

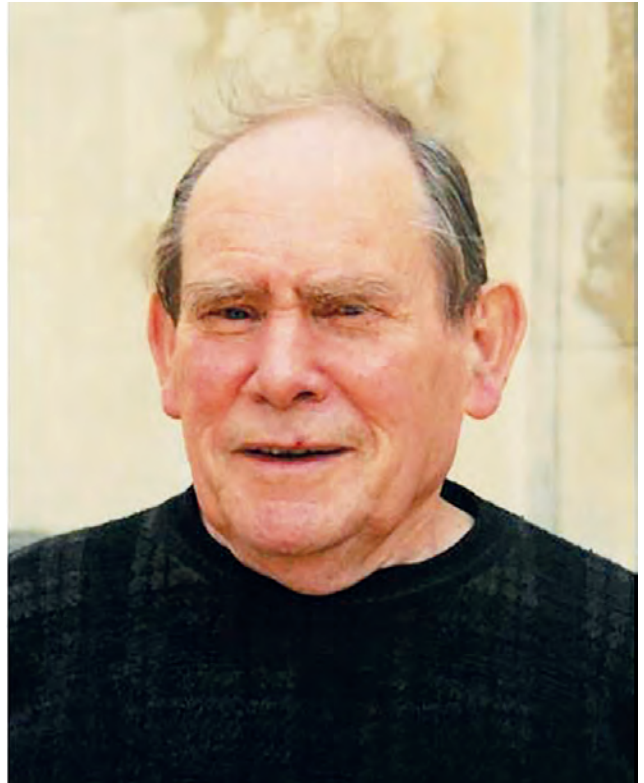
SYDNEY BRENNER NOBEL-DÍJAS MOLEKULÁRIS BIOLÓGUS EMLÉKEZETE

# Az utolsó (előtti) mohikán halálára

2019. április 5-én, 92 éves korában elhunyt Sydney Brenner Nobel-díjas molekuláris biológus. Ő volt az egyik utolsó élő tagja annak a nagy, tudománytörténeti jelentőségű kutatói csoportosulásnak, amelyet e csoport egy másik tagja, François Jacob úgy jellemezett, hogy: „...a fág- és baktériumgenetika kutatása néhány ember ügye volt. Valami rögbicsapat-féle, akik között a labda kézzől kézre vándorol. A klubtagság számos privilégiummal járt...” Azért csak „egyik” utolsó, mert e „rögbicsapat” egyetlen tagja, a 91 éves James Watson még él.

Brenner nemcsak nagy tudós volt, hanem a világ tudományos közéletének meghatározó jelentőségű szereplője, páratlanul szellemes, eredeti gondolatok szóbeli és írásbeli megfogalmazója, nagyhatású mester. Életrajza is igen érdekes: 1927-ben Dél-Afrikában, Germistonban született. Az, hogy szülei kelet-európai zsidó emigránsok voltak (litván apa és lett anya), nem egyedi jellemző, ez igaz a huszadik század számos jelentős tudósára. Az azonban páratlan, hogy édesapja szegény suszter volt, aki bár jiddis anyanyelven mellett négy másik nyelven is beszélt (angol, orosz, afrikaans, zulu), soha nem tanult meg írni és olvasni. A kis Sydney kimagasló tehetségét apja egy vevője ismerte fel, aki ötéves korában ingyen felvette magánóvodájába. Itt egy év alatt elvégezte az első három elemi iskolai osztályt és mindjárt a negyedikbe került. Tizenöt évesen érettségizett, utána azonnal felvették a johannesburgi Witwatersrand Egyetem orvosi fakultására. A kutatásba hamar bekapcsolódott, tizennyolc éves korától rendszeresen publikált. 1951-ben, orvosi diplomája megszerzése után Oxfordban a kémiai Nobel-díjas Hinshelwood laboratóriumában kezdett dolgozni. Egy cambridge-i látogatás 1953-ban Watsonnál és Crick-nél eldöntötte későbbi pályájának alakulását. Látogatást tett az USA-ban, megismerte a fág-csoport vezetőit, Gamow-t, Benzert, dolgozott Stent-tel, majd visszatért Dél-Afrikába, itt publikálta első nagyjelentőségű cikkét. 1956-ban ment ismét Cambridge-be, ahol a következő húsz évben Crickkel egy szobában dolgozott. 1979-86 között az MRC Laboratory of Molecular Biology igazgatója volt (Perutz-ot követte ezen a poszton). Nyugdíjazása után Kaliforniába költözött a Scripps Institute-ba, itt alapított egy vállalatot (Lynx), majd 2002-ben ismét Crick mellé került a Salk Institute „Distinguished Professor”-aként. Élete utolsó szakaszát Szingapúrban töltötte, ahol segítette létrehozni a Molekuláris és Sejtbiológiai Intézetet, és ahol teljesen otthon érezte magát. Itt is hunyt el.

Tudományos pályájának ismertetését azért érdemes a 2002-ben kapott Nobel-díjjal kezdeni, mert ekkor mondta azt, hogy „*Ez tulajdonképpen a második Nobel-díjam, az első csak elfelejtettem megkapni.*” Valóban, a pályájának első

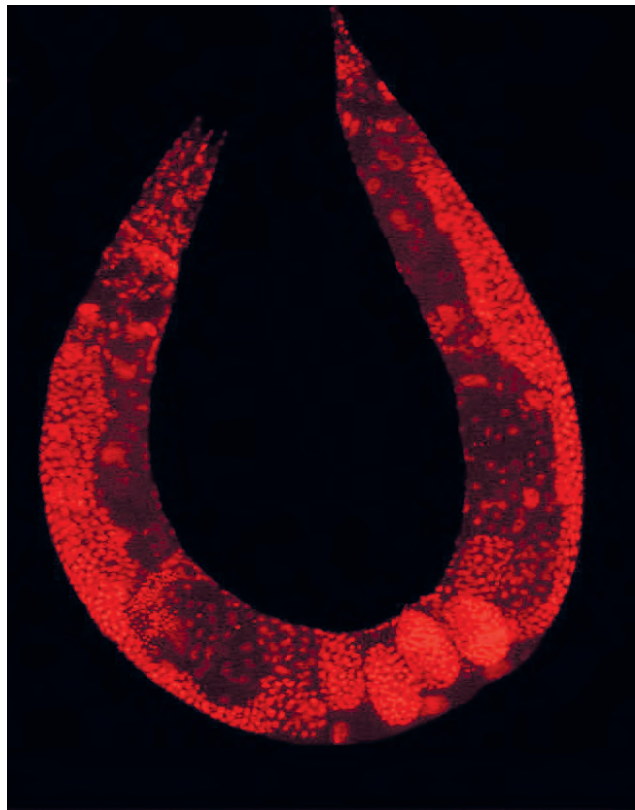


1. ábra. Sydney Brenner 2003-ban  
(Hargittai István felvétele)

szakaszán, a múlt század ötvenes-hatvanas éveiben elért eredményei alapján bőven megérdemelte volna a Nobel-díjat, amiről nyilvánvalóan csak azért maradt le, mert a háromfős korlátozó szabály miatt nem fért be Nirenberg, Holley és Khorana mellé a genetikai kód megfejtésért 1968-ban kiadott díjba.

Az ötvenes években a molekuláris biológusok figyelmét elsősorban a genetikai kód természetéről szóló elméleti spekulációk kötötték le. Ekkor volt divatos az „átfedéses kód” hipotézise. Brenner első nagy visszhangot kiváltó egyszerezős cikke 1957-ben briliáns logikával bizonyította be e feltevés lehetetlenségét. A kód valódi természetét (vesszőmentes triplet-kód) kísérletileg bizonyító korszakos jelentőségű Nature-közleménynek Brenner az első szerzője, az elsősorban elméleti

megalapozó Crick mellett a kísérletek döntő többségét ő végezte el. Ugyancsak Brenner bizonyította kísérletileg (Meselson és Jacob társaságában) a messenger-RNS létét. A Crick által elgondolt „adaptor-hipotézis”-nek (amely posztulálta a transzfer-RNS szerepét a fehérjeszintézisben, annak felfedezése előtt) Brenner adott nevet. Ugyancsak tőle származik a keret-eltolódásos mutációk (frame-shift) elnevezése és molekuláris jellemzése. Ő tisztázta az értelmetlen (*non-sense*) mutációk természetét, azonosította három típusukat, valamint tisztázta



2. ábra. *Caenorhabditis elegans*: a Féreg.  
Valódi mérete 1 mm.

a nonsense-szuppresszió jelenségének okát. Jacobbal és Cuzinnal megalkották a bakteriális DNS-replikáció szabályozásának úgynevezett replikon-modelljét. Ő bizonyította kísérletileg a Crick által javasolt „szekvenciahipotézist”, vagyis azt, hogy a DNS nukleotidszekvenciája kolineáris a kódolt fehérje aminosav-szekvenciájával.

Mindezen fontos felfedezések után, 1963-ban, az akkor még csak 36 éves Brenner úgy érezte, hogy ott kell hagynia a fág- és baktériumgenetikusok rögbicsapatát és új irányban kell pályáját folytatni. A Medical Research Councilnak benyújtott pályázatában így fogalmazott: „...a molekuláris biológia elsőrendű új problémája a sejtfejlődés kontrollmechanizmusainak genetikája és

biokémiája... A molekuláris genetika eddigi sikereit jórészt a nagy számban kezelhető rendkívül egyszerű szervezetek, baktériumok és bakteriofágok felhasználásának köszönheti... Mi a sejtfejlődést hasonló módon kívánjuk megközelíteni, kiválasztva a legegyszerűbb differenciált, soksejtű élőlényt és alkalmazva a mikrobiológiai genetika bevált módszereit. Tehát egy rövid életciklusú, könnyen tenyésztelhető, soksejtű organizmusra van szükségünk, amely elég kicsi ahhoz, hogy olyan nagyszámú egyed vizsgálhassunk, mintha csak mikroorganizmus volna. Kevés sejt kell rendelkeznie, hogy a sejtvonalak kialakulási mintázata követhető legyen, és alkalmasnak kell lennie a genetikai vizsgálatra.” Hosszú bűvárkodás után úgy vélte, hogy megtalálta ezt az ideális kísérleti objektumot egy kis féreg, a *Caenorhabditis elegans* „személyében”. Ezt a férget ő vezette be a molekuláris biológiai kutatásba, az első cikket róla 1974-ben publikálta. Ma kutatók ezrei foglalkoznak a Féreggel; ez volt az első soksejtű állat, amelynek teljes DNS-szekvenciáját megfejtették. A 2002-ben kapott Nobel-díj, amelyet Brenner John Sulstonnal és Robert Horvitz-al együtt nyert el „A szervezetre és a programozott sejtihalálra vonatkozó felfedezéseikért”, voltaképpen a féreg, mint kísérleti objektum bevezetését honorálta Brennernél, ugyanis a ténylegesen díjazott, az apoptózisért felelős géneket azonosító munkában személyesen már nemigen vett részt. Nyilván szerepet játszott ebben az a tény is, hogy a díjbizottság tudta, hogy Brennernek már harminc évvel korábban is kijárt volna ez az elismerés. Brenner a Nobel-előadásában azt mondta, hogy: „Kétségtelen, hogy az ezévi Nobel-díj negyedik nyertese a *Caenorhabditis elegans*. Ő megérdemli, hogy osztozzon a teljes dicsőségben, bár a pénzben nem tud.”

Andrew Brown, aki „Kezdetben vala a Féreg” című könyvében megírta e Nobel-díj történetét, a következőképpen jellemzi Brenner személyiségét: „Ha beszélni kezd hozzád, azonnal elsodor, felvillanyoz és kimerít az új eszmék jelesen habzó áradata. Mély gondolatok, szóviccek, anekdoták, vélemények özönlenek, kavarnak megállíthatatlanul...”. Horvitz leírja visszaemlékezéseiben, hogy olykor, ha éjjel kettőig-háromig dolgozott a laborban, megsomjazott és egy teáért bement a társalgóba, akkor többnyire ott találta Brenner-t, aki ezt az időpontot találta a legmegfelelőbbnek, hogy ötletei áradatát rázúdítsa. A pályáját orvosként kezdő Brennernek ez a mágikus varázsa ragadta el a vegyész Sulstont, vagy az elektromérnök és számítógépes grafikával foglalkozó White-ot (és manapság világszerte mintegy 2000 biológuskutatót), hogy életre szólóan elkötelezzék magukat a Féreg megismerésének.

A Nobel-díjasok többségével ellentétben, Brenner felfedező munkássága ezzel nem zárult le. Az egyik fontos tette — ismét — egy új kísérleti objektum bevezetése

a molekuláris biológiai kutatásba. Brenner intenzív részt vállalt a Humán Genomprogram indításában és megszervezésében. Ennek ellenére soha nem titkolta, hogy nem helyesli fenntartás nélkül ezt a programot. Mégpedig azért nem, mert úgy vélte, hogy túl sok felesleges munkát, erőfeszítést követel meg. Azt mondta: *„...kezeljük úgy a humán genomot mint a személyi jövedelemadót, azaz találjuk meg az összes törvényes eszközt arra, hogy kikerüljük a teljes szekvenálást.”* Keressünk tehát egy olyan gerinces állatot, amelyik tartalmazza az összes gerinces gént, de sokkal kevesebb „szemét DNS-t” mint az ember. Persze – mondta később – könnyű jó kérdéseket feltenni, ha az ember már tudja a helyes választ. Ő pedig tudta, mert még a hatvanas években a Woods Hole-i tengerbiológiai intézet könyvtárában búvárkodva olvasta egy, a gerincesek evolúciójáról szóló cikkben, hogy a japán fugu-halnak és rokonainak genomja mindössze 400 megabázis, azaz hét-nyolcszor kisebb, mint az emberé és gyakorlatilag az összes többi gerincesé. Mivel az igen valószínűtlennek tűnt számára, hogy a halak egy csoportja ennyivel kevesebb génnel rendelkezzen, mint a többi hal, úgy vélte, hogy ezeknek a halaknak csak a „szemét-DNS”-e sokkal kevesebb. Következésképpen a fugu, amelynek a genomja mindössze négyszer nagyobb, mint a *Caenorhabditis*-é, ideális objektum volna a gerincesek genomjának tanulmányozására. El is indított egy fugu genomprogramot, amely elsősorban japán finanszírozással sikerrel be is fejeződött és teljesen igazolta hipotézisét.

Másik jelentős eredménye az általa alapított biotechnológiai céghez fűződik: kidolgoztak egy teljesen új alapú nagyteljesítményű szekvenálási metodikát.

Talán az eddig leírtakból is kitűnt, hogy Brenner nem csak nagyszerű tudós, hanem szellemes, eredeti megfogalmazásairól híres, olykor provokatív közéleti szereplő volt. Ott volt és vezető szerepet játszott az 1975-ös asilomari konferencián, a génebézés körüli első nagy vitában, harcos szószólója volt a Humán Genomprogram-

3. ábra. A japán gömbhal, másnéven fugu (*Takifugu rubripes*)



4. ábra. Giovanni di Paolo: Kiűzetés a Paradicsomból

nak, tőle származik a programot elősegítő nemzetközi szervezet HUGO (Human Genome Organization) elnevezése. Egyéniségének, stílusának jellemzésére álljon itt néhány anekdota:

A Humán Genomprogram indulása előtti egyik vitán, amikor felmerült az az ellenvetés, hogy ez a program megelőli az innovatív tudományt, azt javasolta: *„A szekvenálást, lévén unalmas rutinmunka, elítélt rabokkal kellene végeztetni. Minél hosszabb a büntetés tartama, annál hosszabb DNS-t kellene megszekvenálnia a rabnak.”*

A génebézés szabályozása és korlátozása ügyében összehívott egyik bizottságban azon vitatkoztak, hogy különböző sejtekkel és szövetekkel folyó laboratóriumi munkákat melyik biztonsági osztályba kell sorolni. A heves vitában az egyik (hölgy) résztvevő indulatosan közbevágtott az elnöklő Brenner szavaiba: *„...és hova teszi a spermát?”* Brenner válasza: *„Asszonyom, ez olyan bizalmas jellegű kérdés, amire megtagadom a választ.”*

Úgy vélem, hogy e megemlékezés legméltyóbb befejezése két idézet lehet Brenner egyik utolsó (2014-ben publikált) interjújából.

Egy pesszimista gondolat: *„Sok korábbi Nobel-díjas sikere ma lehetetlen volna. Isten sem jutna kutatási pályázathoz (granzhoz), mert valaki a Bizottságban azt mondaná, hogy a kísérletek (a világ teremtése) nagyon érdekesek voltak, de soha nem lettek megismételve. Egy másik azt mondaná: igen, de ezek nagyon régi munkák, mit csinált mostanában? Egy harmadik pedig azt mondaná, hogy az egészet egy referálatlan folyóiratban (a Bibliában) közölte.”*

És egy optimista: *„Mindig is úgy gondoltam, hogy a tudományos tevékenység a leghihetlenebb, legsodálatosabb élmény. Mostanában sok időt töltök azzal, hogy segítsek fiatalokat abban, hogy élvezzék ezt, és ne érezzék, hogy csak egy hatalmas gépezet részei, amit ma sokan gondolnak.”*

VENETIANER PÁL