

BIOKÉMIA

A MAGYAR BIOKÉMIAI EGYESÜLET TÁJÉKOZTATÓJA
V.évf.3.szám 1981 szeptember

SZERKESZTŐ BIZOTTSÁG : ALKONYI István, ANTONI Ferenc, BAGDY Dániel,
GARZÓ Tamás, GERGELY Pál, GUBA Ferenc és
SZÁSZ Ilma

Felelős szerkesztő : BAGDY Dániel

Technikai szerkesztő : BÖLÖNI Erzsébet és JURÁCSIK János

A tartalomból :

I d ő s z e r ű k é r d é s e k

Enzim szerkezet-funkció vizsgálatok a röntgenkrisztallográfia
korában

A peptidkémiai kutatások gyógyszeripari vonatkozásai
NMR relaxáció és a fehérjék belső mozgása

F ó r u m

Tudománypolitikai stratégiánk új vonásai
Tudomány és társadalom

F i g y e l ő

Egyetemek az ipar szolgálatában
"Maszekolhatnak"-e az egyetemi kutatók ?

T a n u l m á n y u t i beszámoló

H i r e k és e s e m é n y e k

A Magyar Biofizikai Társaság XI.Vándorgyűlése

A Magyar Élettani Társaság jubileumi vándorgyűlése

E szám szerzői :

ifj.Gáspár Rezső DOTE Biofizikai Intézet
Kisfaludy Lajos Kőbányai Gyógyszerárugyár
Polgár László MTA Enzimológiai Intézete
Somogyi János SOTE I.Kémiai-Biokémiai Intézete
Bagdy Dániel Gyógyszerkutató Intézet

IDŐSZERŰ KÉRDÉSEK

ENZIM SZERKEZET-FUNKCIÓ VIZSGÁLATOK A RÖNTGEN-

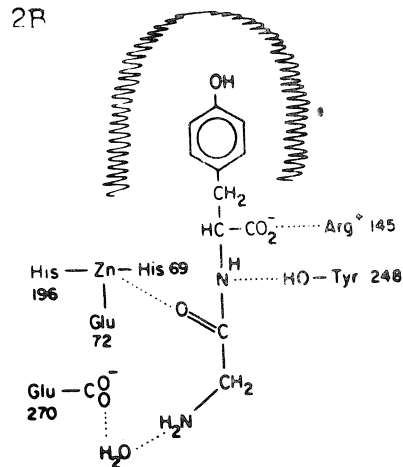
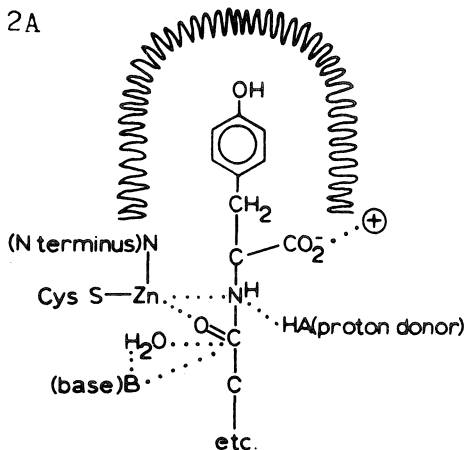
KRISZTALLOGRÁFIA KORÁBAN

Az enzimek működéséről, aktiv centrumáról már a röntgen diffrakációs technika bevezetése előtt számos alapvető ismeretet szereztünk, például kinetikai vizsgálatokkal, specifikus aminosav módosításokkal és a fehérje aminosav sorrendjének meghatározásával. Az enzimek térszerkezetének felderítése azonban minőségileg újat jelentett a hatásmechanizmus vizsgálatokban. Azon túlmenően, hogy az enzimek aktiv centrumáról pontos képet kaphattunk, ami megerősítette vagy módosította a korábbi elképzeléseket, a röntgen krisztallográfia olyan, a funkció szempontjából fontos szerkezeti elemeket tárt fel, amelyeket más módon nem lehetett felderíteni. Ezek a vizsgálatok a hatvanas években kezdődtek, s az évtized végére már néhány enzim térszerkezete ismertté vált. A hetvenes években rohamos fejlődés indult meg e téren, s ma már szinte rutinszerűen végzik a szerkezet-meghatározásokat. Éppen ezért átfogó képet nem adhatunk e korlátozott keretek közt, de néhány példán talán sikerül megmutatni azokat a lehetőségeket és problémákat, amelyeket az enzimek röntgen krisztallográfiai vizsgálata vet fel.

Lizozim. Az első enzim, amelynek a térszerkezetét meghatározták, a 129 aminosavból álló, tehát a legkisebb enzim-molekulák közé tartozó lizozim volt. Ez az enzim a baktériumok sejtfalában lévő bizonyos poliszacharidok glikozid kötéseit bontja. Hatásmechanizmusáról a térszerkezet felderítése előtt nem sokat tudtunk. A probléma megoldásához az nyitott utat, hogy a szabad enzim térszerkezetének megállapítása után különböző monomér és oligomér szacharidokat

bonium-ion keletkezik a D gyűrűben. 3/ Ezt stabilizálja az Asp-52 negatív töltése, míg a reaktív karbonium-ion egy víz molekulával el nem reagál. E mechanizmust még 1966-ban javasolták (1), s gyakorlatilag ma is elfogadják, azzal a fenntartással, hogy a szubsztrát kötődésénél a D gyűrű torzulásának nem biztos, hogy komoly jelentősége van (2,3). A lizozim esetében tehát nemcsak a katalizis sztereokémiájának megismerése, hanem a katalizis lényeges vonásainak felderítése is a röntgen diffrakciós vizsgálatoknak köszönhető.

Karboxipeptidáz A. Ez a proteáz a C-terminális aminosavat hasítja le polipeptidekről, fehérjékről. Térszerkezetét szintén az elsők között határozták meg. Hatásmechanizmusáról azonban már korábban sok mindent megállapítottak (4). Az egyik legvalószínűbbnek tűnő mechanizmust mutatja a 2A ábra.

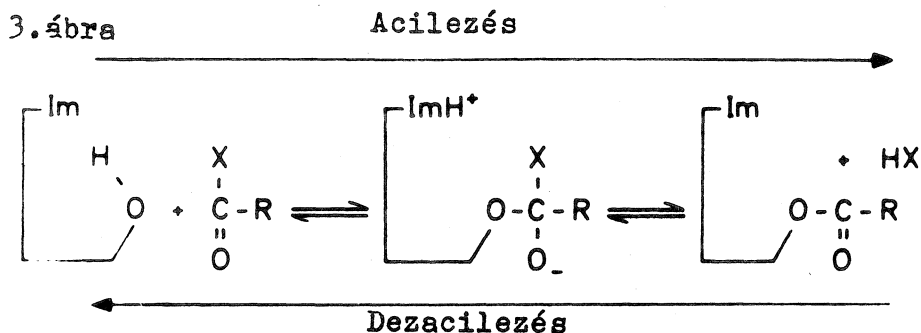


E szerint egy cink atom, egy általános bázis, egy általános sav és egy pozitív töltés játszik fontos szerepet a katalizisben. A pozitív töltésnél kötődik a szubsztrát karboxil csoportja, a cink a hasítandó peptidkötéssel

van kapcsolatban, a sav protonálja a peptid-NH csoportot, míg a bázis, melyről kémiai módosítások alapján feltételezték, hogy hisztidin vagy tirozin, közvetlenül (nukleofil katalízis) vagy egy víz molekula segítségével (általános bázis-katalízis) hasítja a peptid kötést. A térszerkezet megismerése ezt az elképzelést több pontban módosította ill. pontosította (4,5) amint azt a 2B ábra mutatja. Kiderült, hogy a cink ligandjai nem a fehérje SH ill. N-terminális aminó csoportja, valamint a szubsztrát peptid-NH- része, hanem két hisztidin és egy glutaminsav oldallánc. A pozitív töltést az Arg-145 hordozza. A Tyr-248 nem a bázis, hanem a sav szerepét játsza, a bázis pedig a Glu-270. A térszerkezet ismeretében sem sikerült azonban azt az alapvető kérdést tisztázni, hogy a Glu-270 nukleofil vagy általános bázis-katalizátorként szerepel-e a reakcióban. Ennek elsősorban az az oka, hogy a röntgen diffrakciós vizsgálatokkal nagyon nehéz megállapítani az aktiv enzim-szubsztrát komplex szerkezetét. Mivel a jó szubsztrátok azonnal elbomlanak, a vizsgálatokat csak inhibitorokkal vagy nagyon lassan bomló szubsztrátokkal lehet elvégezni, s természetesen ezekből nehéz a katalízis átmeneti állapotaira következtetni. A problémát az is jól mutatja, hogy a Tyr-248-t a különböző kristályszerkezeti vizsgálatokban eddig 5 különféle helyzetben azonosították (5).

Szerinproteázok. Számos enzim, mint a tripszin, kimo-tripszin, elasztáz, szubtilizin, tartozik a szerinproteázok közé. Hatásmechanizmusuk azonos, de specificitásukban lényeges különbségek lehetnek. A legkiterjedtebben a kimotripszint vizsgálták és ennek állapították meg legelőször a térszerkezetét. Hatásmechanizmusukat, amit a 3. ábra mutat, már a

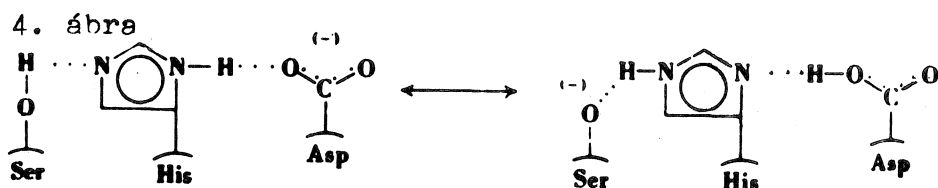
röntgen diffrakciós vizsgálatok előtt is jól ismertük (6).



E szerint a szubsztrát észter vagy amid karbonil szénatomján támad a szerin oxigénatomja s ezt segíti egy hisztidin imidazol csoportja mint általános bázis-katalizátor. A keletkező tetraédes intermedier úgy bomlik el, hogy a protonálódott imidazol mint általános sav-katalizátor a protonját a távozó csoportnak (alkohol vagy amin) adja, s ily módon acil-enzim keletkezik. Az acil-enzim azonos mechanizmus szerint (általános bázis- majd sav-katalizissal tetraédes intermedieren keresztül) hidrolizál el. Ebben a lépésben természetesen a szerin hidroxilja helyett egy vízmolekula hidroxil csoportja szerepel. Ezzel teljes összhangban a röntgen diffrakciós mérések megfelelő helyzetben mutatták a szerin és hisztidin oldalláncokat, sőt a vizsgált enzimeknél a specificitásban jelentkező különbségeket is értelmezni tudták. Így például a kimotripsinnél, mely aromás aminosavak mellett hasít, egy zsebet találtak a katalitikus hely mellett, melybe az aromás aminosavak gyűrűje jól illeszkedett. A tripsinnél, mely bázikus aminosavak mellett hasít, a zseb fenekén egy aszparaginsav karboxil csoportját találtak, mely a lizin vagy arginin pozitív töltésű csoportjára

val sókötést képes létesíteni. Ezen túlmenően a térszerkezeti vizsgálatok két új lehetőségre is felhívták a figyelmet: 1/ töltésátvivő rendszer (charge relay system), 2/ oxianion lyuk.

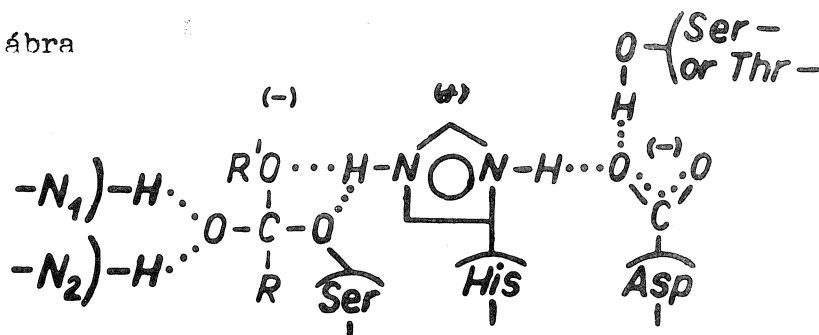
1/ Töltésátviteli rendszer. Blow és mtsai. (7)figyelték meg először, hogy a kimotripszin aktív centrumában a hisztidin imidazol csoportja mellett egy aszparaginsav karboxil csoportja helyezkedik el, amely a 4. ábra szerint az imidazolgyűrűtől egy protont vehet át, s így negatív töltését a szerin oxigénatomjára juttathatja. Ez a töltésátvivő rendszer magyarázza Blow és mtsai. szerint a szerinoxigén nagyfokú reaktivitását.



Jóllehet, mint arra már a vizsgálatok kezdetén rámutattunk (8,9), kémiailag nagyon valószínűtlen, hogy a sokkal bázikusabb szerinoxigénről a proton a karboxil csoportra átmenjen, a tetszetős elmélet egyre népszerűbb lett, különösen azután, hogy a katalitikus triádot (Ser-His-Asp) valamennyi ismert térszerkezetű szerin proteázban megtalálták (10) és NMR vizsgálatokkal (11) valamint kvantumkémiai számításokkal (12) igyekeztek alátámasztani a töltésátvitel elméletét. A legújabb és sokkal egyértelműbb eredményt szolgáltatató NMR vizsgálatok (13) azonban azt mutatják, hogy a hisztidin protonálódásakor a proton az imidazol gyűrűn marad, nem megy át a karboxil csoportra. Frank Jordannal végzett NMR vizsgálatainkban (14) arra a kérdésre kerestünk feleletet, hogy a katalizis

során keletkező tetraédes intermediér jelenlétében is az imidazon van-e a proton. Mivel rövid életideje miatt a katalitikus intermediér nem vizsgálható, megfelelő modellt kerestünk. Így kezdtük tanulmányozni a tiolszutilizint, ahol a disszociált formában lévő -SH csoport (merkaptid ion) képviseli a szubsztráton kialakuló negatív töltést. A tiolszutilizin szutilizinből kémiai úton állítható elő úgy, hogy a szerin hidroxil csoportját -SH csoportra cseréljük (15). Méréseink azt mutatták, hogy a proton a katalízis során nem megy át a karboxil csoportra. Hasonló eredményre vezettek Náray-Szabó Gáborral végzett kvantumkémiai számításaink. A korábbi számítások nem vették figyelembe a triád körüli környezet hatását, pedig éppen ez változtatja meg a proton egyensúlyi helyzetét a protonált imidazol és a karboxil csoport között. A katalitikus triád tehát nem mint töltésátvivő rendszer szerepel, hanem a karboxil csoport negatív töltésének elsőrendű funkciója az imidazolium ionból és a tetraédes intermediérből képződő ion-pár stabilizálása amint azt az 5. ábrán láthatjuk (9).

5. ábra



2/ Oxianion lyuk. Az 5. ábráról azt is láthatjuk, hogy a tetraédes intermediér negatív oxigénatomja a fehérje két peptid -NH- csoportjával hidrogénhid kötést létesíthet, ami

stabilizálja a reakció átmeneti állapotát. Ez a lehetőség valamennyi ismert térszerkezetű szerin proteáznál fennáll (10). Az oxianion lyuk tényleges szerepét illetően azonban nem volt kísérletes bizonyíték. Asbóth Bencével ezért megvizsgáltuk, hogy miképpen bontják a szerin proteázok a tionoszubsztrátokat. Ezeknél a karbonil oxigénatom kénatomra van cserélve, ami kémiai és sztérikus okok miatt nem képezhet hasonló hidrogénhidakat, mint az oxigénatom. Az 1. táblázatból láthatjuk, hogy a szerinproteázok valóban rosszul hidrolizálják a tionoésztereket, különösen a specifikus szubsztrátot. Ugyanakkor a tiolproteázoknál (papain, kimopapain) az oxianion lyuknak nem lehet jelentős szerepe.

1. Táblázat. Proteázok és tionoészter szubsztrátanalógok reakcióinak sebességi állandói ($M^{-1}s^{-1}$)

	Hippursav metilészter		Ac-fenilalanin etilészter	
	"O"	"S"	"O"	"S"
Kimotripszin	31	<1	15000	<5
Szubtilizin	18	<0.6	45000	<3
Papain	240	540		
Kimopapain	13	31		

Tiolproteázok. Ezek közül a papain a legalaposabban vizsgált enzim. Térszerkezetét is ismerjük (16). Az aktív centrumban lévő cisztein-hisztidin csoportokról feltételez-

ték, hogy hasonlóan működnek, mint a szerin-hisztidin pár a szerinproteázoknál. Három különbséget azonban ma már megállapíthatunk: 1/ Nincsen oxianion lyuk (lásd az előző bekezdést), bár ennek fontosságát feltételezték a térszerkezeti adatok ismeretében (17). 2/ Nincs meg az analóg katalitikus triád. Ez világosan látszik az aktiv centrum térszerkezetéből, mivel itt az aszparaginsav helyett aszparagin van az imidazol gyűrű mellett. 3/ Nincs általános bázis-katalízis az acilezési lépésben. Ez azokból a vizsgálatokból következik, melyekben kimutattuk, hogy a papain katalitikusan aktiv formájában nem -SH és imidazol csoport, hanem merkaptid és imidazolium ion szerepel, vagyis a proton nem a katalízis során megy át az imidazol gyűrűre, mint a szerin proteázok esetében (18).

Következtetések. Az aktiv centrum térszerkezetének megismerése alapvetően hozzájárul az enzimműködés mechanizmusának megértéséhez: 1/ Megmutatja a katalízis szempontjából számításba vehető funkciós csoportokat. 2/ Alapot ad a katalízis sztereoekémiájának felderítéséhez. 3/ Lehetővé teszi, hogy kvantunkémiai számítások segítségével a katalitikus reakció energetikáját vizsgáljuk és értelmezzük az egyes funkciós csoportoknak, elemi lépéseknek a katalízishez való hozzájárulását. Ugyanakkor nem hagyhatjuk figyelmen kívül, hogy a térszerkezet ismerete nem ad képet a mechanizmus dinamizmusáról, sőt a kapott statikus kristályszerkezet különbözhet a katalitikusan aktiv szerkezettől. Éppen ezért a térszerkezet felderítése nem feltétlenül oldja meg a hatásmechanizmussal kapcsolatos problémákat, amint azt a karboxipeptidáz példáján láttuk is. A lizozim esetében viszont a térszerkezet feltárásának köszönhetjük a hatásmechanizmus lényeges elemeinek megismerését. Ismét más esetben, mint a szerin proteázoknál, a jól ismert mechanizmust fontos új ele-

mekkel gazdagították a röntgen diffrakciós vizsgálatok.

A hatásmechanizmus vizsgálatok mellett ujabban az enzimek regulációs működésének szerkezeti alapjait is tanulmányozni kezdték. Olyan nagy molekulásulyu enzimmél, mint a 841 aminosavból álló glikogén foszforiláznál, elég jól ismerjük a különböző ligandok hatására bekövetkező fehérjeszerkezeti változásokat (19). Várható, hogy a jövőben mind a katalizis mechanizmusáról, mind annak a ligandok által történő befolyásolásáról részletesebb képet kaphatunk.

Polgár László

Irodalom.

- 1/ Phillips, D.C. (1966) Sci.Amer. 215/5/ 78-90
- 2/ Warshel, A. & Levitt, M. (1976) J.Mol.Biol. 103 227-249
- 3/ Pincus, M.R. & Scheraga, H.A. (1979) Macromolecules 12
633-644
- 4/ Hartsuck, J.A. & Lipscomb, W.N. (1971) in The Enzymes,
ed. Poyer, P.D. (Academic, New York) 3. kiadás,
3 1-56
- 5/ Lipscomb, W.N. (1980) Proc.Natl.Acad.Sci. USA 77
3875-3878
- 6/ Bender, M.L. & Kézdy, F.J. (1965) Annu.Rev.Biochem.
34 49-76
- 7/ Blow, D.M., Birkoft, J.J. & Hartley, B.S. (1969)
Nature 221 337-340
- 8/ Polgár, L. & Bender, M.L. (1969) Proc.Natl.Acad.Sci.
USA 64 1335-1342

- 9/ Polgár, L. (1972) Acta Biochim.Biophys.Acad.Sci. Hung.
7 29-34
- 10/ Kraut, J. (1977) Annu.Rev.Biochem. 46 331-358
- 11/ Hunkapiller, M.W., Smallcombe, S.H., Whitaker, D.R.
& Richards, J.H. (1973) Biochemistry 12 4732-4743
- 12/ Scheiner, S., Kleier, D.A. & Lipscomb, W.N. (1975)
Proc.Natl.Acad.Sci. USA 72 2606-2610
- 13/ Bachovchin, W.W. & Roberts, J.D. (1978) J.Am.Chem.Soc.
100 8041-8047
- 14/ Jordan, F. & Polgár, L. (1981) Biochemistry, sajtó alatt
- 15/ Polgár, L. & Bender, M.L. (1970) Adv.Enzymol. 33
381-400
- 16/ Drenth, J., Jansonius, J.N., Koekoek, H. & Wolthers, B.G.
(1971) Adv. Protein Chem. 25 79-115
- 17/ Drenth, J., Swen, H.M., Hoogenstraaten, W. & Sluyterman,
L.A.AE. (1975) Koninkl.Nederl.Akademie van
Wetenschappen, Proc.Series C, 78 104-110
- 18/ Polgár, L. (1974) FEBS Lett. 47 15-18
- 19/ Dombrádi, V. (1981) Int.J.Biochem. 13 125-139

NMR relaxáció és a fehérjék belső mozgása

Az utóbbi években született számos kísérleti és elméleti eredmény arra utal, hogy a fehérjék belső dinamikája valószínűleg alapvető szerepet játszik biológiai funkciójuk ellátásában (Damjanovich, Somogyi, 1978; Careri és mt., 1979). Mivel a fehérjék háromdimenziós szerkezetét többnyire kristályos mintákon végzett röntgen és neutrondiffrakciós vizsgálatok alapján ismerjük egyre érdekesebbé válik ezen makromolekulák szilárd állapotában lezajló mozgások tanulmányozása. A fehérje krisztallográfia hőmérséklet faktor analízise által nyújtott legújabb eredmények (Frauenfelder és mt., 1979; Artymiuk és mt., 1979) jól egybevágnek a témakörre vonatkozó korábbi ismereteinkkel, melyeket főként oldatokon végzett nagyfeloldású NMR spektroszkópiái (Wutrich, 1976) illetve ab initio dinamikai vizsgálatok szolgáltattak (McCammon és mt., 1977).

A kristályos állapotú fehérjék és más makromolekulák dinamikájára vonatkozó igen értékes információk származtathatók NMR relaxációs kísérletekből. Az ilyen vizsgálatok különösen időszerűek, mivel napjainkban éppen az NMR technika segítségével bizonyították, hogy az oldatban lévő fehérje molekulák konformációja igen hasonló a kristályos állapotban észlelthez (Jardetsky és Wade-Jardetsky, 1980).

Az NMR relaxációs eredmények alapvetően három formában jelentkeznek, spin-rács relaxáció (T_1), spin-spin relaxáció (T_2 vagy vonalszélesség), és a forgó koordináta rendszerbeli relaxáció ($T_{1\rho}$). Az ilyen típusú NMR eredményeket szinte kivétel nél-

kül relaxációs idő - hőmérséklet grafikonok formájában analizálják. A grafikonokból a spin-rács relaxációt leíró általános elméleti modell alapján (Kubo és Tomita, 1954) az NMR relaxációt kiváltó mozgást jellemző korrelációs frekvencia γ_c , és a mozgás aktivációs energiája számítható. A T_1 mérések tipikusan 10^6 - 10^8 Hz tartományban lezajló mozgások jelenlétéről adnak felvilágosítást. A hőmérsékletfüggő T_2 mérésekből ugyanakkor a makromolekulákon belül történő tipikusan 10^4 - 10^5 Hz frekvenciájú mozgások jelenlétére lehet következtetni. Az utóbbi években egyre elterjedtebb az ún. forgó koordináta rendszerbeli relaxáció mérése, főként a fenti frekvencia tartomány alacsonyabb értékek felé való kiterjesztésére. A forgó koordináta rendszerben a spinek együttforgását biztosító segéd mágneses tér nagyságrendekkel kisebb a T_1 méréseknél ható Zeeman-térnél, így a T_{1f} mérésekkel tanulmányozható frekvencia tartomány megegyezik a T_2 mérésekkel detektálhatóval. A forgó koordináta rendszerbeli mérések speciális változatának tekinthető az ún. dipoláris térben történő relaxációs idő, T_{1D} mérés. A dipoláris v. lokális mágneses tér a Zeeman térnél sok nagyságrenddel kisebb és így a hőmérséklet függő T_{1D} mérések tipikusan 10 - 10^4 Hz frekvenciájú, tehát viszonylag igen lassú mozgások kimutatására is alkalmasak.

A kristályos fehérjékben lezajló, NMR-el észlelhető mozgásokat a következő kategóriákba lehet osztani:

1. Elsődleges polipeptidlánc mozgások (a lánc főtengelye körüli gátolt rotáció, aktivációs energiája kb. 120 kJ/mol, vagy nagyobb).

2. Másodlagos polipeptidlánc mozgások (a lánc egyes részeire lokalizált torziós, hajlító mozgások kb. 40-60 kJ/mol aktivációs energiákkal).
3. Oldallánc mozgások (nagy, erősen poláros oldalláncokra 80 kJ/mol vagy a feletti, kis oldalláncokra 10 kJ/mol körüli aktivációs energiákkal).
4. Alacsony molekulasúlyú szennyezések mozgásai (pl. víz hatása).

Az első két mozgás típus elvileg további felbontásra szorulna a szilárd anyagokban sokszor jelenlévő amorf és kristályos régióknak megfelelően. Fehérje kristályokra vonatkozóan azonban még olyan kísérletes bizonyíték nincs, amely ezen felbontást indokolná.

A fehérjék belső dinamikájának vizsgálatára irányuló NMR relaxációs vizsgálatokat a kristályos aminosavakon végzett hasonló mérések előzték meg (Andrew és mt., 1977). A fehérje struktúra sok belső szabadsági fokkal rendelkező komplex dinamikai rendszer, így első közelítésben az alapvető mozgásformák megismerésére célszerűnek látszott egyszerű homopolipeptideken tájékozódó vizsgálatokat végezni. A kristályos polialaninon, polileucinon és polivalinon végzett hőmérséklet függő T_1 méréseink (Andrew és mt, 1978) a polimerek oldalláncaiban elhelyezkedő metil-csoportok domináló hatását mutatták ki ezen molekulák proton mágneses relaxációjára. A metil-csoportok mozgásának hatása annyira erősnek bizonyult ezen anyagoknál, hogy teljesen lehetetlenné tette minden más, a polimerekre jellemző mozgás NMR-es detektálását. Az észlelt mozgások frekvencia tartománya tipikusan 10^8 Hz, aktiválási energiájuk 10 kJ/mol köré tehető. A polipeptid lánc dinamikájára fordítva

figyelmünket célszerűnek látszott két további homopolipeptid vizsgálata is, nevezetesen a poliglicin és a poliprolin. Ezek az anyagok metil-csoporttól mentesek és az oldallánc mozgások zavaró hatásával sem kellett számolnunk. A poliglicin esetében valóban sikerült a fő polipeptidlánc mozgását észlelnünk az általunk használt NMR relaxációs technikával, azonban a poliprolinnál ismét nem várt, a metil-csoportok hatásához hasonló, erős relaxációs folyamatra bukkantunk. A poliprolinra vonatkozó eredményeink a prolin gyűrű belső mozgására épülő elméleti relaxációs modellel egybevágó, így a szokatlanul erős proton-relaxáció forrását ebben az esetben a prolin gyűrű belső átfordulásaiban látjuk (Andrew és mt., 1981).

A fenti modellvegyületeken végzett kísérletek után megvizsgáltunk néhány természetes eredetű fehérjét, névszerint a lizozimot, α -kimotripsint és a ribonukleázt (Andrew és mts., 1980). Egyrészt a hagyományos T_1 -hőmérséklet függésén keresztül, másrészt pedig a dipoláris térben végzett T_{1D} mérésekkel kívántunk ezen molekulák esetében a belső mozgások széles frekvencia tartományáról felvilágosítást kapni. A T_1 méréseink tanulsága szerint a fehérjék általános tulajdonsága, hogy bennük a protonrelaxáció elsődleges forrását az energia spin-diffúzió útján történő átadása jelenti a polipeptid váz mentén elszórtan elhelyezkedő metil-csoportok felé. A vizsgált fehérjék esetén egyéb mozgások is kimutathatóan hozzájárultak a protonrelaxációs folyamathoz, mint pl. más, metil-csoportot nem tartalmazó oldalláncok, valamint a kristály szerkezetben elhelyezkedő vízmolekulák mozgása.

A lizozim és az α -kimotripsin esetén ugyanakkor a T_{1D} mérések a fenti mozgások mellett magasabb hőmérsékleten (szobahőmérsékleten)

egy újabb korábban nem észlelt aktív relaxációs forrás jelenlétére utalnak. Ezt a relaxációs forrást, mivel a hozzá rendelhető korrelációs frekvencia meglehetősen alacsony ~ 100 Hz egyértelműen a polipeptid lánc másodlagos mozgásaival hoztuk összefüggésbe (Gáspár és mt. 1981).

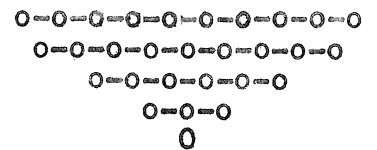
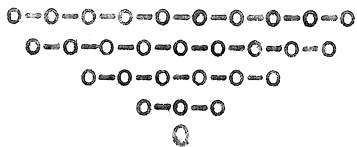
A fenti kísérletek azon túl, hogy a fehérje molekulán belül még annak kristályos állapotában is aktív mozgások jelenlétét bizonyítják, rávilágítanak ezen makromolekulákon belül létező, alapvető energiaátadási mechanizmusokra is. Ezen, molekulán belüli, energia átadási mechanizmusok jelentősen közrejátszhatnak abban, hogy a fehérjék képesek legyenek katalitikus funkciójuk ellátására.

ifj.GÁSPÁR Rezső

I r o d a l o m :

- Damjanovich, S., Somogyi, B., (1978) in: New Trends in the Description of the General Mechanism and Regulation of Enzymes (Eds.: Damjanovich, S., Előd, P., Somogyi, B.) Symp. Biol. Hung. 21. Akad.Kiadó, Budapest, 169-184.
- Careri, G., Fasella, P., Gratton, E. (1979) Ann. Rev. Biophys. Bioeng. 8., 69-97.
- Frauenfelder, H., Petsko, G.A., Tsernoglou, D. (1979) Nature, 280., 558-563.
- Artymiuk, P.J., Blake, C.C.F., Grace, D.E.P., Oatley, S.J., Phillips, D.S., Sternberg, M.J.E. (1979) Nature, 280., 563-568.
- Wuthrick, K. (1976) NMR in biological research: peptides and proteins (North-Holland, Amsterdam)

- McCannon, J.A., Gelin, B.R., Karplus, M. (1977) Nature, 267., 585-590.
- Jardetsky, O., Wade-Jardetsky, N.G. (1980) FEBS Letters 110., 113-135.
- Kubo, R., Tomita, K. (1954) J.Phys.Soc. Japan, 9., 888-919.
- Andrew, E.R., Hinshaw, W.S., Hutchins, M.G., Sjoblom, R.O.I. (1977)
Mol. Phys. 34., 1695-1706.
- Andrew, E.R., Gáspár, R., Wennard, W. (1978) Biopolymers 17.,
1913-1925.
- Andrew, E.R., Gáspár, R., Meng, Q.A., Bryant, D.J. (1981) Chem.
Phys. Letters (megjelenés alatt)
- Andrew, E.R., Bryant, D.J., Cashell, E.M., Gáspár, R., Meng, Q.A.
in: Proc. 9th International Conference on Magnetic Resonance
in Biological Systems, Bendor, France (1980) (megjelenés alatt)
- Gáspár, R., jr., Andrew, E.R., Bryant, D.J., Cashell, E.M. (1981)
Chem. Phys. Letters (megjelenés alatt)



A PEPTIDKÉMIAI KUTATÁSOK GYÓGYSZERIPARI VONATKOZÁSAI ⁺

⁺Elhangzott a Magyar Biokémiai Egyesület ezévi veszprémi vándorgyűlésén.

A peptidkémiai kutatás hatékonyságának - csakugy mint az egyéb kutatásoknak - egyik fokmérője a realizált, tehát a gyakorlatban megvalósult eredmények sikere. Azért érdemes, sőt szükségszerű beszélni a peptidkémiai kutatások gyógyszeripari vonatkozásairól, mert a kölcsönhatás egyértelmű: ezek a munka- és időigényes kutatások ott folyhatnak kellő intenzitással, ahol biztosított a megvalósító ipari háttér, mely egyuttal a további kutatások ösztönzője is. A gyógyszeripari vonatkozások tehát nem hagyhatók figyelmen kívül akkor amikor saját kutatásaink hatékonyságának mércéjét állitjuk fel. Egyrészt adva van egy olyan elvárás a klinikum részéről, hogy eddig nem, vagy nehezen befolyásolható kórképek javítását biztosító ill. előnyösebb terápiás hatásu vegyületeket keressünk, másrészt ismeretes az a gazdasági igény melynek kielégítése is szükségszerű a jelenlegi egyre élesedő piaci versengésben.

A peptidkémiai kutatások is messzemenően multidiszciplinárisok, méginkább fontos tehát a különböző szempontok ésszerű összehangolása. Mindezek fényében lássuk az első táblázatot, mely a már forgalomban levő szintetikus peptid készítményeket tartalmazza, feltüntetve a termék nevét, az aminosavak számát, az előállító cég/ek/et, a forgalombahozatal évét és végül az alkalmazási területet.

1. Táblázat

Forgalomban levő szintetikus peptid készítmények

<u>Peptid</u>	<u>Aminosavak száma</u>	<u>Előállító</u>	<u>Forgalomba-hozatal éve</u>	<u>Felhasználás</u>
Oxytocin	9	Sandoz Richter Diosynth Ferring, Spofa	1955 1958 1961	szülészet
Vasopressin	9	Sandoz Ferring, Spofa	1961	diabetes insipidus
Hypertensin	8	Ciba-Geigy	1959	sokk-állapotok
Synacthen	24	Ciba-Geigy	1965	ACTH-terápia
Cortrophin-S	24	Organon		
Humacthid	32	Richter	1982	
Pentagastrin	5	ICI Nippon Kayaku	1969 1980	gyomor-diagnosztikum
TRH	3	Roche	1974	pajzsmirigy-diagnosztikum
CCK-PZ	8	Squibb		epe-diagnosztikum
Calcitonin	32	Sandoz	1974	Ca-anyagcsere
Somatostatin ¹	14	Serono	1980	gyomorvérzés
Saralasin	8	Norwich	1980	hipertenzió
Buserelin ²	9	Hoechst	1981	fogamzásgátlás

A táblázat adatait többféleképpen lehet értékelni, a címben megadottaknak megfelelően itt az emeljük ki, hogy a legujabbaktól eltekintve lényegében két olyan készítmény van mely komoly gazdasági sikert jelent, ez az Oxitocin és az ACTH. A többiek, elsősorban a diagnosztikumként forgalomban levők, nem tudják kielégíteni a fent említett gazdasági elvárásokat. A legujabban forgalomba került készítmények /Somatostatin, Buserelin/ jövőbeni forgalma ma még csak becsülhető. Tulajdonképpen idetartozik a Captopril nevű vérnyomáscsökkentő is, mert kifejlesztése a Teprotid nonapeptidből történt. A 2. táblázat a jövő potenciális peptidkészítményeit foglalja össze. Az adatokat elsősorban azokból a folyóiratokból állítottuk össze /Scrip, Pharmapropect, Drugs of the Future, -Today/ melyek általában a fejlesztésre már kiválasztott vegyületekről adnak információkat.

2. Táblázat

Fejlesztés alatt álló peptidkészítmények

Peptid	Aminosavak száma	Előállító	Felhasználás
TRH-analógok ³	3	Richter, Takeda, Merck Reckitt-Colman	CNS-hatás
LH-RH-analógok ⁴	9	MTA, Takeda-Abbott Syntex	citosztatikum szülés szabályozó
ACE-inhibitorok ⁵		Merck, Squibb, Santen Am. Cyanamid, Schering Revlon, Yoshitomi Dainippon	hipertenzió
Timozin, Timopietin ⁶		Richter, Roche, Janssen, Ortho	immunstimuláció
Ang-II analógok ⁷	8	Richter, Norwich, Kowa, Daiichi, Seiyaku	hipertenzió

2. Táblázat folytatása

Somatostatin analógok ⁸		Merck, Ciba-Geigy Wyeth, UCB	diabetes, vérzések
Enkefalin analógok ⁹		GYKI, Wellcome, Sandoz Roche Lilly, Reckitt	narkotikum neuroleptikum/?/
ACTH analógok ¹⁰	17	Hoechst, Shionogi	ACTH-terápia
Secretin ¹¹	19	Eisai	anti-ulcer
CCK-PZ ¹²	8	Shionogi	schizophrenia
Pareptide ¹³	3	Ayerst, Abbott, Hoechst	antidepresszáns antiparkinsonizmus
Trombin gátló	3	GYKI	véralvadásgátló
Vasopressin analógok ¹⁴	9	Searle, Organon, Ferring	VP-antagonista, memória javító
Cyclosporin A		Sandoz	immunszuppresszió
Des-Tyr ¹ - 4 - -endorfin ¹⁵	16	Organon	neuroleptikum
ACTH-4-9 ¹⁶	6	Organon	memória javító
Muramil-dipeptidok Thiorphan ¹⁷		Syntex, Daiichi Seiyaku Janssen-Lebrun	immunstimuláló enkefalinázgátló

A táblázat adatai alkalmat adnak bizonyos nemzetközi trendek megfigyelésére, melyeket legalábbis érdemes figyelembe venni a hazai peptidkémiai kutatásaink tervezésénél is.

1. Proteáz inhibitorok. Ismeretes, hogy egyes proteázok természetes környezetükön kívül rendkívül destruktívak lehetnek. Így pl. az emberi leukocita elasztáz, a katepszin G, kollagenáz melyek a kötőszöveti fehérjéket bontják, jelentős szerepet játszanak olyan krónikus megbetegedések kialakulásában mint az arthritis, emphysema és egyes gyulladásos megbetegedések. Ezek gátlása tehát természetes

vagy mesterséges anyagokkal komoly terápiás értékű lehet. Nem régen számoltak be pl. arról, hogy bizonyos peptid klórmetil ketonok elasztáz inhibitoroknak bizonyultak és állat modelleken képesek voltak az eddig alig befolyásolható emphysema kialakulását meggátolni. -A proteáz inhibitorok sikeres tervezése ma csak a biokémikusok /akik ismerik az enzimek természetét/ és a kémikusok /akik model vegyületeket tudnak szintetizálni/ szoros együttműködésével képzelhető el. E vegyületek olyan funkciós csoportokat kell hogy tartalmazzanak, melyek képesek hatékony regio-, és sztereospecifikus kölcsönhatásra az enzim aktiv centrumával. Ezek a kölcsönhatások lényegében ionos-, hidrogén hidas-, és hidrofób kapcsolatok, valamint fémionokat tartalmazó enzimek esetében fémgyökcsoport kapcsolat. Az utóbbi évek kutatásai ezen elvek felhasználásának kitűnő példáit szolgáltatták az angiotensin converting enzim /ACE/ inhibitorok kutatásában. A Squibb kutatói által kifejlesztett teprotid, majd a captoprilról /mely ez évben került forgalomba/ kiderült, hogy nemcsak a renovaszkuláris, hanem az esszenciális hipertenzió kezelésére is alkalmas, jóllehet a klinikai kipróbálások során ma még kevésbé értékelhető mellékhatásokat is megfigyeltek. A 2. táblázat adatai hűen mutatják, hogy e sikereken felbuzdulva számos más nagyvállalat is érdemesnek tartja különböző ACE-inhibitírok gyógyszerre fejlesztését, a komoly terápiás és gazdasági siker reményében.

2. Az immunfolyamatokat befolyásoló peptidek kutatása az utóbbi években igen komoly sikereket tud felmutatni. Kiderült, hogy a ma már csaknem elfelejtett timusz hormonoknak döntő szerepük van azokban a bonyolult folyamatokban, melyek a limfocita sejtek érését, differenciálódását segítik elő. Megállapították pl. hogy a szérum timusz hormon szintje csökkent pl. a DiGeorge szindrómában, az IgA hiányban, míg fokozott a rheumatoid arthritisben szenvedőknél. Kézenfekvő tehát, hogy a hormonszint szabályozásával ezek a betegségek

is kedvező irányban lesznek befolyásolhatók. -Ma már több timusz hormont sikerült egységes állapotban izolálni, szerkezetüket felderíteni és szintetizálni. Ezek közül a legfontosabb a 49 aminosavból felépülő timopoietin^{6a} és a mintegy 6 év munkájával izolált timozinok^{6b}, melyek közül a legjobban tanulmányozott a timozin-alfa₁. Minthogy a természetes forrásból származó anyag nem képes fedezni a vizsgálatokhoz szükséges mennyiséget azonnal elindult a szintetikus munka, melynek az anyag biztosításán kívül másik célja az aktiv centrum felkutatása. A timopoietin esetében csakhamar kiderült, hogy a T-29-41 tridekapeptid ill. ezen belül a TP5-nek elnevezett penta-peptid is rendelkezik azokkal a tulajdonságokkal, mint a teljes hormon. Ma ezek a vegyületek a klinikai vizsgálat különböző fázisaiban vannak és az előrejelzések szerint alkalmasak lehetnek immundeficiens állapotok kezelésére, valamint a rosszindulatú daganatok terápiában való felhasználásra.

3. Általánosabb érvényű az a megfigyelés, hogy milyen fontos szerepe van a kutatásban a metodika fejlesztésének. Nem szabad figyelmen kívül hagynunk, hogy az eddig bemutatott gyakorlati eredmények elérésében ezek döntő szerepet játszottak már a kutatás korai fázisában. Mai tudásunk szerint pl. a kis peptidok riboszomális bioszintézise a következő lépésekből áll: /a/ nagyobb prekursor molekulák szintézise, /2/ a kérdéses peptid proteolitikus felszabadítása, /c/ poszt-transzlációs módosítások, mint a glikozilezés, amidálás, szulfatálás stb. Egyes prekursor peptidok - pro-hormonok - alig nagyobbak mint a belőlük keletkező termék, mások 20x nagyobb molekula tömegek. Itt két, a gyakorlat számára is érdekes kérdés merül fel. Az egyik vajon a pro- és preprohormonoknak azonos-e a funkciójuk mint a hormoné/ a szomatosztatin esetében bizonyítottnak tekinthető, hogy nem / a másik kérdés, van-e fiziológiai szerepe az u.n. ko-szekretált és equimoláris mennyiségben jelenlevő nem hormon szegmenseknek?

Nem kisebb jelentősége van a RIA, immuncitokémiai stb. módszerek fejlődésének abban, hogy ma már több mint 25 u.n. szabályozó peptidet ismerünk, melyekről kiderült, hogy nemcsak eredeti helyükön - az agyban, emésztőrendszerben - fordulnak elő, hanem gyakorlatilag a szervezet minden részében. Ez a megfigyelés volt az alapja azoknak a kutatásoknak, melyek - feltételezve hogy u.a. a hormonnak többféle hatása is lehet - egy sor új hatás felismerésére vezettek. - Adott esetben ezek az új hatások a gyakorlat számára lényegesen fontosabbak lehetnek mint az eredeti hatás. Az 1. és 2. táblázat adatait kiegészítve néhány újabb adattal a 3. táblázat ezeket az új hatásokat ill. várható felhasználásukat tartalmazza.

3. Táblázat Peptidek új hatásai és esetleges felhasználása

Peptid	Eredeti hatás	Új hatás és várható felhasználás
TRH és analógjai ³	TH és Prolactin release	CNS-hatások
CCK-PZ ¹⁸	epeösszehúzó	schizophrenia, étvágycsökkentő, antikonvulzív
LH-RH és analógjai ⁴	LH release	citosztatikum
Ang-II analógok ⁷	hipertenzív	hipotenzív
Gasztrinok ¹⁹	gasztrin release	antigasztrin
Vasopressin ¹⁴	antidiuretikus	memória, tanulás növelő diuretikum
Somatostatin ¹	GH, inzulin, glukagon gasztrin gátlás	gyomorvérzés
Tufstin ²⁰	fagocita stimuláló	analgetikus, immunterápia
Calcitonin ²¹	Ca-anyagcsere	étvágycsökkentő, inzulin-gátló

A diagnosztikumként már forgalomban levő TRH és CCK-PZ felhasználása nagyságrendekkel nőhet ha felfedezett új hatásait a klinikum is igazolni tudja. A mi laboratóriumunkban mintegy 40 új TRH analógot állítottunk elő azzal a céllal, hogy szelektivebb hatású származékokhoz jussunk. Kiderült, hogy ha a központi His-t alifás oldalláncu aminosavra cseréljük a hormon hatás gyakorlatilag megszűnik, míg a CNS hatást mérő egyes tesztek /lokomotoros aktivitás, barbiturát alvás, katalepszia gátlás/ az eredeti molekulához képest többszörös aktivitást mutattak. - Ugyancsak érdekesek a CCK-PZ központi idegrendszeri hatásai is. Antikonvulzív hatása pl. azonos a Diazepaméval, étvágycsökkentő hatása pedig elvezethet egy új hatásmechanizmusú fogyasztó szer kifejlesztéséhez. Végül a legújabb adat: 20 kórházi schizofréniás beteg közül 16 esetében határozott tartós klinikai javulás volt megfigyelhető.

Az LH-RH analógok kutatása eredeti hatásának megfelelő felhasználási területen is ígéretesnek mondható. Az a megfigyelés azonban, hogy az emlő és prosztata rák kezelésében is hatékony, különös jelentőségű lehet amit bizonyít, hogy az FDA gyorsított eljárást engedélyezett kifejlesztésére.

Egyes szöveti hormonoknál mint az angiotenzin-II, gasztrinok az eredeti hatás ellentétje, tehát az antagonistá hatás lehet terápiás és gazdasági értékű. Saját angiotenzin-II analógjainktól, melyek közül egyesek igen jelentős kompetitív inhibitoroknak bizonyultak mind az in vitro mind az in vivo teszteken, azt várjuk, hogy a renin-angiotenzin-aldoszteron szabályozó mechanizmusban több helyen is kedvező irányú változást okozzanak.

Nem hagyhatók figyelmen kívül azok a vizsgálatok, melyeket vasopressin analógokkal ill. egyes ACTH szegmensekkel évek óta óta folytatnak különös tekintettel a memória és tanulás javítása céljából. Ez megint olyan terület, ahol gyakorlatilag nincs megfelelő gyógy-

szerünk így eredményes művelésük fehér folt felszámolását tenné lehetővé. Érdekesen alakul a Somatostatin kutatás profilja is. A molekula korábban felismert hormon hatásai, nevezetesen a növekedési hormon, az inzulin, glukagon és gasztrin release gátlása szükségessé tette szelektivebb hatású analógok előállítását, hogy akár akromegáliában akár a diabetes egyes formáiban terápiásan alkalmazható legyen. Mégis elsőként gyomorvérzések kezelésére hozták forgalomba minthogy ellenőrzött klinikai vizsgálatokban 10 súlyos és ismétlődő gasztrointesztinális vérzésben szenvedő közül 8-nál volt hatékony míg a Cimetidin 1 esetben.

A fenti példák nagyban alátámasztják azt az egyre inkább bizonyítottnak tekinthető elképzelést, miszerint, az egyes peptideknek különböző receptorai vannak, melyekben eltérő hatást tudnak kifejteni. Ha viszont ez így van, akkor az is valószínűsíthető, hogy a különböző receptorokon a peptidek konformációja is változik. A konformációs viszonyok elemzése tehát lehetőséget kínál új, szelektív hatású analógok tervezéséhez. Ennek szép példáját szolgáltatták a Merck kutatói új somatostatin analógjuk tervezésénél⁸.

Összegezve az elmondottakat, a peptidkémiai kutatások horizontja egyre távol és egyre közelebb érezzük a mind terápiás mind gazdasági szempontból átütő sikerű peptidkészítmények realizálását.

KISFALUDY Lajos

Irodalom

- 1./ The Lancet 1980 844;Scrip 531 13 /1980/; Drugs of the Future 5
423 /1981/
- 2./ Pharmacy International 1981 99
- 3./ Life Sciences 28 1789 /1981/; ibid 28 861 /1981/
- 4./ Science 210 656 /1980/;Scrip 555 15 /1981/
- 5./ J.Med.Chem. 24 355 /1981/; Nature 288 280 /1981/
- 6./ a. Science 204 1309 /1979/; Chem.Pharm.Bull. 28 2507 /1980/
b. Chem.Pharm.Bull. 28 3542 /1980/; Proc.Natl.Acad.Sci.USA
78 1162 /1981/
- 7./ Hung.Pat. RI-640; RI-641;RI-100/80; RI-101/80
- 8./ Nature 292 55 /1981/
- 9./ J.Pharmacol.Exp.Ther. 217 619 /1981/; The Lancet 1981 86; Science
212 75 /1981/; Br.J.Pharmac. 73 625 /1981/
- 10./ Acta Endocrinol. 96 464 /1981/
- 11./ Drugs of Today 16 87 /1980/
- 12./ Scrip 599 14 /1981/
- 13./ Arneim. Forschung 27 2286 /1977/
- 14./ Science 211 601 /1981/
- 15./ Drugs of the Future 6 20 /1980/
- 16./ Psychopharmacology 61 161 /1979/
- 17./ Scrip 545 12 /1980/
- 18./ Science 206 471 /1979/; ibid 212 687 /1981/; Peptides 1 51 /1980/
Eur.J.Pharm. 65 297 /1980/
- 19./ Biochem.Biophys.Res.Comm. 99 511 /1981/
- 20./ Life Sci. 28 1081 /1981/; Experimentia 37 76 /1981/
- 21./ DMW 106 149 /1981/

FÓRUM

TUDOMÁNYPOLITIKAI STRATÉGIÁNK ÚJ VONÁSAI[†]

Egyik legfontosabb jellemzője korszakunk tudományának a tudományos közlés valóban nyomasztóvá váló kompetivitása. Gyakorlatilag mindinkább az a helyzet, hogy - legalábbis a természettudományokban - az kerül be a nemzetközi tudatba, az kerül „jegyzésre”, ami a nemzetközi tudományos folyóiratok alig 5 - 10 százalékában, ténylegesen 3 - 5000 valóban komoly presztizzsel bíró folyóiratban jelenik meg. Míg az 1950-es években az MTA actáiban megjelent saját közleményeim elég jelentős része azonnal bekerült a tudományterület köztudatába, sőt citáltságuk tekintetében az ismert és természetesen „lecsengési idő” után sem lehetett panaszom, ez ma a különlenyomatoknak és xerox kópiáknak az akkorinál még gyorsabb elkapkodása ellenére, és remélem az akkorinál nem rosszabb anyagnál, már koránt sincs így. Azt citálják elsősorban, ami a fentebb említett nemzetközi presztizsú folyóiratokban vagy jó nemzetközi fogadtatású monográfiákban jelent meg.

A kompetivitáson elsősorban azt értem itt, hogy ezekbe a folyóiratokba nagyon nehéz bejutni részben a színvonalbeli és kidolgozottsági kritériumok felfokozottsága miatt, de a bennünket reciprok extraprofitként sújtó, sok folyóirattól megkövetelt magas oldal- és ábraköltség hozzájárulások miatt is. Sajnos az utóbbi időben mind kevésbé tudjuk bezárni szemünket annak felismerése elől, hogy kutatóink nem csekély része nem racionálisan reagál ezekre az objektív nehézségekre. Ezt mindennél fényesebben igazolják az akadémiai acták körül ma már krónikussá vált és hihetetlenül bonyolult, sok esetben ellentétes tényezők összhatásából létrejött nehézségek. Már maga az a sokat hangoztatott szöveg, hogy „elsősorban a hazai tudományos eredmények közlésére kell fórumot biztosítani” a világ mai helyzetében merő anakronizmus, és a nemzetközi élvonaltól való elmaradásunk intézményesített biztosítója. A tudományos munka célja és értelme nem a közlés - ezt végre már egyszer észre kell vennünk -, hanem az illető területet előrevivő kutatási eredmény. Ez mindig is így volt, de a közlemény- és képesítésorientált tudományos közszellemünk ezt legtöbbször sikeresen elfedte. E gondolatok megvilágításában min-

[†]Részletek SZENTÁGOTHAJ Jánosnak, az MTA elnökének az 1981. évi közgyűlés zárt ülésén elmondott vitaindító beszédéből. MAGYAR TUDOMÁNY 6/81.

denféle lokális és provinciális közlési fórum fenntartása és táplálása nagyon is vitatható.

Ez csupán egyetlen példa kíván lenni tudománypolitikai stratégiánk megújítására. Ha csupán egy kissé is utána gondolunk, azonnal be kell látnunk, hogy a stratégia ilyen újragondolásának elidegeníthetetlen része a tudományos teljesítmény objektív mérése : egyének, kutatóhelyek, tudományos együttműködések és folyóiratok vonatkozásában egyaránt. A teljesítmény és hatékonyság-orientáltság minden más szempont elé helyezendő. Nagyon rossz szolgálatot tesz saját tudományának az, aki bármilyen tiszteletre méltó indokból szellemi erőfeszítéseit arra koncentrálja, hogy - mint sajnos az egyes tudományok képviselői részéről nem ritkán előfordul - saját területén miért nem lehetséges a teljesítmény objektív értékelése, ahelyett, hogy a kétségtelen nehézségek ellenére a megvalósításra törekednék. Gondoljunk arra, hogy az egész tudományos forradalom azzal a jelmonddal indult : „Mégmérni, ami mérhető és mérhetővé tenni azt, ami pillanatnyilag még nem az.” Alig hiszem, hogy lenne társadalomtudományibb és ideológiailag elkötelezettebb tudományos mű, mint IUKÁCS GYÖRGYÉ, mégis megamfajta kívülállónak sem esnék nehezére azonnal felsorolni jó néhány objektív kritériumot, amelyek alapján e műnek a huszadik század szellemi mozgásaiban meghatározó súlyát ne érezné akár a legkételkedőbb is kellően megalapozottnak. De emlithetnék akár olyant, mint HAUSER ARNOLDét vagy TOLNAY KÁROLYét.

Az eredmény- és teljesítmény-orientáltság fényében tudományos minőségünk jelen gyakorlata és nemcsak gyakorlata, hanem elvei is legjobb esetben a bizarr anakronizmus kifejezéssel jellemezhetők. Sajnos, tudományos közvéleményünk az annak idején erős szkepticizmussal, sőt passzív ellenállással fogadott - pedig akkoriban még korszerű és progresszív - minősítési rendszer bevezetése után harminc évvel a tehetetlenség konzervativizmusával ellenkezik a szükséges korszerűsítés minden valamelyest is lényeges elemével szemben.

+

Sokszor elhangzik az aggály, hogy ha a gyakorlati célkitűzésű kutatások előnyben részesülnek az un. alapkutatásokkal szemben, ez hosszabb perspektívában károsan fogja befolyásolni a kutatást. Ez valóban így is lenne, ha kutatási stratégiánkat, pláne az akadémiai kutatóhelyeken, zömben fejlesztési jellegű célokra állítanánk be. Csakhogy erről szó sincsen. Mindjárt más színezete van a dolognak, ha helyesen úgy fogalmazunk, hogy nagy gyakorlati és társadalmi jelentőségű eredményekre csak ott lehet számítani, ahol kiemelkedő alapkutatási ered-

mények vannak. Ugyan mit várhatnánk a nemzetközi szintnek nem csupán eszközeiben, hanem koncepcionálisan is utánakullogó alapkutatóstól ? Viszont - és erre saját kutatóhelyeinkről van elég jó példa - ahol az alapkutatókat koncepcionálisan és a megvalósítás tekintetében a világszint élvonalában művelik, ott a népgazdaságilag hasznos gyakorlati eredmény szinte tálcán kínálja önmagát, csak legyen ipari fejlesztő és vállalkozó, aki felhasználja. Nem akarnám az időt példákkal tölteni, pedig lenne elég. - Talán egy inkább negatív példát : a még nem is olyan régen világviszonylatban is élenjáró gyógyszeriparunk közmondásosan is nehéz helyzetben van. Ennek van jó néhány objektív oka, mint pl. a klinikofarmakológiai kipróbálás nemzetközileg robbanásszerűen megnőtt igényeihez való felzárkózásunk körüli késedelmi. Fő oka mégis a biológiai alapkutatókban való elmaradás, illetve sok helyen a nemzetközileg "futó" témák után való kapaszkodás. Lehet persze új gyógyszert úgy is létrehozni, hogy számítógéppel megterveznek egy komplikáltabb, de lehetséges molekulát és annak minden elképzelhető változatát, a sok tízezzer molekula "screenelés" névvel jelzett vizsgálatával. E módszer nyilván nem a mi nagyságrendünkre szabott. Egy-egy új alapvető biológiai mechanizmus - de annak valóban újnak kell lennie - sokirányú felderítése vagy akár a modern géntechnológia alkalmazása sokkalta nagyobb valószínűséggel biztatnak különböző természetes metabolitok és főleg analogjaiknak sikeres gyógyszerként való kifejlesztésével. Ime ismét az elvi alapkutatóson van a hangsúly, de annak valóban elvileg újnak kell lennie, ha tőle jelentősebb hasznot várunk.

/Az aláhúzással kiemelt részletek tőlem : Fel.szerk./

Tudomány és társadalom ^x

- A tudományos kutatásoknak - és ezen belül különösen az alapkutatásoknak - állandóan visszatérő problémája a kutatási eredmények értékelése. Miként lehet reálisan megítélni, mit is "ér" valójában egy alapkutatási eredmény ?

- Nehezen és csak időtávlattól. Értékesek azok az eredmények, amelyek az adott tudományban, ha nem is az "időjárást", de legalább a "széljárást" befolyásolni képesek. Erről azonban sok esetben csak a nemzetközi tudományos közvélemény értékítélete alapján lehetséges meggyőződni. Milyen mértékben ismeri el és hogyan értékeli az eredményeket a nemzetközi tudományos élet - ez lehet a kiindulási alap. Ha sok publikációt nagy csend követ, az nem sok jót sejtet. Az alapkutatások eredményeinek hordozói és terjesztői a tudományos folyóiratok, amelyek a kutatások nélkülözhetetlen információforrásai. A tudomány művelőinek létérdekük, hogy mások eredményeit megismerjék és saját eredményeiket publikálják. Aki ezt nem tenné meg megszűnnék kutatónak lenni. Nyilvánvaló, hogy a gazdasági és a katonai célú kutatás területén mások a játékszabályok, azonban bizonyított, hogy ahol átütő erejű műszaki eredmények születnek vagy ahol jelentős gazdasági célú, komoly anyagi haszonnal járó, kiemelkedő alkotások jönnek létre - amelyek nem publikálhatók-, ott sok, ezek lényegét kifejező, "tisztán" tudományos tartalmu publikáció is készül, mivel egyetlen gazdasági vagy műszaki célú kutatást végző színvonalas szervezet sem lehet meg magas szintű tudományos háttér nélkül.

Mindezt azért is hangsúlyoznom kell, mert a tudományos publikációkkal kapcsolatban a vélemények két szélsőséges megítélés körül polarizálódnak. Az egyik álláspont szerint a publikációkat egyáltalában nem lehet alapul venni a tudományos teljesítmények értékelésében, mivel sok gyenge, látszateredményt is publikálnak, megvan a lehetősége az önreklámozásnak, és főként mivel a valóban értékes eredményeket nem publikálni, hanem hasznosítani kell. A másik szélsőséges nézet szerint csak az tekinthető tudományos eredménynek, amit a nemzetközi tudományos közvélemény megismert és teljesítményként tart számon.

x

Részletek KOVÁCS Dénesnek PÁL Lénárddal, a Magyar Tudományos Akadémia főtitkárával folytatott beszélgetéséből /Népszabadság 1981. augusztus 16./

Mindkét megítélésnek van racionális alapja, és mindehhez csupán azt kell hozzátennem, hogy a kutatások természete szerint - vagyis a szerint, hogy alap-, illetve alkalmazott, közvetlen gyakorlati célú kutatásról van-e szó - az egyik vagy a másik megközelítési módot kell nagyobb, de semmi esetre sem kizárólagos szerephez juttatni az eredmények értékelésében.

- Az alapkutatások általában nem olcsók. Különösen így van ez hazánkban : anyagi forrásaink korlátozottak, nem tudunk és nem is vagyunk képesek mindent kutatni. Hogyan lehet ésszerűbbé, céltudatosabbá tenni, jobban szelektálni alapkutatási céljainkat ?

- Először is az alapkutatások művelése általában kevésbé költséges, mint az alkalmazott és fejlesztő kutatásoké. Ennek ellenére valóban nagy figyelmet kell fordítani arra, hogy mit támogassunk és mit nem. Alapvető, hogy a kiemelkedő, eredményes munkát, a tehetséget kell támogatnunk, és vissza kell utasítanunk a látszateredményeket produkáló közepszerűséget. Hogyan ? Egyebek között úgy, hogy nagy súlyt kell helyeznünk a versenyben elnyerhető anyagi támogatásokra.

Nem kis gond a versenyzők pályázatának elbírálása. Kik legyenek a bírálók ? A hozzáértők ugyanis - kis ország vagyunk - maguk is többnyire érdekelt felek. Ennek a gondnak a csökkentésében sokat segíthet a nagyobb demokratizmus, a nyilvánosság, mert így mód van a sokoldalú összehasonlításra és az alaposabb mérlegelésre. Bár a pályázatok elbírálásában magam is nagy fontosságot tulajdonítok a nyilvánosságnak, mégis úgy érzem, hogy a döntés helyességét teljes mértékben ez a módszer sem biztosítja. A tudomány történetében ugyanis bőven ismerünk példákat, hogy a konvencióhoz ragaszkodó többség értelmetlennek minősített hatalmas eredményeket hozó kutatási elképzeléseket és csak néhány elszánt, mély belső meggyőződésű kutató akaraterejének vagy - ha tetszik - önbizalmának volt köszönhető, hogy e nagy jelentőségű új felfedezések mégis megszülettek.

Ugy vélem, hogy az alapkutatások területén a tehetséges és eredményeket felmutató kutatóknak és kutatókollektíváknak - racionális korlátok között - szabad lehetőséget kell kapniuk arra, hogy kutatási céljaikat maguk határozzák meg. A kutatásirányításnak az a feladata, hogy a tudományos közvélemény szavára hallgatva, időről-időre mérlegelje : megvannak-e a "szabad lehetőség" további megadásának a szükséges és elégséges feltételei.

Itt szeretném megemlíteni, hogy az Akadémia kutatóhelyein az alap kutatások mellett jelentős gazdasági célú kutató-fejlesztő munka is folyik. Ezeknek a kutatásoknak a tényleges értékét nem a tudományos közlemények számán, hanem az elért gazdasági eredményeken mérhetjük le. Azt is látnunk kell azonban, hogy a gazdasági haszon sok irányítható, befolyásolható - és valószínűleg ugyanolyan sok, nehezen kézben tartható - tényező egymásra hatásának az eredménye. Ezért a gazdasági célú kutatások eredményét csakis a vele kapcsolatos gazdasági tevékenység komplex elemzése alapján lehet megítélni.

- A jelenlegi feltételek között különösen időszerű, hogy ismételten átgondoljuk és szükség szerint módosítsuk a tíz éve elfogadott országos távlati kutatási terveket. Mik a tervezés során szerzett legfőbb tapasztalatok, és milyen irányban kell továbbfejlesztetni, korszerűsíteni a kutatások tervezését ?

- Igen fontosnak tartom, hogy a távlati népgazdasági tervezéssel szoros összhangban, körütekintően áttekintsük és értékeljük a távlati tudományos kutatás fő irányait. A távlati célokat szolgáló kutatási főirányok a hetvenes évek elején az Országos Távlati Tudományos Kutatási Tervben / OTTKT / fogalmazódtak meg és jelentős szerepet töltöttek be a hazai kutatás tervszerűségének fokozásában; nagymértékben segítették, hogy a tudományos kutató munka jobban köthődjék a társadalmi-gazdasági és kulturális célokhoz. A későbbiekben azonban az egyes főirányok és célprogramok megmerevedtek, a tervezés alig vagy egyáltalában nem reagált az időközben megjelenő, megoldásra váró új problémákra. Nénézkessé vált az új feladatok kitűzése, és alig volt példa az elavult, a kevésbé időszerűek megszüntetésére. Ezért most gondosan mérlegelni kell a múltbeli tapasztalatokat és korszerűsíteni kell a távlati tudományos kutatási tervet. Arra törekszünk, hogy ez a terv valóban a társadalom távlati fejlődésének szempontjából legfontosabb kutatási irányzatok folyamatosan megújítandó rendszere legyen, oly módon, hogy egyrészt a tudományok belső fejlődéséből adódó alapvető kérdések megoldását szolgálja, másrészt pedig a hosszutávú társadalmi-gazdasági tervek céljainak tudományos megalapozottságát segítse. Ebben a felfogásban az új - vagy inkább módosított - terv tulajdonképpen átfogó kutatáspolitikai koncepcióvá válhat, amely tartalmazza majd azokat a fő irányokat, amelyek magukba foglalják egyrészt a gazdasági célokhoz kapcsolódó középtávú kutatási-fejlesztési programok megalapozását, más-

részt a tudományok hazai intenzív fejlesztését és az új "mozgás-terek" megnyitását szolgáló legfontosabb kutatási célokat.

Példaként említem meg, hogy a távlati tudományos kutatási terv kidolgozásában különösen nagy figyelmet kell szentelni a biológiának, amely - több más tudománnyal / fizika, kémia, elektronika / összefonódva - minden bizonnyal a következő évszázad egyik meghatározó tudományágává válik. A biológia fejlődése ugyanis lehetővé teszi, hogy alapvetően befolyásoljuk az élővilágot és átalakítsuk az életfeltételeket. A hazai viszonyok között különösen nagy jelentősége van a biotechnikai módszerek széleskörű alkalmazásának, mivel növénytermesztésünk és állattenyésztésünk hozamainak növelésében és főként a gazdaságosság fokozásában mindinkább a genetikai és biotechnikai tartalékok kihasználására kell törekednünk. A biotudományok intenzív fejlesztése távlati gazdasági céljainkat is jól szolgálja. Hangsúlyoznunk kell azonban, hogy a biotudományok nem nélkülözhetik a korszerű fizikai, kémiai, matematikai, számítástechnikai, elektronikai, stb. kutatásokat, ezért komplex fejlesztési program kidolgozására van szükség.

FIGYELŐ

dományos intézmények és az ipar között: az egyetemek nyújtanak otthont az alap kutatásoknak; az ipari kutatások pedig alkalmazott jellegűek. Az Egyesült Államokban az ipari alap kutatásoknak 10 %-át az egyetemek végzik szerződéses alapon.

Néhány egyetemnek nagymultu kapcsolata van az iparral: a kaliforniai és a Massachusetts egyetemről indultak el azok a jelentős tőkével rendelkező vállalatok, melyek magas színvonalu technológiai eljárásokat terjesztenek. A California Institute of Technology szerződések felkutatására küldi tudósait, az ipari szakemberek figyelmét felhívja a legújabb ismeretekre. A Monsanto cég a Harvard egyetemmel kötött szerződést 12 éves kutatási programra.

Egyetemek az ipar szolgálatában

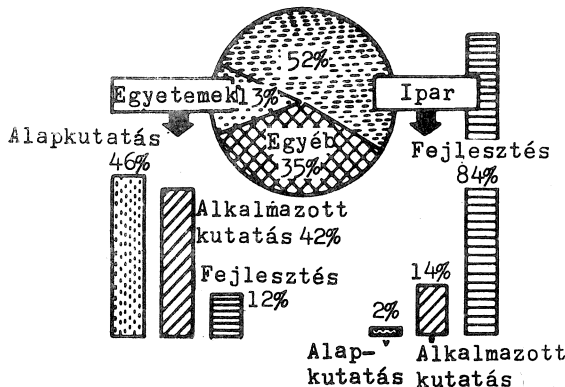
Az Atlanti-óceán mindkét partján kísérleteket tesznek a tudományok fokozottabb ipari felhasználására. Mind az amerikai, mind a brit kormány hatalmas összegeket fordít a műszaki és a természettudományokra. A kiadások nagysága ellenére a közvetlen gyakorlati eredmények viszonylag elenyészőek.

Az Egyesült Államokban az egyetemi kutatások kb. 5 milliárd dollárba kerülnek évente. Nagy-Britanniában a két elit tudomány -- a részecske fizika és a csillagászat -- kb. 135 millió dollárt használ fel. A háboru előtt senki nem szavazott volna meg ilyen hatalmas összegeket kutatásra: Otto Frisch, az atombomba feltalálója, műszereit a Woolworth Áruházban vásárolt alkatrészekből rakta össze.

Az Egyesült Államokban a tudományos fokozattal rendelkező kutatók és mérnökök jóval több, mint fele az egyetemeken marad; a szakképzett tudósoknak csak egynegyede jut el az iparba.

Bizonyos fokig természetes munkamegosztás alakult ki a tu-

1. ábra
Egyesült Államok



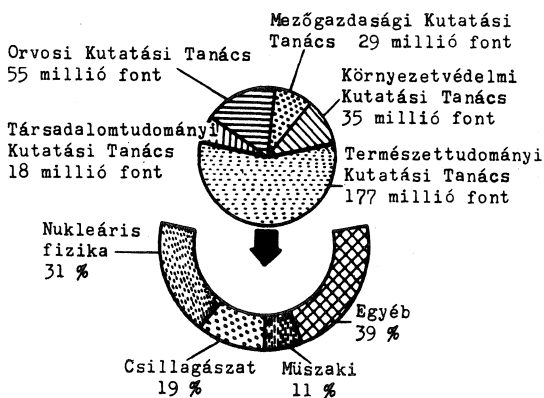
Az egyetem és az ipar együttműködésének fő akadályja, hogy a tudósok publikálni, az ipari kutatók pedig szabadalmaztatni kívánják új felfedezéseiket. Az Egyesült Államokban is és Nagy-Britanniában is erőfeszítéseket tesznek e nehézség leküzdésére.

Az amerikai és brit tudósok megdöbbenének, ha tudnák, milyen munkát végeznek az egyik s t u t t g a r t i egyetemi intézetben. Az intézet feladata a termelési folyamattal kapcsolatos problémák megoldása. Angolszász szemszögből a munka igen lealacsonyító: tipikus probléma például, hogy egy futószalag mellett hogyan lehet csökkenteni azt az időt, amit a munkások azzal töltenek, hogy a

csavarokat előveszik a dobozokból és egymás mellé rakják őket.

Nagy-Britanniában a Tudományos Kutatási Bizottság támogatja ugyan a tudományos kutatás nyitását az ipar felé, de a Természettudományi Kutatási Tanácstól származó költségvetés felét olyan tervezetekre költik, melyek kizárólag tudományos szempontból érdekesek.

2. ábra
Nagy-Britannia



A programok ipari jelentőségét helyezi előtérbe az egyik újabban favorizált kutatási terület: az ipari robotok. A Természettudományi Kutatási Tanács egyre nagyobb összeget fordít a robotokra, és felkéri a kutatókat, vizsgálják meg, hogy mi történik a gyárban -- ilymódon kutatási javaslataik az ipar igényeit fogják tükrözni.

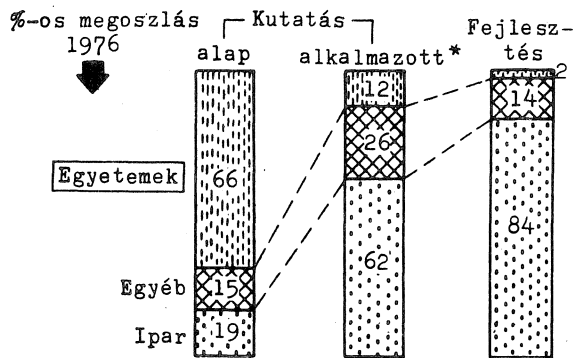
Az ipari robotok témája csupán egy a Természettudományi Kutatási Tanács 14 kiemelt kutatási programja közül. Az új témák közül jelentősek a biotechnológia, az automatizált sorozatgyártás és néhány energetikai program.

E 14 program mellett a Kutatási Tanács szervezett három speciális igazgatót, az egyik polimergyártással foglalkozik, a másik 250 tengerészeti technológiai szakembert fog össze, akik az északi-tengeri olaj kiemelésével foglalkoznának, a harmadik igazgatóság un. oktató csoportokat szervez.

A tudományos kutatások ipari felhasználása hasznos dolog. Néhány tudós ipari laboratóriumokban történő foglalkoztatása szintén kifizetődő lehet. A legjobb eredményre azonban az vezetne, ha minden évben egy csoport diplomás képe s i t é s t szerezne ipari kutatások végzésére.

A japán ipari szakemberek nem várják el az egyetemi intézetektől, hogy alkalmazott kutatással foglalkozzanak: az egyetemi tempót túl lassúnak ítélik. Az egyetemeken inkább k o p o - n y á k a t keresnek. Mindegyik vállalatnak megvan a nagymultu, jól kiépített kapcsolata az egyes intézetek professzoraival, akik a vállalat számára kiválasztják a megfelelő hallgatókat. A hallgatók munkábaállítás után hosszú ideig fenntartják kapcsolatukat a tanárokkal és a nehéz problémákban segítségüket kérik.

3. ábra
Japán



* Orvosi kutatás nélkül

A brit kutatási tanácsok is keresik a módot a fiatal diplomások elhelyezkedésére az iparban. Az egyik ötlet a vállalati munka és az egyetemi tanulmányok párhuzamos végzése. Ilymódon létrejöhet az egyes egyetemek és egyes vállalatok együttműködése. Jelenleg már 700 műszaki főiskolás dolgozik az iparban. E modellek legnagyobb értéke az, hogy "feedback" rendszert létesítenek, mely biztosítja az egyetemi oktatás ipari felhasználhatóságát. Még az alapkutatást végző ipari laboratóriumok is m u l t i d i s z c i p l i n á - r i s teameket foglalkoztatnak; az egyetemeken viszont az oktatás mereven diszciplinákra tagolódik. Az egyetemeken olyan szakembereket kellene képezni, akik e g y ü t t m ű k ö d é s - r e - team-munkára alkalmasak.

--Tuning the campus to industry.
/Az egyetemek áthangolása az ipar hullámhosszára./ The Economist /London/, 1980.márc.8-14. 94-95.p. Cs.L.

" M a s z e k o l h a t n a k - e " a z
e g y e t e m i k u t a t ó k ?

A tudományos munka társadalmi haszna és a kutatási eredmények magán célu felhasználása közötti ellentmondás nem újkeletű jelenség a kapitalista társadalomban. A kérdés ugy is felvethető, hogy az egyetemi és állami kutatások milyen összefüggésben állnak a nagyvállalatok laboratóriumaiban, intézeteiben folyó tudományos munkával. Megengedhető-e, hogy valamely állami intézmény szakemberei részt vállaljanak egy-egy magán cég kutatásaiban is.

A kérdést nem lehet csak etikailag megközelíteni, sem pusztán anyagi szempontok alapján megoldani. Arról van ugyanis szó, hogy a tudomány mai fejlettsége mellett az új eredmények produkálása a kutatásban résztvevő erők nagyságától, a technikai, pénzügyi és a személyi feltételek komplex együttesétől függ. Az egyetemi és a magáncégek kutatásainak összekapcsolódása sok esetben előmozdítja az eredmények gyorsabb elérését.

Hogy a magán és az állami kutatásokból végülis a társadalom egésze számára komoly haszon származhat, azt az orvostudományban, a gyógyszerkutatásban elért eredmények igazolják.

A legújabb vita épp egy ilyen ügy kapcsán robbant ki. A University of California egyik kutatócsoportja elvállalta, hogy részt vesz a Genetech nevű cég kutatómunkájában.

A vitatkozók egyik csoportja nem talált kivétlnivalót abban, hogy az egyetem biológusai az egyetemen kívül egy magánvállalkozás keretében kamatoztatták tehetségüket és tudásukat; úgy érveltek, hogy egyrészt ez a külső kapcsolat elengedhetetlenül szükséges volt a fontos gyógyszerészeti találmány létrejöttéhez, másrészt pedig nincs semmi különbség a között, hogy valaki szabadidejében is kutatásokat végez vagy inkább regényt ír, és így jut kiegészítő jövedelemhez. Azt is felhozták a külső munkák védelmében, hogy ilymódon megtehető az egyetemi kutatások és a gazdasági-társadalmi szükségletek közötti jobb összhang.

Ennek az érvelésnek kétségtelenül van alapja és összhangban áll a tőkés or-

szágok tudománypolitikusai és gazdasági szakértői által hangoztatott követelményekkel és fejlődési irányokkal. Kétségtelen tény ugyanis, hogy a gazdasági vezető szerep megőrzése döntő mértékben azon mulik, képes-e egy ország a magas színvonalu kutatást magas színvonalu termelésé alakítani, össze tudja-e kapcsolni a szellemi és az anyagi-gazdasági kapacitásokat. Mindazonáltal vitatható, hogy a tudomány és az ipar közötti kapcsolat erősítésének az egyetemi kutatók "bedolgozása" lenne a legmegfelelőbb módja.

Az "ellentábor" képviselői között az egyetemek állnak az élen. Elvi megfontolásokon túl praktikus szempontok is szembeállítják őket a kérdéses eljárással. Ha az egyetem munkatársainak megengedik ugyanis, hogy korlátlan külső pénzereseti lehetőséghez és ezzel együtt külső tudományos munkához jussanak, akkor ez alááshatja az egyetem belső intézményi rendjét. Ha az egyetem munkatársai nemcsak egyetemi tevékenységüktől függnnek, nem csak abból élnek és nem csak annak alapján szerezhethetnek megbecsülést a tudományos életben, akkor ez esetleg gyengítheti az egyetem belső kohézióját. Fennáll az a reális veszély is, hogy a külső munka szétforgácsolja az egyetemi erőket, a munkatársaknak nem marad elég ideje sem az oktató munkára, sem pedig az egyetemi kutatásokra.

Ugyanakkor azonban számos vizsgálat tanúsága szerint az egyetemen dolgozó szakemberek általában a csónyfizetéseseleve szükségessé teszi a kiegészítő jövedelemforrások felkutatását. Ma már egyre inkább csak a kiegészítő jövedelemhez jutás lehetősége teszi vonzóvá az egyetemi kutatóintézeteket.

A kapcsolat ellenzőinek legbrutálisabb érve ugy hanzik, hogy ha valaki leszerződött egy intézményhez, köteles tartani magát az intézmény előírásaihoz, vagy ha ezzel nincs megelégedve, akkor keressen magának olyan munkahelyet, amelynek az előírásai jobban megfelelnek igényeinek. Ez a nézet valóban világosan megfogalmazott, de semmiképpen nem állítható róla, hogy elfogulatlan lenne, vagy hogy megpróbálna a létező állapotok helyett valami megfelelőbbet létrehozni; az egyéntől követeli, hogy ezen létező világok legjobbjában keressen helyet magának, vagy ha ilyen helyet nem talál, hát az az ő baja.

Sokkal komolyabb érv, hogy a külső anyagi források "vadászása" beláthatatlan feszültségeket teremthet az intézményekben belül.

Hasonlóan hozzájárul a feszültség növekedéséhez a t i t o k t a r t á s kérdése. Ha valaki az egyetemi munkáján kívül még valamilyen magáncég számára is végez kutatást, akkor kollégájával esetleg nem beszél meg őszintén, hogy a közösen végzett munkával kapcsolatban milyen új elképzelései vannak. A s z a k - m a i f é l t é k e n y s é g , az egyéni presztizs erősebben hathat, mint egyébként. Amennyire tehát a külső munka az iparral való kapcsolat erősítésén keresztül pótlólagos szellemi és anyagi energiákat teremt, ugyanannyira csökkentheti is a meglévő kapacitások kihasználhatóságát.

A legvadabb álláspontot vallók úgy intézik el a problémát, hogy az egyetemek pártatlanságában eddig sem hittek, és mindössze arról van szó, hogy a kapitalista magánérdek és az állítólagosan független és közcélú állami kutatás kapcsolatáról lehull a lepel. Ami még hátravan az az egyes kutatók marakodása a koncon, erre pedig nem érdemes túl sok figyelmet szentelni.

Való igaz, hogy a magánérdekek által mozgatott társadalomban az állam tevékenysége sem választható el az alapvető érdekkonfliktusoktól, mindazonáltal régen bebizonyosodott, hogy az államot nem lehet egyszerűen a magánvállalkozások fiókrészlegének tekinteni, és így az állami kutatásokat sem lehet a magánkutatás járulékkaként elintézni.

-- Should academics make money outside? /"Maszekoló" egyetemi kutatók./ = Nature /London/, 1980. júl. 24. 319-320.p. B.Cs.

T a n á c s o k f i a t a l k u t a -
ó k n a k

A Nobel-díjas Sir Peter Medawar könyvet írt a tudósról mint cseppet sem különleges "ember-fajtaról". Könyvében többek között kifejti:

A tudós nem létezik, c s a k
t u d ó s o k v a n n a k , olyan em-

berek, akik vérmérsékletük különbözősége szerint a legkülönbözőbb dolgokat végzik, ráadásul a legkülönbözőbb módon. Vannak köztük gyűjtögetők, osztályozni-rendszerezni szeretők, detektív típusok és felfedezők, művészek és filozófusok. Vannak köztük misztikusok, sőt csalók is, hiszen a tudósokról sem feltételezhető, hogy jobbak, mint a más foglalkozásuk.

A tudósok emberek, és sem túl-, sem alábecsülni nem szabad őket. Emberek, akik dolgoznak, időnként elismerésben részesülnek és örülnek, ha teljes mértékben hasznosítják energiájukat.

A legnehezebb elviselni az eredménytelenséget, átvészelni, hogy esetleg éveket áldoztak egy álmra, egy hipotézisre, amely végül is alaptalannak bizonyul.

Maga a kutatómunka i z g a l - m a s , s z ó r a k o z t a t ó , de időigényét tekintve igen kimerítő foglalkozás.

Mi tesz valakit tudóssá? Sokan azt mondják, hogy a kíváncsiság. Ez ostobaság. A kíváncsiság ó v o d á b a v a l ó tulajdonság. Akkor talán a felfedezés? A tudás? Szerintem inkább az, ha valaki örülni tud annak, hogy tud valamit.

Sok kezdőnek okoz gondot --főleg a nőknek-- az ö n b e c s ü l é s hiánya. "Elég okos vagyok-e ahhoz, hogy kutató legyek?" - kérdezik önmaguktól és másoktól. Kár aggódni, nem kell zseninek lenni ahhoz, hogy valaki jó kutató legyen. Nem szabad alábecsülni az intellektuális készség szerepét a tudományban, de tulbecsülni sem annyira, hogy ezzel elriaszassák a jelentkezőket. Különböző tudományágak különböző képességű embereket igényelnek és általában maguk a tudósok sem tartják magukat lángésznek.

Sokan könnyű szívvel otthagyják a tudományos pályát, sokan viszont csodálkozva mondják, hogy még meg is fizetik őket --sőt néha igen jól-- azért, mert valami olyan csodálatos dolgot csinálhatnak, mint amilyen a kutatás.

-- MEDAWAR, P.: Advice to a young scientist. /Tanácsok egy ifjú tudós számára./ = New Scientist /London/, 1980. febr. 28. 664-666.p. F.J.

Tanulmányuti beszámoló

A Német szövetségi Köztársaságban a következő intézeteket látogattam meg két hónapos tanulmányutam során, amelyre államközi szerződés keretében, a Deutscher Akademischer Austauschdienst ösztöndíjával került sor :

Német Rákkutató Központ Viruskutatási Intézete, Heidelberg,
Heidelbergi Egyetem Farmakológiai Intézete,
Heidelbergi Egyetem Klinikai-Biokémiai és Neurokémiai Intézete,
Speyererhof Kórház, Heidelberg,
Max Planck Kutató Intézet, Heidelberg,
Heidelbergi Egyetem Kórbonctani Intézete,
Heidelbergi Egyetem Klinikai Részlege, Mannheim -
- Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika,
- Pathofiziológiai Intézet,
Boehringer-Mannheim Anyagcserekutató Laboratorium, Mannheim,
Giesseni Egyetem Viruskutató Intézete,
- Poliklinika Diabetes Kutató Laboratorium,
- Állatorvostudományi kar - Biokémiai és Endokrinológiai Intézet.

Egyetemi Diabetes Kutató Intézet, Düsseldorf.

Egyetemi Női Klinika, Aachen.

Tanulmányutam célja az volt, hogy megismerkedjem a felsorolt intézetek tudományos munkájával, előadásokat tartsak saját eredményeinkről és törekedjem a meglévő tudományos együttműködések szélesítésére, illetve új együttműködések kialakítására. Tanulmányutam során lehetőségem nyílt arra, hogy az Egészségügyi Minisztérium engedélyével részt vegyek az I. Inzulinreceptor Szimpizionon /RÓMA/, továbbá a XVI. Európai Diabetes Kongresszuson /Athén/.

Tanulmányutam szervezési és oktatási tapasztalatai az alábbiakban foglalhatók össze.

Szervezési kérdések.

Több nagyobb létszámú intézetben tapasztaltam, hogy az egyes munkacsoportok meglehetősen nagy szervezeti, gazdasági és tudományos önállósággal rendelkeznek, amely megkönnyíti a rendszerint csak néhány évre vállalt intézet-igazgatói funkciók ellátását. A munkacsoportok vezetői ezáltal hatékonyabban tudják saját csoportjuk /4-6 tudományos kutató/ munkáját irányítani, s ugyanakkor az Intézet

igazgatójának sem kell elmerülnie az adminisztratív teendőiben, kellő ideje marad tudományos tevékenységére. Ilyen rendszert valósítottak meg pl. a Német Rákkutató Központ Viruskutató Intézetében. Más intézeteknél viszont egyre inkább gyakori az un. menedzser igazgató vagy igazgatóhelyettes kinevezése, akik az Intézet vezetésével, irányításával, gazdasági és adminisztratív feladatok ellátásával foglalkoznak és személy szerint tudományos munkát nem vagy alig végeznek, de kellő áttekintésük van szakmai vonatkozásban is az intézetben folyó tudományos kutatásról. Nem nehéz belátni, hogy az elsősorban kutatással foglalkozók ezáltal mentesülnek a sok időt rabló adminisztratív feladatok ellátása alól.

A műszer- és vegyszerellátás, továbbá a kutatási segédanyagok beszerzése összehasonlíthatatlanul jobban van megszervezve, mint hazai intézeteinkben. Ennek nem kizárólagosan az összehasonlíthatatlanul jobb anyagi helyzet az oka, hanem legalább ilyen mértékben a racionálisan átgondolt gazdasági szervező munka is. Ezzel szemben magától értetődő, hogy kísérleti anyagokért maguk a kutatók mennek ki pl. a vágóhidra.

Oktatási tapasztalatok

Bár nem fő feladata volt tanulmányutannak az orvosegyetemi oktatási rendszer tanulmányozása, bizonyos tapasztalatokra mégis szert tettem, elsősorban az orvosi biokémia oktatása területén. Tematikai téren nincs lényeges különbség a hazai biokémiai oktatás és az NSZK-ban tapasztaltak között. Ami említésre méltó, az, hogy sokkal nagyobb súllyal szerepel az orvosi vonatkozások oktatása a biokémiában és talán kisebb figyelmet fordítanak az un. molekuláris biológia kérdéseinek részletes elemzésére. Hozzá tartozik ehhez, hogy sok speciálkollégium egészíti ki az egyes tárgyak oktatását s ezeket a kollégiumokat sok hallgató látogatja. Ennek oka többek között az, hogy a leendő orvosoknak is diplomamunkát kell készíteniük, amelynek az elméleti megalapozását éppen a speciálkollégiumok látogatása biztosítja. A diplomamunkák készítése egyébként is hasznos vállalkozásnak tűnik : az intézetek tudományos produkciójának nem jelentéktelen részét éppen a végzős hallgatók által készített diplomamunkák adják.

Sokkal elgondolkoztatóbb azonban a néhány éve bevezetett és jelenleg is érvényben lévő vizsgarendszer, amely legalábbis az első években szinte kizárólag írásbeli feladatok megoldásából áll. A

többválaszos kérdéseket egy erre a célra létrehozott intézmény állítja össze kifogástalanul. Információim szerint a vizsgák az egész NSZK területén azonos időpontban vannak és ugyanazokat a kérdéseket kapja minden hallgató. A második év végén az írásbeli vizsgák pl. nem tárgyanként, hanem együttesen vannak és a hallgató sem tárgyanként kap érdemjegyet, hanem a második év végén aktuális vizsgák közös eredményét írják be indexébe. Ennek összesen két fokozata van : megfelelt - és nem felelt meg. Nem nehéz belátni, hogy ez a vizsgarendszer a lehető legrosszabb, mivel a hallgatókat arra ösztönzi, hogy az egyes tárgyakból maximálisan annyit tanuljanak meg, hogy csak a minimális eredményt éri el, ami szükséges a "megfelelt" bejegyzéshez. Eredményesen vizsgázhat valaki úgy is - s ez további probléma - hogy valamelyik tantárgyra vonatkozó egyetlen kérdésre sem válaszol. A hallgatók pl. a vizsgára bizonyos fejezeteket tanulnak meg - a máj anatómiája, élettana és biokémiája, kihagyják viszont a teljes idegrendszert, mivel annak elsajátítása sokkal több időt vesz igénybe, mint más fejezeteké. Bizonyosan nem véletlen, hogy egyre több kritika éri ezt a vizsgarendszert és már dolgoznak radikális megváltoztatásán.

Tanulmányutam megerősített korábbi véleményemben : az NSZK egyetemlein és kutatóintézeteiben folyó tudományos kutató munka a nemzetközi élvonalban halad. Ezért ésszerű volna a kapcsolatok kiszélesítése és elmélyítése ennek az országnak a kutatóival, hiszen földrajzi és egyéb okok miatt is sokkal könnyebben megoldható a tudományos együttműködés, mint pl. az USA hasonló intézményeivel. A legtöbb intézmény vezetési stílusa több vonatkozásban jó példaként szolgálhatna saját intézményeink számára is. Külön kiemelendőnek tartom, hogy az NSZK egyetemei orvosi fakultásán a klinikai biokémia kötelező oktatása magától értetődő, az orvosképzésbe szervesen beépített követelmény. Nem véletlen, hogy az utóbbi években több németnyelvű klinikai biokémiai tankönyv jelent meg.

SOMOGYI János



HÍREK ÉS ESEMÉNYEK

A MAGYAR BIOFIZIKAI TÁRSASÁG Szegeden rendezte meg XI.vándorgyűlést. A találkozói tudományos programját főleg plakát-előadások formájában mutatták be s ezek változatos tematikája kiterjedt a bioenergetika, fotoszintézis és izomkutatás, a membránbiofizika, a sugárbiológia és fotosérülés területére, valamint új kísérleti módszerekre is. Kerekasztal megbeszélésen vitatták meg a biofizika kapcsolatát a fizikához és a biológiához.

+ + + + +

A MAGYAR ÉLETTANI TÁRSASÁG jubileumi kongresszusára - alapításának 50.évében - Budapesten került sor a SEMMEIWEISS Orvostudományi Egyetemen. A szimpozionok - Agyi szerveződés és viselkedés, a Neuroendokrin rendszer, Gasztroenterologia, az Izomműködés molekuláris és funkcionális sajátosságai, Vérkeringés, Vizforgalom és kiválasztás - mellett először kaptak jelentős szerepet a jubiléó Társaság országos találkozóján a plakátelőadások. A hagyományos előadási formában közlésre került 55 téma mellett így vált lehetővé 319 plakátelőadás elfogadása és bemutatása - időzavar, párhuzamosságok és ütközések nélkül.

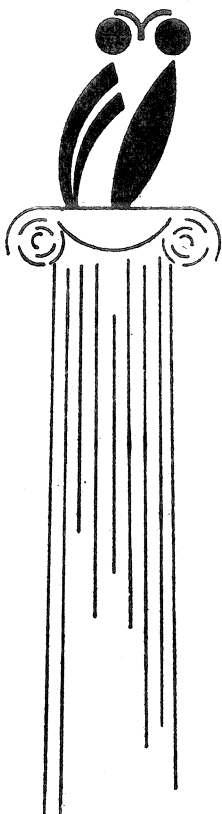
+ + + + +

FERMENTÁCIÓS KOLLOKVIUMra kerül sor Debrecenben október 12-14 között a MKE rendezésében. Ennek tervezett napirendjén a következő referátumok szerepelnek : A fermentációs eljárások fejlesztési perspektívái 1990-ig. A fermentációs kutatás távlati feladatai. Irányzatok a fermentációs technológiai kutatásban. A fermentációs ipar kapcsolatai a biokémiai és mikrobiológiai alapkutatóval.

+ + + + +

Egynapos KROMATOFOKUSZÁLÁSI TANFOLYAMot rendez október 19-én, 20-án és 21-én a Pharmacia Fine Chemicals AB az ELTE Gödi Biológiai Állomás Immunológiai osztályán / H-2131 GÖD, Jávorka S.u.14 /.Az előadások és bemutatások nyelve angol.A tanfolyamra a fenti címen lehet jelentkezni október 1-ig, annak megjelölésével, hogy a 3 nap közül melyiken kíván részt venni.

Athens, Greece



SPECIAL
FEBS

MEETING

on

cell function
&
differentiation

April, 25-29, 1982

Greek
National
Committee
for
Biochemistry

1st announcement

FEDERATION OF EUROPEAN
BIOCHEMICAL SOCIETIES

Secretariat:

Special FEBS Meeting
Nuclear Research Center Democritos
Department of Biology
Aghia Paraskevi, Attikis, Greece.
Cables: GREEKATOM-FEBS
Telephones: (01) 651-3111 Ext:527
Telex: (21) 6199

TENTATIVE LIST OF SYMPOSIA

CHARACTERIZATION OF SPECIAL CELL
SYSTEMS

- S₁ Eukaryotic Gene Structure and Expression
- S₂ Cell Differentiation and Antibody Synthesis
- S₃ Erythroid Cell Differentiation
- S₄ Cell Separation and Characterization

GROWTH FACTORS AND HORMONES

- S₅ Hormones and Cell Differentiation
- S₆ Growth Factors and Cell Proliferation

ENERGY TRANSDUCING CELLS AND
SUBCELLULAR STRUCTURE

- S₇ Biogenesis of Energy Transducing Membrane
- S₈ Photosynthetic microorganisms
- S₉ Membrane and Protein Energetics

MEMBRANES AND MEMBRANE MODEL SYSTEMS

- S₁₀ Liposomes as Model Membranes and in Cell Function
- S₁₁ Glucoconjugates of Cell Membranes

ENZYME STRUCTURE AND REGULATORY

MECHANISMS

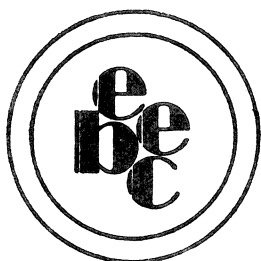
- S₁₂ Enzyme Structure, Function and Mechanism
- S₁₃ Enzymes of Nucleic Acid Metabolism in Cell Function and Differentiation
- S₁₄ Regulatory Mechanism Mediated by Protein Phosphorylation - Dephosphorylation Processes
- S₁₅ Metabolic Regulation of Amino Acid, Ketone Bodies and Glucose in Various Tissues
- S₁₆ Cell - Cell Interaction

REGISTRATION FEES:

	Before December 31, 1981	After January 1, 1982
Participant	US \$ 160	US \$ 210
Full-time student	US \$ 70	US \$ 90
Accompanying person	US \$ 70	US \$ 90

Instructions concerning payment will be given in the second circular.

A részt venni szándékozók
a 2.körlevelet közvetlenül a
Titkárságtól kérjék !



PRELIMINARY ANNOUNCEMENT

Programme Committee : M. Baltscheffsky (Stockholm), B. BEECHEY (Sittingbourne), E. Carafoli (Zürich), A. Fonyo (Budapest), D.C. Gautheron (Lyon), Y. Hatefi (La Jolla), L. Kováč (Ivanka pri Dunasi), B.A. Melandri (Bologna), D. Nicholls (Dundee), D. Oesterhelt (München), P.V. Vignais (Grenoble), A.B. Wojtczak (Varsovie).

Programme contents

SYMPOSIA :

- I. Mechanisms of Transport ATPases
- II. Membrane associated electron transport systems (aerobic, anaerobic, mitochondria, chloroplasts, bacteria, non haem components)
- III. Light induced charge separations
- IV. Molecular aspects of ion transporting systems
- V. Control mechanisms in bioenergetics and ion transport (interaction of organelles, photorespiration, regulation of ion transport, light/dark, aerobic/anaerobic transformations).

ROUND TABLES : The Committee decided to run 4-5 sessions concurrently each evening. The following topics were suggested in association with Symposia or not.

1. Comparative aspects of transport ATPases
2. Alternate catalytic site mechanisms
3. Structure and function of cytochrome oxidase
4. Mobilities of complexes and proteins in membranes
5. Critical evaluation of methods for the measurement of potentials across membranes
6. Chemiosmotic V. thermodynamic control of electron transport
7. Comparative aspects of electron transport
8. Isolation and reconstitution of transport systems
9. Do mitochondria mediate in the α -adrenergic stimulation processes in hepatocytes ?
10. Relationship between ATP-production and utilisation in the living cell - Control of respiration at the mitochondrial and cellular level
11. Contributions of genetic approaches to elucidation of bioenergetic mechanisms
12. N.M.R. techniques in Bioenergetics.

The organizers would like to encourage suggestions for further ROUND TABLE Sessions.

POSTER SESSIONS :

All posters will be on display throughout the meeting. However specific times will be allocated for the presenters to discuss their posters with other participants.

The contents of posters need not relate to the topics discussed in the Symposia or Round Tables but they should relate to some aspects of Bioenergetics.

ORAL PRESENTATIONS :

The authors of some Posters will be invited to present their data orally (10 minutes + 5 minutes discussion time).

In formulating the SYMPOSIA programme the Committee has decided to give preference to topics not discussed and to those participants who did not present lectures at the 1st EBEC.

THE NUMBER OF PARTICIPANTS will be restricted to 200.

It is hoped that travel fellowships will be available for younger participants. Accommodation will be available in student houses. Hotel accommodation can be arranged.

Organizing Committee : E. Azoulay, D.C. Gautheron, C. Godinot, B. Guérin, P. Joliot, P.V. Vignais and P.R. Volfin.

Application forms and correspondence : Professeur Danièle C. Gautheron, Université Claude Bernard de Lyon, LBTM-CNRS, 43, Boulevard du 11 Novembre 1918, 69622 Villeurbanne cedex, France.

TIBS - Noticeboard

A Calendar of Meetings

★ indicates a new entry.

10-14 August 1981

Overproduction of Microbial Products, Hradec Králové, Czechoslovakia. (Dr. Cenek Novotny, Institute of Microbiology, Czechoslovak Academy of Sciences, Vídeňská 1083, 142 20 Praha 4, Czechoslovakia.)

21-22 August 1981

Excitation-Contraction Coupling in Muscle, Banff, Alberta, Canada. (Dr. G. B. Frank, Dept of Pharmacology, The University of Alberta, Basic Medical Sciences Building, Edmonton, Alberta, Canada T6G 2H7.)

31 August-2 September 1981

Prostaglandins and Cancer, Washington, D.C., U.S.A. (Y. Maddox, Dept of Physiology and Biophysics, Georgetown University Medical Center, Washington, D.C. 20007, U.S.A.)

September 1981

International Specialized Symposium on Yeast Cell Surfaces. (Prof. R. Sentandreu, Depto de Microbiologia, Facultad de Farmacia, Avda. Blasco Ibañez, Valencia, Spain.)

1-3 September 1981 ★

1st Annual Queen's University Symposium on Gene Expression, Queen's University, Kingston, Ontario, Canada (Dr. John H. Spencer or Dr. Roger G. Deeley, Department of Biochemistry, Queen's University, Kingston, Ontario K7L 3N6, Canada.)

1-4 September 1981

2nd International Symposium on Mucus in Health and Disease, Manchester, U.K. (Dr. E. Chantler, Dept of Obstetrics and Gynaecology, Withington Hospital, West Didsbury, Manchester M20 8LR, U.K.)

1-4 September 1981

3rd Danube Symposium on Chromatography, Siófok, Hungary. (Hungarian Chemical Society, H-1368 Budapest, POB 240, Hungary.)

1-5 September 1981

International Symposium on Nervous System Regeneration, Catania, Italy. European Society for Neurochemistry, satellite meeting. (Professor A. M. Stella Giuffrida, Istituto di Chimica Biologica, v. le A. Doria 6, 95125 Catania, Italy.)

1-10 September 1981

Bat Sheva Workshop on Biological N₂ Fixation, Rehovot, Israel. (Dr. E. Tel-Or, Dept of Agricultural Botany, The Hebrew University, P.O. Box 12, Rehovot 76-100, Israel.)

6-9 September 1981

3rd International Congress for Clinical Enzymology, Salzburg, Austria. (The Secretariat, 3rd Congress for Clinical Enzymology, P.O. Box 105, A-1014 Vienna, Austria.)

6-11 September 1981

The Biochemical Society, 17th Harden Conference: 'Interferon', Wye, U.K. (The Biochemical Society, 7 Warwick Court, London WC1R 5DP, U.K.)

6-12 September 1981

2nd International Symposium on Anaerobic Digestion, Travemünde, F.R.G. (Symposium Secretariat, 142-144 Oxford Road, Cowly, Oxford OX4 2DZ, U.K.)

6-12 September 1981

10th International Conference on Photochemistry, Iraklion, Crete, Greece. (F. C. James, Chemistry Dept, The University of Alberta, Edmonton, Canada.)

7-10 September 1981

European Society for Radiation Biology, 16th Annual Meeting, Kraków, Poland. (Dr. J. Huczowski, Radiation Biology Dept, Institute of Nuclear Physics, Radzikowskiego 152, 31-342 Kraków, Poland.)

7-10 September 1981

4th International Bioanalytical Forum, on 'Metabolites of Foreign Molecules', Guildford, U.K. (Dr. E. Reid, Wolfson Bioanalytical Unit, Robens Institute, University of Surrey, Guildford, GU2 5XH, U.K.)

7-11 September 1981

5th Summer Course on 'Biochemistry Engineering', London, U.K. (Prof. M. D. Lilly, Dept of Chemical and Biochemical Engineering, University College London, Torrington Place, London WC1E 7JE, U.K.)

7-11 September 1981

International Symposium on Abnormal Haemoglobins: Genetics, Populations, and Diseases, Jerusalem, Israel. (Ms N. Kabak, Daphna Tours Ltd, 444 Madison Avenue, New York, NY 10022, U.S.A.)

7-11 September 1981

International Symposium on Nephrotoxicity, Guildford, U.K. (The Secretary, Nephrotoxicity Symposium, Dept of Biochemistry, University of Surrey, Guildford GU2 5XH, Surrey, U.K.)

8-18 September 1981

6th Ampere Summer School on Biological Applications of NMR, Schloß Seggau bei Leibnitz, Steiermark, Austria. (Dr. G. C. K. Roberts, National Institute for Medical Research, The Ridgeway, Mill Hill, London NW7 1AA, U.K.)

9-11 September 1981

International Conference on Peroxisomes and Glyoxysomes, New York, N.Y., U.S.A. (P. B. Lazarow, The Rockefeller University, New York, NY 10021, U.S.A./Professor H. Kindl, Biochemie, FB Chemie, Philipps-Universität Marburg, Hans-Meerwein-Str., 3550 Marburg, F.R.G.)

10-21 September 1981

NATO Advanced Study Institute: 'Leukotrienes and Prostacyclin', Erice, Italy. (Prof. F. Berti, Dept of Pharmacology and Pharmacognosy, University of Milan, Via Vanvitelli 32, 20129 Milan, Italy.)

12-15 September 1981

Phospholipid Metabolism in the Nervous System, Birmingham, U.K. (G. B. Ansell, Dept of Pharmacology, Medical School, Birmingham B15 2TJ, U.K.)

13-15 September 1981

Second Meadow Brook Conference on the Molecular Mechanism of Steroid Hormone Action, Meadow Brook Mansion, Rochester, Michigan, U.S.A. (Dr. Arun K. Roy, Department of Biological Sciences, Oakland University, Rochester, M. 48063, U.S.A.)

13-18 September 1981

The Biochemical Society, 18th Harden Conference: 'The Mitochondrion', Wye, U.K. (The Biochemical Society, 7 Warwick Court, London WC1R 5DP, U.K.)

14-17 September 1981

Molecular and Cellular Aspects of Microbial Evolution, Edinburgh, U.K. (Meetings Assistant, S.G.M., Harvest House, 62 London Rd., Reading, U.K.)

14-17 September 1981

16th European Symposium on Calcified Tissues, Knokke, Belgium. (Prof. M. Berbanck, Brugmann University Hospital, B-1020 Brussels, Belgium.)

15-17 September 1981

FEMS Symposium on Significance of Indicator Organisms, The Hague, The Netherlands. (Ir H. J. Beckers, Dept of Food Microbiology, Rijks-instituut voor de Volkgezondheid, Antonie van Leeuwenhoeklaan 9, Postbus 1, 3720 BA Bilthoven, The Netherlands.)

15-17 September 1981

Significance of Indicator Organisms, The Hague, The Netherlands. (H. J. Beckers, Meetings Secretary, Rijksinstituut voor de Volksgezondheid, Postbus 1, 3720 BA Bilthoven, The Netherlands.)

15-18 September 1981

European Association for the Study of Diabetes (EASD): 17th Annual Meeting, Amsterdam, The Netherlands. (Organisatie Bureau Amsterdam B.V., Europaplein, 1078 GZ Amsterdam, The Netherlands.)

16-18 September 1981

Introductory Workshop on Techniques in Molecular Biology, Hatfield, U.K. (Dr. J. M. Walker, School of Biological Sciences, The Hatfield Polytechnic, College Lane, Hatfield AL10 9AB, U.K.)

16-25 September 1981

International Summer School on Biophysics: 'Supramolecular Structure and Function' organized by The Yugoslav Biophysical Society, sponsored by IUPAB, Kupari-Dubrovnik, Yugoslavia. (Dr. Greta Pifat, Ruder Bosković Institute, 41000 Zagreb, Yugoslavia.)

20-23 September 1981

International Workshop on Sulfate Metabolism and Sulfate Conjugation, Noordwijkerhout, The Netherlands. (Dr. G. J. Mulder, Dept of Pharmacology, Bloemensingel 1, 9713 BZ Groningen, The Netherlands.)

20-25 September 1981

Engineering Foundation Conference on Enzyme Engineering with Japanese Society of Enzyme Engineering, Kashikojima, Japan. (Engineering Foundation Conferences, 345 East 47th Street, New York, N.Y. 10017, U.S.A.)

21-23 September 1981

Joint Meeting of the French, German and Swiss Biochemical Societies, Strasbourg, France. (Institut de Biologie Moléculaire et Cellulaire, Laboratoire de Biochimie, 15 rue René Descartes, 67084 Strasbourg, France.)

21-25 September 1981

4th International Conference on Methods in Protein Sequencing, Upton, NY, U.S.A. (M. Elzinga, Dept of Biology, Brookhaven National Laboratory, Upton, NY 11973, U.S.A.)

22-24 September 1981

International Symposium on Seed Protein, Versailles, France. (Seed Protein Symposium, Laboratoire d'Etude des Protéines, Centre de recherches INRA, Route de St. Cyr, 78000 Versailles, France.)

22-24 September 1981

W. K. Kellogg International Symposium on Food Proteins, Cork, Ireland. (Seamus Condon, Dean, Dairy Science Faculty, University College, Cork Ireland.)

24-26 September 1981

2nd Congress of the French Endocrine Society, Paris, France. (Professor R. Mormex, Hôpital de l'Antiquaille, 69621 Lyon Cedex 1, France.)

25-27 September 1981

British Photobiology Society Meeting: 'Light-induced Mutagenesis', Bath, U.K. (Dr S. H. Moss, School of Pharmacy and Pharmacology, University of Bath, Bath Avon, U.K.)

27-30 September 1981

Biophysical Discussion on Protein-Lipid Interactions in Membranes, Washington, DC, U.S.A. (Biophysical Discussions, POB 30239, Bethesda, MD 20014, U.S.A.)

28-30 September 1981

International Symposium on 'Relationship between Structure and Function in Biochemical Systems', Rome, Italy. (Professor R. Strom, Istituto di Biochimica Applicata, Facoltà di Medicina, Città Universitaria, 00185 Roma, Italy.)

28 September-2 October 1981

7th EMBO Annual Symposium 1981: 'Ribosome Structure and Function', Heidelberg, F.R.G. (Dr J. Tooze, Executive Secretary, EMBO, Postfach 1022.40, 69 Heidelberg 1, F.R.G. (by 30 June))

28 September-8 October 1981

Biochemical and Biological Markers of Neoplastic Transformation, Corfu Island, Greece. (Prof. Prakash Chandra, Head of Molecular Biology, University Medical School, Theodore-Stern-Kai 7, 6000 Frankfurt/Main 70, F.R.G.)

30 September-2 October 1981

The Biochemical Society, Refresher Course on 'Cellular Immunology', London, U.K. (The Biochemical Society, 7 Warwick Court, London WC1R 5DP, U.K.)

30 September-3 October 1981

23rd Symposium of the Gesellschaft für Histochemie, Münster, Westfalen, F.R.G. (Ph. U. Heitz, M.D., Institut für Pathologie, Schönbeinstr. 40, CH-4056 Basel, Switzerland.)

2 October 1981

Société de Chimie Biologique: 3rd Meeting of the Proteins Group, Lille, France. (Dr Pierre Sautiere, Institut de Recherches sur le Cancer de Lille, B.P. 311, 59020 Lille Cedex, France, or Prof. Pierre Jollès, Laboratoire des Protéines, Université de Paris V, 45 rue des Saints-Pères, 75270 Paris Cedex 06, France.)

5-8 October 1981

6th European Symposium on Hormones and Cell Regulation, Le Bischoffen, Bischoffsheim (Nr Strasbourg), France. (Dr G. Schultz, Pharmakologisches Institut der Universität Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 366, 6900 Heidelberg, F.R.G.)

7-10 October 1981

23rd Symposium on the Gesellschaft für Histochemie, Münster, F.R.G. (Sekretär, PD Dr Ph. U. Heitz, Institut für Pathologie, Schönbeinstr. 40, CH-4056 Basle, Switzerland.)

12 October 1981

Mutagenicity Testing, London, U.K. (Mr M. L. Richardson, c/o Mr E. A. Taylor, the Royal Society of Chemistry, Burlington House, London W1, U.K.)

12-14 October 1981

Third Symposium Sponsored by The Comprehensive Sickle Cell Center of The University of Chicago, Chicago U.S.A. (Victoria Cooper, Program Consultant, Center for Continuing Education, 1307 East 60th Street, Chicago, IL 60637, U.S.A.)

18-21 October 1981

11th Northeast Regional Meeting of the American Chemical Society, Rochester Section, Inc. (Mrs E. P. Pedersen, Research Laboratories, Eastman Kodak Company, Rochester, NY 14650, U.S.A.)

2-5 November 1981

Kinin 1981, Munich, F.R.G. (Prof. H. Fritz, Munich, Abt. Klin. Chemie & Klin. Biochemie, Chirurg. Klinik der Universität, Nußbaumstraße 20, D-8000 München 2, F.R.G.)

2-5 November 1981

International Conference: Kinin 1981, München, F.R.G. (Prof. H. Fritz, Abt. Klin. Chemie & Klin. Biochemie, Chirurg. Klinik der universität, Nußbaumstraße 20, 8000 München 2, F.R.G.)

10-12 November 1981

International Symposium on Diabetes, Karachi, Pakistan. (Prof. M. Ataur Rahman, Dept of Biochemistry, Jinnah Postgraduate Medical Centre, Karachi-35, Pakistan.) (Note new dates)

16-19 November 1981

Medizinische Membranologie, Eisenach, D.D.R. (Sekretariat der Gesellschaft für physikalische und mathematische Biologie der DDR, DDR-108 Berlin, Am Kupfergraben 7.)

15-17 December 1981

British Biophysical Society: 'Triggers and Cellular Events', London, U.K. (BBS, 7 Warwick Court, London WC1R 5DP, U.K.)

11-15 January 1982

14th Miami Winter Symposium, From Gene to Protein: Translation into Biotechnology, Miami, Florida. (Miami Winter Symposium, P.O. Box 016129, Miami, Florida 33101, U.S.A.)

2-6 February 1982

CHEMRAWN II: International Conference on Chemistry and World Food Supplies - The New Frontiers, Manila, Philippines. (CHEMRAWN II Coordinating Office, International Food Policy Research Institute, 1776 Massachusetts Avenue, N.W., Washington, D.C. 20036, U.S.A.)

8-11 February 1982

Conference on Protein Structure and Function, Lorne, Australia. (Dr R. J. Simpson, St. Vincent's School of Medical Research, Victoria Parade, Fitzroy, Victoria, Australia 3065.)

14-19 February 1982

5th Workshop on Vitamin D, Williamsburg, VA, U.S.A. (Professor A. W. Norman, Dept of Biochemistry, University of California, Riverside, CA 92521, U.S.A.)

22-25 February 1982

CBS Symposium on Gene Structure and Gene Expression, Aubege des Gouverneurs, Mont Sainte Anne, Quebec, Canada (Dr John H. Spencer, Dept of Biochemistry, Queen's University, Kingston, Ontario K7L 3N6, Canada.)

Spring 1982

5th European Immunology Meeting, Istanbul, Turkey. (Dr Asuman Müftüoğlu, Turkish Society for Immunology, Nispetiye Cad. 2, Etiler, Istanbul, Turkey.)

28-30 March 1982

Workshop on Cell Surface Receptors - Basic and Clinical Aspects, Cambridge, U.K. (P. G. Strange, Department of Biochemistry, The Medical School, Queen's Medical Centre, Nottingham NG7 2UH, U.K.)

25-29 April 1982

FEBS Meeting on Cell Function and Differentiation, Athens, Greece. (Secretariat, Special FEBS Meeting, Nuclear Research Center Demokritos, Dept of Biology, Aghia Paraskevi, Attikis, Greece.)

25-29 April 1982

Cell Function and Cell Differentiation, Special FEBS Meeting, Athens, Greece. (Secretariat, Special FEBS Meeting, Nuclear Research Center Demokritos, Dept of Biology, Aghia Paraskevi, Attikis, Greece.)

12-14 July 1982

2nd International Conference on Chitin and Chitosan, Sapporo, Japan. (Dr S. Hirano, Dept of Agricultural Biochemistry, Tottori University, Tottori 680, Japan.)

19-24 July 1982

1st European Congress on Cell Biology (an ECBO meeting), Paris, France. (Cercle Français de Biologie Cellulaire (CFBC), 67 rue Maurice Günsbourg, 94200 Ivry sur Seine, France.)

26-28 July 1982

IUBS Symposium on Toxins and Lectins, Pretoria, Republic of South Africa. (CSIR Symposium Secretariat S.255, P.O. Box 395, Pretoria 0001, Republic of South Africa.)

2-7 August 1982

13th International IUPAC Symposium on the Chemistry of Natural Products, Pretoria, Republic of South Africa. (CSIR Symposium Secretariat S.219, P.O. Box 395, Pretoria 0001, Republic of South Africa.)

22-28 August 1982

11th International Carbohydrate Symposium, Vancouver, Canada. (Mr K. Charbonneau, Executive Secretary, XIth International Carbohydrate symposium, c/o National Research Council of Canada, Ottawa, Ontario, Canada K1A 0R6.)

8-15 September 1982

13th International Cancer Congress, Seattle, Washington, U.S.A. (Congress Operations Office, c/o Dr E. A. Mirand, 13th International Cancer Congress, Fourth and Blanchard Building, Suite 1800, Seattle, Washington 98121, U.S.A.)

21-24 September 1982

7th International Symposium on Pteridines and Folic Acid Derivatives, St. Andrews, Scotland. (Prof. H. C. S. Wood, Dept of Pure and Applied Chemistry, University of Strathclyde, 295 Cathedral Street, Glasgow G1 1XL, Scotland, U.K.)