

Opponensi vélemény

Dr. Csikász-Nagy Attila „A sejtosztódás és a sejtnövekedés matematikai modelljei” c. akadémiai doktori értekezéséről

Dr. Csikász Nagy Attila akadémiai doktori értekezésében a sejtciklus szabályozásának, valamint a sejtnövekedéssel és a napi ciklussal való összefüggéseinek a modelljeit, és e modellek számos kísérletes igazolását foglalta össze. A jelölt Novák Béla és John J. Tyson iskolájában gyökeredző munkássága mind a magyar, mind a nemzetközi rendszerbiológiai, és azon belül a rendszerdinamikai kutatásoknak fontos, új eleme.

A jelölt legfontosabb új tudományos eredményei a következők:

1. A sejtciklus szabályozásának rendszerszintű modelljeivel megmutatta, hogy a sejtciklus fázisainak pontos dinamikájáért pozitív visszacsatolási és előreccatolási hurkok felelősek.
2. Kidolgozta a sejtnövekedés és a sejtosztódási ciklus csatolásának matematikai és hálózatdinamikai modelljét. A modell számos előrejelzését kísérletesen is igazolta.
3. A napi ciklus és a sejtciklus kapcsolatának modelljeit sikerrel alapozta meg a *Neurospora crassa* organizmusban.

A jelölt a fenti tézispontokat alátámasztó eredményeit 6, az értekezéshez mellékelt nemzetközi dolgozatban közölte, amelyek közül kettő első és 4 utolsó szerzős mű. A szerző a téziseihez még további egy első- és 3 utolsó szerzős cikket mellékelt. Az eredmények közül egy elsőszerzős munka a *Molecular Systems Biology*-ban, egy utolsó szerzős dolgozat pedig a *PNAS*-ben került közlésre. További 8 cikk a szakma rangos, vezető folyóirataiban (pl. 3 a *PLoS Computational Biology*-ban) látott napvilágot. Az értekezés témájához ezen felül még 16, a szakma kiváló folyóirataiban megjelent közlemény kapcsolódik, amelyek közül egy utolsó szerzős *Nature Cell Biology* és két társszerzős *Nature Communications* cikk is található. A jelölt cikkeit közlő folyóiratok összesített impaktja 225, a jelölt Google Scholar citációinak száma 3100, Web-of-Science független citációja pedig 1700 feletti (20-as h index-szel). A jelölt a PhD munka után elért eredményeit a fentiekben túlmenően 13, a szakma rangos folyóirataiban megjelent közleményben foglalta össze.

A jelölt tézises értekezésének stílusa olvasmányos, magyaros. A tézises formát a jelölt a vizsgált három témának megfelelően tagolta. Mivel e témák vizsgálata során a fentiekben összefoglalt egyértelmű, és egymással összefüggő eredményekre jutott, emiatt elfogadható a tézisek rendkívül tömör szerkezete – amely egyszerre könnyítette és nehezítette a bíráló feladatát.

Sajnálatos, hogy az értekezés ugyan hivatkozik néhány olyan cikkre (pl. Ferrezuelo és mtsai, 2013 a 19. oldalon, valamint Nagoshi és mtsai, 2004 a 8. ábra aláírásában), amelyek nem a szerző munkái, de a hivatkozott cikkek irodalomjegyzékét az értekezés nem tartalmazza, hanem csak indirekt módon, a mellékelt cikkekben lehet fellelni őket. (Vagy ott sem: a Ferrezuelo és mtsai „2013” idézet valószínűleg a *Nature Communications*-ben 2012-ben megjelent munkára – 3-as kötet, 1012-es cikk – szeretett volna hivatkozni, ahogyan azt a bíráló rövid nyomozómunkája kiderítette.)

A terület tömör, lényegi cikkekre hivatkozó összefoglalása segítette volna az értekezést forgatók eligazodását e gyorsan fejlődő téma háttér-ismereteiben.

Kérdések, megjegyzések:

1. A jelölt számos jelátviteli hurok (köztük pozitív visszacsatolási hurok) központi szerepét bizonyította a sejtciklus és a kapcsolt folyamatok szabályozásában. Ugyanakkor számos munkában azt találták, hogy a stabil sejt-folyamatokra inkább a hurkok (és ezen belül különösen: a pozitív visszacsatolási hurkok) elkerülése a jellemző.¹ Rákos sejtekben a hurkok (és különösen a pozitív visszacsatolási hurkok) mennyisége megnő.² Hogyan hozná összhangba a jelölt ezeket a megfigyeléseket a saját eredményeivel? Vajon a sejtciklus környezete a jelátviteli folyamatok egy különösen dinamikus, hurok-gazdag területe lenne?
2. Igen érdekes eredményeket mutatott be a jelölt a „gyors” (foszforiláción alapuló) és a „lassú” (transzkripcionális) szabályozó folyamatok egymást kiegészítő hatásáról a sejtciklusban. Mit mutattak a jelölt modelljei? Mennyivel gyorsabb a gyors, semmint a lassú szabályozás? Mennyire robusztus a szabályozási rendszer a két szabályozási fajta sebességkülönbségére? Ha közelítjük a két szabályozási sebesség mértékét egymáshoz, a sejtciklus szabályozása „lineárisan” romlik el, avagy van-e egy olyan aránybeli határérték, amely felett a sejtciklus „működik” alatta pedig „nem”?
3. Az utóbbi években igen érdekes adatok és feltételezések láttak napvilágot arra nézve, hogy a sejtek jelátviteli mechanizmusa hogyan képes tanulni. A tanulási folyamat mind a „gyors” (fehérje-fehérje kapcsolatokon alapuló) folyamatokban elképzelhető, ahol (különösen emberben) a részlegesen rendezetlen (intrinsically disordered) fehérjék átmenetileg rendezetté válása erősíthet fel korábbi válaszmintákat,³ illetve a transzkripcionális folyamatok szintjén, ahol az epigenetikai memória számtalan mechanizmussal erősítheti fel a korábbi válaszok által aktivált transzkripciós folyamatokat.⁴ Munkái alapján mit valószínűsít inkább a jelölt? A sejtciklus szabályozásában a sejt tanulási folyamatai vajon a „gyors”, fehérje-fehérje kapcsolatokon alapuló, avagy a „lassú”, transzkripcionális szinten hathatnak inkább?
4. A jelölt említi, hogy „a különböző élőlényekben a (sejtciklus) átmenetek más és más szabályozója íródik át periodikusan, annak függvényében, hogy az adott élőlény melyik sejtciklusátmenetet szabályozza a legkörültekintőbben”. A jelölt ismeretei szerint min múlhat az, hogy az adott élőlény melyik sejtciklusátmenetet szabályozza a legkörültekintőbben?

¹Wagner A, Wright J (2004) Compactness and cycles in signal transduction and transcriptional regulation networks: a signature of natural selection? *Adv Complex Systems* 7: 419; Bianconi G, Gulbahce N, Motter AE (2008) Local structure of directed networks. *Phys Rev Lett* 100: 118701; Ma'ayan A és mtsai (2008) Ordered cyclic motifs contribute to dynamic stability in biological and engineered networks. *Proc Natl Acad Sci USA* 105: 19235-19240; Kondor D, Vattay G. (2013) Dynamics and structure in cell signaling networks: off-state stability and dynamically positive cycles. *PLoS ONE* 8: e57653; Johnson S, Jones NS (2017) Looplessness in networks is linked to trophic coherence. *Proc Natl Acad Sci USA* 114: 5618-5623.

²Albergante L, Blow JJ, Newman TJ. (2014) Buffered Qualitative Stability explains the robustness and evolvability of transcriptional networks. *Elife* 3: e02863. Padala RR és mtsai (2017) Cancerous perturbations within the ERK, PI3K/Akt, and Wnt/ β -catenin signaling network constitutively activate inter-pathway positive feedback loops. *Mol Biosyst* 13: 830-840.

³Tompa P. (2016) The principle of conformational signaling. *Chem Soc Rev.* 45: 4252-4284.

⁴D'Urso A, Brickner JH. (2014) Mechanisms of epigenetic memory. *Trends Genet.* 30: 230-236; Nashun B, Hill PW, Hajkova P. (2015) Reprogramming of cell fate: epigenetic memory and the erasure of memories past. *EMBO J.* 34:1296-1308.

Szeretném hangsúlyozni, hogy kérdéseim szakmai kíváncsiságomból fakadtak, és nem kérdőjelezik meg a jelölt munkáinak sem a következtetéseit, sem pedig azok vitathatatlan értékét. Összefoglalva elmondható, hogy a Dr. Csikász-Nagy Attila értekezésében bemutatott munka számos olyan új, a sejtciklus működésével kapcsolatos igen fontos dinamikai modellt írt le, és alkalmazott, amelyek a rangos tudományos közlemények mellett igen fontos területeken mutatják be a szerző matematikai eszköztárának és hiteles adatokon alapuló, eredeti gondolatainak a hasznosságát. Ezek alapján a jelölt akadémiai doktori értekezésének nyilvános vitára való bocsátását javaslom, valamint a sikeres vita esetén a doktori fokozat odaítélését támogatom.

Budapest, 2017. október 24.



(Prof. Csermely Péter)
az MTA lev. tagja