

A neurogliaform sejtek szerepe az agykéregben

Ph.D. értekezés tézisei

Oláh Szabolcs

Témavezető:

Tamás Gábor, Ph.D., D.Sc.

SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM

Természettudományi és Informatikai Kar

Élettani, Szervezettani és Idegtudományi Tanszék

2009

Szeged

BEVEZETÉS

A neurogliaform sejteket először Ramon Y Cajal írta le a XIX. század végén. Cajal szerint a neurogliaform sejtek apró szómával rendelkeznek, melyből nagy számú, vékony dendrit ágazik ki. Az axon rendkívül vékony és az eredete után nem sokkal sűrű, gazdagon elágazódó, finom ágakból álló arborizációra oszlik. Cajal ezek alapján pókháló-sejteknek nevezte őket. Neurogliaform sejteket találtak az idegrendszer számos területén.

A whole cell patch clamp technika segítségével a különböző típusú neuronok megkülönböztethetők egymástól membrán- és tüzelési paramétereik tüzetes vizsgálatával. A neurogliaform sejtek elektrofiziológiai jellemzőiről az utóbbi években sok adat gyűlt össze. Kutatócsoportunk kimutatta, hogy a neurogliaform sejtekben keltett egyetlen akciós potenciál elég ahhoz, hogy posztszinaptikus piramissejtekben összetett GABA_A és GABA_B receptor mediált válaszokat kapjunk. Ez az eredmény a neurogliaform sejteket az agykérgi hálózatok lassú gátlásának első és mindezidáig az egyetlen ismert forrásaként azonosítja. Egy másik fontos publikáció a neurogliaform sejtek hálózati szerepéről azt mutatta ki, hogy ezek a sejtek képesek lassú GABA_A receptor mediált posztszinaptikus válaszokat kelteni piramissejteken, mely a tonikus és fázikus gátlás közti átmenetnek felel meg. Ez a fajta gátlás részben a felszabadított GABA spillover hatásaira támaszkodik.

Az utóbbi 30 évben számos bizonyíték gyűlt össze arra vonatkozóan, hogy a klasszikus szinaptikus transzmisszió túl bizonyos környéki és központi idegrendszeri neuronok kevésbé specifikus jelátvitelre is képesek, melynek térfogati transzmisszió a neve. Egy nemrég megjelent review alapján azkövetkező formáit különíthetjük el a térfogati transzmisszióknak: vezikuláris transzmitter felszabadulás szinaptikus spilloverje, mely a szinapszis környéki receptorok aktivációjához vezet; extraszinaptikus vezikuláris transzmitter felszabadulás kémiai szinapszis nélkül; főleg katecholaminok varikozitásokból való felszabadulása; neuropeptidok konstitutív felszabadulása; gáznemű transzmitterekkel való jelátvitel, mint például nitrogén-monoxid és szén-monoxid felszabadulása; klasszikus neurotranszmitterek, mint glutamát és GABA visszavételi rendszerének fordított működése. A hatásos térfogati transzmisszió számos fontos

támogató faktor meglétét igényli: a jelátvitel ultrastrukturális feltételeit; emellett extraszinaptikus receptorok jelenlétét és a felszabadított neurotranszmitter visszavételi rendszerének megfelelő beállításait; és végül de nem utolsósorban a neurotranszmitter megfelelő koncentrációjú felszabadulását. Ilyen térfogati jelátviteli rendszereket találtak neuromodulátorok, mint acetilkolin, szerotonin, dopamin, noradrenalin, NO és klasszikus neurotranszmitterek esetében mint glutamát és GABA. A felszabadított jelátviteli molekulák diffúziójának különböző hatásai lehetnek: a beidegzett sejt szomotodendritikus régióján és preszinaptikus terminálisain elhelyezkedő extraszinaptikus receptorokat egyaránt aktiválhatják. A preszinaptikus terminálisokat ért hatás lehet homoszinaptikus, amikor a felszabadított neurotranszmitter felszabadulási terminálisára visszaköt, amely így saját felszabadulását modulálja; és lehet heteroszínaptikus, amikor a közelben lévő más sejtek boutonjait modulálja, amely így diffúz, térben kevésbé meghatározott hatást fejt ki az őt környező jelátviteli folyamatokra.

Az extraszinaptikus GABA receptorok hozzáférhetősége térfogati transzimisszióval jól dokumentált tény. Az extraszinaptikus δ -alegység tartalmú GABA_A receptorok mellett, melyek a tonikus gátlásért felelősek a posztzinaptikus sejten, a preszinaptikus GABA_B receptorok is aktiválódnak a közeli interneuronok spillover hatásaira, de egy egész akciós potenciál-sorozat és a GABA visszavételi rendszer egyidejű gátlása vagy néhány interneuron egyidejű aktivitása kell e jelenség létrejöttéhez.

CÉLKITŰZÉSEK

Kísérleteinkben egy különleges interneuron, a neurogliaform sejt agykérgi információáramlásban betöltött szerepét vizsgáltuk. Főbb célkitűzéseink a következők voltak:

1. hogyan vesznek részt a neurogliaform sejtek az elektromos szinapszisokkal kapcsolt interneuron-hálózatokban?
2. Milyen típusú kémiai kapcsolatokat létesítenek a neurogliaform sejtek más interneuronokkal a humán és patkány agykéregben?
3. Van-e esetleges preszinaptikus GABA_B receptorokon kifejeződő hatása a neurogliaform sejteknek a közelben lévő kapcsolatokon?

MÓDSZEREK

A kísérlethez fiatal (18-25 napos) Wistar patkányokat használtunk. A kísérletek során az állatok gondozását és felhasználását a Helsinki Egyezményvel összhangban az SZTE Etikai Bizottságának jóváhagyásával végeztük. Az állatokat intraperitoneális ketamin (30 mg/kg) és xilazin (10 mg/kg) anesztézia alatt dekapitáltuk, az agy kipreparálását hűtött Mesterséges CerebroSpinális Folyadékban végeztük (MCSF), melynek összetétele a következő volt: 130 mM NaCl; 3,5mM KCl, 1 mM NaHPO₄; 24mM NaHCO₃; 1mM CaCl₂; 3mM MgSO₄; 10 mM D(+) glükóz. A CaCl₂ hozzáadása előtt 10-20 percig jégen karbogénnel (95% O₂, 5% CO₂) oxigenáltuk, hogy elkerüljük a CaCO₃ kicsapódását. Leica VT 1000S metszőkészülékkel 320 µm vastag koronális metszeteket készítettünk a szomatoszenzoros kéregből. A szeleteket 1 órán át inkubáltuk 30 °C-os oxigenált MCSF-ben. Az elektrofiziológiai vizsgálatokhoz a szeleteket 37 °C-os elvezető kamrába helyeztük, amelyen mesterséges cerebrospinális folyadékot áramoltattunk át, ez a preparálás során alkalmazottól eltérően 3mM CaCl₂-ot és 1,5 mM MgSO₄-ot tartalmazott.

Az elektrofiziológiai kísérletek alapját a whole cell patch clamp technikával végzett páros, illetve triplet elvezetések képezték II/III rétegbeli neuronokból. A sejteket alakjuk (multipoláris, bipoláris) szerint választottuk ki infravörös DIC (differenciál interferencia kontraszt) videomikroszkópia (Zeiss Axioskop FS mikroszkóp, Hamamatsu CCD kamera, Luigs & Neumann Infrapatch manipulátor rendszer) segítségével. A mikropipettákat (5-7 MOhm) intracelluláris oldattal töltöttük meg (pH 7.25, 300mOsm): 126 mM K-glükonát, 4 mM KCl, 4mM ATP-Mg, 0,3mM GTP-NA₂, 10mM HEPES, 10mM keratin-foszfát és a sejtek töltéséhez 8mM biocytin (N-biotinilált lizin). A GABAerg neuronok további azonosítása fiziológiai jellemzők alapján történt. A jeleket HEKA EPC9/2 erősítővel vettük fel és 5 kHz-en szűrtük, 10 kHz-en digitalizáltuk és analizáltuk.

A preszinaptikus sejteket rövid (2 ms) pulzusokkal ingereltük, hogy akciós potenciált váltsunk ki megbízhatóan belőlük aszinaptikus kapcsolatok feltérképezése érdekében. Az egyes szinapszisok rövid távú dinamikáját 60 ms intervallumú páros pulzus protokollokkal mértük. A posztszinaptikus sejtek membránpotenciálját -51 ± 4 mV-on tartottuk, hogy a kloridion hajtotta

IPSP-eket elkülönítsük a nátrium és kalciumion hajtotta EPSP-ktől. Hacsak nem említjük külön, az egyes elektrofiziológiai felvételeket mint 10-30 lefutás átlagát mutatjuk be. A posztszinaptikus események amplitúdóját a csúcsamplitúdó és a PSP kezdete előtti alapvonal különbségeként határoztuk meg. Csak azokat az adatokat analizáltuk, ahol a posztszinaptikus válasz nem mutatott túlzott amplitúdó ingadozást, azaz 10 egymás utáni lefutás átlagos amplitúdója ± 10 %-os ingadozás-határon belül mozgott. A preszinaptikus neurogliaform sejteket rövid (2 ms) küszöb feletti pulzusokkal > 90 s -kénti ingerléssel stimuláltuk, hogy elkerüljük a kapcsolatok kimerülését, más sejtípusokat 0.1 Hz-en ingereltünk. A statisztikai elemzéshez 10.0 verziójú SPSS for Windows programcsomagot használtuk, akövetkező nemparametrikus tesztekkel: Mann-Whitney-, Wilcoxon-, Friedman-teszt. A szignifikancia-szintet $p < 5\%$ -ban határoztuk meg.

Az alkalmazott depolarizáló áramimpulzus hatására az elvezetett neuronok feltöltődtek biocytinnel. Az elektrofiziológiai kísérleteket követően a szeleteket két Millipore szűrőpapír közé helyeztük majd 12 órán keresztül fixáltuk. A töltött sejtek 3D-s rekonstrukcióját NeuroLucida szoftverrel végeztük. A sejteket tartalmazó blokkokat kivágtuk a metszetekből és újraágyaztuk. Ultramikrotómmal 65 nm vastagságú metszeteket vágunk, melyeket pyeloform borítású rézhártyákra vittünk fel és ólom-citráttal festettünk. Ezek után a fénymikroszkópban észlelt feltételezhető szinapszisok meglétét elektronmikroszkópban igazoltuk.

EREDMÉNYEK ÉS TÁRGYALÁS

1. A neurogliaform sejtek elektromos kapcsolatai

A neurogliaform sejtek összetett GABA_A és GABA_B receptor mediált posztszinaptikus válaszokat keltenek kérgi piramissejteken, de az még nem tisztázott, hogy részt vesznek-e elektromos szinapszisok alkotta hálózatokban is. Patkányagy szomatoszenzoros kérgéből vezettünk el egyszerre 2-4 kérgi neuronból elektromos jeleket. A köztük levő kapcsolatokat akciós potenciálok keltésével és/vagy hiperpolarizáló áramimpulzusok befecskendezésével teszteltük. A korábbi tanulmányokból kiindulva, amelyek erőteljes bizonyítékokat sorakoztattak fel néhány ugyanolyan típusú GABAerg sejtek közötti elektromos szinapszisok megléte mellett, mi is a neurogliaform sejtek közötti homológ elektromos kapcsolatok keresésével kezdtük vizsgálatainkat. A vizsgált 16 egymás közelében lévő neurogliaform sejt-pár közül 8 esetében

találtunk a sejtek között elektromos szinapszist, melyek mindegyike reciprok kapcsolat volt, kapcsoltsági rátaként tehát 50%-ot kaptunk ebben a homológ esetben.

A neurogliaform sejtek közötti homológ elektromos kapcsolatok mellett heterológ rés kapcsolatok is találtunk neurogliaform sejtek és más típusú interneuronok között. A 32 tesztelt közeli neurogliaform és gyorsan tüzelő kosár- és axoaxonikus sejtpár közül, 7 pár esetében igazoltunk elektromos szinapszist (1 volt neurogliaform-axoaxonikus sejtpár), ez 22%-os kapcsoltsági rátát mutat. A szabályosan tüzelő interneuron-neurogliaform sejtpárból ($n = 30$) 6 esetében találtunk heterológ rés kapcsolatot, ezzel 20%-os kapcsoltsági ráta adódott erre a kapcsolattípusra. Ezen 6 reciprok réskapcsolat mindegyikére jellemző volt, hogy a 6 neurogliaform sejt az elektromos szinapszison túl még lassú is IPSP-t is keltett a posztszinaptikus szabályosan tüzelő interneuronon.

Kollégáimnak sikerült mindezen elektrofiziológiailag igazolt réskapcsolat meglétét elektronmikroszkóppal is igazolni. Ezek alapján bizonyossá vált. Hogy az elektromos kapcsolat egy-két elektronmikroszkóppal igazolt elektromos szinapszis révén valósult meg, melyeknél a kapcsolt sejtek szomatodendritikus doménjükönél érintkeztek.

Eredményeink azt sugallják, hogy a neurogliaform sejtek különleges helyet foglalnak le a kérgi hálózatokban. Amellett, hogy összetett $GABA_A$ és $GABA_B$ receptor-mediált gátlást okoznak piramis sejteken, a neurogliaform sejtek homológ és heterológ elektromos szinapsziseket is létesítenek, mellyel egybefűzik azokat a hálózatokat, amelyek adott interneuronok közötti réskapcsolatokból állnak. Ez teszi képessé e különleges $GABA_A$ sejtet arra, hogy monitorozza a többi interneuron aktivitását, amelyek a posztszinaptikus célpontjaik különböző régióin elhelyezkedő $GABA_A$ receptorokon hatnak.

2. A neurogliaform sejtek kimenetei különböző típusú idegsejtekre humán és patkány agykéregben

Mint láttuk, a neurogliaform sejtek összetett $GABA_A$ és $GABA_B$ receptor-mediált posztszinaptikus válaszokat képesek keltetni patkány agykérgi piramis sejteken és elektromos szinapsziseket létesítenek különböző interneuron-típusokkal. Viszont nem tisztázott még, hogy milyen $GABA_A$ gátlással idegzik be, ha egyáltalán, a különböző interneurontípusokat. Ennek a kérdésnek a megválaszolására megmértük a neurogliaform sejtek posztszinaptikus hatásait

interneuronokon *in vitro* szimultán whole cell technikát alkalmazva humán és patkány agykérgi szeleteken.

13 olyan kapcsolatból vezettünk el jeleket a 2/3 rétegből humán asszociációs kérgi szeletekből, mely sejtpároknál a preszinaptikus sejt neurogliaform sejt volt. A humán neurogliaform sejtek posztszinaptikus sejtjeiken lassú gátlást keltettek. Ezek a posztszinaptikus sejtek piramissejtek ($n = 4$) és különböző interneuronok ($n = 7$) voltak. Amikor a posztszinaptikus piramissejtekre érkező IPSP-eket összehasonlítottuk az interneuronokra érkezőkkel ebben a mintában, nem tudtunk szignifikáns különbséget kimutatni a 10–90% felfutási időkből és félszélességekből (20.1 ± 9.8 ms és 12.7 ± 6.8 ; 230.4 ± 64.6 ms és 148.6 ± 108.4). Farmakológiai blokkolókat is alkalmaztunk, hogy elkülönítsük a két GABA receptor altípus hozzájárulását a humán neurogliaform sejtek keltette gátlásban. A GABA_B receptor blokkoló CGP35348 (60 μ M) elevezető oldatba juttatása a neurogliaform sejtek keltette lassú IPSP-k időtartamának rövidülését okozta ($n = 2$; a posztszinaptikus sejtek interneuronok). Amikor a kapcsolatokat a GABA_A receptor blokkoló gabazine (10 μ M) elevezető oldatba juttatásával teszteltük, el tudtuk különíteni az IPSP-k lassú komponensét ($n = 2$; posztszinaptikus sejtek interneuronok). A humán neurogliaform sejtek felől érkező kémiai jelátvitel mellett homológ elektromos kapcsolatokat is találtunk humán neurogliaform sejtek között ($n = 2$) és heterológ elektromos kapcsolatokat neurogliaform sejtek és más típusú interneuronok között, melyek lassú IPSP-kel párosultak. Az elektromos szinapszisokat spikelettek formájában észleltük, mikor a preszinaptikus sejtben akciós potenciált keltettünk, amikor pedig hiperpolarizáló pulzust injektáltunk az egyik kapcsolt sejtbe, a másik sejt hiperpolarizáló réskapcsolat-potenciállal válaszolt.

A viszonylag korlátozott számú humán mintákban talált eredmények után patkány agykérgi szeletekben kerestünk alátámasztó adatokat a neurogliaform sejtek posztszinaptikus hatására. 48 sejtpárból vezettünk el, amelyekben a neurogliaform sejtek lassú gátlást keltettek különböző típusú interneuronokon (neurogliaform sejteken, szabályosan tüzelő interneuronokon, gyorsan tüzelő kosársejteken és axo-axonikus sejteken, illetve azonosítatlan interneuronokon).

Az első szimultán sokszoros elvezetések humán neurogliaform sejtekből és posztszinaptikus célpontjaikból felfedte, hogy egy-egy akciós potenciál a neurogliaform sejtekben hosszantartó GABA_A és GABA_B receptor-mediált komponensű IPSP-eket keltett különböző típusú interneuronokban. Ezeket a méréseket megerősítettük patkány agykérgi

szeletekben is, emellett kísérleteink azt mutatják, hogy a humán agykérgi hálózatokban is szerephez jutnak az elektromos szinapszisok. Ezek alapján az eredmények alapján kijelenthetjük, hogy a neurogliaform sejtek különleges szerepet töltenek be a humán és rágcsáló agykérgi hálózatokban, hiszen homológ és heterológ elektromos kapcsolatokról álló összetett hálózatba ágyazódva, melyek összekötik a különböző interneuron típusokat, a neurogliaform sejtek képesek a kapcsolt sejtek küszöb alatti és feletti aktivitását monitorozni és e letapogatott aktivitás-mintázatot átalakítani hosszan tartó kémiai jelátvitellel a különböző neuron populációkon lévő metabotróp GABA_B receptorok elérésével.

3. Neurogliaform sejtek felőli nemszinaptikus GABAerg jelátvitel az agykéregben

A neurogliaform sejtek egyik legszembetűnőbb anatómiai vonása az, hogy olyan rendkívül sűrű axonfelhővel rendelkeznek, melyben a preszinaptikus boutonok ugyanazon illetve szomszédos axonkollaterálisokon egymástól csak néhány mikrométernyi távolságra találhatóak. Ismert, hogy a GABA aktiválhat olyan receptorokat is, amelyek a felszabadulási helyétől néhány mikrométer távolságra is lehetnek. Ezek alapján azzal a hipotézissel élünk, hogy a neurogliaform axonok nagy sűrűsége képes ellensúlyozni a GABA transzmitter visszavételi mechanizmusokat, és a neurogliaform sejtek által felszabadított GABA képes elérni az axonfelhőjébe eső GABA receptorok jó részét, beleértve a dendritikus és axonális GABA receptorokat egyaránt.

A GABAerg neurogliaform sejt-piramis sejt kapcsolat ultrastrukturális analízise igazolt szinaptikus junkciót két pár esetében, de három másik pár esetében nem patkány agykéregben. A lehetséges nemszinaptikus jelátvitel nagy arányú funkcionális kapcsoltságot sugall neurogliaform sejtek és a környező sejtek között. És valóban, adatbázisunkat átfésülve 183 szimultán elvezetett olyan sejt-párból, amelyből az egyik sejt neurogliaform sejt volt és a másik sejt szómája 100 µm-nél közelebb helyezkedett el hozzá, 157 esetben (86 %) tudtunk gátló posztzinaptikus választ kimutatni a neurogliaform sejt felől, ez az arány példátlanul nagy az elvezetett kérgi neuronpárok között.

Legfőbb kérdésünk az volt, hogy a neurogliaform sejtek által felszabadított GABA képes-e modulálni az axonterminálisokat, amelyek szinaptikus bemenettel nem rendelkeznek az agykéregben, viszont gyakran kifejeznek GABA_B receptorokat. Először is azt vizsgáltuk meg, hogy az agykérgi neurogliaform sejtek képesek-e hatni saját axonterminálisaikra GABA_B

receptorokon keresztül, hasonlóan hippocampuszbeli társaikhoz. Posztszinaptikus sejtjeiken keltett lassú IPSP-k páros pulzus aránya reverzibilisen változtatható volt a GABA_B receptor blokkoló CGP35348 hatására (40 μM; n=8; 0.17±0.06, 0.45±0.17 és 0.16±0.10 kontrollban, CGP35348 alatt és visszamosás után, p<0.001). Így kimutattuk, hogy a felszabadított GABA-nak homoszinaptikus vagy másképpen autokrin hatása van a neurogliaform axonterminálisokra a preszinaptikus GABA_B receptorokon keresztül, mely hatás hozzájárul a neurogliaform sejtek kimenetének észlelt, egy percnél továbbtartó leszabályozódásához. A neurogliaform sejtek moduláló hatása nem korlátozódik a saját terminálisainak homoszinaptikus leszabályozódására. A neurogliaform sejtek más sejtek axonjain meglévő heteroszínaptikus vagy parakrin hatásait azok a kísérletek sugallják, melyekben három sejtből vezettünk el egyszerre, köztük piramisneuron kapcsolatokból (teszt EPSP-k) és egy közeli neurogliaform sejtet 60 illetve 120 ms-mal az első illetve a második teszt EPSP előtt aktiváltunk. A neurogliaform sejtek akciós potenciálja 60 ms-mal a piramisneuron akciós potenciálja előtt nem változtatta meg az első teszt EPSP amplitúdóját (n=5; 98±4 %) a kontrollhoz képest, azaz ahhoz képest, amikor nem keltettünk akciós potenciált a neurogliaform sejtekben. Ez azt mutatja, hogy a GABA_A receptorokon keresztüli gátlás, melyet a neurogliaform sejtek keltettek, nem befolyásolta lényegesen a teszt EPSP-eket, mindazonáltal a bemenő ellenállás változásokhoz hozzájárulnak. Viszont a neurogliaform sejtek egyes akciós potenciáljai a második teszt EPSP-k amplitúdóit már képesek voltak csökkenteni 120 ms-mal a neurogliaform sejtek akciós potenciáljait követően a kontroll 77±5 %-ra (p<0.03). Emellett a neurogliaform sejtek egyes akciós potenciáljai képesek voltak 120 ms-mal később egy másik neurogliaform sejt felől érkező teszt IPSP-k amplitúdóját a kontroll 74±4-ra (n=10; p<0.02) csökkenteni.

Eztután azt vizsgáltuk meg, hogy a neurogliaform sejtek megelőző akciós potenciáljai képesek-e modulálni a tesztkapcsolatokat GABA_B receptor blokkoló CGP35348 (40 μM) jelenlétében. A teszt EPSP-k (n=3) vagy a teszt IPSP-k (n=10) amplitúdójai ilyen körülmények között gyakorlatilag változatlanok maradtak (101±4% és 98±8%), a neurogliaform sejtek akciós potenciáljainak hatására, mutatva ezzel azt, hogy a neurogliaform sejtek heteroszínaptikus modulációs hatásához GABA_B receptorok szükségesek.

GABA_B receptorok az agykérgi neuronok axonterminálisain illetve dendritikus régióin egyaránt előfordulnak, így a továbbiakban azt vizsgáltuk, hogy a neurogliaform sejtek által felszabadított GABA pre- vagy posztszinaptikusan hat-e. A G-protein szétkapcsoló N-ethyl-

maleimidet (100 μM) juttattunk abba az intracelluláris oldatba, amellyel a teszt IPSP-t kapó posztszinaptikus sejtől vezettünk el azért, hogy a posztszinaptikus GABA_B receptorokat szelektíven leblokkoljuk. A neurogliaform sejtek ilyen körülmények között is képesek voltak lecsökkenteni a teszt IPSP-k amplitúdóját a kontroll 77 \pm 6 %-ra (n=6; p<0.04).

A fenti kísérletek azt sugallják, hogy az egyes neurogliaform sejtek olyan koncentrációban képesek felszabadítani a GABA-t, amely már képes meghaladni a GABA visszavételi rendszer kapacitását. E hipotézis további tesztelésének érdekében leblokkoltuk a legfőbb agykérgi plazmamembrán GABA transzportert (GAT-1) - amelyről ismert, hogy a szinaptikusan felszabadított GABA túlsordulását szabályozza – annak érdekében, hogy megvizsgáljuk, hogy a neurogliaform sejtek által kifejtett modulációs hatás mennyire növelhető. A GAT-1 blokkoló NO711 (40 μM) elevezetőd oldatba juttatása erőteljesen megnövelte a neurogliaform sejtek modulációs hatását a teszt IPSP-kre (n=8; a kontroll 59 \pm 19 %-a, p<0.025). A GABA visszavétel gátlására bekövetkezett még szembetűnőbb teszt amplitúdó-csökkenés megerősítette azt a hipotézisünket, hogy a neurogliaform sejtek modulációs hatásához szükség van a felszabadított GABA extraszinaptikus jelenlétére.

A többi eddig vizsgált interneurontól eltérően, melyek erősen specializált hálózatokat alkotnak szinapszisaikat a posztszinaptikus sejt szomatodendritikus doménjére vagy axon iniciális szegmensére helyezve, a neurogliaform sejtek eltérő stratégiát követnek, amennyiben célsejtjeik teljes felszínére bocsátanak térbelileg nem meghatározott nemszinaptikus bemenetet a klasszikus szinaptikus kapcsolatokon túlmenően. Képesek egész axonfelhőjük térfogatát hatásos GABA koncentrációval elárasztani, és azon közeli sejtek többségének aktivitását modulálni, melyek különböző doménjükön fejeznek ki olyan receptorokat, amelyek a GABA alacsony koncentrációjára érzékenyek. Ezzel egy neurogliaform sejt egyetlen akciós potenciálja képes helyettesíteni más interneuronok időben rendezett akciós potenciál-sorozatait, melyek által felszabadított GABA képes elérni a pre- és posztszinaptikus GABA-receptorokat erőteljesen modulálni a kérgi hálózat működését.

KÖZLEMÉNYEK

Anna Simon, **Szabolcs Oláh**, Gábor Molnár, János Szabadics, Gábor Tamás: Gap-junctional coupling between neurogliaform cells and various interneuron types in the neocortex. *Journal of Neuroscience* 2005 Jul 6;25(27):6278-85.

IF: 7.49

János Szabadics, Csaba Varga, Gábor Molnár, **Szabolcs Oláh**, Pál Barzó, Gábor Tamás: Excitatory effect of GABAergic axo-axonic cells in cortical microcircuits. *Science* 2006 Jan 13;311(5758):233-5.

IF: 26.37

Szabolcs Oláh, Gergely Komlósi, János Szabadics, Csaba Varga, Éva Tóth, Pál Barzó, Gábor Tamás: Output of neurogliaform cells to various neuron types in the human and rat cerebral cortex. *Frontiers in Neural Circuits* 2007 Nov 2;1(1)

Gábor Molnár, **Szabolcs Oláh**, Gergely Komlósi, János Szabadics, Csaba Varga, Pál Barzó and Gábor Tamás: Single pyramidal cells activate feed-forward networks in the human cerebral cortex. *PLOS Biology*, 2008 Sept 2; 6(9)

IF: 13.5

Szabolcs Oláh, Gergely Komlósi, Pál Barzó and Gábor Tamás: Single interneuron driven GABAergic volume transmission in the cerebral cortex, under reviewing.

Összesített impakt faktor: 47.4

Kapott hivatkozások száma: 93

KONFERENCIA POSZTEREK

Anna Simon, **Szabolcs Oláh**, Gábor Molnár, János Szabadics, Gábor Tamás: Gap junctional coupling between neurogliaform cells and various interneuron types in the neocortex. 3rd Inmed/TINS Conference, La Ciotat, France, 2004

Anna Simon, **Szabolcs Oláh**, Gábor Molnár, János Szabadics, Gábor Tamás: Gap junctional coupling between gabaergic interneurons in the neocortex. Magyar Idegtudományi Társaság XI. konferenciája, Pécs, 2005

Szabolcs Oláh, Anna Simon, János Szabadics, Csaba Varga, Gábor Molnár, Gábor Tamás: Connection specific output of neurogliaform cells. International IBRO Workshop, Budapest, 2006

Szabolcs Oláh, Anna Simon, János Szabadics, Gergely Komlósi, Gábor Molnár, Csaba Varga, Éva Tóth, Pál Barzó, Gábor Tamás: Axonal and dendritic effects of neurogliaform cells in rat and human neocortex. Gordon Research Conferences, Mechanism of Epilepsy & Neuronal Synchronization, Colby College, USA, 2006

Szabolcs Oláh, Gergely Komlósi, Éva Tóth, Pál Barzó, Gábor Tamás: Presynaptic Effects of Neurogliaform Cells: Unitary GABAergic Volume Transmission. IBRO World Congress of Neuroscience, Melbourne, Australia, 2007

Szabolcs Oláh, Gergely Komlósi, Éva Tóth, Pál Barzó, Gábor Tamás: Presynaptic Effects of Neurogliaform Cells: Unitary GABAergic Volume Transmission. FENS Forum, Geneva, Switzerland, 2008

Szabolcs Oláh, Gergely Komlósi, Éva Tóth, Pál Barzó, Gábor Tamás: Unitary, GABAergic volume transmission: presynaptic effects of single neurogliaform cells in the neocortex. Annual Meeting of Society of Neuroscience, Washington, USA, 2008

Szabolcs Oláh, Gergely Komlósi, Éva Tóth, Pál Barzó, Gábor Tamás: Unitary, GABAergic volume transmission: presynaptic effects of single neurogliaform cells in the neocortex. International IBRO Workshop, Budapest, 2009

ELŐADÁS

Szabolcs Oláh, Gábor Molnár, Pál Barzó, Gábor Tamás: Intrinsic properties of identified human neurons following increased intracranial pressure, 4th Pannonian Symposium on Central Nervous System Injury, Magyar Idegsebészeti Társaság konferenciája, Pécs, Hungary, 2008

Társszerzői nyilatkozat

Alulírott nyilatkozom, hogy a Jelölt, mint társszerző hozzájárulása a megnevezett közlemények elektrofiziológiai részéhez jelentős volt. Kijelentem, hogy ezeket az eredményeket tudományos fokozat megszerzéséhez nem használtam fel, és a jövőben sem fogom felhasználni:

Anna Simon, **Szabolcs Oláh**, Gábor Molnár, János Szabadics, Gábor Tamás: Gap-junctional coupling between neurogliaform cells and various interneuron types in the neocortex. *Journal of Neuroscience* 2005 Jul 6;25(27):6278-85.

IF: 7.49

János Szabadics, Csaba Varga, Gábor Molnár, **Szabolcs Oláh**, Pál Barzó, Gábor Tamás: Excitatory effect of GABAergic axo-axonic cells in cortical microcircuits. *Science* 2006 Jan 13;311(5758):233-5.

Szabolcs Oláh, Gergely Komlósi, János Szabadics, Csaba Varga, Éva Tóth, Pál Barzó, Gábor Tamás: Output of neurogliaform cells to various neuron types in the human and rat cerebral cortex. *Frontiers in Neural Circuits* 2007 Nov 2;1(1)

Gábor Molnár, **Szabolcs Oláh**, Gergely Komlósi, János Szabadics, Csaba Varga, Pál Barzó and Gábor Tamás: Single pyramidal cells activate feed-forward networks in the human cerebral cortex. *PLOS Biology*, 2008 Sept 2; 6(9)

.....

Tamás Gábor, Ph.D., D.Sc.

Szeged, 2009 április 21.

