

T.c.:

Dr. Palkovics László Amand  
az MTA Doktora  
titkár

BÍRÁLÓI VÉLEMÉNY

Bányász Tamás: *“Ionáramok dinamikája és koordinációja az emlős kamrai szívizomsejtek akciós potenciálja alatt”*  
című MTA Doktori dolgozatáról

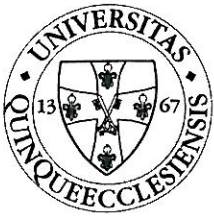
Bányász Tamás dolgozatot nyújtott be az MTA Doktora Cím elnyerésére. A dolgozat a jelölt azon kutatásait foglalja össze, amelyben a szív ionáramainak az akciós potenciál kialakulásában és lefutásában betöltött szerepét tanulmányozta. A dolgozat elolvasását követően egy átgondolt és eredményes kutatássorozat bontakozik ki az olvasó előtt. A megfigyelések és a felfedezett összefüggések érdekesek és fontosak, tekintve, hogy a számos (közel húsz) - szívben létező és funkcionális - ionáram szinergiáinak a megértése az alap kutatási jelentősége mellett közvetlen klinikai alkalmazásokat is segíthet. A klinikai vonatkozásokat a szerző egyébként rendszeresen ismerteti az egyes szakaszok tárgyalása során. A kutatások gerincét az ionáramok vizsgálata, mérése adja. Ezek mellett ugyanakkor a megfigyelések értelmezése és alátámasztása érdekében a pályázó minden jelentős megfigyelést alátámaszt matematikai modellek alkalmazásával is, ami segíti az új ismeretek megértését és befogadását az olvasó számára.

A pályázó 104 oldalon keresztül, magyar nyelven ismerteti eredményeit és gondolatait. A dolgozat stílusa igényes, a megfogalmazott gondolatok és összefüggések az esetek túlnyomó többségében jól követhetők. A „Bevezetés, irodalmi áttekintés” fejezet alapos gondossággal tárgyalja az ionáramok és szerepük kapcsán már meglévő ismereteket, és jól készíti elő azokat a tudományos felvetéseket, amelyeket a szerző a későbbiekben tárgyal. Az írás stílusa elegáns és kifejezetten olvasható. Ezt a szakaszt a célkitűzések részletes felsorolása, 17 pontban való ismertetése követi. A bevezetés után világossá válik az olvasó számára, hogy a kutatási célok megvalósításához a kutatások kezdetekor nem állt minden módszer rendelkezésre, több olyan eljárás is volt, amit a pályázónak fejlesztenie kellett. Ezek részletes listáját és tartalmi lényegét a



szerző a következő fejezet első felében megadja. A fejlesztések kiterjedtek a sejtek tárolásától kezdve a technikai fejlesztéseken keresztül a kiértékelés eszközeinek a javításáig, adaptálásáig számos módszerre, ezzel önmagában is jelentős részét képezve az ismertetett eredményeknek. Itt felvetődik az a cél is (8. oldal), hogy a szerző megvizsgálja az ionáramok kialakulásában szerepet játszó ioncsatornák fehérje expressziós szintjének a jellemzését is, de a dolgozatban később ilyen vonatkozású eredményekkel nem találkoztam. Az „Anyagok és módszerek” fejezet körültekintő alaposággal, mintegy 8 oldalban adja meg a kutatások technikai részleteit, úgy a sejtek preparálását és kezelését, mind az alkalmazott vizsgálati módszerek műszaki és egyéb jellemzőit.

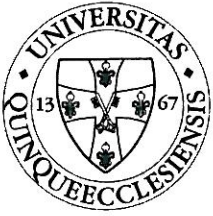
Az eredmények ismertetését azzal a kísérletsorozattal kezdi a szerző, amelyben a sejtek hosszabb távú tárolásának a hatásait írja le. Számos vonatkozó kísérletet végzett, számos geometriai és funkcionális paraméter értékét követte nyomon. Az eredmények egyértelműen megmutatták, hogy a preparálást követően a sejtek folyamatosan változnak, zsugorodnak, és a funkcionális paraméterek diagnosztikus értékei is csökkennek. Mindezek alapján állapította meg a szerző azt az idő intervallumot, amelyen belül a sejtek még megbízhatóan viselkednek és tanulmányozhatóak. Az előkészítő mérések ismertetése után a szerző bemutatja azon eredményeit, amelyeket az áramprofilok vizsgálata során azok akciós potenciál alatt bekövetkező változásait illetően ért el. Itt nagyszámú, igényes és pontosan megtervezett mérés eredményeit ismerjük meg egy jól felépített és logikus rendszerben. A faji összevetések mellett a fejezet ezen szakaszában a szív egyes területeinek az összehasonlítását is tárgyalja a pályázó. A mérésekben arra is figyelmet fordít, hogy egyes farmakonok, gátlók hatására hogyan módosulnak a megfigyelt tendenciák. Az ábrák ebben a részben sajnos sok esetben túl kicsik, ami nem teszi könnyebbé az egyébként is bonyolult ismeretanyag megértését. Érdekes módon az a tendencia egyébként valahol a 23. ábra környékén megváltozik, innentől kezdve az ábrák nagyobbak. A szerző eredményeit és a felfedett összefüggéseket részletesen és körültekintően tárgyalja. Ezek a szakaszok teszik ki dolgozat nagy részét, és nyilvánvaló fontosságuk mellett jellemző az is rájuk, hogy tömény és kevésbé könnyed olvashatóságot jelentenek. Azt hiszem egy ilyen szakasz után fontos és hasznos lett volna egy átfogó összefoglalást adni az olvasónak, amiben az eredmények szintézise és általános tárgyalása mellett helyet kaphatott volna egy kitekintés is, amelyben a szerző a jövő vonatkozó kutatásairól ad rövid tájékoztatást. Ez a fejezet hiányzik a dolgozathoz.



Összességében megállapítottam, hogy a dolgozatban ismertetett eredmények izgalmasak, színvonalasak. A jelölt az új tudományos megállapításait összesen 20 pontban foglalta össze. Ezek mindegyikét elfogadom új tudományos eredményként.

Az értekezés olvasása közben a következő kérdések és felvetések jutottak eszembe:

1. A sejtek a preparálást követően idővel jelentős változáson mennek keresztül. Ezeket a változásokat a pályázó gondosan meg is vizsgálta, leírta. Nem találtam ugyanakkor olyan adatokat, amelyek arra vonatkoznának, hogy a tárolási körülmények módosulásával hogyan változik a sejtek zsugorodása, funkcióvesztése. Kézenfekvőnek tartom, hogy a puffer összetevőinek, vagy a megválasztott hőmérsékletnek is jelentős szerepe van a sejtek életképességének a fenntartásában. Voltak olyan kísérletek, ahol ezeket a paramétereket változtatva is megnézte a pályázó, hogyan változnak a preparálást követően a sejtek?
2. A sejtek kísérletes vizsgálata során gondot jelentett a megvilágító fény által kiváltott fototoxicitás. Ez jelentősen korlátozta a kísérletek elvégzésére rendelkezésre álló időt. Megoldás lenne-e erre a problémára, ha több-foton gerjesztést alkalmaznak a kísérletekben? Voltak ilyen irányú próbálkozások?
3. A 8. és 9. ábrán az áram feszültségfüggése esetenként hurkot ír le (C panelek). Mit jelent ez a függés, hogyan kell értelmezni a hurok megjelenését?
4. A szerző megállapította, hogy az ioncsatornák aktiválásában az akciós potenciál amplitúdójának van fontos szerepe, annak hossza sokkal kevésbé számít. Mit jelent ez, milyen molekuláris szabályzási folyamatok állhatnak a megfigyelés háttérében?
5. A 23. ábra ismerteti azokat az eredményeket, amelyeket a szerző a különböző szív régiókból származó sejtekkel kapott. Ezek az én szemem számára legfeljebb csak minimális különbségeket mutatnak, bár elismerem, hogy a D panelen látható kiértékelés eredményeiben vannak értelmezhető eltérések. Ugyanakkor az alkalmazott parancsjelek a három sejt típus esetében eltértek, ami akár okozhatta a különbségek megjelenését is.



Milyen eredmények születnének egy ilyen mérés során akkor, ha az alkalmazott parancsjelek nem egy-egy sejttípus saját reprezentatív akciós potenciáljai lennének, hanem mind a három szívterület esetében ugyanaz a parancsjel kerülne alkalmazásra?

6. A „spark”-ok kialakulásának vizsgálata során a szerző megmutatta, hogy egy „spark” 2 $\mu$ m-es környezetében egy másik „spark” kialakulásának a valószínűsége megnő, azaz kapcsolat van a kialakuló „spark”-ok között. Vannak olyan környezeti feltételek, amelyek mellett ez a kapcsolat odáig erősödhet, hogy kalcium hullámok alakulnak ki?
7. A kalcium hullámok kialakulásának a lehetősége a dolgozatban a 12. oldalon felvetődik olyan összefüggésben, ahol a kialakulásuk károsnak mutatkozott és ritmuszavarhoz vezetett. A kalcium hullámok ugyanakkor sok más sejtben a fizioológias működés részét képezik. Ismert ezeknek a hullámoknak olyan megjelenési formája vagy helye, ahol részt vesznek az egészséges szív szabályozásában, azaz ahol hasznosak? Vannak a szívben „jó” kalcium hullámok?
8. A leírásból (85. oldal) nem világos, miért volt fontos azt a feltételt alkalmazni a „spark”-ok tanulmányozása során, hogy a  $\Delta F/F_0$  értéke legyen nagyobb, mint 0,2. Így a sejteknek csak alig több mint 10%-a volt alkalmas a kísérletek elvégzésére, azaz jelentős részüik kiesett a vizsgálatokból. Kapcsolatban van ez a mikroszkóp felbontásával? Ha igen, történtek olyan kísérletek, ahol szupermikroszkópot (azaz a diffrakciós korlát által meghatározottnál jobb felbontást biztosító mikroszkópot) használtak a képek felvételéhez?
9. Az ionáramok szerepét az akciós potenciál lefutása során számos paraméter függvényében vizsgálja és leírja a dolgozat. Hogyan függenek ezek az ionáramok attól, hogy milyen állapotban van a sejtmembrán? Hogyan változtatná meg a viselkedésüket a membrán fluidizálása vagy rigidizálása? Vannak ezzel kapcsolatban ismert eredmények?
10. És végezetül; megjelennek-e a szarkomerek geometriai tulajdonságai azokban az eredményekben, ahol a „spark”-ok gyakoriságát vizsgálta a pályázó a másik „spark”-tól



való távolság függvényében? Lehet a szerkezeti elemek szerepére, jelentőségére vonatkozóan következtetni ezekből az eredményekből?

Apró megjegyzések:

1. Megjegyzés: a dolgozat második felében a szerző részletesebben tárgyalja a „sparkok” kialakulásának a körülményeit, feltételeit, és összefüggéseit. A „spark” definícióját ugyanakkor nem adja meg, bár ez a matematikai modell felállításának a részleteiből azért kibontakozik. Ez a definíció hasznos lett volna, ha már a tárgyalás elején megjelenik.
2. A 13. oldalon a szerző hivatkozik a 40. ábrára. Ez az ábra jóval később kerül elő a dolgozatban, szerencsés lett volna az első tárgyalásához közelebb pozícionálni.

Végezetül megállapítom, hogy Dr. Bányász Tamás értekezésében egy érdekes, fontos, átgondolt és eredményes kutatómunka eredményeit mutatta be. Tudományos munkásságát elismerem, a tézispontokban foglaltakat jelentős, új tudományos eredményeknek tekintem, és a nyilvános vita kitűzését mindezek alapján javasolom.

Nyitrai Miklós

Egyetemi tanár,  
az MTA doktora



Pécs, 2016. július 22.

