

BÍRÁLAT

Lontay Beáta

“A miozin foszfatáz szerepe és szabályozása fiziológiás és patológiás sejtfolyamatokban” című MTA doktori értekezéséről

Örömmel fogadtam el a felkérést, hogy véleményezzem Lontay Beáta az MTA doktori cím elnyerésére benyújtott értekezését, mivel a jelöltet régóta ismerem, és munkásságát évek óta nyomon követhettem a különböző konferenciákon tartott előadásain keresztül. A bemutatott kutatómunka a fehérje-foszfatázok világába kalauzol, mely regulátor fehérjék kutatását a protein kinázok feltérképezése mellett sokáig elhanyagoltak, de az utóbbi évtizedekben egyre nagyobb figyelmet kaptak, amihez a jelölt munkássága is jelentős mértékben hozzájárult.

A benyújtott disszertáció egy hagyományos szerkezetű, 125 oldal terjedelmű értekezés, melynek alapját 13 db D1 vagy Q1 besorolású, nemzetközi folyóiratban megjelent közlemény adja, melyeknek az összesített impakt faktora 59,5. Ezekből a jelölt 4 publikációban első, 9-ben pedig utolsó szerző. A Ph.D. fokozat megszerzését követő időszakát tekintve Lontay Beáta további 17 közleménynek szerzője, melyekből négyben meghatározó szerző. Az értekezés szerkezetét tekintve, a 19 oldalas bevezetést követi a „Célkitűzések” fejezet, majd egy részletes, 16 oldal terjedelmű metodikai rész következik. Ezt követi az „Eredmények és megbeszélésük” című fejezet, amelyben a jelölt 3-3 alfejezetben mutatja be és értelmezi a miozin foszfatáz, illetve a smoothelin-szerű fehérje 1 (SMTNL1) szabályozó szerepét alátámasztó eredményeit. Ez a fejezet 59 oldal terjedelmű 1 táblázatot és 42 ábrát tartalmaz. Ezt követi egy másfél oldalas kitekintés, valamint a legfőbb eredmények másfél oldalon történő összegzése. Az értekezés végül köszönetnyilvánítással, függelékkal, valamint irodalomjegyzékkel zárul. A benyújtott dolgozat formailag megfelel az MTA doktori értekezéssel szemben támasztott követelményeknek, melyet már korábban részletesen megvizsgáltak és megfelelőnek találtak.

A disszertáció különös erényének tartom, hogy a jelölt szisztematikusan tárja fel a vizsgált két szabályozó fehérje funkcióját, kölcsönható partnereit, upstream szabályozását, downstream célpontjait és távoli következményeit számos különböző szövettípusban (vázizomban, differenciálódó mioblasztokban, bőrszövetben, endometriális epitéliumban, agyszövetben, májban stb.). Mindezt nemcsak fiziológiás körülmények között, hanem számos esetben megváltozott (pl. terhes) vagy patológiás állapotokban is. Hasonlóképpen fontosnak tartom kiemelni azt a megnyerő metodikai sokszínűséget, ami a bemutatott munkákat jellemzi: a kísérletek az *in vitro* biokémiai esszéktől - a modellsejtes kísérleteken, a KO egerekből és

betegekből nyert szöveti mintákon végzett génexpressziós és sejtbiológiai vizsgálatokon keresztül – a proteomikai, bioinformatikai és elektrofiziológiás elemzésekig terjednek.

Lontay Beáta az MTA doktori cím elnyerésére benyújtott értekezésében a következőket tartom új eredménynek:

- 1.) A miozin foszfatáz a neurotranszmitter kibocsátásban betöltött szerepét vizsgálva, az enzim szubsztrátjaiként azonosították a preszinaptikus szintaxin, szinapszin és SNAP-25 fehérjéket, valamint megmutatták, hogy a miozin foszfatáz a SNAP-25 Thr138 defoszforilációján keresztül elősegíti a SNARE-komplex kialakulását és stabilitását, ezáltal a RhoA-aktivált kinázzal (ROK) ellentétes módon szabályozza a szinaptikus vezikulumok fúzióját és exocitózist.
- 2.) A miozin foszfatáz sejtmagi szerepének vizsgálata során kimutatták, hogy az enzim közvetlenül részt vesz a génkifejeződés szabályozásában, aminek mechanizmusát is feltárták. Ennek értelmében a Mg^{2+}/Mn^{2+} -függő fehérje-foszfatáz 1 B (PPM1B) defoszforilálja a miozin foszfatáz MYPT1 alegységét, ezáltal növelve annak aktivitását; a miozin foszfatáz ezután defoszforilálja a ROK által aktivált protein arginine metiltranszferáz 5 fehérje Thr80 aminosavát, ezáltal modulálva a hiszton metilációt, ami végeredményben a tumorszuppresszorok gátlásához vezet.
- 3.) A miozin foszfatáz bőrszöveti szerepét célzó vizsgálatok eredményeképpen megállapították, hogy a fehérje-foszfatáz 1 enzimcsalád tagjai, és azon belül a miozin foszfatáz, kiemelt szerepet játszik a bőr homeosztázisának fenntartásában – mind az UV-sugárzás elleni védelemben, mind sebgyógyulásban. Megmutatták, hogy ennek mechanizmusa a keratinociták szaporodásának és migrációjának elősegítése, illetve a differenciációjuk gátlása, amely a transzglutamináz 1 expressziójának modulálásán és az Akt jelátviteli útvonalon keresztül valósul meg.
- 4.) Az SMTNL1 fehérje szteroidhormon-függő szövetekben történő szabályozó szerepét vizsgálva, megállapították, hogy a SMTNL1 kötődik a progeszteron receptorhoz és transzkripciós koregulátoraként gátolja a progeszteron receptor B izoforma által szabályozott gének kifejeződését; és hogy az SMTNL1 szerepet játszik a terhesség során bekövetkező, a szteroidhormonok által közvetített izomrosttípus váltásban, a glikolitikus fenotípusra való átállásban és a csökkent glükóz toleranciában.
- 5.) Az SMTNL1 inzulinérzékenyítő hatására irányuló vizsgálatok eredményeképpen feltérképezték az inzulin jelátviteli útvonal SMTNL1 által szabályozott elemeit vázizomban és azt a többes mechanizmust, amely keresztül ez a reguláció megvalósul: $PKC\epsilon$ -ERK1/2-IRS1Ser612, JNK-IRS1Ser304, Akt-GLUT4 transzlokáció. Megmutatták, hogy az SMTNL1 kulcsszerepet játszik az endometriális epitéliumban a sejt differenciáció, migráció és metabolikus válaszok koordinálásában.

- 6.) Végül elemezték az SMTNL1 szerepét hipertireózisos vázizomban, és megmutatták, hogy a trijód tironin pajmirigyhormon által indukált változásokat az SMTNL1 közvetíti, amely a miozin foszfatáz gátlásán keresztül a sejtek migrációját lassítja, míg a miotubulusokká történő differenciációjukat elősegíti; valamint szintén a miozin foszfatáz gátlásán keresztül részt vesz a Na^+/K^+ -ATPáz foszforilációs állapotának és ezáltal funkciójának szabályozásában.

A fent felsoroltakat mind új és jelentős tudományos eredményeknek ítélem.

Az értekezéssel kapcsolatos észrevételeim a következők:

- 1.) Mivel az SMTNL1 fehérje hasonló súlyt kap az értekezésben, mint a miozin foszfatáz, véleményem szerint az előbbi is érdemes lett volna belefoglalni a címbe. Ugyan a két fehérje kölcsönhat egymással, de a dolgozatban az SMTNL1-nek több, a miozin foszfatáztól független szabályozó mechanizmusát is megismerhettük.
- 2.) Bár lehet, hogy a következő észrevételem ízlés kérdése (és „az ízlésről nem lehet vitatkozni”); számomra egy kicsit szokatlan formátumot választott a jelölt az értekezéshez. Mindegyik eredmény alfejezet egy terjedelmes és részletes bevezetéssel indul, ami rendkívül könnyen követhetővé, olvasmányossá teszi az disszertációt, viszont sokszor a konkrét eredményekből csak ízelítőt kap az olvasó. Sok izgalmas és érdekes eredmény csak a szövegben kerül említésre (gyakorlatilag „data not shown”) vagy a disszertáció alapját képező saját közleményeket behivatkozva szerepel. Így az olvasónak (bírálónak) marad az a megoldás, hogy fellapozza a disszertációban mellékelt publikációt és kikeresi az adott eredmény ábrát. Sajnálatos módon az is előfordul, hogy az összegzésben felsorolt legfőbb eredmények egyike-másika sem szerepel az értekezésben bemutatott ábrán, csak a szövegben. Ezek közül a legszembetűnőbb példa, hogy a célkitűzések között és az új eredmények felsorolásában is szerepelt az SMTNL1 fehérje a miozin-foszfatáz a MYPT1 alegységen keresztüli szabályozása, valamint az SMTNL1 a PKA/PKG foszforiláció hatására történő MYPT1-ről való leválása és magi transzlokációja. Ha ennek a szerkesztési módnak terjedelmi korlátai voltak, véleményem szerint érdemesebb lett volna rövidebbre fogni az eredmény fejezetben lévő bevezetőket, esetleg a módszertani részt tömörebbre venni – csak meghivatkozva a publikált metodikákat. Hasonlóképpen szokatlan volt számomra a „Függelék” fejezet, ami gyakorlatilag a cikkekben mostanában szokásos „Supplementary Material” funkcióját látta el.
- 3.) Az érdemi kérdéseim előtt szintén szóba kell hozni, hogy sajnálatos módon az értekezés a szokásosnál sokkal több elütést tartalmazott, ami nemcsak esztétikailag volt kifogásolható, de olykor értelemzavaró is volt.

A disszertációval kapcsolatos szakmai jellegű kérdéseim:

- 1.) A hepatocelluláris karcinómák vizsgálatakor a Grade 2 és Stage I-II esetekben nem látni miozin foszfatás gátlást, viszont fokozódik a PRMT5 aktivitás, ami nem jár a H2AR3 hiszton szimmetrikus dimetilációjával (16. ábra). Milyen mechanizmussal magyarázható ez a jelenség?
- 2.) A 38. ábrán bemutatott mechanizmus szerint a SMTNL1 stimulálja a PI3 kinázt. Milyen kísérleti adat támasztja ezt alá? Lehet-e tudni, hogy ez közvetlen vagy közvetett hatás? Vajon a MYPT-nek és a miozin foszfatáznak van-e valamilyen szerepe ebben a szabályozásban?
- 3.) A 35. ábra D panelén azt látszik, hogy az inzulin kezelés hatására csökken az IRS1 expresszió; a többi panelen pedig az IRS1 különböző foszforilált formáit láthatjuk. A foszforilációs kaszkádok vonatkozásában mindig felmerül a kérdés, hogy egy adott rendszerben a foszfo-protein abszolút mennyisége a meghatározó a downstream események tekintetében vagy a relatív foszforiláltsági állapota. A legtöbb ilyen jellegű közleményben ez utóbbi, százalékos foszforiláltságot bemutató ábrákkal találkozunk. Mi a jelölt véleménye erről? Hogyan értelmezhetők az IRS1-re vonatkozó eredmények ebben a tekintetben? Nem vagyok biztos benne, de vajon hasonló kérdés felmerül-e a 46. ábrán bemutatott MYPT izoformákkal, illetve a 47. ábrán bemutatott a Na⁺/K⁺-ATPázsal kapcsolatban. Vagy ezekben az esetekben a foszfo-protein mennyisége szerepel egy relatív skálán – az üres vektor/kezeletlen mintára normalizálva?
- 4.) 42. ábra jobb oldali panelén láthatjuk, hogy hipertireózis biopsziákban jelentősen csökken az SMTL1 expressziója. Milyen mechanizmus állhat ennek hátterében?
- 5.) A jelölt meggyőzően bemutatta, hogy az SMTL1 overexpressziója inzulinérzékenyítő és trijód tironinnal antagonizáló hatással bír, ami révén képes lehet a terhességi vagy a hipertireózis következményeként kialakuló inzulinrezisztencia mérséklésére. Milyen terápiás alkalmazás képzelhető el az SMTL1 vonatkozásban?

Véleményemet összefoglalva, Lontay Beáta elért eredményeit és tudományos teljesítményét messzemenőig elismerem. a disszertáció alapját képező publikációk minősége és mennyisége magáért beszél. A fenti kritikai észrevételeim elsősorban szerkesztési, formai kérdéseket érintenek, a feltett szakmai jellegű kérdések pedig csupán tudományos érdeklődést tükröznek. Ezek alapján a dolgozat nyilvános vitára bocsátását és a jelölt számára az MTA doktori fokozat odaítélését teljes mértékben támogatom.

Budapest, 2026. január 29.



Homolya László
az MTA doktora