

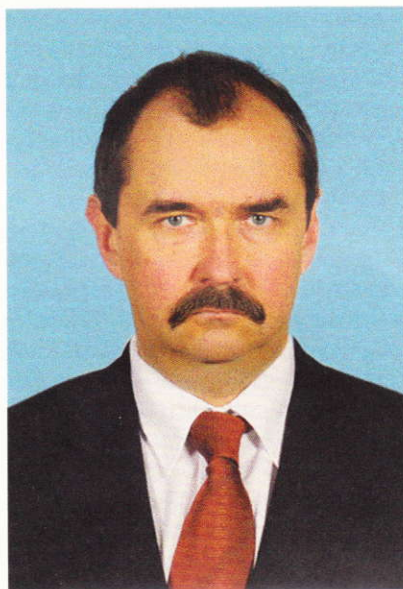
MATEMATIKÁVAL AZ EMBERI AGYBAN

A fehérjék, az óriásvírusok, a női és férfi agy különbségei, az intelligencia és az Alzheimer-kór kutatása külön-külön is nagy kihívás. Az ELTE TTK PIT Bioinformatikai Csoportjában azonban ezek mellett is sok más érdekes témával foglalkoznak. A csoport vezetője Grolmusz Vince az MTA doktora, egyetemi tanár. Vele beszélgettünk arról, hogy matematikusként hogyan és milyen eredményeket ért el az említett területeken és milyen további vizsgálatokat terveznek.

– Mit keres egy matematikus az emberi agyban?

– Kezdetben engem is a csillagos égbolt vonzott, mint sok gyermeket. Könyveket olvastam, jártam TIT-előadásokra meg az Uránia Csillagvizsgálóba. Az érdekelt, milyenek a csillagok, hogyan keletkeztek a bolygók, mi van a Holdon és hasonló. Persze ilyenkor még senki nem gondol arra, milyen eszközei lesznek ahhoz, hogy választ találjon a kérdéseire. Korábban is szerettem a számtant, a gimnáziumban már heti 8 matematika órám volt. Az ragadt meg benne, hogy ha az ember bebizonyít vagy megért egy tételt, akkor nem kell elhinnie mások munkáját vagy nem kell segédeszközöket használnia. Az is lenyűgözött, hogy a bizonyítások bizonyos szempontból megkérdőjelezhetetlenek. Először kombinatorikával foglalkoztam, majd számítógéptudomány elméletibb részével.

A 2000-es évek elején találkoztam olyan biológiai, biokémiai kérdésekkel, amiket matematikával meg lehet válaszolni vagy legalábbis elfogadható választ lehet rájuk adni. Elkezdtünk egy gyógyszerkutatói projektet, új molekuláris hatóanyagokat kerestünk tuberkulózis ellen. Akkor már sokmillió kis molekula leírása volt elérhető az interneten és közöttük kerestünk számunkra megfelelőket. Így tanultam meg egy csomó mindent a fehérjékről, biológiáról, biokémiáról és egyik munkatársammal sikerült is egy olyan programot készíteni, ami kiválasztja a molekulák



közül azokat, amik jól kötnek a fehérjékhez. Elég jó szereket találtunk a tbc-re, állatkísérletekben jól is működtek. Gyógyszer persze nem lett belőle, de tudjuk, hogy az külön történet. A dokkolóprogramunk egész jól működött, tudtunk molekulákat is optimalizálni. Aztán foglalkoztam a fehérjék kölcsönhatásaival. Ez is olyan terület, ahol gráfokkal dolgozik az ember.

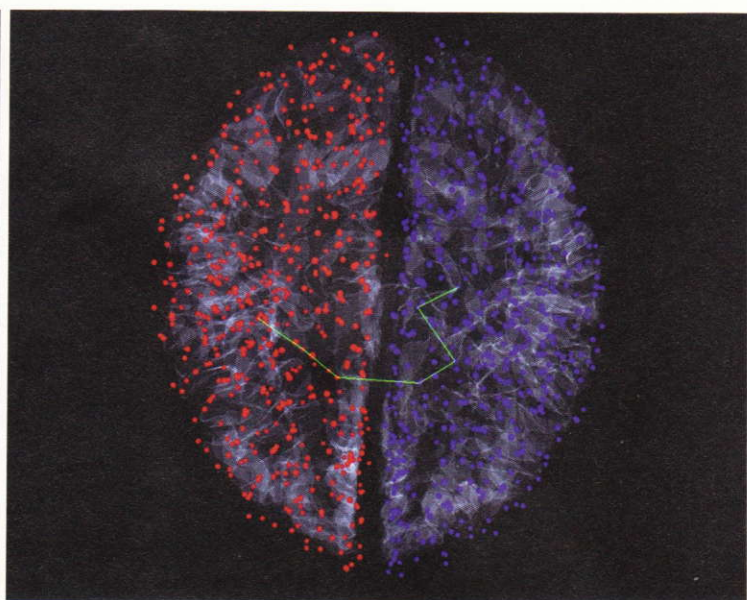
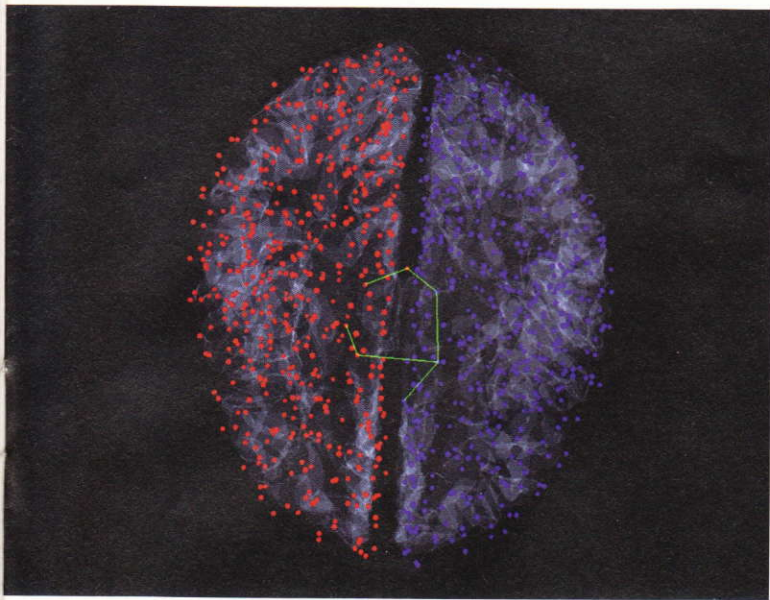
– Mik azok a gráfok és hogy kerülnek az agyba?

– A gráf a matematikai gráfelmélet és ma már a számítógéptudomány egyik alapvető fogalma. Definíció szerint – és kicsit leegyszerűsítve – csomópontok, csúcok és ezek összeköttetései, azaz éleinek halmaza. A gráfelmélet a diszkrét matematikában a kombinatorika körébe tartozik.

Az egyik álmom éppen az agygráfok kutatása volt. Ezeknél a neuronok vannak a csúcspontokban, és nyúlványok, azaz axonok és dendritek kötik őket össze. 2010 körül már lehetett olyan diffúziós MRI felvételeket készíteni, amivel meg lehetett mutatni, hogy az agyban levő vízmolekulák rezgése, vagyis a diffúziós Brown-mozgásuk milyen irányokba történik. A nyúlványok mentén jobban tudnak mozogni a vízmolekulák, ezt jól lehet vizualizálni és így tanulmányozni is.

Az emberi agyban több mint 80 milliárd idegsejt van és ezek egyenként több ezer másik neuronnal is összeköttetésben lehetnek. Egy amerikai magánintézet arra vállalkozott, hogy leírja a muslica agy mind a 100 ezer neuronjának kapcsolati rendszerét. Eddig 25 ezret hoztak nyilvánosságra, és 1-2 éven belül meglesz az egész. De ezen is több mint 10 évig dolgoztak és borzasztóan sok pénzbe került. Ebből is látszik, hogy embernél teljesen reménytelen lenne egy ilyen vállalkozás. Mi sem ebbe az irányba indultunk el.

Az MRI-s módszer bizonyos szempontból jobb, igaz nem a sejtszintű, hanem a nagyobb agyi területek közötti kapcsolatokat látjuk és nagyjából ezer területet tudunk többé-kevésbé megbízhatóan azonosítani. Ezek átlagosan 1,5 cm²-esek. Azért nem térfogatot mondunk, mert nagyon vékony az agykéreg, tipikusan 2 milliméter vastag. Az is érdekes ebben, hogy nem tudok még egy példát mondani arra az alkalmazott



Az élek az emberi agyban a leggyakrabban előforduló kis részgráfokat mutatják

gráfelméletben, hogy ugyanazon a csúcshalmazon sok különböző gráfot vizsgálnának: a sok gráf a sok alanytól származik, és mindegyikben ugyanazok a csúcsok szerepelnek, amelyek megfelelnek az anatómiai-
lag azonosított területeknek, az élek persze változékonyak.

– Hogyan választják ki a témát, amivel foglalkozni szeretnének?

– Általában bioinformatikai kutatásokat végzünk. Olyan témákkal foglalkozunk, amikben legalább részben a saját magunk által kidolgozott számítógéptudományi módszereket tudjuk használni. A metagenomikai kutatásokat különösen érdekesnek tartom, mert mint kiderült, olyan területeken is vannak mikroorganizmusok, ahol régen nem gondolták, hogy lehetnek. 2006 körül fedezték fel az óriásvírusokat. Előtte is láttak ilyeneket, de azt hitték, baktériumok, mivel olyan nagyok. Olyan helyeken is vannak baktériumok illetve vírusok, mint például az egészséges anyatej vagy az egészséges tüdő. Ha korábban valaki ilyet mondott volna az orvosi szigorlaton, azonnal kirúgják. Én elég biztosra vettem pár évvel ezelőtt is, hogy számos olyan betegséget okoznak a vírusok meg a baktériumok, amelyekről azt hitték, nem okozhatják, de mára sok ilyen beigazolódott.

Több ráktípusnál találtak olyan baktériumokat, amiknek nem kellett volna ott lenniük és lehet, hogy

bizonyos daganatok kifejlődése ezekkel van összefüggésben. Ez azért érdekes, mert általában a baktériumok ellen könnyebb felvenni a harcot, mint a vírusok ellen.

– Honnan jött a női és a férfi agy összehasonlításának ötlete?

– Ennek gyakorlati oka van. Mi nagyon szívesen megnéztük volna az Alzheimeres és az egészséges agy közötti különbséget, de a nyilvánosságra hozott adatokban csak egészséges nők és férfiak szerepeltek 22-től 35 éves korig. Készítettek 9 és 22 éves kor közötti alanyokról is felvételeket, de azokat nem hozták nyilvánosságra, pedig rendkívül érdekes lenne, mert a serdülőkor környékén nagyon sok izgalmas változás történik az agyban. 22 és 35 év között nincs anynyi változás. Voltak tehát nők és férfiak, ezért azt vizsgáltuk, milyen különbségek vannak az ő agyi kapcsolataik között. Ebben a szettben vannak pszichológiai teszteredmények közötti különbségek is. Ezt is megnéztük, nem férfiak és nők, hanem alanyok és alanyok között. Ha durván akarok fogalmazni, akkor okosabbak és butábbak különböző teszteredményeit vizsgáltuk. De ez bonyolultabb kérdés, a férfi-nő felosztás viszont egyszerű. Ezért is vizsgáltuk ezt nagy kíváncsisággal.

Vannak olyan gráfparaméterek, amik azt írják le, milyen jó a csúcsok közötti összekötöttség. Ez olyasmint jelent, hogy egy időegység alatt egy

gráf élen egy csomag mehet és ehhez hogyan lehet őket jól összekötni. A túl sok élhez kötődő csúcsok nem jók. Megnéztük ezeket a paramétereket és kiderült, hogy ezek szinte kivétel nélkül jobbak a nőknél. Azt is néztük, hogy ilyen sűrű agyi részek mennyire sokfélék a férfiaknál és a nőknél. A férfiaknál a sokféleség a gyakori részgráfoknál kisebb volt, ami kissé leegyszerűsítve azt is jelentheti, hogy a férfiak agya kevésbé különbözik egymástól, mint a nők agya. Tudomásom szerint mi vagyunk az elsők a világon, akik ezt a különbséget kimutatták.

– Mitől lehet ez a különbség?

– Erről lehet filozofálgatni, de a becsületes válasz az, hogy fogalmunk nincs. Van, aki azt mondja, a nők egyszerre több dologgal is tudnak foglalkozni, ami onnan eredhet, hogy amikor az őskorban kimentek gyűjtögetni a családok, a nőknek a gyerekekre, a háziállatokra is figyelniük kellett. Amikor a férfi harcolt, az ellenfél mozgására, fegyverére kellett koncentrálnia és nem figyelhetett tíz másik dologra is. Ezek a szerepek mára megváltoztak, de a férfi és a női agyban a különbségek még megvannak. Én is azt mondanám, hogy fejlődésbeli és társadalmi szerepbeli különbségek miatt alakult ez így ki. Van olyan munkánk, amiben hormonális tulajdonságokat vizsgáltunk és azt találtuk, hogy a nemi hormon kiválasztásáért felelős

területek között más kapcsolatok vannak a férfiaknál mint a nőknél, tehát biológiai és nem társadalmi okok is lehetnek e mögött.

– Az intelligenciával is foglalkoztak.

– Igen, pontosabban a pszichológiai tesztekben mért eredmények közötti korrelációt néztük. A hipokampusban elég jól leképződik az aktivitásváltozás az agyban és nagyon sok mindennel kapcsolatban van, ezért ezeket a területeket vizsgáltuk. Hogy az a bizonyos teszteredmény mennyire írja le az intelligenciát, az vitatható, de tegyük fel, hogy leírja. Akkor azt lehet mondani, hogy bizonyos kapcsolatok jók az intelligencia szempontjából, bizonyos kapcsolatok rosszak.

– Szóba került az Alzheimer-kór kutatása.

– Legalábbis nagyon szeretnénk, de az adataink nagyon régiek és nem jó minőségűek. Léteznek ilyenek, de azokat nem hozzák nyilvánosságra, ami bizonyos szempontból érthető, de remélem, hogy hamarosan elérhetőek lesznek. Ez a kutatás azért is rendkívül érdekes, mert meg lehet vizsgálni 100 év körüli emberek agyi kapcsolatait, és genetikai állományát – ha az a kérdés, mi a hosszú élet titka. Azt mondják, az egészséges öregedésnél 10 év alatt makroszkopikus szinten is nagy változások történnek az agyi kapcsolatokban. Mikroszkopikus szinten pedig szinte óráról órára, ami már nagyon nehezen követhető. Vannak új technológiák, matematikai módszerek, amiket az elmúlt években találtunk és az egyes kapcsolatoknak a fontosságát emelik ki. Ez azért lehet érdekes, mert egyrészt vannak bizonyos traumák, károsodik az agy, lehetnek neurodegeneratív betegségek és meg lehetne mondani, milyen kapcsolatok károsodtak és főleg, hogy mit lehet majd kezdeni velük akkor, ha már lehet valamit csinálni. Mert jelenleg sajnos semmit. Az Alzheimer-nél az is nagyon érdekes, hogy 20 évvel ezelőtt mindenki azt mondta, azért van a kór, mert az amiloid plakkok, ezek a rosszul feltekeredett fehérjék kicsapódnak az agysejtekben és meggátolják az idegsejtek kapcsolódását. Erre kiváló diagnosztikai eljárásokat fejlesztettek ki, de azt is kimutatták, hogy egy csomó teljesen egészséges, tökéletes kognitív állapotú emberben is ott vannak az amiloid

plakkok az agyban. Ma azt mondják, az amiloid plakkok hozzájárulnak a kóros elváltozásokhoz, de nem ez az elsődleges ok.

Én azt gondolom, hogy egyre több adat lesz elérhető, de van egy nagyon komoly hátráltató tényező, ami az ellen dolgozik, hogy ezek elérhetőek legyenek: az egyéni jogok védelme. Itt mindig felemerül az a kérdés, hogy az egyéni jogok védelme és a közérdek között hol kellene meghúzni a határt. Én azt gondolom, ha egy tájékozott alany hozzájárul, hogy a genomját vagy az agyi összeköttetését nyilvánosságra hozza, akkor ezt nyilvánosságra lehet hozni. A szabadságjogok védelmében nem kéne figyelmen kívül hagyni az egyén szabad akaratát. Szerintem itt azért lesz észszerű kompromisszum; muszáj, hogy legyen!

– Honnan szerzik be az adatokat?

– Általában nyilvános adatokat használunk, néhány projektben előfordul, hogy a partnereink mérési adataiból dolgozunk. Az agyi munkákban az amerikai *Human Connectome Project* nevű kutatási program adatait használjuk. Több egyetem összefogásából nagyon jó minőségű MRI-ken ugyanazon mérési protokollt használták. Sok-sok különböző korosztályú egészséges alanyt lemértek. Ebből nyilvánosságra hozták a 22 és 35 év közötti egészséges felnőttek adatait és ez szabadon elérhető. Ha agyi kapcsolatokat néznek, akkor anonimizálva próbálják ezeket lététbe helyezni, hogy ne lehessen visszakövetkeztetni az alanyokra. Mi nem is dolgozunk olyan adatokkal, amiből vissza lehetne következtetni az egyénekre.

– Most is sok mindennel foglalkoznak, de milyen további terveik vannak?

– A gyógyszerkutatásban a koronavírus elleni harcban is vannak terveink. Az agyi kapcsolatoknál, ha elérhetővé válnak nagy megbízható adatbázisok, akkor az Alzheimer kutatás borzasztó érdekes lenne. A gyógyító terápiák tervezésében előbb-utóbb komoly szerepe lesz, sőt tulajdonképpen már ma is van a bioinformatikának. Gondoljunk csak a személyre szabott orvoslásra. Sok más mellett például a kettes cukorbetegséget is lehetne egyénre szabva kezelni, de a daganatok is kü-

lönböző hatással lehetnek az egyénre. Az elmúlt pár évben óriási áttörést hoztak a daganatokkal kapcsolatos immunterápiák. A saját immunsejtjeit kapja vissza az ember, s ez több rákfajtánál csodálatos eredményt hozott. Egy hátránya van: ez ma még egy többmillió dolláros kezelés.

Az az érdekes, hogy az ELTE kampusz egy kilométeres körzetében is megvan a szellemi tőke ahhoz, hogy ilyeneket meg lehessen csinálni. Ki lehetne fejleszteni olyan eszközöket, amikkel megnéznék a daganat genetikai képét, kiszedjék és elszaporítják a megfelelő immunsejteket. Laborban meg tudják csinálni, de először úgy kell kifejleszteni, hogy kórházban is végrehajtható legyen. Utána már egy jól képzett asszisztens is el tudja végezni a kezelést.

De nagyon sok olyan terület van, ahol a különböző tudományágak egymásra hatásával sok jó és szép dologt lehet csinálni a biológia területén. Szerintem elég nagy igény is van erre.

– Az Ön honlapján a *Press & Media* rovat listáján mintegy 450 tétel van a médiamegjelenéseiről. Miért tartja fontosnak ennek a vezetését és közvételét?

– Szeretném a diákokat közelebb hozni a tudományhoz, sőt a kutatócsoportomban is szívesen látnám őket. Sehoh a világon nem tudnak a kutatólaboratóriumok a legjobbaknak olyan fizetést adni, amely versenyképes lenne a nagy iparvállalatokéival. Viszont a tudományban az eredményeket közlő cikkek jóvoltából a szerzők nem maradnak rejtve, ezért szeretnék a remek munkát végző diákjaimnak meg a csoportomnak reklámot csinálni.

Ebben jó partner az ELTE sajtóosztálya, akik az egyetem nevét szeretnék minél többször az itt elért eredmények ismertetésével a sajtóba juttatni. Az is cél, hogy a jó diákok az ELTE-re jöjjenek. Ennek van egy másik vetülete is. Sok okos (versenygyőztes) diákot levadásznak már a hazai gimnáziumokban a nagy angol és amerikai egyetemek ügynökei, és jó ösztöndíjakkal külföldre csábítják őket. Szerintem jó lenne, ha minél többen itthon maradnának, és ehhez is segítséget nyújthat ez a nyilvánosság.

TRUPKA ZOLTÁN