

## Válasz Dr. Kun Ádám bírálataira

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

**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?**

Ha az anyagcserehálózat szerkezetének evolúciójára összpontosítunk, akkor a semleges vagy közel semleges evolúció nyomait legtisztábban az endoszimbionta baktériumok genomcsökkenésénél figyelhetjük meg. Itt a gazdasejten belüli állandó és tápanyaggazdag környezet miatt egyrészt sok enzim felszabadul a szelekciós nyomás alól, másrészt a kis populációméret miatt az enyhén káros génvesztések is elterjedhetnek genetikai sodródással. E folyamatok eredményeként a hálózat erősen leegyszerűsödött. Fontos nyitott kérdés, hogy vajon ezek az egyszerűsödött hálózatok mennyire lennének képesek új funkciókat kialakítani adaptív evolúcióval, ha arra szelekciós nyomás történik? Egy nem publikált munkánkban azt találtuk, hogy a kis hálózatok rendkívül nehezen tudnak újra “kiterjedni”, ugyanis egy-egy új funkció nyeréséhez számos új enzim egyidejű megjelenését igénylik.

Ezzel ellentétes módon a semleges evolúció elvileg elő is segítheti az adaptív evolúciót. Baktériumokban a horizontális génátvitelnek köszönhetően folyamatosan megjelenhetnek új enzimfunkciók, amelyek semmilyen közvetlen hasznot nem hajtanak, de kis gyakorisággal jelen vannak a populációban mielőtt elvesznének. Andreas Wagner javasolta, hogy egy-egy ilyen enzim további enzimek beépülésének ágyazhat meg, amelyek együttesen már előnyt jelenthetnek (Wagner: *The Origins of Evolutionary Innovations*, OUP 2011). Ennek az elméleti lehetőségnek ellentmond az a szisztematikus vizsgálat, amelyet Martin Lercher kollégánk végzett *E. coli* törzseken (Pang és Lercher PNAS 2019). Filogenetikai és anyagcsere remodellezési vizsgálatokkal rekonstruáltak több mint 3000 fenotípusos újítást, azaz amikor valamely tápanyag hasznosítására szert tett a baktérium a faj evolúciós története során. Érdekes módon minden egyes újítás megmagyarázható olyan rövid DNS szakasz horizontális felvételével, amely közvetlen előnyt

biztosít a befogadó hálózatnak. Mindez nem támasztja alá a Wagner által vizionált neutrális köztes lépések szerepét.

**A gépi tanulási módszerek, amelyek tudtommal egyfajta fekete dobozként teremtenek kapcsolatot a bemeneti adatok és kimenetként várt jellemzők között mennyire segítenek a mechanizmusok megértésében?**

Valóban, a bonyolult gépi tanulási módszerek rendkívül sikeresen tudnak jóslni, de az eredmények mechanisztikus értelmezése komoly kihívást jelent. Megoldást jelenthet a gépi tanulás és a biokémiai modellek ötvözése. Az egyik lehetséges ötvözési mód, hogy a bemeneti adatokból biokémiai modellezés segítségével a hálózat állapotait leíró változókat gyártunk (pl. lehetséges fluxuselozslások), majd ezeket használjuk statisztikai modellezésre. Lényegében a kifehérítjük a fekete dobozt (Yang és mtsai 2019, Cell). Hasonló elven működött a II. fejezetben bemutatott automatizált hálózatjavítás, amely közvetlenül értelmezhető biokémiai változtatásokat javasolt. Egy ettől teljesen eltérő megközelítés, ha a biokémiai hálózat alsóbb szintjén fekete doboz jellegű gépi tanulással jósljuk az egyes enzimek tulajdonságait (pl. katalitikus állandók), majd ezeket bemenetként használjuk egy anyagcserehálózati modellben. Ekkor a hálózat szintjén történő vizsgálatok mechanisztikusan értelmezhetőek. Arra számítok, hogy a fehérjék szerkezetét és tulajdonságait jósló mélytanulási módszerek gyors fejlődésével ez utóbbi irány hamarosan teret kap.

**Mennyivel ad többet egy fluxusegyensúly analízis (FBA), ahhoz képest, hogy magában a hálózatban megkeressük, hogy a biomassza előállítható? Tehát csak hálózatként kezeljük az anyagcserehálózatot és az „átfolyásokkal” nem foglalkozunk?**

King és munkatársai kimutatták, hogy amennyiben csupán arra vagyunk kíváncsiak, hogy életképes-e egy hálózat, akkor egy, kizárólag a biomassza előállíthatóságát vizsgáló logikai modell is hasonlóan sikeres mint az FBA (Whelan és King 2008, BMC Bioinformatics 9: 97). Az ilyen logikai modelleket bizonyos gépi tanulási célokra fejlesztették (induktív logikai programozás) és inkább az információ-reprezentáció módja miatt hasznosak, nem pedig a jóslási sikerük miatt. A

logikai modellekkel szemben az FBA képes bizonyos mértékig kvantitatív jóslatokat is tenni, ugyanis figyelembe veszi, hogy a különböző útvonalak kémiai hozama más és más. Az FBA további előnye, hogy könnyedén realiztikusabbá tehető további biológiai információ hozzáadásával, pl. az enzimek maximális katalitikus sebességét leíró paraméterekkel.

**Az alkalmazás lehetősége többször felmerült a disszertációban. Az *E. coli* és élesztő anyagcserehálózaton 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?**

Valóban úgy tűnhet, hogy a kezdeti lelkesedés után lelassult az új modellek gyártása. Ám ez csak a manuálisan épített modellekre igaz. Ha figyelembe vesszük az automatizált vagy részlegesen automatizált módon épített modelleket, akkor szédületes fejlődés történt a közelmúltban. Például egyetlen cikkben több mint 7000, az emberi mikrobióta tagjait leíró genomléptékű modellt építettek (Heinken és mtsai. Biorxiv <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.09.375451v1.abstract>). Hasonló módon több mint 300 élesztőgomba fajra és 200 *Escherichia coli* törzsre elérhető már ilyen modell (Lu és mtsai. 2021, *Mol Sys Biol* 17: e10427; Monk 2022 *Phil Trans Roy Soc*). Mindez új lehetőséget teremt az összehasonlító evolúciós vizsgálatokra.