

Válaszok Prof. Maróy Péter kritikai észrevételeire

Tisztelt Professzor Úr, szeretném megköszönni dolgozatom átolvasását, igényes értékelését, valamint a dolgozatra adott kritikai észrevételeket, amelyeket az alábbi pontokban válaszolok meg (meg kell jegyeznem, hogy minden felvetett kritikai szempont releváns, így válaszaim alapvetően egyetértő tudomásvételek):

1, „... az élettartam és az öregedés nem teljesen azonos probléma. ... A megbeszélésben nem történt kísérlet az öregedés és az élettartam elválasztására.”

Válasz: A felvetett probléma nem egyszerű. Olyannyira nem, hogy az öregedési kutatásokat évtizedekkel vetette vissza. Ha egy mutáns állat rövidebb ideig él a vad típusnál (*short-lived phenotype*), attól még nem mondhatjuk azt, hogy gyorsabban is öregszik, és a mutáns allél által meghatározott gén szerepet játszik az öregedési folyamat szabályozásában. Erős hasonlattal élve, ha valaki egy balesetben meghal, nem azért élt rövidebb ideig, mert gyorsabban öregedett, hanem mert elütötte egy autó. A legtöbb élettartam csökkenést okozó mutáció ilyen hatású: valamilyen betegséget, fejlődési rendellenességet okoznak, és emiatt hamarabb pusztul el az érintett élőlény. Ezeknek a géneknek nincs közük az öregedési folyamathoz. (Ebben az esetben az élettartam és az öregedési folyamat nem korrelál egymással.) Éppen ezért az öregedési kutatások kísérletes megközelítése sokáig szinte kizárólag hosszú élettartamú (*long-lived phenotype*) mutánsok izolálásán alapult. A hosszabb élettartam csak lassabb öregedési rátával valósulhat meg, tehát a mutáns allél által kijelölt gének az öregedési folyamatban van szerepe. (Ebben az esetben az élettartam és az öregedési folyamat egymással korrelál, szinonim fogalmaknak tekinthetők.) A gond az, hogy ezen *longevity* gének normális (vad) funkciója éppen az öregedési folyamat sebességének (rátájának) gyorsítása. Ezek az ún. *pro-aging* (öregedést gyorsító) gének. Funkciójuk hiányában a mutáns állatok öregedési rátája lelassul, és így az állatok hosszabb ideig élnek. Orvosbiológiai szempontból azonban olyan gének meghatározására lenne szükségünk, amelyek normálisan lassítják az öregedési folyamat sebességét. Ezek az ún. *anti-aging* (öregedést lassító) genetikai faktorok. E gének funkcióvesztéses mutációi azonban gyorsítják az öregedési folyamatot, ami rövidebb élettartamot eredményez. A betegségeket, rendellenességeket okozó – öregedési folyamattól független – génmutációk és az *anti-aging* gének mutációi tehát ugyanúgy rövidebb élettartamot (korai életképtelenséget) eredményeznek. Az *anti-aging* gének feltárása ezért sokáig váratott magára. Az autofágia gének voltak az első igazi *anti-aging* faktorok, amelyek szabályozó szerepét az öregedési folyamatban leírták. Ezt egyrészt funkcionyeréses mutációkkal vagy hiperaktiváló konstrukciókkal lehetett bizonyítani, másrészt kettős mutáns elemzéssel, amely során a hosszú élettartamot okozó (amit egy *pro-aging* gén kiütése eredményez) mutáns genetikai háttérben az élettartamot nagyobb mértékben rövidítik, mint egyébként vad típusú genetikai háttérben. Az élettartam és öregedés kifejezések ilyen módon történő szétválasztása a diszkussziós részben valóban nem történt meg.

2, „Zavaró, hogy több ábra ... aláírásába belesik az oldaltörés. Két nem teljes oldal terjedelmű táblázatot (2. és 13. táblázat) is megtör az oldaltörés.”

Válasz: Valóban, 7 ábra esetében (összesen 94-ből) az ábra magyarázatok egy része átcúszik a következő oldalra. Ez formai szempontból helytelen. Az ábra aláírásokra alkalmazott egyedi betűtípus és az egységes megjelenés (minden oldal a tetejétől az aljáig szöveggel és/vagy

képekkel kitöltött) talán némiképp ellensúlyozta ezt a formai hibát. Néhány említett esetben az egy oldalra történő egységesítés az ábra előtt „csonka” (pl. 1/3 mértékben kitöltött) oldalakat eredményezte volna. Néhány összetett ábra esetben (pl. az 56. ábra) pedig az ábra mérete és az aláírás hossza tette lehetetlenné az egyazon oldalra történő szerkesztést. Az említett 2 táblázat oldaltörése is szerkesztési hiba.

3, „Az ábrák számozásában vannak hibák. ... A fejezetek számozásában is fellelhető némi zavar.”

Válasz: 5 esetben az ábrák sorszáma helytelen. Valójában ez egy szerkesztési hibának az eredménye: az „első” 57. ábra után újra az 52-es sorszámmal kezdődnek az ábrák (86. oldaltól). Emiatt néhány ábra számozása duplikálódott. A 3.3.1. fejezet (22. oldal) alfejezeteinek számozása szintén helytelen. A 3.2.1.1, 3.2.1.2 és 3.2.1.3 sorszámok helyett 3.3.1.1., 3.3.1.2. és 3.3.1.3. számozásnak kellett volna lennie. Ahogy a jogos kritika megfogalmazta, gondosabb szerkesztéssel ezek a formai hibák kiküszöbölhetők lettek volna.

4, „A gének és termékük írásmódja nem teljesen következetes,”

Válasz: A korrekt *C. elegans* genetikai nevezéktanban a gének nevét dőlt (*italic*) kisbetűvel, sorszámát kötőjellel (pl. *lon-2*), a géntermékek nevét pedig nagybetűvel és a sorszámot kötőjellel írják (LON-2). Reményeim szerint a *C. elegans* gének és fehérjék neve megfelelően szerepel a dolgozatban. Az élesztő gének nevét dőlt nagybetűvel és kötőjel nélkül írják (pl. *ATG1*), míg a géntermékek nevének első betűjét nagybetűvel, a többi betűt kisbetűvel, és a sorszámot szintén kötőjel nélkül írják (Atg1). A 2. táblázatban (41. oldal) az egyik élesztő fehérje neve rosszul – hibrid módon – szerepel: ATG8. Ez valóban szerkesztési hiba.

5, „Az autofágia szerepe az öregedési folyamat szabályozásában ... A fejezet ábrái (33-39) ... „olvasása” azonban nehézkes. ... Az egyszeres mutánsokra vonatkozó adatok azonban más ábrán vannak, mint a kétszeres mutánsok adatai.”

Válasz: A kettős mutánsok élethosszát ábrázoló grafikonok célja episztatikus viszonyok feltárása volt: egy adott mutáns állat hosszú élettartamának megnyilvánulása autofágia génektől függ-e. Mivel a kísérletekben több allélt is használtunk, komplikált ábrákat eredményezett volna a vad típus és az összes egyszeres autofágia mutáns élethossz görbéjének együttes ábrázolása a kettős mutánsok görbéivel. Amit valóban érdemes lett volna megtennem, az egy egyszerűsítő, szemléltető ábra az adott élethossz ábrák után, amely az élethossz adatok alapján az episztatikus relációkat mutatta volna. Például, ha a hosszú élettartamú *Tor* mutánsok és a rövid élettartamú autofágia gén mutánsok keresztezéséből származó kettős mutánsok rövid élettartamúak, akkor az alábbi episztatikus összefüggés (genetikai interakció) írható fel:

Tor ——— | autofágia gének

Ez a genetikai ábrázolás nagymértékben segítette volna az élethossz görbék genetikai kapcsolatokra vonatkozó üzenetének megértését.

Tisztelettel,

Budapest, 2011. április 13.

Vellai Tibor
ELTE Genetikai Tanszék