

## Opponensi vélemény

Az MTA Doktori Tanácsa 91/15/2022/DTT\_D/8 számú felkérésére az alábbiakban fejtem ki opponensi véleményemet Dr. Rácz Bence: „**A tüskeszinapszisok szerkezete**” című doktori munkájáról.

A szinapszisok kulcsszerepet töltenek be az idegi hálózatokban; nem pusztán ingerületátadási helyek, de jelentőségük hangsúlyozása ma már szinte közhelyesnek tűnik az idegi plaszticitás, emléknym-képződés, magasabb idegi működés terén. A központi idegrendszerben a kémiai szinapszisok jelentős része serkentő működésű; az axonterminálisok vezikuláiban tárolt átvivő-anyag (gyakran glutamát) miután felszabadult, a posztszinaptikus membrán receptoraihoz kötődve indít el egy olyan folyamatsort, mely végül az illető neuron ingerületi állapotát megváltoztatja. Ebben a folyamatban kiemelten fontos szerepe van a posztszinaptikus oldalt képező dendriteknek, ill. azok kitüremkedéseiknek, az ún. dendrittüskéknek, melyekben a neurotranszmitter-receptorok egy fehérje alapú szignalizációs gépezethez kapcsolódnak.

A Jelölt ezeket a dendrittüskéket önálló „mikroszámítógépek”-ként aposztrofálja, melyek kétség kívül, kiemelten fontos szerepet játszanak az általuk fogadott szinaptikus aktivitás feldolgozásában, és továbbításában a dendritörzs, ill. a sejttest felé.

Bár sok minden kiderült már ezekről a dendrittüskékről, tudásunk még ma is meglehetősen hézagos, ezek szerkezetét, működését illetően.

A Jelölt ezen a területen végzett mélyreható vizsgálatokat, és írt le számos, figyelemreméltó eredményt.

**Először formai szempontból** szeretném értékelni az értekezést.

Az értekezés 124 (irodalmi listákkal együtt 144) oldalnyi terjedelmű, hagyományos szerkezetű, ábrákkal (50 db) gazdagon ellátott munka.

Ami rögtön megragadja az olvasót, az az értekezés igényes elkészítése, esztétikus kivitelezése. A mű alapos tanulmányozása során sem csalódik a bíráló; betűhibát, félreütést, vagy stiláris problémát alig találni az értekezésben. Néhány apróság azért persze előfordul.

Ezek közül felsorolnék párat:

- apróság, de viszonylag gyakori a szóközök hiánya. Példaként említek néhányat: 26. old. 7. sor; 38. old. 11. sor; 39. old. 13. sor; 40. old. utolsó sor stb.
- 5. ábra szövegének a vége: felesleges a 'GD'
- 42. oldalon van egy táblázat. Miért nincs száma, neve?
- 49. old. 11. ábra szerkesztése lehetett volna jobb is: az ábrát kicsit balra tolva elfért volna mellette az ábra szövege is, ami így átkerült az 50. oldalra.
- 50. old. főszöveg 9. sora: betűcsere 'tartaleamztak' – helyesen: tartalmaztak
- 52. old. 13. ábra szövege: méretség az 'a' ábrarészen nem értelmezhető, ui. az egy Western blot analízis eredményét mutatja
- 61. old. 20. ábra d<sub>3</sub> betét nincs megmagyarázva. Persze, kitalálható, de az ábraszövegben illik az ábra minden paneljére kitérni.
- 62. old. 21. ábra szövege: a méretségvonalnál hiányzik egy 'μ' (B)
- 64. old. I. táblázat – szerintem ez valójában már a II.
- 66. old. 23. ábra szövege: egy felesleges 'i' betű (synaptophysin)

- 69. old. 27. ábra – az ábrán nyílhegyek és nem nyilak vannak, szemben a főszövegben hivatkozott nyilakkal.
- 87. old. 39. ábra B panel: az ábraszövegben piros nyilakról ír, holott az ábrán fekete nyílhegyeket látunk.
- 90. old. 40. ábra: túl sok elemet tartalmaz az ábra, következésképpen zsúfolt, a részletek kevésbé látszanak, nehezen értékelhetőek. Különösen igaz ez a 'C', a 'D' és a 'H' panelekre.
- 95. old. 44. ábra: a fentihez hasonló probléma. A nagymértékű zsugorítás miatt a részletek alig kivehetőek, különösen az 'E' panelben.
- 95. old. utolsó előtti sor: felesleges 'z' betű
- 105. old. 3. bekezdés 2. mondata valahogy nincs befejezve, sután végződik.
- 110. old. 7-10. sorban szintén egy befejezetlen mondat. A 'vezet' szó hiányzik a végéről.
- 121. old. 2. bekezdés 6-9. sor: szintén egy suta mondat. „A kalória restriktio képes a neuronok**ban a** mitokondriális metabolizmust fokozni...” vagy „A kalória restriktio képes a neuronok mitokondriális metabolizmus**át** fokozni...”

### Az értekezés egészére vonatkozó kérdések, megjegyzések

A fentebb felsorolt apróbb hibák ellenére is elmondható, hogy az értekezés egy gondosan megírt és szerkesztett munka, értékes megfigyelésekkel, eredményekkel. Néhány kérdés azonban felvetődik az olvasóban. Például:

- 1) Mi alapján került be, vagy maradt ki valami a Rövidítések jegyzékéből? Vannak benne csak egyszer-kétszer előforduló, ugyanakkor közismert fogalmak. Mindjárt az első AL: *ad libitum*. Ezzel szemben, kevésbé közismertek (pl. a fehérje-állványzat fehérjéi (Shank/ProSAP)) kimaradtak a jegyzékből.
- 2) Noha az értekezés magas színvonalú, átolvasása után egy kicsi hiányérzete talán azért marad az olvasónak, mert a legfrissebb eredmények, irodalmi hivatkozások csak nagyon módjával találhatók meg a **Bevezetés**ben is és a **Megvitatás**ban is. Az **Irodalomjegyzék**ben felsorolt cikkek kevesebb, mint 8%-a 2015 utáni publikáció.
- 3) A Bíráló – lévén nem hisztológus -, hálás lenne, ha a Jelölt bővebben kifejtené, hogy mit ért azon megjegyzése alatt, hogy „... technikai megközelítése némileg eltér a kortárs „főáramlattól”?

### Főbb eredmények és hozzájuk kapcsolódó észrevételek, kérdések

- 1) Célkitűzésüknek megfelelően, vizsgálták az endocitózisra specializálódott poszt-szinaptikus domén meglétét és a szinapszishoz viszonyított helyzetét. *Megállapították, hogy az endocitotikus fehérjék a szinapszistól laterálisan koncentrálnak, és a tüskén belül magas szervezettséget mutatnak.*
- 2) *Megállapították, hogy az aktin-szabályozó fehérjék térben elkülönült mikrodoménekbe szerveződnek, melyek –következtetések szerint-, az aktivitásfüggő aktin átalakítást szabályozzák.*

3) *Megfigyelték, hogy a septin-komplex a dendrittüskék tövében sajátos görbült struktúrát hoz létre.*

**Kérdés:** Mi a Septin7 specifikus tüskenyaki lokalizációjának lényege a működés szempontjából? Egyáltalán, mi a funkciója?

4) KO-s egereket vizsgálva jellegzetes mikroszerkezeti változásokat találtak:

- *WAVE-1 KO: preszinaptikus oldalon a terminálisok nagyobbak voltak, több szinaptikus vezikulát tartalmaztak, de a vezikulák kevésbé szorosan kapcsolódtak az aktív zónához, míg posztzinaptikusan a hosszabb PSD volt jellemző, ugyanakkor markánsan megnőtt bennük az endoszómák száma.*
- *Arp2/3 KO: késleltetetten, de nagymértékű dendrittüskére érkező szinapszis-szám csökkenést okozott, a tüskék fejei megnyúltabbak lettek. Következtetések szerint, az Arp2/3 szükséges az aktivitásfüggő tüske-morfológia kialakulásához.*
- *CNTNAP2 KO: a medialis prefrontális kéreg L2/3 piramis sejtjein mind a basalis, mind pedig az apikális dendritikus tüskék számának jelentős csökkenését mutatták ki. Csökkent a multiszinaptikus boutonok (MSB), ugyanakkor nőtt a perforált szinapszisok száma is.*

**Kérdés:** A KO-s egerekben megfigyelt finomszerkezeti változások között valószínűleg van olyan, ami a génműködés kiesésének egyenes következménye. Elképzelhetőek-e olyan közvetett változások, melyek a központi idegrendszer valamilyen kompenzációs folyamatára utalnak?

5) *Megfigyelték, hogy a rövid távú táplálék-bevitel korlátozás növelte a szinapszisok hosszát és összetettségét; a PSD-k négy hét után kifejezetten hosszabbak lettek. Korábban nem ismert összefüggést mutattak ki a hippocampusz ultrastrukturális változásai és az energiaegyensúly rövid távú változása között.*

**Kérdés:** Kijelenthetjük-e, hogy a csökkentett táplálékbevitel az nemcsak az elhízás és a szív-keringés problémák elkerülése miatt javasolt, de javítja a központi idegrendszeri funkciókat is? Vannak-e ilyen humán vonatkozású irodalmi adatok?

**Kérdés** (az értekezés egészére vonatkozóan): Az ismertetett eredmények (pl. ami az aktin-alapú tüskéváz szabályozásában résztvevő fehérjék kompartmentalizációját, lokalizációját illeti), mennyire általánosíthatóak? A megállapítások érvényesek nem glutamaterg (pl. kolinerg, katekolaminerg) szinapszisokra is?

**Kérés:** Fejtse ki kicsit részletesebben, hogy mit ért a 105. oldal utolsó mondatában azon a megfogalmazáson, hogy „... a tüskék egymással kölcsönhatásban lévő funkcionális területek (domének) összekapcsolt rendszereit tartalmazzák, amelyek a tüske növekedése és a morfológiai plaszticitás során koordináltan skálázódnak”.

Az értekezés pozitívumának tartom a metodikai színvonal mellett a kísérleti adatok óvatos interpretálását, a mértéktartó következtetés-levonást.

A bemutatott eredmények alapján kijelenthető, hogy Dr. Rácz Bence nemzetközi mércével mérve is jelentős tudományos munkát végzett. Szakszerűen, gondosan megtervezett, korszerű módszerekkel végrehajtott vizsgálatok során értékes megfigyeléseket tett a tüskeszinapszisok szerkezetéről, annak állapotváltozásairól. Értekezésében több eredeti megállapítást tett, és

eredményeit rendszerbe foglalta. Mindehhez szívből gratulálok! Véleményem szerint Dr. Rác Bence értekezése, (legfőképpen az alapjául szolgáló publikációk) messzemenően teljesítik a tudomány doktora cím megszerzésével szemben támasztott követelményeket. Ennélfogva a mű alkalmas a nyilvános vitára. Tisztelettel javaslom a Bíráló Bizottságnak az értekezés elfogadását, és Dr. Rác Bence részére az MTA doktora cím odaítélését.

Szeged, 2023. szeptember 15.



Toldi József