

Bírálat Farkas Illésnek az MTA doktora cím elnyerésére benyújtott, „Átfedő modulok molekuláris biológiai kölcsönhatási hálózatokban” című disszertációjáról

Farkas Illés érdekes, szokatlan szerkezetű doktori művet írt. A dolgozatnak a saját publikációk felsorolása és az irodalomjegyzék nélkül számított, érdemi része 111 oldalas, és a szerző nem követi a hagyományos Bevezetés, Célkitűzés, Eredmények, Megvitatás, stb. formát. Ehelyett már a mű elején megmagyarázza, hogy a három kutatott terület három fejezetben követi egymást, külön előzményekkel, irodalmi áttekintéssel, eredményekkel, diszkusszióval és a saját hozzájárulás kiemelésével. Talán ez a szerkezet az oka annak, hogy a saját eredmények bemutatása a 111 oldalból mindössze 46 oldalt tesz ki, és még ezek között is több oldalon keresztül valójában irodalmi áttekintést olvashatunk. Mindez azért érdekes, mert a disszertáció alapjául szolgáló eredeti közleményekben jóval több az információ, mint amennyit a jelölt a dolgozatban leírt. Dicséretes ugyanakkor, hogy nagyon őszintén, külön alfejezetekben különíti el a saját hozzájárulását az elért eredményekhez.

A disszertáció három biológiai érdekes terület hálózati modellezésével foglalkozik. A jelölt fő hozzájárulása a hálózatokon belüli modulok megkeresésére alkalmas algoritmusok, módszerek kifejlesztése és erre alkalmas programcsomagok írása vagy abban való részvétel, továbbá az átfedő modulokból kivonható információ értelmezése. A különböző szintű hálózatok, azaz a fehérje kölcsönhatási, a transzkripciós-transzlációs és a jelátviteli hálózatok más típusú kölcsönhatásokat tartalmaznak, és ezért gráfelméleti vagy hálózatelméleti szempontból is eléggé eltérő tulajdonságokkal, rejtett szerkezetekkel rendelkeznek. Ennek megfelelően a leírásukhoz használt fogalmak és módszerek is részben különböznek egymástól, hiszen nem mindegy például, hogy a hálózat élei irányítottak vagy nem, súlyozottak vagy nem, hogy a hálózat leírására egy vagy több szint az alkalmas. A tudományterület alapos bemutatásából látszik, hogy a biológiai hálózatok problémáját sokan sokféleképpen közelítették meg, és a szerző jellemző hozzájárulása a klikk-perkolációs módszer kidolgozása és sikeres alkalmazása az átfedő modulok felkutatására.

A dolgozat szép kiállítású, viszonylag könnyen olvasható a szakterülettől távol álló bíráló számára is, a szerző világosan fogalmaz, kevés az elírás vagy szerkesztési hiba. A bőséges irodalomjegyzék a szerző tudományterületi jártasságáról tanúskodik, ezzel együtt a mű bátran ajánlható a terület iránt érdeklődők, a diákok számára összefoglaló olvasmánynak. Különösen az első fejezethez, a fehérje-fehérje kölcsönhatási hálózatokhoz tartozó „Előzmények” alfejezet tartalmaz kimerítő bevezető információkat a biológiai hálózat kutatás területéről.

A disszertáció olvasása közben felmerült kérdéseim, megjegyzéseim a következők:

Az 53. oldalon a fehérje-fehérje kölcsönhatási hálózatok modellezéséről írja a szerző, hogy „Közepes k-klikk méret esetén általában van kicsi, közepes és nagy méretű modul egyaránt, és a modul méret eloszlás hatványfüggvényhez hasonló. [...] ezt a folytonos (gyakran hatványfüggvény-szerű) modul méret eloszlást tekintettük a biológiai leginformatívabbnak, és a legjobb k-klikk paraméter azonosításához a következő kiválasztási módszert javasoltuk. A legnagyobb és a második

legnagyobb modulban (k-klikk perkolációs klaszterben) található csúcspontok számának aránya legyen a lehető legközelebb a 2-höz.” Ugyanerről a transzkripciós hálózatok esetén azt írja (88. o.), hogy „A irányítás nélküli módszerhez hasonlóan az irányított módszer esetén is az volt a k élsűrűség paraméter kiválasztásának a feltétele, hogy a két legnagyobb modul méretének aránya a 2-höz legközelebb legyen. A korábbiakhoz hasonlóan szintén azzal az érveléssel jelöltük ki ezt a 2-es arányt, hogy a modulok méret eloszlása egy hatványfüggvényhez legjobban hasonlítson.” Érzésem szerint itt van némi körkörös érvelés, amennyiben elvárjuk a hálózatoktól a modulok méreteloszlásának hatványfüggvény-szerű lefutását, ezért olyan k paramétert választunk, ami biztosítja ezt a hatványfüggvény-szerű lefutást.

Az első fejezetben részletesen taglalt fehérje-fehérje kölcsönhatási hálózatok tulajdonságai, moduláris szerkezete, jellemző méretei, a csúcspontok fokszámának hatványfüggvény-szerű eloszlása, stb. vajon megmaradnak akkor is, ha például csak a membránfehérjéket vesszük számításba? Vagy a felhasznált adatbázisokban szereplő fehérjékről nem lehet általában tudni, hogy szolubilis vagy membránfehérjék-e, és így nem lehet őket szétválogatni?

Az nyilvánvaló, hogy a szerzőt a statisztikus, hálózat alapú megközelítés és információkeresés érdekli, de azért érdekes lehet a fellelt összefüggések biológiai hátterének és jelentésének a megértése is. Például a 22. oldalon szerepel a ZDS1 fehérje, és a 63. oldal 1.24 ábráján ugyanez a fehérje jelenik meg, mint három fehérje-fehérje kölcsönhatási modul közös csúcspontja. Mit tudunk ennek a fehérjének a funkcióról, esetleg szerkezetéről? Mi lehet az oka, hogy éppen ennek a három funkciós modulnak a tagja, különös tekintettel a Set3C komplex modulra? Mi köze van egymáshoz a három felsorolt funkciónak?

A 67. oldalon szerepel a Database of Interacting Proteins, azaz a DIP adatbázis vizsgálata klikk-perkolációs módszerrel, a fehérjék modulszáma szempontjából. Érdekes, hogy az egér és az ember fehérje-kölcsönhatási hálózatában nem homológ fehérjék adódtak a legtöbb modulban résztvevő fehérjéknek. Az ember azt várná, hogy pl. az egérben azonosított Hdac1 hiszton módosító fehérjéhez hasonló valami az emberben is megvan, és sok modulhoz tartozik, figyelembe véve a kromoszóma szerveződés teljesen általános voltát. Hacsak az ennek megfelelő fehérje nem hiányzott a humán adatbázisból.

A 92. oldalon olvashatjuk, hogy a transzkripciós hálózatok csúcspontjaiban lévő transzkripciós faktor fehérjék egymás koncentrációját akár 6-7 szintet is tartalmazó „láncban” szabályozzák. Ezt vajon úgy kell érteni, hogy a lánc első eleme csak a második elem transzkripcióját szabályozza, és így tovább az utolsóig, vagy akár az első az utolsóét közvetlenül is szabályozza?

A 94. oldal 2.9 ábrája szerint a hálózatok kutatás eredménye azt mutatja, hogy a mikroRNS-ek kapcsolaterősségének eloszlása bimodális, tehát két mikroRNS szabályozási feladatai vagy nagyon hasonlóak, vagy jól megkülönböztethetőek. Van-e ennek magyarázata a megfelelő mikroRNS-ek szekvenciájában vagy térbeli konformációjában?

A doktori dolgozat új tudományos eredményei közül kiemelendő a biológiailag fontos molekuláris hálózatok moduláris szerkezetét feltáró klikk-perkolációs módszer bevezetése és az

ezzel kapcsolatos professzionális programfejlesztés. A szerző részt vett az eljárás kidolgozásában és eredményes alkalmazásában mind irányítatlan, mind irányított és súlyozott hálózatokra. Az új tudományos eredményeket felsoroló tézispontok ugyanakkor nem feltétlenül tudományos eredmények, inkább az elvégzett munka pontokba szedett leírását adják. Nehéz tudományos eredménynek elfogadni pl. a PPI vagy a TR hálózatokban szereplő gén- és fehérje-nevek típusának átalakítását, az adatbányászatot vagy egy weboldal létrehozását és karbantartását (pl. SignaLink). Új tudományos eredménynek fogadom el a PPI hálózati modulok átlagos méretére, méreteloszlására, a fehérje csúcsok átlagos modulszámára vonatkozó felismeréseket, a modulok hálózatának megalkotását és annak jellemzését, a modulkapcsolatok számának eloszlásfüggvényéről szerzett ismereteket. Ugyancsak új tudományos eredménynek fogadom el a k-klikk és a k-klikk perkolációs klaszter általánosítását irányított és súlyozott hálózatokra és az ezzel szerzett statisztikai információkat a transzkripció szabályozási hálózatokban. A transzláció csendesítési hálózatokban a modulok keresése elvezetett a mikroRNS-ek fontosságának definíciójához.

Összefoglalásként kijelentem, hogy a mű hiteles adatokat tartalmaz, alapját a legkiválóbb folyóiratokban megjelent, rendkívül sokat hivatkozott cikkek alkotják. Farkas Illés alkotó tevékenységét önállóan és magas szintűnek ismerem el, amivel hozzájárult a biológiai fizikának, a rendszerszintű biológiai szemléletnek, az életfolyamatok hálózatos értelmezésének fejlődéséhez. A doktori művet nyilvános vitára alkalmasnak tartom.

Szeged, 2016. május 10.

Zimányi László

az MTA doktora, tud. tanácsadó

MTA SzBK Biofizikai Intézet