

## Válasz Dr. Czárán Tamás bírálataira

Először is szeretném megköszönni az értekezésem bírálatát és a gondolatébresztő kérdéseket. A feltett kérdésekre az alábbiakban válaszolok.

### II. fejezet:

**Technikai jellegű kérdésem, hogy a pozitív és negatív episztatikus kölcsönhatások pontosságának (accuracy) meghatározásánál az alkalmazott cutoff-értékek mire vonatkoztak? Gondolom, a 2. ábra plotjain az egyes pontok egy-egy cutoff-értékhez tartoznak, de azok konkrét értéke sem derül ki az ábrából (talán lehetett volna szín-kódolni őket).**

A küszöbértékek a számítógépes modellezéssel jóslott episztázisra vonatkoznak: csak a küszöbértéknél erősebb episztázist tekintjük úgy, hogy a modellben két gén kölcsönhat. A 2. ábrán mutatott görbék pedig mindegyik előforduló episztázis érték mentén kiértékelik a jóslási pontosságot. Például a legerősebb negatív episztázis értékek -1 körüliek, amelyek szintetikus letalitásnak felelnek meg (a két gént külön kiütve semmilyen fitneszcsökkenést nem látunk, de együtt kiütve életképtelen a sejt). A kísérletes adatokból származó episztázisra ebben a kiértékelésben nem alkalmaztunk küszöbértéket, hanem eleve egy nagyobb megbízhatósági adatsorból indultunk ki ami korábbi validálás alapján lett megállapítva (Costanzo et al. 2010). Ez sajnos valóban nem derül ki a dolgozatból.

### III. fejezet:

**Nyilvánvaló, hogy az endoparazita genomjából hiányzó, a szabadon élő ősből esszenciális metabolikus enzimek termékeit a gazdasejt szolgáltatja a parazita számára. Ez viszont azt teszi szükségessé, hogy a parazita által nem termelt esszenciális metabolitok átjussanak**

**annak sejtmembránján. Vannak-e olyan transzport-fehérjéket kódoló gének a redukált *Buchnera*-genomban, amelyek ezt a funkciót látják el, és az *E.coli* genomjában nincsenek jelen?**

**Ezzel összefügg a genom-redukció predikciójára vonatkozó eredeti kérdés megfordítása: mennyire kellett az *E.coli* és a *Buchnera* genomok különbségei, vagyis az utóbbiból hiányzó gének, valamint a gazda metabolikus reakcióhálózatának ismeretére támaszkodni a parazita környezeti inputjának (a gazdasejtek által a parazitának szolgáltatott metabolitoknak) az azonosításához?**

A két kérdést együtt válaszolnám meg, kezdve a másodikkal. A körkörös érvelés elkerülése végett a szimulációk során nem használtuk fel a genomok különbségeire vonatkozó információt. A *Buchnera* genomi információját kizárólag az eredmények ellenőrzésére használtuk. Ehelyett a klasszikus élettani irodalomra hagyatkoztunk amely megállapította, hogy a *Buchnera* a gazdasejtből glükózt és glutamátot vesz fel és cserébe esszenciális aminosavakat és riboflavint állít elő a gazda számára. Meglepő módon csupán glükóz és glutamát felvételét megengedve is jól lehetett jósolni a ma élő *Buchnera* anyagcserehálózatát. Természetesen a valóság ennél jóval bonyolultabb és számos metabolitcserét leírtak vagy feltételeznek a baktérium és a gazda között. Például a *Buchnera*-ból hiányzik számos enzim ami nem esszenciális aminosavak és lipidmolekulák szintézisét végzi.

Logikus tehát a feltételezés, hogy a *Buchnera*-ban számos transzporternek kell működnie. Ezért különösen meglepő volt, amikor kiderült, hogy a genomjában csak nagyon kevés szubsztrát-specifikus transzporter génje található. Egyes szerzők szerint a *Buchnera*-ban megmaradt flagelláris fehérjék tölthetnek be általános transzporter szerepet, miközben az eredeti flagellum funkciójukat elvesztették (Shigenobu et al. Nature 2000). Ez tulajdonképpen felfogható egy új, az *E. coli*-szerű ősből hiányzó, általános transzporternek.

**IV. fejezet:**

**Lehet-e tudni valamit arról, hogy a natív metabolizmusba nem integrált, pl. egzotikus termékeket produkáló, ill. esetleg a natív hálózattól teljesen izolált mellékreakciók hasznosulnak-e valamely környezetben a baktérium rátermettsége szempontjából? Másrészt: van-e ezeknek már ismert, igazolt szerepe a biotechnológiában?**

Több olyan olyan eset is ismert amikor a natív hálózathoz közvetlenül nem csatlakozó mellékreakciók hasznosulnak. Ilyenkor több mellékreakció összekapcsolása teremti meg az összeköttetést a natív anyagcserével. Az egyik természetből ismert példa egy növényvédő és favédőszer molekula (pentachlorophenol) többlépéses lebontó útvonala a *Sphingomonas chlorophenolica* talajbaktériumban, ami lehetővé teszi ennek a toxikus xenobiotikumnak az ártalmatlanítását (Copley, Trends Biochem 2000). Mivel ezt növényvédőszerként csak 1936-ban kezdték el használni, ezért feltehetően ez az útvonal egy rendkívül friss evolúciós termék.

Biotechnológiai célú alkalmazásra érdekes példa az artemizinin nevű maláriaellenes gyógyszer szintézise. Ebben az esetben egy enzim mellékaktivitásának módosításával sikerült az artemizinin elővegyületét hatékonyan megtermelni *E. coli*-ban (Jeffrey és mtsai. ACS Chemical Biol 2009).

## **V. fejezet:**

**Sikerült-e a vonatkozó cikkek megjelenése óta azonosítani (saját kísérletekkel, vagy irodalmi adatok alapján) más komplex adaptív reakcióutakat, amelyeket változó környezetekkel indukáltak?**

Igen, egy tanulmány számos ilyen jóslott reakcióutat leírt azóta. Martin Lercher és munkatársa nemrég szisztematikusan feltérképezte, hogy a kólibaktérium fajon belüli metabolikus eltérései milyen génnyerési eseményekre vezethetők vissza (Pang és Lercher PNAS 2019). Filogenetikai és anyagcseremodellizési vizsgálatokkal rekonstruáltak több mint 3000 fenotípusos újítást, azaz amikor valamely tápanyag hasznosítására szert tett a kólibaktérium a faj evolúciós története során. A rekonstruált újítások mindegyike megmagyarázható olyan rövid DNS szakasz horizontális felvételével, amely közvetlen előnyt nyújt a befogadó hálózatnak. Az újítások 10%-a a törzsfa

valamely korábbi ágán megjelent újíásra ill. horizontális génfelvétetre épül. Tehát az anyagcserehálózat közelmúltban lezajlott bővülése számos esetben magyarázható egymás után bekövetkező környezeti alkalmazkodásokkal.