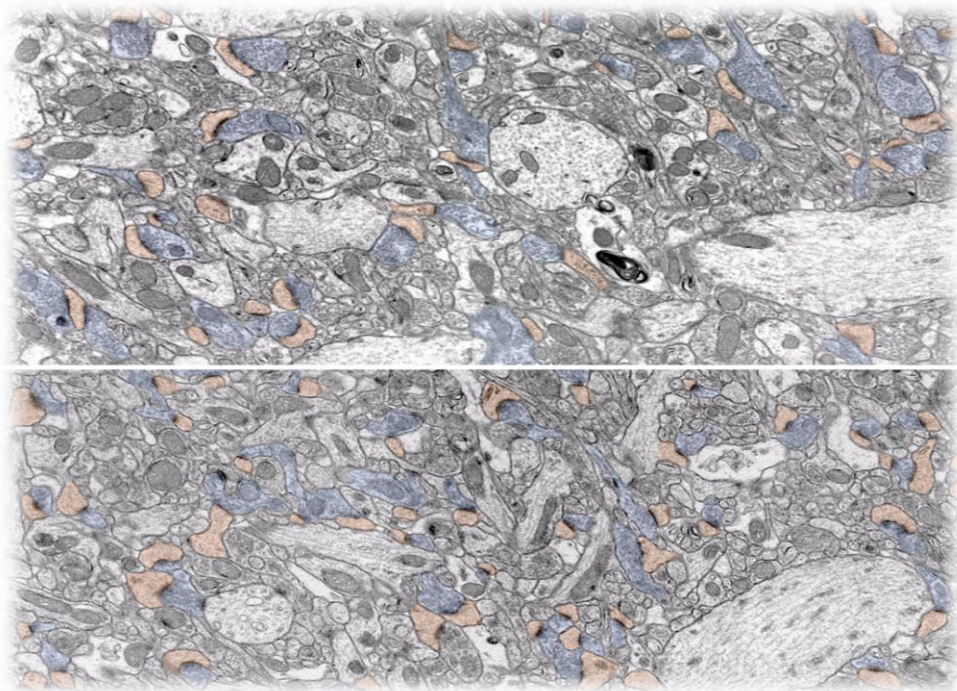


MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

# A TŰSKESZINAPSZISOK SZERKEZETE



RÁCZ BENCE

ÁLLATORVOSTUDOMÁNYI EGYETEM  
ANATÓMIAI ÉS SZÖVETTANI TANSZÉK

BUDAPEST, 2022

## Tartalomjegyzék

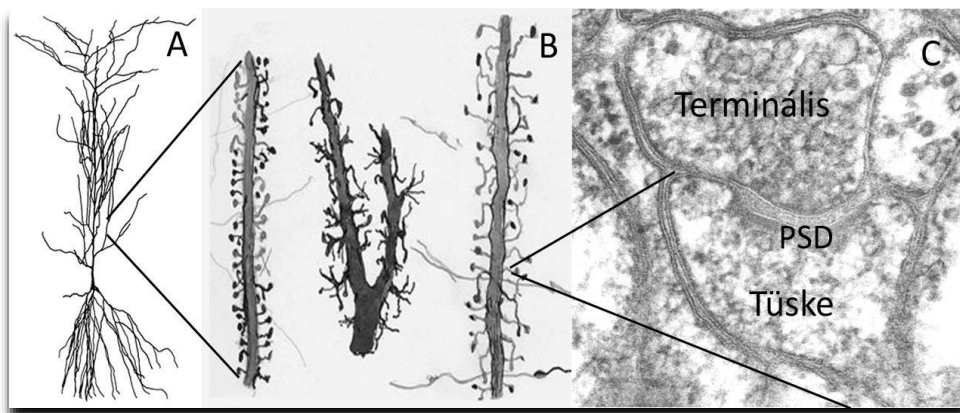
---

Bevezetés .....	2
Célkitűzések.....	6
Alkalmazott anyagok és módszerek.....	7
Eredmények és következtetések .....	8
Összefoglalás .....	11
A szerző közleményei.....	12
A szerző közleményeinek tudományometriai adatai .....	15
Irodalomjegyzék .....	17
Köszönetnyilvánítás .....	18

## Bevezetés

Az emberi agy mintegy 90 milliárd neuront tartalmaz (Herculano-Houzel, 2012), de az idegrendszeri kutatásokhoz leggyakrabban használt rágcsálók (pl.: egér vagy patkány) agyában is jóval több, mint 100 millió neuron található (Herculano-Houzel et al., 2006). Az emlős agy működése alapvetően ezen idegsejtek szinaptikus kapcsolatrendszerére épül (Kandel, 2013). Az idegsejtek számát jóval meghaladja a közöttük kialakuló kapcsolatok mennyisége: az agy fejlettségének függvényében akár  $10^{11}$ - $10^{14}$  számú kapcsolat is létrejöhet az idegsejtek között. Egy agykérgi nagy piramissejt több ezer szinaptikus „bemenetet” fogadhat. Ha számításba vesszük az idegsejteknek bonyolult nyúlványrendszerét is (**1.A. ábra**), valamint azt, hogy a rájuk érkező kapcsolatok nem csak a fogadó nyúlványok (dendritek) felszínén oszlanak el változatosan, hanem aktivitásuk még időben is eltér egymástól, akkor egy rendkívül bonyolult, elektromosan és kémiaiailag aktív hálózat tárul elénk. Ebben a hálózatban igen komplex feladat hárul egy-egy idegsejtre a neuronális információfeldolgozás során. Ezzel a roppant feladattal megfelelő szinaptikus „gépezet” segítségével birkóznak meg az idegsejtek.

Az emlős előagyi ideghálózat túlnyomó többsége serkentő működésű, vagyis a szinaptikus kapcsolatok ingerülete átterjed a posztszinaptikus partnerre. A serkentő axonterminálisok döntő többsége - amelyek jelátvivő anyaga a szinaptikus vezikulákba csomagolt aminosav, a glutamát - azonban nem közvetlenül az idegsejtek nyúlványainak felszínén, hanem azok apró kitüremkedésein, ún. *dendrittüskéken* végződnek. Ezek a tüskék a beérkező ingerület feldolgozásra specializálódtak, önálló biokémiai „mikroszámítógépek”, amelyek alapvető szerepet játszanak az általuk fogadott szinaptikus aktivitás feldolgozásában és továbbításában a dendrit-törzs ill. a sejttest felé (**1. B. ábra**).



**1. ábra.** A. Egy agykérgi piramissejt morfológiája (neuroLucida rajz) B. Ramón y Cajal rajza különböző tüskés dendritszakaszokról; (Ramón y Cajal, 1952). C. Serkentő tüske-szinapszis elektronmikroszkópos képén jól felismerhető a vezikulákkal teli axonterminális, a dendrittüske és a posztszinaptikus denzitás (PSD). A tüske fejében lévő fonal-hálózat az aktin citoskeleton, amely a tüskevázat építi fel.

A központi idegrendszerben az egyes neuronok dendritjeivel akár több ezer serkentő szinaptikus végződés is kapcsolatba léphet, amelyek különböző forrásokból/modalitásokból származó információt továbbítanak. Az egyes szinapszisokban a posztszinaptikus membrán az első hely, ahol az információ feldolgozása megtörténik. A serkentő szinapszisok posztszinaptikus membránján a neurotranszmitter-receptorok fehérje alapú szignalizációs gépezetéhez kapcsolódnak, amelyek képesek szabályozni és finomhangolni a szinaptikus átvitel

erősségét. Ezen fehérjék posztzinaptikus felhalmozódása látható az elektronmikroszkópban, és posztzinaptikus denzitásnak (PSD) nevezzük őket (**1. C. ábra**). A posztzinaptikus denzitás azáltal, hogy az idegi aktivitásra reagálva változtatja a molekuláris összetételét és ezáltal a szinaptikus erősséget, hozzájárul az információ-feldolgozáshoz és akár az emlékek vagy memórianyomok kialakulásához is.

## Plasztikus jelátvitel a glutamáterg tüske-szinapszisokban

Régóta ismert, hogy a dendrittüskék a fejlődés során képesek mozogni és aktivitás-függő alakváltozásokon mennek keresztül; újabb adatok azt mutatják, hogy a tüskék még a felnőtt agyban is képesek gyorsan növekedni és zsugorodni (Noguchi et al., 2019). A tüskék mozgékonyságának a szinaptogenezisben betöltött szerepe mellett maga a tüske mérete is funkcionálisan fontos lehet, mivel szabályozza a kalcium vagy más diffúz mediátorok összekapcsolódását a tüske és a dendritörzs között. Az ultrastrukturális adatok szoros kapcsolatot mutatnak a tüske-térfogat, a PSD mérete (területe) és a preszinaptikus axonterminális vezikuláris tartalma között (Harris and Stevens, 1989, Sorra and Harris, 2000). Ezek az adatok, valamint az a felfedezés, hogy a PSD mérete összefügg az AMPAR-tartalommal, alátámasztották a tüske mérete és a szinaptikus hatékonyság közötti kapcsolatot; az *in vitro* neuronokból és szeletkultúrából származó adatok közvetlenül megerősítik ezt a kapcsolatot (Kasai et al., 2010, Matsuzaki et al., 2001, Makino and Malinow, 2009). Nehéz azonban a jelenlegi eredményeket egységes egészé szintetizálni, részben azért, mert a tenyésztett neuronokból, szeletkultúrából, fiatal állatokból származó akut szeletekből és felnőtt agyból származó munkák együttesen vannak jelen kortárs ismereteink háttérében, és nagyon korlátozott ismeretekkel rendelkezünk arról, hogy valójában mennyire hasonlítanak egymáshoz ezek a sokszor végtelenül leegyszerűsített modell rendszerek. Továbbra sem világos azonban, hogy ezek mennyire alkalmasak az agyi szinapszisok modelljeként. Ezért vizsgálataimat elsősorban intakt agyból származó szövetminták mikroszkópos vizsgálatával végeztem. A továbbiakban a dendrittüskék szerveződésének háttérében húzódó szerkezeti és funkcionális egységek azon tudományos háttérét mutatom be, amelyek az értekezésben prezentált, rágcsláló agyból származó kísérletek ill. kutatásom alapjául szolgáltak.

## A dendrittüske-váz

A szinaptikus dendrittüskék parányi mérete (0,02-0,03 femtoliter (Harris and Stevens, 1989) nem teszi lehetővé a bennük található aktin-hálózat hagyományos fénymikroszkópos technikákkal való vizsgálatát. A transzmissziós elektronmikroszkópban már láthatóak a szinaptikus partnerek, de a tüskék plazmájában mindössze egy többé-kevésbé heterogén, fonalas szerkezetet mutató aktin hálózat figyelhető meg, amely nem visz közelebb a tüskeváz szerkezetének megértéséhez (**1.C. ábra**). A dendrittüskék számos speciális feladat ellátását végző funkcionális területtel, ún. mikrodoménnel rendelkeznek. Ilyen például a PSD, amely a serkentő szinapszisok jelátvivő anyagát, a glutamát aminosav érzékelését végző receptorokat és hozzájuk tartozó további jelátvivő és struktúra- ill. állványzat-fehérjéket tartalmazza. Arra voltunk kíváncsiak, vajon a tüskék alakját és bizonyos szempontból annak funkcióját is meghatározó aktin-hálózat rendelkezik-e hasonló „mikrodomén” szerkezettel? Feltételeztük, hogy az idegi aktivitás nem véletlenszerűen polimerizálódó és átalakuló, hanem egy nagy rendezettségű mutató vázrendszerre támaszkodik. Érdekes módon az aktin-vázat szabályozó

enzimek egy sereg olyan jelátviteli útvonal célpontjai, amelyek a tartós szinaptikus plaszticitási folyamatokban is részt vesznek (Penzes and Cahill, 2012). Továbbá fontos megfigyelés, hogy az aktin remodellinget megzavaró anyagok a szinaptikus plaszticitást is károsan befolyásolják, megerősítve az aktin és a szinaptikus hatékonyság között régóta feltételezett funkcionális kapcsolatot (Fonseca, 2012, Fifkova and Delay, 1982). Munkánk során az alábbi, a szinaptikus túske-váz szabályozásában alapvető szerepet játszó fehérje vizsgálatát végeztük el hippokampális és részben kisagyi dendrittüskék fény- és elektronmikroszkópos vizsgálatával: cofilin, cortactin, Arp2/3 komplex, Septin.

## A dendrittúske-váz jelentősége neuropszichiátriai kórképekben

A modellrendszereken végzett kutatások szerint az aktin sejtvázat biokémiai kaszkádok bonyolult hálózata dinamikusan szabályozza. Ismert, hogy az aktin-szabályozás egyik kulcsenzimének, a WAVE-1 fehérje hiánya esetén az egerek életképessége csökkent, fejlődésük minden tekintetben elmarad vad típusú alomtársaiktól és számos viselkedési rendellenességeket mutatnak (Soderling et al., 2003). Ezek a viselkedési hiányosságok, amelyek közé tartozik a tanulás és a memória károsodása, hasonlóak a *3p-deléció*s szindrómás mentális retardációban szenvedő betegek tüneteivel, amelyek a WAVE-1-hez kapcsolódó WRP fehérje genetikai hibáira vezetnek vissza (Endris et al., 2002). Azonban az egyelőre még tisztázatlan, hogy a WAVE-1 deléciója érinti-e és ha igen, hogyan a túske-szinapszisok szerkezetét? Ezért kvantitatív elektronmikroszkópiával arra kerestünk választ, hogy a WAVE-1 génkiütés a hippokampális CA1 régióban milyen változásokat okoz az itt található túskeszinapszisokban.

Több évtizedes kutatómunkák sokaságának ellenére a súlyos pszichiátriai tünetekhez (pl. *skizofrénia*) vezető neurális hálózati-zavarok alapmechanizmusai továbbra is kevésbé ismertek. Továbbra sem világos, hogy a szinaptikus aktin citoskeleton szabályozási hibái és útvonal-zavarai hogyan kapcsolódnak közvetlenül a szinaptikus patofiziológiákhoz, amelyek az idegi hálózatok zavarait eredményezik. A diszregulált aktin-remodelling számos fejlődési és pszichiátriai rendellenesség alapja lehet. Ezt a hipotézist az aktin-remodelling egyik központi elemének, az Arp2/3 komplex feltételes mutagenézisével teszteltük, hogy tisztázzuk a kapcsolatot a *de novo* aktin-polimerizációs útvonalak és a pszichiátriai rendellenességek szempontjából releváns fenotípusok között, elsősorban serkentő idegsejtek szinaptikus tüskéinek vizsgálatával.

Az *autizmus spektrum betegség/zavar* (*autism spectrum disorder* - ASD) a szociális kommunikációban mutatkozó hiányosságokkal és repetitív vagy (ön)korlátozó viselkedéssel járó, alapvetően mentális elváltozás. Az ASD egyik legkutatottabb formáját a CNTNAP2 gén funkcióvesztéses mutációi okozzák (Strauss et al., 2006). A CNTNAP2 KO egerek az ASD jellemző viselkedési hiányosságait mutatják, beleértve a szocializációs és kommunikációs zavarokat, a repetitív viselkedést és rohamokat (Penagarikano et al., 2011). A legújabb *in vivo* bizonyítékok arra utalnak, hogy a CNTNAP2-nek szerepe lehet a szinapszisok kialakulásában és stabilizálásában, és a dendrittüskék dinamikája a CNTNAP2 KO egerekben érintett lehet (Gdalyahu et al., 2015). Azonban a specifikus celluláris és szerkezeti változások, amelyek a CNTNAP2 KO egerekben megváltozott viselkedésének hátterében húzódnak, mindeztidáig tisztázatlanok. Így megvizsgáltuk a CNTNAP2 deléció dendrittüskéket érintő szerkezeti következményeit az egér mediális prefrontális kéregben (mPFC), egy olyan agyterületen, amely alapvető szerepet játszik a szociális viselkedés kialakításában és jelentősen érintett az ASD-ben.

## Metabolikus hatások a tüske-szinapszisok szerkezetére

A táplálékfelvétel csökkentése az élesztőktől az emberig terjedő fajok sokaságánál bizonyítottan meghosszabbítja az élettartamot (Masoro, 2001), és lassítja az életkorral összefüggő betegségek progresszióját (Weindruch and Sohal, 1997). A táplálék-bevitel csökkentett (*food-restricted* - FR) étrend szintén késleltetheti a kognitív hanyatlást, és az öregedés során a hippocampusban kialakuló szinaptikus deficitet (Stewart et al., 1989, Idrobo et al., 1987, Hori et al., 1992). Ismert ugyanakkor, hogy a táplálék-bevitel korlátozásnak kevés hatása van a hippocampális neuronok dendritfájának morfológiájára vagy a szinapszisok számára (Andrade et al., 2002). Így továbbra sem tisztázott, hogy a hippocampusz neuropil milyen szerkezeti változásai állhatnak az ilyen táplálkozási intervenciók következtében megfigyelt memória-javulás hátterében. Ezért a hippocampusz CA1 régióját vizsgáltuk, amely a szinaptikus plaszticitással kapcsolatos vizsgálatok elsődleges fókuszában áll, hogy meghatározzuk, hogyan befolyásolhatja a táplálék-korlátozás a szinaptikus struktúrát. Kvantitatív elektronmikroszkópiával követtük nyomon a CA1 hippocampusz szinaptikus neuropiljének változásait fiatal felnőtt patkányokban, táplálékkorlátozási protokollt alkalmazva.

## Célkitűzések

---

Kutatásaim során a serkentő, glutamáterg tüske-szinapszisok ultrastrukturális szerkezeti és molekuláris tulajdonságait és kóros változásait vizsgáltam rágcsálókban. Ezen vizsgálódásaimmal a következő konkrét kérdéseket kívántam megválaszolni:

1. Van-e specifikus lokáció ill. funkcionális domén a posztszinaptikus dendrittüskékben, amely az endocitózisra specializálódott (ún. endocitotikus zóna) és ha igen, milyen viszonya van a szinapszissal?
2. Hogyan szerveződnek a szinaptikus plaszticitásban bizonyítottan alapvető szerepet játszó szerkezeti- ill. vázfehérjék és szabályozó enzimek a tüskék citoplazmájában? Van-e különbség az egyes aktin-szabályozó fehérjék eloszlásában a tüskeplazmán belül?
3. Az aktin-citoszkeleton szabályozásában bekövetkező útvonalhibáknak milyen felismerhető kóros szerkezeti következményei vannak, amelyek a tüskeszinapszisokhoz köthetőek?
4. Van-e a táplálékbevitelnek és az ezzel összefüggő metabolikus állapotnak hatása a hippocampális tüske-szinapszisok szerkezeti tulajdonságaira?

Ezek a célok körvonalazzák az elmúlt két évtizedben a kutatómunkám által elért eredmények mögött húzódó konkrét szakmai kérdéseket. Bár technikai megközelítésem némileg eltér a kortárs „főáramlattól”, a laboratóriumomban végzett munka továbbra is értékes kiegészítő perspektívát nyújt a szinaptikus plaszticitás sok más laboratóriumban végzett, elegáns vizsgálatainak értelmezéséhez.

## Alkalmazott anyagok és módszerek

---

### Felhasznált állatok és szövettani mintavétel

A bemutatott vizsgálatokat rágcsálókön, patkányon (Sprague Dawley és Wistar) ill. egereken (C57Bl/6J) végeztük (mindkét nemből). Számos kutatási kérdést transzgenikus egérmodelleken végeztük (*WAVE-1 null*, a *ArpC3f/f: SlickV-YFP-CreERT2:Rosa26-lox-stop-lox-tdTomato-fluorescent protein*, *ArpC3f/f:CaMKIIa-Cr*, ill. *CNTNAP2 null* egerek). A genotípusokat PCR metodikával validáltuk. Az állatokkal kapcsolatos valamennyi kísérletet kísérleti projektengedély birtokában végeztük. Az adott intézmény állatvédelmi ill. állatjóléti bizottságai, ill. a megfelelő nemzeti hatóságok jóváhagyták és engedélyezték az értekezésben bemutatott kísérleteket.

### Primer neurontenyészet létrehozása

- *in vitro* sejt kultúrák létrehozása és immuncitokémiai jelölése
- transzfekció
- Epifluoreszcens és konfokális lézerszkenning mikorszkópos vizsgálatok

### Western blot vizsgálatok

### Fénymikroszkópos mintafeldolgozás

- Immunhisztokémiai és immuncitokémiai mikroszkópos vizsgálatok
- Standard DAB-immunperoxidáz jelölés
- Standard immunfluoreszcens jelölés
- Fluoreszcens lipofil festés (DiO-jelölés)
- Epifluoreszcens és konfokális lézerszkenning mikorszkópos vizsgálatok
- Sztereológiai mérések és analízis

### Elektronmikroszkópos mintafeldolgozás

- Immunperoxidáz festés elektronmikroszkópos vizsgálatra
- Immunarany jelölés elektronmikroszkópos vizsgálatra: pre-embedding ill. poszt-embedding immunarany jelölés
- Ultravékony metszet készítés: egyes- ill. sorozatmetszetek
- A metszeteket Philips Tecnai vagy Jeol TEM T1011 elektronmikroszkóppal vizsgáltuk
- Az immunarany jelölés kvantitatív elemzése és statisztikai feldolgozása

### Táplálékbevitel-csökkentési protokoll alkalmazása

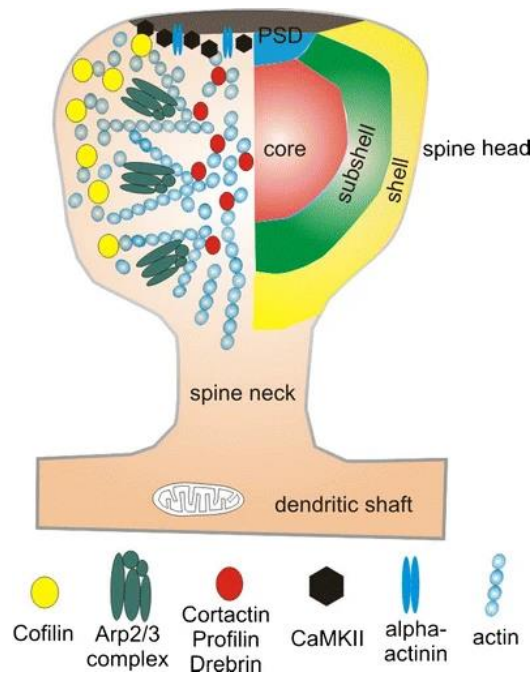


## Eredmények és következtetések

---

Doktori értekezésemben a központi idegrendszer egyes serkentő neuronjainak túskezinapszis-szerkezetét vizsgáltam, normál és transzgenikus rágcsló modelleken. A kísérletes állatmodellekből nyert legfontosabb eredményeim és megállapításaim a következők:

1. Az tuskékben található endocitotikus fehérjék a szinapszistól laterálisan koncentrálnak, ami a túske membrán jellegzetes, tangencionális szerveződésére utal. Vizsgálataink közvetlen bizonyítékot szolgáltatnak arra, hogy az endocitotikus fehérjék a tuskén belül még vizuálisan beazonosítható burkos vezikulák hiányában is magas szervezettséget mutatnak. Feltételezésünk szerint ez a szerveződés hozzájárul a gyorsabb és hatékonyabb endocitotikus folyamatokhoz. Eredményeink arra utalnak, hogy az érett dendrit-tuskék egy endocitotikus „gépezetet” tartanak fenn, amelyet endocitotikus zónaként írtunk le.
2. Megállapítottuk, hogy az aktin-szabályozó fehérjék mikrodoménekbe szerveződnek. Az aktin filamentumok döntő szerepet játszanak mind a szinaptikus dendrittuskék morfológiájának, mind a szinaptikus plaszticitásnak a szabályozásában. Az aktin alapú túskeváz architektúráját több enzim szabályozza. Az értekezésben bemutatott eredményeink azt mutatják, hogy ezek az enzimek az aktin gyors átalakulása ellenére jól leírható és különböző térbeli tartományokban koncentrálnak (**2. ábra**). Ezek a különálló aktin-szabályozó fehérjék által meghatározott mikrodomének a túskeváz erősen kompartmentális szabályozására utalnak. A túskeváz szabályozását tehát térben korlátozott enzim-domének végzik, amelyek a szinaptikus plaszticitás során megfigyelhető aktivitásfüggő aktin átalakítást szabályozzák.
3. Megfigyeléseink alapján a septin-komplexek gyakran lokalizálódtak a dendrittuskék alapjához a filopodiális kinövés és a túske fejlődés során. A dendrittuskék tövében a septin boltív azerű struktúrákat hozott létre, amelyek a plazmamembrán görbületét követték és a plazmamembránhoz igazodnak a túskenyakaknál. Elektronmikroszkópiával ugyan nem tudtunk septin-gyűrűket detektálni a nyakaknál, de az arany szemcséket következetesen a septin-komplexre hasonlító nagy elektrondenitászú struktúrák közelében lokalizáltuk. Kijelenthető, hogy a septinek szerepet játszanak a dendrittuskék nyak-görbületének kialakításában és stabilitásában.



**2. ábra. ABP mikrodomének a túskeplazmában.** Az előagyi szinapszisok proteomikai vizsgálatai jelentős számú ABP-t azonosítottak a biokémiailag meghatározott PSD-ben. Ezek közül néhány lehet szennyeződés, de többről, köztük az  $\alpha$ -aktininről (kék kettős oválisok) és a CaMKII-ről (fekete hatszögek) immunelektron-mikroszkópiával kimutatták, hogy a morfológiailag meghatározott PSD-n belül helyezkednek el. Az aktin (kis kék körök) dinamikusabb a túske héjában, mint a középpontban, ami az aktivitás funkcionális gradiensére utal, a héjtól a mag felé. Ezekkel az adatokkal összhangban a cofilin (sárga körök) - a filamentumok depolimerizációjáért felelős fehérje - erősen koncentráldódik ebben a héjtartományban. A túskeplazmán belül egy különálló "gyűrű vagy fánk" mikrodomén jelenlétére utal a filamentumok elágazását közvetítő Arp2/3 komplex (zöld kompozitok) felhalmozódása. A túske középpontja (magja) egy viszonylag stabil aktin-poolt tartalmaz. Az ABP-k heterogén poolja, beleértve a cortactint, a profilint és a drebrint (piros körök), ebben a mag-mikrodomainben koncentráldódik.

4. Erdményeink szerint a WAVE-1 KO egerekben a normálistól eltérő, lapított alakú dendrittúske fej a hibás aktin-váz szabályozásnak strukturális megnyilvánulási formája. Kimutattuk, hogy a WAVE-1 KO egerek dendrittüskéinek feji része hosszabb PSD-t tartalmaz. Adataink szerint a KO egerek dendrittüskéiben markánsan megnőtt az endoszómák száma. Összegezve, az említett posztzinaptikus változások a szinapszis szerveződésében szerkezeti alapot szolgáltatnak a kognitív hiányosságokra, amelyeket korábbi kutatások már leírtak és alátámasztják a WAVE-1 alapvető szabályozó szerepét a szinaptikus plaszticitásban.
5. CNTNAP2 KO egerekben a mPFC L2/3 piramis neuronjain a serkentő szinapszisok számának csökkenését találtuk. Arra a következtetésre jutottunk, hogy a CNTNAP2 elvesztése alapvető hatással van az mPFC-ben lévő serkentő és gátló neuronok szinaptikus összeköttetésére. A funkcionális szinaptikus konnektivitás és a szinapszisok sűrűségének megfigyelt csökkenése a CNTNAP2 KO állatok mPFC-ében összhangban van a közelmúltban végzett tanulmányokkal, amelyek csökkent helyi és tartós funkcionális összeköttetést mutattak ki ezen egerek prefrontális kéregében (Liska et al., 2018). A multiszinapszis boutonok (MSB-k) megfigyelt csökkenése és a perforált posztzinaptikus denzitások (PSD-k) növekedése tovább erősíti azt az elképzelést, hogy a CNTNAP2 komplex fontos szerepet játszhat a pre- és

posztzinaptikus profilok között található szinaptikus részben. Mivel mind az MSB-k, mind a perforált PSD-k a jól fejlett szinapszisok markerei, ez arra is utalhat, hogy a CNTNAP2 elvesztése mind a pre-, mind a posztzinaptikus mechanizmusokon keresztül megzavarja a szinaptikus plaszticitást.

6. Az Arp2/3 KO egereken végzett vizsgálataink rávilágítanak arra a meglepő felfedezésre, hogy a tüskék elvesztése inkább fokozott neuronális gerjesztéshez, mint csökkent aktivációhoz vezetnek. Feltételezésünk szerint ez leginkább akkor fordulhat elő, ha a tüskék eltűnése a szinapszisok kialakulását követő posztinatális időszakokban indul be, szemben a tüskék károsodott fejlődésével, amely szintén csökkent tüskeszinapszis számot eredményezhet. Eredményeink együttesen egy új, tüskeszinapszisokat érintő mechanizmust azonosítanak egy hibás szinaptikus aktin szabályozási útvonallal kapcsolatban. Az abnormális szinaptikus szerkezetre vonatkozó eredményeink - ismereteink szerint - elsőként adnak potenciális magyarázatot a skizofréniában megfigyelhető, látszólag egymástól független korábbi megfigyelésekre, mint például a kérgi tüskeszinapszisok kóros eltűnése, a kérgi serkentő neuronok fokozott aktivitása és a megváltozott striatális kimenet.
7. Eredményeink szerint a rövid távú táplálék-bevitel korlátozás nem változtatta meg a CA1 hippokampusz stratum radiatumában a tüskék méretét vagy sűrűségét, de növelte a szinapszisok hosszát és összetettségét. Ennek megfelelően az FR állatokban észlelt hosszabb PSD-k több glutamát receptort tartalmaznak, ami összhangban van a táplálékkorlátozás során megfigyelt fokozott LTP-vel és AMPA receptor beépüléssel (Fontan-Lozano et al., 2007, Ribeiro et al., 2014). Ezenkívül a perforált PSD-ú szinapszisok számának drámai növekedése is arra utal, hogy az FR elősegíti a CA1 szinapszisok strukturális plaszticitását, mivel a perforált szinapszisok a hippokampuszban az LTP indikátorának tekinthetők (Sorra and Harris, 2000, Neuhoff et al., 1999, Toni et al., 1999, Nikonenko et al., 2002, Stewart et al., 2005, Connor et al., 2006). Azonban az a megállapításunk, hogy a szinapszis PSD mérete a tüske méretétől függetlenül nőtt, arra utal, hogy az FR táplálás elősegíti a szinaptikus hatékonyság növekedését, amely különbözik a „hagyományos” hippokampális LTP során megfigyelttől. Eredményeink összhangban vannak azzal az elképzeléssel is, hogy az éhség az agy különböző neuronköreinek strukturális és funkcionális érzékenyítését eredményezheti. Összességében adataink korábban nem ismert ultrastrukturális változásokat tártak fel a hippokampusz neuropilben, és arra utalnak, hogy a hippokampusz szinapszissai érzékenyen reagálnak még az energiaegyensúly rövid távú változásaira is, ami alátámasztja a metabolikus egyensúly és a hippokampusz funkciói közötti kapcsolatot.

## Összefoglalás

---

Rágcsáló agy fény- és elektronmikroszkópos vizsgálatával megállapítottuk, hogy az egyes aktin-szabályozó fehérjék a serkentő szinapszisok posztszinaptikus tüskeplazmájának mely területén fordulnak elő. Ehhez immuncitokémiával kombinált fény- és elektronmikroszkópos kvantitatív vizsgálatokat végeztünk. Az adatok feldolgozása egyértelműen kimutatta, hogy az aktin-alapú tüskeváz szabályozásában alapvető szerepet játszó egyes fehérjék kompartmentalizálódva koncentrálnak. A depolimerizáló hatású cofilin közvetlenül a membrán alatti régióban, héj-szerű területen fordul elő. Az Arp2/3 komplex, a tüskeplazmán belül egy gyűrű alakú területen található a legnagyobb mennyiségben, míg a cortactin, amelyik stabilizálja a filamentum- elágazódásokat, a tüske középpontjában lokalizálódik az előagyban, míg a kisagy tüskéiben a tüskehéjban. Megállapítható, hogy az aktin-átalakítási funkciók elkülönült helyeken, mikrodoménekben találhatóak. Vizsgálataink alátámasztották, hogy az előagyi tüskék felszíne sokkal dinamikusabb, míg a tüskefej központjában stabilabb aktin-mag található. A tüskékben tehát nagyon magas rendezettségű biokémiai szegregáció támogatja a hatékony neuronális jelátvitelt. Az ingerület továbbításáért felelős jelátviteli rendszer szorosan összekapcsolódik az aktin citoszekeleton szabályozásáért felelős enzimekkel, kialakítva ezzel az aktivitás függő szinaptikus plaszticitás morfológiai alapjait is.

Abnormális dendrittüske morfológiát számos neuropszichiátriai kórkép, például értelmi fogyatékoság, skizofrénia vagy az autizmus esetében leírtak. Eredményeink egyértelműen alátámasztják, hogy az idegsejtekben található aktin-sejtváz szabályozási útvonalaiiban bekövetkező hibák és e kórképek között közvetlen kapcsolat lehet. Skizofrénia-modellünkben a dendrittüskékben zajló aktivitás-függő aktin reorganizáció enzimrendszerének érintettségét mutattuk ki. A szinapszisok stabilitásában szerepet játszó CNTNAP2 génhiba pedig az autizmus-spektrum betegség hátterében húzódó szinaptikus defektusok egy részéért lehet felelős, amelyek szintén a tüskék szerkezetét változtatja meg. Mindezek arra utalnak, hogy tüskékben található aktin-citoszekeletonra ill. a szinapszis-morfológiára hatást gyakorló fehérjék hibás szabályozása számos idegrendszeri és pszichiátriai kórkép kialakulásáért felelős.

Az hippocampális tüskeszinapszisokra metabolikus változások is hatással vannak. Eredményeink szerint a rövid távú táplálék-bevitel korlátozás ugyan nem változtatta meg a CA1 hippocampusz stratum radiatumában a tüskék méretét vagy sűrűségét, de növelte a szinapszisok hosszát és összetettségét. A hippocampusz szinapszissai tehát érzékenyen reagálnak még az energiaegyensúly rövid távú változásaira is, ami alátámasztja a metabolikus egyensúly és a hippocampusz funkciói közötti kapcsolatot.

A tüskékben tehát egy igen precíz biokémiai gépezet található, amely a szinaptikus ingerületet nemcsak a dendrit és a sejttest felé közvetíti, de közvetlenül hatással van a tüskevázra is, ezáltal optimalizálja, plasztikusan hozzáigazítja a jelátvivő „berendezés” morfológiáját az aktivitáshoz. Ez az szinaptikus plaszticitás morfológiai megjelenése is egyben. A tüske-szerkezet megismerése mindenképpen közelebb visz minket az idegi információfeldolgozás megértéséhez, de klinikai jelentősége sem elhanyagolható, hiszen számos neuropszichiátriai és neurodegenerációs kórkép esetében ismert a tüskék abnormális morfológiája és működése, ami egyértelműen a tüskékben található aktin-váz szabályozásában bekövetkező anomáliákhoz köthetőek.

## A szerző közleményei

### Az értekezés alapjául szolgáló saját közlemények

1. **Racz, B**; Blanpied, TA; Ehlers, MD; Weinberg, RJ *Lateral organization of endocytic machinery in dendritic spines* NATURE NEUROSCIENCE 7: 9 pp. 917-918., 2 p. (2004)
2. **Racz, B**; Weinberg, RJ *The subcellular organization of cortactin in hippocampus* JOURNAL OF NEUROSCIENCE 24: 46 pp. 10310-10317., 8 p. (2004)
3. Choi, J; Ko, J; **Racz, B**; Burette, A; Lee, JR; Kim, S; Na, M; Lee, HW; Kim, K; Weinberg, RJ et al. *Regulation of dendritic spine morphogenesis by insulin receptor substrate 53, a downstream effector of Rac1 and Cdc42 small GTPases* JOURNAL OF NEUROSCIENCE 25: 4 pp. 869-879., 11 p. (2005)
4. **Racz, B**; Weinberg, RJ *Spatial organization of cofilin in dendritic spines* NEUROSCIENCE 138: 2 pp. 447-456., 10 p. (2006)
5. Lu, J; Helton, TD; Blanpied, TA; **Racz, B**; Newpher, TM; Weinberg, RJ; Ehlers, MD *Postsynaptic positioning of endocytic zones and AMPA receptor cycling by physical coupling of dynamin-3 to homer* NEURON 55: 6 pp. 874-889., 16 p. (2007)
6. **Racz, B**; Weinberg, RJ *Organization of the Arp2/3 complex in hippocampal spines* JOURNAL OF NEUROSCIENCE 28: 22 pp. 5654-5659., 6 p. (2008)
7. **Racz, B**; Weinberg, RJ *Microdomains in forebrain spines: an ultrastructural perspective.* MOLECULAR NEUROBIOLOGY 47: 1 pp. 77-89., 13 p. (2013)
8. Kim IH, **Racz B**, Wang H, Burianek L, Weinberg R, Yasuda R, Wetsel WC, Soderling SH. *Disruption of Arp2/3 Results in Asymmetric Structural Plasticity of Dendritic Spines and Progressive Synaptic and Behavioral Abnormalities* JOURNAL OF NEUROSCIENCE 33: 14 pp. 6081-6092., 12 p. (2013)
9. Hazai, D; Szudoczki, R; Ding, JD; Soderling, SH; Weinberg, RJ; Sótonyi, P; **Rácz, B** *Ultrastructural Abnormalities in CA1 Hippocampus Caused by Deletion of the Actin Regulator WAVE-1* PLOS ONE 8: 9 Paper: e75248, 8 p. (2013)
10. Ewers H, Tada T, Petersen JD, **Racz B**, Sheng M, Choquet D. *A septin-dependent diffusion barrier at dendritic spine necks* PLOS ONE 9: 12 Paper: e113916 (2014)
11. **Rácz, B**; Hazai, D ; Czeibert, K ; Sótonyi, P *Citoszkeletális eredetű neurológiai kórkép kvantitatív elektronmikroszkópos vizsgálata egérmodellen* MAGYAR ÁLLATORVOSOK LAPJA 136 : 1 pp. 52-58., 7 p. (2014)
12. H Kim, Il; A Rossi, M; K Aryal, D; **Racz, B.**; Kim, N; Uezu, A; Wang, F; C Wetsel, W; J Weinberg, R; Yin, H et al. *Spine pruning drives antipsychotic-sensitive locomotion via circuit control of striatal dopamine* NATURE NEUROSCIENCE 18: 6 pp. 883-891., 9 p. (2015)
13. Babits R, Szóke B, Sótonyi P, **Rácz B.** *Food restriction modifies ultrastructure of hippocampal synapses.* HIPPOCAMPUS. 26(4):437-44. doi: 10.1002/hipo.22533. (2016)
14. Marcello GM, Szabó LE, Sótonyi P, **Rácz B.** *Quantitative Electron Microscopic Assay Using Random Sampling from Single Sections to Test Plastic Synaptic Changes in Hippocampus.* BIO PROTOCOL 8(15):e2946. doi: 10.21769/BioProtoc.2946. (2018)
15. Lazaro MT, Taxidis J, Shuman T, Bachmutsky I, Ikrar T, Santos R, Marcello GM, Mylavarapu A, Chandra S, Foreman A, Goli R, Tran D, Sharma N, Azhdam M, Dong H, Choe KY, Peñagarikano O, Masmanidis SC, **Rácz B**, Xu X, Geschwind DH, Golshani P. *Reduced Prefrontal Synaptic Connectivity and Disturbed Oscillatory Population Dynamics in the CNTNAP2 Model of Autism* CELL REPORTS 27: 9 pp. 2567-256+., 18 p. (2019)
16. Szabó LE, Marcello GM, Süth M, Sótonyi P, **Rácz B.** *Distribution of cortactin in cerebellar Purkinje cell spines* SCIENTIFIC REPORTS 11 : 1 Paper: 1375 (2021)

## Az értekezéshez fel nem használt saját közlemények

Endle H, Horta G, Stutz B, Muthuraman M, Tegeder I, Schreiber Y, Snodgrass IF, Gurke R, Liu ZW, Sestan-Pesa M, Radyushkin K, Streu N, Fan W, Baumgart J, Li Y, Kloss F, Groppa S, Opel N, Dannlowski U, Grabe HJ, Zipp F, **Rácz B**, Horvath TL, Nitsch R, Vogt J. AgRP neurons control feeding behaviour at cortical synapses via peripherally derived lysophospholipids. NATURE METABOLISM 2022 Jun;4(6):683-692. doi: 10.1038/s42255-022-00589-7. (2022)

Loraszko, Gabor ; **Racz, Bence** ; Ozsvari, Laszlo Changes in the Dentition of Small Dogs up to 4 Months of Age ANIMALS 12 : 11 Paper: 1417 , 12 p. (2022)

Pézsza NP; Kovács, D ; Somogyi, Z ; **Rácz, B** ; Farkas, O Probiotikumok hatásának vizsgálata sertésekben: Irodalmi összefoglaló MAGYAR ÁLLATORVOSOK LAPJA 144 : 10 pp. 613-622., 10 p. (2022)

Pézsza NP.; Kovács, D.; Gálfi, P. ; **Rácz, B.** ; Farkas, O. Effect of Enterococcus faecium NCIMB 10415 on Gut Barrier Function, Internal Redox State, Proinflammatory Response and Pathogen Inhibition Properties in Porcine Intestinal Epithelial Cells NUTRIENTS 14 : 7 Paper: DOI 10.3390/nu14071486 (2022)

Pézsza, NP; Kovács, D; **Rácz, B** ; Farkas, O Effects of Bacillus licheniformis and Bacillus subtilis on Gut Barrier Function, Proinflammatory Response, ROS Production and Pathogen Inhibition Properties in IPEC-J2—Escherichia coli/Salmonella Typhimurium Co-Culture MICROORGANISMS 10 : 5 Paper: 936 (2022)

Stutz, Bernardo ; Waterson, Michael J. ; Šestan-Peša, Matija ; Dietrich, Marcelo O. ; Škarica, Mario ; Sestan, Nenad ; **Racz, Bence** ; Magyar, Aletta ; Sotonyi, Peter ; Liu, Zhong-Wu et al. AgRP neurons control structure and function of the medial prefrontal cortex MOLECULAR PSYCHIATRY, 27(10):3951-3960. doi: 10.1038/s41380-022-01691-8. (2022)

Gómez-Valadés AG, Pozo M, Varela L, Boudjadja MB, Ramírez S, Chivite I, Eyre E, Haddad-Tóvolli R, Obri A, Milà-Guasch M, Altirriba J, Schneeberger M, Imbernón M, Garcia-Rendueles AR, Gama-Perez P, Rojo-Ruiz J, **Rácz B**, Alonso MT, Gomis R, Zorzano A, D'Agostino G, Alvarez CV, Nogueiras R, Garcia-Roves PM, Horvath TL, Claret M. Mitochondrial cristae-remodeling protein OPA1 in POMC neurons couples Ca<sup>2+</sup> homeostasis with adipose tissue lipolysis CELL METABOLISM 33: 9 pp. 1820-1835.e9. (2021)

Tóth EZ, Szabó FG, Kandrács Á, Molnár NO, Nagy G, Bagó AG, Erőss L, Fabó D, Hajnal B, **Rácz B**, Wittner L, Ulbert I, Tóth K. Perisomatic Inhibition and Its Relation to Epilepsy and to Synchrony Generation in the Human Neocortex INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES 23: 1 Paper: 202, 27 p. (2022)

O'Neil, SD ; **Racz, B** ; Brown, WE ; Gao, YD ; Soderblom, EJ ; Yasuda, R ; Soderling, SH Action potential-coupled Rho GTPase signaling drives presynaptic plasticity ELIFE 10 Paper: e63756 (2021)

Schroeder S, Hofer SJ, Zimmermann A, Pechlaner R, Dammbroeck C, Pendl T, Marcello GM, Pogatschnigg V, Bergmann M, Müller M, Gschiel V, Ristic S, Tadic J, Iwata K, Richter G, Farzi A, Üçal M, Schäfer U, Poglitsch M, Royer P, Mekis R, Agreiter M, Tölle RC, Sotonyi P, Willeit J, Mairhofer B, Niederkofler H, Pallhuber I, Rungger G, Tilg H, Defrancesco M, Marksteiner J, Sinner F, Magnes C, Pieber TR, Holzer P, Kroemer G, Carmona-Gutierrez D, Scorrano L, Dengjel J, Madl T, Sedej S, Sigrist SJ, **Rácz B**, Kiechl S, Eisenberg T, Madeo F., Dietary spermidine improves cognitive function CELL REPORTS 35 : 2 Paper: 108985 (2021)

G., Mark Marcello ; Péter, Sotonyi ; Miklós, Süth ; **Bence, Rácz** Minireview: High-fructose diet and the ultrastructure of brain synapses ÉLELMISZERVIZSGÁLATI KÖZLEMÉNYEK Special edition : 2020/1 pp. 5-7. , 3 p. (2020)

Maglione M, Kochlamazashvili G, Eisenberg T, **Rácz B**, Michael E, Toppe D, Stumpf A, Wirth A, Zeug A, Müller FE, Moreno-Velasquez L, Sammons RP, Hofer SJ, Madeo F, Maritzen T, Maier N, Ponimaskin E, Schmitz D, Haucke V, Sigrist SJ. Spermidine protects from age-related synaptic alterations at hippocampal mossy fiber-CA3 synapses. SCIENTIFIC REPORTS 9 : 1 p. 19616 (2019)

Liliom, H ; Tarnok, K ; Abraham, Z ; **Racz, B** ; Hausser, A ; Schlett, K Protein kinase D exerts neuroprotective functions during oxidative stress via nuclear factor kappa B-independent signaling pathways JOURNAL OF NEUROCHEMISTRY 142 : 6 pp. 948-961. , 14 p. (2017)

Czeibert, K; Baksa, G ; Grimm, A ; Kozma, I ; Fekete, I ; Falk, Gy ; Nyíri, G ; Sótónyi, P ; **Rác, B** ; Petneházy, Ö Understanding equine petrosal bone: 3D-reconstruction and virtual endoscopy of the middle and inner ear ANATOMIA HISTOLOGIA EMBRYOLOGIA-JOURNAL OF VETERINARY MEDICINE SERIES C 45 : Suppl.1 pp. 20-20. , 1 p. (2016)

Vereczki VK, Veres JM, Müller K, Nagy GA, **Rác, B**, Barsy B, Hájos N.Synaptic Organization of Perisomatic GABAergic Inputs onto the Principal Cells of the Mouse Basolateral Amygdala FRONTIERS IN NEUROANATOMY 10 : 3 Paper: 20 , 19 p. (2016)

Bencsik N, Szíber Z, Liliom H, Tárnok K, Borbély S, Gulyás M, Rátkai A, Szűcs A, Hazai-Novák D, Ellwanger K, **Rác, B**, Pfizenmaier K, Hausser A, Schlett K. Protein kinase D promotes plasticity-induced F-actin stabilization in dendritic spines and regulates memory formation. JOURNAL OF CELL BIOLOGY 210 : 5 pp. 771-783. , 13 p. (2015)

Czeibert, K ; Baksa, G ; Szabó, P ; Sótónyi, P ; **Rác, B** ; Petneházy, Ö Blood supply of the canine brain: a multiway approach with conventional technique, corrosion casting and cryosectioning ANATOMIA HISTOLOGIA EMBRYOLOGIA-JOURNAL OF VETERINARY MEDICINE SERIES C 43 : Suppl. 1. pp. 31-32. , 2 p. (2014)

Sótónyi, P ; Mezei, G ; **Racz, B** ; Dallman, MF ; Abizaid, A ; Horvath, TL Gonadotropin-Releasing Hormone Fibers Contact POMC Neurons in the Hypothalamic Arcuate Nucleus REPRODUCTIVE SCIENCES 17 : 11 pp. 1024-1028. Paper: 20713970, 5 p. (2010)

Kovacs, EG; Szalay, F ; **Racz, B** ; Halasy, K Chronic fasting-induced changes of neuropeptide Y immunoreactivity in the lateral septum of intact and ovariectomized female rats. BRAIN RESEARCH 1153 pp. 103-110. , 8 p. (2007)

Choi, J; Ko, J; **Racz, B**; Burette, A; Lee, JR; Kim, S; Na, M; Lee, HW; Kim, K; Weinberg, RJ et al. Regulation of dendritic spine morphogenesis by insulin receptor substrate 53, a downstream effector of Rac1 and Cdc42 small GTPases JOURNAL OF NEUROSCIENCE 25: 4 pp. 869-879. , 11 p. (2005)

Horton, AC ; **Racz, B** ; Monson, EE ; Lin, AL ; Weinberg, RJ ; Ehlers, MD Polarized secretory trafficking directs cargo for asymmetric dendrite growth and morphogenesis NEURON 48 : 5 pp. 757-771. , 15 p. (2005)

**Racz, B** ; Halasy, K Kappa-opioid receptor in the rodent hippocampus: a comparative immunocytochemical study in the rat, guinea pig, hamster and gerbil. ACTA BIOLOGICA HUNGARICA (1983-2018) 54 : 1 pp. 45-53. , 9 p. (2003)

**Racz, B**; Halasy, K Kappa opioid receptor is expressed by somatostatin- and neuropeptide Y-containing interneurons in the rat hippocampus. BRAIN RESEARCH 931: 1 pp. 50-55. , 6 p. (2002)

Halasy, K ; **Racz, B** ; Maderspach, K Kappa opioid receptors are expressed by interneurons in the CA1 area of the rat hippocampus: a correlated light and electron microscopic immunocytochemical study. JOURNAL OF CHEMICAL NEUROANATOMY 19 : 4 pp. 233-241. , 9 p. (2000)

**Racz, B** ; Fuzesi, M ; Halasy, K The hippocampal opioidergic system: a comparative immunocytochemical study in four rodents. NEUROBIOLOGY - BUDAPEST 6: 4 pp. 429-441., 13 p. (1998)

Füzesi M, **Rác, B**, Eliás B, Halasy K. Enkephalinergic nerve terminals target inhibitory interneurons in the rat hippocampus. NEUROREPORT 8: 11 pp. 2471-2475., 5 p. (1997)

## A szerző közleményeinek tudománymetriai adatai

Közlemény típusok <sup>1</sup>	Száma		Hivatkozások <sup>1</sup>	
	Összesen	Részletezve	Független	Összes
<b>I. Tudományos folyóiratcikk</b>	<a href="#">43</a>	---	---	---
teljes cikk <sup>3</sup> , nemzetközi folyóiratban	---	<a href="#">34</a>	<a href="#">1402</a>	<a href="#">1582</a>
teljes cikk, hazai idegen nyelvű folyóiratban	---	<a href="#">4</a>	<a href="#">10</a>	<a href="#">12</a>
teljes cikk, magyar nyelvű folyóiratban	---	<a href="#">5</a>	0	0
teljes cikk, rövid közlemény	---	0	0	0
<b>II. Könyvek</b>	0	---	---	---
<b>a) Szakkönyv, tankönyv, szerzőként</b>	0	---	---	---
Szakkönyv, kézikönyv, idegen nyelvű	---	0	0	0
Szakkönyv, kézikönyv, magyar nyelvű	---	0	0	0
Felsőoktatási tankönyv	---	0	0	0
<b>b) Szakkönyv, szerkesztőként</b>	0	---	---	---
Szakkönyv, kézikönyv, idegen nyelvű	---	0	---	---
Szakkönyv, kézikönyv, magyar nyelvű	---	0	---	---
Felsőoktatási tankönyv	---	0	---	---
<b>III. Könyvfejezet</b>	0	---	---	---
Könyvfejezet, idegen nyelvű	---	0	0	0
Könyvfejezet, magyar nyelvű	---	0	0	0
Felsőoktatási tankönyvfejezet	---	0	0	0
<b>IV. Konferenciaközlemény<sup>3</sup></b>	<a href="#">1</a>	---	0	0
<b>Tudományos és oktatási közlemények összesen(I-IV.)</b>	<a href="#">44</a>	---	<a href="#">1412</a>	<a href="#">1594</a>
<b>V. Egyéb tudományos</b>	<a href="#">8</a>	---	---	---
Egyéb tudományos művek, ide értve a nem teljes folyóiratcikkeket és a nem ismert lektoráltságú folyóiratokban megjelent teljes folyóiratcikkeket is	---	<a href="#">8</a>	0	0
Szerkesztőségi levelezés, hozzászólások, válaszok	---	0	0	0
<b>VI. Absztrakt</b>	<a href="#">34</a>	---	0	0
<b>Idézettség száma<sup>1</sup></b>	---	---	<a href="#">1412</a>	<a href="#">1594</a>
<b>Hirsch-index<sup>1</sup></b>	<a href="#">16</a>	---	---	---



## Publikációs mutatók az értekezés beadásakor

Eredeti közlemények száma: 43

Összesített impakt faktor: 262,29

Összes független idézetek száma: 1411

h-index: 16

i-index: 24

## Irodalomjegyzék

- ANDRADE, J. P., LUKOYANOV, N. V. & PAULA-BARBOSA, M. M. 2002. Chronic food restriction is associated with subtle dendritic alterations in granule cells of the rat hippocampal formation. *Hippocampus*, 12, 149-64.
- CONNOR, S., WILLIAMS, P. T., ARMSTRONG, B., PETIT, T. L., IVANCO, T. L. & WEEKS, A. C. 2006. Long-term potentiation is associated with changes in synaptic ultrastructure in the rat neocortex. *Synapse*, 59, 378-82.
- ENDRIS, V., WOGATZKY, B., LEIMER, U., BARTSCH, D., ZATYKA, M., LATIF, F., MAHER, E. R., TARIVERDIAN, G., KIRSCH, S., KARCH, D. & RAPPOLD, G. A. 2002. The novel Rho-GTPase activating gene MEGAP/ srGAP3 has a putative role in severe mental retardation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99, 11754-9.
- FIFKOVA, E. & DELAY, R. J. 1982. Cytoplasmic actin in neuronal processes as a possible mediator of synaptic plasticity. *J Cell Biol*, 95, 345-50.
- FONSECA, R. 2012. Activity-dependent actin dynamics are required for the maintenance of long-term plasticity and for synaptic capture. *Eur J Neurosci*, 35, 195-206.
- FONTAN-LOZANO, A., SAEZ-CASSANELLI, J. L., INDA, M. C., DE LOS SANTOS-ARTEAGA, M., SIERRA-DOMINGUEZ, S. A., LOPEZ-LLUCH, G., DELGADO-GARCIA, J. M. & CARRION, A. M. 2007. Caloric restriction increases learning consolidation and facilitates synaptic plasticity through mechanisms dependent on NR2B subunits of the NMDA receptor. *J Neurosci*, 27, 10185-95.
- GDALYAHU, A., LAZARO, M., PENAGARIKANO, O., GOLSHANI, P., TRACHTENBERG, J. T. & GESCHWIND, D. H. 2015. The Autism Related Protein Contactin-Associated Protein-Like 2 (CNTNAP2) Stabilizes New Spines: An In Vivo Mouse Study. *PLoS One*, 10, e0125633.
- HARRIS, K. M. & STEVENS, J. K. 1989. Dendritic spines of CA 1 pyramidal cells in the rat hippocampus: serial electron microscopy with reference to their biophysical characteristics. *J Neurosci*, 9, 2982-97.
- HERCULANO-HOUZEL, S. 2012. The remarkable, yet not extraordinary, human brain as a scaled-up primate brain and its associated cost. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109 Suppl 1, 10661-8.
- HERCULANO-HOUZEL, S., MOTA, B. & LENT, R. 2006. Cellular scaling rules for rodent brains. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103, 12138-43.
- HORI, N., HIROTSU, I., DAVIS, P. J. & CARPENTER, D. O. 1992. Long-term potentiation is lost in aged rats but preserved by calorie restriction. *Neuroreport*, 3, 1085-8.
- IDROBO, F., NANDY, K., MOSTOFSKY, D. I., BLATT, L. & NANDY, L. 1987. Dietary restriction: effects on radial maze learning and lipofuscin pigment deposition in the hippocampus and frontal cortex. *Arch Gerontol Geriatr*, 6, 355-62.
- KANDEL, E. R. 2013. Principles of neural science. 5th ed. New York: McGraw-Hill.
- KASAI, H., HAYAMA, T., ISHIKAWA, M., WATANABE, S., YAGISHITA, S. & NOGUCHI, J. 2010. Learning rules and persistence of dendritic spines. *Eur J Neurosci*, 32, 241-9.
- LISKA, A., BERTERO, A., GOMOLKA, R., SABBIONI, M., GALBUSERA, A., BARSOTTI, N., PANZERI, S., SCATTONI, M. L., PASQUALETTI, M. & GOZZI, A. 2018. Homozygous Loss of Autism-Risk Gene CNTNAP2 Results in Reduced Local and Long-Range Prefrontal Functional Connectivity. *Cereb Cortex*, 28, 1141-1153.
- MAKINO, H. & MALINOW, R. 2009. AMPA receptor incorporation into synapses during LTP: the role of lateral movement and exocytosis. *Neuron*, 64, 381-90.
- MASORO, E. J. 2001. Physiology of aging. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*, 11 Suppl, S218-22.
- MATSUZAKI, M., ELLIS-DAVIES, G. C., NEMOTO, T., MIYASHITA, Y., IINO, M. & KASAI, H. 2001. Dendritic spine geometry is critical for AMPA receptor expression in hippocampal CA1 pyramidal neurons. *Nat Neurosci*, 4, 1086-92.
- NEUHOFF, H., ROEPER, J. & SCHWEIZER, M. 1999. Activity-dependent formation of perforated synapses in cultured hippocampal neurons. *Eur J Neurosci*, 11, 4241-50.
- NIKONENKO, I., JOURDAIN, P., ALBERI, S., TONI, N. & MULLER, D. 2002. Activity-induced changes of spine morphology. *Hippocampus*, 12, 585-91.
- NOGUCHI, J., NAGAOKA, A., HAYAMA, T., UCAR, H., YAGISHITA, S., TAKAHASHI, N. & KASAI, H. 2019. Bidirectional in vivo structural dendritic spine plasticity revealed by two-photon glutamate uncaging in the mouse neocortex. *Sci Rep*, 9, 13922.
- PENAGARIKANO, O., ABRAHAMS, B. S., HERMAN, E. I., WINDEN, K. D., GDALYAHU, A., DONG, H., SONNENBLICK, L. I., GRUVER, R., ALMAJANO, J., BRAGIN, A., GOLSHANI, P., TRACHTENBERG, J. T., PELES, E. & GESCHWIND, D. H. 2011. Absence of CNTNAP2 leads to epilepsy, neuronal migration abnormalities, and core autism-related deficits. *Cell*, 147, 235-46.

- PENZES, P. & CAHILL, M. E. 2012. Deconstructing signal transduction pathways that regulate the actin cytoskeleton in dendritic spines. *Cytoskeleton (Hoboken)*.
- RAMÓN Y CAJAL, S. 1952. *Neuronismo o reticularismo; las pruebas objetivas de la unidad anatomica de las celulas nerviosas*, Madrid,, Consejo Superior de Investigaciones Cientificas, Instituto Ramon y Cajal.
- RIBEIRO, L. F., CATARINO, T., SANTOS, S. D., BENOIST, M., VAN LEEUWEN, J. F., ESTEBAN, J. A. & CARVALHO, A. L. 2014. Ghrelin triggers the synaptic incorporation of AMPA receptors in the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 111, E149-58.
- SODERLING, S. H., LANGEBERG, L. K., SODERLING, J. A., DAVEE, S. M., SIMERLY, R., RABER, J. & SCOTT, J. D. 2003. Loss of WAVE-1 causes sensorimotor retardation and reduced learning and memory in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100, 1723-8.
- SORRA, K. E. & HARRIS, K. M. 2000. Overview on the structure, composition, function, development, and plasticity of hippocampal dendritic spines. *Hippocampus*, 10, 501-11.
- STEWART, J., MITCHELL, J. & KALANT, N. 1989. The effects of life-long food restriction on spatial memory in young and aged Fischer 344 rats measured in the eight-arm radial and the Morris water mazes. *Neurobiol Aging*, 10, 669-75.
- STEWART, M. G., MEDVEDEV, N. I., POPOV, V. I., SCHOEPFER, R., DAVIES, H. A., MURPHY, K., DALLERAC, G. M., KRAEV, I. V. & RODRIGUEZ, J. J. 2005. Chemically induced long-term potentiation increases the number of perforated and complex postsynaptic densities but does not alter dendritic spine volume in CA1 of adult mouse hippocampal slices. *Eur J Neurosci*, 21, 3368-78.
- STRAUSS, K. A., PUFFENBERGER, E. G., HUENTELMAN, M. J., GOTTLIEB, S., DOBRIN, S. E., PAROD, J. M., STEPHAN, D. A. & MORTON, D. H. 2006. Recessive symptomatic focal epilepsy and mutant contactin-associated protein-like 2. *N Engl J Med*, 354, 1370-7.
- TONI, N., BUCHS, P. A., NIKONENKO, I., BRON, C. R. & MULLER, D. 1999. LTP promotes formation of multiple spine synapses between a single axon terminal and a dendrite. *Nature*, 402, 421-5.
- WEINDRUCH, R. & SOHAL, R. S. 1997. Seminars in medicine of the Beth Israel Deaconess Medical Center. Caloric intake and aging. *N Engl J Med*, 337, 986-94.

## Köszönetnyilvánítás

---

Jelen tézisekben bemutatott kutatási eredmények az Országos Tudományos Kutatási Alap (OTKA), a Nemzeti Kutatási és Fejlesztési Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (NKFIH), az Állatorvostudományi Egyetem, valamint a National Institutes of Health (NIH, USA) ill. az Európai Szociális Alap (EFOP) támogatásával valósultak meg.

Köszönöm Rimóczi Imrénének, Halasy Katalinnak, Sótonyi Péternek, Richard Weinbergnek, Michael Ehlersnek, és Scott Soderlingnek a kutatói pályám során nyújtott önzetlen és magas szintű szakmai képzést és iránymutatást. Köszönettel tartozom Kristen Phendnek, Susan Burretnek, Magyar Tündének és Pop Renátának a kimagaslóan precíz és pontos laboratóriumi és mikroszkópos mintaelőkészítési asszisztenciáért. Nélkülük az értekezésben bemutatott anyagok nem jöhettek volna létre ilyen minőségben.

Köszönöm családom és kollégáim önzetlen támogatását kutatómunkámhoz.