

Szerző: Pirger Zsolt kutatócsoport vezető

Öregedési folyamatok vizsgálata a nagy mocsári csigában

A Balatoni Limnológiai Kutatóintézet (BLKI, Tihany) BLKI_NAP Adaptációs Neuroetológiai Kutatócsoportja szinte az egyetlen olyan a Nemzeti Agykutató Program (NAP) által támogatott kutatócsoportok közül, amely nem gerincesekkel foglalkozik.



Csoportmunka az intézetben

A kutatócsoport modellállata a nagy mocsári csiga (*Lymnaea stagnalis*). A 94 éves BLKI-ban már több mint 30 esztendeje használják a puhatestű (csiga, kagyló) modellszervezeteket alap- és alkalmazott neurobiológiai és környezettokológiai komplex kutatásokhoz. A hazai és nemzetközi tekintetben is elismert kutatócsoport – a NAP 1.0 támogatásával kiépített infrastruktúrát kiaknázva – jelentős eredményeket ért el a NAP 2.0 támogatása révén. Eredményeiket 22 nemzetközileg kiemelten rangos SCI- (*Science Citation Index – a szerk.*) publikációban (pl. *Current Biology*, *eLIFE*, *Scientific Reports*, *Journal of Gerontology*), egy könyvfejezetben és számos előadásban foglalták össze.

Minden jó, ha a vége jó

A NAP 1.0 támogatása után örömmel fogtunk bele a NAP 2.0 által támogatott kutatásokba. Az alapvető koncepciónk nem változott: a Balatonból kimutatható emberi eredetű gyógyszer-

maradványok (pl. fogamzásgátlók, pszichoaktív hatóanyagok) gerinctelen vízi modellszervezetekre gyakorolt idegélet-tani hatásaival kívántunk foglalkozni. A kutatócsoport mind létszámában, mind szaktudásában megfelelt a tervezett kutatásoknak, továbbá nemzetközi és hazai kollaborációk területén is jól állunk. Például 2019 szeptemberétől három hónapot töltött nálunk **Vértes Ákos** (The George Washington University, USA) egy MTA vendégprofesszori támogatás keretében, amikor az egy-sejt mintavételezést, illetve az 1-3 pL minta metabolomikai és peptidomikai elemzését dolgoztuk ki a nagy mocsári csiga központi idegrendszerének azonosított idegsejtjeiben (*Frontiers in Molecular Neuroscience*).

Amivel nem számolhattunk a második támogatási periódus kezdetén, az a koronavírus-pandémia, illetve intézetünk szervezeti átalakítása, annak leválasztása az Ökológiai Kutatóközponttól (ÖK), ami jelentős mértékű kapacitást vont el a tervezett kutatásoktól. Aztán 2021 elején ismét jól alakultak a dolgok, hiszen az Eötvös Loránd Kutatói Hálózat



A nagy mocsári csiga



A nagy mocsári csiga központi idegrendszere

(ELKH) 2020. novemberi döntésének értelmében ténylegesen megtörtént a BLKI ÖK-ből való kiválása, az új igazgató, **Erős Tibor** pedig támogatólag állt a NAP 2.0 pályázat minél sikeresebb megvalósításához. E nyugodtabb időszakban az MTA Bolyai János kutatási ösztöndíja mellett egy nemzetközi kooperációban megvalósuló OTKA-pályázatot is elnyertünk. A kutatócsoport egyik elhivatott, Kooperatív Doktori Program hallgatói ösztöndíjas doktorandusza, **Fodor István** 2021-ben a Veszprémi Akadémiai Bizottság Kiemelkedő Ifjú Kutatója elismerésben részesült.

Több van a nagy mocsári csiga kutatásában, mint azt korábban gondoltuk

Kutatócsoportunk, részben a NAP 2.0 támogatásával, együttműködésben a Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Karának (PTE ÁOK) több intézetével, 137 emberi eredetű hatóanyagot monitorozott a Balatonban és annak vízgyűjtő területén. Ezek közül 74-et mutattunk ki a víz-

rendszerben, leírtuk azok tér- és időbeli eloszlását és koncentrációviszonyait. Megbecsültük az egyes hatóanyagok ökológiai kockázatát, ökotoxikológiai adatok és a környezeti koncentrációik ismeretében. Jellemeztük a vizsgált hatóanyagok egyed-, sejt- és molekuláris szintű komplex hatásait a csigában, multidiszciplináris megközelítést alkalmazva.

A 74 hatóanyag közül a legmagasabb koncentrációban (~1 µg/l) és a leggyakoribb előfordulással (>95%) az anti-epileptikumok (pl. karbamazepin, lamotrigin), az opioid fájdalomcsillapítók (pl. tramadol) és az antidepresszánsok (pl. tripride) mutathatók ki. Jelenleg vizsgáljuk az anti-epileptikumok hatását, hiszen ismeretes, hogy hatóanyagaik gyakran a glutamát serkentő neurotranszmitter felszabadulását gátolják. Ez a transzmitter sok egyéb mellett fontos szerepet játszik a tanulási és memória folyamatokban, ezzel összefüggésben pedig az időskori memóriavesztésben is érintett lehet. Vagyis azt várhatjuk, hogy ha az olyan hatóanyagok, mint például a lamotrigin, hatnak a vízben élő állatok, például csigák központi idegrendszerére, akkor azokban gátlódik a glutamát felszabadulás, aminek következtében az NMDA-receptor-aktivitás gátlásán keresztül sérülhet a hosszú távú memória (LTM) kialakulása, és az eltárolt emlékek felidézésének lehetősége is.

Az öregedéssel járó folyamatok gerincesekben történő vizsgálata – idegrendszerük komplexitása miatt – nem egyszerű feladat a hálózatok és az egyedileg azonosított idegsejtek szintjén. Ennek következtében az öregedéskutatás nagymértékben támaszkodik például a nagy mocsári csigára, amely évtizedek óta jól ismert és kedvelt modellszervezete az öregedés- és memóriakutatásnak is. Csoportunk az angliai Sussex Egyetem School of Life Sciences (**Kemenes György**, **Kemenes Ildikó**) és a PTE ÁOK Anatómiai Intézet (**Reglódi Dóra**) kutatóival együttműködve már vizsgálta, hogy milyen hatással van a PACAP-fehérje és az IGF-1 hormon az öregedéssel járó, idegrendszerben lejátszódó folyamatok visszafordítására. Megállapítottuk, hogy nagyon is lehetséges a neurális hálózatokat farmakológiailag „újraprogramozni”, és az idős állatokat „megfiatalítani” a memória javítása érdekében. A szóban forgó folyamatok részletes molekuláris hátterét az evolúciósan konzervált, releváns kulcsmolekulák szekvenciáinak hiányában ez idáig nem lehetett vizsgálni. Azonban a **Joris Koene** által vezetett holland kutatócsoporttal (Vrije University, Amszterdam) részt vettünk a nagy mocsári csiga genomjának azonosításában, és a munka során olyan gerinces homológ géneket azonosítottunk (pl. klotho, PARK7/DJ1, α-secretase stb.), amelyek az emberi öregedésében, vagy olyan humán eredetű neurodegeneratív betegségek, mint például a Parkinson- vagy az Alzheimer-kór kialakításában is kulcsszerepet játszanak (*The Journal of Gerontology*).

A „*Lymnaea* öregedési modell” használatával jelenlegi célunk a tanulási folyamatokban feltehetően kulcsszerepet játszó, konzervált gének manipulálásával lassítani az öregedés során kialakuló memóriacsökkenést. ■



**BALATONI
LIMNOLÓGIAI
KUTATÓINTÉZET**