

Sóti Csaba MTA doktori értekezésének bírálata

A hőssokk proteinek a molekuláris chaperonok csoportjába tartozó fehérjék. Első felismert szerepük a különféle stressz hatásokra denaturálódó fehérjék szerkezetének és működőképességének fenntartása volt. A hő és egyéb stressz hatásoknak kitett fehérjék szerkezetének stabilizálásával a hőssokk fehérjék a stressz adaptáció kulcs szereplői. Kiderült azonban, hogy a stressz adaptáción túl, a hőssokk fehérjéknek fiziológias körülmények között is jelentős biológiai szerepük van. A nem megfelelő térszerkezetet felvett, hibás fehérjéket felismerik, azok aktív lebontásában részt vesznek, ezzel a fehérjék egyfajta minőség ellenőrzését látják el. Mindezek alapján elfogadott tény, hogy a hőssokk fehérjék az öregedés folyamán bekövetkező megnövekedett spontán és indukált fehérje károsodások javításával az öregedés ellen hatnak. A hőssokk fehérjék újabban felismert fiziológias szerepe a sejt jelátviteli útjainak szabályozásában van. Egyre több jelátviteli útban szereplő fehérjéről mutatják ki, hogy aktivitásához hőssokk fehérjék is hozzájárulnak. A hőssokk fehérjéknek kiemelt szerepe van a rákos elfajulások esetében is. Rákos szövetekben általában emelkedik a hőssokk fehérje szint és aktivitás. A hőssokk proteinek gátlása egyfajta rákterápiás lehetőséggel szolgál. A hőssokk fehérjéknek érdekes evolúciós szerepet is tulajdonítanak. A hőssokk fehérjék a kisebb konformációs változást okozó génmutációk hatását fehérje szinten javíthatják, ami mutációk fenotípusos következmények nélküli felhalmozódéhoz vezethet. A hőssokk fehérjék szabályozásának megváltozása, vagy a hőssokk fehérjék által már nem javítható szerkezeti hibát okozó újabb mutációs esemény ezeknek a felgyült rejtett mutációknak összesített megnyilvánulásához, új fehérje funkciók hirtelen megjelenéséhez vezethetnek. A hőssokk fehérjék baktériumtól emberig megtalálhatók, az össz fehérje szint 2-5 százalékát adják, általános biológiai jelentőségű, központi szerepet játszó, a molekuláris biológiai kutatás fő érdeklődési területét képező molekulák. Sóti Csaba munkássága ehhez az igen érdekes szakterülethez kötődik, kísérleteivel és elméleti megfontolásaival a hőssokk fehérjék szerteágazó funkcióinak jobb megismerését kívánja elérni. Doktori dolgozatában a két talán legjobban kutatott hőssokk fehérjelje a Hsp70 és Hsp90 szerkezetének és működésének vizsgálata központi szerepet kap.

A dolgozat 16 kiváló tudományos publikáció alapján, rövid értekezés formában íródott. A rövid értekezés a Magyar Tudományos Akadémia Doktori Szabályzata szerint kivételes forma, melyet általánosan elismert, kiemelkedő, nagy hatású tudományos teljesítmények indokolnak. Sóti Csaba életműve ilyen. Publikációinak össz impakt faktora több mint kétszeresen, az azokra kapott idézetei pedig többszörösen meghaladják a Biológiai Osztály követelményeit. A dolgozat rövid formája tehát indokolt. A végeredmény azonban a tézises dolgozatok jellegzetességeit mutatja, melyek az olvasóban sokszor hiányérzetet keltenek. Terjedelmi korlátok miatt törvényszerűen kimaradt a munka egészéről festett átfogó kép, a szerző munkásságnak a tudományterületbe való illesztése, egyáltalán a tudományterület összefoglaló jellegű, kellően tágas bemutatása. Sóti Csaba bizonyára élvezetes átfogó szakmai ismertetést adott volna hőssokk fehérjék kutatásáról, hiszen publikációs tevékenységének értékes részét képezik kiváló összefoglaló típusú közleményei. Ezekből a közleményekből kiolvasható a szerző komplex látásmódja, mellyel a hőssokk fehérjék szerteágazó biológiai szerepét rendszerszerűen szemléli és értékeli (kiváló példa erre *A Current Opinion in Cell Biology* folyóiratban megjelent „Molecular chaperones as regulatory elements of cellular

networks” című közleménye. Egy bővebb terjedelmű dolgozatban szívesen olvastam volna Sóti Csabának a tudományterületről alkotott nézeteit, melyet a szűkebb szakterületen nem jártas olvasók csak szorgalmas utána olvasással tudhatnak némileg pótolni.

A dolgozat a rövid dolgozatok stílusában, dicséretre méltó pondossággal és célszerűséggel foglalja össze Sóti Csaba munkásságát. A művet egy rövid összefoglalás indítja melyet egy tömören megfogalmazott a szakterület fontosabb definícióit is tartalmazó bevezetés követ. A doktori dolgozatban a szerző tudományos tevékenységét két fő részre tagoltan mutatja be. A két rész a „Hsp90 biokémiai és funkcionális jellemzése” valamint a „Stresszek és stressz válaszok kölcsönhatásának vizsgálata” címet kapta. A két rész külön bevezetést, célkitűzést és eredmények és megbeszélésük című rövid fejezeteket tartalmaznak. Az eredmény egy jól áttekinthető rövid összefoglaló, melyet 16 publikáció mellékletben való megjelenítése zár.

Sóti Csaba dolgozatban megjelenő tudományos tevékenységét a sokszínű megközelítési mód jellemezi. A hőszokk fehérjék hatását elméleti és kísérletes úton egyaránt tanulmányozta. Molekuláris biológiai, farmakológiai módszerekkel a Hsp90 fehérje szerkezetét, izoformáinak funkcióit, valamint gátlószerek hatását egyes kliens fehérjékkel történő kölcsönhatását vizsgálta. Modellt alkotott, mellyel a sejt öregedésben szerepet játszó proteotoxikus stressz választ tudja értelmezni. Elméleti megfontolásokat tett a chaperonoknak a sejthálózatok szabályozásában betöltött szerepére. Klinikai vizsgálatok során időskorúak cink nyomelemet tartalmazó kiegészítő diétájának követéses vizsgálata során a cink pótlás hatására perifériás limfocitákban megemelkedett Hsp70 szinteket mért. Caenorhabditis elegansban ellenőrző kísérletekkel tisztázta, hogy a szakirodalomban a Sir2 túltermelésnek tulajdonított élethossz növekedés másodlagos mutációknak volt köszönhető. Sejttenyészetekben inert, rosszul feltekeredő fehérjék GFP tag-elt változataival kimutatta, hogy a proteasoma degradációra képtelen sejtekben a denaturált fehérjék Hsp70 molekulákkal aggregátumokat képeznek. Vizsgálataik szerint a denaturált fehérjék sejt letális hatását hőszokk fehérjék gátolják. Eredményeik alapján emlős modellt fejlesztettek ki a denaturált fehérjék hatását illetően. Caenorhabditis elegansban kimutatták, hogy az oxidatív stressz előkezelés gátolja a hő indukált termotolerancia kifejlődését. A mikroRNS rendszer szisztematikus gátlásával bizonyították, hogy a gátló hatás mikroRNS-eken keresztül hat. Caenorhabditis elegansban kimutatták, hogy az oxidatív és metabolikus stressz válaszokban szerepet játszó SNK1 transzkripció faktor a patogén rezisztenciát is szabályozza.

A doktori dolgozatban felsorolt „Az új tudományos eredmények összefoglalása „ című fejezetben felsorolt téziseket új eredményekként ismerem el. A doktori dolgozatban peer reviewed folyóiratokban megjelent, jól dokumentált, ellenőrzött és elfogadott eredmények összefoglalását találjuk. Az eredményeket tudományos szempontból értékesnek, jelentősnek tartom. Mindezek alapján Sóti Csaba doktori dolgozatát nyilvános vitára alkalmasnak minősítem.

Szeged, 2014 jan.29.



Erdélyi Miklós DSc