

**Bírálat Vámosi Györgynek az MTA doktora cím elnyerésére benyújtott,
„Receptorműködés vizsgálata a sejtmembrántól a sejtmagig” című disszertációjáról**

Vámosi György 140 oldalas, terjedelmes dolgozatban foglalta össze az MTA doktora cím megszerzésére irányuló tudományos eredményeit, ami egy jóval szélesebb kutatói teljesítmény tematikailag jól körülhatárolt, összefüggő része. A szerző a fluoreszcencián alapuló sejtes és mikroszkópos technikák biológiai, molekuláris alkalmazásának kimagasló szakértője Magyarországon, amit az is jól mutat, hogy az Euro-BioImaging hálózat hazai szervezetének megszervezője és vezetője.

A disszertációt megalapozó 13 közleménye rangos folyóiratokban jelent meg, közülük kettő a PNAS-ben. További 38 cikket sorol fel, mint a témához kapcsolódó, de közvetlenül fel nem használt publikációt.

A bemutatott munka széleskörű kollaborációkon alapszik, részben a szerző külföldi tartózkodásai alatt kialakult kapcsolatoknak köszönhetően; több német és amerikai együttműködésen és természetesen hazai együttműködésekben is. Bár a részletek felől nem vagyok tájékozott, az a benyomásom, hogy Vámosi György meghatározó szerepe ezekben a kollaborációkban a különböző fluoreszcencián alapuló sejtbiológiai technikák fejlesztése, alkalmazása, továbbá a kísérletek alapos, egzakt, biofizikai megközelítésű elvégzése, kiértékelése és értelmezése.

A doktori mű három, élettanilag részben elkülönülő területen elért eredményeket mutat be, és ezekben a közös motívum a fehérjekomplexek kialakulása, a résztvevők kölcsönhatásai, ligandumokkal és jelátviteli útvonalakkal való interakció, széles értelemben vett biológiai szabályozás. Az első tématerület az interleukin receptorok összetevőinek kölcsönhatása egymással, ligandumokkal és a lipid membránkörnyezettel. A második a magi receptorok elemeinek kölcsönhatása, a transzkripció szabályozása változatos külső és belső körülmények között. A harmadik terület egy konkrét transzkripciós faktor fehérjekomplex szerkezeti és működési viszonyainak, összefüggéseinek molekuláris vizsgálata. A dolgozat számos részletkérdés tárgyalását mutatja be mindhárom területen. Az alapos, sok kontrollal elvégzett, kvantitatív elemzésekkel alátámasztott kísérletek és eredmények felsorolásától eltekintek. A dolgozat végén, az Összefoglalásban leírt téziseket, az azokban foglalt eredményeket elfogadom, mint a jelölt új, jelentős tudományos eredményeit. Fontos kiemelni, hogy ezeket részben a szerző által végzett technikai és adatkiértékelési fejlesztések tették lehetővé.

A disszertáció felépítése nem követi teljesen a hagyományos szerkezetet, ehelyett mindhárom témához saját bevezetés, módszerek bemutatása, eredmények és megvitatás tartozik. Ez talán még szerencsésebb is, mint a hagyományos felosztás. A dolgozat ugyanakkor meglehetősen tömör fogalmazású, és a témában kevésbé járatos bíráló számára nem könnyű eligazodni a sok rövidítés, részlet, orvosi összefüggés és relevancia között. Ugyanakkor a dolgozat megfogalmazása, nyelve,

szövegszerkesztése példásan kiváló, alig egy-két hibát lehet benne találni. Az ábrák, táblázatok, képletek szintén jól követhetők és értelmezhetők. Ugyanez elmondható a kellően részletes téziszüzetéről is.

A dolgozat olvasása közben felmerült szakmai kérdéseim és megjegyzéseim az alábbiak:

- Az interleukin receptorok fluoreszcenciamikroszkópos vizsgálatai általában a membránra merőleges megfigyelési irányból történtek. Mennyire lehetünk biztosak abban, hogy a kvantitatív fluoreszcencia-emissziós (és FRET) mérésekben a fényemisszió irányfüggését nem kell figyelembe venni?
- A konfokális sík és a megfigyelő között lévő mintán a fényszórás és az esetleges reabszorpció hatása, kvantitatív vizsgálatokban, teljesen elhanyagolható?
- A FRET hisztogramokban megjelenik a negatív energiaátadási hatékonyság tartománya. Hogyan lehet ilyen értékeket mérni, mi ennek a látszólagos ellentmondásnak a feloldása?
- A dolgozatban számos példa szerepel FRET donorral és akceptorral jelölt, összeszerelődött fehérjékre, illetve alegységekre. Van-e olyan konkrét eset, amikor ezek eléggé pontos szerkezetének ismeretében – ismerve a fluoreszcens jelölő fehérjék spektrális adatait és szerkezetét is - ki lehetne számolni a FRET hatásfokát és a donor élettartamára kifejtett hatását? Vannak-e esetleg olyan elméleti tanulmányok az irodalomban, amiket össze lehet hasonlítani a jelölt által mért kísérleti paraméterekkel?
- A jelölt szerint a kolokalizációt célzó kísérletekben jelentene-e előrelépést valamelyik szuperrezolúciós technika, illetve a kétfotonos (azaz infravörös) gerjesztés? Vannak-e ilyen tervek vagy a dolgozatból kimaradt újabb eredmények?
- A 40. ábrán és további hasonló ábrákon úgy látszik, hogy a fluoreszcencia korrelációval kimutatott fehérjediffúziós idők lognormális eloszlásúak. Ennek mi a fizikai háttere?
- Fennáll-e annak a veszélye, hogy a ko-expresszált fluoreszcens fehérjék befolyással lehetnek a célfehérje működésére? Egy konkrét példa: a magreceptorok N-terminálisán lévő, ligandtól független transzaktivációért felelős régió (AF-1 régió) működésére, ami számos kofaktorral kölcsönhat, az N-terminálishoz kötött EGFP fehérje? Úgy általában, mennyire lehetünk biztosak abban, hogy egy célfehérjéhez ilyen módon kötött fluoreszcens fehérje nincs hatással a célfehérje konformációjára és kölcsönhatásaira?
- A dolgozat sok fluoreszcencia-autokorrelációs görbét mutató ábrát tartalmaz. Ezek egyik csoportjában az illesztés a (18) – (21) képletek alapján, a triplet állapot és a molekuláris „blinking” figyelembevételével történt. Más hasonló mérések kiértékelésekor mintha nem kellett volna figyelembe venni egyik járulékos folyamatot sem. Mi ennek az oka?
- Az interleukin receptorok és az MHC komplexek együttállását lipid tutajokban alaposan igazolja a dolgozat. Mivel az MHC-I komplex mennyisége nem tűnik sztöchiometrikusan

meghatározottnak, felmerül a kérdés, hogy ezeket az együttálló komplexeket a fehérjék doménjei felületének közvetlen kölcsönhatása idézheti-e elő, akár a membránban, akár a folyadékfázisban, vagy pedig a tutajok különleges összetételét alkotó lipidek, „ragasztóként” közvetítik a kölcsönhatást. Van-e erre vonatkozóan adat? Létezik-e a részt vevő fehérjék 3D szerkezetén alapuló dokkolási, molekuladinamikai modellezés az esetleges direkt kölcsönhatásukra?

- Az MHC-I könnyű láncának géncsendesítése lehet-e hatással a membrán lipidösszetételére és ezzel a lipid tutajokra?
- Az interleukin receptorok és MHC komplexek ko-lokalizációját két szinten mutatja ki a szerző. A nagyobb méretek szintjén is talál, STED miroszkópiás módszerrel, lazább szuperklasztereket. Mennyire lehetünk ebben a szerveződésben biztosak, figyelembe véve, hogy a teljesen homogén eloszlás megfigyelésének valószínűsége jóval kisebb, mint valamilyen spontán, látszólagos, statisztikai inhomogenitásnak (ld. pl. Gerhard Schütz munkásságát)?
- A 7.3. paragrafus a c-Fos és c-Jun hetero- és homodimerizációját és DNS-kötését tárgyalja. Ezek az eredmények részben a szerző 2008-as Biophysical Journal cikkén alapulnak, amikor a dimer két tagjának 3D szerkezete csak részben volt ismert, és ez a hiányos szerkezeti ismeret képezte a bemutatott molekuladinamikai számítások alapját. Kérdésem, hogy azóta megvan-e a fehérjék teljes(ebb) röntgendiffrakciós, krio-elektronmikroszkópiás vagy legalább AlphaFold szerkezete. Történt-e előrelépés például a fehérjék két végéhez hozzávarrt fluoreszcens fehérjék valószínű távolságának és orientációjának annál pontosabb meghatározására, mint amit a 71. ábrán látunk, és összevetésére a kísérletekkel?

Összefoglalásként kijelentem, hogy Vámosi György alkotó tevékenységét önállónak és magas szintűnek ismerem el, amivel hozzájárult több, alapvető biológiai szabályozási funkció működésének jobb megértéséhez, és iskolateremtő technikai fejlesztést végzett a fluoreszcencia alkalmazásának területén mind mikroszkópos, mind citometriás vizsgálatokban. A doktori mű hiteles adatokat tartalmaz, amiket Vámosi György rangos folyóiratokban publikált. A mű összes tézisét elfogadom új tudományos eredményként, és elegendőnek tartom az MTA doktora cím megszerzéséhez. Ennek megfelelően a doktori művet alkalmasnak tartom nyilvános vitára és javaslom a vita kitűzését.

Szeged, 2026. május 10.

Zimányi László
az MTA doktora