

Rendszerbiológia és evolúció

Bevezetés

A géntérképezési eljárások automatizálásának és az internetes adatbázisok megjelenésének köszönhetően hatalmas mennyiségű molekuláris információ vált elérhetővé a biológusok számára. Az elmúlt években nem csupán a **genomikai** adatok mennyisége öltött szinte ipari méreteket. A laboratóriumi technikák automatizálása és új eljárások felfedezése eredményeként ma már lehetőség van számos molekuláris biológiai és biokémiai vizsgálat nagy léptékű elvégzésére is. Az **1. táblázatban** a teljesség igénye nélkül sorolunk fel néhányat ezen új vizsgálati módok közül.

Jelent-e a biológiai információ ilyen mértékű megnövekedése valódi áttörést a sejt működésének megértésében? Vagy a biológiai kutatások egyfajta hatalmas katalógus részletes leírására szorítkoznának a jövőben? A jelen cikk írói szerint az első válasz áll közelebb a valósághoz. Ezek a gigantikus kísérlet sorozatok új szakterületek megszületését (vagy reneszánszát) is magával vonták. Ezek egyike a rendszerbiológia. A rendszerbiológia alapvető célkitűzése, hogy a meglévő adatok alapján a sejt egy funkcionálisan jól körülhatárolható genetikai alrendszerét (pl. anyagcsere vagy sejtciklus) megvizsgálva azonosítsa a részt vevő géneket és azok kapcsolatait, azaz hálózatát. A rekonstruált biológiai hálózat sajátosságait számítógépes modellek segítségével elemzi, majd az előrejelzéseket újabb kísérletek révén teszteli. Érezhető, hogy ezek a modellek megkínájk az adott kísérleti rendszer, azaz sejt minél részletesebb ismeretét.

Ennek megfelelően rendszerbiológiai tudásunk döntően a laboratóriumokban olyan gyakorta/régóta vizsgált élőlényekre korlátozódik, mint az egysejtű sörélesztő vagy a kólibaktérium.

Felmerülhet a kérdés: miért van szükség egyáltalán számítógépes modellekre? Miért nem elég, ha egyszerűen számba vesszük az alkotó elemeket és azok kapcsolatrendszerét?

A számítógépes modellek előnye ketős. Egyrészt lehetővé teszik, hogy egy bonyolult hálózat az adott vizsgálat szempontjából fontos és kevésbé fontos alkotóit elkülönítsük, és jobban megértsük azok hatásmechanizmusait. A modellek például segíthetnek megérteni, milyen ellenőrző mechanizmusok garantálják a sejtosztódás szabályos lezajlását. Másrészt gyakran sikeresen jósolják meg különböző genetikai manipulációk, mutációk és környezeti változások hatásait. Ezáltal segítik (és akár irányítják is) újabb kísérletek tervezését, sőt, ötleteket adhatnak, hogyan lehetne biotechnológiai céllal „feljavítani” a sejtet.

Konkrét példaként említve, mind elméleti, mind biotechnológiai felhasználás szempontjából fontos kérdés, hogyan lehet egyszerűsíteni egy adott egysejtű (pl. a kólibaktérium, *Escherichia coli*) genetikai állományát. Mely gének, géncsoportok azok, amelyek külön-külön és együtt is eltávolíthatóak a szervezetből anélkül, hogy a baktérium szaporodása komoly csorbát szenvedne laboratóriumi környezetben? Ezen géncsoportok azonosítása igen komoly informatikai feladat. Szerencsére ma már léteznek olyan bioinformatikai módszerek és rendszerbiológiai

modellek, amelyek eredményesen jósolják meg az eltávolítható géneket.

Más elméleti szakterületekhez hasonlóan a rendszerbiológia modelljei is többnyire egyszerűsítésekkel élnek, és számos molekuláris tényezőt (eleinte) figyelmen kívül hagynak. Mivel ez gyakran kivívja a kísérleti kutatók rosszallását, célszerű erről néhány szót ejteni. Az egyszerűsítés nem egyszerűen szükséges rossz ahhoz, hogy az elméleti kutató (vagy még inkább) számítógépe a problémát kezelni tudja. Ellenkezőleg: ha szeretnénk megérteni egy bonyolult biológiai jelenséget (pl. az anyagcsereben részt vevő sok száz gén közül melyek szükségesek egy adott környezetben), ahhoz kezdetben olyan modellekre van szükség, amelyek az **Occam borotvája** elv mentén a lehető legkevesebb előfeltevéssel élnek. Az ilyen, gyakran szélsőségesen egyszerű modelleket fokozatosan célszerű fejleszteni, hogy lássuk, újabb biológiai tényezők figyelembevétele hogyan hat a modell sajátosságaira és előrejelzéseinek pontosságára. Ha ezt az elvet nem követnénk, modellünk könnyen olyan sorsra jutna, mint a birodalom térképe Jorge Luis Borges egyik novellájában. Ebben az írásban a kínai császár meghagyja térképezeinek, hogy egy tökéletes, minden részletre pontosan kiterjedő térképet készítsenek a birodalomról. Ehhez a hatalmas vállalkozáshoz persze az ország összes alattvalójára szükség van. A térkép természetesen soha nem készül el, hiszen az azonos méretű és részletességű lenne magával a birodalommal, s így teljesen felesleges és felfoghatatlan is egyben.

Az evolúciós kutatások természete

A biológiai evolúció jelenségét tanulmányozva lényeges tisztáznunk, hogy miért fontosak az ez irányú kutatások, és van-e ezeknek bármilyen gyakorlati jelentősége.

Tinbergen – a Nobel-díjas etológus – szerint bármely biológiai jelenség vizsgálata során legalább két – egymást kiegészítő – kérdést kell feltennünk. Egyrészt alapvető megértenünk, hogyan működik az adott jelenség. Másrészt azt is tudnunk

1. táblázat. Genomikai és posztgenomikai adatok főbb típusai

Genomléptékű vizsgálat típusa	Hivatkozás
Génkifejeződés (génexpresszió) mérése az mRNS szintjén	[16]
Génkifejeződés mérése a fehérjék szintjén	[17]
Fehérjék sejten belüli elhelyezkedése	[18]
Fehérje-fehérje (fizikai) kölcsönhatások listája	[19]
Génkölcsönhatások listája	[20]
Génkiütés sejt növekedésre gyakorolt hatása	[4]

kell, hogyan és miért fejlődött ki az evolúció során. Hagyományos megközelítéssel élve a molekuláris mechanizmus feltárása és evolúciós mozgatórugóinak az elemzése többnyire egymást követő folyamatok. Előbb célszerű például foglalkozni egy adott anyagcsere-útvonal (pl. citromsav ciklus) élettani funkciójának a megértésével, majd feltárhatjuk az útvonal fajok közötti változatosságának evolúciós mozgatórugóit. Ennek megfelelően az evolúciós kutatások hozzájárulnak a biológiai jelenségek mélyebb megértéséhez, de gyakran feltételezik a (molekuláris vagy élettani) mechanizmus részletes ismeretét. Azaz, ha már értjük, hogyan működik az adott biológiai jelenség, megkérdézhetjük, miért pont úgy alakult ki, és milyen tényezők mellett maradhat fenn.

Fontos megjegyezni, hogy a genomika az evolúciós kutatások ezen „másodlagos” szerepét jelentősen átalakította. Az evolúcióbiológia nem csupán passzív befogadója a hirtelen elérhetővé vált molekuláris adatoknak: az evolúciós mintázatok vizsgálata a genetikai elemek szerepéről is felvilágosítást adhat. Jó példa erre az az eljárás, amely közeli fajok genomjának összehasonlításával azonosít konzervált genomi szakaszokat, s így bármilyen más molekuláris információ felhasználása nélkül képes megjósolni gének és genetikai szabályozóelemek jelenlétét.

Gyakori érv az evolúciós vizsgálatokkal szemben, hogy túlságosan elvontak, és így ezeknek a kutatásoknak nincs gyakorlati jelentősége. Ez távolról sincs így, sőt: a darwinizmus hatása messze túlmutat a

biológia szakterületein. Példaként említhető az evolúciós biotechnológia, evolúciós számítástechnika vagy evolúciós robotika. Az említett szakterületeknek közös jellegzetessége, hogy olyan iparilag fontos termékek létrehozására szakosodtak (fehérjék, programok, robotok), melyek mind a véletlenszerűen generált variáció és a szelekció darwini mechanizmusán alapulnak. Számítalan olyan nemzetközileg is sikeres cég ismert, mely szinte kizárólag a darwini evolúció mintájára kidolgozott módszereket alkalmaz.

Fontos hangsúlyoznunk, hogy az evolúció folyamatát gyakran közvetlenül is megfigyelhetjük. A mikrobák – gyors szaporodásuk, magas **mutációs rátájuk** és nagy populációméretük miatt – rendkívül gyorsan, akár hetek alatt alkalmazkodhatnak új környezetekhez. Ezek a fo-

Evolúció a laborban

Ha egy konkrét evolúciós elméletet szeretnénk érdemben vizsgálni, legalább három, egymást kiegészítő eszköztár áll rendelkezésünkre. Gyakran célszerű egy egyszerű számítógépes szimulációval vagy matematikai modellel kezdeni a vizsgálatainkat. Ez lehetőséget ad arra, hogy megértsük a kulcsfontosságú változók közötti logikai összefüggéseket. Második lépésben meglévő adatok alapján különböző, eltérő ökológiai körülmények között élő fajok genetikai és fenotípusos sajátosságait hasonlítjuk össze. Harmadik lehetőség az, hogy az evolúció folyamatát közvetlenül, laboratóriumi körülmények között vizsgáljuk meg.

Nézzünk erre egy konkrét példát! Az evolúcióbiológia egyik kulcskérdése az,

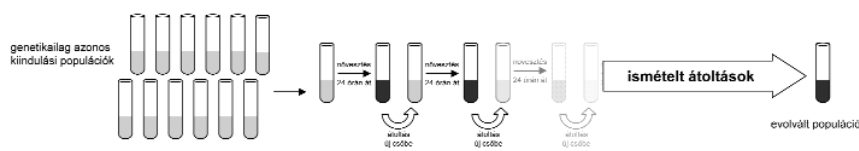
hogy mi a szexuális szaporodás előnye. A szexualitás jelentős genetikai változatosságot eredményez, és ezáltal megnöveli az evolúciós alkalmazkodást változó körülmények között. Hamilton meghatározó elmélete szerint ez különösen a parazitákkal szembeni védekezés során hasznos. Az elmélet alapfeltevéseit először egy populációs modellen vizsgálták, majd a szexuális szaporodás gyakoriságát hasonlították össze különböző fajokban a paraziták gyakoriságának függvényében. Arra is lehetőség van azonban, hogy paraziták (pl. vírusok) hatását mikrobák evolúciójára kontrollált laboratóriumi körülmények között is megvizsgáljuk [9], és ezáltal közvetlenül is tesztelhesük az elméletet.

Érezhető, hogy ezen kísérletek sikerének egyik kulcsa a megfelelő élőlény kiválasztása: rövid generációs idejük, könnyű tenyésztőségük és nagy populációméretük miatt a legtöbb kísérlet jól ismert egysejtűekkel (kólibaktériummal vagy élesztőtömbával) dolgozik. További előny, hogy a laborban evolválódott populációk fagyasztott körülmények között évekig tárolhatók, így a sajátosságaik később részletezen is megvizsgálhatók [10].

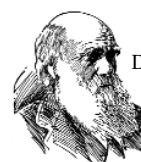
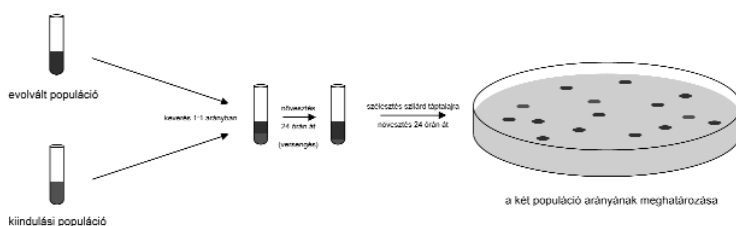
A legismertebb példa Richard Lenski 1988-ban kezdődött és máig is tartó kísérletsorozata. Az alkalmazott módszer rendkívül egyszerű. 12 azonos *E. coli* baktériumpopulációt speciális tápanyagot tartalmazó üvegcsőbe helyeztek el. Mindennap a felnőtt baktériumpopuláció 1%-át új, friss tápanyagot tartalmazó üvegcsőbe tették, a maradékot elpusztították. Könnyen belátható, hogy a gyorsabban szaporodó változatok nagyobb eséllyel kerülnek át a másnapi friss tápoldatba (**A ábra**).

A populáció kezdetben csak lassan tud szaporodni ebben a közegben, ám pár nap leforgása alatt véletlenszerűen megjelennek olyan mutánsok, melyek jobban tudják hasznosítani a tápanyagot. Ezek elterjednek a régi variánsok rovására, és így a populáció lassú lépések sorozataként alkalmazkodik az új környezethez. Az alkalmazkodás mértékét is könnyű megbecsülni az ősi és evolválódott populációk szaporodási rátájának összehasonlításával (**B ábra** és **3. keretes írás**). A kísérletsorozatban mára már több mint 30 000 baktériumgeneráció született, és jelentősen növekedett mind a szaporodás sebessége, mind a sejtek mérete.

A Evolúciós kísérlet



B Az adaptáció mérése



lyamatok laboratóriumi körülmények között megismételhető módon vizsgálhatóak, és külön szakterület foglalkozik velük (1. keretes írás: *Evolúció a laborban*).

A meglévő, forgalomba hozott antibiotikumokkal szembeni ellenálló képesség (rezisztencia) gyors kialakulása különösen aggasztó jelenség. Mivel ez az evolúciós folyamat hatalmas egészségügyi és gazdasági károkat okoz, mélyebb megértése rendkívüli jelentőségű (2. keretes írás: *Az antibiotikum-rezisztencia evolúciója*). Jelenleg is zajlanak kutatási programok olyan beavatkozások kidolgozására, amelyek a kórokozó baktériumok gyógyszerekhez való evolúciós alkalmazkodását gátolják. Mindezek fényében igen különös, hogy az evolúció oktatása szinte semmilyen szerepet sem kap az orvosi egyete-

mi képzés során (ez az Egyesült Államokra és hazánkra egyaránt igaz).

A rendszerbiológia és az evolúció kapcsolatai

Hogyan hasznosíthatják az evolúciós kutatások a rendszerbiológia és a genomika által kínált tudást és módszereket? Az evolúció iránya és sebessége különböző mutációk egyedi megjelenésétől és azok populációban való elterjedésétől egyaránt függ. Ezért alapvetően fontos képet kapnunk a lehetséges mutációknak a hordozó élőlényre gyakorolt előnyös, hátrányos vagy éppen közömbös hatásairól. A probléma attól válik nehezzé, hogy a sejt biológiai hálózatai rendkívül összetettek, és így a legtöbb mutáció hatása függ mind a környezettől, mind más mutációk jelenlététől. A rendszerbiológiai modellek lehetőséget adnak arra, hogy ezt a kérdést a molekuláris mechanizmusok figyelembevételével vizsgáljuk, és akár meg is jósoljuk, milyen genetikai változások előnyösek egy adott új környezetben. A továbbiakban a modern molekuláris genetika egyik legérdekesebb paradoxonján keresztül mutatjuk be a két tudományág kapcsolatát.

A kulcsfontosságú gének paradoxona

A funkcionális genomika egyik gyakran alkalmazott stratégiája a génkiütéses kísérletek végzése a génműködés felderítésére: egy adott gén inaktivációjából eredő fenotípusos változástól következtetni lehet az ép gén szerepére (reverz genetika). Az elmúlt években végrehajtott szisztematikus génkiütéses kísérletek meglepő eredménnyel jártak: a genomban kódolt gének többsége a túlélés szempontjából nem bizonyult kulcsfontosságúnak a laboratóriumi környezetben, akár egyszéjtű, akár többszéjtű fajban vizsgálták (2. táblázat).

E felfedezések számos izgalmas kérdést vetnek fel. Először is, mi a magyará-

zata a „nélkülözhető” gének jelenlétének? És miért van ilyen sok belőlük? Mivel ezek a gének többnyire régóta jelen vannak a genomban, nehéz elképzelni, hogy csupán funkció nélküli DNS-szakaszok lennének, hiszen akkor könnyedén elveszhetnének volna az evolúció során. Másodsor, jelentheti-e a nélkülözhető gének nagy száma, hogy az élőlények robusztusak (érzéketlenek/ellenállóak) az őket érő mutációkkal szemben? Ha igen, akkor ez a fajta robusztusság miért és hogyan alakulhatott ki az evolúció során?

A közelmúltban több elképzelés is született a nélkülözhető gének létezésének magyarázatára. Az egyik iskola szerint az élőlények különféle mechanizmusok segítségével kompenzálják tudják egy-egy gén elvesztését, például egy anyagcsereútvonalban történő mutációt egy kerülőútvonal kompenzálhat [1]. Mások azt hangsúlyozták, hogy a nélkülözhetőnek tűnő gének is hozzájárulnak az élőlény túléléséhez, de hatásuk igen csekély, nehezen mérhető. A harmadik elképzelés már-már triviálisnak tűnik, de ennek ellenére sokáig figyelmen kívül hagyták: eszerint az ilyen gének ugyan nem szükségesek laboratóriumi körülmények között, de más környezetben már nélkülözhetetlenné válnak (pl. hőstressz vagy eltérő tápanyagtípus megjelenésekor) [2].

Fontos hangsúlyozni, hogy ezek az elméletek gyökeresen más evolúciós világképet sugallnak. Ha a sejtekben számos „tartalék elem” vagy „biztonsági útvonal” van, azt jelenti, hogy az élőlények evolúciójuk során egy stabil környezethez alkalmazkodnak úgy, hogy csökkentik a megjelenő káros mutációk hatásait. Ellenben ha a látszólag nélkülözhető gének speciális környezetben fontosak, akkor a szélsőséges, változó környezetekhez való alkalmazkodás a legfontosabb evolúciós hajtóerő.

Habár kiragadott esettanulmányok mindegyik elképzelést alátámasztják bizonyos mértékig, a különböző magyarázatok fontosságát sokáig nem sikerült megbecsülni. A nélkülözhető gének problémájának megértéséhez ugyanis elengedhetetlen, hogy jobban ismerjük a

Fontos eredmény továbbá, hogy az egymástól függetlenül evolválódó populációkban jelentős genetikai különbségek halmozódtak fel. Ezt azt mutatja, hogy az esetleges, véletlenszerű változások szerepe az evolúció során jelentős és számos különböző „megoldás” lehetséges ugyanarra az evolúciós „problémára”.

A kritikus olvasó vélheti úgy, hogy ezek a kísérletek nem sokakat mondanak arról, hogyan zajlik az evolúció magasabb rendű élőlényekben. Ez csak részben van így: vannak olyan általános kérdések, amelyek megválaszolására ezek a kísérleti rendszerek tökéletesen alkalmasak.

Ilyen kérdések például, hogy milyen sejttani folyamatok befolyásolják az evolúció sebességét, hogyan fejlődik ki a kooperáció, mitől függ a biológiai diverzitás mértéke [11]. Fontos szempont, hogy a sejttani folyamatok jelentős része nagy hasonlóságot mutat emberben és egyszéjtűekben. Nem meglepő, hogy a genetikai kód feltárása is döntően az *E. coli* baktériumon végzett vizsgálatoknak köszönhető. Továbbá Richard Lenski kísérletsorozata magasabbrendű élőlényeken több okból is kivitelezhetetlen: kékbálna vagy ember esetén például a 30 000 generáció közel 600 000 évet ölel fel.

Fontos megemlítenünk végül, hogy a kísérleti evolúció eszköztára – különösen, ha kiegészül rendszerbiológiai és genomikai vizsgálatokkal [12] – kiváló lehetőséget teremt arra, hogy megértsük, milyen fiziológiai tényezők befolyásolják kórokozó antibiotikumokkal szembeni rezisztenciájának kialakulását.

2. táblázat. Esszenciális (létfontosságú) gének becsült aránya különböző fajokban, nagy léptékű tanulmányok alapján

Faj	Létfontosságú gének aránya
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (élesztőgomba)	19%
<i>Escherichia coli</i> (kólibaktérium)	7%
<i>Salmonella typhimurium</i> (szalmonella)	11%
<i>Bacillus subtilis</i>	6,6%
<i>Staphylococcus aureus</i>	25%
<i>Caenorhabditis elegans</i> (fonálféreg)	7%
<i>Haemophilus influenzae</i>	38–47%

genotípus-fenotípus kapcsolatát, vagyis azokat a molekuláris folyamatokat, amelyek eredményeként egy mutáció megmutatkozik, vagy éppen észrevétlen marad a fenotípus szintjén. A rendszerbiológiai megközelítések fő erénye viszont éppen az, hogy a rendszer molekuláris összetevőinek kölcsönhatásaiból próbálja levezetni a teljes rendszer viselkedését,

azaz a fenotípusát. Emiatt a rendszerbiológiában használt matematikai modellek különösen alkalmasnak ígérkeznek a mutációk hatásmechanizmusának vizsgálatára. Az alábbiakban a gének nélkülözhetőségének problémáján keresztül mutatunk be egy rendszerbiológiai megközelítést, amely integrálja a számítógépes modellezést a laboratóriumi kísérletekkel.

Anyagcseréhálózat: modellezés és tesztelés

A sejtek anyagcseréje – azaz a felvett tápanyagok átalakítása a sejt saját építőköveivé – az egyik legjobban tanulmányozott biológiai rendszer. Nem meglepő tehát, hogy jelenleg a legátfogóbb számítógépes rendszerbiológiai modellek is az anyag-

Az antibiotikum-rezisztencia evolúciója

Az első azonosított antibiotikum felfedezése Alexander Flemming nevéhez kötődik, aki 1928-ban, nyári vakációjából visszatérve laborjába szembesült a *Staphylococcus* mintáit elpusztító *Penicillium* penészgombák „áldásos” tevékenységével. A termelője után penicillinnek elnevezett, később magas tisztaságban izolált szer forradalmasította a későbbi orvosi mikrobiológiát és a fertőzőes megbetegedések kezelését [13]. A penicillin és a későbbi antibiotikumok rutinszerű alkalmazása az orvosi gyakorlatban sokak életét mentette meg, különösen a második világháborúban. Az antibiotikumok olyan vegyületek, melyek nagyon specifikus, térszerkezeti kapcsolatban állnak célpontjaikkal. Ezek a célpontok általában más mikrobákban (baktériumok, gombák, egysejtűek) található, alapvető sejt funkciókban (DNS-anyagcserében, fehérjeszintézisben, sejtfa, sejtmembrán szintézisében) szerepet játszó enzimek, fehérjék. Hozzákötődve célpontjaikhoz lehetetlenné teszi azok normális működését, ezáltal súlyos károkat okoznak anyagcseréjükben.

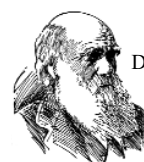
Az antibiotikumok segítségével vívott evolúciós küzdelem azonban egyáltalán nem ismeretlen a bioszféra mikroorganizmusai számára. Az antibiotikumok nyakló nélküli emberi alkalmazása – előbb az orvosi gyakorlatban, később a mezőgazdaságban, állattenyésztésben – olyan szelekciós környezeteket vezetett, ahová lassan az antibiotikumokkal szemben védekezést nyújtó védekező mechanizmusok (rezisztencia) is kezdtek beszivárogni. Ezek a rezisztenciafaktorok rendkívül elterjedtek olyan talajbaktériumokban, melyek évmilliók óta küzdenek egymással kiválasztott antibiotikumok révén. Erre remek példát mutat D’Costa és munkatársai 2006-ban végzett munkája [14]. 480 talajbaktérium-minta antibiotikumokkal szembeni ellenálló képességét vizsgálták és arra a meglepő következtetésre jutottak, hogy a talajból kinyert baktériumok többsége rezisztens volt a klinikumban alkalmazott antibiotikumok többségére és nem volt olyan univerzális szer, mely mindegyükkel

szemben eredményes lett volna. Ez a felfedezés valójában nem meglepő, hiszen az említett baktériumok olyan ökológiai környezetben alkalmazkodtak, ahol ádáz küzdelem folyik a hozzáférhető tápanyagokért, és ahol az idők során rendkívül változatos antibiotikumokkal támadó és rezisztenciával védekező szelekciós küzdelem bontakozott ki.

A talajbaktériumok többsége nem kórokozó baktérium, mégis rendkívül fontos forrásai a rezisztenciafaktoroknak. Általában az adott antibiotikumot termelő mikroba rezisztens is saját gátlószereivel szemben, azaz remek forrása az ellenálló képességnek. Mivel az antibiotikumok és célpontjaik rendkívül specifikus kapcsolatban állnak egymással, egy kis módosulás a célpont fehérjeszerkezetében is elég a kötődés gátlásához. Ha ez bekövetkezik, gyengül a célpont és a hatóanyag kémiai kapcsolata, azaz ugyanazon gátlás eléréséhez nagyobb koncentrációjú antibiotikumra van szükség. A többi rezisztenciamechanizmus alapvető célja éppen ez, azaz a támadó antibiotikum tényleges koncentrációját csökkenteni. Ez történhet az antibiotikumok enzimatis lebonthatásával (pl. β -laktamázok segítségével), sejtbe történő bejutásának megakadályozásával (sejtfalmódosulások), sejtől történő aktív kijuttatással (efflux pumpák). Ezek a rezisztenciamechanizmusok általában az evolúció alapvető folyamatainak, azaz a mutációknak és ezek szelekciójának révén terjedhetnek el egy szelekciós nyomás alatt álló populáció esetében (pl. kórházi intenzív osztály, ahol mindennapos az antibiotikumok alkalmazása). A mikroorganizmusok elkövetkező létszámuk (1g bélsár akár 10^{11} számú egyed) és magas mutációs rátájuk révén hihetetlen sebességgel képesek alkalmazkodni a legkülönfélébb, számukra hátrányos környezetbe. Ami igazán megdöbbentővé teszi az antibiotikumokkal szembeni ellenálló képességet, az a rendkívül gyors és hatékony terjedésük. A rezisztenciamechanizmusok többségéért ugyanis

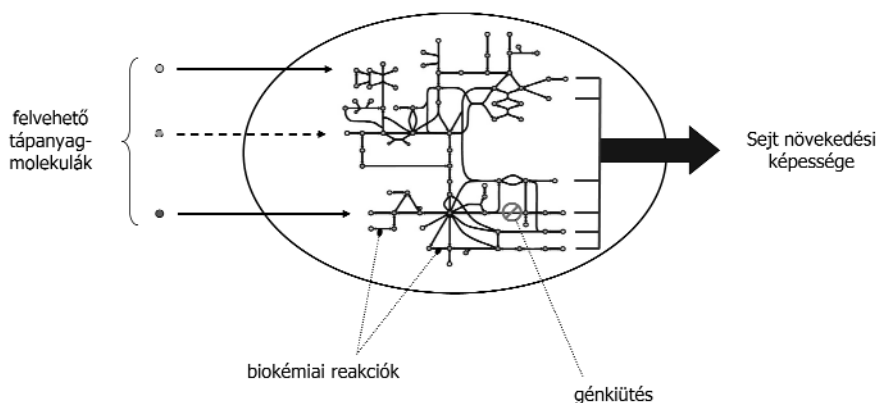
olyan gének, géncsoportok felelősek, melyek általában mobil genetikai elemeken (plazmidokon), vagy akár a rezisztens baktérium pusztulása után annak kromoszómáján találhatóak. A fajok közötti genetikai információ áramlása egyáltalán nem ritka jelenség a baktériumok között. Fennáll tehát a lehetőség, hogy akár egy ártalmatlan talajbaktériumból egy kórokozó baktériumba jusson az a genetikai információ, amely a rezisztenciáért felelős. Ennek többször volt tanúja az orvoslás például a Meticillin-rezisztens *Staphylococcus aureus* (MRSA), vagy a Vancomycin-rezisztens *Enterococcus*-ok (VRE) esetében. Ezek a gének fajról fajra terjedve, akár nem kórokozó (kórokozó) bakteriális populációkban jelenhetnek meg és okozhatnak vézetes problémákat (pl. immunosuppresszív állapotban levő, AIDS-es páciensekben [15]).

Az antibiotikumokkal szembeni rezisztencia kialakulásának és terjedésének pontosabb megértéséhez elengedhetetlen az ezeket szabályozó genetikai faktorok feltérképezése. A teljes genom-szekvenciák ismeretében (és az újraszekvenálás alkalmazásával) olyan változások azonosíthatóak rezisztens populációkban, melyek nem közvetlenül okozzák az ellenálló képesség kialakulását, hanem annak evolúcióját befolyásolják. Fontos az olyan folyamatok pontosabb megértése például, amelyek rávilágíthatnak a bakteriális populációkban kis mennyiségben (1%) jelen levő ún. mutátor szubpopuláció szerepére. Ezekben az egyedekben a fajra jellemző mutációs ráta akár 2–3 nagyságrenddel magasabb lehet a speciális, DNS-javító mechanizmusok elégtelen működése révén. A mobil genetikai elemek egymástól – evolúciós szempontból – távoli fajokon keresztüli terjedése alapvető szerepet játszik a rezisztencia terjedésében. Mindezek a genetikai változások egy baktériumtörzs esetében részletesen nyomon követhetőek a funkcionális-genomikai módszerek, valamint a kísérletes evolúció eszközeit alkalmazva.



csere-folyamatok leírására állnak rendelkezésre. Egy-egy ilyen anyagcseremodell több száz, vagy akár ezer kémiai reakciót és a hozzájuk tartozó enzimmódozó gént tartalmaz és képes megjósolni, hogy a bemenő tápanyagból a sejt milyen hatékonysággal tudja előállítani a növekedéshez szükséges építőköveket [3]. Egysejtű élőlények esetében egy ilyen modell tulajdonképpen a sejt növekedési sebességét, vagyis némi leegyszerűsítéssel, az élőlény szaporodási képességét (fitnesz) adja meg.

A modell segítségével kiszámítható, hogy különféle tápanyagokat milyen hatékonysággal képes felhasználni a sejt, továbbá, hogy különböző géntípusok mi lesz a növekedésre gyakorolt hatása (1. ábra). Egy ilyen rendszerbiológiai modell tehát képes a genotípus + környezet → fenotípus egyszerűsített leképezésre, s így különösen hasznosnak ígérkezik evolúciós problémák vizsgálatára. Természetesen, mint minden modell, ez is csak a valóság egyik közelítése és számtalan részletet nélkülöz, például nem foglalja magában a génszabályozás működésének részleteit. A kérdés nem is az, hogy tökéletes-e a



1. ábra. Anyagcseremodell sematikus vázlat. Egy tipikus anyagcseremodell több száz, vagy akár ezer kémiai reakciót és hozzájuk tartozó enzimmódozó gént tartalmaz, és segítségével kiszámítható, hogy a felvehető tápanyag-molekulákból a sejt milyen hatékonysággal tudja előállítani a növekedéshez szükséges építőköveket, azaz milyen gyorsan nő a sejt. A modellel különböző tápanyagok (környezetek) és géntípusok (genotípusok) is szimulálhatóak

modell – nyilván nem az –, hanem hogy az anyagcserének a minket érdeklő jellemzőit képes-e kielégítő pontossággal és ellenőrizhető módon jósolni.

Ahogy a puding próbája az evés, úgy a modell próbája a jóslatok kísérletes ellenőrzése. Jól ismert élőlények esetében abban a szerencsés helyzetben vagyunk, hogy nemcsak részletes modell áll rendelkezésünkre a sejt anyagcseréjéről, hanem nagyszámú független kísérletes adat is, amelyen a modell jóslatai tesztelhetők. Az egyik legkézenfekvőbb ilyen adatsor a géntípusok fenotípusára vonatkozik, és ma már több faj esetében is a genom minden génjére rendelkezésre áll (2. táblázat). Ahogy fentebb említettük, a legtöbb gén kiütése ugyan nem befolyásolja a sejt életképességét, ám a kisszámú létfontosságú gén azonosítása korántsem egyszerű feladat. Hogy birkózik meg ezzel a feladattal egy rendszerbiológiai modell? Az élesztőgomba és kólibaktérium anyagcseremodelljei a kísérletek tanulsága szerint igen jól: a létfontosságú és nélkülözhető géneket 80–90% pontossággal képesek elkülöníteni.

Ha ennyire pontosan jósolja az anyagcseremodell, hogy mely gének létfontosságúak és melyek nélkülözhetőek, akkor jogosnak tűnik a feltételezés, hogy a nélkülözhetőség mechanizmusait is jól írja le.

Mit mond tehát a modell a nem létfontosságú génekről [2]? Meglepő módon egy megadott tápanyagkörnyezetben az enzimek jelentős hányada egyszerűen inaktív, nem végez biokémiai katalízist. A gének másik része ugyan fontos feladatot lát el, de egynél több példányában szerepel a genomban, így ha az egyik gént eltávolítjuk, a másik átveszi szerepét. A géneknek csak kis része az, amely ugyan aktív, de mégsem kulcsfontosságú, mert elkerülő biokémiai útvonalak pótolhatják hiányát. Vajon mi a feladatuk az inaktív géneknek? Az anyagcseremodell nagy

Kislexikon

Anyagcseremodell: a sejt anyagcserefolyamatainak összessége, amely a sejt vegyületei között lejátszódó biokémiai reakciókból áll.

■ **Genomika:** az élőlények teljes genetikai állományával (genomjával) foglalkozó tudományág. Tágabb értelemben nemcsak a DNS-szekvencia meghatározását, hanem a genom működésének, evolúciójának és a gének kifejeződésének megismerését is magában foglalja.

■ **Génkölcsönhatás (genetikai interakció):** két gén mutációja között akkor van génkölcsönhatás, ha a mutációk együttes hatása nem vezethető le a mutációk egyedi hatásának összegéből.

■ **Gépi tanulás:** olyan algoritmusok, amelyek segítségével a számítógép adatok alapján tanul, azaz példákból szabályszerűségeket von le. Aktív tanulás esetén az algoritmus maga választja ki a tanuláshoz felhasználandó példákat.

■ **Mesterséges intelligencia:** a számítástudomány egyik ága, amelynek célja intelligens gépek létrehozása, vagyis az intelligens viselkedés automatizálása. Eredetileg a tudományos-fantasztikus irodalom terméke, de manapság valós életbeli problémákra kínál megoldást, pl. az orvostudományban, a mérnöki tervezésben vagy a közgazdaságban.

■ **Mutációs ráta:** az örökítőanyag (DNS) spontán megváltozásának gyakorisága. Befolyásolja a populáció genetikai változatosságát.

■ **Occam borotvája:** a takarékoság elvének alkalmazása a tudományos elméletekre. Ha van két elmélet, amely ugyanazt a megfigyelést egyformán magyarázza, akkor a kevesebb előfeltevést tartalmazó, egyszerűbb elmélet részesül előnyben. Fontos megjegyezni, hogy ez nem örökérvényű szabály, csak heurisztikus elv.

■ **Rátermetség (fitnesz):** az evolúciobiológiában egy adott genotípusú egyed szelekciós sikerét jelenti, vagyis a genotípus által létrehozott átlagos utódszámot a versengő genotípus utódszámához viszonyítva (szaporodási siker).

előnye, hogy többféle környezeti körülmény között is könnyedén kiszámítható a géniütések hatása, például különböző szénforrások jelenléte mellett, így ellenőrizhető, hogy az inaktív gének ilyenkor fontos szerepet kapnak-e. Számítógépes szimulációk kimutatták, majd későbbi kísérletes vizsgálatok megerősítették, hogy a nélkülözhető gének nagy része környezetfüggő módon befolyásolja az élőlény rátermettségét (3. keretes írás: *A fitness mérése laborban*) [4]. Azaz amíg a szokványos laboratóriumi körülmények között nincs fontos szerepe, addig egy eltérő környezetben akár létfontosságúnak is bizonyulhat.

Mik a továbblépési lehetőségek? A következő részben azt vizsgáljuk meg, hogy hasonló modellek képesek-e az evolúciós változások genetikai hátterét is új köntösben értelmezni.

Előre jelezhető-e az evolúciós változások?

Ha összehasonlítjuk olyan „történeti” tudományágak célkitűzéseit, szerkezetét és módszertanát, mint a kozmológia, az evolúcióbíológia és az emberi történettudomány, jelentős különbségeket figyelhetünk meg. A kozmológia szerint az univerzum múltja és jövője megérthető és előre jelezhető a fizikai törvényszerűségek ismeretében. Ezzel szöges ellentétben áll a humán történettudomány, mely egyedi események leírására és értelmezésére korlátozódik. A mai történettudomány a legkritikább esetben vállalkozik a kozmológiához hasonlóan általános törvényszerűségek megfogalmazására vagy a jövőbeni változások előrejelzésére. Karl Popper, a híres tudományfilozófus szerint egy ilyen vállalkozás szükségszerűen

kudarccra van ítélve, hiszen az emberi történelem egyszeri esemény, az emberi cselekedetek megjósolhatatlanok és a kiindulási állapotok tökéletes ismerete nélkül a jövőt megjósolni lehetetlen [5].

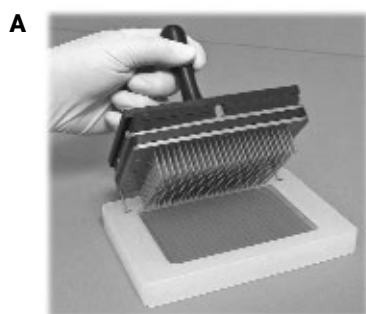
Sok szempontból az evolúcióbíológia a két tudományág között áll. Habár Darwin világos és rendkívül jól tesztelhető mechanizmust vázolt fel, a jelenlegi kutatások döntő többsége továbbra is azt firtatja, hogyan tudjuk értelmezni a fajok evolúciós múltja során lezajlott genetikai és fenotípusos változásokat. Nagyon kevés olyan elméleti modell áll rendelkezésre, amely egy adott faj részletes ismerete révén képes lenne megjósolni, hogy az adott környezethez való alkalmazkodás során milyen genetikai változások következhetnek be. Ez a probléma nem csak az elméleti biológusok belügye. Hiányzik például az az elméleti eszköztár, amely

A fitness mérése laborban

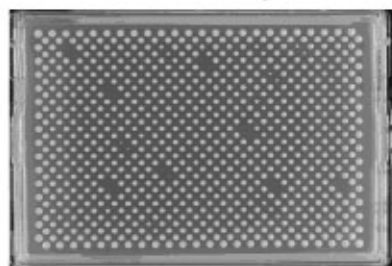
A rendszerbiológiai és evolúciós kutatásokban jelentős szerepet játszik a sejtek növekedési, szaporodási képességének (leegyszerűsítve: fitnessének) meghatározása, lemérése. Ezeknél a méréseknél fő követelmény a pontosság, megbízhatóság. Tekintve, hogy egyes kísérletekben több száz, vagy akár több ezer vonal (mutáns törzs) fitnessét is meg kell határozni, nem elhanyagolható szempont a gyorsaság és a gazdaságosság sem.

Az egyik lehetséges megközelítés a kiválasztott vonalak fitnessének egyenkénti lemérése. Ez egyaránt történhet szilárd tápanyag felszínén, vagy éppen folyadék-közegben. Az előbbi esetén a sejtek kis mennyiségét egy agarfelszínre jutattjuk (A ábra). Az ott osztódni kezdő sejtek egyre növekvő átmérőjű, jellegzetesen ke-rekded alakú csoportot, telepet képeznek. A telep átmérője jól jellemzi a benne található sejtek számát, vagyis tulajdonké-

pen a vizsgált vonal osztódási képességét. Egy tenyérnyi agarlemezen akár több száz különböző törzs telepeit is elhelyezhetjük, fitnessüket egy-két nap elteltével meghatározhatjuk. Ez a művelet sor nagymértékben gépesíthető, hiszen a lemezeket lefényképezve képfeldolgozó és adatkezelő programok segítségével könnyedén kinyerhetők a fitness meghatározásához szükséges adatok. A módszer nagyszámú mutáns vizsgálatát teszi lehetővé viszony-



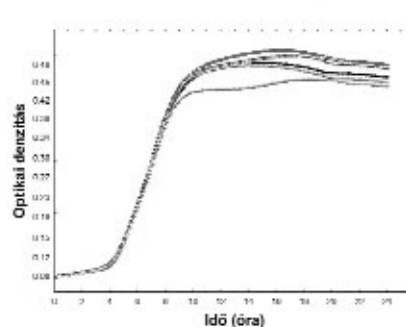
sejtvonalak leoltása agarlemezre



felnevesztett telepek



folyadékba leoltott sejtvonalak növesztése és mérése



növekedési görbék kinyerése



előre jelezne egy adott új antibiotikum vagy gyógyszer-kombináció hosszú távú eredményességét, azaz a kórokozó rezisztenciájának kialakulási esélyét. Ez nagyon komoly hiányosság, és részben ez az oka annak, hogy az orvostudomány és az evolúcióbiológia művelői között nagyon kevés szakmai kapcsolat van.

A rendszerbiológia ezt a problémát is új megvilágításba helyezi. Már vannak olyan egyszerű modellek, amelyek lehetőséget adnak arra is, hogy az evolúciós alkalmazkodás lehetséges genetikai hátterét mélyebben megértsük. Ezek közül két munkát említünk meg röviden.

Nemrégiben az *Escherichia coli* baktérium anyagcseréjét vizsgálták egy olyan tápanyag mellett (glicerin), amelyhez az élőlény evolúciós múltja során kevésbé alkalmazkodott. A modell előrejelzést tett arra vonatkozóan, hogy a hálózat működésé-

ben milyen evolúciós változásoknak kell bekövetkezniük az új környezethez történő alkalmazkodás során, azaz, hogy mely enzimatikus reakcióknak kell megváltozniuk. Az elmélet előrejelzéseit laborban végzett evolúciós és molekuláris biológiai kísérletekkel *in vivo* is alátámasztották [6].

Másik példánk a levéltetűvel szimbiotikus kapcsolatban álló baktérium (*Buchnera sp.*) esete. A levéltetvek tápláléka gyakran nem tartalmazza azokat az aminosavakat és vitaminokat, melyek bár elengedhetetlenül fontosak a rovar számára, önmaga képtelen azokat megtermelni. Ezeket a levéltetű azoknak a baktériumoknak a révén szerzi meg, melyek védett és stabil környezetben, a levéltetű speciális sejtjeiben élnek. Cserébe a levéltetű biztosítja a szükséges cukrokat és ásványi anyagokat a baktérium számára. A két faj közötti kölcsönösen előnyös kap-

csolat több mint 200 millió évvel ezelőtt kezdődött. Ezen időszak alatt a baktérium elveszítette a genetikai állományának közel 75%-át: mindazokat a géneket, amelyek ettől eltérő körülmények között lennének szükségesek.

Vajon meg lehet-e mondani – a baktérium életmódjának és az ősi genomjának ismeretében –, hogy hogyan és miért pont úgy csökkent a baktérium genetikai állománya? A válasz, úgy tűnik, igen. Szerecsés helyzet, hogy a kólibaktérium anyagcseréjéről részletes rendszerbiológiai modellek állnak rendelkezésre, és a baktérium egyben rokona is a *Buchnerának*. Ezáltal lehetővé vált, hogy számítógépes szimulációk révén megvizsgáljuk, hogyan csökkent az ősi baktérium genetikai állománya. Ehhez figyelembe vettük a baktérium és a levéltetű közötti szimbiotikus kapcsolatot (azaz a tápanyagáramlást)

lag rövid idő alatt, alacsony költségfordítás mellett. Gyengéje viszont az, hogy a sejtek osztódásának dinamikájáról (a telep méretének növekedéséről) kevés információt szolgáltat, emellett a telepek átmérője nem teljesen pontos mutatója a sejtszámnak.

Sokkal informatívabb adatokat szolgáltathat a folyadékkezelésben történő folyamatos mérés (**B ábra**). Az erre a célra (is) szolgáló műszerekbe olyan lemezek helyezhetők, melyek kis üvegcsébe folyékony táptalaj tölthető. A lemezenként felhasználható több száz üvegcsébe más-más vonal (mutáns törzs) sejtjei juttathatók be egy egyszerű átoltási művelettel, majd a műszer néhány percenként automatikusan végrehajtott méréseivel követhetjük a sejtek számának változását (vagyis a sejtek osztódóképességét, fitnessét). A mérés alapja, hogy a folyadékban jelen lévő sejtek megnövelik annak fényelnyelő képességét (optikai denzitását), mégpedig arányosan azzal, hogy mennyi sejt van jelen a közegben. A módszer rendkívül pontos adatokat szolgáltat a sejtek szaporodásának dinamikájáról. Ez az eljárás elsősorban a mérőműszer magas ára miatt költségesebb a telepátmérők meghatározásánál, és egyszerre kevesebb a kivitelezhető mérések száma is.

Az előzőektől lényegesen különböző megközelítést jelent, ha a vonalak fitnessét nem egyenként határozzuk meg, hanem különböző sejteket egyazon közegben növesztünk és arányuk megváltozását követjük. Ilyen helyzetekben arra számítunk, hogy a rosszabb növekedési képességű (vagyis alacsonyabb fitnessű)

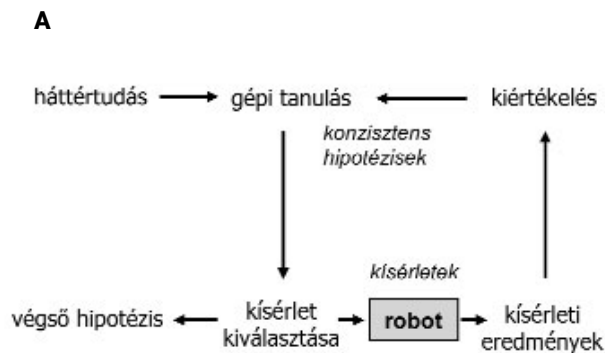
sejtek aránya idővel lecsökken a magasabb fitnessű versengő partner javára. Ezeknek a kísérleteknek fontos feltétele (egyben hátránya), hogy a vizsgálandó vonalnak hordozniuk kell valamilyen genetikai jelölést (markert), amely alapján bármikor meghatározhatjuk az összekevert sejtpopulációban az egyes típusok arányát. A kísérletekben ismert arányban (pl. 50–50%) párosával összevegyített vonalakat folyadékkezelésben növesztetjük, majd időnként mintát vehetünk. Ilyenkor a kivett sejteket olyan úgynevezett szelektív táptalajra helyezzük, ahol a lemezen növekedő, telepeket létrehozó sejtek valamilyen jellegzetes tulajdonsága nyilvánulhat. Például az egyik fajta sejt egy adott táptalajon piros, míg a másik fehér telepeket képez. A telepek számának arányából következtethetünk az eredeti sejtarányokra.

Egy másik mérési eljárás módot ad a kétféle sejt típus arányának folyamatos követésére: ehhez az szükséges, hogy egyikük egy fluoreszkáló fehérjét termeljen. A korábban ismertetett mérőműszer a sejteket tartalmazó táptalaj fényáteresztő képessége mellett képes a sejtek által kibocsátott fluoreszcens fényt is mérni, e két adatból pedig jól meghatározható egyrészt a teljes sejtszám, másrészt a fénykibocsátó sejtek mennyisége is.

További módszerek lehetőséget adnak arra is, hogy ne csak páronként, hanem egyetlen kísérletben akár egyszerre százával, ezrével határozzuk meg a kiválasztott vonalak fitnessét. Ilyen kísérletekben a vizsgált vonalak mindegyike egy-egy egyedi jelzést hordoz, a kromoszómájába be-

épített rövid DNS-szakasz formájában. Ez a jelzés, hasonlóan az üzletekben használt vonalkódokhoz, egyértelműen azonosítja a hordozó sejtet. A kísérletben a jelölt sejteket azonos arányban elegyíthetjük, tetszőlegesen ideig együtt növeszthetjük. Az elegyből vett mintát azután megfelelően kezelve egy DNS-mikrocchip alapú technika segítségével „leolvashatjuk” a vonalkódokat, meghatározva, hogy egy adott jelű sejtből mennyi volt a kísérleti populációban. Ez az adat megmutatja, hogy az egyes vonalak a többiekhez képest mennyire voltak képesek szaporodni, megadva egy viszonylagos fitnessértéket. Ez az eljárás nagy léptékű és pontos méréseket tesz lehetővé magas költségfordítás mellett [4].

Eszköztárunkat tovább szélesíti az a lehetőség, hogy az egyes vonalak fitnessét nemcsak a normál laboratóriumi viszonyok között végezhetjük el, hanem lehetőségünk van az egyes mutánsok fitnessét tetszőlegesen választott körülmények között is megfigyelni. Például a táptalajba mérgező hatóanyagokat keverve megvizsgálhatjuk a különböző sejtek ellenálló képességét, egyes gyógyszerekre rezisztens mutánsokat keresve. A nagy léptékben elvégezhető kísérleteknek köszönhetően nemcsak egy-egy kiválasztott gént vehetünk górcső alá, hanem akár a teljes genomra nézve általános megfigyeléseket tehetünk arról, hogy egyes környezeti tényezőkhöz (pl. tápanyagok, stresszhatások, mérgek stb.) történő életani alkalmazkodás milyen genetikai tulajdonságok meglétét igényli a vizsgált sejtben.



2. ábra. A) A robotkutató hipotézisgenerálási és kísérletezési ciklusa. A robotkutató ötlete egy laboratóriumi roboton és a robot intelligens algoritmusokkal történő vezérlésén alapszik. A robot képes arra, hogy ismétlődő módon hipotéziseket állítson fel a modell működése alapján, ezek tesztelésére kiválassza és megtervezza a legmegfelelőbb kísérleteket, a kísérleteket fizikailag végrehajtsa, kiértékelje, majd az eredmények függvényében az éppen vizsgált hipotézist elvesse vagy elfogadja, és ennek megfelelően új ismeretekre tegyen szert, illetve frissítse a modellt. B) „Adam”, az Aberystwythi Egyetemen (Wales, Egyesült Királyság) működő robotkutató készülék

részleteit. A számítógépes modell eredményeit (azaz a szimuláció során kapott, csökkent méretű genomot) összehasonlítva a valódi *Buchnera* génkészletével közel 80%-os egyezést kapunk [7]. Ez azt mutatja, hogy a 200 millió év során bekövetkezett genetikai változások egy részét egy egyszerű rendszerbiológiai modell képes előre jelezni. Külön érdekesség, hogy az evolúciós szimulációkat megismételve, a kapott genetikai állomány rendre egy kicsit más és más. Ez nagyon fontos eredmény, hiszen azt mutatja, hogy a genetikai rendszerek evolúciója mind szükségszerű, mind esetleges elemeket is tartalmaz: tökéletesen egyező kezdeti körülmények és szelekciós hatások mellett is jelentős genetikai különbségek halmozódhatnak fel.

Mit hoz a jövő?

A rendszerbiológiai kutatások egyik elengedhetetlen sajátossága, hogy a kísérletezés és a modellezés ciklikus folyamatban ismétlődnek és egymást segítik. A modell és a kísérleti adatok közötti eltérések gyak-

ran fontos információt rejtenek, melyek lehetővé teszik, hogy a modellt tovább finomítsuk. A javított modell újabb előrejelzéseket ad, lehetővé téve azok további tesztelését (2/A ábra). Habár ez a sajátosság elvileg számos más biológiai tudományterületen is érvényesül, a kutatás lezáratlan sajátossága kiemelten fontos a rendszerbiológiában. Az egyik legérdekesebb új irány az úgynevezett robotkutató koncepció mentén körvonalazódik [8]. Az idetartozó kutatások olyan eljárások kidolgozását tűzték ki célul, melyek lehetővé teszik, hogy a teljes kutatási ciklust (2/A ábra) automatizálják, és minimálisra csökkentsék az emberi beavatkozást. Ez nem egyszerűen a molekuláris biológiai rutinmunkák gépiesítését jelenti, hiszen erre ma is számos, kereskedelmi forgalomban lévő laboratóriumi folyadékkezelő robot képes. A robotkutató egy olyan integrált munkállomás (2/B ábra), amely nemcsak emberi beavatkozás nélkül végez el nagyszámú, elemi molekuláris és mikrobiológiai feladatot, hanem a csatlakoztatott számítógép a megfelelő, beépített mesterséges intelligencia algoritmusok révén kiértékeli

az eredményeket, újabb kísérleteket javasol és hajt végre a különböző hipotézisek tesztelésére. Másképpen fogalmazva: a robot a kezdeti beépített biológiai háttértudás alapján tovább finomítja a meglévő modellt, azaz az **aktív gépi tanulás** egy vállfaját valósítja meg. A robotkutató kiváló eszköz lehet olyan bonyolult problémák vizsgálatára, mint a gének funkciójának és kapcsolatrendszerének a feltárása, vagy újabb kémiai hatóanyagok automatizált feltérképezése. Ezekre a problémákra igaz, hogy a lehetséges elméletek száma nagyon nagy, és azok egyedi tesztelése meghaladja az emberi kapacitást.

Nem tartunk attól, hogy a robotkutató feleslegessé tenné az emberi gondolkodást. Ellenkezőleg: lehetővé teszi, hogy a kutatások új szintre emelkedjenek. Könnyen elképzelhető, hogy a mesterséges intelligencia és a biológiai kutatások teljesen összefolynak majd a jövőben. A kutatók nem annyira egyedi kísérletek megvalósításával bajlódnak majd, hanem az adott problémát jellemző biológiai háttértudást igyekeznek formalizálni és a lehetséges hipotézisek kapcsolatrendszerét térképe-

IRODALOM

- [1] A. Wagner: *Robustness against mutations in genetic networks of yeast*. Nat. Genet. **24**, 355–361. 2000.
- [2] B. Papp és mtsai: *Metabolic network analysis of the causes and evolution of enzyme dispensability in yeast*. Nature **429**, 661–4. 2004.
- [3] N. D. Price és mtsai: *Genome-scale models of microbial cells: evaluating the consequences of constraints*. Nat Rev Microbiol **2**, 886–97. 2004.
- [4] M. E. Hillenmeyer és mtsai: *The chemical genomic portrait of yeast: uncovering a phenotype for all genes*. Science **320**, 362–5. 2008.
- [5] K. Popper: *A historicizmus nyomorúsága*. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1989.
- [6] R. U. Ibarra és mtsai: *Escherichia coli K-12 undergoes adaptive evolution to achieve in silico predicted optimal growth*. Nature **420**, 186–9. 2002.
- [7] C. Pál és mtsai: *Chance and necessity in the evolution of minimal metabolic networks*. Nature **440**, 667–70. 2006.
- [8] R. D. King és mtsai: *Functional genomic hypothesis generation and experimentation by a robot scientist*. Nature **427**, 247–52. 2004.
- [9] C. Pál és mtsai: *Coevolution with viruses drives the evolution of bacterial mutation rates*. Nature **450**, 1079–81. 2007.
- [10] S. F. Elena, R. E. Lenski: *Evolution experiments with microorganisms: the dynamics and genetic bases of adaptation*. Nat Rev Genet **4**, 457–69. 2003.
- [11] A. Buckling és mtsai: *The Beagle in a bottle*. Nature **457**, 824–9. 2009.
- [12] S. S. Fong, B. O. Palsson: *Metabolic gene deletion strains of Escherichia coli evolve to computationally predicted growth phenotypes*. Nat Genet **36**, 1056–8. 2004.
- [13] A. Fleming: *The discovery of penicillin*. Br Med Bull **2**, 4–5. 1944.
- [14] V. M. D’Costa és mtsai: *Sampling the antibiotic resistome*. Science **311**, 374–7. 2006.
- [15] C. S. Stearns, J. C. Koella: *Evolution in health and disease*. Oxford University Press, New York, 2008.
- [16] Y. Ruan és mtsai: *Interrogating the transcriptome*. Trends Biotechnol **22**, 23–30. 2004.
- [17] S. Ghaemmaghami és mtsai: *Global analysis of protein expression in yeast*. Nature **425**, 737–41. 2003.
- [18] W. K. Huh és mtsai: *Global analysis of protein localization in budding yeast*. Nature **425**, 686–91. 2003.
- [19] A. C. Gavin és mtsai: *Functional organization of the yeast proteome by systematic analysis of protein complexes*. Nature **415**, 141–7. 2002.
- [20] A. H. Tong és mtsai: *Global mapping of the yeast genetic interaction network*. Science **303**, 808–13. 2004.
- További részletek: <http://www.brc.hu/sysbiol/>
Magyar nyelvű irodalom: <http://www.brc.hu/sysbiol/press.html>

