

**Bírálói vélemény Dr. Reményi Attila „Fehérje kináz alapú jelátviteli komplexek:
szerkezet, funkció, evolúció” című doktori értekezéséről**

A pályázó munkája során azt vizsgálta, hogy fehérje kináz alapú jelátviteli rendszerekben az egyes enzimek hogyan alakítanak ki specifikus fehérje-fehérje komplexeket, ezeknek a képződött komplexeknek milyen funkcionális jelentőségük van, és hogyan változhattak az evolúció során.

Az értekezés terjedelmében és felépítésében megfelel az MTA doktora cím elnyeréséhez készítenő mű előírt formai követelményeinek. Az értekezés alapjául a szerző 16 közleményét jelzi, melyből kettőnek első, kilencnek utolsó, illetve megosztott utolsó szerzője. Összesített impakt faktorainak száma 351, független hivatkozásainak száma 1655, Hirsh-indexe 17.

A mű 100 oldal terjedelmű, magyar nyelven íródott, igényesen szerkesztett, apróbb elütésektől eltekintve, hibátlannak mondható. A dolgozat a tartalomjegyzék után egy rövid előszót tartalmaz, melyben röviden megismerjük a pályázó kutatási tevékenységét. Ezt követi a részletesebb bevezetés, mely mintegy 16 oldalon, számos ábrával illusztrálva, lényegre törően mutatja be a kutatás irodalmi hátterét.

A „Célkitűzések” fejezetben a szerző világosan megfogalmazza az elvégzett vizsgálatok céljait. A következő az „Anyagok és módszerek” című fejezet, ahol a szerző rendkívül széleskörű jártasságot mutat a biokémiai technikák tárházában.

A metodikai részt egy 38 oldalas fejezet az „Eredmények” című követi, majd a „Diskusszió” és a „Saját kutatási eredmények összefoglalása” következik. Az értekezés végén összefoglalás, az értekezés alapjául szolgáló közlemények listája, tudományometriai adatok, köszönetnyilvánítás, ábrajegyzék található. Természetesen a formai követelményeknek megfelelően a tartalomjegyzék következik.

A pályázó legfontosabb új eredményei:

1. Kimutatták, hogy az élesztőben klasszikusan vázfehérjének tekinthető Ste5 fehérje aktív módon részt vesz a MAPK közvetített jelátviteli folyamatban. A MAPK-okhoz rövid, 10-15 aminosavas fragmentumok is képesek specifikus módon kötődni.

2. Kimutatták, hogy a MAPK specificitását a konszenzus szekvenciák közbülső, a fehérjét gyakran közvetlenül nem érintő részei határozzák meg.
3. A MAPK-lineáris motívumok kölcsönhatásainak szerkezeti feltárása után lehetséges kívánt specificitási profillal rendelkező szintetikus peptideket tervezni.
4. Kimutatták, hogy a MAPK kötő lineáris motívumok nagy számban azonosíthatók sejten belüli fehérjék szerkezet nélküli régióiban.
5. A változatos genetikai mechanizmusok révén létrejövő rövid MAPK kötő fehérje szakaszok lehetővé teszik egy ősi jelátviteli enzim család számára fiziológiai folyamatok specifikus, dinamikus szabályozását.
6. A magasabb rendű MAPK komplexek összeszerelődése lineáris motívumok révén passzív módon, míg rendszer szintű mechanizmusok során aktív módon befolyásolható.
7. A fehérje-peptid típusú dokkolás az élesztő Cbk1 kináz alapú jelátviteli pályákban az enzim-szubsztrát kapcsolatokat robusztusságát növeli.

Az értekezéshez kapcsolódó kérdéseim:

- 1, A rendkívül érdekes munkáik alapján gondoltak-e arra, hogy előállítsanak peptid, vagy nem peptid inhibitorokat, a fenti interakciók in vivo (sejtkultúrás) gátlására?
2. Az irodalomban találtam néhány cikket, melyek az állítják, hogy az egy peptid gátol fehérje-fehérje interakciót az adott kináz útvonalon, PLoS One. 2015 Apr 9;10(4):e0119204, PLoS One. 2015 Jun 25;10(6):e0130477. és, hogy ennek lehetnek fontos következményei. Ugyanakkor a változások, és önmaga a technikák nem voltak túl meggyőzőek.
3. Enzim-enzim interakciók fontosak lehetnek különböző kináz kaszkádok szabályozásában, illetve elágazási pontok esetén az adott interakció gátlása/aktiválása határozhatja meg a folyamatok irányát. Amit az irodalomban láttam az ilyen folyamatok in vivo követésére, illetve ezek meglétének vagy gátlásának az in vivo mérésére azok nem voltak túlságosan meggyőzőek. Gondolkoztak-e esetlegesen új mérési technikák kifejlesztésén?

Összefoglalva, a benyújtott értekezés alapján megállapítható, Dr. Reményi Attila jelentős tudományos tevékenységet végzett, ezekről formai és tartalmi követelménynek megfelelő értekezést készített.

Javaslom tehát Dr. Reményi Attila értekezésének nyilvános vitára bocsátását és sikeres védés esetén számára az MTA Doktora cím megítélését.

Pécs, 2017. Február 23.



Dr. Sümegi Balázs

