

## Bírálat

Papp Balázs: *Evolutionary genetics in the era of genome-scale modelling*

című MTA Doktori Értekezéséről

Az evolúciógenetika évszázados történetében nagyjából mostanra jutottunk el oda – legalább is a mikroorganizmusok metabolizmusát illetően – hogy a teljes genomon vizsgálhassuk az evolúciós mechanizmusokat. Elvileg eddig is tudtuk, hogy a különböző gének hatásaikban kölcsönhatnak egymással, hogy a gének hatása környezetfüggő, hogy az evolúció járhat akár új funkciók megjelenésével, akár pedig funkcióvesztéssel. Eddig is volt már sok konkrét történetünk számos konkrét gén evolúciójáról. De csak a Big Data korában jutottunk el oda, hogy a sok gén összességén vizsgálhatjuk kölcsönhatásaikat a környezet jellemzőinek függvényében. Erről szól Papp Balázs dolgozata.

Az értekezés 5 publikáción alapul, ebből három a Nature csoporthoz tartozó folyóiratokban, kettő pedig a PNAS-ben jelent meg. A jelölt három cikknek az utolsó szerzője. Az MTMT adatbázis szerint 81 közleményére 7193 független hivatkozást kapott. Ez a publikációs teljesítmény egyértelművé teszi, hogy a Szerző munkája a nemzetközi élvonal szerves része. A bemutatott munka részleteit a publikációk bírálói már elbírálták, a munka tágabb összefüggései szempontjából lesznek megjegyzéseim és kérdéseim. Kérdéseim egy része olyan, hogy valószínűleg választ kaphattam volna rájuk a hivatkozott irodalomból, vagy az dolgozat mögötti publikációk szuplementjeiből – de inkább megkérdezem őket, mert az alapvetőek és kíváncsi vagyok, hogy a Szerző hogyan gondolkodik róluk.

A Szerző vizsgálatai régi evolúciós kérdésekhez nyúlnak vissza. Az egyik ilyen, hogy nem tautológia-e a természetes szelekció elmélete? Azt mondjuk, hogy 'fittest wins', de azt nevezzük legnagyobb fitnessűnek, amelyik nyer. A cirkularitást elvileg az oldja fel, ha mechanisztikusan végigkövetjük a hatásláncot: hogyan határozza meg a genetika a fenotípust, az pedig az életmenet paramétereit, amelyek végül is meghatározzák a sikerességet (= fitness)? A gyakorlatban azonban nagyon nehéz volt ezt az utat ténylegesen bejárni – az élőlények ehhez túlságosan is bonyolult rendszerek. A genom-szekvenálás forradalma után az elmúlt évtizedre érett be a genom-metabolizmus leképezés felderítése a teljes sejt-metabolizmus vonatkozásában.

Az egyik legnagyobb kérdés: mi a fitness, és mekkora hányadban múlik a metabolizmuson? A vizsgálat alapja az 1. táblázatban ismertetett „flux balance analysis”, amely a metabolikus hálózat fluxusait optimalizálja a természetszerűen fennálló kényszerek – sztochiometriák és fluxus korlátok – figyelembevételével. A munkában tehát ennek az optimalizációnak a célfüggvénye a fitness proxija. A leírás azonban nagyon szűkszavú abban, hogy hogyan is határozódik meg ez a célfüggvény.

Annyi kiderül, hogy a növekedést egy pseudo-reakció reprezentálja, amely megszívja a növekedéshez szükséges metabolitokat. Jól értem, hogy ennek a pseudoreakciónak a maximálisan elviselhető értéke – azaz az elérhető biomassza-növekedési ráta – célfüggvény? Akkor ehhez kellene adatok arról, milyen arányban terheli a növekedés az egyes metabolitokat? Vagy ez a terhelés egyszerűen arányos a metabolit koncentrációjával a biomasszában?

A fitness azonosítása a biomassza produkcióval persze ugyanolyan naivítás, mint magasabbrendűeknél a fekunditással való azonosítás – de lehet, hogy proxinak jó. Biomassza növekedés nélkül természetesen semmi nincs, ahogy fertilitás nélkül sincs.

A kérdés különösen izgalmas a genom redukció III. fejezetben tárgyalt evolúciója esetében. Itt ugyanis intracelluláris endoszimbionta baktériumoknak szabadon élőkből való kialakulásáról beszélünk. A szimbionta evolúciója viszont egészen biztosan nem a saját biotermelésre optimalizál: szaporodási lehetősége jórészt a gazda szaporodásán múlik. A saját életfenntartás mellett a szimbiontának kell valami előnyt nyújtani a gazdának. A szimbionta túlzott szaporodása pedig kimondottan káros lenne a gazdának.

Ha a dolgozat nem is, a témáról szóló Nature cikk röviden említi, hogy a gazdának juttatandó metabolitok (riboflavin és esszenciális aminosavak a *Buchnera*-nál, kofaktorok és vitaminok a *Wigglesworthia*-nál) figyelembe lettek véve. Hogy kell ezt akkor érteni? Ezek a metabolitok is bekerültek a produkálható biotermelés-mixbe? És milyen súllyal? Vagy eleve a gazdának járó termékek termelésére optimalizálunk?

De lehet, hogy ezek a kérdéseim mégsem olyan fontosak: akkor nem, ha a vizsgált mutációk egy jelentős részétől nyilvánvalóan letális, mert összeomlik tőle a metabolizmus nagy része. Ilyenkor teljesen mindegy, hogy ezt hogyan is mérjük pontosan. A további kérdésem tehát az, hogy mekkorák voltak azok a küszöbök, amelyek eldöntötték, hogy egy gén eldobható-e? Mennyire függ az eredmény ennek a küszöbértéknek a megválasztásától? És a többi vizsgálatnál?

Mellékkérdés. Az *E. coli* genomjának mekkora hányada a metabolikus genom?

Egy másik kérdéskör. A flux balance analysis egy nagyon logikus leegyszerűsítése a sokkal több paraméteres reakciókinetikai leírásnak. Érdekelne, hogy mi a megértésünk e módszer korlátaitól? Ismerünk olyan eseteket, amelyben a flux balance kimondottan rossz eredményhez vezet?

A második fejezet egy izgalmas része az, hogy a gének kölcsönhatásainak jóslata javítható a hálózat módosításával. Érdekelne, hogy ezek a javítások mennyire meggyőzőek? Laikusként el tudom képzelni, hogy a hibákat meg lehet érteni, és érteni lehet, hogy a javítás után már rendben van. De azt is, hogy a gének kölcsönhatásainak jóslata semmiképp sem tökéletes, és pusztán véletlen, hogy a modell egy módosítása az elvárt eredményt adja. Általánosabban, mi a hibás jóslatok eredete? A hálózat nem elég pontos felderítése, vagy az, hogy a FBA csak egy közelítés?

A negyedik fejezet szintén egy régi – a talán a legrégebbi – általános evolúciobiológiai kérdést elemez: hogy keletkezhetnek a komplex adaptációk természetes szelekció révén? A kérdés már Darwin számára is ismert volt, az evolúciótagadók érvelése pedig mindmáig jórészt ezen a problémán alapul. A Szerző eredményei a klasszikus darwini választ támasztják alá. Ennek lényege az, hogy a komplex adaptációk olyan kis lépéseken keresztül jöhetnek létre, amelyek önmagukban is adaptívak, és amelyek véletlen megjelenése még nem elképzelhetetlenül valószínűtlen.

A kis lépéses adaptív evolúció mechanizmusnak a konkrét lehetőségeit láthatjuk a dolgozatban, illetve a mögötte álló publikációban a metabolikus hálózatok kontextusában. Lehet például, hogy a fokozatosan változó környezet teszi adaptívvá először az egyik lépést, aztán a másikat. Vagy lehet, hogy az először első lépés jár valamilyen metabolikus előnnyel, aztán erre épülve a második egy másik előnnyel. A két történetben közös, hogy a második lépés önmagában nem tudna működni, a kettő együttes megjelenésének pedig kicsi az esélye.

A Pál & Papp (2017) review cikk a Nature Evolution-ban részletezi a problémára adott különféle válaszokat, s a kis adaptív lépésekből álló út csak az egyik ezek közül. Felmerül például, hogy a valóságban nem csak pontmutációk vannak, hanem számos okból módosulhat a genom egyszerre több ponton is, egyáltalán nem kis valószínűséggel. A másik közkeletű válasz az, hogy neutrális evolúció viheti a génszekvenciát egy olyan pontra, ahonnan már közel van a cél, a komplex adaptáció. Magam

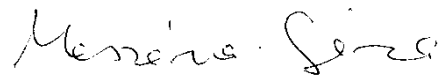
ezeket az alternatív magyarázatokat mindig nagy kétkedéssel fogadtam. A probléma nem az, hogy mitől változik a genom egyszerre több ponton, hanem az, hogy kicsi annak a valószínűsége, hogy egyszerre több ponton az *éppen jó* változás következzen be. *Ebben* nem fog segíteni semmilyen a szekvenciát nagyban változtató mechanizmus. Ha még valahogy el is képzelem (nehéz), hogy a hatalmas szekvenciaternek vannak nagyon speciális pontjai, ahonnan valahogy egy lépésben elérhető a komplex adaptáció, akkor miért gondoljam, hogy a véletlen bolyongás oda pont elvezet? A szekvenciater hatalmas, nem lehet azt teljesen bejárni a releváns időskálán. De persze lehet, hogy ezekben nincs igazam.

Kérdésem akkor az, hogy ismer-e a Szerző olyan vizsgálatokat, amelyek a komplex adaptációk ezen alternatív magyarázatának lehetőségét támasztják alá? Avagy kijelenthetjük, hogy a kis lépéses adatív út az út?

Összességében a dolgozat az evolúcióelmélet számos alapvető kérdését elemzi – és nagyjából arra jut, amit általában gondolni szoktuk. De immár úgy, hogy igazi élőlény igazi teljes metabolizmusán mutatja be a konkrét mechanizmust. És nem kell mindig azt kerülgetni, hogy a biológiai valóság reménytelenül komplex. Ettől érzi úgy a bíráló, hogy a dolgozatban tárgyalt vizsgálatokkal nagyot lépett előre az evolúció tudománya.

Egyértelmű, hogy Papp Balázs az Akadémia Doktora címet megérdemli. Elfogadom a tézisfüzetben ismertetett tudományos eredményeket, és javaslom a nyilvános védés kitűzését.

Budapest, 2022. december 5.



Mészéna Géza

MTA doktora, egyetemi tanár