

**Bírálat Erdélyi Miklós: Az embrionális ivarsejtfejlődés genetikai vizsgálata
*Drosophila melanogaster*ben c. MTA Doktori értekezéséről**

Az értekezés nyolc, jelentős nemzetközi lapokban megjelent, és lényeges új tudományos eredményeket tartalmazó közleményre épül. Témája kiemelkedően fontos, mivel az egész élővilág evolúciója szempontjából döntő fontosságú ivarsejt-fejlődésgenetikával foglalkozik, az egész genetikai tudomány szempontjából központi helyzetű objektumon. Ezért a munka teljes mértékben megérdemli, hogy mindenekelőtt az érdemi részével, a benne foglalt új tudományos eredményekkel foglalkozzam.

A dolgozat témája, az ivarplazma- és a csíravonal-determinációja BOVERI (*Ascaris*) és WEISMANN (*Drosophila*) óta napjainkig központi kérdés, tankönyvi anyag (vö.: HOFMANN & CSOKNYA: Fejlődésgenetika II: 214ff.). Úgyszintén azzá vált a nagy horderejű felismerés az *oskar* gén jelentőségéről az embrionális ivarsejt- illetve ivarplazma-determinációban (l.c.: 221-222.). ERDÉLYI Miklós (és csoportja) új eredményei az *oskar* gén ill. transzkriptumának funkciójával, valamint további, az *oskar* RNS és fehérje lokalizációjában közreműködő további gének felismerésével, mutánsaik izolálásával, funkcionális analízisével kapcsolatosak. Ezért biztosra veszem, hogy ezeket az eredményeket, ahogy a NATURE-ben is láthattuk, úgy a témakört tárgyaló tan- és kézikönyvekben is hamarosan viszontláthatjuk.

A disszertáció szövegezése tömör. Sokszor szinte egymással párhuzamosan közli saját kutatócsoportjának és a vele párhuzamosan dolgozó kutatócsoportok eredményeit (pl. HOBÓ transzpozonos mutagenézis, mutagenézis géncsapdázó transzpozonokkal, aktin szerepe az osztódási orsó kialakításában, stb.). Magából a szövegből szinte ki sem tűnik, mekkora szellemi teljesítmény volt az óriási számú mutáns szűrésére, genetikai boncolására, funkcionális elemzésére vonatkozó kísérleteket beállítani, elvégezni és értékelni; erre leginkább ERDÉLYI Miklós kutatócsoportjának egy-egy kiváló tagjának személyes érdemeire történő korrekt hivatkozás utal. Ezért a munka különös értékének tartom, hogy az egyes kísérletek eredményeit bemutató nagy számú ábrához bőséges magyarázó szöveget közöl, elkülönített tipografizálással. Valójában ezzel emeli ki a szerző a munka eredeti, saját eredményeit, illetve ezáltal világítja meg ezek létrejöttének – sokszor meglehetősen bonyolult – útjait.

A fenti általános megjegyzések után tekintsük át a dolgozat – személyes véleményem szerint – legjelentősebb eredményeit és velük kapcsolatos kérdéseimet. Ilyennek tekintem magának az *oskar* RNS lokalizációjával és funkciójával kapcsolatos összefüggéseket bemutató ábrát is, amelyből világosan kitűnik a disszertációban tárgyalt új felismerések, eredmények központi jelentősége (l. *Tropomyosin II*, *moesin* és *poirot* gének, a poláris plazma szerveződésével kapcsolatos felismerések). Az első eredmények itt még a P transzpozonnal indukált mutánsok szűrése és klasszikus genetikai analízise köréből adódtak. Nagyon szellemes módszert dolgoztak ki nagy számú életképes autoszómális mutáns homozigótává tételére. Különösen jelentősnek bizonyult az *osk*¹⁸⁷ mutáns homozigóták előállítása, amelyekkel bizonyították, hogy az ilyen nőstények steriliek, a petekezdemények fejlődése megáll. Kiváló ábrán és alapos magyarázó szöveggel mutatja meg, miért transzlációtól független az *oskar* RNS szerepe az ivarsejtfejlődésben, bár zavaró, hogy az egész bekezdés egy, az *Oskar* fehérjével kapcsolatos csonkán maradt mondattal kezdődik. Mivel az *oskar* ribonukleo-partikulumok (RNP) összeszerelődésével és szállításával kapcsolatos megállapítások itt még hipotétikusak (22. o.), meg kell kérdeznem, milyen újabb eredmények erősítik meg azt a feltételezést, illetve mi annak a mechanizmusa, hogy az *oskar* RNS oligomerizációja képezi azt a kapcsolóerőt, ami az RNP-eket kialakítja és összetartja. Úgy vélem, szintén további magyarázatot igényel, hogy a celluláris tropomiozin (*cTm*) milyen mechanizmus szerint horgonyozza ki a pete posterior pólusán az *oskar* RNS-tartalmú RNP-partikulumokat. Szintén rendkívül izgalmas kérdés az Erdélyi-munkacsoport által

felismert *Poirot (prt)* génnek az emberi *Sab* génnel való homológiája. Érdekelne, hogy az összefüggés bizonyításán túlmenően, milyen konkrét mechanizmus szerint valósul meg a *poirot* gén hatására a rövid *Oskar* fehérje izoforma megtartása, ill. hogyan szűnik meg ez a hatás a *prt* gén mutációi esetében.

Nagyon erős eredménynek tartom, hogy a *moesin* mutáns petekezdemények szubkortikális aktin vázának mikroszkópos vizsgálatával közvetlenül is bizonyították, hogy a *Moesin* fehérje valóban az aktin sejt váz és a sejtmembrán keresztkötő ágense, illetve hogy az ivarsejt determinációban kulcsfontosságú *oskar* RNS poszterior lokalizációja az aktin sejt vázhoz kötődik. Itt nemcsak az eredmények, hanem az eredményeket szemléltető, kettős immunohisztokémiai festéssel elért mikroszkópos képek is kiemelkedően szépek. Szintén lényeges új felismerés a *Moesin* fehérje sejt ciklus-függő sejt magbéli lokalizációjának és a magorsó képződésében való szerepének bizonyítása. Mivel a közölt eredmények kifejezetten a *mitotikus* orsók kialakulására illetve a mitózis során bekövetkező szegregációs hibák létrejöttére vonatkoznak, és miután a szerző is nyitott kérdésként veti fel a *Moesin* gén szerepét az ivarsejtek kialakulásának korai fázisában, jogosnak tűnik számomra a talán kissé naív kérdés: lehetséges-e hogy e tekintetben különbségek adódjanak a mitotikus és a meiotikus osztódás mechanizmusában?

A genetikai interakciók vizsgálatában az ivarsejthiányos mutációkkal végzett második kísérlet járt sikerrel. Mivel az *Oskar* fehérje fenotípusos hatása koncentrációfüggő, ennek alacsony szintjétől függően lehet a fenotípus ivarsejt- ill. abdomenhiányos, ezáltal lehetőség nyílt a *TropomyosinII (TmII)* allél két mutánsának segítségével olyan szűrő rendszert létrehozni, amely megmutatta további gének interakcióit az ivarsejthiányos fenotípusok kialakulásában. Ily módon sikerült igazolni a korábban az ivarsejt-determinációban ismert hatású *RAB11* gén mutáns alléljeinek az *oskar* géntermékek lokalizációját „felülíró”, az *oskar* gén felett ható voltát, indirekt és direkt módon igazolva egyúttal azt is, hogy *RAB11* gén mutánsai az *oskar* RNS szállítását biztosító mikrotubuláris váz szerkezeti hibáit okozhatják. További mutáns-izolálási rendszert is sikerült létrehozni hármas heterozigóta mutánsok (*staufen, oskar, TmII*) előállításával, amellyel nagy számú P elem által indukált letális mutáció interakciós fenotípus penetranciáját is sikerült meghatározni, illetve az ivarsejthiányos fenotípusok számának a normál eloszlástól való eltérését megadni. Nem világos számomra, hogy ez utóbbi eredmény a tézisekben miért nem szerepel, annál is kevésbé, mivel az 57. oldalon az alábbi megállapítás szerepel: „*Kísérleti rendszerünk tehát alkalmas lehet az ivarsejtképződés szabályozását irányító génhálózat távolabbi elemeinek feltérképezésére*”.

Annak köszönhetően, hogy egész sor *oskar* RNS lokalizációjára ható mutáns ismeretes, illetve ilyeneket ERDELYI kutatócsoportja nagy számban állított elő, lehetőség nyílt a csökkent vagy növekedett ivarplazma mennyiségű mutánsok mRNS mennyiségének microarray technikával történő mérése és ezt követő *in situ* ellenőrzése. További jelentős, ám itt részletesebben nem kommentált eredménynek tartom az embrionális ivarsejt transzkriptóm funkcionális elemzését, egyetértve azzal, hogy a sokgénese hálózatok, interakciók elemzése még számos új irányt jelöl és további jelentős eredményeket ígér.

Tekintettel arra, hogy a szerző és kutatócsoportja különösen sokféle és bonyolult eljárást alkalmazott kísérletei során, amelyek protokolljai messzemenően sztenderdizáltak (vö. Berkeley *Drosophila* genom projekt) és a legtöbb olvasó számára kevésbé ismertek, egyet kell értenem a szerzőnek azzal a szerkesztési eljárásával, hogy az *Anyagok és Módszerek* c. fejezet az eredményeket közlő, és egyúttal diszkutáló fejezet mögé került (ahogyan ez egyébként több folyóiratban, pl. PNAS, egyes online közlések, újabban szokásos is vált). Az eredményekhez vezető utak megértését egyébként a gondosan összeállított ábramagyarázó szövegek jól szolgálták.

A munka, kiemelkedő új tudományos eredményei ellenére két tekintetben mégis hiányérzetet hagy bennem, jóllehet *egyik sem a munka új tudományos eredményeinek jelentőségével kapcsolatos.*

Az egyik alapvetően tartalmi, a másik teljesen formai jellegű. Nem tudom sikeresnek tekinteni a dolgozat bevezető fejezetét. A bakteriális filmek, mint analógia értékű képződmények tárgyalása nem helyettesítheti annak bemutatását, hogyan alakult ki a szexualitás és ezzel szoros összefüggésben a diploid-haploid életsiklusok az eukarióta protiszták filogenetikai ágain. Különösen kirívó ez, amikor a bakteriális biofilmek a fitnesszt mint a „túlélés és a szaporodás képességének egyensúlyát” kísérli meg definiálni. Bár a *Volvox* lehet egy jó modell az ivarsejtek elkülönülésének evolúciós magyarázatára, azt mindenképp látni kell, hogy az állatvilág soksejtűségének kialakulásában az a döntő mozzanat, hogy *az életsiklus haploid szakasza csupán az ivarsejtek kialakulására korlátozódik*, vagyis önálló fenotípusos manifesztációja csak a diploid életszakasznak, a szómának van. És ez nem általában a soksejtűekre, hanem csakis az állati soksejtűségre jellemző, ellentétben a növények és a gombák életsiklusaival, ahol a redukciós osztódás a spóráképzéssel kapcsolatos. Ezért torzul az ivarsejt-testi sejt elkülönülés bemutatása a 11-12. oldalakon. Ezen túlmenően, figyelemre méltó, hogy az ivarplazma és az ivarsejtek elkülönülése vizsgálatának mindkét klasszikus állatcsoportja (Nematoda: *Ascaris*, *Coenorhabditis*, ill. Insecta: *Drosophila*) ugyanahhoz a Protostomia-n belüli nagy filogenetikai vonalhoz (Ecdysozoa) tartozik, melyben az egyedfejlődés alapvető jellemzője a nagyon korai determináció (szemben pl. a Deuterostomia fő-kládusz, ezen belül a madarak és emlősök egyedfejlődésével). Talán ennek is tudható be, hogy amikor a bevezetés végén a célkitűzések megfogalmazására kerül sor, a testi- és ivarsejtek szerepének elválásáról szóló általános mondat után mindössze ennyit olvashatunk: „Az elmúlt években az ivarsejtek egyedfejlődés során való differenciálódásával foglalkoztam, különös tekintettel az ivarsejt-testi sejt elválás folyamatára. Munkámat az ivarsejtkutatás egyik legfontosabb modellorganizmusában, a *Drosophila melanogaster*-en, ecetmuslicán végeztem.”

Az előbb említett formai hiány pedig abban áll, hogy a dolgozatban rendkívül sok az elütés, a betű- és írásjelhiány, amely a megfelelő szövegellenőrzés elmulasztására vall. Ez, noha nem csorbítja a munka tudományos értékeit, mégis sajnálatos.

Véleményemet azzal zárom, hogy a munka legalább tíz jelentős, új tudományos eredményének értéke, valamint a jelölt ezzel kapcsolatos publikációs tevékenysége nyilvánvalóan meghaladja az MTA Doktori cím követelményeit, figyelembe véve e tevékenység tudományometriai mutatóit is. Ezért a munkát nyilvános vitára és az MTA Doktori cím odaítélésére alkalmasnak tartom.

Debrecen, 2011. november 22.

Varga Zoltán