

Nem mehet ki a divatból

Beszélgetés Novák Béla professzorral



Novák Béla 2007-ig a Műegyetem Mezőgazdasági Kémiai Technológiai Tanszékének egyetemi tanára volt, azóta az Oxfordi Egyetem Integrált Rendszerbiológiai Központjának vezető professzora és Biokémiai Tanszékének professzora; egy világszínvonalú rendszerbiológiai kutatócsoport vezetője. Kutatási területe a biológiai folyamatok, elsősorban a sejtszaporodás matematikai modellezése. 2016 májusában Budapesten tartott előadást – ez adott alkalmat találkozásunkra (amelyet végül e-mail-váltás követett). 2006-ban, az utolsó „budapesti napokban” Hargittai István beszélgetett Novák Bélával; az interjút – amelynek két részletét itt is olvashatják – kiindulópontnak gondoltam a mostani beszélgetéshez. Novák Béla műegyetemi csoportjának munkájáról és az újjáalakult csoport kutatásairól Sveiczzer Ákos és Horváth Anna számolt be lapunk februári számában.

– Az előadása reggelén eszembe jutott, hogy még sohasem beszélgettem oxfordi professzorral. Aztán módosítanom kellett – sohasem beszélgettem még oxfordi magyar professzorral, ilyen pedig sokkal kevesebb van –, mert 2007-ben találkozhattam Colin Blakemore-ral, mielőtt a Medical Research Council (MRC) vezetői székéből visszatért volna az egyetemre. Ő mondta, hogy „bár az Oxfordi Egyetemen a tanszékek között csak néhány száz méter a távolság, még az épületekben működő biztonsági rendszer is megnehezíti, hogy átjárjunk egymáshoz. Ki kell találnunk, hogyan hozhatjuk a kutatókat fizikai közelségbe az interdiszciplináris együttműködés érdekében.” Elképzelhető, hogy ennek a gondolatnak a jegyében alakult meg az Integrált Rendszerbiológiai Központ?

– Ezt a problémát többen felismerték, de nem az MRC, hanem a BBSRC (Biotechnology and Biological Sciences Research Council) tette meg az első lépést az Egyesült Királyságban. Nevezetesen, egy pályázat eredményeként ötéves támogatást adtak hat egyetem integrált rendszerbiológiai központjának (Edinburgh, Newcastle, Manchester, Nottingham, Imperial College London és Oxford). Ha jól tudom, ez a támogatás központként öt-tíz millió angol fontot jelentett öt évre. Kezdetől fogva tudtuk, hogy a támogatás nem hosszabbítható, mert a központoknak önfenntartóvá kell válniuk. Ez Oxfordban úgy valósult meg, hogy négy kísérletes csoporttal megpályáztam egy BBSRC LoLa (Long and Large) pályázatot, amely humán sejtek sejtciklusát vizsgálja rendszerbiológiai szemszögből. Ezt a pályázatot több mint hárommillió angol font támogatással elnyertük, és másfél éve dolgozunk rajta.

– Hogyan alakult ki a rendszerszintű gondolkodás a sejtbiológiában?

– A rendszerelméletet a huszadik század közepének tudományos gondolkodása teremtette meg; egyik kidolgozója Ludwig von Bertalanffy osztrák biológus volt. A rendszerszintű gondolkodás igen hamar teret nyert a biológia legkülönbözőbb területein, például a fizioológiában és az ökológiában. Annak ellenére, hogy a sejt a biológiai szerveződés strukturális és funkcionális alapegysége, a sejtbiológia nem tartozott ezekhez a területekhez

– a következő okok miatt. Ahhoz, hogy valamit rendszerként kezeljünk, ismernünk kell a rendszert alkotó komponensek „teljes” listáját (part list), és ez a sejtekre sokáig nem teljesült. A sejtek rendszerszintű leírását tehát meg kellett előznie a molekuláris biológia forradalma, amely azonosította a sejtekben működő fehérvérjüket. Ez jelentette az alapot a sejtek működésének rendszerszintű leírására. Ennek felismerése vezette Leroy Hoodot és Hi-raoki Kitanót a „rendszerbiológia” definiálásához a 2000-es évek környékén. Az előzőek miatt azonban helyesebb talán, ha a sejtek rendszerbiológiai leírását „új rendszerbiológiának” nevezzük.

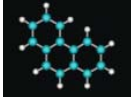
– Melyek azok a „nevezetes” jelenségek, amelyek nem az egyes molekulákból, hanem a rendszerből következnek?

– Egymással kölcsönható molekulák nagyon sokféle időbeli és térbeli szerveződésre képesek, és ez spontán is kialakulhat. Álljon itt csak egyetlen példaként az oszcilláció, amit a matematikusok bizonyos esetekben határciklusnak neveznek. Ez azt jelenti, hogy a molekulák kölcsönhatásának eredményeként kialakul egy időben fluktuáló rendszer, ami molekuláris óráként működik. Ilyen irányítja a sejtek osztódását, illetve felelős a napi életritmusunk kialakulásáért. A hosszú repülőutak ezt a belső órát zavarják meg.

– Budapesti előadásában a „sejtciklus-kapcsolók”-ról beszélt (lásd keretes írásunkat), a „kapcsolók” koncepciója azonban univerzálisabb lehet annál, minthogy a sejtciklusra korlátozódjon.

– A „kapcsolók” a nemlineáris jelenségek körébe tartoznak, és jelentőségük valóban túlmutat a sejtcikluson. A vérünkben oxigént szállító hemoglobinmolekula az alegységek kooperatív kölcsönhatása következtében oxigénnel telítődik a tüdőben, és azt szinte teljesen elveszti a szövetekben; reverzibilis kapcsolóként működik. Egy baktériumsejt a genetikai szabályozó hálózatának bistabilitásával képes emlékezni bizonyos tápanyagok jelenlétére (lásd lac-operon).

– Többen felvetik, hogy a sejtben nincs „túl sok” molekula; ahogy Önök írják, például egy haploid élesztősejtben néhány száz vagy ezer szabályozófehérje van. Hogy működhetnek a sejtek ennyire megbízhatóan ilyen kis számok, feltehetően nagy fluktuációk esetén?



A kezdetek

„Matematika-fizika szakra jártam a Kölcsey Ferenc Gimnáziumba, és mindig nagyon érdekelték a kvantitatív leírások. Az egyetemen az érdeklődésem teljesen a biológia felé fordult, és biológus-mérnökként végeztem a BME és az ELTE közös képzésében. Mind-ebből levezethető, hogy olyan biológusként határozhatom meg magamat, aki matematikát használ munkaeszközként. Fő érdeklődésem a sejtszaporodás matematikai leírása. Édesapámtól, aki kutatóbiológus, rengeteget tanultam, elsősorban szemléletet, de részleteket is. Akkor kezdett velem foglalkozni, de akkor nagyon komolyan, amikor már értelmese- lehetett velem beszélni, amikor el tudta mondani nekem, hogy mi egy szénhidrátgyűrű szék es kád konformációja között a különbség, és attól kezdve hajnali kettőig tartottak a beszélgetéseink. Gimnazista koromra édesapám már semmi időt sem tartott túl soknak arra, hogy velem foglalkozzon. Ugyancsak nagy hatással volt rám a keresztanyám. Óriási szerepe volt a pályaválasztásomban. Keresztanyám tudta, hogy a legjobban a biológia érdekelt, és ő magyarázta el nekem, hogy a biológia legnagyobb hibája az, hogy nem elég kvantitatív, és a biológusok nem tudják alkalmazni a matematikát. Ő terelt engem a matematika felé, amiben egyébként végig nagyon jó voltam. Nagyon fontosnak tartotta, hogy először a matematikában érezzem otthon magamat, mert a biológiát később is meg lehet tanulni. ...

Hallgatókoromban engem nagyon megfogtak Noszticiusz



Budapest 2016-ban
(Farkas Péter felvétele)

Zoltán munkái, az oszcilláló reakciók. Ezzel nem voltam egyedül, de én is megsejtettem, hogy ezek az egzotikus jelenségek, amelyeket a kémia mesterségesen produkál, óriási jelentőségűek lehetnek a biológiában. Akkoriban azonban még nem ismertük elég alaposan a sejtek alkatrészeit, nem tudtuk pontosan, hogy a sejtek milyen fehérjemolekulákból állnak. Miután megismertük a teljes leltárt – az előbb már utaltam erre a forradalomra [a genom felderítésére] –, a sejtműködést most már ugyanúgy közelíthetjük meg, mint ahogy a vegyészek kezelik a kémiai rendszereket. Mindez nem szerepelt a hivatalos tananyagban, de számomra ezek a tanterven kívüli kalandozások a nemlineáris dinamikában, Noszticiusz és Gyarmati István munkái, valamint más fizikai kémikusok tanulmányai meghatározó jelentőségűek voltak a későbbiek szempontjából. Csak úgy faltam a cikkeiket. Pályámat kísérletes biológusként kezdtem, de amikor a sejtre vonatkozó molekuláris részletek napvilágot láttak, akkor számomra kézenfekvő volt, hogy alkalmazni kezdjem azokat a matematikai és kinetikai ismereteket és módszereket, amelyeket hallgatókoromban autodidakta módon megtanultam. Ez itt akkor valóban teljesen új dolog volt.”

*Hargittai István: Budapest és Oxford között.
Beszélgetés Novák Bélával.
Magyar Tudomány, 2007. 379.*

– Ez nagyon intenzíven kutatott terület a rendszerbiológiában. A sejtekben enzim-katalizált kémiai folyamatok játszódnak le, de a sejtek kis térfogata miatt a molekulák száma jóval kisebb, mint a kémiai rendszerekben. Különösen igaz ez a hírvivő RNS-ekre, ezért a transzkripció a legzajosabb folyamat. Ez azt jelenti, hogy a kémiában megszokott folytonos változók (koncentráció) alapuló matematikai leírások korlátokba ütköznek, és diszkrét, sztochasztikus modelleket illik használni. A molekulaszám fluktuációját szokás „belső” zajnak nevezni, ami nagyon jelentős az apró méretű baktériumokban. Ezzel szemben a „külső” zaj az egyes sejtek között megfigyelhető molekulaszám-különbségekre utal. A molekulák fluktuációja következtében a sejtes mechanizmusokban bizonyos bizonytalanság figyelhető meg, de ezt kompenzálhatja a váratlan környezeti változásokhoz való sikeresebb adaptáció.

– Tíz évvel ezelőtt, a már idézett interjúban azt mondta, hogy a rendszerbiológia még nem kikristályosodott tudomány, „divatos dolog”, és a miniszoknyához hasonlóan kimehet a divatból. Ma is így látja?

– Ma azt mondanám, hogy még divatosabb, mint volt, annak ellenére, hogy újabb „szoknyák” (például a szintetikus biológia) is divatba jöttek. Fontos azonban megjegyezni, hogy a rendszerbiológia nem a biológia új területe, hanem megközelítési mód a biológiai rendszerek kvantitatív leírására. Éppen ezért sohasem lenne szabad, hogy kimenjen a divatból.

– Nem merném arra kérni, hogy tíz év után vonjon mérleget,

de azt talán megkérdezhetem, hogyan felelnek meg az eredmények a várakozásainak.

– Nemigen szoktam mérleget vonni, csinálom a dolgomat, ahogy tudom. Kilenc év alatt hatvanhat publikáció született Oxfordban, és ebből négy, illetve kilenc valamelyik Nature, illetve Cell Press folyóiratban jelent meg.

– Hogyan él Oxfordban? Többet vagy másképpen dolgozik, mint korábban?

– Talán hatékonyabban és koncentráltabban dolgozom, jóllehet koromnál fogva már kevésbé bírom a terhelést. Nagy előny viszont, és ezért sokan irigyelni fognak, hogy csak tudománnyal kell foglalkozzak.

– Oxfordi professzorként tagja a Merton College-nak. Mivel jár ez a tagság?

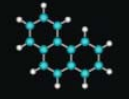
– Óriási megtiszteltetés, hogy egy több mint hétszázötven éves intézményhez tartozom. Ez lehetőséget ad arra, hogy nap mint

nap olyan emberekkel társalogjak ebéd közben, mint Sir Andrew Wiles (a Nagy Fermat-tétel igazolója) és Lord May of Oxford (a Royal Society korábbi elnöke). Rengeteg bölcsességet lehet ilyen nagy tudósoktól tanulni.

SV



MERTON COLLEGE (WIKIMEDIA)



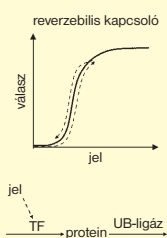
Sejtciklus-kapcsolók

(Novák Béla előadásának bevezetője alapján)

Kapcsolók

A sejteknek ugyanúgy döntéseket kell hozniuk a körülmények változásai miatt, mint ahogy nekünk is. A sejtek tehát reagálnak a jelekre, és megváltoztatják a fiziológiai állapotukat.

Vegyünk egy nagyon egyszerű példát: egy jel hatására megváltozik egyetlen sejtbeli fehérje koncentrációja. Ez könnyen elképzelhető, mert a sejt igen dinamikusan szabályozza a fehérjék szintjét: szintézisüket a transzkripciós faktorok segítségével változtatja, és például az eukarióta (valódi sejtmaggal rendelkező) élőlényekben ubiquitinézissel indítja el a bontásukat. A transzkripciós faktorok gyakran dimerizálódnak vagy tetramerizálódnak, ezért előfordulhat, hogy a jel-válasz görbe szigmoid alakot ölt: küszöbérték jellemzi, ami a dimerizáció-tetramerizáció következménye lehet.

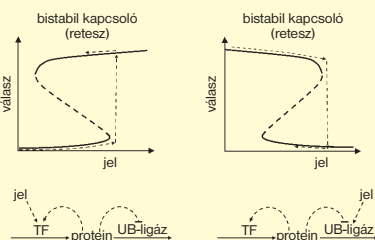


A jel hatására megváltozik egy sejtbeli fehérje koncentrációja (TF: transzkripciós faktor, Ub: ubiquitin)

Ez egyensúlyi görbe: azt mutatja, hogy egy adott jel hatására mekkora fehérjemennyiség keletkezik, ha az idő a végtelenhez tart. Amikor a görbe küszöbértékénél kisebb jel érkezik, a sejt nem növeli meg a fehérje szintjét. A küszöbértékénél nagyobb jelre viszont a sejt „bekapcsol”: megnő a fehérje mennyisége, és megváltozik a sejt fiziológiai állapota. A sejtek azonban változó, random környezetben működnek, és a sejtben belüli milió is random, „zajos”. Mi történik, ha a jel megváltozik a fehérjekoncentráció növekedése után? A sejt meggondolhatja magát, és visszakérülhet az eredeti állapotba. Ezt a kapcsolót ezért reverzibilisnek nevezzük – éppen úgy működik, mint a kapucsengő: csak addig szól, ameddig nyomom; ugyanannál a küszöbértékénél kapcsol ki, mint amelyiknél bekapcsol.

Létezik azonban másfajta kapcsoló is. A sejtek számára előnyösebb lehet a bistabil kapcsoló, amely reteszszerű emlékeztet. Ha a szignál értéke meghalad egy küszöbértéket, akkor a sejt megváltoztatja a fehérjekoncentrációt, de ha a szignál értéke bizonyos értékig csökken, akkor a sejt nem tér vissza az eredeti állapotba, hanem „emlékszik” a küszöbértékénél nagyobb jelre, és megtartja az új fiziológiai állapotot. Ez annak a következménye, hogy a bistabil kapcsolókban alternatív egyensúlyi állapotok vannak: ugyanahhoz a jelértékhez két különböző egyensúlyi koncentráció is tartozik – két küszöbérték alakul ki, és az aktiválási küszöb nagyobb, mint az inaktiválási küszöb. A bistabil kapcsolóra jó példa a villanykapcsoló: a lámpát egészen addig égve tartja, amíg ellentétes irányba nem billentjük.

Hogyan áll elő biológiai úton egy bistabil kapcsoló? Pozitív visszacsatolásokkal. Ezek többféleképpen is kialakulhatnak. Például egy fehérje aktiválja a saját transzkripciós faktorát (akár kaszkádon keresztül is): a transzkripciós faktor segíti a fehérjét, a fehérje pedig a transzkripciós faktort. Hasonló eredményt szolgáltat, ha a fehérje a saját lebontását gátolja. Nem kell az összes típusú pozitív visszacsatolásnak előfordulnia, de minél több van, annál könnyebben létrejön a bistabil kapcsoló.



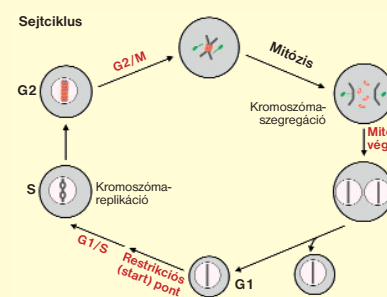
Visszacsatolások és hatásai

Az S alakú görbe azért alakul ki, mert a jel olyan komponensre hat pozitívan, amely pozitívan hat a fehérje szintjére. Ennek az ellenkezője is előfordulhat: a jel egy negatív komponensre hat, ilyenkor a görbe tükörképét kapjuk.

A szaggatott görbe instabil egyensúlyi állapotnak felel meg. Ha egy molekuláris biológiai rendszer instabil egyensúlyi állapotban tartózkodik, zaj hatására kimozdul, és hosszabb-rövidebb idő múlva valamelyik stabil egyensúlyi állapotban köt ki.

A sejtciklus

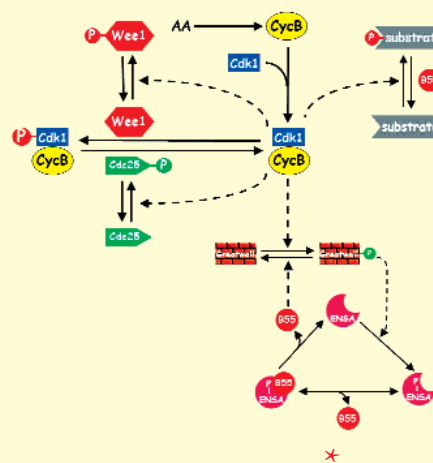
A sejtciklus a sejt élete osztódástól osztódásig. A sejtciklus során a két legfontosabb mozzanat a kromoszóma replikálódása, majd szegregálódása a mitózis alatt.



A sejtciklus vázlata

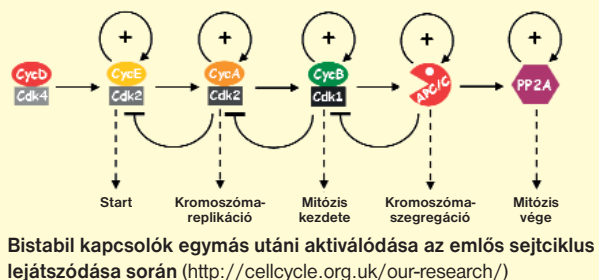
A sejtben a sejt végighalad a folyamatos, hallatlanul fontos döntéseket kell hoznia. Elkezdje-e az osztódást? Elkezdje-e a kromoszómák replikációját? Belépjen-e a mitózisba? Kilepjen-e a mitózisból?

Ahhoz, hogy a sejt mitózisba lépjen, számtalan fehérjének kell foszforileznie, a kilepéshez pedig defoszforileznie. Az előadás ennek a folyamatnak az összetett biológiai hátterét tárta fel – eddig még publikálatlan eredmények alapján.



A mitózisba lépés/mitózisból kilepés molekuláris mechanizmusa

A következő, sematikus ábra a Bistability of Cell Cycle Transitions kollaboráció honlapjáról való. Azt érzékelteti, hogy az emlős sejtciklus más fontos pontjain is bistabil kapcsolók működnek:



Bistabil kapcsolók egymás utáni aktiválódása az emlős sejtciklus lejátszódása során (<http://cellcycle.org.uk/our-research/>)