

Vellai Tibor, Ph.D., D.Sc.
egyetemi tanár
tanszékvezető
Tel.: +36-1-372-2500 Ext: 8684
Fax: +36-1-372-2641
E-mail: vellai@falco.elte.hu
<http://celegans.elte.hu/>



Természettudományi Kar
Biológiai Intézet
Genetikai Tanszék

Pázmány Péter stny. 1/C. 5/505.
Budapest H-1117

Bírálat Dr. Pál Csaba „Evolution and systems biology” című MTA doktori értekezéséről

Az értekezés tartalmi elemzése

Dr. Pál Csaba angol nyelvű MTA doktori értekezése 4 fő témakörben foglalja össze a Jelölt Ph.D. fokozatának megszerzése óta elért tudományos eredményeit: i) A génvesztés paradoxon: miért tűnik nélkülözhetőnek a legtöbb gén? (*Evolution of gene dispensability*); ii) Kompenzációs evolúciós mechanizmusok a génvesztés tolerálásához (*Compensatory evolution*); iii) Genom mérnökség a bakteriális genomok evolúciójának vizsgálatához (*Evolutionary genome engineering*); és iv) Az antibiotikum rezisztencia és kollaterális szenzitivitás kísérletes vizsgálata baktériumokban (*antibiotic resistance and collateral sensitivity in bacteria*). Ezeket a témakörök – és így a Jelölt tudományos munkássága – koncepcionális és metodikai kapcsolatot teremtenek az evolúcióbiológia és a rendszerbiológia között. Ezt hűen tükrözi a tézis címe is: „Evolúció és rendszer biológia”. Az utolsó fő fejezetben tárgyalt eredmények kiemelkedő orvosbiológiai jelentősége nyilvánvaló. A tézis alapjául számos magas standardú cikk szolgáltat háttérrel; 5 darab *Nature*, 2 *Nature Genetics*, 3 *Nature Reviews Genetics* (összefoglaló), 1 *Science*, 1 *Cell*, 3 *Nature Communications* és 3 *PNAS* közlemény található többek között Pál Csaba tekintélyes publikációs rekordjában. Ez a lista még nemzetközi mércével nézve is egy kivételesen kiemelkedő tudományos teljesítményt tükröz. A legtöbb előbb felsorolt közleményben a Jelölt első vagy utolsó szerző, tehát meghatározó szerepet játszott az adott téma iniciálásában és kivitelezésében. Nem elrugaszkodott megállapítás azt kijelenteni, hogy Pál Csaba a mai evolúciós irányú rendszerbiológiai kutatások egyik meghatározó (vezér)alakja, megalapítója (a szó nemes értelmében, pionírja). A Jelölt viszonylag fiatal életkora ezt a teljesítményt még jobban kiemeli. Meggyőződésem, hogy a 4 fő fejezet egyike is bőven elegendő lett volna az MTA doktori fokozat megszerzéséhez. Másképpen fogalmazva, Pál Csaba MTA doktori értekezése már évekkel korábban is megszülethetett volna. Ennek tükrében a „bíráló” alapvető funkciója

„a bíráló” okafogyottá válik, és ennek megfelelően a továbbiakban elsősorban az értekezés bemutatására és értékeinek taglalására szorítkozom.

Az első két fő fejezetben azt az izgalmas kérdést taglalja, hogy a legtöbb organizmusban egyetlen gén elvesztése miért nincs hatással a túlélésre. Élesztőben a gének kb. 20%-a esszenciális (letális mutációk), míg fonalférgekben (*C. elegans*) ez az arány kb. 7% (meglepően kevés). Metabolikus hálózatok elemzésével igazolta, hogy a legtöbb gén elvesztése csak bizonyos körülmények között nem jár együtt a fitness csökkenésével. A nélkülözhető gének közel 50%-a inaktív állapotban van laboratóriumi körülmények között. Egy gén elvesztése kétféleképpen kompenzálódhat; a gén redundáns funkciójú változatával (15-30%) vagy anyagcsere útvonalak átrendeződésével (5-17%). Az evolúciósan fixálódott génvesztés adaptív genomi változást mutat; egyrészt szelekció a DNS szintézis csökkent költségére (nem használt szekvenciák erodálása, genom anyagtakarékosság - baktériumokban), másrészt szelekció adott környezetben káros génfunkciók elvesztésére. Ebben a részben arra az esszenciális kérdésre is rávilágít, miszerint hogyan zajlik az evolúció (Fisher vs. Wright): előnyös mutációk felhalmozódásán keresztül vagy feltételesen káros mutációk felhalmozódásán keresztül, amelyek új – egyébként nem bejárható – evolúciós utakra engednek bejutni. Kimutatta, hogy a nagymértékben expresszálandó gének lassabban evolválódnak. Ez azt implicálja, hogy a fehérjék evolúciós rátája elsősorban az expressziós szinttől és kevésbé a funkcionális fontosságtól függ.

A 3. fő részben a Multiplex Automatizált Genommérnökség (MAGE) részleteiről (a *mismatch* hibajavítás egy domináns mutációja, amellyel reverzibilisen inaktiválható a hibajavítás) és annak átvihetőségéről egyik fajból a másikba (PORTMAGE) ír. Ennek az eszköznek a segítségével kísérletes alátámasztást ad az addig leginkább modellezéssel vizsgált genom evolúciós kérdésekre. Az eredmények tükrében megállapítja, hogy a legtöbb gén specifikus körülmények között válik esszenciálissá, így standard laboratóriumi körülmények között a gének kb. 50%-a inaktív. Ugyancsak kimutatja, hogy a horizontális géntranszferrel felvett új gének többnyire esszenciálisak, fontos funkciójuk van még stressz-mentes körülmények között is. Ezek az eredmények elvezethetnek egy minimál bakteriális genom létrehozásához és jellemzéséhez.

Végül az utolsó fő fejezetben a kollaterális szenzitivitását (egy új antibiotikum rezisztencia kialakulása megnöveli az érzékenységet egy másik antibiotikummal szemben) mechanizmusát vizsgálja kísérletes körülmények között. Ennek a résznek az egyik fontos megállapítása, hogy fokozatosan növekvő antibiotikum koncentrációjú közegben evolválódó törzsek közel fele egyszerre több antibiotikummal szemben is rezisztenssé válik (párhuzamos mutációk következtében), és ez a keresztrezisztencia hálózat előre jelezhető. A másik fontos eredmény a kollaterális szenzitivitásra

vonatkozik: egy új antibiotikum rezisztencia kialakulása általában egy másik antibiotikummal szembeni (ko)szenzitivitással jár együtt.

Az értekezés formai elemzése

Az értekezés angol nyelven íródott. A dolgozat tömör, közérthető és világos gondolatvezetésű. A szerző néhány mondattal is képes egy-egy tudományterületet kielégítően bemutatni, illetve az eredmények jelentőségét taglalni. A szövegben csupán helyenként (összesen 2-3 alkalommal) található elírás, gépelési vagy szerkesztési hiba. A közel 50 oldalnyi terjedelem után a Jelölt néhány releváns közleményt csatolt az értekezéshez. A terjedelmet tekintve ebben az esetben kifejezetten célszerű lett volna egy rövidebb, tézispontokban összefoglalt értekezés vagy egy részletesebben megírt hosszabb dolgozat. Szívemhez szólóan kezdődik az értekezés: az első lapon a néhai Dr. Molnár István evolúcióbiológusnak állít emléket, aki köztudottan inspirált egy fiatal generációt élvezetes tudományos eszmecsereivel. E generáció egyik képviselője Pál Csaba. A csatolt saját publikációk közül számomra egy kifejezetten hiányzik, amelyre fontos eredmények kapcsán számos alkalommal utal vissza a 3. fő fejezetben (Nyerges A, és mtsi. PNAS 113: 2502-7; 2016).

Az értekezésre vonatkozó kritikai megjegyzések, kérdések

Az értekezés egyik számomra furcsa aspektusa a szerző saját munkáira tett néhány „önértékelő” megállapítása. Ilyenek pl. a „... we also had a pivotal role in establishing the emerging field of evolutionary systems biology”, vagy „The approach developed by our group is now a major trend”, vagy „...the concept of collateral sensitivity is emerging as one of the leading concepts in antibiotics research”. Szerencsésebb, ha ezeket a megállapításokat inkább mások teszik meg.

A génvesztést kompenzáló mechanizmusok leírásánál hiányoltam a redundáns funkciójú génváltozatok taglalását. Kérem említse meg, milyen „génváltozatok” lehetségesek még a paralóg szekvenciákon túl.

Ebből következően elképzelhetőnek tartja-e, hogy egy gén null alléljének fenotípusánál erősebb fenotípust produkálhat a gén csendesítése (genetic compensation)?

Ha bizonyos (adott körülmények között káros funkciójú) gének funkcionális inaktiválódása adaptív előnyt szolgáltat baktériumokban, akkor miért nem találunk sok olyan gént a mikrobiális genomokban, amelyeknek csak egy kis része hiányzik (egy mikrodéláció sokszor eredményez *frame shift* mutációt, és ezáltal elegendő a génfunkció elvesztéséhez)? Ezzel szemben az elvesztésre szelektált gének leggyakrabban

mikrodeléciók sorozatán keresztül teljesen erodálódnak a genomokból (genom anyagtakarékosság). Gyorsan fluktuáló (természetes) környezetben lehet-e specifikus génfunkciók elvesztésének adaptív előnye? Eukariótákban az így elvesztett gének új körülmények közé kerülve már hiányozhatnak (fenotípusos hatás). Milyen mechanizmussal lehet visszatölteni az egyszer már fixált deléciókat (elvesztett genetikai információt) az eukarióta genomokban? Miért és hogyan növekszik az eukarióta genomok mérete az adaptív génvesztés tükrében?

Az antibiotikum kollaterális szenzitivitásra vonatkozó eredmények hoztak-e már valós medikális alkalmazhatóságot? Az eredmények alapján bevezették-e már a klinikumban két olyan szer használatát, amelyek között kollaterális szenzitivitás áll fenn?

Értékelés, ajánlás

Az értekezésben bemutatott problémakörök mindegyike fontos, alapvető biológiai problémát boncol. Az ezekre vonatkozó bemutatott eredmények némelyike jelentős orvosbiológiai alkalmazásokat rejt. Eredményei például hozzájárulhatnak ahhoz, hogy jobban megértsük az antibiotikum rezisztencia/érzékenység kialakulásának komplex molekuláris hátterét. Egy rendszerbiológushoz méltóan a vizsgált kérdések sokfélék, ami a Jelölt széles biológiai érdeklődését mutatja. A Jelölt egyik legnagyobb erénye, hogy az elméleti megközelítést és modellezést sikerült modern kísérletes (pl. genom szekvenálás) technológiákkal kombinálnia. A kísérletes megközelítés pedig az evolúciobiológiát egy sokkal jobban prediktálható tudományterületté transzformálja. Az értekezésben a Jelölt egyben felhívja a figyelmet a kísérletek korlátjaira (pl. állandó körülmények, benne a gének jelentős része nélkülözhető).

Az elmúlt években a Jelölt laboratóriumában számos sikeres PhD program fejeződött be. Az általa irányított hallgatók egy része külföldön folytatta kutatómunkáját, ami azt mutatja, hogy a Jelölt egy sikeres tudományos iskola (*Evolutionary Systems Biology*) alapjait rakta le az MTA Szegedi Biológiai Kutatóközpont Biokémiai Intézetében.

Az értekezés és az értekezés alapjául szolgáló kutatómunka mindenben megfelel az MTA doktora cím odaítélésével kapcsolatban támasztott feltételeknek, ezért feltétel nélkül javaslom és támogatom Dr. Pál Csaba számára az MTA doktora cím adományozását.

Tisztelettel,

Budapest, 2018. február 6.



Vellai Tibor, Ph.D., D.Sc.
egyetemi tanár
ELTE Genetikai Tanszék