

Tudományos értékek és tudományos kedély

Az Enzimológiai Intézet története

Alapítás, telephely, affiliáció

A Magyar Tudományos Akadémia 1950 májusában hozta létre a Biokémiai Intézetet azzal a feladattal, hogy megteremtse a fehérje-biokémia és enzimológia területén a modern alapkutatót, és magas színvonalon képzett, vezetésre alkalmas biokémikusokat neveljen. A munka ideiglenes helyen, a Nagyváradi téren négy laboratóriumban indult meg 1950-ben. Az intézet 1957-ben költözött önálló, jelenleg is használt épületébe (Budapest, XI. ker. Karolina út 29–31), amelyben már tizennégy laboratórium állt a kutatók rendelkezésére. 1970-ben a régi (A) épület mellett új szárny (B) épült, a kettőt fedett függő-folyosó („Sóhajok hidja”) köti össze; a laborok száma így mintegy harmincra nőtt. A C épületben kapott helyet az intézet műhelye. Az A épület 1986-89-ben keservesen elhúzódó, és nem megfelelő minőségű nagyjavításon esett át. Az elmúlt évtized az épületegyüttes folyamatos és fokozatos tökéletesítése és csinosítása jegyében telt, ami az 50 éves jubileumra befejezettek tekinthető. Ennek során kívül-belül felújítottuk az A és B épületet; új, belsőépítész által tervezett alakot öltött a könyvtár és a porta-komplexum. Korábban az OHVI által használt D épületben sejtlabor és fehérje-expressziós labor, az emeleten két elegáns, fürdőszobás-teakonyhás vendégszoba készült. Az épületek hangulatos belső kertet, illetve számozott gépkocsi-parkolót fognak körül, amelybe távirányítással kapu vezet. Ez évben gyakorlatilag teljesen befejeztük az intézet légkondicionálását (nyári hűtését).

A Szegedi Biológiai Központ megalakulásától (1971) az intézet mint a SZBK Biokémiai Intézet Enzimológiai Részlege működött 1978-ig, 1979-től pedig mint az SZBK ötödik, részjogkörű intézete: Enzimológiai Intézet, változatlan telephellyel. Az elmúlt években lezajlott intézetkonszolidáció ezt a helyzetet megerősítette.

Tudományos profil

Induláskor a fiatal kutatókból verbuvált gárda széles skálán keresett témákat. Az intézet vezetésére az MTA akkori elnöke, *Rusznyák István* Kijevből hazahívta *Szörényi Imrét*, aki korábban több nyugati laborató-

riumban is dolgozott. Szőrényi egységes kutatási témát alakított ki: „Fehérjék kémiai szerkezetének és specifikus funkciójának vizsgálata”. Az *Acta Physiologica Acad. Sci. Hung.*-ban – az akkoriban jőszerivel kötelező idegen nyelvű folyóiratban – 1956-ban már 13 közlemény jelent meg ezen főcímmel. Szőrényi az izomszövetből és élesztőből előállítható glikolitikus enzimeket, elsősorban a gliceraldehyd-3-foszfát-dehidrogenázt (GAPD), laktát dehidrogenázt (LDH), aldolázt és alkohol dehidrogenázt jelölte ki vizsgálati objektumokként. Szerencsés választás volt, mert ezek az enzimek nagy mennyiségben és könnyen voltak tisztíthatók (kristályosíthatók), ami lehetővé tette, hogy a kor színvonalán modern szerkezet–funkció vizsgálatokat lehessen rajtuk végezni.

Az 1956-os forradalmat követően többen elhagyták az intézetet (és az országot). Az 1960-as évek elejére kialakult egy csoportstruktúra, melyben vezetők voltak *Dévényi Tibor*, *Elődi Pál*, *Keleti Tamás* és *Szabolcsi Gertrud* (utóbbi egyben igazgatóhelyettes); majd csatlakozott hozzájuk *Boross László*. *Szőrényi Imre* korai halála után (1959) *Straub F. Bruno* vette át az igazgatói teendőket, és irányítása alatt a fehérje (enzim) szerkezet–funkció vizsgálatok kiteljesedtek. Ez idő tájt került az intézethez – igazgatói kezdeményezésre – sorrendben: *Polgár László*, *Friedrich Péter* és *Závodszy Péter*, ma mindhárman szenior csoportvezetők. *Polgár László* rövidesen önálló kutatási vonalat alakított ki a proteázok szerkezete és funkciója terén, amit napjainkig sikerrel művel. *Friedrich Péter* GAPD szerkezet–funkció vizsgálattal kezdett *Szabolcsi Gertrud* csoportjában, majd a fehérjék negyedleges szerkezetének keresztkötéses tanulmányozásával önállósodott. *Závodszy Péter* a fehérje–fizikai csoporthoz került, és *Elődi Pál* egyetemi tanári (DOTE) kinevezése után átvette a csoport vezetését.

Ovádi Judit a szakdolgozatát *Elődi Pál* laboratóriumában, *Libor Zsuzsa* irányításával készítette, a fehérjék hisztidil oldalláncának DEP-vel való módosításáról. Ezt az új módszert az *Acta Biochem. Biophys. Acad. Sci. Hung.*-ban közölték (1967), és másfél évtized múlva Citation Classic-ká vált! *Ovádi*, majd *Batke József*, *Keleti Tamás* enzimkinetikai csoportjának lettek a tagjai. *Dévényi Tibor* fehérjeanalitikai csoportjában *Sajgó Mihály* a kor metodikai szintjén heroikus erőfeszítéssel határozta meg az izom aldoláz teljes aminosav-sorrendjét, versenyben egy amerikai csoporttal. Ígéretes munkákkal, az oligomér enzimek disszociációs-asszociációs folyamatainak jellemzésével hívta fel magára a figyelmet *Südi János*, aki azonban rövidesen külföldre távozott.

E korai korszak erőssége az egységes tematika volt. A csoportok azonos, vagy hasonló fehérjéken (enzimeken) dolgoztak, hasonló módszerekkel. A munkabeszámolók, cikk-viták ezért rendkívül részletekbe menőek, kritikusak, így hasznosak voltak. Még egymás angolságát, sajtóhibáit is korrigáltuk! A mából visszatekintve hozzáteszem: volt rá időnk. A pályázati rendszert csak hírből ismertük, az „éves vegyszerrendelés” abszurd tervgazdálkodásos világában éltünk. Hogy mégis nemzetközi szinten tudtunk publikálni, annak egyik oka talán az volt, hogy még csak akkor indult el az a módszertani forradalom, amely az utóbbi évtizedekben egyre nagyobbra nyitotta az ollót a magasan és alacsonyan dotált kutatások versenyképessége között.

E korszaknak mintegy összefoglalója volt a *Strukturelle Grundlagen der Biologischen Funktion der Proteine* című monográfia (Dévényi T., Elődi P., Keleti T., Szabolcsi G., (1969), 734 o.), amely az Akadémiai Kiadó gondozásában jelent meg. Figyelemre méltó, hogy mind a kérdésfelvetés, mind a szemlélet bizonyos vonásai ma is aktuálisak. A fehérjék kémiai szerkezete és biológiai funkciója közötti összefüggés vizsgálatát ma szerkezeti biológiának hívják, és támogatási prioritást élvez – igaz, hatalmasat fejlődött módszertani arzenállal. A könyvet áthatja az a szemlélet, hogy a fehérjék háromdimenziós szerkezete, bár jól meghatározott, mégis motilis, szerkezeti (konformációs) változásokat enged meg, ami biológiai működésének feltétele. Erre azóta pontosan dokumentált példákat kaptunk a világirodalomban és intézeti munkákban is, így elsősorban K. Vas Mária a foszfoglicerát kináz aktiválásakor beálló domén mozgások kimutatásával.

Straub és Szabolcsi 1964-ben megfogalmazta az enzimműködés „fluktuációs illeszkedés” modelljét, amelyet a szélesebb körben ismert Koshland-féle „indukált illeszkedés” modellje mellé lehet állítani.

Jelentős hangsúlyt kaptak ez időben az enzimkinetikai és termodinamikai vizsgálatok, amelyek hazai bevezetése és elterjesztése döntően Keleti Tamás, majd munkatársai: Batke J. és Fajsz Cs. érdeme. A kinetikai vizsgálati mód az enzimreakció időbeli lefolyásának analiziséből következtet az enzimműködés mechanizmusára. Népszerűek voltak az évente, festői helyeken tartott Kinetika Klub összejövetelek. Az enzimkinetika ma is elengedhetetlen része az enzimek jellemzésének, bár relatív súlya óhatatlanul csökkent az újabb módszerek megjelenésével.

A 70-es évek elején csatlakozott a fehérjefizikai csoporthoz Simon István, aki a fehérjék szerkezetvizsgálatára alkalmas kisszögű röntgenszórás technikáját tökéletesítette, majd önálló csoportot alakított a fehérjék szerkezetének elméleti számítógépes analizisével.

A 70-es évektől az intézet több csoportjának érdeklődése az egyes enzimek vizsgálatáról áttevődött az enzimrendszerek szerkezeti szerveződésének kérdésére. Az alapgondolat az volt, hogy a sejtek ún. oldható enzimeit a sejt különböző kompartmentjeiben nem véletlenszerűen, hanem bizonyos rendben helyezkednek el, ami a hatékonyságot és szabályozást szolgálja. A Friedrich Péter és munkatársai által felvetett gondolat kísérletesen a – rendelkezésre álló – glikolitikus enzimek vonatkozásában fogalmazódott meg, ezen enzimek közti kölcsönhatások kimutatására, az intermedier reakciótermékek közvetlen, enzimről enzimre való átjutásának („csatorna-hatás”) tesztelésére irányult. Keleti T. és munkatársai, később Ovádi J. és munkatársai számos adatot szolgáltattak az enzimszerveződés különböző formái mellett. Monográfiák íródtak e tárgykörből, (Friedrich Péter: *Supramolecular Enzyme Organization: Quaternary Structure and Beyond*, Pergamon Press, Akadémiai Kiadó, 1984, 1986; – Ovádi J.: *Cell Architecture and a Metabolic Channeling*, Springer, 1995) és a szupramolekuláris enzimszerveződés jelensége bekerült angol nyelvű tankönyvekbe is.

Érdeemes megjegyezni, hogy a szerkezeti szerveződés igen markáns hatásait ismerik fel napjainkban a sejtek szabályozó enzimeinél, mint

amilyenek a protein kinázok és protein foszfatázok: ezen enzimek „célra irányítása” (targeting) egyik eszköze a hatáspecifitás biztosításának.

1974-ben, sikeres amerikai posztdoktori évek után, csatlakozott a fehérjeanalitikai csoporthoz Patthy László, aki korábban az SZBK szegedi biokémiai intézetének munkatársa volt. Sajgó Mihály gödöllői egyetemi tanári kinevezése után átvette e csoport irányítását. Először a még Amerikában kidolgozott arginin-módosítási módszerét kamatoztatta, majd belefogott a vérrögoldó enzimrendszer, elsősorban a humán plazminogén szerkezet-funkció vizsgálatába. Ez a kísérletes vonal igen sikeresnek bizonyult. Ezt is meghaladta nemzetközi visszhangjában Patthy László elméleti munkássága, amely a fehérjék evolúciójának néhány alapvető törvényszerűsége felfedezéséhez vezetett: a fehérjék moduláris felépítettségét eredményező génátrendeződés (exon-shuffling) szabályainak leírásához, fehérjék közötti távoli homológiák megállapításának módszeréhez. Patthy László ezen munkák révén vált – az igen erős mezőnyben – intézetünk, sőt az egész SZBK legtöbbet idézett kutatójává. A fehérjék evolúciójára vonatkozó munkája tankönyvi adat. Az általa írott *Protein Evolution* (Blackwell Sci. Publ.) c. monográfiáját (1998) napjainkban a legjobb tankönyvnek tartják ezen a területen.

1990-ben új kutatócsoport jött létre Váradi András vezetésével, aki korábban Dévényi Tibor, majd Patthy László munkatársa volt. Kutatási témája a membrán Ca^{2+} ATPáz transzport fehérjék, újabban a multidrogo rezisztenciáért felelős pumpafehérjék szerkezet-funkció összefüggései. E kutatások – a szomszédos OHII-ben dolgozó Sarkadi Balázs csoportjával szoros együttműködésben – elvezethetnek a rosszindulatú daganatok hatékony kemoterápiájához. Váradi és csoportja emellett úttörő szerepet visz a géntechnológiai eljárásoknak az orvosi diagnosztikában való alkalmazásában és elterjesztésében.

A 80-as évek elején Friedrich Péter és munkatársai új, molekuláris neurobiológiai témába kezdtek: az elemi tanulási és memóriafolyamatok biokémiai mechanizmusainak vizsgálatába. Kísérleti állatuk az ecetmuslica (*Drosophila melanogaster*), ill. annak memóriamutánsai voltak. A fehérje foszforilációs mechanizmusok mellett a *Drosophila*-ban általuk talált és jellemzett calpain enzim rendszert vizsgálták, és állítottak fel a tanulásra molekuláris modellt. Újabban a calpain vizsgálatokat kiterjesztették emlősökre, emberre is, mert a sejten belüli szabályozásban részt vevő enzim számos élettani és kórtani folyamat részese. Így pl. agyi károsodások kivédhetők lennének ezen enzimek gátlásával. Az igen perspektivikusnak tartott molekuláris neurobiológiai vonalba tartoznak Patthy László és munkatársai újabb kutatásai, amelyek az agrin fehérje szinaptogenezisben játszott szerepére, a ROR-receptor tirozin kinázok és más fehérjéknek az idegsejtekben kifejtett funkciójára vonatkoznak.

A Závodszy Péter által irányított fehérjefizikai csoport az utóbbi évtizedben elsősorban két területen fejtett ki jelentős aktivitást: a fehérjék hőstabilitásának szerkezeti alapjai terén, és egy immunológiai témában, a komplexrendszer első tagja aktiválásának molekuláris mechanizmusában. Závodszy Péternek jelentős érdemei vannak az intézet műszerparkjának és metodikai arsenáljának fejlesztésében, amely az eukarióta fehérje expressziós sejtlabortól a számítógépes molekula-

modellezésig terjed, különös hangsúllyal különböző fizikai vizsgálómódszerekre, mint a mikrok calorimetria, CD (korábban ULCE és HD) kicserélődés.

Mint korábban említettük, Polgár László csoportjában a proteázok szerkezetének és működésének kutatása terén alkotott jelentőset, ma e terület egyik vezető szaktekintélye. A tudománymetriai módszerek bevezetése idején ő volt az SZBK legtöbbet idézett kutatója. A közelmúlt kiemelkedő teljesítménye a prolin oligopeptidáz háromdimenziós szerkezetének meghatározása, amely az első hazai fogantatású ilyen eredmény, bár a röntgendiffrakciós munka Oxfordban készült (de készítője magyar, *Fülöp Vilmos*).

Önálló csoport alakítására kapott bizalmat 2000-ben intézetünk neveltje, *Vértessy Beáta*, aki a DNS metabolizmussal kapcsolatos enzimek szerkezet-funkció vizsgálatába fogott, hazai és külföldi együttműködésben.

A fenti, rövid történeti áttekintés szükségszerűen hiányos: azokat említi elsősorban, akik ma az intézet vezető kutatói, ill. egykoron azok voltak, és munkásságuk alakította az intézet tudományos arculatát. Az áttekintés közleményeket csak elvéve említi, így a munkatársak neveit sem; ezek közül a legfontosabbakat megtalálhatjuk a napjainkban működő csoportok válogatott közleményeinek listájában. A korábban létezett csoportokról nincs ilyen válogatás, így számos kiemelkedő (impakt faktorú/idézetségű) cikk kimaradt a mustrából. Nem törekedhettünk azonban teljességre, amit az érdeklődő bármikor megtalálhat a könyvtárunkban fellelhető összintézeti bibliográfiában. A múltba visszatekintő – s eközben a jövőt fürkésző – szem a közelmúltat nagyobb, fontosabbnak látja, mint a régebbi múltat, de ez a régiek érdemeit egyáltalán nem csökkenti. Habár hozzájárulásuk jellege és mértéke igen különböző, az ötvenéves jubileum alkalmából köszönet illeti az intézet minden egykori és jelenlegi munkatársát.

Tudományos közéleti szerepvállalás és oktatás

Az intézetnek mint nagy hagyományú fehérje-kutató központnak jelentős szakmai kisugárzása van az országban, de azon túl is. Az intézet egykori és mai szenior kutatói számos hazai és külföldi tudományos szervezetben töltöttek, ill. töltenek be vezető tisztséget. A maiakra és csupán a legfontosabbakra szorítokozva: az intézet igazgatója jelenleg az MTA Biológiai Osztály elnöke, az MTA elnökségének tagja, továbbá tiszteletbeli elnöke a Magyar Biokémiai Egyesületnek (MBKE), egyik fő szervezője az 1974-ben, ill. 1990-ben Budapesten rendezett 9., ill. 20. FEBS (Európai Biokémiai Társaságok Szövetsége) kongresszusnak, 1990–1992 között a FEBS elnöke. Az intézet igazgatóhelyettese az EMBO tagja, elnöke az MTA Biokémiai és Molekuláris Bizottságának, elnöke az MBKE Molekuláris Biológiai Szakosztályának, amely minden évben nagy sikerrel rendez meg az itthon és külföldön dolgozó magyar molekulárbiológusok nagy presztizsű seregszemléjét, a vándorgyűlést. Az intézet összes szenior kutatója tagja

különböző hazai és nemzetközi tudományos grémiumoknak, bíráló-bizottságoknak, folyóiratok szerkesztőbizottságának.

Az intézet jelentős szerepet vállal a felsőoktatásban, mind graduális, mind posztgraduális szinten. Az elmúlt években 14 kutató vett részt az egyetemi oktatásban, doktoranduszok irányításában; speciális laboratóriumok illetve szaklaboratóriumok vezetésében, posztgraduális kurzusokon, speciál- és főkollégiumok tartásában. Ezen programok keretében az elmúlt évek során az intézetben több tucat szaklaboros, diplomamunkás, doktorandusz, TDK hallgató és TMB ösztöndíjas dolgozott. Az intézet valamennyi vezető kutatója egyetemi doktori programok akkreditált tagja, négyen rendelkeznek egyetemi tanári címmel, hét kutató Széchenyi professzori ösztöndíjas. Az intézet számos közös kutatási programot folytat egyetemi tanszékekkel, amelyeket közös pályázatok fémjelznek.

Kitekintés

Az ezredforduló új kihívásokat állít elénk. A világ élvonalához való felzárkózáshoz erőnket koncentrálni kell. Természetes hazai együttműködőink az SZBK szegedi intézetei, valamint a budapesti egyetemek, elsősorban az ELTE, melynek új, lágymányosi kampusza intézetünk közelében van. A globalizáció jegyében hálózatokba szerveződünk külföldi partnerekkel.

Tematikailag hagyományos szerkezeti biológiai vonalunkat erősítjük, ami jelentős műszerbeszerzés és/vagy együttműködések révén lehetséges. Kérdésselvetéseinkben nagyobb súlyt kap a molekuláris sejtbiológia és molekuláris neurobiológia. A genom programok (ember, *Drosophila*) befejezésével előállt új helyzetben élni kívánunk a funkcionális genomika, a bioinformatika kínálta lehetőségekkel, amelyek az alkalmazás területén is új távlatokat nyitnak.

Karolina úti kedély

Egy kutatóintézet – ha mégoly komoly tudományos műhely – nem komor falanszter. A szellemi pezsgés olykor habot vet, ami intézeti humorként csapódik le. Az antivilágban, a kötelező állami ünnepek korában a kurtára fogott hivatalos rész után elszabadult a jókedv, önmagunkat kifigurázó, irt és rendezett „blódlí” formájában. A vezetés dicséretére legyen mondva, hogy maguk szórakoztak legjobban a helyenként igencsak csipős karikatúrán. Tán azt hitték, viccelünk?

A fentiekhez hasonlók alighanem más intézetekben is előfordultak. Az azonban egyedül Karolina úti termés, hogy Dévényi Tibor tudományos tanácsadónk szépirodalmi igényességgel megírta a tudományos pálya görbe tükrét „Dr. Ezésez Géza karrierje” címmel (Gondolat, 1975). Ezen az ellenállhatatlan humorú könyvecskén a hazai kutatók több nemzedéke derült és okult.