

CSALÓ MUTÁNSOKTÓL A MAGÁNYOS PATOGÉNEKIG

A baktériumok kommunikációs rendszereik révén képesek közösségekbe szerveződni, s így meg tudnak oldani olyan problémákat is, amelyeket egy sejt vagy egyetlen faj képtelen lenne leküzdeni. A Pázmány Péter Katolikus Egyetem bioinformatika oktatóját, Pongor Sándor akadémikust az emberi közösségekkel vonható párhuzamokról és a baktérium-kutatás meg az oktatás közös feladatairól kérdeztük.

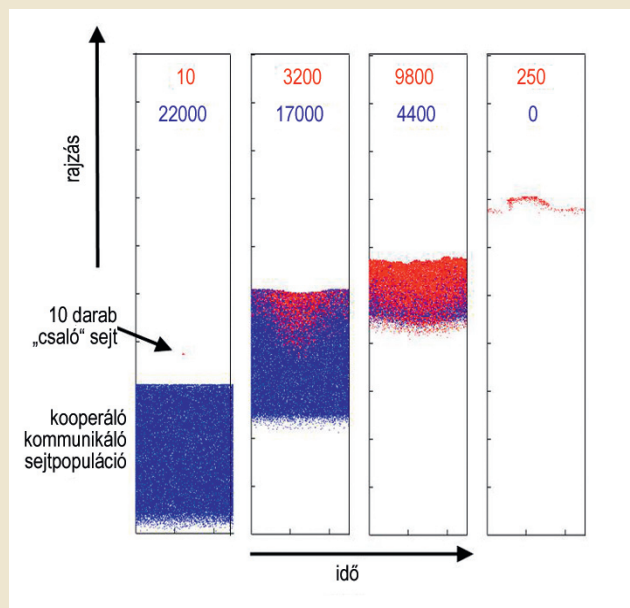


2. rész

– A kommunikáció és kooperáció az emberi társadalom alapját képezi. Milyen párhuzamok vannak az emberek és baktériumok csoportjai között?

– A kettő annyiban hasonlít, hogy mindkét csoportban fontos a kommunikáció és a kooperáció. A bakteriális kooperáció eszközei az együttműködés során termelt enzimek. Ezek közjavak, vagyis nemcsak a kibocsátó, hanem az egész közösség érdekét szolgálják, általuk a közösség egésze aktivizálódik. Felületesen nézve úgy néz tehát ki, hogy a baktériumközösség mint egyetlen élőlény aktivizálja magát, önálló egységként lép fel. Ez

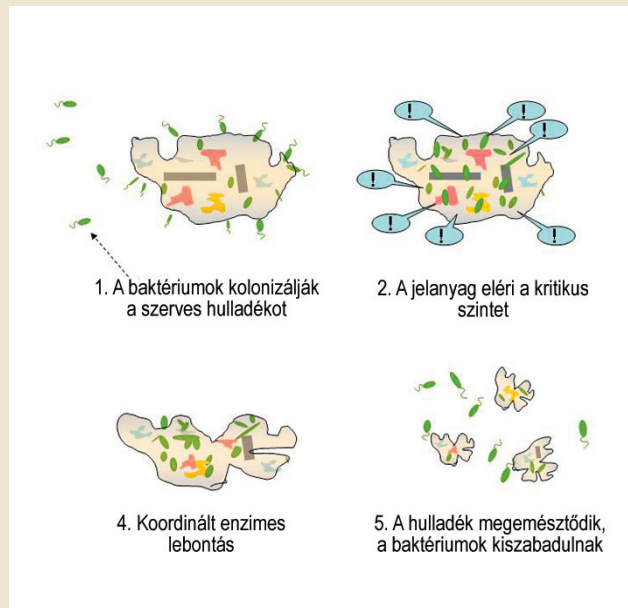
Számítógépes modellek. A kooperáló és kommunikáló baktérium-modellek (kék) képesek stabilis, rajzó mozgást végző közösségeket alkotni. De már néhány nem-kooperáló mutáns (piros) inváziója is összeomlaszthatja a közösséget (Kerényi Ádám és Bihary Dóra modellje)



persze költői túlzás, viszont tény, hogy lehet bizonyos közösségi intelligenciáról beszélni, és ezen a kooperációs alapon egyébként – részben katonai célra – technológiákat is fejlesztenek.

Minden kooperáción lehet azonban élösködni is, és a baktériumok között is vannak csalók, akik kibújnak a közteherviselés alól. Például nem termelik meg az együttműködéshez szükséges anyagokat, csak használják a közjavakat. Ezek a sejtek sokkal gyorsabban tudnak szaporodni, mint normális társaik, így gyorsan „előzönlük” a közösséget. Amelyik aztán egy idő után rendszerint össze is omlik. Viszont az olyan mutánsok, amelyek a közteherviselésben részt vesznek, csak jeleket nem tudnak kibocsátani, még akkor sem döntenek össze a kö-

A tengervízben lebegő szerves hulladékra tapadó baktériumok jelzőanyagaikkal koordinálják az enzimes lebontást



zösséget, ha túlsúlyban vannak. Ezek a baktériumok kicsit olyanok, mint a betanított munkások: szükségük van irányításra, de ha ezt megkapják, békében élnek. Sőt a baktérium-társadalom többségét alkothatják. A bacik társadalma tehát rétegződni is tud, kialakulnak vezetőik és követek. És ami furcsább: spontán kialakulnak krízishelyzetek, amikor a kommunikációs hálózat kezd széttöredezni. Az ilyen kudarcnak a bacik világában rendszerint az az oka, hogy az egyik résztvevő túl mohó, kipusztítja azokat a társait, akik fenntartják a kooperációt. Végül mindenki veszít, kipusztul az egész közösség. Az embernek óhatatlanul eszébe jutnak az automatikusan tözsdéző számítógépes programok, melyek rövid távon ugyan nyernek, de végül összedöntik a piacokat, s így mindannyian veszítünk. A bacik társadalma azonban védekezni tud a káros mohóság ellen. A sejthálózat csak lokálisan omlik össze, és ez éhhalálra kényszeríti a mohó mutánsokat. Ha azonban a sejteket jól kevert környezetbe helyezzük – mondjuk úgy, hogy globalizáljuk –, akkor már nincs lokális védelem, az egész közösség összedőlhet.

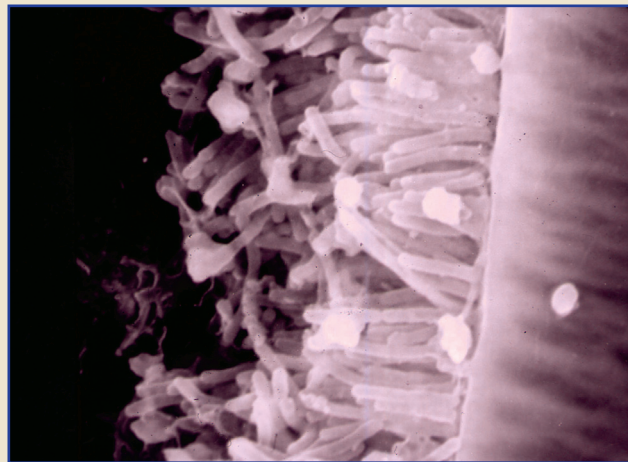
– Mit jelent a csaló mutáns kifejezés?

– A „csaló” mutánsok nem eleve rosszindulatú baktériumok, egyszerűen olyan sejtek, amelyek mutáció miatt elvesztették a kooperációs rendszer egyik vagy másik génjét. Ez nem ritka, hiszen pl. egy fertőzéshez vagy egy gazdaszervezet kolonizálásához szükséges jelző- és aktivizáló génhálózat fenntartása költséges. Mivel a gazdaszervezeten belül már nincsen rá többlet szükség, a sejtek néhány generáción belül elvesztik ezeket a géneket. Innen nézve a „csalók” tehát olyan sejtek, amelyek gyorsan alkalmazkodtak az új „piaci” körülményekhez. Az emberi analógia kézenfekvő – ezeket a szavakat a bíróság előtt is gyakran halljuk. Viszont fordítva is igaz a hasonlat: mi emberek mintha túl könnyen vesztenénk el a kommunikáció és a kooperáció képességét.

Vannak persze körülmények, ahol ezek a képességek szükségszerűen fennmaradnak. A tengerek szerves hulladékait például baktériumok takarítják el, alakítják szén-dioxiddá. Ha nincs hulladék, ezek a baktériumok a tenger tápanyagszegény vizében egymástól elkülönülten, mintegy inaktívan lebegnek. Mikor azonban felbukkan egy szerves hulladék-részecske, rátapadnak, lassan szaporodni kezdenek, miközben jelanyagokat is termelnek. Mikor a kibocsájtott jelanyagaik mennyisége alapján úgy érzik, elérték egy bizonyos kritikus tömeget, beindítják az enzimek termelését, amelyekkel aztán lebontják és megemésztik a hulladékrészecskét. Így viszont ismét visszakerülnek a tengervízbe, ahol leállítják az intenzív metabolizmust – várják, hogy újabb részecske bukkanjon fel. Itt azért kell fennmaradnia a kommunikációs-kooperációs rendszernek, mert a baktériumok mintegy ingáznak a magányos és a társas állapot között, és csak úgy élnek meg, ha értesíteni tudják egymást, mikor kell váltani. Maga a jelenség óriási jelentőséggel bír: a számítások szerint a Föld széndioxid-egyensúlyát jó részt ezek a tengeri baktériumok tartják fent, méghozzá kommunikációs és kooperációs képességeik révén.

– Mikor és hol lehet nagyon sok „csaló” mutánt megfigyelni?

– Az épületeink, sőt kórházaink falai temérdek, látványosan ártalmatlan baktériumnak adnak otthont. Ezek között ott lapulnak például a *Pseudomonas* vagy a *Burkholderia* nemzetség tagjai. Ők a baktériumvilág igazi öttusázói, mindenütt megtalálhatók a természetben, a talajban, a vizekben egyaránt otthon vannak. Egészséges emberre nem jelentenek közvetlen veszélyt, de legyengült szervezetre igen, például égési sérülések vagy egyes tüdőelváltozások (pl. cisztás fibrózis) esetén azonban támadásba lendülhetnek, felhasználva a felületek kolonizálására kifejlődött természetes kooperációs képességüket. A betegek szervezetéből izolált baktériumok vizsgálatából viszont az derül ki, hogy a baktériumok egy része, néha többsége már elvesztette kom-



Xylella-baktérium

munikáló-kooperáló képességét – egyszerűen azért, mert már nincs szükségük rá. Ezek a fajok ugyanis elsősorban a szabad természetben szaporodnak, számukra a fertőzés csak mellékutca, mondhatnánk üzemi baleset. A szabad természetben viszont általában ritkán találunk csaló mutánsokat, ott a kooperáció élet és halál kérdése.

Kicsit hasonló egy másik eset, a világ szőlőit fenyegető *Xylella*-baktériumé. Ezt egy rovar, a nálunk is jelenlévő kabóca terjeszti, és a *Xylella* kifejlesztette azt a képességet, hogy a szőlőnövény tápanyagait vezető csatornában úszkálva növekedjen, majd hozzátapadjon a rovar szívókájához, és így átkerüljön egy másik növénybe. Ehhez az ingázáshoz ugyancsak a már említett kommunikációs és kooperációs rendszerre van szüksége, a növényben szabadon úszó baktériumok így tudnak átváltani a rovar testében életet mentő megtapadó életmódra. Ez a képesség azonban be is csaphatja őket: ha a növényen belül elérik a levelek kapilláris méretű apró csatornáit, ott a kis térfogat miatt felgyűlő jelanyagok átléphetik azt a küszöbértéket, amelynél a *Xylella* átvált a megtapadó életmódra. Így a csatorna eltömődik, és a szőlőnövény a legbősegebb öntözés mellett is elszárad. Itt sem tűnik úgy, hogy a gazdaszervezet megölése a baktérium érdekében állna. Jelenleg Kaliforniában már nagyon terjed ez a fertőzés, és a szakemberek félnek tőle, hogy Európában is felbukkan.

– Ezek eddig zömmel klimatikus és mezőgazdasági példák voltak. Alkalmazható-e mindebből valami a gyógyításban vagy a környezetvédelemben?

– A gyógyszergyárak, növényvédőszer-gyárak részéről óriási az érdeklődés, az ilyen jellegű beavatkozásokat az ipari előrejelzések a jövő egyik fő irányának tartják. Mivel sok bakteriális jelenség a kommunikáción alapul, sokan gondolnak olyan védekezési módokon, melyeknél a kórokozó baktériumok kommunikációját zavarjuk össze



Xylellával fertőzött falevelek

sze. Az egyik terv szerint pl. egy növényi környezetet (a növény felszínét) telítjük a bacikat harcra hívó jellel. Így a magányos patogén baktérium is támadni kezd, de rosszkor és rossz helyen. Mivel egyedül van, el is pusztul. Vagy: egy növénybe olyan gént viszünk be, amelyik lebontja a kórokozók jelanyagát, így azok sohasem fognak támadni. De mindkét stratégia vissza is üthet, mert nemcsak a kórokozók, hanem a növény számára hasznos bacik jelrendszerét is meg tudják zavarani. Az is felmerült, hogy az emberekben kárt tevő bacik közösségét olyan mutánsal romboljuk szét, amelyik kapzsisága miatt ki tudja szorítani a kórokozót, majd utána a mutánst egy rá speciálisan ható antibiotikummal könnyedén el tudjuk pusztítani. Ez jól hangzik – de mi történik, ha a gyógyításra kiképzett mutáns véletlenül szerez valamilyen káros gént és elterjed? Szóval mindezek pillanatnyilag inkább csak érdekes kísérleti lehetőségek, gyakorlati alkalmazásokról, átütő sikerekről még nem beszélhetünk.

Egy másik, nagyon izgalmas kérdés a bél mikroflórája és az emberi betegségek kapcsolata. Kezdek gyanítani ugyanis, hogy az abnormális mikroflóra betegségeket okozhat, akár olyan egyszerű módon, hogy irritálja a bélhámot, vagy akár oly módon is, hogy nem „szállítja

le” a tőle elvárható tápanyagokat. Vagy esetleg éppen azzal, hogy túlságosan sokat szállít. Ismeretes, hogy az erősen elhízott állapot – ez ma igazi népbetegség – akkor is fennmarad, ha az illető személy keveset eszik. Állatkísérletekkel azt találták, hogy az elhízott egerek mikroflóráját normális egerekbe átültetve azok erős hízásnak indultak.

Egy baktérium, a *Clostridium difficile* például krónikus vastagbélgyulladást okoz, amely sok ezer halálesetet

okozott világszerte. A baktérium antibiotikumokra viszonylag rezisztens, és bár az egészséges mikroflóra mellett nem okoz kárt, a széles spektrumú antibiotikumokkal kezelt betegek bélcsatornájában elszaporodva halálos betegséget is okozhat. Thomas Borody ausztrál gastroenterológusnak normális bélflóra bejuttatásával sikerült legyőznie az egyébként roppant nehezen kiirtható kórokozót. Vagyis az egészséges bélflóra nemcsak véd, hanem gyógyíthat is. Miért lehetséges ez? Az egészséges bélflóra baktériumfajai összeszokott csapatot alkotnak, és immunisak egymás kémiai anyagai ellen. Ezek az anyagok – természetes antibiotikumok – ugyanis nagyon gyakoriak a baktériumok között, feltételezhetjük tehát, hogy a sok száz fajt tartalmazó mikroflóra néhány tíz vagy akár néhány száz természetes antibiotikumot is termel. A *Clostridium* vagy más kórokozó, még ha az ipari, gyógyszerként szedett antibiotikumokkal szemben rezisztens is, nem

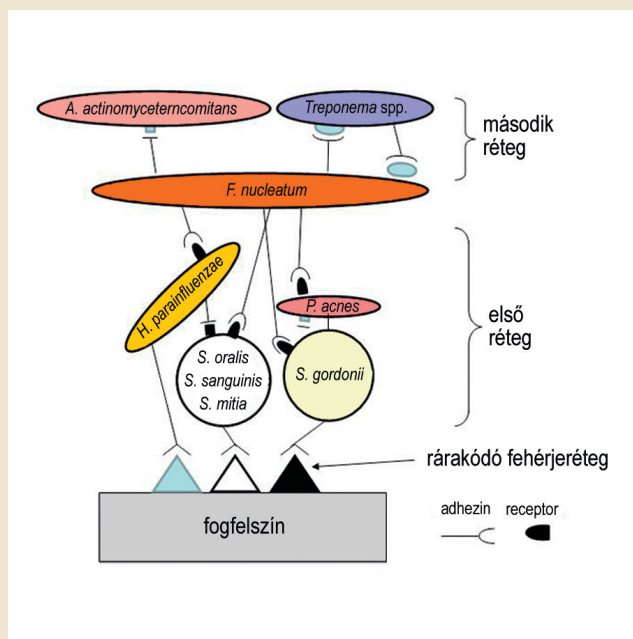
szükségszerűen védett e temérdek természetes antibiotikum együttes támadásával szemben. Lehetséges tehát, hogy a mikroflóra egyfajta koktélterápiával harcol a betolakodók ellen. A béltartalom-átültetés elvben már vagy ötven éve ismert, de hivatalos engedélyezése szerintem komoly problémákat vet fel: például nem hinném, hogy garantálható, hogy egy mikroflórára egy adott beteg hogyan fog reagálni.

– **Vannak tehát olyan baktériumközösségek, melyeket egyetlen faj alkot, de vannak olyanok is, amelyekben több faj van jelen. Melyik a jellemzőbb?**

– A felmérések szerint a természetben inkább a több fajt tartalmazó közösségek a jellemzőbbek. A tenger alatti mikrobaszőnyegekben mindig sok, egymáshoz közeli rokonfajt találunk. A szőnyegben ugyanis többféle mikroorganizmus alakul ki, tehát megindulhat a specializálódás, megjelenhetnek új, egymástól kissé eltérő baktériumtípusok.

Nagyon gyakori a fajok közötti kommunikáció is. A baktériumok kémiai jelei ugyanis nem egyediek, legtöbbször más fajok is megértik őket, legalábbis reagálnak rájuk. Feltételezik, hogy van olyan jel, amelyet minden baktérium ugyanúgy értelmez, valahogy így: „ez a hely foglalt”. A helyben lévő baktérium ezzel azt mond-

ja: „eridj innen, én már itt vagyok”. Az éppen érkező pedig valami olyasmit érthet belőle: „vigyázat, itt már más baktériumok is élnek” – tehát az értelmezés helyzetfüggő is. Arra sincs garancia, hogy ugyanaz a jel minden fajban ugyanazt jelentse. Érdekes példa az olajfatörzs tumorszerű kidudorodásait okozó, hatalmas gazdasági károkért felelős csomóbetegség. Ezt elvben egyetlen kórokozó baci faj (*Pseudomonas savastanoi*) képes létrehozni. De ha már létrehozta, akkor csatlakozik hozzá



Fogaikon sok baktériumfaj él, amelyek több hullámban tapadnak a felszínre. A baktériumfajok bonyolult és mechanikailag szilárd hálózatot alakítanak ki, amelyet a sejtfleszín kötőmolekulái, az adhezinek tartanak össze

két másik baci faj is, melyek ott élnek az olajfatörzs tápanyagcsatornáiban, és önmagukban ártalmatlanok. De ha a betegséget okozó faj megjelenik, ők is csatlakoznak a támadóhoz, és a betegséget nagyban fokozzák. Vittorio Venturi professzor csoportjával közösen mutattuk ki, hogy a békés bacik a támadóval azonos kémiai nyelvet beszélnek, tehát a támadó mintegy „segítségül hívja őket” a támadás helyére. A stabilis együttélés okait már bioinformatikai és modellezési eszközökkel is vizsgáljuk, ugyanis valószínű, hogy a baktériumok között metabolikus kapcsolatok is vannak.

Tulajdonképpen nagyon különös, hogy egyes mikrobaközösségek mennyire stabilisak. Egy tokaji borpince mikroflórája talán évszázadokig képes állandó maradni. A bélflórát sok antibiotikum éri, mégis helyreáll. De tényleg ugyanúgy áll-e helyre? Az is lehetséges, sőt valószínű, hogy egy zárt állatközösség – például egy steril baromfi-nevelő több ezer csirkéje – szinte közös bél-mikroflórával rendelkezik, ami már csak tömegénél fogva stabilis marad. Minderről azonban ma még kevés a kísérleti adat.

– Milyen tudomány kutatói foglalkoznak bakteriális kommunikációval? Hogyan helyezi el mindebben saját kutatásait?

– Mikrobiológusok, ökológusok, orvosok, mérnökök, számítógépes szakemberek. A téma ugyanis magába foglalja a molekuláris alapokat, a betegségek kialakulását, a környezeti hatások hálózatait, azok számítógépes modelljeit. Mintha a tudományágak egyre gyorsabban konvergálnának – például az amerikai mérnökképzés fellegváraiban, a Caltech-en, az MIT-n már jó pár éve indítottak biológiai csoportokat, hogy ezt a közös fejlődést elősegítsék. Létrejötték új megközelítések, amelyeket a leírás oldalról rendszerbiológiának, tervezési oldalról szintetikus biológiának szokás nevezni – ezek divatos és nem okvetlenül hosszú életű kifejezések, de kétségtelenül tükrözik az új szemléletet.

Csoportunk a bakteriális rendszerek modelljeit elsősorban számítógépes és kémiai módszerekkel kutatja. Tíz évvel ezelőtt kezdtük a jelanyagok kémiai természetének vizsgálatát, és nemrégiben sikerült például kiderítenünk, hogy a betegségokozó és békés baktériumok sejtei közös jelanyagok révén kommunikálnak. A számítógépes modellekhez azért fordultunk, hogy a közösségek szintjén is meg tudjuk magyarázni a kísérleti eredményeket. Kerényi Ádám kollégámmal kimutattuk, hogy a baktériumközösségek összeomlását a kommunikáció alig észlelhető csökkenése okozza, és hogy a baktériumközösségekben összeadódnak a résztvevők egyéni képességei. Szegeden Ormos Pál professzor és a Lendület-díjas dr. Galajda Péter csoportjával működünk együtt, akik biofizikai eszközökkel, mikrofluidikai megközelítésekkel figyelik a sejtek egyéni viselkedését. Budapesten, a Pázmány Péter Egyetem Információtechnológiai Karán pedig a kommunikáció genomikáját vizsgáljuk. Itt Roska Tamás professzor kezdeményezésére már évek óta tudatosan dolgoznak a mérnöki és biológiai szemléletmód összekovácsolásán, ami az oktatási programokban is hangsúlyosan megfogalmazódik. Más szóval a spontán és tudatos hálózatszerveződés egyensúlya a tudományban is fontos.

– Miért fontosak a baktériumközösségek a mérnökhallgatóknak?

– Én azt hiszem – és remélem, a fenti példák is illusztrálják –, hogy a jövő biológiájának egy izgalmas új megközelítésével, új paradigmájával állunk szemben, amelyben a lényeg a sejtek és fajok közti információcseré és együttműködés jelenti. A bakteriális közösségek világa csak egy a sok érdekes példa közül, melynek külön előnye, hogy kísérletesen is jól vizsgálható. Mérnökhallgatóink és különösen a bionikus hallgatók részére szerintem ideális biológiai példa, amelyből meg lehet érteni a nagy rendszerek önszerveződését és a genomikai hátteret.

Ma a világban sok ilyen spontán közösség szerveződik, például az interneten, de rokon terület a problémamegoldó programok, például a tudást felfedező ágensek önszerveződő működése. A közelmúltban például kimutatták, hogy a bakteriális kommunikáció elvein működő robot-ágensek gyorsabban találják meg a célt, mint a hagyományosan gondolkodó társaik.

GÓZON ÁKOS