



Biological Research Center
Hungarian Academy of Sciences
Center of Excellence of the
European Union
INSTITUTE OF BIOCHEMISTRY

H-6726 Szeged, Temesvári krt. 62.
H-6701 Szeged, P.O.Box 521.
Tel.: +36-62-599-654
Fax: +36-62-433-506
e-mail: bkttik@brc.hu
www.brc.hu/sysbiol/

Szeged, 2018.02.12.

MTA doktori dolgozat

Dr. Pál Csaba

Válaszok Dr. Vellai Tibor kérdéseire

Mindenek előtt szeretném megköszönni az értő és gondolatébresztő észrevételeket. Alant a részletes válaszok:

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.

Teljesen egyetértek: ez valóban nagyon sajnálatos és tanulságos is egyben.

A génvesztést kompenzáló mechanizmusok leírásánál hiányoltam a redundáns funkciójú géneváltozatok taglalását. Kérem említse meg, milyen „géváltozatok” 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)?

A teljes gén elvesztését okozó mutációk egy jelentős része csak átmenetileg káros, mivel a genom más részein bekövetkező adaptív mutációk révén ezek a káros hatások kompenzálhatóak (Szamecz és kollégái 2014). Mik lehetnek ennek a jelenségnek a molekuláris mechanizmusai? Azt találtuk,

hogy a kompenzáló, adaptív mutációk többnyire hasonló funkciójú vagy azonos fehérje komplexbe tartozó géneket érintenek. Azonban ritkán érintik az elvesztett gén egy paralógját (Szamecz és kollégái 2014).

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 mikrodéléción sokszor eredményez *frame shift* mutációt, és ezáltal elegendő a génfunkció elvesztéséhez)? Ezzel szemben az elvesztésre szelektált gének leggyakrabban mikrodéléción sorozatán keresztül teljesen erodálódnak a genomokból (genom anyagtakarékosság).

Erre nem tudom a pontos választ, és elismerem, hogy ez a genom anyagtakarékosság elvét támogatja.

Gyorsan fluktuáló (természetes) környezetben lehet-e specifikus génfunkciók elvesztésének adaptív előnye? Eukariótákban az így elvesztett gének új körülmények közé kerülve már hiányozhatnak (fenotípusos hatás).

Újabb vizsgálatok alapján lehet. Sörélesztőben számos olyan gént ismerünk, amelyek kiütése előnyös "A" de hátrányos egy másik "B" környezetben (Qian és kollégái Cell Rep 2012).

Milyen mechanizmussal lehet visszatölteni az egyszer már fixált deléciónkat (elvesztett genetikai információt) az eukarióta genomokban?

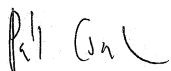
A kulcs itt a molekuláris promiskuitás, melyet a metabolizmus példáján keresztül mutatok be. Néhány éve Papp Balázs kutatócsoportjával igazoltuk, hogy sok enzim substrát specifikitása viszonylag alacsony. Ezért az enzimek a fő reakció mellett számos más reakciót is katalizálhatnak kisebb-nagyobb hatékonysággal (Szappanos és kollégái PNAS 2016). Ezáltal a tankönyvekben ismert biokémiai útvonalak mellett kialakulhatnak más alacsonyabb rátával működő látens útvonalak is, melyet a szakma "underground" metabolizmusnak hív (D'Ari Bioessays 2008). Ha egy adott kulcsfontosságú enzim inaktiválódik, akkor a káros hatás gyakran csak átmeneti. Ezen látens reakciókat kódoló enzimek alacsony hatásfokkal ugyan, de képesek kompenzálni a gén hiányát. Ehhez gyakran elegendő - egyetlen másik enzim duplikációja és a megfelelő enzimaktivitás növekedése mutációk révén az egyik kópiában.

Miért és hogyan növekszik az eukarióta genomok mérete az adaptív génvesztés tükrében?

Eugene Koonin szerint két genetikai mechanizmus összjátéka határozza meg a gén számát eukariótákban. Gének, nagyobb genom szakaszok duplikációja és deléciója (Wolf és Koonin Bioessays 2013). Erre épül rá a természetes szelekció, ami előnyben részesítheti mindkét folyamat az ökológiai tényezők függvényében.

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?

A bakteriális kollaterális szenzitivitás 2013-ban került újra az érdeklődés középpontjába (Lázár és kollégái 2013, Imamovic és Sommer 2013). Azóta valóban ez a legsürgetőbb kérdés, hogy van-e a jelenségnek valódi gyakori jelentősége. A kollaterális szenzitivitás elve alapján terveztek olyan beta-laktam antibiotikum kombinációkat, amelyek sikeresen irtották az MRSA (Methicillin rezisztens Staphylococcus aureus) –t in vitro és egér kísérletekben egyaránt (Suckow és kollégái Nature Chemical Biology 2015). Kollaterális szenzitivitást mutató antibiotikum kombinációk pedig csökkentik egyes rezisztencia mutációk elterjedését a klinikai gyakorlat során is (Imamovic és kollégái Cell 2018).



Dr. Pál Csaba

MTA Szegedi Biológiai Kutatóközpont