



Bírálati vélemény dr. Emri Tamás MTA Doktori Értekezéséről

A felkérésben is megfogalmazott bírálati feladat a doktori munka eredményeire kell, hogy fókuszáljon, de mindenek előtt szeretném kiemelni, hogy dr. Emri Tamás kutatási területének nemzetközi szinten is számon tartott kutatója, több évtizedes elhivatott mikológiai munkájával meghatározó szereplője a hazai mikrobiológiai tudományos életnek. Pályája eredményei, tudánymetria „mutatói”, és az „*Aspergillus* fajok stresszválaszának vizsgálata” címmel/témában összefoglalt doktori munkája is messzemenően megfelelnek az MTA doktori cím megszerzési feltételeinek.

A Jelölt értekezésében az *Aspergillus* fajok stresszválaszaival kapcsolatos kutatási eredményeit foglalja össze. A dolgozat hagyományos felépítésű, fő része (a bevezetéstől a tézisekig) 110 oldal terjedelmű, ezt egészíti ki tartalomjegyzék, rövidítések jegyzéke, saját publikációk jegyzéke, köszönetnyilvánítás, irodalomjegyzék és a melléklet. Részletes formai követelmények az doktori munkával kapcsolatban nincsenek meghatározva, a Jelölt által használt felosztás logikus, követhetővé teszi kutatások eredményeinek áttekintést. A dolgozat igényesen szerkesztett munka, elírást, hibát szinte nem tartalmaz és ezek sem zavarók. Nyelvezetében szabatos és pontos, csupán pár olyan eset van, ahol lehet, szerencsésebb lett volna más megfogalmazást alkalmazni (ld. alább).

A dolgozat egy rövid bevezetésben a stressz fogalmát és értelmezését, illetve a gombák esetében lehetséges általános vizsgálati kérdéseit vezeti be. A téma jelentőségét a PubMed publikációs adatbázisban a „stress AND fungi” kulcsszavakkal végzett keresés évenkénti találat számai is illusztrálják. Ez valójában a stressz-kérdéskör azon részeit is megmutatják, ahol a gomba okozza a stresszt, ennek ellenére, az általános cikk-szám növekedést figyelembe véve is jól mutatja, nemzetközileg is fontos, kutatott területről van szó. Az irodalmi áttekintés 36 oldalon keresztül vezeti fel a bemutatott kutatások konkrét kérdéseit, hátterét, a kutatások lefolytatásakor ismert előzményeit. Ezt követően a célkitűzésekben nem csupán az egyes részterületek (oxidatív stressz, szénéhezés, echniocandin kezelés, *A. fumigatus* stresszhez kapcsolódó kutatások) feltevést, kutatási céljait fogalmazza meg pontosan, de témánként rövid felvezetésekben illusztrálja, miért is fogalmazódtak meg az adott kérdések, vagy

kerültek kiválasztásra adott taxonok, törzsek, vagy vizsgálati módszerek. Az anyagok és módszerek fejezet véleményem szerint lehetett volna még vázlatosabb; a pontos, részletes leírások megtalálhatók a dolgozat alapjául szolgáló közleményekben.

Ezt követően az eredmények és megbeszélésük című fejezetben mutatja be a Jelölt az eredményeit. A transzkriptom elemzések összehasonlító értékelése során többször használja a Jelölt „együtt szabályozódó gének” kifejezést. Ez minden esetben valós, igazolt, esetleg a Jelölt véleménye szerint lehetségesen együtt szabályozás, vagy esetleg egyes esetekben csupán együtt/hasonló „irányba” történt expressziós változásokként kellene érteni?

Jelentős mértékben növeli a kutatások értékét, hogy mind az *A. nidulans* oxidatív stressz vizsgálatainál, mind a szénéhezés kísérletekben nem „csupán” transzkriptomikát, de funkcionális genomikai megközelítéseket is alkalmaztak, a szénéhezés vizsgálata során például dupla-mutánsokat is bevontak a vizsgálatokba. Különböző enzim vizsgálatokat, és metabolit elemzéseket is végeztek, hogy jobban megérthessék például a szénéhezés stressz folyamatát. Roppant érdekes része a dolgozatnak az echinocandin tolerancia vizsgálat bemutatása; az utóbbi években számos új eredmény született azzal kapcsolatban, hogy milyen mechanizmusokkal védhetik ki a gombák a maguk által termelt antifungális szerek hatásait. A három fő „klaszteren belüli megoldás” közül a legfrissebben felfedezett, a predikciós lehetőségeket is adó BGC-n *belüli* target-gén (és nem a klaszter közvetlen közelében lévő, ahogy a dolgozat említi a 91. oldalon), melyet a *prfks1* esetén igazoltak Yue és mtsai (2018). Roppant érdekes, hogy a Jelöl által vizsgált fajnál hogyan alakul, alakulhatott a feltárt módon az echinocandin termelés. Egyetértek a Jelölttel, a faj további, komparatív és funkcionális vizsgálatait segíthetnek az echinocandin kezelés hatásmechanizmusainak pontos megértésében.

Az *A. fumigatus* összehasonlító genomikai vizsgálatainak bemutatása során sok helyen duplikálódott fehérjéről ír – feltételezem, génduplikációkról, expansiókról van valójában szó. Kíváncsi lennék, hogy próbáltak-e olyan sokváltozós elemzést alkalmazni a stressztolerancia adatokra, mely a számítások során figyelembe veszi a filogenetikai viszonyokat is (pl. phylPCA). Nagyon fontos eredménynek tartom, amit a Jelölt is kiemel, hogy ugyanazon faj különböző izolátumai között is komoly különbségeket lehetett kimutatni egyes vizsgált jellemzőkben. Állandó kérdés, hogy milyen ismétlésszámok (/izolátum és /faj) mellett elemezhetjük, elemezzük *valóban* a fajok közötti különbségeket. Természetesen, sokszor az esetleg limitált ismétlésszámoknak technikai okai is vannak. Nem vagyok biztos benne, hogy értem, mit ért a Jelölt az alatt (105. oldal), hogy „A fenotipikus heterogenitás fontos eleme lehet a stresszhez való genetikai adaptációnak.” A vaséhezéssel kapcsolatos vizsgálatok különösen értékes része a dolgozatnak annak tükrében, hogy az utóbbi években egyre több élőlénycsoport különböző élettani folyamatainak szabályozásában igazolódik a vas, vasegyensúly kulcsszerepe. A kettős stressz alkalmazásáról akár az intracelluláris vas és

hidrogén peroxid által meghatározott „ferroptosis” nevű nem-apoptotikus sejthalál típus (Dixon és mtsai. 2012. Cell) is eszébe juthat az olvasónak.

A dolgozat mindvégig nagyon mértéktartó, nem esik túlzásokba a következtetések levonása során. A Jelölt többször rámutat az általuk vizsgált különböző részterületeken elért eredmények lehetséges összefüggéseire és sok helyen rávilágít az elért eredmények lehetséges alkalmazhatóságára.

A dolgozat olvasása során a következő kérdések fogalmazódtak meg bennem:

Mi a véleménye a Jelöltnek, illetve foglalkoznak-e kutatások a különböző, legfőképp a dolgozatban is bemutatott stressz-hatások, stressz-válaszok epigenetikai szabályozásáról?

Lehet-e szerepe, és ha igen, milyen, a különböző stresszhatások során a gombák mikrobiomjának?

A többféle stresszhatás együttes vizsgálatának eredményeit bemutató részben említi a Jelölt azokat a nagyon fontos törekvéseket, hogy *in situ* tanulmányozzuk a gombák különböző stresszválaszait. Miként tudna ilyen vizsgálatokat elképzelni, bármilyen környezetben (pl. állati vagy növényi gazdaszervezet, talaj)?

Az eredmények és értékelése rész után hiányoltam egy összefoglaló jellegű, konklúzió szerű részt, ami összességében elhelyezi egy nagyobb „képben” az elért eredményeket és akár kitekintést ad az esetleges folytatásról, „merre továbbról”. Ehelyett azonnal az eredmények tézispont szerű szikár összegzése következik, mely 19 pontban foglalja össze a Jelölt új tudományos eredményeit. Ezen pontokat jelen bírálatomban felsorolni, megismételni nem szeretném, *mind a 19 tézispontban felsoroltakat elfogadom, mint új tudományos eredményeket.*

Dr. Emri Tamás MTA doktori értekezésében bemutatott tudományos eredményeket az MTA doktori cím megszerzéséhez messzemenően elegendőnek tartom. A Jelölt által benyújtott, különböző *Aspergillus* fajok stresszválaszainak sokrétű kutatásait, ezek kiváló eredményeit bemutató ***doktori művet nyilvános vitára alkalmasnak tartom, javaslom a nyilvános védés kitűzését,*** és a Jelölt számára az MTA doktori cím odaítélését.

Budapest, 2019. október 30.



Kovács M. Gábor, D.Sc
ELTE Biológiai Intézet