

VENETIANER PÁL

Modellszervezetek a biológiában

A biológiai tudományok számos részdiszciplínája foglalkozik a földi élővilág hihetetlen változatosságával, számtalan különböző formáinak alakjával, életmódbeli különösségével, az életközösségek törvényszerűségeivel és azoknak a környezettel való kölcsönhatásaival. Az élőlények biokémiája, biofizikája, élettana, örökléstana közös, általános törvényeknek megismerését azonban csak a szerencsés véletlen, vagy alapos megfontolás révén kiválasztott néhány faj tüzetes vizsgálatának köszönhetjük. A biológia történetének nem egy óriása köszönheti Nobel-díját egy-egy ilyen fontos modellszervezet megtalálásának. Ahogy *Sidney Brenner* mondta: „A legfontosabb teendő: megtalálni a *legjobb* rendszert a probléma kísérleti megoldására, és ha ez a probléma elég általános, akkor ebben meg fogod találni a megoldást. Minden bizonnyal a kísérleti objektum kijelölése a legfontosabb dolog a biológiában, és azt hiszem, hogy ez az innovatív munkának a leggyümölcsözőbb

képpen a *féreg* (a *Caenorhabditis elegans*, a Brenner által a kutatásba bevezetett kísérleti állat) kapta”.

A cikkben (a teljesség igénye nélkül) néhány ilyen modellszervezetről és azok tudománytörténeti szerepéről lesz szó. Kezdjük mindjárt azzal a szerény növényfajjal, a borsóval (*Pisum sativum*), amelynek a genetikai tudomány megszületését köszönhetjük. *Gregor Mendel*, az amatőr természetbúvár, amikor növényi keresztezési kísérleteibe kezdett, húsz különböző növényfajt vizsgált meg, amíg eljutott a borsóhoz, amivel klasszikus kísérleteit végezte, tehát a faj kiválasztásában nem játszott szerepet a szerencse. Az viszont egyértelműen a véletlennek köszönhető, hogy milyen tulajdonságok öröklődését vizsgálta. Csak az utókor derítette ki, hogy a Mendel által vizsgált tulajdonságokat meghatározó gének mind más-más kromoszómán helyezkedtek el, ezért állapíthatta meg Mendel a tulajdonságok egymástól független öröklődésének törvényét. Azt,

tisztelhetjük a genetika tudománya megalapozójának, de ez egyszeri dicsőség volt, a tudomány további fejlődésében nem játszott fontos szerepet.

Ez a megállapítás semmiképpen nem érvényes a genetika következő totemállatára, az ecetmuslicára (*Drosophila melanogaster*), amely immáron több mint egy évszázada szilárdan örzi szinte uralkodó szerepét a kísérleti állatok között. *Thomas Hunt Morgan*, aki korábban pókokkal, illetve embriológiával foglalkozott, a Columbia Egyetemre kerülve kezdett érdeklődni a genetika, és elsősorban *De Vries* mutációs elmélete iránt. A muslicát könnyű tenyészthetősége, rövid életciklusa és nagy szaporasága miatt választotta vizsgálati objektumnak 1908-ban, és kétévi munkával sikerült az első jellegzetes muslicamutánst, a fehérszemű (white) ecetmuslicát előállítania. Ez indította el azt a sikersorozatot a Columbia Egyetem híressé vált „légy-szobájában”, szintén zseniális munkatársaival, *Bridgesszel*, *Sturtevant*-nal és *Mullerrel* együtt, amely megalapozta az átöröklés kromoszómaelméletét egy 1915-ben megjelent klasszikus könyvvel, majd 1933-ban Nobel-díjhoz jutatta Morgant (később, 1946-ban Muller is Nobel-díjas lett). A tudománytörténetnek erről a fejezetéről egy sikeres népszerű ismeretterjesztő könyv „A légy urai” címmel számolt be (utalásként Golding híres regényére, *A legyek urára*). Morganékat a muslica kiválasztásában elsősorban a könnyű és gyors tenyészthetőség vezette. Még nem ismerhették azt a (csak 1933-ban felfedezett) rendkívül előnyös tulajdonságát, hogy nyálmirigyének sejtjeiben a kromoszómák óriási méretűek és így rendkívül alkalmasak sejtteni vizsgálatokra is.

Egy rövid folyóiratcikkben nincs hely mindazoknak a fontos biológiai felfedezéseknek az ismertetésére, amelyeket a muslicának köszönhetünk. Itt nemcsak genetikáról lehetne szó, hanem biokémiáról, sejttanról, evolúciós biológiáról és sok másról is. Tény, hogy ma világszerte kutatók ezrei dolgoznak kizárólag a muslicával, a muslica volt a második soksejtű élőlény, amelynek teljes DNS-szekvenciáját megfejtették, valamennyi génjének ismerjük a mutációit stb. Egy fontos tény azonban még feltétlenül el kell mondani róla. *Seymour Benzer*, aki a molekuláris genetika egyik megalapozója volt, és csak a háromfős korlátozó szabály miatt



Caenorhabditis elegans, a féreg

útja... Az élővilág diverzitása oly nagy, és benne minden mindennel összefügg, hogy a lényeg: megtalálni a „*legjobbat*.” Ennek az elvnek a követése segítette Brennert 2002-ben (*Sulstonnal* és *Horvitz*-cal együtt kapott) Nobel-díjához, és annak átvételekor joggal mondhatta: „Ezt a díjat volta-

hogy a borsó kiválasztása milyen fontos volt, az is igazolja, hogy Mendel a borsó után a hölgyállal (*Hieracium*) foglalkozván, nem tudta megismételni az alaptörvények megfogalmazásához vezető kísérleti eredményeit. A borsót tehát – azon kívül, hogy szeretjük főzelékként – nyugodtan



Pisum sativum – a genetika születését köszönhetjük neki

nem részesülhetett *Delbrückkel*, *Luriával* és *Hershey*-vel együtt az ezért 1969-ban átadott Nobel-díjban, kutatói pályájának második felében egy új tudományág, a viselkedésgenetika megalapozójává vált muslicakísérleteivel. Előállított a normálnál „okosabb” és „butább” *Drosophila*-mutánsokat, és kidolgozta az ezek vizsgálatára alkalmas módszereket. Benzerről és erről a munkásságáról szép esszét írt *Georg Klein* a magyarul „Üstökösök” címmel megjelent kötetében.

A muslica a genetikai kutatások szinte egyeduralkodó objektuma volt a huszadik század harmincas éveinek végéig. Trónjáról a molekuláris biológia forradalma taszította le. E forradalom legnagyobb alapító atyja, *Max Delbrück* vezette be a kutatásba az *Escherichia coli* bélbaktériumot és annak fágjait. *Delbrück* (aki *Luriával* és *Hershey*-vel 1969-ben kapott Nobel-díjat) azonban elsősorban a fágokkal foglalkozott, a coli baktérium vezető helyének igazi megteremtője *Joshua Lederberg* volt (Nobel-díj, 1958, *Beadle*-vel és *Tatummal*), aki lényegében a baktériumgenetika megalapozójának is tekinthető. Ő hozta be a kutatásba azt a K-12 nevű coli törzset, amely – mint utólag kiderült – rendkívül szerencsés választásnak bizonyult, és – mint egykor *Mendel* borsókísérleteiben – itt is utólag igazolódott, hogy véletlenül milyen szerencsésen választott tulajdonságokat, amelyekkel igazolta a genetikai rekombináció létezését e baktériumnál. Azokat a felfedezéseket, amelyeket e baktériumnak köszönhetünk, szinte lehetetlen felsorolni, lényegében az egész molekuláris biológiát kellene ismertetni. Egyetlen adalék: amikor a múlt század hatvanas éveiben megalakult az

EMBO, az európai molekuláris biológusok szervezete, és elkezdtek vitatkozni egy kutatóközpont létesítéséről (ez lett azután a ma Heidelbergben működő EMBL), akkor *Francis Crick* azt javasolta, hogy az új központ kizárólagos feladata legyen az *Escherichia coli* biológiájának teljes, minden szintre kiterjedő megismerése, mert ez fog válaszolni a biológia minden kérdésére. Ebben ugyan nem volt igazsága, de az ötlet jellemző a korra.

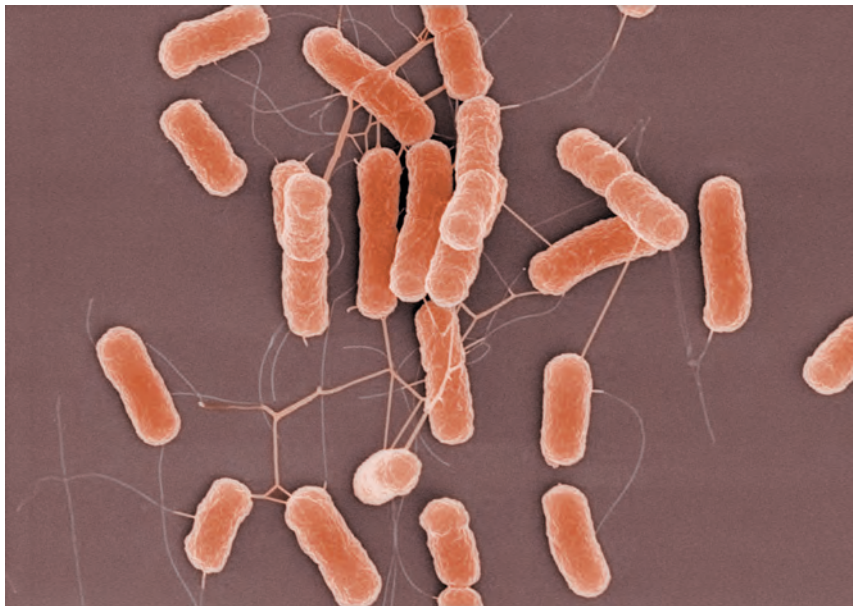


Drosophila melanogaster, amely több mint egy évszázada fontos kísérleti állat

Sydney Brenner pályája némileg hasonlít *Seymour Benzer*éhez. Brenner rendkívül fontos szerepet játszott a molekuláris

biológia klasszikus korszakában, a múlt század hatvanas éveiben a genetikai kód megfejtésében és számos más fontos probléma megoldásában. Ezért már akkor megérdemelte volna a Nobel-díjat, de a már említett háromfős korlát miatt nem fért be *Nirenberg*, *Holley* és *Khorana* mellé a kód megfejtéséért 1968-ban megítélt Nobel-díj jutalmazottjai közé. E Nobel-díj idejében azonban Brenner már más kutatási feladatot tűzött maga elé. 1963-ban (ekkor még csak 36 éves volt) a következőképpen fogalmazta meg ezt a feladatot a Medical Research Councilhoz benyújtott tervezetben: „...a molekuláris biológia elsődleges problémája a sejtfejlődés kontrollmechanizmusainak genetikája és biokémiája... A molekuláris genetika eddigi sikereit jó részben a nagy számban kezelhető rendkívül egyszerű szervezetek, baktériumok és bakteriofágok felhasználásának köszönheti... Mi a sejtfejlődést hasonló módon kívánjuk megközelíteni, kiválasztva a legegyszerűbb, differenciált, soksejtű élőlényt, és alkalmazva a mikrobiológiai genetika bevált módszereit. Tehát egy rövid élettartamú, könnyen tenyésztendő, soksejtű organizmusra van szükségünk, amely elég kicsi ahhoz, hogy olyan nagyszámú egyedeket vizsgálhassunk, mintha csak mikroorganizmus volna. Kevés sejtrel kell rendelkeznie, hogy a sejtvonalak kialakulási mintázata követhető legyen, és alkalmasnak kell lennie a genetikai vizsgálatra.” Hosszú búvárkodás után úgy vélte, hogy megtalálta

ezt az ideális kísérleti objektumot egy kis féreg, a *Caenorhabditis elegans* „személyében”. Mik tehát a féregnek azok a kívá-



Escherichia coli bélbaktérium

ló tulajdonságai, amelyeknek köszönhető Brenner kitüntetett figyelmét?

Először is, noha teljesen differenciált szövetekkel, szervekkel (idegrendszer, izomzat, nemi szervek stb.) rendelkező soksejtű állat, ehhez képest rendkívül kevés sejtből áll (pontosan: 958), ezért remélte Brenner, hogy génjeinek száma is kevés, a génszámot ekkor 2000–3000-re becsülte (ebben éppen egy nagyságrendet tévedett – ma már tudjuk, hogy a valódi génszám mintegy 18 000, alig kevesebb, mint az emberé). Idegrendszerét mindössze 302 sejt alkotja, és Brenner munkatársaival valamennyi idegsejtet (neuront) és azok teljes kapcsolatrendszerét feltérképezte. A mintegy 1 milliméter hosszúságú állatkák könnyen eltarthatók és szaporíthatók standard laboratóriumi körülmények között, kedvenc táplálékuk éppen az az *Escherichia coli* baktérium, amely Brenner korábbi munkásságának (és az egész molekuláris biológiai kutatásnak) középontjában állt. Az állat önmegtermékenyítő hermafrodita, teljes életciklusa három és fél nap, ezalatt egy egyed 300 utódot produkál. Egyszóval az Isten is kísérleti állatnak teremtette.

A genetikai munkát a féreg mozgását befolyásoló izomfehérje-mutánsok tanulmányozásával kezdték, de a közben kialakult géntechnológiai forradalom nyomán hamarosan áttértek egyes gének klónozására, majd a teljes DNS feltérképezésére és szekvenálására. Ezt a programot az 1969-ben Brennerhez csatlakozó Sulston vette kézbe és vitte sikerre 1998-ban. Ezzel – a *Drosophilát* megelőzve – a Féreg (sajnos a *Caenorhabditis elegans*nak még mindig nincs elfogadott magyar neve) lett az

első soksejtű állat, amelynek teljes örökletes állományát megismertük. Ugyancsak Sulston kezdte el a féreg egyedfejlődésének, differenciációjának tanulmányozását, amelynek eredményeként – elképesztően gondos aprómunkával – a féreg valamenyny (azaz 958) sejtjét, életútját, származását, pedigrijét feltérképezte. Brenner – munkatársaival – Sulstonnal és Horvitzal együtt 2002-ben kapta meg a régen



Aplysia californica, a nagyméretű tengeri csiga

megérdemelt Nobel-díjat, amit így kommentált: „Ez voltaképpen a második Nobel-díjam, az elsőt csak elfelejtettem megkapni”. A *Caenorhabditis* tanulmányozásával ma mintegy 2000 kutató foglalkozik

világszerte, jelenleg elsősorban a szerzett tulajdonságok epigenetikus öröklésével kapcsolatban vele megszerzett új eredmények az izgalmasak.

Szemben a rendkívül széles kutatási területen tanulmányozott *Drosophilával* vagy *Caenorhabditisszel*, következő „hősünk” csak a neurobiológia számára vált fontossá. Eric Kandel pályáját pszichanalitikus alapállású pszichiáterként kezdte, és csak 32 évesen (1962-ben) jutott arra a meggyőződésre, hogy az őt elsősorban érdeklő kérdés megválaszolására, a memória természetének vizsgálatára ezek a módszerek nem alkalmasak, más, kísérleti vizsgálatokra és az ezeket lehetővé tevő kísérleti állatra van szüksége. Mintegy félévi alapos vizsgálódás után jutott arra a meglepő eredményre, hogy erre a célra a legkiválóbb objektum egy nagyméretű tengeri csiga, az *Aplysia californica* volna. Ezt a csigát már Plinius leírta, tőle származik a kissé meglepő név: tengeri nyúl. Az állat kb. 30 centiméter hosszú és tömege az egy kilogrammot is elérheti. Alkalmasságát annak köszönheti, hogy alig 20 000 idegsejtje van (szemben az ember kb. 1 billió idegsejtjével), ezek viszont ötvenszer nagyobbak, mint a gerincesek idegsejtjei, kb. 1 mm átmérőjűek, így szabad szemmel is láthatóak és nagyon könnyű elektródot beléjük vezetni. Ekkoriban ezzel a csigával az USA-ban senki sem foglalkozott, így Kandel fél évre Párizsba utazott, hogy választott objektumát

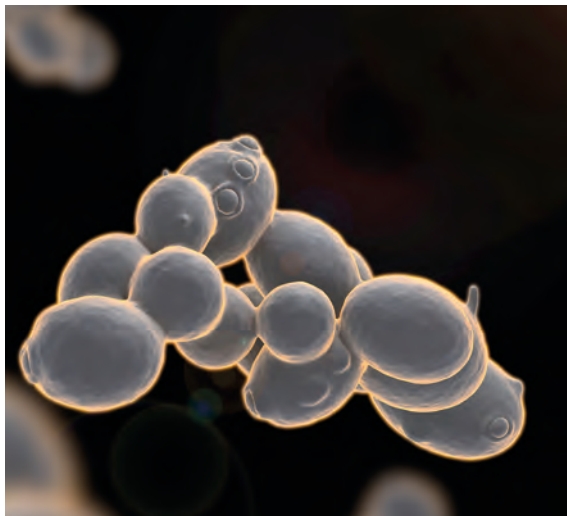
megismerje. Pályája következő negyven évét ennek az állatnak szentelte, és ezzel a csigával folytatott kísérleti munkája miatt kapta meg 2000-ben (Greengarddal és Carlssonal megosztva) az orvosi Nobel-

díjat. Ennek lényege: kimutatta, hogy tanulás során a szinapszisekban biokémiai változások történnek, és e változások különböznek a rövidtávú, illetve a hosszú távú memóriában. Kandelről érdemes még megemlíteni, hogy Bécsben született és a náciizmus elől menekült szüleivel Amerikába. Reneszánsz műveltségű és érdeklődésű emberként 2012-ben megjelent könyvében („The Age of Insight – Az éleslátás kora”) a bécsi expresszionizmus nagy művészeinek (Klimt, Schiele, Kokoschka) munkásságát, a freudi pszichoanalízist és a modern neurobiológiát (benne saját kutatásait) kísérte meg szintetizálni.

A bemutatott modellállatok valamilyen gerinctelenek voltak, érdemes tehát néhány szót szólni egy érdekes gerincesről is, ez a zebrahal, vagy zebra-dánió (*Danio rerio*). Ezt a népszerű, közönséges akvárium halat is elsősorban könnyű és olcsó tenyésztetősége teszi alkalmas

egyedfejlődést szabályozó géneket tanulmányozó biológusok kedvenc kísérleti objektuma. Különösen így van ez, mióta ennek az állatnak is ismerjük teljes genomszekvenciáját. Érdemes megemlíteni a zebrahalról, hogy *Izsvák Zsuzsa* és *Ivics Zoltán* a zebrahal génállományából izolálták és élesztették fel azt a „csipkerózsika” néven világhírűvé vált „ugráló gént (transzpozont)”, amelyet ma sokoldalú kutatási eszközként használnak világszerte.

A zebrahal legújabb izgalmas felhasználását portugál rákkutatók demonstrálták. Kimutatták, hogy emberi vastagbélrák-sej-



Saccharomyces cerevisia, a már szinte teljesen megismert péklesztő

már utaltam rá – a biológia történetében fontos szerepet játszott modellszervezetek itt ismertett listája korántsem teljes. Nem esett szó az orvosi és gyógyszerkutatásokban alapvető jelentőségű egérről és patkányról, a szinte a coli-baktériummal vetekedő teljességben megismert és kikutatott élesztőtől (*Saccharomyces cerevisiae*), a *Beadle*-nek és *Tatum*-nak Nobel-díjat hozó penészgombáról, a *Neurospora crassá*ról, vagy a *Rédey György* által a növénybiológiába bevezetett, elsőként megismert teljes genomú lúdfűről (*Arabidopsis thaliana*). És nyilvánvalóan nem írhattam azokról a modellszervezetekről, amelyeket a jövő zseniális, újra törő kutatói fognak megtalálni új problémák megoldására. 📖



Danio rerio, a zebrahal

kísérleti állattá. A nőtények hetenként (bő táplálkozás esetén még gyakrabban) raknak le több száz petét, és ezekből 3–4 hónap alatt fejlődnek ivarérett egyedek. A zebrahalat először a magyar származású *George Streisinger* javasolta modellállatnak 1981-ben, de igazi népszerűségét *Christiane Nüsslein-Volhard*nak köszönheti. *Nüsslein-Volhard* 1995-ben kapott Nobel-díjat (*Lewisszal* és *Wieschausszal*) a muslica egyedfejlődésének vizsgálata terén elért úttörő felfedezéseiért, a díj idején azonban már elhagyta a *Drosophilát* a zebrahal kedvéért. Ennek az állatnak ugyanis fontos erénye, hogy egyedfejlődése korai szakaszában átlátszó. Amikor tehát *Nüsslein-Volhardék* tömegesen állítottak elő mutáns halakat, ezek jó részénél a fejlődési eltérések szabad szemmel megfigyelhetőek voltak. Az elmúlt két évtizedben tehát immár a zebrahal lett az

teket injektálva zebrahal-embriókba, azok négy nap alatt tumort képeztek. Az ezután különböző kemoterápiás koktélokot adtak a halak akváriumvizébe, egyes tumorok visszafelődtek, mások nem, vagyis kiderült, hogy az adott ráksejt-típus ellen használnak vagy sem. Az, hogy a különböző tumorok érzékenysége a különböző kemoterápiás szerekre nagyon különböző lehet, régen tudjuk, és ilyen – terápiát megelőző tesztelést – eddig is végeztek egéren. A zebrahalteszt azonban sokkal gyorsabb és olcsóbb, mint az egérteszt.

Természetesen – mint

Arabidopsis thaliana, a lúdfű, melynek teljes génkészletét ismerjük

