



*Opponensi vélemény*

***Dr. Völgyi Béla: A réskapcsolatok szerepe a retina párhuzamos információs csatornáinak működésében***

*című, az MTA doktora címért benyújtott értekezéséről*

---

Az MTA doktori fokozat elnyerésére benyújtott értekezés a jelölt PhD fokozat megszerzését követő húsz év eredményeit tartalmazza. Az 101 oldalas értekezés követi a hagyományos formát és megfelel az MTA Doktori Szabályzat előírásainak. Kiemelem, hogy az Eredmények és azok Értékelése fejezet tömören, de érthetően dolgozza fel a célkitűzésben megfogalmazott három fő kérdéskört. Annyit jegyeznek 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).

A disszertáció alapját képező közlemények mindegyike többszerzős. A 28 közlemény közül 10-ben első szerző, 10-ben utolsó szerző és a fennmaradó 8-ban társszerző. A közlemények alapos és megbízható bírálatát nemzetközi szakértők már elvégezték, hiszen valamennyi rangos nemzetközi folyóiratban jelent meg. A közlemények tudományometriai paraméterei (impakt faktor, független citáció szám) messze meghaladják az MTA doktori disszertáció benyújtásához előírt értékeket.

Dr. Völgyi Béla a retinális ideghálózatok szerveződésének és működésének nemzetközi szakértője. Kiváló tudományos műhelyekben szerzett tapasztalatot és sajátította el a kutatás csínját-bínját, remek hazai és külföldi mesterekkel dolgozott együtt. A jelölt módszertani repertoárja széles körű, elsősorban morfológiai és élettani technikákkal próbálja kibogozni a retina sejthálózatának komplex összefüggéseit.

*Kritikai észrevételeim:*

---

- A szövegben kevés elírás található (21.o. epi- és nem epofluoreszcens, 22.o., krossz-korrelogram helyett kereszt-korrelogram, vagy *cross-correlogram*), 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.”
- 16.o., A 4. ábra ordináta tengelyéről hiányzik a dimenzió. Kosmetikai vonatkozású javaslatom: ha a törzsszövegben harmadikként kerül bemutatásra valami, akkor a hozzátartozó ábrát is harmadik helyen kellene megadni. U.i. Az NSC esetén a kétsúcsúság háttérben álló technikai magyarázatra valahol a disszertáció vége felé lehet rábukkanni.

- A Módszerek fejezetben a felhasznált kísérleti sertések száma hiányzik.
- 29.o., A kék csapatok törzsfajlódástani eredete talán magyarázatot ad arra a kérdésre, miért nem szinaptizálnak más csaptípussal és egymással sem. Szerintem a ritkaságuk nem gátolná meg a szomszéd csapatokkal való kapcsolat lehetőségét.
- A 10.e ábrán a csillaggal jelölt profilok TH+ léte nem meggyőző.
- 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.
- 
- 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.
- 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.

#### *Kérdéseim a disszertációval kapcsolatban:*

---

- 22.o., A 4096 elektródból álló MEA esetén hány elektródán keresztül sikerült ténylegesen sejtaktivitást elvezetni? Mi volt a jellemző elektróda szám egy preparátumra vonatkoztatva?
- 22.o., Extracelluláris elvezetés fejezetben 1 MOhm wolfram elektródot használtak kettős elvezetésre. Hogyan történt ezután a sejtek Neurobiotin feltöltése, amihez nyilván üveg elektród kellett?
- 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.
- Mi a GABA<sub>A</sub> és GABA<sub>C</sub> gátlás szerepe az A17 sejtek felől az AII amakrinok felé?
- Történtek-e megerősítő EM vizsgálatok a DA axonok szinapsziszaira az AII amakrin sejteken? Ismert-e a DA receptor típusa a DA+ gyűrűk övezte AII sejtek és nem AII sejtek esetében?
- Átlagban hány DA terminális szinaptizál egy AII sejttesten és hány a dendritjein?
- 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 teória alapú számítás?

- A 11.b ábrával kapcsolatban a kísérletek kiterjedtek-e a WF amakrin sejtek orientáció szelektivitásának, vagy orientáció érzékenységének vizsgálatára?
- AGGL 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 transzkripciós bélyeget fel lehet mutatni, kiegészítve a szubjektív befolyásolt morfológiai megfigyeléseket.
- Kérdés: A GJ-ről ismert, hogy modulátorok (pl. dopamin) képesek kapuzni az pórus átjárhatóságát. Az AII-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 sejtípus kapcsoltsági hiányáról van szó: G5, G9, G12, G22 típusok.
- 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.
- 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 irányszelektivitás kódolásában játszik erősebb szerepet, míg az 'egysejt' kapcsoltsági módban a kontraszt detektálása a kiemelt szerep?
- A 74. oldalon az 'A' és 'B' ábrák jelöléseikhez 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 retinákról van szó. Ehhez hasonló formai hanyagságok sajnálatos módon, az amúgy értékes megfigyelések élvezete helyett, az olvasóban bosszúságot keltenek.
- Mi a jelölt véleménye a pannexinek funkcionális szerepéről a bemutatott retinális sejtípusok tekintetében?
- Érdekelne, mi a jelölt véleménye a réskapcsolatokon keresztüli „halálszignál” mibenlétéről?

A benyújtott kumulatív értekezés nagyon sok eredeti megfigyelést tartalmaz. Ezek közül szemezgettem és kiválasztottam azokat a véleményem szerint fontos megállapításokat és megfigyeléseket, amelyek Dr. Völgyi Béla PhD fokozatának elnyerése óta születtek. Bírálóként tehát a következő megállapításokat fogadom el a jelölt főbb tudományos eredményeinek:

- 1) Morfológiai munkájukkal új ganglion sejt típusokat mutattak ki és megerősítették a korábban felállított ganglion sejt taxonómiát. Feltételezem, idővel a homolog kapcsolt GGL típusokról is idővel kiderül, lehetnek heterolog GJ kapcsolataik.
- 2) A bipoláris sejtek egymás közötti dendro-dendritikus kommunikációja legalább kétféle réskapcsolaton keresztül történhet.
- 3) Réskapcsolatok főleg (?) heterolog bipoláris axonok között létesülnek.
- 4) Fényt derítettek a ggl-ggl sejtek és ggl-amakrin sejtek közötti réskapcsolatok szinkronizációban betöltött szerepére.
- 5) Új eredménynek tartom számon, hogy az NSC típusú tüske-korrelációkban főként nem a Cx36, hanem valami más Cx fajta vesz részt, míg az MSC típusú tüske-korrelációk nagyban a Cx36-tól függenek. Továbbá, a BSC típusú tüske-korrelációk háttérben mind Cx36, mind kémiai szinapszisok állnak.
- 6) Cx36 KO egerekben sikerült kimutatniuk, hogy a Cx36 kapcsoltság hiánya a dúcsejt-amakrin sejtkeapcsolatokat érintette, míg a dúcsejt-dúcsejt kapcsolatokat nem. Ergo a KO egerekben a fenti sejtek csak az MSC kapcsoltságot veszítették el, az NSC kapcsoltságot megtartották. Megjegyzem, ezen ötletes vizsgálatok kiterjesztése minden GGC sejt típusra vezetett el annak felismeréséhez, hogy GGC-GGC kapcsolatok általában a NSC kialakításáért felelősek.
- 7) A GJ-ok valamilyen, egyelőre nem tisztázott mechanizmussal hozzájárulnak az hiperexcitáció indukált, vagy kísérletesen előidézett iszkémiát követő apoptózis szignál sejtről-sejtre történő közvetítésében.

A disszertáció bírálatát azzal zárom, hogy elismerésem szeretném kifejezni Dr. Völgyi Bélának a retina tudományában elért szép sikereiért. Véleményem szerint munkája jelentősen hozzájárult a látási folyamatok alaposabb megismeréséhez. Fontosnak tartom hangsúlyozni, hogy a disszertációban bemutatott izgalmas megfigyelések szerves részét képezik annak az egyetemes tudásnak, mely nélkül nem lehetséges jobb és hatékonyabb gyógyászati-klinikai megoldások kidolgozása. További kitartó kutató munkát és sikereket kívánok!

Megállapítom, hogy Dr. Völgyi Béla a PhD fokozat megszerzése óta eltelt időszakban folyamatosan magas színvonalú tudományos munkát végez, amit nemzetközi mércével is elismerést érdemlő közleményei igazolnak. Dr. Völgyi Béla értekezését mindenben tekintetben megfelelőnek tartom az MTA doktora cím megszerzésére. Javasolom, hogy az MTA Doktori Tanácsa “ A réskapcsolatok szerepe a retina párhuzamos információs csatornáinak működésében” című doktori értekezést nyilvános vitára bocsássa.

.....  
Dr. Kisvárday Zoltán  
egyetemi docens  
az MTA doktora

Debrecen, 2019. november 20.