A bírálóbizottság értékelése

Káldi Krisztina értekezésében a következő fontos új felismeréseket mutatta be, amelyeket az általa közölt magas szintű publikációk alátámasztottak:

a. A molekuláris óra negatív komponense, a FRQ és a pozitív komponens WCC együttműködésének új aspektusát tárta fel. Kimutatta, hogy a FRQ elősegíti a WCC foszforilációját, amivel egyidejűleg a komplex frq-promóterhez való kötődése gátlódik. Ezzel szemben a hipofoszforilált komplex kötődik a promóterhez és aktiválja a génátírást. A WCC foszforilációjának központi szabályozó szerepét alátámasztja az az eredménye is, mely szerint a foszforiláció ritmusosan változik a cirkadián ciklus folyamán. Igazolta, hogy a WCC defoszforilációja és ezáltali aktivációja a PP2A foszfatáz működéséhez kötött.

b. Részletesen elemezte a WC-1, a WCC mennyiségét limitáló faktor expressziójának szabályozását, a wc-1 génen belül három, különböző funkciójú promóter-régiót azonosított. Igazolta, hogy a WC-1 kifejeződésének szabályozása fontos szerepet játszik a kimeneti ritmus fázisának beállításában, a FRQ pedig posztranszkripciós szinten hatva serkenti a WC-1 expressziót.

c. Kimutatta, hogy a WCC fényindukálta dimerizációját és ezzel aktiválódását egy másik kék-fény receptor, a VVD a WCC-szel dinamikus heterodimert képezve gátolja. A VVD szintje védi a cirkadián órát a zavaró, rövid vagy kis intenzitású fényingerektől, így működése alapvető feltétele a ritmus stabilitásának természetes fényhatások mellett.

d. Kimutatta, hogy a bazális és az emelkedett ROS szint hatással van a cirkadián óra működésére mind ciklikusan változó, mind állandó környezeti körülmények esetén, a metabolizmus során keletkező és SOD-1 aktivitástól is függő O_2^- mennyiség a meghatározó az óra szabályozása szempontjából. A PP2A-aktivitás függ a ROS szinttől, így a ROS termelés emelkedése a WCC defoszforilációján keresztül befolyásolhatja annak aktivitását és így az óraműködést.

e. Igazolta, hogy a monomer G fehérje RAS2 részt vesz az óraműködés stabilizálásában változó környezeti glükóz koncentráció mellett, RAS2 hiányában a negatív komponens FRQ foszforilációja és sejten belüli lokalizációja megváltozik, és a RAS2 kölcsönhatásba lép az adenilátciklázzal. Eredményei alapján valószínű, hogy a RAS jelátviteli útvonal cAMP-függő módon vesz részt az óraműködés metabolikus kompenzációjában.

f. Részletesen elemezte a molekuláris óra komponenseinek expresszióját humán neutrophil granulocitákban, és nem talált robusztus oszcillációt, míg a keringő neutrofil granulocita készlet érettség szerinti összetétele cirkadián ingadozást követ. Eredményei szerint a neutrofil sejtek válaszkészségének napszaki változásait nem a saját molekuláris óra, hanem szisztémás faktorok szabályozhatják.

g. Megállapította, hogy a szociális jetlag negatívan korrelál több élettani funkcióval. Ezen belül kimutatta, hogy nagyobb szociális jetlag-hez gyengébb tanulmányi teljesítmény társul, és hogy a viszonylag késői típusok rosszabbul teljesítenek reggel, mint a korai típusok. A szociális jetlag negatív összefüggést mutatott a szív autonóm szabályozását jellemző HRV mutatókkal, és ezzel párhuzamosan a nagyobb szociális jetlag-hez rosszabb hétköznapi alvásminőség társult.

Az értekezés egészében fontos, új tudományos eredményeket mutatott be, amelyek gyakorlati alkalmazással is bírhatnak.