

Völgyi Béla, PhD,
Habilitált egyetemi docens

Válaszok

Prof. Krenács Tibor, tudományos főmunkatárs által a „A rés kapcsolatok szerepe a retina párhuzamos információs csatornáinak működésében” című MTA doktori értekezéssel kapcsolatban feltett kérdéseire

1. Célszerű lett volna az újabb, molekuláris evolúciós rokonságot tükröző connexin osztályozás ($\alpha, \beta, \gamma, \sigma, \epsilon$) említése is (pl. Cx36 - $\sigma 2$ Cx; GJD2).

A hiányosságért elnézést kell kérnem, a bevezetőben valóban lett volna lehetőség az alternatív megnevezések megemlítésére.

2. Egy-két záró összefoglaló rajzolt ábra nagy segítség lett volna az új megfigyelések megértésében, ebben a többszörös kémiai és elektromos átkapcsolásokkal átszőtt rendszerben.

Összefoglaló ábrák a fejezetek végén valóban hasznosak lehetnek volna. Sajnos ez a dolgozat készítésekor nem jutott eszembe, elismerem, hogy ez a dolgozat hiányossága maradt.

3. Bár a magas impaktok nyilvánvalóak, de hasznos lett volna egy a szakmai tudományos paramétereket, IF, idézettség, Hirsch-index összefoglaló rövid paragrafus is a munka végére.

Ezt sürgősségtelennek tartottam, mert vélelmeztem, hogy ezek az adatok a bírálók rendelkezésére állnak a kötelező mellékletekként beadott adatlapokon.

4. Néhány ábra, különösen az összetett molekuláris morfológiai ábrák, így nyomtatásban (digitálisan nem állt a bíráló rendelkezésére) részletszegény és alulméretezett nem tükrözi pontosan a leírtakat. Például a 9. ábra fekete-fehér képe helyett szerencsés lett volna színes, vagy nagyobb intenzitás-dinamikájú ábrát alkalmazni. Vagy, ilyen pl. a 6. ábra (de pl. a 15. is, ahol a Cx36 jelölés színére sem utal az aláírásban, fehér vagy zöld), ill. pl. 30a. ábra, ahol Ca^{2+} szignálok intenzitási jelei nem azonosíthatók.

A 9. ábra az eredeti publikációkban (Kovács-Öller és munkatársai 2015, 2017) is fekete-fehér, így fel sem merült, hogy színes változatot mutassak be. Kinagyított részletek valóban hasznosak lehetnek volna, ugyanakkor a Cx36 plakkok eloszlási mintázata a különböző fajú állatok retináján, illetve az eloszlások egyezése/különbözősége megítélésem szerint így is jól kivehető. A 6., 15. és 30. ábrákat ellenőriztem a dolgozat elektronikus változatában, ahol a részletek, színek jól kivehetőek, tökéletesen látszanak és igény szerint kinagyíthatóak. Sajnos a dolgozat benyújtásakor nem voltam tudatában annak, hogy bírálóim számára csak az értekezés nyomtatott verziója áll majd rendelkezésre, a digitális nem. Ez a körülmény a bírálók munkáját is megnehezíti. Ezért javaslom, hogy a jövőben benyújtásra kerülő dolgozatok elektronikus verziója, csakúgy, mint a nyomtatott anyag, eljusson a bírálókhoz. Ez különösen fontos a morfológiai munkák esetén.

5. Logikusan a 2. és 3. ábra sorrendjét fel lehetett volna cserélni.

Mindkét ábra a bevezető fejezetben található. A 2. ábra connexon félcsatornákat és connexin fehérjéket tartalmazó magyarázó séma, míg a 3. ábra egy konkrét kísérlet eredménye, amely egér dúcsejtek Neurobiotin töltést követő tracer kapcsoltságát mutatja. Bár az ábrák felcserélésére lenne lehetőség, az én megítélésem szerint az általános jelenség felől a konkrétumok irányába történő haladás a szóban forgó ábrák és az ezeket idéző szövegrészek esetében célravezetőbb, logikusabb.

6. Egyes ábrák, aláírások, ill. a rájuk vonatkozó szöveges rész hiányosak, például: 39. oldalon a 10. ábra kapcsán neurobiotinnal kapcsolt dúc- és amakrin sejtekre, majd a kapcsolt sejtek körüli dopaminerg A2 sejtből álló gyűrűkre utal, ahol az ábrán azonban a neurobiotin jelölést csak már említi. Jó lett volna a kapcsoltságot is egyúttal bemutatni.

A dúcsejtekkel tracer-kapcsoltságot mutató amakrin sejttestek körüli TH+ rostgyűrűkről nem mutattam ábrát a dolgozatban, a kapcsolódó ábra csak All és egyéb immunjelölt amakrinsejtek körüli gyűrűket mutat. Az ezt bemutató képek, csakúgy mint nagyon sok más adat/részeredmény is dolgozat írásakor az általam felállított fontossági szűrőn kihullott, és a dolgozat terjedelmének korlátozása miatt kihagytam, ezek csak említés szintjén (vagy egyáltalán nem) kerültek bele a dolgozatba.

7. 35. oldal. 7. ábra nem csak a Cx36 expresszióról, hanem fényinger indukálta akciós potenciálok, ill. azok küszöbértékeinek összehasonlításáról is szól.

Elismerem, az ábra címe és az ábra panelei által bemutatott eredmények között diszkrepancia van, mégpedig pontosan úgy, ahogyan bírálóm is nehezményezi. A hibáért elnézést kérek.

8. Az általam észlelt elírások is ritkák és nem értelemzavaróak.

Elírások, úgy tűnik, a sokadik ellenőrzés és javítás után is maradtak a szövegben. Ezekért elnézést kérek. Örülök, hogy bírálóm szerint ezekből nem volt jelentős számú és nem voltak értelemzavaróak.

9. Apróbb pontatlanságok, pl. a 22. oldalon félreérthető, hogy a neurobiotin jelölés után „peroxidáz reagensbe tettük”, nyilván sztreptavidin-peroxidáz komplex volt (ABC)... Következő mondat „Ezt egy DAB-os jelölés követte”..., itt hiányzik a hidrogénperoxid szubsztrát említése.

Igen, a 'DAB-os jelölés' kifejezés valóban hétköznapi fogalmazás volt.

10. Stíluskritika is elvértve merült fel: 15. oldal „újabb vizsgálatok...” 1983, 1998 és 1999-es irodalmat idéz, melyek minimum 20 évesek.; 38. old. ...”dopamin mediálta szignalizáció mediálja”...; 59. old. sejthető, de nem derül ki mi a „Neurolucida”...

Elismerem, ezek a szövegből kiemelve valóban furcsán, helytelenül csengenek. Sajnálom, hogy a szöveg sokadik javítása után sem tűntek fel nekem ezek a stílushibák.

11. Az immuncitokémia fogalom szövegben szelektíven feltüntetett sejtípusok kimutatásakor számomra is elfogadható, de a szöveti struktúra megőrzésével járó módszerre inkább illik az immunhisztokémia kifejezés, mert a komplex struktúra és a sztérikus viszonyok a disszertációban is döntő szereppel bírnak.

A kritikával egyetértek. Szövetek vizsgálatakor, ahogyan a saját mintáim esetén is, az 'immunhisztokémia' fogalom használata a helytálló.

12. Milyen szerepe lehet a Cx36-on kívüli más izotípusú, pl. a Cx45 csatornáknak a vizuális információ közvetítésében? Hiszen a Cx36 KO állatokban jelölt is kimutatta, hogy a dúc-dúcsejt elektromos kapcsolatokban, jelenlétük ellenére nem kritikus a szerepük. Ugyanakkor, Cx45 KO

állatokban igazolta, hogy az apoptózis „halálszignál” közvetítésében ez utóbbi izotípusú csatornák szerepe jelentős. Ennek ellenére a Cx45 csatornák egyéb, pl. jelközvetítő szerepét nem vizsgálta.

Schobert és munkatársai (2005) megfigyeltek Cx45 plakkokat ON-OFF irány szelektív dúcsejtek egymással alkotott réskapcsolataiban. A szerzők feltételezik, hogy ezeknek szerepük lehet a mozgás irányának érzékelésben. Továbbá számos publikáció eredményei utalnak arra, hogy az AII/ON csapbipoláris réskapcsolatok egy részében mindkét félcsatorna Cx36 tartalmú, viszont léteznek kevert, az AII oldalon Cx36-t, a csapbipoláris oldalon Cx45-t tartalmazó réskapcsolatok is (Maxeiner és munkatársai 2005; Dedek és munkatársai 2006; Hilgen és munkatársai 2011; Han és Massey, 2005; Lin és munkatársai 2005). Ez utóbbi Cx45 réskapcsolatok a pálcikainformáció továbbításáért felelnek. Jacoby és munkatársai (2019) írták le az nNOS-2 amakrin sejt működését, melyek egymással Cx45 tartalmú réskapcsolatokon keresztül kommunikálnak. Az elektromos szinapszisokon keresztül átfolyó áram erőssége felel azért, hogy egyetlen amakrin sejt ingerületi állapota mekkora retinális területen eredményezzen NO felszabadulást és ezáltal a környező erek dilatációját. A Cx45 és Cx36-on kívül Müller és munkatársai (2010) Cx30.2 alegységeket figyeltek meg a nagy méretű G1 dúcsejtek és polyaxonális sejtek közötti elektromos szinapszisokban. Ezekre vonatkozóan egyelőre nincsenek funkcionális leírások, de ismert, hogy szomszédos G1 sejtek páros elvezetésein a közepes méretű kereszt-korrelációs csúcsokért felelősek (Völgyi és munkatársai 2013).

13. Ráadásul Blankenship és mtsai. (J. Neurosci. 2011, 31:9998-10008) részlegesen kolokalizálták a Cx45 és Cx36 fehérjéket bipoláris sejtekben. Képezhetnek-e ezek az izotípusok heteromer, vagy heterotípusos csatornákat? És eltér-e ezen izotípusok csatornaszelektivitása, pl. neurobiotinra?

Igen, a Cx45 és Cx36 alegységek kevert plakkokat alkotnak az AII/ON csap bipoláris elektromos szinaptikus kapcsolatok egy részében (Lin és munkatársai 2005). A többi ON bipoláris sejt esetén az AII sejtekkel alkotott szinapszisok homotipikusak, Cx36/Cx36 felépítésűek.

14. Kiterjesztik-e a jeltovábbításra irányuló vizsgálatokat más izotípusú csatornákra is, vagy ez nem lényeges, mert a fő jelközvetítő funkciókat a Cx36 csatornák végzik?

A Cx36 messze a leggyakoribb réskapcsolat alkotó az emlős retinában. Viszonylag gyakori a Cx45 alegység is, de minden más connexin fehérje vagy nem neurális elemekben található meg (pl. glia-, pericita-, endotél- és símaizom sejtek) vagy nagyon ritka (pl. a fent említett Cx30.2).

15. Egy csoport, ponty retina horizontális sejtek dentritjein Cx26 típusú félcsatornák szerepét igazolta, a horizontális sejtek csap receptorokra gyakorolt negatív „feedback” funkciójának közvetítésében (Kamermans és mtsai Science. 2001, 292:1178-80). Ismert, hogy a dokkolási előtti sejtmembrán connexon félcsatornák („hemichannels”) önálló funkciókkal bírnak, pl. ATP szabályozott kijuttatása a sejtekből. Milyen szerepük lehet a retina ideghártyájában a félcsatornáknak és hogyan lehetne vizsgálni őket szelektíven?

A jelenséget eddig csak halak retináján írták le. Itt a horizontális sejtek által szolgáltatott negatív feed-back Cx26 alegység tartalmú félcsatornák (hemichannel) révén jön létre. A félcsatornák a magas ellenállású szinaptikus rés számára egy áram-nyelőként (current-sink) szolgálnak. Ezekon keresztül egy folyamatos befelé irányuló áram jön létre, mely a csap receptor membránját depolarizálja és fokozott glutamát felszabadításra készíti. Ha a környéki receptív mező kerül megvilágításra, akkor a környéki fotoreceptorok glutamát felszabadulása csökken és a posztzinaptikus horizontális sejt hiperpolarizálódik. A hiperpolarizáció révén a félcsatornákon jelentkező pozitív áram nő, lecsökken a központi fotoreceptor/horizontális sejt szinaptikus résben kation koncentráció, és depolarizálódik a központi helyzetű csap membránja. A vizsgált csap tehát központi megvilágítás hatására hiperpolarizálódik, környéki megvilágításra depolarizálódik. Ha a környéki csapok kerülnek sötétbe és a központiak megvilágítás alá, akkor

a folyamat az ellentétes, a környéki csapok depolarizálódnak, növekszik a glutamát felszabadításuk, ezzel depolarizálva a posztszinaptikus horizontális sejteket. A depolarizált horizontális sejt és a központi helyzetű csap szinaptikus részében ezzel az efaptikus áram csökken, a központi csap relatíve hiperpolarizált lesz és csökkenti a glutamát felszabadítását. Tehát ebben a folyamatban a félcsatornák nem az ATP (vagy egyéb nukleotid típusú) transzmitterként való felszabadításán keresztül hatnak. Azt, hogy a dokkolást megelőzően a félcsatornák a horizontális sejtek esetén (vagy bármely más retinális sejt esetén) betöltenek-e a fenti tárgyalt funkciókon kívül egyéb szerepet, arról nincsen tudomásom. Ugyanakkor az irodalmi adatok és saját munkám alapján ez nem volna meglepő, ugyanis gyakran látunk szomatikus Cx36 plakkokat immunhisztokémiai mintákon. Ezek denzitása esetenként nagyobb, mint ami elvárható az éppen dokkolás előtt (egyébként funkcióval még nem rendelkező) vagy szállítás közben fixált Cx36 molekulák mennyiségére vonatkozóan. A félcsatornák tanulmányozását *in vitro* expressziós rendszerben, vagy disszociált horizontális sejtek vizsgálatával lehetne célravezetően tanulmányozni, ahol az extracelluláris térbe juttatott transzmitter (pl. ATP) koncentrációjának változását lehetne nyomon követni. Teljes szövet (pl. *in vitro* retina) esetén ez nehezebb mind a mérések, mind a kontrollok tervezése szempontjából.

16. A retinában a gliasejtek is képeznek elektromos szinapszisokat (Müller sejtek: Cx43, Cx45; astrocyták: Cx30, Cx43 és Cx45). Hogyan befolyásolják ezek a vizuális jelek továbbítását, létrehozhatnak-e közvetlen pl. Cx45 metabolikus kapcsolatot a retina idegsejtekkel?

Saját és szakirodalmi tracer-injekciós kísérletek alapján a véleményem az, hogy a retinában idegsejtek és a glia sejtek különböző fajtái között nincsen elektromos szinaptikus kapcsolat (Kovács-Öller és munkatársai 2019 preprint). Ivanova és munkatársai (2017) ugyan leírtak egy asztrocita sejtek által létrehozott hálózatot, ami a neuronális K⁺ homeosztázisban tölt be fontos szerepet és egy ettől függetlenül működő pericita/endotél hálózatot, amely a NO felszabadítás révén hat a retina neuronjainak aktivitására. Amikor ezeknek az elektromosan kapcsolt hálózatoknak a rendszerét befolyásoljuk (pl. a GJ konduktancia csökkentésével), akkor minden bizonnyal a felszabadított ionok, intermedierek, jelátvivő molekulák mennyisége, a felszabadítás dinamikája és ennél fogva a környező idegsejtek aktivitása is változik. Az utóbbi jelenség egyelőre kevésbé kutatott.

17. Megállapította, hogy pl. a tengerimalac és emberi retinában magasabb a szubpedikuláris Cx36 plakkok denzitása. Kérdés, hogy ez milyen funkcionális előnyt/hátrányt sejtet, más emlősközhöz képest?

Számunkra is meglepő volt, hogy a tengerimalac retinája ilyen tekintetben ennyire hasonlatos az emberéhez. A szubpedikuláris plakkok minden vizsgált állat retinájában megtalálhatók, de másutt kevésbé kifejezettek (kisebbek, gyengébben jelölődnek – pl. Feigenspan és munkatársai 2004). A megfigyelés okán olyan párhuzamot próbáltunk keresni a két faj retinája/látása között, ami magyarázhatja a jelenséget. Ezek egyike az, hogy az ember és a tengerimalac is diurnális életmódot folytató faj, így elképzelhető, hogy az OPL-ben megfigyelt jelenség ehhez köthető. Ezt alátámasztja az is, hogy a nokturnális ragadozók (macska, kutya) és rágcsálók (egér, patkány, tengerimalac) esetében a szubpedikuláris plakkok kevésbé kifejezettek. Az egér (Feigenspan és munkatársai 2004) és az emberi retina (Kántor és munkatársai 2016) szubpedikuláris Cx36 plakkjairól ismert, hogy a csap bipoláris sejtek dendritcsúcsai közötti réskapcsolatok felépítésében fontosak. Mivel a csap bipolárisok a fotopikus látás szempontjából fontosak, ezért elképzelhető, hogy a diurnális állatoknál ezekből a sejtekből relatíve több van és/vagy nagyobb áteresztőképességű, kiterjedtebb réskapcsolatokkal jellemezhetők. Ugyanakkor nem ismert, hogy a fotopikus jelátvitelben ezek a réskapcsolatok hogyan vesznek részt. Az 'életmód' elméleten túl lehetséges, hogy a tengerimalac és az emberi szem közötti hasonlóságok oka az,

hogy mindkét faj utódai nyitott szemmel és kifejlett retinális hálózattal születnek (precocial). Ezzel szemben a rágcsálók csukott szemmel, még fejlődő retinális hálózattal (altricial) születnek és hosszabb tapasztalatfüggő posztnatális fejlődésen esnek át (Racine és munkatársai 2008).

18. Fényinger hatására retina dúcsejtekből elvezetett akciós potenciálok alapján bizonyította, hogy a csap pályarendszeren történő jeltovábbítás elektromos szinapszis-függő, és a Cx36 KO egerek sötétebb viszonyok között nem látnak. Kérdés, van-e olyan retinaelváltozás, kórkép, ahol a réskapcsolatok hibája, deregulációja bizonyítottan felvethető?

Mi is szeretnénk volna a fenotípust valamilyen kórképhez kötni, ez azonban nem sikerült. A szürkületi vakság kutatásának ugyan jól használható modelljei a Cx36 KO állatok, de a Cx36 retinális hiánya klinikai kórképhez tudomásom szerint nem köthető. A Cx36 retinális dominanciájának ismeretében azonban nem kizárt, hogy ez az állítás a jövőben megdőlni fog.

19. Hogyan változik az elektromos szinapszisok száma, „turnover”, aktivitása idős korban, ill. krónikus betegségekben, mint a pl. diabeteses retinopathia és ez befolyásolhatja-e a látásromlás egyes típusait?

Ami az elektromos szinapszisok szerkezetét, funkcióját és patofiziológiáját illeti, a humán retinális vizsgálatok hiányosak, a vonatkozó ismeretanyag főként modellállatokból származik. A téma igen szerteágazó, de Roy és munkatársai egy 2017-es összefoglaló cikkükben rendszerezik az erre vonatkozó ismereteket. Ismert például, hogy keratitisz-ichtiózis-süketség (KID) szindrómában asztrociták Cx26 mennyisége csökken. Ugyancsak csökkenést írtak le okulodentodigitális diszplázia esetén a retinális Cx43, veleszületett szürkehályog esetén a Cx46 és Cx50 mennyiségét illetően. A legtöbb ismeret a retinális endotél, periciták, asztrociták, Müller-sejt és pigment epitélium Cx43 csökkenésére vonatkozik diabetikus retina esetén. Ezen sejtek funkciózavarai miatt keringési problémák, ischemia, vér-retina gát integritási problémák, érburjánzás és neuronális sejthalál lép fel. Ezt a tünetegyüttest diabetikus retinopátiaként ismerjük. Ugyancsak diabétesz esetén ismert a Cx30.2 immunjelölés csökkenése a retina endotél sejteiben (Manasson és munkatársai 2013).

A kísérletes állatok öregedése szintén befolyásolja a connexin molekulák termelését. A retinális asztrocitákban a Cx43 szintje a vizsgálati időpontokban (3, 9 és 22 hónap) stabil volt, a Cx26 szintje a kifejlett állatban (9 hónap) volt a legmagasabb, míg a többi connexin szintje nőtt az öregedés során (Mansour és munkatársai 2013). A retina neuronális elemeinek connexin termelésével kapcsolatban eddig nem születtek hasonló hosszútávú vizsgálatok. A témához kapcsolódó munkában P60 korú (~ 3 hónap) volt a legidősebb vizsgált csoport (Kihara és munkatársai 2006), az öregedés során a Cx36 növekvő, a Cx45 csökkenő expressziót mutatott.

20. Kettős, citokróom C és neurobiotin injekciót követően a résjunkciók farmakológiai gátlásával bizonyította szerepüket a halálszignál terjedésében („spreading depression”), ahol a károsodás mértéke a nem gátolt csatornájú kontrollokhoz hasonló maradt. Ehhez kapcsolódva, fokozott szemnyomással indukált ischemia kapcsán kialakult károsodás csak a Cx45 KO állatokban mérséklődött jelentősen, a homo- és heretozygota Cx36 KO egerekben nem. Ez arra utal, hogy a halálszignál közvetítésében a Cx45 típusú csatornák vesznek részt, de nem tárgyalja, hogy milyen sejtekben és hogy mi más szerepük lehet.

Vad típusú egereken NMDA kezelés vagy ischemia indukálta sejthalál folyamatát vizsgáltuk a calbindin és a calretinin tartalmú amakrin sejtekre vonatkozóan. Ismert, hogy a calretinin a starburst amakrin sejtek két populációjában és a szélesdendritmezejű sejtek egy populációjában (WA-S2/3 típus) van jelen az egér retinában (Knop és munkatársai 2014). A Cx36 és Cx45 KO retinákban a dúcsejtréteg sejteinek (kevert dúc- és displaced amakrin) NMDA adagolás- vagy ischemia kiváltotta pusztulását követtük. Az utóbbi kísérletsornál nem tudtunk

sejttípusra vonatkozó következtetéseket levonni. Kollégáim a kutatási vonalat folytatták és bebizonyították, hogy az amakrin sejtek közül elsősorban a dúcsejtekkel elektromos szinapszisokon keresztül kapcsolatot tartók pusztulnak (Akopian és munkatársai 2019).

21. Hogyan és meddig élnek túl a Cx36, ill. Cx45 KO állatok a vad típusúakhoz képest, milyen egyéb funkciók kiesése okoz komoly, esetleg az élettel összeegyeztethetetlen problémát? Van-e más Cx szubtípus kompenzatórikus felülregulációjára utaló adat, pl. a retinában, hasonlóan a Cx43 KO állatok myocardiumához.

Nincs ismeretünk arra vonatkozóan, hogy a konstitutív Cx36 KO állatok élettartama különbözik-e a vad típusútól. Állatainkat 6 hónapos kor előtt használtuk és a semmiféle különbséget nem figyeltünk meg a különböző genotípusú állatok között. Ugyanakkor a Cx45 a szívizomsejtek réskapcsolatainak fejlődésében fontos szerepet tölt be (pl. Coppen és munkatársai 2001), a konstitutív Cx45 KO állat letális mutációt hordoz (Michael Dean személyes kommunikáció), így az utódok halva születnek. Mi egy kondicionális Cx45 mutánt alkalmaztunk, melyet egy Cx45flx/flx és egy Cre-nestin törzs egereinek keresztezésével állítottak elő kollaborátoraink (Dr. David Paul laborja), így a hibrid egerek neuron specifikus Cx45 KO állatok voltak.

Retinában connexin kompenzációs mechanizmust bizonyító adatról nincsenek ismereteim. De létezik egy nyilvánvaló diszkrepancia a saját- (Völgyi és munkatársai 2005) és Dr. Reto Weiler laborjában kapott adatok között (Schubert és munkatársai 2005), melyek különböző, de hasonló metodológiával előállított Cx36 konstitutív KO törzsből származtak. Saját OFF alpha sejt töltéseinken csak a dúc-amakrin kapcsolatok voltak Cx36 függők, míg a német munkatársak egereiben a dúc-dúc kapcsolatok is. Lehetséges, hogy a mi egereinkben a Cx36 hiányát más connexin (pl. Cx45) kompenzálta, és a tulajdonság az egérvonalban öröklődött, viszont a német egerekben hasonló kompenzációs lépés nem történt. Ezt az elképzelést nem bizonyítottuk a későbbiekben.

22. Végül, érdekes, hogy számos Cx-izotípus mutációját és ezekkel kapcsolatos kórképeket leírtak, de a Cx36-ról ilyen vonatkozásban nincs igazán információ. Van tudomása arról, hogy újabban pl. újgenerációs szekvenálással találtak-e valamilyen kórképben Cx36 mutációt, vagy epigenetikai deregulációt? Ha nem, akkor lehetséges, hogy ellenálló képességük kapcsolatban van az ún. „stabil”, megújulásra nem képes idegszöveti lokalizációjukkal, ill. az idegsejtek relatíve nagy túrórképességével?

Sajnos nem tudok információval szolgálni a Cx36 mutációval kapcsolatos esetleges kórképekről. Ez összefüggésben van azzal, hogy még a konstitutív Cx36 KO állatoknál is nehéz olyan fenotípust találni, ami makroszkopikus morfológiával és/vagy az állatok viselkedésével kapcsolatos. Annak ellenére, hogy a Cx36 alegység az idegi struktúrák meghatározó connexin molekulája, hiánya csak nehezen, különleges kísérleti körülmények között vizsgálható. Az újgenerációs high-throughput szekvenálási technikák esetén sem ismerek Cx36 mutációval kapcsolatos kórképről. Ennek lehet oka például a bírálóm által felvetett hipotézis is, illetve nem kizárt, hogy a fent tárgyalt potencióális kompenzációs mechanizmus miatt nincsen kieső létfontosságú funkció. A kompenzáló fehérje a Cx36 KO állat esetében lehet esetleg a Cx45, melynek retinális eloszlása hasonló a Cx36-éhoz, és a Cx36 és Cx45 alegységek esetenként bihomotipikus vagy heterotipikus plakkokat hoznak létre.

Pécs, 2020. február 1.

Völgyi Béla

H- 7624 Pécs • Ifjúság útja 20.

Tel.: +36 (72) 503-600 • Tel/fax: +36 (72) 501-517