

Opponensi vélemény

Dr. Hangya Balázs: A bazális előagy szerepe a tanulási- és memóriafolyamatok szabályozásában

című, az MTA doktora címért benyújtott értekezéséről

Az MTA doktori fokozat elnyerésére benyújtott értekezés a Jelölt PhD fokozat megszerzését követő nagyjából 14 év eredményeit tartalmazza. Dr Hangya Balázs tézises doktori értekezése összesen 26 oldal, amelyben 10 oldalnyi az irodalom jegyzék. Jelölt a disszertációt magyar nyelven nyújtotta be, amelynek alapját 7 saját publikáció képezi, ezek mindegyike nemzetközileg igen rangos folyóiratban jelent meg. A disszertáció alapvetően a bazális előagy ideghálózatainak működését vizsgálja a magatartás, illetve a hippocampális ritmogenezis tekintetében.

Dr. Hangya Balázs értekezése kiemelkedő tudományos teljesítmény, amely a bazális előagy neuronpopulációinak – különösen a kolinerg és GABAerg rendszereknek – a tanulási, memória- és oszcillációs folyamatokban betöltött szerepét vizsgálja, világszínvonalú módszertani eszköztárral. A disszertáció két tematikus részre tagolódik: az első a bazális előagy szabályozó szerepét elemzi magatartási paradigmákban, míg a második rész a bazális előagy-ból kiinduló oszcillációs mechanizmusokra koncentrál.

Az értekezés alapját hét darab, nemzetközileg vezető folyóiratban (Cell, Nature Communications, Nature Neuroscience stb.) megjelent publikáció képezi. A dolgozat formailag jól strukturált, nyelvezete összességében igényes, tudományosan pontos, bár néhány helyen stilisztikai és helyesírási hibák találhatók, amelyek részletezésére nem térek ki. A tézis alapú dolgozat tömörsége kizárja az elmélyült leírásokat, így a forma okolható, amennyiben az irodalmi áttekintés, az eredmények, vagy a megvitatás részek nem tudják visszaadni mindazt, ami a dolgozat alapjául szolgáló publikációkban benne van. Tömörsége ellenére a témák felvezetése tartalmas, ugyanakkor eredeti rálátást nyújt, jól bizonyítva a Jelölt jártasságát a témában. Külön elismerés illeti a szerzőt a kísérletek multidiszciplinaritásáért, amely egyesíti az optogenetikát, magatartásvizsgálatokat, neurokémiailag azonosított neurontípusok elektrofiziológiai regisztrációját, matematikai modellezést és rendkívül precíz kvantifikációkat.

Szakmai értékelés:

Az értekezés első részében Jelölt a bazális előagy kolinerg és GABAerg sejtjeinek funkcionális szerepét tárja fel különböző tanulási feladatok során úgy, hogy a magatartástereszték alatt regisztrált sejteket optogenetikai módszerekkel jelöli, illetve ezek aktivitását szelektíven serkenti és gátolja, megvizsgálva hatásukat a különböző magatartási komponensekre. Kiderült, hogy a bazális előagy kolinerg neuronjai büntetés és jutalom hatására is fokozzák aktivitásukat meglepően rövid látenciával, a jutalom hatására kialakuló aktivitásnövekedés mértéke az elvárás függvényében változik. Tehát a kolinerg sejtek egy előjel nélküli előrejelzési hiba kódolási stratégiát használnak, de pavlovi kondicionálás alatt a kolinerg neuronok a feltételes és feltétlen ingerekre is válaszolnak, aktivitásmintázatuk alapján prediktálható az állatok reakciós ideje. Arra is fény derült, hogy a kolinerg neuronok elektromos aktivitása igen heterogén, a sejtek egy részét kisüléssorozatos akciós potenciál leadás jellemezte, a második csoport neuronjait reguláris tüzelés, a harmadikét pedig folytonos eloszlású „interspike-intervallumok” (Poisson-szerű sejtek). In vitro túlélő agyszelet technikát használva kiderült, hogy a három féle in vivo aktivitásért kétféle kolinerg neuron felelős, egyikük képes mind a kisüléssorozatos, mind pedig a Poisson-szerű aktivitást mutatni a membránpotenciál polarizációja és az aktiváció mértékének függvényében. A kisüléssorozatos tüzelésű kolinerg neuronok aktivitását jelentős szinkronitás jellemzi, ezek kisüléssorozatai összefüggést mutatnak az agykérgi populációs aktivitással, ami a magatartásteresztékben a válaszadás jelenlétét vagy hiányát prediktálta. A reguláris tüzelésű kolinerg neuronok aktivitásának agykérgi populációs aktivitással való korrelációja alapján az állatok teljesítménye jelezhető előre.

A nem-kolinerg neuronok egy részének aktivitása a fenntartott figyelemmel korrelál. A GABAerg neuronok egy része, a parvalbumint tartalmazó neuronok főleg büntetésre és általában az averzív ingerekre válaszoltak és ezt az averzív információt főleg limbikus területeknek sugározzák. Aktivitásuk nem utal kolinerg neuronokéhoz hasonló előrejelzési hibák kódolására, de a büntetés által kiváltott aktivitás szükséges az averzív asszociatív tanuláshoz.

A dolgozat második fele jelentős elméleti mélységgel és technikai igényességgel foglalkozik a hippocampális oszcillációk – különösen a theta és gamma tartomány, valamint a szerző által részletesen jellemzett szupratheta oszcilláció – kialakulásával és szeptális szabályozásával. Leírja a szeptális neuronpopulációk funkcionális heterogenitását és az egyik sejttypus CA1 théta-oszcilláció genezisben betöltött szerepét a Huygens-szinkronizációval hozzák összefüggésbe. Külön kitérnek a neurokémiailag

azonosított szeptális neuronok jellemzésére, így derül ki, hogy a parvalbumint expresszáló sejtek théta ritmikusak, a glutamáterg neuronok „tónusos théta ON” sejtek. A szeptális neuronok korrelációt mutattak a théta oszcillációknál gyorsabb („szupra-théta”) frekvencia komponensekkel. Lényeges megállapítás, hogy a szeptális neuronaktivitás megelőzi a hippokampális szupra-théta komponensek változásait, illetve, hogy a szeptális parvalbuminerg neuronos aktiválásával „szupra-théta” szerű aktivitás váltható ki, kiemelve a mediális szeptum hipokampális oszcillációk koordinációjában betöltött szerepét. Továbbá a különböző CA1 oszcillációk szeptális eredetét anatómiailag azonosított neurontípusokhoz kötik, amelyek közvetett módon (a CA3 régió és az entorhinális kéreg közvetítésével) befolyásolják a CA1 ritmogenezist.

Kérdések és megjegyzések:

1. A dolgozatban említett Huygens-szinkronizációs mechanizmus jól illeszkedik az idegi oszcillációk kutatásához, de a dolgozatban ennek még rövid leírását sem találtam. Kérem Jelöltet ezt pár mondatban pótolni!
2. A szeptális szuprathéta komponensek azonosítása és funkcionális jelentőségének feltárása kivételes újdonságértékkel bír. Befolyásolják-e állapotfüggő tényezők az oszcilláció megjelenését? Van-e adat például alvás-ébrenlét ciklus mentén?
3. A tanulási feladatokban a kolinerg és GABAerg hatások elkülönítése elegáns, azonban kérdéses, hogy ezek a rendszerek mennyiben működnek párhuzamosan vagy szekvenciálisan. Tervez-e erre irányuló direkt kísérletet a Jelölt?

Megállapítom, hogy a benyújtott disszertáció több eredeti megfigyelést tartalmaz. Bírálóként az alábbi megfigyeléseket fogadom el a jelölt eredeti tudományos eredményeinek (talán túlegyszerűsítve):

1. A bazális előagy kolinerg neuronjainak funkcionális heterogenitása: Jelölt két eltérő tüzelési mintázatot és viselkedési funkciót mutató kolinerg sejtípust azonosított, ezek eltérően kódolják a megerősítési eseményeket és az előrejelzéseket.
2. A kolinerg rendszer teljesítményelőrejelző szerepe: a reguláris tüzelésű kolinerg sejtek reakcióidő-kódolása megelőzi a viselkedési választ, ami új bizonyíték a kolinerg rendszer döntéshozatalban betöltött gyors, aktív szerepére.
3. A bazális előagy GABAerg (PV+) neuronjainak averszív motivációs szerepe: Jelölt elsőként mutatta ki, hogy a sejtek optogenetikai aktiválása nem okoz aktív elkerülő választ váltanak ki, de gátlásuk az asszociatív tanulás zavarához vezet.
4. A medialis szeptum sejtípusainak oszcillációs szerepe: a szeptális glutamáterg, GABAerg és kolinerg sejtek szelektív ingerlésével külön-külön befolyásolhatók a hippocampus théta és gamma oszcillációi, új fényt vetve az agyi ritmusok eredetére.

5. A szupratheta oszcillációs komponensek azonosítása és funkcionális jellemzése a mediális szeptumban.

6. A Huygens-szinkronizáció jelenségének idegi alkalmazása: Jelölt újszerűen alkalmazta a fizikai szinkronizációs modellt a szeptális hálózat működésének magyarázatára, ezzel új elméleti keretet biztosítva az agyi oszcillációk összehangolására.

Összegzés:

Dr. Hangya Balázs disszertációja komoly elméleti alapokra és sokoldalú, rendkívül értékes saját kutatási eredményekre épül. A dolgozat magas színvonalon mutatja be a bazális előagy komplex élettani szerepét, és több ponton új koncepcionális nézőpontokat kínál. A dolgozatot eredeti tudományos munkának tekintem, és azt nyilvános vitára javasolom.

Szeged, 2025/06/05

Tisztelettel:

Lőrincz L. Magor

