

A DNS-SZERKEZETTŐL A GENOMSZERKEZETIG

Venetianer Pál

az MTA rendes tagja, Szegedi Biológiai Központ – venetianer@nucleus.szbk.u-szeged.hu

A tudománytörténet szép szimmetriája, hogy a 20. század kezdete egybeesik a tudományos genetika születésével (Mendel törvényeinek újrafelfedezése, 1900), a vége azal a bejelentéssel, hogy sikerrel lezárult a Humán Genom Program (2000. június 26.), és ennek az ívnek majdnem pontosan a felezőpontján (1953. február 28.) született meg az a korszakalkotó felfedezés, amelynek 50. évfordulóját ünnepeljük most.

Előadásomban e század második felének fejleményeiről szeretnék beszélni: a DNS-szerkezet megfejtésétől a teljes emberi genom megismeréséig terjedő útról. Természetesen nem törekszem teljességre, valamilyen átfogó képre, pusztán néhány fejlődési vonalat szeretnék felvázolni, abban a reményben, hogy sikerül közvetítenem valamennyire azt az ámulatot, amelyet bennem ez a csodálatos, dinamikus fejlődés, a biológia világképének ez az átalakulása kelt. Kiindulási pontom tehát a Watson-Crick modell és annak közvetlen következményei, implikációi.

A nukleotidszekvencia

A Watson-Crick modell – bár felfedezői nem győzték hangsúlyozni, hogy az csak hipotetikus modell, nem bizonyított, kísérleti tény, és valóban, a modell helyességének egzakt kísérleti bizonyítása csak húsz évvel később, 1973-ban sikerült –, mégis tökéletes egyértelműséggel írta le a DNS, molekulának, ennek az „*aperiodikus kristálynak*” (Schrö-

dingier, 1945) a térszerkezetét, az absztrakt, általános DNS-ét. Konkrét, kémiai pontos szerkezeti képletről azonban szó sem lehetett, hiszen tudható volt, hogy a DNS molekula egyediségét, specifikitását a nukleotidok sorrendje adja meg, e sorrend megismerése, meghatározása azonban ekkor még kilátástalannak tűnt.

Egy korabeli napilap kommentárja szerint: „...*discovering how these chemical 'cards' are shuffled and paired, will keep the scientists busy for the next 50 years.*” (Calder, 1953)

A jóslat elég pontosnak bizonyult. Noha az első aperiodikus polimereknek: a fehérjéknek szerkezetvizsgálata a cambridge-i kolléga, Sanger kezében már szépen haladt (Sanger munkáját Crick nagy figyelemmel követte), de az inzulinszekvencia teljes megismerése is csak két évvel később fejlődött be, és a DNS-szekvencia problémája még több mint két évtizedig megközelíthetetlennek bizonyult. Az áttörés a hetvenes évek közepén történt, amikor – szinte egy időben – Sanger és Gilbert két teljesen különböző, de egyaránt szellemes, újszerű, gyors és olcsó módszert dolgozott ki a DNS nukleotidsorrendjének megfejtésére. Érdekes tudománytörténeti tény, hogy noha évekig egyenrangúnak tűnt a két technika (saját munkámban én például a Gilbert-módszert preferáltam), ma már csak a Sanger-módszer létezik. Ez annak köszönhető, hogy csak ez a technika bizonyult automatizálhatónak. A

japán Wada úttörő kísérletei után, a Hunkapillar testvérek és Leroy Hood fejlesztették ki az automata szekvenátor prototípusát (1986), amely 1989-re már sorozatgyártott, rutin, laboratóriumi eszközzé vált, és 1998-ra sikerült azt tökéletesen automatizált, nagyteljesítményű, szinte nagyüzemi információtermelővé alakítani. A technika haladását az 1. táblázat illusztrálja.

Ha a költségoldalt nézzük: a teljes Humán Genom Program költségvetése 3 milliárd dollár volt, és tizenöt évre tervezték. Bár végül is hamarabb készült el és a tervezettnél valamivel olcsóbban, a nagyságrend körülből ez maradt. Ma egy ilyen feladat (mondjuk az egér vagy a csimpánz teljes nukleotid-sorrendjének meghatározása) néhány hónap alatt, mindössze 50 millió dollárért elvégezhető.

Ezzel kapcsolatban érdemes kitérni arra is, hogy 1990-ben a HGP indulásakor mind költség, mind sebesség szempontjából az akkor rendelkezésre álló szekvenálási technikát annyira inadekvátnak ítélték, hogy jelentős erőfeszítéseket tettek új elvi alapokon álló, innovatív szekvenálási módszerek kifejlesztésére. Ezek a törekvések lényegében kudarcnak bizonyultak (bár egy ilyen új módszer, a hibridizációs technika, szekvenálásként ugyan nem vált be, de alapul szolgált egy legalább ilyen nagy jelentőségű új metodika: a DNS-chip technológia kifejlesztéséhez). Az eredeti Sanger-technika azonban – mint a fenti adatok mutatják – negyed század elteltével technikailag annyival hatékonyabbá vált, hogy voltaképpen felesle-

gessé tette az elvileg új módszerek keresését. Ma már ott tartunk, hogy szinte nagyobb probléma az elképesztő mennyiségű új szekvenaciaadat tárolása és kezelése, mint azok generálása.

Az adatbázisokban fellelhető nukleotid-szekvenciák teljes mennyisége 1997 augusztusában érte el az 1 milliárd nukleotidot, ekkor az információtömeg duplázódási sebessége másfél év volt, ez azonban azóta jelentősen gyorsult. A teljesen megismert genomok száma napról napra nő. E sorok írásakor

- közel 800 vírus, fág, viroid
 - mintegy 120 prokaryota (Eubacteria, Archaea)
 - 5 eukaryota egysejtű
 - 2 virágos növény (lúdfű, rizs)
 - 4 gerinctelen állat (muslica, szúnyog, féreg, zsákállat)
 - 3 gerinces állat (egér, fuguhal, ember)
- teljes DNS nukleotidszekvenciáját ismerjük.

A génfogalom átalakulása

A klasszikus genetika absztrakt, csak funkcionálisan definiált génfogalma a Watson-Crick modellel öltött testet, nyert egyértelműen megfogható, kémiai-fizikai molekulaszerkezetekkel, terminusokkal pontosan leírható anyagi valóságot. Hadd illusztráljam ezt két idézettel:

P. Campbell – T. Work:

„... the gene is essentially an abstract idea and it may be a mistake to try to clothe this idea in a coat of nucleic acid or protein.” (Campbell, 1953)

	Év	Teljesítmény
Sanger teamje, az első teljes DNS-szekvenálásnál	1977	500 nt/kutató/év
A legjobb, manuálisan szekvenáló laborok a HGP indulásakor	1990	20 000 nt/kutató/év
Az első automata	1986	250 nt/nap
A mai automaták	2003	1 500 000 nt/nap
A Celera cég (300 automatával) a HGP befejezésekor	2000	1000 nt/sec

1. táblázat

R. Sinsheimer:

„... *the gene, once a formal abstraction, has begun to condense, to assume form and structure and defined activity.*” (Sinsheimer, 1957)

Fentiek nemcsak a „gén”-re, hanem az annál kisebb genetikai egységekre is vonatkoznak. Ugyanis, bár szokás olykor a mendeli teóriát a genetika atomelméletének és a gént az átöröklés atomjának nevezni, de ez alighanem félrevezető analógia. Elsősorban Seymour Benzer munkássága révén jutott el a genetika a valóban oszthatatlan legkisebb funkcionális egységeig, amelyeket Benzer „muton”-nak és „rekon”-nak nevezett (ezek mára már elfelejtett terminus technikusok). A Watson-Crick modell tette világossá, hogy ezek a valódi „atomjai”, azaz a legkisebb funkcionális egységei a genetikának, azonosíthatók a DNS-láncot alkotó szerkezeti alapegységekkel, az egyes nukleotidokkal. És a gén eszerint nem más, mint egymás után következő nukleotidok lineáris sora, a DNS-lánc egy adott hosszúságú szakasza. Benzer a génnek is egy pontosabb – egyértelmű funkcionális teszttel definiálható – értelmezést adott, amikor „cisztron”-nak nevezte. Így született az akkor már uralkodó Beadle-Tatum paradigma, az „egy gén – egy enzim” tétel korszerűsített változata az „egy cisztron – egy polipeptidlánc” megfogalmazás. A tétel szó szerinti igazsága először a semmilyen polipeptidet nem kódoló, viszont több gén működését kontrolláló regulátorgének felfedezésével dőlt meg, és mára szinte semmi sem maradt belőle.

Alighanem nincs ma ember, aki vállalkozna a „gén” pontos, minden esetet felölelő definíciójára. Mai génfogalmunk körülbelül úgy viszonylik az ötven év előtthöz, mint az atommagról alkotott mai kép a Rutherford-modellhez. Természetesen én sem kísérlem meg a gént definiálni, inkább néhány példával illusztrálnám, hogy ez miért lehetetlen.

Már az első teljesen megszekvenált genom: a ϕ X174 fág példát mutatott arra, hogy a DNS-lánc ugyanazon szakaszán két teljesen különböző gén foglalhat helyet, az egyik a másikon belül, eltérő leolvasási fázisban. Azóta számtalan esetét ismerjük az egymásba helyezett, részlegesen átfedő, egyirányú, vagy akár ellenkező orientációjú, a komplementer szárlól átírt géneknek a prokaryoták világában is. 1977 óta azonban azt is tudjuk, hogy az eukaryotáknál nem kivétel, hanem szabály a gének megszakítottasága, vagyis az, hogy a DNS nem kolineáris az általa kódolt fehérjékkel. Ez a struktúra ismét számtalan példát kínál arra, hogy egy gén intronszakasza kódolhat egy másik fehérjét, vagy éppen nem fehérjét, hanem reguláló funkciójú RNS-t.

Vajon eldönthető-e egyértelműen, hogy a három különböző riboszomális RNS-t és két különböző tRNS-t kódoló átírási egység a baktériumgenomban egy gén, kettő, három, vagy öt? Vajon génnek tekintendő-e a számos más, olykor igen távoli gén kifejeződést reguláló *enhancer* vagy *silencer* régió?

Különösen nehézé teszi a génfogalom egyértelmű definícióját az „alternatív *splicing*” jelenségének felfedezése, illetve az a felismerés, hogy ez a jelenség milyen elterjedt. A legextrémebb ismert példa erre a *Drosophila Dscam* „gén”, amelynek átírása – az alternatív *splicingnak* köszönhetően – közel 40 000 különböző *messenger* RNS-t, illetve ugyanennyi különböző fehérjét eredményezhet. Egy másik érdekes példa – ugyancsak *Drosophilából* – a CREB nevű transzkripciósfaktort kódoló gén, amelynek terméke szerepet játszik a hosszú távú memória kialakulásában, és így befolyásolja az állatok tanulási képességét. A CREB génről alternatív *splicing* révén keletkező egyik – „CREB a” nevű – fehérje javítja a tanulási képességet, azaz okosabbá teszi a muslicákat, a másik, ugyanarról a génről keletkező – „CREB b” – viszont rontja a memóriát, azaz butábbá teszi

az állatokat. Vajon jogos-e meglepődnünk azon, hogy a humán genom valószínűleg csak mintegy 35 000 gént tartalmaz, ha tudjuk, hogy ezek legalább 100 000 (esetleg sokkal több) különböző fehérjét kódolhatnak, illetve ha valóban így van, akkor voltaképpen miért beszélünk csak 35 000 génről?

Azt régen tudjuk, hogy minden élőlényben van néhány gén, amely ugyan átíródik, de a termék nem fehérje, hanem RNS, amely nem kódol más molekulát. Ilyenek a jól ismert tRNS és rRNS gének. Az azonban elsősorban az utolsó két év fejleménye, hogy kiderült: ezeknél sokkal több, kismólsúlyú RNS-t kódoló gén létezik, amelyek fontos biológiai szerepe mostanában tisztázódik. Azt is tudjuk, hogy az azonosítható gének – összes intronjaikkal együtt – a teljes genomnak csak egy kisebb részét (embernél mintegy 30 %-át) teszik ki, de a genomnak ennél jóval nagyobb hányadán történik átírás. Vajon ezek a szakaszok nem gének? A kérdések folytatásától csak időhiány miatt tekintek el.

A genomika – egy új tudományág születése

A Watson-Crick modell megszületése idején és a következő két évtizedben is a genetikai kutatások alapvető paradigmája az volt, hogy valamely örökletes tulajdonságból, funkcióból és annak fenotipikusan is észlelhető változásaiból kiindulva következtettek a mögötte álló genotípusra. A DNS-szerkezet megismeréséből kiinduló – az előbbieken tárgyalt – fejlemények következményeként, azóta két alapvető paradigmaváltás történt.

Az elsőt a génebszészeti, azaz DNS-klónozási technikának köszönhetjük: ez a „fordított genetika” megjelenése, amikor a kutató a génből indul ki, nem a fenotípusból, a génben idéz elő irányított módon szerkezeti változásokat, és ezeknek a fenotipikus hatásait vizsgálja.

A második paradigmaváltás az utolsó nyolc évben történt. 1995 óta ismerünk tel-

jes genomokat, azóta beszélhetünk a genomika tudományáról. Ennek tárgya nem az egyes gén, hanem a teljes genom. Általánosságban elmondhatjuk, hogy az eddig megismert teljes genomokban a biztosan ismert funkciójú gének a teljes génszámnak mintegy egyharmadát adják, egy másik harmad esetében szerkezeti hasonlóság alapján bizonyos valószínűséggel következtethetünk a funkcióra, a gének egyharmada esetében azonban jelenleg még fogalmunk sincs, hogy azoknak mi lehet a funkciójuk (természetesen ezek a relatív hányadok az egyes konkrét esetekben nagyon különbözőek lehetnek).

Teljesen új típusú tudományos megközelítéseket kíván tehát az, hogy az ily módon újonnan megismert, illetve csak azonosított gének biológiai szerepét, funkcióját felderítsük. E problémák részletezésébe nem mehetünk bele, csak utalni szeretnék arra, hogy ezek megoldása éppen olyan nagyszabású, költséges, kooperatívan szervezett munkát igényel, mint maguk a genomszekvenálási programok. Példaként említhetem az olyan projekteket, mint a mindösszesen hatezer élesztőgén egyenkénti inaktiválása inzerció-s mutagenezissel, és e hatezer mutáns végigvizsgálása sokféle standardizált fiziológiai körülmény mellett. Vagy: úgyszintén az élesztőben valamennyi expresszált fehérje összes lehetséges, egymással való kölcsönhatásainak feltérképezése. Vagy: a *Caenorhabditis* (féreg) esetében valamennyi azonosítható gén funkciójának gátlása egyenként szintetizált interferáló RNS molekulák segítségével, és e beavatkozások fenotipikus hatásának elemzése. Az *Escherichia coli*-nál: valamennyi azonosított gén expressziós intenzitásának megmérése különböző jól definiált fiziológiai állapotokban. Az ilyen típusú kísérletek egyik megdöbbentő eredménye, hogy például a lac-operon indukciója – emlékezzünk rá, hogy ez a kísérleti rendszer a molekuláris biológia analitikus,

redukcionista megközelítésmódjának egyik sikertörténetét produkálta – a közvetlenül érintett lac-operonon kívül több mint ötven gén működésében idéz elő szignifikáns, jól mérhető megváltozást.

A genomikai szemlélet ma az alkalmazott kutatásban is uralkodó. Ennek illusztrálására hadd említsem az új gyógyszercélpontok azonosítására kidolgozott RAGE (Random activation of gene expression) technológiát. Ennek lényege az, hogy sejt kultúrában a genomba véletlenszerűen integrálnak vektorokat, amelyek tartalmaznak egy „bekapcsoló”, génaktiváló szekvenciaelemet és egy „jelző”, a kifejeződő fehérjéhez kapcsolódó szekvenciaelemet. Az inzerció véletlenszerű, és elvben a sejt összes génjében megtörténhet. Az így nyert sejt könyvtárból azután megkísérlik kiválasztani a győztes kutatási szempontból potenciálisan érdekes (például a sejteket valamilyen drogra, toxinra rezisztenssé tevő, tumorképző, sejtnövekedést befolyásoló stb.) géneket, illetve fehérjéket.

A genomika megszületése azt is jelentette, hogy e kifejezés analógiájára megismerkedhettünk a transzkriptoma, a proteoma, a metaboloma, az interaktoma fogalmaival.

A genomika természetesen nemcsak az egyes genomokat tekinti a tanulmányozás objektumának. A komparatív genomika, azaz közelebbi és távolabbi rokon organizmusok teljes genomjainak szerkezeti összehasonlítása számos új ismerettel gazdagította a tudományt. A tuberkulózis és a lepra kórokozói például közeli rokon fajok, mégis az utóbbi baktérium működő génjeinek a száma alig a fele az előbbiének. Ez nyilvánvalóan összefügg azzal a ténnyel, hogy a lepra kórokozóját nem sikerült tenyészteni. Kérdés: hogyan és miért? Pósfai György előadásában fogják hallani, hogy az egy fajnak tekinthető különböző *Escherichia coli* törzsek között milyen jelentős méretbeli és génszámbeli különbségek vannak, és ezeknek mi köze a patogenitáshoz. A komparatív

genomika legérdekesebb eredményei azonban elsősorban az evolúció kutatásának területén mutatkoznak, erről külön is érdemes beszélni.

Az evolúciókutatás molekuláris szemléletének kialakulása

A modell születése idején is nyilvánvaló közhely volt, hogy az evolúció nyersanyaga, kiindulópontja: a mutáció. Ez azonban addig csaknem olyan elvont fogalom volt, mint maga a gén. Az örökítő anyag azonosítása DNS-ként, és annak szerkezeti modellje tette lehetővé, hogy megismerjük: mik azok a kémiai szerkezeti változások, amelyek a mutáció elvont fogalma mögött állnak, mik ezeknek különböző típusai, hogyan idézik elő az ismert mutagének e változásokat. Az a gondolat azonban, hogy a rögzült mutációkból, azaz a létező DNS-szekvenciák észlelt különbségeiből lehetséges az evolúcióra, annak mechanizmusára, konkrét folyamatira, a fajok rokonsági viszonyaira visszakövetkeztetni, csak később született meg. A kétszeres Nobel-díjas Pauling (és Zuckerkandl) 1962-es dolgozata tekinthető a molekuláris evolúciós kutatási irány megalapozójának. Az ezután következő másfél évtized során ez a tudomány – lényegében kizárólag a fehérjeszekvenciák adataira támaszkodva – jelentős fejlődésnek indult, azonban igazi kibontakozását a DNS-szekvenciaadatok felhalmozódásának köszönhetjük.

Úgy vélem, nyugodtan kijelenthető, hogy ma az evolúciókutatás uralkodó módszere és szemlélete a molekuláris szintű elemzés. Anélkül, hogy lebecsülnénk paleontológusok, összehasonlító anatómusok, taxonómusok sok nemzedékének munkáját, kétségkívül igaz, hogy ezen a területen minőségileg újat hozott a molekuláris megalapozás. Az evolúció kutatása – a szubjektív elem szinte teljes kiküszöbölésével – kvantitatív tudománnyá vált. Ez természetesen

nem jelenti azt, hogy e tudományág állításai, tézisei ma már biztosak és vitathatatlanok volnának. Nem azok, elsősorban azért, mert a DNS- és fehérjeszekvencia adatokból levont minden következés néhány olyan egyszerűsítő segédhipotézisen alapul (a mutációs ráta állandósága, a „molekuláris óra” egyenletes járásának tézise) amelyek igazsága biztosan nem univerzális. Másodsorban pedig azért, mert számos zavaró tényező hatásának kvantitatív meghatározására jelenleg még nem vagyunk képesek. Az a három évvel ezelőtt megjelent közlemény például, amely azt állította, hogy az elfogadott nézettel szemben a mitokondriális DNS képes rekombinációra, egy csapásra kétségessé tette a molekuláris evolúciós kutatások számos ismert és elfogadott állítását. Szerencsére kiderült, hogy a cikk tézisei nem igazak, és helyreállt a világrend, de az eset jól illusztrálta, hogy bizony ingatag alapokon nyugszik sok minden, amit biztosan tudni vélünk.

Abban az értelemben azonban igaz a kvantitatívításra vonatkozó állítás, hogy ma az evolúció kutatói törzsfáikat, kladogramjaikat egzakt kvantitatív adatok felhasználásával, igazolt matematikai módszerekkel, számítógépes elemzések eredményeként állítják elő.

Illusztrációképpen álljon itt néhány ötlet-szerűen kiválasztott példa olyan – ma általánosan elfogadott – állításokra, amelyeket e módszerek alkalmazásának köszönhetünk.

A baktériumok rendszerét korábban egyetlen mikrobiológus sem tekintette természetesnek, valódi rokonsági viszonyokat tükrözőnek, a rendszerezés legtöbb kritériuma (például a táptalajigények vagy a festhetőség) nyilvánvalóan önkényes volt. Ma rendelkezünk ilyen (természetesen nyilván tökéletlen) rendszerrel. Ennek köszönhetően tudjuk, hogy a baktériumok világa legalább olyan heterogén, szerteágazó törzsfájú, mint az eukaryotáké az egysejtűektől az emberig.

Kiderült, hogy az élővilág régebben általános nagy felosztása *Prokaryotákra* és *Eukaryotákra*, tarthatatlan, hogy létezik egy harmadik, az előbbiekkal egyenrangú birodalom, az *Archaea*.

Kiderült, hogy a ma ismert mikroorganizmusok a földön élő mikroorganizmusoknak kevesebb mint egy százalékát adják, a többit azért nem ismerjük, mert nem tudjuk őket tenyészteni. A molekuláris módszerek ennek ellenére lehetővé teszik genomjuk megismerését.

Az ember evolúciójáról alkotott képünk gyökeresen megváltozott. Korábban azt hittük, az ember és legközelebbi rokonainak szétválása 25 millió éve történt, ma úgy tudjuk, hogy mindössze 5 millió éve. Általánosan elfogadott, hogy a ma élő emberiség ősei Afrikából kiindulva hódították meg a többi földrészt, valószínűleg százezer évnél is rövidebb idővel ezelőtt, és hogy a mai embereknek „sem rokona, sem boldog őse” a neandervölgyi ősember.

A genom stabilitása és átrendeződése

A tudománytörténetben előfordulhat, hogy ha egy elmélet magyarázó ereje, meggyőző volta, zártága túl erős, akkor akadályozhatja is a fejlődést. Talán nem ünneprontás, ha erre rámutatok a Watson-Crick modellel kapcsolatban is: „...*Perhaps the only unfortunate thing about the discovery of base pairing and the structure of DNA was that the insight so very neatly and so profoundly explained so much.*” (Creeley, 2003)

Már a morgani génelmélet is – amelynek értelmében a gének stabil és oszthatatlan egységek, gyöngysorként sorakozva a kromoszómán, ahol a változás lehetséges módja csak a mutáció vagy a rekombináció – rendelkezett ilyen hatással, megnehezítette például McClintock eretnek nézeteinek elfogadását. Ő ugyanis – már 1950-ben – állította, hogy a gének az egyedfejlődés során változtathatók, sőt törvényszerűen változtatják is

helyüket a genomon belül. A Watson-Crick modell elfogadása, az öröklési anyag rendkívül stabil szerkezetű molekulaként való felfogása még jobban megnehezítette a gondolat térhódítását. Ahogy Frank Stahl egy későbbi visszaemlékezésében utalt erre:

„...the possibility that genes were subject to the hurly-burly of both insult and clumsy efforts to reverse the insult, was unthinkable.” (Friedberg, 1997)

Ez a megjegyzés ugyan csak a sérülésekre és azok helyreállítására (a *repair-re*) vonatkozott, de természetesen a gének helyváltoztatása még inkább elképzelhetetlennek tűnt akkoriban. McClintock újrafelfedezése és rehabilitálása csak tizenöt évvel később következett be (1968). Azt azonban még ő sem sejtette, illetve feltételezte, amit ma tudunk: hogy az emberi genomnak több mint a felét ilyen – az általa felfedezettékhez hasonló – mobilis genetikai elemek foglalják el. Szinte azt mondhatjuk, hogy a működő, kifejeződő gének csak szigetekként úsznak a funkciójukat elvesztett, valaha ugrásra, helyzetváltoztatásra képes gének holt tengerén. Ez a holt tenger azonban valóságos régészeti kincsesbánya, amely régmúlt, megfejtésre váró események dokumentumait őrzi. Azt is tudjuk, hogy csöppnyi rokonunk, az egér körülbelül ugyanannyi mobilis elemet tárol a genomjában, mint mi, ezek azonban sokkal aktívabbak, jóval nagyobb hányaduk képes ma is helyzetváltoztatásra és ezzel mutációk okozására. A helyváltoztatás mechanizmusait már meglehetősen jól ismerjük, a jelenség biológiai szerepének, jelentőségének tisztázása azonban még sokáig feladatot fog adni a molekuláris biológusoknak.

A mobilis genetikai elemek (ugráló gének) léte nem az egyetlen példa arra, hogy a genom stabilitása és állandósága milyen viszonylagos. Már negyedszázada tudjuk, hogy az ember, illetve valamennyi gerinces állat létfontosságú védekező mechanizmusa, az immunrendszer, az egyedfejlődés során

génátrendeződéssel alakul ki. Nem igaz immáron az a tétel, hogy a soksejtűek minden sejtjében ugyanaz a genom szerkezete. Az egyes antitesteket termelő B sejtek genomszerkezete különbözik egymástól, illetve a szervezet többi sejtjétől, jórészt tisztázták az ehhez szükséges specifikus génátrendeződések biokémiai mechanizmusait is.

Az egyedi életben történő genomátrendeződés más eseteit is ismerjük: például a *Tetrahymena* nevű egysejtű állatban éppen a már emlegetett kis RNS-féleségek képesek kiváltani a DNS lényeges átrendeződését, sőt egyes DNS-szakaszok kivágódását. E folyamatok mechanizmusa és biológiai szerepe viszont egyelőre tisztázatlan.

A DNS mint kultúránk része

Ötven évvel ezelőtt ez a hosszú és nehézkes szó: a dezoxiribonukleinsav még a biológusok számára is idegenszerű volt, a DNS (DNA, ADN, DNK, DNS a többi világnyelven) rövidítés szintén. Ma: kultúránk (mind a magas-, mind a tömegkultúra), mindennapi életünk integráns része. Egy friss felmérés szerint az USA lakosságának 70 %-a ismeri ezt a betűszót, és tudja, hogy mit jelent.

A ponyvairódalomhoz illetve a tömegkultúrához tartozó sok-sok sci-fi filmen és regényen kívül a DNS illetve a génebeszét megjelenik a komoly irodalomban is (például a francia Houellebecq díjnyertes regényében vagy mondjuk Orbán Ottó költészetében). Megteremkenyíti a képzőművészetet. New Yorkban ebben az évben művészi fotókiállítás nyílt az 50. évforduló tiszteletére, ahol ötven művész mutatta be a legkülönbözőbb technikákkal készített – a DNS által ihletett – műalkotásait. Salvador Dalí több képének témája a DNS. Két spanyol, Sanchez-Souse és Baquero CD-t jelentetett meg, amelyen tíz gén szekvenciájára készült zene szól. Ahogy Liszt Bach nevére írt fűgát, úgy használták e szerzők a DNS-szekvenciát (G, C és A hang van a zenében, a T helyett némileg önkényesen D-t használtak).

Mai ülésünket az Akadémia négy tudományos osztálya rendezti, de meghívhattuk volna a jogászokat, a történészeket, a régészeket is, hiszen e tudományok is foglalkoznak vele. A kriminalisztika nélkülözhetetlen eszközévé vált, és olyan nagyfontosságú társadalmi kérdések eldöntésében, mint például a halálbüntetés eltörlése vagy éppen visszaállítása szinte bizonyosan döntő szerepet fog játszani az, hogy milyen tapasztalatokkal szolgált az elmúlt két évtizedben a DNS-bizonyítékok felhasználása. (Az USA-ban eddig 124 gyilkosság vagy nemi erőszak miatt elítélt – többségükben halálra ítélt – személyt mentettek fel illetve rehabilitáltak a DNS-teszt alapján, és éves átlagban ötezer esetben járul hozzá a DNS-bizonyíték a tettes azonosításához. A korábban halálbüntetés-párti michigani kormányzónak a közelmúltban nagy port felvert kegyelmi rendeletét ez motíválta.)

A jognak foglalkoznia kellett – többek között – az egyén DNS-lenyomatának – mint tárgynak – a tulajdonjogával, védelmével. Súlyos – sok vitát kiváltó – össztársadalmi kérdéssé vált, hogy kinek és mikor van joga DNS-mintát kérni, hogy hogyan kell őrizni, felhasználni. Üzleti szolgáltatássá vált, illetve fog válni (az orvosi diagnosztikán és a kriminalisztikán kívül is) a DNS-alapú apasági vizsgálat, a családfakutatás (ennek eddigi csúcsteljesítménye, hogy egy angliai történelemtanáról bebizonyították: egyenes ági közvetlen leszármazottja a kilencezer éve élt cheddar-i barlangi embernek), a tömegszerencsétlenségek áldozatainak azonosítása. Új alapokra helyeződött a történeti antropológia (például tisztázódott a polinéziaiak származása, egyértelműen megdöntve Heyerdahl elméletét), a régészet, de még az újkori történelem bizonyos problémáinak kutatása is (például az utolsó orosz cár és családja maradványainak azonosítása, az állítólagos XVIII. Lajos francia trónkövetelő, az ál-Anasztázia hercegnő, vagy a szibériai ál-Petőfi egyértel-

mű leleplezése, annak bizonyítása, hogy Jeffersonnak fekete ágyasa volt, akinek leszármazottai ma is élnek, stb.).

*

Amikor az előbbieken megkíséréltem, hogy harminc percben áttekintsem ötven év fejlődését, nyilvánvalóan lehetetlen feladatra vállalkoztam, hiszen számos fontos területet (a replikáció, a mutáció, a *repair*, a rekombináció mechanizmusának felderítése, a DNS-lánc konformációjának, a kromatinszerkezetnek és átrendeződéseinek, a DNS-metilációnak, a génszabályozásért felelős DNS-fehérje kölcsönhatások specifitásának problematikájá stb.) idő hiányában nem is érintettem.

Hadd toldjam meg ezt egy még nagyobb merészséggel: a jövőbe való kitekintéssel. A múlt század egyik legnagyobb molekuláris biológusa, Jacques Monod, a hatvanas években, egy újságíró kérdésére válaszolva azt mondta: „*Az élet titka? Hiszen már megfejtettük az élet titkát*” (Judson, 1996). Azt hiszem, csak részben volt igaza, és még ma is csak néhány lépéssel jutottunk közelebb a titok megfejtéséhez. Mik lesznek vajon a következő lépések?

Úgy vélem, ezek két fő irányban várhatók. Az egyik: a jelenlegi folyamatok extrapolációja. Még több szekvencia, még több bioinformatikai eszköz, még szofisztikáltabb számítógépprogramok, még nagyobb teljesítményű biochipek, még komplexebb szintézisek. A megfogalmazással nem akarom ezt a fejlődést lebecsülni, nyilvánvalóan ez lesz a kutatások fő iránya, és igen izgalmas, fontos eredményeket fog hozni.

Intellektuálisan azonban számomra izgalmasabb az, hogy éppen az elmúlt két évben történtek olyan felfedezések, amelyek szinte új alapokra helyezik a molekuláris biológusok gondolkodását és megközelítésmódját, eddig nem is sejtett vagy alig ismert új utakat mutatva.

Két ilyen példát említenék, mindkettőt érintettem az eddigiekben is. Az egyik: a kis RNS molekulák szerepe a génregulációban, az RNS-interferencia jelensége, amelynek biológiai jelentőségét, mechanizmusát, elterjedtségét még alig ismerjük, de az alapkutatáson túlmenően biztosan izgalmas gyakorlati alkalmazásai is lehetnek (például biztató állatkísérletek szerint gyógyíthatónak látszik vele a hepatitis vagy az AIDS). A másik: az epigenetikus folyamatok jelentőségének, elterjedtségének felismerése, a szülői imprinting (minden bizonnyal szekvensspecifikus DNS-metiláció), vagy a tartós és stabil kromatin-

átrendeződés. Ezekről ugyanazt mondhatjuk el, mint az RNS-interferenciáról: még csak most kezdjük felismerni a jelentőségét, de alig ismerjük mechanizmusait, elterjedtségét, pontos funkcióját.

Egyszóval: a Watson-Crick modellel elkezdődött látványos fejlődés nem zárult le, maradt bőven feladat az ifjú kutatónemzedék számára is. Stílszerűen Watsont idézve: „*There are enough questions to keep people occupied for the next hundred years.*” (Lemonick, 2003)

Kulcsszavak: *nukleotidsorrend, genomika, evolúció, genom-mobilitás, gén*

IRODALOM

- Schrödinger, Erwin (1945): *What is Life? The Physical Aspect of the Living Cell*. Cambridge University Press, Cambridge
- Calder, Ritchie (1953): Why You Are You: Nearer the Secret of Life. *News Chronicle*. 15 May, 1.
- Campbell, P. N. – Work, T. S. (1953): Biosynthesis of Proteins. *Nature*. **171**, 997-1001.
- Sinsheimer, Robert Louis (1957): First Steps Toward a Genetic Chemistry. *Science*. **125**, 1123-1128.

- Crossley, Merlin (2003): Transcriptional Treats. *BioEssays*. **25**, 2, 190-192. in Friedberg, Errol C. (1997): *Correcting the Blueprint of Life: An Historical Account of the Discovery of DNA Repair Mechanisms*. CSH Laboratory Press, New York; in Judson, Horace F. (1996): *The Eighth Day of Creation. Makers of the Revolution in Biology*. CSH Laboratory Press, NY.
- Lemonick, Michael (2003): You Have to Be Obsessive (Interview with James Watson). *Time*. 17 Feb. 2003. 52.

