

# Genetikusi gondolatok a harmincéves évfordulón

A Genetikai Intézet

---

Oly sokan, annyi formában mondták már el az SZBK alapításának történetét, hogy ez a megemlékezés az SZBK elmúlt harminc évéről mindennel kíván foglalkozni, csak az alapítással nem. Mégis, a gyökerek, a világszínvonalú eredmények eléréséhez szükséges légkör megteremtése az alapításnál kezdődött. A harminc év természetesen nemcsak a főigazgatókról és igazgatókról szól, hanem elsősorban azokról a kutatókról, akik a segédszeméllyel együtt nem kis nehézségek árán elérték a sikereket. A harminc év a Genetikai Intézet munkatársairól szól, akik ez alatt az idő alatt 845 cikket közöltek, 2207 impakt faktorral. Írásom első része a Genetikai Intézet harminc évének kiemelkedő tudományos eredményeivel foglalkozik, míg a második rész az Intézet jelen problémáival és jövőjével kapcsolatos kérdésekről szól.

Nézzük az Intézet néhány olyan eredményét, amelyekre büszkék lehetünk! Az új típusú témaválasztásnak köszönhetően születtek a sejt- és protoplasztfúzióval kapcsolatos kezdeti eredmények, amelyek új kutatási trendeket indukáltak, és az ezekben a munkákban részt vevők (*Alföldi, Dudits, Maliga, Hadlaczky, Raskó*) méltán szereztek hírnevet az Intézetnek.

Az Intézet nemzetközileg is magasra értékelt kutatócsoportja a *Drosophila melanogaster*, az ecetmuslica modellszervezetét különféle genetikai vizsgálatokra alkalmazza és ezekben ér el kiváló eredményeket.

A *Drosophila* bithorax-komplex (Bx-C) a középtortól a potroh végéig elhelyezkedő testszervények azonosságának meghatározásához szükséges. A Bx-C-ben nagyméretű szabályozó régiók aktív vagy inaktív állapota határozza meg, hogy a komplex génjei milyen szinten fejeződnek ki az egyedi szervényekben. A szabályozó régiók aktív és inaktív állapotának fenntartásában két, a kromatin szerveződés szintjén ható, ellentétes hatású géncsoport játszik szerepet. A trithorax-csoport génjei a kromatin aktív, míg a Polycomb-csoport génjei az inaktív állapot kialakításában vesznek részt. *Gausz János, Gyurkovics Henrik* és munkatársaik megállapították, hogy a nagyméretű szabályozó elemeket izolátor szakaszok választják el egymástól, amelyek megakadályozzák az aktív, ill. inaktív állapot szomszédos régiókra való átterjedését. Genetikailag azonosítottak néhány izolátor elemet. Kimutatták, hogy az izolátor szakaszok szomszédságában ún. Polycomb-, ill. trithorax Response Element-ek (PRE- ill. TRE) találhatóak, amelyek az inaktíváló, ill. aktiváló hatású fehérjék elsődleges támadáspontjai. Elsőként

állítottak elő és írtak le egy, máig egyetlen létező mutációt, amely eltávolít egy PRE -t a Bx-C-n belül. Mutációkkal azonosították a Trithorax-like (Trl) gént, amely a DNáz-hiperszenzitiv helyek kialakításában kulcsszerepet játszó GAGA-faktort kódolja. Megállapították, hogy a Bx-C egyik génjében (Abd-B), egy olyan nagy méretű DNS szakasz található, amely a távoli enhanszerek promoterhez való rögzítésében játszik szerepet. Ez a megfigyelés hozzájárul az egymástól nagy távolságra lévő szabályozó elemek és a promoterek közötti együttműködés megértéséhez.

A *Drosophila* embrionális ivarsejt kialakulásának genetikai vizsgálatait Szabad János kezdeményezte, majd Erdélyi Miklós és munkatársai egy tucat, ivarsejt-kialakulásban szerepet játszó új gént azonosítottak, amelyek közül három részletes molekuláris és sejtbiológiai jellemzését is elvégezték. Megállapították, hogy az ivarsejt-kialakulás kulcsgénjének egy fehérje kódoló mRNS-nek (az oskar mRNS-nek) translációtól független, szerkezeti funkciója is lehet.

A Kiss István vezette laboratórium egy speciális módszerrel 2300 letális inszerciós mutánst állított elő a *Drosophila* 2. kromoszómáján. A *Drosophila* Genom Projekttel (Berkeley) együttműködve jellemezték a mutánsokat citológiai hely, allélizmus és nem-specifikus háttérmutációk szempontjából. Az így „megtisztított” és jellemzett mutáns törzsek a Genom Projekt alapgyűjteményébe és a Bloomingtoni *Drosophila* Törzsközpontba kerültek. Egyik P elem mutánsuk a sejtmagi fehérje-importban fontos szerepet játszó importin-a géncsalád egyik tagját, az importin-a2 gént azonosította. Kiderítették, hogy az Importin-a2 fehérje nem a nukleáris importban, hanem az oogenezis során a dajkasejtekből az oocytába irányuló anyagtranszportban vesz részt, és hiánya sterilitást eredményez.

Maróty Péter úttörő eredményeket ért el az ekdizon egyedfejlődésben betöltött szerepének vizsgálatával.

Intézetünk egy másik, tradicionálisan sikeres csoportja a nitrogénkötés genetikájának két aspektusát, a növény-baktérium kölcsönhatásban részt vevő lucerna partner, illetőleg a nitrogénkötő talajbaktérium genetikai jellemzését végzi. A nitrogénkötés két partnere szoros együttműködését a köztük zajló jelcserék koordinálják. Ezek biztosítják a partnerek specifikus felismerését, a nitrogénkötés helyeül szolgáló növényi szerv fejlődésének szabályozását, a két élőlény szén és nitrogén metabolizmusának összehangolását, a nitrogénkötést befolyásoló környezeti tényezők hatásának közvetítését. A Kondorosi Ádám által vezetett csoport több évtizedes munkával jellemezte a bakteriális partner genetikai rendszerét, míg Sík Tibor és Orosz László a nitrogénkötés bakteriális partnerének egy speciális bakteriofágját, a 16-3 fágót jellemezte molekuláris genetikai módszerekkel. Dusha Ilona és csoportja a baktérium által kibocsátott jelmolekulák szabályozását, és a szabályozó rendszer elemeinek egymáshoz való kapcsolódását és működésüket írta le a növényvel létrejött szimbiózis körülményei között.

A Kiss György Botond által vezetett Lucerna Genetikai csoport nemzetközi együttműködésben részt vesz a lucerna genetikai térképének elkészítésében. Céljuk olyan, fontos növényi gének azonosítása, amelyeknek szerepe van a nitrogénkötés meghatározó lépéseiben.

Az immungenetika területén *Andó István* és munkatársai úttörők voltak a hazai monoklonális ellenanyag-termelő kapacitás megteremtésében. Az elmúlt évtizedben aktivitásuk során a *Drosophila melanogaster* modellszervezetként használva áttértek a gerincesek immunválaszának szabályozásában alapvető szerepet játszó, át nem rendezett receptorok és a veleszületett immunitás vizsgálatára. A terület iránti egyre növekvő érdeklődés onnan ered, hogy a rovarok immunreakciói nagyfokú hasonlóságot mutatnak az emlősök immunválaszával, különösen a kevésbé ismert veleszületett immunitással. Mindemellett a rovarok immunitása elméleti és gyakorlati jelentőséggel bír, nem utolsósorban azért, mert a rovarok emberi betegségek hordozói, és a rovarpatogén mikrobákat egyre szélesebb körben alkalmazták a mezőgazdaságban. A mikrobákkal és parazitákkal történt fertőzést követő sejtaktiváció és differenciálódás a hemociták morfológiai sajátosságainak változásai alapján jellemezhető. Kísérleteikben molekuláris markereket jellemeztek, amelyek alkalmasak a hemocyták differenciálódásának nyomon követésére, és a differenciálódási vonalak azonosítására. A markerek kifejeződése alapján a sejtpopulációk szeparálhatók, és szövettényezetben fenntarthatók. Azonosították a markerek hiányában mindeddig azonosíthatatlan hemocita összejeteket, a differenciálódott sejtek előalakjait és a védekező funkciókat hordozó effektorsejt populációkat. Azonosították és jellemezték a hemocita differenciálódás szabályozásában részt vevő új hemocita specifikus gént és a hemocita specifikus transzmembrán-receptorfehérjéket.

A *Monostori Éva* vezette egység új kutatási irányként a humán limfociták jelátviteli folyamatainak molekuláris szintű tanulmányozását végzi. Ennek során befejezték a T sejt receptor egyik alegysége funkcionális vizsgálatát.

Az Emlőssejt Genetikai Csoportok közül *Venetianer Anikó* és munkatársai megállapították, hogy a specifikus receptorok jelenléte a hormonok hatásának szükséges, de nem elégséges láncszeme eger-sejtekben, valamint azt, hogy a dexametazon rezisztens hepatóma sejtek génkifejeződése megváltozik. Kimutatták, hogy az albumin és az alfa-fetoprotein gén transzkripciója a gének 5'-régijének specifikus hipometilációjával és megváltozott kromatinszerkezetével jár együtt. Sejtek stressz válaszát vizsgálva stabil hőrezisztens variánsaikban nemcsak egyes hő-sokk fehérjék mennyisége nőtt meg, hanem a funkcionális P-glikoprotein szintje is, aminek következtében e variánsok multidrog-rezisztensekké váltak. Először állítottak elő olyan mutáns sejtvonalat, amely nem termel köztes méretű filamentumokat, mégis életképes.

A *Raskó István* által vezetett csoport jelentős szerepet vállalt a molekuláris genetikai módszerek orvosi alkalmazásának hazai elterjesztésében. Az utóbbi időkben figyelmük részben a sejtosztódás szabályozásának genetikai jellemzésére irányul, illetőleg új kezdeményezésként módszert dolgoztak ki régészeti csontleletek molekuláris genetikai vizsgálatára.

A *Hadlaczky Gyula* által vezetett Kromoszóma Csoport az SZBK és a Genetikai Intézet egyik legnagyobb sajtóvisszhangot is kiváltó tudományos sikerét könyvelheti el. Egy kanadai céggel történt szerződés és együttműködés keretében kidolgozták a mesterséges emlős-kromoszómák élő sejtekben történő célirányos építésének módszerét. Az így létrehozott

mesterséges egérmikroszómák képesek nagyméretű, hasznos genetikai információ befogadására és működtetésére. Ipari méretekben tisztíthatók, genetikailag stabilak, más fajok sejtjeibe átvihetők. Szerkezetük és működőképességük megőrzése mellett megtermékenyített petesejtbe injektálva jelenlétükben egészséges állatok hozhatók létre. A mesterséges kromoszómával történő kromoszómaszám-változás nem okoz rendellenességet. A kromoszómaépítési módszer általánosan alkalmazható különböző emlősfajok mesterséges kromoszómainak létrehozására, előre meghatározott DNS-szakaszokkal és genetikai információtartalommal. Előállították az emberi mesterséges kromoszómák prototípusait, amelyek alapul szolgálhatnak egy új, biztonságos, nagy hordozókapacitású génterápiai vektorrendszer kifejlesztésére. A tudományos közleményeken túl a csoport aktivitásának köszönhetően az SZBK 23 (8 elfogadott, 15 bejelentett) mesterséges kromoszóma tárgyú nemzetközi szabadalom tulajdonosa.

\*\*\*

Az Intézet jelenkori tudományos sikereinek elismerését jelentette az intézetvezetés által is támogatott EMBO felmérés írásos anyaga is.

Az Intézet legnagyobb perspektivikus hátránya az, ami ugyanakkor előnye is: a „beállt”, nemzetközi szinten is sikereket produkáló csoportrendszer. Ebben a rendszerben a szenior kutatók nemzetközi kapcsolatrendszerüket is felhasználva sikeresen pályáznak és nyernek el a gondtalan kutatáshoz szükséges pályázati pénzeket. Amilyen frusztrációt jelent a szenioroknak a folyamatos pályázás és jelentésírás – ami már-már lehetetlenné teszi számukra az effektív tudományos munkát – annyira előnyös ez a szituáció a csoportokban dolgozó fiatal generáció számára. Miután a Genetikai Intézet légköre az autokratikus témavezetést gyakorlatilag lehetlenné teszi, így a fiataloknak az adott projekten belül szabad lehetőségük lenne „szárnyalni” és saját ötleteiket is megvalósítani. Ezt a lehetőséget azonban, úgy érzem, a Genetikai Intézet fiataljai közül kevesen használják ki. Nagyon kevés azoknak a fiataloknak a száma, akik mernek, és önbizalmuk is van az általuk kigondolt teóriák, ötletek kísérletes megvalósításának végrehajtásához. Ez az elkényelmésedés ahhoz is vezet, hogy miután a szeniorok figyelme mással van lekötve, az igazán új témák megjelenése a Genetikai Intézet utóbbi éveiben mintha hiányozna. Űde színfolt ezen a téren az *Andó István* által vezetett Immunogenetikai Csoport újszerű vizsgálati megközelítése a veleszületett immunitás törzsfajlás során megőrzött jellegzetességeinek megismerésére.

Jelenlegi helyzetünkben két stratégia alkalmazása bizonyulhatna sikeresnek. Az egyik – amelyet az BU Center of Excellence pályázat megnyerése után alkalmazni szerettünk volna – azt a célt kívánta megvalósítani, hogy külföldről alkalmazzunk fiatal posztdoktorokat új témák újszerű megközelítésének bevezetésére. Sajnálatos módon eddigi tapasztalataink szerint ez a koncepció minden valószínűség szerint nem megvalósítható. Nemcsak hogy nyugati *postdoc*-ok nem jelentkeznek a meghirdetett pozícióra, hanem a följánlott PhD-ösztöndíjainkat sem tudjuk odaitélni, még a környező országokból jövő jelentkezőknek sem, a csekély érdeklődés miatt. Marad a második stratégia. Miután Intézetünk már a 70-

es évek óta a tudományos világ és szűkebben Európa része (és nekünk nem szabtak 7 éves munkavállalási moratóriumot a nyugati országok), az Intézetben fokozatot szerzett fiataljaink igen kelendő exportcikknek bizonyultak a nyugati laboratóriumok számára. Célunk az, hogy a Nyugaton tudományosan sikeresnek bizonyult, megbecsülést szerzett fiataljainkat „haza csábítsuk”. Ennek a feltételei azonban csak részben adóttak. Bár az akadémiai intézeti konszolidáció következtében az elmúlt években először nyílt arra lehetőségünk, hogy a Genetikai Intézetnek saját felhasználású, nem „címkezett” pénze legyen, ennek a bevételnek a rendszeressége azonban a jövőben nem látszik biztosítottnak, miután az SZBK és a Genetikai Intézet is felhasználta a konszolidációval kapott extra anyagiakat. Mégis, van olyan keretünk, amelyet adott esetben az „intézeti bölcsesség” megítélése és bírálata után csoportalapításra odaadhatnánk külföldről visszatérni szándékozó kollégáinknak. Az sem okozna problémát, hogy az újonnan alakult csoportokba PhD-ösztöndíjasokat, illetve segédszemélyzetet biztosítsuk.

Nehezebb kérdés a kutatói fizetés. Bár a kutatói fizetések utóbbi emelése a közalkalmazotti törvény bevezetése óta a második lényeges fizetésemelés, kutatói fizetéseink változatlanul 1/5-ét, 1/10-ét érik (még vásárlóerőben is) a nyugaton elérhető fizetéseknek. Ily módon a hazatelepülni szándékozókban mindenképpen kell lenni egy kis „kalandváagnak”. A Genetikai Intézet jövőjét, a kutatók nyugodt kutatási feltételeinek megteremtése mellett, nagymértékben befolyásolja az, hogy mennyire elégedettek helyzetükkel a kutatást elősegítő személyzet tagjai. A genetikai kutatómunka kifejezetten asszisztensigényes tudományterület. Ily módon tehát a kutatási segédszemélyzet fizetésemelésére nem jelent megoldást az általam „cipőgyári szemléletnek” nevezett gyakorlat, amely szerint: „küldd el a személyzet felét, és a megmaradó béreket használd fizetésemelésre”. Ezzel a stratégiával ugyanis az Intézet kutatóintézeti jövője sérül. Megoldást kell találnunk erre a fontos problémára az elkövetkezendő hónapokban.

Az élettudományi trendeknek megfelelően a genetikában is egyre inkább a jól felszerelt, automatizált, nagy műszerekkel rendelkező centrumok lehetnek csak sikeresek. Miután ezek a felszerelések rendkívül költségesek, ezért beszerzésük és működtetésük csak össz-SZBK szinten képzelhető el. Ennek a koncepciónak a terméke az SZBK-ban már működő DNS-szekvenáló, a DNS Chip, illetőleg az ez évben beinduló MALDI laboratóriumok. Feltétlenül szükséges lenne egy bioinformatikai labor beindítása, melynek első részegysége, a proteinszerkezetet analizáló egység már beindult.

A nagy műszerek mellett teljesen elértéktelenedett a harmincéves elhasználódás miatt a mindennapi labormunkához nélkülözhetetlen középműszer-parkunk. Míg hazai és nemzetközi pályázatokból könnyebben nyílik lehetőség nagy értékű műszerek beszerzésére, addig ezeknek a néhány milliós, esetenként néhány százezer forint értékű műszereknek a felújítása, beszerzése jelenleg még nem megoldott.

Jelentős az a szerep, amit a Genetikai Intézet vállalt a hazai genetikai oktatás elterjesztése terén. A Genetikai Intézet eddig hat professzort adott a magyar felsőoktatásnak. Volt munkatársaink közül *Sík Tibor*, *Orosz László*, *Fachet József*, *Szabad János*, *Maróy Péter*, *Putnoky Péter* oktatott, vagy

oktat ma is tanszékvezetőként az ország különböző egyetemein. Kezük alól több generáció került ki, ezek tagjai a legmodernebb genetikai ismeretekkel kezdhették intellektuális pályájukat. Munkatársaink közül számosan érték el a világ különböző laboratóriumaiban jelentős tudományos sikereket. Közülük *Gál András*, *Koncz Csaba*, *Kondorosi Ádám*, *Maliga Pál*, *Zákány József* neve kiemelendő. *Dudits Dénes* akadémikus, az SZBK jelenlegi főigazgatója is a Genetikai Intézet volt munkatársa.

Az Intézet kutatóinak eredményes munkáját számos hazai és nemzetközi tudományos és társadalmi elismerés kíséri. Az első igazgató, majd főigazgató, *Alföldi Lajos* akadémikus Állami Díjban részesült. Az SZBK jelenlegi főigazgatója, *Dudits Dénes*, Széchenyi- és Körber-díjas, *Hadlaczky Gyula* Széchenyi-díjas. A szintén Széchenyi-díjjal jutalmazott akadémikus, *Kondorosi Ádám* tagja az EMBO-nak is. Kutatóink közül tizenegy kapott Akadémiai Díjat és hét Akadémiai Ifjúsági Díjat.

Az Intézet jövője szempontjából fontos megvizsgálni a Genetikai Intézetben a kutatói utánpótlás helyzetét. Intézetünkben jelenleg 2 akadémikus, 7 tudomány doktora, 10 tudomány kandidátusa és 17 PhD-fokozattal rendelkező kutató dolgozik, valamint 12 PhD-hallgató és 17 egyetemi hallgató végzi itt tudományos munkáját. A fiatalok száma első ránézésre elégségesnek tűnhet. A problémát ott látjuk (de lehet, hogy ez csak jómagam és az Intézet szeniorjai előregedésének a jele), hogy ezek közül a fiatalok közül viszonylag kevesen látszanak alkalmasnak arra, hogy a Genetikai Intézetben hasznos kutató váljon belőlük.

Örvendek az, hogy a kezdeti, az SZBK ellen megnyilvánuló egyetemi rossz érzéseket az évek során sikerült megszüntetnünk, és mára már a Genetikai Intézet hat munkatársa Széchenyi professzor, ők rendszeresen oktatnak a Szegedi Tudományegyetem természettudományi vagy orvosi karán. Nagy segítség számunkra, a kutatói utánpótlás biztosítása szempontjából, az SZTE TTK és Orvoskar rokon intézeteivel kialakított oktatási-kutatási együttműködés. Ma már minden szenior kutató jól felfogott érdeke, hogy valamely egyetemi tanszéken fő- vagy speciálkollégiumot tartson.

A Genetikai Intézet optimista intézet, és a harminc évvel ezelőtti megalakuláskor jellemző kollektív szellem máig megmaradt. Az Intézet kollektívája a harminc év alatt példamutatóan vizsgázott kollegialitásból, egymás javára történő, akár anyagi lemondásból. Meggyőződésem, hogy a kiváló tudományos elmék mellett csak egy jó szellemű intézet képes a következő, sikeres harminc évre.