

## 7. A sejteket stabilizáló gyenge kapcsolatok

**H**álóvilágban tett második utunk elejére értünk. Ideje felkészülni az indulásra. Arra kérem az Olvasót, hogy kövessen engem, és tőpörödjön velem együtt össze. Egymilliomodnyira zsugorodni elég. Ekkora mérettel már be tudunk jutni a sejt belsejébe. Ha sikerült, érdemes lesz majd jól kimereszteni a szemünket. Kevés kivételtől eltekintve elég sötét lesz, és azt fogjuk megfigyelni, hogyan lépnek egymással kapcsolatba a fehérjék a sejten belül. Tőpörödés-ellenes Olvasónk közbeszólhat: a mai technika mellett az egyedi fehérjemolekulákat már makroszkopikus szemmel is vizsgálni tudjuk napi rutinjuk közepén egyfajta miniatürizált Big Sister Show részeként (Nie és mtsai, 1994). Rossz hírem van: ehhez a TV csatornához nem párezres dekóder, hanem párszáz milliós mikroszkóp szükségeltetik. Érdemesebb tehát követni az előző tanácsomat: menjünk össze.

### 7.1. Stresszfehérjék és más sejtes stabilizátoraink

1998-ban *Suzanne L. Rutherford* és *Susan Lindquist* új távlatokat nyitó eredményeket közöltek a *Nature*-ben. A cikkben leírták, hogy a stresszfehérjék funkciójának meggátolásával a *Drosophila* addig elrejtett mutációi megjelennek a fenotípusban. „*Péter. Te itt tudományos becsületességről papoltál nekem, most meg szépen átvertél engem is, meg az Olvasót is. Ehhez kellett összemenni? A gyümölcslegyekhez? Nem is látjuk őket, olyan hatalmasak!*” Bizony, Kekec. A komplex rendszerek szokásos nehézségével találkoztunk megint. Megvan a mentségem: én figyelmeztettelek az 5.2. fejezetben. A stresszfehérjék pont azok az izgalmas fehérjék, amelyeket szemlélnünk kell. És sajnos kellenek ezek az ország-méretű gyümölcslegyek és a hozzájuk tartozó csendes mutációk is (látod Kekec, ha vennéd a fáradtságot, és végigcsimpaszkodva ezen az aktin szálón, bemennél a sejtmagba, a csendes mutációkat meg tudnád találni), hogy a stresszfehérjék hatásait is fel tudjuk mérni. Az alhálózat szintjén kapcsolódó stresszfehérje hatásai a főhálózat szintjén mutatkoznak meg. Emlékszel az 5. fejezet példájára? A szavak nem önmagukat, és még csak nem is azt a mondatot stabilizálják, amihez tartoznak. A szavak annak a komplex szöveggörnyezetnek a *jelentését* stabilizálják, amihez tartoznak. A stresszfehérjék és a többi fehérjék itt a szavak, a szöveggörnyezet hálózata pedig a *Drosophila* maga. De hadd kezdjek bele a részletes magyarázatba.

A stresszfehérjék (hősokkfehérjék, molekuláris chaperonok, dajkafehérjék) a leggyakrabban előforduló fehérjék egyikei, amelyek az evolúció során végig szinte ugyanúgy őrződtek meg. Miért van e fehérjéknek ennyi neve? A chaperon és a dajkafehérje elnevezések a funkcióra utalnak. A dajkafehérjék a sejt doktorai: meggyógyítják a többi fehérjét a sejten belül. Ahogy a bevezetőben és az előző fejezetben már említettem, a dajkafehérjék a sejt legrégebbi védekező rendszerei. Felismerik mind a félkész, mind a tönkrement fehérjéket, és megakadályozzák azt, hogy ezek egymással összeragadjanak. Ez az oka annak, hogy a dajkafehérjéket stresszfehérjéknek is szoktuk hívni. Ha a sejteink bajba kerülnek (a baj, vagy más néven: stressz pontos definícióját a következő fejezetben adom majd meg) a sejt fehérjei elromlanak. Több doktorra van szükség. Így a dajkafehérjék szintézise fokozódik a sejtet ért stressz után. Ezzel párhuzamosan viszont az összes többi fehérje szintézise leáll. Ez az általános blokádnak azzal magyarázható, hogy a fehérjeszintézis nagyon energiaigényes folyamat. Ha a sejt bajba kerül, az energiaraktárai kimerülnek. Stressz közben a sejt egy olyan (hadi)kórházzá alakul, ahol csak a doktorok és az ápolónők kapnak reggelit, ebédet és vacsorát. (OK, a kórház portáit is etetik: ennek az az oka, hogy a sejtet határoló membrán két oldalán fellépő ionkoncentráció különbségeket is fenn kell tartani, mert különben a membrán kilyukad, és a sejt meghal.) Így a stressz után jó közelítéssel csak dajkafehérjék szintetizálódnak a sejten belül. Ezért hívjuk őket stresszfehérjéknek. Feruccio Ritossa a stresszfehérjéket a gyümölcslegyek melegítése után fedezte fel 1962-ben: emiatt a stresszfehérjéket igen gyakran hősokkfehérjéknek is szokták hívni (Hartl, 1996; Bukau és Horwich, 1998; Csermely, 2001c; Csermely és mtsai, 1998; Ritossa, 1962).



**A névmagyarázat folytatódik: kik voltak a chaperonok?** A chaperon szó a francia nyelvből származik. Ellis általánosította a Laskey által a hiszton chaperon, nukleoplazminra kitalált kifejezést a nyolcvanas évek végén (Earnshaw és mtsai, 1980; Hemmingsen és mtsai, 1988). Eredetileg azokat az idős hölgyeket hívták chaperonnak, akik a fiatal lányokat kísérgették a hajdani bálakon – úgy száz évvel ezelőtt. Ahogy már említettem, a sejt chaperonjai az aggregáció ellen védnek. Az aggregáció a fehérjék nem tervezett, gyors kölcsönhatása, aminek a végén a két fehérje összeragad. Az idős hölgyekhez hasonlóan a sejtes chaperonok éppen a tapasztalatlan, naiv fehérjék e tervezetlen összetapadását akadályozzák meg a sejten belül.

Térjünk vissza 1998-ba. Gyümölcslegyszezon. *Suzanne Rutherford* 10.400 gyümölcslegyet számolt le: mindannyian igen furcsa párok leányai és fiai voltak. A szülők egyike normális volt. A másikban viszont a Hsp90 fehérjét mesterségesen elrontották (a Hsp a hősokkfehérje elnevezés angol megfelelőjének a rövidítése, a 90 pedig a 90 ezres molekulatömegre utal). E titkos hiba ellenére 10.226 légy egészen normális volt (ahogy a bevezetőben írtam, mindegyikük egyformán bámult, egyensúlyozott és zizegett). 174-en azonban szörnyszülöttek voltak. A szemeik hiányoztak, esetleg másutt voltak, a szárnyak torzulnak, a lábak torzán kalimpáltak szerteszt, a sörték megduplázódtak, vagy a billérek deformálódtak. Összességében 23 különböző torzulást lehetett összeszámolni ebben a panoptikumban, amelyek közül a legritkább 3, a leggyakoribb pedig 48 légyben fordult elő (Rutherford és Lindquist, 1998).

Mi lehet az oka ezeknek a torzulásoknak? Más stresszfehérjékhez hasonlóan a Hsp90 is részt vesz az embriogenezisben (Csermely és mtsai, 1998). A magyarázat tehát könnyű: a tönkrement Hsp90 megzavarta a légyembriók fejlődési folyamatát, és így nem csoda, hogy szerencsétlen legyek szörnyszülöttek lettek. Több kérdés is felmerül ezzel a magyarázattal kapcsolatban. Miért nem az összes légy lett Frankenstein? Miért ennyiféle károsodás volt? Még ennél is zavarba ejtőbb volt az, hogy a torzszülöttek utódai is pontosan ugyanolyan torzszülöttek lettek – a stresszfehérjék átmeneti gátlásának megszűnése után is. A gyümölcslegyek második generációjában a fenti 23-féle torzulásból 9 volt megfigyelhető. Ez arra utalt, hogy a károsodásoknak genetikai alapja van. (Emlékszel Kecec? Ezek azok a csendes mutációk, amelyeket a sejtmagban kellett volna megkeresned.) Kézenfekvő volt a következő magyarázat: bizonyára a mutációk mennyisége nőtt meg a stresszfehérjék gátlásakor. Számos kísérlettel sikerült bebizonyítani, hogy nem ez volt a helyzet. A torzulásokat okozó mutációk eredetileg is megbújtak a teljesen normálisnak látszó gyümölcslegyekben, csak a hatásuk nem látszott. Ezért hívjuk őket csendes mutációknak. A hatásukra csak akkor derül fény, ha a Hsp90-et meggátoljuk. A konklúzió megszületett: a Hsp90 stresszfehérje a csendes mutációk hatásait, és a gyümölcslegy ebből következő morfológiai diverzitását elfedi (Rutherford és Lindquist, 1998).



**A mutációk sokféleképpen lehetnek csendben.** A csendes mutációk sokféleképpen rejtőzhetnek el. Az elrejtőzés alatt azt értjük, hogy a mutációk alapvetően az őket hordozó szervezet torzulását okoznák, de ezt a hatást a stresszfehérjék pufferhatása elfedi. Vannak az előzőekben bemutatott csendes mutációknál még csendesebbek is: e néma mutációk semmilyen hatással sincsenek az őket hordozó szervezet külső tulajdonságaira. A néma mutáció igen gyakori. A génduplikációk és az 5. fejezetben említett, degenerált sejtes útvonalak számos ilyen néma mutáció megjelenését teszik lehetővé.

*“OK, kezdem érteni. Világosnak tűnik az, hogy mik a stresszfehérjék, és hogy miért kerültek elő ezek a meglehetősen csúnya gyümölcslegyek. De valami nem stimmel megint. Hol vannak a hálózatok? Vagy témát váltottunk? Ezen túl szörnyszülöttek lesznek a könyv főszereplői?”* Ne aggódj, Kecec! Ha egy kicsit előrenézel: már láthatod a hálózatokat. Nemsokára elérünk hozzájuk, de előbb még Rutherford és Lindquist (1998) eredeti megállapítását néhány ponton általánosítani akarom.

- **Első általánosítás: Csak a gyümölcslegyben jelennek meg torzszülöttek a stresszfehérjék gátlása után?** Nem, a gyümölcslegy nem egyedi. A stresszfehérjék gátlása a lúdfüben (*Arabidopsis thaliana*) vagy a bélrendszerünkben is honos *Escherichia coli* baktériumban a gyümölcslegyekéhez hasonló diverzitás megjelenéséhez vezetett (Fares és mtsai, 2002; Queitsch és mtsai, 2002).
- **Második általánosítás: A Hsp90 az egyetlen stresszfehérje, amelyik a torzszülöttek kifejlődését elfedi?** A Hsp90 nincs egyedül ezzel a hatásával. Az elmúlt években más stresszfehérjéknek, mint a Hsp60-nak és a Hsp70-nek is fény derült a hasonló hatásaira (Fares és mtsai, 2002; Roberts és Feder, 1999).
- **Harmadik általánosítás: Csak a stresszfehérjék fedhetik el a torzszülöttek kifejlődését?** A stresszfehérjék nem egyedüliek ezzel a

hatásukkal. Jónéhány olyan fehérjét ismerünk még, amelyek a gyümölcslegyek alakjában, vagy másutt megjelenő diverzitást elfedni képesek (de Visser és mtsai, 2003; Gibson és van Helden, 1997; Gibson és Wagner, 2000; Scharloo, 1991). A hatás általánosságát Wilkins vetette fel (1997). Bergman és Siegal (2003) egy nemrég írt cikkükben modellkísérletek eredményeit és az élesztő génjeinek kifejeződését tanulmányozva arra a következtetésre jutottak, hogy egy sejt hálózat megdöbbentően sok fehérjéje képes a torzszülöttek megjelenésének elfedésére. Ezek az adatok mind arra figyelmeztettek, hogy a stresszfehérjéken kívül még számos fehérje lehet, amely mind el tudja rejteni a csendes mutációkat.

Itt álljunk meg egy pillanatra. A következő igen izgalmas kérdés merül fel: hogyan képes ez a rengeteg fehérje mind elfedni a csendes mutációkat? Amíg csak a stresszfehérjékről volt szó, a magyarázat egyszerűnek tűnt: a stresszfehérjék addig javítgatják a csendes mutációt hordozó génekről készült torz fehérjéket, amíg azok helyel-közzel vissza nem nyerik az alakjukat. A genetikai szinten megváltozott információ így a fehérjék szintjén visszaalakult az eredetivé. De ez a magyarázat teljesen bizonyosan nem lehet egységesen igaz arra a rendkívül sokfajta fehérjére, amelyeknek az elmúlt időben fény derült a mutációkat rejtegető hatására. Itt jön a hálózat, Kecec! A hálózati megközelítés nagyon alkalmas arra, hogy a háttérbe szorítsa az elemek ilyen-olyan különbözőségeit (ami a mi esetünkben a különböző fehérjék különböző konkrét tulajdonságait jelenti) és arra koncentráljon, ami az elemek elhelyezkedéséből és általános tulajdonságaiból a hálózat egészének szintjén megjelenő tulajdonságok szempontjából fontos. Márpedig a szervezetek alakja, éppen a sejt hálózatainak egészének szintjén megjelenő tulajdonság.

Elnézést kérek. Még mindig csigázni fogom az érdeklődésedet, Kecec! Már tényleg a sejt hálózatok küszöbére értünk, de még egy gondolatot ki kell fejtenem, mielőtt a tárgyalásukba igazán belekezdenék. (Tudom, hogy ez a fejezet kezd olyan lenni, mint egy Beethoven szimfónia paródiája: ha bármikor egy kicsit is arra kezdesz gondolni, hogy „no itt jön a vége!”, akkor hirtelen előkerül egy új téma, és a vége ismét messze kerül. Kérlek Kecec, maradj velem, a coda ígérem egészen jó lesz.) A 4.1. fejezetben már említettem, hogy a diverzitás megjelenése a zajjal is összefüggésben áll. Magasabb zaj magasabb diverzitáshoz vezet és fordítva: a magasabb diverzitás magasabb zajra utal. Azok a csendes mutációk nemcsak szörnyszülöttekké tették szerencsétlen gyümölcslegyeket, hanem még zajosabbakká is. (A zaj alatt itt nem fizikai zajt, hanem a sejteken belüli zajt értek.)<sup>1</sup>



**A sejt zaj és a diverzitás.** Kuznetsov és mtsai (2002) kimutatták, hogy az élesztő hírvivő RNS-einek legalább 45%-a átlagosan kevesebb, mint 1 (kevesebb, mint egy!) másolatban van jelen egy élesztő sejtben. Mit jelent ez a furcsa szám? Miért nem több? Miért nem nulla? A magyarázat abban rejlik, hogy nagyon sok gén átíródása csak véletlenszerűen kapcsolódik be az élesztő sejtekben. Egy sor gén RNS-éből egy egyedi sejt maximum egy darabot tartalmaz. Ezekről az RNS-ekről csak néhány fehérje szintetizálódik, amelyek a sejt

<sup>1</sup>Bár soha nem lehet tudni: a mutáns gyümölcslegyek zizegése bizonyára zajosabb, mint az épeké, és így meglehetősen nagy viszolygást válthat ki a gyümölcslegyek egyedek Beethoven-kedvelő művészelkeiből: ez az az ihletett pillanat, amikor a darwini természetes szelekció működni kezd... ☺

különböző részeibe szóródnak szét. Általában is igaz, hogy a sejt fehérjéi által felgyorsított folyamatok nagyon sok véletlenszerű elemet tartalmaznak. Ott volt-e a fehérje, ahol a reakciópartner? Elkerült-e a termék oda, ahol fel kellett használni? Stb. A sejtben mindezek a bizonytalanságok számottevő sejtes zajhoz, és a sejtek összességének szintjén megjelenő diverzitáshoz vezetnek (Rao és mtsai, 2002). Ezen túlmenően mind baktériumokban (Elowitz és mtsai, 2002; Ozbudak és mtsai, 2002), mind pedig eukariota sejtekben (Blake és mtsai, 2003) bebizonyították, hogy a génátíródás zajának növekedése a hírvivő RNS-ek és így a sejtek tulajdonságai diverzitásának növekedéséhez vezet (McAdams és Arkin, 1997; Levin, 2003).

Van egy jó hírem: megérkeztünk. A fejezet egyharmada után sikeresen megérkeztünk az első sorhoz: a sejtes hálózatoknál vagyunk. De előtte még... *“Péter, ez az a pillanat, amikor itt hagylak!”* Ne tedd, Kecec! Ez csak vicc volt. Téged cukkoltalak. Ahogy ígértem a sejtes fehérjehálózatokat abból a szempontból fogjuk szemügyre venni, hogy van-e olyan közös mechanizmus, amely a csendes mutációk, a fokozott sejtes zaj és a diverzitás megjelenéséhez vezet.

Milyen szerepet töltenek be a stresszfehérjék a fehérjehálózatokban? A stresszfehérjék a fehérjehálózatok gyenge csomópontjai, mivel nagyon sok más fehérjével képeznek egyenként igen gyenge, átmeneti kapcsolatot (Kovács és mtsai, 2004). A stresszfehérjék számára ez után az „itt-is-vagyok, ott-is-vagyok, sehol-sem-vagyok” állapot után az esküvő, és a lenyugodott, hosszú távon is stabil kapcsolatok korszaka a stressz állapotával jön el. Ha a sejt bajba kerül, minden stresszfehérje megkapja a maga fehérjebetegét. Ezt aztán hűségeesen őrizgeti addig, amíg a stressz el nem múlik, és a sejt fel nem épül. A gyenge kapcsolatoknak lóttek. Eddigi tudásunknak megfelelően mi történhet a hálózat szintjén ilyenkor? A sejt stabilitása és integritása lecsökken, Zavar úr akárhonnán jön, a sejtes hálózatban csak nagyon rövid utakat tud megtenni, így aztán feszültség és sejtes zaj keletkezik. A stabilitáscsökkenés és a sejtes zaj a sejtek és a sejteket hordozó szerveződések fokozott diverzitásához vezet.



**A fehérjehálózatok gyenge kapcsolatai lecsökkentik a sejtek zaját és diverzitását.** A stresszfehérjék számos specifikus hatásuk mellett úgy is hathatnak a sejt és a sejtet hordozó élőlény egészének viselkedésére, hogy gyenge kapcsolataikkal megnövelik azok stabilitását, és lecsökkentik a bennük megfigyelhető sejtes zajt és diverzitást. Ezt a feltételezést alátámasztó érdekes adat Tsigelny és Nigam (2004) modellje, amelyben a stresszfehérjék zajcsökkentő szerepét mutatták ki.



**A stresszfehérjék hatása összhangban van a gyenge kapcsolatok funkcionális definíciójával.** Hadd idézzem fel a gyenge kapcsolatok 5.2. fejezetben leírt funkcionális definícióját: “Egy kapcsolatot akkor nevezünk gyengének, ha hozzáadása vagy elvétele nem befolyásolja statisztikailag kimutatható mértékben a hálózat külső paramétereinek átlagértékét”. E definíció megfogalmazásakor Berlow (1999) azt is megmutatta, hogy a gyenge kapcsolatok gátlása a teljes hálózat zajának és diverzitásának növekedéséhez vezet. A Hsp90 stresszfehérje gátlása nem változtatta meg a *Drosophila* populáció főbb jellemzőit statisztikailag kimutatható mértékben (174 kis torzszülött nem befolyásolja számottevően a 10.400 *Drosophila* egészségi állapotáról készült győzelmi statisztikákat). Ugyanakkor a gyümölcslegyek kétségtelenül jobban különböztek egymástól a szörnyek megjelenésével, mint előtte. A gyümölcslegyekhez hasonlóan a többi, stresszfehérjétől különböző diverzitásfokozó fehérje hatásai is az adott populációnak csak egy igen kicsi részére terjedtek ki. Végezetül: Bergman és

Siegal (2003) általános adatai is megfelelnek a gyenge kapcsolatok funkcionális definíciójának, hiszen ők az élesztőből kiűtött 53 gén (Hughes és mtsai, 2000) hatásait éppen azoknak a géneknek az expressziójára vizsgálták, amelyek expressziós szintje nem változott. Így a vizsgálatuk célpontja nem a génexpresszió mértéke, hanem az expresszió variabilitásának növekedése volt.

Vannak-e más olyan fehérjék, amelyek az eddig említettekhez hasonlóan gyenge kapcsolatokat képezhetnek és a sejt diverzitását csökkenthetik, elfedhetik?

- **A p53 tumor szupresszor fehérje diverzitás-mérséklő hatásai.** A p53-as fehérje a biokémiai kutatások egyik igen fontos szereplője lett az elmúlt években. Mi ennek a nagy népszerűségnek az oka? Ez a sejtciklust szabályozó fehérje a legtöbb rákos betegben sajnos megsérül. Más hatásokkal együtt ez ahhoz vezet, hogy a sejt osztódása szabályozhatatlanná válik, és a rák kialakul. A p53 a fehérjehálózat egyik csomópontja (Vogelstein és mtsai, 2000), és az egyedfejlődés közben tapasztalható sejtes zajt is lecsökkenti (Aranda-Anzaldo és Dent, 2003). A p53 zajmérséklő hatásai a rákos sejtek magasabb sejtes zajával is összhangban állnak (e jelenséget az 5.3. fejezetben fogom részletesen kifejteni).<sup>2</sup>
- **Prionok, mint diverzitás-generátorok.** A prionok nagyon furcsa fehérjék. Kétféle szerkezetük van: normális és fertőző. Nagy szerencsénkre a két fehérjeszerkezet közötti energiagát magas, így a szervezetünkben lévő normális prionok csak nagyon különleges körülmények között alakulnak át fertőző prionná. E különleges körülmények egyike éppen egy fertőző prion jelenléte, amelyik megkönnyíti ezt az átalakulást (Csermely, 2001a). A normális és a fertőző prionok közötti szerkezeti különbség egy molekuláris memóriaként is felfogható, amelyik epigenetikus (DNS-t nem igénylő) öröklődés kiváltója lehet (Uptain és Lindquist, 2002). Prionok nemcsak a birkában, marhában és az emberben, hanem sok-sok más élőlényben, így az élesztőben is előfordulnak. Az élesztő fertőző, [PSI<sup>+</sup>] prionja a riboszómákat arra készíti, hogy néha (ezerből minimum 5, maximum 160 esetben) ugorják át a fehérjék végét jelentő stop-kodont a fehérjéket kódoló hírvívő RNS-eken. Így a fertőző prionok jelenlétében olyan furcsa fehérjék keletkeznek az élesztőben, amelyek a C-terminusukon kisebb-nagyobb farkat cipelnek. E fehérjék jelentős része lebomlik, de néhányuk megváltoztatja az adott élesztő sejt tulajdonságait. Az élesztő normális prionja magától át tud alakulni a fertőző, [PSI<sup>+</sup>] formává. De ez az átalakulás meglehetősen ritka: egymillió élesztősejtből egyetlenegyben következik csak be. Így a normál élesztő populációban csak igen kevés (de nem nulla) azon sejtek száma, amelyek a többiektől különböznek. Ezek az élesztősejtek vagy kipusztulnak, vagy ha jobbak, mint a többiek: szaporodásuk során előbb utóbb az eredeti stop-kodon mutációval eltűnik, és így a prion által indukált változás beépül a genetikai kódba, az élesztő DNS-ébe (True és Lindquist, 2000; True és mtsai, 2004).

<sup>2</sup>Hadd írjam le itt ismét, hogy az itt említett „zaj” alatt itt még véletlenül sem szabad valódi, akusztikus zajt érteni. (A könyv szerzője tehát nem nyújtott be szabadalmat sem a rákos sejtek, sem a terhesség csendfürdőben megvalósítható, feszült füleléssel történő kimutatására...) A megnövekedett sejtes zaj a 4.1. fejezetben leírtakkal összhangban azt jelenti, hogy p53 hiányában mind az embrionális fejlődés, mind a rák során a sejtes folyamatok átlagos menetétől gyakrabban találhatunk eltérést.



**A fehérjeaggregátumok, mint a neurodegeneratív betegségek zajgenerátorai.** Az előző példamnál maradva, a fertőző prionok aggregálnak egymással (Uptain és Lindquist, 2002). (Éppen e tulajdonságuk miatt oly veszélyesek az idegsejtekre a szivacsos agylágyulásban, a Creutzfeldt-Jakob betegségben, vagy éppen a kuruban.) A prion aggregátumok mérete és alakja igen nagy változatosságot mutat (DePace és Weissman, 2002). E tulajdonságuk igen alkalmassá teszi őket arra, hogy sejtes zajgenerátorokként működjenek. Ráadásul a prion-aggregátum a természeténél fogva ragad (azért kezdtek el összeragadni az alkotórészei, a fertőző prionok, mert ragadós, hidrofób felszínekkal rendelkeztek). Így aztán nem csoda, hogy jól fejlett változataiban mindenféle más fehérje is megtalálható. Tervezetten? Rendszeresen? Fenét! Ahogy éppen odakerült. Újabb faktor keletkezett tehát a diverzitás és a sejtes zaj növelésére. Honnan jönnek az aggregátum által „ellopott” kölcsönfehérjék? A legszorosabban kötődő komplexekből? Nyilván nem. Onnan az alkotórészek nem kóborolnak el, és ha az aggregátum véletlenül odanő, és elkezd cibálni őket, akkor sem bír velük. Az aggregátum által ellopott kölcsönfehérjék leggyakrabban a sejt fehérjehálózatának gyenge kapcsolatait szegényítik el. Egy ide-oda ténfergő eredeti fehérje úgy jár, mint ahogy a nemrég tárgyalt stresszfehérjék a sejtet ért stressz esetén. Megfognak, elcsúsznak, bekasznízzák, többet nem szabadul. Mi ebben baj? Végre rend lett. A baj az, hogy e közben a gyenge kapcsolatok száma csökkent. A diverzitás és a sejtes zaj növekedésének itt a talán legfontosabb, harmadik oka. Mennyire általános ez? Nagyon... Az eddig említett prionok mellett a legtöbb neurodegeneratív betegség, így az Alzheimer és a Parkinson-kór fehérjeaggregátumok keletkezésével, és így minden bizonnyal az érintett idegsejtek zajának és diverzitásának megnövekedésével jár.



### **Hogyan találják meg sejtjeink a zaj és diverzitás optimumát?**

Ahogy a 4.1. fejezetben említettem, a zajnak egy optimális értéke kell ahhoz, hogy „hasznos” zajként pl. jel/zaj-rezonanciát okozzon. A jelen fejezetben arra mutattam meg példákat, hogy a diverzitás optimális mértéke a populáció túlélésének egyik igen fontos eszköze. Ráadásul az optimum igen finoman szabályozott, hiszen ha a zajt csökkentő pufferhatás túl magas lenne, akkor a csendes mutációk jelenléte semmilyen stressz esetén sem segítene a túlélésben, ha pedig a pufferhatás túl alacsony, akkor a csendes mutációk fel sem tudnak gyűlni, hiszen már keletkezésük pillanatában sem csendesek. Hogyan tudja a sejt megtalálni a sejtes zaj és diverzitás optimumát? Bizonyára nem véletlen, hogy a stresszfehérjék mennyisége annak ellenére nem nőhet az égig, hogy jelenlétük a sejtek túlélése szempontjából igen hasznos. A stresszfehérjék fokozott jelenléte csökkenti a stresszfehérjék mennyiségét és további szintézisét (Dressel és mtsai, 2003; Feder és mtsai, 1992; Gülow és mtsai, 2002; Rubenstein és Zeitlin, 2000). Van a szabályozásnak más eszköze is: a zajgenerálás. Az élesztő prionok a laboratóriumi tenyészetekben sokkal gyakrabban fordulnak elő, mint a természetes, vagy ipari élesztő izolátumokban (Pál, 2001). A laborban tenyésztett élesztőt ellátjuk minden jóval, ami az élesztő (kellő fantáziával megtalálható...) szemének és szájának ingere. Stresszmentes élet, maga a Paradicsom. Túl kicsi azonban a zaj. Minden bizonnyal ez az a pillanat, amikor az élesztő-Ádám elunja a szférák zenéjét, és sorban bekapcsolja a zajkeltő prionjait.



**Amikor az aggregáció a barátunk lesz: a molekuláris zsúfoltság csökkenti a sejtes zajt.** Ott tartottunk, hogy az Élesztő-Paradicsomban Ádám úgy vélte, hogy túl kicsi a zaj, és bekapcsolta a prion-táskarádiót. Ha Éva (tudják, ez az a kedves élesztő-hölgy, akinek meglehetősen kicsi a feje, és néha bánatában bimbózni szokott...) megunja a zenebonát, mit tehet? Az eddig említett aggregációk (Ádámunk prion-rádiója is) mind kiterjedt, lavinaszerű, megfordíthatatlan folyamatok voltak, amelyek erős kölcsönhatásokat teremtettek, és rabul ejtették a sejtes fehérjehálózat gyenge kapcsolatban lévő tagjait. Az eddigi aggregátumok

zajgenerátorok voltak. Ha azonban a fehérje aggregáció egy finoman szabályozott, gyenge kapcsolatokon alapuló, megfordítható folyamat, akkor éppen fordítva: a kialakulása stabilizáló, zaj- és diverzitás-csökkentő lehet. Hogyan juthat a sejt ilyen aggregátumokhoz? A válaszok egyike a víz szerepe. Ahogy a 6.2. fejezetben már említettem a vízmolekulák által biztosított gyenge kapcsolatok nagyon fontos szerepet töltenek be a fehérjék szerkezetének stabilizálásában (Kovács és mtsai, 2004). A sejtben azonban a víz mennyiségét nem tudjuk annyira lecsökkenteni, hogy a fehérjék szerkezetében változást okozzon, hiszen a sejt már jóval e szint előtt meghalna. Ha a sejt víztartalma éppen csak az elviselhető mértékben csökken: molekuláris zsúfoltság keletkezik (Hall és Minton, 2003). A molekuláris zsúfoltság kedvez a finomabb, reverzibilis, zajcsökkentő aggregátumok kialakulásának. Nagyon valószínű, hogy a sejt a víztartalmának finom szabályozásával már sok-sok milliárd éve felfedezte a sejtes zaj optimalizálásának egyik legegyszerűbb módját. Amikor e megjegyzés első változatával elkészültem, a kezembe akadt Morishita és Aihara (2004) modellje, amely arról számolt be, hogy a molekuláris zsúfoltság a génextpresszió zajának csökkenéséhez vezet...



**A fehérjék fraktál-felzíné, mint a gyenge kapcsolatok kialakulásának elősegítője.** „Péter, azt hiszem ideje lenn az elégedett mosolyt letörölni az arcodról. Lehet, hogy Morishita és Aihara (2004) eredményei alátámasztják az elméletedet, de attól még az egészet kídobhatod a kukába. A 6.2.-es fejezetben azt írtad, hogy a fehérjék olyan nano-LEGO-k, amelyeket szinte a lehetetlenséggel határos összerakni. És most? Azzal akarsz megetetni bennünket, hogy két fehérje egymáshoz fog tapadni akkor, ha a közöttük lévő vízből egy kicsit elszedünk. Nézz körül, ha eddig nem tetted volna meg: a sejt nem olyan, mint egy házibuli! Itt nem tapad mindenki mindenkihez!” Igazad van Kekec. Ha két fehérje csak véletlenszerűen találkozik, nem fognak szoros kölcsönhatásba lépni (attól tartok ez a házibuli-tapadásokra is csak igen korlátozott mértékben igaz...) De hadd hívjam fel a figyelmed arra, hogy a fehérjék felzíné különleges. Önhasonló, fraktál-jellegű. Ráadásul a fehérjék különböző részein a fraktáldimenzió (az önhasonló formák skálafüggetlen eloszlásának exponense) más és más. Az önhasonló felzíné igen jó terepet kínálnak a laza, gyenge kapcsolatok kialakulására (Lewis és Rees, 1985). A kapcsolatfelvételt a víz és a stresszfehérjék tovább segíthetik (Kovács és mtsai, 2004).



**A gyenge kapcsolatok alkothatják a fehérjehálózatok zömét.** A 3.4. és 5.2. fejezetben említettem, hogy a skálafüggetlen hálózatok legtöbb kapcsolata gyenge kapcsolat. Sajnos a fehérjehálózatok kapcsolaterősségének eloszlását (kellő számú megbízható adat híján) még nem jellemezték. Ennek ellenére, van-e olyan adatunk, amely támpontot adhat arra, hogy melyik kapcsolódási forma, az erős vagy a gyenge dominál a sejtes fehérjehálózatokban? A fehérje-fehérje kölcsönhatások megbízhatósági fokot is feltüntető adatbázisai (pl. von Mering és mtsai 2002), nagyon kevés „igen megbízható” kölcsönhatást és igen sok „megbízhatatlan” kölcsönhatást tartalmaznak. Annak ellenére, hogy a „megbízhatatlan” kölcsönhatások jelentős része valóban megbízhatatlan műtermék lehet, jónéhány ezek közül esetleg azért nem szerepel a más módszerek által is detektált kölcsönhatások között, mert alacsony affinitású, gyenge kapcsolat eredménye volt. A legújabb vizsgálatok a látszólag stabil sejtes struktúrák (csak példaként: membrán tutajok, a sejtmag, vagy a klatrinháló) meglepően nagy mobilitását, dinamizmusát mutatják (pl. az igen szorosan illeszkedő nukleoszóma részeként a DNS szoros ölelésében ülő hisztonok pár percenként kicserélődnek). Ez az óriási dinamizmus is csak akkor képzelhető el, ha a fehérjék közötti kapcsolatok jelentős része gyenge (Kenworthy és mtsai, 2004; Misteli, 2001; Wakeham és mtsai, 2003).



**Zajcsökkentők-e a rendezetlen fehérjék?** Eddig a fehérjék szerkezetének rendezetlenségét megszüntető bajként, a stresszfehérjék áldásos működésének fő



célpontjaként állítottam be. Ezt a képet is helyre kell igazítanom. A fehérjék nem csak akkor rendezetlenek, ha még tudatlanok, formálatlanok, vagy ha éppen baj érte őket. Nemrég a nagyon sok olyan fehérjét írtak le, amelyekben rövidebb-hosszabb rendezetlen szakaszok állandóan jelen vannak. A rendezetlen fehérjeszakaszok egy sor gyenge kapcsolatban vesznek részt (Dunker és mtsai, 2002; Tompa, 2002; Uversky, 2002; Wright és Dyson, 1999). Ennek egyik példaként a stresszfehérjék is a rendezetlen fehérjék családjába tartoznak (Tompa és Csermely, 2004). Vajon a stresszfehérjékhez hasonlóan a rendezetlen fehérjék mindegyike részt vesz a sejtes zaj és diverzitás szabályozásában?

Hadd foglaljam össze, meddig jutottunk. A sejtek zaját és diverzitását egy sor érdekesebbnél érdekesebb mechanizmus szabályozza (ráadásul biztos vagyok benne, hogy a lista még messze nem teljes és igen sok meglepetést tartogat a jövőben is). A stresszfehérjék és a p53 csökkentik, a prionok és más fehérje aggregátumok pedig növelik a sejtek zaját és sokféleségét. Bármelyik hatás a fentiek közül alapvetően átrendezi a sejt fehérjehálózatának gyenge kapcsolatait. Vajon a sejt stabilitását csak a fehérje-fehérje kapcsolatok hálózati szintjén lehet biztosítani és szabályozni? Nyilvánvalóan nem. Sokkal egyszerűbb és célzottabb megoldások is kialakultak erre az evolúció során. Specifikus szabályozó elemek, mint pl. a korábban említett negatív visszacsatolások (Becskei és Serrano, 2000) ezrei működnek a sejten belül, amelyek mind-mind a sejtes folyamatok stabilitását segítik elő. Ezek mellett a fehérjehálózatok moduljai (pl. a sejtiszervecskék) is nagy szerepet játszanak a sejtek stabilizálásában.



**A sejtiszervecskék sokfélesége is stabilizálhatja az eukariota sejteket.** A sejteinkben sejtiszervecskék tömege található. A tankönyvekben a mitokondriumokat, az endoplazmatikus retikulumot, a sejtmagot és a többi sejtiszervecskét egymástól különálló, a citoplazmában úszkáló egységként szokás ábrázolni. A valóságban a mitokondriumok hálózatot képeznek, amely szinkronizációt, fázisátmeneteket és egy sor más hálózati tulajdonságot mutat. A mitokondriumháló nagyságrendekkel felgyorsítja azt az időt, ami alatt a szívizomsejtek pl. az oxidatív stresszről egymást értesíteni tudják (Aon és mtsai, 2004a). A sejtiszervecskék nem egyformák (a fehérjéknek mind a fajtái, mind a mennyisége különbözik az egyes mitokondriumokban, más a környezetük, a károsodásaik, a koruk, stb.). Ugyanakkor azért két mitokondrium mégis nagyon hasonlít egymásra: ugyanaz a funkciója, így a sejt ugyanazon részeihez kapcsolódik. Ez a helyzet a sejtiszervecskék degenerált működését segíti elő, ami az 5.5. fejezetben leírtakhoz hasonlóan gyenge kapcsolatok kialakulásához vezet. Nagy valószínűséggel e gyenge kapcsolatok az eukariota sejtek stabilizálásának egy új formáját biztosítják.

A sejtes hálózatokban tett kirándulásunk első része lassan véget ér. Ideje két dolgot tisztázni. A legtöbbször sejtes stabilitásról, zajról és diverzitásról beszéltem a helyett, hogy azt írtam volna, hogy “a stresszfehérjék a sejt fehérjehálózatára hatva csökkentik az egyedfejlődés zaját”. A sejtes stabilitás kategóriája két általánosítást takar: (1) a stresszfehérjék, az összes többi fehérje és sejtorganellum az összes sejtes hálózatra hat, beleértve a fehérje, genetikai (transzkripció), jelátviteli, anyagcsere, citoskeletális és sejtiszervecske hálózatokat. (2) A stresszfehérjék és az összes többi fenti mechanizmus nemcsak az egyedfejlődés zaját és diverzitását, hanem valószínűleg mindenfajta sejtes zajt és diverzitást szabályoznak. Ez a megállapítás azonban a következő fejezethez vezet el bennünket, hiszen stresszre van szükségünk ahhoz, hogy a gyenge kapcsolatok által elrejtett diverzitás igazán megjelenhessen (Rao és mtsai, 2002).

## 7.2. Amikor stabilitásunk odalesz: Stressz, diverzitás és evolúciós ugrások

A hazaviendő üzenet szinte teljes. Az előző fejezet végére egészen jól összeállt a kép: a gyenge kapcsolatok stabilizálják a sejtés hálózatokat. Ha csökken a gyenge kapcsolatok száma, nő sejtjeinkben a zaj, és a sejtek változatossága is nagyobb lesz. Két kérdés azonban még nem teljesen világos. (1) Mikor és hogyan szűnnek meg a sejtjeinkben található gyenge kapcsolatok a természetben? (2) Melyek a következményei annak, ha a sejtek változatossága megnő?

A stresszfehérjéket nagyon sokféle módon lehet gátolni fontos munkájukban. Ismerünk olyan molekulákat, amelyek szelektíven gátolják működésüket, számos olyan mutáció vagy módosítás létezik, amely részben vagy teljesen tönkreteszi a stresszfehérjék működését. Mégis: a legfontosabb hatás, ami egy stresszfehérjét normál, sejtés körülmények között érhet, a kapcsolatok zavarba-ejtően nagy gazdagsága lehet. Stressz esetén a sejtet károsodott fehérjék sokasága önti el. Vészhelyzet. A stresszfehérje-doktorok össze-vissza rohangálnak, és nyilvánvaló, hogy még azon az áron sem tudják ellátni az összes beteget, ha egy idő után az újonnan született, frissdiplomás stresszfehérje-doktorok is besegítenek. Egy idő után a tervezés csődöt mond. Nem lehet tudni, melyik beteg marad ellátatlanul: az, aki most érkezett, vagy az, aki születése óta a stresszfehérje-doktorok kezelésére szorul (Csermely, 2001c).



**Mi a stressz?** „Péter, te itt egyre többet emlegeted a stresszt. Mi az? Nekem pl. ilyenkor mindig a földrajztanárom jut eszembe, de gondolom ez a definíció nem általánosítható.” A stressz definícióját először Selye János (1955; 1956) alkotta meg. Itt a definíciót a sejtés hálózatok szempontjából fogom körbejárni. A stressz egy olyan váratlan, nagy és hirtelen változás a sejtés hálózat életében, amelyre a hálózat (1) nem rendelkezik egy előre kifejlesztett adaptív válasszal (mivel a változás váratlan) és/vagy (2) nincs ideje kifejleszteni egy adaptív választ (mivel a változás nagy és hirtelen). Meg kell, hogy említsem, hogy a stressznek ez a definíciója nagyon közel áll azokhoz a relaxációs zavarokhoz, amelyeket a 4.2.-es fejezetben már említettem. Ha Zavar úr nem egy gyakori vendég, ha túl nagy, vagy a nagy létszámú Zavar család, illetve a kifejezetten katasztrófa méretű Zavar Klub tagjaival együtt állít be, a hálózat nagy bajban van. Ha a hálózatnak van ideje, átalakíthatja magát (ezt hívjuk adaptív válasznak) ha viszont Zavar úr és társai meglepetésszerűen érkeznek nincs mit tenni, elő kell venni az erre az esetre tartogatott stressz-választ. (Ez egy igen bonyolult cselekvéssor, ami többek között a nagymama ezüstjének, Sziszi néni<sup>3</sup> porcelánjainak és az összes többi családi értéknek zálogba adását jelenti, hogy biztonságban legyenek, és legyen pénz az újjáépítésre, ha majd Zavar úr és bandája elvonul.)

Mi történik a sejtés hálózattal stressz idején? A sejt forrásai az energiatermelő rendszerek (pl. a mitokondriumok) károsodása miatt igen lecsökkennek. Így a sejtnek az összes maradék energiáját a legfontosabb folyamatok fenntartására kell fordítania. Hadigazdálkodás. Minden, ami nem a legeslegsükségesebb: megszűnik, leáll. A gyenge kapcsolatok felbomlanak, és nem formálódnak újra megint. Ugyanakkor a gyenge kapcsolatok hiánya a rendszer instabilitásához vezet. E folyamatok egyik fontos

<sup>3</sup>Sziszi néni már akkor is hihetetlenül idős volt, amikor én megismertem, és az Osztrák-Magyar Monarchia magas rangú tisztjének özvegyeként, egyfajta K-und-K időzárványt alkotva élt a hatvanas évek közepén. Szomszédunkként Sziszi néni minden szerdán osztrákra tanított. E nyelvi szerdák legmaradandóbb emléke az a Meinel tea volt, amelyet az ilyenfajta kulináris gyönyörnek kijáró mély tisztelettel kellett meginnom. Sziszi néni időtlensége még néhányszor vissza fog térni a könyv lapjain.

részeként: a stresszfehérjék a fentiekben leírt módon eleresztik korábbi szubsztrátjaikat, és a csendes mutációk hatásai sorra megjelennek.



**A sejtes hálózatok felbomlása a stressz alatt.** A fehérje-fehérje kapcsolatok gyökeresen átalakulnak a stressz hatására. A hálózaton belüli kapcsolatok ilyen mértékű és ilyen gyors átrendeződése a 4.4. fejezetben leírt háléváltozásokra emlékeztet. A sejtes fehérje hálózatokra általában jellemző skálafüggetlen kapcsolódási formáról (Jeong és mtsai, 2001), a stressz a sejtet a csillaghálózathoz és tovább: az egymástól elszigetelt sejtes alhálózatokig lökheti tovább. Ez az utóbbi jelenség, amely végső soron a hálózat ellenálló képességének elvesztéséhez, és a sejt halálához vezet el, a programozott sejthalál, az apoptózis folyamatának is egy fontos eleme lehet. Az apoptózis gyakran az erős stressz velezjárója (Söti és mtsai, 2003), amely egy sor speciális fehérje hasító enzim, pl. a kaszpázok segítségével a sejt egy sor kulcsfontosságú fehérjéjét bontja le (Sreedhar és Csermely, 2004). Nyitott kérdés, hogy a kaszpázok áldozatává váló fehérjék vajon csomópontok (esetleg a Han és mtsai -2004- által javasolt kifejezéssel “randevúzó csomópontok”, amelyek a modulok közötti kulcsfontosságú – és gyenge... – kapcsolatokat biztosítják) és így szétbontásuk igen gyorsan és hatékonyan a sejtes hálózat halálos széteséséhez vezet el.

A gyümölcslegyek példáján azt a konkrét esetet ismertük meg, amikor a stressz a sejtek és a sejteket hordozó élőlények morfológiai sokféleségét váltotta ki. Rao és mtsai (2002) szemléletformáló cikkükben a stressz hasonló hatását hihetetlenül sokféle jelenség és komplex biológiai rendszer esetén mutatták be (ld. a következő oldal 4. Táblázata).

Milyen molekuláris folyamatok segítségével okozhatja a stressz a diverzitás ilyen általános megjelenését? A csendes mutációknak az előző fejezetben tárgyalt szerepe csak egy a lehetséges mechanizmusok közül. A sejtciklus, a mitokondriumok aktivitása, az oxidáció, az epigenetikus szabályozás mind egy-egy példa azokra a folyamatokra, amelyek véletlenszerűen változhatnak a stressz alatt. A stressz számos olyan folyamatot indít be, amelyek önmagukban is véletlenszerű eseményeket okoznak a DNS hibás lemásolásával, a DNS mutációival, vagy a DNS átrendeződésének elősegítésével (Radman és mtsai, 2000). Egy további lehetőséget jelent az, hogy a stressz hatására szintetizálódó génekben számos ismétlődés található, ami a bázispárok „megcsúszásával” az eredeti információ egy további torzulásához vezethet el (Rocha és mtsai, 2002).

Utunk során újra egy olyan ponthoz jutottunk, ahol ismét egy rövid pihenőt tehetünk. Eddig megtanultuk, hogy a stressz a legkülönbözőbb komplex rendszerekben a diverzitás igen változatos megjelenéséhez vezet. Azt is áttekintettük, hogy számos molekuláris szintű mechanizmus áll e mögött. Ideje feltenni a kérdést: Mire jó ez?

A válaszhoz térjünk vissza még egyszer a gyümölcslegyekhez. Idézzük fel először a Rutherford és Lindquist (1998) által leírtak eddig megismert összefoglalását: a Hsp90 stresszfehérje elfedi a csendes mutációk hatásait. A stressz alkalmával a Hsp90-et (és a többi stresszfehérjét) az elromlott fehérjék eltömik, és a csendes mutációkat hordozó, potenciálisan helytelen szerkezetű fehérjék elszabadulnak: a gyümölcslegyek egy része torzszülött lesz.



4. Táblázat. A stressz a sokféleség megjelenését okozza a legkülönbözőbb komplex rendszerekben

A sokféleség forrása	Irodalmi hivatkozás
<b>Prokariota sejtek</b>	
A lítikus-lizogén útvonal az <i>Escherichia coli</i> baktérium lambda fág fertőzése során (a stressz a lízis véletlenszerű aktivációjához vezet)	(Arkin és mtsai, 1998; Vohradsky, 2001)
Stressz-függő sejthalál	(Lewis, 2000)
<i>Escherichia coli</i> tenyészetek sejtciklus-ideje	(Plank és Harvey, 1979)
A baktériumok kemotaxisa, a bakteriális flagellumokat mozgató motorok	(Alon és mtsai, 1999; Levin, 2003; Spudich és Koshland, 1976)
A plazmidok száma	
A patogén baktériumok fázisa	
A túlélés véletlenszerűen választott taktikái: spóráképzés, kompetencia képzés, stb.	
<b>Eukariota sejtek</b>	
A raesni-mechanizmuson alapuló fehérjetranszport	(Simon és mtsai, 1992)
Sejtciklus	(Brooks, 1985)
Őssejt-differenciáció	(Mayani és mtsai, 1993)
Hősokk által kiváltott sejthalál	(Yashin és mtsai, 2002)
Aktin polimerizáció	(van Oudenaarden és mtsai, 1999)
Transzkripció	
Retrovírus aktiváció	?
<b>Eukariota szövetek és szervek</b>	
Egyedfejlődés	(Rutherford és Lindquist, 1998; Queitsch és mtsai, 2002)
Növények regenerációja szöveitekből	(Finnegan, 2001)
Növények virágzási ideje	(Finnegan, 2001)
Tumor megjelenése haploelégtelen tumor szupresszorok (pl. retinoblasztóma) esetén	(Cook és mtsai, 1998; Kemkemmer és mtsai, 2002)
Az egér transzgének csökkent megjelenésének epigenetikus öröklődése	(Elliott és mtsai, 1995)
Metasztázis	
Angiogenesis	
Adaptív immunitás	
Érelmeszesedés (plakk képződés)	?

Ahogy az 5.1. fejezet általános megjegyzései között már említettem, a tudományos meggyőződésünk és módszertanunk redukcionista alapállása miatt a stressz hatására létrejövő egyedi különbségek megfigyelése méltatlanul kis helyett kapott eddig a tudományos közleményekben. Így a fenti lista a valóságban előforduló példáknak minden bizonnyal csak egy elenyésző töredékét sorolja fel. A legtöbb adat (azokat is beleértve, ahol külön irodalmi hivatkozást nem adtam meg) a következő kiváló összefoglalókból származik: Booth (2002), Himmelstein és mtsai (1990) és Rao és mtsai (2002). A kérdőjelek olyan példákat jelölnek, ahol a formális bizonyíték – még – hiányzik.

Ha egy gyümölcsleány-csapatot stressz ér, alapvetően két eset van: (1) a gyümölcsleányok túlélnek a stresszt. A torzszülöttek elpusztulnak, vagy azért, mert a stressz alatt még kevesebb esélyük jut a túlélésre, vagy pedig azért, mert az ellenkező nem egyedei a stressz hatására elvetik azt a nemes gondolatot, hogy egy torzszülött társuknak pusztán a belső értékek alapján mondják ki a boldogító igent. Ez a gyümölcsleány csapat átlagos sorsa a kerti barackfa és szilvafa között a nyári verőn. Néha azonban érkezhetsz olyan stressz, amire az átlagos gyümölcsleányok széttárnák a hat lábukat és megadják magukat: (2) A gyümölcsleányok nem élnek túl a stresszt. Ha nem lenne csendes mutáció, *tényleg* egyetlen gyümölcsleány sem élné túl a szörnyű hónapot. Itt a VÉGE. Az utolsó gyümölcsleány még elzizeg egy tikkadt Requiem-et, és egy lassú mozdulattal bedől a sírba. Az aranyágacska letörik, a faj kihal. A csendes mutációk szörnyszülöttei azonban új reménységet jelenthetnek a gyümölcsleányok hányatott történelme során. Megeshet, hogy az egyik bájos hölgy, akinek a jobb szeme a hatodik lábára picikét hátracsúszott, az öt szörnyszülöttnek bélyegző társaival ellentétben kiválóan észlelni tudja a feneketlen bendővel rendelkező *Drosophila hátbatámadó* fenyegető rohamát. Hősünk az új gyümölcsleány populáció Alapító Anyja lesz, és a nagy eseménytől kezdve már mindkét irányból (előlről és hátulról is) megsemmisítésre kerülő Gyümölcsleány Aranykönyvbe bejegyeztetik. Ez az a pillanat, amikor fel kell hívjam az Olvasó figyelmét, hogy (bizonyára a hatodik lábáról hiányzó szeme miatt) átsiklott egy rendkívül fontos esemény felett: egy evolúciós ugrásnak<sup>4</sup> voltunk a szemtanúi. (Részletekbe menő konkrétsággal ez esetben a jobb szem ugrott át a fejről a hatodik lábára, de a történetnek *nem* ez az ugrás a legfontosabb eleme.)

Charles Darwin (1859) óta nagyon nehezen lehetett magyarázatot találni arra, hogy mi lehet az evolúciós ugrások molekuláris mechanizmusa. A szárnyak nem lépésenként fejlődtek ki. Először a mellső láb egy kicsit megnyúlt; aztán lassan elindult a hát irányába; aztán még nyúlt egy kicsit; közben kicsit hosszabb pikkelyek kezdtek el borítani; majd a pikkelyek feltöredezték; lassan elváltak a bőrrétegtől; tollakká alakultak és hopp! A pici hulló évmilliók gondos tervezgetése után egyszer csak pikk-pakk felröppent. Repkedett pár métert és végre felülről is megsemmisítette a temetőt, ahova se a járni, se repkedni igazán nem tudó őseit sorra elföldelték. A szépapák és szépanyák hosszú sora a hulló túlvilágon sorban gratulált egymásnak és mosolygott: Nem volt hiábavaló a sok-sok év! Józsinnak a régi álom végre sikerült! Józsinnak repül! Annak ellenére, hogy 150 év vitái után még mindig nincs egy tiszta képünk arról, hogy a szárnyak voltaképp hogyan is fejlődtek ki annak idején (Dial, 2003), az biztos, hogy a fent leírt úton nem. 1972-ben Gould és Eldredge (1993) fogalmazta meg a szaggatott egyensúly fogalmát, és ezzel megalkotta az evolúciós ugrások elméleti hátterét.<sup>5</sup> Mindazonáltal a molekuláris mechanizmus még mindig hiányzott. A Hsp90 adta meg az első ötletet a megoldásra.

<sup>4</sup>Az „evolúciós ugrás” kifejezést a szó szoros értelmében az evolúció rendkívül nagy változásaira szokták fenntartani, amelyek nyilvánvalóan nem mehettek végbe a fenti humoros példában leírt egyszerű módon. Genetikus és evolúciókutató barátaim elnézését kérem ezért az egyszerűsítésért.

<sup>5</sup>Fontos megjegyzés a fentiekhez, hogy új faj, és így bármilyen evolúciós ugrás kialakulásához a fent leírt molekuláris mechanizmusokon kívül az egyedek hosszabb távú elzártságára is szükség van (Gould és Eldredge, 1993).

Nem a csendes mutációk elfedése, hanem éppen a megjelenése az, ami miatt Rutherford és Lindquist (1998) munkája óriási jelentőségre tett szert. Az egyedfejlődés változatosságának elfedését már Schmalhausen (1949) és Waddington (1942; 1953; 1959) is leírták klasszikus munkáikban. Waddington a jelenséget kanalizációnak nevezte el. A Hsp90 a változatosság szabályozásának első molekuláris mechanizmusát mutatta meg. Sok Hsp90: a mutáció csendes marad. Kevés, vagy gátolt Hsp90: a mutáció előkerül. Itt a piros, hol a piros – sejtes változatban. Hogyan állunk a gyenge kapcsolatokkal? Sangster és mtsai (2004) már felvetették azt, hogy a Hsp90 részese a fehérjehálózatok átépülésének a stressz folyamán. Ugyanakkor annak a felismerése, hogy a Hsp90 e szerepét valószínűleg a kivételesen gazdag gyenge kapcsolatai révén tudja betölteni, és hogy e mechanizmus a többi fehérjére és minden hálózatra általánosítható, a jelen könyvvel összefüggő munkákban látott először napvilágot (Csermely, 2004; 2005).

A molekuláris mechanizmusok ismeretében nem meglepő, hogy az evolúciós ugrások bekövetkezésének valószínűsége szabályozható. Több puffer: kevesebb ugrás. Earl és Deem (2004) megmutatták, hogy a gyorsabb vagy lassabb evolúcióra való képesség (az evolvabilitás) szelekció tárgya lehet, azaz önmaga is evolvál.



**Az evolúció folyamatossága a molekulák szintjén.** Az evolúciónak a fenti, darwini értelemben vett folyamatosságát a molekulák szintjén Maynard-Smith (1970) fogalmazta meg, aki a fehérje-tér bevezetésével a funkcionális módosulások folyamatosságát hangsúlyozta a fehérjemolekulák evolúciója során. A stresszfehérjék jó példái e folyamatosság megtörésének is, hiszen az átmeneti, instabil fehérjeformációk tekeredésének elősegítésével kisimíthatják az átmenetet a vad típusú eredeti fehérje és a más funkcióval rendelkező, mutáns fehérje között. Az új tulajdonságot (enzimhatás, transzkripció képesség stb.) fehérjeszinten is a stressz hívja elő, amikor a stresszfehérjékről az átmeneti állapotban lévő mutáns fehérjét az elromló fehérjék tömege leszorítja. Így a stresszfehérjék a fehérje evolúció ugrásait is elősegítik, és lehetővé teszik a fehérje evolúciós felületek szaggatott egyensúlyának (Gould és Eldredge, 1993) kialakulását.

A fentiek áttekintése után az evolúciónak kedvező helyzet meglehetősen bonyolult. Szükség van stresszre, hogy a csendes mutációk megszólalhassanak. Ugyanakkor szükség van hosszabb stresszmentes periódusokra is, hogy a csendes mutációk felgyűlhessenek. Szükség van bizonyos mennyiségű sejtes zajra, hogy a sejtes hálózat átlendülhessen az „aktiválási energiagáton” és elérhesse a stabilitási felületen a következő egyensúlyi pontot. Ugyanakkor, ha a sejtes zaj túl nagyvá válik, a hálózat képtelen lesz arra, hogy kivédje Zavar úr meg-megújuló támadásait, és folyamatosan instabil marad.<sup>6</sup>



**Stressz-gazdálkodás: az evolúció elősegítője.** Az evolúció nagy lépései (Maynard-Smith és Szathmáry, 1995) valószínűleg a csendes időszakoknak és az óriási stresszeknek egy nagyon gondosan összeillesztett – és ezért rendkívül ritkán előforduló – sorozatát igényelték.

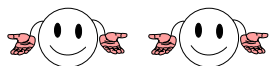
<sup>6</sup>Ez esetben a zaj a belső sejtes zajt, Zavar úr és társai pedig a külső zajt jelentik inkább.



### Zajgazdálkodás: a többsejtű élőlények kialakulásának elősegítője.

A zajmérséklés valószínűleg a többsejtű élőlények bonyolult transzkripciósi mechanizmusai kialakulásának előfeltétele volt. A prokariotáknak szüksége van a gyors osztódásra ahhoz, hogy a többi környező baktérium elöl felzabálhassák a különböző formában megjelenő tápanyagot. A gyors osztódáshoz gyors fehérjeszintézis kell, a gyors fehérjeszintézis nagy sejtes zajt okoz.<sup>7</sup> A többsejtű élőlényeknél a gyors osztódási ráta a rákos sejtek gyilkos mérénylete. A sejtek asszociációja után tehát lassú fehérjeszintézis is bőven elegendő, ami jóval kevesebb sejtes zajt generál. A „zaj-hiány” teret nyit annak, hogy a bonyolult (és igen nagy sejtes zajjal járó) transzkripciósi kontroll kifejlődjön, ami a tartósan fennmaradó többsejtű élőlények kialakulásának egyik fontos feltétele (Levine és Tijan, 2003).

A sejtes hálózatokban tett utazásunknak majdnem a végére értünk. Ideje hogy megnézzük a bőröndünket: mit tanultunk eddig? A populációk diverzitása a túlélésük záloga. A diverzitás mértéke a stressz hatására ugrásszerűen megnő. E növekedés egyik molekuláris oka a sejtes hálózatok gyenge kapcsolatainak lecsökkenése a stressz alatt, amely a hálózatok nagyobb zajához és ebből következően nagyobb diverzitásához vezet. E jelenség az evolúciós ugrások egyik oka lehetett. Mind a sejtes zajt, mind a diverzitást egy optimális szinten kell tartani ahhoz, hogy a rendszer stabil is maradjon, de a továbbfejlődésének az esélyét is megőrizze. A zaj- és diverzitásgazdálkodás a hosszú távú túlélés egyik fontos eleme. A fejezet végén a saját zajgazdálkodásunk egy érdekes példáját mutatom be.



### Mona Lisa mosolya a hölgy gyenge kapcsolatainak

**optimumát tükrözi.** A fentiek megmutatták, hogy a sejtes hálózatokban a gyenge kapcsolatoknak van optimális aránya.<sup>8</sup> Túl sok gyenge kapcsolat érzéketlenné, a változásokra lomhává tesz bennünket. Túl kevés instabilitást okoz. Az egyedfejlődés során bekövetkező aszimmetria az egyed stabilitásának lenyomata az embrionális fejlődés kritikus pontjain (Gison és Helden, 1997). Nagy aszimmetria mindent összeváltóló zavarról árulkodik. Tökéletes szimmetria az elbutító, változástelenné tevő stabilitás jele. A teljesen aszimmetrikus arc viselőjét általában szörnyszülöttnek tartjuk. Ugyanakkor a tökéletesen szimmetrikus arc sem csodaszép, hanem „gyanús”. Egy ilyen arc babaarc, ami ugyancsak nem nyeri el maradéktalanul tetszésünket. (Ha az Olvasó kételkedik, kérem, tükrözze az egyik digitális arckép átalakításával kedvese arcának bármelyik felét, és nézze meg hogy az így kapott „szuperkedves” vajon jobban tetszik-e, mint az eredeti...) Akkor tartjuk az arcot szépnek, ha az aszimmetria jelen van, de nem túl domináns (Perrett és mtsai, 1994; Swaddle és Cuthill, 1995). Az arc mellett a szem kifejlődése az egyedfejlődés instabilitásának másik érzékeny jelzőpontja. Itt is kiábrándító híreim vannak. Ha az Olvasó a világ minden baját maga mögött hagyva belefeledkezik kedvese gyönyörű szemeibe, nem más történik, semmint optimum-ellenőrzés. Elég gyenge kapcsolat van a szeretett kedves sejtes hálózataiban? Vagy talán túl sok is? Az Olvasó agya kattog, ahogy az eddigi tapasztalatokat az idesejtek a központi memóriába összehasonlítás céljából sorban belökdösik. Nem vagyunk ezzel egyedül. A nőstény madarak sem andalognak, amikor a hímek megrikatóan szép trilláit hallgatják, hanem pici agyuk ugyanezen medítál. A daltanulási képesség, de a madártollazat gyönyörű színei is ugyanígy mind-mind a stabilitási optimumot jelölik (Nowicki és mtsai, 2002).

<sup>7</sup>Ismét csak arra kérem az Olvasót, ne arra gondoljon, hogy a baktériumok riboszómája a túl gyors pedálozás miatt csikorog, hanem arra, hogy a gyorsabb fehérjeszintézis közben gyakoribbak a hibák.

<sup>8</sup>Ezt nem szabad úgy értelmezni, hogy 29 gyenge kapcsolat után a harmincadik már katasztrófához vezet, hanem a kölcsönhatás erősségnek az 5.2. fejezetben említett folytonos spektrumával összhangban az optimum itt inkább a gyenge kapcsolatok egy hozzávetőleges arányát jelöli.



### 7.3. Amikor stabilitásunk odalesz: rák, betegségek, öregkorunk

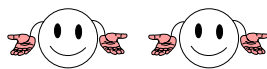
“Péter, ez valóban izgalmas utazás volt eddig. Bár túl nagyok voltak az országméretű gyümölcslegyek, mégis el tudtam képzelni milyen torzak, ahogy beszéltél róluk. Láttam a mitokondrium hálózatokat, a molekuláris zsúfoltságot, még ugró evolúciót is mutattál nekem – eddig azt hittem, ez csak a cirkuszban van – de az utolsó sorok kivételével emberről egy szó sem esett. Kik fogják szerinted ezt a könyvet olvasni? Gyümölcslegyek? Józsiné, a repdeső hüllő? Esetleg a trillázó énekesmadarak?” Megint igazad van, Kecec. Az utolsó fejezet végig rólunk fog szólni, emberekről. Ahogy a 7.1. fejezetben említettem a stresszfehérjék végig megőrizték szerkezetüket az evolúció során (ugrásokkal együtt). A stresszfehérjék éppúgy rejtegetik a kedves Olvasó csendes mutációit, mint ahogy a repdeső Józsi őseiét, vagy a példabeli gyümölcslegyekét. (Néhány csendes mutáció persze valószínűleg már elszabadult akkor, amikor egy-két kijelentésem olvastán az Olvasó dühében lecsapta a könyvet, de ha nagy nyugalommal olvas tovább, jutalomképpen a többi csendes mutáció valószínűleg most már csendben is marad.) A továbbiakban áttekintünk néhány olyan helyzetet, amikor a stresszfehérjék pufferhatása lecsökken, és az emberekben rejlő diverzitás megmutatkozik.

A rákos sejtek állandó stresszben élnek. A rákos szövet a szenvedő betegben néhány hónapos vagy éves evolúcióra tekint vissza csupán. Más szövetek és szervek egy kicsivel jobb helyzetben vannak, mert őket az evolúció néhány nagyságrenddel hosszabb idő alatt alkotta meg. Így nem csoda, hogy az angiogenezis (beereződés, a véregek képződése) nincs benne a legtöbb tumor eredeti terveiben. Így a rákos sejtek többsége fulladozik és éheznek. A tápanyag felhasználásának fő útja a glikolízis. Ennek egyik fő végterméke oxigénmentes állapotban a tejsav. A rákos sejtek tehát fulladoznak, éheznek és savban aszalódnak. Ráadásul a mikrocirkuláció instabilitása miatt mindezen körülmények pillanatról pillanatra óriásit változhatnak. Az immunrendszer meg-megismétlődő támadásairól még nem is beszéltem... (Loeb és mtsai, 2003). A rákos sejtek élete tényleg stresszrel van tele.

A rákos sejtek sejtjes hálózatai már a kiindulási esetben is meglehetősen instabilak, hiszen kritikus pontjaik szenvedtek mutációt (Hanahan és Weinberg, 2000). A stressz ezt az instabilitást (és az ebből következő diverzitást) csak tovább növeli. Reish és mtsai (2003) egy igen jó példáját mutatták meg a rákos sejtek instabilitásának akkor, amikor megvizsgálták, hogy mikor másolódik le néhány génnek megfelelő DNS szakasz a DNS egyik és másik szálán. Normális sejtekben a másolás egyszerre következett be. Rákos sejtekben a szakaszok másolása között semmilyen időbeli összefüggés nem lehetett találni.

A gyenge kapcsolatok stabilizáló hatása véd bennünket a rákos sejtek kialakulásától és az áttétekkel járó tumorok kifejlődésétől (Csermely, 2001c, 2004). Ugyanakkor a rákos sejtek instabilitása egy új eszközt is ad a legyőzésükre. Kergessük bele őket a saját csapdájukba, halmozzunk fel bennük még több hibát (Eigen, 2002; Orgel, 1963). Ezek után nem meglepő, hogy a stresszfehérjék gátlószereit sikerrel alkalmazták a rákellenes terápiában. A rákos sejtosztódásra jellemző jelátviteli utak gátlása mellett a

rákos sejtek zajának elviselhetetlen mértékűvé való felduzzasztása is része lehet a gyógyszerjelöltek eddigi sikereinek (Neckers, 2003).



**Rózsaszín zajjal a rák ellen.** A rózsaszín zaj különösen hasznos lehet a rákos sejtek elleni küzdelemben. Ahogy már a 4.1.-es fejezetben említettem a rózsaszín zaj ritkán ugyan, de nem kivárthatatlanul ritkán igen nagy zavart jelent. E zavarok könnyen átlökhetik a rákos sejteket a stabilitási küszöbön, de az egészséges sejteknek még nem biztos, hogy leküzdhetetlen zavart jelentenek. Egy sokkal erősebb fehér zaj biztos, hogy megölné a rákos sejteket, de sajnos valószínűleg nem kímélné az egészségeseket sem. Így a kemoterápiás, radioterápiás, hipertermiás kezelések esetén érdemes esetleg megfontolni a károsító beavatkozások rózsaszín zajnak megfelelő, pulzáló adagolását.

A stressz és a rákos elváltozás a sejteink destabilizációjához vezet. A modern orvostudományban Selye János (1955; 1956) volt az, aki először hangsúlyozta, hogy a különböző betegségekben szenvedők rendkívül eltérő szimptomái között van egy sor olyan tulajdonság is, amely a legtöbb beteg emberben helyel-közzel ugyanaz. Valahol a beteg ember akármilyen baja is van: beteg. A sejtek és így a szervezet stabilitásának a megbomlása, a gátolt relaxáció, a nagyobb zaj a „beteg állapot” fontos, közös jellemzői lehetnek (West és Deering, 1994). A szívritmus, a napszaki, vagy alvás-ébrenlét ciklus mind-mind sokkal zajosabb lesz beteg emberek esetén (Goldberger és mtsai, 2002; West és Deering, 1994).



**Gyenge kapcsolat terápia.** A kombinációs készítmények napjaink orvostudományának sikertörténeti. Kevesebb mellékhatás, kisebb rezisztencia. Mindezeket a hatásokat általában a kombinációs készítmények egyedi hatóanyagainak kisebb koncentrációjának tudják be (Huang, 2002). A kisebb koncentráció nyilvánvalóan segít. Mi van azonban akkor, ha a kombinációs készítmények, a több támadásponttal rendelkező gyógyszerek és a rengeteg hatóanyagot tartalmazó természetes gyógyító kivonatok hatásait a sejt hálózatok szempontjából vizsgáljuk meg? E gyógyszerek hatóanyagai az adott támadáspontot csak részlegesen gátolják, illetve aktiválják. Vagy eleve kis affinitással kötődnek hozzá, vagy túl kevés van belőlük ahhoz, hogy teljes hatást fejtsenek ki. A részleges gátlás a célfehérje korábban erős kölcsönhatásait gyenge kapcsolatokká módosítja. A részleges aktiváció ugyancsak gyenge kapcsolatokat alakít ki (Ágoston és mtsai, 2005). E gyógyszerek a specifikus hatásai mellett a sejtek stabilizálásában is segítenek. A kisebb zaj kisebb mellékhatással és rezisztenciával jár, hiszen a sejt rendszernek a zaj híján kevesebb esélye van arra, hogy kevésbé bejárt helyi egyensúlyi állapotokat elérjen. A gyenge kapcsolat terápia a jövő orvostudományának egyik fontos eszköze lehet (Csermely és mtsai, 2005).

A nyugati civilizáció kórházai olyanok, mint egy autószerelő műhely. Beadjuk az elromlott beteget, és (némi jatt ellenében) visszavárjuk az újrafestett, polírozott eredetit. („Lehetőleg úgy nézzen ki kérem a mama, mint újkorában!”) Különbség azért kétségtelenül akad. Itt a javításra váró mamát meg lehet kérdezni: Mit mondott, melyik alkatrész is romlott el Önben? Sajnos, ennél jóval fundamentálisabb különbség is van a kórház és az autószerelő műhely között. Az orvosok hiába javítják, vagy pótolják a hibás alkatrészt, a mögötte lévő beteg ember a legtöbbször ugyanúgy beteg marad. Ezzel ellentétben a tradicionális kínai, indiai (arjuvéda) és a természetgyógyász módszerek a szenvedő egézsre koncentrálnak, és sokszor nem mozgósítják azt a

hatalmas tudást, amit az orvostudomány az elmúlt néhány száz évben a részekről felhalmozott. Remélhetőleg a hálózatok tudománya közelebb fog bennünket vinni ahhoz, hogy ezt a két, egymást nagyszerűen kiegészítő gyógyítási alapállást közelebb hozzassuk.

Mindannyiunkat végigkísér egy gyógyíthatatlan betegség egész életünkön: öregszünk. Miért? Három elmélet próbál meg erre választ adni. (1) A mutáció-halmozódás elmélete szerint azok a káros mutációk, amelyek hatásukat idős korban fejtik ki (az öregedés-gének), nem szelektálódnak ki az evolúció folyamán, hiszen az öregedés csak a szaporodás vége felé, végeztével gyorsul fel igazán. Így a káros mutációk sok generáción keresztül halmozódhatnak. (2) A többes-hatás elmélete (vagy antagonisztikus többes-hatás elmélete) szerint az evolúciós szelekció olyan géneket részesít előnyben, amelyek a szaporodás életszakaszában előnyösek. Ezek a gének közül vannak olyanok, amelyek a későbbi, idős életkorban kifejezetten káros hatással bírnak. (3) Az eldobható-test elmélet szerint az időskorban felhalmozódó hibák (például a szabadgyökök károsító hatásai) kivédése igen nagy erőfeszítéseket igényelne már az élet kezdeti pillanatától (pl. sokkal jobb gyökfogó rendszereket). Nagy erőfeszítésekkel az ilyen rendszerek kifejlesztése megoldható lenne, de ez lecsökkentené a fiatalabb kor életeséyleit (Kirkwood és Austad, 2000).

Az öregedés a komplexitás csökkenése mellett egyre fokozódó sejtes zajjal és egyre több tervezetlen, véletlenszerű válasszal jár (Carney és mtsai, 1991; Goldberger és mtsai, 2002; Hayflick, 2000; Herndon és mtsai., 2003). A stressz és az öregedés a sejtes zaj szempontjából rokon jelenségek. Ennek egy konkrét példjaként fiatal emberek éhezése után az egyik legfontosabb stressz hormon, a kortizol kiválasztásában éppen olyan rendezetlenséget tapasztaltak, mint nem éhező, de idős emberekben. Ha az idős embereket még éhezették is, a kortizol kiválasztás még kiszámíthatatlanabban változott (Bergendahl és mtsai, 2000). (A kísérletek üzenete: „*Péter, állj meg egy szóra. Szerintem a kísérletek üzenete az, hogy ezeket a kutatókat be kellene csukni. Hogy lehet idős embereket tervszerűen éheztetni???*” Kecec, azt hiszem elszaladt a fantáziád. Itt nem arról van szó, hogy a kutatók hazazavarták egy nyugdíjas otthon személyzetét, bezárták az ajtókat, és az adventi áhítat helyett éhezették, valamint injekciós tűkkel szurkálták a néniket és bácsikat hetekig. Ezek a kísérletek szoros ellenőrzés mellett, a résztvevők teljes informálásával és beleegyezésével történtek. Térjünk vissza a kísérletek tanulságához: idős korban érdemes jókat enni, mert az éhezés sokkal rosszabb és váratlanabb következményekkel jár, mint pár évtizeddel korábban... Ugyanakkor nem szabad sokat enni, mert azzal csak a szabadgyökök mennyisége nő, ami tovább gyorsítja az öregedést...

Az öregedésnek a sejtes hálózatokat szétziláló hatása a mindennapi életben is megmutatkozik. Hirtelen ellágyulások, váratlan könnyek, a csepegő orr mind-mind arra utal, hogy az öregedés egyre több sejtes zajjal jár. A szinkronizáció is akadozik. Ennek egyik példjaként, ahogy idősebbek leszünk, az időeltolódás kellemetlenségei nőni kezdenek. Az ember egyre gyakrabban alszik el távol-keleti kollégája üdvözlőgyupartiján, és tölti ébren a rákövetkező teljes éjszakát (Weinert, 2000). Himmelstein és mtsai (1990) nagyszerű, de sajnos elég kevés figyelmet kapott cikke igen jó összefoglalását adja a szabályozó rendszerek összeomlásának az öregedés során. A károsodás különösen nagy abban az esetben, ha az öregedés szegénységgel, krónikus

stresszel és/vagy a megkülönböztetés bármely formájával párosult. Nem meglepő módon a hosszú életet segítő „túlélési gének” többsége olyan fehérjét kódol, amelyek a sejtes hálózatok javító funkcióinak fontos csomópontjai (Ferrarini és mtsai, 2004; Kirkwood és Austad, 2000). E fehérjék minden bizonnyal segítenek az öregedő szervezet növekvő zavarának és sejtes zajának csökkentésében.



**Öregedő sejtes hálózatok.** A komplex szerveződések szétzilálódása általában jellemző az öregedés folyamatára. A mozgásokat koordináló agyterület idegsejtjei jóval egyszerűbb szerkezetű nyúlványokkal kötődnek össze idős korban: a korábban jellemző fraktál szerkezet elveszik. Ez hozzájárulhat az idős emberek gyakoribb mozgáskoordinációs zavaraihoz, és az ebből fakadó esésekhez is (Scheibel, 1985). A csontok belső szerkezete és a csontépítő sejtek hálózata skálafüggetlenséget és kisvilágságot mutat. Ha túl kevés fizikai megterhelés éri a csontokat, ha csonttritkulás, vagy más időskori betegség lép fel: csontjaink finom hálózatai összekeverednek. Ez egyik fontos okát jelenti az idős korban oly gyakori és oly veszélyes csonttöréseknek (Benhamou és mtsai, 2001; Bourrin és mtsai, 1995; Gross és mtsai, 2004; Hruza és Wachtlova, 1969; Mosekilde, 2000).



**Minden komplex rendszer öregszik vajon?** Ha a sejtes hálózat és a sejtek hálózataként felépülő szervezetek öregsznek, akkor vajon a többi komplex hálózat, a World-wide-web, a világgazdaság, a társadalmi hálózatok, az ökoszisztémák, Gaia maga szintén öregszik? Fejlődése során egyre több hibát halmoz fel, és így egyre instabilabb?<sup>9</sup>

A komplexitás időskori elvesztése és az öregedés során megnövekedett zaj között nehéz kimutatni egy direkt kapcsolatot. A sejtes hálózatok komplexitásának csökkenése lecsökkenti a rendszerek összehangoltságát és több alkalmat ad Zavar úr megjelenésére. Fordítva is igaz: Zavar úr egyre tartósabb jelenléte tovább rombolja a komplexitást. Ez a két változás ugyanannak az éremnek a két oldala: öregszünk. Sajnos, ahogy a fiatal korban felépült hálózataink további fejlődésének dinamizmusa megtörik, a folyamatok könnyen egymást erősítő lebomlásba csaphatnak át.



**Az öregedés gyenge kapcsolat elmélete.** Hadd végezzek egy „in neuro” kísérletet. Ahogy a 3.4. fejezetben megtanultuk, a legtöbb sejtes hálózat skálafüggetlen kötéseiről eloszlással bír. Az öregedés véletlenszerű hibákat okoz a sejtes hálózatokban (a mutációk és a szabadgyökök véletlenszerűen károsítják a különböző fehérjéket). A legtöbb károsodás így a legnagyobb mennyiségben jelen lévő gyenge kapcsolatokat éri. Mi az eredmény? Hasonló, de instabil rendszer, nagyobb zaj. Mit látunk az öregedés során? Azt hiszem az Olvasó tudja a választ.<sup>10</sup>

<sup>9</sup>A kérdésekért köszönettel tartozom Pató Bálintnak.

<sup>10</sup>A gyenge kapcsolatok elvesztése idős korban nemcsak nagyobb instabilitáshoz és zajhoz vezet, hanem oka lehet az idősödő rendszer szétesésének is (Goldberger és mtsai, 2002), hiszen a hálózatokat integráló, hosszú távú kapcsolatok is gyengéek.



### Stresszfehérje-túlterhelés: a civilizációs betegségek egy lehetséges

**oka.** A gyenge kapcsolatok elvesztésének egy speciális esete a stresszfehérjék egyre fokozódó túlterhelése az öregedő szervezet sejtjeiben (Csermely, 2001c). A stresszfehérjék nemcsak a baktériumokban, a gyümölcslegyekben és a növényekben fedik el a csendes mutációk hatásait, hanem bennünk is. A mi sejtjeinkben is találhatóak csendes mutációk. Rossz hírem van. Több csendes mutáció található bennünk, mint szüleinkben és unokáink még annál is sokkal több csendes mutációt fognak hordozni, mint amivel mi rendelkezünk. Érdekes egy kicsit hallgatózni: nő a fehérjék vérszóló, sokat sejtető csendje idebent. Miért? Úgy kétszáz éve valami megváltozott. Az emberiség megtanulta gyógyítani magát. A legtöbb gyermekkori betegség ma már nem halálos, és idősebb korban is egészen sok, korábban menthetetlen beteget tudunk gyógyítani. Más szóval: a modern orvostudomány kikapcsolta a természetes szelekciót. A csendes mutációk hiába árulják el káros hatásukat: a beteg gyógyultan távozik. Vajon elárulják-e magukat egyáltalán? Egyre kevésbé. Ugyanis az életmódunk is változott. Egyre kevesebb az óriási stressz. (Vigyázzunk! Ezen most nem a főnök állandó idétlenségét, hanem pl. egy olyan fertőzést kell érteni, amibe csaknem belepusztulunk. A mai sterilszappanos, „nefogdmegkiszfiam-mertazkoszos” világban ez szinte kizárt.) A csendes mutáció meg egyre gyűlik és lapít. Nem probléma. A stresszfehérjék pufferelek. Egyre kevesebb dolguk van (mint említettem: fogy az óriási stressz) legalább úgy érzik, van még rájuk szükség... Megnyugtató gondolatmenet. Egy baj van csak. Öregszünk... Idős korra a fehérjéink sorra elromlanak. Egy nyolcvan éves ember minden második fehérjéje oxidált (vörösbörivőknek kevesebb, hamburgerzabálóknak több). Ezeknek a fehérjéknek a legtöbbje a stresszfehérjékre vár. A stresszfehérjék túlterhelődnek, a csendes mutációk megszöknek, és a generációk óta rejtgetett hibák (azok a régi szép viktoriánus mutációk kérem, tetszenek emlékezni?) hozzájárulnak mindenféle váratlan és összetett baj, így a civilizációs betegségek, a rák, a cukorbetegség az érlelmeszesedés és a neurodegeneráció kialakulásához.<sup>11</sup> Igen érdekes egybeesésként Azbel (1999) demográfiai elemzésében kimutatta, hogy 75 éves kor előtt és után a várható életkor más szabályszerűséget követ, amely „egészen rendhagyó késői mutációk egész sorának bekapcsolódását jelenheti”.

Befejeztük második utunkat Hálóvilágban. Mielőtt még egy szinttel magasabbra mennénk (kapcsolják be biztonsági öveiket...), vegyük szemügyre azokat a legfontosabb (fél)drágaköveket, amelyeket az utunk során találtunk. (1) A zaj és a diverzitás optimális szintje szükséges ahhoz, hogy a populáció túlélési esélye a lehető legjobb legyen. (2) A sejt zajcsökkentők (pl. stresszfehérjék), és zajgenerátorok egész sorát találta fel erre a feladatnak a színvonalas megoldására. (3) A gyenge kapcsolatok a zaj és diverzitás megőrzésének egy igen fontos elemét jelenthetik a sejtes hálózatokban. (4) A zajgazdálkodás (hosszú, viszonylag zajmentes szakaszok és rövid, igen zajos szakaszok: stressz ügyes váltakozása) igen fontos lehet az evolúciós ugrások és a komplex rendszerek kifejlődésében. (5) A betegségek, pl. a rák, illetve az öregedés fokozódó sejtes zajjal és diverzitással járnak. (6) A gyenge kapcsolatok szelektív megszűnése az öregedés egyik fontos oka lehet. (7) Végezetül: mindezek a mechanizmusok megdöbbentően általánosak.

Itt az idő, hogy az Olvasó leüljön, lazuljon el, igyon egy korty kristálytisza vizet, vegyen egy mély levegőt, és elgondolkozzon. Őszintén: hát nem gyönyörű ez? A túlélés nem egy véletlenszerű esemény, és nem is pusztán az egyén gondja-baja. A hálózat, a

<sup>11</sup>A hozzájárulás mértéke nem ismeretes. Minden bizonnyal ez ma még teljesen elhanyagolható (tized százalék) lehet. De egy biztos: minden generációval egyre nő. Érdekes lesz majd hatszáz év múlva nagyon odafigyelni. Valaki azonban figyelhet már ma is. Ki? Az orvos. Ha az elmélet igaz, akkor az időskori betegségek megjelenési formája minden generációval egyre kiszámíthatatlanabb lesz.

csoport sokszínűsége a túlélés záloga. Az egész nem csak egy kegyetlen küzdelem, ahol a gyenge eltapostatik, hanem a körülmények kedvező sorozata egyre komplexebb szerveződéseket hívhat elő. Ennek az esélye akár generációk százain keresztül is gyűlhet, lappanghat a kellő alkalomra várva. Hálózatok szintjeinek egész sora működik együtt ezekben a folyamatokban, amelyek a Föld minden ismert élőlényére egyformán igazak. Fejlődésünk, betegségünk, öregkorunk mind-mind ugyanazon hálózati folyamatok különböző állapotai, formái.

Számomra a teljesség és a szimmetria egy el nem felejthetően különleges pillanata volt, amikor mindezt megértettem. Csak három alkalommal éreztem hasonlót korábban: az epidauros-i színház legfelső sorában, a kyoto-i zen-kertekben, és a pekingi Nyári Palota hídján. Időn túl – a világegyetem közepén. Remélem, legalább egy kicsi részét át tudtam adni ennek az érzésnek a könyv eddigi lapjain. Ha igen: hadd köszönjem meg mindazoknak, akik segítettek nekünk, hogy ide eljussunk. Ha nem: kérem az Olvasót, tartson velem tovább, és lapozzon a következő oldalra. A harmadik út kezdődik ott. Igazi kutatóként pedig tudom a dolgom: nem adom fel, és biztosítok mindkettőnknek egy újabb esélyt.