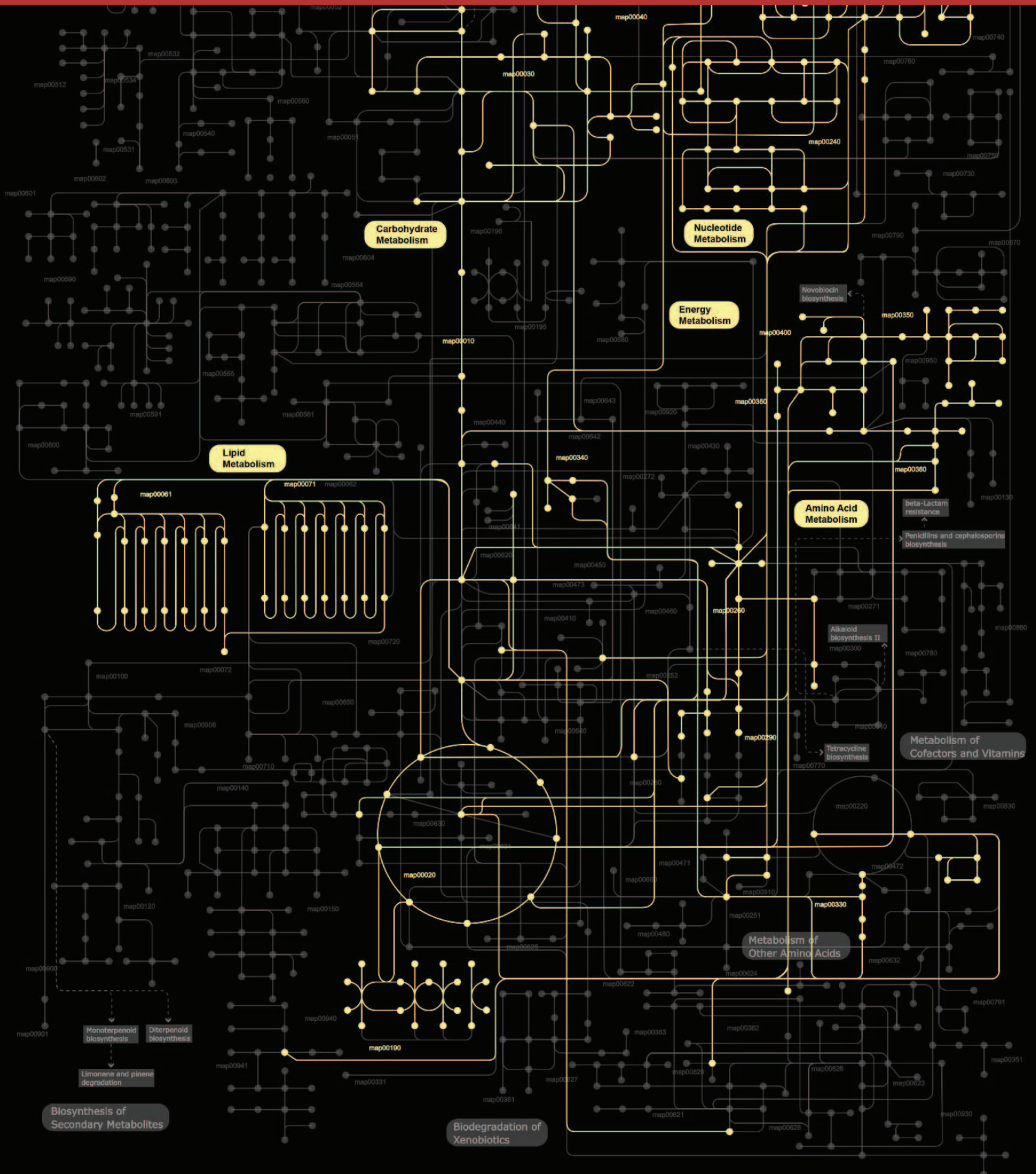


BIOKÉMIA

A Magyar Biokémiai Egyesület internetes folyóirata

XXXVII. évfolyam 3. szám

2013. szeptember



BIOKÉMIA

A Magyar Biokémiai Egyesület internetes folyóirata

Szerkesztőbizottság:

Bősze Szilvia, Erdődi Ferenc, Ifj. Gallyas Ferenc, Keserű György,
Kiricsi Mónika (titkár), Nyitray László, Sarkadi Balázs, Székács András,
Szondy Zsuzsa, Váradi András

Főszerkesztő:

Szűcs Mária

szucs.maria@brc.mta.hu

Technikai szerkesztő:

Bérdi Péter

berdipeter@gmail.com

XXXVII. ÉVFOLYAM 3. SZÁM

2013. szeptember

TARTALOMJEGYZÉK

Címlapkép: Papp Balázs - Az anyagcsere központi hálózata (lásd 5. oldal)

AKIKRE BÜSZKÉK VAGYUNK

Kitüntetések, díjak 3.

Papp Balázs: A molekulák evolúciójától a hálózatokéig 5.

HAZAI TUDOMÁNYOS ISKOLÁK

Nagy László: A Magreceptor Kutatólaboratórium és a Debreceni Klinikai Genomikai és Személyre Szabott Orvoslási Központ a DEOEC Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézetében 11.

REVIEW

Venetianer Pál: Az emberi genom 22.

KONFERENCIA BESZÁMOLÓK

A 38. FEBS Konferencia és a 13. Young Scientists Forum, Szentpétervár 29.

Wilhelm Bernhard Workshop, Debrecen 32.

KONFERENCIA HÍREK

Az MBKE 2014. évi vándorgyűlése, Debrecen 35.

FEBS-EMBO jubileumi konferencia, Párizs, 2014 36.

AKTUALITÁSOK

A 90 éves Wollemann Mária köszöntése 37.

Wollemann Mária: Hogyan lettem kilencven éves? 39.

TUDOMÁNY ÉS MŰVÉSZET

Maderspach Katalin: Festészet - lírai realizmus 45.

Kiadja a Magyar Biokémiai Egyesület
4012 Debrecen, Pf. 6. | <http://www.mbkegy.hu>

Felelős kiadó: Dr. Fésűs László

Az engedély száma: III/SZI/397/1977

HU ISSN 2060 8152 (Online)

HU ISSN 0133-8455 (Nyomtatott)

AZ MBKE TAGJAINAK ELISMERÉSEI 2013. MÁRCIUS 15 – SZEPTEMBER 15 KÖZÖTT

A Magyar Köztársasági Érdemrend tisztikeresztje (polgári tagozat) kitüntetésben részesült nemzetközileg is számon tartott biokémiai és tudományos kutatómunkájáért, példaértékű oktatói és szakmai-közéleti tevékenysége elismeréseként **Tózsér József**, az MTA doktora, a Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centruma Általános Orvostudományi Karának dékán-helyettese, egyetemi tanára.

Patthy László akadémikus, az MTA Természettudományi Kutatóközpont kutatóprofesszora evolúcióbiológiai és bioinformatikai kutatásaiért, e tudományterületek fejlődésében új irányt szabó eredményeiért, valamint kimagasló tudományos közéleti tevékenységéért a **Magyar Érdemrend középkeresztjét** kapta.

A génkölsönhatási hálózatok általános tulajdonságainak feltárásáért nyerte el az először idén átadott **Szent-Györgyi Talentum Díjat Papp Balázs**, az MTA Szegedi Biológiai Kutatóközpontjának fiatal kutatója. A Szent-Györgyi Talentum Díjat 2013-ban alapította a Szegedi Orvosbiológiai Kutatások Jövőjéért Alapítvány. Az elismerésre érdemes kutatót a tervek szerint hagyományosan az alapítvány kuratóriuma az adott évben Szegedre látogató Nobel-díjas kutatókkal közösen választja ki, ebben a munkában idén Bert Sakmann német fiziológusprofesszor vett részt. A díjat az elmúlt egy-két évben publikált, nemzetközi szinten is meghatározó felfedezésért adják át. Emellett feltétel, hogy a díjat olyan szegedi tudós kapja, aki – a díj névadójához, Szent-Györgyi Alberthez hasonlóan – a felfedezéséhez kapcsolódó kutatói munka jelentős részét a Tisza-parti városban végezte.

Tizenhatodik alkalommal ítélték oda a Magyar Tudományos Akadémia által alapított **Bolyai János Kutatási Ösztöndíjat**, amely a jelentős eredményeket elért fiatal kutatókat hivatott segíteni magyarországi tudományos munkájuk folytatásában, MTA doktori értekezésük megírásában és a tudományos cím megszerzésében. Az idén 564 érvényes pályázat érkezett, százhatvankilenc, 45 évesnél fiatalabb tudós kapott támogatást. Köztük:

Kelemen Lóránd, biológiai tudományok, MTA Szegedi Biológiai Kutatóközpont,
Klement Éva, kémiai tudomány, MTA Szegedi Biológiai Kutatóközpont,
Reményi Attila, biológiai tudományok, Eötvös Loránd Tudományegyetem,
Szabó Kornélia Ágnes, orvosi tudományok, MTA-SZTE Dermatológiai Kutatócsoport

Szamecz Béla, biológiai tudományok, Szegedi Biológiai Kutatóközpont

Szántó Magdolna, biológiai tudományok, Debreceni Egyetem

Szöllősi Gergely János, biológiai tudományok, UMR CNRS 5558 Laboratoire de Biométrie et Biologie Évolutive

Tantos Ágnes, biológiai tudományok, MTA TTK Enzimológiai Intézet.

A FEBS „Advanced Course Committee” felkért új vezetője **Vértessy Beáta** (az MBKE főtíkára) lett a megválasztott Jaak Jarv hirtelen lemondása után.

Egyelőre egy évre szól a megbízatás. Így ő a második magyar tagja a **FEBS Executive Committee**-nek, a már korábban megválasztott **Fésüs László** (az MBKE elnöke) mellett, aki a „Publication Committee” vezetője.

Gratulálunk a kitüntetetteknek!

A MOLEKULÁK EVOLÚCIÓJÁTÓL A HÁLÓZATOKÉIG

Papp Balázs

MTA Szegedi Biológiai Kutatóközpont

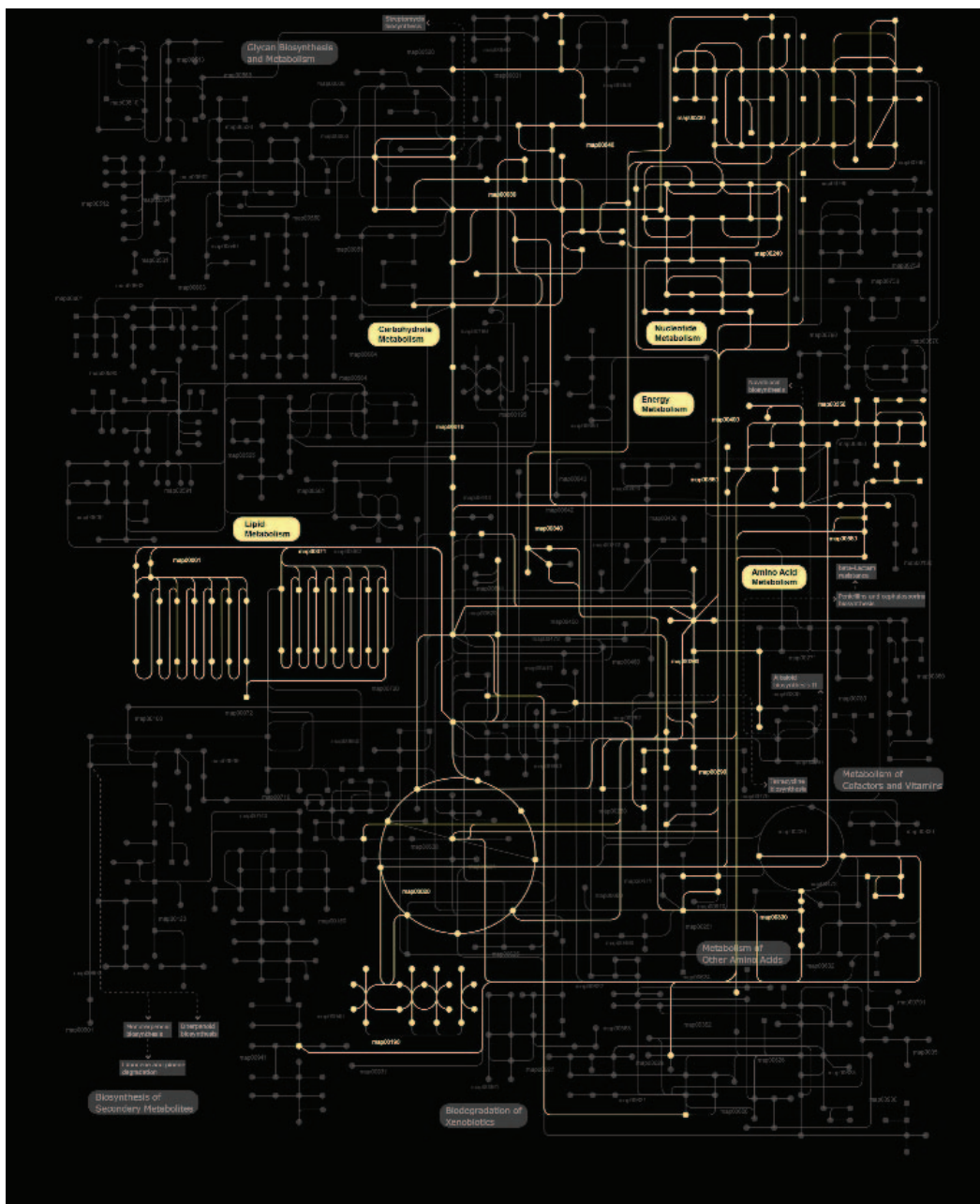
pappb@brc.hu

A Debreceni Egyetemen töltött hallgatói éveim elején vált világossá számomra, hogy a biológiai jelenségek iránt régóta táplált kíváncsiságom nem csupán az élettani vagy molekuláris mechanizmusokra terjed ki, hanem arra is, hogy miért éppen a megfigyelt mechanizmusok jelentek meg a természetben és milyen evolúciós tényezők tartják fenn azokat. E felismerésben döntő szerepe volt Bartha Zoltán és Varga Zoltán szemléletformáló evolúciós speckolljának és Szathmáry Eörs és John Maynard Smith akkoriban megjelent *Az evolúció nagy lépései* című könyvének [1]. Ezen élmények hatására kezdtem meg diplomamunkámat a molekuláris evolúció témakörében 1998-ban. Szathmáry Eörsnek köszönhetem, hogy összehozott az akkoriban az ELTE-n kutató Pál Csabával, akivel azóta is töretlen az együttműködésünk. Ekkor még nem sejtettem, hogy a választott szakterület néhány éven belül forradalmi változáson megy keresztül, hála a genomi és más molekuláris adatok robbanásszerű gyarapodásának. Az egyre több fajra elérhető információtömeg páratlan lehetőséget nyújt egyrészt a korábbi evolúciós elméletek leporolására és tesztelésére, másrészt új összefüggések feltárására is.

Első fontos eredményem a gének evolúciós tempójának vizsgálatából született. Régóta ismert, hogy a genomban kódolt különböző fehérjék akár 1000-szeres különbséget mutatnak az evolúciós sebességben. Az uralkodó nézet szerint a különbségért a fehérjékre ható eltérő erősségű funkcionális kényszerek felelősek. 2001-ben az élesztőgomba molekuláris adatait vizsgálva kimutattuk, hogy a fehérjék evolúciós tempóját jelentős mértékben egy olyan tényező szabja meg, amelynek semmi köze a génben kódolt információhoz: a gén expressziós szintje [2]. Úgy tűnik, az erősen kifejeződő gének lassan változnak, függetlenül a gén konkrét funkciójától. Az evolúciós tempó 30-40%-át az expresszió mértéke magyarázza, amely jóval erősebb hatás, mint bármely más, korábban leírt tényezőé. Ennek jelentőségét néhány éven belül felismerte a szakma és munkánk azóta több mint 300 hivatkozást ért meg, annak ellenére, hogy a jelenség mögött álló mechanizmusra nem tudunk magyarázatot adni. E korai munkának volt egy további fontos hozadéka is: e téma kapcsán kezdtem el együttműködni a Bath-i Egyetemen kutató Laurence Hurst-tel. Az első közös munkát, amely többnyire e-mail váltásokkal zajlott, 2002-ben féléves Bath-ban töltött Marie Curie ösztöndíj, majd évekig tartó együttműködés követett [3-6].

Legtöbb evolúciós kérdés megválaszolásához ismernünk kell a genotípus – fenotípus közötti leképezést, azaz, hogy az egyes mutációk milyen hatást gyakorolnak a fenotípusra. Doktori éveim vége felé kezdtek elérhetővé válni az első olyan számítógépes leképezései a sejt bizonyos alrendszerének, amelyekkel előre jelezhetővé váltak a mutációk hatásai. A legjobban feltérképezett és nagyszámú, akár 1000 gént magában foglaló ilyen alrendszer a mikrobiális sejtek anyagcserehálózata [7] (1. ábra). Mivel az anyagcserehálózati modellek képesek

előre jelezni, hogy mely enzimatikus gének kiejtése hat károsan a sejt növekedésére, ezért felmerült bennünk, hogy egy ilyen típusú rendszerbiológiai modellel vizsgáljuk meg a „génkiütés paradoxonának” nevezett jelenséget. Az elmúlt években végrehajtott szisztematikus génkiütéses kísérletek meghökkentő tanulsága, hogy a genomban kódolt gének többsége a túlélés szempontjából nem bizonyult kulcsfontosságúnak a laboratóriumi környezetben, akár egysejtű, akár többsejtű fajban vizsgálták (pl. az élesztőben a gének 80%-a nem létfontosságú [8]). Vajon mi a magyarázata a „nélkülözhető” gének jelenlétének?



1. ábra. Az anyagcsere központi hálózata. Az ábra az anyagcsere általános hálózatán szemlélteti a mikrobiális anyagcsere központi útjait (vastag sárgával kiemelve). A pontok közti-termékeket, a vonalak pedig biokémiai reakciókat jelölnek. Az ábra az iPath Interactive Pathway Explorer webes alkalmazással készült (<http://pathways.embl.de/>).

Mivel ezek a gének többnyire régóta jelen vannak a genomban, nehéz elképzelni, hogy csupán funkció nélküli DNS szakaszok lennének, hiszen akkor könnyedén elveszhettek volna az evolúció során. Továbbá, jelentheti-e a nélkülözhető gének nagy száma, hogy az élőlények robusztusak (érzéketlenek/ellenállóak) az őket érő mutációkkal szemben? Ha igen, akkor ez a fajta robusztusság miért és hogyan alakulhatott ki az evolúció során? E kérdések megválaszolásához 2004-ben az élesztőgomba anyagcserehálózati modelljéhez fordultunk [5]. Meglepő módon az találtuk, hogy egy megadott tápanyagkörnyezetben az enzimgének jelentős hányada egyszerően inaktív, nem végez biokémiai feladatot. A gének másik része ugyan fontos feladatot lát el, de egynél több példányszámban szerepel a genomban, így ha az egyik gént eltávolítjuk, a másik átveszi szerepét. A géneknek csak egy kis része az, amely ugyan aktív, de mégsem kulcsfontosságú, mert alternatív útvonalak pótolhatják hiányát. De vajon mi a feladatuk az inaktív géneknek? Az anyagcseremodell nagy előnye, hogy többféle környezeti körülmény között is könnyedén kiszámítható a génkiütések hatása, például különböző szénforrások jelenléte mellett, így ellenőrizhető, hogy vajon az inaktív gének ilyenkor fontos szerepet kapnak-e. Rendszerbiológiai szimulációink kimutatták, majd későbbi kísérletes vizsgálatok megerősítették [9], hogy a nélkülözhető gének nagy része környezetfüggő módon befolyásolja az élőlény rátermettségét. Azaz, amíg a szokványos laboratóriumi körülmények között nincs fontos szerepe, addig egy eltérő környezetben akár létfontosságúnak is bizonyulhat. Habár ez a következtetés már-már triviálisnak tűnhet, mégis ellentétben áll az azal a gyakran hangoztatott nézettel, hogy a biológiai hálózatok komplexitásukból adódóan rendkívül robusztusak a genetikai perturbációkkal szemben.

Posztdoktori éveimet egy olyan csoportban kívántam tölteni, ahol lehetőségem nyílt a funkcionális genomikai kísérleteket végző biológusokkal szorosán együtt dolgozni. Így kerültem az élesztő genomika európai kulcsszereplője, Steve Oliver manchesteri laboratóriumába, ahol 2005-től Human Frontier Science Program Fellow-ként töltöttem két évet. Ez alatt az idő alatt a genetikai robusztusság egy új aspektusát igyekeztünk megérteni. Ismert, hogy a nélkülözhető gének kulcsfontosságúvá válhatnak, ha egy másik gént is eltávolítunk a genomból, azaz génkölsönhatást mutatnak (a két mutáció hatása nem független). Vajon hogyan egyeztethető össze a nélkülözhető gének környezetfüggő funkciója azzal, hogy más génekkel génkölsönhatást mutatnak? Elképzelhető-e, hogy maguk a génkölsönhatások környezetfüggőek, azaz egyik környezetben A gén kiütésének hatását kompenzálja valamely B gén jelenléte, míg egy másik környezetben ez a kompenzáció nem működik és láthatóvá válik A gén fontossága? A kérdés vizsgálatához ismét az élesztő anyagcserehálózati modelljét hívtuk segítségül és kimutattuk, hogy a kompenzáló génkölsönhatások jelentős része valóban környezetfüggő, ráadásul a kompenzáció gyakran csak részleges: A és B gén csak egyik szénforráson mutat redundanciát, míg egy másik tápanyagon különválnak funkciójuk és A már kulcsfontosságú lesz. Számítógépes előrejelzéseinket kísérletekkel is alátámasztottuk [10]. Munkánkkal párhuzamosan Charles Boone torontói laboratóriuma elkezdte iparszerűen is termelni a génkölsönhatási adatokat [11]. Céljuk feltérképezni az élesztő összes génpárja között fellépő genetikai kölcsönhatásokat. Világossá vált, hogy az ilyen típusú adatsorok egyedülálló lehetőséget teremtenek nem csak a génkölsönhatások

általános szervező elveinek megértésére, hanem az anyagcserehálózati modell szisztematikus tesztelésére is. Vajon az anyagcserehálózat által reprezentált, a molekulák közötti fizikai kölcsönhatásokról rendelkezésre álló ismereteink elégségesek ahhoz, hogy előre jelezzük a gének között fellépő genetikai kölcsönhatásokat? Sikerült meggyőzőnöm Boone-ékat, hogy dolgozzunk együtt ezen a kérdésen és az enzimmódoló géneket vegyük előre a prioritási listájukon. Az anyagcsere gének közötti genetikai kölcsönhatások részletes elemzése már Szegeden kezdődött. Pósfai György, a Szegedi Biológiai Kutatóközpont Biokémia Intézetének igazgatója 2007-ben csoportvezetői pozíciót ajánlott, amit elfogadva hazaköltöztem és belevetettem magam a csoportépítés és pályázatírás világába. A 2009-ben elnyert MTA Lendület Fiatal Kutatói Program támogatása biztosította csoportom jelentősebb bővülését. Nagyjából ezzel egy időben készültek el Boone-ék az élesztő anyagcserejének génkölcsönhatási térképével, amely közel 200.000 génpár adatát tartalmazta. Ezen egyedülálló adatsorral a kezünkben kollégáimmal három alapvető kérdésre voltunk kíváncsiak [12]: i) mi a mechanizmusa annak, hogy egyes gének kiugróan sok génkölcsönhatást mutatnak, ii) mennyire jósolja pontosan az anyagcserehálózati modell a génkölcsönhatásokat és iii) van-e mód arra, hogy a kísérleti adatok tengeréből automatizáltan halásszunk ki biokémiai hipotéziseket? A modell és az adatok együttes elemzése rávilágított, hogy azok az enzimatikus gének mutatnak kiugróan sok génkölcsönhatást, amelyek többféle metabolit termelésében is részt vesznek (pl. citrátkör bizonyos enzimeit), ugyanis egy ilyen génben történő mutáció sok különböző folyamatot befolyásol, s így sok másik gén mutációja erősítheti vagy gyengítheti hatását. A modell által előre jelzett és a kísérletekben látott génkölcsönhatások részletes összevetése viszont azzal is szembesített, hogy még az oly alaposan kutatott anyagcserehálózatról sincs elég információ a birtokunkban ahhoz, hogy a molekuláris kapcsolatokból levezessük a mutációk közötti kölcsönhatások többségét. Feltehetően ennek részben a szabályozási kapcsolatok korlátozott ismerete lehet az oka. Ugyanakkor a modell és a valóság közötti eltérések általában arra is esélyt adnak, hogy valami újat tanuljunk. E célból kifejlesztettünk egy új mesterségesintelligencia-eljárást, amely a rendelkezésre álló génkölcsönhatási adatokból automatikusan gyárt biológiai elméleteket [12]. Az algoritmus több változtatást is javasolt a modellben, többek között a NAD anyagcserejében, amelyeket kísérletesen is alátámasztottunk. Habár algoritmusunk viszonylag szerény hipotéziseket javasolt, de ez és hasonló gépi tanulási módszerek segíthetnek értelmezni a ránk zúduló molekuláris adattömeget és hatékonyabbá tehetik a kísérlettervezést. Robotizált kísérletvégrehajtással zárt hurokba kapcsolva pedig utat nyithatnak a kutatás teljes folyamatának automatizálása felé [13].

Csoportunk egyéb témáiról további részletek olvashatók a www.brc.hu/sysbiol honlapunkon.

Irodalomjegyzék

- [1] Maynard Smith, J., Szathmáry, E. (1997) Az evolúció nagy lépései. Scientia kiadó, Budapest
- [2] Pál, C. Papp, B., Hurst, L.D. (2001): Highly expressed genes in yeast evolve slowly. *Genetics* 158: 927-931.
- [3] Pál, C., Papp B., Hurst, L.D. (2003): Genomic function: Rate of evolution and

- gene dispensability. *Nature* 421:496-497.
- [4] Papp, B., Pál, C., Hurst, L.D. (2003) Dosage sensitivity and the evolution of gene families in yeast. *Nature* 424: 194-197.
- [5] Papp, B., Pál, C., Hurst, L.D. (2004) Metabolic network analysis of the causes and evolution of enzyme dispensability in yeast. *Nature* 429: 661-664.
- [6] Pál, C., Papp, B., Lercher, M.J., Csermely, P., Oliver, S.G. and Hurst, L.D. (2006) Chance and necessity in the evolution of minimal metabolic networks. *Nature* 440: 667-670.
- [7] Price, N.D., Reed, J.L., Palsson, B.Ø. (2004) Genome-scale models of microbial cells: evaluating the consequences of constraints. *Nature Reviews Microbiology* 2: 886-897.
- [8] Giaever, G., Chu, A.M., Ni, L., Connelly, C., Riles, L., Veronneau, S., Dow, S., Lucau-Danila, A., Anderson, K., Andre, B., Arkin, A.P., Astromoff, A., El-Bakkoury, M., Bangham, R., Benito, R., Brachat, S., Campanaro, S., Curtiss, M., Davis, K., Deutschbauer, A., Entian, K.D., Flaherty, P., Foury, F., Garfinkel, D.J., Gerstein, M., Gotte, D., Guldener, U., Hegemann, J.H., Hempel, S., Herman, Z., Jaramillo, D.F., Kelly, D.E., Kelly, S.L., Kotter, P., LaBonte, D., Lamb, D.C., Lan, N., Liang, H., Liao, H., Liu, L., Luo, C., Lussier, M., Mao, R., Menard, P., Ooi, S.L., Revuelta, J.L., Roberts, C.J., Rose, M., Ross-Macdonald, P., Scherens, B., Schimmack, G., Shafer, B., Shoemaker, D.D., Sookhai-Mahadeo, S., Storms, R.K., Strathern, J.N., Valle, G., Voet, M., Volckaert, G., Wang, C.Y., Ward, T.R., Wilhelmy, J., Winzeler, E.A., Yang, Y., Yen, G., Youngman, E., Yu, K., Bussey, H., Boeke, J.D., Snyder, M., Philippsen, P., Davis, R.W., Johnston, M. (2002) Functional profiling of the *Saccharomyces cerevisiae* genome. *Nature* 418: 387-391.
- [9] Hillenmeyer, M.E., Fung, E., Wildenhain, J., Pierce, S.E., Hoon, S., Lee, W., Proctor, M., St Onge, R.P., Tyers, M., Koller, D., Altman, R.B., Davis, R.W., Nislow, C., Giaever, G. (2008) The Chemical Genomic Portrait of Yeast: Uncovering a Phenotype for All Genes. *Science* 320: 362-365.
- [10] Harrison, R., Papp, B., Pál, C., Oliver, S.G., Delneri, D. (2007) Plasticity of genetic interactions in metabolic networks of yeast. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104: 2307-2312.
- [11] Tong, A.H., Lesage, G., Bader, G.D., Ding, H., Xu, H., Xin, X., Young, J., Berriz, G.F., Brost, R.L., Chang, M., Chen, Y., Cheng, X., Chua, G., Friesen, H., Goldberg, D.S., Haynes, J., Humphries, C., He, G., Hussein, S., Ke, L., Krogan, N., Li, Z., Levinson, J.N., Lu, H., Menard, P., Munyana, C., Parsons, A.B., Ryan, O., Tonikian, R., Roberts, T., Sdicu, A.M., Shapiro, J., Sheikh, B., Suter, B., Wong, S.L., Zhang, L.V., Zhu, H., Burd, C.G., Munro, S., Sander, C., Rine, J., Greenblatt, J., Peter, M., Bretscher, A., Bell, G., Roth, F.P., Brown, G.W., Andrews, B., Bussey, H., Boone, C. (2004) Global mapping of the yeast genetic interaction network. *Science* 303: 808-813.
- [12] Szappanos, B., Kovács, K., Szamecz, B., Honti, F., Costanzo, F., Baryshnikova, A., Gelius-Dietrich, G., Lercher, M.J., Jelasity, M., Myers, C.L., Andrews, B.J., Boone, C., Oliver, S.G., Pál, C., Papp, B. (2011) An integrated approach to characterize genetic interaction networks in yeast metabolism. *Nature Genetics* 43: 656-662.
- [13] King, R.D., Whelan, K.E., Jones, F.M., Reiser, P.G.K., Bryant, C.H., Muggleton, S.H., Kell, D.B., Oliver, S.G. (2004) Functional genomic hypothesis generation and experimentation by a robot scientist. *Nature* 427: 247-252.

Papp Balázs 1977-ben született Debrecenben, ahol 2001-ben szerzett biológia – fizika tanári és biológus diplomát. Ugyanebben az évben az Országos Tudományos Diákköri Konferencián első helyezést ért el és Pro Scientia Aranyéremmel tüntették ki. Az ELTE-n végzett doktori tanulmányai alatt a Bath-i és a Manchesteri Egyetemen kutatott Marie Curie ösztöndíjasként, továbbá a Collegium Budapestben töltött 5 hónapot Junior Fellow-ként. 2004-ben szerzett doktori fokozatot, majd 2005-től a Manchesteri Egyetemen töltötte posztdoktori éveit a Human Frontier Science Program Organization támogatásával. 2007-ben tért haza Manchesterből, hogy az MTA Szegedi Biológiai Kutatóközpontban új csoportot hozzon létre a rendszerbiológia és evolúcióbiológia határterületén. Eközben ideje egy részét a Cambridge-i Egyetem Rendszerbiológiai Központjának ösztöndíjasaként töltötte. 2009-ben elnyerte a MTA Lendület Fiatal Kutatói program támogatását és bővíteni tudta szegedi csoportját. Rendszeres meghívott előadója nemzetközi konferenciáknak, a „Faculty 1000 of Biology” pedig több munkáját is a szakma legrangosabb publikációi közé választotta. Tudományos eredményeit az elmúlt években Junior Prima Díjjal, Bolyai János Kutatási Ösztöndíjjal és Szent-Györgyi Talentum Díjjal értékelték.



A MAGRECEPTOR KUTATÓLABORATÓRIUM ÉS A DEBRECENI KLINIKAI GENOMIKAI ÉS SZEMÉLYRE SZABOTT ORVOSLÁSI KÖZPONT A DEBRECENI EGYETEM OEC, BIOKÉMIAI ÉS MOLEKULÁRIS BIOLÓGIAI INTÉZETÉBEN

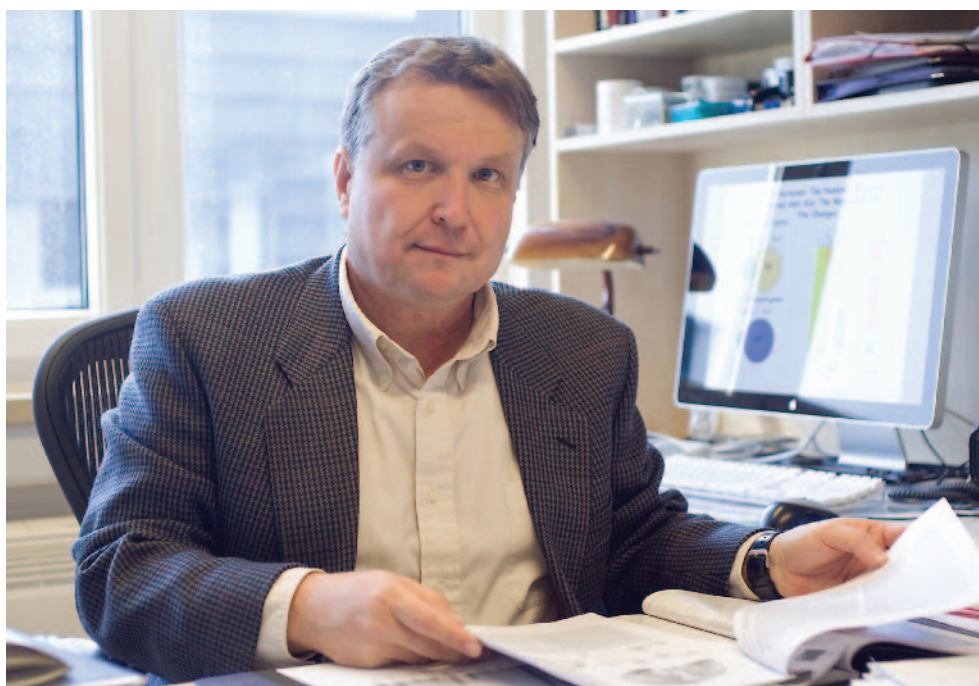
Nagy László, egyetemi tanár, Debreceni Egyetem, OEC Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet

MTA-DE „Lendület” Immungenomikai Kutatócsoport

Debrecen, Nagyerdei krt. 98. 4012

e-mail: nagyl@med.unideb.hu

A Magreceptor Kutatólaboratórium 1999 végén alakult azután, hogy Nagy László visszatért a Texasi Egyetem Houstoni Orvoskarán, illetve a San Diego-i Salk Intézetben eltöltött posztdoktori tanulmányútjai végeztével és lehetőséget kapott önálló kutatólaboratórium alapítására a Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrumának Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézetében. A laboratórium jelenleg a Debreceni Egyetem Élettudományi Központjában (ÉTK) található és 15 munkatárssal működik.



1. ábra. Nagy László, a Magreceptor kutatócsoport és a Klinikai Genomikai és Személyre Szabott Orvoslási Központ vezetője.

A Laboratóriumban folyó munka középpontjába egyes lipidek által szabályozott magreceptorok/ligand indukált transzkripciós faktorok működésének tanulmányozása áll. A kutatómunka központi hipotézise az, hogy az egyes emlős sejtek genomjának kifejeződését és így az adott sejt fenotípusát és működését alapvetően meghatározza a sejt külső és belső lipidkörnyezetének változása.



2. ábra. A Magreceptor kutatólaboratórium tagjai 2012-ben (balról jobbra): Nagy Zsuzsanna, Nagy László, Varga Tamás, Brázda Péter, Meskó Bertalan, Czimmerer Zsolt, Bálint Bálint L., Pap Attila, Oros Melinda, Dániel Bence, Simándi Zoltán, Barta Endre, Hathy Edit, Beregi Tímea, Farkas Andrea, Póliska Szilárd, Gyöngyösi Adrienn, Béládi Márta, Ixchelt Cuarante Monroy.

A közvetlen kapcsolatot a lipid környezet és a genom kifejeződése között különböző zsírmolekulák által szabályozott, a sejtmagban elhelyezkedő receptorok, ún. magreceptorok biztosítják.

Ezeknek, a tehát szignálspecifikus transzkripciós faktoroknak, a tanulmányozásán keresztül igyekszik a munkacsoport jobban megérteni a genomszintű transzkripció lokális és globális mechanizmusait és ezek hatását a vizsgált sejtek sorsára. A transzkripciós faktorok működését három szinten vizsgálja a munkacsoport.

A molekuláris kapcsoló mechanikája és dinamikája

A legelemibb szint az ún. molekuláris kapcsoló, ami egy adott receptor gén-átíródást gátló és aktiváló állapota közötti átkapcsolást jelenti. Ez a hormonhatás kulcsa. Ezen a területen először mutációk létrehozása és transzfección alapuló kölcsönhatás vizsgálatokkal határozták meg a transzkripciós kofaktorok kötődését és a kölcsönható felszíneket [1]. Ebből „nőtt ki” az a projekt, aminek keretei között a receptorok dinamikus működését vizsgálják biofizikai és mikroszkópos módszerekkel egy-sejt szinten [2,3]. Ezen kutatásokhoz fluoreszcensen jelölt fehérjéket és FRAP (Fluorescence Recovery After Photobleaching) valamint FCS (Fluorescence Correlation Spectroscopy) megközelítéseket használnak, aminek segítségével egy-sejt szinten lehet vizsgálni a receptorok működésének dinamikáját. Ez utóbbi vizsgálatsorozat Vámosi Györggyel (DEOEC Biofizikai és Sejtbiológiai Intézet) együttműködésben folyik. Az elért eredmények arra utalnak, hogy a transzkripciós faktorok sokkal dinamikusabb mozgásokat végeznek

a milliszekundum időtartományban, mint amit a biokémiai és molekuláris biológiai módszerek alapján előzetesen megjósolni lehetett. Ez arra utal, hogy az egy-sejt szintű vizsgálatok nagyon jelentős perspektívát nyújtanak a transzkripció mechanizmusának pontosabb megértésében.



3. ábra. Magreceptorok mint kapcsolók [2].

Genom szintű transzkripciós vizsgálatok, epigenetika, szabályozási hálózatok

A vizsgálatok második szintje vagy csoportja, ami messze a legnagyobb figyelmet kapja és kapta az elmúlt időszakban, az egyes receptorok aktiválása során be- vagy kikapcsolt gének meghatározása, a szabályozott biológiai, biokémiai folyamatok azonosítása és jellemzése. Az elmúlt majdnem másfél évtized során, modellként az immunrendszer sejtjeit, makrofágokat és dendritikus sejteket használva a munkacsoport szisztematikusan feltérképezte az ún. RXR heterodimer receptorok (PPAR, LXR, RAR, VDR) által szabályozott géneket, gén hálózatokat elsősorban globális génexpressziót detektáló módszereket használva [4,5,6,7]. A vizsgálatokat emberi monocitából származó makrofágok és/vagy dendritikus sejteken végezték, illetve az utóbbi időszakban egér csontvelőből származó makrofágokon és dendritikus sejteken dolgoznak. Az immunsejtek vizsgálata Rajnavölgyi Évával (DEOEC Immunológiai Intézet) való együttműködésben kezdődött el a 2000-es évek elején. A modellválasztás-

nek két fő oka volt. Egyrészt könnyen elérhető homogén és normál genotípusú sejteket kívántak vizsgálni. Másrészt az immunsejtek sajátossága a környezet változására adott markáns válasz, jelentős fenotípus változás, ami biológiailag releváns útvonalak tanulmányozását teszi lehetővé.



4. ábra. Sejt mint mikroprocesszor [22].

Ezen vizsgálatok alapján nem csak a magreceptorokon keresztüli szabályozás elveit lehetett meghatározni, hanem különböző olyan új útvonalakat is azonosítani, amelyek a zsíryanycsere és az immunválasz közötti kapcsolatot biztosítják. Ilyen új útvonalnak bizonyult a PPAR γ által szabályozott lipid antigen feldolgozás és prezentáció CD1 molekulák által [8,9] és a PPAR γ által szabályozott retinoid termelés megmutatása [10] emberi dendritikus sejtekben és később egér sejtekben is [11]. Ezzel az összefüggéssel sikerült egy hálózatba kapcsolni a zsírsavak által szabályozott PPAR γ receptort és az A vitamin metabolitjai által szabályozott RAR receptort. Ezekben a vizsgálatokban Szatmári István játszott meghatározó szerepet.

Ezzel párhuzamosan elindult a genom másodlagos kódrendszerének (epigenetika) a tanulmányozása és térképezése, amiben Bálint Bálint L. játszott úttörő szerepet [12]. A legutóbbi időben a vizsgált RXR heterodimer receptorok genom-beli elhelyezkedését és más, pl. gyulladáshoz szerepet játszó, transzkripciós

faktorokhoz való viszonyát sikerült tisztázni [13]. Ezek a kutatások elvezettek a kvantitatív PCR metodikákon, a microarray típusú vizsgálatokon át, az epigenetikai metodikákon keresztül, a legújabb Next Generation Sequencing (NGS) alapú vizsgálatokhoz, amelyek segítségével genomi szinten lehet tanulmányozni a transzkripciós faktorok által szabályozott transzkripteket (RNA-Seq), a transzkripciós faktorok genomi elhelyezkedését és hisztonmódosításokat (ChIP-Seq) és legújabban a naszcens RNS termelést is (GRO-Seq: Global Run ON Sequencing). Ezekkel a módszerekkel nem csak a makrofágok transzkripciós folyamatait [13], hanem legújabban őssejtek differenciálódását [14], illetve zsírsejtek kialakulását is tanulmányozzák. Ezek a kísérleti rendszerek lehetőséget adnak annak az érdekes kérdésnek a megválaszolására is, hogy a celluláris kontextus hogyan befolyásolja egyazon transzkripciós faktor működését és hogyan valósul meg szövetspecifikus transzkripció. Erre különösen jó példa a munkacsoport által vizsgált egyik receptor, a PPAR γ , ami kulcsszerepet játszik a zsírsejtek differenciálódásában és a makrofágok és dendritikus sejtek működésében is részben átfedő géneket szabályozva.

In vivo veritas

A legutóbbi időben lehetőség nyílt arra is, hogy a felismert útvonalakat in vivo egérmodelleken vizsgálják. Ehhez az Élettudományi Épületben működő Kísérleti Állatház léte, illetve bővítése teremtette meg a lehetőséget. Itt SPF (Specific Pathogene Free) körülmények között tenyészthetőek a genetikailag módosított törzsek, és lehetőség van műtéti beavatkozásokra, illetve csontvelő transzplantációra is. Ez utóbbi elengedhetetlen a csontvelői eredetű sejtek tanulmányozásához. Különböző gyulladásos betegségek és szövetregenerációs folyamatok során vizsgálják a myeloid sejtekben működő magreceptorok szerepét [15].

Ezek a vizsgálatok, melyek in vitro differenciáltatott normál sejteket, genetikailag módosított állat modelleket és molekuláris, immun- és sejtbiológiai módszereket használnak, nemcsak segítik megérteni az immunsejtekben zajló génkifejeződés logikáját, hanem esetleg elvezethetnek krónikus gyulladások és egyéb immun vagy anyagcsere betegségek jobb megértéséhez és esetleges terápiájához.

A munkacsoport működését számos külföldi (HHMI, Human Frontier, Wellcome Trust, EU FP) és hazai (NKTH, OTKA, MTA Kutatócsoport) pályázat biztosította az évek során. 2012 óta a munkacsoport mint az MTA-DE Lendület Immunogenomikai Kutatócsoportja működik. A Laboratórium fennállása óta több tucat diploma és TDK dolgozat, valamint 7 PhD értekezés született és 9 posztdoktor munkatárs fordult meg.

A munkacsoporthoz szorosan kapcsolódik és részben az itt felmerülő metodikai igények által is stimulálva jött létre a **Debreceni Klinikai Genomikai és Szmélyre Szabott Orvoslási Központ**, aminek jelenlegi vezetője szintén Nagy László. A Központ 2000-ben alakult a Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum kezdeményezésére jelentős állami (NKFP, NKTH) támogatók felhasználásával.



5. ábra. A Klinikai Genomikai és Személyre Szabott Orvoslási Központ új épülete.

A Központ feladata a modern genomikai és személyre szabott orvoslási módszerek elérhetővé tétele ún. Központi Szolgáltató Laboratóriumként a Molekuláris Medicina Kutató Központ keretei között és elősegíteni a klinikai és alap kutatások ilyen irányú kiterjesztését, valamint a kisebb biotech és kisebb-nagyobb farma cégekkel való együttműködések, közös kutatások kialakítását.

Az induláskor Scholtz Beáta, jelenleg Bálint Bálint L. laborvezetésével működik ez az egység. A Központ több részegységből áll. A robotizált **Biobanking labor** nagy mennyiségű klinikai minta gyűjtésére, feldolgozására, tárolására és regisztrálására alkalmas. Az elmúlt évek során több tízezer vér, szövet, vizelet, köpet és bronchoalveoláris folyadék feldolgozása és analízise történt meg különböző daganatok (kissejtes tüdőrák, glioblastoma, szájüregi rákok, gyermeki leukémiák), gyulladásos betegségek (COPD, RA IBD, pszoriázis) és egyéb betegségek (szkizofrenia, eklampszia) kapcsán. A **Szekvenáló labor** alkalmas hagyományos kapilláris szekvenálásra, Affymetrix típusú microarray vizsgálatokra és legújabban Illumina típusú NGS vizsgálatokra is. Ezt egészíti ki a Bálint Bálint L. által felügyelt **Epigenetikai labor**, ahol rutin kromatin immunprecipitáció mellett kontrollok és standardok kidolgozása, illetve klinikai minták epigenetikai analízise folyik. Ezekhez szorosan kapcsolódik a Barta Endre által vezetett **Bioinformatika egység**, amely által az adatok, elsősorban az NFG adatok feldolgozása történik különböző pipeline-ok segítségével. A **Sejt- és Protein Módosító laboratórium** Keresztessy Zsolt vezetésével a legújabb fehérje és sejt módosító módszereket (pl. a TALEN technológiát) teszi elérhetővé akadémiai és ipari együttműködésekben. Ezeknek a tevékenységeknek a piacosításában jelentős szerepe van a Debreceni Egyetem meghatározó szerepével működő **UDGenoMed Kft.**-nek, is, aminek cégvezetője Zahuczky Gábor.

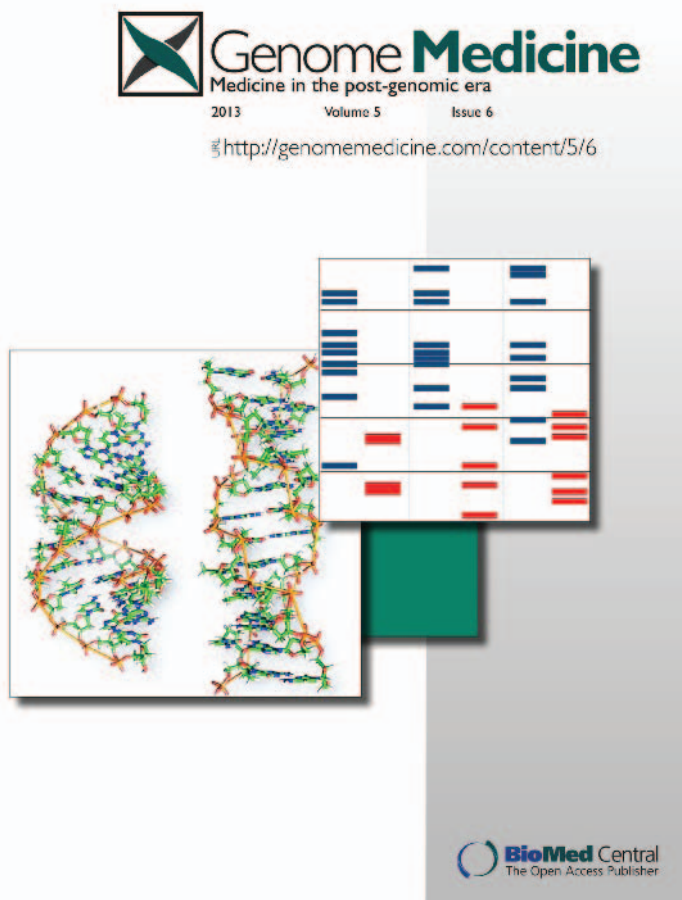
A Klinikai Genomikai és Személyre Szabott Orvoslási Központ több önálló kutatási programot is folytatott, illetve folytat. Az egyik ilyen a perifériás vér génexpressziójának vizsgálata. Ennek a kutatási programnak az a kiindulópontja, hogy a vérben lévő sejtek génexpressziójának meghatározása, illetve változása jellemző egy adott egyénre, állapotra, betegségre vagy kezelésre való válaszkészségre.



6. ábra. A Klinikai Genomikai és Személyre Szabott Orvoslási Központ és az UD Genomed Kft. munkatársi közössége 2012-ben. Alsó sor balról jobbra: Mátyás Erzsébet laboratóriumi asszisztens, Baloghné Góczy Noémi laboratóriumi asszisztens, Horváth József hallgató, Dr. Scholtz Beáta projektvezető, Dr. Póliska Szilárd technológiai vezető, Balogh Mária laboratóriumi asszisztens, Tóth Boglárka biológus, Dr. Nagy László szakmai igazgató, Nagy Éva biológus, Németh Éva Boglárka adminisztratív munkatárs. Középső sor: Dr. Zahuczky Gábor UDGenomed ügyvezető, Kerekes Tamás laboratóriumi asszisztens, Dr. Keresztessy Zsolt projektvezető, Pálér Ádám laboratóriumi asszisztens, Dr. Gyuris Tibor technológiai vezető, Dr. Bálint Bálint L. laborvezető. Felső sor: Nagy Sándor projekt adminisztrátor, Doró Zoltán biológus, Dr. Barta Endre bioinformatikus.

Az elvégzett munka során sikerült megmutatni, hogy betegség-specifikus génexpressziós mintázatokat lehet azonosítani krónikus gyulladásos betegségekben, mint COPD, IBD, RA, Crohn betegség és pszoriázis [16,17] és egyes biológiai terápiával történő kezelésekre való válaszkészség is meghatározható a perifériás vér génexpressziójának meghatározásával [18,19].

Számos összefoglaló tanulmány is született az elmúlt évtizedben, ami áttekintette a munkacsoport immunsejtek génexpresszió szabályozása terén elért eredményeit és alapkutatási vagy éppen transzlációs (klinikai) kontextusba helyezte azokat. Ezek közül a legjelentősebbek [20,21,22,23]. A Genomközpont munkáját összegző tanulmányok [24,25]. A Magreceptor Kutatólaboratórium és a Klinikai Genomikai és Személyre Szabott Orvoslási Központ munkatársai számos esetben vállaltak szakmai közéleti szerepet a szakterület fejlesztése érdekében. Ilyen volt a HUMGERI pályázat és a gesztori szerep a Nemzeti Genomikai Technológiai Platform esetében, illetve a koordinátori szerep a NEKIFUT projekt genomikai hálózata esetében. Sajnos ezek az erőfeszítések egyelőre nem hozták meg a várt fellendülést a genomika és bioinformatika területének hazánkban.



7. ábra: Farmakogenomikai válasz megállapítása perifériás vérből származó géneexpresszió segítségével [19].

A csoport tagjainak díjai, elismerései:

Nagy László: EMBO Tag, MTA Tag, HHMI International Scholar, Wellcome Trust International Senior Fellow, European Society for Clinical Investigation Excellence díj, Fulbright Scholar, Academia Europaea tag

Márciusi Ifjak Díj: Szántó Attila

Bolyai Ösztöndíj: Szántó Attila, Bálint Bálint L., Barta Endre, Nagy Zsuzsanna

Weszprémi díj: Paragh György, Töröcsik Dániel, Szántó Attila, Meskó Bertalan

Év legjobb Klinikai Közleménye 2004: Szatmári István [8]

iGEM Gold Medal: Bálint Bálint L és csapata

Debreceni Egyetem OEC Szodoray Ösztöndíj: Bálint Bálint L. és Töröcsik Dániel.

A laboratórium által rendezett nemzetközi konferenciák és kurzusok: HHMI International Course on Modern Technologies of Gene Expression Detection and Data Integration 2006; EMBO Meeting on Nuclear Receptors, Dubrovnik, Horvátország 2009; FEBS Practical Course on Gene Expression Regulation and Data Integration 2011.

Legfontosabb nemzetközi kapcsolatok:

John Schwabe, University of Leicester, UK

Vladimir Benes, EMBL Gene Core, Heidelberg, Németország

Ron Evans, Salk Institute, USA

Beatrice Desvergne, University of Lausanne, Svájc

Benedicte Chazeaud, Cochin Institute, Paris, Franciaország

Web oldalak:

<http://nlab.med.unideb.hu>

<http://genomics.med.unideb.hu>

<http://www.ud-genomed.hu>

Irodalomjegyzék

[1] Benko S., Love, J.D., Beládi, M., Schwabe, J.W.R.S. And Nagy, L. (2003) Molecular determinants of the balance between co-repressor and coactivator recruitment to the retinoic acid receptor. *Journal of Biological Chemistry* 278: 43797-43806

[2] Brazda, P., Szekeres, T., Vamosi, G. és Nagy, L. (2007) A transzkripció szabályozás dinamikus arca. *Biokémia XXXI* (4): 74-81

[3] Brazda, P., Szekeres, T., Bravics, B., Tóth, K., Vámosi, G., and Nagy, L. (2011) Live cell fluorescence correlation spectroscopy dissects the role of coregulator exchange and chromatin binding in retinoic acid receptor (RAR) mobility. *Journal of Cell Science* 124(21): 3631-3642

[4] Szatmari, I., Töröcsik, D., Agostini, M., Nagy, T., Gurnell, M., Barta, E., Chatterjee, K. and Nagy, L. (2007) PPAR γ regulates the function of human dendritic cells primarily by altering lipid metabolism. *Blood* 110: 3271-3280

[5] Széles, L., Keresztes, G., Töröcsik, D., Balajthy, Z., Krenács, L., Póliska, S., Steinmeyer, A., Zuegel, A., Pruenster, M., Rot, A. and Nagy, L. (2009) 1,25-dihydroxyvitaminD3 is an autonomous regulator of the transcriptional changes leading to a tolerogenic dendritic cell phenotype. *Journal of Immunology* 182(4): 2074-2083

[6] Szeles, L., Poliska, S., Nagy, G., Szatmari, I., Szanto, A., Pap, A., Lindstedt, M., Santegoets, S., Ruehl, R., Dezso, B. and Nagy, L. (2010) Transcriptome profiling of genes regulated by RXR and its permissive and non-permissive partners in differentiating monocyte-derived dendritic cells. *Molecular Endocrinology* 24(11): 2218-2231

[7] Töröcsik, D., Baráth, M., Benkő, S., Széles, L., Dezső, B., Póliska, S., Hegyi, Z., Homolya, L., Szatmári, I., Lányi A., and Nagy, L. (2010) Activation of LXR sensitizes human dendritic cells to inflammatory stimuli. *Journal of Immunology* 184: 5456-5465

[8] Szatmari, I., Gogolak, P., Im S., J., Dezso, B., Rajnavolgyi, E. and Nagy, L. (2004) Activation of PPAR γ specifies a dendritic cell subtype capable of enhanced induction of iNKT cell expansion. *Immunity* 21: 95-106

[9] Nakken, B., Varga, T., Szatmari, I., Szeles, L., Gyongyosi, A., Illarionov, P., Dezso, B., Gogolak, P., Rajnavolgyi, E. and Nagy, L. (2011) PPAR γ -regulated Cathepsin D is required for lipid antigen presentation by dendritic cells. *Journal of Immunology* 187: 240-247

- [10] Szatmari, I., Pap, A., Ruehl, R., Ma, J.X., Illarionov, P.A., Besra, G.S., Rajnavolgyi, E., Dezsó, B. and Nagy, L. (2006) PPAR γ controls CD1d expression by turning on retinoic acid synthesis in developing human dendritic cells. *Journal of Experimental Medicine* 203: 2351-2362
- [11] Gyongyosi, A., Szatmari, I., Pap, A., Dezsó, B., Pos, Z., Szeles, L., Varga, T. and Nagy, L. (2013) DH10, RALDH2 and CRABP2 are required components of PPAR γ -directed all-trans-retinoic acid synthesis and signaling in human dendritic cells. *Journal of Lipid Research* 54(9): 2458-2474
- [12] Balint L. B., Szanto, A., Madi, A., Bauer, U-M., Gabor, P., Benko, S., Puskás, G., L., Davies, P.J.A. and Nagy, L. (2005) Arginine methylation provides epigenetic transcription memory for retinoid-induced differentiation in myeloid cells. *Molecular and Cellular Biology* 25: 5648-5663
- [13] Szanto, A., Balint L. B., Nagy, Z., Barta, E., Dezsó, B., Pap, A., Szeles, L., Poliska, S., Oros, M., Evans, R.M., Barak, Y., Schwabe, J. and Nagy, L. (2010) STAT6 transcription factor is a facilitator of the nuclear receptor PPAR γ -regulated gene expression in macrophages and dendritic cells. *Immunity* 33: 699-712
- [14] Simandi, Z., Balint L.B., Poliska, S., Ruhl, R and Nagy, L. (2010) Activation of retinoic acid receptor signaling coordinates lineage commitment of spontaneously differentiating mouse embryonic stem cells in embryoid bodies. *FEBS Letters* 584: 3123-3130
- [15] Varga, T., Mounier, R., Gogolak, P., Poliska, S., Chazaud, B. and Nagy L. (2013) Tissue LyC6- macrophages are generated in the absence of circulating LyC6- monocytes and Nur77 in a model of muscle regeneration. *Journal of Immunology* (in press)
- [16] Mesko, B., Poliska, S., Szegedi, A., Szekanecz, Z., Palatka, K., Papp, M. and Nagy, L. (2010) Peripheral blood gene expression patterns discriminate among chronic inflammatory diseases and healthy controls and identify novel targets. *BMC Medical Genomics* 3: 15
- [17] Poliska, S., Csanky, E., Szanto, A., Szatmari, I., Mesko, B., Szeles, L., Dezsó, B., Scholtz, B., Podani, J., Kilty, I., Takacs, L. and Nagy, L. (2011) COPD-specific gene expression signatures of alveolar macrophages and also peripheral blood monocytes overlap and correlate with lung function. *Respiration* 81: 499-510
- [18] Mesko, B., Poliska, S., Szamosi, S., Szekanecz, Z., Podani, J., Varadi, C., Guttman, A. and Nagy, L. (2012) Peripheral blood gene expression and IgG glycosylation profiles as markers of tocilizumab treatment in rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology* 39: 916-928
- [19] Mesko, B., Poliska, S., Váncsa, A., Szekanecz, Z., Palatka, K., Hollo, Z., Horvath, A., Steiner, L., Zahuczky, G., Podani, J., and Nagy, L. (2013) Peripheral blood derived gene panels predict response to infliximab in rheumatoid arthritis and Crohn's disease. *Genome Medicine* 5: 59
- [20] Nagy, L. and Schwabe, J.W.R. (2004) The mechanism of nuclear receptor molecular switch. *Trends in Biochemical Sciences* 29(6): 317-324
- [21] Szatmari, I. and Nagy, L. (2008) Nuclear receptor signaling in dendritic cells connects lipids, the genome and immune function. *The EMBO Journal* 27(18): 2353-2362
- [22] Nagy, L., Szanto, A., Szatmari, I. and Szeles, L. (2012) Decision-making by macrophages and dendritic cells using heterodimeric nuclear receptors to sense their lipid environment. *Physiological Reviews* 92(2): 739-789

- [23] Kiss, M., Czimmerer, Z. and Nagy, L. (2013) The role of lipid-activated nuclear receptors in shaping macrophage and dendritic cell function - from physiology to pathology. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 132: 264-286
- [24] Mesko, B., Poliska, S. and Nagy, L. (2011) Gene expression profiles in peripheral blood for the diagnosis of autoimmune diseases . *Trends in Molecular Medicine* 17: 223-233
- [25] Mesko, B., Zahuczky, G and Nagy, L. (2012) The triad of success in personalized medicine: pharmacogenomics, biotechnology and regulatory issues from a Central European perspective. *New Biotechnology* 29(6): 741-750

AZ EMBERI GENOM¹

Venetianer Pál
MTA Szegedi Biológiai Kutatóközpont

A hallgatóság fiatalabb annál, semhogy meghatározó élménye lehetett volna 2000. június 26, amikor Clinton elnök és Blair miniszterelnök jelenlétében Craig Venter és Francis Collins bejelentették a teljes emberi DNS-szekvencia megfejtését. Egyébként a bejelentés kissé korai volt, mert a végleges szerkezetet csak 2004-ben közölték le és néhány lyuk még ebben a „végleges” szerkezetben is megmaradt. 2011-ben a Nature és a Science szerkesztőségi cikkekben tekintették át, hogy mi történt az első közlés óta eltelt évtizedben, de igazán izgalmas új fejlemények még később is következtek, elsősorban az ENCODE program eredményeinek publikációja 2012 őszén. Ebben az előadásban megkíséreltem röviden összefoglalni mai ismereteinket az emberi genomról, és eme ismeretek néhány felhasználását egyéb tudományos diszciplínákban.

A genom fogalmát 1920-ban alkotta meg Winkler és ezen egy organizmus géneinek összességét értette. A szó mai jelentése: az organizmus teljes DNS-állománya. Embernél ennek döntő hányada a nukleáris genom, azaz haploid sejten a 23 kromoszóma összesen kb. $3,15 \times 10^9$ nukleotidpárnyi DNS-e. Az érték azért nem teljesen pontos, mert a heterokromatikus DNS repetitív szekvenciáinak pontos mennyisége nem ismert, a férfiak és nők DNS-állománya különbözik (az X kromoszóma sokkal nagyobb, mint az Y) és egyes szakaszokban egyedi példányszám variációk is találhatóak. A nukleáris genomon kívül létezik a sokkal kisebb, mindössze 16.569 nukleotidpárnyi, cirkuláris, mitokondriális genom is, ez viszont sejtenként több száz példányban van jelen.

Az emberi genom megismerésének történetét három szakaszra bonthatjuk: 1) az előzmények, a megismeréshez szükséges módszerek felfedezése, 2) a Humán Genom Program (HGP), 3) ami a HGP befejezése óta történt.

A fontos előzmények: A reasszociációs kinetikai elemzés módszerével megállapítják, hogy az ún. egyedi DNS szekvenciák a genomnak alig több mint a felét adják, ezenkívül léteznek ún. közepesen repetitív, illetve igen nagy példányszámban ismétlődő szakaszok is (1968). A restrikciós endonukleázok felfedezése (1970) lehetővé teszi a DNS meghatározott pontokon történő elvágását és ezzel annak fizikai térképezését. A rekombináns DNS technika (1973), illetve a PCR módszer (1985) segítségével felszaporíthatóvá és így analizálhatóvá válnak tetszés szerinti DNS szakaszok. A döntő lépés azonban a DNS szekvenálási módszerek megszületése (1975-77). Ennek nyomán valószínűleg Robert Sinsheimer vetette fel először, hogy érdemes volna megkísérelni az emberi genom teljes szerkezetének megismerését (1984).

¹A XXXI. OTDK - biológia szekció április 2-i záróülésén, Szegeden elhangzott előadás szerkesztett változata.

A javaslatot intenzív vita követte, amely „Génháborúk” néven vonult be a tudománytörténetbe, majd megszületett a HGP, amelyet 15 évre terveztek és az USA kongresszusa 3 milliárd dollárt hagyott jóvá a végrehajtására.

A program 1990. október 1.-én indult el James Watson vezetésével, őt azonban hamarosan felváltotta Francis Collins.

A program részletes munkaterve a „top-to-bottom” stratégián alapult, azaz először a genom egyre nagyobb felbontású genetikai, majd fizikai térképének meghatározására törekedett és csak a második fázisban kívánta a tulajdonképeni szekvenálást végrehajtani. A tényleges munka többé-kevésbé a tervezett ütem szerint haladt 1998-ig, amikor is Craig Venter bejelentette, hogy ő magánvállalkozásban, a „hivatalos” programnál olcsóbban és gyorsabban el fogja érni a kitűzött célt az általa kidolgozott alternatív „bottoms-up” stratégiával. Ő ezzel a stratégiával, amely nem használt térképezést, hanem a véletlenszerűen fragmentált DNS sokszorosos redundás szekvenálása után, számítógépes programmal állította össze a genomszekvenciát, már 1995-ben meghatározta az első sejtes élőlény, egy baktérium teljes DNS-szekvenciáját. Venter bejelentése kiváltotta a második „génháborút”, amelyet a legmagasabb politikai beavatkozással sikerült elcsitítani, és végül Venter és Collins egymás mellett állva jelenthették be a két párhuzamos program együttes sikerét. Ezután a tökéletesítés és a végleges befejezés már egyedül a „hivatalos” programra maradt.

A HGP az átlagos ember, a „vad-típus” DNS-szekvenciáját határozta meg. Befejezése után azonban hamarosan megszülettek az egyedi genom-szekvenciák is, először Craig Venteré (2005), majd James Watsoné (2007) és ma az adatbázisok már jóval több, mint ezer személy teljes szekvenciáját tartalmazzák. Ez leginkább annak köszönhető, hogy 2005-ben piacra kerültek az első olyan szekvenáló készülékek, amelyek működése egy alapvetően új technológián alapult. Ez nagyságrendekkel növelte meg a szekvenálás sebességét, és csökkentette annak költségeit.

A HGP sikere nyomán, annak befejeztével számos új szervezett program indult, illetve már zárult, további ismeretek szerzésére. Ilyen volt a három egymást követő HAPMAP program a különböző emberi populációkra jellemző legfontosabb haplotípusok megismerésére, az 1000Genom program, amelynek célja nagyszámú (szintén különböző populációkból származó) teljes emberi egyedi szekvencia megfejtése és összehasonlítása, a Humán Epigenom Program, a Humán Mikrobióma program, a Humán Rákgenom Program, és talán a legfontosabb, a már említett ENCODE program, amelynek célja az emberi genom teljes annotációja, azaz valamennyi funkcionális elemének azonosítása.

Milyen tehát a (nukleáris) emberi genom szerkezete? Először is, a fehérjét kódoló gének száma meglepően alacsony, mindössze 20.687 (ez az érték az annotáció további pontosításával legfeljebb 50-el növekedhet), és ezek összességükben a genom 37 %-át foglalják el. Ennek az értéknek azonban a legnagyobb része az intronokra esik (amelyek átlagban jóval hosszabbak az exonoknál, akad köztük több százezer nukleotidpár hosszúságú is). Az exonok összterjedelme mindössze mintegy 1,7 %, és ezen belül a fehérjét kódoló szakaszoké csak 1,2%. A pszeudogének száma jelenleg 11.224.

A fehérjét kódoló géneken kívül fontosak az ún. „nem-transzlált”, de átírt régiók. Ide tartoznak a hagyományos molekuláris biológia stabil RNS-eit, a riboszóma RNS-t és transzfer RNS-t kódoló gének, számuk néhány száz, az előbbieket összefoglalva kb 0,4 %, az utóbbiaké elhanyagolhatóan csekély. Az utóbbi húsz év során ismertük fel a különböző egyéb, szabályozó szerepet játszó kisméretű RNS-eket (miRNS, piRNS, snoRNS, gRNS, siRNS), az ezeket kódoló gének számát jelenleg 8800-ra becsülik, de ez a szám minden bizonnyal jelentősen nőni fog még.

Ugyancsak aránylag friss fejlemény annak felismerése, hogy az eddig felsorolt, többé-kevésbé ismert funkciójú RNS-eken kívül a genom többi részén (becslések szerint a teljes genom 80 %-án) is történik átírás, ennek termékei az lncRNS-ek (lnc = long non-coding), amelyek biológiai szerepe egyelőre többé-kevésbé rejtélyes.

Az ENCODE program feltérképezte a genom összes szabályozó régióját is és ezek az eredmények beigazolták Monod félévszados jóslatát, miszerint a szabályozó gének száma meg fogja haladni a strukturálisakét. Kiderült ugyanis, hogy egy adott sejt vagy szövettípusban a genom 1-2 %-a tekinthető szabályozó elemnek. Ha azonban összevetjük a különböző szövetekben kapott eredményeket (a program 146 különböző sejtípust vizsgált), akkor az összes szabályozó elem száma mintegy 200.000, és ezek a genom 40 %-át foglalják el.

Végül pedig a HGP egyik legmeglepőbb eredménye az, hogy a genom 45 %-át különböző mobilis genetikai elemek (transzpozonok) teszik ki (ezek döntő többsége már elveszítette helyváltoztató képességét).

Természetesen a figyelmes hallgató nyilván észrevette, hogy a felsorolt strukturális elemek összessége jóval több, mint 100 %. A látszólagos ellentmondás magyarázata az, hogy ezek nagy része átfedi egymást. Azaz: kisRNS gének és szabályozó elemek előfordulhatnak a transzpozonokban és a fehérjét kódoló génekben is, az lncRNS gének tekintélyes hányada a transzpozonokban van.

Mit tudtunk meg a genomi információ révén az emberi fajról, annak diverzitásáról, evolúciójáról, történetéről? Először is azt, hogy a ma élő emberiség biztosan egyetlen faj, sőt jóval kisebb heterogenitást mutat, mint az ismert állatfajok többsége (pl. legközelebbi rokonunk, a csimpánz), és valamennyi ma élő ember egymás rokonának tekinthető, minden nő közös őse (Éva hipotézis) 180-200.000 éve élt, minden férfi közös őse (Ádám hipotézis) 140-150.000 éve. A Homo sapiens Afrikában alakult ki, onnan vándorolt ki Arábián és a Közel-Keleten át mintegy 60.000 éve, innen indult el Ázsia majd Európa meghódítása, majd (45.000 éve) Ausztráliáé és Óceániáé, végül (14.000 éve) Amerikáé. Két rokon emberfaj (esetleg csak alfaj), a neandervölgyi és a gyenyiszovai ember csontmaradványaiból sikerült meghatározni a DNS szekvenciát. Ennek tanúsága szerint a neandervölgyiek kismértékben keveredtek az európai és ázsiai Homo sapienssel, míg a gyenyiszovaiak az ázsiai és ausztráliaiakkal.

A ma élő emberi rasszok közötti átlagos különbség jóval kisebb, mint a rasszon belüli egyedi változékonyság, tehát a legtöbb szakértő szerint a rasszok megkülönböztetése tudományosan - genetikai alapon - nem indokolható.

Ami az egyedi változékonyságot illeti: a szekvenciában mutatkozó átlagos különbség kevesebb, mint 0,1 %. Az 1 %-nál gyakrabban előforduló egyedi eltérések neve SNP (single nucleotide polymorphism), ezeket nagyjából ismerjük, számuk jelenleg 38 millióra tehető. A kisebb gyakoriságú eltérések neve „ritka variáns”, ezek száma felbecsülhetetlen. Az SNP-k és a ritka variánsok mellett más egyedi különbségek is vannak (szerkezeti variánsok), ilyenek a transzlokációk, inverziók, CNV-k (copy number variant: hosszabb szakaszok, esetleg teljes gének többszöröződése vagy kiesése), indelek (rövidebb szakaszok kiesése vagy betoldása). Mindezek összessége az egyedi különbségeket jelentősen megnöveli.

A HAPMAP és az 1000Genom programok eredményeként ma nagyon sok új ismerettel rendelkezünk különböző emberi populációk (népek) eredetéről, történelméről, rokonsági viszonyairól, ezek részleteibe itt nem mélyedhetünk el. Három fontos kérdéscsoportot azért érdemes megemlíteni. Az ember evolúciójáról sokat tudhatunk meg a Homo sapiens és a csimpánz DNS-szekvenciájának összehasonlításából. Különösen érdekesek azok a gének, amelyeknél kiugróan magas a két faj közötti szekvenciakülönbség. Általában feltételezik, hogy az ilyen gének szerepet játszhattak az emberré válásban. Ilyen gének: a FOXP2, a HAR1F, vagy az SRGAP2. Más génekről tudható, hogy a modern emberi faj kialakulása után is változásokon mentek keresztül, ilyenek pl. a tejcukor emésztésért, a kék szem megjelenéséért, vagy a tibetiek magashegyi életmódhoz való alkalmazkodásáért felelős gének.

Az 1000Genom program fontos eredménye az emberi mutációs ráta pontos meghatározása (10^{-8} /nukleotid/generáció). Ebből következik, hogy egy emberi újszülött átlagosan mintegy 60 olyan mutációt hordoz, amely egyik szülő eredeti genomjában sem volt jelen. Ezekhez az új mutációkhoz az apa mintegy háromszor nagyobb mértékben járul hozzá, mint az anya és az apa életkorával arányosan nő a mutációk száma (évente átlag kettővel).

A HGP létrejöttéért harcoló tudósok egyik legfőbb érve az volt, hogy az emberi genom ismerete forradalmasítani fogja az orvostudományt, a legtöbb betegség gyógyításának új lehetőségeit fogja megnyitni. A befejezés tízéves évfordulóján született értékelések legtöbbször azt állapította meg, hogy e téren bizony nem, vagy csak kevésbé teljesültek a várakozások. Természetesen születtek azért fontos eredmények és ebben a rövid áttekintésben érdemes néhányat megemlíteni.

Az ún. monogénes örökletes betegségek adatbázisa az OMIM (Online Mendelian Inheritance of Man) a HGP indulása idején százegynéhány betegség adatait rögzítette, ma ez a szám 3500 körül van (pontosabban: ezek nem mind betegségek, csak mendeli szabályok szerint öröklődő, definiált fenotípussal rendelkező mutációk). Ezek ismerete elsősorban azért jelentős, mert elkészíthetők (és a legtöbb esetben valóban rendelkezésre állnak) az ezek kimutatására alkalmas tesztek, így a tünetmentes heterozigóta hordozók azonosíthatók, és ez fontos

segítségét nyújt a genetikai tanácsadásnak, amely számos esetben lehetővé tette e betegségek visszaszorítását, sőt kiküszöbölését egyes populációkban (a Tay-Sachs kór, vagy a cisztás fibrózis egy New York-i zsidó közösségben, a thalassémia Cipruson). Egyes esetekben a kórokozó mutáns gén ismerete új lehetőséget kínál az okszerű gyógyító beavatkozásra is (pl. Marfan-szindróma). A géntechnológia megszületése óta izgalmas perspektíva a génterápia is. Ezen a téren a haladás rendkívül lassú volt és számos negatív kísérleti tapasztalat visszavetette, sőt megbénítani látszott az alkalmazhatóságot, az utóbbi néhány évben azonban született néhány rendkívül biztató eredmény az ALD (adrenoleukodisztrófia), az MLD (metakromatikus leukodisztrófia), a WAS (Wiscott-Aldrich szindróma), a hiperlipoproteinemia és a SCID (severe combined immunodeficiency) génterápiás gyógyítása terén.

A monogénes betegségeknél sokkal nagyobb változást hozott a genom ismerete az ún. multifaktoriálisan öröklődő betegségekről való tudásunkban. Ezek azok a - monogéneseknél jóval elterjedtebb, nagyobb közegészségügyi fontosságú - betegségek, amelyek a szó hagyományos értelmében nem örökletesek, de az esetenkénti családi halmozódás, a különböző populációkra jellemző és külső körülményekkel nem magyarázható jellegzetes eltérések, bizonyos genetikai hajlamosító tényező szerepére utalnak. Az e tényezők megismerésére irányuló ún. GWAS (Genome-wide association studies) vizsgálatok a jelenkori orvosi-genetikai kutatások legfontosabb területei, az orvosi-genetikai szakfolyóiratok megjelent cikkeinek döntő hányadát adják az ezekről tudósító közlemények. Ilyen vizsgálatoknak köszönhetően tudjuk, hogy az egyes típusú diabetesben 41, a kettes típusúban 39, a Crohn-betegségben 71 különböző genomi helyen található szekvenciavariáns (SNP, CNV vagy indel) szerepe mutatható ki (ezek 2012-es adatok, valószínűleg azóta nőttek ezek a számok). Ezen a ponton feltétlenül megjegyzendő, hogy ezek az eredmények elsősorban az orvosi kutatások számára fontosak, az érintett egyének számára nemigen nyújtanak hasznos információt. Egy-egy hajlamosító variáns kockázatnövelő hatása ugyanis többnyire igen csekély, sőt az összes azonosított, egy betegségre jellemző eltérés együttes jelenléte sem mond sokat. Az átlaghoz képest 2-3-szoros valószínűség egy betegség kialakulására (többnyire ennél is kisebb értékekről van szó) nem nagyon befolyásolhatja az érintett egyén életét, tehát a tesztek elvégzésének sincs sok értelme. Az orvosi kutatások azonban igen sokat profitálhatnak ezekből.

Az ENCODE program keretében több mint ezer GWAS publikáció adatait összeítve, több mint 600 különböző betegséggel, illetve fenotípussal (pl. testmagasság) társítható SNP-t és CNV-t elemeztek. Ezekből kiderült, hogy az eltérések döntő többsége (93 %) a fehérjét kódoló régiókon kívül található, nagy részük szabályozó elemekben, illetve azok közelében. Különösen érdekesnek bizonyult különböző, de rokon eredetű betegségekre jellemző variánsok egyesített elemzése. Például az autoimmun és gyulladásos betegségek nagy családjára (aszma, szklerózis multiplex, lupusz, egyes típusú diabétesz, Crohn-betegség, pszoriázis, reumatoid arthritis stb.) jellemző közös variánsok jelenléte arra utal, hogy közös szabályozó fehérjék alkotta hálózat zavarai állhatnak e kórképek kialakulása mögött.

Természetesen a humán genom ismerete nagyban gyarapította a legfélelmetesebb emberi betegségről, a rákról való tudásunkat és bővítette a terápiás lehetőségeket is. Noha a rák (egyes ritka altípusait kivéve) nem örökletes betegség, de az öröklési anyag betegsége. Azaz: a rák végső oka a testi sejtek valamelyikében bekövetkező (szomatikus) mutáció. Egyetlen mutáció még nem okoz rákot, átlagosan 5-7 (néha több) egymás után bekövetkező mutáció tesz rákossá egy sejtet. Azok a gének, amelyek mutációja rákhoz vezet, a proto-onkogének és a tumor-szuppresszor gének. Az előbbiek mutációja domináns, azaz heterozigóta állapotban is rákkeltő, az utóbbiak recesszívek, azaz csak homozigótaként okoznak rákot. Az első teljes egyedi rákos DNS-szekvencia egy elhunyt amerikai hölgyé volt, akinek megszekvenálták egészséges és tumoros szöveteit is és a kettő között 60.000 helyen volt eltérés. Ez persze nem azt jelenti, hogy ennyi rák okozó mutáció volt a beteg sejtekben. Az eltérések nagy része jól ismert, egészséges emberekben is előforduló SNP volt, de a rákos folyamathoz köthető mutációknak is csak egy töredékének tulajdonható oki szerep, ezek az ún. „driver” mutációk. A többiek nem okai, hanem következményei a rákos el-fajulásnak, ezek a „passenger” mutációk. Ma már igen nagyszámú rákfajta nagy beteganyagáról állnak rendelkezésre teljes szekvenciák. Az elemzés és értékelés kulcskérdése az egyes rákokra jellemző „driver” mutációk azonosítása. Ezek sok esetben segítséget nyújtanak a specifikus, oki terápiához, illetve lehetővé teszik annak meghatározását, hogy milyen terápiával nem érdemes próbálkozni.

A rákdiagnosztikával és terápia megválasztásával kapcsolatos legújabb eredmények állnak a legközelebb a Humán Genom program által meglegbegtetett némileg utópisztikus cél, a „személyre szabott, genotípuson alapuló orvoslás” megvalósulásához. Ezzel kapcsolatban feltétlenül meg kell emlékezni még egy fontos területről, ez a farmakogenomika. Régen ismert tény, hogy még a legjobb, legsikeresebb gyógyszerek sem javítják minden beteg állapotát, a kezelt egyedek kisebb nagyobb hányadára egyáltalán nem hatnak, másoknál súlyos, esetleg végzetes kárt okoznak. Ennek általában genetikai okai vannak, ezek felderítésével foglalkozik a farmakogenomika. Számos ismert, közforgalomban lévő gyógyszerről pontosan tudjuk, hogy milyen genotípusú egyedek számára nem ajánlatos az alkalmazásuk (pl. Warfarin, Merkaptopurin, Abacavir, Tamoxifen, Clopidogrel). Ez a tudás még nem, illetve nagyon kevéssé része az általános orvosi gyakorlatnak, de már látszanak a változás jelei. Az Abacavirt (AIDS-ellenes gyógyszer) pl. csak genetikai tesztvizsgálat elvégzése után írják fel. A Clopidogrel csomagolásán felirat figyelmeztet, hogy bizonyos betegek számára veszélyes és felhívja a figyelmet a teszt (egyelőre nem kötelező) elvégzésére.

Előadásom végszavaként elmondom, hogy a HGP befejezésekor Francis Collins arra vállalkozott, hogy megjósolja, milyen következményei lesznek a klinikai orvoslás számára az eredményeknek 2010-ben, 20-ban, 30-ban és 40-ben. A 2010-es jóslat teljes egészében igazolódott. Collins azonban csak 2030-ra jósolta, hogy egy egyedi DNS-szekvencia meghatározásának költsége 1000 USD alá kerül. Ebben nem volt igaza, ezt a célt minden bizonnyal már ebben az évben el fogjuk érni.

Javasolt irodalom

Az előadás egy rendkívül nagy tudományterület 50 évét próbálja népszerűen áttekinteni, amelyről részletes irodalomjegyzék e keretek között nem adható. A témáról ez év áprilisában megjelent könyvem (Venetianer Pál: Az emberi genom. Pont könyvek. Akadémiai Kiadó, Bp, 2013) tartalmazza a legfontosabb forrásként szolgáló közlemények jegyzékét.



Venetianer Pál 1935-ben született Budapesten. 1957-ben végezte el az ELTE biológia-kémia szakát, és kezdett dolgozni a Budapesti Orvostudományi Egyetem Orvosi Vegytani Intézetében, Straub F. Brunó mellett. 1965-ben a biológiai tudomány kandidátusa, 1975-ben doktora. 1987-ben az MTA levelező tagja, 1996-ban rendes tagja lett. 1971 óta az SzBK Biokémiai Intézetében dolgozik, volt csoportvezető, igazgatóhelyettes, igazgató, főigazgató, jelenleg emeritus kutató professzor. Dolgozott 1965-66-ban és 1973-74-ben az USA Nemzeti Egészségügyi Intézetében (NIH) és 1999-2000-ben Japánban a kyotoói egyetemen. 1981-ben európai Ferdinand Springer-díjat és Akadémiai-díjat, 1985-ben Állami-díjat kapott, 1997-ben a Köztársasági Érdemérem Középkeresztjével, 1998-ban a „Szegedért” Alapítvány fődíjával tüntették ki. Hazánkból elsőként választották 1992-ben EMBO taggá (később a szervezet irányító tanácsának tagja, majd alelnöke is volt), tagja a londoni Academia Europea-nak és a német Leopoldina Akadémiának.

BESZÁMOLÓ A 38. FEBS KONFERENCIÁRÓL ÉS A 13. YOUNG SCIENTISTS FORUM-RÓL SZENTPÉTERVÁR, 2013. JÚLIUS 3.-11.

Szentpétervárt I. (Nagy) Péter orosz cár alapította 1703-ban azzal a céllal, hogy „ablakot nyisson Európára” (Puskin). A múlt egyik csúcsteljesítménye, hogy a Néva mocsaras torkolatát néhány évtized leforgása alatt az európai kultúra egyik fellelegvára váltotta fel. Az egyedülálló múkincseket bemutató múzeumok, a Fehér Éjszakák hangulatában pezsgő történelmi város felejthetetlen környezetet nyújtott a 38. FEBS Konferenciának és a közvetlenül előtte megrendezett Young Scientists Forum-nak.

A 13. FEBS Young Scientists Forum 118 fiatal kutató részvételével zajlott 30 európai országból. A benyújtott pályázatok közel egy ötöde került pozitív elbírálásra, melynek elnyerése biztosította számunkra a FEBS Konferencián való részvételt is. A szervezők mindent megtettek az Oroszországba való beutazás adminisztrációs feladatainak megkönnyítésére, biztosították transzferünket a Young Scientists Forum eseményei alatt. A rövid bemutatkozás jellegű megnyitót követően bőséges vacsorával várták a résztvevőket. A Szentpétervári Műszaki Egyetem egyik kollégiumában helyeztek el minket, ahol úgy érezhettünk, hogy visszaröppentünk néhány évtizedet a múltba.

A Young Scientists Forum tudományos programját gyönyörű helyszínen, az Orosz Tudományos Akadémia Szentpétervári Kirendeltségének dísztermében, két plenáris előadás mellett (Robert Klose és Vicente Rubio) a fiatal kutatók szóbeli és poszter prezentációi alkották, a biokémia és molekuláris biológia számos területét képviselve. Hat szekcióban hallhattunk rövid előadásokat a fehérje szerkezet és dinamika, a fehérje szintézis és lebontás molekuláris szabályozása, a humán betegségek molekuláris biológiája, a sejtciklus, a génkifejeződés regulációja, illetve a molekuláris jelátvitel szerteágazó témáiban. Emellett minden posztert bemutató résztvevő egy percben összefoglalhatta munkáját közvetlenül a poszter szekciók előtt. A résztvevők által legjobbnak választott prezentációt Lilach Koren (Izrael) tartotta, aki az ATF3 (Activating Transcription Factor 3) szerepét vizsgálta a nyomás- és volumenterhelés hatására kialakuló kardiális hipertrófia kialakulásában, egér modellen. A magyar fiatal kutatók közül hárman mutatták be munkájukat szóbeli előadás formájában: Lipinszki Zoltán (University of Cambridge) a Drosophila centromerikus CENP-C és foszfoprotein-foszfátáz 4 (PPP4) interakció funkcionális vizsgálatáról, Kovács Levente (Szegedi Tudományegyetem) a deubiquitiláló enzimek karakterizálásáról Drosophila modellben és Türei Dénes (Eötvös Lóránd Tudományegyetem) a SignaLink2 szabályozási hálózatok online adatbázisáról. A szakmai programot kerekasztal-beszélgetés zárta, melyen a FEBS képviselői mellett az EMBO és a Research Executive Agency of the European Commission delegáltja is vázolták a jelenlegi nemzetközi karrier-építési lehetőségeket fiatal kutatók számára. Bízom benne, hogy a gazdasági válság miatt kialakult beszűkült pénzügyi keret és az egyre nehezebben hozzáférhető támogatások ellenére az elhangzottaknál pozitívabb jövőkép áll majd a kutatói hivatást választók rendelkezésére. Emellett nagyon ötletes pro-

gramok segítették a résztvevők egy csapatá kovácsolódását. Játékos vetélkedő segítségével ismerhettük meg jobban egymást és Szentpétervár nevezetességét. Egy éjszakai, felhőtlen hangulatú hajókirándulással zártuk a felejthetetlen három napot.

A 38. FEBS Konferencia egy kuriózumnak is beillő, párhuzamosan angolul-orszul zajló megnyitó ünnepséggel vette kezdetét, melyet Jules Hoffmann (Franciaország) plenáris előadása követett a természetes immunválaszról szerzett ismeretek összefoglalásával. Az estét a Szentpétervári Balett mesés szép előadása zárta. A konferencia tudományos programja a plenáris előadások köré szerveződött, melyek átfogták a molekuláris élettudományok úttörő vívmányait. A kiváló előadók között jelen voltak a FEBS érmek 2013. évi díjazottjai: Theodor Bücher Érem – Kurt Wüthrich (USA); Sir Hans Krebs Érem – Richard Roberts (USA). A két Nobel-díjas kutató bevezetett bennünket a fehérje szerkezet és a bakteriális genom metilációs mintázatának világába. A FEBS fiatal kutatóknak ítélendő publikációs díjait (FEBS Letters és FEBS Journal) 2013-ban Susumu Mitsutake (Japán) és Anna-Karin Gustavsson (Svédország) nyerték el. Az előbbi a szfingolipidek szerepét vizsgálta az elhízás kialakulásában *in vivo*, egér modellen; míg az utóbbi speciális technikát fejlesztett ki az egyedi élesztő sejtek glikolitikus oszcillációinak megfigyelésére. A „Women in Science Award” díjazottjaként Genevieve Almouzni (Franciaország) tartott előadást a kromatin szerkezet pontosabb részleteinek feltárásáról. Rendhagyó „Science and Society” előadást hallhattunk Gottfried Schatztól (Svájc), aki a kutató elme szabadsága és a globalizált világ zártsága közötti feszültséget és ennek feloldására irányuló lehetőségeket elemezte.

A tudományos program magját ezenfelül a párhuzamos helyszíneken zajló 38 szimpózium képezte, melyek a biokémia, molekuláris biológia, biotechnológia és a kapcsolódó tudományterületek legforróbb kérdéseit tárgyalták. Magyarországot előadóként Pál Gábor (Eötvös Lóránd Tudományegyetem), Víg László (MTA Szegedi Biológiai Kutatóközpont) és Vértessy G. Beáta (MTA Természettudományi Kutatóközpont) képviselték. Továbbá, a több mint 1300 bemutatott poszter mellett a kutatóknak lehetőségük nyílt a multidiszciplináris eszmecserére. A tudományos program a Balti-tenger partján elhelyezkedő LENEXPO csarnokaiban zajlott le. Nem állítható, hogy nem adódtak szervezési nehézségek, de a program sokszínűsége és színvonala feledtette ezeket. A 11 Nobel-díjas kutató (Sydney Altman, Aaron Ciechanover, Jules Hoffmann, Robert Huber, Roger Kornberg, Jean-Marie Lehn, Richard Roberts, Jack Szostak, Susumu Tonegawa, Kurt Wüthrich, Ada Yonath) által prezentált és megannyi más, tartalmas előadás a több mint 2700 résztvevő tudását és látásmódját gazdagította. A tervezett SKOLKOVO kutatóközpont, a sok tehetséges orosz kutató jelenléte egyértelműen bizonyítja Oroszország szándékát, hogy „ablakot nyisson Európára” a molekuláris élettudományok területén is.

Az aktuális helyzetünktől függetlenül ott rejlik bennünk a képesség, hogy hatékonyabbak és eredményesebbek legyünk. Ehhez segítségünkre lehetnek a tudomány újabb és újabb vívmányai, de arra van szükség, hogy folyamatosan tanuljunk, és tudásunkat átültessük a gyakorlatba. Éppen ezért az egyik legér-

tékeesebb dolog, amit megtanulhatunk, annak művészete, hogyan támaszkodhatunk korábban megszerzett tapasztalatokra munkánk során. Köszönet illeti a Magyar Biokémiai Egyesületet és a FEBS szervezetét, hogy támogatja a fiatal kutatók karrierjét azáltal is, hogy lehetőséget biztosít a tudományos diszkusszióra, kapcsolatépítésre és ismereteink elmélyítésére ezen fórumokon. Biztos vagyok benne, hogy hasonlóan tartalmas rendezvény formálódik jövőre: FEBS-EMBO 2014 Conference, Párizs, 2014. augusztus 30.- szeptember 4.

Kristóf Endre Károly
Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum
Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet
Ph.D. hallgató
kristof.endre@med.unideb.hu



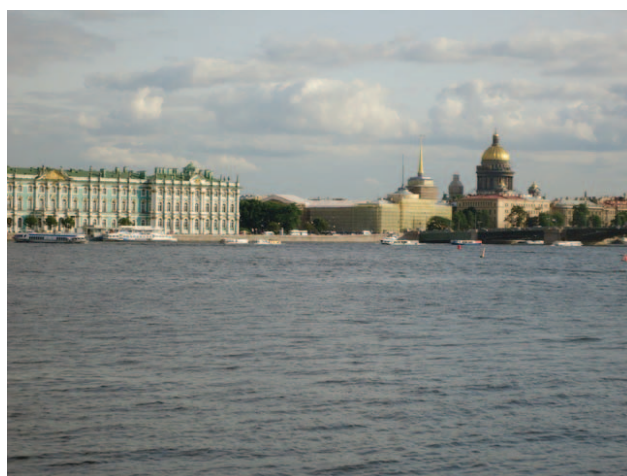
Young Scientists Forum megnyitó ünnepség (Orosz Tudományos Akadémia Szentpétervári Kirendeltsége)



Young Scientists Forumot záró hajókirándulás „úttörő módon”



A FEBS Konferencia poszter bemutatóinak helyszíne (LENEXPO)



A Téli Palota (Ermitázs) a Néva felől

WILHELM BERNHARD WORKSHOP

2013. augusztus 19-24 között Debrecenben, a Debrecen University Symposium, a Biofizikai és Sejtbiológiai Intézet, illetve a Molekuláris Sejt- és Immunbiológiai Doktori Iskola rendezésében került sor a „Wilhelm Bernhard Workshop on the cell nucleus” soron következő konferenciájára. Ez a nemzetközi konferenciasorozat hagyományosan széles szakmai közönséget vonz, a 23. konferencián regisztráltak száma 113 volt, 94 külföldi résztvevővel. Az előadók között volt többek között: Peter Fraser (Cambridge, UK), Ronald Hancock (Quebec, Canada), Steven Kosak (Chicago, USA), Yegor S. Vassetzky (Párizs), Pavel Hozak és Ivan Raska (Prága), Yosef Gruenbaum (Jeruzsálem, Izrael), Sergey Razin (Moszkva), Thomas és Marion Cremer (München), William Garrard (Dallas, USA), Peter Hemmerich (Jéna), Hiroshi Kimura (Osaka, Japán), Klaus Scherrer (Párizs), Yves Pommier (Bethesda, USA), Giovanni Capranico (Bologna), Jorge B. Schwartzman (Madrid), Emmanuelle Fabre (Párizs), Takashi Ohyama (Tokió, Japán), Ralf Seidel (Münster), Stephen J. Kron és Elisabeth McNally (Chicago, USA), Dean Jackson (Manchester, UK), Richard G. Pestell (Philadelphia, USA), David Jans (Clayton, Australia), Jürgen Bode (Hannover), Vértessy Beáta (Budapest), Szabad János és Vilmos Péter (Szeged), Nagy László (Debrecen), Székvölgyi Lóránt (Debrecen).



A konferencia helyszíne a Debreceni Egyetem Élettudományi Központja volt. Az összesen 60 előadás és 47 poszter izgalmas áttekintést adott a sejtmag, a kromatin struktúra-funkció összefüggéseinek legfontosabb kérdéseiről. Egy előadást kiemelve a számos érdekes prezentáció közül: individuális sejtek Hi-C vizsgálatának eredményeit mutatta be Peter Fraser. A szociális, kulturális események közül nagy sikert aratott Snétberger Ferenc gitár koncertje; a művész a kongresszus vendége volt.

A konferenciát a Debreceni Egyetem fenti szervezetein és programjain kívül az EMBO, a Visegrad Fund és Prof. Hídvégi Egon (a konferencia sorozat két korábbi eseményének szervezője) magán adománya anyagilag is jelentősen támogatta.

Szabó Gábor
DEOEC, Biofizikai és Sejtbiológiai Intézet
a rendezőbizottság elnöke





**A MAGYAR BIOKÉMIAI EGYESÜLET 2014. ÉVI
VÁNDORGYŰLÉSE
DEBRECEN, 2014. AUGUSZTUS 24-27.**

Tisztelt Kolléga!

Örömmel értesítjük, hogy a Magyar Biokémiai Egyesület Debrecenben rendezi meg **2014.** évi Vándorgyűlését. A program kettő vagy több szekcióban zajlik majd, angol nyelven. Tervezzük nemzetközi hírű külföldi előadók meghívását plenáris előadások tartására.

A konferencia főszervezője Tózsér József, e-mail cím: tozser@med.unideb.hu.

A Vándorgyűlés felhívása és minden további információ az Egyesület honlapján lesz megtalálható (<http://www.mbkegy.hu>), illetve elektronikus levélben értesítjük az MBKE tagjait.

Kérjük, hogy az érdeklődő kollégák figyelmét szíveskedjen felhívni a konferenciára.

Szívélyes üdvözlettel,

Fésüs László
az MBKE elnöke

Vértessy Beáta
az MBKE főtitkára

Tózsér József
Debreceni Egyetem OEC
Biokémiai és Molekuláris
Biológiai Intézet



FEBS News

FEDERATION OF EUROPEAN BIOCHEMICAL SOCIETIES

ISSUE 3 (SEPTEMBER) 2013



Paris 2014 hosted by SFBBM
30 August – 4 September

An anniversary conference

Inside this issue:

38th FEBS Congress
round-up

Page 3

FEBS programmes:
updates

Page 16

FEBS community
news

Page 20

FEBS publications

Page 22

Scientific events
calendar

Page 27

www.febs.org

A 90 ÉVES WOLLEMANN MÁRIA KÖSZÖNTÉSE

2013. június 27.-én bensőséges ünnep keretében köszöntötte az MTA Szegedi Biológiai Kutatóközpont Biokémiai Intézete egyik alapítóját, egykori igazgatóját, Wollemann Máriát 90. születésnapja alkalmából. A születésnapot az ünnepelt természetes közegében, munkahelyén, kollegiális körben tartottuk. Az esemény különlegességét nemcsak az ünnepelt magas kora adta, hanem az, hogy Wollemann Mária változatlan munkakedvvel és tudásszomjjal köztünk van, cikket ír, konferenciára jár, és szívesen megosztja nagy tapasztalatát, bölcs tanácsait a kollégákkal. A mai napig naprakészen követi a szakirodalmat, legendás az olvasottsága, rendszeresen felhívja a figyelmét egy-egy friss, érdekes közleményre nemcsak a munkacsoport tagjainak, hanem a biológia más területein dolgozó kollégáknak is. Amint a 80. születésnapjára megjelent Acta Biologica Hungarica különszámában vallotta: THE AIM OF MY LIFE IS TO STUDY THE NATURE (Wollemann M.: Acta Biologica Hungarica 54 (2), 139–146, 2003). Rá különösen igazak Kőrösi Csoma Sándor szavai: "Lelkünkben ég valami kielégíthetetlen vágy az igazság megismerésére".

A megnyitóban az Intézet jelenlegi igazgatója, Pósfai György szellemes mondatokkal mutatta be a 90-es szám különleges mivoltát. Ezután egykori munkatársak, tanítványok diaképes előadásokkal méltatták Wollemann Mária emberi és szakmai örökségét. Először Borsodi Anna ismertette az ünnepelt szakmai életútját. Benyhe Sándor Mária színes egyéniségét, humorát, közismert állatszeretét illusztrálta a közösen eltöltött évtizedek során készült, élménydús fotókkal. Szűcs Mária folytatta a személyes emlékek felelevenítését, hangsúlyozta Wollemann Mária érdemeit a magyarországi receptorkutatás meghonosításában és beszámolt saját kutatási eredményeiről az opioid tolerancia hátterében álló molekuláris folyamatokról, amelyre az ünnepelt kérte. Tóth Géza az ünnepelttel együttműködésben folytatott kutatásairól, a készített radioligandokról szólt és hangsúlyozta Wollemann professzor asszony szakmai és emberi kiválóságát.

A köszöntőket követően Wollemann Mária nagy figyelmet és tetszést kiváltó beszédében köszönte meg a méltatásokat és próbált arra a sokak által feltett kérdésre válaszolni, mi a titka, hogyan tudta megőrizni nem mindennapi szellemi és fizikai aktivitását? Rá jellemző szerénységgel két dolgot említett: az öröklött géneket, illetve azt, hogy nagyon kell szeretni azt, amit az ember csinál. A bensőséges ünneplés Pósfai György igazgató pohárköszöntője után finom ételek és italok mellett kötetlen beszélgetésekkel folytatódott.

Mi, tanítványai, kollégái, pályatársai, szinte valamennyien meríthettünk és meríthetünk Wollemann Mária gazdag életművéből és reméljük, hogy még sokáig élvezhetjük nagy szakmai tudását, tudásszomját, széles műveltségét, eredetiségét és fogékonyságát az új dolgok iránt.

Az Ünnepeltnek jó egészséget, hosszú, boldog életet és további sikereket kívánunk!

Szűcs Mária, a Biokémia főszerkesztője



HOGYAN LETTEM KILENCVEN ÉVES?

Mottó: "Gondolj merészet és nagyot,

És tedd rá életedet:

Nincs veszve bármi sors alatt

Ki el nem csüggedett"

(Vörösmarty Mihály)

1923. július 6.-án születtem Budapesten a városmajori szanatóriumban, ahol most az unokám, Tóth Gerda a Semmelweis Egyetem Szív- és Érgyógyászati Klinikán dolgozik, mint érsebész. A hosszú életkort bizonyos fokig az elődök kora is meghatározza.

Egy anyai dédapám 94 éves korában halt meg, még én is láttam egyszer, de akkor már csak ágyban, nem sokkal halála előtt. Apai nagyapám, akit nagyon szerettem, mert pesti tartózkodásaim alatt minden délután cukrászdába vitt, 80 évet élt. Mindkettőjük foglalkozása szabó mester volt. Ezt a tehetséget viszont nem örököltem.



Öt éves koromig a gácsi (ma Szlovákia) volt Forgách kastély intézőjének lakásában éltünk szüleimmel. Apám az ottani posztógyár igazgatója volt. Anyám losonci születésű lévén, érettségi után egy ottani gyógyszerárban asszisztensként dolgozott, de csakhamar feleségül ment apámhoz és nem tanult tovább. A kastély nagy parkjában sok időt töltöttem, ahol Tomi kutyánk, egy francia bulldog vigyázott rám.

1929-ben Bajára költöztünk, mivel apám az ottani posztógyár igazgatója lett. Itt kezdtem el iskolába járni és egyben magyarul tanulni az első elemiben. Addig csak németül beszéltem, mivel szüleim és a nevelőnő előttem csak így beszéltek. Ennek később sok hasznát vettem. Bajáról 1930-ban Bukarestbe költöztünk, ahol apám egy kereskedelmi bank igazgatója lett. Szüleim az akkori német birodalmi iskolába írtak be, ahol németen kívül franciául és románul is tanultam. 1932-ben szüleim elváltak, anyámmal Budapestre költöztünk, és a negyedik elemi már a budapesti német birodalmi iskolában végeztem el.

Középiskolába az Árpádházi Szent Margit Modernnyelvi Középfokú Leányiskolájába jártam négy évig, ahol minden tantárgyat németül tanultunk, kivéve a magyar nyelv- és irodalmat, földrajzot és történelmet, valamint franciát és angolt. Én eleinte a zárdában bentlakó voltam, mivel anyám a szegedi egyetemen tanult, mint gyógyszerészhallgató. Mikor az internátusban skarlátot kaptam, hat hétig a Szent László Járványkórházban feküdtem. Mivel betegbiztosításom nem volt, ez 1000 pengőbe került. Anyám ezt csak részletekben tudta kifizetni, ami egészen a gimnáziumi érettségemig tartott. Csak akkor kaphattam meg jeles érettségimet.

Apám - aki közben új feleségével és fiával Budapestre költözött - és anyám is azt akarták, hogy gyors- és gépírást tanuljak és titkárnóként helyezkedjek el, de én mindenáron orvos akartam lenni. Első nekifutásra a pesti orvosegyetemre nem vettek fel. Ezekután megkértem iskolai barátnőmet, akinek apja a szegedi egyetem orvoskarán sebész professzor volt, hogy támogassa ottani felvételemet, ami persze egyből sikerült.

Szegeden egy más világ fogadott. Az egyetemen meglátszott, hogy a rektor Szent-Györgyi volt; a szabadság és humanizmus szelleme érződött. Ha nem is mindenki állt a pártján, a diákok egy része rajongott érte. Nekünk az első évfolyamon általános és szerves kémiát adott elő. Az írásbeli kollokviumokon szabad volt könyvet használni, mert a kérdések mindenkitől további gondolkodást kívántak, ami nem volt benne a tankönyvekben. Egy kérdésre ma is emlékszem: "mit csinál, ha sósavval leönti ruháját". Aki lúgot akart önteni rá, egyből elbukott; a helyes válasz szódabikarbonát oldat volt. A képleteket nem kellett fejből tudni, csak a vegyületeket alkotó elemeket és azok vegyértékét. A szájhagyomány szerint egyszer egy hallgató felírta a morfin képletét, mire Szent-Györgyi azt mondta: „tőlem egy elefántot is felrajzolhatott volna”.

Ezek a szép napok azonban sajnos nem tartottak soká. A Szent-Györgyi által alapított Szegedi Egyetemi Ifjúság (SZEI) és a Turul Szövetség jobboldali tagjai összefogtak és 1942 tavaszán már napirenden volt a szerb és zsidó hallgatók megverése és kitiltása egyes előadásokról. A Szent-Györgyi által kezdeményezett nagyon sikeres Dóm-téri egyetemi hallgatói Hamlet előadás főszereplői közül a rendező (Horváth István) és Gertrudis királyné (Tóth Katalin) öngyilkosok lettek, mert nem házasodhattak össze az akkor életbelépő zsidótörvények miatt. Laertes és barátja pedig a Dömötör toronyból leugorva lettek öngyilkosok, mert nem fogadták el őket „másságuk” miatt. Ezért is támadták Szent-Györgyit, aki végül a balul sikerült béke tárgyalásai után, politikai okokból illegalitásba vonult. 1944 őszén már nem tudtam Szegedre utazni, mert a várost elfoglalták a szovjet csapatok. Így én Pesten maradtam és beiratkozhattam a pesti egyetem orvosi karán a negyedik évfolyamra. Decemberben azonban minden hallgató SAS behívót kapott, mert az egyetemet Halle-ba, Németországba telepítették át. Néhányan közülünk azonban, mivel a János Kórházba jártunk belgyógyászati gyakorlatra, az egyik főorvostól igazolást kaptunk, hogy betegek vagyunk, és így én is hyperthyreosisal a Hárshgyi Idegsznanatóriumba feküdtem be. Rajtam kívül még két orvostanhallgató és egy szegedi professzor feküdt ott. December 24-én délben még hazalátogattam a Kosztolányi térre, de este már csak a Széll Kálmán térig vitt a villamos. Ott a német katonák nem engedtek senkit tovább, de mivel jól beszéltem németül, megmagyaráztam, hogy nem messze lakom és engedjenek haza szenteste. Ezek után elengedtek és ettől kezdve a senki földjén mentem a Húvösvölgyi úton egészen a szanatóriumig, ahol nagy ünnepléssel fogadtak és miután a velem hozott kaját és vermutot mind megettük és megittuk, aludni tértünk. Reggel arra ébredtem, hogy a többiek közölték, az éjjel bejöttek a szovjet csapatok és át kell költöznünk a Lipótmezei Ideg- és Elme-gyógyintézetbe, mert a szanatóriumban a szovjet hadsereg csapatai hadiszállást rendeztek be.

A lipótmezei intézetben egy fogadószobát nyitottak ki nekünk, ahol a falak mentén kanapék voltak és így én és egy nővér, aki a deportálás elől menekült, valamint a professzor és a két orvostanhallgató kerültünk egy szobába. Az öltözködéssel nem volt probléma, mert fűtés nem volt, élelem is mindössze napi egy tányér marharépa leves és öt deka kenyér volt. Én voltam a kaja és cigi beszerzője a férfiaknak, mivel kevés szlovák nyelvtudásommal részben az orosz katonáktól, részben egy újdonsült pártól sikerült ennivalót szerezni. Egy epilepsziás beteg ugyanis elvett egy nálánál jóval magasabb ápolónőt és a nászéjszaka előtt a professzorhoz fordult segítségért. Ehhez azonban éjjel fel kellett törnünk a gyógyszereszekrényt, mert csak onnan tudtunk tesztoszteront szerezni a férjjelöltnek. Miután az akció sikerrel zárult, egy zsák krumpli és számos lekváros palacsinta lett a jutalmunk. Február 11-én a német csapatok kitörtek az ostromlott várból és a Húvösvölgyi úton keresztül próbáltak menekülni, de itt tűzpárbajba keveredtek a szovjet csapatokkal. Én éppen az ablak előtti, spanyolfallal elkerített lavórban ültem, mikor egy repesz szilánk betörte az ablakot. A spanyolfal ledőlt és hullottak körülöttem az üvegcserepek, de én sértetlenül úsztam meg a kitörést.

Február közepe után vissza akartunk menni Szegedre, mert úgy gondoltuk, hogy ott már működik az egyetem. Ez csak Pestről volt lehetséges, így a legközelebbi, budafoki pontonhídon átkeltünk a Dunán. A pályaudvaron a professzor rábeszélte az állomás-főnököt, hogy engedjen fel minket, mint kísérőket egy orosházi gyermekmentő vonatra, mivel Szegedre nem indult vonat. Estére értünk csak oda, amikor már nem indult tovább vonat, csak reggel. Ekkor a professzornak eszébe jutott, hogy egy tanítványának apja Orosházán tisztiorvos, kérdezősködés után sikerült is megtalálni. Négyünket nagy örömmel fogadtak és tiszteletünkre pompás marhapörköltet főztek, bort is adtak hozzá. A sok éhezés után a nagy kaja megártott és éjjel rosszul lettem, amikor kimentem az udvari mellékhelységbe, a professzor is már ott sétált a kút körül. Másnap Szegedre érve megállapítottuk, hogy az intézet alkohol készletéből még maradt öt liter, amiből a professzor ánizs eszenciával nagyszerű itókat gyártott. Erre a szomszéd intézetből is meghívta az ottani professzort, aki akkor ott is lakott és nagy murit csaptunk hazatérésünk örömeire. A vidám „agglegény élet” azonban nem tartott sokáig, mert kiütéses tifuszbajrány ütötte fel a fejét és nekem egy orvostanhallgatóval együtt a Csongrádi sugárúti vámháznál kellett ellenőrizni három hétig a be- és kijáró férfiakat és nőket, hogy van-e rajtuk tetű.

A járvány lecsengésével újra elkezdődtek az előadások és szeptembertől ismét a Budapesti Királyi Magyar Pázmány Péter Tudományegyetem hallgatója, majd szigorló orvosa lettem és 1947. január végén summa cum laude avattak orvosdoktorrá. A szegedi egyetem gyógyszerintézet demonstrátori kinevezésem után egy évvel az anatómiai intézetben lettem gyakornok, majd amikor Straub professzor orvosvegytani intézetében (volt Szent-Györgyi intézet) megürült egy állás, ott helyezkedtem el. Itt ismerkedtem meg Feuer Györggyel, akinek később felesége lettem. Leányunk, Éva szintén Szegeden végzett matematika-informatika szakon és végzése óta Budapesten, az MTA SZTAKI-ban dolgozik. Miután Szent-Györgyi 1948-ban véglegesen külföldre távozott, Straub professzort nevezték ki a budapesti tanszékére. Vele együtt mentünk mi is a férjessel.

1949-ben az Akadémia egy új biokémiai intézetet alapított, aminek élére Szörényi Imre professzort hívták meg a Szovjetunióból. Férjemet vonzónak találtuk a lehetőséget, hogy itt kizárólag kutatással foglalkozhattunk és a hagyományos izom biokémiai kutatások után ideg biokémiával kezdtünk el foglalkozni. Közben Szörényi professzor egy kijevei útja során megbetegedett és hosszabb ideig nem jött vissza. Hazaérkezése után kandidátusi témámnak az aktin izomfehérje aminosav végcsoportjainak meghatározását tűzte ki, ezt azonban orvosi és ideg biokémiai érdeklődésem miatt nem fogadtam el és inkább más állás után néztem.

Sikerült az 1954-ben alakult Országos Idegsebészeti Tudományos Intézetben elhelyezkedni Terian idegsebész professzor jóvoltából, akit meghívtak Moszkvából a magyar idegsebészeti intézet elindítására, és aki engem egy kutató laboratórium beindításával bízott meg. Így itt fejeztem be kandidátusi disszertációm, melynek címe: „Az acetilkolin keletkezése és szerepe a központi idegrendszerben” és 1956-ban védtem meg. Ebből született később a francia nyelven megjelent „Métabolisme des médiateurs chimique du systeme nerveux” című könyvem, melyet az Akadémiai Kiadó és a Masson et Cie Paris 1970-ben közösen adott ki.

A következőkben nekiláttam az agytumороk biokémiai vizsgálatai című témához. A módszereket marhaagyon állítottam be, amihez a vágóhídról jeges edényben hoztam az agyakat és a mitokondrium frakciókat a Puskin utcai Biokémiai Intézetben ultracentrifugával állítottam elő, mivel az idegsebészeti intézetben ilyen nem volt. A műtéti anyagon pedig a patológussal osztzkodtunk. Közben több külföldi intézetben is dolgoztam, ahol új módszereket tanultam meg: 1956-57-ben egy fél évet a berlini Humboldt Egyetem Farmakológiai Intézetében, 1963-64-ben egy évet a New York-i Montefiore Kórház Aneszteziológiai és Patológiai Osztályán és New York Állam kutató intézetének neurokémiai és drog addikciós osztályán, 1966-ban egy fél évet a párizsi Boucicaut Kórház kutató laboratóriumában. Párizsban volt kolléganőm, Ullmann Ágnes segítségével részt vehettem a Pasteur Intézet Jacques Monod által szervezett szemináriumain. Az idegsebészeti intézetben és külföldön töltött 15 évi munka összefoglalásából írtam meg és védtem meg akadémiai doktori disszertációm 1968-ban az agytumороk biokémiájáról, melyet 1974-ben „Biochemistry of Brain Tumours” címen az Akadémiai Kiadó a MacMillan Press Ltd. London és a Park Press Baltimore USA kiadókkal közösen adott ki. Ezen kívül a könyvet az Akadémiai Kiadó a moszkvai Mir kiadóval is megjelentette orosz fordításban 1977-ben. Könyvem még japánra is lefordították.

1968-ban meghívtak a Szegeden épülő MTA Biológiai Központ Biokémiai Intézet lipid osztályának vezetésére. Ennek feltétele volt, hogy adjunk be tématerveket, melyeket az MTA Tihanyi Biológiai Intézetben tárgyalunk meg. Én két témát adtam be, az egyik a foszfolipidek analízise és szerepe a sejtmembránban, a másik az alfa- és béta-adrenerg receptorok vizsgálata a szívizomban. A lipid témát Straub főigazgató sugallatára kellett beadnom, a receptor téma a szívügyem volt, melyet később az idegrendszerre is ki akartam terjeszteni. Az összehívott leendő témavezetők demokratikusan szavaztak a témákról és a receptor téma, nagy örömmre, többséget kapott.

1971 júniusában Szegedre költöztem és a receptor munka megkezdődött. Előbb a katekolaminokat bontó enzimeket vizsgáltuk, mert az volt a hipotézisünk, hogy a transzmittereket bontó enzimek szubsztrátkötő helye hasonló lesz a receptor ligandkötő helyével, mivel mind a ketten ugyanazt a vegyületet kötik meg. Ez a feltételezés a megfelelő enzimek és receptorok aminosav szekvenciájának ismeretében nem bizonyult igaznak. Mi azonban ebből indultunk ki és a monoaminooxidáz és a katekol-O-metiltranszferáz, valamint a béta-adrenerg receptor tisztításának fogtunk neki, előbb szívizomból, majd mikor Straub professzor átadta nekem a Biokémiai Intézet vezetését, patkány aggyal is elkezdtünk dolgozni, ami addig tiltott terület volt.

Mivel Lefkowitznak és munkatársainak közben sikerült a pulyka vörös véresejtjeiből a béta-adrenerg receptor szerkezetét leírni, áttértünk az abban az időben közölt izotópos módszerek segítségével az opiát receptorok vizsgálatára. Ehhez szükségünk volt egy magas specifikus aktivitású triciált ligandra, mely nagy affinitással kötődött az opiát receptorokhoz. Ilyen vegyület volt az opiát antagonistá naloxon, melyet Tóth Géza az SZBK izotóp laboratóriumában állított elő számunkra. A tisztítást kecskebéka agyból végeztük, mely akkori tudásunk szerint magas koncentrációban tartalmazta a kappá-opiát receptort és ismert volt, hogy az erre ható agonisták nem okoznak addikciót. A tisztítási munkákban részt vettek: Benyhe Sándor, Borsodi Anna, Simon József és Szűcs Mária. A kecskebéka agy sejtmembrán frakciójából a kiindulási kappá-opiát receptor kötéshez képest 5600 szorosra tisztított receptort felhasználva Maderspach Katalin monoklonális ellenanyagot állított elő és a hibridóma technikával patkányagy ideg- és gliasejt tenyészetekből kappá-opiát receptorokat sikerült kimutatni, melyek közül egy sejt a *Glia* című tudományos folyóirat publikációjából a címlapra is került (Knapp PE, Maderspach K, Hauser KF, *Glia* 22(2):189-201, 1998).

A kappá-opiát receptor aminosav szekvenálását beadtuk egy pályázatban a nyolcvanas évek végén, ezt azonban elutasították. A receptor tisztítási munkáknak, melyeket részben közösen végeztünk Medzihradszky Kálmán professzorral és munkatársaival (ELTE Szerves Kémiai Tanszék), csak az utóbbi felét díjazták jutalommal, noha a pályázat közös volt, a mi csoportunk kimaradt a jutalmazásból. Ez azonban nem vette el kedvünket az opiát receptor és a fehérje más receptorokkal való kölcsönhatásainak vizsgálatairól, melyek jelenleg is folyamatban vannak.

Straub professzor 1978-ban így mutatott be, mint az SZBK Igazgató Tanács új tagját: „Wollemann Mária, aki arról nevezetes, hogy a rossz tulajdonságaimat és kritikáját mindig a szemembe mondja”. Milyen főnök volt a Prof és mit lehetett tőle tanulni? Munkabírása nem ismert határokat, mindenütt ott volt, a fiataloknak is kikérte véleményét, öt óra után végigjárta az intézetet, hogy ki van még bent és mit dolgozik. Munkabeszámolókat és cikkvitákat tartott, de a közös teákon mindenről lehetett vele beszélni. Szelleme nagyon hiányzott, amikor eltávozott.

1985-ben nyugdíjba mentem, továbbra is a csoportban dolgoztam és publikáltam, de sajnos a régi aranycsapat feloszlott. Simon József egy angliai tanulmányútra

ment és nem tért vissza. Maderspach Katalin először asszisztens nélkül maradt, mivel az ő szövettenyésztő laboratóriumának fenntartása került a legtöbb pénzbe és nem nyert pályázatot, így ő is nyugdíjba ment és a tudomány helyett a festészetet választotta, ahol több sikerélménye lett (lásd Tudomány és Művészet rovat). Szűcs Mária a Szegedi Tudományegyetem Orvosi Vegytani Intézetében dolgozik, Penke Botond professzor mellett. Borsodi Anna és Benyhe Sándor, mint témavezetők maradtak csak itt.

Többen megkérdezték tőlem, mi az, ami ebben a korban arra ösztönöz, hogy ne hagyjam abba a tudományos munkát? Ha egy mondattal kellene válaszolni, azt mondanám, hogy nagyon kell szeretni, amit csinál az ember. Ebben benne van az is, hogy nagyon érdekel a szervezet és elsősorban a központi idegrendszer működése molekuláris szinten, például mi az oka annak, hogy fájdalmat érzünk, és hogyan tudunk védekezni ellene? Örülök annak is, ha új felfedezések történnek, akkor is, ha én már nem tudok benne olyan aktívan részt venni, mint régen.

A hobbijaimról nem tudok írni, mert már nincsenek (korábban tanya, kutya, madarászat). Ha valaki kíváncsi rá, mi volt régen, az irodalomban megtalálható (Wollemann M. The aim of my life is to study the Nature. Acta Biologica Hung. 54 (2) 239-144, 2003).



FESTÉSZET - LÍRAI REALIZMUS

Tudomány és művészet sokkal közelebb állnak egymáshoz, mint gondolnánk. Mindkettő a felszín mögé, a mélyebb összefüggésekbe kíván pillantani, azokat megismerni és megmutatni. A természetben uralkodó rend, és az abból fakadó szépség irányította tudományos munkámat és művészetemet egyaránt.

Középiskolás fejjel kizárólag a művészi pálya érdekelt, elsősorban a festőművészet, de rajztanárom, Sárkány Loránd bácsi úgy vélte, ez nem nekem való, szeretve tisztelt osztályfőnökömnek, dr. Szalay István kémia tanáromnak pedig az volt a véleménye, hogy aki ilyen jól tudja a kémiát, az ne akarjon művész lenni, hanem tanuljon tovább. Így kerültem 1964-ben az ELTE Apáczay Csere János Gyakorló Gimnáziumból az ELTE Természettudományi Kar biológus szakára. 1969-ben végeztem, és elsők között lettem az MTA Szegedi Biológiai Központ munkatársa, dr. Wollemann Mária munkacsoportjában, a Biokémiai Intézetben. A tudományos munka és családi teendők mellett művészi érdeklődésem eléggé háttérbe szorult, de azért mindig fel-felbukkant váratlan helyeken, pl. poszterek és demonstrációs anyagok készítésénél, de természetesen a magánéletben is. Új erőre akkor kapott, amikor 1994-ben beléptem a szegedi Szeghy Endre Pedagógus Női Karba, melynek művészettel telített légköre elvarázsolt. 1998-ban jelent meg festményem először országos zsűrizésű kiállításon, önálló tárlattal 1999-ben Szegeden, majd - Somogyi János professzor úr biztatására - Sümegen mutatkoztam be.

Témáimat kizárólag a természetből merítem, virágcsendélettől a portréig, pasztell, akvarell és olaj technikákkal. Rendszeres művészeti képzésben nem vettem részt, autodidakta módon és művészeti programokon keresztül próbáltam a szükséges tudást megszerezni. Stílusom - irodalmár barátom megállapítása szerint - „lírai realizmus”. Az utóbbi években merészkedtem a portréfestészet területére: minden tájnál és természeti jelenségnél jobban izgat a jellemet, érzelmeket kifejező emberi arc !

Az elmúlt 15 évben számtalan önálló és csoportos kiállításon lehetett látni festményeimet, gyakran tudományos rendezvényekhez kapcsolódóan. Művészeti tevékenységem mintegy keresztmetszeteként 2009-ben albumom jelent meg magyar és angol nyelven: Maderspach Katalin: „Lélekbe mártott ecsettel...”, magánkiadás, Szeged, 2009. (ISBN 978-963-06-8334-0).



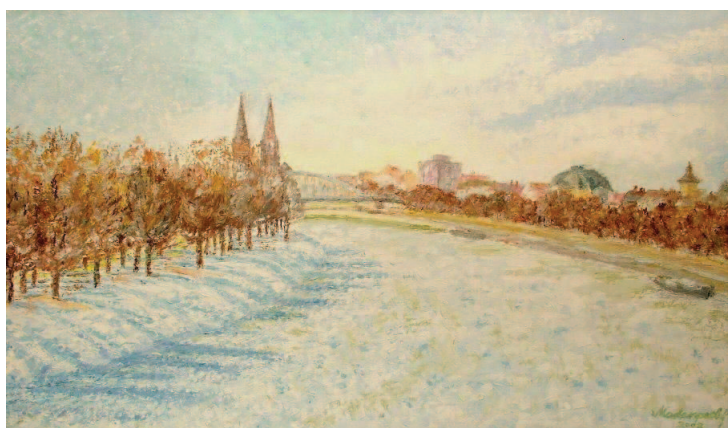
**Wollemann Mária
arcképe (olaj).**



**Beszélgetők (Tandí Lajos szegedi
újságíró és Somogyi János biokémikus
professzor) (olaj).**



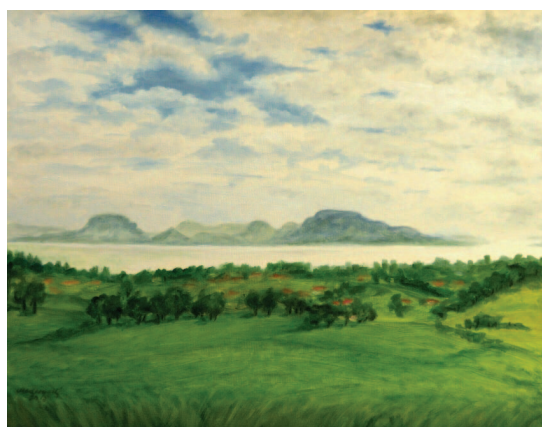
Magnoliák (olaj).



A befagyott Tisza Szegednél (olaj).



**Orgonák (akvarell).
Maderspach Katalin**



**Balaton a tanúhegyekkel
(olaj).**



Budapesten születtem 1946-ban. 1969-ben végeztem az Eötvös Loránd Tudományegyetem Természettudományi Karán. Biológus tudományos kutatóként dolgoztam az MTA Szegedi Biológiai Központjában 1999-ig. Munkám során az idegrendszer korai fejlődésének szabályozását vizsgáltam sejtenyészetek alkalmazásával. Egyetemi doktori címet 1970-ben nyertem, a kandidátusi fokozatot 1985-ben szereztem meg, 2001-ben az MTA doktora lettem. Férjem dr. Erdei László növénybiológus professzor, három gyermekünk van, Tamás, Katalin és Péter. Tagja vagyok az Országos Képző- és Iparművészeti Társaságnak, valamint a Szegedi Szépművészeti Céhnek.