

Opponensi vélemény

Dr Rácz Bence Akadémiai Doktori Értekezéséről, melynek címe

„A túskezinapszisok szerkezete”

Az értekezés megfelel a formai követelményeknek. Szokásos tagolásu, Bevezetés, Célkitűzések, Módszerek, Eredmények, Eredmények megbeszélése, Összefoglalás. Az értekezés 124 oldalas és tartalmaz 380 hivatkozást.

Az értekezés alapját képezi 16 saját közlemény, melyben a szerző 9 esetben első vagy utolsó szerző. A közlemények jó színvonalú lektorált folyóiratokban jelentek meg.

A Bevezetés alapos ismereteket nyújt az előzményekről és bár számomra szokatlan, de teljesen elfogadható, hogy az egyes fejezetek végén az előzmények alapján meghatározza a feladatokat, amit aztán a Célkitűzésekben ismét összefoglal. Az opponens dolgát megkönnyítette annak követése, hogy miért pont ez volt a cél. A módszerek leírását nem vitatom. Nagyon örülök, hogy mesterei után Rácz doktor is folytatja az elektron mikroszkópos módszer használatát, remélve hogy lesznek tanítványai is ezen a területen. Az Eredmények bemutatása jó és érthető, a fénymikroszkópos és elektronmikroszkópos ábrák többsége elfogadható (kivéve néhány esetet lásd alább). A grafikus ábrák is jók, de kifogásolom, hogy azok feliratait angolul adták meg, feltehetően átvették a közleményekből. Úgy gondolom, hogy egy ilyen munkánál kell időt fordítani az ábrák átalakítására, ha egyszer az értekezés magyarul készült. Összesen 50 ábrát tartalmaz a mű.

Oldalak szerint megyek végig az értekezésen, megjelölve kifogásaimat már csak azért is, hogy a szerző lássa, végigolvastam a művet:

6. oldal Az helyes hogy a gátló szinapszisok a dendritek törzsén vannak, de miért nem említi, hogy vannak a túske nyakán , míg a serkentő szinapszisok többsége a túske fejen van.

7. oldal A PSD az 1B ábrán van, ugyan van a 3a ábrán is, de az másról szól. A „túskeszám több ezer is lehet” nagyon laza megfogalmazás, mert alapjában a dendrit hosszának függvénye. A szemcsesejtek esetében kb. 30-40 ezer, de a CA1 pyramissejtek esetében akár 100 ezer is lehet (figyelembe véve, hogy kb. fél mikrononként 4 túske van egy szinten, de ebből a szövettani metszeteken csak a két oldalsó látszik. A dendrithossz mentén a túskeszám változik, a CA1 pyramissejtek sejttest közeli szakaszán kevesebb a túske, de a stratum moleculare felé nő a túskeszám. legnagyobb a túskesűrűség a startum radiatumban található oldalágakon.

11-14 oldalk Az endocytotikus zóna (EZ) fejezetben jelentősen keveredik a bevezetésben megszokott adatismertetés és a saját célkitűzések ismertetése.

15 oldal A túske aktinszerkezetének bemutatására az **1C ábra** van megjelölve, de ilyen ábra nincs. Az **1B ábra** gyenge az aktinfonalak bemutatására, javasolom a szabad előadásban ennek pótlását egy olyan EM ábrával, ami jól mutatja az aktin filamentumokat.

17 oldal Ismét szerepel a nem létező **1C ábra**.

19-20 oldalak A cofilinnel kapcsolatban a 20. oldali paragrafus végén saját eredményeket ismertet, aminek az Eredmények fejezetben volna a helye.

23 oldal Az ARP 2/3 komplex ismertetésénél az Eredményekhez tartozó adatokat ad meg a szerző.

26. oldal Nagyon jónak tartom az egyes betegségekre vonatkozó vizsgálatok összefoglalóját, mert örök kérdés, hogy a mentális betegségek strukturális vagy biokémiai elváltozások eredménye-e? Véleményem szerint mindkettő, de a morfológiai változások kimutatása nagyon fontos.

28. oldal A skizofrénia modellben a tüskék alakváltozása és az aktin szerkezet változása eltúlzott jelentőséget kap, mert a sejtestre és a dendritekre érkező szinaptikus változás (gátló bemenet) is jelentős lehet.

32 oldal 4 pontban foglalja össze a célkitűzéseket, melyek világosan megfogalmazottak és logikusan következnek a Bevezetésben ismertetett előzményekből.

33-42 oldalak Alkalmazott anyagok és Módszerek jelentős részben kollaborációval készültek. A publikált referált közlemények alapján nincs okom kételkedni a megbízhatóságában annál is inkább mert az alkalmazott módszerek egy jelentős részében nincs gyakorlatom (sejttenyészet, élő sejt vizsgálatok)

37 oldal A dendritmorfológia vizsgálatánál a bazális dendriteket miért hagyják figyelmen kívül ?

78 oldal. Septin a tüskenyakban. Filopodiumok után növekszik a dendritben a tüskenyak alatt. A filopodiumok szerepéről és morfológiai változásáról kevés szó esik, ennek bemutatása bővebb lehetne beleértve actin szerkezetük változását a tüskévé válás során.

81 oldal. Wave - 1 hiány KO és kontroll között. A KO-ban a terminálisok száma nő, de tüskében létesített szinapszis szám csökken. Szinaptikus vezikulák távolabb vannak az aktív zónától a KO egerekben. A KO egerek szinaptikus terminálisai ugyan nagyobbak, de a vezikulák távolabb vannak az aktív zónától. A KO egerek szinaptikus tüskéi nem kerek, területük nagyobb. Nincs tüskeapparátus a KO egerekben. Jó összefoglaló a 87. oldalon, de nem tér ki sem itt, sem másutt a változások kapcsán azok funkcionális következményeire. Ilyen jelentős változások után a CA1 pyramissejtek úgy működnek mint kontrollban, pl. place sejt funkció, téri tájékozódás változik-e?

88. oldal Az Arp 2/3 komplex a KO tüskék számát és alakját is megváltoztatja. A 40. ábra sok adatot zsúfol össze, sajnos hibákkal is. A stratum oriensről nincs szó szövegben, általában a stratum radiatumról van szó. A 40D ábrán hibás a felirat „stratum orien”, hiányzik a végéről az „s”, helyesen stratum oriens. A 40. J ábra valamennyi tagja fókuszon kívül van, homályos, elmosódott. Javasolom a korrigálást a szabad előadásban !

91. oldal Táplálék bevitel okozta szinaptikus változás (**4C ábra**) valószínű a 46 C ábra akart lenni. A 41. ábra jó, de a 4C az axodendritikus aszimmetrikus szinapszisoknál legalább 1 nagyobb nagyítású kép kellene! Honnan derül ki © hogy ezek tüskés szinapszisok voltak, mivel a 4 közül 1 képen (jobb felső) látszik egy tüske ? A szimmetrikus axo-dendritikus szinapszis a pyramissejteken ritka, ott inkább gátló szinapszisok vannak.

94. oldal 43. ábra. Hogy lehetett a szinaptikus sűrűséget quantifikálni, amikor 1 aszimmetrikus szinapszis sem látszik az ábrán? kérem a szóbeli előadásban ezt korrigálni !

97 oldal A „distális apikális” dendritágain meglehetősen zavarbaejtő kifejezés, mert vagy distális, vagy apikális.

101 oldal vége jó összefoglaló.

Az értekezésben foglalt munka alapvető célja volt a dendriteken található tüskék vázát alkotó actin filamentum és az azokat szabályozó fehérjék leírás. Ez véleményem szerint sikerült. Különösen fontos, hogy a tüske belsejében található fehérjék elhelyezkedésében szabályszerűséget állapított meg. Új eredmények::

1. Az aktin dinamikusabb a tüske héjában
2. A cofilin erősen koncentrálódik a tüske héjában
3. A tüske plazmájában az ARP 2/3 komplex a tüske közepén egy gyűrűszerű „fánkszerű”képletben van
4. A tüske középpontja egy stabil actin-pool
5. A tüske core régiójában halmozódik a cofilin, profilin, drebrin
6. A postsynaptikus denzitásban van alfa-aktin és aMK-II

Ezeket a szerző eredményeinek ismerem el és új megállapítások. összességében a presynaptikus terminálisok belső szerveződése után tudjuk, hogy a posztszinaptikus tüskékben sem véletlenszerű az actin szabályozó fehérjék elhelyezkedése, hanem mikrodoméneknél vannak.

Elfogadom a megállapítást, hogy a tüskékfelszín sokkal dinamikusabb mint a tüskefej középpontja ahol egy stabilabb aktin-mag van.

Elfogadom a skizofrénia modelljünkben a dendrittüskében zajló aktivitás-függő aktin reorganizáció enzimrendszerének érintettségét, de túlzó, hogy az ennek következtében kialakuló szinapszis morfológia változása és a kórkép között direkt kapcsolat van.

A septin tüskenyakban és annak görbületének alakításában játszott szerepe nem meggyőző, ezeket a megállapításokat inkább feltételezésnek, mint bizonyítottnak tartom..

A WAVE-1 szerepével kapcsolatban említett kognitív elváltozások mit jelentenek? Ilyen jelentős pre-és posztszinaptikus változások hatással vannak-e a CA1 pyramissejtek place-sejt aktivitására vagy a téri tájékozódásra ? Ugyanez a kérdés a CATNAP 2 elvesztésére ha ez alapvetően befolyásolja a serkentő és gátló neuronok kapcsolatát. Jelenti ez a feed-back vagy feed-forward gátlás elvesztését?

Az értekezés megítélésem szerint hiteles adatokat tartalmaz és a szerző munkájának tekinthető. Az előbbieknél felsoroltam az általam újnak elismert tudományos eredményeket. A doktori művet az MTA doktori cím megszerzéséhez alkalmasnak tartom és a nyilvános vitára bocsátását javasolom.

Pécs 2023 november 1.

dr Seress László

emeritusz professzor

PTE ÁOK Elektronmikroszkópos Laboratórium