

Századunk — a tudományos gondolkodás forradalmának százada — örökértékű felfedezések hosszú sorával vitte előre az emberiséget. Egyeseken, mint a magenergiák felszabadításán, a Föld gravitációs teréből való kitérése jőformán már túlléptünk, másokhoz, így az élet szintéziséhez, emberi agy tervezte élő szervezet felépítéséhez most készülődik a tudomány.

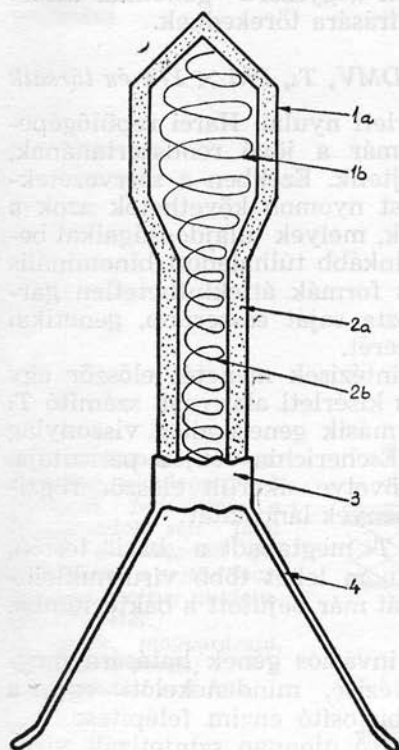
A kutatás jelenlegi szakaszában viszonylag egyszerű biológiai szintézisek a vírusok életműködésének lemintázása révén remélnek előrehaladni a kísérletezők. Kortárs voltunk ezekkel az összefüggéseiben és távlatában beláthatatlan kutatásokkal, tájékozottságra és józan ítéletre kötelez az elért eredmények, de a napisajtó, rádió és televízió egyre gyakoribb idevágó híreivel szemben is.

A pillanatnyi helyzet valós felméréséhez villanófénybe kell állítani a vírusgenetikának mint a szintetikus élet felé törő első számú segédtudománynak néhány előremutató kísérletét és felfedezését, mindennek előtt az „in vivo” zajló és már „in vitro” is megvalósított virusszintéziseket, valamint a legújabb eredményeket: az „élet programjának újírását” a mesterséges környezetben megvalósított nukleinsav-szintézist.

Az élet lényegének megértéséhez a tudománynak elkerülhetetlenül végig kell járnia az egyszerűtől a bonyolult felé vezető hosszú utat. A legegyszerűbb ismert élő szervezetek a vírusok. Milliméter milliomodré-szével mérhető testük holdszondát idéző képe hovatovább hozzátartozik a mai ember világhképéhez, szerkezetük megismerése óta elcsitulnak a vírusok élőlény-voltát kétségbe vonó viták.

Világossá vált, hogy esetükben az élet végtelenül egyszerű, vagy talán a (vissza)fejlődés során mérhetetlenül leegyszerűsödött szervezeteivel állunk szemben, olyan testekkel, melyek a védekező és szaporítóképessegen kívül szinte semmilyen életműködésre sem alkalmasak. Testük egyszerű fehérjeburka félelmetesen egyoldalú biológiai programot, az élet normális szintéziseit felborító vírus-nukleinsavakat védelmezi, néhány csökevényes primitív „szervük” kivétel nélkül ennek a nukleinsav-készletnek a célbajuttatását szolgálja. Tapadó és védőszerveiken, valamint nukleinsavaikon kívül semmilyen energiaátalakító, biológiai munkavégző molekuláris rendszerrel nem rendelkeznek, életműködéséhez a parányi test nem raktároz és önállóan képtelen felvenni energiát. Élettelen környezetben molekuláris szerkezetei kristályrendszerbe merevednek mindaddig, amíg aktív és belső programjának megfelelő élő anyaggal nem kerül közvetlen kapcsolatba. Sejtekbe szervezett „működő” biomolekulák energiája azonban bármikor aktiválhatja a látszólag élettelen kristályokat; a vírus alapfonaival rögzíti magát a sejtfalak (akár éppen egy baktériumsejt) felületén, bazális korongja fellazítja a sejtmembrán molekulahártyáit, a „buzogánynyél” proteinburka összerándul és a vírus fejrészéből a megtamadott sejt molekulái közé kúszik, a protoplazmába fecskendeződik a vírusnukleinsav — egy molekuláris biológiai puccskísérlet diktatórikus programja.

A támadást követő események láncolatát, a sejt élő rendszerének fokozatos dezorganizálását, jól példázza egy, a városállamok életét idéző hasonlat. Védőfalakkal kerített városban zavartalanul zajlik a lakosság megszabott élete. Műhelyek dolgoznak a polgárok ellátására, kereskedők hozzák-viszik a mindennapok nélkülözhetetlen termékeit, a központból hagyományokhoz ragaszkodó városi tanács irányítja a közösség minden mozdulatát. Hirtelen jól felfegyverzett katonaság töri át a falakat, ke-



A T_4 bakteriofág vázlatos rajza. 1. Fejrész. 2. Farokrész. 3. Alaplemez. 4. Tapadófonalak; a) fehérjeburok, b) nukleinsav-készlet

1. ábra

resztülszáguld az utcákon, megszállja a városházát, gúzsbaköti a városatyákat, és ellentmondást nem tűrő új életrendet kényszerít a lakosságra. Ettől a pillanattól a városban minden az agresszorok érdekeit szolgálja, a műhelyekben csak fegyver és csak számukra készül, az élelmiszert csak ők élük fel, az anyák csak janicsárokat szülnék. Megbénul a kereskedelem, a lakosság pusztul, mígnem a szétzilált város falait le nem rombolják az elszaporodott támadók, melyek aztán új városok feldúlására rajzanak szét.

A párhuzam hibái ellenére jól példázza a vírus-támadás egyes mozanatait: a sejt üzemére utalt vírus áttöri a sejt falakat, blokája a sejt kromoszóma-állományának néhány kulcsfontosságú génjét és saját regulátor-génjeivel kívánt irányba tereli a sejtben zajló szintéziseket. Ez számára annál könnyebben megvalósítható, mivel (mint arról az utóbbi időben már annyiszor szó esett) az élet programja, a genetikai kód min-

den élőlényben azonos elemekből épül fel; a kromoszómafonalak nukleinsav-láncában általában adenin-, guanin-, citozin- és timinmolekulák rejtjelzik a bioszintézisekhez, energetikai folyamatokhoz szükséges információkat minden élő rendszerben. Különbségek nem a felhasznált anyagokban, hanem az üzenet nagyságában, szerkezetében vannak; az emberi kromoszómák információ-mennyisége könyvtárnyi a vírusgének néhány „mondatos” üzenetéhez viszonyítva.

A kutatók pillanatnyilag csak a vírusok „egyszerű” genetikai információinak felderítésére, kiolvasására és újraírására törekednek.

DMV, T₄, Phi × 174 és társaik

A vírusok a molekuláris genetika kísérleti nyulai. Harci repülőgépet vagy radarállomásokat idéző neveik már a jövő rendszertanának, a numerikus taxonómiának térhódítását sejtetik. Ezekben a szervezetekben ugyanis, egyszerűségük miatt már most nyomon követhetők azok a genetikai DNS-molekulaszerkezeti változások, melyek tulajdonságaikat befolyásolják, és így a klasszikus, már egyre inkább túlhaladott binominális elnevezések, a fajok, alfajok, varietások és formák áttekinthetetlen garmadája helyett a vírusrendszerben kidolgozta saját ésszerűbb, genetikai elveket is tekintetbe vevő elnevezérendszerét.

A legegyszerűbb komplex biológiai szintézisek menetét először egy bonyolultabb vírus, az immár hagyományos kísérleti alanynak számító T₄ bakteriofág esetében tisztázták. A T₄, egy másik genetikailag viszonylag jól ismert szervezetnek, a kólibacilusnak (*Escherichia coli*) a parazitája. Kólibacilusok mesterséges fág-fertőzését követve sikerült először rögzíteni az időben egymást gyorsan követő események láncolatát.

Negyven másodperccel azután, hogy a T₄ megtapadt a „baci” testén, a baktériumszuszpenzió folyadékfázisában nem lehet több vírusnukleinsavat kimutatni. A fág genetikai anyaga tehát már bejutott a baktériumba. A kóli önálló fehérjeszintézise megáll.

Egy perc elteltével a befecskendezett inváziós gének hatására megindul a kóli-sejtben a vírusfehérjék szintézise, mindenekelőtt egy, a vírus-DNS megkettőződését, szaporodását biztosító enzim felépítése.

Öt perc múlva működésbe lépnek az első újonnan szintetizált vírus DNS-molekulák.

Nyolcadik perc: újabb géncsoport aktiválódik a fág DNS-láncában és hatása alatt a baktériumsejtben megkezdődik a vírus feji és farki része burkolófehérjéinek szintézise.

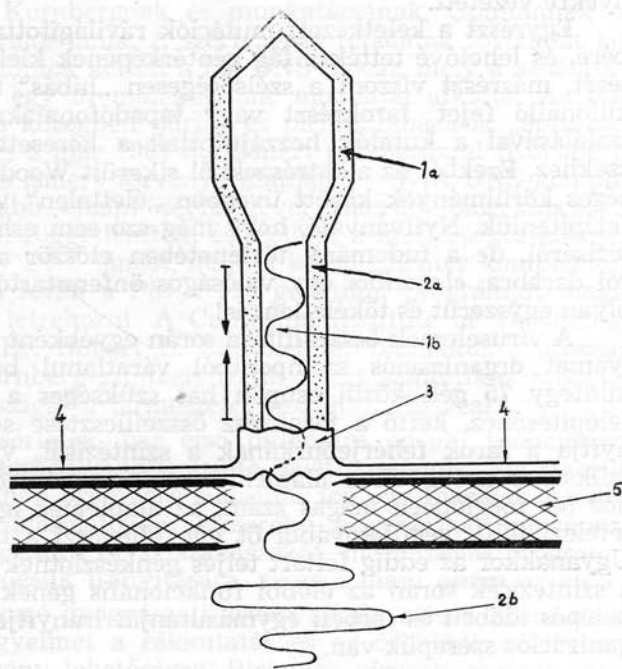
A 13. percben befejeződik az első sejten belül született fág teljes biológiai „összeszerelése”. Közben a vírusszintézisek molekulaláncainak futószalagjáról megszakítás nélkül újabb és újabb alkotóelemek válnak le és szerveződnek vírussá. A folyamatos szintézisek hatására, megközelítőleg a 24. percben, a fágok funkcionálisan telítik a sejtet. Ekkor újabb gén kapcsol szintézisre, új enzim születik, mely most már belülről támadja a tönkretett kólibacilus sejtfalát, felbontja a sejthártyát és alig 25 perccel a „támadás” után új fertőzésre szabadítja a felszaporodott fág-sereget.

Ennek a szintézisnek a követése — mely lényegileg minden vírusfertőzésnél azonos — nem maradt csupán látványos kísérlet, öncélú tudományos bravúr. Az észlelések nyomán olyan természetes kísérleti „berende-

zés" került a kutatók kezébe, mely végső soron igen lényeges részletek megértéséhez vezetett. Egyebek mellett kimutatható volt, hogy a fág különböző elemei nem folyamatosan épülnek szervezetté, nem szövetszerűen szövődnek össze, hanem több párhuzamos, elemeiben független szintézis folyik, melyről a vírus-, „alkatrészek“ komplex molekulái „összeszerelésére“ készen kerülnek le. A folyamat maga magát kínálta modellálásra és a vírusalkatrészek mesterséges összeszerelése is eredményesnek ígérkezett. Probléma maradt viszont a különálló néhány ängströmnyi víruselemek izolálása.

A vírustámadás vázlatja: a vírus alaplemeznének enzimelei fellazítják a megtámadott sejt falát és az összehúzódó fehérjeburok a sejtbe fecskendezzi a vírus nukleinsav-készletét.

A jelek magyarázata, mint az 1. ábrán; 5. = a megtámadott sejt fala.



2. ábra

Összeszerelt vírusok

A kutatás nem ismerheti a lehetetlenségeket. Ha a T_4 bakteriofág 3000 ängströmnyi mérete, DNS-fonalában sorakozó viszonylag bonyolult génlánca számos kezdeti lépéshez még túlságosan bonyolult volt, a DMV, a dohánymozaik-vírus (melyen egyébként Ivanovszkij 1892-ben először sejtette meg ezeknek a baktériumoknál jóval kisebb szervezeteknek a létét) mindössze 150 Å méreteivel számos értékes felismerésre adott lehetőséget. A DMV fehérjeburka alatt egyszerű ribonukleinsavszálron mindössze 5–6 gén foglal helyet, mely megfelelő számú protein szintézisét irányítja. Az ötvenes évek közepén a dohánymozaik-vírussal végzett kísérletek alapján már teljes bizonyossággal állítani lehetett, hogy a szintézisekért egyedül a ribonukleinsav a felelős, valamint hogy az elkészült fehérjemolekulák szerkezete elegendő információt tartalmaz ahhoz, hogy önmaguktól, külső segítség nélkül burokká, vírushüvellyé szerveződjenek.

Gyakorlatilag ezek a megállapítások tették lehetővé, hogy W. B. Wood

és R. S. Edgar a California Institute of Technology kutatói „szétszereljenek“, majd elemeiből ismét összeállítanak vírusokat. A kísérleti anyagok ismét a T_4 fágok voltak. Mint minden élőlény, a T_4 is változó, a fágok között is fellépnek mutációk, melyek hibás DNS-szerkezete rendellenes, hiányos szintézisekhez, „torzszülött“ bakteriofágok keletkezéséhez vezetnek. Fej vagy farok nélküli vírusok, tapadófonalak vagy a bazális korong hiánya, csökkent fertőzőképesség, rendellenes fehérjeburok felépítése és sok más hibalehetőség lehet a génmutációk megannyi következménye. Ezeknek a mutációknak a vizsgálata fontos további eredményekre vezetett.

Egyrészt a keletkezett mutációk rávilágítottak az egyes gének szerepére, és lehetővé tették a fág géntérképének kielégítő pontosságú elkészítését, másrészt viszont a szélsőségesen „hibás“ mutációk kiválogatásával különálló fejet, farokrészt vagy tapadófonalakat szintetizáló mutánsok izolálásával a kutatók hozzájutottak a keresett különálló vírusalkatrészekhez. Ezekből az alkatrészekből sikerült Woodnak és Edgarnak mesterséges körülmények között üvegben „élettelen“ víruselemekből élő vírust felépíteniük. Nyilvánvaló, hogy még szó sem eshetett az élet valódi szintéziséről, de a tudomány történetében először sikerült felépíteni darab-ról darabra, *elemeiből* egy valóságos önfenntartó, élő rendszert, ha mégolyan egyszerűt és tökéletlent is!

A víruselemek összeállítása során egyébként az is kiderült, hogy a folyamat organizációs szempontból váratlanul bonyolult. Az azonosított mintegy 75 gén közül csupán hat szükséges a fejrész fehérjeburkának felépítéséhez, kettő a farokrész összeillesztése során aktiválódik, öt irányítja a farok fehérjeburkának a szintézisét, viszont 14 gén működése szükséges az egyetlen alaplemez, a vírus támadópontjának kialakulásához (ez meglepően magas szám, az alaplemez igen bonyolult szerkezetét tételezi fel!), végül további öt gén ellenőrzi a tapadófonalak felépítését. Ugyanakkor az eddig feltárt teljes génkészletnek több mint a fele, 42 gén a szintézisek során az előbbi funkcionális gének működését, a működésbelépés időbeli és térbeli egymásutánját irányítja — *regulátor gének*, organizációs szerepük van.

Mesterséges nukleinsavszintézis?

A molekuláris genetika és a víruskutatók számtalan kísérlete bizonyítja már, hogy élő rendszerben a nukleinsav-fehérje első eleme határozza meg a másodikat; a nukleinsavlánc programozza az (enzim)fehérje-szintéziseket. Elképzelhetetlen tehát bármilyen élő rendszer felépítése azelőtt, mielőtt megtanulnók előállítani, irányítani és kezelni ezt a nukleinsav-programot. Az élet programvezérlésének mesterséges megvalósításával a nukleinsav-szintézisekkel kapcsolatban napjainkban legtöbbször Artur Kornberg neve bukkan fel, azé a kutatóé, aki éppen a DNS-kutatók jutalmaként kapott a közelmúltban Nobel-díjat.

Kornberg 1961-ben írta meg könyvét a DNS enzimatikuss szintéziséről. Eredményei — nukleinsavlánc-szintézisét irányító enzim izolálása kólibacilusból, a szintézis segédanyagainak, az építőrendszer összetételének tisztázása — szakkörökben mindenütt ismertté tették nevét. Újabb kísérletei, melyeket nemrégiben a napisajtó is szárnyra kapott, az immár évtizedes kutatás újabb állomását jelentik. Megjegyzendő: még most sem lehet szó teljes értékű mesterséges szintézisről. Még mindig élőből szár-

mazó, biogén DNS-lánc alkotta az első szintetizált származék modelljét, de az új eredmények vitathatatlanul fontos előrelépést jelentenek a szervezetektől független bioszintézisek megvalósítása felé.

A kísérletek „szervenődő alanya” ismét egy vírus, a kólibacilust támadó *Phi* × 174 bakteriofág. Ez a fág a DMV-hez hasonlóan az egyszerű felépítésű vírusok csoportjába tartozik, genetikai információi mindössze 5—6 génben koncentrálódnak. Felépítésük hozzávetőlegesen 6000 purin- és pirimidinbázisnak (körülbelül 200 000 atom) pontos rendszer szerinti hibátlan összeillesztését követeli meg. Ezt az illesztést, az életnek ezt az alapfolyamatát sikerült Kornbergnek és munkatársának, Gouliannak az elmúlt esztendőben megvalósítania. A szerteágazó feladatok fővonalát követve, első lépésként izolálniok kellett a fág DNS-láncát, mely a későbbiek folyamán a szintézisben egy új molekulalánc modelljét alkotta. Az eredeti alapláncot megfelelő közegben purin- és pirimidinbázisok „építőkövekké” keverték össze, és a már 1961 óta ismert polimerázzal (Kornberg-enzim) a DNS-kettőződés ismert törvénye alapján — nyílt DNS-komplementerhez jutottak. Újabb enzim segítségével sikerült összekapcsolni, majd az eredeti modelltől függetleníteni és izolálni a mesterséges környezetben keletkezett inaktív DNS-láncot, majd a komplementer komplementerjeként újabb szintézis során a *Phi* × 175 genetikai programját magában hordó nukleinsavat létrehozni. A California Institute of Technology *Phi* × 174-specialistája, Dr. Robert L. Sinscheimer biofizikus professzor kísérletei igazolták a Kornberg-szintézis során nyert szintetikus nukleinsav infektivitását, azonosságát a természetes nukleinsavláncal.

Az eddig lefolyt kísérletek, bár első pillanatra öncélú tudományos játéknak tűnnek, következményeikben szinte beláthatatlanok. Ma sikerült lemásolni egy vírust, holnap bizonyára sikerülni fog egy másikat. Később sikerülhet változtatni a másolatokon, kicserélni a genetikai információ egy-egy elemét, megváltoztatni egész szakaszokat, mesterséges programot adni élő sejteknek működésük irányítására, sikerül majd *átírni az életet*.

A közelebbiről kínálkozó gyógyászati-orvosi alkalmazások közül maga Kornberg hívja fel a figyelmet a rákkutatás és az öröklődő betegségek elleni harcban nyíló néhány lehetőségre. Bizonyos vírusok, melyek szerkezetileg közelállnak a *Phi* × 174-es kísérleti objektumhoz, állatokban bizonyítottan rákosító tényezőként hatnak. Ha az adott módszerrel sikerül a szintézisük, DNS-láncuk hozzáférhetővé válik a kutatás számára, s azonosítható, később leküzdhető lesz a rákosító hatású gének komponens.

Másrészt mesterséges szintézisek során izolálni és „in vitro” szaporítani lehet majd bizonyos géneket, meghatározott DNS-szakaszokat, ezeket be lehet juttatni ártalmatlan vírusokba, és — a vírusokon keresztül — olyan szervezet sejtjeibe, melyekből örökletesen hiányzik az adott DNS-szakasz. Ilyen génhányok számtalan öröklődő betegség, anyagcsere- és hormonzavar okozói, nagyobbára olyan betegségeké, melyeket ma kezelni már tudunk, de véglegesen meggyógyítani még nem. A kezelt szülők aztán továbbadják átkos betegségeiket az utódoknak, növelve ezzel is a jövő társadalom genetikai terheltségét. A kialakult helyzeten mindenekelőtt a Kornberg professzor felvillantotta racionális genetikai gyógymódok, olyan eljárások bevezetése segíthet, amelyek nem csupán a következmények elkerülésén fáradoznak, hanem a bajok eredendő okainak, az örökletes és öröklődő károsodásoknak teljes felszámolása felé törnek.