

Opponensi vélemény

Várnai Péter: „*Molekuláris kölcsönhatások szerepe emlős sejtek jelátviteli folyamataiban*”

című MTA doktori értekezéséről

Amerikai gépészmérnök nagybátyám Chicagóban még a harmincas években, az egyetem elvégzése előtt kitanulta a szerszámkészítő szakmát. Mindig azt mondta, hogy az a legelitebb szakma a finommechanikában (ő persze úgy mondta, hogy a „világon”), minden csak azután jön. Azt gondolom, hogy ez nagyrészt igaz a természettudományokra is. A kutatási módszerek, eszközök fejlesztése, a „tool box” létrehozása rendkívül fontos. Ezt nagyon sok Nobel-díj bizonyítja, hogy példaként a pár éve a GFP-ért odaítélt díjra gondoljunk csak.

Persze mielőtt a dolgozószobámat átalakítanám a Nobel-díj Bizottság irodájává, sietek leszögezni, hogy Várnai Péter munkásságának csak egyik, igen sikeres vonulata a „tool box” fejlesztése. Elsőbbségük van a releváns, sejtbiológiai kérdéseknek, amelyeket azonban nem lehetett volna megválaszolni az általa létrehozott új kísérleti eszközök nélkül.

Ezek a kérdések az inozitoltrifoszfát, a foszfoinozítid és a sejtben belüli Ca ion koncentráció-változásai által mediált jelpályák körül forogtak.

Szeretném egy példán át megvilágítani a módszrefejlesztés és a sejtbiológiai-életteni felfedezések szoros kapcsolatát.

Az egyik igen szellemes módszer azt célozza, hogy megfelelő időpontban a plazmamembrán PtdIns(4,5)P₂ szintjét gyorsan lehessen csökkenteni, pontosabban monofoszfáttá, PtdIns4P-vé alakítani, erről szól a dolgozat 4.4. nagyobb fejezete. A technika egy membránhoz lokalizált fehérje-konstrukció és egy másik, citoplazmikus fehérjekonstrukció heterodimerizációján alapul. A heterodimerizációt a rapamicin hozzáadásával érik el, amely mindkét fehérje-konstrukcióhoz kötődik, mintegy kapcsot képez közöttük. A citoplazmikus fehérje aktív foszfatáz-enzimet tartalmaz, amely a fenti módon a plazmamembránhoz irányítódik. Itt találkozik a membránban helyetfoglaló szubsztrátjával, amelyet szelektíven átalakít. A PtdIns(4,5)P szintjének változása

különbéle szignálokat generál illetve módosít, amelyek ebben a rendszerben rendkívül elegánsan vizsgálhatóak.

Így sikerült részletesen tanulmányozni a PtdIns(4,5)P₂ szint csökkenésének hatását a Ca-szignálra, a Trp M8 csatorna (másnéven a hidegérzékelő csatorna) működésére valamint különféle sejtfelszíni receptorok endocitózisára. Ezek a sikeres kísérletek igazolták a kidolgozott módszer alkalmazhatóságát. A konstrukciókat és a protokollokat Várnai Péter kollaboráló laboratóriumoknak küldte el, akik teljes mértékben visszaigazolták a kísérleti rendszer úttörő előnyeit. Várnai Péter munkája egyúttal megteremtette a kísérleti alapjait annak, hogy az enzim-aktivitást más, sejten belüli membránokhoz is irányítható legyen, és ezáltal azok PtdIns(4,5)P₂ szintje is csökkenthetővé vált. Ez nem bizonyult triviális feladatnak, de pl. a Golgi membrán esetében kiválóan sikerült (egyébként egy másik foszfatázt hadrafogva), a vonatkozó közlemény a dolgozat benyújtásakor még nem, de azóta meg jelent a PNAS-ben. Az opponens magántermészetű örömeinek is hangot adhat: a cikk első szerzője az egyik korábbi kiváló PhD-hallgatója, Szentpétery Zsófia.

A dolgozat kiemelkedő színvonalú kutatást mutat be. Ennek megfelelően nem jelenthet nagy meglepetést, hogy Várnai Péter tudományos közleményei a biológia/sejtbológia vezető nemzetközi tudományos folyóirataiban jelentek meg, azok visszhangja, elismertsége is kiemelkedő.

Maga dolgozat rendkívül gondosan megírt, megszerkesztett írásmű, kiváló ábraanyaggal és példás ábraalírásokkal, amelyek az olvasó kezét fogva kísérik végig a nemegyszer meglehetősen bonyolult kísérletek prezentációján.

Az olvasmányos Bevezetés mindössze 7 oldalnyi terjedelmű, és nagy önmegtartóztatással csak a lényeges elemekre szorítkozik. A Célkitűzések jól tagoltak, világosak, egyértelmű tudományos kérdéseket fogalmaznak meg.

A rövid módszertani részt (ezek részletei a közleményekben megtalálhatóak) az Eredmények és Megbeszélés, a dolgozat gerincét alkotó fejezet követi. Ez öt további fejezetre oszlik azt a logikát követve, hogy alapvetően öt új módszer-együttessel, kísérleti stratégiával fogunk megismerkedni, amelyeket a szerző dolgozott ki vagy fejlesztett tovább, és a fejezetekben azokkal az új eredményekkel is megismerkedünk, amelyeket az adott kísérleti megközelítés segítségével értek el. Számomra ez a felépítés elfogadható,

elsősorban azért mert igen értékes tartalommal sikerült megtölteni. E több mint 60 oldalas nagy fejezetet egy rövid összefoglalás követi, amely pontokba szedve, természetesen pontosan öt pontba, emeli ki az elért eredmények lényegét. Ezek kellő alaposítással foglalják össze a legfontosabb eredményeket, ezért ezek felsorolásától eltekintek azzal, hogy valamennyit jelentős eredményként fogadom el.

A dolgozat a rövid „A kutatás jelentősége” c. fejezettel zárul, amely dicséretes szerénységgel és mértéktartással helyezi el a munkát a tudomány nagy asztalán. Függelékben szerepel öt olyan közlemény másolata, amelyeket a szerző a legjelentősebbeknek ítélt.

Kérdés: az eredmények 4.5. fejezetében leírt „kapacitív Ca-beáramlás” annak a mechanizmusnak az alapján folyó vizsgálatokról számol be, amelyek a STIM1 ER Ca-szenzor fehérje és az Orai1 plazmamembránban elhelyezkedő store-operated channel fehérje közötti fizikai interakción alapul. Létezik (vagy csak létezett?) egy másik teória, amelynek központi eleme egy CIF (Ca-induced factor) nevű fehérje, amely szintézisét a STIM1 indukálja illetve váltja ki (diffúziós messenger modell, amelynek eleme a phospholipase A2). Ráadásul a STIM1 glikozilációja lenne felelős a mind CIF indukcióért mindpedig a Ca-beáramlásért. Beleilleszthető-e ez a hipotézis a dolgozatban felvázolt képbe?

A dolgozat alapos olvasása sok izgalmat, sok örömet, nagy intellektuális élményt jelentett az opponensnek, egyetlen kudarccal. Nem sikerült hibát találnia benne. Márpedig ha az opponens nem tud legalább egy kis hibára rámutatni az azt sugallja, hogy talán el sem olvasta a dolgozatot. Ezt a veszélyt is vállalva ismétlem meg az MTA Doktori Tanácsnak elküldött hivatalos bírálói nyilatkozatban megkövetelt formában :
„A doktori munka tudományos eredményeit elegendőnek tartom az MTA doktori cím megszerzéséhez, a nyilvános védelem kitűzését javaslom: (IGEN).

Budapest 2011. február 15.

Váradi András, az MTA doktora