

Opponensi vélemény

Haracska Lajos:

**A károsodott DNS replikációban szerepet játszó enzimek és mechanizmusok jellemzése
eukarióta sejtekben**

című MTA doktori értekezéséről

A DNS replikáció mechanizmusának vizsgálata a 2000-es évek elejétől kezdve reneszánszát éli. Számos olyan új DNS polimeráz került ugyanis felfedezésre, melyek fontos szerepet játszanak az ún. DNS hibatoleráló mechanizmusok működtetésében. Ezek az enzimek nem vesznek részt közvetlenül a DNS hibák javításában, viszont lehetővé teszik a replikációs villa áthaladását a sérült DNS szakaszon. Haracska Lajos, a hazai fiatal biokémikus-genetikus nemzedék igen tehetséges tagja szerencsésnek mondhatja magát, hogy jó időben kapcsolódott be egy nemzetközi munkacsoport munkájába. Ugyanakkor a munkacsoportnak is szerencséje volt, hogy a fiatal kolléga személyében olyan munkatárs csatlakozott a kutatáshoz, akinek részvétele meghatározó volt a fent említett DNS polimerázok és hibatoleráló mechanizmusok felfedezésében. Véleményemet jól alátámasztja, hogy hazatérését követően Haracska Lajos, ritka kivételként, gyakorlatilag ott folytatta és olyan sikerességgel a kutatómunkát, mint az az amerikai munkacsoportban megszokott volt.

Haracska Lajos a doktori disszertáció megírásánál a három lehetséges forma közül a rövid értekezést választotta, mely a kérelmező önálló tudományos tételeit foglalja össze szakmailag megvitatható és értékelhető formában, megfelelő mellékletekkel ellátva. A kivételes formájú rövid értekezésre az adott lehetőséget, s ezzel a bíráló is teljesen egyetért, hogy Haracska Lajos kiemelkedő tudományos teljesítménye már most megítélhető, az sokszorosan meghaladja az MTA doktora címmel szemben támasztott követelményeket. Ugyanakkor meg kell jegyezmem, hogy a körülbelül 20 oldalas tézisszerű mű meglehetősen tömör, „száraz” olvasmány, hiszen az alapvetően 24, az értekezés alapját adó közlemény eredményeinek néhány mondatos ismertetéséből áll. A szűkebb szakmai területen nem jártas bíráló jó néven vette volna, ha a 24 közlemény eredményi közül a jelölt kímélete volna a véleménye szerint legfontosabbakat, s azokat valamennyivel részletesebben taglalta volna.

Átolvasva a doktori műhöz kapcsolt közleményeket a bíráló megállapíthatja, hogy azok igen rangos nemzetközi folyóiratokban jelentek meg, s jól látszik belőlük Haracska Lajos széles metodikai jártassága. A felhasznált módszerek a biokémiai és enzimológiai eljárások széles palettájától a genetikai megközelítésen át a szövettanyészetekig terjedtek.

A jelölt legfontosabb megállapításait az alábbiakban foglalom össze:

- 1, Azonosított számos új hibaátíró DNS polimerázt, s jellemezte azok működését.
- 2, Elsőként mutatta ki, hogy a PCNA fehérje kiemelkedő jelentőségét a hibajavító DNS polimerázok replikációs villához való kötődésében, valamint bizonyította a PCNA fehérje SUMO módosításának jelentőségét.
- 3, Az azonosított élesztő hibajavító DNS polimerázok szerkezete alapján azonosított több, a humán sejtekben működő DNS polimerázt.
- 4, Kimutatta, hogy a DNS mintaszál váltás a DNS hibaátírás egyik lehetséges mechanizmusa lehet.

Kérdéseim az alábbiak:

1. A genomban található különféle léziókat a legmegfelelőbb hibajavító DNS polimeráz írja-e át, és ha igen, hogyan kerül kiválasztásra a megfelelő enzim?
2. A mintaszál váltással működő hibamentes replikáció esetében megfigyelhetők-e visszafordított replikációs villák a sejten belül?
3. Miért maradhatott fenn az evolúció során a transzlézios szintézis, ha a templát-váltás hibamentes replikációt tesz lehetővé és ezáltal tumor szuppresszor hatású lehet?

Összességében megállapítható, hogy Haracska Lajos nemzetközileg kiemelkedő, eredeti, a DNS polimerázok és hibatoleráló mechanizmusok kutatásában áttörést jelentő eredményeivel jelentős mértékben hozzájárult a tudományterület fejlődéséhez. Ennek alapján a bíráló javasolja a doktori értekezés elfogadását, illetve a nyilvános vita kitűzését.

Budapest, 2011. szeptember 27.

Buday László
Az MTA doktora