



Magyar Tudományos Akadémia
Szegedi Biológiai Kutatóközpont
Az Európai Unió Kiválósági Központja
GENETIKAI INTÉZET

6726 Szeged, Temesvári krt. 62.
6701 Szeged, Pf.: 521.
Tel: 62-599-656
Fax: 62-433-503
e-mail haracska@brc.hu

Bírálóí vélemény

Kovács Mihály „*Motorenzimek működésének sokfélesége*”
című MTA doktori dolgozatáról

Kovács Mihály „*Motorenzimek működésének sokfélesége*” címmel nyújtott be dolgozatot az MTA doktora cím elnyerésére. Az értekezésben mintegy 80 oldalon foglalja össze munkája célkitűzéseit, irodalmi előzményeit, módszertanát, és legfontosabb eredményeit. Nem túlzást azt állítani, hogy a közölt munka a nemzetközi enzimológiai kutatások élmezőnyébe tartozik és a jelölt korához mért tudományos tevékenysége jelentősen kiemelkedik a hazai mezőnyből. Ennek és egyben csoportvezetői rátermettségének bizonyítéka az is, hogy az elmúlt néhány évben utolsó szerzőként is rendszeresen publikál igen magas színvonalú folyóiratokban, mint pl. JBC, FASEB J, PNAS. PhD fokozata elnyerését követően 27 publikációja jelent meg rangos nemzetközi folyóiratokban, ezek közül kilenc első és nyolc utolsó szerzős cikk. Talán fölösleges is hangsúlyozom, hogy ezzel a jelölt tudományos teljesítménye a doktori fokozat követelményeit meghaladja. Kutatásának színvonalát és elismertségét jelzi számos elnyert nagy presztízsű hazai és nemzetközi pályázata is, amelyek közül kiemelném az „EMBO/HHMI startup” és a „Lendület” pályázatot.

A dolgozatban közölt munka koherens, központjában a motorenzimek molekuláris működésének feltárása áll - ezen belül az aktin-sínen működő miozin és a nukleinsav-sínen mozgó BLM DNS helikáz mechanokémiai működési sajátosságaira fókuszál. A dolgozat példaértékű műgonddal készült és említésre érdemes formai kifogást keresve sem találtam. A nagyszámú ábra (48 db) közel fele magyarázó jellegű, amelyek nagyban segítik a megértést. A mű elolvasását ajánlani tudom a témában járatlanok számára is, mert konkrét példák

keresztül a laikus számára is érthető megfogalmazással világít rá az enzim-kinetikai megközelítésekben rejlő lehetőségekre így gondolatébresztő távolabbi kutatási területeken dolgozók számára is.

A jelölt kutatásainak fő eredményeit a következőkben foglalom össze:

- 1, Betekintést engedett abba, hogy a miozin szupercsalád sejtváz-motor izoformák sokrétű élettani funkcióit hogyan biztosítja a biokémiai működés specializációja.
- 2, Rámutat, hogy a miozin változatos motoraktivitásait milyen szerkezeti átalakulások teszik lehetővé és ezek hogyan illeszthetők egységes kinetikai-energetikai sémába.
- 3, Kidolgoz egy tranziens kinetikai eljárást, amellyel a DNS helikázok legfontosabb működés jellemzői meghatározhatók.

A fenti átfogó több publikációban is részletezett eredményekből is kiemelnék néhány specifikusat:

- 1, Megdöntötte azt a dogmát miszerint a miozin 2 izoformákra az alacsony terhelési arány mellett történő működés a jellemző, míg a miozin 5 számára a magas terhelési arány szükséges. Ezzel rámutatott, hogy a miozinok kinetikai változékonysága nem a törzsfejlődés szerinti rokonságot követi, hanem az élettani szerephez történő rugalmas adaptáció eredménye.
- 2, Kimutatta, hogy a blebbistatin nevű gátlószer a miozinféjet az erő kifejtő lépés kezdőállapotában stabilizálja és ezzel jelentős lépést tett az aktomiozin legkevésbé hozzáférhető és ezért legkevésbé értett folyamatának, az erőgenerálásnak a megértése felé.
- 3, Elsőként jellemezte a BLM DNS helikáz mechanokémiai mechanizmusát és kimutatta, hogy a BLM ADP-kötött állapotban bekövetkező szerkezet változása a sebesség meghatározó lépés.

A jelölt széles alapokon nyugvó módszertani ismeretekről tett bizonyosságot és kísérleti eredményeit kellően magalapozottnak gondolom. Kérdéseim a következők:

1. A miozinra mért kinetikai paramétereket mennyire befolyásolhatják a reakciókörülmények, pl. ionerősség vagy pH. Ezzel kapcsolatban felvetődik az a kérdés is, hogy mennyire összehasonlíthatóak a különböző miozin formák kinetikai paraméterei, ha azokat nem teljesen azonos kísérleti körülmények között állapították meg – mint pl. az 1-es táblázatban közöltek, amelyek egy része támaszkodik csak saját mérésekre, míg a többi az irodalomból nyert érték.

2. A dolgozathoz világossá vált, hogy a miozinok aktuális élettani szerepe jól tükröződik kinetikai jellemzőikben. Felfedezhető-e hasonló kapcsolat a DNS helikázok kinetikai jellemzői és funkciói között. Ha ez még nem ismert, milyen hipotézis lehetne felállítani erre pl. egy replikációs és egy rekombinációs helikáz összehasonlítása kapcsán.

3. Számos DNS helikáz *in vivo* más fehérjékkel képzett komplexben található pl. a BLM helikáz élesztő homológja az Sgs1 helikáz a Top3-val míg az Srs2 a SUMO-PCNA-val formál komplexet. Mennyiben befolyásolhatják a helikázok fehérje-fehérje interakciói kinetikai tulajdonságait? Alkalmas-e a jelölt jelenlegi kísérleti rendszere az ilyen jellegű kérdések megválaszolására.

Összefoglalásként hangsúlyozni szeretném, hogy a dolgozat egy töretlen kiemelkedően sikeres pálya méltó megkoronázása, amellyel a jelölt egyben követendő kutatói pályamodellt is állít a fiatalok elé. Sokszor halljuk, hogy egy tehetséges és igazán motivált kutató legalább tíz-évente egyszer új kutatási témába kezd. Elmondható, hogy Kovács Mihály rendkívül jó érzékkel váltott témát, amely során sikerült "motoros" tapasztalatát kamatoztatni. Az aktin-

szálon robogó miozint jelképező Harley Davidson garázsba került és egy modern Yamahához hasonlítható a DNS-en száguldó helikáz motor vált az új kedvencé. A dolgozat tervek fejezetéből azonban megtudjuk, hogy a garázból még olykor-olykor előkerül majd jó öreg Harley is, bár a hosszú utakhoz úgy tűnik, hogy a Yamahára esik majd a választás.

Az elmondottak fényében természetesen javaslom a doktori dolgozat nyilvános vitára bocsátását, a doktori mű elfogadását és Kovács Mihály számára az MTA doktora cím odaítélését.

Haracska Lajos
tudományos főmunkatárs
MTA SZBK Genetikai Intézete

Szeged, 2011 szeptember 19