

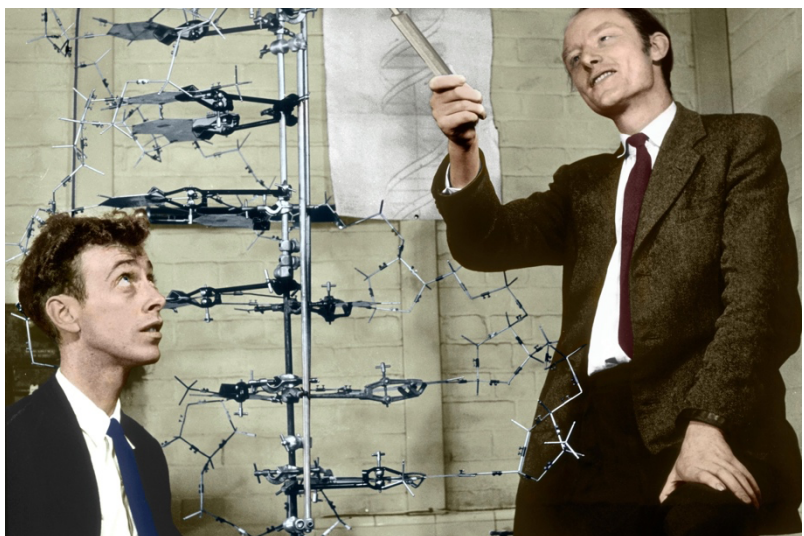
Podmaniczky László

20 éve ismerjük a humán genomot

Ha arra a kérdésre kellene válaszolnom, hogy mi volt a legnagyobb tanulási élményem az egyetemen (a gödöllői agrárra jártam), akkor egyértelműen az az egy hét jut eszembe, amikor a biokémia vizsgára készültem. Többek tanácsára én is megvettem az orvosi egyetemistáknak készült tankönyvet (Karlson volt a szerzője), aminek volt egy kihajtható melléklete a biokémiai folyamatok összefüggéseiről. Nos, egy hétig szinte csak ezt nézegettem, annyira lenyűgözött, hiszen nem más, mint az életfolyamatok molekuláris alapjait és ezek rendszerbe szerveződését, egyszerűen szólva az élet lényegét tanulmányozhattam. Szerencsémre a vizsgán a fotoszintézist húztam – ami ugye része ezeknek a folyamatoknak – és hát, mit szerénykedjek, remekeltem... Na, de miért mesélek erről? Azért, mert kísértetiesen hasonló élményem volt nemrégiben, amikor ráleltem a humán genom internetes applikációjára. Egy hetet azért már nem töltöttem vele (szerencsére vizsgáznom sem kellett belőle), de amit láttam, az valóban lenyűgöző volt. Persze, a többséghez hasonlóan a szakkifejezések túlnyomó részét én sem értem. Az viszont szinte rögtön „átjött”, hogy ez gigászi munka volt, nem véletlen, hogy több, mint tíz évig tartott az elkészítése. Sajnos az is hamar kiderült (főleg, amikor feleségemnek próbáltam mesélni róla), hogy valójában nagyon gyérek az ismereteim ahhoz, hogy legalább a lényegét megértve közérthetően tudjak írni arról, aminek éppen idén lett húsz éves az évfordulója. Ezért aztán muszáj volt némileg utánajárnom annak, hogy mi is az alapja a DNS és a kromoszómák működésének, és mit is jelent az, hogy humán genom. A továbbiakban röviden bemutatom ennek a felvérteződési folyamatnak az eredményét, és aztán kitérek arra is, hogy mit hozhat a jövő.

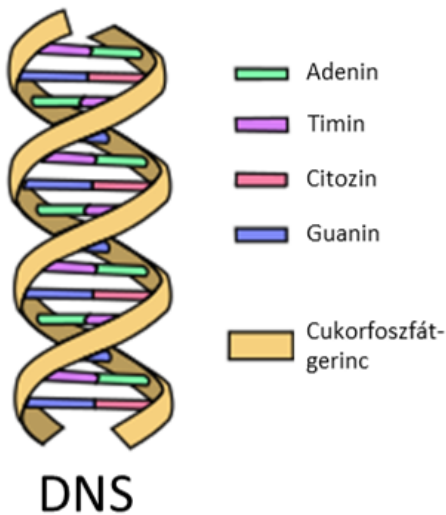
Kezdjük először a DNS-sel. Ez ugye a kettős spirál, amit J. Watson és F. Crick fedezett fel 1953-ban (Nobel-díjat is kaptak érte). A DNS-ről készített ábrákat nézve azt is gondolhatnánk, hogy ez valami bonyolult sejtes szerveződés, pedig „csak” egy molekula. Igaz, óriás molekula, hiszen az emberi DNS kb. 2 m hosszú.

Viszont az átmérője csak 1 nanométer (nm, 10^{-9} m), jól összegombolyodva befér a sejtmagba. Mivel az emberi testben elég sok sejt van (kb. 30 billió, azaz 30 ezer milliárd), ezért DNS-ünk is van bőven, hiszen minden sejtben (pontosabban a sejtek sejtmagjában) van egy DNS molekula. Mivel percenként kb. 100 millió sejtünk elhal, és ugyanennyi születik is, szükség van valamire, ami biztosítja,



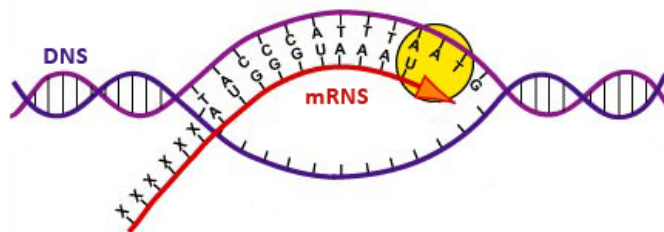
hogy az új sejtek rendelkezzenek a régiekben tárolt, a sejtműködést – és ezáltal az életműködést – meghatározó információval. A DNS-nek éppen ez a szerepe, nevezetesen az információ tárolása és átadása (örökítése) a sejtek osztódásakor (ami az új sejtek

„születésének” a folyamata). Hogyan is történik az információ tárolása a DNS-ben? Némiképpen hasonlóan, mint ahogy a számítógépben történik, csak a DNS-ben nem a 0 és 1 sorrendje határozza meg a kódot, hanem a spirál két szálát összekötő ún. nukleotidok sorrendje. A nukleotidok nitrogén és szén atomokból felépülő, gyűrű formájú molekulák, melyekből négyféle van a DNS-ben: az adenin, a citozin, a guanin és a timin.



Amikor a DNS egyik szálán adenint találunk, akkor a vele szemben lévő másik lánccal a timin tartja a kapcsolatot, a citozinnal pedig mindig a guanin kerül össze. A kódot ezeknek a nukleotidoknak a sorrendje határozza meg. De mit is kell kódolni? Leginkább a fehérjéket alkotó aminosavak sorrendjét. A fehérjéinkbe összesen 20 aminosav épül be, de abban az esetben, ha a négy nukleotidból álló bázispárokat egyesével olvasnánk le, akkor csupán négy aminosavat tudnánk kódolni. Mivel a kettős leolvasás is csak 16-hoz elég, ezért a természetben (az összes élőlény esetében) a hármas kódolás valósult meg, mely már 64 ($4^3=64$) aminosav kódolásához elég (többre, mint kellene...). Az alábbi ábra mutatja a kódolás folyamatát.

DNS plusz	TATATATGTTTGGTGGGAAGTCGTTGAGTC
DNS mínusz	ATATATACAAACCACCTTCAGCAACTCAG
messenger RNS	<u>AUGUUUGGUGGAAGUCGUUGA</u>
polipeptid-lánc	Met-Phe-Gly-Gly-Ser-Arg stop



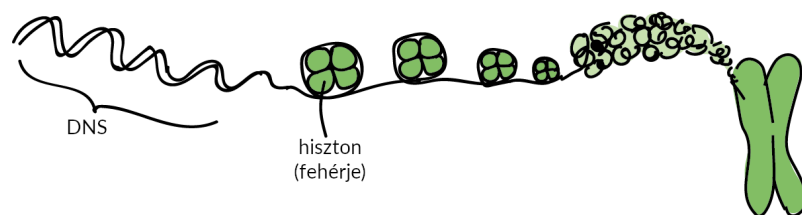
A kódolást tulajdonképpen a messenger (hírvivő) RNS végzi, mely „tudja”, hogy a leolvasást hol kell elkezdni és befejezni, na meg a „fejében van” a kódszótár, mely így néz ki:

UUU	Phe	–	UCU	Ser	–	UGU	Cys	–	UAU	Tyr
UUC	Phe	–	UCC	Ser	–	UGC	Cys	–	UAC	Tyr
UUA	Leu	–	UCA	Ser	–	UGA	stop	–	UAA	stop
UUG	Leu	–	UCG	Ser	–	UGG	Trp	–	UAG	stop
CUU	Leu	–	CCU	Pro	–	CGU	Arg	–	CAU	His
CUC	Leu	–	CCC	Pro	–	CGC	Arg	–	CAC	His
CUA	Leu	–	CCA	Pro	–	CGA	Arg	–	CAA	Gln
CUG	Leu	–	CCG	Pro	–	CGG	Arg	–	CAG	Gln
AUU	Ile	–	ACU	Thr	–	AGU	Ser	–	AAU	Asn
AUC	Ile	–	ACC	Thr	–	AGC	Ser	–	AAC	Asn
AUA	Met	–	ACA	Thr	–	AGA	Arg	–	AAA	Lys
AUG	Met	–	ACG	Thr	–	AGG	Arg	–	AAG	Lys
(és kezdő)										
GUU	Val	–	GCU	Ala	–	GGU	Gly	–	GAU	Asp
GUC	Val	–	GCC	Ala	–	GGC	Gly	–	GAC	Asp
GUA	Val	–	GCA	Ala	–	GGA	Gly	–	GAA	Glu
GUG	Val	–	GCG	Ala	–	GGG	Gly	–	GAG	Glu

A három nagybetűs oszlop jelenti a kódokat (ami ugye nem más, mint a nukleotidok sorrendje), a mellettük levő oszlopokban pedig a kódolt aminosavak neveinek hárombetűs rövidítéseit látjuk. Ami érdekes – és ez a kódszótár nézegetése során biztosan mindenkinek feltűnik, – hogy van több olyan eset, amikor ugyanazt az aminosavat más és más nukleotid-hármasok (ún. triplettek) kódolnak (pl. az arginin (Arg) esetében hat eltérő tripletet találunk). Arra nem sikerült választ találnom, hogy miért van a szükségesnél több triplet, és arra pláne nem, hogy mi határozza meg egy adott aminosavat kódoló triplettek számát (mely egy és hat között változik). Mindenesetre, azt látjuk, hogy a természet kihasználja a rendelkezésre álló kódszótár adta lehetőségeket, mind a 64 kód fel van használva, ha kell, ha nem kell alapon.

A DNS további részleteitől (van bőven) eltekintve, folytassuk a génekkel, mert valójában így jutunk közelebb a genomhoz. A gének a DNS azon szakaszai, melyek már a fehérjéket kódolják (leginkább). Általában több ezer nukleotid-pár (bázispár) alkotja ezeket, hiszen a fehérjékhez több aminosav szükséges. A genom valójában a gének összességét jelenti, azaz a génállományt. A génállomány élőlényenként eltérő arányt mutat a DNS teljes állományához képest: baktériumoknál majdnem 100 %, az embernél viszont csak kb. 1,5 % (persze, a baktériumoknak nem 2 m-es a DNS-ük, úgyhogy az 1,5 %-kal mi bőven nyerők vagyunk).

A génektől már csak egy ugrás a kromoszómák világa. Ahogy a gének, úgy a kromoszómák is DNS-re épülnek. Amíg a DNS-ről – vagy annak génszakaszairól – másolatot kell készíteni, addig jobb, ha a DNS „kinyúlt” állapotban van, mert akkor az mRNS-nek (ami a másolást irányítja) könnyebb a dolga. De amint a sejt osztódni kezd, a DNS-ben tárolt információt célszerűbb összecsomagolni, mert úgy könnyebben vihető át az új sejtbe (képzeljük csak el, ha a 2 m-es DNS tekervényeivel kellene bajlódunk...). Nos, ezeket az összecsomagolt DNS darabokat – merthogy ilyenkor több kisebb darabról beszélünk – hívják kromoszómáknak. A kromoszómák úgy alakulnak ki, hogy a DNS géneket tartalmazó részei fehérje molekulákra (hisztonokra) tekerednek, majd ezekből a sűrű tekervényes részekből alakulnak ki a még sűrűbb, pálcika formájú kromoszómák. A folyamatot a következő ábra illusztrálja:



A kromoszómák száma fajtól függően alakul. Az embernek 46 (2 x 23) db kromoszómája van, a lónak 64, a kutyának 78, a rosznak 14, de hogy kiugrókat is mutassak: a gyümölcslegynek csak 8, míg a páfránynak kb. 1200 kromoszómája van. A testi kromoszómák mindig párosak, melyek egyik tagja az anyai, a másik tagja pedig az apai géneket tartalmazza. Az ivarosán szaporodó fajoknál – így az embernél is – a testi kromoszómákon kívül vannak ivari kromoszómák is. Ezek az X- és az Y-jelzésű kromoszómák határozzák meg nemünket. A nők sejtjeiben két X-kromoszómát találunk, de közülük az egyik összetömörödik, inaktiválódik. Férfiakban az X-kromoszómához egy Y is társul. Ez utóbbi hordozza azt a néhány gént, ami a férfit férfivá teszi.

Az egyes kromoszómákban eltérő számú gén található, ahogy a következő táblázat is mutatja:

Kromoszóma	Gének száma	Bázispárok száma	egy génre jutó bázispárok száma
1	2 968	245 203 898	82 616
2	2 288	243 315 028	106 344
3	2 032	199 411 731	98 136
4	1 297	191 610 523	147 734
5	1 643	180 967 295	110 144
6	1 963	170 740 541	86 979
7	1 443	158 431 299	109 793
8	1 127	145 908 738	129 466
9	1 299	134 505 819	103 546
10	1 440	135 480 874	94 084
11	2 093	134 978 784	64 491
12	1 652	133 464 434	80 790
13	748	114 151 656	152 609
14	1 098	105 311 216	95 912
15	1 122	100 114 055	89 228
16	1 098	89 995 999	81 964
17	1 576	81 691 216	51 835
18	766	77 753 510	101 506
19	1 454	63 790 860	43 873
20	927	63 644 868	68 657
21	303	46 976 537	155 038
22	288	49 476 972	171 795
X (ivari kromoszóma)	1184	152 634 166	128 914
Y (ivari kromoszóma)	231	50 961 097	220 611
Összesen (átlagosan):	32 040	3 070 521 116	95 834

A táblázat utolsó sorával már el is érkeztünk a humán genomhoz, ami nem más, mint a 23+1 db kromoszómában található 32 ezer gén, pontosabban az ezekben a géneken tárolt információ. Látjuk, hogy ennek a génállománynak a kódolásához kb. 3 milliárd bázisbár

szükséges, és azt is, hogy átlagosan 95 ezer bázispár kell egy gén kódolásához. Nos, hát erről szólt a humán genom projekt: annak megfejtéséről, hogy mely bázispárok vesznek részt az egyes gének kódolásában és mi ezeknek a sorrendje. Ugye látjuk, hogy azért ez nem kis feladat? Miközben a feladat nagyságán elmélkedünk, ne felejtsük el, hogy továbbra is csak az emberi DNS 1,5 %-áról beszélünk. Igaz, a lényeg ebben van.

Most, hogy végigküzdöttük magunkat az elméleten, nézzük, miről is szólt a projekt. A Humán genom-projekt (HGP) 1990-ben indult, és 2006-ban fejeződött be. Céljai az alábbiak voltak:

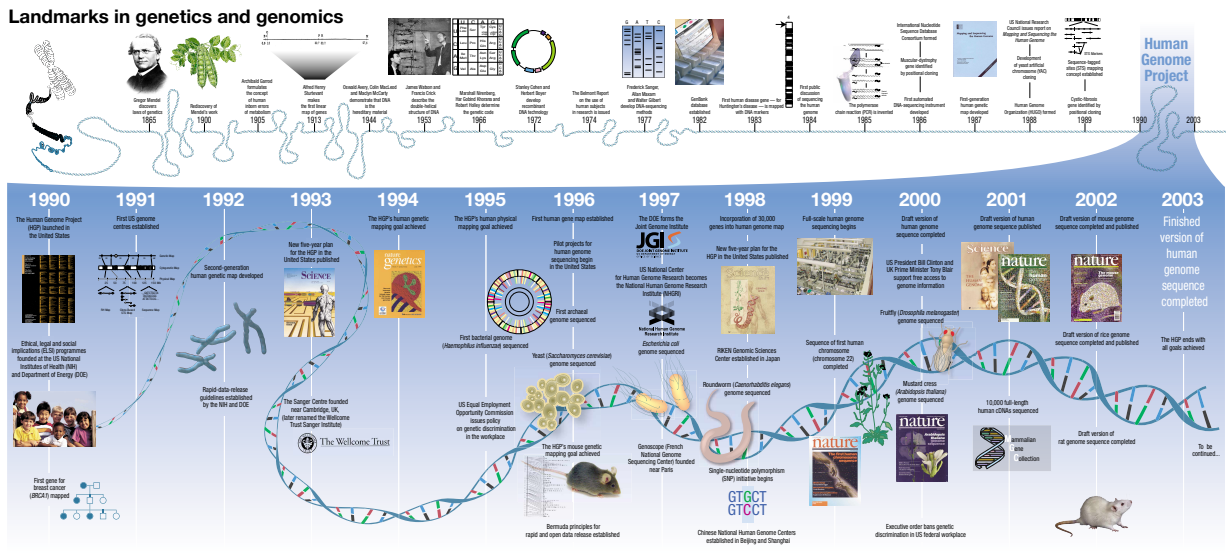
- a humán DNS összes génjének azonosítása;
- a humán DNS nagyjából 3 milliárd bázispárjának meghatározása;
- a kinyert információ mennyiség adatbázisban történő tárolása;
- az adatfeldolgozási eljárások korszerűsítése;
- a projekt során létrehozott illetve korszerűsített technológiák átadása a magánszektornak;
- a felmerülő etikai, jogi és társadalmi kérdések tisztázása.

A projektet valójában egy 20 laboratóriumból álló kutatói konzorcium (International Human Genome Sequencing Consortium) alkotta, melyből nyolc szervezet az Egyesült Államokon kívüli volt. A HGP első két évében James Watson irányította a projektet (aztán két évvel később távozott, mert összekülönbözött a kutatási támogatásokról határozó döntéshozókkal abban, hogy megengedhető-e az emberi genom bizonyos részeinek szabadalmaztatása). Mindenesetre Watson a hárommilliárd nukleotid-párra alapozva 3 milliárd dollárt szerzett az amerikai kongresszustól (a projekt végül 450 millióba került). Watson távozása után Francis Collins-t (Michigani Egyetem) bízták meg a konzorcium vezetésével, aki a projekt végéig maradt is igazgató. Közben csatlakozott a projekthez a Cambridge-közi Sanger Center (mely nevét a DNS-szekvenálást feltaláló Fred Sanger nyomán kapta). A HGP indulásakor úgy gondolták, hogy 15 év szükséges a befejezéshez, de közben színre lépett egy magáncég, a Celera, melynek vezetője (Craig Venter) által szabadalmaztatott ún. „shotgun” szekvenálás lényegesen le tudta rövidíteni a szekvenálás időigényét (a módszer arra épül, hogy a teljes genomot szekvenálható fragmentumokra robbantják, majd a rövid DNS-szakaszok véletlenszerű meghatározása után ezeket a darabokat visszaillesztve állítják elő a teljes genetikai kódot). Persze a Celera – mely felépítette saját genomszekvenáló gyárat a marylandi Rockville-ben, néhány kilométerre konzorcium központjának helyt adó Nemzeti Egészségügyi Intézetől (NIH) – nem annyira a tudományos babérokra, hanem inkább az üzletiekre vágyott. A finanszírozásukhoz is a gének szabadalmaztatásából és licenszeléséből befolyó jövőbeli jövedelmek ígéretével szereztek



befektetőket. Ezért aztán valóságos versenyfutás alakult ki a közérdekeket képviselő NIH és a magánérdek vezérelt Celera között azért, hogy ki készül el előbb a humán genom szekvenálásával. Végül azért győzött a józan ész, és a két cég szövetségre lépve, Bill Clinton társaságában együtt jelentették be, hogy a projekt elkészült.

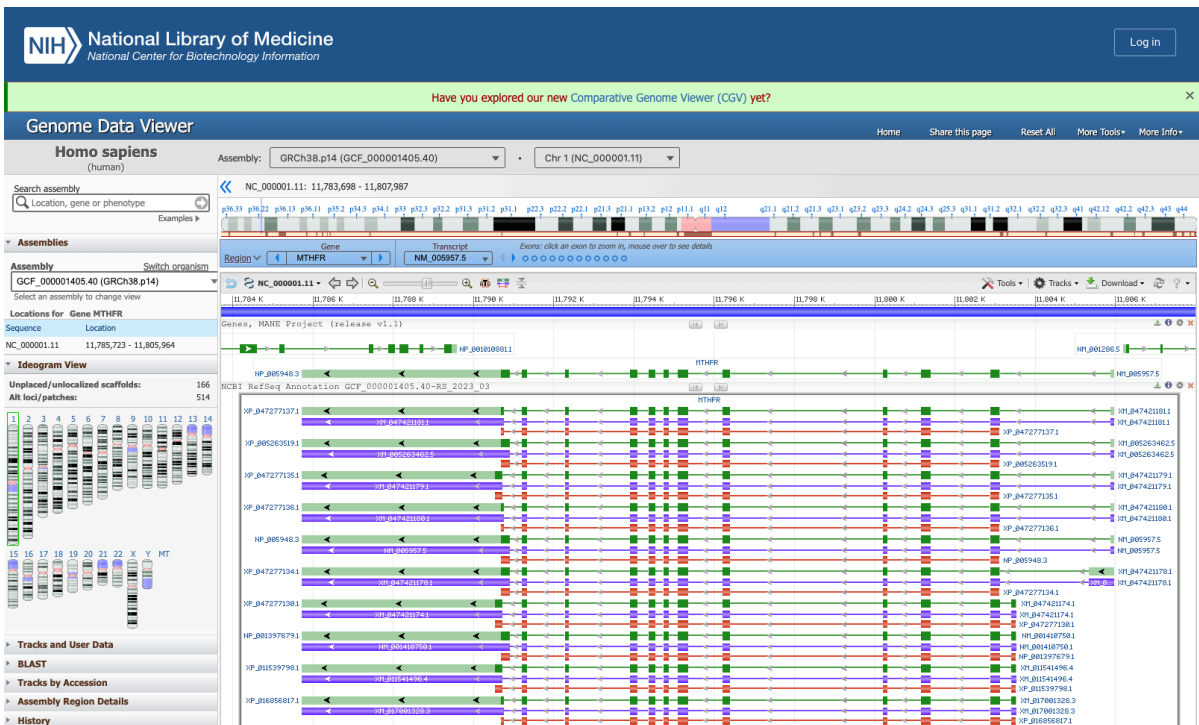
A legfontosabb célt – a gének és a bázispárok azonosítását – jóval a kitűzött határidő előtt, már 2003-ban elérték (csak közvetve: számomra ez is gyorsuló világunk létét bizonyítja, hiszen a projekt elején még becsülni sem lehetett a projekt alatt létrejövő új technológiákat). A projekt lépéseit és köztes eredményeit a következő ábra mutatja:



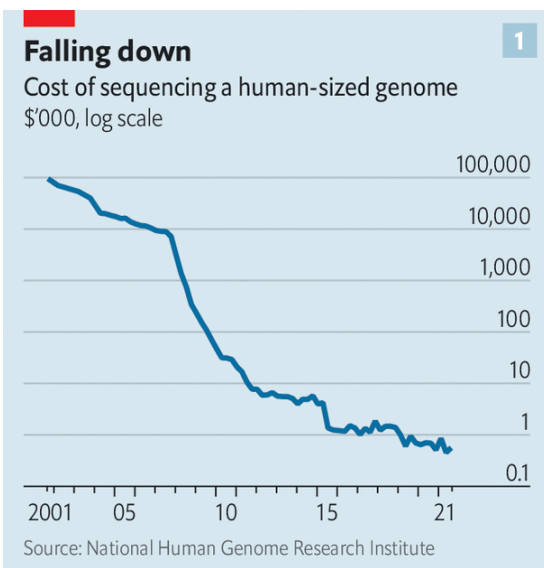
A projekt eredményeként a következő ismeretekkel lettünk gazdagabbak:

- 99,9 %-os az egyezés a nukleotid bázisokban az összes emberben.
- A gének több mint 50%-ának nem ismert a funkciója;
- A genom kevesebb mint 2%-a kódol fehérjéket;
- Az ismétlődő, nem fehérjét kódoló szekvenciák adják a genom min. 50%-át;
- Egy génről több fehérje felépítéséhez szükséges információ képes másolódni;
- Több mint 200 gén baktériumokból kerülhetett az emberi genomba.

Számomra persze a bevezetőben említett webes alkalmazás a legnagyobb. Ingyenesen elérhető és aki ért hozzá, az tényleg kromoszómánként nézheti végig az egyes géneket (persze nem a sajátját, hanem a projektet irányító kutatótól és számos anonim közreműködőtől származó DNS-ét). (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/gdv/browser/gene/?id=4524>)



Szerettem volna írni valamit az alkalmazott módszerről – a DNS szekvenálásról – is, de csak roppant bonyolult leírásokat találtam. Annyit tudtam kideríteni, hogy már 1975-ben volt erre módszer, azóta folyamatosan fejlődik és gyorsul a DNS szekvenálása. Ezzel együtt a költségek is drasztikusan csökkennek, ahogy ez a következő ábrán is látszik.



The Economist

Ma már ott tartunk, hogy Magyarországon piaci szolgáltatás igénybevételével (pl. itt: <https://wmc.hu/mygenome/>) bárkinek megcsinálják a teljes genomjának a szekvenálását, potom 1 millió Ft körüli összegért, kb. 3 hónap alatt. Leginkább az örökletes eredetű betegségek lehetőségeinek a



kimutatására ajánlják. De ha valaki maga akar ezzel foglalkozni, akkor kb. 1000 dollárért vehet egy miniatűr készüléket is, amit a laptopozhoz kapcsolva elkészítheti a genom-térképet.

Végül röviden arról, hogy mit hozhat a jövő. A szekvenálási módszerek egészen biztosan fejlődnek, így várható, hogy a költség- és időigény tovább fog csökkenni, miközben az eredmények pontosságának a javulása várható. A szekvenálási módszerek fejlődése egyben segíti a génmanipulációs technikák fejlődését is. A kettő együtt pedig azt eredményezheti a nem túl távoli jövőben, hogy a szekvenálás révén feltárt, betegséget okozó eltéréseket

génmanipulációs módszerekkel – ilyen például a CRISPR/Cas9 módszer¹ – lehet majd gyógyítani. Mindez kísérletes körülmények között már ma is működik, a jövő idejű fogalmazás csak a széleskörű elterjedésre utal.

A technológia fejlődése persze nem kockázatmentes, hiszen nagy a kísértés arra, hogy ha már bele tudunk nyúlni a génekbe, akkor akár embert is csinálhatnánk az általunk meghatározott tulajdonságokkal. Ennek lehetősége technikailag nem kizárt, ezért génmanipulációs eljárások csak testi sejteken folytathatók, a terhességgel végződő ivarsejti beavatkozások tilosak. De tudjuk, hogy a tiltások nem mindenkinél hatásosak, ezért – szerintem – előbb-utóbb számolnunk kell ennek megvalósulásával is. (Emlékszünk Dolly birka esetére, ami még csak nem is génmanipuláció volt, hanem klónozás: egy petesejtnek a teljes magját kicserélték egy másik állatból származó sejtmagra – amiben persze ott volt a DNS. Az ember klónozását azóta is nemzetközi egyezmények tiltják).

Jóllehet számos kutatási feladat van még – láttuk, hogy az eddig feltárt emberi genom a teljes DNS-nek csak igen kis hányadát teszi ki, és a génekhez nem kötött DNS-szakaszok szerepéről még igen keveset tudunk. De a munka halad és nyilvánvaló, hogy egyre alaposabb ismereteink lesznek arról, hogy mitől is vagyunk olyanok, mint amilyenek vagyunk. Kérdés, hogy mit kezdünk majd ezekkel az új ismeretekkel, hiszen számos – főleg etikai – kérdést vet fel a DNS-térkép használata. Harari Sapiens című könyvében a következő dilemmákról ír ezzel kapcsolatban:

„Jogosultak lesznek a biztosítók elkérni a DNS-térképünket, és emelni a díjakat, ha kiderül, hogy genetikai hajlamunk van az óvatlan viselkedésre? Vajon reménybeli munkáltatóinknak is a DNS-térképünket kell elküldenünk az önéletrajzunk helyett? Favorizálhat a munkáltató egy jelentkezőt azért, mert jobban néz ki a DNS-e? Vagy ilyen esetekben perelhetünk majd „genetikai diszkrimináció” miatt?”

A dilemmák hosszasan folytathatók. Az biztos, hogy az emberek józan belátására e kérdések során sem támaszkodhatunk nagyon. Ezért aztán inkább a szabályozások bővülése, a jog uralmának további erősödése várható.

2023. május

Podmaniczky László

¹ A módszer arra ad lehetőséget, hogy nukleotid-szinten lehessen a DNS-ben tárolt genetikai információt tetszőleges helyen, nagy hatékonysággal és pontosan módosítani. Mivel a DNS-vágás sejthalált okozna, ezért azt azonnal javítja a sejt DNS-hibajavító gépezete. A felfedezés révén – amiért a két kutató, a francia Emmanuelle Charpentier és az amerikai Jennifer A. Doudna fele-fele arányban megosztva kapták a 2020. évi kémiai Nobel-díjat – egy adott helyen tudnak belehasítani a DNS-be, amely azonban ismét összeforr, de közben el lehet végezni a „genomszerkesztést”. Kicsit úgy működik, mint az olló, amivel a cellulóz filmeket vágták régen, itt is egy kivágott gén-rész helyébe ültethető be egy kívánt nukleotid darab.

Források:

<https://komplexinstrukcio.hu/images/Dokumentumok/DNSKatek.pdf>

https://utikalauzanatomiaba.blog.hu/2020/03/16/tudja_hogy_hany_sejtbol_all_az_emberi_test

<https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.thetimes.co.uk%2Farticle%2Fbeing-objectionable-is-in-his-dna-james-watson-derides-former-colleagues-szhlbtctl&psig=AOvVaw08R4pHAPsMqVmgS4tuOi3J&ust=1685003263845000&source=images&cd=vfe&ved=0CBEQjRxqFwoTCLj3vbnEjf8CFQAAAAAdAAAAABAE>

<https://biokemonline.com/biologia-bejegyzesek/dnstol-feherjeig/>

<https://meridianclub.eu/hu/2015/04/07/a-sejt-eletunk-egyik-legfontosabb-eleme-a-sejtek-felepitese-es-eletmukodese/>

<https://www.etk.pte.hu/public/upload/files/letolthetodokumentumok/Erettsegi/Biologia/sejt.pdf>

<https://gyires.inf.unideb.hu/GyBITT/09/ch01s02.html>

https://www.nkp.hu/tankonyv/biologia_12/

<https://dnskozpont.hu/erdekessegek-es-fontos-ismeretek-a-dns-a-genom-es-a-genetika-teruleterol/>

<https://www.fontanus-freestyle.hu/2020/03/mi-a-dns-hogyan-mukodik-es-miert-erdekel-ez-egyaltalan/>

http://zsuzsanna.emri.uni-eger.hu/public/uploads/emberi-genom-rendszerbiol_6030f2452fe13.pdf

<https://enfo.hu/sites/default/files/A%20humán%20genom%20projekt.pdf>

<https://wmc.hu/mygenome/>

<https://ng.24.hu/tudomany/2018/01/31/merfoldko-az-emberi-genomot-felterkepezo-zsebkeszulek/>

https://mta.hu/tudomany_hirei/a-genomszerkesztes-svajci-bicskaja-a-crispcas9-rendszer-111113

https://index.hu/techtud/2020/06/26/human_genom_human_genom_projekt_genetika_genek_dns_genszekvenalas_francis_collins_craig_venter_celera_james_watson/

[https://hu.wikipedia.org/wiki/Dolly_\(birka\)](https://hu.wikipedia.org/wiki/Dolly_(birka))

<https://www.genome.gov/human-genome-project>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/gdv/browser/gene/?id=4524>

<http://kisskaroly.x3.hu/publicisztika/human-gmo.pdf>

<https://www.economist.com/science-and-technology/2023/04/08/how-the-human-genome-project-revolutionised-biology>