

Vélemény Ivics Zoltán Akadémiai doktori értekezéséről

Szeretném előrebocsájtani, hogy Ivics Zoltán *Relics from the past* c. Akadémiai doktori dolgozata a legkiválóbb értekezés, amit valaha bíráltam vagy olvastam. Szakmai szempontból kivételesen értékes felfedezések tucatjait tárgyalja, sziporkázóan szellemes kísérleti megközelítéseket tár elénk és mindezt olyan didaktikusan, olyan olvasmányosan fogalmazza meg, hogy a terjedelmes munka menetét elejétől végéig igazán élvezet végigkísérni.

Az értekezés teljes címe molekuláris biológiai és genetikai alkalmazásról is szól, de a dolgozatban még ennél is sokkal többről van szó. A mobil genetikai elemek tárgykörén kívül az evolúció, a genomika, a humán genetica számos fontos kérdése kerül megvitatásra, olyan szinten, hogy – az ezeket a területeket rendszeresen követő számára is – újdonságnak számító felfedezéseket is tárgyal.

A nemzetközi mércével mérve is kimagasló eredményeket formai szempontból is kifogástalan dolgozatban tárja elénk a szerző, jellemző, hogy az első elütést a 43. oldalon lehet találni. Nem meglepő, de figyelemre méltó az értekezés kifogástalan és választékos angolja. A dolgozat felépítése a hagyományos formát követi, 150 oldalon végigvezet bennünket a felfedezések történetén, elénk tárva a munka logikáját és a tudományos körülményeket.

A szerző cikkeit ismerve egy pillanatig sem lehet kétséges, hogy a tárgyalt eredményeket a szerző és munkacsoportja érte el. A tárgyalt tudományos munka mennyisége, minősége kétségekívül messze meghaladja az akadémiai doktori cím elnyeréséhez szükséges kritériumokat.

A jelölt fontosabb tudományos felfedezési:

1. Evolúciós genetikai megközelítéssel a szekvencia adatokat felhasználva életre tudtak kelteni egy ősi transzpozont halak genomjából, amely transzpozícióra képes gerincesek, köztük az ember sejtjeiben.
2. Megállapították, hogy az UTR szakaszok a transzpozon saját szekvenciájának kifejeződésére hatnak, a transzpozáz termelődését a gazda HMG2L1 faktora is fokozni képes, míg az enzim negatívan szabályozza génjének átíródását.
3. Kiderítették, hogy a HMGB1 fehérje a transzpozícióhoz szükséges kofaktorként működik és kölcsönhatásra képes a transzpozázzal. Feltételezik, hogy a HMGB1 szerepe abban áll, hogy a transzpozon-transzpozáz komplex a szekvencia belső ismétlődő szakaszain formálódik, és segíti a szinaptikus komplexek kialakulását.
4. Élesztő-két-hibrid rendszerben bizonyították, hogy a transzpozáz kölcsönhat a Miz-1 transzkripció faktorral, ezáltal gátolni képes a ciklin D1 génjének kifejeződését, meghosszabbítva a G1 fázist és lelassítva a transzpozáz-termelő sejtek sejtciklusát. Ez előnyös a transzpozon számára, mert az integrációt segítő repair a G1 fázisban a legaktívabb.

5. Bizonyították, hogy a DNS CpG szigeteinek metilációja elősegíti a transzpozíciót, mert a rendezett kromatin szerkezet esetén könnyebben alakul ki szinapszis a transzpozáz által kötött DNS szakaszok között.

6. Megállapították, hogy kísérleti körülmények között a *Sleeping beauty* transzpozon véletlenszerűen integrálódik emberi sejtek genomjába, sem kromoszóma, sem génaktivitás alapján nem mutat preferenciális beépülési helyeket. Az integrálódási helyek mikroszerkezetét is feltárták, kiderült, hogy a transzpozon integrációja szempontjából a hajlékony, AT gazdag palindróm szakaszok bizonyultak előnyösnek.

7. Egy szellemes új módszer segítségével a béka genomból is sikerül új éltre kelteni egy transzpozont (Frog Prince), amely a *Sleeping beauty*hoz hasonlóan aktívnak bizonyult különböző gerinces sejtekben, potenciálisan elősegítve különböző fajok genetikai analízisét.

8. Logikus következő lépésként kerítették sort egy, az emberszabásúak genomjába kb. 50 millió éve bekerülő *mariner* elem, a *Hsmar1* „feltámasztásának”, amelynek transzpozáz doménje egy gazda enzimben aktív maradt. A reaktivált *Hsmar1-Ra* enzim mobilizálni képes a *Hsmar1* elemeket és a rövid, invertált ismétlődéseket tartalmazó MITE elemeket, mind emberi, mind hal eredetű sejtekben.

9. Megállapították, hogy a MITE elemek magas kópiaszáma összefügg ezek kis méretével, ami lehetővé teszi kivágódásuk nagyságrendekkel gyakoribb előfordulását. Különösen érdekes megfigyelés, hogy a genomban (SETMAR fúziós fehérjeként) aktívan maradt transzpozáz domén által okozott DNS károsodás javítása más mechanizmussal történik, mint a rekonstruált, autentikus transzpozáz-okozta kivágódások nyomán fellépő dsDNS töréseké.

10. A következő, 15 bp hosszú konszenzus szekvenciát igénylő mozgékony elem, a *Harbinger_DR* reaktiválására a zebra dánió genomjából került sor. Az elem által kódolt két fehérje közül az egyik mutatott transzpozáz aktivitást, a másik, ismeretlen funkciójú fehérjéről kiderítették, hogy a *Myb* onkogénre emlékeztető szerkezettel bír. A két fehérje fizikai kölcsönhatását sikerült kimérni, ami elengedhetetlen a transzpozíció kiváltásához. A humán genomból azonosítottak két, hasonló funkcióval rendelkező, „házasított” transzpozon-eredetű gént (HARB1 és NAIF1).

11. A mozgékony elemek tervezett klinikai felhasználásának érdekében előállítottak olyan transzpozáz mutánsokat, amelyek képesek a transzpozíciót kivételesen hatékonyan katalizálni. Különös megtiszteltetésképpen, ezek egyike lett a közlés évében „Az év molekulája”. Két SB elemből és az általuk határolt inszertből DNS szendvicset állítottak elő, amely alkalmas nagy, akár 10 kb-t meghaladó méretű DNS szakaszok „ugráztatására”.

12. Tenyésztett sejtekben kiszemelt gének stabil elnémítására előnyös rendszert fejlesztettek ki, a *Frog Prince* transzpozon segítségével. A nagy gyakorisággal beépülő, shRNS-eket kódoló szakaszok a vizsgált gének hatékony elnémítására képesek, elősegítve így a vizsgált gének funkcióvesztésének gyorsabb, alaposabb tanulmányozását.

13. A génterápiás eljárások egyik veszélye a protoonkogének transzaktiválásban rejlik. A transzpozon által hordozott, génaktivitást-szabályozó szakaszok gazda géneket transzaktiváló hatásának korlátozására Ivics és mtsai olyan SB alapú vektorokat állítottak elő, amelyekben a (csirke eredetű) globin gén HS4 insulator szekvenciái látják el ezt a fontos feladatot.

14. Még ennél is nagyobb jelentőséggel bír az integráció irányítása, a véletlenszerű hatások beszűkítése. Ebből a szempontból óriási áttörésnek tekintem a munkacsoport által kialakított stratégiát, ami fehérje-fehérje kölcsönhatáson alapul és alkalmasnak bizonyult a transzgén „célbajuttatásának” kivételesen hatékony megoldására.

Az eddig elmondottakból kiderülhetett, hogy Ivics Zoltán akadémiai doktori dolgozatát mind tartalmi, mind formai szempontból kivételesen jónak tartom, az eredmények eredetiségéhez nem fér kétség, jelentőségüket egyébként a nagyszámú, vezető nemzetközi folyóiratokban közölt cikkek is bizonyítják. Ennek alapján a disszertáció vitára tűzését és sikeres védés esetén az MTA doktora cím megítélését (maximális pontszámmal) javaslom.

Szeged, 2011. dec. 21.

Duda Ernő egy. tanár