

Bírálati vélemény Székvölgyi Lóránt “Új dimenziók a genomszerkezet kutatásban” című doktori értekezéséről

A benyújtott értekezés a kromatin-szerkezet és génexpresszió szabályozásával kapcsolatos, másfél évtizedes kutatói karrier eredményeit foglalja össze 110 oldalban. Az elvégzett munka a 2007-ben megszerzett PhD fokozat folytatásának tekinthető, véleményem szerint a jelölt jártassága ebben a témában megkérdőjelezhetetlen. A 27 oldalas bevezetés részletesen tárgyalja a területtel kapcsolatos ismereteket és bemutat több megoldatlan kérdést, mint például a hosszú DNS-molekulák apró sejtmagba csomagolása, és a szerkezet dinamikus szabályozása a hozzáférhetőség (transzkripció, replikáció) érdekében. Megtudjuk, hogy a DNS szerkezetét nemcsak a DNS hibák, hanem a klasszikustól eltérő, nem-B DNS struktúrák is alapvetően befolyásolják. Egy ilyen struktúra az RNS-DNS hibridből és egy kiszorított, szimplaszálú DNS-ből álló R-hurok, aminek vizsgálata jelölt munkájában központi szerepet játszott. A molekuláris mechanizmusok feltárása során elsősorban a Set1C/COMPASS hiszton metiláz komplex és az NDX transzkripció faktor szerepére fókuszált. A téma komplexitásának bemutatását részletes illusztrációk segítik, megkönnyítve a nem szakmabeli olvasó számára is a megértést. A kísérleteket többféle modellben (élesztő, lúdfű, tenyésztett emberi sejtek és primer tumorok) végezték, ami jól mutatja a téma általános jelentőségét.

A Módszerek és az Eredmények és megbeszélésük fejezetek kellően részletesek, jól olvashatók, a célkitűzések és az elért új eredmények összecsengenek. Különösen értékesnek tartom a kísérletek során alkalmazott korszerű és széles metodológiai repertoárt, valamint a ráfordított munkaidőt nem sajnáló, igen alapos módszertani fejlesztéseket és teszteléseket.

A doktori műben 12 nemzetközi szaklapokban megjelent publikáció kerül említésre, feldolgozásra. Ezek egyike, egy 2007-es PNAS cikk a PhD fokozat megszerzésének évében jelent meg. Mivel az MTA doktora fokozat szerzés a PhD utáni időszak eredményeire kell épülnön, én a többi 11 publikációt értékeltem. Ezekben Szerző 2 esetben önálló első szerző, 1 Science cikkben megosztott első szerző, 1 esetben társszerző, 7 esetben pedig utolsó szerző. További 3 senior szerzős cikke nem kerül feldolgozásra az értekezésben. Fontosnak tartom kiemelni, hogy a publikációk nagyrészt itthoni munkán alapulnak, még a gyakorlatilag a posztdoktori időszakban született Science cikkben is megjelenik a hazatérést követő többéves hazai munka. Örülök, hogy az általános tendencia jelölt esetében nem látszik (azaz a külföldről hazatérő, nagyon sikeres posztdoktorok hazai publikációs teljesítménye elmarad a korábitól), épp ellenkezőleg: nagyon komoly szaklapokban (J Cell Biol, Nature Comm) is tudott hazai kutatásaiból publikálni. Nem kétséges számomra, hogy ezek a cikkek bőven elegendők az MTA doktora fokozat megszerzéséhez.

Véleményem szerint a fő tudományos eredmények és újdonságok az alábbiak:

Kimutatták, hogy a Set1C hiszton metiláz komplex által katalizált H3K4me3 okozati szerepet játszik a DNS duplaszáltörések kialakulásában. Új rekombinációs

modelljük molekuláris szinten megmagyarázta a meiotikus DNS-törések kapcsolatát a Set1C-katalizált H3K4me3 módosítással.

Kimutatták, hogy a H3 lizin 56 acetiláció (H3K56ac) finomhangolja a rekombinációs forrópontok működését.

Kidolgoztak egy nagypontosságú analitikai eljárást, amely az R-hurkok azonosítására és genomi térképezésére alkalmas bármely modellorganizmusban.

Erre a módszerre alapozva bizonyították, hogy az általános R-hurok regulátornak hitt NDX egy alapvető heterokromatin regulátor.

Humánspecifikus R-hurok regulátor fehérjékkel végzett farmakogenomikai vizsgálataik fényt derítettek arra, hogy az R-hurok regulátorok expressziós szintje kihasználható lehet a rákos sejtek kemoterápiás kezelésekkal szembeni érzékenyítésére, vagy legalábbis diagnosztikai célra.

Megválaszolásra váró kérdéseim az alábbiak:

1. Hogyan döntötték el az R-hurkok mennyiségi meghatározásánál, hogy hol húzódjon az észlelési határ (cutoff/threshold), például S9.6 anti-RNS-DNS hibrid antitesttel való jelölés esetén? Vizsgálták-e, hogy különböző küszöbértékek választása befolyásolja-e az eredményeket és így esetleg a következtetéseket is?
2. A kitekintés a 35 év feletti anyák esetében megfigyelhető kromoszóma rendellenességek egyre gyakoribb megjelenését kapcsolatba hozza a bemutatott eredményekkel, ami megragadta a figyelmemet. Nekem nem világos azonban, hogy ez hogyan függhet össze az R-hurkok előfordulási arányának és a hiszton metilációs mintázat változásával. Vannak erre utaló szakirodalmi adatok?

Összegzésképpen véleményem szerint a doktori mű egyértelműen alkalmas a nyilvános vitára bocsátásra.

Szeged, 2023. május 26.

Dr. Juhász Gábor, PhD, Dsc, habil.
tudományos tanácsadó
SZBK Genetikai Intézet