

Minden kedves olvasónknak békés, boldog Karácsonyt és sikerekben gazdag Új Esztendőt kívánunk!

Hogyan függ össze minden mindennel?

## Behálózva

A rész és az egész viszonyával kapcsolatos nézeteinket alapvetően alakítja át napjainkban az együttműködések és összefüggések rendszereinek vizsgálata, a hálózat-kutatás. Karácsonyi számunkban ezt a témát járjuk körül, egyaránt megvizsgáljuk a hálózatokat a tudomány és a művészet szempontjaiból.

Barabási Albert-Lászlóval készített interjúnkban a komplex rendszereket veszük szemügyre.

A fizikus-kutató az emberi sejtek hálózatait próbálja megérteni, és azt, hogy ezek a metabolikus, fehérje- vagy regulációs hálózatok hogyan befolyásolják az emberi betegségek kialakulását. Mint mondja, a betegségek szintén háló-

zatba rendeződnek, aminek mentén alapvetően újra kell értelmezni, hogyan gondolkodunk róluk. A körképek mai osztályozása patológiai vonalon épült ki, tünetekre alapoz, és nem veszi figyelembe a betegségek okait. Ezért a hasonló szimptomák miatt rengeteg különböző típusú betegség egy csoportba került, más esetben pedig különböző tüneteknek ugyanaz az oka, mégis eltérő betegségeként kezeljük őket.

A hálózatok azonosítása után könnyebb célpontokat találni a gyógyszeres beavatkozáshoz. A Barabási Albert-László által felvetett problémákat elemzik tovább a betegség-hálózatokról és az új antibiotikumok szisztematikusan kereséséről szóló



Fotó: Dreamstime

cikkeink, egy másik írásunk pedig az együttműködés kérdéseit evolúciós perspektívából veszi szemügyre: ma már nem törzsfőről, hanem az élet hálójáról beszélünk, más fajok genetikai anya-

gának genomunkba integrálódása a kreativitás óriási forrása. Így például egy HIV-vírushoz hasonló retrovírus emberi genomba épülése lehetővé a méhlepényes emlősök kialakulását: az

immunodeficiencia biztosítja, hogy a magzat nem lökődik ki az anya szervezetéből.

Hálótársak című írásunk az internetet mint új közösségi életteret ismerteti, majd kultúraroivatunk mu-

tatja be, hogy a képzőművészet, a zene, a film és az irodalom milyen kiterjedten foglalkozik a hálózatok ábrázolásával, milyen fontos terep a művészetek számára az internet.

Anya-magzat-szimbiózis

## Nem csak a méhben

Az anyai vérben a magzat teljes genomja megtalálható – ez a következtetése a *Science Translational Medicine* legutóbbi számában megjelent tanulmányának. Dennis Lo és kollégái,

a hongkongi Kínai Egyetem munkatársai már 1997-ben felfedezték, hogy az anyai vérben vannak fetális DNS-darabok, most pedig bebizonyították, hogy az anyai plazma sejten kívüli

DNS-ének 10 százaléka a magzattól származik, és az egész magzati genom képviselteti magát. A kutatóknak a magzati, illetve az anyai, apai DNS megkülönböztetéséhez még használniuk kellett invazív eszközöket is, azonban reményeik szerint a későbbiekben lehetővé válik majd a teljesen non-invazív prenatális genetikai diagnosztika (jelenleg a korionboholyból, illetve az amniocentézis révén nyert folyadékból végzett, invazív diagnosztika 1 százalékos eséllyel vezet veté- léshez). A Loék által kifejlesztett módszer alkalmas lehet majd a rákos betegek plazmájából történő tumor-DNS-kimutatásra is.

K. A.



Fotó: iStockphoto

Extraterresztriális helyett extremofil

## Élet mindenhol?

Asztrobiológiai helyett mikrobiológiai, illetve biokémiai – valamint tudománynépszerűsítési-szempontból – érdekes az a hír, amelyet az amerikai űrkutatási hivatalnak (NASA) a sajtótájékoztató megelőző kommunikációja, illetve egy blogon olvasható kiszivárogtatás miatt szinte példátlan internetes várakozás előzött meg december elején. A sajtótájékoztató ismertetett és a *Science*-ben megjelent közlemény arról szól, hogy egy, a kaliforniai 10-es pH-jú és magas arzéntartalmú (200 µM) Mono-tóban élő baktériumfaj egyedét laboratóriumban továbbtenyésztve a baktériumok, bár lassabban növekszenek, de nem



Fotó: NASA / Henry Bortman

Felisa Wolfe-Simon

pusztulnak el akkor sem, ha a táptalajukból teljesen kivonják az eddig életfontosságúnak gondolt foszfátot, és egyre több arzént adnak hozzá. A kutatók (Felisa Wolfe-Simon és munkatársai) nem vizsgálták, hogy a baktériumok milyen

mechanizmussal kerülnek el az arzén mérgező hatását, azonban méréseik alapján indirekt módon úgy tűnik, hogy a foszfátot (PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>) arzénáttal (AsO<sub>4</sub><sup>3-</sup>) helyettesítve beépítik DNS-ükbe vagy lipidmembránjaikba.

► Folytatás a 8. oldalon



## Miért nem találunk új molekuláris célpontokat?

# Komplex betegségek genetikája

Tíz éve jelentette be **Craig Venter** és **Francis Collins**, hogy befejeződött az emberi DNS nukleotidsorrendjének megfejtése. Akkor a tudósközösség úgy vélte, hogy ennek eredményeként hamarosan olcsó genomikai diagnosztikai eszközökkel, a gyógyszerfejlesztésben új molekuláris célpontokkal, oki terápiás módszerekkel rendelkezünk majd a betegségek megelőzésére és gyógyítására. Egyáltalán nem így történt. Ma sokkal kevésbé értjük az öröklődés genetikai hátterét, mint akkoriban hittük.

### Az öröklődés „sötét anyaga”

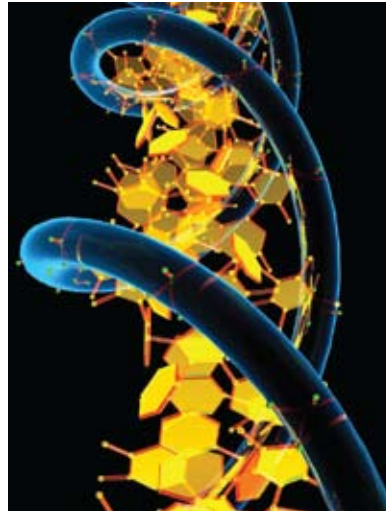
„Úgy vélem, egy kissé naivak voltunk. Azt hittük, hogy ha meghatározzuk a gének helyét a DNS-ben, feltárjuk a kódoló régiókat és azok variációit, akkor mindent érteni fogunk. Aztán a valóság febevágott minket.” – mondja **Teri Manolio**, az egyik legnevesebb populáció-genomikus a *Wired*-nek adott interjújában. „Még azokban a ritka esetekben is, amikor tudjuk, hogy egy adott génvariáns működik közre egy adott betegség kialakításában, általában fogalmunk sincs arról, hogy a variáns hogyan módosítja a gén funkcióját, és a megváltozott funkció hogyan vezet a betegség kialakulásához. Mivel képtelenek vagyunk megmagyarázni az öröklődés nagy részét, a manapság egyre divatosabb genotipizálási szolgáltatások is haszontalanok: nem lehet a segítségükkel az egyén betegségkialakulási kockázatát megbecsülni. A genetikán kívül sok egyéb tényező növeli egy-egy betegség kialakulásának rizikóját, és ezek a tényezők napjainkban ismertebbek és több magyarázattal szolgálnak. A genomika egyelőre csak mint kutatási eszköz használható.” – folytatja a genomikus, aki *A komplex betegségek hiányzó örökletességének megeléje* címmel közölt tanulmányt tavaly októberben a *Nature*-ben. Ebben írja: tudjuk, hogy bizonyos betegségek

kialakulásában szerepet játszik a genetika, mivel családi halmozódást mutatnak és a populációs vizsgálatok is ezt bizonyítják; egyes kórok esetén a családtagok kockázata két-háromszoros, sőt, az is előfordul, hogy harmincszoros, azonban a genomikai vizsgálatokkal maximum 50 százalékos kockázatnövekedés okáról tudunk számot adni (a makuladegeneráció esetében). A legtöbb komplex betegségnél a statisztikailag kimutatott örökletesség mindössze 5 százalékanak ismerjük a konkrét genetikai hátterét, ahogyan az egyéb öröklődő jellegzetességek, például a testmagasságnál is ez a helyzet.

Francis Collins, a korábbi Human Genom Projekt vezetője is elmondja (*Personal genomes: The case of the missing heritability*, *Nature*, 2008. november): „Ha a gyakori és a ritka variánsok szerepét egyaránt figyelembe vesszük, akkor sem tudjuk megmagyarázni a statisztikailag talált örökletés nagy részét. A gyakori, komplex betegségek genetikájában ma a sötét anyag rejtélye a legnagyobb kérdés.”

### Ami nem science fiction

A lehetséges helyek, ahol a genomika sötét anyaga rejtőzik, a DNS és a környezet interakciójának vizsgálatával tárhatók majd fel – írja Manolio. Jelenleg csak



tippelni lehet; elképzelhető, hogy a rejtély egy kis százalékért a génduplikációk, illetve -hiányok (copy number variation, CNV; bármely két ember genomja között több mint ezer CNV-nyi különbség van) a felelősek, más részéért a gének szabályozása vagy epigenetikai tényezők.

Abban is bízunk, hogy a tudósok, hogy ha a génszekvenálás olcsóbb lesz (ma 20 ezer dollár a teljes genomra vonatkozólag), tömegesen végezhetjük, és a betegséget okozó ritka génvariációk nyomára bukkanhatunk – ehhez több ezer ember mind a 20 000 gént szekvenálni kell. Jelenlegi lehetőségeinkre példa *Ira Suvoia* és munkatársai vizsgálata, akik 1500 ember egyetlen gént (szialilacetilészteráz) szekvenálták, és bebizonyították annak ritka és polimorfikus variánsainak szerepét a gyakori autoimmun betegségekre való fogékonyság kialakításában (*Nature*, 2010. június). Egy másik példa a 2008-ban indult „1000 genom projekt”, amely ezer ember fehérjékódoló szekvenciáit akarja leírni – ami a teljes genomnak mindössze 1 százaléka.

A kandidáns gének megtalálásában segít a genomika elmúlt öt évének aranystandardja, a teljesgenom-asszociációs vizsgálat (genome-wide association study, GWAS): több ezer – egészséges és beteg – ember genomjának szkennelésével, az egybetűnyi változatok (single nucleotide polymorphism, SNP) feltárással felfedezhetők az egy-egy betegség vagy öröklődő jellegzetesség kialakításában közreműködő, egyenként roppant kicsi hatású (penetranciájú) gyakori genetikai variánsok.

### Téves diagnózis?

Ugyanebben a *Nature*-cikkben vallja be **Leonid Kruglyak**, az integratív genomika egyik legismertebb szakértője: „Meggényenítő érzés, mennyivel bonyolultabb a betegségek genetikája, mint gondoltuk. Elképzelhető, hogy valami egészen alapvető dologgal nem vagyunk tisztában. Mivel a gének szorosan együttműködnek egymással, valószínű, hogy egy-egy öröklődési tényező szerepe nem tárható fel anélkül, hogy ismernénk a többi hatását. A gének és a szabályozó szekvenciák hálózatait és interakcióikat kell vizsgálni. A rendszerbiológia legkomplexebb modelljére van szükségünk. Lehet, hogy a mindennapos betegségek egyáltalán nem mindennapiak, csak az orvostudomány gyűjti egybe a valójában különböző betegségek tüneteit. Ha ritka genetikai variánsok ezrei működnek közre egy-egy betegség létrejöttében és a genetikai háttér radikálisan különbözik az emberek hasonlóknak tűnő betegségei esetén, akkor valójában különböző betegségekről kellene beszélni.”

### Komplex hálózati modell

A komplex, gyakran előforduló betegségek (pl. depresszió, bipoláris zavar, autizmus, szkizofrénia, Alzheimer-kór, illetve érelmeszesedés, asztma, diabétesz, rák) létrejöttének mechanikus magyarázata helyett a rendszerbiológiai megközelítést kell alkalmazni, ami a gén- és fehérjehálózatok dinamikus működését, a genetikai, környezeti és életmódbeli rizikótényezők egyedi kombinációját vizsgálja, az egymásba fonódó reakcióutakat igyekszik feltárni – írják **Alan Aderem** és munkatársai az *EMBO Molecular Medicine* című folyóirat márciusi számában. Vagyis a születőfélben lévő rendszerbiológia a több szintről származó adatok – genomika, transzkriptomika, proteomika, metabolomika stb. – elemzését és komplex hálózati modellbe való integrálását végzi. Az interakciós háló elemzése feltárja azokat a szabályozó molekulákat, amelyeknek központi szerepük van a betegség

kialakulása során – még akkor is, ha ezek expressziója esetleg nem változik meg, „pusztán” a velük kölcsönhatásban lévő egyéb fehérjék kifejeződése módosul.

A betegség előrehaladása során változik a szervezet, a szervek, a sejtek és a sejtkompartmentumok molekula-összetétele, és a molekulák között zajló interakciók is folyamatosan módosulnak – a rendszerbiológia fő kihívása egy olyan hálózati modell létrehozása, amely jól reprezentálja ezt a betegségfolyamatot (a hálózat csomópontjai a különböző molekulák – nukleinsavak, proteinek, metabolitok –, élei pedig az e molekulák között zajló interakciók). A hálózat különböző állapotai a betegség előrehaladását írják le.

A rendszerbiológia egyik ígérete, hogy az elkövetkező évtizedekben olyan diagnosztikai eszközök ad a kezünkbe, amellyel már a korai elváltozást ki tudjuk mutatni, sőt olyan genetikai tesztek, amelyekkel a fogékonyság megállapítható, illetve olyan személyre szabott preventív és terápiás módszereket, amelyekkel a megállapított rizikó csökkenthető, elkerülhető, a hibásan működő hálózatok áthangolódása visszafordítható. Másrészt a jövőben a remények szerint genetikai tesztek révén fogjuk elkülöníteni azokat, akik egy-egy gyógyszerre nem mutatnak pozitív választ, vagy akik különösen érzékenyek egy-egy mellékhatásra.

### Génhálózatok, betegséghálózatok

Az elmúlt években több gyakori, kis penetranciájú gént fedeztek fel, amelyek fokozzák egy-egy betegség rizikóját, és azonosították egy-két ritka, nagy penetranciájú gént is. Megismerhettünk néhány genetikai polimorfizmust, amelyek valószínűleg felelősek a különböző gyógyszerek esetében megfigyelt eltérő terápiás válaszáért vagy a táplálékösszetevők különböző egyénekben kifejtett más-más hatásáért.

Mint **Jeffrey Ross** írja az *Annals of the New York Academy of Sciences* egy régebbi számában, nagyon fontos eredmény, hogy bebizonyosodott: a különbözőnek tartott komplex betegségek hátterében közös molekuláris útvonalak találhatók. Így a két leggyakoribb kórkép, az érelmeszesedés és a rák, valamint a diabétesz, az elhízás, a depresszió és az Alzheimer-kór hátterében egyaránt megtalálhatók a sejtproliferációt és az immunrendszer szabályozó útvonalak hibái, a nukleáris transzkripció faktorok, a növekedésfaktor-receptorok, a sejtheadziós molekulák, az angiogenezis-modulátorok és a trombolízis proteázainak eltérő expressziója.

DR. KAZAI ANITA

## Extraterresztriális helyett extrémofil

# Élet mindenhol?

### ► Folytatás az 1. oldalról

A NASA által finanszírozott kutatás rámutat, hogy az átlagos földi körülményektől eltérő viszonyok között is érdemes élet után kutatni, és azt is remélni illusztrálja, hogy bár egy-egy tudományos hír kapcsán az ismeretterjesztő sajtóban sok elképesztő tévedés lát napvilágot, az internetes közösség képes a hibák korrigálására. A *The Scientist* olvasói például a hírhez kapcsolódó kommentárjaikban felhívták a figyelmet egy 2001-es *Nature*-cikkre, miszerint páfrányok (valamint barna algák és medúzák) is beépítenek

a szervezetükbe arzént, így ezeket az élőlényeket használhatjuk az arzénnel szennyezett ivóvíz vagy talaj megtisztítására. Az internetes közösség arra is rámutat, hogy már egy két évvel ezelőtti *Science*-tanulmány is ismertet egy, szintén a Mono-tó vizében élő különleges baktériumfajt, amely hidrogén-(víz) helyett arzénvegyületet használ fotoszintetizálásra.

A kiváló tudományos blogot (*Pharyngula*) író biológus, **P. Z. Myers** a bejelentéshez kapcsolódva azt elemzi, hogy az arzén épp azért mérgező, mert több kémiai folyamatban is képes helyettesíteni a foszfort, így a glikolízisben is, azonban a két elem hasonló

sága nem jelent azonosságot: az arzén végeredményben blokkolja a sejtlégzést, és a sejt elpusztul ATP-hiányban. Legalábbis azok a sejtek, amelyek nem alkalmazkodtak a magas arzéntartalmú környezethez. Myers bejegyzéséhez rengeteg hozzászólás született, többek között arról, hogy a baktériumokon kívül a Mono-tóban élő algák, rákok, légylárvák, valamint az emberi szervezet is képes hozzászokni az arzén mérgező hatásához, amit használtak is a szteroid-korszak előtt doppingolásra, roborálásra. (Ajánljuk még **Rosie Redfield** bírálatát is a *rrresearch* nevű blogon.)

K.A.