

Bírálat Vellai Tibor „Jelátviteli kapcsolatok feltárása *Caenorhabditis elegans*-ban” című értekezéséről.

Az értekezés tartalmi elemzése.

Az előszó és az irodalmi háttér fejezetekben mértéktartó terjedelmű és részletességű áttekintést kapunk a *C.elegans* egyedfejlődése során fontos jelátviteli rendszerekről és különösen jól ismert jelátviteli utakról, valamint a *C.elegans* biológiájáról. Ezután megismerhetjük az értekezés tárgyát képező jelenségeket, az autofágiát és a vulva fejlődését az azokat működtető jelátviteli sémákkal. Az autofágia kapcsán a *C.elegans* és az élesztő autofágia génjei hasonlósága szempontjából kapunk áttekintést. A fejezet jól szerkesztett. Az episztázis vizsgálatok értelmezéséhez is kapunk ábrákkal támogatott magyarázatot, ami segít a kettős mutánsok fenotípus elemzése megértésében.

Az eredmények és interpretálásuk című fejezet tematikailag négy részre tagolt. Először megismerhetjük a bizonyítékokat arról, hogy a TORkináz a *C.elegans* élethosszának egy fontos szabályzója. A második téma mutatja be azokat az úttörő eredményeket, amik az autofágia szerepét igazolják a *C.elegans* életében. Ez a fejezet a leghosszabb. A terjedelmet azonban igazolja a fejezet sokrétűsége. Jelentős egyszerűsítéssel az itt bemutatott eredmények az élesztő autofágia gének *C.elegans* homológjai mutációinak vagy gén csendesítésének széleskörű fenotípus elemzését tartalmazzák. Megtudjuk, hogy ezek a gének az élettartamra/öregedésre, a sejtek méretére, az idegsejtek egészségére, a sejthalálra, és a tanulási folyamatokra is hatnak. Nyitva marad ugyan a kérdés, hogy ezek a gének (amik az élesztő autofág gének egy csoportja) valóban ugyanazt a funkciót töltik-e be a féregben, mint amiről nevezetesen lettek az eredeti gazdájukban. A harmadik fejezet a *lin-39 HOX* gén működés és hatás elemzésével a vulva fejlődés híres-neves/jól ismert jelátviteli szabályozásához ad egységesítő nézetet. És végül a szexdetermináció és a dóziskompenzáció kapcsolatának megvalósulását teszi érthetővé.

Az értekezésben bemutatott eredmények mutáns fenotípusok leírásán, és genetikai kölcsönhatások elemzésén alapulnak. Ahol szükséges, az értelmezés igazolására, támogatására korszerű molekuláris technikák sokféleségét alkalmazásával találkozunk. A munka módszertana korszerű és kifogástalan.

Megállapításaimat, valamint a jelölt eredményeinek eredetiségét igazolja, hogy azokat hozzáértő szakértők elfogadták, ezért megjelenhettek fontos, elismert folyóiratokban. A jelölt publikációs listája imponáló, közleményeinek idézettsége megfelel a szakterület nemzetközi színvonalának.

Az eredmények értelmezését tartalmazó, a 6. Fontosabb eredmények diskusziója című fejezet tartalmazza. A fejezet rövid, mindössze hat oldal. Ebben lényegre törően, tömör fogalmazásban olvashatjuk, hogy az eredmények és az azokból származtatható következtetések hogyan illeszkednek a biológia mai világképébe. Az öregedés és a dóziskompenzáció általánosabbnak tűnő jelenségek, mint a vulva fejlődés jeltovábbító rendszerek szabályozása. A fejezet mértéktartó, talán óvatos fogalmazása talán kissé túlzottan visszafogott. Például, véleményem szerint az élettartam és az öregedés nem teljesen azonos probléma. Kétségtelen az eredmények fejezetben is szinonim fogalmak formájában bukkan fel a két dolog. Általános biológia kitekintésében a növények szenescenciája kétségtelen öregedési folyamat és jóval feltűnőbb, kifejezettebb, mint amit az állatok esetén tapasztalunk. A szakaszos fejlődésű állatok (ízeltlábúak, vagy a férgek is) egyes fejlődési állapotainak élettartama genetikailag meghatározott, bár az öregedést csak az ivarérettség kialakulását követő életszakaszhoz kötik. Nem ritka, hogy a fejlődésben elakadt mutánsok hosszú élettartamúak. A megbeszélésben nem történt kísérlet az öregedés és az élettartam elválasztására.

Az értekezésre vonatkozó kritikai megjegyzések:

Zavaró, hogy több ábra (29, 47, 53, 56, 57, 73 és 91. ábrák) aláírásába beleesik az oldaltörés. Két, nem teljes oldal terjedelmű táblázatot (2. és 13. táblázat) is megtör az oldaltörés. Az ábrák számozásában vannak hibák, nevezetesen több ábra száma kétszer szerepel, így a 63. és a 68. oldalakon bemutatott ábrák sorszámuk egyaránt 52. ábra, és ez még négy további esetben (64 és 69 oldal 53. ábra; 65 és 70 oldal 55. ábra; 66 és 71 oldal 56. ábra; 67 és 73 oldal 57. ábra) is így van. Gondosabb szerkesztéssel ezek minden bizonnyal kiküszöbölhetők lettek volna.

A fejezetek számozásában is fellelhető némi zavar. A 22. oldalon a 3.3.1. fejezet alfejezeteinek számozása 3.2.1.1, 2 és 3., majd helyesen a 3.3.2. fejezet következik.

A gének és termékük írásmódja nem teljesen következetes, és ez bizonyos esetekben (pl. a 2. táblázatban) értelem zavaró. Például a 2. Táblázat ATG4 sora

Funkció élesztőben oszlopában „Cisztein proteáz, az ATG8 C-terminálisan lévő arginint hasítja”. Ez a mondat azt jelentené, hogy az élesztő ATG8 génjéről hasad az arginin le, ami bizonyára helytelen. Az élesztő géneket csupa nagybetűvel, kötőjel nélkül írják, pl. ATG9, a génterméket úgy jelzik, hogy csak az első betű nagy, pl. Atg9. A *C.elegans* gének írási szabálya csupa dőlt kisbetű és kötőjel, *atg-9*. A fehérjetermék viszont csupa nem dőlt nagybetű és kötőjel, ARG-9. Ezeket a szabályokat az értekezés nem mindenütt tartja be.

Az autofágia szerepe az öregedési folyamat szabályozásában (5.2.3.) fejezetet nagyon érdekesnek és fontosnak tartom. A fejezet ábrái (33-39) nélkülözhetetlenek a szöveg megértéséhez. Az ábrák „olvasása” azonban nehéz. Az ábrák a különféle genotípusú állatok élettartam görbéit tartalmazzák. Az egyszeres mutánsokra vonatkozó adatok azonban más ábrán vannak, mint a kétszeres mutánsok adatai. Minden ábrán elég sok görbe van ahhoz, hogy nehézséget okozzon az olvasó számára kiigazodni azon, hogy mi micsoda. A genetikai kölcsönhatások felismeréséhez, vagy bemutatásához lókuszonként három görbe és a vad típusú kontroll elegendő lenne. Tudom, ez a jelenleginél több ábrát eredményezne, de ezek közül esetlen az értekezésben elegendő lenne csak azokat ábrázolni, ahol kimutatható a gének közötti kapcsolat.

Kritikai észrevételeim nem kérdőjelezik meg az értekezés tartalmi értékeit és lényegét, azok csak részletkérdésekre vonatkoznak.

Értékelés, ajánlás.

Érdekesnek tartom a kiemelésre, hogy a jelölt fontos érdemének tekintem, hogy a *C.elegans* genetikai modellrendszer sikerre vitte a hazai környezetben. Erről, a tudománytörténészek figyelmére is érdemes módon az értekezés Előszó és köszönetnyilvánítás című első fejezetében olvashatunk.

Mindegyik az értekezésben bemutatott problémakör fontos. Az eredmények hozzájárulnak ahhoz, hogy jobban és alaposabban megérthessünk egy sor biológiai kérdést. A vizsgált kérdések sokfélék, amik a jelölt széles biológiai érdeklődését mutatják. A tárgyalt problémákat kétféleképpen látom egységesíthetőnek. Egyrészt a *C.elegans* kiválóan alkalmas a kérdésekre adható válaszok megtalálására, és így maga a biológiai objektum, a féreg fogja az eredményeket egységbe. Másrészt az autofágia gének reverz genetikai elemzése foglalja egységbe az eredmények jelentős hányadát. Ez egyrészt megmutatja, hogy az autofágia fontos, bizonyos

esetekben nélkülözhetetlen biológiai jelenség, másrészt sok, alapvető vagy akár bonyolult életjelenség megvalósulásában is részt vesznek az autofági gének. A muslica esetén is sikerekre vezetett a hasonló megközelítés. Bizonyára, ha az emberhez közeli modellszervezeteken (pl. egér) is megvalósul hasonlóan alapos és igényes munka nem csak biológiai tudásunk lesz alaposabb, hanem az ember egészsége szempontjából is előnyös tudáshoz juthatunk.

Az értekezés fő eredményei:

Azonosított az élesztő autofágia gének *C.elegans* homológjai egy részét és leírta azok működését. Kimutatta, hogy az autofágia gének szerepet játszanak a sejtnövekedés, a neurodegeneráció és az apoptózis eseményeiben.

Az élettartam, az öregedés és autofágia gének között kapcsolatot mutat ki, amennyiben az autofágia gének szerepe az öregedést okozó sejtkárosító tényezők hatásának kivédése. Erre sikerül példát találni.

Leírja és értelmezi, hogy vulva-fejlődés genetikai szabályozásában a *lin-39* szerepét, amivel jelentősen hozzájárul ahhoz, hogy megérthessük a jelátviteli utak közvetítette utasítások hogyan válnak morfológiai jellegzetességekké.

A nem-meghatározás és a dóziskompensáció közötti kapcsolat egy fontos elemét írja le. A két egymástól független génekkel működő, de egymásra utalt rendszer fontos kapcsolatát, nevezetesen azt, hogy a *tra-1* képes a dóziskompensáció fő szervező (gátló) génjét a *xol-1*-et kikapcsolva tartani és így fenntartani a dóziskompensációt XX hermafroditákban akkor is, amikor a dóziskompensáció a „számláló” géneket már leszabályozta. Ez egy nagyon elegáns megoldás, ami egy egyszerű visszacsatolással valósul meg. Gratulálok a felfedezéséhez!

Az értekezés ugyanúgy, mint az értekezés nyersanyagául szolgáló kutatómunka mindenben megfelel az MTA doktora cím odaítélésével kapcsolatban támasztott feltételeknek, ezért feltétel nélkül javasolom és támogatom Vellai Tibor számára az MTA doktora cím adományozását.

Szeged, 2011. március 21.

Maróy Péter