

Bírálói vélemény

Dr. Papp Balázs

„*Evolutionary genetics in the era of genome-scale modelling*”

c. doktori disszertációjáról

Papp Balázs disszertációjában genom alapú anyagcseremodellek alkalmazását mutatja be evolúciobiológiai kérdések megválaszolására. A kérdések egy része igen régi, és igen időszerű volt, hogy választ kapjunk rájuk.

Juhász-Nagy Pál után szabadon a tudomány modellek és kísérletek sorozataként halad előre. A disszertációban bemutatott eredmények ezen mechanizmusnak a tökéletes példái. A genom alapú anyagcserehálózatok kísérletes eredményeken alapulnak. Maguk a teljes genom-szekvenciák kísérletek eredményei, és a gén-funkció megfeleltetés (annotáció) egy része is kísérletesen megalapozott. Itt amúgy a szimplán elméleti megközelítés, azaz a hasonlóságon alapuló annotáció nagyon sok hibával terhelt, és szükséges a megfeleltetés kísérletes alátámasztása. Egy jól alkalmazható, tehát predikciókra is alkalmas, anyagcseremodell önmagában is az empiria és az elmélet iterációjának eredménye. Végül van egy modellünk arról, hogy egy anyagcsere hogyan működik egy igen absztrakt szinten. Ezt a modellt lehet faggatni. De az eredményekkel vissza kell térni a laborba. Papp Balázs nagydoktori disszertációjában olyan példák vannak, amelyek evolúciobiológiai kérdéseket szegeznek anyagcsere modelleknek, kapnak rá egy választ és visszaviszik a laborba validálni azokat.

Papp Balázsek vizsgálták a minimális genom lehetőségét. A minimális genom ismerete fontos az élet keletkezése szempontjából, mert ismernünk kell azt a minimális anyagcseret, amivel egy sejt működhet. Másrészt a minimális anyagcserejű szervezetek szintetikus feladatokra is alkalmazhatóak lehetnek. A genomredukciós vizsgálathoz a legismertebb bakteriális anyagcserehálózatot, az *Escherichia coli* anyagcsere modelljét alkalmazták. Ebből üttöttek ki, *in silico*, géneket és nézték, hogy a megmaradt anyagcserehálózat képes-e még a biomassa termelésére. A minimális genomokat alapvetően a lehető leggazdagabb környezetben keressük, ez teszi lehetővé a génszám drasztikus redukcióját. A disszertáció második fejezetében bemutatott vizsgálat alapján az episztázisok egy része a párhuzamos reakciókon alapul. Ezek közül végül elég egynek megmaradnia. Az episztázisok / genetikai interakciók anyagcseremodelleken való elemzése viszont azt is megmutatta, hogy a sejtszintű működés, szabályzás és hasonló, nem-anyagcsere funkciók esszencialitásáról keveset mondanak ezek a modellek. Így a genomminimalizálás lehetőségét túlbecsülik. Bár a disszertáció pontosan nem részletezi a génszám minimalizálás mértékét (245 ± 6.48), de az az igen redukált genomú *Buchnera* fejkéhez hasonló. A *Buchnera* fajoknak ennél – a fentebb említett indokok okán – nagyobb a genomja.

Az adaptív evolúció lehetőségét nagyban szűkítheti a meglevő vagy lehetséges variációk, amelyeken a szelekció hathat. Az evolúció modern szintézisében alapvetően direkt evolúciós utat képzeltek egy kiindulási és egy szükséges végállapot között. Erre a bőven a molekuláris forradalom előtti modellekre mutogatnak azok, akik még mindig túl elképzelhetetlennek látják az evolúciót. Közben viszont – ahogy a disszertációban bemutatott elemzés – a variabilitás lehetősége és a bejárható evolúciós utak sokkal színesebbek, mint korábban gondoltuk.

Egyrészt az enzimpromiszkuitás okán eleve van a rendszerben egy olyan variabilitás, ami többet enged meg, mint ami az elsődleges enzimfunkcióból következik. Tehát a fenotipikus variabilitás lényegesen nagyobb. A disszertációban idézett, de részletesen nem kifejtett cikke a Szerzőnek (Guzman *et al.* 2019) meg is mutatja, hogy ezen variabilitáson a szelekció hathat. Másrészt egy új, öröklődő fenotípusos állapotot el is kell érni. Ehhez nem minden esetben elégséges egyetlen gén megváltozása (akár az előbb említett enzimpromiszkuitással vagy horizontális géntranszferrel) hanem több gén is szükséges lehet. A több gént magába foglaló változásokkal az a gond, hogy az evolúció sem nem képes egyszerre produkálni több újdonságot, sem nem előrelátó. Viszont, változó környezetben (és mi másért kéne változnia egy élőlénynek, ha nem a környezet változása okán) lehetséges az enzimfunkció szerzésnek olyan útja, amely minden lépésében adaptív és végül eredményezi a szükséges új funkciót. Az evolúciós út nem közvetlen olyan szempontból, hogy nem rögtön egy végállapotra van szelekció. Van köztes állapot, például egy másik cukorforrás hasznosítása, amelyen keresztül, tehát indirekten, vezet az út a végállapotba.

A disszertáció angol nyelven íródott, öt tudományos értekezésem alapszik (bár a Szerző további cikkei is szerepelnek a hivatkozásokban) és tézises jellegű, azaz alapvetően a kérdésfeltevéseket és az eredményeket, valamint azok megbeszélését tartalmazza, a technikai részletek nincsenek kifejtve. Az értekezés olvasható, jól követhető. Apró formai megjegyzéseim a bírálatom végén találhatóak.

A legfontosabb eredmények véleményem szerint a következők:

- A teljes genom-alapú anyagcserehálózatok alkalmasak evolúciós kérdések megválaszolására.
- Az episztázisok egy része jósolható a teljes genom-alapú anyagcserehálózatok ismeretében. Ezen episztázisok többségükben környezetfüggőek.
- A redukált / minimális genomok predikciója lehetséges anyagcserehálózat-modellek alapján. Az evolúciós esetlegességek egy ilyen genomredukció során befolyásolhatják a végeredményt.
- Az enzimpromiszkuitás következtében egy anyagcserehálózatban van elég variabilitás, amelyen a szelekció hathat és adaptáció lehetséges. Azaz nem szükséges a semmiből új génnek létrejönnie.
- Az evolúció két anyagcsereállapot között szükségeltethet több lépést és elképzelhető a lépések olyan sorrendje, hogy mindegyik lépés adaptív bizonyos környezetben. Így bár a közvetlen evolúció nehezen magyarázható, a közvetett – kerülőúton – végbemenő minden lépése szelektíven előnyös.

Kérdéseim:

- A disszertáción végigvonul a semleges evolúció és az adaptív evolúció konfliktusa, de részletes kifejtésre nem kerül. Hogy látja a Szerző az anyagcsere evolúció tekintetében ezt a kérdést?
- A gépi tanulási módszerek, amelyek tudtommal egyfajta fekete dobozként teremtnek kapcsolatot a bemeneti adatok és kimenetként várt jellemzők között mennyire segítenek a mechanizmusok megértésében.

- Mennyivel ad többet egy fluxusegyensúly analízis (FBA), ahhoz képest, hogy magában a hálózatban megkeressük, hogy a biomassa előállítható? Tehát csak hálózatként kezeljük az anyagcserehálózatot és az „átfolyásokkal” nem foglalkozunk?
- Az alkalmazás lehetősége többször felmerült a disszertációban. Az *E. coli* és élesztő anyagcserehálózatán kívül melyik van még olyan szinten, hogy közel ilyen szintű vizsgálatokra alkalmas legyen? Úgy is kérdezhetem, hogy miért érezhetem úgy, hogy manapság nincsenek nagyon új fajokra modellek?

Összefoglalva a disszertációban bemutatott tudományos eredmények elegendőek az MTA doktori fokozat megszerzéséhez, és így javaslom a nyilvános vita kitűzését.

Budapest, 2022. szeptember 22.

Dr. Kun Ádám

Apró megjegyzések

7. old. Itt van először említve az *E. coli*, amit ilyenkor viszont ki kell teljesen írni, azaz *Escherichia coli*. Amúgy a 22. oldalon ki is van írva egyszer, de az a teljes szöveg szempontjából már túl késő.

10. old. Az ábra jobb oldala kilóg a margóból. A tengelyfeliratok lehetnének lényegesen nagyobbak.

13. old. Amennyiben az ábraaláírás dőlttel van szedve, úgy a szövegben amúgy dőlttel szedendő szavak/kifejezéseket normál szedéssel kell elhelyezni. Olyan kifejezésekre gondolok, mint az *in vivo*, *in silico* vagy a fajok latin nevei.

14. old. 5. sor végén a „be” helyett „by” kéne

16. old. Valahol megjegyeztem volna, hogy az *E. coli* és a *Buchnera* elég közel áll egymáshoz a törzsfán (Gammaproteobacteria, Enterobacteriales). Ezért lehet párhuzamot vonni a két eredmény, azaz az *E. coli* modell redukálása és a *Buchnera* redukált genomja között.

6. ábrán a szimbólumok nagyon apróak. Az ábraaláírásban hiányozhat egy citáció, mert csak a helye „ref” szerepel ott.

28. old. Az első sorban egy matematikai kifejezésben a kitevő átkerült a következő sorra. Ez elkerülhető, ha tényleg képletként vannak beszúrva a szövegbe.

28. old. Az *E. coli* dőlttel szedése elmaradt az utolsó előtti sorban. Hasonló hibából van még három a 34. oldalon.

31. old. Egy referencia beillesztése nem volt sikeres az utolsó előtti sorban.