

Bírálat

Biró Sándor MTA Doktora cím elnyerésére „A *Streptomyces griseus* 45H által termelt extracelluláris, pleiotróp autoregulátor fehérje – a C faktor – szerepének vizsgálata a streptomycesek differenciálódásában és antibiotikum termelésében” címmel benyújtott értekezéséről

Kevés olyan baktériumcsoportot ismerünk, amelyik olyan döntő hatást gyakorolt az emberiségre az elmúlt 50-60 évben, mint az aktinomiceták, azon belül is a *Streptomyces* nemzetség tagjai. Gyógyszerként alkalmazható antibiotikumok sokaságát termelik. Kiemelkedik ezek közül is a *Streptomyces griseus*, sztreptomicin termelésével. Nem kevésbé izgalmas azonban az a komplikált életciklus, amit ezek a szervezetek mutatnak. Nem véletlenül váltak tehát a bakteriológiai kutatások egyik modellszervezetévé. Magyarországon Szabó Gábor és Szabó István Mihály professzorok körül jöttek létre a *Streptomyces* nemzetség kutatását intenzíven végző csoportok. Biró Sándor a Szabó Gábor *Streptomyces* biokémiai élettani kutatócsoport tagja lett és ma már ökörtötte szerveződik ez a csoport. E szervezetek kutatása nem kevésbé fontos ma sem, jottányit sem csökkent az e szervezetek működésének megértését övező érdeklődés, amit eminens kutatói életpályák sokasága fémjelez. Biró Sándornak lehetősége volt nem csupán itthon jó iskolában dolgozni, de pályája során több ilyen „eminenciás” kutató laboratóriumában dolgozhatott, tanulhatott. Meghatározó volt ez számára, mert a „high-GC Gram positive” taxonok genetikai manipulálása meglehetősen bonyolult, igényes feladat, ráadásul egy szabályozó fehérje hatásmechanizmusának elemzése igen tág metodikai repertoárt igényel. Biró Sándor és csoportja rendelkezik ezzel a tág repertoárral és a dolgozat tanúbizonysága szerint eredményesen is használja.

Műfaji tekintetben rendhagyó dolgozatot szerkesztett Biró Sándor. Rögtön meg is állapítom, hogy nem kritikaként említem ezt. Tulajdonképpen tudományos életművének a C faktor szerepének megismerése logikai fonalára felépített summázata. Egyfajta összefoglalás, „review”, tudományos esszé. Élvezetes olvasmány, csupán 1-2 helyen hiányoltam a metodika kifejtését (pl. S1 nukleáz térképezés, génmegszakítás). Persze értékelhetjük ezt úgy, hogy a bíráló ismeretei hiányosak. Továbbá, nehézséget okozott, amikor egy-egy eredmény ismertetésénél belemelegedett a szerző az egyes mutánsok reakcióinak elemzésébe. Aligha számít a munka ilyen tekintetben kikapcsoló esti olvasmánynak.

A két rövid bevezető fejezet kiválóan mutatja be a streptomiceták életciklus kutatásának fontosságát és helyezi el a szerző munkásságát a mikrobiológia világában. A sors furcsa fintora, hogy pont Biró Sándor mutatta ki, hogy az általa „alaposan végiggondolt, és helytálló munkahipotézis alapján” végzett kutatásnak minősített C faktor felfedezése egy laboratóriumi fertőzésnek, véletlennek – szerintem inkább a gondviselésnek – volt köszönhető. Kicsit sajnálom, hogy az A faktor és a sejtsűrűség érzékelés kérdéskörét (pl. homoszerin laktonok) pusztán egy bővített mondatban elintézi a szerző. Hiányolom, hogy a mixobaktériumok – mint egy másik komplikált életciklussal rendelkező csoport – nem kerülnek elő. Van-e esetükben pl. valami hasonló szabályozási folyamat, lehet-e onnan ötleteket meríteni. A bakteriális genetika modellszervezetei lettek ezek is.

Az eredményeket 16 fejezetben sorolja fel a szerző, amelyből 14 fejezet teljes logikai rendet alkot, egységes, egymásra épülő. Az utolsó kettő (aszpergillózis és varasodás) a bíráló számára inkább érdekesség. Ezt a lapértfogatot magam inkább bővebb összefoglalás és epilógus formájában láttam volna szívesen. Már csak azért is, mert – legalábbis számomra – az igazán érdekes kérdéseket a 12-13-14. fejezetek vetették fel.

Az első négy eredmény fejezet a termelő szervezet, a teszt szervezet és a C-faktor fehérje pontos megismerését tárja elénk. Ezután megkezdődik a hatásmechanizmus vizsgálati eredményeinek a bemutatása. Rögvest az 5. fejezet kapcsán – amely a C faktor kifejeződését életciklus függőként mutatja be – eszembe jut Szabó István Mihály professzor egyik cikke, amely morfológiai megfigyelések alapján arra a következtetésre jut, hogy a sporuláció folyamatát talán a légmicélium csúcsi sejtje („tip cell unit”) szabályozhatja (Szabó, I.M. 1977. *Are the morphogenetic changes in the shieth of sporulating hyphae of Streptomyces regulated by the tip cell unit? The biology of the Actinomycetes and related organisms*, 12, 21-27.). Meg is erősíti a későbbi fejezetek anyaga ezt az érzést, hiszen a C faktor a reprodukív növekedési fázis kezdetén termelődik, no meg a legutolsó proteomikai elemzések azt is erősítik, hogy valamilyen „éhezési szignál” is szerepet játszhat a C faktor kifejeződésében. Milyen okai lehetnek annak, hogy a szénhidrát és aminosav transzportfehérjék expressziója ilyen kulcsfontosságú. Hogyan működik a streptomicetákban más éhezési reakció szabályozása? Felmerül rögvest az a kérdés is, hogy az expresszió vizsgálatoknál nem kellene-e valahogy szétválasztani és külön vizsgálni a szubsztrát hifát, meg a légmicéliumokat. Hiszen egyik részről evidencia a 60. lap megállapítása „a transzkripció fokozódása a programozott sejthalál időszakára specifikus”. No de ugyanakkor történik a spóráképzés, ami szintén expresszió fokozódással kell együtt járjon!

Elgondolkodtató a C faktor hatásának erőteljes koncentrációfüggése és az a furcsa dolog, hogy a nagyobb kópiaszámú vektorok esetén nem nyilvánult meg. Mintha kópiaszám szabályozó funkciója is volna ennek az anyagnak. Van-e relevanciája a kétkomponensű toxinszerű szabályozó rendszereknek ez esetben? Lehet-e egyik (toxin) eleme ez az anyag?

Talán a legizgalmasabb számomra a C faktor homológok (-analógok?) előfordulása a filogenetikai fán. A *Listeria*, *Lactobacillus* vonal összekötődése valamilyen fágokkal nyilvánvalónak tűnik. A *Staphylococcus* és a *Streptomyces* vonalakra történő csatolás már jóval nagyobb filogenetikai távolságok megtételét feltételezi, nem is beszélve azután az eukariótákról. Van-e itt több bizonyíték Aharonovicz és mtsai 1992-es hipotézise óta? Vannak-e genomikai vizsgálatok a C faktor génjének környezetét illetően, amelyek valószínűsíthetik horizontális közlekedését. Netán találtak-e olyan *Streptomyces* fajokban jellemző extrakromoszómális genomot, amelyben van ebből a környezetből is? Nem sorolom kérdéseimet tovább ezzel az igazán fontos munkával kapcsolatban. Kérdéseim az eredmények olvastán felmerülő, továbbgondoló gondolatmorzsák, nem kritikai észrevételek.

A dolgozat összefoglalását illetően még megjegyzem, hogy a 28. ábra (amelyik egyébként a 4. ábra egy ponton módosított változata) az ismertetett eredmények alapján -véleményem szerint - ennél differenciáltabb kellene legyen.

A munka új tudományos eredményeként fogadom el

- a c faktor tisztítását és kémiai jellemzését,
- a c faktor sejtmorfológiai és – differenciálódási hatásának elemzését,
- a c faktor génjének klónozását, bázissorrend elemzését és heterológ expresszióját,
- a c faktor extracelluláris transzkriptomra gyakorolt hatásának proteomikai elemzését.

Bíró Sándor disszertációjából nyilvánvaló, hogy kandidátusi fokozatának megszerzése óta jelentős eredeti tudományos eredményt publikált. Munkáját a modern molekuláris biológia eszköztárának tág körét alkalmazva végezte. Eredményei hitelességét a mikrobiológia területének vezető lapjaiban megjelent publikációi és a terület vezető kutatóinak társszerzősége a bírálótól függetlenül igazolja.

Bíró Sándor MTA doktora cím elnyerésére beadott disszertációját feltétlen nyilvános vitára bocsátani javaslom és a bíráló bizottságnak a munka, a szerző eredményeinek elfogadását javasolom.

Budapest, 2011. február 14.

Márialigeti Károly