi hálózati építőegységek, az axonok és axonvégződéses tanulmányozásával kapott eredményeim alapján a következő megállapításokat tettem.

A. A funkcionális integráció és az aktivitás koordinációjának hálózatszerkezeti alapjai az agykéregben

1. A kompartmentalizált kérgi hálózatban a híd áréák és a hierarchiában megmutatkozó fokozatos átmenet (ld. következő bekezdés) az erősen specializált legalacsonyabb szintű, egymástól funkcionális értelemben távoli elsődleges érzőkérgi területek között is lehetőséget biztosítanak a funkcióátvételre. Primer érzőkéregben a helyettesítéses plaszticitásban fontosak a magasabb hierarchia szintek multimodális, elsősorban parietális kérgi struktúrái, de nem szükséges az agykérgi hálózat legmagasabb szintjét jelentő szupramodális prefrontális kéreg közvetlen részvétele.
2. A konvergenciafok (CD) bevezetésével olyan topológiai mérőszámot sikerült meghatározni, amivel az agykérgi hálózat anatómiai és fiziológiai tulajdonságai által meghatározott hierarchikus felépítése reprodukálható. A CD-al igazolni lehet a felszálló pályák és visszacsatolások reciprocitásán alapuló „hierarchikus ellenáram” elméletet. Összeköttetések CD-a alapján az áréák fokozatos átmenetet képeznek a forrás és elosztó szerep között a jelfolyam koordinációjában. Az elosztó funkció mentén az áréák jobban elkülönülnek, mint a forrás tulajdonság alapján. Ez felveti, hogy az evolúció során a hálózat bonyolultságával az aktivitás koordinációja az elosztó funkción keresztül került nagyobb szelekciós nyomás alá.
3. A CD csúcsokra összevont értéke segítségével feltártam a PFC-áréák közötti hierarchikus munkamegosztás topológiai alapjait. Az elosztó funkcióval bíró dorzolaterális PFC és elülső cinguláris területek globális konvergencia régiók, emiatt szűk keresztmetszetet képeznek az információáramlásban. Ez a hálózattopológiai tulajdonság bizonyíték a PFC-ben folyó soros információfeldolgozás mellett és összefügghet a munkamemória jól ismert limitált információ tároló kapacitásával. Kimutattam, hogy a PFC koordinatív funkcióját nem a klasztereket összekapcsoló híd szerepén keresztül, mint inkább magasrendű kérgi áréakkal szoros együttműködésben, a „globális munkatérben” látja el.

B. Köztes szintű hálózati motívumok a szomatoszenzoros kéregben

4. Kimutattam, hogy 3b és 1 áréakban, a disztális ujjbegy reprezentációkban kolumnáris méretű kérgi területek összeköttetései a szomszédos área homológ reprezentációi közötti információ cserét, míg áréán belül a szomszédos disztális ujjbegy reprezentációk aktivitásának integrációját biztosítják. Az összeköttetések eloszlásával megegyező nyugalmi állapotú aktivitásmintázat mérésével sikerült bizonyítani a struktúra és funkció szoros kapcsolatát a hálózat-szerveződés köztes szintjén.
5. Az összeköttetések laterális eloszlását ugyanakkor a szomatoszenzoros kéregben is hierarchikus mintázat jellemzi: az információ átadás előbb vázolt 2 fő iránya mellett lényeges különbség van a felszálló pálya és a visszacsatolás között. Kimutattam, hogy a felszálló pálya topográfiája erősen specifikus, a homológ reprezentációkra koncentrálódik, így lényeges a szerepe a klasszikus receptív mező kialakításában. Ezzel szemben a visszacsatolás eltérő reprezentációjú területekre is kiterjed. Az áréán belüli összeköttetések és a visszacsatolás együtt felelősek az extra-klasszikus receptív mező kialakításáért. Ebben lényeges szerepet kap az áréán belüli összeköttetések és a visszacsatolás anizotrop, szomszédos ujjbegyeket összekapcsoló eloszlása. Rávilágítottam, hogy a populációs válasz kialakításában meghatározó szerepet játszik a felszálló pályák terminális axonfoltjainak térbeli átfedése a disztális ujjbegy reprezentációra lokalizálódó, erős bemenetet adó projekciós neuronok csoportjával. Kimutattam az összeköttetések klaszterezettségének kérgi hierarchia szerinti változását, ami összefügghet a receptív mező méretével, ill. a szenzoros almodalitások közötti funkcionális szegregáció mértékével.

C. Az élek szerkezete és szerepe az agykérgi kommunikációban

6. Az általam kimutatott vastag, feltehetően mielinizált, reciprok axonális összeköttetés az área 3b és 1 homológ disztális ujjbegy reprezentációi között gyors, párhuzamos információcserét tesz lehetővé. Ugyancsak a hatékony információátadás szerkezeti jellemzőit mutattam ki a PFC-ben végződő, mediodorzális magból eredő talamokortikális afferensek esetében. Hasonló, megbízható jelátvitelt lehetővé tevő struktúrát azonosítottam kortiko-kortikális összeköttetések szinaptikus boutonjainak egy csoportjában a szomatoszenzoros kéregben. A kortiko-kortikális szinaptikus boutonok két osztályát azonosítottam 3D ultrastruktúrális méretek alapján. A megfigyelést alátámasztotta humán temporális kérgi sznapszisok vizsgálata.
7. Kimutattam, hogy főemlősökben a TNAP célzottan szabályozza az agykérgi összeköttetések egy meghatározott populációját. Így emberben a TNAP áréától függően a 4. és 5a rétegekben

a szinaptikus részben kifejtett aktivitásán keresztül képes hatni a posztzinaptikus idegsejtekből eredő pályák aktivitására. Továbbá, bizonyítékot szolgáltatam a TNAP szinaptogenezisben és mielinizációban játszott szerepére. Hálózatelemzéssel feltártam, hogy a TNAP fontos szereplő a másodlagos- és a szinaptikus jelátvitelért felelős molekuláris interakciókban, képes hálózati szinten koordinálni a jelátvitelért felelős molekuláris interakciókat. Ugyanakkor közvetlen interakcióit és szubcelluláris lokalizációját tekintve a TNAP fontos tényező a purinerg jelátvitelben, a neurotranszmitter szintézisben, a *tau* fehérje és a szinaptikus részben található receptorok foszforilációjában.

ÖSSZEFOGLALÁS

Értekezésemben a főemlős agykéreg pályajelöléssel feltérképezett anatómiai hálózatának elméleten és kísérleten alapuló kutatásával kapcsolatos eredményeimet foglalom össze. Célom volt a nagy léptékű integráció, a populációk összeköttetési mintázatainak és az elemi építőegységek, az axonok és axonvégződés szerepének megértése a hálózat szerveződésében. Kimutattam, hogy a kompartmentalizált hálózatban az elsődleges érzőkérgi áréak szintjén a heteromodális integráció a magasabb hierarchia szintek multimodális struktúráinak híd szerepével magyarázható. A konvergenciafok bevezetésével a csúcsok és élek tulajdonságain keresztül meghatároztam az agykérgi jelfolyam egyedi jellemzőit. Így a prefrontális kéregben (PFC) kimutattam az áréak topológián alapuló hierarchiáját. Szintén kimutattam, hogy egyes PFC-áréak globális konvergencia régiók, emiatt hálózati szűk keresztmetszetként limitálhatják a munkamemória kapacitását. Rámutattam, hogy a PFC funkciója a magas szintű áréakkal interakcióban valósul meg a „globális munkatérben”. A kolumnák hálózatában áréa 3b és 1 oldalirányú összeköttetéseiből bizonyítottam, hogy az interakciók áréán belül az eltérő, áréak között elsődlegesen a hasonló funkciót reprezentáló populációk között alakulnak ki. Ugyanitt meghatároztam a köztes szintű hálózati motívumot és szerepét a populációs válaszbán. Kimutattam a kérgi hálózat éleinek heterogén struktúráját és szerepét az összeköttetésekben mind a vezetőképességet befolyásoló axonmorfológiában és a szinaptikus boutonok jelátvitel hatékonyságát jellemző morfológiájában. Bizonyítékot szolgáltatottam a nem-szövetspecifikus alkalikus foszfatáz (TNAP) réteg-specifikus lokalizációjára a szinaptikus részben. Feltártam, hogy a molekuláris hálózatban a TNAP többféle módon képes szabályozni a jelátvitelt.

A JELÖLT KÖZLEMÉNYEI

A. A doktori mű alapjául szolgáló közlemények

Eredeti tudományos eredményeket tartalmazó közlemények:

2. Pálfi E, Zalányi L, Ashaber M, Palmer C, Kántor O, Roe AW, Friedman RM, Négyessy L*. 2018. Connectivity of neuronal populations within and between areas of primate somatosensory cortex. *Brain Struct Funct.* 223(6):2949-2971. doi: 10.1007/s00429-018-1671-8. PMID: 29725759; PMCID: PMC7428863. **IF: 3.622**
3. Pálfi E, Ashaber M, Palmer C, Friedman RM, Roe AW, Négyessy L. 2016. Neuronalis összeköttetések a szomatoszenzoros kérgi área 3b és área 1 kézrepresentációs területén főemlősökben [Neuronal connections within the hand representation in areas 3b and 1 of the somatosensory cortex in primates]. *Orv Hetil.* 157(33):1320-5. Hungarian. doi: 10.1556/650.2016.30499. PMID: 27523315. **IF: 0.349**
4. Négyessy L*, Györfly B, Hanics J, Bányai M, Fonta C, Bazsó F. 2015. Signal Transduction Pathways of TNAP: Molecular Network Analyses. *Subcell Biochem.* 76:185-205. doi: 10.1007/978-94-017-7197-9_10. PMID: 26219713. **IF: 0.578**
5. Ashaber M, Pálfi E, Friedman RM, Palmer C, Jákli B, Chen LM, Kántor O, Roe AW, Négyessy L*. 2014. Connectivity of somatosensory cortical area 1 forms an anatomical substrate for the emergence of multifinger receptive fields and complex feature selectivity in the squirrel monkey (*Saimiri sciureus*). *J Comp Neurol.* 522(8):1769-85. doi: 10.1002/cne.23499. PMID: 24214200; PMCID: PMC4104306. **IF: 3.225**
6. Négyessy L*, Pálfi E, Ashaber M, Palmer C, Jákli B, Friedman RM, Chen LM, Roe AW. 2013. Intrinsic horizontal connections process global tactile features in the primary somatosensory cortex: neuroanatomical evidence. *J Comp Neurol.* 521(12):2798-817. doi: 10.1002/cne.23317. PMID: 23436325; PMCID: PMC4157923. **IF: 3.508**
7. Wang Z**, Chen LM**, Négyessy L**, Friedman RM, Mishra A, Gore JC, Roe AW. 2013. The relationship of anatomical and functional connectivity to resting-state connectivity in primate somatosensory cortex. *Neuron.* 78(6):1116-26. doi: 10.1016/j.neuron.2013.04.023. PMID: 23791200; PMCID: PMC3723346. **IF: 15.982**
8. Hanics J, Barna J, Xiao J, Millán JL, Fonta C, Négyessy L*. 2012. Ablation of TNAP function compromises myelination and synaptogenesis in the mouse brain. *Cell Tissue Res.* 349(2):459-71. doi: 10.1007/s00441-012-1455-z. PMID: 22696173; PMCID: PMC3415568. **IF: 3.677**
9. Négyessy L*, Bányai M, Nepusz T, Bazsó F. 2012. What makes the prefrontal cortex so appealing in the era of brain imaging? a network analytical perspective. *Acta Biol Hung.* 63 Suppl 1:38-53. doi: 10.1556/ABiol.63.2012.Suppl.1.5. PMID: 22453740. **IF: 0.504**
10. Négyessy L*, Xiao J, Kántor O, Kovács GG, Palkovits M, Dóczi TP, Renaud L, Baksa G, Glasz T, Ashaber M, Barone P, Fonta C. 2011. Layer-specific activity of tissue non-specific alkaline phosphatase in the human neocortex. *Neuroscience.* 172:406-18. doi: 10.1016/j.neuroscience.2010.10.049. PMID: 20977932. **IF: 3.38**
11. Négyessy L*, Nepusz T, Zalányi L, Bazsó F. 2008. Convergence and divergence are mostly reciprocated properties of the connections in the network of cortical areas. *Proc Biol Sci.* 275(1649):2403-10. doi: 10.1098/rspb.2008.0629. PMID: 18628120; PMCID: PMC2603227. **IF: 4.248**
12. Négyessy L*, Nepusz T, Kocsis L, Bazsó F. 2006. Prediction of the main cortical areas and connections involved in the tactile function of the visual cortex by network analysis. *Eur J Neurosci.* 23(7):1919-30. doi: 10.1111/j.1460-9568.2006.04678.x. PMID: 16623848. **IF: 3.709**
13. Fonta C, Négyessy L, Renaud L, Barone P. 2005. Postnatal development of alkaline phosphatase activity correlates with the maturation of neurotransmission in the cerebral cortex. *J Comp Neurol.* 486(2):179-96. doi: 10.1002/cne.20524. PMID: 15844208. **IF: 3.855**
14. Négyessy L*, Goldman-Rakic PS. 2005. Morphometric characterization of synapses in the primate prefrontal cortex formed by afferents from the mediodorsal thalamic nucleus. *Exp Brain Res.* 164(2):148-54. doi: 10.1007/s00221-005-2237-6. PMID: 15776222. **IF: 2.118**

15. Fonta C, Négyessy L, Renaud L, Barone P. 2004. Areal and subcellular localization of the ubiquitous alkaline phosphatase in the primate cerebral cortex: evidence for a role in neurotransmission. *Cereb Cortex*. 14(6):595-609. doi: 10.1093/cercor/bhh021. PMID: 15054075. **IF: 5.322**

*levező szerző (corresponding author)

** teljes értékű elsőszerzőség (equal contributions)

Összefoglaló munkák, könyvek, fejezetek:

16. Fonta C, Barone P, Rodriguez Martinez L, Négyessy L. 2015. Rediscovering TNAP in the Brain: A Major Role in Regulating the Function and Development of the Cerebral Cortex. *Subcell Biochem*. 76:85-106. doi: 10.1007/978-94-017-7197-9_5. PMID: 26219708. **IF: 0.578**
17. Fonta C, Négyessy L. (szerk.) 2015. Neuronal Tissue-Nonspecific Alkaline Phosphatase (TNAP) Dordrecht, Hollandia: Springer Netherlands 417 p.
18. Négyessy L. 2003. Munkamemória a prefrontális kéregben. In: Pléh, Csaba; Kovács, Gyula; Gulyás, Balázs (szerk.) *Kognitív idegtudomány*. Budapest, Magyarország: Osiris Kiadó, pp. 436-458.

B. A doktori mű eredményeihez, témájához kapcsolódó közlemények

1. Varga B, Soós B, Jáklí B, Bálint E, Somogyvári Z, Négyessy L*. 2021. Network Path Convergence Shapes Low-Level Processing in the Visual Cortex. *Front Syst Neurosci*. 15:645709. doi: 10.3389/fnsys.2021.645709. PMID: 34108867; PMCID: PMC8181740. **IF: 3.289**
2. Kántor O, Varga A, Tóth R, Énzsöly A, Pálfi E, Kovács-Öller T, Nitschke R, Szél Á, Székely A, Völgyi B, Négyessy L, Somogyvári Z, Lukáts Á. 2015. Stratified organization and disorganization of inner plexiform layer revealed by TNAP activity in healthy and diabetic rat retina. *Cell Tissue Res*. 359(2):409-421. doi: 10.1007/s00441-014-2047-x. PMID: 25411053. **IF: 2.948**
3. Kántor O, Varga A, Kovács-Öller T, Énzsöly A, Balogh L, Baksa G, Szepessy Z, Fonta C, Roe AW, Nitschke R, Szél Á, Négyessy L, Völgyi B, Lukáts Á. 2014. TNAP activity is localized at critical sites of retinal neurotransmission across various vertebrate species. *Cell Tissue Res*. 358(1):85-98. doi: 10.1007/s00441-014-1944-3. PMID: 24988913. **IF: 3.565**
4. Bányai M, Négyessy L, Bazsó F. 2011. Organisation of signal flow in directed networks. *Journal of Statistical Mechanics: theory and experiment*, P06001, doi: 10.1088/1742-5468/2011/06/P06001 **IF: 1.727**
5. Nepusz T, Négyessy L, Tusnády G, Bazsó F. 2009. Reconstructing cortical networks: case of directed graphs with high level of reciprocity. In: Bollobás, B; Kozma, R; Miklos, D (szerk.) *Handbook of large-scale random networks* Berlin, Németország: Springer-Verlag Wien 538 p. pp. 325-368., 44 p.
6. Nepusz T, Petróczy A, Négyessy L, Bazsó F. 2008. Fuzzy communities and the concept of bridgeness in complex networks. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*. 77(1 Pt 2):016107. doi: 10.1103/PhysRevE.77.016107. PMID: 18351915. **IF: 2.508**
7. Négyessy L*, Gál V, Farkas T, Toldi J. 2000. Cross-modal plasticity of the corticothalamic circuits in rats enucleated on the first postnatal day. *Eur J Neurosci*. 12(5):1654-68. doi: 10.1046/j.1460-9568.2000.00057.x. PMID: 10792443. **IF: 3.862**

C. További közlemények, melyek a doktori mű eredményeihez, témájához szervesen nem kapcsolódnak

1. Wadhwa, RR; Zalányi, L; Sente, J; Négyessy, L; Érdi, P. Stochastic kinetics of the circular gene hypothesis: Feedback effects and protein fluctuations. *MATHEMATICS AND COMPUTERS IN SIMULATION* 133 pp. 326-336. 11 p. (2017)

2. Fekete, Z; Pálfi, E; Márton, G; Handbauer, M; Bérces, Zs; Ulbert, I Pongrácz, A; Négyessy, L. Combined in vivo recording of neural signals and iontophoretic injection of pathway tracers using a hollow silicon microelectrode. SENSORS AND ACTUATORS B-CHEMICAL 236pp. 815-824. 10 p. (2016)
3. Kapitány, K; Négyessy, L; Fonta, C; Mokso, R; Szepessy, Zs; Barsi, Á. Automatic reconstruction of brain's micro-vascular network based on x-ray synchrotron tomography. BIOMECHANICA HUNGARICA 8 : 2 pp. 15-21. 7 p. (2015)
4. Descombes, X; Malandain, G; Fonta, C; Négyessy, L; Mosko, R. AUTOMATIC DENDRITE SPINES DETECTION FROM X-RAY TOMOGRAPHY VOLUMES. IEEE International Symposium on Biomedical Imaging 2013 pp. 436-439. 4 p. (2013)
5. Kapitány, K; Négyessy, L; Barsi, Á. Objektumrekonstrukciónagyfelbontású röntgenfelvételekből. GEOMATIKA I KÖZLEMÉNYEK / PUBLICATIONS IN GEOMATICS 16: 1 pp. 101-109. 9p. (2013)
6. Kapitány, K; Négyessy, L; Barsi, Á. Tomographic reconstruction of micro-vascular network in cerebral cortical samples. BIOMECHANICA HUNGARICA 6: 1 pp. 5-12. 8 p. (2013)
7. Lendvai, D; Morawski, M; Négyessy, L; Gáti, G; Jäger, C; Baksa, G; Glasz, T, Attems, J; Tanila, H; Arendt, T et al. Neurochemical mapping of the human hippocampus reveals perisynaptic matrix around functional synapses in Alzheimer's disease. ACTA NEUROPATHOLOGICA 125: 2 pp. 215-229. , 15 p. (2013)
8. Ceranic, T; Loncar-Turukalo, T; Négyessy, L; Procyk, E; Bajic, D. Multifractal detrended fluctuation analysis and local scale exponents of inter spike intervals. In: Szakál, A (szerk.) Intelligent Systems and Informatics (SISY), 2012 IEEE 10th Jubilee International Symposium on Piscataway (NJ), Amerikai Egyesült Államok: IEEE (2012) pp. 519-524. Paper: 6339577, 6 p.
9. Lendvai, D; Morawski, M; Bruckner, G; Négyessy, L; Baksa, G; Glasz, T; Patonay, L; Matthews, RT; Arendt, T; Alpar, A. Perisynaptic aggrecan-based extracellular matrix coats in the human lateral geniculate body devoid of perineuronal nets. JOURNAL OF NEUROSCIENCE RESEARCH 90: 2pp. 376-387. 12 p. (2012)
10. Mijatović, G; Loncar, Turukalo T; Négyessy, L; Bazsó, F; Procyk, E; Zalányi, L; Minich, J; Bajić, D. Explicit Markov counting model of inter-spike interval time series. In: Szakál, A (szerk.) Intelligent Systems and Informatics (SISY), 2012 IEEE 10th Jubilee International Symposium on Piscataway (NJ), Amerikai Egyesült Államok: IEEE (2012) pp. 311-315. Paper: 6339535, 5 p.
11. Gáti, G; Morawski, M; Lendvai, D; Jäger, C; Négyessy, L; Arendt, T; Alpár, A. Distribution and classification of aggrecan-based extracellular matrix in the thalamus of the rat. JOURNAL OF NEUROSCIENCE RESEARCH 88: 15pp. 3257-3266. 10 p. (2010)
12. Minich, J; Négyessy, L; Barone, P; Procyk, E; Zalányi, L; Bazsó, F. Statistical method for determination of interspike interval probability density function. In: Anikó, Szakál (szerk.) SISY 2008 - 6th International Symposium on Intelligent Systems and Informatics. New York (NY), Amerikai Egyesült Államok: IEEE (2008) pp. 46-50. 5 p.
13. Négyessy, L; Bergson, C; Garab, C; Simon, L; Goldman-Rakic, PS. Ultrastructural Localization of Calcyon in the Primate Cortico-Basal Ganglia-Thalamocortical Loop. NEUROSCIENCE LETTERS 440: 1 pp. 59-62. 4 p. (2008)
14. Xiao, J; Dai, R; Négyessy, L; Bergson, C. Calcyon, a novel partner of clathrin light chain, stimulates clathrin-mediated endocytosis. JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY 281: 22pp. 15182-15193. 12 p. (2006)
15. Négyessy, L; Goldman-Rakic, PS. Subcellular localization of the dopamine D2 receptor and coexistence with the calcium-binding protein neuronal calcium sensor-1 in the primate prefrontal cortex. JOURNAL OF COMPARATIVE NEUROLOGY 488 : 4pp. 464-475. , 12 p. (2005)
16. Gál, V; Hámori, J; Roska, T; Bálya, D; Borostyánkői, Z; Brendel, M; Lotz, K; Négyessy, L; Orzó, L; Petrás, I et al. Receptive field atlas and related CNN models. INTERNATIONAL JOURNAL OF BIFURCATION AND CHAOS 14: 2 pp. 551-584. 34 p. (2004)
17. Kabbani, N; Négyessy, L; Lin, R; Goldman-Rakic, P; Levenson, R. Interaction with neuronal calcium sensor NCS-1 mediates desensitization of the D2 dopamine receptor. JOURNAL OF NEUROSCIENCE 22: 19 pp. 8476-8486. 11 p. (2002)
18. Pali, J; Négyessy, L. Reinnervation of a single vibrissa after nerve excision in the adult rat. NEUROREPORT 13: 14 pp. 1743-1746. 4 p. (2002)

19. Négyessy, L; Hámori, J; Bentivoglio, M. Contralateral cortical projection to the mediodorsal thalamic nucleus: origin and synaptic organization in the rat. NEUROSCIENCE 84 pp. 741-753. 13 p. (1998)
20. Orzó, L; Kék, L; Négyessy, L; Hámori, J; Roska, T. CNN models of receptive field dynamics of the central visual system neurons. In: Tavsanoğlu, V (szerk.) 1998 fifth IEEE International Workshop on Cellular Neural Networks and Their Applications : proceedings. Piscataway (NJ), Amerikai Egyesült Államok: IEEE (1998) 358p. pp. 198-203. 6 p.
21. Négyessy, L; Vidnyánszky, Z; Kuhn, R; Knöpfel, T; Görcs, TJ; Hámori, J. Light and electron microscopic demonstration of mGluR5 Metabotropic Glutamate receptor immunoreactive elements in the rat cerebellar cortex. JOURNAL OF COMPARATIVE NEUROLOGY 385 pp. 641-650. 10 p. (1997)
22. Vidnyánszky, Z; Görcs, TJ; Négyessy, L; Borostyánkői, ZS; Kuhn, R; Knöpfel, T; Hámori, J. Immunocytochemical visualization of the mGluR1a metabotropic glutamate receptor at synapses of corticothalamic terminals originating from area 17 of the rat. EUROPEAN JOURNAL OF NEUROSCIENCE 8 pp. 1061-1071. 11 p. (1996)
23. Négyessy, L; Takacs, J; Mogensen, J; Divac, I; Hámori, J. Synaptic reorganization of the mediodorsal thalamic nucleus in adult rat following chronic prefrontal cortical lesions. JOURNAL FÜR HIRNFORSCHUNG 36 : 3pp. 433-441. 9 p. (1995)
24. NEGYESSY, L; TAKACS, J; DIVAC, I; HAMORI, J. A COMBINED GOLGI AND POSTEMBEDDING GABA AND GLUTAMATE ELECTRON-MICROSCOPIC STUDY OF THE NUCLEUS DORSOMEDIALIS THALAMI OF THE RAT. NEUROBIOLOGY - BUDAPEST 2pp. 325-341. 17 p. (1994)
25. Vidnyánszky, Z; Hámori, J; Négyessy, L; Rüegg, D; Knöpfel, T; Kuhn, R; Görcs, TJ. Cellular and subcellular localization of the mGluR5 metabotropic glutamate receptor in rat spinal cord. NEUROREPORT 6: 1 pp. 209-213. 5 p. (1994)

A jelölt közleményeinek tudományometriai adatai

MTMT tudományometriai táblázat

Négyessy László tudományos és oktatási munkásságának összefoglalása

MTA VIII. Biológiai Tudományok Osztálya (2021.09.20)

Közlemény típusok ¹	Száma		Hivatkozások ¹	
	Összesen	Részletezve	Független	Összes
I. Tudományos folyóiratcikk	<u>42</u>	---	---	---
teljes cikk ³ , nemzetközi folyóiratban	---	<u>36</u>	<u>1197</u>	<u>1434</u>
teljes cikk, hazai idegen nyelvű folyóiratban	---	<u>4</u>	<u>6</u>	<u>9</u>
teljes cikk, magyar nyelvű folyóiratban	---	<u>2</u>	0	0
teljes cikk, rövid közlemény	---	0	0	0
II. Könyvek	<u>1</u>	---	---	---
a) Szakkönyv, tankönyv, szerzőként	0	---	---	---
Szakkönyv, kézikönyv, idegen nyelvű	---	0	0	0
Szakkönyv, kézikönyv, magyar nyelvű	---	0	0	0
Felsőoktatási tankönyv	---	0	0	0
b) Szakkönyv, szerkesztőként	<u>1</u>	---	---	---
Szakkönyv, kézikönyv, idegen nyelvű	---	<u>1</u>	---	---
Szakkönyv, kézikönyv, magyar nyelvű	---	0	---	---
Felsőoktatási tankönyv	---	0	---	---
III. Könyvfejezet	<u>2</u>	---	---	---
Könyvfejezet, idegen nyelvű	---	<u>1</u>	<u>7</u>	<u>13</u>
Könyvfejezet, magyar nyelvű	---	0	0	0
Felsőoktatási tankönyvfejezet	---	<u>1</u>	0	0
IV. Konferenciaközlemény³	<u>8</u>	---	<u>5</u>	<u>8</u>
Tudományos és oktatási közlemények összesen (I-IV.)	<u>53</u>	---	<u>1215</u>	<u>1464</u>
V. Egyéb tudományos	<u>1</u>	---	---	---
Egyéb tudományos művek, ide értve a nem teljes folyóiratcikkeket és a nem ismert lektoráltságú folyóiratokban megjelent teljes folyóiratcikkeket is	---	0	0	0
Szerkesztőségi levelezés, hozzászólások, válaszok	---	<u>1</u>	0	0
VI. Absztrakt	<u>15</u>	---	<u>1</u>	<u>5</u>
Idézettség száma¹	---	---	<u>1216</u>	<u>1469</u>
Hirsch-index¹	<u>19</u>	---	---	---

Speciális tudománymetriai adatok	Adat
Első szerzős folyóiratcikkek száma ³ (az összes %-ban)	<u>15</u> (35,71%)
Utolsó szerzős tudományos cikkek száma (az összes %-ban)	<u>9</u> (21,43%)
Magyar nyelven megjelent tudományos teljes folyóiratcikkek száma	<u>2</u>
Az utolsó 10 év tudományos, teljes, lektorált folyóiratcikkeinek száma	<u>22</u>
Folyóiratcikkek 15-nél több szerzővel	0

Megjegyzések:

Azok a teljes ("in extenso") cikkek nem kerülnek a táblázatba, amelyek folyóiratának nem ismert a lektoráltsága.

¹ Hivatkozások (idézetek) a disszertáció és egyéb típusúak nélkül.

² A teljes (in extenso) folyóiratcikk (link)

³ Az egy szerzős cikkeket is ideértve

n.a. = nincs adat

2021. szept. 20. 15:27

A jelölt kutatásainak pályázati támogatása

Egyéni pályázóként:

- 2010-2013 Országos Tudományi Kutatási Alapprogramok (OTKA)
- *Társpályázóként:*
- 2006-2010 Fogarty International Research Collaboration Award (FIRCA)
- 2016-2019 National Institutes of Health (NIH)
- 2016-2020 FLAG–ERA & OTKA

Köszönetnyilvánítás

Mindenek előtt szüleimnek és családomnak tartozom köszönettel. Szüleimnek, Dr. Négyessyné Pohl Etelkának és Dr. Négyessy Lászlónak odaadó támogatásukért. Feleségemnek, Gonda Katalinnak és gyermekeimnek mindazért a lemondásért, amit hivatásom teljesítéséért értem vállaltak.

Tudományos pályám a mai viszonyok között toleránsnak számító, családias légkörű és ugyanakkor inspiratív, kollegiális környezetet biztosító Hámori József professzor csoportjában indult. Az értekezés anyagának egy része ottani munkámhoz kötődik. Köszönöm akkori kollégáim segítségét! Sokat köszönhetek Dr. Takács József kezdeti, még diákéveimben, majd frissen végzett kutatóként nyújtott támogatásának és hogy elültette bennem a kvantitatív neuroanatómia fontosságának szemléletét. Ugyancsak jelentősen hozzájárult szakmai fejlődésemmhez a professzor Marina Bentivoglioval végzett közös munka. Köszönettel tartozom a Semmelweis Egyetem Anatómiai Intézete korábbi és jelenlegi vezetésének, Csillag András, Gerber Gábor és Alpár Alán professzoroknak valamint ottani kollégáimnak a kutatásaimat támogató, befogadó légkörért.

Az, hogy ez az értekezés megszülethetett nagyban köszönhető professzor Érdi Péternek, aki csoportjában állást ajánlva biztosította, hogy kutatásaimat töretlenül folytathassam. Mindez nem lett volna lehetséges a Wigner Fizikai Kutatóközpont korábbi és jelenlegi vezetésének, Szőkefalvi-Nagy Zoltán és Lévai Péter professzoroknak a támogatása nélkül. Sokat tanultam jelenlegi munkatársaimtól az Elméleti Idegtudomány és Komplex Rendszerek Kutatócsoportban és konstruktív munkaviszonyt tudtam velük kialakítani. A csoport baráti légköre és készsége a problémák megvitatására motiváló alkotói környezetet jelent számomra.

A főemlősök idegrendszerének kísérletes kutatásában fontos iskola volt számomra a professzor Patricia Goldman-Rakic csoportjában eltöltött idő. Hasonlóan sokat tanultam e téren közös témáinkban együttműködő kollégáimtól, professzor Anna W. Roe-tól, Dr. Robert M. Friedmantól, Dr. Caroline Fonta-tól és Dr. Pascal Barone-tól.

Szeretném megköszönni egykori diákomnak, ma kollégámnak Dr. Pálfi Emesének a segítségét az elütések, helytelen megfogalmazások javításában és az egységes nevezéktan használatában. Szintén köszönöm Kmety Andrea folyamatos tettei készségét és segítségét a publikációs listám frissítésében.

Végül, de nem utolsósorban mély hálával emlékezem meg egyetemi tanárimról, akik széleskörű ugyanakkor alaposságra építő ismeretei és szemléletmódja a mai napig meghatározza gondolkodásomat.