

KITTEL ÁGNES

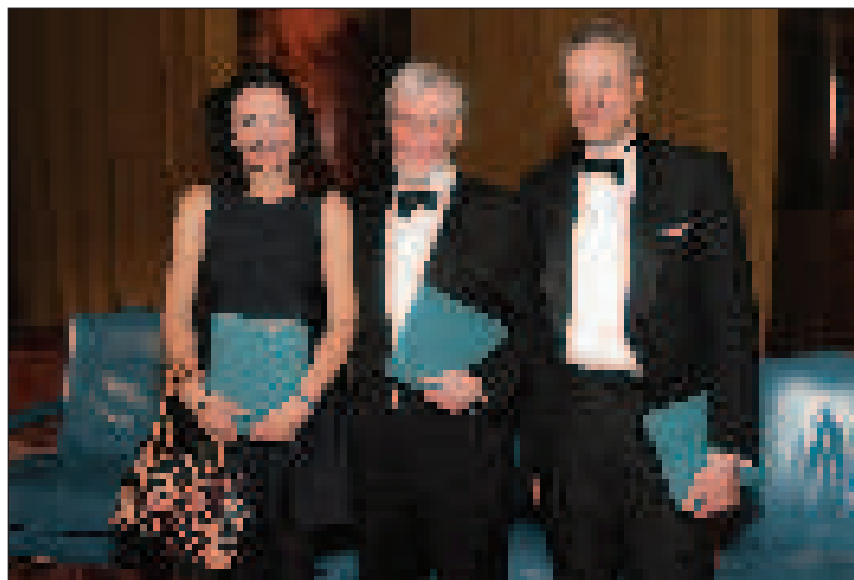
Felfedezték az agy helymeghatározó rendszerét

Sok olyan kérdés volt és van ma is, amely évszázadokon át foglalkoztatta, foglalkoztatja az embereket, melyekre választ találni tudósok nemzedékeinek életcélja. Ezek közé tartozik az emberi szervezet felépítésének és működésének számtalan csodája is. Nem véletlen tehát, hogy „csak” érzékszerveink működésének megfejtéséért is számos Nobel-díjat osztottak ki. 1911-ben *Allvar Gullstrand* a szem optikai rendszerével kapcsolatos vizsgálataiért kapta meg az elismerést, 1967-ben *Keffer Hartline*, *George Wald* és *Ragnar Granit* a szemben található fényérzékítő sejtek különböző típusainak és működésüknek leírásáért vehette

De vajon mi a helyzet legfontosabb szervünkkel, az aggyal, illetve az idegrendszerrel kapcsolatos kutatásokkal? 1970-ben *Sir Bernard Katz*, *Ulf von Euler* és *Julius Axelrod* kapott Nobel-díjat az ideg ingerület működésének tanulmányozásáért, *Roger Sperry*, *David Hunter Hubel* és *Torsten Wiesel* 1981-ben az agyi féltekék eltérő funkcióinak leírásáért, 2000-ben pedig megosztott Nobel-díjban részesült *Arvid Carlsson*, *Paul Greengard* és *Eric Kandel*. *Carlsson* bizonyította be, hogy a dopamin felelős az agyban az idegsejtek közti jelátvitelért, melynek csökkenése Parkinson-kórhoz vezet, *Greengard* fedezte fel, ho-

mi réteg számára elérhető egészségügyi szolgáltatások, az egyre hatékonyabb gyógyszerek hozzájárultak az átlagos életkor meghosszabbodásához, a társadalom öregedéséhez és – különösen a hetven év feletti korosztály tagjai közt – a neurodegeneratív betegségek egyre nagyobb arányban való megjelenéséhez. Mindenki előtt ismert és rettegett a ma még gyógyíthatatlan Alzheimer-betegség vagy a Parkinson-kór, sokan szenvednek multiplex szklerózisban, korunk betegsége lett a depresszió, mely különösképpen a nyugati országokban, minden ötödik fiatalalt érint! Sokféle stressz eredményezte betegség és idegrendszeri rendellenességek hosszú sora teszi alig elviselhetővé az életet nemcsak a betegek, hanem családtagjaik számára is, és jelent hatalmas terhet a társadalomra. Nemigen lehet tehát „jobb befektetés”, mint az idegtudományok legnagyobb kihívása, a minden számítógépnél bonyolultabb emberi agy kutatása, a különböző feladatokra specializált területek azonosítása és együttműködésük megértése. „Képesek vagyunk azonosítani tőlünk fényevőkre levő galaxisokat, tanulmányozni atomnál kisebb részecskéket, de mindaddig képtelenek voltunk megfejteni annak a mindössze másfél kilós anyagnak a titkát, ami a két fülünk között van.” Obama elnök indokolta ilyen egyszerűen 2013 áprilisában, miért is indít Amerika a Humán Genom Projekt tudományos és pénzügyi vonatkozásban is sikeres befejezése után egy újabb gigantikus vállalkozást, melynek bevallott célja az emberi agy „kódjának” megfejtése, és ezt értették meg Európában az *Emberi Agy Projekt* (Human Brain Project, HBP) létrehívói és támogatói is.

Az élettani-orvostudományi Nobel-díj 2014-es díjazottjai egy titkot mindenesetre megfejtettek. A 2014. október 6-án megjelenő újságokban szalagcímek hirdették: „Nobel-díjat nyertek, akik megtalálták az agy GPS-ét”, és legalábbis pár napra, *John O’Keefe* és a Moser házaspár, *Edvard* és *May-Britt Moser* neve világszerte ismertté lett. A GPS az már valami, gondolhatta az



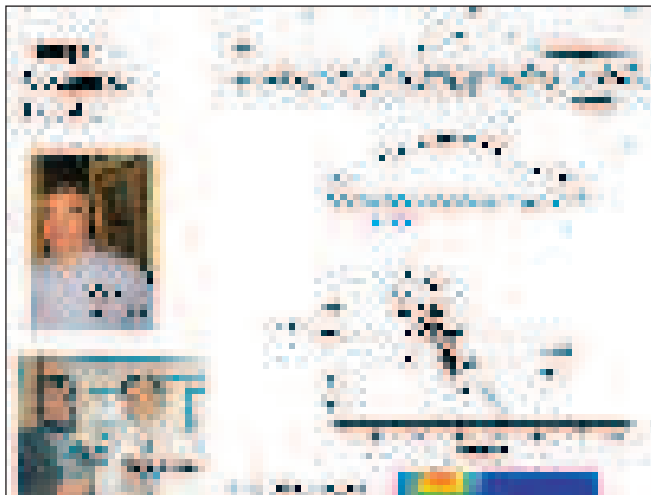
A Nobel-díjasok: May-Britt Moser, John O’Keefe és Edvard I. Moser

át a díjat, 1914-ben *Bárány Róbert* a belső fül vesztibuláris apparátusának (egyensúlyszervének) fízológájával és kórtanával kapcsolatos munkáiért, 1961-ben pedig *Békésy György* a belső fül, a csiga ingerlésének fizikai mechanizmusával kapcsolatos fölfedezéseiert. Az ezredforduló után, 2004-ben a szaglősejtek és a szaglőrendszer működésének leírásáért *Richard Axel* és *Linda Buck* részesült e legnagyobb tudományos elismerésnek tartott kítüntetésben.

gyan befolyásolják a neurotranszmitterek az agyműködést, *Kandel* pedig molekuláris szinten írta le a hosszú és rövidtávú emlékezet működését.

Sajnos, e nagyszerű eredmények ellenére is igen messze vagyunk még attól, hogy megértsük az agy működését és ennek következtében betegségeinek, rendellenességeinek kezelése sem megoldott.

A fejlett országok jó életkörülményei, a gyakorlatilag minden társadal-



O’Keefe Nobel-előadásában az Egyesült Államokban dolgozó Buzsáki György eredményeit is méltatta, aki elektrofiziológiai mérésekkel (egy mérés az ábra job felső részén) bizonyította, hogyan történik a hippocampusban a hely időbeli kódolása

utca embere, és talán a tudósok nevére is tovább emlékszik majd, mint más Nobel-díjasokéra, hiszen rögtön felismerte a felfedezés jelentőségét, ha nem is úgy fogalmazta meg magában, mint a Nobel Bizottság közleménye. Még a napilapok szűkszavú közleményeiből is világossá vált, hogy megismerhettük az agy helymeghatározó rendszerét.

Azt, hogy mennyi haszna van egy GPS-nek, senkinek nem kell magyarázni, még azon keveseknek sem, akiknek ma sincs okostelefonja, hiszen a krimisorozatok epizódjaiban rendszeresen ilyen készülék segítségével találják meg az elrabolt személyt vagy a gyilkost, és néha még működési elvét is elmagyarázza a film valamilyik mindenhez értő szereplője. De hogyan lehetett megfejteni, mi történik tájékozódás során a kísérleti állatok agyában, és következtetni arra, mi játszódik le az emberi agyban? Ezt a hatalmas teljesítményt ismerte el az Agydíjas *Somogyi Péter* is, a memória és tanulási folyamatok egyik világhírű kutatója, amikor 2012-ben az ELTE-n, díszdoktorrá avatása alkalmából tartott előadásában John O’Keefe-t említve azt mondta: remélem, hogy az ún. térsejtek felfedezéséért megkapja a Nobel-díjat. Igaza lett.

Az ember személyiségének alapvető meghatározója, hogy mennyire képes figyelni, tanulni, emlékezni és tervezni. Bármelyik folyamat is gyengül, sérül vagy károsodik, az kihat a személyiségre, s annak torzulását, akár elvesztését is eredményezheti. Ahhoz, hogy egyik helyről a másikra eljussunk, nemcsak fizikailag kell képesnek lennünk erre, hanem el is kell, hogy tudjunk képzelni azt, hol vagyunk. A tájékozódáshoz vizuális információk, emlékezet és tervezési folyamatok is szükségesek.

A tájékozódási képesség kulcsfontosságú létünk szempontjából. A Nobel Bizottság közleménye szerint: „John O’Keefe, May-Britt Moser és Edvard Moser kutatásai olyan kérdésre találták meg a választ, amely évszázadokon át foglalkoztatta a tudósokat és filozófusokat. Megejtették, hogyan, miként képes az agy a környezetben való eligazodáshoz szükséges térképét megalakítani. Az agy belső GPS-ének felfedezése paradigmaváltást jelentett a magasabb kognitív funkciók celluláris alapjainak megismerése szempontjából”.

A 2014-es év díjazottjai különböző szinten és különféle módszerekkel analizálták az általuk felfedezett, a memória és megismerési funkciókért felelős agyi rendszereket, és nagyban hozzájárultak ahhoz, hogy megismerjük az ezekben a folyamatokban elsődleges szerepet játszó sejteket és agyi területeket.

A feladat megoldásához szükség volt olyan módszerekre, amelyekkel az élő agy aktivitása mérhető, az eredmények összehasonlíthatók és a kísérlet megismételhető. Közülük az egyik a kb. tíz éve bevezetett és a Moser házaspár által is alkalmazott optogenetikai módszer, mely, mint ezt a Nobel-díj is mutatja, a továbbiakban is kiemelkedő szerepet játszhat abban, hogy választ kapjunk a biológia eddig megválaszolhatatlan kérdéseire.

De ne szaladjunk ennyire előre. Az optogenetika még sehhol nem volt, amikor John O’Keefe, akinek vizsgálati területe mindig a hippocampus volt, a helymeghatározó rendszer első komponensét 1971-ben felfedezte. A *John Dostrovsky*val végzett híres 1971-es kísérletükben figyeltek arra, hogy a kísérleti patkány agyának hippocampális régiójába ültetett elektród a közelében levő idegsejt tüzelését mindig akkor jelezte, amikor az állat a tér egy bizonyos pontjánál tartózkodott.

További kísérletek sora bizonyította, hogy a hippocampusban a külső tér adott pontjainál mindig ugyanazok a sejtek aktivizálódnak (tüzelnek), a helyváltoztatás során pedig más és más idegsej-

Életrajzi adatok

John O’Keefe 1939-ben született New Yorkban. A City College of New Yorkon kapott BSc diplomát, majd a McGill Egyetemen a fájdalomkutatásban úttörő eredményeket elért Ronald Melzacknak előbb hallgatója volt, majd munkatársa lett. Doktori disszertációját 1967-ben írta. Posztdoktori tanulmányait az University College Londonon végezte, ahol Melzack kutatótársa, Patrick Wall mellett dolgozott. 1987-től az University College Kognitív Neurológiai Tudományos Intézet és az Anatómiai Tanszék professzora.

Tagja a Brit Királyi Tudományos Akadémiának (Royal Society) és az Orvostudományi Akadémiának. 2007-ben a Brit Neurológiai Társaság díját, 2008-ban az idegtudományi kutatásokért járó Gruber-díjat és az European Neuroscience Journal című tudományos folyóirat díját, 2013-ben a Columbia Egyetem által odaítélt Louisa Gross Horwitz-díjat kapta meg. 2014-ben lett az Európai Molekuláris Biológiai Szervezet /EMBO tagja, és átvehette a két évente adományozott (pénzjutalom tekintetében a Nobel-díjjal egyenértékű) idegtudományi Kavli-díjat Brenda Millerrel és Marcus E. Raichlelval megosztva, és a Nobel-díjat Edvard és May-Britt Moserrel megosztva.

May-Britt Moser 1963. január 4-én született Svédországban, Fosnavagban. 1990-ben diplomázott az Oslói Egyetemen, ahol öt évvel később neurológusként szerzett PhD-fokozatot. Tanult az Edinburghi Egyetem Idegtudományi Központjában is, és Londonban hallgatója volt John O’Keefe-nek is.

1996-ban visszatért Norvégiába, ahol a trondheimi tudományos és műszaki egyetemnek 2000-től lett teljes állású tanára. Alapító társigazgatója a Trondheimben lévő Norvég Tudományos és Technológiai Egyetem Kavli Intézetében működő Emlékezet-biológiai Központnak. Tagja a Norvég Tudományos és Irodalmi Akadémiának, valamint a Norvég Műszaki Akadémiának.

Edvard Moser 1962. április 27-én született Ålesundban. Három diplomája van az Oslói Egyetemről, köztük egy matematikai és egy neurobiológiai. PhD-fokozatát 1995-ben szerezte meg, posztdoktori tanulmányait Edinburghban és John O’Keefe irányítása alatt Londonban végezte. 1996-tól Norvégiában, a trondheimi Norvég Tudományos és Technológiai Egyetemen dolgozik. Alapító társigazgatója az Egyetem Kavli Intézetében működő Emlékezet-biológiai Központnak. Tagja a Norvég Tudományos és Irodalmi Akadémiának, valamint a Norvég Műszaki Akadémiának.



Az élettantól az idegétlettanig és vissza. A fiatal Edvard I. Moser és felesége a múlt, közelmúlt és jelen tudásainak képeitől körülveve. Mindnyian kiemelkedő eredményekkel járultak hozzá ahhoz, amit ma a sejtek-idegsejtek élettanáról tudunk

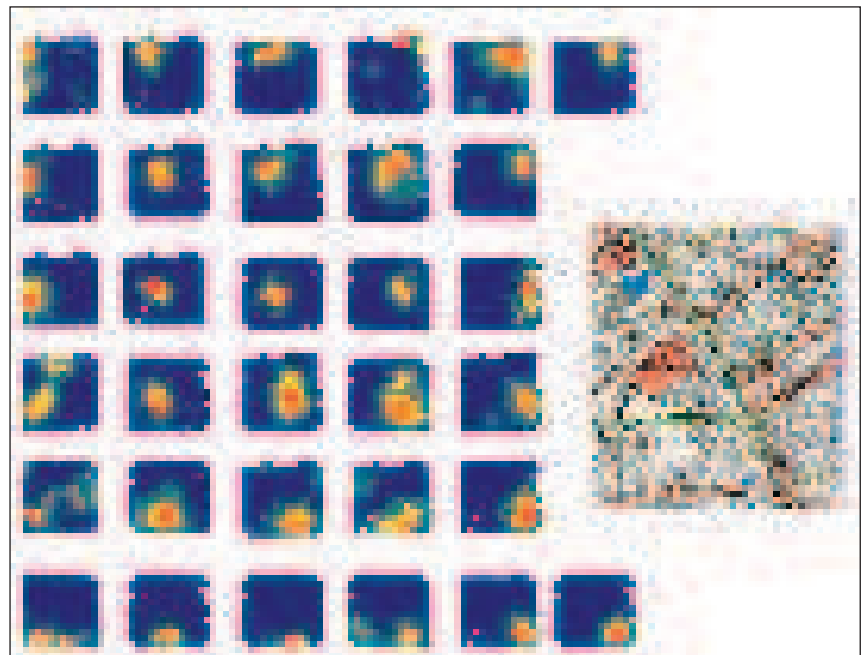
tek lesznek aktívak. John O'Keefe ebből arra következtetett, hogy ezeknek a sejteknek a környezet feltérképezése a feladata, ezért is nevezte el őket „térsejteknek”.

Több ezer idegsejt tüzelésének megfigyelése után O'Keefe kimondta, a hippokampusz, ez a rövid- és hosszú távú memóriáért, valamint térbeli tájékozódásért felelős kicsiny agyterület tartalmazza számunkra a külső világ valamiféle kognitív térképét. Ezt a kísérleti eredmények alapján levont következtést alátámasztotta az a jól ismert tény is, hogy neurodegeneratív betegségek során először a hippokampusz károsodik, ami memóriazavarokban, a tájékozódási képesség megromlásában, végül akár elvesztésében nyilvánul meg.

Későbbi munkái során O'Keefe azt is felfedezte, hogy a hippokampusz nem kizárólagosan csak a helyről, de az irányokról és távolságról is őriz információt.

A felfedezés igen nagy jelentőségű volt, de még messze, jó harmincévnyi távolságra voltunk attól, hogy az agy GPS-éről beszélhessünk. Ehhez meg kellett találni az agy helymeghatározó rendszerének egy másik kulcsfontosságú elemét, a hippokampusz fő bemeneti régiójaként is ismert entorhinális (szagló) agykéregben azokat a sejteket, amelyek akkor aktiválódnak, amikor az állat az egyik helyről egy másikra megy. Ezek azok a koordináta-rendszerbe szerveződött hálózati vagy más néven rácsejtek, amelyek felfedezése a Moser házaspár nevéhez fűződik, akik maguk is

O'Keefe laborjában dolgoztak egy ideig. A 2005 óta megjelent közleményekben azt is leírták, hogyan teszik lehetővé a hálózati sejtek a helymeghatáro-



A hippokampuszon végzett elektrofiziológiai mérések jelzik az állat helyváltoztatása közben aktív térsejtjeit (O'Keefe Nobel-előadásából)

zást és az optimális útvonal megtervezését, a navigációt. Rájöttek, hogy az entorhinális kéreg sejteinek aktivitása szimmetrikus térhálót formál, ahol a tüzelési pontok egyenlő oldalú háromszögek csúcsaiban helyezkednek el.

Így alakul ki az egymás melletti sejtek révén az a belső koordináta-rendszer, melynek segítségével az állat folyamatosan tudja érzékelni helyzetét és mozgásának irányát.

Ezeket az eredményeket leginkább patkányon végzett kísérletek szolgálatták, de a képzőtechnika dinamikus fejlődése, valamint az idegsebészeti műtéteken átesett betegek vizsgálata azóta sokszorosan bizonyította, hogy az emberi agyban is léteznek térsejtek és hálózatis sejtek. Főképp az fMRI- (funkcionális mágneses rezonancia) vizsgálatok segítségével lehetett például azt igazolni, hogy az Alzheimer-kór még korai stádiumában lévő betegekre is jellemző gyakori eltérések oka valóban a hippokampusz, valamint az entorhinális agykéreg sérülése, az ott levő térsejtek károsodása, pusztulása.

Mi minden kellett ahhoz, hogy megérthessük, mi az alapja annak, hogy képesek vagyunk a tájékozódásra, útjank előre tervezésére? Kellett hozzá néhány nemzedék felhalmozott tudása, korunk technikai lehetőségeinek, legújabb technikáinak alkalmazása, megfelelő munkakörülmények, motivált, együtt gondolkodásra és kitartó munkára egyaránt

képes munkatársak, tehetség, szorgalom, kreativitás, és minden bizonnyal az a csak legnagyobb tudósokra jellemző képesség, amit *Szent-Györgyi Albert* valahogy úgy írt le: „Látni, amit mindenki lát, és gondolni, amit senki sem gondolt”.