

Válasz Prof. Kisvárday Zoltán bírálatára

Dr. Lőrincz László Magor: Fiziológias és pathológias állapotfüggő agyi aktivitások mechanizmusai- című MTA Doktori pályamű

Nagyon köszönöm az építő jellegű kritikai megjegyzéseit és támogatását. Kérem, engedje meg, hogy kérdéseire az alábbiakban pontról pontra válaszoljak.

1. Mivel ezeket a neuronokat regisztráció során csak fiziológiai paraméterek alapján azonosítottuk nem tudok biztos választ adni. Valószínűnek tartom, hogy a fiziológiai heterogenitás összefüggésben lehet a közelmúltban publikált neurokémiai heterogenitással, ami szerint a retikuláris mag neuronjainak egyik része parvalbumint, másik része szomatosztatint expresszál. A két retikuláris sejtípus számos fiziológiai paraméterben különbözik.
2. A relémagok TC neuronjainak kiszüléssorozatos tüzelése kevésbé fontos az iktogenezis szempontjából, mint akciós potenciáljaiknak az időzítése, amit nagymértékben a retikuláris neuronok általi gátlás határoz meg. Ha ugyanis a primer szomatoszenzoros relémagba injektáltuk T-típusú Ca^{2+} csatorna blokkolót, az kevésbé volt hatással a rohamokra, mint ha ugyanezt a retikuláris magba injektáltuk. Arra a kérdésre, hogy a retikuláris magba injektált T-típusú Ca^{2+} csatorna blokkoló miért csak a rohamok 50%-át gátolta többféle lehetséges magyarázat is létezhet. Legelőször, elképzelhető, hogy a beadott anyag nem érte el kellő koncentrációban az összes primer szomatoszenzoros relémagba projektáló retikuláris sejtet, ezért ezek továbbra is képesek voltak a korikális serkentés következtében ritmikus kiszüléssorozatokat generálni. Másrészt, elképzelhető, hogy a primer szomatoszenzoros thalamuszon kívül az asszociációs magok is fontosak lehetnek az iktogenezisben, és ezek a struktúrák jelentős extra-retikuláris gátlást kapnak a zona incerta és az anterior pretektális mag területéről.
3. A szerotoninerg neuronok valóban képesek ko-transzmisszióra, illetve valószínűleg számos egyéb neuropeptid leadására is. Az egyszerű válaszom az, hogy valószínűleg a preszinaptikus sejt tüzelési rátája határozza meg, hogy milyen arányban ürülnek ezek, de valószínűleg ennél bonyolultabb a valóság. Elképzelhető, hogy számos szignalizációs útvonal is beleszól ezekbe a folyamatokba, illetve a különböző plaszticitási folyamatok is hatással lehetnek ezekre. Fontos azt is megemlíteni, hogy az sem mindegy, hogy milyen típusú konstruktot milyen típusú vektorral, milyen mennyiségben és pontosan milyen régióba juttatunk, mindezek befolyásolhatják a válaszokat. Ezen kívül, a posztszinaptikus potenciálok vagy áramok regisztrálása egyértelmű a glutamáterg és GABAerg szinapszisok esetén, de a különböző neuromodulatorikus hatások sokkal kisebb válaszokat eredményeznek, így ezek regisztrálása és interpretációja jóval nehezkesebb.
4. Az 57. ábrán a rekonstrukciók felbontása valóban nem tökéletes, ezeket igyekszem utólag pótolni és a védésen nagy felbontású ábrán bemutatni. Az azonosítatlan sejteket nem tudtuk semmilyen egyértelmű morfo-funkcionális osztályba sorolni. Ennek egyik oka, hogy a magas ellenállású elektródán keresztüli Biocitin töltés nem volt elégséges a nyúlványok teljes feltöltéséhez. A fiziológiai paraméterek tesztelése némely esetben azért volt

problematikus, mert a háttér lassú oszcilláció olyan prominens membránpotenciál fluktuációhoz vezetett, ami nehézkessé tette az áramlépcsők hatására keletkező membránpotenciál-változások monitorozását. Próbáltunk arra törekedni, hogy már a lassú oszcilláció farmakológiai indukálása előtt sejtet szúrjunk és ennek membránválaszait monitorozzuk, de néha (természetesen a legérdekesebb sejtek esetén ez gyakorta előfordult) a regisztráció a lassú oszcilláció megjelenése közben meghiúsult. Mivel a túlélő agyszeletek életideje nem végtelen, illetve nem minden szeletben indukálható a vizsgált oszcilláció ilyenkor a regisztrációt folytattuk és újabb neuront „kerestünk”, amely regisztrációja nem alapállapotban, hanem lassú oszcillációs háttérrel indult. Az illusztrált azonosítatlan neuronok közül az egyik membránválasza alapján késői tüzelésű neuron. A másik neuron azért különleges, mert a lassú oszcilláció aktív állapotában rendkívül prominens inhibitorikus posztszinaptikus potenciálok láthatók.

5. Ha a HT kisüléssorozatós tüzelésű neuronok akciós potenciálokat generáltak, a proximális átlagolt mezőpotenciál a kontrollhoz (amikor hiperpolarizáló áraminjekcióval a neuronok membránpotenciálját akciós potenciál küszöb alatt tartottuk) képest növekedett (a kontroll $118.4.9 \pm 5.1\%$ -a; $n = 8$ db 20 mp-es szakasz, 8 sejt; $p < 0.01$). Tónusos tüzelésű TC neuronok esetén a proximális átlagolt mezőpotenciál nem mutatott szignifikáns eltérést küszöb alatti és aktív szakaszok között (a kontroll $97.8 \pm 2.1\%$ -a; $n = 12$ db 20 mp-es szakasz, 4 sejt; $p > 0.5$).

A neocortexben is leírtak már egyetlen neuron által kiváltott változásokat. Egyedi akciós potenciálok kiváltása mérsékelt hatással van a proximális kégi neuronok tüzelésére (London és mtsai 2010 Nature). Whole cell üzemmódban regisztrált 5.-ik rétegi piramissejtben kiváltott akciós potenciálok az altatott patkányban állapotváltozást idéztek elő (Li és mtsai. 2010 Science). Egyetlen neuron juxtacelluláris áraminjekcióval kiváltott akciós potenciálok bajuszszál mozgást (Brecht és mtsai 2004 Nature) vagy magatartás-választ (Houweling és Brecht 2008 Nature) indukáltak.

Végül szeretném megköszönni a Professzor Úrnak a bírálat megírásába fektetett munkáját és kérem, fogadja el a kérdéseire adott válaszaimat.

Szeged, 2024. 01. 10.

Tisztelettel:

Lőrincz L. Magor

