

## A bírálóbizottság értékelése

A bíráló bizottság egybehangzó véleménye alapján a doktori mű és a tézisek stílusa, nyelvezete és nyelvhelyessége számos hiányosságot mutatott. A Jelölt a téziseket túlságosan tömören és általánosan fogalmazta meg, nem kellőképpen kiemelve a saját hozzájárulását az eredményekhez, valamint nem eléggé részletesen ahhoz, hogy azok tudományos jelentőségét kellőképpen felmérhesse a bizottság. Azonban a Jelölt tudományos munkássága alapján a nyilvános vitára való bocsájtást mindhárom bíráló támogatta.

A Jelölt által felsorolt négy tézis közül az utolsót, a módszerfejlesztéseket nem fogadta a bizottság külön tézisként, mivel a Jelölt nem részletezte azok újdonságtartalmát, valamint saját szerepét.

Továbbá a DAAM fehérjével kapcsolatos, egy korábbi doktori védésben (Dr. Mihály József, 2010) szereplő eredményeket, az egyik tézis részelemét, sem fogadta el a bizottság az MTA doktori szabályzata alapján, nem vitatva a munkában a Jelölt kiemelkedő hozzájárulását.

Ezzel a kiegészítéssel a bizottság a Jelölt által felsorolt három további tézispontot elfogadta új tudományos eredményekként, melyek részletes kifejtése ugyan a tézisek között nem szerepelt, de a doktori műben a Vonderviszt professzor úr bírálatában kiemelt részben a Jelölt felsorolt az alábbiak szerint:

1. Az eltérő szerkezeti és dinamikai sajátságokkal rendelkező kompartmentek, a lamellipodium és a lamella egy aktin hálózathoz, a rendszer önszerveződése révén alakulhat ki, amelyben meghatározóak a tropomiozin fehérjecsald izoforma specifikus kölcsönhatásai.
- a) Az skTpm és az Arp2/3 komplex kompetitív módon befolyásolják és antagonisztikus hatást fejtenek ki az elágazások kialakulására (branching) és ez által a dendritikus aktin hálózat összeszerelődésére.
- b) Az skTpm kötődését az Arp2/3 komplex által létrehozott dendritikus aktin hálózathoz az elágazások sűrűsége szabályozza.
- c) Az skTpm és az ADF kompetitív módon befolyásolják és antagonisztikus hatást fejtenek ki a dendritikus aktin hálózat szétszerelődésére.
- d) Az skTpm és az Arp2/3 komplex, valamint az skTpm és az ADF közötti kompetitív antagonisztikus hatás elegendő a többlet skTpm indukálta protrúziós fenotípus kialakulásához, illetve a lamellipodium és a lamella szegregációjához.
- e) Az skTpm-nak a sejt protrúziós aktin hálózataira kifejtett hatását rekonstruáló biomimetikus modell definiálja azt a minimális fehérjerendszert, amely egy aktin hálózathoz a rendszer önszerveződése révén két eltérő sajátságokkal rendelkező aktin kompartment, a lamellipodium és a lamella kialakulásához szükséges.
- f) A tropomiozinok izoforma specifikus módon befolyásolják az Arp2/3 komplex aktivitását, aminek szerkezeti magyarázatát adhatja az izoforma specifikus azimutális pozíciójuk az aktin filamentumon.

2. Megállapította a DAAM C-terminális szakaszának új szerepét az aktin dinamika szabályozásában

- a) A DAD-CT a DAAM egy újonnan azonosított aktinkötő régiója.
- b) A DAD-CT az FH1-FH2 aktin kölcsönhatásainak (monomer, filamentum) és aktivitásainak (nukleáció, elongáció) pozitív szabályozója, amelyhez a DAD és a CT szakaszok additív módon járulnak hozzá.
- c) A DAAM DAD-CT WH2-szerű kötési módot alakít ki az aktinnal.

A DAAM az aktin és a mikrotubulus sejtváza működésének összehangolásában

- d) A DAAM egyidejűleg kölcsönhat az aktin filamentumokkal és a mikrotubulusokkal (keresztkötő aktivitás, direkt citolinker funkció).
- e) A DAAM citolinker aktivitása az FH2 és a DAD-CT szinergikus kölcsönhatásán alapul.

3. Megállapította, hogy a Flightless-I nagy affinitású filamentumvég kötése révén az aktin sejtvázdinamika negatív szabályozója, ugyanakkor a DAAM C-terminálisával (DAD-CT) kialakított direkt kölcsönhatása a sejtváza DAAM közvetített szabályozásában is szerepet játszik.

- a) A Fli-I aktin kölcsönhatása és aktivitásai kalciumfüggetlenek.
- b) A Fli-I kölcsönhat az aktin monomerekkel ( $KD \sim \mu M$ ) és a filamentumokkal ( $KD \sim nM$ ).
- c) A Fli-I aktin kölcsönhatásai révén elősegíti a filamentumok de novo nukleációját, ugyanakkor sapkafehérjeként gátolja azok elongációját (capping). A Fli-I a gelsolinnal szemben nem rendelkezik fragmentáló (severing) aktivitással.
- d) A Fli-I aktin kölcsönhatásában és aktivitásaiban meghatározó a GH13 szakasza.
- e) A profilin molekuláris kapcsolóként működik a Fli-I aktin aktivitásainak szabályozásában.
- f) A Fli-I GH46 direkt kölcsönhatást alakít ki a DAAM C-terminálisával (DAD-CT), ez által a DAAM FH1-FH2 katalizált aktin összeszerelődés szabályozója.

A tézisekkel kapcsolatban felmerültek további kritikák és kérdések, melyek megválaszolásával a Jelölt a nyilvános vitán a bizottság számára egyértelműen tisztázta és megerősítette a tézisek állításait és újdonságtartalmát.