

Tudós fórum

AVRAM HERSHKO ÉS AZ UBIKVITIN

Hargittai István

az MTA rendes tagja, egyetemi tanár, Budapesti Műszaki Egyetem Általános és Analitikai Kémia Tanszék
MTA-ELTE Szerkezeti Kémiai Tanszéki Kutatócsoport

2004. október 6-án a Nobel-díj Bizottság bejelentette:
Aaron Ciechanover (Izrael), Avram Hershko (Izrael) és Irwin Rose
(USA) kémiai Nobel-díjat kapott
„az ubikvitin által közvetített fehérje-degradáció felfedezéséért.”

Avram Hershko izraeli orvos-biokémikus, a haifai Technion – az Izraeli Műszaki Egyetem *distinguished* professzora a B. Rappaport Orvosi Kar Biokémiai Laboratóriumában dolgozik. Legjelentősebb felfedezése, hogy az ubikvitin nevű viszonylag kis fehérjének döntő szerepe van a sejtekben szükségtelené váló fehérjék lebontásában. Hershko már szinte minden jelentős díjat megkapott, amelyet orvosi biológusoknak ítélnek oda, így többek között a Gairdner Alapítvány Nemzetközi Díját (Kanada, 1999), a General Motors Alfred P. Sloan-díját (2000), az Albert Lasker Orvosi Kutatási Díjat (USA, 2000), Wolf-díjat (Jerusalem, 2001), és a Louisa Gross Horwitz-díjat (USA, 2001). Izraeli akadémiusságán kívül 2003-ban megválasztották az USA Nemzeti Tudományos Akadémiája külföldi tagjává. Az alábbi részletek, némi tömörítéssel, egy 2004. augusztus 8-án, az amerikai Woods Hole-ban, a híres Tengeri Biológiai Laboratóriumban vele (angolul) folytatott beszélgetésből származnak, amelyben kutatásairól, pályájáról, indulásáról és családi hátteréről vall.

Kaphatnánk először egy kis bevezetőt az ubikvitinről?

Az ubikvitin egy mindössze 76 aminosavból álló fehérje, amely fennmaradt az evolúció során. Felfedezésekor, 1975-ben tévesen azonosították és tulajdonságait először egy másik fehérjének tulajdonították. Amikor mi bekapcsolódtunk az ubikvitin kutatásába, akkor már helyesen azonosították és szekvenálták is, de a hatását még nem ismerték. Hogy pontos legyenek, a szekvenálása sem volt még teljes, mert az utolsó két aminosavban tévedtek, és ennek azért volt jelentősége, mert az ubikvitin ezen az aminosavakon keresztül kapcsolódik más fehérjékhez.

Mi volt a legfontosabb felfedezésed az ubikvitin kutatásában?

A fehérjék sejtbeli degradálása iránt akkor kezdtem érdeklődni, amikor San Franciscó-ban Gordon Tomkins laboratóriumában posztdoktor voltam 1969-71-ben. Megállapítottam, hogy a tirozin aminotranszferáz fehérje lebontásához a sejt az anyagcsere által termelt energiát

használ fel. Ez felkeltette az érdeklődésemet tágabb értelemben is a fehérjék lebontása iránt, és azt is meg akartam érteni, hogy ehhez miért van szükség energiabefektetésre. Amikor visszatértem Izraelbe és megszerveztem saját laboratóriumomat, akkor ezt választottam kutatási témámul. Biokémiai módszerekkel lebontottam, majd újra felépítettem fehérjéket. Az áttérés azokban a kísérletekben történt, amelyekben ATP [adenozin-trifoszfát]-függő fehérjebomlást tanulmányoztunk sejtmag-nélküli, érett vörösvérsejtekben. Azt tapasztaltuk, hogy a bomláshoz valamilyen nagy hőellenállású, kisméretű polipeptid közreműködésére is szükség van. Abban az időben Aaron Ciechanover volt az egyik doktóránusom, s az ő neve szerepel első szerzőként az erről beszámoló cikken, az enyém pedig az utolsóként (Ciechanover, 1978).

Azt is megállapítottuk, hogy ez a kis fehérje, amelyet akkor APF-1-nek neveztünk el (ATP-dependent proteolytic factor 1), kovalens kötéssel kötődik a fehérjeszubsztrátumhoz ebben az ATP jelenlétét igénylő reakcióban. Mindennek alapján javasoltuk 1980-ban, hogy a fehérjék bomlását az APF-1-hez történő kapcsolódás előzi meg (Hershko, 1980). Ezután már csak egy kis lépés volt annak felismerése, hogy az APF-1 valójában a korábban már felfedezett ubikvitin. Felfedezésünk teljesen váratlan volt, és egy, a mostanihoz hasonló nyári munka során született Philadelphiában, a Fox Chase rákkutató intézetben. A munka nagy részét a Technionban végeztük, de akkoriban a nya-

ratat Philadelphiában töltöttem ugyanúgy, ahogy mostanában a nyarakat itt, Woods Hole-ban töltöm.

Milyen módszereket alkalmaztatok ebben a munkában?

Főleg klasszikus biokémiai módszereket, amelyeket ma, a molekuláris biológia korában már egyre ritkábban alkalmaznak. A fehérjéket a Technionban állítottuk elő, ott is tisztítottuk őket, de a vizsgálatok végkifejlete Philadelphiában történt. Természetesen mások munkája és megfigyelései is benne voltak a mi eredményeinkben.

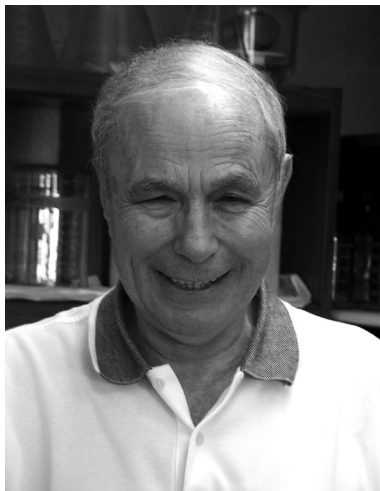
Amikor ez a felfedezés történt, már negyvenkét éves voltál. Mivel foglalkoztál előtte?

Először orvosegyetemre jártam Izraelben, és orvosi tanulmányaim során kezdtem érdeklődni a biokémia iránt. Szerencsére az orvosi tanulmányok során volt lehetőség

a kutatómunkára. Orvosként azután alig működtem, eltekintve egy kétéves katonai szolgálatról, valamint néhány esettől, amikor szomszédok fordultak hozzám segítségért. Az orvosi diplomát a Jeruzsálemi Héber Egyetem Hadassah Orvosi Egyetemétől, a PhD-fokozatot pedig ugyancsak a Héber Egyetem Biokémiai Intézetétől kaptam. Ezután következett a már említett posztdoktori munka.

Mi volt a döntő lépés abban, hogy eljutottál a meglepő felfedezésig?

Amikor megérkeztem Gordon Tomkins laboratóriumába, Tomkins összes (húsz) poszt-doktor munkatársa a szteroid hormonok



Avram Hershko, Woods Hole, 2004
(Hargittai Magdolna felvétele)

hatását tanulmányozta. Én szerettem volna valami mást csinálni, és így alakult ki a laboratóriumban egyébként is vizsgált fehérjék kutatása. Ez volt a döntő lépés, annak felismerése, hogy mennyire fontos megértenünk a fehérjék bomlási mechanizmusát. Ezután már csak biokémiára, szerencsére és kitarásra volt szükség.

Megvolt mindehhez a biokémiai alapod?

A Héber Egyetemen Jacob Magertől tanultam biokémiát, és PhD-munkámat is nála készítettem. Zárkózott ember volt, de kiváló biokémikus. Olyan sok téma érdekelt, hogy egyikben sem vált híressé. Nekem is négyféle témám volt a doktoránsi időm alatt, ami széles alapozást jelentett a további munkához, és amiből azt is megtanultam, hogy hasznosabb egy dologra koncentrálni. Mager még a második világháború előtt jött Lengyelországból Izraelbe. Erős dohányos volt, és fiatalon, tüdőrákban halt meg.

Gordon Tomkins híresebb volt, korábban Marshall Nirenberg¹ is nála dolgozott az USA Nemzeti Egészségügyi Intézetében.

Sajnos már ő sem él, vele olyasmi történt, ami csak orvosokkal fordul elő. Volt egy jóindulatú agydaganata, amit elhanyagolt. Kezdetben még el lehetett volna távolítani, de nem ment specialistához, hanem csak egy kollégájának mutatta meg, aki megnyugtatta, hogy nem kell törődni vele. Amikor azután megoperálták, akkor már hiába volt minden. Ő is fiatalon halt meg.

Két tanítómesterem, Mager és Tomkins egymás ellentétei voltak. Mager nagyon gondos biokémikusként kínosan ügyelt arra, hogy mindig elvégezzük a kontrollkísérleteket, és mindig csináljunk párhuzamos méréseket. Gordon viszont nem törődött a kontrollal, csak az új ötletek érdekelték. Tudományos hagyatéka elsősorban az a sok

ötlet, melyeket tanítványainak adott. Én is nagyon sokat köszönhetek neki.

Még egy harmadik nevet is megemlítek. Irwin Rose-zal a Fox Chase rákkutató intézetben találkoztam. Az enzimek működési mechanizmusát tanulmányozta, amit nekem sohasem sikerült teljesen megértenem. Amikor személyesen találkoztunk, akkor kiderült, hogy nagyon érdeklő a fehérjék bomlása, de saját munkáit ebben a témában nem tartotta publikálásra érdemesnek. Eredeti egyéniség, és örültem, hogy vele is dolgozhattam. A már említett felfedezésünk is az ő laboratóriumában történt, nagy kémiai tudása és tapasztalata sokban segített.

Mivel foglalkozol mostanában?

Az ubikvitinnek fontos szerepe van nagyon sok sejtben lejátszódló folyamatban. Jelenleg a sejtosztódásban játszott szerepével foglalkozom. Már a kezdetekben láttam, hogy az ubikvitin fontos, de azt el se tudtam volna képzelni, hogy ennyire fontos lehet. A sejtosztódást oszcillátorok irányítják, amelyek biológiai óráként működnek. Tim Hunt, az egyik 2001-es Nobel-díjas fedezte fel ugyanitt, Woods Hole-ban a ciklin nevű fehérjét, amelynek a koncentrációja periódusosan változik a sejtosztódás során. Engem a ciklin bomlása érdekel, és ezt nagyon jól lehet tanulmányozni biokémiai eszközökkel. Itt Woods Hole-ban érdekes biokémiai rendszerek állnak rendelkezésre, például az étkezési kagyló tojása alkalmas erre. A kagylók százmilliószámra helyezik el tojásaikat szerte az óceánban, hogy a spermák nagyobb valószínűséggel rájuk találhassanak. A nőstény kagylókból milliószámra nyertünk tojásokat, amelyek a megtermékenyítés után osztódní kezdenek. A belőlük készített kivonatokat szárazjégben Haifába küldjük, ahol a sejtosztódásban részt vevő enzimeket kinyerjük belőlük. Ebben a kutatásban már találtunk egy eddig ismeretlen enzimet, amely részt vesz a ciklin és más fehérjék degradálásában,

¹ Nirenberg 1968-ban lett orvosi Nobel-díjas a genetikai kód feltörésében játszott úttörő szerepéért.

és fontos a kromoszómák elválasztásában is. Jelenleg ezzel az enzimmel foglalkozom, és különösen a kontrollrendszere érdekel. Érdekes például, hogy ez az enzim addig nem kezd el működni, amíg az összes fehérje nem vesz fel egy bizonyos csavarodási alakzatot. A kagylóban egy olyan kontrollrendszert is felfedeztünk, amely szabályozza egy, az ubikvitinnel kapcsolatos enzim működését. Azonban ez a működési mechanizmus nemcsak a kagylóra jellemző, hanem általános érvényű az élesztőtől kezdve egészen az emberi szervezetig. Általában azokkal a sejten lejátszódó fehérjebontási folyamatokkal foglalkozom, amelyekben az ubikvitinnek közvetítő szerepe van.

Természetesen felvetődik a gyakorlati alkalmazás kérdése, és szinte kézenfekvő, hogy a rákos sejtek elpusztítására gondoljunk.

Mivel az ubikvitin a sejtostódás sok vonatkozásában játszik fontos szerepet, ennek a rendszernek a sérülése rákot okozhat. Tavaly hagyta jóvá az USA Élelmiszer és Gyógyszer Hatósága az első olyan készítményt (Velcade), amely ubikvitin-rendszerrel kapcsolatos betegség gyógyítására szolgál, nevezetesen egy csontvelőrák gyógyítására. Ubikvitin-rendszerek alkalmazására például szolgálhatnak még gyulladáscsökkentő és sok más betegség, többek között az Alzheimer-kór és a Parkinson-kór gyógyításában remélt lehetőség. Engem is meglep az ubikvitin univerzalitása, mert tulajdonképpen pazarlásos folyamatnak tűnik az életfolyamatokban játszott szerepe. A szervezet készíti egy fehérjét, majd megsemmisíti, miközben sok energiát is felhasznál. Úgy tűnik azonban, hogy a természet szempontjából a szabályozás sokkal fontosabb szempont, mint az energiatakarékosság. A szabályozásért a természet kész megfizetni az energiaárat, miközben mindez nagyon hatékonyan megy végbe. Úgy is felfoghatjuk, hogy amikor át akarunk kelni egy folyón, építünk egy hidat, és amikor már nincs

szükségünk rá többé, hiszen tovább akarunk haladni, akkor felégetjük.

Tudnád valahogy jellemezni a terület terjedését?

Amikor elkezdtem a munkát, akkor évente tíz cikk jelent meg ubikvitinnel kapcsolatos kutatásokról. Most meg legalább tíz cikk jelenik meg naponta. Ma már képtelenség lépést tartani az irodalommal.

Szeretnék családi háttérrel is kérdezni.

Karcagon születtem 1937-ben, Herskó Ferencnéként, otthon Ferinek hívtak. Édesapám a zsidó elemi iskolában tanított, így a zsidó közösségben mindenki ismerte. Karcag lakóinak száma huszoneezer körül volt, a zsidó közösség ebből ezer embert tett ki. Kéthamaduk elpusztult a Holokausztban. Édesapám megírta a karcagi zsidó közösség történetét egy kis magyar nyelvű könyvben. Édesanyám Békéscsabán született. Második fiú voltam, szüleim szerettek volna egy leányt is, de jöttek a nehéz idők, és már nem akarhattak több gyereket. Azt azonban nem tudták elképzelni, ami valójában bekövetkezett. Hallottak arról, hogy mi történik a zsidókkal Lengyelországban, de úgy gondolták, hogy Magyarországon ez nem történhet meg.

Először Karcagon voltunk gettóban, és csak homályos emlékeim vannak arról, ahogyan a csendőrök kiharancsoltak bennünket az otthonunkból. Körülbelül egy hónap után kerültünk a szolnoki gettóba, ahol rengeteg embert gyűjtöttek össze Szolnokról és a környező településekről. A szabad ég alatt voltunk, esett az eső, nem volt hol aludnunk, és nem volt mit ennünk. Sokan sírtak, és voltak, akik megpróbáltak megszökni, de azokat rémesen megverték, ott, a szemünk láttára. Mindennek ellenére nem tekintem magamat Holokauszt-túlélőnek, mert tudom, hogy voltak, akiknek sokkal rosszabb sors jutott. Hatéves voltam, a bátyám pedig nyolc, és ő jobban is emlékszik a történetekre.

Aztán vonatra kellett szállnunk. A vonatok Auschwitzba mentek, rokonaink is voltak köztük, de a mi vonatunk Ausztriába ment. Először Strasshofba kerültünk, ahol mindenkinek le kellett vetkőznie, és következett a tusolás. Csak később tudtuk meg, hogy Auschwitzban a tusokból gyilkos gáz jött, de nekünk víz. A következő hónapokat egy Bécs melletti faluban töltöttük, ahol a felnőttek dolgoztak. Egy istállóban aludtunk, de az is jobb volt, mint a szolnoki gettó, mert volt fedele, a földre pedig szalmát szórtak, azon aludtunk. Miután megérkeztek az oroszok, gyalog elindulhattunk hazafelé. Egy idő után vonattal folytattuk az utat, és megérkeztünk Budapestre, majd Karcagra.

Jól emlékszem arra, hogy Karcagon a házunkat teljesen üresen találtuk, mindent elhordtak belőle, és amikor visszatértünk, önként semmit sem adtak vissza. Édesanyám járt körbe, és ismert fel néhány bütordarabot.

Édesapám az egész idő alatt nem volt velünk, mert őt már a gettósítás előtt elvitték munkaszolgálatra. Az orosz frontra került, a keretlegények elviselhetők voltak, de egy kegyetlenkedő honvéd őrnagy meztelelenül kihajtotta és megfuttatta őket a hóban. Szerencsére édesapám hamarosan orosz fogságba esett, ahol a többi hadifogollyal együtt dolgoztatták. Csak 1947-ben került haza. Könyvében megírta, hogy a Karcag környéki hatalmas tanyavilágban egyetlen tanya sem akadt, ahol elbújhattak volna akár csak egyetlen zsidó családot is.

Anyai nagyszüleim Békéscsabáról Auschwitzba kerültek, és megölték őket. Ugyancsak megölték négyéves unokaöcsémét. Az ő édesanyja, az én nagynéném, visszatért. A háború előtt gyönyörű fekete haja volt, amikor visszajött, a haja teljesen fehér volt.

A háború után édesapám számára már nem maradt tanítványok Karcagon, és Budapestre költöztünk, ahol az Abonyi utcai zsidó iskolában tanított, majd 1950-ben Izra-

elbe emigráltunk. Hamarosan menekült gyerekeket kezdett tanítani, majd felfedezték, hogy milyen nagyszerű pedagógus, és Jeruzsálemba került egy tanítóképzőbe. Tankönyveket is írt, sikeres és elismert ember lett a szakmájában. Hat éve halt meg kilencvenhárom éves korában. Édesanyám kilencvenegy évet élt, két éve halt meg. Bátyám jó nevű hematológus, orvosprofesszor Izraelben.

És jelenlegi családod?

Negyven éve nősültem, feleségem Judith, szakmabeli, a családja Svájcban él. Három fiunk és hat unokánk van. Unokáink a legnagyobb örömöm. Egyik fiunk Budapesten, az angol nyelvű képzésben orvostanhallgató. Vannak dolgok, amiket régimódián tanítanak, de nem válik kárukra. Az összes alaptárgyat magas színvonalon tanítják és modernül. A klinikai gyakorlatokat Izraelben fogja végezni, de továbbra is budapesti hallgatóként.

Mennyire idegesít, hogy mindenki várja, hogy Nobel-díjat kapj?

Természetesen tudatában vagyok annak, hogy a már nekem ítélt díjak után lehet rá esélyem. De mindenkinek azt tanácsolom, hogy várjon türelmesen.

Ha megkapnád a Nobel-díjat, zavarna, ha Magyarországon Téged is felsorolnának a magyar és magyar származású Nobel-díjasok között?

Nem zavarna. Én nem gyűlölöm Magyarországot, de amikor 1950-ben megérkeztünk Izraelbe, akkor teljesen új életet kezdtem. A magyar nyelvet többé nem használtam, csak amikor a szüleimmel beszéltem. Vannak dolgok, amiket nem tudok elfelejteni, például azt, hogy a magyarok mennyire segítettek a németeket a zsidók megsemmisítésében. Magyarországon újra csak 1990 után jártam, és megdöbbenett, hogy mi minden visszatért a háború előtti időkből. Elmentem Karcagra is, ahol a valamikor virágzó zsidó

közösség helyett már csak nyolcan élnek. Békéscsabára nem mentem el, de hallottam, hogy az egykori zsinagóga ma bútorraktár vagy valami hasonló. Nem vagyok vallásos, de ez rosszul érintett.

Héberül tökéletesen beszélsz?

Azt mondják, hogy valamelyest érezhető magyar akcentussal, ami még észrevehetőbb, amikor angolul beszélek.

HIVATKOZÁSOK

Ciechanover, Aaron – Hod, Y. – Hershko, A. (1978): A Heat-stable Polypeptide Component of an ATP-dependent Proteolytic System from Reticulocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 81, 1100-1105

Hershko, Avram – Ciechanover, A. – Heller, H. – Haas, A. L. – Rose, I. A. (1980): Proposed Role of ATP in Protein Breakdown: Conjugation of Proteins with Multiple Chains of the Polypeptide of ATP-Dependent Proteolysis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. 77, 1783-1786

