

VENETIANER PÁL

Modern bacillusvadászok

A két világháború között hatalmas sikert aratott világszerte Paul de Kruif „Bacillusvadászok” című könyve. Fiatalok ezreiben ébresztette fel az orvosi kutatások iránti érdeklődést Koch, Pasteur, Ehrlich és a XIX. század többi korszakos zsenijének munkássága, amellyel megalapozták a tudományos mikrobiológiát. Noha az érdeklődés és az izgalom elsősorban a kórokozó baktériumokat és az ellenük folytatott küzdelmet kísérte, természetesen a mikrobiológia tudománya nem csak ezekről szólt. Hamar világossá vált, hogy a mikrobák kiterjedt birodalma az egész természet számára rendkívül fontos, amelyet később a leíró biológia sejtmag nélküli szervezetei (prokarióta) néven különített el a valódi sejtmaggal rendelkező (eukarióta) magasabb rendű organizmusoktól.

A XX. század második felének uralkodó biológiai diszciplínája, a molekuláris biológia megszületését és kibontakozását nagy részben köszönheti egy bélbaktérium, az *Escherichia coli* egy – nem kórokozó – törzsének, és e baktérium természetes ellenségeinek, a T2 és T4 bakteriofágoknak. A XX. század során, noha természetesen egyre nőtt az ismert prokarióta fajok száma és gyarapodtak a róluk szerzett ismeretek, az új fajok megismerése, jellemzése nagyrészt ugyanazokkal a módszerekkel történt, amelyeket a mikrobiológiát megalapozó „bacillusvadászok” dolgoztak ki. Ebben a megismerési folyamatban azonban döntő fordulatot jelentett az öröklési anyag, a DNS szerkezetvizsgáló módszerének (szekvenálás) kidolgozása a hetvenes években. Ennek volt köszönhető az – a közelmúltban elhunyt Carl Woese nevéhez köthető – felismerés, hogy a mikroorganizmusok egy jelentős csoportja (ezek elsősorban extrém körülmények között – pl. hőforrásokban – élő fajok) genetikailag alapvetően különbözik a baktériumok többségétől. Ezeket a fajokat azóta az élővilág harmadik nagy birodalmába sorolják, se nem prokarióták, se nem eukarióták, hanem archaeák (vagy: archeobaktériumok). Az archaeák megismerése és külön birodalomként történő azonosítása elsősorban csak elméleti érdekességet jelentett az evolúció kutatói számára. Az igazi nagy fordulat, a mikrobiológia második forradalma azonban ezután, az ezredforduló táján következett be. Ez a fordulat elsősorban annak köszön-



A Tara kutatóhajó

hető, hogy a DNS-szekvenálás módszerei nagyságrendekkel hatékonyabbá, olcsóbbá és gyorsabbá váltak. Ez vezetett ahhoz a megdöbbentő felismeréshez, hogy az addig ismert baktériumok és archaeák a Földön valóban élő mikroorganizmusoknak csak elenyésző kisebbségét reprezentálják. A fajok döntő többségét (a becslések 95–99% között ingadoznak) azért nem ismertük eddig, mert laboratóriumi körülmények között nem tenyészthetők, nem szaporíthatók. Akkor vajon hogyan lehet megismerni ezt az eddig láthatatlan, megismerhetetlen világot? E probléma megoldásának első látványos kísérlete Craig Venter nevéhez fűződik, aki elévülhetlen érdemeket – és nagy vagyont – szerzett a Humán Genomprogram megvalósításában. Venter – akit egész életében végigkísért vitorlázási szenvedélye – nagyrészt saját költségén építette meg „Sorcerer(Varázsló)II” nevű kutatóhajóját, amellyel hosszú kutatóexpedíciót vezetett a Sargasso-tengeren, a bermudai partok mellett. Mintegy 1500 liter felszíni tengervizet gyűjtöttek össze, azt finompórusú szűrőn átszűrték és a szűrőn fennakadó anyagban mindenféle szelektálás, izolálás, illetve tenyésztési kísérlet nélkül, úgynevezett „sörétespuska-szekvenálást” végeztek, azaz megkísérelték meghatározni az összes ott található DNS információtartalmát. Az eredmény? Több mint egymilliárd bázispárm

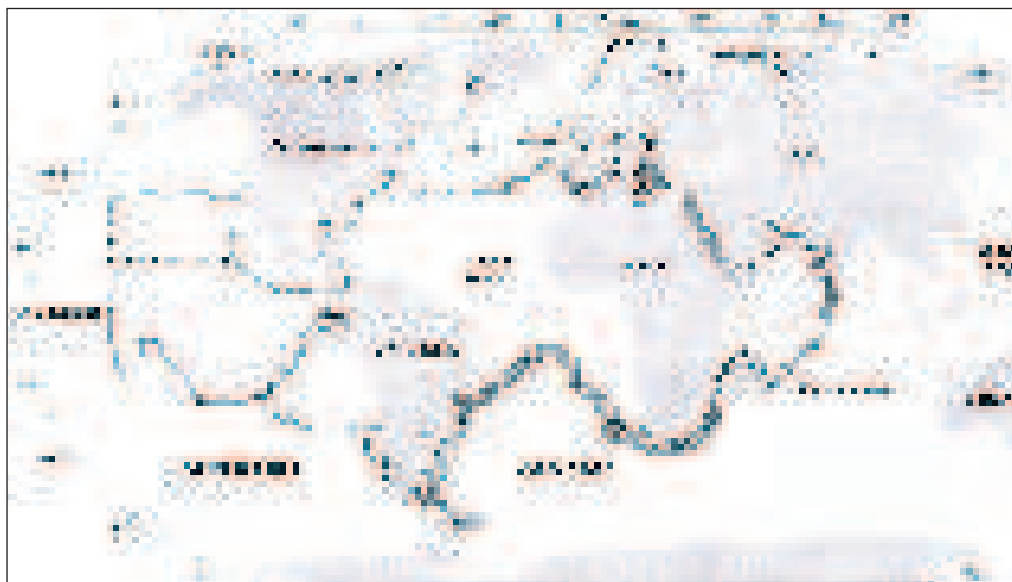
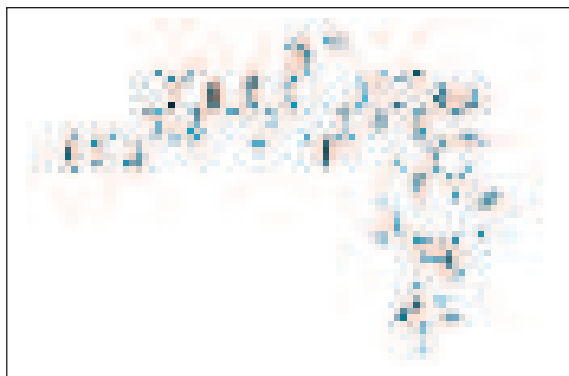
nem redundáns (azaz: egymástól különböző) DNS-szekvenancia, amely az ismert adatbázisokban lévőkhöz képest körülbelül 1,2 millió új génnek felel meg. Ez a módszer általában nem teszi lehetővé egy-egy faj teljes DNS-készletének meghatározását (pontosabban: az irtatlan mennyiségű információból mindössze két új faj teljes genomját tudták összeállítani), az azonban kiderült, hogy a meghatározott DNS-szekvenációk legalább 1800 különböző fajból származnak, és ezek 148, eddig ismeretlen, magasabb rendszertani egységét képviselik a mikrobák világának.

Venter 2003-as expedíciója óta azonban a szekvenálási módszer újabb rohamos fejlődése kibővítette az ilyen típusú adatgyűjtés lehetőségeit. Az a francia kikötőből induló nemzetközi expedíció, amely a Venteré után egy évtizeddel, a „Tara” nevű kutatóhajóval három éven át járt a világ körül, már 210 kutatóponton gyűjtött mintákat valamennyi óceánból, a legkülönbözőbb éghajlatokon és mélységekben. A Tara-expedíció nemcsak baktériumokat és archaeákat gyűjtött, hanem vírusokat és kisméretű (2 mm-nél kisebb) eukariótákat is. Eredményeikről most májusban számoltak be a *Science* folyóiratban, öt nagy közleményben. Az adatmennyiség elképesztő: 7,2 bilión DNS-bázispár, több mint 40 millió gén, amelyek legalább 2,3 millió fajt képviselnek.

Különösen meglepő, hogy a Tara-expedíció adatai nagyon kevés átfedést mutatnak a VarázslóII egy év-tizeddel korábban gyűjtött adataival. Ha az olvasót impresszionálja is ez a lenyűgöző információtömeg, azért feltehetően eszébe jut, hogy míg a klasszikus „bacilusvadászok” eredményei lehetővé tették a fertőző betegségek jó részének visszaszorítását, sőt végleges leküzdését, ezek az újonnan nyert ismeretek semmiféle gyakorlati eredményhez nem vezettek. Nos, nem egészen így áll a dolog. Ha egy eddig nem tenyészthető baktérium génállományát megismerjük, az felvilágosítást nyújtat

a baktérium anyagcseréjéről, biokémiájáról, és ez az információ kulcsot adhat a tenyésztéshez. Így például a *Coxiella burnetti* nevű baktériumot (a Q-láz nevű influenzaszerű betegség kórokozóját) egy kutató négy éven át hiába próbálta laboratóriumban tenyésztetni. Génállományának megismerése azonban azt az ötletet adta, hogy ez a faj esetleg az alacsony oxigénkoncentrációt kedveli. És valóban, 5%-nál alacsonyabb oxigénkoncentrációnál sikerült a tenyésztés. Ennél is látványosabb sikert ért el egy Cambridge-i (az amerikai, massachusettsi Cambridge-ről van szó) startup vállalat fiatal kutatói. Egy iChip-nek nevezett kis készüléket terveztek, amelyben 384 miniatűr üreg volt féligáteresztő hártáival elválasztva a külvilágtól. Ezekbe az üregekbe egyetlen talajminta hígított adagjait tették, és az iChipet beázták annak a füves mezőnek a talajába, ahonnan az eredeti minta származott. A záróhártya lehetővé tette, hogy a talajban lévő molekulák bejussanak az üregekbe,

A teixobactin szerkezeti képlete



A Tara útja és a gyűjtési helyek

és táplálják az ott lévő baktériumokat. Egy hónap elteltével a mintákat bevitték a laboratóriumba és hagyományos agarlemez Petri-csészéken szélesztve megnézték, hogy észlelhető-e valamelyiken antibiotikum-aktivitás. Tízezer minta átvizsgálása után sikerült azonosítani egy antibiotikumot termelő törzset, amelyet *Eleftheria terrae*-nek neveztek el és az új antibiotikum neve teixobactin lett. A teixobactin jelentősége nem egyszerűen az, hogy a nagyszámú ismert antibiotikumhoz egy új molekula csatlakozik, hanem az, hogy kiderült róla, hatásos a jelenleg legveszélyesebbnek tekintett *Staphylococcus aureus* más antibiotikumokra rezisztens törzsei (a kórházi fertőzések leggyakoribb kórokozói) ellen. További fontos jellemzője a teixobactinnak, hogy az eddigi vizsgálatok szerint a kórokozók nem válnak vele szemben rezisztenssé.

További fejlődést tesz lehetővé az, hogy ma már egyetlen sejtből is lehetséges a teljes DNS-szekvencia meghatározása, vagyis túl lehet lépni a sörétespuska-technikán. *Jörn Piel* svájci kutató ezzel a módszerrel kezdett vizsgálni egy *Theonella swinhoi* nevű tengeri szivacsot, amelyről ismert volt, hogy tömegének 40%-át nem tenyészthető baktériumok teszik ki, amelyek számos biológiailag aktív anyagot termelnek. Piel csapata mintegy 1000 különböző baktériumot azonosított, és ezek közül egy, amelyet *Enthothionellának* neveztek el, volt a felelős

csaknem valamennyi bioaktív anyag termeléséért. Jelenleg folyik a küzdelem e faj tenyésztéséért.

Más kutatócsoportok az emberi mikrobióma felé fordultak. Már régen tudjuk, hogy az emberen, illetve az emberben tízszer annyi baktériumsejt lakozik, mint ahány sejtje van az emberi testnek. Ezt az 1–2 kilónyi élőlénytömeget nevezik emberi mikrobiómának és e mikrobióma teljes információtartalmának megismerése nagyrészt befejeződött. Egyes kutatók úgy vélik, hogy amint a Földet egységes komplex rendszernek kellene kezelni mint egy élőlényt (Gaia-hipotézis), úgy az embert is mikrobiómjával együtt. Világszerte intenzíven vizsgálják például, hogy a mikrobióma összetételében mutatkozó különbségek hogyan függenek össze a különböző betegségekre hajlamosító tényezőkkel, illetve fordítva, hogy egyes betegségek hogyan befolyásolják a mikrobiómát. E cikkben e kérdéskörnek csak egyetlen érdekes új fejleményét említeném. Úgy látszik, hogy az ember genetikai adottságai is befolyásolják a mikrobiómát. Kiderült ugyanis, hogy az ikrek mikrobiómája jobban hasonlít egymásra, mint a testvéreké, és az egypetéjű ikreké jobban, mint a kétpetéjűeké. Egy – egyelőre még csak kis egyedszámú mintán végzett – kutatás szerint a számítógép billentyűzetéről, vagy az egeréről vett minta mikrobiológiai vizsgálata 80%-os biztonsággal alkalmas a gépet használó egyén azonosítására. Ha ez igaznak és általánosíthatónak bizonyul, hatékony új eszköze lehet a bűnügyi nyomozásoknak.

Mindenképpen izgalmas további fejlemények várhatók tehát korunk új bacilusvadászeitól. *