



Opponensi vélemény

Haracska Lajos

„A károsított DNS replikációjában szerepet játszó enzimek és mechanizmusok jellemzése
eukarióta sejtekben”

című

MTA doktori értekezéséről

Haracska Lajos doktori értekezése az elmúlt 10 év rendkívül eredményes kutatómunkájának összegzése, mely alapvetően két fő szakaszra tagolható. A Satya Prakash irányítása alatt a texas-i Sealy tudományos központban töltött posztdoktori éveket követve, itthon Haracska Lajos nemzetközi mércével mérve is kiemelkedően sikeres kutatócsoportot épített fel az MTA Szegedi Biológiai Központ Genetikai Intézetében.

Az értekezés formáját tekintve tézisekből és a hozzájuk fűzött eredeti cikkekből áll. Ez a forma lehetőséget nyújt a bírálónak arra, hogy a kiemelkedő eredményeket közlő eredeti cikkekben gyönyörködhessen, amihez a rövid, frappáns 20 oldalas bevezető iránymutatót nyújt. A bevezető vezérfonalára fűzi fel a szerző a doktori munkába foglalt felfedezések alapvető munkahipotéziseit, a közöttük lévő kapcsolatot is megvilágítva. A biokémiai, élesztő genetikai és sejtbiológiai módszerek tágas tárházából megfelelően választott technikák révén

tárultak fel a jelölt előtt azok a nagyjelentőségű eredmények, melyek minden eddiginél mélyebb bepillantást engednek a károsodott DNS másolását lehetővé tevő mechanizmusokba.

A formai követelményeket és a közlemények statisztikáit röviden összefoglalva megállapítom, hogy Haracska Lajos doktori értekezése messzemenőleg túlszárnyalja az MTA doktori fokozat esetére megállapított követelményeket. A pusztán számmisztikán (24 cikk, melyekben a jelölt vagy első szerző vagy utolsó szerző, 429 impakt faktor, 1885 független hivatkozás) túlmenően, fontosnak tartom megállapítani, hogy a közlemények egymással mély összefüggésben állnak. Ezek a cikkek olyan kutatómunka során születtek, amikor néhány munkahipotézis alapján elindulva, a jelölt és munkatársai leleményes, fáradhatatlan és innovatív módon szüretelték le a tudás egyes kiemelkedő gyümölcseit.

Haracska Lajos dolgozatában a károsodott DNS másolását lehetővé tevő mechanizmusokkal foglalkozik élesztő és humán rendszerekben. Ezen folyamatok biztosítják, hogy a nagymérvű DNS-károsodás mellett is megtörténhessen a DNS replikációja. Így a DNS hibamentes másolása ugyan nem mindig következik be, de a sejt túlélése mégis biztosítható, jóllehet mutagén módosulások mellett. Ez a kutatási terület szoros, közvetlen összefüggésben áll egyes karcinogenezis folyamatok kutatásával, így transzlációs jelentősége is kiemelkedő. Az eredeti gondolatok és a precíz kísérleti munka eredményeit a jelölt és munkatársai a kutatói közösségekben nagy tiszteletnek örvendő folyóiratokban közölték, mint például a Nature-ben, Nature Genetics-ben, PNAS-ben, Molecular Cell-ben. Külön örömet jelent a bíráló számára annak a fejlődési folyamatnak a figyelemmel kísérése, mely során a jelölt első szerzőből utolsó szerzővé „lép elő”. Továbbá, szintén kiemelkedő jelentőségű a szerzőlistákon keresztül nyilvánvalóvá váló függetlenedés a Prakash csoporttól. A köldökzsinór ilyen meglazítása során is egyre inkább megfigyelhető, ahogy a jelölt saját témavezetői jogán is szerepet kér és

teret nyer nagypresztízsű folyóiratokban. Fontosnak érzem megemlíteni, hogy ezen folyamat során Haracska Lajos 2011-ben egy újabb PNAS cikket közölt, ahol saját kutatócsoportjának tevékenységében eddigi kutatási területét folytatva és kibővítve a humán helikázhoz hasonló transzkripciós faktor (HLTF) fehérjének az elakadt replikációs villa rendbehozatalában betöltött szerepét írja le.

A bíráló számára ebben az esetben az az örvendetes feladat kínálkozik, hogy a jelen eredmények függvényében való továbbgondolkozásra kérje a szerzőt. Alábbi felvetéseim és kérdéseim ezt célozzák.

1. Haracska Lajos jelen kutatásaiban az ubikvitináció és a szumoilálás központi szerepét játszanak. Bizonyára léteznek olyan cikkek, melyek rendszerbiológiai elhivatottsággal igyekeznek vizsgálni ezeket a folyamatokat és a termékként keletkező poszttranszlációs módosítással ellátott fehérjéket. Van-e lehetőség bizonyos általános (vagy jelenleg legalábbis annak tűnő) következtetések levonására ezen a területen? Van-e például olyan megközelítés, ahol a módosítási helyek egymáshoz képest való elhelyezkedését térbeli modellekben vizsgálják?


2. A károsodott DNS másolási mechanizmusai az evolúció szempontjából is fontosak lehetnek, és talán a különböző organizmusokban eltérő módon nyilvánulhat meg ez a jelentőség. Vannak-e olyan organizmusok, melyekben az irodalom szerint ezen folyamatok kiemelkedő jelentőségűek – gyorsított evolúciót tehetnek lehetővé.

3. Ismeretesek-e olyan próbálkozások, ahol a poszttranszlációs helyek esetleges SNP mutációi vezetnek meghatározott fenotípushoz?

4. Az eredmények orvosbiológiai jelentősége első olvasatban is egyértelmű. Kérem a jelöltet, bővebben fejtse ki, milyen haladási irányok vannak ezen a területen és milyen elvárások fogalmazódnak meg.

Összefoglalásként megállapítom, hogy Haracska Lajos MTA Doktori disszertációja a habitus követelményeit többszörösen túlszárnyalja, és kiemelkedő jelentőségű új kutatási eredményeket tartalmaz. A jelölt iskolateremtő képessége az elmúlt évek során nyilvánvalóvá vált, saját kutatócsoportjában PhD diákokat képez, akik sikeresen jutnak el a PhD szigortaltig és a doktori védésig. Haracska Lajos kutatásai nemzetközileg is kiemelkedő jelentőségűek, és pályája felfelé ível. Kívánom a jelöltnek ezen tevékenység további sikeres folytatását. Javaslom a dolgozat vitára bocsájtását és a sikeres védést követően az MTA Doktori fokozat odaítélését.

Budapest, 2011. október 31.



Vértessy G. Beáta
MTA Doktora
egyetemi tanár