



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.lajos@brc.mta.hu

Bírálati vélemény

Fuxreiter Mónika „*A specifikus DNS felismerés molekuláris mechanizmusai*”
című MTA doktori dolgozatáról

Fuxreiter Mónika „A specifikus DNS felismerés molekuláris mechanizmusai” címmel nyújtott be tézises formában dolgozatot az MTA doktora cím elnyerésére. Az értekezésben húsz oldalon foglalja össze munkája célkitűzéseit, módszertanát, legfontosabb eredményeit és azok megvitatását. Nem túlzást azt állítani, hogy a közölt munka a specifikus DNS felismerés témakörben a kutatások élmezőnyébe tartozik és a jelölt korához mért tudományos tevékenysége jelentősen kiemelkedik mind a hazai mind a nemzetközi mezőnyből. Ennek bizonyítéka az is, hogy eddig több mint 40 publikációja jelent meg rangos nemzetközi folyóiratokban, idézettsége ezer feletti, és kutatásairól meghívott előadóként is kiemelkedően sok, 40-körüli, nemzetközi előadást tartott. Csoportvezetői alkalmasságát bizonyítja, hogy bár csoportját, elsősorban Lendület pályázatának köszönhetően, még csak most futtatja fel, mégis született már PhD disszertáció, számos OTDK helyezett dolgozat és szakdolgozat irányításával. Talán főlegesen is hangsúlyozom, hogy mindezekkel a jelölt tudományos teljesítménye az MTA doktori fokozat követelményeit meghaladja.

A dolgozatban közölt munka koherens, központjában a specifikus DNS felismerés - ezen belül is a DNS hasítás mechanizmusa, a fém- és vízionok, a rendezetlen régiók szerepe a DNS felismerésben, illetve a DNS hibák azonosításának a mechanizmusa áll. A dolgozat tézises formájából adódóan meglehetősen vázlatos és megértéséhez a témában kevésbé jártas olvasó rákényszerül a csatolt publikációk áttanulmányozására is. Véleményem szerint néhány magyarázó ábra nagymértékben segíthette volna a könnyebb megértést.

A jelölt kutatásainak fő eredményeit a következőkben foglalom össze:

1, Betekintést nyújtott a BamHI és EcoRI restrikciós enzimek specifikus DNS hasítás mechanizmusába és kidolgozta a PD..D/ExK restrikciós endonukleáz család egységes katalitikus modelljét.

2, Mélyebb részleteit tárta fel a fémionok és vízmolekulák specifikus DNS felismerésben betöltött szerepének

3, A T-T dimert és uracilt tartalmazó DNS bázis kinyílással járó hibajavítási folyamatok jellemzése alapján egy általánosítható modellt dolgozott ki a DNS sérülések felismerésére a báziskivágással járó javítás során.

4, A homeodomének szelektivitásának tanulmányozása alapján felhívta a figyelmet a fehérjék rendezetlen régióinak a szerepére a DNS kötések kinetikájának és termodinamikájának befolyásolásában.

Kiemelendő, hogy eddigi eredményeinek mintegy összegzése és konklúziójaként javaslatot tett az ún. „Dinamikus DNS olvasás” modellre, amely immár figyelembe veszi mind a DNS határfelületi szerkezetét, szekvencia függő flexibilitását, mind a fehérje egészének hatását a komplex dinamikai sajátságaira.

A jelölt széles alapokon nyugvó elméleti módszerek és számítógépes eljárások ismeretéről tett tanúbizonyságot. Kiemelendő, hogy a felhasznált módszerek közül számos eljárás saját fejlesztésének az eredménye.

Kérdéseim a következők:

1. A bemutatott eredmények olvasata szerint a DNS kötőfelszíntől távoli fehérje részeknek fontos szerepe van a DNS kötés szabályozásában és a környezettől függő specificitás kialakításában. Kérem a jelöltet, hogy bővebben fejtse ki milyen konkrétabb a

gyógyszerkutatás számára is alkalmazható vetülete lehet ennek és milyen haladási irányokat lehet megfogalmazni ennek kiaknázására.

2. Szabadenergia számítások alapján a dolgozat világosan rámutat a DNS sérülések, konkrétan a T-T dimer és az uracil, javítása során annak jelentőségére, hogy a DNS sérülés következtében bekövetkező DNS lokális meghajlás elősegíti a hibás bázis enzimátikus kiforgatását a DNS tengelyéből. Mennyire segít megérteni, ill. általánosítható-e ez a konklúzió más DNS hibajavító folyamatok esetén, amelyek nem a báziskivágáson alapulnak pl. NER, mismatch hibajavítás.

3. Kérem, fejtse ki mit tart jelenleg tudományterülete legfontosabb kérdésének. Lehetségesnek tartja-e, hogy a fehérjeszerkezet és működés tanulmányozásában a fehérjemodellezés átveszi dominanciáját esetleg nélkülözhetővé is teszi a fehérje kristályszerkezeti vizsgálatokat.

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

Haracska Lajos
tudományos tanácsadó
MTA SZBK Genetikai Intézete

Szeged, 2013 augusztus 27