

Vellai Tibor, Ph.D., D.Sc.
egyetemi tanár
tanszékvezető
Tel.: +36-1-372-2500 Ext: 8684
Fax: +36-1-372-2641
E-mail: vellai.tibor@ttk.elte.hu



Természettudományi Kar
Biológiai Intézet
Genetikai Tanszék

Pázmány Péter stny. 1/C. 5/505.
Budapest H-1117

Bírálat Dr. Sinka Rita „A sejtorganellumok identitását szabályozó gének azonosítása és funkciójuk meghatározása” című MTA doktori értekezéséről

Az értekezés tartalmi-formai elemzése

A gyümölcslégy *Drosophila melanogaster* gonádja (hím ivarszerv) az egyik legintenzívebben vizsgált és legjobban megértett sejt differenciációs és szervfejlődési modell a fejlődésgenetikai kutatások területén. Dr. Sinka Rita MTA doktori dolgozata ennek a modellnek bizonyos sejtorganellumait és struktúráit (pl. sejtmag, akroszóma, axonéma, centroszóma, csilló és mitokondrium) vizsgálja elsődlegesen genetikai és sejtbiológiai eszközökkel. A kutatások távlati célja, hogy az emberi ortológ fehérjék abnormális működése által létrejött patológiák (pl. rák, mikrokefália és ciliopátia) molekuláris háttere jobban megérthetővé váljon, és ez elvezethet az említett betegségek hatékonyabb kezeléséhez.

A Jelölt elsőként protein kinázok szisztematikus (összesen 228 kináz), genom-szintű analízisét végezte el; olyan új kinázokat azonosított, amelyek a sejtciklus szabályozásában játszanak szerepet (pl. SAK, Fray és gwl). Ezután foszfatázok (összesen 117 fehérje) egy hasonló célú elemzését valósította meg, és számos új komponens (pl. Puckered és PP2C) funkcióját tárta fel. Ugyancsak genom-szintű szűrést végzett membrántranszport folyamatokat közvetítő új fehérjék feltárása érdekében. Ezzel két új szekréciót szabályozó fehérjét határozott meg (Grysun és Kish), melyek sejtes lokalizációját is leírta. Később a Golgi apparátushoz lokalizált kihorgonyzó fehérjék azonosítását végezte el. Ennek keretében Golginok és kis GTP-ázok specifikus kölcsönhatásait vizsgálta és tárta fel.

Önálló csoportjával a membrántranszport és spermatogenezis kapcsolatának vizsgálata során kimutatta, hogy a Vps54/Scat fehérje alapvető szereppel bír az akroszómák kialakulásában, amelyek hiánya végül hibás sejtmagmegnyúláshoz vezet. Igazolta, hogy a spermiumfejlődés során erős kapcsolat figyelhető meg a vezikulattranszport (retrográd kihorgonyzó komplexek) és a hím ivarvonalsejtekre specifikus Golgi szerkezet átalakulása között. A spermatogenezis során a fejlődő ciszták membránnövekedése

jelentős, és ez specifikus lipidszintetikus és szállítási folyamatokkal kapcsolódik össze. Kimutatta, hogy CDP-diacilgricelol szintáz enzim deficiens (*CdsA^{msl}* mutáns) állatokban mitokondrium hibák halmozódnak fel megnövekedett foszfatisav mennyiség következtében, ami membrán görbületet okoz. A tesztisz különböző részeinek transzkriptom-analízisével közel 15.000 stádium-specifikus génterméket (mRNS) azonosított. Ezek között számos ubikvitin-proteaszóma specifikus enzim, hősfaktor fehérje és mitokondriális fehérje génterméke mutatott differenciált halmozódást. A spermatidák specializált mitokondriumainak felépítését (pl. a felhalmozódó parakristályos anyag összetétele) és működését szintén tanulmányozta.

A dolgozatban bemutatott új adatok egy jelentős részét teszik ki a spermatogenezis során megfigyelhető citoszkeletáris változásokra vonatkozó vizsgálatok eredményei. A transzkriptoma analízis számos tesztisz-specifikus sejtvezetési komponens (kinezin dinein, tubulin, mikrotubulus-kapcsolt fehérje) tárt fel, amelyek a megnyúlási folyamatokat segítik. Új fehérje-fehérje interakciók és funkcionális relációk (pl. spermatida megnyúlás) kerültek megállapításra.

A fenti eredmények nemzetközi megítélése jelentős. Ezt igazolja az tény, hogy a vonatkozó publikációkat magas színvonalú folyóiratokban sikerült közzétenni (pl. *Plos Genet.*, *EMBO J.* cikkek). A Jelölt MTA doktori értekezése (a benne összefoglalt tudományos eredmények) így egy kiemelkedő jelentőségű, fontos alapkutatási és orvosi vonatkozásokkal rendelkező tudományos alkotás. Egy érdemi hozzájárulás a nemzetközi *Drosophila* szakirodalomhoz.

Dr. Sinka Rita MTA doktori dolgozata egy hosszú tézises formában íródott. Egy rövid **Irodalmi áttekintés** (bevezető) után közel 40 oldalon keresztül foglalja össze az életpálya során elért önálló, meghatározó **Eredményeket**, melyeket egy kb. 10 oldalas **Anyagok és módszerek** fejezet, majd egy kb. 10 oldal terjedelmű **Összegzés** fejezet követ. Az eredmények jelentős része a *Drosophila* spermatogenezis különböző aspektusainak genetikai elemzésével kapcsolatos, és ezt szerencsés lett volna tükrözni az értekezés címében is. Ugyancsak hasznos lett volna a dolgozat elején egy rövidítések listát feltüntetni (UAS, CRISPR, FACS, SNARE, MTOC, stb.). Ez annak tükrében tűnik releváns megállapításnak, hogy számos rövidítés nincs a szövegben értelmezve, és ez a szakterületen járatlan olvasók számára nehézséget okozhat. A dolgozat alapjául szolgáló meghatározó (első vagy utolsó szerzős) közlemények listája impresszív (pl. egy-egy *J. Cell Biol.*, *EMBO J.*, *Plos Genet.* és *Sci. Rep.* cikk), kétségek sem hagyva afelől, hogy a Jelölt méltó az MTA doktori cím elnyerésére. Némely társszerzős közlemény minősége is ezt az állítást erősíti meg (pl. *Nature*, *Curr. Biol.* és *Dev. Cell* folyóiratokban megjelent publikációk). A dolgozat nyelvezete, kivitelezése (pl. az ábrák minősége) és érthetősége szintén nem hagy kétséget egy magas színvonalú honi genetikai műhely (Sinka lab) alapításáról és kibontakozásáról; világos, közérthető módon vezeti be az olvasót egy

csodálatos genetikai modellrendszer évtizedeken átívelő sikeres elemzésébe. Sinka Rita munkássága egy kitűnő példája annak, hogyan perdült ki az SZBK Genetikai Intézet nemzetközileg elismert *Drosophila* iskolájának egy tehetséges neveltje az egyetemi oktatás-kutatás világába. A Szegedi Tudományegyetem Genetikai Tanszékének alapítása is egy hasonló SZBK-Szegedi Tudományegyetem transzfer eseményhez köthető.

Az értekezésre vonatkozó kritikai megjegyzések, kérdések

Néhány apróbb formai észrevétel: idézetek szakcikkek szerinti használata megfontolandó (pl. „Yamaguchi M. 2018” helyett „Yamaguchi, 2018”, vagy „Gatti és Baker 1989” helyett „Gatti és Baker, 1989”, vagy „Giansanti and Fuller 2012” helyett „Giansanti és Fuller, 2012”, vagy „Riparbelli et al 2012” helyett „Riparbelli és mtsi., 2012”); ábrák szövegben történő pontosabb használata (pl. „1. ábra A” helyett „1/A. ábra”); pontosabb meghatározás javallata néhány helyen (pl. „élettudományi Nobel-díj” helyett „fiziológiai és orvosi Nobel-díj”); magyar szóhasználat preferált használata szakterminusok helyett (pl. „reverz genetikai” helyett „fordított genetikai”, vagy „primer spermatocitákban képződő transzkriptek többsége nem transzlálódik” helyett „elsődleges spermatocitákban képződő génátíratok többségéről nem termelődik fehérje”); hibrid angol-magyar szavak javasolt elkerülése (pl. goniálblaszt); némi stilisztikai finomítás (pl. egy mondatos bekezdések elkerülése); formai finomhangolás (pl. az 1. ábra felirata után bővebb helykihagyás a következő fejezet elé, vagy néhány ábrapanel felismerhető nagyságban történő megjelenítése – pl. 1/A. ábra „szignalizációs út” és „tanulás, viselkedés” részei, vagy „Golgi-ER (endoplazmatikus retikulum)” helyett „Golgi-endoplazmatikus retikulum (ER)”, ill. az ER rövidítés ignorálása későbbi részekben (pl. 25. oldal), vagy az ábrák néhol elcsúsznak a szövegek közti utalástól (pl. a 22. oldalon már a 9. ábráról ír, miközben a 23. oldal tetején még csak a 6. ábra található), vagy bizonyos ábrák angol nyelvű feliratainak kicserélése magyar feliratra (pl. 10. ábra, 13/B. ábra, 22. ábra, 26. ábra, stb.); elütések kigyomlálása (pl. „1.8mm-es” helyett „1,8 mm-es”, vagy „parakriszallin”, vagy „valamit”, vagy „lókusz”); nomenklatura finomhangolás (pl. „*Drosophila*” helyett „*Drosophila*” – 17. oldal, vagy „FBW7 tumorsuppresszor kódolja” helyett „*FBW7* tumorsuppresszor kódolja” – 33. oldal, vagy „*Drosophila melanogasterben*” helyett „*Drosophila melanogasterben*” – 35. oldal, vagy „CG9314, CG4095, Bb8 és a Skap fehérjék” helyett „CG9314, CG4095, Bb8 és a Skap fehérjék”); egyszerűbb fogalmazás szükségessége (pl. „reverz genetikai RNS interferencia” helyett „géncsendesítés”. Ezek a „kákán is csomót kereső” megjegyzések és észrevételek természetesen semmit nem vonnak le a dolgozat egészének értékéből.

Specifikus kérdések:

1) A genomszűrések során feltárt új fehérjék egyedi analízisét miért nem valósította meg szisztematikusan? Számos potenciális analízis maradt ki így az eddigi életműből.

2) Kis GTP-ázok és GRIP-domén fehérjék kölcsönhatásait élesztő két-hibrid rendszerrel vizsgálta. A pozitív találatok mennyire (milyen %-ban) voltak megerősíthetők más módszerekkel?

3) A foszfatidsav hogyan okozhat (mitokondriális) membrán görbületet?

4) A Jelölt egy transzkriptoma analízissel ubikvitin-proteaszóma-specifikus E2/3 enzimek felhalmozódását sugallja a testisz bazális régiójában. Sikerült-e más módszerrel is igazolni ezeknek az enzimeknek a megnövekedett aktivitását ebben a régióban, és mi lehet a funkciója ennek a változásnak (mit bontanak)?

5) Mi lehet a Jelölt által intenzíven vizsgált parakristályos anyag funkciója a testiszben?

Értékelés és ajánlás

Dr. Sinka Rita a Szegedi Tudományegyetem Természettudományi és Informatikai Karán a Genetikai Tanszék jelen vezetője. Ilyen formán is a Jelölt alapvető hozzájárulása a hazai genetikai kutatások fejlődéséhez (a genetikai diszciplína oktatása, szakdolgozatok, PhD képzések irányítása, magas standardú nemzetközi közlemének realizálása és a magyar genetikusok közösségének vezetése) nyilvánvaló. Publikációs rekordja kiemelkedő nemzetközi közleményeket tartalmaz, pl. jelent meg cikke a *Nature*, *Curr. Biol.*, *Dev. Cell*, *J. Cell Biol.* és *Plos Genet.* szakfolyóiratokban. Független hivatkozásainak száma meghaladja az 1500-et, H indexe 16/17 (MTMT). Ezen túl évek óta elnökségi tagja a Magyar Genetikusok Egyesületének (MAGE), és részt vesz a hazai genetikai konferenciák szervezésében és szekcióvezetésében. Számos kutatási programját a genom-szintű megközelítési szemlélet inspirálta. Kiemelkedő jelentőségű eredménye a Golgin fehérjékkel kölcsönható kis GTP-ázok szisztematikus azonosítása, amely specifikus membrántranszport folyamatok pontosabb megismerését tette lehetővé. Mindezek alapján a benyújtott értekezés és az értekezés alapjául szolgáló kutatómunka mindenben megfelel az MTA doktora cím odaítélésével kapcsolatban támasztott feltételeknek, ezért feltétel nélkül javaslom és támogatom Dr. Sinka Rita számára az MTA doktora cím adományozását.

Tisztelettel,

Budapest, 2025. március 31.



Vellai Tibor, PhD, DSc
tanszékvezető egyetemi tanár
ELTE Genetikai Tanszék