

EGY NOBEL-DÍJAS PORTRÉJÁHOZ: RICHARD HENDERSON

PORTRAIT OF A NOBEL LAUREATE: RICHARD HENDERSON

Hargittai István

az MTA rendes tagja, Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem
istvan.hargittai@gmail.com

Kulcsszavak: Richard Henderson, Laboratory of Molecular Biology, krio-elektronmikroszkópia, membránfehérjék, az alap kutatás haszna

Keywords: Richard Henderson, Laboratory of Molecular Biology, crio-electron microscopy, membrane proteins, benefits of fundamental research

A 2017. évi kémiai Nobel-díjat Jacques Dubochet, Joachim Frank és Richard Henderson kapta közösen az oldatbeli biomolekulák szerkezetének meghatározására alkalmazott krio-elektronmikroszkópia kifejlesztéséért. Az alábbi vázlatos, emberközeli portré Richard Hendersonról szól.

2000-ben három hónapot töltöttünk feleségemmel az angliai Cambridge-ben a Laboratory of Molecular Biology és Richard Henderson vendégeként. Kapcsolatunk Hendersonnal 1998-ban kezdődött, amikor felvettem vele egy beszélgetést egyrészt saját kutatásairól, másrészt az akkor általa „igazgatott” Laboratory of Molecular Biology (LMB) kutatóhelyről (Hargittai, 2002). Az igazgatott szót azért tettem idézőjelbe, mert az LMB igazgatójának lenni elsősorban azt jelenti, hogy segítse a kutatók munkáját, és legkevésbé azt, hogy belebeszéljen, mivel foglalkozzanak. Szolgálat volt, ami nem járt személyes előnyökkel, még csak különösebb presztízzsel sem a laboratóriumon belül. Kívül inkább, mert Henderson elődei a laboratórium igazgatójaként, sorrendben az elsőtől, a következők voltak: Max Perutz, Sydney Brenner és Aaron Klug, csupa nagy név, akkori vagy későbbi Nobel-díjas.

Henderson 1945-ben született, Edinburghban érettségizett és az Edinburghi Egyetemen kezdte meg egyetemi tanulmányait 1962-ben. Doktori kutatómun-



Richard Henderson 1998-ban Cambridge-ben a Laboratory of Molecular Biologyban (Hargittai István felvétele)

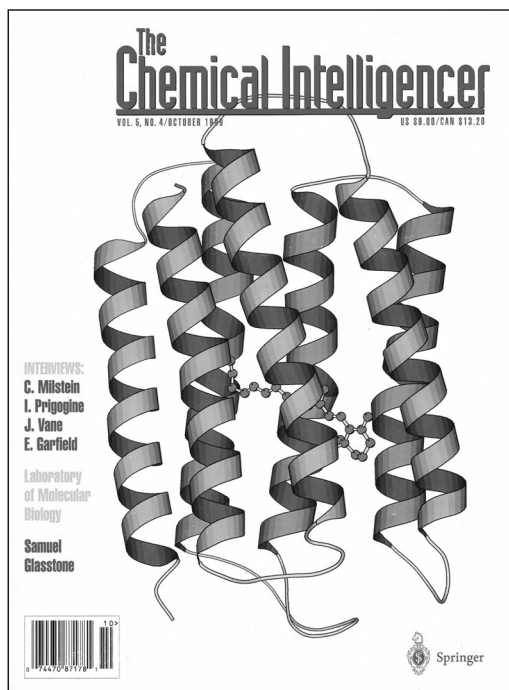
káját Cambridge-ben folytatta az LMB-ben, és azóta is ott dolgozik. Kivételt csak a Yale Egyetemen eltöltött hároméves posztdoktori munka jelentett. Az LMB tudományos ranglétráján fokozatosan emelkedett, és 1996 és 2006 között ő volt az LMB igazgatója, azóta saját kutatási programját vezeti. Az Edinburghi Egyetemen fizikát tanult, majd molekuláris biológiára váltott. Az LMB-ben David Blow kutatócsoportjában enzimek szerkezetét vizsgálta, a Yale Egyetemen fordult érdeklődése a membránfehérjék felé. Az LMB-be való visszatérése után Nigel Unwinnel együtt dolgoztak azon, hogy az elektronmikroszkópiát alkalmassá tegyék fehérjemolekulák szerkezetének meghatározására. Vizsgálataik tárgya többek között a bakteriorodopszin volt. Az LMB-ben az elektronmikroszkópia alkalmazásának nagy hagyományai voltak biológiai molekulák szerkezetének felderítésében. Aaron Klug, Henderson közvetlen elődje az LMB igazgatásában, 1982-ben kémiai Nobel-díjat kapott a krisztallográfiai elektronmikroszkópia kifejlesztéséért és fontos nukleinsav-fehérje komplexek szerkezetmeghatározásáért. Ezekre az előzményekre is alapozva, Henderson még ambiciózusabb célt tűzött ki maga elé, nevezetesen, a biológiai molekulák szerkezetének felderítését anélkül, hogy azokat ehhez a felderítéshez kristályszerkezetbe kellene zárni. A biológiai molekulák szerkezetünkben nem kristályos állapotban, hanem oldatban funkcionálnak. Az oldatbeli szerkezet felderítése jelentett olyan kihívást Henderson számára, amelynek megoldása végül a legnagyobb tudományos elismerést is meghozta számára.

Elismerésekben már korábban is bőven volt része. A Royal Society (London) 1983-ban választotta tagjává, az USA Tudományos Akadémiájának 1998-ban lett külföldi tagja. A Svéd Királyi Tudományos Akadémia Gregori Aminoff-díját Nigel Unwinnel megosztva 1999-ben nyerte el. Az Aminoff-díjat a legkiemelkedőbb krisztallográfiai felfedezésekért adják, és csak kivételes esetekben fordul elő, hogy ezt a díjat Nobel-díj kövesse. Clifford G. Shull, a neutrondiffrakciós krisztallográfia egyik úttörője 1993-ban kapott Aminoff-díjat, és ezt követte 1994-ben a Nobel-díj. A kvázikristályok felfedezője, Dan Shechtman 2000-ben kapott Aminoff-díjat majd egy tucat évvel előzte meg 2011-es Nobel-díját. Henderson várt a legtovább az Aminoff-díjtól a Nobel-díjig.

Henderson 1973 óta évtizedeken át dolgozott membránfehérjék, elsősorban a bakteriorodopszin szerkezetén. A bakteriorodopszin a baktériumokban fény által működtetett protonszivattyú, amelyet Walther Stoeckenius (1921–2013) és Dieter Oesterhelt (1940–) fedezett fel az 1960-as évek végén a Kaliforniai Egyetem San Franciscó-i részlegénél. Stoeckenius és Oesterhelt Németországból mentek Amerikába. Stoeckenius élete végéig ott maradt. Oesterhelt visszatért Európába, és együttműködést alakított ki Hendersonnal Cambridge-ben a kétdimenziós bakteriorodopszin kristály jellemzésére irányuló projektben. Amikor Oesterheltnek felajánlottak egy vezető állást a Max Planck Társaság Biokémiai Intézetében, Martinsriedben, visszatért Németországba. Oesterhelt részlegében és közvetlen

irányításával dolgozott Hartmut Michel, aki Johann Deisenhoferrel együtt meghatározta a fotoszintézis reakcióközpontjának háromdimenziós szerkezetét. Ezért 1988-ban kémiai Nobel-díjjal tüntették ki Michelt és Deisenhofert. Ebből a díjból részesült Deisenhofer főnöke, Robert Huber is, aki igyekezett hasznosítani magát Deisenhofer sikeresnek mutató kutatásaiban. Oesterheld elhárította, hogy neve szerepeljen a közös publikációkon, és így nem alakult ki az a dilemma, hogy négy személy közül kelljen három díjazottat kiválasztani 1988-ban. Ezt a történetet azért említem, mert igazságtalan lenne, ha Oesterheld neve feledésbe merülne (Hargittai, 2003).

Hendersonnál nem alakulhatott ki olyan etikai konfliktus, mint amilyen Deisenhofer és Huber között, mert a tehetséges fiatal kutatók az LMB-ben már korán függetlenséget élvezhetnek. Attól kezdve, hogy Henderson visszatért a Yale Egyetemről, önállóan vitte kutatásait. Ezek keretében szoros együttműködést alakított ki Nigel Unwinnel, de területeiket pontosan elhatárolták egymástól. Henderson fő témája a bakteriorodopszin héthélixes és fény által működtetett protonszivattyúja volt, és a szerkezet felderítésére irányult.



A *Chemical Intelligencer* 1999. októberi számának címlapja, amely a Henderson-interjú illusztrálta (Hargittai, 1999), a hét alfa-hélixszel és közepén a kromofórmolekulával (Richard Henderson szívességéből, a munkatársaival együtt közölt dolgozatból származó koordináták alapján, Grigorieff et al., 1996)

Henderson kutatási célja világos volt, és már „csak” a cél eléréséhez vezető utat kellett megtalálnia. A fő probléma a szerkezetmeghatározáshoz szükséges jó minőségű háromdimenziós membránfehérje-kristályok előállítására volt. Unwin, Henderson és más kutatók is, akik hasonló problémákkal küszködtek, együttműködéssel kifejlesztettek egy új módszert, amely atomi felbontású szerkezetmeghatározást tett lehetővé egy molekula vastagságú, tehát kétdimenziós fehérjekristályokra. A bakteriorodopszin ilyen kristályokat képez *in vivo*, és ezek alkalmasak voltak elektronmikroszkópos szerkezetmeghatározásra. Erre három rendszer esetében sor is került Henderson és akkori munkatársai – ma vezető kutatók fontos intézményekben – részvételével.

Az elektronkrisztallográfiának sok előnye van a röntgenkrisztallográfiával szemben. Közülük a legnyilvánvalóbb, hogy az elektron-anyag kölcsönhatás százezerszer nagyobb intenzitású, mint a röntgen-anyag kölcsönhatás. Ez teszi lehetővé, hogy egy 5000 molekulából álló egy molekula vastagságú membránfehérje olyan intenzitású diffrakciót hozzon létre, mint amilyenre a röntgensugár esetében legalább 50 milliárd molekula által felépített kristályra lenne szükség. Az elektronkrisztallográfia alapjait a fentebb már említett Aaron Klug dolgozta ki (Hargittai, 2002) ugyancsak az LMB-ben. A biológiai rendszerek elektronmikroszkópiájának következő fontos állomása volt a jelenlegi Nobel-díj egy másik kitüntetettjének a felfedezése 1982 körül. Jacques Dubochet, akkoriban az Európai Molekuláris Biológiai Laboratórium munkatársaként, egy cseppfolyós etánnal a cseppfolyós nitrogén hőmérsékletének közelébe hűtött rácson hirtelen mélyre hűtött egy vízréteget. Ezzel a hideg vízréteggel vették körül a fehérjét, amely így került az elektronmikroszkóp elektronsugarának útjába (innen a krio-elektronmikroszkópia kifejezés), és ezt a rendszert már olyannak tekinthették, mint amikor a fehérje vizes oldatban fordul elő a szervezetben természetes körülmények között. A harmadik díjazott, Joachim Frank elsősorban a leképezési technológia továbbfejlesztésével járult hozzá a kutatások sikeréhez, amivel a szerkezetmeghatározást nemcsak pontosabbá, hanem látványosabbá is tette. Ezen a ponton már az is nyilvánvalóvá válik, hogy mivel a membránfehérjék fontos idegi jelközvetítők és jelreceptorok, szerkezetük ismerete elvezethet gyógyszerek és más termékek kifejlesztéséhez.

Amikor Hendersonnal szorosabb kapcsolatba kerültünk 2000 körül, akkor már túl volt a mostani Nobel-díját eredményező kutatásain. Nem valószínű, hogy ne lett volna tisztában azok jelentőségével, de az LMB-ben annyi jelentős kutatás folyt, és annyi felfedezés született, hogy mi sem érzékeljük, Henderson mennyire fontos eredményeket tudhat már magáénak. Sokkal szívesebben beszélt az éppen megoldásra váró feladatairól. Elsősorban az foglalkoztatta, hogy a kis stabilitású fehérjék szerkezetét hogyan lehetne megbízhatóan meghatározni. Messze nem a teljes megoldást jelentette, de ígéretesnek tűnt, hogy még akkora kristályokra se legyen szükség, mint amilyeneket a membránfehérjék elektronmikroszkópiájá-

ban használtak. Az elektronmikroszkópia továbbfejlesztésével nemhogy ötezer molekulából álló együttes, hanem akár egyetlen molekula szerkezetfelderítését is el lehetne érni. Henderson elméleti tanulmányokat végzett, és megállapította, hogy elvileg az atomi felbontású szerkezetmeghatározást végső soron csak a besugárzás által a molekulában okozott sérülés korlátozza. Lehet kristály nélkül is szerkezetet meghatározni, de legalább tízezer „felvételt” kell hozzá elkészíteni, amit egyetlen molekula sem viselne el. Ehelyett tízezer molekuláról kell „felvételt” készíteni. Ezeknek a molekuláknak nem kell egy rendszert alkotniuk, mint amilyen az ötezer molekulából álló együttes, de a feladat nehézsége így sem elhanyagolható. Óriási kihívás ez az elektronmikroszkópiának.

Cambridge-i három hónapunk idején Henderson már néhány éve az LMB igazgatója volt, és a munkatársak között olyanok szerepeltek, mint Max Perutz, Aaron Klug és Cesar Milstein. A kérdés önkéntelenül adódott: mennyire nyomasztó ezeknek a Nobel-díjasoknak és más hírességeknek a jelenléte? Henderson kezdő kutatóként, amikor választania kellett a lehetséges munkahelyek között, meglátogatott több potenciális laboratóriumot. Az LMB akkori igazgatója Max Perutz volt, aki kedvesen fogadta, és végigvezette a laboratóriumon. Henderson látogatása szombatra esett, és mély benyomást tett rá, hogy az LMB-ben szombaton is nagyobb volt a nyüzsgés, mint más kutatóhelyeken egy hétköznapon. A nagyságok jelenléte csak akkor nyomasztó, ha nincs velük közvetlen kapcsolat. Ha a folyosókon és szemináriumokon lépten-nyomon találkozni lehet velük, ha a viszonylag zsúfolt ebédlőben az étkezőasztaloknál egymás mellé kerülnek velük, ha a kapcsolatok mindennaposak, akkor nem alakul ki nyomasztó érzés.

Az előléptetésekben, abban, hogy kit véglegesítenek, a laboratórium vezető munkatársaié a döntő szó. Azonban a fiatal kutatók kiválasztásáról és felvételéről nem a vezető munkatársak, hanem fiatalabb kutatók bizottsága dönt. Az igazgatónak alig van adminisztrációs szerepe, erre vannak az ügyintézők, az igazgatói tevékenység legnagyobb részét a munkatársakkal folytatott beszélgetések teszik ki. Az LMB öt évente számol be a teljesítményéről, és ezt a beszámolót szigorú elemzéseknek teszi ki a felügyeleti szerv, az Orvostudományi Kutatási Tanács. A jelentések megítélésétől függ a további támogatás, de erre csak öt évente kerül sor. Az LMB feladata alapkutatás, nem pénzt hozó projektek művelése és még csak nem is technológiatranszfer. Ez nem jelenti azt, hogy nem születnek szabadalmak, és nem kerülnek piaci értékesítésre termékek. Azonban a teljesítményt nem ezek alapján ítélik meg. A munkatársak kapacitásuk töredékében, és ez maximálva van, foglalkozhatnak konzultálással, ami esetenként akár nagyobb bevételt is jelenthet számukra, mint az LMB-ben kapott fizetésük. Cégeket is alapítottak munkatársak, akik aztán bizonyos esetekben jobbnak látták teljes tevékenységüket a céghez áthelyezni, de olyanok is vannak, akik a cégbeli tevékenységüket korlátozzák a maximált töredékkapacitáson belül. Az LMB licen-

cekből és jogdíjából származó bevétele az évek során növekedett, de továbbra is viszonylag kis részét teszi ki a teljes költségvetésnek.

Igazgatói megbízatásának lejártával Henderson visszatért a kutatómunkához, amit egyébként igazgatói tevékenysége alatt sem adott fel. Igazgatóként sohasem láttam, hogy lekezelt volna valakit, vagy hogy üzött vadként viselkedett volna, aki ki sem látszik a tennivalókból. Érdekelt, hogyan gazdálkodik az idejével. Elmondása szerint sokszor előfordul, hogy több tennivalója gyűlik össze, mint amennyit normálisan el tudna végezni. Nem vállal olyasmit, amit halasztgatnia kell, és csak később derül ki, hogy vissza kell mondania. Az elvállalt tennivalók között lehet például egy dolgozat lektorálása, amit nem lehetett visszautasítani. Akkor azt mondja magának, fordítok erre, mondjuk, két órát, és elvégzek belőle annyit, amennyi belefér a két órába. Személyes tapasztalatom, hogy Henderson korlátozott időráfordítása valamilyen feladatra mindig megérte, és valaki ülhetett volna a problémán esetleg két napot, és nem lett volna olyan eredményes, mint amilyen Henderson két órája, a hatékonyságról nem is beszélve.

Ott-tartózkodásunk idején többször is alkalmunk volt tapasztalni szerénységét és emberségét. Egy alkalommal az egyik vezető kutatóhoz voltunk Hendersonnékkal együtt vacsorára hivatalosak. Roppant nehéz estének ígérkezett, mert Hendersontól tudtuk, hogy vendéglátónk felesége halálos beteg, csak néhány hónapja van hátra. Nemcsak az ő kedvéért, hanem két gyerekük kedvéért is, kollégánk mindent elkövetett a normális életvitel érdekében, ameddig csak lehet. Nehezen tudnám megfogalmazni, hogy mi volt Henderson magatartásában, ami az estét természetessé és kellemessé tette, de mind tudtuk, amikor elkészöntünk, hogy mindannyiunkat az emberség élményével ajándékozott meg.

IRODALOM

- Grigorieff, N. – Ceska, T. A. – Downing, K. H. – Baldwin, J. M. – Henderson, R. (1996): Electron-crystallographic Refinement of the Structure of Bacteriorhodopsin. *Journal of Molecular Biology*, 259, 393–421. https://www.researchgate.net/publication/14526126_Electron-crystallographic_Refinement_of_the_Structure_of_Bacteriorhodopsin
- Hargittai I. (1999) MRC LMB Director Richard Henderson. *The Chemical Intelligencer*, October, 39–41., 64.
- Hargittai I. (2002): *Candid Science II – Conversations with Famous Biomedical Scientists* (ed. Hargittai M.). London: Imperial College Press, Chapter 19 *Richard Henderson*, 296–305., Chapter 20 *Aaron Klug*, 306–329.
- Hargittai I. (2003): *Candid Science III – More Conversations with Famous Chemists* (ed. Hargittai M.). London: Imperial College Press, Chapter 23 *Hartmut Michel*, 332–341., Chapter 24 *Johann Deisenhofer*, 342–353., Chapter 25 *Robert Huber*, 354–367.