

Szathmáry: Az evolúció nagy lépései és a robusztus genetikai rendszerek

Részletes jelentés 2004-2006

1) Korai evolúció, robusztus replikáció és reprodukció korai rendszerekben

Megmutattuk, hogy a sejten belüli genetikai rekombináció csökkentheti a populáció mutációs terhét, és ez az evolúció korai szakaszában növelhette a fenntartható genom hosszát (Santos et al. 2004).

Továbbfejlesztettük a korábban egyikünk (Sz. E.) által kidolgozott elméletet a korai, szegmentált genom dinamikus koegzisztenciájáról (a sztochasztikus korrektor modell). Megmutattuk, hogy ha a dinamikában az elpusztult protosejteket azonnal helyettesítik a túlélő populáció tagjai, úgy az együttélő gének számának a vezikulumok fizikai kapacitásán túl korlátja nincsen (Fontanari et al. 2006).

A korai sejt témakörében talán a legjelentősebb előrelépés az Eigen-féle hibaküszöbnek a valós katalitikus hatású RNS-eken mért teljesülése (Kun et al. 2005a,b). Mások kiterjedt laboratóriumi mutagenézis eredményeit elemezve megállapítottuk, hogy egy viszonylag nagy betűnkénti és replikációnkénti mutációs ráta mellett is fenn lehetne tartani egy kb. 100 génből álló minimális genomot. Ez megfelel a minimális sejtekre vonatkozó különféle irányú becsléseknek, ha leszámítjuk a DNS-replikációval és a transzlációval foglalkozó géneket.

Nagyívű áttekintést adtunk a protosejtek (a minimális élet) modelljeiről (Fernando et al. 2005). Definiáltuk az infrabiológiai rendszerek fogalmát, ezek lehetséges variánsait. Rámutattunk a korai anyagcsere elemzésének számos problémájára (Szathmáry, 2005). Elemeztük a minimális sejt logikai szerkezetét és megvalósíthatóságát (Fernando et al. 2005). Áttekintettük a korai replikáció és reprodukció modelljeit (Szathmáry, 2006).

Megfogalmaztuk az anyagcsere és a membrán koevolúciójának hipotézisét (Szathmáry, 2007). Eszerint akár autotróf, akár heterotróf jellegűek voltak a legkorábbi organizmusok, a membrán és az anyagcserehálózat evolúciója lényegében hasonló kényszerkapcsolatban volt, és a membrán szelektivitása együtt kellett nőjön az anyagcsere hálózat komplexitásával.

2) A genetikai robusztusság mechanizmusai

Régóta ismert, hogy legtöbb egyedi génkiütésnek nincs számottevő hatása az élőlény túlélésére. Többféle elképzelés is született e megfigyelés magyarázatára: i) a génkiütés csak a vizsgált laboratóriumi környezetben nem mutat hatást, de más környezetben igen, ii) a gén hiányát más gének kompenzálják, vagy redundáns duplikátumok, vagy kerülőutak formájában. Célul tűztük ki, hogy a biológiai rendszerek génkiütéssel szembeni robusztusságának lehetséges mechanizmusait a sörélesztő anyagcserehálózatának számítógépes modellezésével vizsgáljuk (flux balance analysis). Kimutattuk, hogy legtöbb enzim eltávolításának a hatása környezetfüggő, azaz a tápanyag-gazdag táptalajon nélkülözhetőnek tűnő enzimek többsége (37-68%) csak specifikus környezetben hordoz funkciót. A fennmaradó esetek többségét duplikált gének kompenzációjával magyarázhatjuk, és csak viszonylag kevés számú enzim az, melynek kiütését kerülőutak kompenzálják.

Eredményeink a Nature és PNAS hasábjain jelentek meg (Papp, Pál et al. 2004; Harrison, Papp et al. 2007).

3) Metabolikus hálózatok adaptív evolúciója

Számos megfigyelés alátámasztja, hogy a bakteriális anyagcsere új környezetekhez történő alkalmazkodásának gyakori módja a horizontális géntranszfer, azaz új enzimatikus gének felvétele más fajokból. Munkánkban az *E. coli* anyagcserehálózatának számítógépes elemzésével és filogenetikai vizsgálattal igyekeztünk megérteni e folyamat általános törvényszerűségeit. Eredményeink azt mutatták, hogy a géntranszferrel beépült új enzimek általában speciális környezeti feltételek mellett segítik a túlélést, és a hálózat szélére épülnek be (pl. transzporterek). Továbbá kimutattuk, hogy az enzimatikus gének horizontális átvitele nem független egymástól: amennyiben két enzim egyazon metabolikus útvonalban vesz részt, akkor sokkal nagyobb valószínűséggel épülnek be együtt a befogadó genomba, mintha funkcionálisan független gének volnának. Eredményeink a Nature Genetics folyóiratban jelentek meg (Pál, Papp et al. 2005).

4) Metabolikus hálózatok reduktív evolúciója

A természetben ma előforduló legkisebb méretű genomok többsége intracelluláris életmódot folytató parazita vagy endoszimbionta baktériumban található és szabadon élő fajok nagy méretű genomjából reduktív evolúció során alakult ki. Célunk az volt, hogy a genom egyszerűsödése során végbemenő génvesztéseket megpróbáljuk előrejelezni (pl. mely gének maradnak meg és melyek vesznek el). E célból az *Escherichia coli* baktériumot és közeli rokonát, az endoszimbionta *Buchnera sp* –t vizsgáltuk. Munkánk során evolúciós szimulációkat végeztünk, melynek segítségével egymást követő lépésekben vettünk el géneket az *E. coli* anyagcsere hálózatából egészen addig, amíg további gének elvétele már nem volt lehetséges, azaz minden meghagyott enzimatikus gén esszenciálissá vált és úgynevezett minimálm metabolizmus jött létre. Figyelembe véve az endoszimbionta jelenlegi életmódját (transzportált tápanyagok listáját), szimulációink segítségével kb. 80% pontossággal tudtuk előrejelezni a *Buchnera* fajok redukált genomja által kódolt enzimmészletet, demonstrálva ezzel, hogy egy evolúciós folyamat végállapota bizonyos esetekben előrejelezhető. Továbbá megállapítottuk, hogy az *E. coli* hálózatban jelenlévő kerülőutak miatt többféle, egymással egyenértékű minimál genom kialakulhat pusztán történeti esetlegességek folytán (Pál, Papp et al. 2006).

5) Robusztus egyedfejlődési mechanizmusok evolúciója

Munkánk során az indirekt egyedfejlődés és ezen keresztül a többfázisú életciklusok evolúciós kialakulását vizsgáltuk. Kialakítottunk egy olyan modellrendszert, amelynek keretein belül a hálózatelméleti, evolúciós és fejlődés-genetikai megközelítések együtt jelennek meg. Modellünkben az egyedi élőlényeket többsejtű transzkripcionális hálózatok reprezentálják. Az egyedek egy dimenziós sejt sorok, amelyekben ugyan az a gén hálózat működik. A hálózat elemei transzkripciós faktorok, amelyek más transzkripciós faktorokat képesek aktiválni vagy gátolni, illetve juxtakrin anyagok, amelyek a szomszédos sejtben működő gének átírását befolyásolhatják. Egyedfejlődésük során egy kiindulási expressziós mintázatból, a sejtekben működő génhálózat dinamikájának köszönhetően, egy adott stabil végső expressziós mintázattal jutnak. Ezután, a kezdetben azonos egyedeket populációs kontextusba helyezve, azt vizsgáltuk, hogy direkcionális evolúció hatására lehetséges-e, egy új stabilis expressziós állapot beékelődése a kiindulási és a végállapot közé

(interkalációs elmélet), illetve az embrionális fejlődés továbbhaladása egy új végállapot felé (addicionális elmélet).

A hosszabb idejű szimulációinkból arra következtettünk, hogy a szelektálandó expressziós végállapotok csak részben elérhetőek. Aminek a hálózatszerkezetben és a dinamikában rejlő kényszerek adják a magyarázatát. Ugyanakkor szimulációinkból úgy látszódott, hogy mindkét lehetőség kialakulhat. Összehasonlítva a kétféle evolúciós utat: az új végállapot kialakulása útján a hálózatok szignifikánsan közelebb kerültek a szelektált expressziós állapothoz, mint amikor ugyanez a beékelődésen keresztül valósult meg. Azaz az adicionális elmélet a potenciálisan létrehozható formák tekintetében kevesebb kényszert tartalmaz, mint az interkalációs elmélet. Mivel azonban ezek az előnyök csak hosszabb távon érvényesülnek, megvizsgáltuk a rövid távú lehetőségeket is.

Létrehoztunk egy olyan modellt, amelyben a kétféle lehetőség egy populációban verseng egymás ellen. A szimulációk során, különböző szelekciós erősségek esetén is több mint 90 %-ban interkalációs evolúcióval fejlődő hálózatok kiszorították a másik fejlődéssel rendelkezőket. Ezek alapján valószínűsíthető, hogy az interkalációs elmélet a rövid távú evolúciós előnyöknek köszönhetően jobban magyarázza az indirekt egyedfejlődéssel rendelkező élőlények kialakulását; annak ellenére, hogy az adicionális kialakulásnak hosszabb távú előnyei lennének. A publikáció előkészületben van.

6) A természetes nyelv eredete, mint az utolsó nagy evolúciós átmenet

Elemeztük a természetes nyelv megjelenésére felállított evolúciós hipotéziseket, azonosítottuk a legjelentősebb ötleteket (eszközhasználat, közös vadászat, gesztikulálás) melyek egy konstruktivista megközelítés alapját szolgálhatják (Szathmáry és Szathmáry, 2006). Elemeztük az emberi nyelvkészség biológiai alapjait, és közöltük az első eredményeket az általunk létrehozott evolúciós neurogenetikai algoritmus (ENGA) *in silico* futtatásairól. A modell biomimetikus, és az idegrendszer evolúciós fejlődésbiológiájára épül. Lényege az ún. indirekt genetikai kódolás, vagyis hogy kevés számú gén informál egy nagyszámú neuronból álló, komplex hálózatot. A mesterséges evolúció útján keletkezett ágensek számos játékelméleti feladatot sikeresen megoldottak (Szathmáry et al. 2007).

Kutatási közlemények

- Fernando, C., Santos, M. & Szathmáry, E. (2005) Evolutionary potential and requirements for minimal protocells. *Top. Curr. Chem.* **259**, 167-211.
- Fontanari, J.F., Santos, M. & Szathmáry, E. (2006) Coexistence and error propagation in pre-biotic vesicle models: A group selection approach. *J. theor. Biol.* **239**, 247-256.
- Harrison, R., B. Papp, et al. (2007). "Plasticity of genetic interactions in metabolic networks of yeast." *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 104 2307-2312.
- Kun, Á., Santos, M. & Szathmáry, E. (2005a) Real ribozymes suggest a relaxed error threshold. *Nat. Genet.* **37**, 1008-1011.
- Kun, Á., Maurel, M.-C. & Santos, M. & Szathmáry, E. (2005b) Fitness Landscapes, Error Thresholds, and Cofactors in Aptamer Evolution. In: S. Klussmann (ed.) *The Aptamer Handbook*. Wiley-Vch, Weinheim, pp. 54-92.
- Pál, C., B. Papp, et al. (2005). "Adaptive evolution of bacterial metabolic networks by horizontal gene transfer." *Nat Genet* 37(12): 1372-5.

- Pál, C., B. Papp, et al. (2006). "Chance and necessity in the evolution of minimal metabolic networks." *Nature* 440(7084): 667-70.
- Papp, B., C. Pál, et al. (2004). "Metabolic network analysis of the causes and evolution of enzyme dispensability in yeast." *Nature* 429(6992): 661-4.
- Santos, M., Zintzaras, E. & Szathmáry, E. (2004) Recombination in primeval genomes: a step forward but still a long leap from maintaining a sizeable genome. *J. Mol. Evol.* **59**, 507-519.
- Számadó, S. & Szathmáry, E. (2006) Competing selective scenarios for the emergence of natural language. *Trends Ecol. Evol.* **21**, 555-561.
- Szathmáry, E (2005) Life: in search of the simplest cell. *Nature* **433**, 469-470.
- Szathmáry, E (2006) The origin of replicators and reproducers. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* **361**, 1761-1776.
- Szathmáry, E (2007) Coevolution of metabolic networks and membranes: the scenario of progressive sequestration. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* accepted.
- Szathmáry, E., Szatmáry, Z., Itzész, P., Gergő, O., Zachár, I., Huszár, F., Fedor, A., Varga, M. & Számadó, S. (2007) *In silico* evolutionary developmental neurobiology and the origin of natural language. In: (Lyon, C., Nehaniv, C. L. & Cangelosi, A., eds) *Emergence of Communication and Language*. Springer, London. pp. 151-187.
- Vergne, J., Cognet, J. A., Szathmáry, E & Maurel, M. C. (2006) *In vitro* selection of halo-thermophilic RNA reveals two families of resistant RNA. *Gene* **371**, 182-193.

Általános közlemények

- Lenton, T.M., Schellnhuber, H. J. & Szathmáry, E. (2004) Climbing the co-evolution ladder. *Nature* **431**, 913.
- Szathmáry, E & Hammerstein, P. (2004) Obituary: John Maynard Smith (1920-2004). *Nature* **429**, 258-259.
- Szathmáry, E & Santos, M. (2006) He would have deserved to live forever: John Maynard Smith (1920-2004). *J. theor. Biol.* **239**, 129.
- Szathmáry, E (2004) From biological analysis to synthetic biology. *Curr. Biol.* **14**, R145-146.
- Szathmáry, E (2004) Knowledge and belief in evolutionary biology. In: W. Löffler, P. Weingartner (eds), *Knowledge and Belief. Wissen und Glauben*. Öbv& Hpt, Wien. Pp. 364-374.
- Szathmáry, E (2005) Path dependence and historical contingency in biology. In: A. Wimmer and R. Kössler (eds), *Understanding Change*. Palgrave Macmillan, Basingstoke, in press.
- Szathmáry, E (2006) Evolution. Darwin for all seasons. *Science* **313**, 306-307.