

Bírálat

Pál Csaba: *Evolution and systems biology*

című MTA Doktori Értekezéséről

Pál Csaba értekezése 6 publikáción alapul, ebből egy a Nature-ben, kettő a Nature csoporthoz tartozó más folyóiratban, egy pedig a PNAS-ben jelent meg. A Szerző az MTMT adatbázis szerint 54 cikkére 4889 független hivatkozást kapott. Ez a teljesítmény egyértelművé teszi, hogy Pál Csaba az Akadémia Doktora címet megérdemli. Egyértelmű az is, hogy a számos cikk számos bírálója együtt sokkal jobban ért e teljesítmény részlet-ügyeihez, mint a jelen bíráló. A magam szerepét abban látom, hogy az összkép kapcsán tegyek fel olyan kérdéseket, amelyeket én tudok – s amelyek nem egyenletesen fedik le az értekezésben tárgyaltaakat.

Az értekezésben ismertetett vizsgálatok tágabb kerete, amely a dolgozat címét is adja, az evolúció és a rendszerbiológia kapcsolata. Ez a kapcsolat alapvető. Az evolúciós elmélet alap gondolata az, hogy minden genom szekvenciához tartozik egy fitness-érték, amely a genom reprodukciós sikerességét méri. A kapcsolat azonban rendkívül közvetett – lehet, hogy ez a legbonyolultabban közvetített kapcsolat, amivel a tudomány találkozik, és amivel megbirkózni feladata. A rendszerbiológia elvileg a komplex biológia rendszerek, mint egészek, elméleti modellezéséről szól – a gyakorlatban a sejtszintű komplexitás biokémiai alapú modellezését fedi ez a kifejezés. Pál Csabáék egysejtű szervezetek növekedési rátájának genetikai meghatározottságát tanulmányozzák. Mivel ezt a meghatározottságot alapvetően a metabolikus hálózat közvetíti, amelyről elég sokat tudunk, a metabolikus fluxusok modellezése alkalmas elméleti kerete ez empirikus kutatásnak.

A dolgozat alapvető rácsodálkozása az, hogy a szokásos laboratórium megközelítésben a gének többsége feleslegesnek tűnik. Kiderül azonban, hogy a feleslegesség környezetfüggő, és a valóságban ezek a gének is erős szelekció alatt állnak. A következő érdekes ügy a kompenzáló szelekció, amely meglepő könnyűséggel enyhítheti egy káros mutáció hatását. A dolgozat tanulmányoz továbbá egy nagyon speciális – de számunkra kiemelkedően fontos – speciális esetet, a többféle antibiotikumot tartalmazó környezethez való alkalmazkodás keresztteffektusait. Végül a dolgozat negyedik nagy ügye technikai jellegű: a pORTMAGE névre keresztelt genom mérnöki eljárás – amelyhez a jelen bíráló végképp nem tud hozzászólni.

Az evo-devo, azaz az evolúciós (egyed)fejlődésbiológia ügye – távolról nézve – elég hasonló az evolúció és a rendszerbiológia javasolt egyesítéséhez: a magasabbrendű állatok esetében az egyedfejlődés az egyik alapvető közvetítés a genomtól a fenotípusig. Első kérdésem ezzel kapcsolatos, és nagyon elvi jellegű: lát-e a Szerző mélyebb kapcsolatot e két irányzat között, és reális esélyt valamilyen szintézisükre? Vagy ami talán ugyanaz: képes lehet-e a rendszerbiológiai kultúra érdemben befogadni a sejtnél magasabb szerveződési szintet?

Ami viszont (szerintem) sokkal közvetlenebbül kapcsolódik a bemutatott munkákhoz, az az evolúciós ökológiai probléma, amely azt egysejtű szinten is fellép, de amely – tudomásom szerint – nem kap elegendő figyelmet. Ha egy adott környezetben a gének jó részére nincs igazán szükség, akkor arra gondolhatnánk, hogy a sok gént tartalmazó szervezeteket kiszoríthatják a sokkal specializáltabb, de jóval kisebb genommal rendelkező, s ezért gyorsabban reprodukálódó változatok. Miért ilyen bonyolult akkor egy baktérium? Nyilván egy lehetséges magyarázat az, ha a szervezet nem számíthat egy állandó környezetre, hanem képesnek kell lennie megélni sokféle körülmény mellett. Akkor viszont a

hosszútávú fitnesszt nem az egyes környezetekben külön-külön kellene meghatározni – tehát ismerni kellene a szervezet ökológiáját.

A teljes ökológiai megértéséhez persze nyilván nehéz eljutni. A konkrét flux-balance elemzés kapcsán szeretnék rákérdezni arra, milyen jellegű különbség volt a 282 vizsgált tápközeg között? (A Nature cikk ábrái néhány kombinációt mutatnak be.) Adódott valami olyasfajta tanulság, hogy minden esetben azok a gének esszenciálisak, amelyek az éppen jelenlévő tápanyag feldolgozásához szükségesek? Minden génhez meg lehet találni azt a környezetet, amelyben ő az esszenciális?

És mi is az, hogy fitnessz? A fitnessz fogalmával van egy alapvető ökológiai probléma, amelyet a genetikai gondolkodás nem eléggé tart számon. Állandó környezetben egy populáció előbb-utóbb lenyomja táplálékforrásait annyira, hogy egyensúlyba kerüljön – a növekedési rátával mért fitnessze tehát nulla lesz, amin ily módon nincs mit mérni. Ha viszont nem a leterhelt, hanem a telítési tápanyag-koncentráció mellett vizsgáljuk a növekedést (és gyakran az így mért növekedési rátát tekintik fitnessznek), akkor nem abban a környezetben tanulmányozzuk az organizmust, amelyben ténylegesen él. Például az egyetlen tápanyag által limitált organizmus esetén a versengést az a változat nyeri, amelyik a legalacsonyabb tápanyag-koncentráció mellett tudja fenntartani a populációját – s ennek nem kell azonosnak lennie a magas tápanyagszint mellett leggyorsabban növekedő változattal. A problémát nem oldja meg, csak elbonyolítja, ha a környezet nem állandó. Nem lehet, hogy a látszólag felesleges gének problémája ezekkel az ügyekkel kapcsolatos?

A pontos gondolkodás a referencia-változat egyensúlyi körülményei között (illetve a hosszútávú stacionárius fluktuáció kontextusában) vizsgálja az előnyös, vagy hátrányos mutánsok pozitív, vagy negatív növekedési rátáját, nem pedig ideális körülmények közötti pozitív rátákat hasonlítja össze. Ezt a gondolatot azonban különösen nehéz lesz implementálni akkor, ha a sejt életének, a rá ható szelekciós tényezőknek meghatározó eleme a fluktuáció.

S vajon meddig terjed a metabolikus fluxusokon alapuló megközelítés érvényessége? Egy jó körülmények között gyorsan osztódó sejt számára a biomassza-termelés alapvető, tehát könnyű elképzelni, hogy a fitnessz a fluxusokon múlik. Egy ilyen periódus azonban szükségképpen átmeneti. A rossz periódus túlélésével, a következő tápanyagforrás megtalálásával kapcsolatban ez már sokkal kevésbé világos.

A populációgenetika ökológiamentes hagyományának hallgatólagos feltevése az, hogy az ökológiai visszacsatolások nem-szelektívek, hanem minden változatra egyformán hatnak. Ezzel a feltevéssel lehet a szelekció gyakoriságfüggésétől eltekinteni. A feltevés lehet, hogy teljesül, lehet, hogy nem, attól függően, milyen tulajdonságot vizsgálunk. Biztosan érvénytelenné válik viszont, ha a gének összességét tesszük vizsgálat tárgyává. Azt kérdezem tehát, hogy lát-e a Szerző esélyt arra, hogy a metabolizmus modellezését ki lehessen egészíteni az ökológia realiztikusabb modellezésével?

S akkor lényegesen rövidebben a dolgozat további témáiról is.

A Szerző a dolgozat elején jogos büszkeséggel említi meg egy 2001-ben publikált eredményét arról, hogy egy adott gén evolúciós sebessége negatívan korrelál expressziós szintjével – amire egy paradigmaváltás kezdeteként tekintenek mások. A dolgozat azonban később nem utal erre a kérdésre vissza semmilyen módon. Kérdezném a Szerző későbbi kutatómunkájának esetleges kapcsolatát ezzel a korai eredménnyel, illetve azt, hogy hogyan látja ezen összefüggés helyét a mai kontextusban?

Nagyon érdekesnek találom a kompenzáló evolúcióról szóló eredményeket, különösen azt, hogy egy gén kiesése után a bekövetkezett negatív hatás jelentős mértékben, de nem teljes egészében kompenzálódik. A következőképpen vélem érteni a dolgot. Ha a metabolizmus evolúciósan jól be van

optimalizálódva, akkor a hálózat minden éle körülbelül arra a fluxusra képes, amelyre szükség van az optimális növekedés fenntartásához. Ha egy reakció kiesik, akkor a többi reakció lehetőségei kihasználhatatlanná válnak. Ettől hirtelen nagyon előnyössé válhatnak azok a mutációk, amelyek valahogy kerülőúton kipótolják a kiesett reakciót. Ugyanezek a mutációk nem vezetnének fitness-előnyre az eredeti kontextusban, amikor a hálózat egésze nem enged meg gyorsabb növekedést. Ez lehet a magyarázata annak, hogy a dolgozathoz csatolt PLOS Biology cikk sematikus 1. ábráján látható három fitness csúcs magassága nagyságrendileg hasonló, de a két „tartalék” csúcs magassága azért elmarad az eredetitől. Jól értem ezt? Lehet valahogy látni akár empirikusan, akár elméletileg, hogy valami ilyesmiről van szó?

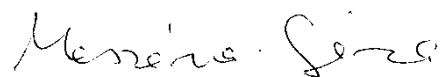
Valami hasonló történik talán, ha egy funkció nem mutáció, hanem antibiotikum hatására sérül? Lehet, hogy ilyesmi van az antibiotikum-rezisztanciák kölcsönhatásai mögött is?

A pORTMAGE módszerről szóló fejezet alkalmazásként egy a genomméret csökkenés okait vizsgáló kutatásról számol be. Az alapvető következtetés az, hogy nem-esszenciálisnak látszó genom-szegmensek kivágása nem vezet hatékonyság növekedésre; a negatív mellékhatások nagyobbak a kisebb genomméret energetikai előnyénél. De hát ez nem pont ugyanaz a kérdés, hogy a szóban forgó genomrészek valójában igenis esszenciálisak? Ha a genomméretnek nem lenne számottevő energetikai ára, akkor azt tapasztalnánk, hogy a baktérium-genomok tele lennének odakerült, teljesen funkció nélküli és nagyon gyorsan mutálódó szakaszokkal – ami nincs így. A lecsökkenő genomméretet nem tudnám mással magyarázni, mint a genomméret csökkentése irányába ható szelekcióval – természetesen csak akkor, ha valamiért (például nagyon stabil jó környezet) a genom egy része *tényleg* feleslegessé válik.

A pORTMAGE cikk egyébként a megjelenése óta eltelt rövid időhöz képest igen jó hivatkozottságú. Van a Szerzőnek áttekintése arról, mire kezdték el használni?

Összefoglalva: egyértelmű, hogy a dolgozatban bemutatott eredmények, a Szerző többi munkájával egyetemben, a nemzetközi tudományos élvonalhoz tartoznak – illetve helyenként ezek a munkák maguk az élvonal. Természetesen elfogadom a tézisfüzetben ismertetett tudományos eredményeket, és javaslom a nyilvános védés kitűzését.

Budapest, 2018. február 5.



Meszéna Géza

MTA doktora, egyetemi tanár