

Dinamikus agyi fehérjehálózatok célzott áthangolása

Neuro- és pszichoproteomika

Az ELTE TTK Biológiai Intézetében működő Proteomika Laboratóriumnak nemcsak az a különlegessége, hogy egyetlenként dolgozik differenciál-gélelektroforézissel az országban, hanem az is, hogy dr. Juhász Gábor és az idegrendszer-kutatás klasszikus elektrofiziológiai, szövettani és magatartási módszereivel dolgozó munkatársai maguk és tudják csinálni a proteomikai munkát is, így tudják azt is, mit érdemes vizsgálni. Erről beszélgettünk a laboratórium vezetőjével.

■ **2007 óta működnek önállóan – előtte neurobiológiai, még korábban pszichofiziológiai kutatócsoport volt a nevük. Azt írják a laboratórium honlapján, hogy meg kellett győzni a hazai tudományt arról, hogy a proteomika létezik és hasznos lehet. Mennyi időt vett igénybe a meggyőzés?**

– A proteomika ma már egyáltalán nem újdonság, az első proteomikai tárgyú cikk 1991-ben jelent meg. Az, hogy nálunk két évtizedet kellett várni egy ilyen laboratórium elindulására, pontosan mutatja, mennyivel van elmaradva a hazai tudomány. Ráadásul itthon azóta is ez az egyetlen ilyen működő kutatóhely. A hi-tech kutatási-fejlesztési eszközöket gyártó cégek adatai alapján az általuk Magyarországon eladott csúcstechnológiás berendezések 60–65 százaléka nem jut el a bekapcsolásig: soha nem rendel hozzájuk senki alkatrészt, vegyszert, anyagot.

Ennek több oka is van: az 1990-es évek elején irgalmatlanul felgyorsult a kutatók elvándorlása, mivel itthon, bár elindították a PhD-képzést – ezrével gyártják a doktorokat, a mi szakmánkban egyenként 20–25 millió forintért –, posztdoktori állások nincsenek. A többi ország persze szívesen alkalmaz más országok adófizetőinek pénzéből kiképzett posztdoktorokat.

Másrészt itthon nem olyan a szellemi közeg, ami kielégítene egy 10–15 éves Bostonban, San Diegóban kutató tudóst. Hogy csak néhány példát mondjak: nincs szakmai könyvtár, nem lehet korlátlanul hozzáférni a folyóiratokhoz; örületes a széttagoltság, az alulffinanszírozottság, ráadásul elnyert, futó pályázatokat sem fizet ki a magyar állam. Így kicsi az esélye, hogy egy fiatal visszajöjjön.

■ **Önök mégis elkezdtek egy ilyen környezetben rendszerbiológiával foglalkozni. Miért váltottak?**

– Az idegrendszerrel alkotott elképzelésünk nagyon megváltozott az elmúlt tíz évben. Az egy betegség – egy molekuláris target – egy gyógyszer elv megdőlt, kizárólag akkor működik, amikor egy baktériumot kell megölni. Egy beteg agyat áthangolni normálissá nem lehet egyetlen molekulával. Rájöttünk, hogy a szinapszis nem egy konstans szerkezet, hanem egy roppant dinamikusan változó molekuláris gépezet – egy fehérje

nanoszekundum alatt tudja az alakját változtatni, a belőlük felépülő komplexum tulajdonsága más, mint a részeké –, a 3 dimenziós struktúra folyamatosan módosul. A szabályozás nem úgy működik, hogy blokkolódik egy szinapszis, kikapcsol egy receptor, bezárul vagy kinyílik egy ioncsatorna, hanem folyamatos finomhangolás történik. Kiderült tehát, hogy az ioncsatornákra vagy a neurotransmitter-receptorokra nem igazán érdemes gyógyszert fejleszteni. Ami van, azt használjuk, mert nincs jobb, azonban el kellett kezdeni vadul keresni valami más irányt.

■ **Mire jó a neuroproteomika?**

– Az a szint, amelyen a neurodegeneratív és a pszichiátriai betegségek zajlanak, nem a reflexes folyamatok szintje, nem az a szint, aminek a kutatásában a neuronok összekapcsolódását vizsgáló korábbi kutatási irány sikeres volt. Egy biológiai történelmes során a fehérjék összekapcsolt hálózata változik egyszerre, a sejt áthangolódik, és másképp kezd működni – ezeket a funkcionális interakciós hálózatokat vizsgálja a proteomika. A rendszerbiológia általában (genomika, proteomika, metabolomika és a többi omikák) próbálja megkeresni az összefüggést egy komplex molekuláris változás és egy adott biológiai probléma vagy funkció között.

A rendszerbiológia kialakulásával párhuzamosan a biokémia, ami száz évig azzal foglalkozott, hogy szétszedte a sejtet molekulákra, eljutott a serdülőkorba, azaz már bele tud kezdeni a mérhetetlen mennyiségű információ szintetizálásába. Így ez a kettő találkozott: az igény, hogy megértsük a bonyolultabb molekuláris szerkezeteket, és a lehetőség, hogy az egyes molekulákról már van annyi adat, hogy összerakhatjuk a nagyobb képet. Kifejlődött a géncip-technológia, megállapították élőlények teljes génszekvenciáját, létrejött a fehérjék mérésére, szekvenálására is alkalmas tömegspektrometria, és előálltak olyan könyvtárak, amelyekből a lefordítási szabályok ismeretében meg lehet mondani, hogy a génekből elméletileg milyen fehérjék jöhetnek létre, illetve egy konkrét fehérjéről megmondható, hogy melyik gén terméke. Innen indult a proteomika. Aztán hamarosan kiderült, nem az az igazán érdekes, hogy milyen fehérjék vannak

egy sejtben, hanem az, hogy ezek mennyisége, aránya hogyan változik egy adott behatásra, egy adott állapotváltozás, öregedés, betegség, gyógyszeres kezelés kapcsán. Ma egy 2 mm³-es szövetmintából 4–5 ezer fehérjét tudunk kimutatni, és a '90-es évek második felében kifejlesztett differenciál-gélelektroforézis révén a változásokat is nyomon tudjuk követni.

Napjainkban a neurodegeneratív és a pszichiátriai betegségek területén a rendszerbiológiai, neuro- és pszichoproteomikai megközelítéstől várnak áttörést, és tömegesen állnak rá erre a laboratóriumok az USA-ban, Japánban, Szingapúrban és az EU-ban is.

■ **Milyen konkrét eredményeket ért el ezen a téren az Önök laboratóriuma?**

– Eddig hat közleményt publikáltunk a 2007 óta zajló kísérletekből. A legutóbbi az idén jelent meg a *European Neuropsychopharmacology*-ban.

Az egyik idegrendszeri gyógyszerfejlesztést végző magyarországi cég létrehozott egy olyan egértörzset, amelynek egyedei az emberi szorongás számos tünetét produkálják – ez azért is érdekes, mert az emberi pszichiátriai betegségeknek egyébként nincs állatmodellje –, mi pedig karakterizáltuk ezt az egértörzset a fehérjék szintjén: leírtuk, hogy a különböző szorongási állapotokban hogyan módosul az agy fehérjehálózata. Több mint nyolcvan fehérjében találtunk szignifikáns változást; ezek a fehérjék nemcsak a szinaptikus transzmisszióban és a jelátvitelben működnek közre, hanem részt vesznek a szénhidrát-metabolizmusban, a proteolízisben és a protein-bioszintézisben, a fehérjék harmadlagos térszerkezetének kialakításában, az agyfejlődésben és a neurogenesisben, valamint az oxidatív stressz elleni védekezésben is.

■ **Neuroendokrinológiával, ösztrogénkutatással is foglalkoznak...**

– Igen, ez egy másik irány a kutatásainkban, amit tavaly mutattunk be a *Psychoneuroendocrinology* című szaklapban.

Ismert, hogy a pszichiátriai betegségek halmozottan jelentkeznek három életkorban, amikor a hormonok szintjének gyors változása következtében átépül az agy: a pubertás, illetve a posztmenopauza során, valamint a szülés után.

Az eddig is tudott volt, hogy az ösztrogén hatása rendkívül komplex a jelátviteli rendszerekben, és több ezer az általa szabályozott génnek száma, mi pedig szisztematikusan megnéztük, hogyan épül-

nek át hatására az agyi proteinhálózatok. Érdekes módon a sejt belső vázszerkezete változik meg a leginkább, az ösztrogén flexibilisebb állapotúvá teszi az agyat.



Fotó: Bodó Gábor

Ösztrogénkezelt, illetve ovárium-irtott egerek agyi proteomjának béta-amiloidra adott válaszát is vizsgáltuk: az ösztrogén hatására az Alzheimer-kór kiváltó oka, a béta-amiloid hatása gyengül, kevésbé pusztulnak a neuronok.

■ **Van-e már diagnosztikai vagy terápiás felhasználása az Önök munkájának?**

– Magyar gyógyszergyár felkérésére végeztük el több kísérleti stádiumban lévő szer hatáselemzését: megnéztük, hogyan alakítják át az agyi proteomot – ez a gyógyszerfejlesztésben sok segítséget ad. Olyan szereket vizsgáltunk, amelyek a klasszikus receptorokhoz nem kötődnek, így nem volt ismert a hatásmechanizmusuk – holott azt a gyógyszerfejlesztés továbbviteléhez ismerni kell –, de az állatkísérletekben nagyon hatékonyak voltak. Ezekhez mi kerestünk és találtunk hatásmechanizmust.

Szintén 80-nál több fehérje változását találtuk meg öngyilkosok agyában – a sejtvezérlés egyes fehérjelemei biomarkerként szolgálhatnak az öngyilkosság felé tolásban.

Egy másik munkánk során kimutattuk: a periférián (bakteriális lipopoliszachariddal) kiváltott gyulladás teljesen átváltoztatja az agyi fehérjékészletet – így érthetővé válik, hogy egy gyulladásozó betegség kapcsán miért érzünk, látunk, hallunk másképp, miért alszunk olyan sokat. Most folyik egy kísérletünk, ami szerint az alvás-megvonás is drasztikus fehérjeátalakulást okoz az agyban.

■ **Miben hozhat gyakorlati eredményt a közeljövőben a neuroproteomika?**

– A mai pszichiátria nagy problémája, hogy a beteget nem mole-

kuláris szinten, hanem a viselkedéses jelek alapján diagnosztizálja, majd választ egy gyógyszert, amely a molekulák szintjén hat. Így rendkívül jól lehet például a szkizofréniából parkinsonost csinálni, ami persze kellemebb a környezetnek, de nem jelent gyógyulást.

A másik megoldandó kérdés a neurodegeneratív elváltozások korai diagnosztikája és a betegség kifejlődésének megakadályozása. A kórképek mögött komplex anyagcsere-proteomikai változást sejtnek, vizsgálják például a mitokondriumok mozgását, szinapszis körüli elhelyezkedését – biomarkereket keresnek.

Ezen a területen várható gyakorlati siker, amihez az kellene, hogy a nem invazív molekuláris képalkotó diagnosztikai vizsgálatok tudjanak információt gyűjteni azokról a molekulákról, amelyek a proteomikai vizsgálatok szerint fontosak: PET-CT-vel meg lehessen nézni az emberek agyát, hogy a hálózatokban változik-e valami úgy, hogy abból neurodegeneratív probléma lehet. Majd a következő eredmény az lenne, ha ezt a felfedezett áthangolódást vissza tudnánk fordítani.

Sok ember foglalkozik ezzel, ezért előbb-utóbb meglesz az át-törés, ahogy az a rosszindulatú tumorok gyógyításában is megtörtént. 30–40 évvel ezelőtt a rák alig volt gyógyítható, ma, mivel annyi erőforrást fektettek a kutatásba, a célzott kemoterápiás kezelésekkal 70–80 százalékkal kurábilis (a kissejtes tüdőrák és az emlőrák diagnosztikájában egyébként épp proteomikai módszerekkel értek el áttörést). Ez lesz a neuro- és a pszichoproteomika területén is.

■ **Milyen változást fog ez okozni a terápia területén használt eszközökben?**

– A gyógyszergyárak már megfogalmazták, hogy a több hatóanyagú gyógyszereké a jövő, nem egyet vagy kettőt, hanem 30–40 hatóanyagot fogunk egyszerre alkalmazni. Visszatérünk a gyógynövényekhez – azokra jellemző, hogy egyszerre sokféle hatóanyag van bennük, amelyek kombinációjának hatása teljesen más, mint az egyes hatóanyagoké külön-külön. A pszichiátriai visszajön majd a gyógyszeres és a pszichoterápia kombinációja: gyógyszerkombinációkkal fella-títják az agyi fehérjehálózatokat, majd verbális terápiával visszaterelik a normális kerékvágásba. A rendszerszemléletű orvoslás fog elterjedni: sok ponton, egyszerre, koordináltan fogunk beavatkozni.