

**Periszomatikus és dendritikus gátlósejtek viselkedésének
és szinaptikus tulajdonságainak vizsgálata *in vitro*
hippokampusz szeletek CA3 régiójában megjelenő
egészséges és kóros aktivitásmintázatok alatt**

Doktori tézis

Kohus Zsolt

Semmelweis Egyetem
Szentágotthai János Idegtudományi Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Gulyás I Attila, Ph.D, tudományos tanácsadó

Hivatalos bírálók: Dr. Wittner Lucia, Ph.D, tudományos főmunkatárs
Dr. Somogyvári Zoltán, Ph.D, tudományos főmunkatárs

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Czobor Pál, Ph.D, egyetemi docens
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Zelles Tibor, Ph.D, egyetemi docens
Dr. Karmos György, Ph.D, professor emeritus

Budapest
2017

BEVEZETÉS

A hippocampális formáció az egyik legtöbbet kutatott agyi terület, mely kiemelkedő jelentőséggel bír a térbeli tájékozódásban, a különböző modalitású szenzoros bemenetek, információk asszociációjában, valamint a magasabb szintű tanulási folyamatokban. A hippocampusban és a vele szoros kapcsolatban álló régiókban az állat viselkedésének függvényében jellegzetes EEG-mintázatok jelennek meg. A théta hullám (5-10 Hz) és a théta-modulált gamma oszcilláció (30-100 Hz) az állat felderítő tevékenysége és gyors szemmozgásos (REM) alvása során figyelhető meg, míg az éleshullámfodor aktivitás (10-300 Hz) nem felderítő viselkedés, mozdulatlan ébrenlét és lassú hullámú (non-REM) alvás során jelentkezik.

Az egészséges hippocampusban megjelenő, viselkedésfüggő aktivitásmintázatok váltakozása kritikus szerepet tölt be a hippocampusnak tulajdonított funkciók ellátásában. A hálózati oszcillációk kialakításában kulcsszerepet játszanak az időben összehangolt sejtszintű és hálózati mechanizmusok.

A periszomatikus gátlósejtek központi szerepet töltenek be a különböző hálózati aktivitásmintázatok generálásában és fenntartásában. Hatékonyan szabályozzák az akciós potenciál genezisét, és megbízható, gyors gátlást biztosítanak a célsejtjeken, így képesek szinkronizálni a piramissejtek és a gátlósejtek együttes aktivitását. Amennyiben a serkentés és a gátlás közti egyensúly felborul, a megváltozott hálózati dinamika hiperszinkron hálózati

aktivitáshoz és patológiás eseményekhez – epilepsziás rohamokhoz vezethet.

A tökéletesített kettős szuperfúziós metszetkamrának köszönhetően a vastag *in vitro* hippokampális szeletpreparátumban megjelenő spontán éleshullámfodor aktivitás, valamint a farmakológiailag kiváltott gamma oszcilláció és patológiás interiktális események releváns hasonlóságot mutatnak az *in vivo* elvezetések során mért oszcillációkkal. Az *in vitro* oszcillációs modellek lehetővé teszik a gyors farmakológiai és optogenetikai beavatkozást, a hálózati és sejtszintű aktivitás (és változások) egyidejű monitorozását, továbbá az egyes elemek közti interakciók mérését.

A hippokampális gátlósejtek és célsejtjeik közti gátló szinaptikus jelátvitelt vizsgálatával több kutatás is foglalkozott, azonban ezeket a kísérleteket csendesített szeletekben, „klasszikus” mesterséges agygerincvelői folyadék jelenlétében végezték el. Mivel a hálózat pillanatnyi állapota nagy mértékben befolyásolja a serkentetőséget és a szinaptikus jelátvitelt, fontos, hogy a hálózati és sejtszintű tulajdonságokat az *in vivo* állapothoz leginkább hasonló körülmények között mérjük.

CÉLKITŰZÉS

A doktori értekezés célkitűzése, hogy megértsük, milyen sejtszintű és összetett hálózati mechanizmusok segíthetik elő a fiziológiás éleshullámfodor aktivitás és patológiás interiktális események kialakulását ugyanabban a hálózatban (hippokampális

CA3 régió); továbbá feltárjuk, a serkentő- és gátlósejtek hogyan járulnak hozzá e különböző frekvenciájú ritmikus aktivitások dinamikájához. Ennek érdekében két nagyobb célt fogalmaztunk meg:

Az első célunk annak meghatározása volt, hogy mi is a különbség a fiziológias éleshullámfodor aktivitás és a patológiás interiktális események között, valamint az, hogy feltárjuk a két állapot közti átmenetért felelős folyamatokat. Ennek érdekében a következő kérdéseket tettük fel:

- Mely fenomenológiai tulajdonságok különböztetik meg a fiziológias éleshullámfodor aktivitást és a patológiás interiktális eseményt?
- Hogyan viselkednek az egyes azonosított serkentő- és gátlósejtek az éleshullámfodor aktivitás és az interiktális esemény alatt?
- Milyen hálózat- és sejtszintű mechanizmusok járulnak hozzá az éleshullámfodor aktivitás és interiktális esemény kialakulásához?

Az értekezés második felében kvantitatív és kvalitatív módon is meghatároztuk az egyes periszomatikus és dendritikus gátlósejtek közti kapcsolatot a hippocampális CA3 régióban, és a következő kérdésekre kerestük a választ:

- Megkülönböztethetőek-e a CA3 régióban található gátlósejtek az aktív és passzív membrántulajdonságaik alapján?
- Milyen a lokális gátlósejtek közti szinaptikus kapcsolat valószínűsége?

- Van-e különbség a gátló neurotranszmisszióban (egyedi gátló posztzinaptikus áram és rövidtávú gátló dinamika – rövidtávú plaszticitás) az egyes gátlósejtek és serkentő és gátló célelemei közt?
- Leírható-e a különböző gátlósejtek által létrehozott gátló szinaptikus neurotranszmisszió rövidtávú szinaptikus plaszticitás modellekkel?
- Mi a rövidtávú plaszticitás lehetséges szerepe az élethullámfodor aktivitás generálásában?

ANYAG ÉS MÓDSZERTAN

Az állatok tartása és felhasználása megfelelt az Európai Unió Tanácsa által 1986. november 24-én kiadott (86/609/EEC) irányelvnek. A kísérleteket az MTA Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézetének Munkahelyi Állatkísérleti Bizottsága engedélyezte. Az élethullámfodor aktivitás és interiktális események közti átmenetet CD1 és C57BL/6J egerekben vizsgáltuk. A PV és CCK tartalmú idegsejtek szelektív, epifluoreszcens azonosításához olyan transzgenikus egereket használtunk, amelyek esetében a zölden (eGFP) vagy pirosan (DsRED) fluoreszkáló fehérje a PV vagy CCK fehérje génjének promoteréhez volt kapcsolva. A PV sejtek fényvel történő hajtásához (optogenetika) olyan egereket használtunk, amelyekben a fényérzékeny channelrhodopsin-2 (ChR2) fehérje a PV fehérje génjéhez volt kapcsolva.

Izoflurános altatást, majd dekapitációt követően az agyból 350–450 μm vastag szeleteket készítettünk páros elvezetéshez, vagy 450 μm vastag szeleteket vágunk a lokális mezőpotenciál méréséhez és az optogenetikai kísérletekhez. A szeleteket legalább 60 percig „interface” típusú szelettartó kamrában tároltuk, szobahőmérsékleten, klasszikus mesterséges agygerincvelői folyadékban (ACSF).

Minden kísérletet *in vivo* körülményhez hasonló, módosított mesterséges agygerincvelői folyadékban végeztünk (mACSF), 32–34 °C-on. A lokális mezőpotenciált ACSF-fel töltött mikrokapillárral vagy fésűs elektródával mértük, melyet a szelet felszínére helyeztünk párhuzamosan a piramissejtek dendritfájával. Az optikai stimulációhoz 447 nm-es kék lézer diódát használtunk, mellyel az egész szelet felszínét megvilágítottuk. A páros elvezetéshez a preszinaptikus gátlósejteket -65 mV-on tartottuk current-clamp konfigurációban, a posztszinaptikus sejteket pedig -60 mV-on voltage-clamp konfigurációban. A posztszinaptikus gátló áramok izolálásához a serkentő áramokat 20 μM NBQX és 50 μM AP-5 drogokkal blokkoltuk, melyeket a módosított mesterséges agygerincvelői folyadékhoz adtunk. A CCK tartalmú sejtek transzmissziójának vizsgálata során a CB₁ típusú kannabinoid receptorokat 1 μM AM251-gyel blokkoltuk.

A gátló jelátvitel rövidtávú plaszticitásának vizsgálatához a preszinaptikus gátlósejteket rövid áraminjekcióval ingereltük (1500 pA erősségű áram 1 ms-ig). Az elektromos ingerléssel 10 egymás utáni akciós potenciált váltottunk ki 1 Hz, 5 Hz, 10 Hz, 20 Hz, 80 Hz, 160 Hz és 320 Hz frekvenciával. Minden 10 akciós potenciálból álló ingersorozatot egy egyedi ingerlés követett 1000 ms elteltével a 10.

akciós potenciál után. A RIP és EPI ingerléssel a periszomatikus gátlósejtekre jellemző tüzelési mintázatot képeztük le éleshullámfodor aktivitás (RIP protokoll, 4 akciós potenciál 160 Hz-cel) és interiktális esemény (EPI protokoll, 30 AP 160 Hz-cel, melyet 4 akciós potenciál követett 320 Hz-cel) alatt. A gátlásból való visszatérés időállandóját két RIP protokoll segítségével határoztuk meg, ahol a két ingermintázat között különböző hosszúságú idő telt el.

A szinaptikus áramok mérése előtt megmértük, milyen válaszokat adnak a gátlósejtek current-clamp konfigurációban, -65 mV-on tartva, a 800 ms hosszúságú hiper- és depolarizáló áramokra. A sejtekbe injektált áram amplitúdója -100 pA és +100 pA között mozgott 10 pA-es lépcsőkben (-10 pA, +10 pA, -20 pA, +20 pA, ...), majd 50 pA-es lépcsőben növekedett 100 és 300 pA között, végül 100 pA-es lépcsőkben növekedett 300 és 600 pA között. A kapott értékek alapján MATLAB program segítségével összesen 40 különböző paramétert határoztunk meg, melyeket főkomponens-elemzésnek, majd hierarchikus klaszterezésnek vetettünk alá.

A pipettaoldat minden kísérlet során tartalmazott biocytint, mely segítségével a feltöltött sejteket morfológiailag azonosítottuk. A PV+ kosársejtek és axo-axonikus sejtek azonosítása érdekében ankyrin-G festéssel megjelöltük az axon iniciális szegmentumot. A CCK+ sejtek azonosításához a PVeGFP transzgenikus szeletekben CB₁ receptor immunfestést végeztünk, és a CB₁ receptor pozitív nem gyorstüzelő gátlósejteket CCK pozitív sejtökként azonosítottuk.

A CCK pozitív gátlósejteknel megfigyelt aszinkron neurotranszmitter-felszabadulás jellemzéséhez meghatároztuk a teljes, azonnali és késleltetett aszinkron neurotranszmitter-

felszabadulást. Az aszinkron tartomány (görbe alatti terület) meghatározásához először az eredeti elvezetést egy 100 Hz-es alul áteresztő szűrővel megszűrtük, majd a kapott görbéből kivontuk az eredeti elvezetésből mesterségesen rekonstruált szinkron görbét.

A kimért gátló szinaptikus bemenetek használat- és frekvenciafüggő rövidtávú depresszióját először a szinaptikus neurotranszmisszió Tsodyks és Markram által kidolgozott dinamikus modelljével jellemeztük. A modell azt feltételezi, hogy a szinaptikus forrás felhasználásának aránya állandó. A modell szintén leírja a szinaptikus facilitációt, amennyiben a kezdeti hatékonyságot függővé tesszük a preszinaptikus aktivitástól (második modell). A harmadik modell a Tsodyks–Markram-modell módosított változata, mely feltételezi, hogy a szinaptikus vezikulák újratöltődése függ a preszinaptikus aktivitástól, míg az utolsó, negyedik modell az aktivitásfüggő újratöltődés időfüggését veszi figyelembe. A modellek 4 különböző módon írják le a kimért rövidtávú szinaptikus plaszticitást (facilitációval vagy facilitáció nélkül, állandó vagy aktivitásfüggő újratöltődéssel).

EREDMÉNYEK

I. A fiziológias élethullámfodor aktivitás és az interiktális események különböző, magas szinkronitást mutató események a hippocampusz CA3 régiójában

Annak érdekében, hogy feltárjuk a hippocampusz CA3 régiójában megjelenő fiziológias és patológias aktivitások közti különbségeket, a mesterséges agygerincvelői folyadékban lévő kálium ion koncentrációt 3.5 mM-ról 8.5 mM-ra növeltük. Ennek köszönhetően az élethullámfodor aktivitást (SWR) generáló állapotból interiktális eseményeket (IIE) generáló állapotot váltottunk ki. A magas K^+ koncentráció fokozatosan megszüntette a spontán SWRt, és ismétlődő IIEt idézett elő, melyeket magas multi-unit aktivitás jellemezett. Az SWR és IIE analízise során szignifikáns különbséget találtunk az események amplitúdójában, hosszában, megjelenési frekvenciájában, valamint az alattuk meghúzódó multi-unit aktivitásban. A két állapot közti átmenet során a multi-unit aktivitást magas aszinkronitás jellemezte, mely egy új típusú, aktív, magas szinkronitást mutató állapotba ment át. Eredményeink alátámasztják azt az elképzelést, miszerint az SWR és az IIE különböző hálózati jelenségek, és kölcsönösen kizárják egymást.

Ezt követően a lokális mezőpotenciál mérésével párhuzamosan az egyes CA3 régióban található sejtek kimeneti tulajdonságait is meghatároztuk loose-patch konfigurációban. Szinte az összes elvezetett idegsejtet megnövekedett tüzelés jellemezte az IIE alatt (összehasonlítva az SWR során megfigyelt tüzeléssel), azonban a tüzelési mintázat jelentős eltérést mutatott a sejtípusok között és az IIE egyes fázisaiban. A piramis sejtek az SWR alatt csendesek voltak,

majd az IIE során tüzelésük megnövekedett, valamint spontán sorozatos tüzelést is mutattak az IIE között. A PV+ kosársejteket és axo-axonikus sejteket jellemezte a legaktívabb tüzelés SWR alatt, és tüzelési valószínűségük jelentősen megnövekedett az IIE során. Azonban azt tapasztaltuk, hogy a PV+ kosársejtek és axo-axonikus sejtek tüzelése az IIE csúcsa alatt lecsökkent, végül a sejtek elcsendesedtek, tüzelésük nem volt detektálható. Az IIE csúcsa utáni időablakban a tüzelésük fokozatosan visszatért.

Az eredmények azt sugallták, hogy a hippokampális idegsejtek erős depolarizációt kapnak az IIE alatt, és egyes gátlósejtek (elsősorban a PV+ kosársejtek) depolarizációs blokkba kerülhetnek. Hogy alátámasszuk feltételezésünket, a lokális mezőpotenciállal párhuzamosan a sejtek tüzelési sajátosságait current-clamp konfigurációban is meghatároztuk. Azt tapasztaltuk, hogy a loose-patch konfiguráció során mért tüzelés akkor mutatta a legnagyobb hasonlóságot a current-clamp módban mért tüzeléssel, mikor a sejteket a 8.5 mM K⁺ jelenlétében jellemző nyugalmi potenciálon tartottuk (-30 és -45 mV között). Megfigyeltük, hogy a piramissejtek és a PV+ kosársejtek kapják a legnagyobb depolarizációt, és felmerült, hogy ez a depolarizáció tehető felelőssé a PV+ kosársejtnél megfigyelt depolarizációs blokkért. Ennek bizonyítása érdekében a sejteket -70 mV-ról 5 mV-os lépcsőkben depolarizáltuk egészen -30 mV-ig. A kísérlet feltárta, hogy a piramissejtek és a PV+ kosársejtek tüzelése az egyes membránpotenciál értékeken komplementer: míg a piramissejtek -70 mV-on voltak a legcsendesebbek és tüzelésük a növekvő depolarizációval növekedett az IIE alatt, addig a PV+ kosársejtek -70 mV-on voltak a legaktívabbak és tüzelési

valószínűségük csökkent a növekvő depolarizációval, végül -45 mV-on depolarizációs blokkba kerültek.

A megfigyelt különbségek háttérében meghúzódó mechanizmus feltárása érdekében megmértük a magas K^+ koncentráció hatását a sejtekre érkező, elektromos stimulációval kiváltott serkentő és gátló áramokra. Magas K^+ jelenlétében a periszomatikus és dendritikus gátló posztszinaptikus áramok 45%-ra és 58.5%-ra csökkentek. Ezzel szemben a serkentés 136%-ra növekedett. Eredményeink azt mutatják, hogy magas K^+ jelenlétében a serkentés és gátlás közti egyensúly felborul a serkentés irányába.

Páros elvezetések során a preszinaptikus gátlósejteket az IIE során mért tüzelési mintázattal ingereltük (EPI protokoll), ezzel párhuzamosan a szinaptikusan kapcsolt piramissejteken pedig megmértük a gátlósejtek által kiváltott gátló áramokat. Kísérleteink feltárták, hogy a magas K^+ koncentrációra a PV+ kosársejtek a legérzékenyebbek, gátló kapacitásuk jelentősen lecsökken.

II. A parvalbumin és cholecystokinin pozitív gátlósejtek által kiváltott gátló neurotranszmisszió tulajdonságainak és dinamikájának vizsgálata piramissejteken és gátlósejteken

A hippocampusban megjelenő aktivitásmintázatokat elsősorban a gátló- és serkentősejtek közötti kapcsolatok határozzák meg. Hogy megértsük, milyen mechanizmusok járulnak hozzá a különböző hálózati dinamikák kialakításához, páros elvezetést végeztünk a CA3-as periszomatikus és dendritikus gátlósejtek, valamint a velük monoszínaptikusan kapcsolt piramissejtek és

gátlósejtek között. Kísérleteinket 350–450 μm vastag szeletekben, *in vivo* állapothoz hasonló módosított mesterséges agygerincvelői folyadékban végeztük.

Annak érdekében, hogy fiziológiai tulajdonságaik alapján is azonosítani tudjuk a gátlósejteket, a biocytinnel jelölt és morfológiailag azonosított sejtek elektrofiziológiai tulajdonságain főkomponens analízist, majd hierarchikus klaszterezést végeztünk. A két kapott fő klaszter teljes mértékben megfelelt a PV+ és a CCK+ populációnak. A PV+ sejtpopuláción elvégzett analízis és klaszterezés 83%-os megbízhatósággal azonosította a PV+ kosár- és axo-axonikus sejteket, azonban a CCK+ sejtpopuláción végzett analízis nem tudott különbséget tenni a CCK+ kosársejtek és dendritikus gátlósejtek közt.

A továbbiakban meghatároztuk a gátlósejtek közti kapcsolatok valószínűségét. A legvalószínűbb kapcsolatot a PV+ kosársejtek között találtuk, melyet a CCK+ dendritikus gátlósejtek és CCK+ kosársejtek közti kapcsolatok valószínűsége követett. Kísérleteink során PV+ kosársejtről axo-axonikus sejtre, PV+ sejtről CCK+ sejtre és CCK+ sejtről PV+ sejtre is találtunk funkcionális kapcsolatot. Eredményeink alátámasztják azt az elképzelést, miszerint az egyes csoportba tartozó gátlósejtek elsősorban saját populációjukkal alakítanak ki kölcsönös kapcsolatot.

A piramissejteken megfigyelt, egyedi gátló áramok dinamikáját a preszinaptikus sejt típusa határozta meg, és ez a preszinaptikus sejtfüggőség a rövidtávú plaszticitásban is megmutatkozott. A PV+ kosársejtek és az axo-axonikus sejtek által kiváltott gátlást erős kezdeti transzmisszió és frekvenciafüggő rövidtávú depresszió jellemezte. Ezzel szemben a CCK+ sejtek által

kiváltott gátlásra rövidtávú facilitáció volt jellemző, a facilitáció mértéke pedig a növekvő frekvenciával erősödött. A CCK+ sejtek esetében az erősebb, magas frekvenciás sorozatingerlés aszinkron transzmitter-ürülést váltott ki, azonban különbséget figyeltünk meg a CCK+ kosársejtek és a dendritikus gátlósejtek között. Amíg a CCK+ kosársejt-piramissejt párok esetében az 1–40 Hz közti stimulálás szinkron gátlást váltott ki, addig a CCK+ dendritikus gátlósejt-piramissejt párok esetében csupán a kapcsolatok felében (8-ból 4) figyeltünk meg posztszinaptikus gátló áramokat. A CCK+ kosársejtekre szinkron transzmitter-ürülés volt jellemző, és az aszinkron komponens az erősebb, hosszan tartó EPI protokoll során jelent meg a 10–19. akciós potenciál között. Ezzel szemben a CCK+ dendritikus gátlósejteknel az aszinkron transzmitter ürülés korábban, a 7–13. akciós potenciál között volt megfigyelhető.

A PV+ kosársejtek közötti gátló neurotranszmissziót a PV+ sejt – piramissejt párokhoz hasonlóan az aktivitásfüggő rövidtávú szinaptikus depressziót jellemezte. A rövidtávú depresszió erősödött a sorozatingerlés frekvenciájának növelésével.

A CCK+ gátlósejtek közötti gátló neurotranszmisszióban jelentős heterogenitást figyeltünk meg. A PV+ kosársejtekre jellemző rövidtávú depressziótól eltérően ezt a kapcsolatot rövidtávú a facilitáció jellemezte, azonban a 9 kapcsolatból 4 kapcsolatban kizárólag szinkron, míg a fennmaradó 5 kapcsolatban frekvenciafüggő aszinkron transzmitter-ürülést figyeltünk meg.

A PV+ kosársejt - PV+ kosársejt, PV+ kosársejt – piramissejt és axo-axonikus sejt – piramissejt párok között kimért rövidtávú depressziót a klasszikus Tsodyks–Markram rövidtávú modell

megfelelő módon leírta. Miután a modellt a vezikulák aktivitásfüggő újratöltődésével kiegészítettük, az illesztési hiba is szignifikánsan lecsökkent. A CCK+ kosársejt – piramissejt párok esetében a szinaptikus facilitációt leíró Tsodyks–Markram-modell illeszkedett legjobban a kísérletes adatokra.

A PV+ kosársejtek által létrehozott gátlás szerepének vizsgálatára az SWR generálásban optogenetikai megközelítést használtunk. Kék fény segítségével a spontán megjelenő SWR-ek mellett a PV+ populáció serkentésével SWR-eket váltottunk ki. Megfigyeltük, hogy a kiváltott SWR amplitúdója az azt megelőző SWR óta eltelt idő függvénye. A kiváltott SWR amplitúdójának visszatérési felezési ideje nem tért el szignifikánsan a spontán megjelenő SWR valamint a kiváltott PV+ kosársejt – piramissejt párok közt kimért gátlás amplitúdójának visszatérési felezési idejétől. Ezen eredmények azt mutatják, hogy a PV+ kosársejtek által létrehozott gátlás visszatérési felezési ideje hozzájárul az SWR generálásában megfigyelhető refrakter időhöz.

KÖVETKEZTETÉSEK

Dolgozatomban azt vizsgáltuk, mely tulajdonságok különböztetik meg a fiziológiás élethullámfodor aktivitás és a magas K^+ által kiváltott interikális eseményeket, továbbá feltártuk azokat a lehetséges mechanizmusokat, melyek hozzájárulhatnak az interikális, patológiás események kialakításához. Munkám második felében kvantitatív és kvalitatív módon is leírtuk a gátlósejtek által létrehozott

gátló neurotranszmisszió tulajdonságait mind piramissejteken, mind lokális gátlósejteken.

Az éleshullám-fodor aktivitás és interiktális események vizsgálata során a következőket találtuk: (1) az éleshullámfodor aktivitás és az interiktális esemény egymást kizáró, magas aktivitást mutató hálózati események. (2) Az interiktális esemény alatt minden idegsejt megnöveli tüzelési valószínűségét. (3) a PV+ kosársejtek és néhány axo-axonikus sejt az interiktális események csúcsa alatt depolarizációs blokkba kerül. (4) Az interiktális események alatt a PV+ kosársejtek és piramissejtek tüzelése komplementer: a piramissejtek tüzelési valószínűsége akkor a legnagyobb, mikor a PV+ gátlósejtek elcsendesednek, depolarizációs blokkba kerülnek. (5) Magas K^+ által kiváltott rohamok alatt a PV+ kosársejtek által létrehozott gátlás jelentősen lecsökken, a rövidtávú plaszticitás pedig erősödik.

A gátlósejtek és célelemeik közti gátló neurotranszmisszió vizsgálata során a következőket találtuk: (1) a gátlósejtek elektrofiziológiai tulajdonságain alapuló klaszter analízis megbízhatóan elkülöníti a PV+ sejteket a CCK+ sejtektől, valamint a PV+ kosársejteket az axo-axonikus sejtektől. A klaszteranalízis a különböző típusú CCK+ sejtek meghatározására nem alkalmas. (2) A preszinaptikus és a posztzinaptikus sejt típusa is meghatározza a gátló neurotranszmisszió minőségét és dinamikáját. A gátlósejteken mért egyedi áramok gyorsabbak a piramissejteken mért áramoknál. (3) A PV+ sejtek által létrehozott gátlás gyorsabb és megbízhatóbb, a rövidtávú dinamikára jellemző rövidtávú depresszió matematikai modellel leírható. (4) A CCK+ sejtek által közvetített gátlás lassabb

és kevésbé megbízható, összehasonlítva a PV+ sejtek esetében tapasztalt gátlással. (5) A szinaptikus gátlásból való visszatérés időállandója fontos szerepet tölthet be az élethullámfodor aktivitás keletkezésében.

Eredményeinkből arra következtethetünk, hogy (1) a PV+ kosársejtek esetében, magas K^+ jelenlétében tapasztalt gátlás csökkenése, valamint a serkentés és a gátlás közti egyensúly felborulása meghatározó eleme a patológiás aktivitásmintázatok kialakulásának. (2) A hippokampális gátlósejtek által létrehozott gátló neurotranszmisszióban tapasztalt kapcsolatfüggő különbségek fontos elemei a hálózati aktivitások kialakításának. Hogy megértsük, pontosan hogyan is járulnak hozzá a hippokampuszban fellelhető különböző aktivitásmintázatok kialakításában, további kísérletek szükségesek.

PUBLIKÁCIÓS JEGYZÉK

A disszertáció témájában megjelent közlemények

Kohus Z, Káli S, Rovira-Esteban L, Schlingloff D, Papp O, Freund TF, Hájos N, Gulyás AI. 2016. Properties and dynamics of inhibitory synaptic communication within the CA3 microcircuits of pyramidal cells and interneurons expressing parvalbumin or cholecystokinin. *Journal of Physiology* 597(13): 3745-74

Karlócai MR, **Kohus Z**, Káli S, Ulbert I, Szabó G, Máté Z, Freund TF, Gulyás AI. 2014. Physiological sharp wave-ripples and interictal events in vitro: what's the difference? *Brain*. 137(Pt 2): 463-85