



Válasz Dr. Kisvárday Zoltán opponensi véleményére

Mindenekelőtt szeretném megköszönni Dr. Kisvárday Zoltán egyetemi docens úrnak, hogy az MTA doktora címre benyújtott pályázatomban bemutatott eredmények alapján támogatja a nyilvános védést. Nagyon köszönöm továbbá az eddig elért eredményeimmel kapcsolatos méltató szavakat, és külön köszönöm az idejét és energiáját, amit a bíráló elkészítésére szánt.

Az opponens kérdéseire adott válaszaim a következők:

1) Milyen szerep(ek) tulajdonítható a nem-periszomatikus régióra specializált gátló sejteknek a gamma oszcilláció, de tágabb értelemben a más frekvenciákon történő ritmikus aktivitás kialakításában? Ismert, hogy ezen sejtek szómától távol eső szinapszisainak hatása az intracelluláris elvezetésekben is csak ritkán vagy alig kimutatható. Modellezési munkák alapján mégis feltételezik, hogy e távoli események igenis befolyással lehetnek a periszomatikus régióra.

A még nem publikált eredményeink az sugallják, hogy mind a gamma oszcilláció és mind az élethullám-aktivitás alatt, a piramissejtek akciós potenciáljainak a keletkezését elsősorban a dendritfában lokálisan generálódó spike-ok, spikelet-ek határozzák meg. Ezek a dendritikus spike-ok elég nagy amplitúdójúak lehetnek ahhoz, hogy az elektrotonikus szűrés után is képesek legyenek a piramissejtek szómájában akciós potenciált kiváltani. A hipotézisünk szerint a dendritikus régiót beidegző gátlósejtek a dendritikus spike-ok keletkezési valószínűségét szabályozhatják, így a ritmikus aktivitások frekvenciáját befolyásolhatják. Ezt a hipotézist már pár mérési eredményünk is alátámasztja.

2) A kolinerg aktiváción kívül milyen más természetes mechanizmus(ok) vezethet gamma-oszcilláció megjelenéséhez a hippocampusban? Tekintve a hippocampusz igen gazdag bemeneti forrásait mind anatómiai mind neurotranszmitter féleség szempontjából adódik annak felvetése, hogy számos lehetséges más mechanizmuson keresztül valósulhat meg oszcillatórikus működés. Például az aminerg-rendszer általánosan fokozza a központi idegrendszer aktivitási szintjét, amelyre agykérgi szinten jellemző a béta és gamma ritmus erősödése. Mi a jelölt álláspontja ezzel kapcsolatban?

Az eddigi vizsgálatok szerint a monoaminerg transzmitterek önmagukban nem elégségesek a gamma oszcillációk generálásához. Mind in vivo (pl. Hajós et al., 2003), mind in vitro (Wojtowicz et al., 2009) eredmények viszont azt mutatják, hogy pl. a noradrenalin képes jelentősen befolyásolni a már kialakult hippocampális szinkron aktivitásokat. A kolinerg receptorok aktiválásán kívül leghatékonyabban ionotróp glutamát receptor agonistákkal lehet indukálni gamma oszcillációkat mind hippocampusz-szeletben (Gloveli et al., 2005), mind altatott állatban (Sakatani et al., 2008). Az így kiváltott oszcillációk számos tulajdonságában megegyeznek az általunk vizsgált karbakol-indukált oszcillációval. Mivel számos kéregalatti pálya transzmittere a glutamát (pl. a raphe magok sejtjeinek egy része, vagy a mediális szeptum egyes sejtjei glutamát fenotípusúak is), így elképzelhető, hogy a kéreg alatti területek glutamát ürítésén keresztül is tudnának gamma oszcillációt kiváltani a hippocampusban kolinerg receptorok aktiválás hiányában, vagy éppen együttesen.

3) A benyújtott disszertáció elegánsan mutatja meg a gamma oszcilláció generálásában résztvevő periszomatikus gátló sejtek jelentőségét. Kíváncsi lennék, hogy a periszomatikus régió két kulcsszereplője, az axo-axonikus sejt, a FSBC („fast spiking basket cell”) és a RSBC („regular spiking basket cell”) élettani körülmények mi a szerepe, másképpen mi a feladatuk pl a memória feldolgozásában?

Azt gondolom, hogy mind a három gátlósejt-típus az idegi aktivitástól függően más-más funkciót tölthet be a kérgi neuronhálózatok működésében, de bizonyos körülmények közt akár ugyan azt a szerepet is játszhatják az információfeldolgozásban. Jellemzően, a gyorsan tüzelő kosársejtek könnyen aktiválhatók mind előrecsatoló, mind visszacsatoló serkentéssel, amikor is számos akciós potenciált tudnak generálni, és igen hatékony gátlást eredményeznek a célelemeiken, a principális sejtek szómáján. Ez a tulajdonságuk lehetővé teszi, hogy nem túl magas aktivitási szinten is, pl. egy bejövő szenzoros ingerre, kisüljenek, és szinkronizálják a principális sejtek aktivitását, egyfajta időbeni struktúrát létrehozva a tüzelésben. Tehát ezek a gyorsan tüzelő kosársejtek alapvetően az idegsejtek működésének a szinkronizálásáért lehetnek a felelősek. Az idegsejtek időben összerendezett szinkronműködése alapvető fontosságú mind az új memórianyomok kialakításában, mind a régi emlékek felidézésében.

A gyorsan tüzelő kosársejtekkel szemben a szabályosan tüzelő kosársejtek kisütéséhez igen jelentős serkentés szükséges, sokszor csak az előrecsatoló és a visszacsatoló serkentés együtt képes aktiválni e gátlósejteket (Glickfeld et al., 2006). Direkt bizonyíték még nem áll rendelkezésre arról, hogy milyen hatékonyan képesek a szabályosan tüzelő kosársejtek kontrollálni a principális sejtek tüzelését, de a feltevések szerint inkább modulálják, mintsem döntően meghatározzák a fősejtek aktivitásának időbeniségét. Nagyon szerény az irodalom abban a tekintetben, hogy ezek a sejtek milyen funkcióval rendelkezhetnek a memóriafolyamatokban. A vizsgálatok szerint a szabályosan tüzelő kosársejtek működése szükséges az új memórianyomok kialakulásával párhuzamoson megfigyelhető hosszú idejű szinaptikus plaszticitás, az LTP megjelenéséhez (Puighermanal et al., 2009). Tehát e sejtek hozzájárulhatnak az emléknymok létrehozásához, de még jórészt feltáratlan a mögöttes mechanizmus.

A harmadik periszomatikus gátlósejt-típust alkotó axo-axonikus sejtek jellemzően kevés akciós potenciált generálnak, és csak akkor, ha erős serkentést kapnak. Pl. fájdalomingerre az amygdala axo-axonikus sejtjei igen gyorsan aktiválódnak, de csak 1-2 tüzelést generálnak. A szomatoszenzoros kéregben viszont az axo-axonikus sejtek szenzoros bemenetre nem sülnek ki, és csak akkor aktiválódnak, ha a hálózati aktivitás magas szintre ért el. Ez a megfigyelés arra enged következtetni, hogy egyfajta vétó funkciót töltenek be, mint egy vészfék, megakadályozván a hálózati aktivitás patológiás szintre történő emelkedését (Zhu et al., 2004). Más szerzők viszont azt emelik ki, hogy az axo-axonikus sejtek igen hatékonyan tudnak kisebb sejtcsoportok közös aktivációját előidézni (Szabadics et al., 2006; Ellender et al., 2010), ami elősegítheti a memórianyomok kialakítását, pl. élelhullám generálásával. Ebből a rövid áttekintésből is látszik, hogy még sok munka van hátra, hogy megértsük az egyes periszomatikus gátlósejt-típusok szerepét a memóriafolyamatokban.

4) A csatolt közleményekben előfordul, hogy a periszomatikus gátló sejtek egy csoportba voltak összevonva annak ellenére, hogy morfológiai vizsgálatot is végeztek az intracellulárisan jelölt axo-axonikus és PV-tartalmú kosársejteken. Azt olvasom: nem lehetett egyértelműen megkülönböztetni őket (16.sz. melléklet, p.2117). Ezt nem nagyon értem, tudomásom szerint e két sejt-típus morfológiai jegyei alapján könnyen elkülöníthető egymástól.

Ez a két sejtcsoport morfológiailag elég megbízhatóan elválasztható az agykéregben, az amygdalában, ill. a hippocampusz CA1 régióban. Sajnos azonban pont a hippocampusz CA3-as régiójában nem egyszerű a sejtek elkülönítése. Nem kevés nehezen eldönthető esettel találkoztunk, ezért amíg nem fejlesztettünk ki egy kettősfluoreszcens módszert, amivel kétséget kizárólag azonosítani tudjuk az axo-axonikus sejteket és a kosársejteket elektronmikroszkópos vizsgálat nélkül, addig inkább összevontuk egy csoportba a két GABAerg sejtípust.

5) A gyorsan tüzelő gátló sejtípusok kivételével minden vizsgált CA1 sejtípusnál (piramis és gátló sejt) megfigyelhető volt a küszöbalatti membránpotenciálnál rezonancia fellépte. Mi a membránfiziológiai magyarázata, hogy a gyorsan tüzelő gátló sejteknél ez a tulajdonság hiányzik? Mi lehet ennek az élettani jelentősége?

Azt gondoljuk, hogy a HCN csatornák alacsony száma a gyorsan tüzelő gátlósejtek szómáján és a dendritjén megmagyarázhatja a küszöb alatti rezonancia hiányát. Ez az áram meglete biztosít egyfajta membránpotenciál-ritmust az idegsejteken, ami azzal is jár, hogy az oszcilláció adott fázisában az idegsejt könnyebben, míg a másik fázisban nehezebben képes akciós potenciált generálni. Mivel a gyorsan tüzelő gátlósejtek egyik alapvető funkciója a hálózati aktivitás folyamatos monitorozása, és beállítása, ezért egy rezonancia-tulajdonság döntően korlátozná a szerep betöltését.

Végezetül még egyszer köszönöm az opponens úr véleményét és elismerését a pályázati anyagomról.

Budapest, 2011. szeptember. 25.

Hájos Norbert