

ANDRZEJ B. LEGOCKI, WŁODZIMIERZ ZAGÓRSKI-OSTOJA

Marianna Grunberg-Manago (1921-2013)

3 stycznia 2013 roku zmarła w Paryżu jedna z najwybitniejszych współczesnych uczonych francuskich Marianna Grunberg-Manago. W latach 50. i 60. ubiegłego wieku położyła ona ogromne zasługi w ukształtowaniu się koncepcji i metodologii badawczych biologii molekularnej. Później, poprzez swoje zaawansowane badania mechanizmów przekazywania informacji genetycznej, wniosła znaczący wkład w dynamiczny rozwój tej dziedziny nauki, która zadecydowała o dzisiejszym obliczu i znaczeniu nauk przyrodniczych.

Profesor Grunberg-Manago była wielkim przyjacielem Polski, wielokrotnie odwiedzała różne ośrodki i placówki naukowe naszego kraju, chętnie uczestnicząc w konferencjach i sympozjach naukowych organizowanych przez środowiska biochemiczne Warszawy, Krakowa, Poznania czy Gdańska. W roku 1997 została wybrana na członka zagranicznego Polskiej Akademii Nauk.

Marianna Grunberg-Manago urodziła się 6 stycznia 1921 roku w St. Petersburgu w rodzinie pedagogów artystycznych związanych z ideami filozoficznymi głoszonymi przez XVIII-wiecznego filozofa szwajcarskiego Johanna Pestalozziego wyznającego zasadę, że „uczyć się trzeba głową, rękoma i sercem”. Marianna, która w swej długiej działalności naukowej przywiązywała wielką wagę do propagowania nowoczesnych metod nauczania, często mówiła o ustawicznym wspieraniu działalności edukacyjnej każdego szczebla najnowszymi zdobyczami nauk empirycznych. Rodzinne związki z Rosją w jej domu wyrażały się bliskim dla wielu z nas poczuciem jedności cywilizacyjnej Europy. Tu czytało się Balzaka i Tołstoja, słuchało Ravela i Musorgskiego i rozmawiało w kilku językach europejskich, przy czym gdy do stołu zasiadała matka Marianny, sprawiało się starszej pani przyjemność przechodzeniem w dyskusji o Sołżenicynie na rosyjski. To mieszkanie Marianny – naprzeciw Panteonu – było miejscem trwania emigracyjnej inteligencji rosyjskiej, bliskiej marzeniom o wolności Rosji i dalekiej od myśli, że realizuje ją komunizm. Od połowy lat 60. ubiegłego wieku przez kilka dekad dużą popularnością w środowiskach biochemików cieszyły się szkoły letnie biologii molekularnej i komórkowej. Profesor Grunberg-Manago często uczestniczyła w tych kursach i warsztatach w charakterze wykładowcy. Szkoły te, organizowane przez Federację Europejskich

Towarzystw Biochemicznych (FEBS), były dedykowane doktorantom oraz młodszym adeptom nauki reprezentującym różne kierunki nauk o życiu. Zwykle odbywały się one na greckiej wyspie Spetsai niedaleko Pireusu albo w Erice na Sycylii. Szkoły te były zawsze otwarte dla polskich biologów. Finansowane były częściowo przez FEBS, którego członkiem było nasze towarzystwo. Spore jednak wsparcie pochodziło także z Sekcji Naukowej NATO, pozostającej organizacyjnie w rękach Francuzów. Ponieważ w czasach minionych udział Polaków w spotkaniach realizowanych pod auspicjami NATO był niemożliwy, Marianna, która dobrze wiedziała, co w trawie piszczy, drukowała dla nas odrębne formularze i zaproszenia pozbawione informacji, że jest to impreza NATOwska. Za to na miejscu witały nas flagi państw, z których pochodzili zaproszeni naukowcy, wśród nich oczywiście polska. Nad nimi zaś, chyba proroczo, powiewała wielka chorągiew NATO.

Marianna całe swoje życie związana była z Paryżem, dokąd jej rodzice jeszcze w roku 1921 przenieśli się z Rosji. Studiowała na Sorbonie dwa kierunki: literaturę porównawczą oraz biologię ogólną. Okres studiów zakończyła uzyskaniem w roku 1947 stopnia doktora nauk przyrodniczych, przedstawiając rozprawę na temat szlaków metabolicznych u bakterii. Stosunkowo wcześniej związała się z paryskim Instytutem Biologii Fizyko-Chemicznej (*Institut de Biologie Physico-Chimique, IBPC*), założonym w latach 30. XX wieku przez fundację Edmunda Rothschilda. Zarys tematyczny oraz kształt organizacyjny placówki opracował jeszcze przed wojną wybitny fizyk francuski Jean Baptiste Perrin – laureat Nagrody Nobla z roku 1926 za prace dotyczące nieciągłej budowy materii. Instytut, który od początku blisko współpracował z dwoma paryskimi uniwersytetami: Paris VI – Piotra i Marii Curie oraz Paris VII – Denis Diderota, był doskonałą szkołą interdyscyplinarnego myślenia. Obecnie placówka ta ma swoje miejsce w sieci instytutów CSRS, zaś jej aktualna problematyka badawcza skupiona jest wokół poznawczych kwestii biologii systemów.

Lata 1953-1956 Marianna Grunberg-Manago spędziła w Stanach Zjednoczonych, najpierw na Uniwersytecie Illinois w Urbana-Champaign, później zaś na Uniwersytecie Medycznym w Nowym Yorku, w pracowni jednego z najwybitniejszych współczesnych biochemików – Severo Ochoa. Pobyt w tej właśnie pracowni, a zwłaszcza odkrycie niezwykle ważnego enzymu metabolizmu kwasów nukleinowych – fosforylasy polinukleotydowej (PNPaza) i znakomite prace, które w tym czasie wraz ze swym mentorem opublikowała na ten temat, wyznaczyły Mariannie Grunberg-Manago trwałe miejsce w biologii molekularnej.

Fosforylaza polinukleotydowa była pierwszym zidentyfikowanym enzymem, który katalizował syntezę łańcuchów polinukleotydowych połączonych za pomocą wiązań 3',5'-fosfodwuestrowych. Po raz pierwszy aktywność tego enzymu zidentyfikowano u bakterii *Azotobacter vinelandii*. Został on także wykryty w bezkomórkowych ekstrak-

tach bakteryjnych *Escherichia coli* i *Micrococcus luteus*. Wkrótce okazało się, że jest on szeroko rozpowszechniony w całym królestwie bakterii. W reakcji odwrotnej do prowadzonej syntezy polinukleotydów PNPaza katalizowała fosforolizę poliribonukleotydów, która przebiegała z uwolnieniem difosforanów nukleozydów. Nieco późniejsze doświadczenia przeprowadzone przez innych badaczy doprowadziły do wykazania, że fizjologiczna rola tego enzymu polega w istocie na katalizowaniu procesów degradacji łańcuchów RNA, nie zaś, jak pierwotnie przypuszczano, na ich syntetyzowaniu.

Krótko po odkryciu PNPaza stała się niezwykle dogodnym narzędziem do przeprowadzania syntez krótkich oligorybonukleotydów np. trypletów kodujących poszczególne aminokwasy w reakcjach programowanej syntezy białka w układach bezkomórkowych, z powodzeniem wykorzystanych do rozszyfrowania kodu genetycznego. Pierwsze, słynne doświadczenie tego typu z użyciem enzymu Grunberg-Manago i Ochoa wykonali w laboratorium Narodowego Instytutu Zdrowia NIH w Bethesda, Heinrich Matthaei i Marshall W. Nirenberg w roku 1961. Wykazali oni wówczas, że za pojawienie się aminokwasu fenyloalaniny w syntetyzowanym białku odpowiedzialny jest kodon trypletowy UUU obecny w matrycowym RNA. Zgodnie z legendą jako post-doc podjęła się izolacji tego enzymu, przy czym opracowana przez nią metoda oczyszczania jest do dziś uważana za standard laboratoryjny. W pewnej chwili badania aktywności prowadzić zaczęła w obecności nadmiaru difosforanów rybonukleozudów i w probówce pojawił się gęsty, przezrysty produkt. Był to polinukleotyd. Tym pierwszym był kwas poliurydylowy, poliU, a więc polinukleotyd zbudowany z nukleozydów urydylowych. Kolejna legenda laboratoryjna (opowiadana przez prof. Michaela Selę) głosi, że gdy dodano ów polinukleotyd do bezkomórkowego systemu syntezy białka, wytrącił się jakiś biały produkt niedający się w niczym rozpuścić. Dopiero Michael Sela wskazał, jakiego rozpuszczalnika użyć – a ta swoista rozpuszczalność sugerowała, że jest to polifenyloalanina.

Po tym przełomowym doświadczeniu pełne rozpracowanie „szyfru” (kodu) genetycznego było już tylko kwestią przygotowania analogicznych homo- lub heterotrypletów nukleotydowych i przypisania im w procesie translacji funkcji kodowania każdego z pozostałych aminokwasów białkowych. Tabelę kodu genetycznego uzupełniły jeszcze tryplety (kodony) inicjujące oraz terminujące proces syntezy białka. W roku 1968 Marshall Nirenberg, wspólnie z H. Gobind Khoraną i Robertem Holleyem otrzymali Nagrodę Nobla z fizjologii i medycyny „za złamanie kodu genetycznego”.

Fosforylaza polinukleotydowa wykorzystywana była w powodzeniem także i w innych, zaawansowanych studiach molekularnych, np. w wyjaśnieniu mechanizmu działania interferonu czy poznania złożonego procesu degradacji cząsteczek informacyjnych RNA przy udziale swoistych kompleksów białkowych. Mówiąc ogólnie, enzym ten okazał się nadzwyczaj przydatny w badaniach nad regulacją ekspresji genów, a także dla proce-

sów fizjologicznych związanych z przekazywaniem informacji genetycznej i powiązaniem metabolizmu mRNA z syntezą DNA.

W roku 1959 Severo Ochoa i Arthur Kornberg otrzymali Nagrodę Nobla z fizjologii i medycyny „za odkrycie mechanizmów biologicznej syntezy kwasu rybonukleinowego oraz kwasu dezoksyrybonukleinowego”. Byli oczywiście wśród nas i tacy, którzy uważali, że Marianna powinna w tej nagrodzie uczestniczyć.

Po trzyletnim okresie, obfitującym w niezwyklej wagi odkrycia, których była niekwestionowaną współautorką Marianna Grunberg-Manago, wróciła do swej macierzystej pracowni w IBPC w Paryżu, której pozostała wierna już do końca. Prowadziła tutaj wnikliwe studia nad dalszą charakterystyką fosforylasy polinukleotydowej oraz jej funkcją biologiczną w różnych modelach doświadczalnych. Zajmowała się także procesami inicjacji i elongacji łańcuchów białkowych oraz rolą uczestniczących w tych reakcjach czynników białkowych bakteryjnego, a także zwierzęcego pochodzenia.

W ciągu kilku dekad aktywności naukowej Marianny Grunberg-Manago przez jej pracownię przewinęły się całe rzesze doktorantów, stażystów i wizytujących gości. Jej żywe, nacechowane twórczymi pomysłami usposobienie i towarzyszący cały wręcz czas młodzieńczy zapał do podejmowania nowych inicjatyw badawczych wzbudzały w środowisku szczerzy podziw i sympatię. Marianna kochała ludzi i była im prawdziwie życzliwa. Okazywanie pomocy młodym adeptom nauki uznawała za swoje najpierwsze posłanie. Wśród wybitnych ludzi nauki miała wielu przyjaciół, takich jak Jean-Pierre Ebel, François Gros, Fritz Cramer, Pierre Chambon, François Chapeville czy Brian Clark. Dzieliła z nimi wspólne zapatrywania i wyznawała tę sama filozofię nauki. Nauka była dla niej całym życiem i dawała temu wyraz na każdym kroku.

Marianna Grunberg-Manago cieszyła się wielką sympatią we wszystkich krajach, w których uprawiana była biologia molekularna. Była też bardzo ciekawa świata, lubiła podróżować i czynnie uczestniczyć w wydarzeniach naukowych. Do Polski przyjeżdżała wielokrotnie. Pierwszy raz przyjechała w maju 1977 r. Wzięła wówczas udział w międzynarodowej konferencji „Translation of synthetic and natural polynucleotides”, która odbyła się w Błażewku koło Poznania, a którą zorganizowało środowisko poznańskich biochemików. W konferencji tej uczestniczyło wielu wybitnych badaczy zajmujących się badaniami nad biosyntezą białka i właściwościami kwasów nukleinowych z Severo Ochoa na czele. Marianna Grunberg-Manago wygłosiła wówczas referat, którego współautorem był także Mathias Springer, pt. *Characterization of a mutant with thermolabile initiation factor IF3 and localization of the IF3 gene on the E.coli chromosome*.

Marianna Grunberg-Manago wraz z kilkoma kolegami francuskimi w stanie wojennym zdecydowała się wejść do zespołu doradczego Instytutu Biochemii i Biofizyki PAN. Było to wyrazem stanowczego sprzeciwu wobec reżimowych prób izolacji naszych środowisk od światowych centrów badawczych. W 1994 roku doprowadziła do unikalnej

inicjatywy, poświęcając cały numer „Biochimie” – pisma, którego była redaktorem naczelnym – pracom z polskich laboratoriów.

Marianna Grunberg-Manago doczekała się najwyższych zaszczytów i wyróżnień, mimo że wcale o to nie zabiegała. Prezydent Republiki Francuskiej odznaczył ją Orderem Legii Honorowej. Była pierwszą kobietą wybraną na prezydenta Międzynarodowej Unii Biochemii i Biologii Molekularnej (1985-1988). Piastowała zaszczytną funkcję prezydenta Francuskiej Akademii Nauk (1995-1996), a w roku 1966 otrzymała Dyplom Honorowy Federacji Europejskich Towarzystw Biochemicznych. Była członkiem wielu narodowych akademii nauk, w tym amerykańskiej National Academy, doktorem *honoris causa* wielu renomowanych uniwersytetów. Była też odznaczona komandorią Orderu Zasługi Rzeczypospolitej Polskiej. Te wszystkie zaszczyty przyjmowała z wdzięcznością i uśmiechem. Było widać, że sprawiają jej szczerą radość, co jednak bynajmniej nie przeszkadzało jej w zachowaniu bezpośredniego, niezwykle ciepłego stosunku do wszystkich ludzi, których spotykała.

Marianna była wielką adoratorką sztuki. Lubiła sztukę nowoczesną. Bardzo ceniła u twórców przełamywanie utartych schematów. Obcowanie ze sztuką było dla niej bliską, ale zarazem najlepszą formą wypoczynku. „Oddając się sztuce, nie muszę porzucać świata wyobraźni”, mówiła.

Marianna Grunberg-Manago zmarła 4 stycznia 2013 roku w wieku 92 lat. Przez ostatnich 10 lat swego życia na skutek rozległego udaru mózgowego nie mogła już opuszczać łóżka. Zostawiła po sobie to, co może być tylko marzeniem każdego człowieka nauki: trwałe miejsce w historii dyscypliny i wdzięczną pamięć w sercach wszystkich ludzi, którzy mieli szczęście ją osobiście poznać.

Marianna Grunberg-Manago (1921-2013)

Professor Marianna Grunberg-Manago, prominent French biochemist with distinguished international career die in Paris on January 3rd, 2013. Together with Severo Ochoa she discovered the enzyme polynucleotide phosphorylase which played the crucial role in deciphering the genetic code at the beginning of 1960s. In 1985 she was elected to be President of the International Union of Biochemistry and Molecular Biology, IUBMB. Since 1997 she was a foreign member of Polish Academy of Sciences. As a great friend of Poland she visited Poland many times actively participating in scientific life here.

Key words: Marianna Grunberg-Manago, enzyme polynucleotide phosphorylase

