

genssel valósítja meg, amely érzékeny, alkalmazása nagy körültekintést igényel. Mi egy olyan foszfónium sóképzési reakciót választottunk, amely stabil, könnyen kezelhető reagenssel (brómtri(pirrolidin-1-il)foszfónium-hexafluorofoszfát) megvalósítható. Ez az átalakítás lehetőséget nyújt arra, hogy a két reakciólépés (jó távozó csoporttal alakítás és kapcsolás) egy reakcióedényben (egylobbikos eljárás) megvalósítható legyen, mellyel időt és energiát takarítunk meg.

Az utóbbi néhány hónapban előállított új vegyületek OATP biológiai vizsgálata még folyamatban van. Az előzetes eredmények alapján olyan fontos szerkezet-hatás összefüggések mutatkoznak, amelyek értékes adatokat szolgáltatnak az OATP-k működésének megértéséhez. Kutatási eredményeink irányadók lehetnek a további inhibitorok felfedezéséhez.



**Köszönetnyilvánítás.** Ez a tudományos ismeretterjesztő közlemény az Új Nemzeti Kiválóság Program támogatásával készült: Nemzeti Felsőoktatási Kiválóság Ösztöndíj – Bolyai+ Felsőoktatási Fiatal Oktatói, Kutatói Ösztöndíj, ÚNKP-18-4-SZTE-45.

#### IRODALOM

- [1] W. L. Miller, R. J. Auchus, *Endocr. Rev.* (2011) 32, 81–151.
- [2] Y. Hong, S. Chen, *Mol. Cell. Endocrinol.* (2011) 340, 120–126.
- [3] B. Schönecker, C. Lange, M. Kötteritzsch, W. Günther, J. Weston, E. Anders, H. Görls, *J. Org. Chem.* (2000) 65, 5487–5497.
- [4] I. Bacsa, B. E. Herman, R. Jójárt, K. S. Herman, J. Wölfling, G. Schneider, M. Varga, C. Tömböly, T. Lanisnik-Rizner, M. Szécsi, E. Mernyák, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* (2018) 33, 1271–1282.
- [5] I. Bacsa, R. Jójárt, J. Wölfling, G. Schneider, B. E. Herman, M. Szécsi, E. Mernyák, *Beilstein J. Org. Chem.* (2017) 13, 1303–1309.
- [6] I. Bacsa, D. Szemerédi, Wölfling, G. Schneider, L. Fekete, E. Mernyák, *Beilstein J. Org. Chem.* (2018) 14, 998–1003.
- [7] R. Jójárt, S. Pécsy, G. Keglevich, M. Szécsi, R. Rigó, C. Özvegy-Laczkza, G. Kecskeméti, E. Mernyák, *Beilstein J. Org. Chem.* (2018) 14, 2838–2845.

Ménes András

# Frederick Sanger

**A** genetikai kutatások eredményeként napjainkra kész az emberi genom térképe. Ehhez sok tudós munkája kellett. Kiemelkedik közülük Frederick Sanger munkássága. 1954-ben Sanger volt az első, aki teljes mértékben elemezte egy fehérje, az inzulin aminosavkészletét. Majd amikor magának a DNS-nek a tanulmányozásába kezdett, olyan módszert fejlesztett ki, amellyel hosszú szakaszokat lehetett elolvasni a nukleinsavakban, amelyekben a genetikai kód található. Sanger így mindenki másnál nagyobb mértékben járult hozzá a Human Genome Projekthez. Kétszer is megkapta a Nobel-díjat.

Frederick Sanger 1918. augusztus 13-án született Rendcombban.\* Édesapja is fizikus volt. Meglehetősen jó körülmények között nőtt fel, és átlagos tanuló volt a Brynston Schoolban. 1936-ban iratkozott be a cambridge-i St. John's College-ba, ahová apja is járt. Eredetileg orvos szeretett volna lenni, de érdeklődni kezdett a biokémia iránt, amely akkor viszonylag új keletű tudomány volt. Másokhoz hasonlóan, akik akkortájt kezdték meg a kutatást, ő is, mint később elmondta, izgalmasnak találta azt a gondolatot, hogy a biológiát a kémia fogalmaival lehet magyarázni. A baccalaurátust kitűnő eredménnyel szerezte meg 1939-ben, így folytathatta tanulmányait. 1943-ban ledoktorált, disszertációja az egyik aminosav, a lizin anyagcseréjéről szólt.

\*A cikk 2018-ban, Frederick Sanger születésének 100. évfordulójára íródott.

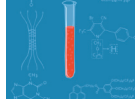


Kvékerként fel volt mentve a katonai szolgálat alól a második világháborúban. 1944-től 1951-ig Cambridge-ben dolgozott ösztöndíjasként, orvosi kutatásokat folytatott.

Amikor Sanger a biokémia területére lépett, éppen kezdett tisztulni a fél évszázada homályos kép. Kezdték osztályozni és megérteni a sejten belül talált vegyületek tömegét, és igazolódott a „kulcs-zár” elmélet, amelyet Emil Fischer állított fel az enzim és a szubsztrát viszonyában. Végre felismerték, hogy az enzimek fehérjék, amelyek különleges feladatú aminosavakból épülnek fel. Nyilvánvaló lett, hogy minden fehérje aminosavakból áll. Az egyik

legkevésbé bonyolult, az inzulint tüzetes vizsgálat alá vetették A. C. Chibnall cambridge-i laboratóriumában, ahol Sanger dolgozott. Ő végezte ezeket a kutatásokat.

Az inzulint a hasnyálmirigy sejtjei termelik. Rendkívül fontos a szerepe abban, hogy a szénhidrátok egyszerű glükózzá alakuljanak, és szabályozza szintjét a vérben. Elegendő inzulin nélkül az ember cukorbeteg lesz. Ez a fontos orvosi felfedezés 1922-höz fűződik, amikor Frederick Banting és Charles Best tisztított inzulinnal kezelt egy cukorbeteg fiatalembert. A következő két évtizedben az inzulint kikkristályosították, és számos aminosav-össze-



tevőjét azonosították. Ekkor csatlakozott Sanger a munkához.

Hosszú és rendkívüli fontosságú elemzés után Sanger meghatározta az inzulin két összekapcsolódó aminosavláncának sorrendjét. A láncok végének megjelölésére olyan oldatot használt, amelyet azóta Sanger-reagensnek neveznek. A keletkezett kis tagszámú polipeptidek elválasztása kétdimenziós kromatográfia segítségével történt. Ez az úgynevezett „fingerprint” eljárás, ilyenkor egy fehérjére jellemző foltminta jön létre a kísérlet során. 1955-re, csaknem tizenkét évi munka után befejezte az inzulin elemzését, aminek jelentőségét azonnal felismerték. Sanger 1958-ban megkapta a kémiai Nobel-díjat.

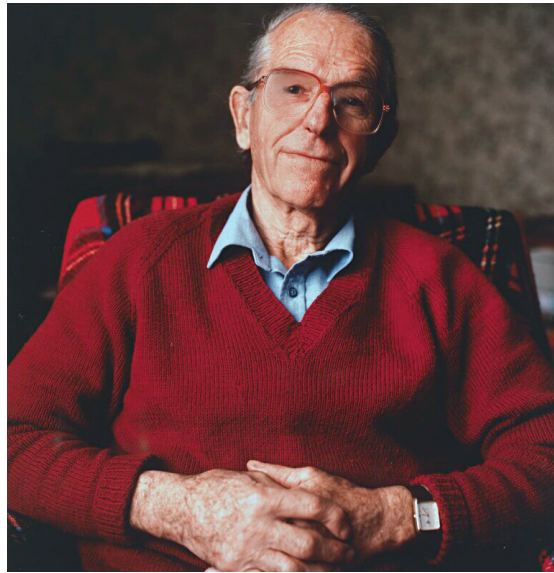
Az inzulin szerkezetének feltárása hosszú távú ígéretet jelentett az orvostudományban, ugyancsak azonnali hatása volt a molekuláris biológia gyorsan fejlődő területén. Azt bizonyította, hogy egyedül az aminosavak kombinációja alkotja a fehérjét. Nem sokkal ezután Francis Crick kifejtette, hogy a genetikai anyag, a DNS legfőbb feladata a legkülönbözőbb fehérjék előállítására, amelyek közül mindegyiknek megvan a maga funkciója. Ezután az lett a legnagyobb kihívás, hogy megértsék, pontosan mi módon tartalmazza és terjeszti a DNS a fehérjéket felépítő információkat.

1961 táján a kísérletek kimutatták, hogy különböző tripletek, azaz a DNS-szál mentén található nukleotidok hármass csoportjai alkotják a kodont. Ezek a kodonok kódolják a különböző aminosavakat. Utasítások sorozatait tartalmazzák, hogy az aminosavak milyen sorrendben kövessék egymást. A DNS meghatározott része átmásolódik egy ribonukleinsav- (RNS) sablonra, amely létrehozza az aminosavak megfelelő sorrendjét. Ahogy néha mondják: a DNS elkészíti az RNS-t, az pedig a fehérjét. Az emberi test szárazanyag-tartalmának fele fehérje.

1962-ben Sanger a Cambridge-i Egyetem Orvosi Kutatások Laboratóriumának Molekuláris Kutatási Osztályára került. Jó néhány „ínséges esztendő” után, amelyek során csupán néhány felfedezést tett, készen állt rá, hogy elkezdje tanulmányozni a DNS-t és az RNS-t. Sanger kutatásai éveket vettek igénybe, melyek során alkalmaztak, átvettek és kifejlesztettek olyan eljárásokat, amelyekkel leolvasták a bázisok hosszú sorát egy RNS-darabon vagy a DNS egyetlen szálán.

A DNS-kémia során azonosított, bo-

nyolult molekuláris folyamatok új stratégiákat tettek lehetővé a nukleotidok sorrendjének megállapítására. Sangernek eleinte csak afféle eljárások álltak rendelkezésre, amelyeket az inzulinál alkalmazott. 1968-ra az RNS-ből 120 nukleotid hosszúságú szakaszt volt képes dekódolni, ami akkor rekordnak számított. Ennél azonban sokkal gyorsabb és kevésbé fáradságos eljárásokra volt szükség. A hetvenes évek elején ahelyett, hogy a DNS-t részekre tördelte volna, megpróbálta felépíteni a DNS egyik



szálának másolatát radioaktivitással megjelölt nukleotidokból.

Ennél az építő technikánál számos eljárást alkalmazott. Felhasználva a DNS-polimerázt, egy újonnan felfedezett katalizátort a DNS-szál felépítésében, és alkalmazva a radioaktivitással megjelölt nukleotidokat, még hosszabb töredékeket volt képes szintetizálni és azonosítani. Rájött, hogy irányítani tudja a DNS-polimeráz működését, amennyiben kihagy bizonyos bázisokat, és ezzel feltalálta a szekvenálás általa „plusz-mínusz” módszernek nevezett eljárását. „A legjobb ötlet volt, ami valaha is az eszembe jutott, eredetinek és rendkívül sikeresnek bizonyult.” Rájött, hogy a szekvenálást tovább tudja finomítani, ha vegyi úton megváltoztatott bázisokat használ a lánc zárására. Munkája folyamán Sanger megint új módszert alkalmazott. Ez az eljárás abból áll, hogy a kettős szálú DNS-ből egyszálút készített, majd az egyik szálhoz radioaktívan jelölt oligonukleotid primert és egy dideoxinukleotidot és annak normál formáját, illetve a másik három nukleotidot adta hozzá. 1974-ben Sanger ezt és más módszereket felhasználva megpróbálkozott egy viszonylag egyszerű FX174 nevű vírus örökítő anyagának szekvenálásával, négy évvel később közreadta az

5386 bázisból álló teljes láncot. Ez volt mindaddig a leghosszabb megfejtett lánc, és ez Sanger pályafutásának csúcspontját jelentette. Ezt gyors és feltűnő fejlődés követte.

1980-ban Sanger a második kémiai Nobel-díjat kapta Walter Gilberttel és Paul Berggel megosztva, mivel munkássága a következő évtizedben elinduló biológiai forradalomnak a kezdetét jelentette. A DNS vizsgálataira alkalmazott új technikák lehetővé tették a genetikai anyag különböző jellegű manipulálását, beleértve a különleges gének létrehozását, amelyek bizonyos fehérjéket gyártanak. 1982-ben az emberi inzulin génjét baktériumokba ültették be, ez volt az első ama szakos termékből, amelyek a DNS-rekombinációs technika eredményeként jöttek létre.

Az egész emberi genom feltérképezése a nyolcvanas évek közepén merült fel. A lehetőség gyorsan közeledett, ahogyan még gyorsabb, még kifinomultabb és automatizált módszereket találtak a szekvenálásra. Az Egyesült Államokban James Watson irányította a kormány által támogatott széles körű programot. A kilencvenes évek közepén gyakran kerültek az újságok első oldalára a „kódok kódjáról” szóló cikkek.

Frederick Sanger 1983-ban befejezte saját kutatásait, és öt év múlva, hetvenéves korában visszavonult a laboratóriumból a közeli Swaffham Bulbeckben levő otthonába. Noha nem gondolta, hogy viszonylag fiatalon visszavonul, „a lehetőség meglepően vonzóan bizonyult, különösen amikor munkám elérte csúcspontját a DNS-szekvenálás módszerével. Éreztem, hogy a további munka már csak hanyatlást jelentene”. Kertészkedett és vitorlázott a feleségével, Margaret Joan Howe-val, akit 1940-ben vett el, és akitől három gyermeke született.

2013. november 13-án hunyt el Cambridge-ben.



#### IRODALOM

- Sanger, F.: *Biochemical Journal* (1942) 36, 662.  
 Sanger, F.: *Nature* (1942) 160, 295.  
 Brown, H., Sanger F., Kitai R.: *Biochemical Journal* (1955) 60(4), 556.  
 Sanger, F., Coulson, A. R.: *FEBS Letter* (1978) 87(1), 107.  
 Marks, L.: *The path to DNA sequencing: The life and work of Fred Sanger*. <http://www.whatisbiotechnology.org/exhibitions/sanger>  
 Callaway, E.: *Frederick Sanger, Father of DNA Sequencing, Dead at 95*. *Scientific American*, <https://www.scientificamerican.com/article/frederick-sanger-father-of-dna-sequencing-dead-at-95/>  
 Simmons, J.: *The Scientific 100*. Carol Publishing Group, 1996.