

Válasz Dr. Toldy József bírálatára

Először is szeretném megköszönni Dr. Toldy József professzor úrnak, egykori tanáromnak, hogy időt szakított értekezésem kritikus elolvasására és bírálatára. Megjegyzéseiért, gondolatébresztő kérdéseiért hálás vagyok, egyben nagyra értékelem, hogy az értekezésben előforduló formai és szerkesztési hibákra felhívta a figyelmemet. Sajnos egy ekkora mű összeállításakor és többszöri átolvasásakor is előfordulnak hibák, elütések, amelyek a szakavatott szemnek feltűnnek, de a szerző már átsiklik felette. Köszönöm dicsérő megjegyzéseit az értekezés megjelenésével és kivitelezésével kapcsolatban.

A felvetett kérdésekre és észrevételekre az alábbiakban válaszolok.

Mi alapján került be, vagy maradt ki valami a Rövidítések jegyzékéből? Vannak benne csak egyszer-kétszer előforduló, ugyanakkor közismert fogalmak. Mindjárt az első AL: ad libitum. Ezzel szemben, kevesbé közismertek (pl. a fehérfje-állványzat fehérfjei (Shank/ProSAP)) kimaradtak a jegyzékből.

A rövidítések jegyzékéből a jelzett magyarázatok figyelmetlenségéből maradtak ki, hasonlóan fentebb jelzett formai hibákhoz. Bár törekedtem arra, hogy a jegyzék ne pusztán a betűszavak feloldását adja meg, ahol szükségét éreztem, ott rövid magyarázatot is fűztem az adott rövidítéshez. Elképzelhető, hogy esetemben a kevesebb magyarázat, de precízebb lista elkerülhetővé tette volna a jelzett hiányt. Mindenestere jelen válaszomban feloldom a rövidítést: A Shank szinaptikus állványzatfehérfje egy családot alkotnak, melyek kulcsszerepet játszanak a neuronok közötti szinapszisok kialakításában és működésében. A Shank elnevezés *a Scaffolding proteins with Ankyrin repeats and a SH3 domain* szavak. A ProSAP pedig *Proline-rich Synapse-Associated Protein* rövidítése. Ezek a fehérfje a postszinaptikus denzitás állványzatban található meg, és fontos szerepet töltenek be a szinaptikus transzmisszióban, azaz az információátadásban a neuronok között.

Noha az értekezés magas színvonalú, átolvasása után egy kicsi hiányérzete talán azért marad az olvasónak, mert a legfrissebb eredmények, irodalmi hivatkozások csak nagyon módjával találhatók meg a Bevezetésben is és a Megvitátásban is. Az Irodalomjegyzékben felsorolt cikkek kevesebb, mint 8%-a 2015 utáni publikáció.

Bírálóm ezen, a téma irodalmának nem teljesen naprakész mivoltát érintő visszajelzésével egyet kell értenem, egyben köszönöm, hogy erre felhívta a figyelmemet. Az értekezés korábbi, közel két évtizedes kutatómunkámon alapul, amelyet megpróbáltam önálló és egységes szerkezetbe formálni. Alapvetően valóban azokra az irodalmakra támaszkodtam, amely ezalatt az időszak alatt a szakterület legfontosabb felfedezéseit tartalmazták. Mivel pont a jelzett 2015 év környékén kezdtem más agyterülettel és kutatási irányokkal foglalkozni, az idevonatkozó irodalom naprakész követése alább hagyott. Az észrevételével tehát mindenképpen jogos, mentségemül szolgáljon, hogy az értekezés írásakor próbáltam az elmúlt évek tüskeszinapszis-kutatásairól elsősorban „*review*” típusú cikkeket hivatkozni. Ez vezetett bírálóm által is jelzett aránytalansághoz. Így az értekezésben hivatkozott irodalomjegyzék nem kizárólagos forrásként értelmezendő, és mindössze egy átfogó képet nyújt az adott témában elérhető kutatásokról abból az időből, amikor én is ezen a területen dolgoztam. A bírálatokra adott válaszaimban azonban igyekeztem törekedni arra, hogy a 2015 után megjelent irodalmi adatok függvényében mutassam be az eredményeink jelentőségét.

A Bíráló – lévén nem hisztológus -, hálás lenne, ha a Jelölt bővebben kifejtené, hogy mit ért azon megjegyzése alatt, hogy „... technikai megközelítése némileg eltér a kortárs „főáramlattól”?

A „*technikai megközelítése némileg eltér a kortárs főáramlattól*”, arra utal, hogy a kutatásom módszertana és technikai megoldásai (fény- és elektronmikroszkópia, kvantitatív analízis) archaikusnak, ódivatúnak tűnhet, amely megközelítés eltér az adott tudományterületen napjainkban leggyakrabban alkalmazott korszerű, modern módszerektől vagy technikáktól (pl. optogenetika, szuperrezolúciós technikák, *in vitro* iRNs technika, egysejtes RNS-szekvenálás, connectome mapping - neuronális kapcsolat térképezés, stb). Bár más, akár könnyebb alkalmazhatóságú technológiák is elérhetők a szinaptikus idegtudomány területén, az elektronmikroszkópos analízis egyedülálló részletességet és információt kínál, így véleményem szerint továbbra is kulcsszerepet játszik a szinaptikus kutatásokban. Azonban az mindenképpen látható az általam prezentált munkából is, hogy ma már az elektronmikroszkópia csupán más, korszerűbb technológiákkal kiegészülve alkalmazható, amely integrált megközelítés által lehetővé válik a szinaptikus folyamatok többdimenziós megértése.

Mi a Septin7 specifikus tüskenyaki lokalizációjának lényege a működés szempontjából? Egyáltalán, mi a funkciója?

A Septinek GTP-kötő fehérjék, amelyek heteromer filamentumokká polimerizálódnak és kötegeket vagy gyűrűs szerkezeteket hoznak létre *in vitro* és *in vivo* is. E tulajdonságaik és a membránnal, F-aktinnal és mikrotubulusokkal való kapcsolódási képességük miatt a Septineket általában negyedik citoskeletális komponensnek tekintik (Mostowy & Cossart, 2012). A Septin7 jellemző lokalizációja a dendritelágazódásoknál, de különösen a filopodiumok, ill. tüskék nyaki részének tövében nagy hasonlatosságot mutat a Septinek lokalizációjával például a bimbónyagnál élesztőben. A bimbónyagnál az élesztő Septin összeszerelődése számos fehérje megfelelő lokalizációjának állványzataként működik, beleértve a mitotikus orsó pozícionálását, a sejtciklust szabályozó fehérjéket és a sejtfa szintézisében részt vevő fehérjéket is (Farkasovsky, 2020). Mivel a dendrittüskék és dendritelágazások kialakulása a dendrit-törzsből elsősorban ebben az esetben is polarizált membránnövekedéstől függ, régóta feltételezik, hogy a neuronokban előforduló Septinek az élesztő Septinekhez hasonló szerepet játszanak, elősegítik a membránrészek és a fehérjék polarizált szállítását a kialakuló nyúlványokba vagy a kezdeti elágazásokba. Élesztőben a bimbónyagnál lévő Septingyűrű "*diffúziós gátként*" is működik az anya és a leánysejtek kompartmentalizálása és szétválasztása érdekében (Takizawa *et al.*, 2000).

A neuronok dendritjeinek felszínén található dendrittüskék is nagyfokú fizikai és funkcionális kompartmentalizációt mutatnak (Hayashi & Majewska, 2005). Mivel a dendriteken lévő filopodiumokból kialakulhatnak dendrittüskék (Fiala *et al.*, 1998; Tada & Sheng, 2006), feltételezik, hogy a Septinek, így a Septin7 is diffúziós gátként működnek a tüskék tövében, amely megakadályozza a dendrittörzs és az tüske alkotóelemeinek “szivárgását”, visszajutását a tüskéből a dendrittörzsbe. Ily módon a Septinek elősegítik a fejlődő nyúlványok növekedését, molekuláris érését és stabilitását, amelyek végül érett, biokémiailag (és funkcionálisan) is kompartmentalizált posztszinaptikus dendrittüskéket eredményeznek.

Ezzel összhangban van az a megfigyelés is, miszerint a Septinek túlexpressziója fokozza, míg a gátlása csökkenti az érett tüskék sűrűségét (Tada *et al.*, 2007). Továbbá a Septin7 elősegíti a dendrittüskék stabilitását és érését - ezt a funkciót az 'ezer és egy aminosav kináz 2' (TAOK2) szabályozza. A TAOK2 foszforilálja a Sept7 C-terminális treoninját (T426), amely a dendritikus tüskék bázisáról a csúcsra helyeződik át. A foszforilált pT426-Sept7 nemcsak stabilabban kötődik a tüskecsúcshoz, mint a tüske alapjához, hanem kölcsönhatásba lép a poszt-szinaptikus állványzatfehérjével, a PSD95-tel is, és foszforilációfüggő módon korlátozza annak diffúzióját (Yadav *et al.*, 2017). Összefoglalva, a Septinek által kialakított diffúziós barrierek elősegítik a tüskeszinapszisok molekuláris differenciálódását, valamint a dendrittüskék stabilitását és növekedését.

A KO-s egerekben megfigyelt finomszerkezeti változások között valószínűleg van olyan, ami a génműködés kiesésének egyenes következménye. Elképzelhetőek-e olyan közvetett változások, melyek a központi idegrendszer valamilyen kompenzációs folyamatára utalnak?

Köszönöm a felvetett kérdést, amely rendkívül fontos problémára világít rá, különösen az annyira komplex és összetett szövet esetében, mint az idegszövet. A KO, teljes gén- vagy gének kiütésével létrehozott egerekben megfigyelt változások között valóban előfordulhatnak ún. alkalmazkodási vagy kompenzációs változások, amelyek közvetlenül, vagy közvetve a génműködés kiesésének következményei lehetnek. Az adott gén hiányában jelentkező funkcióvesztés kompenzációs mechanizmusokat kiválthat, sőt bizonyítottan ki is vált, amelyek célja az adott agyterület, vagy neuronális hálózat funkciójának és normális működésének fenntartása. Ilyen kompenzációs folyamatokra a központi idegrendszer esetében számos példát találunk az irodalomban. A kiesett gén jelenlétének hiányában más gének expressziójának szabályozása megváltozhat: egyes gének kifejeződése fokozódhat, míg másoké csökkenhet az egyensúly fenntartása érdekében. A szinaptikus kompenzációs mechanizmusok alapvető fontosságúak az idegi működés és a plaszticitás fenntartásához, például neurológiai rendellenességek esetén. Éppen ezért a neurológiai betegségek KO modelljei értékes eszközök e mechanizmusok tanulmányozására és a lehetséges terápiás célpontok azonosítására.

Fontos, hogy a génesztés hátterében álló változások rendkívül összetettek lehetnek. A génkiesés hatásainak függvényében az adaptációs mechanizmusok változhatnak, de ezen folyamatok célja az egész szervezet működési egyensúlyának fenntartása. Az ilyen változások és adaptációk megértése kulcsfontosságú a genetikai funkciók és a szervezet homeosztázisának megértéséhez. A genetikai manipulációk során azonban mindig figyelembe kell venni a modellrendszer korlátait és az eredmények értelmezésének komplexitását. Ez különösen a teljes vagy full-KO modellállatok esetében jelenthet problémát, hiszen egy gén teljes eltűnése minden sejtből számos, a kutató számára is ismeretlen kompenzációs folyamatot indíthat el. Éppen ezért a korszerű idegtudomány már képes célzottan, egyes sejtípusokban, vagy neuron populációkból, akár régióspecifikusan, a génhány következményeinek vizsgálatára. (pl. az általunk is használt Cre/LoxP rendszer).

A mi konkrét vizsgálatunk esetében a génesztés következtében megfigyelhető változások – véleményem szerint – a szinaptikus kapcsolatrendszerben megjelenő azon közvetett kompenzációs mechanizmusokat mutatja, amely az aktin szabályozás nem megfelelő működése során kialakul. A dupla aszimmetrikus PSD és két preszinaptikus terminális a filopodium-szerű tüskén mind a WAVE-

1, mind pedig az Arp2/3 eltűnése során felfedezhető, abnormális szinapszis fajta, ami olybá tűnik, mintha a terminálisok „kétségbeesetten” próbálnák a csökkenő számú és egyre vékonyabbá váló még megmaradt tüskék felszínén megtartani szinaptikus kapcsolataikat (39. ábra; 40. L ábra, és 42. D ábra). Amikor ez már nem lehetséges a tüskék elvesztése miatt, akkor pedig közvetlenül a dendrit-törzsre helyeződnek át (42. C ábra). Hasonlóan, a CNTNAP2 elvesztése során kialakuló szinaptikus átrendeződés egy ilyen kompenzációra utal: kevesebb a serkentő szinapszis, így a megmaradt tüskék nagyobbak lesznek, hosszabb és komplexebb PSD-al (44. ábra). Sajnos, az alapvető fontosságú gének ill. géntermékek hiányát nem tudja az idegszövet maradéktalanul, szerkezeti átalakulással kompenzálni, így megjelennek a neurológiai tünetek. Ezen mechanizmusok mélyebb és részletesebb megismerése talán elvezet minket egyszer a megfelelő gyógymódok – az igazi és működő kompenzáció megtalálása felé.

Kijelenthetjük-e, hogy a csökkentett táplálékbevitel az nemcsak az elhízás és a szív-keringés problémák elkerülése miatt javasolt, de javítja a központi idegrendszeri funkciókat is? Vannak-e ilyen humán vonatkozású irodalmi adatok?

Igen, számos kutatás és irodalmi adat utal arra, hogy a csökkentett táplálékbevitel, vagy az ún. kalóriakorlátozás, számos egészségügyi előnnyel járhat, sőt a pozitív hatások az idegrendszeri funkciókra is kiterjednek. Kutatói érdeklődésem is alapvetően ebbe az irányba fordult az utóbbi időben. A kalóriakorlátozással az agyban neuroprotektív hatások érhetőek el, amelyek csökkenthetik a neurodegeneráció kockázatát és javíthatják az agy funkcionális teljesítményét (Mattson, 2012). Szintén elősegítheti kalóriakorlátozás több formája a szinaptikus plaszticitást, (Fontan-Lozano *et al.*, 2008; Popov *et al.*, 2020) továbbá csökkentheti a neuroinflammációt, amelynek neuroprotektív hatása lehet, mivel a krónikus gyulladás összefügghet számos neurodegeneratív elváltozással (Wang *et al.*, 2021; Portero-Tresserra *et al.*, 2023). Megfigyelték az ilyen módon táplált állatok esetében az alacsonyabb oxidatív stresszt is, amely szintén előnyös lehet az idegsejtek számára. (Hadem *et al.*, 2019; Pamplona *et al.*, 2019; Lobo *et al.*, 2022) Végül többek között mi is leírtuk, hogy a kalóriacsökkentett táplálás, vagy az ezt a hatást előidéző képes molekuláris intervenció (*caloric-restriction mimetics*) javíthatják a kognitív funkciókat, sőt a memóriát és a tanulási hatékonyságot is (Maglione *et al.*, 2019; Schroeder *et al.*, 2021).

Az ismertett eredmények (pl. ami az aktin-alapú tüskéváz szabályozásában résztvevő fehérjék kompartmentalizációját, lokalizációját illeti), mennyire általánosíthatóak? A megállapítások érvényesek nem glutamaterg (pl. kolinerg, katekolaminerg) szinapszisokra is?

A legátfogóbb kutatásokat a szinaptikus citoszkeletonra vonatkozóan a glutamát neurotranszmitterrel működő pyramisisejtek dendrittüskéin végezték. Más neurotranszmittereket, például acetilkolint vagy katekolaminokat használó szinapszisokban más szabályozó mechanizmusok is részt vesznek és természetesen a szinapszisban felszabaduló neurotranszmitter ill. neurotranszmitter-receptor típusa is befolyásolhatja a citoszkeleton szerveződését. Ez annál is inkább így van, mivel a szinaptikus citoszkeleton szabályozó enzimek az upstream jelátvitel szigorú kontrollja alatt állnak, így végül is a neurotranszmitter receptor és kapcsolódó állvány- és jelátviteli fehérjék közvetítik az adott vázszerkezet felé a szabályozási információt. Mivel a kérdésben említett szinapszisokban alapvetően nem

glutamát receptorok vannak, így a szinaptikus citoszkeleton szerveződése is eltérhet. Bár az ilyen, nem glutamáterg típusú szinapszisok vázára vonatkozó adat igen kevés van az irodalomban, egyéb szinaptikus kapcsolatok példái arra utalnak, hogy a szinaptikus sejtvezeték szerveződése magasfokú rendezettséget és kompartmentalizációt mutat - pl. a kolínerg neuromuszkuláris kapcsolatok esetében is (Alvarez-Suarez *et al.*, 2021). Így az aktin-sejtvezeték szabályozása és a fehérjék ill. fehérje domének lokalizációja eltérhet a glutamáterg szinapszisektől, igazodva az adott kapcsolat funkcionális szükségleteihez. Az összehasonlító kutatások és a különböző típusú szinapszisokra fókuszáló vizsgálatok segíthetnek megérteni az egyes szinaptikus kapcsolatok specifikus szabályozási mechanizmusait, és választ adni arra a kérdésre, hogy a szinaptikus sejtvezeték-szerveződése univerzális molekuláris gépezettel rendelkezik, vagy az adott neurotranszmitter rendszer sajátosságait hordozza magán.

„... a tüskék egymással kölcsönhatásban lévő funkcionális területek (domének) összekapcsolt rendszereit tartalmazzák, amelyek a tüske növekedése és a morfológiai plaszticitás során koordináltan skálázódnak”.

Bírálom kérése és felvetése a fentiek bővebb kifejtésére teljesen érthető és megalapozott, hiszen ez a mondat tartalmazza a glutamáterg dendrittüskék általunk leírt morfo-funkcionális működésére vonatkozó alapvetést is. Lényegét tekintve azt szerettem volna kifejezni, hogy a tüskék plaszticitás során mutatott aktivitás függő szerkezeti és molekuláris átrendeződése (i) a neurotranszmitter-receptorok és állványzatuk (a PSD-domén), (ii) a szinaptikus „áruforglamat” bonyolító endocitotikus zóna (EZ-domén) és (iii) a tüske méretét és alakját az aktivitáshoz igazító citoszkéletális gépezet („méretalakító-domén”) közötti összehangolt kölcsönhatásnak köszönhető. Mivel ezen doménekre jellemző fehérjék kvantitatív megoszlása az általunk vizsgált változatos méretű és alakú dendrittüske esetében hasonló pozíciót ill. lokációt mutatott, ez egyfajta koordinált skálázódásnak, vagy „méretarányos disztribúciónak” fogható fel. Az adott domén tehát igazodik mind méretét, mind pozícióját tekintve az alakját az aktivitáshoz igazító dendrittüske funkcionális kivánalmainak megfelelően. Hasonló skálázódást írtak le korábban a szinapszissal kapcsolatban a „nagyobb tüske-nagyobb PSD-több glutamát receptor” korreláció esetében is (Harris & Stevens, 1989; Nusser *et al.*, 1998; Bourne & Harris, 2008).

Végezetül szeretném ismét megköszönni Prof. Toldi Józsefnek a bírálat elkészítésébe fektetett gondos munkáját, és hogy az értekezés bírálata során méltatta a kutatási téma fontosságát. Bízom abban, hogy elfogadja válaszaikat s továbbra is támogatja a nyilvános vitára bocsátást és sikeres védelem esetén az MTA doktora cím odaítélését.



Kelt: Budapest, 2024. január 09.

A bírálatra adott válaszban hivatkozott irodalom:

- Alvarez-Suarez, P., Nowak, N., Protasiuk-Filipunas, A., Yamazaki, H., Proszynski, T.J. & Gawor, M. (2021) Drebrin Regulates Acetylcholine Receptor Clustering and Organization of Microtubules at the Postsynaptic Machinery. *International journal of molecular sciences*, **22**.
- Bourne, J.N. & Harris, K.M. (2008) Balancing structure and function at hippocampal dendritic spines. *Annu Rev Neurosci*, **31**, 47-67.
- Farkasovsky, M. (2020) Septin architecture and function in budding yeast. *Biological chemistry*, **401**, 903-919.
- Fiala, J.C., Feinberg, M., Popov, V. & Harris, K.M. (1998) Synaptogenesis via dendritic filopodia in developing hippocampal area CA1. *J Neurosci*, **18**, 8900-8911.
- Fontan-Lozano, A., Lopez-Lluch, G., Delgado-Garcia, J.M., Navas, P. & Carrion, A.M. (2008) Molecular bases of caloric restriction regulation of neuronal synaptic plasticity. *Mol Neurobiol*, **38**, 167-177.
- Hadem, I.K.H., Majaw, T., Kharbuli, B. & Sharma, R. (2019) Beneficial effects of dietary restriction in aging brain. *Journal of chemical neuroanatomy*, **95**, 123-133.
- 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**, 2982-2997.
- Hayashi, Y. & Majewska, A.K. (2005) Dendritic spine geometry: functional implication and regulation. *Neuron*, **46**, 529-532.
- Lobo, F., Haase, J. & Brandhorst, S. (2022) The Effects of Dietary Interventions on Brain Aging and Neurological Diseases. *Nutrients*, **14**.
- Maglione, M., Kochlamazashvili, G., Eisenberg, T., Racz, B., Michael, E., Toppe, D., Stumpf, A., Wirth, A., Zeug, A., Muller, F.E., Moreno-Velasquez, L., Sammons, R.P., Hofer, S.J., Madeo, F., Maritzen, T., Maier, N., Ponimaskin, E., Schmitz, D., Haucke, V. & Sigrist, S.J. (2019) Spermidine protects from age-related synaptic alterations at hippocampal mossy fiber-CA3 synapses. *Scientific reports*, **9**, 19616.
- Mattson, M.P. (2012) Energy intake and exercise as determinants of brain health and vulnerability to injury and disease. *Cell metabolism*, **16**, 706-722.

- Mostowy, S. & Cossart, P. (2012) Septins: the fourth component of the cytoskeleton. *Nat Rev Mol Cell Biol*, **13**, 183-194.
- Nusser, Z., Lujan, R., Laube, G., Roberts, J.D., Molnar, E. & Somogyi, P. (1998) Cell type and pathway dependence of synaptic AMPA receptor number and variability in the hippocampus. *Neuron*, **21**, 545-559.
- Pamplona, R., Borrás, C., Jové, M., Pradas, I., Ferrer, I. & Vina, J. (2019) Redox lipidomics to better understand brain aging and function. *Free radical biology & medicine*, **144**, 310-321.
- Popov, A., Denisov, P., Bychkov, M., Brazhe, A., Lyukmanova, E., Shenkarev, Z., Lazareva, N., Verkhatsky, A. & Semyanov, A. (2020) Caloric restriction triggers morphofunctional remodeling of astrocytes and enhances synaptic plasticity in the mouse hippocampus. *Cell death & disease*, **11**, 208.
- Portero-Tresserra, M., Galofre-Lopez, N., Pallares, E., Gimenez-Montes, C., Barcia, C., Granero, R., Rojic-Becker, D., Vale-Martinez, A., Marti-Nicolovius, M. & Guillazo-Blanch, G. (2023) Effects of Caloric Restriction on Spatial Object Recognition Memory, Hippocampal Neuron Loss and Neuroinflammation in Aged Rats. *Nutrients*, **15**.
- Schroeder, S., Hofer, S.J., Zimmermann, A., Pechlaner, R., Dammbroeck, C., Pendl, T., Marcello, G.M., Pogatschnigg, V., Bergmann, M., Muller, M., Gschiel, V., Ristic, S., Tadic, J., Iwata, K., Richter, G., Farzi, A., Ucal, M., Schafer, U., Poglitsch, M., Royer, P., Mekis, R., Agreiter, M., Tolle, R.C., Sotonyi, P., Willeit, J., Mairhofer, B., Niederkofler, H., Pallhuber, I., Rungger, G., Tilg, H., Defrancesco, M., Marksteiner, J., Sinner, F., Magnes, C., Pieber, T.R., Holzer, P., Kroemer, G., Carmona-Gutierrez, D., Scorrano, L., Dengjel, J., Madl, T., Sedej, S., Sigrist, S.J., Racz, B., Kiechl, S., Eisenberg, T. & Madeo, F. (2021) Dietary spermidine improves cognitive function. *Cell reports*, **35**, 108985.
- Tada, T. & Sheng, M. (2006) Molecular mechanisms of dendritic spine morphogenesis. *Curr Opin Neurobiol*, **16**, 95-101.
- Tada, T., Simonetta, A., Batterton, M., Kinoshita, M., Edbauer, D. & Sheng, M. (2007) Role of Septin cytoskeleton in spine morphogenesis and dendrite development in neurons. *Curr Biol*, **17**, 1752-1758.
- Takizawa, P.A., DeRisi, J.L., Wilhelm, J.E. & Vale, R.D. (2000) Plasma membrane compartmentalization in yeast by messenger RNA transport and a septin diffusion barrier. *Science*, **290**, 341-344.
- Wang, R., Zhou, Z., Wang, D., Zhao, Q., Zhang, C., Liu, C., Zhao, H., Yuan, C., Yuan, D. & Wang, T. (2021) Caloric restriction ameliorates high-fat diet induced cognitive deficits through

attenuating neuroinflammation via the TREM2-PI3K/AKT signaling pathway. *Food & function*, **12**, 6464-6478.

Yadav, S., Oses-Prieto, J.A., Peters, C.J., Zhou, J., Pleasure, S.J., Burlingame, A.L., Jan, L.Y. & Jan, Y.N. (2017) TAOK2 Kinase Mediates PSD95 Stability and Dendritic Spine Maturation through Septin7 Phosphorylation. *Neuron*, **93**, 379-393.