



Bírálati vélemény

Sugár István

„Sejt- és lipid membrán struktúrák.

Az elektromos-, termális- és kémiai kölcsönhatások szerepe.”

c. MTA doktori értekezéséről

A biológiai membránok vizsgálata mind tudományos, gyógyászati és technológiai szempontból nagy jelentőségű és évtizedek óta aktívan művelt kutatási terület. Sugár István dolgozatában ezen a területen 1984 óta elért eredményeit foglalja össze.

A dolgozat terjedelme 114 oldal, és négy fő fejezetre tagolódik. Sajnálatos módon a dolgozat nyomdai kivitelezése kritikán aluli, amely nagyban megnehezíti az olvasást, és értelmetlenné teszi a könyvtári elhelyezést. Az ábrák jelentős része olyan halvány és gyenge minőségű, hogy gyakorlatilag semmi nem látszik belőlük. Előfordulnak olyan fekete-fehér ábrák is, amelyekben a szöveg alapján a színeknek fontos megkülönböztető szerepük lenne. Több oldal is hiányzik (50, 53), illetve nem a helyén található (19). Ezek miatt csak az elektronikus verzió folyamatos követése mellett tudtam a dolgozatot olvasni.

Hasonlóan hanyagnak tartom a dolgozat szerkesztését is. A dolgozat fejezetei (esetenként alfejezetei) úgy tűnik, a szerző tudományos cikkeinek szinte szó szerinti, angol nyelvű másolatai. Erre utal, hogy a fejezetekhez (illetve alfejezetekhez) külön bevezetés, függelék, és hivatkozási lista tartozik, valamint az ábrák és egyenletek számozása is minden esetben újra indul. Az 1.1 alfejezet megegyezik a téziszfüzet 3. hivatkozásával, az 1.2 alfejezet pedig a 4. hivatkozásával. Tovább már nem ellenőriztem. A dolgozat elején álló szűk egy oldalas bevezető így nem is lehet elegendő ahhoz, hogy koherensé tegye a művet. Amit kapunk az nem más mint szakcikkek gyűjteménye, túl sok részlettel és kevés átfogó képpel. E helyett már sokkal szerencsésebb lett volna egy koherens módon megírt „tézisszerű összefoglaló”-t beadni, mellékelve a fontosabb közlemények másolatát.

Szakmailag ugyanakkor a jelölt tudományos eredményei megfelelnek az MTA doktora cím követelményeinek. Tudományos közleményeire közel 700 független hivatkozás érkezett, melyből közel 300 a tézisekben felhasznált közleményekre vonatkozik. Nemzetközi érdeklődést kiváltó kutatási eredményei a különböző statisztikus fizikai modelleknek és szimulációs módszereknek a biológiai membránokra való alkalmazásai közül kerültek ki. Ezek sorából is kiemelném a sejtek elektroporációjának sztochasztikus modellezését, valamint a kétkomponensű membránok Monte Carlo szimulációját.

Ezzel összhangban a tézisekben felsorolt eredményeket a jelölt új tudományos eredményeinek fogadom el. Röviden összefoglalva:

- A jelölt felállított egy sztochasztikus modellt elektromos tér hatására történő membránpórusok képződésére, a modell segítségével értelmezte az elektroporáció jelenségét, és jellemezte a pórusképződés időbeli lefutását.
- A jelölt meghatározta továbbá a membránpotenciál eloszlását alacsony feszültségű elektroporátorba helyezett sejtek membránja mentén.
- Monte Carlo szimulációk segítségével a jelölt vizsgálta a kétkomponensű membránok termodinamikai tulajdonságait, valamint a kialakuló lipid domének geometriai paramétereit, és a kísérletekkel nagyon jól egyező eredményeket kapott.
- A jelölt magyarázatot adott a kolipáz fehérje diacilglicerol/foszfolipid keverékből készült egyrétegű membránokhoz történő kitapadására.
- Végezetül, a jelölt jellemezte a mikrovillusokat tartalmazó hámsejteknek a környezetükbe bocsátott jelzőmolekulák közvetítésével történő kommunikációját.

A disszertációval kapcsolatban a következő kérdéseket és kritikai észrevételeket kívánom tenni:

1. Az első fejezet eredményei még a '80-as évek végen születtek. Mennyiben elfogadott az elektroporációra felállított modell napjainkban is? Születtek-e azóta más magyarázatok a jelenségre?
2. A 9. oldalon a pórus szabadenergiájában a lipidek kémiai potenciálkülönbsége szerepel az oldat és a membrán között. Ez arra utal, mintha a pórusok keletkezésekor a lipidek a membránból az oldatba jutnának. Ez szerintem alapvetően hibás kép. Az oldat és a membrán közötti lipidcsere irreleváns a pórusképződés időskáláján. (A kémiai potenciál ráadásul mínusz végtelenhez tartana az oldat hígítása során.) Nem inkább a membrán σ mechanikai feszültségét kellene itt figyelembe venni? Ez esetben viszont $\Delta g = \sigma$, amely nem lehet negatív, és érvénytelenné tenné a „stabil” membránokkal kapcsolatos eredményeket.
3. Jó volna látni a pórus környéken az ekvipotenciális felületeket, amely így segíthetne megérteni az r^* jelentését.
4. A (11)-es képlet meglehetősen bonyolult. Nem egyszerűen az $\exp(-\Delta\bar{G}/kT)/Z$ Boltzmann eloszlásról van itt szó?
5. Kis pozitív Δg (pl. 10^{-5} N/m) esetén nem kapunk hasonló pórusméret-eloszlást (vagyis egy lokális csúcsot véges méretnél), mint zérus vagy negatív Δg esetén? Ez megmagyarázhatná a stabil pórusképződést gyengén megfeszített membránokban.
6. Mit jelent az, hogy erős elektromos terek ($U > U_{cr}^{us}$) stabilizálják a metastabil membránt?
7. Mi a szemléletes magyarázata annak, hogy a (19)-es képletben a membrán élettartama a pórusok számának a -1/2-edik hatványával változik?
8. Az 1.2-es fejezetben mi a magyarázata annak, hogy a pórusképződés valószínűsége ará-

- nyos $|V| - V_{cr}$ -rel? Mennyiben támasztja ezt alá az 1.1 fejezet modellje?
9. Mi az oka annak, hogy a feszültség 40%-a esik a szűrőre? Nem függ ez érzékenyen a berendezés geometriai paramétereitől?
 10. A (7)-es képletben a 32. oldalon az $a(t)$ együttható hogyan függ az időtől? Miért kell a V_{appl} a nevezőbe?
 11. Mi az oka annak, hogy a kitüremkedő részekben konstans a potenciál, míg az ujjakban enyhén változik?
 12. A 39. oldalon a fal és a membrán távolsága (t_P) az ellenállásból került meghatározásra. Nem lehet ezt a mennyiséget elméleti úton kiszámolni?
 13. Számos betűszó jóval az első felhasználás után vagy egyáltalán nem is kerül definiálásra. Ezek (FRAP, DSC, DMPC, DSPC) halmozottan fordulnak elő a 42., 43. oldalon.
 14. A 45. oldal (5)-ös képletében ha már egyszer adott az S konfiguráció (vagyis minden egyes lánc típusa (1,2) és állapota (g,l)), akkor ennek a multiplicitásához nem elég az egyes láncok multiplicitását összeszorozni? Más szóval nem csak az első négy faktor szorzatát kellene itt venni?
 15. A Monte Carlo ciklus definíciója nem világos. Az egyes elemi lépésekből hányat tartalmaz egy ciklus?
 16. A modell 10 paraméterét mennyire egyértelműen határozza meg a kísérleti adatokhoz való illesztés? Vagy másképpen, mennyire érzékenyek a kapott görbék a modell paramétereire?
 17. A 72. oldalon a (2)-es képlet nem világos. Miért tekinthető f és u statisztikailag függetlennek? Adott f esetén pl. miért nem függ u valószínűsége attól, hogy milyen messze van $(A_p - f)$ -től? Ha fel is tennénk, hogy függetlenek, akkor a p_f és p_u valószínűségek miért függenek egyszerre f -től is és u -tól is?
 18. A (3)-as képlet fölött Poisson eloszlás helyett nem exponenciális eloszlás értendő?
 19. A jelölt a 102. oldalon megjegyzi, hogy a hámsejtek képesek lehetnek a kommunikációjukat szabályozni a mikrovillusok geometriájának megváltoztatásával. Van kísérleti bizonyíték ilyen folyamatokra? Nem lenne egyszerűbb a kommunikációt szabályozni a kibocsátott jelölőmolekulák mennyiségének változtatásával?

Összefoglalva, a doktori értekezés meglehetősen hanyag kivitelezésű mind a szerkesztés, mind pedig a nyomtatás tekintetében, ugyanakkor magas színvonalú tudományos munkásságot tükröz. A tézisekben foglalt eredményeket a szerző önálló kutatási eredményeinek ismerem el, így az értekezés nyilvános vitára bocsátását javaslom.

Budapest, 2011. december 22.

.....
Derényi Imre