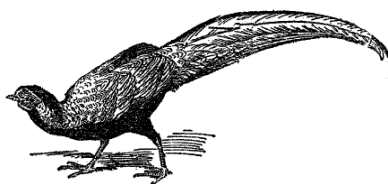


Kulcsszavak: *mikrovezikula, sejtek közötti kommunikáció, terhesség*

IRODALOM

- Andreola, Giovanna – Rivoltini, L. – Castelli, C. – Huber, V. – Perego, P. – Deho, P. – Squarcina P. – Accornero P. – Lozupone F. – Lugini L. – Stringaro A. – Molinari, A. – Arancia, G. – Gentile, M. – Parmiani, G. – Fais, S. (2002): Induction of Lymphocyte Apoptosis by Tumor Cell Secretion of FasL-Bearing Microvesicles. *The Journal of Experimental Medicine*. 195, 10, 1303–1316.
- Coleman, Mathew L. – Sahai, EA. – Yeo, M. – Bosch, M. – Dewar, A. – Olson, MF. (2001): Membrane Blebbing During Apoptosis Results from Caspase-Mediated Activation of ROCK I. *Nature Cell Biology*. 3, 4, 339–345.
- Distler, Jüngel H. – Pisetsky, D. S. – Huber, L. C. – Kalden, J. R. – Gay, S. – Distler, O. (2005): Microparticles As Regulators of Inflammation: Novel Players of Cellular Crosstalk in the Rheumatic Diseases. *Arthritis & Rheumatism*. 52, 11, 3337–3348.
- Freyssinet, Jean-Marie (2003): Cellular Microparticles: What Are They Bad Or Good for? *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 1, 7, 1655–1662.
- Johnstone, Rose M. (2006): Exosomes Biological Significance: A Concise Review. *Blood Cells, Molecules and Diseases*. 36, 2, 315–321.
- Kiss Attila András – Pap E. – Falus A. – Pállinger É. (2008): Mikrovezikulumok immunológiai szerepe az anya–magzat kommunikációban. *Magyar Nőorvosok Lapja*. 71, 269–276.
- Pap Erna – Pállinger É. – Falus A. – Kiss A. A. – Kittel A. – Kovács P. – Buzás E. I. (2008): T Lymphocytes Are Targets for Platelet- and Trophoblast-Derived Microvesicles During Pregnancy. *Placenta*. 29, 9, 826–832.
- Pap Erna – Pállinger É. – Pásztói M. – Falus A. (2009): Highlights of a New Type of Intercellular Communication: Microvesicle-Based Information Transfer. *Inflammation Research*. 58, 1–8.
- Ratajczak, Janina – Wysoczynski, M. – Hayek, F. – Janowska-Wieczorek, A. – Ratajczak, MZ. (2006): Membrane-Derived Microvesicles: Important and Underappreciated Mediators of Cell-to-Cell Communication. *Leukemia*. September 2006. 20, 9, 1487–1495. Epub 20 July. Review.
- Redman, Christopher W. – Sargent, Ian L. (2007): Microparticles and Immunomodulation in Pregnancy and Pre-Eclampsia. *Journal of Reproductive Immunology*. 76, 1–2, 61–7.
- Redman, Christopher W. – Sargent, Ian L. (2008): Circulating Microparticles in Normal Pregnancy and Pre-Eclampsia. *Placenta*. 29, 5, 73–77.
- Szekeres-Barthó Júlia (2005): A terhesség immunogenomikai vonatkozásai. *Magyar Tudomány*. 6, 708–713.
- Théry, Clotilde – Zitvogel, L. – Amigorena, S. (2002): Exosomes: Composition, Biogenesis and Function. *Nature Reviews Immunology*. 2: 569–579.
- Valadi, Hadi – Ekström, K. – Bossios, A. – Sjöstrand, M. – Lee, JJ. – Lötvall, JO. (2007): Exosome-Mediated Transfer of MRNAs and MicroRNAs Is a Novel Mechanism of Genetic Exchange between Cells. *Nature Cell Biology*. 9, 6, 654–659.
- Vanwijk, Marja J. – Nieuwland, R. – Boer, K. – Van Der Post, J. A. M. – Vanbavel, E. – Sturk, A. (2002): Microparticle Subpopulations Are Increased in Preeclampsia: Possible Involvement in Vascular Dysfunction? *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 187, 450–456.



ADA JONAT NOBEL-DÍJA AZ ÉLET KÉMIÁJÁÉRT

Hargittai Magdolna

az MTA levelező tagja, kutatóprofesszor,
MTA–BME Anyagszerkezeti és Modelllezési Kutatócsoport, Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi
Egyetem Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék

Nobel-díj az élet kémiájáért címmel írt a *BBC News* a díjátadást követő napon a kémiai Nobel-díjról. A „riboszóma szerkezetének és működésének kutatásáért” Venkatraman Ramakrishnannak, Thomas A. Steitznek, és Ada E. Jonatnak (Yonath) ítelték a 2009-es kémiai Nobel-díjat. A riboszóma hatalmas molekularendszerének (kb. 2,5 megadalton molekulásúllyal), valóban kulcsszerepe van: ez a sejtek „fehérjegyára”. A riboszóma fordítja le a DNS által hordozott genetikai információt a transzfer-RNS közvetítésével, majd ennek az információnak a birtokában szintetizálja a fehérjéket. Az ezévi díj ismertetését a kémiai Nobel-díj bizottság Charles Darwin 1869-ben publikált fejlődélméletének említésével kezdi, utalva arra, hogy ez a díj a harmadik azon díjak sorában, amelyek bizonyítják, hogy Darwin elképzelései helyesek voltak. Az első Francis Crick, James Watson és Maurice Wilkins 1962-es Nobel-díja volt, a DNS szerkezetének meghatározásáért. A második Roger Kornberg díja 2006-ban, annak eldöntéséért, hogyan másolódik az információ a hírvívő (messenger) RNS-molekulákra. Végül, a mostani Nobel-díj azt fedi fel, hogyan történik az a lépés, amelyben a genetikai információ a DNS-ből eljut a fehérjékhez; ahogy a Nobel-bizottság

írja: „hogyan jelenik meg bennünk, nemcsak mint hallás, érzékelés és ízlelés, vagy izmok, csontok és bőr, hanem mint gondolatok és beszéd is.”

Ada Jonattal évekkkel ezelőtt ismerkedtem meg, és felvettem vele egy beszélgetést, amely a *Candid Science* című könyvsorozatunkban jelent meg (Hargittai I. – Hargittai M., 2006). Célratoró, hatalmas energiával rendelkező egyéniség; enélkül nem járhatta volna be azt az utat, amelyet megtett. Jeruzsálemben született 1939-ben, szülei Lengyelországból emigráltak az akkori Palesztinába. Tizenegy éves volt, amikor édesapja meghalt, és Ada ettől kezdve állandóan dolgozott a tanulás mellett, fiatalabb gyerekeket korrepetált, kishúgáról gondoskodott. Így emlékezett vissza erre az időre: „Soha nem volt időm semmire, mert iskola előtt és iskola után mindig volt valami tennivalóm.” Másik gyermekkori emléke az, hogy mindig többet akart tudni; soha nem volt neki elég, amit az iskolában tanult, amikor csak lehetett, az iskolai könyvtárban hozzáolvasott a tanult anyaghoz. Gimnázium után a jeruzsálemi Héber Egyetem kémia szakára jelentkezett, és felvették, annak ellenére, hogy igen nehéz volt bejutni. A biokémia és biofizika érdekelte elsősorban, MSc-fokozatot biofizikából szerzett. Doktori munkája

a Weizmann Intézetben a kollagén szerkezetvizsgálata volt. Kétéves amerikai posztdoktori munka után beindította saját fehérjekristallográfia csoportját; elsőként Izraelben. Évekig tartott, amíg a csoportnak publikálható eredményei lettek.

Az 1970-es évek elején találkozott először a riboszómával, amikor együttműködést alakított ki az intézetükben Michel Ravellel. Rajta keresztül ismerkedett meg Paul Siglerrel, aki akkor a Chicagói Egyetemen (később a Yale-en) a szerkezeti biológia egyik úttörője volt. Sigler laboratóriumában töltött egy évet, és ott próbált először kristályt növesztetni a riboszómából, sikertelenül. Berlinben, a Max Planck Intézetben, Heinz-Günter



Ada Jonat Budapesten, 2004-ben (Hargittai Magdolna felvétele)

Wittmann is a riboszómával foglalkozott, és meghívta, hogy dolgozzon velük. Jonat, látván, hogy a berlini intézetnek milyen nagy mennyiségű aktív és tiszta riboszómája volt, javasolta, hogy próbálják meg a kikristályosítást. Szerencséjére a berlini kollégák támogatták ezt a próbálkozást, még ha nem is kecsegtetett sikerrel. Sokan reménytelennek tartották ezt a vállalkozást – és okkal. A riboszóma óriási és bonyolult RNS-fehérjekomplex. Két részből áll, az ún. nagy alegységből és a kis alegységből. Egy emberi riboszóma nagy alegységében három RNS-molekula és körülbelül ötven fehérjemolekula van, míg a kis alegységében egy RNS- és harmincöt körüli fehérjemolekula. Ez azt jelenti, hogy összességében több ezer nukleotid és ugyancsak több ezer aminosav van bennük, vagyis, sok százezer atom; ezek helyzetét akarták meghatározni. Nem lehet csodálkozni azon, hogy a legtöbben

szkeptikusak voltak vállalkozását illetően, de Jonatot ez nem zavarta. Ahogy mondta: „Arra gondoltam, ha nem sikerül, legfeljebb olyan hírességek előkelő csoportjához fogok csatlakozni, mint Francis Crick, James Watson, Aaron Klug, Alex Rich és mások. Tudtam, hogy számomra ez a nagy lehetőség. Nagyon gondosan kezdtem hozzá, figyelembe véve, hogy a kristályosítás nehézségeit egyrészt a riboszóma heterogén jellege okozza, másrészt pedig az, hogy könnyen elbomlik. Mindent elolvastam a riboszóma irodalmából, amit csak találtam, a legregrebbi munkáig. Különösen érdekelték azok a módszerek, amelyeket a riboszóma tartósítására fejlesztettek ki; ez

alapvető a kristályosításhoz. Néhány hónap múlva már voltak mikrokristályaink – de aztán legalább négy évbe telt, amíg sikerült az első használható diffrakciós felvételeket elkészíteni. Első cikkünk az 1980-as évek elején jelent meg, és azóta egyfolytában a riboszómával foglalkozunk.”

A hosszú évek során Jonat és munkatársai mindent megpróbáltak, hogy stabilizálni tudják a riboszómát ahhoz, hogy jó minőségű felvételt tudjanak róla készíteni. Baktérium-riboszómákat vizsgáltak, és olyan baktériumokat választottak, amelyek nehéz körülmények között is léteznek, és ezért feltehetően riboszómájuk is ellenállóbb, mint másoké. Ezért hóforrásokból és a Holt-tenger erősen sós vizéből gyűjtöttek mintákat. Végül, az 1990-es évek elejére sikerült jó minőségű felvételeket készíteni, és ezzel azt sugallták, hogy mégsem lehetetlen, hogy meghatározhatók

a riboszóma szerkezetét. Pedig ekkor még komoly akadályok álltak előttük. Így például, hiába voltak a kristályok már hibátlanok és a diffrakciós felvételek elég jók, az ún. fázisprobléma miatt nem tudták azokat értelmezni. Közben, Jonatékat eredményei nyomán, egyre több kutatócsoport kezdett a témával foglalkozni. A fázisproblémát a Yale Egyetemen Thomas Steitz és csoportja oldotta meg, és ők publikálták az első kristályszerkezetet 1998-ban, ami azonban még nem volt elég nagy felbontású ahhoz, hogy az atomi helyzeteket meghatározhatják. Óriási verseny kezdődött – vagy inkább folytatódott – a vezető kutatócsoportok között. Végül, a három díjazott nagyjából egy időben, 2000 őszén publikált olyan szerkezeteket, amelyek már az atomi helyzeteket is megadták. Steitz és csoportja a nagy alegység, míg Jonat és Venkatraman Ramakrishnan a kis alegység szerkezetét határozta meg nagy felbontásban. A továbbiakban fokozatosan értelmezték, hogyan is történik, lépésről lépésre, a fehérjeszintézis a riboszómában. Megállapították, hogy a peptidok és ezekből a fehérjék képződése a nagy alegységben történik, mégpedig hihetetlenül gyorsan. Venkatraman Ramakrishnan fedezte fel a kis alegység szerepét. Megállapította, hogy ez az alegység „fordítja le” a DNS és RNS által hordozott információt a fehérjék nyelvére.

Riboszóma minden élő szervezetben van, de a különböző fejlettségű szervezetekben különbözőek, és éppen ez teszi ismeretüket felbecsülhetetlenné új antibiotikumok kifejlesztésében. Az antibiotikumok a riboszóma különböző részeihez kapcsolódhatnak, és így azok működését, vagyis fehérjetermelését megakadályozhatják; és így a baktérium elhal. Ugyanakkor ezek az antibiotikumok az emberre nem hatnak, ezért használatuknak nincs

mellékhatása. Egyes, így tervezett antibiotikumok már a klinikai kipróbálás stádiumában vannak. Ma már azt is tudják, hogy az eddig alkalmazott antibiotikumok egy része is a riboszóma működésének akadályozásával fejt ki hatását.

A riboszóma a legnagyobb aszimmetrikus rendszer, amelynek a szerkezetét valaha meghatározták. Azonban, évekkel ezelőtt, Jonat és munkatársai a nagy alegységben kétfogású forgási szimmetriát figyeltek meg, éppen a működés szempontjából döntő molekuláris részben. Az évek során kiderült, hogy ez a szimmetria minden eddig meghatározott riboszóma szerkezetére jellemző. A felismerés Jonatékat is meglepte, de idővel rájöttek arra, hogy ennek a riboszóma működése szempontjából van jelentősége. Megint Jonat szavaival:

„Ez a szimmetria a nagy alegység aktív centruma körüli területen jelentkezik, azon helyek között, ahol a transzfer RNS-ek az aminosavakkal belépnek, és ahol a felépülő aminosavlánc kilép. Eredetileg nem értettük, miért alakult ki ez a szimmetria, de aztán rájöttünk, hogy a peptidkötés sztereokémiája igényli ezt. Az aminosavakkal bejövő transzfer RNS-nek és az épülő és kifelé haladó fehérjének igazodniuk kell egymáshoz, és ezt biztosítja ez a dinamikus forgási szimmetria. Amikor a szimmetria dinamikus voltáról beszélünk, akkor az egész katalitikus esemény dinamikájára utalok. Több mint egy évbe tellett, amíg meg tudtuk győzni önmagunkat, hogy ez a szimmetria valóban létezik. Ez, persze, még gyönyörűbbé teszi a szerkezetet. Eredetileg nem volt nagy sikerünk ezzel a megfigyeléssel. A Yale-csoportnak más elképzelése volt a kémiai katalízis lefolyásáról, és sokat vitáztunk erről. Végül mindenki elfogadta az általunk javasolt mechanizmust, amely feltételezi a szerkezetben az aktív rész

körüli dinamikus kétfogású forgási szimmetriát. Az is kiderült, mi volt az oka a véleménykülönbségnek. A mi vizsgálataink fiziológiai körülmények között folytak, míg a Yale-csoport olyan körülmények között dolgozott, amelyek távol voltak a fiziológiai feltételektől, és ezért volt a rendszerükben jelentős rendszertelenség a működés szempontjából fontos helyzetekben.”

Ada Jonattal 2004-ben beszélgettem. Természetesen megkérdeztem tőle, hogy milyen esélyt lát a Nobel-díjra? A következőt válaszolta: „Kihagyhatnánk ezt a kérdést? Nagyon zavarba hoz. Amikor sikerült az első mikrokristályt előállítanom, találkoztam egy svéd professzorral, aki a szerkezeti biológia egyik alapító atyja volt. Abban az időben nagyon keményen dolgoztam, alig aludtam valamit. Láttam rajtam, hogy sápadt és nyüzögök, ezért megkérdezte, mi van velem. Mondtam, hogy lehet, hogy van riboszóma-kristályom. Rámnézett, és azt mondta: *ez Nobel-díjas projekt...* Mindez még a munka legelején történt. Soha nem beszéltem erről, de nem is feledkeztem meg róla; azóta állandóan velem van ez a gondolat. Amikor az első nagyfelbontású eredményeinket megkaptuk, a Nobel-díj kérdése ismét előjött. Tudom, hogy ez a kutatás már évek óta a figyelem középpontjában van, tehát nem lennék őszinte, ha nem vallanám be, hogy igen, tudom, hogy elvileg ez elképzelhető.” A díj kihirde-

tése után az egyik hírügynökségnek a következőt mondta Jonat: „Amikor szólt a telefonom, és megláttam a 46-os számot, Svédország országkódját, arra gondoltam, most már tényleg túlzásba viszik a viccelődést. De a hívó akcentusa nagyon svéd volt, komolyan hangzott, úgyhogy el kellett, hogy higgyem, ez valódi hír!”

Jonattól azt is megkérdeztem, hogy volt-e a munkájában valaha is hátránya abból, hogy nő. Ezt válaszolta: „Nem. Talán csak annyi, hogy időnként azt éreztem, többet várnak tőlem, mint amennyit egy férfitől várnának ugyanebben a pozícióban. A pályám elején, mivel tapasztalatlan voltam a krisztallográfiában, nagyon lassan haladtam, de ennek semmi köze nem volt ahhoz, hogy nő vagyok. Abban az időben egyszer nem kaptam meg a várt előléptetést a Weizmann Intézetből, és az egyik professzor megjegyezte, hogy nem félnék attól, hogy elmegyek, mivel a férjem is ott dolgozik. Ezt, persze, nem értékeltem.”

Élete legnagyobb kihívásairól a következőket mondta: „Tudományosan a riboszóma kristályosítása óriási kihívás volt, személyesen pedig az az időszak, amikor édesapám meghalt. Néhány évvel ezelőtt előadást kellett tartanom az unokám óvodájában a riboszómáról. Az hihetetlenül nehéz volt.”

Kulcsszavak: *kémiai Nobel-díj, Ada Jonat, riboszóma szerkezete, fehérjeszintézis, női tudósok*

IRODALOM

Hargittai, Magdolna (2006): Ada Yonath. In: Hargittai István – Hargittai Magdolna: *Candid Science VI*:

More Conversations with Famous Scientists. Imperial College Press, London, 389–401.

REGIONÁLIS EGYENLŐTLENSÉGEK a kelet- és közép-európai kutatási térségben

Horváth Gyula

az MTA doktora, igazgató, egyetemi tanár,
MTA Regionális Kutatások Központja, Pécsi Tudományegyetem Közgazdaságtudományi Kara
horvath@rkk.hu

Bevezetés

Európa csökkenő világgazdasági befolyásának egyik oka a kutatási kapacitások és a humán erőforrások fejlettségének szemmel látható elmaradása a versenytárs Amerikai Egyesült Államok mutatóitól. E hiányosságok felszámolásának programját fogalmazta meg az Európai Unió lisszaboni stratégiája.

Európa jövőbeli fejlődésének egyik kulcsa, hogy a növekedési tényezők hogyan helyezkednek el a kontinens különböző régióiban. A kontinens versenyképességben megmutatkozó lemaradásának egyik összetevője a K+F nagymértékű területi differenciáltsága. Ma Európa versenyképességét általában is kedvezőtlenül befolyásolja a gyenge térségi kohézió, a modern térformáló erők túlzott térbeli koncentrációja. A magas hozzáadott értéket előállító tevékenységek Európában a London–Párizs–Milánó–Berlin–Amszterdam ötszög területére összpontosulnak. Az innovatív iparágak területi elhelyezkedése még a legfejlettebb uniós tagországokban sem egyenletes, a nemzeti centrumtárségek súlya meghatározó mind a K+F-kapacitásokban, mind pedig a csúcstechnológiai ágazatokban és a fejlett szolgáltatásokban. A kelet-közép-európai országokban sem különb a helyzet, sőt a

rendszerváltozást követően a koncentráció mértéke erőteljesebb lett.

E dolgozat célja a K+F-kapacitások területi szerkezetében megmutatkozó területi különbségek feltárása hat nagy- és közepes méretű kelet-közép-európai uniós tagállamban. Alaphipotézisünk, hogy a túlzott szellemi polarizáció hátráltatja a területi kohézió erősödését, a gazdasági elmaradottság mérséklését szolgáló gazdaságfejlesztési stratégiákban a K+F dekoncentrációjának jelentős szerepet kell kapnia. A nemzeti fejlesztési tervek operatív programjai ma még nem erre mutatnak. A lisszaboni kritériumok között a kutatás-fejlesztés erősítése jelentős hangsúlyt kapott. Ugyanakkor kevés szó esik arról, hogy a szellemi potenciál, a K+F-kapacitások és a tudásintenzív ágazatok regionális megoszlása egyenetlen, az európai régiók nagy részében az innovatív fejlődés feltételei ma még nincsenek jelen. A tudomány és a fejlesztés erőteljesen differenciált térbeli elrendeződésének tulajdonítható a tervezett lisszaboni mutatók teljesítésében megmutatkozó kudarc egyik oka.

1. Szellemi potenciál és regionális fejlődés

Európa fejlődésében a gazdasági és társadalmi innováció előállításának és terjesztésének intézményei a középkor óta fontos szerepet