

Bírálati Vélemény

Lukács András „Fotoaktív flavoproteinek funkcionális fehérjedinamikájának vizsgálata ultragyors spektroszkópiai módszerekkel” című, az MTA Doktori Tanácsához benyújtott doktori értekezéséről

Az MTA Doktori Tanácsa felkérésének megfelelően, figyelembe véve a vonatkozó doktori szabályzat 37. § 1-3 pontjait, az értekezés és a tézisfüzet részletes elemzése alapján az alábbi véleményt fogalmazom meg.

A hagyományos szerkezetű 168 oldal terjedelmű, gazdagon illusztrált és kitűnően dokumentált értekezés, amely 106 ábrát és 5 táblázatot tartalmaz, részletesen ismerteti Jelölt egy kiválasztott tématerületére szűkített tudományos eredményeit. Az értekezés főbb pontjait – kivonatos formában – a 25 oldal terjedelmű tézisfüzet is tartalmazza. A disszertáció és a tézisfüzet is megadja az értekezés alapjául szolgáló 15 angol nyelvű tudományos közlemény jegyzékét. Ezen közlemények a szakterület vezető vagy meghatározó folyóirataiban jelentek meg a 2008 és 2023 közötti időszakban. Jelölt tudományos munkásságának magas színvonalát – azon túl, hogy ezek döntő többségében meghatározó (első vagy utolsó) szerző – az ugyanezen időszakban, hasonló témakörben megjelent további 23 közleménye is bizonyítja.

Az értekezésben Lukács András a flavoproteinnel kapcsolatos eredményeinek ismertetésére fókuszál. Megjegyzendő, hogy módszertanilag és az alapvető fotobiológiai jelenségek színterén ill. az elektron és proton transzfer elemi folyamatainak leírása és megértése vonatkozásában Jelölt ezen területen kívül eső munkái is jelentősek és hozzátartoznak tudományos munkásságához, csakúgy, mint a disszertációban ismertetett berendezések építése és egy nemzetközi színvonalú tudományos műhely létrehozása és vezetése a PTE Biofizikai Intézetében.

A disszertáció tartalmi része 6 fejezetre tagozódik.

Az első fejezetben a témakörhöz tartozó kék fényt érzékelő receptorok – nevezetesen az ún. BLUF domén fehérjék valamint a fotoliázok és a kriptokrómok – alapvető sajátosságait és főbb biológiai funkcióit ismerhetjük meg, és képet kaphatunk ezek lehetséges és már megvalósult biotechnológiai alkalmazásairól is.

A második fejezetben a módszerek és mérés technikák ismertetésére kerül sor, bemutatva azok sokszínűségét és érzékeltetve azt is, hogy ezek a tudomány élvonalához tartoznak – és, hogy ezek adaptálása és/vagy kidolgozása ugyanúgy a megoldás része, mint a mérések valamint az adatok analízise és értelmezése. Itt újfent hangsúlyozom ezek fontosságát.

A harmadik fejezet flavoproteinekben lezajló fényindukált elektronátadási folyamatokról számol be. A flavin-adenin-dinukleotid (FAD) gerjesztését követő elektron transzfer folyamatait vizsgálva Jelölt jelentős új megfigyeléseket tett – amelyek során nyilvánvalóan figyelemmel kísérték a társ-laboratóriumok eredményeit és aktívan hozzájárultak a jelenleg elfogadott értelmezés kialakításához. Ennek értelmében, “a glükóz oxidázban az elsődleges elektron donor a tirozin, de a gerjesztést követő

néhány pikoszekundumnál megfigyelhető a triptofán kation gyök megjelenése is”. Itt megjegyzem, hogy ez a fejezet – valószínűleg a sok technikai részlet miatt is – nehezen követhető. Jelen bíráló munkáját egy-egy séma, részletesebb magyarázatok és egy, a következtetéseknek szentelt paragrafus nagyban megkönnyítette volna.

A negyedik fejezetben Jelölt a fotoliázzal kapcsolatos kutatásait mutatja be. Megítélésem szerint az itt ismertetett eredmények közül kiemelkedik a triptofán „nanodróton” keresztül megvalósuló fotoaktivált elektron transzfer folyamatának azonosítása. Lukács András ugyanebben a fejezetben boncolgatja azt a kérdést is, hogy miben különbözik a fotoliázok és kriptokrómok funkciója, miközben ismert nagy fokú homológiájuk. Ez – azt gondolom – iskolapéldája annak, hogy a biológiában ugyanazt a szerkezeti elemet mennyire ‘találékonyan’ fel lehet használni teljesen más funkciók megvalósítására; és ezért ez valóban egy alapkérdésként kezelhető, aminek sikeres megválaszolása csak rendkívüli erőfeszítések árán volt lehetséges.

Az ötödik fejezet bemutatja a BLUF domén fehérjék funkcionális dinamikai sajátosságaira vonatkozó eredményeit. Ebben kitér a kék fény abszorpcióját követő hidrogén kötés rendszer átrendeződésére a flavin körül és ismerteti azokat az eredményeit, amelyekben megmutatta, hogy a primér szerkezetváltozások és a gyors konformációváltozások alapvetően határozhatják meg a fehérje funkcióját; és ezért ezeket az eredményeket is nagyon jelentősnek – és a szűkebb szakterületen túlmutatónak – tartom.

A hatodik fejezet egyfajta kitekintést ad – a legmodernebb szerkezetvizsgáló technikák jelentőségét mutatja be, amik lehetővé teszik a konformációváltozások természetének tisztázását. Ez a rész – még ha valójában inkább folyamatban lévő, de már eddig is fontos eredményeket hozó kísérletekről számol be – rendkívül értékesek, és megmutatják, hogy a nemzetközi nagyberendezések (kompetitív pályázatok révén elérhető) használata alapvető fontosságú a modern biofizikai kutatásokban.

Jelölt az értekezés tézispontjait – szám szerint tíz tézispontját – a hetedik, „Összefoglalás” fejezetben foglamazza meg. Ezeket elfogadom.

Bírálként az eredmények részletes elemzésére – lévén azok nem tartoznak a szűkebb értelemben vett szakterületemhez – nem vállalkozhattam. Mindazonáltal az értekezés alapján véleményt formálhattam a munka egészéről, a projektek rendszerszintű összefüggéseiről és megvizsgáltam az értekezésben ill. a téziszűzletben ismertetett tézispontok helytállóságát, azok újdonságtartalmát és jelentőségét. Ezek alapján – továbbá szűrőpróbaszerűen ellenőrizve és a szakirodalom egyes vonatkozó részeit olvasva és/vagy konferenciák résztvevőjeként tapasztalva – megállapíthattam, hogy Lukács András eredményeit a hazai és nemzetközi tudományos közösség elfogadta és elismerőleg méltatja, több esetben kiemeli azok úttörő jellegét.

Három példa a fentiek igazolására a közelmúltban megjelent összefoglaló munkákból, és arra, hogy Lukács András munkái nem csak kiállták az idő próbáját és meghatározó súllyal jelen vannak a szakirodalomban, de új perspektívákat is nyitottak a fotoreceptorok primér fotofizikai és fotokémiai folyamatainak feltárása területén:

Nakasone and Terazima 2022 áttekintő cikke a Photochem Photobiol Sci folyóiratban Jelölt 4 különböző cikkének BLUF proteinek funkcionális doménjeinek ultragyors változásait idézi.

Tang and Fang 2022-es IJMS Review-jában 3 különböző cikket idézve kiemeli Jelölt azon munkáit, amelyben megvalósította a TRIR tartomány kiszélesítését és a technika alkalmazását protein módusok követésére.

Kang és mtsai 2024 J Phys Chem B Perspective cikkében Lukács András 8 különböző közleményére hivatkozik, név szerint is kiemelve, hogy másokkal együtt „pioneered the incorporation of non-natural amino acids into the BLUF domain to modulate the driving force of the ET and/or the PT processes”.

Mindezek alapján a doktori művet nyilvános vitára alkalmasnak tartom.

A következőkben néhány kritikai megjegyzést kívánok tenni, amelyek az értekezésben ismertetett munkák lényegi részét nem érintik. Kérem Jelöltet, hogy válaszolja meg az alábbiakban feltett kérdéseimet.

- (i) Általános formai megjegyzés: sajnálatos, hogy az értekezés és a tézisfüzet a szokásosnál jóval több sajtóhibát és magyartalan kifejezést (pl. gyakori a szenvedő szerkezetek használta) tartalmaz; ezek jelentős része nagyobb odafigyeléssel könnyen elkerülhető lett volna.
- (ii) Ugyancsak általános megjegyzés, hogy hiányoltam egy olyan rövid kitekintést, amiben megismerhettük volna azt, hogy az eredmények (és a tudományterület fejlődése) miben és mennyire járult hozzá a biológiai funkciók jobb megértéséhez és esetleges újabb lehetséges alkalmazások megtalálásához.
- (iii) Mi az oka annak, hogy az elektronátadási folyamatok tárgyalásában – láthatólag – nem veszi figyelembe ill. nem tárgyalja ill. nem használja a Marcus elméletet.
- (iv) Számomra nem világos, hogy ezek a – legalábbis az ismertetett eredmények szerint – egyszeri gerjesztést követő események (tehát egyszeri fotokémiai és fotofizikai folyamatok) miként szabályoznak fontos biológiai folyamatokat anélkül, hogy a véletlenszerűen bekövetkező gerjesztés ne kapcsolja be fölöslegesen a szabályozó köröket. Lehetséges-e, hogy ilyen hamis jelek elkerülését csak többszörös gerjesztéssel lehet elérni, vagy esetleg más, a jel konzisztens voltát megerősítő információra van szükség? (Természetesen, minden ez különböző fotoreceptorok esetén más és más módon működhet, de talán vannak erre utaló adatok.)

Szeged, 2024. augusztus 6.



Garab György, a biológia tudomány (MTA) doktora