

Csermely Péter

HOGYAN TUDJUK MEGVÁLTOZTATNI A BENNÜNK LÉVŐ, ÉS A MINKET KÖRÜLVEVŐ HÁLÓZATOKAT?

(Akadémiai székfoglaló előadás, 2014)¹

Bevezető

Az előadásra készülve nagyon sok olyan levelet kaptam kedves barátaimtól, amelyben nem kívántak nekem semmi jót. Sokan ilyesmit írtak: „Kedves Péter! Miután tudom, hogy Édesanyád színésznő volt – még hozzá korosztályának legjobbjá – úgy gondolom, hogy neked sem lesz nehéz kiállnod közönség elé.”

Tisztelt Hölgyeim és Uraim! Tisztelt Osztályelnök Úr! Tisztelt volt Köztársasági Elnök Úr! Tisztelt Alelnök Urak! Tisztelt Főtitkár Úr! Tisztelt Főtitkár-helyettes Asszony! Tisztelt Püspök Úr! Kedves Osztálytársaim! Kedves Barátaim!

Így, Előttetek állva most már tudom, hogy a levélíróknak nem volt igaza. Egy ilyen felsorolás után, ilyen kiváló emberek előtt nagyon nehéz egy előadást megtartani. Ezért is döntöttem úgy, hogy a hálózatkutatásról szóló székfoglaló előadásom előtt három olyan történetet mesélek el, amelyek mindegyike a tudomány szépségéről szól.

A kémcsőbe potyogó cink esete: Soha ne add fel!

Az első történet 1985-ben indult, amikor Amerikában Martonosi Antalnál kitanultam azt, hogy hogyan lehet a sejten belüli kalcium koncentrációját megmérni. Ezt az akkor igen modern mérési technikát aztán elhoztam Magyarországra. Kiderült, hogy majd egy éven keresztül minden amerikai eredményem idehaza reprodukálhatatlan volt. A kapitalizmusban lehetett kalcium-koncentrációt mérni, a szocializmusban meg nem lehetett kalcium-koncentrációt mérni. Nagyon el voltam keseredve. Úgy gondoltam akkor, hogy ez a mérés lehetett volna nekem a jövőm, hiszen én lehettem volna a „kalcium-mérő magyar”. Az elkeseredésem egészen addig tartott, amíg egy plazmaemissziós spektroszkópia mérés kontrollkísérletében azt is megmértük, hogy a desztillált víznek mekkora a kalciumtartalma. Nem volt neki. Ezzel szemben – óriási megdöbbenésemre – kiderült, hogy a laboratóriumunkban található desztillált víz mikromólos mennyiségű cinket tartalmazott, holott a desztillált vízben semennyi cinknek nem lett volna szabad lennie. Szorgos nyomozó munka után rájöttem, hogy a laboratórium mennyezetét cink oxidos festékekkel kenték be. Ez a festék láthatatlan szemcsék formájában belepotyogott a desztillált vízbe. A vízben oldott cink gátolta a kalcium ionok kötődését. Ezért nem lehetett az amerikai eredményeimet reprodukálni Budapesten. Ebből a meglepő tényből egy egész sorozatnyi célzott kísérlet következett, aminek a vége az lett, hogy felfedeztük, hogy bizony a cink ionok is részt vesznek a limfociták jelátvitelében.² Azóta az is kiderült, hogy a cink az idegsejtek jelátvitelében is alapvető szerepet tölt be, azaz a limfociták és az idegsejtek ebből a szempontból

¹A levelező tagi székfoglaló előadás 2014. február 11.-én hangzott el. A szövegét a Magyar Tudományos Akadémia adta ki 2014-ben. ISSN: 1419-8959, ISBN: 978-963-508-717-4.

²Csermely, P. – Fodor, P. – Somogyi, J. 1987. The tumor promoter tetradecanoylphorbol-13-acetate elicits the redistribution of heavy metals in subcellular fractions of rabbit thymocytes as measured by plasma emission spectroscopy. *Carcinogenesis* 8: 1663–1666.

is eléggé hasonlítanak egymásra. Érdekes és az igazán meglepő eredményekre jellemző helyzet, hogy azokat a cikkeket, amelyeket ebben az időszakban, az 1980-as évek végén a cink jelátviteli szerepéről megjelentettünk,³ az utóbbi tíz évben újra idézni kezdték.

Az első történetem tanulsága az, hogy soha nem szabad feladni. Nekünk ez a mottó (amely a Dalai Láma mondása) a családban a falon, központi helyen van. A „*Soha ne add fel!*” mottója messze nem csupán a tudományos kutatás állhatatosságára, hanem az emberi élet egészére igaz. Igazán tartós örömet, igazán tartós eredményt csak akkor érhetünk el, ha nem keseredünk el a kudarcoktól, ha nem sajnáljuk és sajnáltatjuk önmagunkat, ha megmarad a hitünk, ha soha nem adjuk fel.

Egy váratlan folt a kontrollkísérletben: Az eredményt nem akarni, hanem elfogadni kell

A második történetem a kilencvenes évek elején játszódik. Ekkor C. Ronald Kahnnál dolgoztam a Harvard Egyetemen, ahol az volt a feladatom, hogy az izolált inzulin receptort egy másik izolált fehérjével, a kilencven kilodaltonos hő-sokk fehérjével rakjam össze egy kémcsőbe, és nézzem meg, hogy vajon foszforilálja-e az inzulin receptor a hő-sokk fehérjét.

Izoláltam a fehérjéket, összeraktam őket, és nagy büszkeséggel mentem a főnökömhöz, hogy jelentsem neki: a kísérlet sikerrel járt. A hő-sokk fehérjét valóban foszforilálta az inzulin receptor. Ez volt az a pillanat, amit egy életre megjegyeztem a tudományos fejlődésemben. Ron ugyanis erre azt mondta, hogy: „*Péter, ez bizony szép dolog. Tényleg látszik ebből a kísérletes eredményből, hogy a hő-sokk fehérjét foszforilálta az inzulin receptor. No, de mi ez folt a csücskén ennek az autoradiogramnak??? Ez lenne a kontroll. Ez lenne a hő-sokk fehérje maga. Ez is foszforilálta saját magát?! Hát ezt nem vetted észre, Péter? Ez az igazi meglepetés! Nem az, amit te kaptál!*” Ez egy nagyon-nagyon – hogyan mondjam – mélyreható üzenet volt.

Ron felfedezése egy évnyi szorgos munkára készítetett. Kiderült, hogy bizony, a kilencven kilodaltonos hő-sokk fehérjének van egy ATP-kötőhelye, bizony ez képes foszforilációs reakciókra, és bizony az adenosin-trifoszfát nagy szerepet játszik ennek a hő-sokk fehérjének a működésében.⁴ Később kiderült, hogy ez az N-terminális ATP-kötőhely és a C-terminálisán is van egy ATP-kötőhelye ennek a fehérjének. A C-terminális kötőhelyet *Sóti Csaba* barátom fedezte fel.⁵ A két kötőhely felfedezése azért is volt nagyon fontos és érdekes, mert teljesen új szerkezetű ATP-kötőhelyek ezek. Emiatt egyáltalán nem konvencionális eszközökkel kellett megvizsgálni és bebizonyítani, hogy igen, ezek a fehérjék valóban kötik az adenosin-trifoszfátot. Az új kötőhely-szerkezet miatt sem meglepő az, hogy ezeknek az ATP-kötőhelyeknek mindegyike új típusú, rákellenes gyógyszerek kifejlesztéséhez vezetett el, amelyeket jelenleg már a klinikai gyakorlatban is használnak.

A második történetemnek a legfontosabb tanulságát úgy tudom megfogalmazni, hogy az eredményt bizony nem akarni, hanem elfogadni kell. Ez megint egy olyan üzenet, amely messze túlmutat azon, amit a tudományos kutatásban csinálunk, és az egész életre igaz. Ha az életünket nem úgy éljük le, hogy mindig mindent görcsösen akarunk benne, akkor marad időnk arra, hogy észrevegyük azokat a csodákat, amelyeket az élet minden akarás nélkül a lábunk elé terít. A nyugati civilizációban élő, bal agyfélteke-domináns embernek ez egy különösen fontos üzenet.

³Csermely, P. – Szamel, M. – Resch, K. – Somogyi, J. 1988. Zinc can increase the activity of protein kinase C and contributes to its binding to plasma membranes in T lymphocytes. *J. Biol. Chem.* 263: 6487–6490; Csermely, P. – Somogyi, J. 1989. Zinc as a possible mediator of signal transduction in T lymphocytes. *Acta Physiol. Hung.* 74: 195–199.

⁴Csermely, P. – Kahn, C.R. 1991. The 90-kDa heat shock protein (hsp-90) possesses an ATP binding site and autophosphorylating activity. *J. Biol. Chem.* 266: 4943–4950; Csermely, P. – Kajtár, J. – Hollósi, M. – Jalsovszky, G. – Holly, S. – Kahn, C.R. – Gergely, P. Jr. – Sóti, Cs. – Mihály, K. – Somogyi, J. 1993. ATP induces a conformational change of the 90-kDa heat shock protein (hsp90). *J. Biol. Chem.* 268: 1901–1907.

⁵Sóti, Cs. – Rácz, A. – Csermely, P. 2002). A nucleotide-dependent molecular switch controls ATP binding at the C-terminal domain of Hsp90: N-terminal nucleotide binding unmasks a C-terminal binding pocket. *J. Biol. Chem.* 277: 7066–7075.

Egy váratlanul izgalmas könyv: A távoli területek kombinációja az igazi kreativitás

1998-ra az előbb említett kilencven kilodaltonos hő-sokk fehérjéről már tudtuk, hogy nem egy szomszédja van – az az inzulin receptor például, amelyet az előző történetemben említettem – hanem legalább ezer. Az 1998-as évben megjelent azonban egy olyan cikk, amelyen nagyon mélyen elgondolkodtam. *Susanna Rutherford és Susan Lindquist* a *Nature*-ben írták le, hogy a kilencven kilodaltonos hő-sokk fehérje képes az evolúció sebességét szabályozni.⁶ Már akkor meggyőződésemmé vált (de mind a mai napig még nem következett be), hogy ezért a felfedezésért egyszer Nobel-díjat fognak adni. Nem csak azért tartom ezt a cikket új irányt mutató, korszakos felfedezésnek, mert egy olyan jelenségnek, az evolúció sebessége szabályozásának, az első molekuláris mechanizmusára mutatott rá, amelyről fogalmunk sem volt, hogy hogyan is szabályozódik. Azért is korszakos felfedezésnek tartom a munkát, mert egy olyan újfajta szabályozási típusra mutatott rá, ami nem úgy működik, hogy „A” fehérje szabályozza „B” fehérjét, hanem úgy, hogy fehérjék százai, ezrei együttesen szabályoznak egyetlen jelenséget.

1998-tól éveken át foglalkoztatott ez a kérdés. Hogy a csudába lehet az, hogy ezer fehérje egyetlenegy hatást képes szabályozni, például az evolúció sebességét? Melyik az a módszer vajon, amellyel azt lehet megvizsgálni, hogy hogyan hat kölcsön ezer fehérje egymással, és hogyan lesz ebből a milliárdnyi kölcsönhatásból egyetlen eredmény?

Magyarország egy nagyon szerencsés ország. Azért vagyunk nagyon szerencsések, mert kicsik vagyunk. Mivel Magyarország ilyen kicsi, ezért nagyon kevés olyan szakember van, aki pontosan ugyanazon a szakterületen dolgozik, mint az ember saját maga. Például a hő-sokk fehérjékkel *Vígh László* barátom laboratóriumán kívül sok mindenki más ebben az országban nem nagyon foglalkozik. Éppen ezért, ha egy magyar tudós nem akarja elunni magát nagyon hamar, akkor olyan kollégákkal kell beszélgetnie, akiknek látszólag semmi közük nincsen ahhoz a tudományterülethez, amelyet ő vizsgál. Nagy szerencsém, hogy *Vicsek Tamás* a barátomnak tudhatom. Így hát Vicsek Tamást is megkérdeztem sok mindenki más mellett, hogy mi az a módszer, amivel ezer fehérje egyetlen hatását le lehet írni. Tamás felhívta a figyelmemet *Barabási László* – külön nagy öröm a számomra, hogy Laci el tudott jönni a mai napon, és itt ül a hallgatóság soraiban – „*Behálózva*” című könyvére.⁷ A „*Behálózva*” című könyv egy új világot nyitott meg előttem. Úgy is mondhatnám, hogy Laci ezzel engem egy életre behálózott. Ez a könyv megmutatta nekem, hogy a hálózatkutatás valóban egy olyan eszköztárat ad az emberek kezébe, amivel meg lehet válaszolni azt a kérdést, hogy ezer fehérjének hogyan lehet egyetlen közös hatása.

Az az értékes tapasztalat, hogy az egymáshoz nagyon nem közeli tudományterületeket képviselő kutatók egymásnak igenis nagyon-nagyon alapvető ötleteket tudnak adni, egy egész életre szóló tapasztalásommá vált. A saját hálózatos munkacsoportom (www.linkgroup.hu) is egy ilyen multidiszciplináris munkacsoport. Poincarét szeretném idézni, aki több mint száz évvel ezelőtt a matematika módszertáráról megjelent könyvében⁸ írta le, hogy az igazi kreativitás a távol eső területeknek a kombinációjából adódhat össze. Az a megközelítés tehát, hogy látszólag össze nem függő tudományterületeket, vagy gondolatokat próbál meg az ember mégiscsak összefűzni, igencsak gyümölcsöző lehet.

⁶Rutherford, S.L. – Lindquist S. 1998. Hsp90 as a capacitor for morphological evolution. *Nature* 396: 336–342.

⁷Barabási, L. 2002. *Linked*. Perseus Book Group.

⁸Poincaré, H. 1908. *The foundations of science*. Science Press, New York.

Mennyire hasonlóak a bennünk lévő és a minket körülvevő hálózatok?

Az elmúlt másfél évtizedben kiderül, hogy nagyon sok olyan tulajdonsága van a természetben előforduló hálózatoknak, amelyek közösek.⁹ Az a megdöbbentő ebben az állításban, hogy szinte teljesen mindegy, hogy milyen komplex rendszert ír le az adott hálózat, egyetlen fehérje szerkezetét, egy egész fehérje seregletnek a kapcsolatrendszerét, a sejtjeink kapcsolatrendszerét, például az agyunkat, vagy pedig az egész emberi társadalmat. Ezek a hálózatok mind-mind kisvilágok, azaz a nódusaik nagyon rövid utakkal vannak összekötve egymással. Ezen hálózatok mindegyikében szerepelnek csomópontok, tehát olyan nódusok, amelyeknek lényegesen több kapcsolata van, mint a hálózat többi tagjának. A hasonlóságok arra a fontos következtetésre is elvezetnek, hogy a biológiai hálózatokra akkor is érdemes figyelniük, amikor a saját emberi életünkről beszélünk. Ennek az az oka, hogy a biológiai hálózatok már hárommilliárd éve tanulnak, és az ember messze nem jutott még el a generációi számában arra a tapasztalati tömegre, amelyet egy biológiai hálózat az évmilliárdok során magában már rögzített.

Hogyan változnak meg a bennünk lévő és a minket körülvevő hálózatok: mit tud az élesztő, amit mi, emberek nem tudunk?

A továbbiakban három olyan megfigyelést szeretnék megosztani a jelenlévőkkel, amelyek valamelyest válaszolni tudnak arra a kérdésre, hogy „*Hogyan változnak meg a bennünk lévő, és a minket körülvevő hálózatok?*”? Az első hálózatos alkalmazkodási mechanizmust *Mihalik Ágoston* barátommal találtuk meg.¹⁰ (Mihalik Ágoston tudományos diákköri hallgató volt akkor, amikor ezt vizsgálta, jelenleg Angliában kutat PhD hallgatóként.) Ágostonnal az élesztő fehérje-fehérje kölcsönhatási hálózatát vizsgáltuk az élesztő nyugalmi helyzetében és stressz után. Az élesztő esetén a nyugalmi helyzet iszonyatosan gyors osztódást jelent (ilyenkor fut ki az élesztő a pohárból). Az élesztőnek nagyon könnyű stresszt okozni: az élesztősejt stresszként éli meg, ha felmelegítem, ha lehütöm, ha több élelmiszert adok neki, és azt is, ha kevesebbet. Az élesztő fehérje-fehérje kölcsönhatási hálózata nyugalmi állapotban egy fehérjegyár, ami az osztódó élesztősejteknek az alapanyagát termeli. Minden ez alá a feladat alá van rendelve egy gyorsan osztódó élesztőnek a fehérje-fehérje kölcsönhatási hálózatában. A fehérjehálózat közepén a riboszóma és azok a fehérjék vannak, amelyek az új fehérjék szintéziséért és a sejtosztódás előkészítéséért felelősek.

Hogyan változik meg ez a fehérje-fehérje kölcsönhatási hálózat a stressz hatására? Elveszti a fontosságát a riboszóma és minden olyan fehérjecsoport, amely a fehérjék szintézisét, az új sejt megszületését segíti elő. A fehérjék masszív mennyiségű szintézisére a stresszben nincs szükség, de nincs is lehetőség, hiszen ilyenkor nagyon kevés a sejt energia. Ugyanakkor a stresszben egy sor olyan funkció válik nagyon fontossá, amelyek az élesztő sejt túlélését segítik. A stressz során a túlélést segítő funkciók úgy szerveződnek a fehérje-fehérje kölcsönhatási hálózatban, hogy azok a fehérjék, amelyek az egyes túlélési funkciókat kódolják, nagyon szoros és nagyon tartós kapcsolatba lépnek egymással. Hálózatos nyelvezetben ezt úgy tudjuk elmondani, hogy azok a csoportok, amelyek a fehérje-fehérje kölcsönhatási hálózatokon belül vannak, a stressz hatására nagyon szoros kapcsolatrendszer alakítanak ki egymással. Ezzel szemben a nem stresszelt élesztőben ugyanezek a csoportok egymásba átfolyva, egymással nagyon-nagy átfedésben, egymástól nagyon megkülönböztethetetlenül vannak jelen az élesztősejtben.

Összefoglalva az eddigiekben ismertetett első példám úgy fogalmazhatok, hogy stressz hatására az élesztő fehérje-fehérje kölcsönhatási hálózatának a csoportjai szétválnak, és egymástól elkülönülnek. Ezt a választ az emberek is ismerik. Társadalmi válság esetén a társadalmi

⁹Csermely P. 2005. *A rejtett hálózatok ereje*. Vince kiadó; Csermely P. 2009. *Weak links*. Springer Verlag, Heidelberg.

¹⁰Mihalik, Á. – Csermely, P. 2011. Heat shock partially dissociates the overlapping modules of the yeast protein-protein interaction network: a systems level model of adaptation. *PLoS Comput. Biol.* 7: e1002187.

hálózatokban erősen érzékelhető a „fogjunk össze”, a „legalább a mi kis csoportunk fogjon össze” reflexválasza. De van egy olyan válaszjelenség, amelyet az élesztő tud, és amelyet mi, emberek nem annyira tudunk. Az élesztő tudja, hogy a válságban az egyik legfontosabb túlélési válasz az, hogy a csoportok között fenn kell tartani a kapcsolatokat. Sőt! Éppen a válságban az igen távoli csoportok között új- és új kapcsolatokat kell teremteni. Ezzel összhangban azt találtuk, hogy számos olyan fehérje jelenik meg az élesztőben a stressz alkalmával, amelyek egymástól nagyon távoli csoportokat kötnék össze. Az emberi krízishelyzetekben ez a válasz sokkal ritkább. Érdeemes tehát abból a szempontból is megfigyelnünk a biológiai hálózatokat, hogy saját viselkedési mintázatainkat is át tudjuk alakítani a társadalmi túlélés érdekében.

Hogyan változnak meg a bennünk lévő és a minket körülvevő hálózatok: plasztikus és rigid hálózatok egymásba alakulása

A második hálózatos alkalmazkodási mechanizmus két egymástól nagyon különböző komplex rendszer leírásával közelíthető meg. Az egyik fajta rendszer plasztikus. Az ilyen rendszer olyan puha, mint mondjuk ez a kabát, ami most éppen rajtam van. Ennek a kabátnak az a tulajdonsága, hogy adaptálódik ahhoz a formához, amire rákerül. Jelenleg az én formámhoz adaptálódott, de ha ezt a kabátot én most ledobnám a földre (ne aggódjanak, nem fogom megtenni...), akkor a padló formájához adaptálna. Tehát egy ilyen puha, plasztikus rendszer gyors adaptációra képes. Úgy is mondhatnám, hogy ez az előnye egyben a legnagyobb hátránya is, mert ha teljesen plasztikus, mást sem tud csinálni, csak adaptálódni.

Ezzel szemben egy olyan merev rendszer, mint ez az akadémiai pulpitus, ami itt van előttem, nem képes adaptálódni. Az akadémiai pulpitus egy optimalizált helyzetben rögzítette a formáját. Arra szolgál, hogy mögöttesen tartani egy székfoglaló előadást, és közben rá lehessen tenni a számítógépet. Az akadémiai pulpitus tehát csak egy dolgot tud. De! Ezt az egy dolgot az akadémiai pulpitus nagyon jól tudja, mert egész élete során emlékszik arra, hogy mi ennek a feladatnak az optimális megoldása. A merev rendszereknek az az óriási előnye, hogy nagy az emlékezőképességük, azaz megőrzik azt a tulajdonságot, amelyet valaha megtanultak. Ugyanakkor a merev rendszerek az az óriási hátránya, hogy nem képesek ezen változtatni, azaz nem képesek az adaptációra. A plasztikus rendszereknek az az előnye, hogy képesek adaptálódni, de az a hátránya, hogy nincsen memóriájuk, azaz nem képesek megőrizni az adaptáció eredményét.

Ezt a tulajdonságot az idegtudományban a „stability plasticity dilemma”-nak nevezték el körülbelül tíz évvel ezelőtt.¹¹ Amikor 2012. májusában a Rockefeller Alapítvány meghívására a bellagioi Serbelloni palotában tölthettem egy hónapot, egy review¹² megírása közben kezdtek érlelődni bennem azok a gondolatok, hogy ez a plasztikus/merev viselkedés messze nemcsak az agyunkra, hanem minden más komplex rendszerre is egyformán igaz. Erről azóta számos cikket közöltünk.¹³ Közben az is kiderült, hogy a komplex rendszerek változtatni tudják a merev/plasztikus állapotukat. Amikor merev állapotból plasztikus állapotba mennek át, akkor a tanulóképességük nő meg. Amikor pedig plasztikus állapotból merev állapotba mennek át, akkor az optimumot kiválasztó és megtartó képességük, azaz a memória-képességük nő meg. Egy komplex rendszer akkor tud optimálisan alkalmazkodni a környezetének a megváltozásaihoz, ha mind a két irányba változik. Plasztikusból merev lesz, és utána merevből plasztikus. A komplex rendszerek nagyon sokszor ezt a változássorozatot ciklikusan többször lejátszzák.

¹¹Mermillod, M. – Bugajska, A. – Bonin P. 2013. The stability-plasticity dilemma: investigating the continuum from catastrophic forgetting to age-limited learning effects. *Front Psychol.* 4: 504.

¹²Gyurkó, D. – Söti, C. – Steták, A. – Csermely, P. 2014. System level mechanisms of adaptation, learning, memory formation and evolvability: the role of chaperone and other networks. *Curr. Prot. Pept. Sci.* nyomtatás alatt, preprint: <http://arxiv.org/abs/1206.0094>.

¹³Gáspár, E.M. – Csermely, P. 2012. Rigidity and flexibility of biological networks. *Briefings Funct. Genomics* 11: 443–456; Csermely, P. – Korcsmáros, T. – Kiss, H.J.M. – London, G. – Nussinov, R. 2013. Structure and dynamics of biological networks: a novel paradigm of drug discovery. A comprehensive review. *Pharmacol. Therap.* 138: 333–408.

A következő részben három példát mutatok be a plasztikus és a merev rendszerek különbségeire. Az első példa a fehérjék példája. A példa főszereplői azok a molekuláris chaperonok, hősokk fehérjék, amelyeket a második történetem kapcsán már említettem. A chaperonok arra való, hogy segítsék a sejtben lévő többi fehérjének a betekerődését. Hogyan segítik ezt a folyamatot? Ugy, hogy először széthúzzák a betekeredésre váró fehérjéket. Ez történhet úgy is, hogy rájuk „ülnek”, és összenyomják őket, de akár úgy is, hogy a két szélüket széthúzzák. A lényeg ugyanaz. Amikor a betekerődő fehérje megfeszült azért, mert a chaperonok (adenozin-trifoszfát energiájának a felhasználásával) őt széthúzták, akkor a betekerődő fehérje egy merevebb állapotba került annál, mint amiben előzőleg volt. A széthúzás után a molekuláris chaperonok eleresztik a betekerődő fehérjét. Az eleresztés során a betekerődő fehérje puhább, plasztikusabb lesz, és így esélye lesz arra, hogy megtalálja a saját natív, helyes állapotát. Ez a ciklus többször ismétlődik. Ha az első kör után nem sikerült még megtalálni a betekerődő fehérjének a helyes állapotát, tehát nem sikerült ebben a merev → plasztikus átmenetben egy optimumhoz eljutnia, akkor utána megint széthúzza a molekuláris chaperon. Ebben a második körben a plasztikus állapotból újra merev állapotot vesz fel a betekerődő fehérje, majd megint elereszti őt a molekuláris chaperon, azaz merev állapotból újra plasztikus állapotúvá válik, és így tovább.¹⁴ Tehát a fehérjék segített betekeredése a szervezeten belül plasztikus → merev állapotváltozások sorozataként fogható fel. Ennek az eredményeként a fehérje vagy megtalálja az optimális szerkezetet, a globális optimumot, vagy sem.

A matematikában a simulated annealing optimalizációs folyamatát általában úgy végzik, hogy csak egyszer melegítik fel a rendszert (ahol a „felmelegítést” persze csak képletesen értem), és utána csak egyszer hűtik le. Ha ezt a folyamatot úgy képzeljük el, hogy a lehűtés után a rendszert felmelegítjük még egyszer, majd lehűtjük megint, majd felmelegítjük még egyszer, majd lehűtjük megint, akkor a globális optimumot nagyobb hatékonysággal lehet megtalálni, semmint hogyha ezt a fűtési/hűtési ciklust csak egyszer csináltuk volna meg.¹⁵

A második példám a rákos őssejteknek a példája. Egyre több kísérletes eredmény igazolja azt, hogy a rákot leginkább fenntartó sejt típus, amelyet rákos őssejteknek hívunk, ugyanilyen merev és plasztikus állapotok között ingadozik.¹⁶ A probléma a következő: a rák ellen ható gyógyszerek döntő többsége vagy a rákos őssejt merev állapota ellen, vagy a plasztikus állapota ellen hatékony. Ezeket a rákellenes terápiákat sajnos nagyon jól ki tudja kerülni a rákos őssejt, amely változtatni képes a merev és plasztikus állapotait. A rákos őssejt merev és plasztikus állapotok közötti változásait nem utolsó sorban az okozza, hogy az ezeket a sejteket felépítő hálózatok plasztikussága, illetve merevsége a környezet változásainak hatására megváltozik. Nagyon izgalmas lesz majd az a gyógyszerfejlesztési stratégia, ahol egyszerre lehet majd plasztikus és merev állapot ellen gyógyszereket találni és alkalmazni ilyen típusú betegségeknél.

A harmadik példám a plasztikus és merev állapotok váltakozására az idegsejt maga. Az Amerikai Tudományos Akadémia lapjában, a PNAS-ben 2011-ben jelent meg Bassett és munkatársainak egy igen érdekes cikke,¹⁷ amelyben fMRI eljárással mérték, hogy egy egyszerű, zongorajátékot imitáló tanulási folyamat során hogyan változott meg egészséges, önkéntes embereknek az agya. A mérési eredményeket abból a szempontból értékelték ki, hogy az aktív idegsejtek milyen más, aktív idegsejtekkel voltak egy csoportban. Úgy definiálták az agynak a

¹⁴Csermely, P. 1999. The “chaperone-percolator” model: a possible molecular mechanism of Anfinsen-cage type chaperone action. *BioEssays* 21: 959–965; Tompa, P. – Csermely, P. 2004. The role of structural disorder in RNA- and protein chaperone function. *FASEB J.* 18: 1169–1175.

¹⁵Möbius, A. – Nekliudov, A. – Díaz-Sánchez, A. – Hoffmann, K.H. – Fachat, A. – Schreiber, M. 1997. Optimization by thermal cycling. *Phys. Rev. Lett.* 79: 4297–4301.

¹⁶Csermely, P. – Hódsági, J. – Korcsmáros, T. – Módos, D. – Perez-Lopez, A.R. – Szalay, K. – Veres, D.V. – Lenti, K. – Wu, L.Y. – Zhang, X.S. 2014. Cancer stem cells display extremely large evolvability: alternating plastic and rigid networks as a potential mechanism. Network models, novel therapeutic target strategies and the contributions of hypoxia, inflammation and cellular senescence. *Seminars in Cancer Biology*, nyomtatás alatt.

¹⁷Bassett, D.S. – Wymbs, N.F. – Porter, M.A. – Mucha, P.J. – Carlson, J.M. – Grafton, S.T. 2011. Dynamic reconfiguration of human brain networks during learning. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 108: 7641–7646.

plaszticitását ebben a kísérletben, hogyha az aktív idegsejtek elhagyták a tanulás során azt az eredeti aktív idegsejt-csoportot, amelynek eredetileg a tagjai voltak, és egy másik aktív idegsejt csoport tagjaivá váltak, akkor azt mondták: az agy plasztikus. Ha az aktív idegsejtek nem hagyták el az eredeti csoportjukat, akkor azt mondták: az agy merev. A tanulási folyamat során a magukat csoporthoz rögzítő, tehát a merevnek tartott idegsejtek száma megnőtt. Ha nagyon egyszerűsíttem az üzenetet – és itt elnézést kérek az akadémia idegtudománnyal foglalkozó tagjaitól, akik megtisztelték az előadásomat a jelenlétükkel –, akkor azt tudom mondani, hogy tanulás közben az agy merevedik. Nagyon érdekes az az eredménye is az idézett kutatócsoportnak (és most megint elnézést kérek az egyszerűsítését), hogy az eleve „merev agyú” emberek képtelenek voltak hatékonyan tanulni. Ez az egyszerűsített értelmezés persze szinte közhely, de milyen nagyszerű, hogy ez a megfigyelés hálózatos szempontból is bizonyítható.

Az utolsó példám a kismadarak énektanulása. Akik madártannal foglalkoznak – a biológiai osztálynak számos tagja vagy tudományos alapon, vagy hobbyként imádja a madarakat – azok tudják, hogy az énektanulás fontossága leginkább a hím kismadaraknál figyelhető meg. Ugyanis egy hím kismadárnak nem nagyon lesz nőstény párja akkor, hogyha rosszul énekel. Azaz a hím kismadár számára létfontosságú, hogy szépen énekeljen. Derégnaucourt-nak és munkatársainak 2005-ben a *Nature*-ben megjelent közleménye¹⁸ nagyon szépen megmutatta, hogy a kismadaraknak akkor, amikor az első nap kikerülnek a párválasztó színtérre madárkisfiúként, és megtanulják életük első énekét, gyönyörűen fejlődik az énektudása a nap folyamán. A nap végére már egészen bonyolult trillákat énekelnek. De mi történik utána? Éjjel, madáralvás közben a kismadarak jelentős részben elfelejtik a megtanult énektudást, és másnap kezdenek a tanulást majdnem újra. Ennyire hülye lenne az evolúció, hogy ilyen madarakat fejlesztett ki? Nem! Amikor a kismadarak „újra” megtanulnak egy éneket, az nem pontosan ugyanaz lesz, mint ami az előző napi volt, hanem annál jobb. Majd megint elfelejtenek ebből az énekből egy darabot, és ismét megtanulnak egy még jobb éneket. Nem lehet nem észrevenni ebben a folyamatban azt, hogy a kismadarak agya, az előzőleg összehasonlított, bár nem madárpéldán megvizsgált ideghálózatos példával összevetve, merevebbé válik akkor, amikor megtanult egy éneket, aztán plasztikussá kell, hogy váljon azért, hogy megtanuljon egy újabb éneket. A kismadár énektudása csak akkor lesz optimális, ha az agya legalább húsz-harminc ilyen merev → plasztikus ciklust végigjárt.

Ennek a példának az a tanulsága, hogy egyszer megtanulni valamit nem elég. Ha a mai napon megtaláljuk életünk első ötletét, és ragaszkodunk hozzá, akkor soha nem lesz második ötletünk. Ha az első ötletünket a tulajdonunkként kezeljük, és rettegünk attól, hogy elveszíthetjük, akkor soha nem lesz az elsőnél jobb ötletünk, mert soha nem leszünk képesek elereszteni az első ötletünket. Ez a tanulság megint csak olyan, ami messze nem csak a tanulási folyamatokra, hanem az ember egész életére igaz.

A kreativitás hálózatos értelmezése

A kismadarak énektanulásával és az egész hálózatos merev → plasztikus átmenetekkel nagyon szorosan összefügg a kreativitás hálózatos értelmezése. Ha valakit megkérdeznék most a teremben, hogy mi is az a kreativitás, valószínűleg valami olyasmit mondana, hogy a kreativitás valami rendkívüli, érdekes, új, meglepő dolog. Aki kreatív, az olyasmit tesz, amire nem számítottunk, ami tényleg új, ami meglepő, ami originális, eredeti. A kreativitás tehát nagyon összefügg a játékosággal, a plasztikus, a sok mindenre figyelő, és a sok mindenre reagáló állapottal.

Bolyai Farkas „*Az aritmetika eleje*” című könyvében így fogalmazta meg a játék gondolatformáló erejét: „*Mindenekfelett játszódjék és nőjön a gyermek: a szünetlen való tanítás elnyomja a növés erejét, s az eszét, mint az országút, olyan meddővé teszi.*”¹⁹ Hálózatos módon ezt talán úgy lehetne

¹⁸Derégnaucourt, S. – Mitra, P.P. – Fehér, O. – Pytte, C. – Tchernichovski, O. 2005. How sleep affects the developmental learning of bird song. *Nature* 433: 710–716.

¹⁹Bolyai, F. 1830. *Az aritmetika eleje*. Felső Visti Kali József, Marosvásárhely.

megfogalmazni, hogy a kreatív nódus a hálózatoknak az az eleme, amelyik nem rögzíti magát egy bizonyos hálózatos csoporthoz, hanem nagyon intenzíven, nagyon dinamikusan megváltoztatja a helyét a hálózatokban.²⁰ Nem lehet nem észrevenni, hogy a kreatív nódus pontosan az a csoportváltoztató aktív idegsejt, amely az előző példában a tanulás záloga volt. Hadd utaljak vissza a korábban említett Poincaré idézetre is. Egy kreatív nódus a vándorlásai során olyan ismereteket szed össze, amelyek mindegyike egymástól addig elzárt, és nagyon különböző területről érkezett. Ha a kreatív nódus ezeket az ismereteket összegzi, olyan megoldásokra képes, amelyek gyökeresen újak lesznek, tehát kreatívak.

Fontos azonban megjegyezni azt is, hogy nem minden fajta kreativitás hasznos. Ha egy villa úgy dönt, hogy ezentúl nem villaszerűen viselkedik, hanem úgy állnak majd a fogai, mint egy szénaboglya, az lehet, hogy egy nagyon játékos tett, de kreatívnek nem biztos, hogy mondanám, mert az ilyen villa bizony evésre valószínűleg nem nagyon lesz használható. (Hacsak nem pálcikaként használjuk valami kínai étteremben, avagy esetleg fejkavarásra.) Nem annyira kreatívnek mondható tehát ez a viselkedés, hanem talán inkább lázadónak, nonkonformnak.

A fentiekből következően a kreativitásban nemcsak a plasztikus viselkedés, az eredetiség, a meglepetés a fontos, hanem ennek ötvöződnie kell egyfajta minőséggel, hasznossággal, tradícióval, azaz egyfajta merev viselkedéssel is. Míg a plasztikus, játékos viselkedés explorál, azaz felfedezi a lehetséges megoldási módokat, addig a merev viselkedés szelektál a korábban megtalált módszerek között, és kiválasztja belőlük az optimálisat.

A kreativitás kettős természetét azzal a mottóval lehet összegezni, hogy akkor viselkedünk úgyesen az életünkben, ha a páros napokon idős emberek tudunk lenni, a páratlan napokon pedig fiatalok. Ez a jelen lévő fiatalasszonyoknak és fiatalembereknek – a terem kilencven százalékanak, hiszen nem a biológiai, hanem a belső kor a lényeg – éppen olyan fontos üzenet, mint az idősebbeknek.

Hogyan tudjuk megváltoztatni a bennünk lévő, és a minket körülvevő hálózatokat?

A székfoglaló előadásom végéhez közeledve ideje lenne válaszolnom az előadás címében feltett kérdésre, azaz arra, hogy „*Hogyan tudjuk megváltoztatni a bennünk lévő és a minket körülvevő hálózatokat?*” A kérdésre adott választ három gondolatban foglalom össze.

Az első gondolat lényege, hogy nagyon nem mindegy a beavatkozás tervezésekor, hogy az a hálózat, amelyiket meg szeretnénk változtatni vajon plasztikus-e, avagy merev? Teljesen más eszközökkel kell ugyanis hozzányúlni egy plasztikus és egy merev hálózathoz. Miért? Egy plasztikus hálózat, például ez a kabát itt rajtam, igen gyorsan eltünteti azt a hatást, ami őt éri. Ezzel ellentétben, egy merev hálózatban a hatások nem tűnnek el, nem disszipálódnak, és ezért messzire el tudnak jutni. Hadd mutassak egy példát: ahogyan emlékeznek, a merev hálózatra a példám ez az akadémiai pulpitus volt itt előttem. Ha én ezt a pulpitust most megkocogtatom, azt mindenki hallja a teremben, mert az a hatás, amit én a pulpitusra gyakoroltam, nem tűnt el, nem disszipálódott, mert a pulpitus merev. Ha én most a kabátomat kocogtatom meg, azt viszont nem hallja a teremben senki. Hígygék el, ezt még én sem hallom. Azért nem halljuk a kabát kocogtatását, mert a kabát plasztikus hálózata azonnal elnyeli a kocogtatást, mert hővé alakítja, disszipálja.

Ebből az következik, hogyha egy plasztikus hálózatot szeretnék megváltoztatni, akkor a változtatást nem szabad a hálózat szélén kezdenem. Figyeljék meg, hiába pöckölöm ennek a kabátnak a szélét, a kabát közepével az égadta egy világon nem fog semmi sem történni, mert a kabát plasztikus, és a közepéig a pöckölő hatás nem fog elérni. Tehát egyedüli megoldás egy plasztikus hálózat megváltoztatására az, ha a közepét próbálom meg eltalálni, és azt lehetőség szerint nagyon alaposan.

²⁰Csermely, P. 2008. Creative elements: network-based predictions of active centres in proteins, cellular and social networks. *Trends Biochem. Sci.* 33: 569–576.

Természetesen egy merev hálózatonál is nagyon kiváló, ha én a közepét akarom eltalálni, mert így aztán biztos, hogy hatást fogok elérni a merev hálózatban. Ezzel a kiváló megoldással csak egyetlen baj van, de az nagy. A merev hálózat ugyanis nem fogja az én hatásomat disszipálni. Azaz ha én telibe találok egy merev hálózatot a kellős közepén, akkor igen alaposan túlgerjeszthetem az egészet, és még akár tönkre is tehetem. Ha a hálózat emberi sejt volt, és az én beavatkozásom egy gyógyszer, akkor egy merev sejtes hálózat közepének a telibe találása esetén mellékhatásokkal, vagy akár toxicitással, azaz a beteg megmérgezésével is számolnom kell. Sokkal célravezetőbb tehát, ha a merev hálózatnak nem a közepén lévő nódusait találok el, hanem ezen nódusoknak a szomszédjait. Ugyanis a közepén lévő nódusok szomszédjait eltalálva, olyan módon tudom befolyásolni a közepén lévő nódusokat, hogy a hatás szelektív legyen.²¹

A plaztikus sejtes hálózatoknak a közepükön történő befolyásolására az antibiotikumok igen jó példát jelentenek. Az antibiotikumok olyan sejtekre hatnak, amelyek baktériumként, parazitaként nagyon erősen elkezdtek osztódni a szervezetünkben. A gyorsan osztódó sejt hálózata plaztikus, mert egy ilyen hálózatnak állandóan változnia kell a sejtciklus változásai és az osztódó sejt környezetének a változásai miatt. Az antibiotikumok jelentős része úgy hat, hogy a sejtes hálózatoknak egy központi nódusát találja el. Ezzel az antibiotikum igen alapos hatást okoz. A hatása sokszor olyan erős, hogy a hálózattal jellemezhető fertőző baktérium vagy parazita az antibiotikum hatására (szerencsére) meg is hal.

A bakteriális sejtekkel ellentétben a differenciált sejtek, azaz például a különböző emberi szövetek sejtjei, egy állandó környezetben vannak, amelyhez optimalizálódtak. A differenciált sejtek hálózatai sokkal merevebbek, mint a baktériumok hálózatai. Nem csoda tehát, hogy a merev hálózatok közepére ható gyógyszerek sokszor váratlan mellékhatásokat okoznak. Az olyan gyógyszerek, mint például a rapamicin vagy a közismert aszpirin, amelyek közül az aszpirin legalább ötven célpont ellen hat egyszerre, úgy hatnak, hogy nem pont azon a fehérjén fejtik ki a hatásukat,²² amely a betegségben a leginkább érintett, hanem egy mellette lévő fehérjéhez kapcsolódnak.

Az olyan gyógyszereknek a száma ma még viszonylag kevés, amelyekről biztosan tudjuk, hogy a betegségekben érintett fehérjék mellett hatnak, mert ez a hálózatos vizsgálat-sorozat még nagyon új gondolatokon alapul. Azonban a munkacsoportom is már sok olyan módszert azonosított, amellyel a hatékony (de nem okvetlenül mind középponti) hálózatos nódusokat meg lehet találni. Ezek a módszerek a csoportom honlapjáról mind szabadon letölthetők. A hatékony nódusokat azonosító módszerek között van olyan, amelyik a csoportok magját találja meg, (www.modules.linkgroup.hu, ez Kovács István munkáját dicséri).²³ Van olyan módszer, amelyik

²¹A székfoglaló előadásom után megkeresett kedves barátom, Szász Domokos akadémikus, azzal a kérdéssel, hogy a hálózat központi nódusai melletti nódusokat eltalálva ugyan már mitől lenne a hatás lényegesen szelektivebb annál, semmint ha a hálózat központi nódusait magukat találok el. A kérdés teljesen jogos, és egyben egy nagyon fontos szemléleti különbségre mutat rá. A matematikában használt gráfok esetén a gráf pontjainak nincsen "identitása", azaz úgy tekintünk rájuk, mint amelyek teljesen egyformák. Ezzel szemben a természetben létező komplex rendszereket (így például a sejteket) leíró hálózatok nódusai a valóságban nem egyformák. Emiatt és csak emiatt lehetséges az, hogy egy központi nódus (pl. fehérje) egyik szomszédjának a (pl. gyógyszerrel történő) módosítása a szomszédos, központi nódusnak csak bizonyos hatásait fogja aktiválni, de másokat nem. Ha magát a központi nódust "találjuk telibe", akkor is elérhetünk szelektivitást (hiszen a nódus szerkezete nem homogén), de ez a szelektivitás általában kisebb, semmint ha a hatás terjedésébe belekombináljuk a szomszéd és a kettőjük közötti kapcsolat bonyolult szerkezetét is. Gráfelméleti nyelven fogalmazva, a valós hálózatok mindegyike színes gráf (még hozzá nagyon színes...). Ez a sajátosság rögtön rámutat arra is, hogy milyen nehéz jó "szomszédhatást" tervezni, hiszen ahhoz arra is szükség van, hogy ismerjük a két kölcsönható szomszéd részletes szerkezetét leíró két hálózatot, és egybe tudjuk őket illeszteni. Szerencsére ma már ennek az eljárásnak megszülettek a bioinformatikai alapjai.

²²Nussinov, R. – Tsai, C.-J. – Csermely, P. 2011. Allo-network drugs: harnessing allostery in cellular networks. *Trends Pharmacol. Sci.* 32: 686–693.

²³Kovács, I.A. – Palotai, R. – Szalay, M.S. – Csermely, P. 2010. Community landscapes: a novel, integrative approach for the determination of overlapping network modules. *PLoS ONE* 7: e12528; Szalay-Bekő, M. – Palotai, R. – Szappanos, B. – Kovács, I.A. – Papp, B. – Csermely, P. 2012. ModuLand plug-in for Cytoscape:

azokat a nódusokat találja meg, amelyek a hálózatos nódusok játékelméleti (például fogolydilemmában mutatott) együttműködését a legjobban megbontják, vagy éppen hogy megalapozzák (www.NetworGame.linkgroup.hu, ezt a programot Simkó Gábor készítette el).²⁴ Van egy olyan módszerünk is (www.Turbine.linkgroup.hu, Szalay Kristóf kiváló munkája)²⁵, amelyik a hálózatos jeleknek és zajoknak, azaz összefoglaló néven a perturbációknak a terjedését vizsgálja. Ezzel az utóbbi módszerrel fogok foglalkozni az előadásom hátralévő részében.

Szalay Kristóf az elmúlt néhány évben fejlesztette ki a Turbine eljárás-csomagot, amelynek a Designer-nek elnevezett része olyan hálózatos nódus-csoportokat keres meg, amelyeket ha egyszerre aktiválunk (vagy gátolunk), akkor a hálózattal leírt komplex rendszer az aktuálisan jellemző állapotából egy általunk kívánt állapotba átvihető lesz. Ennek az eljárásnak a jelentőségét az adja, hogy az aktuális állapot lehet egy emberi sejt beteg állapota, és a kívánt állapot pedig az egészséges állapot. Azaz a Turbine programcsomag Designer modulja alkalmas olyan gyógyszer-célpont-csoportok megtalálására, amelyek egyidejű befolyásolásával egy adott betegség gyógyítható. Egyre több hatékony gyógyszerről derül az ki, hogy ilyen "multi-target" gyógyszer.²⁶

Először egy egyszerű modellkísérletet mutatok be a Turbine Designer program hatékonyságának illusztrálásaként. Kristóf barátom kiválasztott három fehérjét az élesztő már korábban említett fehérje-fehérje kölcsönhatási hálózatában. Megadta azt a Turbine Designer programnak, hogy milyen hatás éri ezeket a fehérjéket egy adott, egymástól különböző információterjesztő lépésben. A bemutatott vizsgálatban CDC28 nevű fehérjét százezer egység hatás érte, a GSY2 fehérjét ötvenezer egység hatás érte, az SLT2 fehérjét pedig nyolcezer egység hatás érte. Kristóf kiszámoltatta a Turbine programmal azt, hogy tizenöt információterjesztő lépés után milyen állapotba kerül az az élesztő fehérje-fehérje kölcsönhatási hálózat, amelyet pontosan ilyen hatások értek a kísérlet során. A 15. lépésben mutatott végállapot kiszámolása után Kristóf már csak ezt, a végállapotra vonatkozó információt hagyta meg a Turbine programnak. Ezek után megkérdezte a Turbine Designer programot, hogy rájön-e arra, hogy milyen hatások eredőjeként állt elő pontosan az a végállapot, amibe az élesztő fehérje-fehérje kölcsönhatási hálózata a 15. információterjesztő lépés után került. A Turbine Designer program a következő választ adta a feltett kérdésre: egy ilyen végállapot akkor áll elő, ha az élesztő fehérje-fehérje kölcsönhatási hálózata összesen 2.444 fehérjéjéből csak három fehérjét aktiválunk, méghozzá CDC28 fehérjét, a GSY2 fehérjét és az SLT2 fehérjét. Tehát a program eltalálta mind a három aktivált fehérjét. Sőt. A program eltalálta precízen azt is, hogy mekkora hatást kell gyakorolni ezekre a fehérjékre ahhoz, hogy a kívánt végállapot előjőjön, és még majdnem azt is, hogy ezeket a hatásokat hanyadik információterjesztő lépésben kell a rendszerbe juttatni. Ha összesítjük az eredményt, akkor azt kapjuk, hogy a Turbine Designer program 99,4 %-os, tehát majdnem teljes pontossággal tudta megmondani azt, hogy egy bonyolult rendszer adott végállapotát milyen kiindulási hatások összességéeként lehet előállítani.

Természetesen nagyon örültünk ennek az eredménynek. Annyira, hogy vérszemet kaptunk, és jó néhány olyan rendszert megvizsgáltunk, amelyek immár a gyógyításhoz közelebb állnak. Ezek

determination of hierarchical layers of overlapping network modules and community centrality. *Bioinformatics* 28: 2202–2204.

²⁴Simko, G.I. – Csermely, P. (2013) Nodes having a major influence to break cooperation define a novel centrality measure: game centrality. *PLoS ONE* 8: e67159.

²⁵Farkas, I.J. – Korcsmáros, T. – Kovács, I.A. – Mihalik, Á. – Palotai, R. – Simkó, G.I. – Szalay, K.Z. – Szalay-Bekő, M. – Vellai, T. – Wang, S. – Csermely, P. 2011. Network-based tools in the identification of novel drug-targets. *Science Signaling* 4: pt3; Szalay, K. Z. – Csermely, P. 2013. Perturbation centrality and Turbine: a novel centrality measure obtained using a versatile network dynamics tool. *PLoS ONE* 8: e78059; Szalay, K. Z. – Csermely, P. 2013. Eljárás, processzoros berendezés és számítógépi programtermék komplex rendszerbe történő beavatkozás tervezésére. Magyar szabadalmi bejelentés, P1300737.

²⁶Csermely, P. – Ágoston, V. – Pongor, S. 2005. The efficiency of multi-target drugs: the network approach might help drug design. *Trends Pharmacol. Sci.* 26: 178–182; Ágoston, V. – Csermely, P. – Pongor, S. 2005. Multiple, weak hits confuse complex systems: a transcriptional regulatory network as an example. *Phys. Rev. E* 71: 051909.

egyike egy leukémiás sejtnek a jelátviteli hálózata volt. Nem minden fehérje van benne ebben a hálózatban, csak azok a fehérjék, amelyek az emberi T limfocita sejteknek a rákos folyamataiban valamilyen fontos szerepet játszanak.²⁷ A következő volt az indító kérdésünk: hogyha a kiindulási állapot egy interleukin-7 citokinnel történő aktiváció után beállt aktívan osztódó (rákos) állapot a T limfocitáknak, akkor vajon hogyan lehet elérni azt az egészséges célállapotot, amelyben a limfociták nem fognak gyorsan osztódni? Feltéve ezt a kérdést a Turbine Designer programnak, a program a következő három fehérje megváltoztatását javasolta: aktiválni kell az interferon-alpha-1 és a CD45-ös fehérjét, és ezzel párhuzamosan gátolni kell a foszfolipáz C-gamma-1-et ahhoz, hogy a T limfociták a gyorsan osztódó (rákos) állapotból a gátolt (egészséges) állapotba kerülhessenek. Nagyon érdekes tanulsága volt ennek a szimulációnak az, hogy amikor az irodalomban megvizsgálta az ember az addig közölt eredményeket, kiderült, hogy az interferon-alpha-1 aktiválásának és a foszfolipáz C-gamma-1 gátlásának a szimulációs eredményekkel megegyező hatásait már korábban igazolták.²⁸ Még izgalmasabb volt az, hogy a szimuláció eredményének a megkapása után közölték azt a cikket, amely a CD45 aktiválásának hasonló hatásáról számolt be.²⁹ A vizsgálataink nagyon érdekes tanulsága az is, hogy a javasolt három beavatkozást egyszerre elvégezve a szimuláció azt mutatta, hogy a rákos sejtek nemcsak abbahagyják az osztódást, de bennük a programozott sejthalál (az apoptózis) mechanizmusa is aktiválódik. Mivel az apoptózis "becsomagolja" a haldokló sejteket, és így – más sejthalál formákkal, például a nekrozissal ellentétben – nem okoz gyulladásos jelenségeket, a Turbine Designer által tervezett gyógyszeres beavatkozás az egyik lehető leghasznosabb hatást fejtheti ki.

Összefoglalás és zárszó

Összefoglalva a székfoglaló előadásom tudományos részének lényegét, avagy másképp fogalmazva: az előadás hazaviendő üzeneteit, az első fontos üzenet úgy fogalmazható meg, hogy a hálózatok merevségének és plaszticitásának a változásai úgy tűnik, hogy igen fontos és a természetben nagyon általánosan előforduló adaptációs mechanizmust írnak le. A második megállapítás az, hogy plasztikus hálózatokat a központi nódusaikon keresztül érdemes megtámadni, a merev hálózatokat viszont a központi nódusaikkal szomszédos nódusaikon érdemes befolyásolni ahhoz, hogy hatékony, de ugyanakkor a hálózatot kímélő beavatkozást érhesünk el. Végezetül fontos tanulság az is, hogy a hálózatos beavatkozási pontok, így például a gyógyszercélpontok, szimulációs módszerekkel jól megjósolhatóak.

Az akadémiai székfoglaló előadásokban sokan a saját munkásságukat érintő számszerű adatokat is be szoktak mutatni: impakt faktorokat, idézeteket és efféléket. Én is bátorkodom egy számszerű eredményt bemutatni a munkásságomról, mégpedig azt, hogy évente hány levelet írtam meg 2000 óta, amikor az akadémiai jelölésem először felmerült. Az egy évben megírt (postai vagy e-mail) levelek száma átlagosan ötezer volt, de volt néhány olyan év is, amelyben a megírt levelek száma tizenötezerre is felment. Az ilyen években világkongresszusok, illetve az egész Kárpát-medencére kiterjedő, és ma már több mint kétszázezer embert megmozgató magyar tehetségsegítő hálózat szervezésében vettem részt. Hogyha a tisztelt Osztályelnök Úr még ezek után is át fogja adni nekem ezt a zöld hengerbe rejtett akadémiai levelező tagságról szóló

²⁷Zhang, R. – Shah, M.V. – Yang, J. – Nyland, S.B. – Liu, X. – Yun, J.K. – Albert, R. – Loughran, T.P. Jr. 2008. Network model of survival signaling in large granular lymphocyte leukemia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 105: 16308–16313.

²⁸Goldstein, D. – Laszlo, J. 1988. The role of interferon in cancer therapy: a current perspective. *CA Cancer J. Clin.* 38: 258-277; Sala, G. – Dituri, F. – Raimondi, C. – Previdi, S. – Maffucci, T. – Mazzoletti, M. – Rossi, C. – Iezzi, M. – Lattanzio, R. – Piantelli, M. – Iacobelli, S. – Brogini, M. – Falasca, M. 2008. Phospholipase C-gamma-1 is required for metastasis development and progression. *Cancer Res.* 68: 10187–10196.

²⁹Porcu, M. – Kleppe, M. – Gianfelici, V. – Geerdens, E. – De Keersmaecker, K. – Tartaglia, M. – Foà, R. – Soulier, J. – Cauwelier, B. – Uytbroeck, A. – Macintyre, E. – Vandenberghe, P. – Asnafi, V. – Cools, J. 2012. Mutation of the receptor tyrosine phosphatase PTPRC (CD45) in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 119: 4476–4479.

oklevelet, amelyet idekészített a mellettem lévő asztalra, akkor – mentségemre – annyit mindenképpen el tudok mondani, hogy az elmúlt 14 évben megírt összesen 141.595 levéllel, *levelezésben* minden bizonnyal teljesítettem a Magyar Tudományos Akadémia levelező tagjaitól jogosan elvárt követelményeket.

Az előadásomat *Khalil Gibran*-tól vett idézettel zárom. A neves gondolkodó egyetlen mondatát szeretném a hallgatóság figyelmébe ajánlani. A mondat a következő: „*A munka a láthatóvá tett szeretet.*”³⁰ Nekem ez a mondat az életmottómmá vált. A mondatnak eddig négy értelmezése jutott eszembe, amelyeket szeretnék most megosztani Önökkel. Az első értelmezés *Csikszentmihályi Mihály* flow elméletével³¹ rokon. Ebben az értelmezésben a munka olyan módon teszi láthatóvá a szeretetet, hogy a munkát végző ember a munka közben örömmel válik eggyé a munkájával. E folyamat során saját magában új és új, a munka által felszínre hozott értékeket fedez fel. Az első értelmezésben tehát a láthatóvá tett szeretet a munka szeretete, saját magunk szeretete, illetve a jelenvaló idő minden egyes pillanatának a szeretete. Ez egy nagyon fontos, nélkülözhetetlen kiindulási pont.

„*A munka a láthatóvá tett szeretet.*” mondatnak van azonban egy ezen túlmutató, második értelmezése is, amely *Khalil Gibran* eredeti leírásában is központi szerepet kapott. Ha munka közben végig nemcsak saját magunkra, hanem mindarra a sok generációra is gondolunk, amelynek a mi munkánk majd örömet fog okozni, és nemcsak a múltó pillanatot, hanem őket is szeretjük azzal, hogy a saját munkánkat a legjobb tudásunk szerint, és a legnagyobb odaadással végezzük el azért, hogy nekik majd a mi általunk elért eredmény a legtöbb örömet okozza, akkor úgy hiszem, hogy még többet tanultunk meg abból, hogy miért is érdemes élni.³² A mondat második értelmezésében tehát a "láthatóvá tett szeretet" mások szeretete, a mi munkánk által a lehetőségből valósággá váló jövő szeretete. Ez egy minket kiteljesítő, igen fontos pont.

Tisztelt Hölgyeim és Uraim! Idáig jutottam el a gondolkodásban körülbelül két hónappal ezelőtt. Azonban az azóta eltelt néhány hónap a „*A munka a láthatóvá tett szeretet.*” mondatnak két újabb értelmezését is megvilágosította előttem. A mondat harmadik értelmezésében a láthatóvá tett szeretet az a szeretet, amelyet mi valaha is kaptunk másoktól. Legfőként a saját családjunktól, azoktól, akik igazán szeretnek minket, és akikért élve széppé varázsolódik az életünk. A másoktól kapott szeretet azonban ennél a nagyon erős magnál sokkal bővebb. Az a szeretet, amelyet a munkánk során láthatóvá tudunk tenni, nemcsak abból a szeretetből táplálkozik, amelyet mi magunk kaptunk bármikor, hanem abból a szeretetből is, amelyet minden ősről és ismerősünkről valaha, valamikor kapott és őseinknek, ismerőseinknek, vagy nekünk magunknak továbbadott. A harmadik értelmezésben tehát a láthatóvá tett szeretet a minket szerető környezet szeretete, a saját egyéni múltunkban és a saját múltunkat tápláló közös emberi múltban, a hagyományainkban, a kultúránkban gyökeredző ősi és elraktározott szeretet, amelyet mi másokra a munkánk által ki tudunk sugározni. Ez a jelen, a jövő és a múlt körét csaknem teljessé tevő, nagyon fontos pont.

³⁰Gibran, K. *The prophet*. 2011. Martino Fine Books.

³¹Csikszentmihályi, M. *Flow: The psychology of optimal experience*. 2008. Harper Perennial Modern Classics.

³²Egyik kedves barátom, *Tátrai Agnes* története nagyon fontos részét világítja meg ennek a gondolatnak. Ági édesapja sokszor mondta amikor még Ági kislány volt: "*Tanulj lányom, mert ha nem teszed, akkor utcaseprő lesz belőled!*" De az apai intelem itt nem fejeződött be, hanem tovább folytatódott. "*De ha utcaseprő lesz belőled lányom, az nem baj, csak akkor úgy seperd fel azt az utcát, hogyha utána visszafordulsz és végignézel a munkádon, akkor elégedett legyél vele.*" Bennem nagyon megmaradt ennek a mély bölcsességnek az üzenete, hiszen egy tisztára söpört utca tényleg azoknak a későbbi járókelőknek ad szeretetet, akiket az utcaseprő szinte biztos, hogy személyesen nem ismer. Egy vajás kenyéret is kétféle módon lehet megkenni. Vagy beledja az ember az az iránt érzett szeretetét, akinek keni a vajás kenyéret, és akkor az az egyszerű kenyér rögtön egy csoda lett, vagy nem, és akkor hiába jó a kenyér, hiába jó a vaj, mégsem lesz belőle igazi vajás kenyér. Hadd idézzem harmadik és utolsó példaként ide Örkény István "Paprikakoszorú" című novelláját: "*Ha sok cseresznyepaprikát madzagra fűzünk, abból lesz a paprikakoszorú. Ha viszont nem fűzzük fel őket, nem lesz belőlük koszorú. Pedig a paprika ugyanannyi, éppoly piros, éppoly erős. De mégse koszorú. Csak a madzag tenné? Nem a madzag teszi. Az a madzag, mint tudjuk, mellékes, harmadrangú valami. Hát akkor mi? Aki ezen elgondolkozik, s ügyel rá, hogy gondolatai ne kalandozzanak összevissza, hanem helyes irányban haladjanak, nagy igazságoknak jöhet a nyomára.*"

„*A munka a láthatóvá tett szeretet.*” mondatnak van azonban egy még ennél is bővebb, negyedik értelmezése is. Egy akadémiai székfoglaló alkalmával ritkán szokott ilyen értelmezés elhangzani, de nem lenne teljes a gondolatmenet, ha ezt a negyedik értelmezést nem osztanám meg Önökkel. A minket körülvevő, ránk sugárzó szeretet ugyanis nemcsak emberi szeretet, hanem *Isteni szeretet* is. Ha egybe tudunk olvadni a Világ Egészével, ha meg tudjuk érezni azt a fenséges nagyságot, amelyet a mi törpeségünkhöz képest a Világ Egésze és a Világ Egészének a minket is befogadó szeretete jelent, akkor tudjuk igazán átadni ezt a szeretetet a többieknek, akár a munkánkban, akár létezésünk bármely pillanatában. Ezzel a negyedik értelmezéssel érthetjük meg igazán Khalil Gibran „*A munka a láthatóvá tett szeretet.*” mondatának a legteljesebb és a legigazibb értelmét.

Köszönetnyilvánítás

Székfoglaló előadásom végeztével elsőként köszönetemet szeretném kifejezni azoknak, akik 2003 óta engem az akadémia levelező tagjának ajánlottak: *Barabási Lászlónak, Erdei Annának, Fekete Gábornak, Fésűs Lászlónak, Freund Tamásnak, Friedrich Péternek, Gráf Lászlónak, Podani Jánosnak, Pócs Tamásnak, Székely Györgynek, Vicsek Tamásnak* és végül, de nem utolsó sorban, *Vígh Lászlónak*. Az ajánlóim közül ki szeretném emelni Friedrich Péter akadémikust, aki már nem lehet közöttünk. Nagy öröm a számomra, hogy felesége, *Rika* részt tud venni ezen az előadáson.

Köszönet illeti tanáraimat és mestereimet: *Holics Lászlót, Somogyi Jánost, C. Ronald Kahn-t, Anthony Martonosi-t és Varga Ernőt*. Nagy öröm számomra, hogy közülük *Holics László*, aki az Apáczai Csere János Gimnáziumban a fizikatanárom volt, és aki tegnap ünnepelte a nyolcvanharmadik születésnapját, el tudott jönni, és velünk tud lenni a teremben.

Nagyon örülök annak, hogy sok munkatárssal oszthattam meg a tudományos kutatás örömét az elmúlt sok évtizedben. Hadd álljon itt néhány név közülük: *Alper Arslan, Antal Miklós, Aszalos Adorján, Böde Csaba, Swati Chatterjee, Dancsó Balázs, Dénes László, Fábrián Tibor, ifj. Gergey Péter, Gilányi Beatrix, Barry Goldstein, Philip Grimley, Hargitai Judit, Jossi Meyerovitch, Mihálik Ágoston, Mihály Katalin, Nguyen Minh-Tu, Nardai Gábor, Palotai Robin, Papp Diána, Papp Eszter, Pató Bálint, Pénzes Zoltán, Putics Ákos, Rácz Attila, Szamel Márta, Tóth Sándor, Mario Saad, Schnaider Tamás, Steve Shoelson, Ken Siddle, Solti Csaba, Spiró Zoltán, Amere Sreedhar, Steták Attila, Szántó Ildikó, Vántus Tibor, Varga Sándor és Giacomo Zoppini*.

Nagyon örülök annak is, hogy sok kiváló együttműködő partnerrel tudtam és tudok együtt dolgozni a világ minden tájáról. Néhány nagyszerű kutatót itt is felsorolok: *Bánhegyi Gábor, Geoffrey Blatch, Buday László, Jürgen Eckel, Faragó Anna, Farkas Illés, Ferdinandy Péter, Friedrich Péter, Hegedűs Tamás, Henics Tamás, Hollósi Miklós, Jermendy György, Alexander Kabakov, ifj. Kellermayer Miklós, Kéri György, Georg Klein, Leon Lederman, Mandl József, Yoshihiko Miyata, Ruth Nussinov, Orosz György, Pongor Sándor, Prohászka Zoltán, Radics Lajos, Yu-Fei Shen, Teplán István, Tompa Péter, Axel Ullrich, Brian Uzzi, Vellai Tibor, Vér Ágota, Vígh László, Ling-Yun Wu, Ichiro Yahara és Xiang-Sun Zhang*.

A munkánkat segítő szervezeteknek is szeretném megköszönni a pénzügyi támogatást: EU-COST, ETT, EU-FP6, FKFP, Howard Hughes, ICGEB, KKK, NFKP, OTKA (1992 óta folyamatosan, jelenleg a K83314-es támogatással), Phare, Semmelweis Egyetem, TÁMOP és Volkswagen Foundation.

Végül, de nem utolsó sorban a köszönetnyilvánítás a munkacsoportom jelenlegi tagjait illeti. A „LINK” munkacsoport (www.linkgroup.hu, amelynek a neve nem a munkamorálra utal, hanem a gazdag hálózatos kapcsolatszerre) több mint száz fős. Ebből a százból annak a 48 embernek a nevét sorolom itt fel, akik a legintenzívebben vesznek részt a közös munkában, és akik emiatt a csoport honlapján az előadás időpontjában fent voltak: *Antalfi Gergey, Tom Chaturapruek, Lisa Beatrice Caruso, Fazekas Dávid, Fekete Iván, Fenyves Bánk, Gáspár E. Merse, Gulyás Máté, Gyuris Péter, Gyurkó Dávid, Hódsági János, Franck Kalala Mutombo, Kiss Huba, Korcsmáros Tamás, Kormos Máté, Kovács István, Jin-Shan Li, London András, Módos Dezső, Nagy Richárd, Pál Csaba, Papp Balázs, Perez-Lopez Áron Ricardo, Portschy Adám, Rimay Zoé, Kuljeet Singh Sandhu, Serguei Saavedra, Schádl Kornél, Simkó Gábor, Benjamin Siranosian, Siska Veronika, Jacob Stein, Szabó Gábor, Szalay*

Kristóf, Szalay-Bekő Máté, Szendrői Noémi, Szilágyi András, Szirák Ádám, Szóts Ákos, Szvetelszky Zsuzsa, Türei Dénes, Tüzes Dániel, Vassy Zsolt, Veres Dániel, Shijun Wang, Zhen Wang (Hong Kong), Zhen Wang (Dalian) és Zabibi Arashk Árpád. Ahogyan a nevek is mutatják, a munkacsoport nemcsak multi-diszciplináris, hanem igen nemzetközi is, tagjai vannak Baselben, Bethesda-ban, Dalian-ban, Dél-Afrikában, Hong Kong-ban, Indiában, Kaliforniában, Nashville-ben, Pekingben, Providence-ben, Rómában, San Francisco-ban, Seville-ben és St. Paul-ban.

A legfontosabb köszönetem a Családomat illeti. Ilyen csodálatos Családdal könnyű dolgozni, és ilyen nagyszerű családi háttérrel könnyű eredményeket elérni, mert örömmé válik a kutatás, mint ahogyan az egész élet is.

Nagyon szépen köszönöm megtisztelő figyelmüket!