



**Völgyi Béla, PhD,**

*Habilitált egyetemi docens*

### Válaszok

Prof. Kisvárday Zoltán egyetemi tanár által a „A réskapcsolatok szerepe a retina párhuzamos információcsatornáinak működésében” című MTA doktori értekezéssel kapcsolatban feltett kérdéseire

*1. Annyit jegyeznék meg, hogy a „Rövidítések” fejezet nagyon hasznos volt, de célravezető lett volna minden fejezetet számmal indexelni, mert a tájékozódást segítette volna, hol is tart az olvasó (különösen a 6. fejezetben).*

**Valóban, a fejezetek számozása segítette volna az olvasást és a bírálói munkát. Sajnálom, hogy ez nekem a dolgozat készítésekor nem jutott eszembe.**

*2. A szövegben kevés elírás található (21.o. epi- és nem epofluoreszcens, 22.o., krossz-korrelogram helyett kereszt-korrelogram, vagy cross-korrelogram), de van pár ide nem illő kifejezés, ami a disszertáció szakmaiságát ugyan nem kérdőjelezi meg, de szükségtelen klisé. Pl. a 48. oldalon. „A PA sejtek hosszú nyúlványai valódi axonok, és főleg az információ továbbadásában fontosak.”*

**Egyetértek a szövegben helyenként előforduló szükségtelen redundanciával. Ezekre a jövőben igyekszem jobban odafigyelni.**

*3. 16.o., A 4. ábra ordináta tengelyéről hiányzik a dimenzió. Kozmetikai vonatkozású javaslatom: ha a törzsszövegben harmadikként kerül bemutatásra valami, akkor a hozzátartozó ábrát is harmadik helyen kellene megadni. U.i. Az NSC esetén a kétcsúcsúság háttérében álló technikai magyarázatra valahol a disszertáció vége felé lehet rábukkanni.*

**A bírálóm által leírt jelenség valószínűleg a szöveg többszöri javításának és újraírásának az eredménye. Elnézést kérek érte.**

*4. A Módszerek fejezetben a felhasznált kísérleti sertések száma hiányzik.*

**Valóban, ez egy hiányzó adat. A dolgozatban is és az ezeket az adatokat bemutató publikációban is egyetlen 6 hónapos sertés két retináját dolgoztuk fel.**

*5. 29.o., A kék csapok törzsfejlődéstani eredete talán magyarázatot ad arra a kérdésre, miért nem szinaptizálnak más csaptípussal és egymással sem. Szerintem a ritkaságuk nem gátolná meg a szomszéd csapokkal való kapcsolat lehetőségét.*

**Lehetséges, hogy ennek a résznek a szövegezése körülményes és félreérthető volt. A kék csapok ritkasága nem az egyéb csapokkal (zöld vagy piros) alkotott réskapcsolatok létrehozását, hanem a kék-kék csap kapcsolódás lehetőségét zárja ki. Azt, hogy a kék csapok a másik két csap típussal sem létesít elektromos szinapszist, az valószínűleg más okra vezethető vissza. Ilyen ok lehet például a bírálóm által felvetett törzsfejlődéstani különbözőség is.**

*6. A 10.e ábrán a csillaggal jelölt profilok TH+ léte nem meggyőző.*

Az értekezés elektronikus verziójában a zöld TH jelölés tisztán látszik. Sajnálatosnak tartom, hogy bírálóim nem kapták kézhez a digitális változatot is, hogy ezt és a hasonló ellentmondásos ábrákat ellenőrizni lehessen. A szóban forgó sejttest a két TH+ amakrin sejt típus közül a kis sejttesttel rendelkező sejtek közé tartozik, melyek nemcsak kisebbek, de jóval gyengébben is jelölődnek az a-TH antitestekkel.

7. 16. ábra, *Nincs megadva, hogy a kettős fluoreszcens jelölést milyen mikroszkóppal vizsgálták. Feltételezem, konfokális mikroszkóppal és a képi szelet vastagsága paritásban volt a vizsgálni kívánt Cx36 plakkok méretével.*

A szóban forgó ábra képei Zeiss LSM 510 meta konfokális mikroszkóppal készültek. Az optikai szeletek vastagsága ezen a mintán (ahogy az ábráink többségén) 500 nm körüli érték volt.

8. 18. ábra, *Az ábramagyarázat hiányos csakúgy, mint az ábra jelölés. Elvárható volna, hogy a szövegezés és jelölés segítse az olvasót, pontosan mit is kellene látni a színes felvételeken. Az sincs megadva – a szövegtörzsben sem – hogyan készültek a felvételek. Feltételezem konfokális mikroszkóppal. Amennyiben nem, akkor a felvételek értelmezése egészen más következtetést enged meg.*

Felvételeink konfokális mikroszkóppal készültek (ez a kép Zeiss LSM 710 meta készülékkel). Az A ábrán parvalbumin tartalmú dúcsejt látható a PV-GFP egér retinában, a B ábrán pedig fixálást követő LY festékkel töltött humán dúcsejt. Mindkét minta piros Cx36+ plakkokat is tartalmaz, melyek egy része éppen a jelölt (zöld) dendritágakra esik. A nyilak ezekre az együttállásokra hívják fel a figyelmet. A dolgozat elektronikus verzióján ezek a kettősjelölések megfelelő nagytítás mellett láthatóak, valószínűleg itt ismét a nyomtatás minőségével lehetett a gond.

9. *A jobb áttekinthetőség érdekében jó lett volna táblázatosan megadni, melyek azok a morfológiai paraméterek, amelyek a 22 GGL típus elkülönítésére használtak (+ értékek). Tudom, a feladat nem egyszerű, de ma már számos cluster-analízis áll rendelkezésre és principal component analízissel megspékelve leszűkíthető a paraméter tér, ezzel növelve a GGL sejtek csoportosításának megbízhatóságát.*

A 22 dúcsejt típus morfológiai leírására a 2008-2009 években került sor (Völgyi és munkatársai 2009; a felhasznált kísérletes adatokat ezt megelőzően évekig gyűjtöttük). Akkoriban a cluster-analízis még nem számított egy elterjedt módszernek, és jómagam sem csináltam hasonlókat korábban. A publikáció írásakor nem merült fel sem bennem, sem a társ szerzőkben, hogy cluster-analízist kellene használnunk. A morfológiai leírásokra szövegesen sort kerítettem mind a publikációban, mind a dolgozatban. Táblázatos formában az adatok ugyanakkor csak a cikkben kerültek megadásra.

10. 22.o., *A 4096 elektródból álló MEA esetén hány elektródán keresztül sikerült ténylegesen sejtaktivitást elvezetni? Mi volt a jellemző elektróda szám egy preparátumra vonatkoztatva?*

A dolgozat ábrája egy olyan kísérletből származik, ahol 842 retinális idegsejtből történtek az elvezetések szimultán. HD-MEA elvezetéseinket Balogh Márton MSc hallgató végezte 2016-2017 években a kollaborációs partnereink laborjában (Dr. Evelyne Sernagor) Newcastle-ben. Balogh Márton ekkor a technika elsajátítása céljából kísérletezett Dr. Sernagor laborjában, tehát az elvezetések használható csatornáinak száma egy gyakorlott kísérletező esetében valószínűleg ennél magasabbak lennének (pl. 1600 sejt – Hilgen és munkatársai 2017). Megjegyzem, a 2019-es év végére sikerült saját laboratóriumunk számára egy hasonló műszert beszerezni, így hasonló kísérleteket hamarosan önállóan (akár kollaboráció nélkül) is el fogunk tudni végezni.

11. 22.o., Extracelluláris elvezetés fejezetben 1 MOhm wolfram elektródot használtak kettős elvezetésre. Hogyan történt ezután a sejtek Neurobiotin feltöltése, amihez nyilván üveg elektród kellett?

Igen, a kettős elvezetést követően egy hegyesre húzott ( $> 150$  MOhm) boroszilikát üvegkapillárisal történt a Neurobiotin töltés. A kísérletekben 3 mikromanipulátort használtam egyszerre, az üvegkapillárist a wolfram elektródákkal egyszerre helyeztem a mikroszkóp látóterébe és egyszerre közelítettem meg velük a preparátum felszínét. Az extracelluláris elvezetések alatt az üvegkapillárist mintegy  $100\text{--}200\text{ }\mu\text{m}$ -el a felszín felett tartottam, így a wolfram elektródákkal történő manipuláció nem veszélyeztette az üvegelektróda hegyét. A fiziológias elvezetéseket követően először az egyik, majd a másik wolfram elektróda által vizsgált sejtestet céloztam meg az üvegelektródával feltöltés céljából.

12. Mi a különbség egyazon csaphoz tartozó bipoláris dendritek közötti réskapcsolatok és a proximálisan található nagyobb bipolárisok réskapcsolatai között? Jelölt szerint az előbbi azonos információs csatornák szinkronizálására szolgál, az utóbbi a különböző információs csatornák szinkronizálására. Véleményem szerint ez nem bontható szét a csatornák szerint, de kíváncsi lennék ennek az arculatnak a jelölt általi valamivel részletesebb kifejtésére.

Ez egy olyan elmélet, amelyet Kántor és munkatársainak 2016-os munkájában vetettünk fel, ahol humán külső retina idegsejtjeinek Cx36 expresszióját vizsgáltuk. Az elméletet arra a megfigyelésre alapoztuk, hogy a csaptalpak alatt található Cx36 plakkok száma olyan magas, hogy az nehezen magyarázható azonos típusú csap bipolárisok közötti elektromos szinapszisokkal vagyis az azonos típusú információ áramlását biztosító bipolárisok szinkronizációjával. Ugyanakkor a proximálisan elhelyezkedő plakkokat, vastagabb csap bipoláris dendriteken figyeltük meg, ezek száma jóval alacsonyabb volt, és többször azonos sejtmarkerrel jelölt sejtek dendritikus kereszteződéseinél fordultak elő. Ez utóbbi megfigyelés okán azt gondoltuk, hogy ez utóbbi elektromos szinapszisok a hasonló információs csatornák csap bipolárisait kötik össze. Az elmélet azóta nem került további bizonyításra.

13. Mi a GABA<sub>A</sub> és GABA<sub>C</sub> gátlás szerepe az A17 sejtek felől az AII amakrinok felé?

A klasszikus elmélet szerint az A17 sejtek az AII sejtek széli antagonisztikus receptív mezejét erősítik meg. Az A17 sejtek bemeneteiket a pálcika bipolárisok felől kapják és inhibitoros (GABA<sub>A</sub>erg) negatív visszacsatolást nyújtanak ugyanezen bipoláris sejtek felé, tehát az AII sejtekkel közvetlenül nem szinaptizálnak (Kolb és Nelson 1983; Nelso és Kolb 1985; Raviola és Dacheux 1985). Az A17 sejtek elsődlegesen a pálcika bipolárisok környéki receptív mezejének kialakítását végzik, ezt öröklik aztán meg a szintén pálcika bipolárisok felől posztzinaptikus AII sejtek. Az, hogy miért van szükség mind a GABA<sub>A</sub> és GABA<sub>C</sub> komponensekre, nem ismert. GABA<sub>C</sub> KO egereken történt vizsgálatok alapján a gátló feed-back időtartama lerövidül (tranziensebb) a GABA<sub>C</sub> mediálta Cl<sup>-</sup> áram nélkül (Lukasiewicz és munkatársai 2004).

14. Történtek-e megerősítő EM vizsgálatok a DA axonok szinapszisaira az AII amakrin sejteken? Ismert-e a DA receptor típusa a DA+ gyűrűk övezte AII sejtek és nem AII sejtek esetében?

Igen, történtek ultrastrukturális vizsgálatok a kérdéskörben. Contini és Raviola (2003) mutatnak egér retinában olyan szinapszist, amelyben a preszinaptikus oldalon egy dopaminerg amakrin sejt axonja látható, a posztzinaptikus partner pedig egy AII sejt sejtestje. Anderson és munkatársai (2011), illetve Marc és munkatársai (2014) ugyanezeket a kapcsolatokat nyúl retinában is leírták. Az utóbbi munkában 4-6 nagy méretű kémiai szinapszist találtak a dopaminerg axonok és minden vizsgált AII sejt szómája között. A szomatikus szinapszisokban ezek a munkák ugyan nem mutatták ki egyik vagy másik receptor jelenlétét, de az AII sejteken

Yadav és munkatársai 2019-es publikációjukban fénymikroszkópos bizonyítékot mutattak a D1 receptorok jelenlétére (szóman és dendriteken extraszinaptikusan).

15. *Átlagban hány DA terminális szinaptizál egy AII sejtesten és hány a dendritjein?*

Marc és munkatársai (2011) 4-6 axo-szomális szinapszist figyeltek meg az általuk vizsgált AII sejtek felszínén. A fénymikroszkópos vizsgálatok alapján feltételezzük, hogy ezek ugyanennyi (4-6) arra haladó dopaminerg axontól származnak.

16. *A 40. oldal a rész összefoglalóban bizonyítás helyett inkább feltételezhető, hogy a pálcika-csap és AII-On bipoláris réskapcsolatok az információ továbbításáért, az AII-AII réskapcsolatok a jel/zaj arány szintjéért felelősek. Ez a kategorikus megosztottság kissé erőltetettnek hangzik. Van-e erre az elképzelésre modellezési adat, pl. Shannon-féle információ téoria alapú számítás?*

A pálcika-csap kapcsolatok a másodlagos pálcika pálya, az AII-ON csap bipoláris kapcsolatok az elsődleges pálcika pálya kritikus elemei. Ezen kapcsolatok kifejezetten a jel továbbításában játszanak szerepet. Erre éppen saját munkánk hozott közvetlen bizonyítékot (Deans és munkatársai 2002) azzal, hogy a Cx36 konstitutív KO egereknél az ON polaritású pálcika információ eltűnésére mutatott rá. Az AII-AII kapcsolatok hiányában az OFF polaritású dúcsejtek fényérzékenysége nagyságrendekkel romlik. Ezek a sejtek az elsődleges pálcika pályán érkező információt nem elektromos, hanem kémiai szinapszisok útján kapják (AII amakrin sejtek glicinerg gátlást szolgáltatnak az OFF csap bipolárisokra). Ez utóbbi tény okán tehát fényválaszokra a Cx36 hiányának semmiféle hatással nem kellene lennie. Ezzel ellentétben a fényválaszt kiváltó stimulus erősségét mintegy tízszeresére kellett emelnünk (Völgyi és munkatársai 2004; Boolfield és Völgyi 2004). Ezt azzal magyaráztuk, hogy ugyan az információ eljut a párhuzamos pálcika csatornákon a dúcsejtekig, de az AII-AII elektromos szinapszisok hiányában ezek szinkronizálatlanul, rossz jel/zaj karakterisztikával érkeznek. Logikus feltételezés volt tehát az, hogy a Cx36 tartalmú AII-AII elektromos szinapszisok az elsődleges pálcika útvonal jel/zaj viszonyát javítják a dúcsejtek szkotopikus stimulusokra mutatott érzékenyítése érdekében. Az AII elektromos szinapszisok által fenntartott hálózatnak ez utóbbi szerepe retinális modell segítségével is megerősítésre került Smith és Vardi 1995-ös munkájában.

17. *A 11.b ábrával kapcsolatban a kísérletek kiterjedtek-e a WF amakrin sejtek orientáció szelektivitásának, vagy orientáció érzékenységének vizsgálatára?*

Ezekben a kísérletekben orientáció-szelektivitást nem vizsgáltunk. Hasonló morfológiájú széles dendritmezejű amakrin sejtek orientációs szelektivitására azonban van példa az irodalomban. Ilyen amakrin sejtekről korábbi mentorom Dr. Stewart Bloomfield is beszámol (Bloomfield 1991). Munkájában két altípust különít el, az egyiknél a serkentő központi és gátló környéki receptív mezők geometriájának eredménye az orientációs érzékenység, a másik esetben pedig az asszimmetrikus dendritfa.

18. *A GGL típusokkal kapcsolatban kérdezem a jelöltet, mennyiben találja szubjektívnek az osztályozásukat. Azért vagyok kíváncsi, mert az agyi területeken az idegsejtek osztályozása számos olyan klasszifikáció paraméterrel küzd még ma is, amelyeket korábbi leírásokból örökölt. Ehhez kapcsolódóan arra is kíváncsi lennék, a GGL vagy akár amakrin sejtek típusaira vannak-e genetikai markerek, amellyel akár a közös fejlődési útvonalat (származtatás), vagy közös transzkripció bélyeget fel lehet mutatni, kiegészítve a szubjektív befolyásolt morfológiai megfigyeléseket.*

Dúcsejt klasszifikáció témakörben is születtek természetesen úgynevezett 'non-supervised' klaszteranalízis módszer alapú munkák (Badea és Nathans 2004, Coombs és munkatársai 2006).

Ezeket azonban nehezen használhatónak és kevésbé átláthatónak találtuk, így saját rendszert hoztunk létre. Ehhez egyrészt objektíven mért paraméterek (sejttest átmérő; dendritfa átmérő; IPL-ben történő elágazás szintje; tracer kapcsolt amakrin és dúcsejtek száma; kapcsolt sejtek helyzete és eloszlása) másrészt kvalitatív megfigyelések (dendritek lefutási mintázata, dendritfa denzitása, primer dendritek vastagsága, sejttest alakja stb.) kombinációját használtuk fel. A minőségi megfigyelések természetüknél fogva szubjektívek, így a mi klasszifikációs sémánk is ezzel terhelt. A rendszert a Völgyi és munkatársai 2009-es publikációban használtuk először és azzal büszkélkedhetünk, hogy a séma a mai napig megállja a helyét, gyakran citált mind közleményekben, mind nemzetközi konferenciákon.

Dúcsejtek és amakrin sejtek egyes csoportjaira vonatkozóan léteznek genetikai markerek. Ezek egy része sejttypus specifikus, ami lehetővé teszi ezek célzott vizsgálatát és munkánk során természetesen mi is kihasználjuk az ebben rejlő lehetőséget. Használunk például egy PV-Cre (parvalbumin – PV) állattörzset, amelyet megfelelően keresztezve 8 azonosított dúcsejt típus vizsgálható célzottan (pl. ON- és az OFF alpha dúcsejt). Ugyancsak bevontunk kísérleteinkbe egy SOM-Cre (szomatosztatin - SOM) törzset, amely a szomatosztatin termelés miatt specifikusan két széles dendrit mezejű amakrinsejt típus markere. Ezeken felül tervezzük egy Grik4-Cre (glutamát receptor ionotropic kainate 4) kolónia létrehozását is, amely specifikusan egyetlen dúcsejt populáció, a pixel detektor sejt markere (Zhang és munkatársai 2012). Az utóbbi állattörzsekkel az elmúlt két évben kezdtünk dolgozni, ezért a dolgozatban bemutatott eredmények még nem tartalmazzák a segítségükkel nyert eredményeinket.

*19. Kérdés: A GJ-ról ismert, hogy modulátorok (pl. dopamin) képesek kapuzni az pórus átjárhatóságát. Az All-es amakrinok szkotópiás és fotópiás körülményekre nagyságrenddel eltérő homológ kapcsoltsággal felelnek. Kérdésem, hogyan biztosított a jelölt olyan kísérleti körülményt, hogy a GJ-ok minden esetben átjárhatók voltak, azaz a kísérlet nem vezetett fals-negatív eredményhez. Ez a kérdés felmerül minden olyan esetben, amikor a sejttypus kapcsoltsági hiányáról van szó: G5, G9, G12, G22 típusok.*

A vad típusú egerek (és egyéb emlősök) esetén gyakorlatilag lehetetlen Neurobiotinnal izolált All sejt töltést végezni, a kísérletes körülmények függvényében több-kevesebb szomszédos sejt is mindig jelölésre kerül. Az All sejtek kapcsoltsága annyira intenzív, hogy farmakológiai blokkolás esetén is csak nagyon ritkán sikerül a Neurobiotin töltést egyetlen sejtre korlátozni. Ettől függetlenül a kísérleti körülményeket minden esetben sztenderdizáltuk (elsötétített kísérleti helyiség; matt fekete falú Faraday ketrec; piros fóliával fedett monitor; piros belső megvilágítás a laborban) és a kísérletes állatokat megelőző nap délutánjától sötétadaptáltuk. A kísérleteket minden esetben sötétadaptált retinákon kezdtük, majd ha a kísérlet menete úgy kívánta, akkor megfelelő erősségű háttérfénnyel különböző adaptáltsági szinteket állítottunk be. A fals negatív eredmények elkerülése érdekében Bloomfield és munkatársai (1995) protokollját használtuk, mely szerint minimum 15 perc hosszúságú injekciós és 30 perces inkubációs idő elégséges a Neurobiotin mennyiségének és diffúziós időigényének biztosításához. Ennél hosszabb inkubációs idők nem növelik tovább sem a jel intenzitást, sem a kapcsolt hálózat méretét. Ezeket a sztenderdizált időket betartva fals negatív eredményeink kontroll állatokon (nem GMO; nincs farmakológiai kezelés) nem voltak. Olyan előfordult természetesen, hogy a hegyes elektródás elvezetés/sejtfeltöltés során az idő előtt elveszített sejtek nem töltődtek fel teljesen, de ezeket a későbbi eredményleírásnál és analízisnél nem vettem figyelembe. Kétségtelen, hogy a töltéssel rendelkező ionok elektromos szinapszisokon keresztüli vándorlása más dinamikát követ, mint a jóval nagyobb méretű, komplex 3D térszerkezettel rendelkező molekulák (pl. Neurobiotin). Elviekben létezhetnek olyan alacsony áteresztőképességű réskapcsolatok, amelyek ionok számára átjárhatók, de a Neurobiotin kapcsoltság nem jelzi a jelenlétüket. Hozzáteszem azonban, hogy kísérleteinkben erre vonatkozóan sosem találtunk bizonyítékot; a kettős elvezetéseink csak akkor eredményeztek

keresztkorrelációs csúcsokat (a sejtek közötti kommunikációt), ha valamilyen direkt (dúcsejt-dúcsejt) vagy indirekt (dúcsejt-amakrin sejt-dúcsejt) kapcsolatra vonatkozó kapcsoltsági mintázatot láttunk.

20. Sajnos a 66. oldalon található táblázat adatai nincsenek összhangban a szövegben megadott elemszámokkal, pl. a 66. oldal tetején  $n=2$  G1 típusú dúcsejt pár vizsgálata szerepel, a táblázatban csak  $n=1$ , vagy G17 párok esetében a szöveg  $n=3$  pár vizsgálatáról ad számot, míg a táblázatban  $n=4$  szerepel. Ezek ugyan apró hibák, azonban a disszertáció adataiban való megbízhatóságot aláássák.

Ez esetben a táblázat adatai a mérvadók, azaz a G1 sejteknél  $n=1$ , a G17 sejteknél  $n=4$  a sejt-párok helyes száma. Köszönöm, hogy felhívta erre a figyelmemet. Ezek szerint a szöveg írásakor hibát követtem el, amiért elnézést kérek, az elírás természetesen nem volt szándékos. A táblázatban is, a szövegben is a megadott elemszámok összege öt. Bízom benne, hogy a tény, hogy a szövegben az egyik elemszám helytelenül eggyel nagyobb (1 helyett 2), de a másik elemszám eggyel kisebb (4 helyett 3) bizonyítja, hogy nem próbáltam szándékosan torzítani az adatokon és a vizsgálatból levont következtetések így is helytállóak maradnak.

21. Fényadaptáció során az OFF alfa GGL sejtek kapcsoltsága erősödik és ezzel együtt a nő a szinkronizáció mértéke (CCF csúcsok erősödnek). Ugyanakkor a kapcsoltság blokkolása csökkenő spontán aktivitáshoz vezet, ami a S/N javulását jelenti. Kérdezem, miért gondolják, hogy a fényadaptált, azaz GJ kapcsolt mód az irány szelektivitás kódolásában játszik erősebb szerepet, míg az 'egysejt' kapcsoltsági módban a kontraszt detektálása a kiemelt szerep?

A kérdés arra a hipotézisünkre vonatkozik, amelyben felvetjük, hogy a dúcsejtek (pl. OFF alfa sejtek) az egysejt- és a populációs kódolási üzemmódokban működhetnek és az ezek közötti váltást (dominanciát eltolását) a sejt elektromos szinapszisainak kapuzása biztosítja. Ugyancsak feltételezzük, hogy a két működési mód két külön képi tulajdonság kódolását teszi lehetővé. Münch és munkatársai (2009) nyomán ismert, hogy az OFF alfa dúcsejtek közeledési detektorok, sötét objektum közeledését (növekvő sötét folt) érzékelik és ehhez elektromos szinapszisokra is szükség van (megjegyzés: a szerzők a réskapcsolatok egy másik csoportját teszik felelőssé). Feltételezzük, hogy a közeledő mozgás érzékelése nem egysejt- hanem populációs szintű kódolást igényel. Ez azért valószínű, mert egy közeledő tárgy képe egyre több szomszédos dúcsejt receptív mezejét fedi le és a látásérzet szempontjából hasznos lehet az aktiváltság tényét közölni a dúcsejt szomszédokkal. A hálózatról lekapcsolt OFF alfa sejt (zárt elektromos szinapszisok) ezzel szemben csak a saját receptív mező felől érkezik bemenet, a szomszéd dúcsejtek működéséről nem kap információt. A lecsupaszított bemenettel a dúcsejt ugyan alkalmatlan a 'közeledés' tényének kódolására, de hozzájárulhat például a kontrasztérzékeléshez. Hozzá kell tennem, hogy a kontrasztok érzékeléséért nem a nagy- (pl. alfa sejtek) hanem a kis dendritmezejű sejtek felelnek, mint például az egér pixeldetektor dúcsejt (Zhang és munkatársai 2012). Elképzelhető azonban, hogy fényszegény környezetben a pixeldetektorok kontrasztérzékelése nem elégséges a kis receptív mező és kis integrációs felület miatt. Ilyen körülmények között a nagy dendritmezővel és nagy integrációs felülettel bíró alfa sejtek hatékony segítséget jelenthetnek ebben a folyamatban.

22. A 74. oldalon az 'A' és 'B' ábrák jelöléseire az ábraszövegben nincs utalás. Továbbá, az F, G, H, I ábrákhoz egyáltalán nincs magyarázat, csakis a törzsszövegből lehetséges részlegesen kikövetkeztetni miről is van szó, feltehetően egér és nyúl retináról van szó. Ehhez hasonló formai hanyagságok sajnálatos módon, az amúgy értékes megfigyelések élvezete helyett, az olvasóban bosszúságot keltenek.

Az ábra szövegéből valóban hiányoznak a jelölések magyarázatai. A nyílhegyek Neurobiotin kapcsolt amakrin, a nyilak pedig kapcsolt dúcsejteket mutatnak. A csillaggal jelzett dúcsejtek voltak azok, melyeket elsődlegesen Neurobiotinnal töltöttem. Elnézést kérek az okozott bosszúságért, de örülök, hogy bírálóm a hibáktól eltekintve élvezetesnek találta a dolgozatot.

*23. Mi a jelölt véleménye a pannexinek funkcionális szerepéről a bemutatott retinális sejttípusok tekintetében?*

Pannexinek (Panx1 és Panx2) léteznek a retina idegsejtjeiben (dúc-, amakrin és horizontális sejtekben; Dvorientchikova és munkatársai 2006). A dúcsejtek esetében a glaukóma és retinális ischemia során a megnövekedett extracelluláris ATP felszabadításában lehet szerepe pannexin félcsatornáknak (Reigada és munkatársai 2008; Xia és munkatársai 2012; Krizaj és munkatársai 2014). A dúcsejtek fényválaszára és a retinális kimenet befolyásolására is hatással vannak Panx1 mediálta áramok (Dvorientchikova és munkatársai 2018).

*24. Érdekelne, mi a jelölt véleménye a réskapcsolatokon keresztüli „halálszignál” mibenlétéről?*

A kérdéskört én magam nem vizsgáltam, de természetesen elképzeléseim vannak erre vonatkozóan. Kézenfekvő dolog az intracelluláris  $\text{Ca}^{++}$  megemelkedett szintje, ugyanis a tartósan magas  $\text{Ca}^{++}$  koncentráció apoptózist indukál, a  $\text{Ca}^{++}$  megfelelően kicsi és diffúzibilis (feltételezve, hogy az intracelluláris  $\text{Ca}^{++}$  pufferek lehetővé teszik a szabad mozgást). De szóba jöhetnek azok a másodlagos szignálmolekulák is (cAMP, cGMP, IP3) amelyek koncentrációja az elsődleges apoptotikus sejt citoplazmájában felszabadulnak és szintén elég kicsik ahhoz, hogy a réskapcsolatokon keresztül vándoroljanak.

Pécs, 2020. február 1.

Völgyi Béla