

BIOKÉMIA

A MAGYAR BIOKÉMIAI EGYESÜLET TÁJÉKOZTATÓJA
VIII.évf.4.szám 1984 december

Szerkesztő bizottság : ALKONYI István, BAGDY Dániel, FALUS
András, GERGELY Pál, GRÁF László,
T.SZABÓ Mária és SZEBERÉNYI Szabolcs

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

Fehérje foszforiláció és a sejtműködés szabályozása
A protein foszfatázok szerepe

A plazminogén aktivátor - plazminogén rendszer

F i g y e l ő

Helyzetelemzés

Orvosi Nobel-díj immunológiai kutatásokért
Találkozásom a Nagy Emoerrel

B e s z á m o l ó k tudományos találkozókról

Fifth Meeting of the European Society for Neurochemistry
3rd European Congress on Biotechnology
Multidomain proteins - UNESCO Workshop
3rd Symposium on Biochemical Aspects of Steroid Research

O k t a t á s - t o v á b b k é p z é s

Drug receptor binding assays, theoretical and practical
aspects. IBRO Workshop
Modern fehérjeanalitikai módszerek

H i r e k és e s e m é n y e k

Gondolatok a pécsi vándorgyűlésről
Biotechnológia a pécsi országos találkozón
Poszter-vita vagy poszter prédikáció ?

+

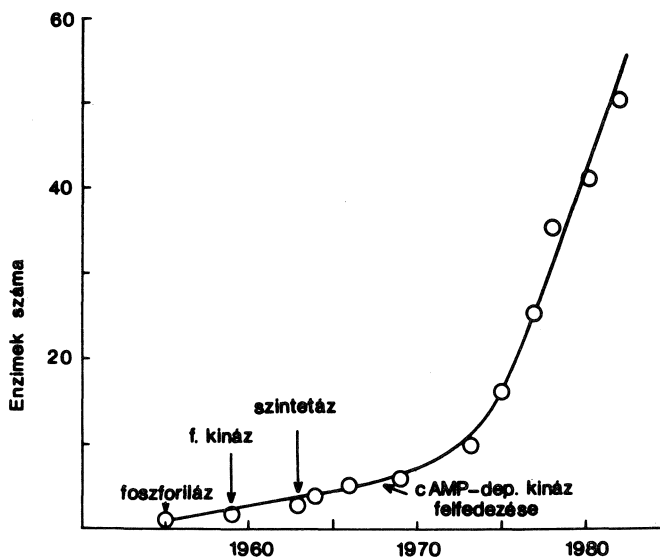
E számunk szerzői :

Alkonyi István POTE Biokémiai Intézet
Baintner Károly ATK-TKI
Gaál József MTA Enzimológiai Intézet
Gergely Pál DOTE Orvosi Vegytani Intézet
Haskó Ferenc OHVI
Husztai Zsuzsanna SOTE Gyógyszerhatástani Intézet
Magyar Kálmán SOTE Gyógyszerhatástani Intézet
Patthy László MTA Enzimológiai Intézet
Tóth Miklós SOTE I.sz.Kémiai-Biokémiai Intézet
Udvardy N.Eva Kőbányai Gyógyszerárugyár
Wollemann Mária MTA SzBk Biokémiai Intézet
Závodszy Péter MTA Enzimológiai Intézet

FEHÉRJE FOSZFORILÁCIÓ ÉS A SEJTMŰKÖDÉS SZABÁLYOZÁSA.

A PROTEIN FOSZFATÁZOK SZEREPE

A fehérjék foszfáttartalma több mint 100 éve ismeretes, mégis ennek jelentőségét az enzimfehérjék aktivitásának regulációjában csak az elmúlt két évtizedben ismerték fel. Ezek a kezdeti, uttörő kísérletek a vázizom glikogén-anyagcseréjének hormonális és idegi szabályozásához kapcsolódtak, igazolva azt, hogy a szabályozás elsősorban három enzimfehérje /foszforiláz, foszforiláz-kináz és glikogén-szintetáz/ foszforilációs állapotának megváltozása útján történik. Tizenhat éve fedezték fel a foszforilációt katalizáló cAMP-dependens protein kinázt és ezzel útjára indult a fehérjék foszforilációjának a karrierje /1. ábra/.



1. ábra. A foszforilálható enzimfehérjék számának növekedése

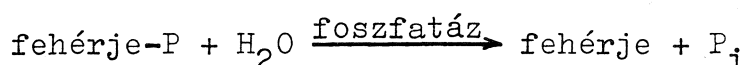
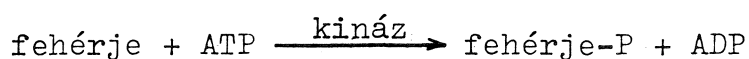
Napjainkban már közel ötven olyan enzimet ismerünk, amelyek foszforilációs-defoszforilációs átalakulások szubsztrátjai lehetnek /ld. Krebs, 1983 összefoglalóját/. Nem minden esetben igazolódott még, hogy a kovalens módosítás egyuttal szabályozást is jelent. Érdeemes felidézni azokat a kritériumokat, amelyek alapján egy enzim foszforilációs-defoszforilációs átalakulásának regulációs jelentőségét is tulajdoníthatunk /Krebs és Beavo, 1979/:

- a fehérje foszforiláció és defoszforiláció in vitro demonstrálása,
- az enzim valamilyen funkciójának változása a foszforilációval,
- a kovalens módosítás igazolása sejtrendszerben /ép sejtekben!/,
- összefüggés a foszforiláció mértéke és a kináz/foszfátáz intracelluláris aktivitása között.

Ennek figyelembevételével is legalább 25-30-ra tehető azon enzimek száma, amelyek katalitikus működésében a foszforiláción alapuló kovalens módosítás lényeges szerepet játszik. A foszfát-csoporttal létrejövő kovalens kötés kialakulása és felbomlása az enzimfehérjékben konformációs változásokat okoz, amelyek katalitikus képességüket $/K_m, V_{max}/$ vagy regulálhatóságukat befolyásolja. Érdekes az a megfigyelés, hogy a katabolikus folyamatokat katalizáló enzimeknél a foszforilált forma az aktív, míg az anabolikus reakciókat katalizáló enzimek a foszforiláció hatására inaktiválódnak. Jónéhány olyan foszforilációt is ismerünk azonban, amely "néma" /"silent phosphorylation" Cohen, 1982/, azaz nem jár együtt a fenti változások valamelyikével. Bár az utóbbi években számos vonzó feltevés látott napvilágot a "néma" foszforilációk szabályozó szerepével kapcsolatban, pontos szerepük még tisztázásra vár.

A foszforilálható enzimeknél jóval nagyobb a foszforilációs-defoszforilációs átalakulásoknak kitett, nem-enzimatisz fehérjék száma. Ezek csoportjában citoszól-, membrán-, mag-, riboszóma-fehérjék, a kontraktilis rendszer, a citoskeleton és az idegrendszer fehérjéi egyaránt megtalálhatók. Ugy tűnik, hogy a sejteknek nincsen olyan része, amelyben a foszforiláción és defoszforiláción alapuló szabályozás ne játszódna le. Az alapvető biokémiai és biológiai folyamatok regulációjában csaknem mindig megtalálható a fehérjék foszforilációja, ezek közül néhányat - a közelmúltban megjelent összefoglalók alapján - felsorolunk: glikogén-, zsírsav-anyagcsere /Fischer, 1983; Cohen, 1982/, hormonhatás /Cohen, 1983/, fehérjeszintézis /Gordon et al., 1982; Hunt, 1983/, kontraktilis rendszerek /Demaille, 1983/, idegműködés-receptorok /Ehrlich et al., 1982/, fotoszintézis /Allen, 1983/.

A fehérjék foszforilált és defoszforilált alakja magától értetődővé teszi a foszforilációt katalizáló kinázok és a defoszforilációt végző foszfátázok, azaz az átalakító enzimek működését:



Az átalakító enzimek tisztítása, specifikitásuknak és kinetikájuknak a megismerése jelentős, mivel sok esetben ezek a reguláció kulcs-pontjai.

A protein kinázok felosztása

A protein kinázok a regulátor molekulák "jeleit" alakítják át biológiai hatássá foszfátot építve a fehérjék szerin vagy treonin oldalláncába. A cAMP volt az elsőként felismert regulátor molekula. Mai ismereteink szerint a cAMP, cGMP, Ca^{2+} -kalmodulin, diacilglicerol, kettősszálu RNS, poliaminok szabályozzák az egyes protein kinázok katalitikus aktivitását. A ciklikus nukleotid-dependens protein kinázok mellett, a Ca^{2+} -ion által szabályozott kinázok is jelentősek. Ezek legelső képviselője a foszforiláz-kináz volt. Ma már tudjuk, hogy a kalmodulin közvetíti a Ca^{2+} -ion hatását. Érdekes, hogy a Ca^{2+} -dependens kinázok katalitikus alegysége különbözik egymástól, de regulátor molekulájuk azonos: a kalmodulin. A cAMP-dependens protein kinázok viszont azonos regulátor alegységet, de eltérő katalitikus alegységet tartalmaznak /Krebs, 1983/.

A szerin és treonin oldalláncok foszforilációját katalizáló protein kinázok nagy részének jelenlegi ismereteink szerint nincs regulátor molekulája. Ez semmiképpen sem jelenti azt, hogy ezek a kinázok, ill. fehérje-foszforilációs folyamatok nem regulálódnak. A fehérje szubsztráthoz kapcsolódó molekulák vagy éppen a foszfatázok aktivitásának változása alakíthatja ki a kívánt foszforilációs szintet.

A protein kinázok egyik csoportja a tirozin oldallánc foszforilációját katalizálja. T. Hunter /1980/ ismerte fel a Salk Intézetben, hogy a Rous sarcoma virus src gén terméke /pp 60^{src}/ valójában protein kináz, de kizárólag tirozin oldalláncba épít foszfát-csoportot. Izgalmas az a felismerés is, hogy a tirozin-kináz és a cAMP-dependens kináz katalitikus alegysége szerkezetileg hasonló. A tirozin foszforilációja nemcsak a sejt transzformációban, hanem a

citoszkeleton egyes komponenseinek /pl. vinkulin/ adhéziójában is jelentős /Fischer, 1983/.

A foszfatázok általános jellemzése

Az enzimfehérjék átalakulásai a kovalens módosított és módosítatlan forma között gyakran nem egyetlen kináz, ill. foszfatáz által történik, hanem enzimrendszer /kaszád/ segítségével. Így alakult ki az a felfogás, hogy a kovalens módosítás mintegy ki- és bekapcsolja az enzimeket; elősegítve vagy gátolva bizonyos anyagcsere folyamatokat. Mai ismereteink alapján a foszforilációs-defoszforilációs átalakulást dinamikus folyamatnak tekintjük, az aktiv-inaktiv formák steady-state koncentrációját az átalakítást katalizáló kinázok és foszfatázok egymáshoz viszonyított aktivitásai határozzák meg. Az elmúlt évtized kutatásai alapozták meg azt a nézetet, hogy a defoszforilációs reakciók is sokoldalú szabályozás alatt állnak.

A protein foszfatázok közül a máj foszforiláz-a defoszforilációját katalizáló enzim volt az első alaposan tanulmányozott foszfatáz. Megállapították, hogy a foszforiláz-foszfatáz foszfát-csoportot hasít ki a foszforiláz molekulájából. A későbbi vizsgálatok további foszfatáz aktivitásokat mutattak ki, ezek mindegyike a glikogén anyagcsere szabályozásában vesz részt. A szintetáz-foszfatáz a glikogén szintetáz defoszforilációval teszi aktívvá és indítja be a glikogén szintézisét; a foszforiláz-kináz foszfatáza viszont inaktiválja a foszforiláz-kinázt, ezzel megállítja az aktiv foszforiláz-a képződését és a glikogén lebontás megszüntetését segíti elő. A protein foszfatázok szubsztrátokról történő elnevezése azt sugallja, hogy a különböző foszforoproteinek defoszforilációját különböző foszfatázok katalizálják. Nagyszámu adat gyűlt össze az emlős szövetek foszfatázairól és különböző foszforoproteineket használva tanulmányozták ezen enzimek szubsztrátspecifitását. Ezekből a vizsgálatokból úgy tűnik, hogy a defoszforilációs reakciók nem értelmezhetők egyetlen foszfatáz katalitikus aktivitásával. A részletesebb elemzéshez azonban foszfatázok tisztításának megoldása volna szükséges.

A foszfatázok tisztítására számos módszert irtak le elsősorban gélszűrés és ioncserés kromatográfia felhasználásával, ezek a preparátumok azonban sok szennyező fehérjét tartalmaznak. A különböző

szerzők által megadott rel.molekulatömegek még azonos szövetből származó preparátumok esetén is nagy eltéréseket mutatnak. Alapvető probléma, hogy a foszfatázok érzékenyek a proteolitikus hatásokra. A preparálás közbeni védelem nem könnyű és már ez önmagában okozhatja az eltérő molekulatömegeket. A foszfatázok készségesen alkotnak lazább-szorosabb asszociátumokat más fehérjékkel és eldöntésre vár, hogy ezek közül in vivo melyik alakulhat ki? A proteolízis, ill. az asszociálódó fehérjék eltávolítása megváltoztatja a foszfatázok aktivitását is. A tisztítás közben bekövetkező változások olyan inhibitoroknak vagy aktivátoroknak bizonyuló fehérjék eltávolításával függ össze, amikről nehéz megmondani, hogy integráns alkotórészei-e az illető foszfatáznak vagy csak átmeneti asszociátumok, esetleg a preparálás során létrejövő műtermékek.

A foszfatázok csoportosítása

Lee és mtsai alkalmazták először vázizom és máj foszfatázok tisztítására az ammóniumsulfát-etanol kezelést. A kezelést követően a katalitikus aktivitás 20-50-szeresre nő, miközben a különböző molekulatömegű formák egyetlen kis molekulatömegű $M_r = 32-35$ ezer/ formává alakulnak át. A foszfatáz ezen katalitikus /C/ alegységének aktivitása hőstabil fehérje inhibitorokkal gátolható. Ezt a lehetőséget használta fel a foszfatázok csoportosítására Cohen /1982/. A foszfatáz-1 a hőstabil inhibitor-1 és 2 által gátolható enzim, amely a C alegységgel azonos. Az inhibitor-1 csak foszforilált állapotban, az inhibitor-2 foszforilálatlan állapotban gátolja a foszfatázt. Számos kísérleti adat mutat arra, hogy a C alegység in vivo nem szabadon, hanem kötött állapotban fordul elő, más fehérjékkel nagyobb molekulatömegű asszociátumokat alkotva. A foszfatáz-1 és az inhibitor-2 komplexének regulációs jelentőséget tulajdonítanak, míg a foszfatáznak a foszforiláz-kinázzal történő asszociációja a szabályozás új lehetőségét veti fel /ld. később/.

A foszfatázok másik csoportját azok az enzimek alkotják, amelyeknek aktivitását a hőstabil inhibitorok nem gátolják. Ezek egyik típusa Ca^{2+} -kalmodulin dependens és azonos az agyból izolálható kal-cineurinnal. Leírtak Mg^{2+} -dependens foszfatázt is, míg a legnagyobb csoportot változatos molekulatömegű, regulátor-molekuláktól indepen-

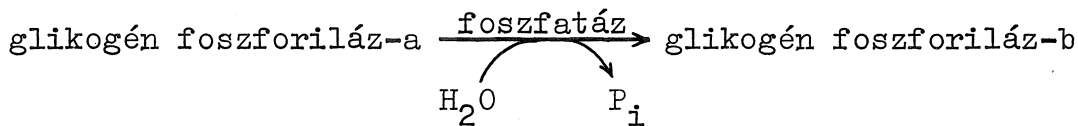
dens foszfatázok alkotják /Cohen, 1982/.

A foszfatázok itt vázolt csoportosítása számos kísérleti megfigyeléssel összhangban van, de nem veszi figyelembe a különböző típusok szubsztrátspecifitását. Még nem sikerült egyik típusnak sem kizárólagos szerepet tulajdonítani valamilyen intracelluláris folyamat szabályozásában és erősen gyanítható, hogy az asszociálódó molekulák módosítják a szubsztrátok defoszforilációját.

A foszfatázok szabályozása

Legnagyobb részletességgel a foszfatáz-1 regulációját tanulmányozták. A foszfatázok szabályozásának két alapvető lehetősége különböztethető meg. A szabályozás egyik formája a ligandok által okozott hatás; a ligandok elsősorban a szubsztrátul szolgáló foszfo-proteinekhez kapcsolódva fejtik ki hatásukat. A foszfatáz gyors, teljes, de reverzibilis gátlását eredményezi a szabályozás másik formája, a fehérjékkel történő gátlás.

A ligandok reguláló szerepét legbehatóbban a foszforiláz-a defoszforilációs átalakulásában tanulmányozták:



Röntgen-krisztallográfiás szerkezetvizsgálatok arra utalnak, hogy a foszforiláz-a-ban a foszfátot tartalmazó szerin maradék és az ekörüli szekvenciárész - az N-terminálistól kb. 20 aminosav - befordul a molekulába és a foszfát sókötést létesít két arginin oldallánccal. Ebben a helyzetben a foszfát-csoport kihasítása foszfatázal megfelelő sebességgel folyik. Amikor a foszforiláz-a nukleotid kötőhelyéhez AMP vagy IMP kapcsolódik, konformáció-változás játszódik le: a szerin foszfát "eltemetődik" a molekulában és hozzáférhetlenné válik a foszfatáz számára /Gergely és Bot, 1980/. A fiziológián számításba vehető ligandok közül a glukóz-6-foszfát önmagában nem befolyásolja a foszforiláz-a defoszforilációját, de jelentősen mérsékli a nukleotid-monofoszfátokkal okozott gátlást. A mechanizmus érthetővé válik azzal, hogy az AMP, IMP és glukóz-6-foszfát a foszforiláz-a azonos kötőhelyéhez kapcsolódik, tehát

ezen ligandok közötti kompetícióról van szó. A glükóz, koffein és inozin is mérsékli a nukleotidok okozta gátlást. A glükóz esetében kettős hatásról van szó. A glükóz egyrészt dimerre alakítja át a foszforiláz-a-t és ezzel megfelelőbb szubsztrátjává válik a foszfatáznak. Az AMP gátlás megszüntetésében nem erről van szó, mert a glükóz nem az AMP kötőhelyhez kapcsolódik, hanem egy attól 3 nm-re levő jól definiált felszínhez. Feltehetően a glükóz az AMP leszorítása nélkül indukál olyan konformáció-változást, amely a defoszforiláció sebességét növeli. A két kötőhely közötti heterotróp kölcsönhatás megszüntethető egyetlen peptidkötés hasításával a foszforiláz molekulájában /Gergely et al., 1983/.

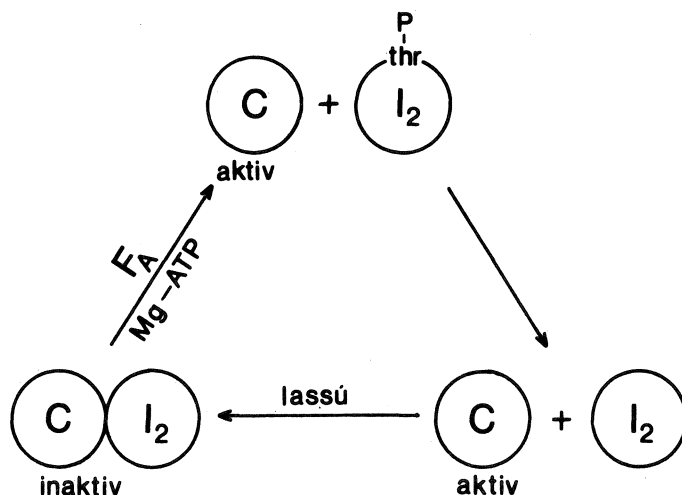
A fiziológiásan számításba vehető ligandok közül érdekes szerepe van a fruktóz terhelés alkalmával a májban felhalmozódó fruktóz-l-P-nek. Ennek akkumulációjával párhuzamosan megnő az aktiv foszforiláz-a mennyisége is. Várható lenne, hogy ezzel fokozódik a gliogén lebontás sebessége, mégis hypoglykaemiás állapot következik be. Ez annak tulajdonítható, hogy a fruktóz-l-P gátolja a foszforiláz-a katalitikus aktivitását. A foszforiláz-a mennyiségének jelentős növekedése viszont nem a kinázok fokozott működésének a következménye /cAMP, ill. Ca^{2+} intracelluláris koncentrációja nem változik/, hanem a foszfatáz gátlásának tulajdonítható. A fruktóz-l-P a foszforilázhoz kapcsolódva gátolja ennek defoszforilálását és ezért a foszforiláz-a steady-state koncentrációja megnő /Bot et al., 1982/.

A fehérjék foszfatáz aktivitást reguláló szerepével kapcsolatban először a foszforilációt katalizáló kinázok hatására érdemes rámutatni. A foszforiláz-kináz asszociálódik a foszfatázzal és a kölcsönhatás eredményeképpen a foszfatáz aktivitása mérséklődik. A regulátor molekulák /cAMP és Ca^{2+} -kalmodulin/ a kináz közvetítésével módosítják a defoszforiláció sebességét. A folyamat részleteit tanulmányozva kimutattuk, hogy a cAMP-dependens protein kináz regulátor alegysége, ill. a foszforilált foszforiláz-kináz egyaránt hatásos gátlószere a foszfatáz-l-nek. A gátlás reverzibilitását a cAMP koncentráció változása okozza, mert csak a cAMP koncentráció növekedésének hatására disszociált regulátor alegység, ill. a szabad katalitikus alegység által katalizált foszforiláció hozza létre a

a foszforiláz-kináz gátló, foszforilált alakját. Ebben a szabályozási mechanizmusban az az érdekes, hogy a foszforilált forma megőrzését a kinázok által okozott foszfatáz gátlás biztosítja /Gergely és Bot, 1981/.

A cAMP-dependens protein kináz foszforilálja az inhibitor-1 fehérjét, amely szintén jelentősen képes gátolni a foszfatáz-1 aktivitását.

Az ATP-Mg dependens foszfatáz tulajdonképpen a foszfatáz-1 katalitikus /C/ alegységéből és az inhibitor-2/I₂/-ből áll /Ingebrätsen és Cohen, 1983/. A foszforilálatlan inhibitor-2 kapcsolódása következtében a C I₂ komplex foszfatáz aktivitása nagyon kicsi. Ez az aktivitás az inhibitor-2 foszforilációja után nagymértékben megnő, a következő mechanizmus szerint:



Az inhibitor-2 foszforilációját egy independens protein kináz /F_A/ katalizálja, amely ezután disszociál és a szabad C alegység katalitikusan aktívvá válik.

Az inhibitor-1 és 2 által okozott gátlásban a fehérjemolekulák Asp és Glu aminosav oldalláncokban gazdag peptidszakasza a meghatározó. Ezzel kapcsolatban érdekes az a felismerésünk /Gergely et al., 1984/, hogy negatív töltésű nem-fehérje természetű anyag /pl. a heparin/ is hatásos gátlószere lehet a foszfatáz-1-nek. A heparin vagy a fehérje-inhibitorok által okozott gátlás polikationok /hiszton H1, polybrene, protamin, polilizin/ elektrosztatikus kölcsönhatása révén felfüggeszthető. Ez a megfigyelés új lehetőséget teremt a protein

foszfatázok tisztítására, mivel az immobilizált molekulák /pl. heparin-Sepharose vagy polilizin-Sepharose/ alkalmasak lehetnek a foszfatázok kinyerésére szövetkivonatból. Érdekes - bár még további bizonyításra váró - adat az is, hogy hiszton preparátumok /elsősorban a H1 frakció/ aktiválni képesek azt a foszfatáz-2-t, amelynek szabályozó molekulája eddig még nem volt ismert.

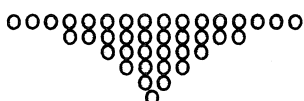
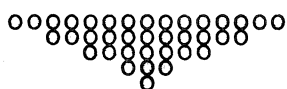
A foszfatázok szerkezetének, specifikitásának és regulációs szerepének kutatása újabb távlatokat kap a fehérje foszforiláción alapuló szabályozási folyamatok megismerésével. Napjainkban még az adatok gyűjtése folyik, legkülönbözőbb szövetekből állítanak elő foszfatáz preparátumokat /pl. foszfortirozil tartalmu fehérjéket defoszforiláló foszfatáz: Foulkes et al., 1983/. Elsősorban a foszfatáz-1 szabályozását illetően rendelkezünk megalapozott hipotézisekkel. Az eljövendő évek kutatásai rendszerezhetik ezeket a különböző típusu foszfatázokat, új szabályozási modelleket alkotva.

GERGELY PÁL

Irodalom

- Allen, J.F. /1983/ TIBS 8 369
- Bot, Gy., Kovács, E., Tóth, B., Dombrádi, V. és Gergely, P. /1982/ Acta Biochim. Biophys. ASH 17 183
- Cohen, P. /1982/ Nature 296 613
- Cohen, P. /1983/ Cell Biol. Int. Rep. 7 497
- Demaille, J.G. /1983/ Adv. Cycl. Nucl. Res. 15 337
- Ehrlich, Y.H., Whittemore, S.R., Garfield, M.K., Graber, S.G. és Lenox, R.H. /1982/ Progr. Brain. Res. 56 375
- Fischer, E.H. /1983/ Bull. Inst. Pasteur 81 7
- Foulkes, J.G., Erikson, E. és Erikson, R.L. /1983/ J. Biol. Chem. 258 431
- Gergely, P. és Bot, Gy. /1980/ Biochem. Biophys. Res. Commun. 94 298
- Gergely, P. és Bot, Gy. /1981/ Acta Biochim. Biophys. ASH 16 163
- Gergely, P., Tóth, B., Dombrádi, V., Matkó, J. és Bot, Gy. /1983/ Biochem. Biophys. Res. Commun. 113 825
- Gergely, P., Erdődi, F. és Bot, Gy. /1984/ FEBS Lett. /in press/

- Gordon, J., Nielsen, P.J., Manchester, K.L., Towkin, H.,
 Jimenez de Asua, J. és Thomas, G. /1982/ Curr. Top. Cell. Reg.
21 89
- Hunt, T. /1983/ Phil. Trans. R. Soc. Lond. B302 127
- Hunter, T. és Setton, B.M. /1980/ Proc. nat. Acad. Sci. 24 741
- Ingebritsen, T.S. és Cohen, P. /1983/ Science 221 331
- Krebs, E.G. és Beavo, J. /1979/ Ann. Rev. Biochem. 48 923
- Krebs, E.G. /1983/ Phil. Trans. R. Soc. Lond. B302 3
- Lee, E.Y.C., Silberman, S.R., Ganapathi, M.K., Petrovic, S. és
 Paris, H. /1980/ Adv. Cycl. Nucl. Res. 13 95



GOETHE ÉS A TERMÉSZETTUDOMÁNY

cimen tartott előadást a pécsi Magyar Királyi Erzsébet Tudományegyetem ünnepélyes egyetemi közgyűlésén

Z e c h m e i s t e r László egyetemi nyilvános rendes tanár az ötvenkét évvel ezelőtti Erzsébet napon. Előadásából idézzük GOETHE gondolatait olvasóink számára - karácsonyi és ujévi ajándékként.

„Ami nem eredeti, az nem fontos, ami pedig eredeti, az mindig magán viseli az egyén fogyatékoságát.”

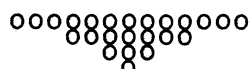
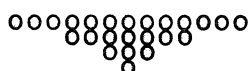
„Aki magát belátással korlátoltnak tartja, az áll legközelebb a tökéletességhez.”

„Gondolkodni érdekesebb, mint tudni, de nem érdekesebb, mint megfigyelni.”

„A hipotézisek állványok, melyeket az épület elé emelnek és amelyeket lebontanak, ha a ház elkészült. A munkás számára nélkülözhetetlenek, csak nem szabad az állványt épületnek tartania.”

„A hipotézisek bölcsődalok, melyekkel a tanító elringatja a tanítványait.”

„A gondolkodó ember legszebb boldogsága, ha a kikutathatót kikutatta, a ki nem kutathatót pedig nyugodtan tiszteli.”



A plazminogén aktivátor - plazminogén rendszer

Limitált proteolizisen alapuló zimogén aktiválási kaszkádok fontos szerepet játszanak a plazma véralvadási, fibrinolitikus és komplement rendszereinek szabályozásában. A kaszkádokat alkotó egyes proteázokra általában jellemző, hogy nagy szekvencia specifitással rendelkeznek, gyakran csak a kaszkád következő lépésében szereplő zimogén egyetlen szekvenciáját ismerik fel és ennek proteolizisével idézik elő a zimogén aktiválását. A szekvencia specifitás biológiai jelentősége nyilvánvaló, hiszen nagyrészt ez biztosítja a proteáz szubsztrát-specifitását és ezzel a rendszer működésének specifitását. A specifitás egyik szélsőséges példáját a fibrinolitikus rendszerben szereplő plazminogén aktivátorok mutatják. Ezek az enzimek a plazminogén egyetlen peptidkötését hasítják, jelenleg nem ismerünk más fehérjét melyeknek hasítására a plazminogén aktivátorok képesek lennének.

A fibrinolitikus kaszkád utolsó lépésében képződő plazmin a legtöbb plazma proteáztól eltérően széles szekvencia specifitást mutat. A tripszinhez hasonlóan a fehérjék lizil-x és arginil-x peptidkötéseit hasítja, a szubsztrátok hasadó kötésének távolabbi szekvencia környezete viszonylag alárendelt szerepet játszik a hasítás enzimológiai paramétereinek meghatározásában. Széles szekvencia specifitása révén a plazmin nem csak legfontosabb fiziológiás szubsztrátjában, a fibrinben hasít el nagyszámu peptidkötést; in vivo és in vitro a legkülönbözőbb fehérjék proteolizisére képes, így jobban hasonlít az emésztőcsatorna emésztőfunkciót betöltő proteázaihoz, mint a plazma effektor rendszereinek proteázaihoz.

A plazmin legrégebben ismert funkciója a véralvadási kaszkád működésének eredményeként képződött oldhatatlan fibrin polimer proteolitikus degradációja és feloldása, a fibrinolízis. A plazmin fibrinolitikus funkciója miatt szokás a plazmin képződéshez vezető

különböző kaszkádokat általánosságban fibrinolitikus rendszereknek nevezni, jóllehet a plazminnak nem ez az egyetlen és bizonyos szövetekben, szervekben nem is a legfontosabb funkciója. A plazmin képződésére nem csak a plazmában, hanem a legkülönbözőbb testfolyadékokban és szövetekben is sor kerülhet. A plazminogén, a plazmin zimo-
génje ugyanis a testfolyadékokban és szövetekben is előfordul és proteolitikus potenciálját a különböző sejtekből származó plazminogén aktivátorok képesek felszabadítani (1). Az elmúlt tíz év kutatásai világították meg, hogy a plazminogén aktivátor - plazminogén rendszer a fibrinolízis mellett milyen sokféle szerepet játszik különböző biológiai folyamatokban (1. táblázat).

1. Táblázat. A plazminogén aktivátor - plazminogén rendszer biológiai funkciói

A/ Intravaszkuláris proteolízis

- oldhatatlan fibrin polimer feloldása
- denaturált fehérjék feloldása

B/ Extravaszkuláris proteolízis

- a/ más proteázokkal együtt az extracelluláris matrixot, bazális membránt alkotó fehérjék (fibronektin, laminin, kollagén stb.) proteolízise révén a sejt-sejt kapcsolatok fellazítása.
 - sejtkiszabadulás: pl. tumorsejtek metasztatizálása, ovuláció
 - invazív növés: pl. trofoblasztok implantációja, tumorsejtek metasztatizálása, neuronok növekedése
 - szöveti átrendeződések: pl. emlő, uterus involúciója
 - b/ testfolyadékok fehérjéinek proteolízise: pl. tej, ondó, epe, könny
 - c/ sebgyógyulás során szöveti törmelékek, fibrin proteolízise
-

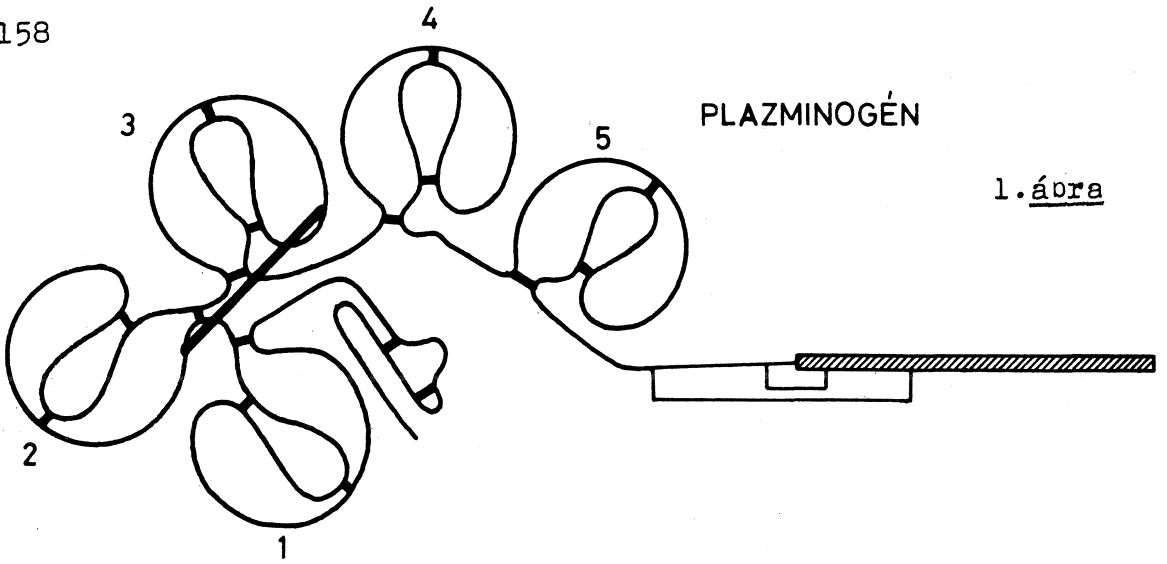
A rendszer elemei

A plazmin proteolitikus aktivitással nem rendelkező prekurzora, a plazminogén egy polipeptidláncból álló, 790 aminosavat tartalmazó fehérje (2). A különböző plazminogén aktivátorok a plazminogént Arg₅₆₀-Val₅₆₁ peptidkötésének hasításával alakítják plazminná. A plazminogén karboxi-terminális részéből származó könnyű lánc (Val₅₆₁-Asn₇₉₀) felelős a plazmin proteolitikus aktivitásáért, aminosavszekvenciája a tripszinnel homológ. A nehéz lánc (Lys₇₆-Arg₅₆₀) a proteolitikus aktivitáshoz nem szükséges, ez a régió azonban lényeges szerepet játszik a fibrinolitikus rendszer működésének szabályozását biztosító fehérje-fehérje kölcsönhatásokban, így a plazmin(ogén) fibrin-affinitásában és a plazmin- α_2 -antiplazmin reakcióban. A nehéz lánc szerkezetének különlegessége az öt, perec-szerű "kringle"-struktúra (1. ábra).

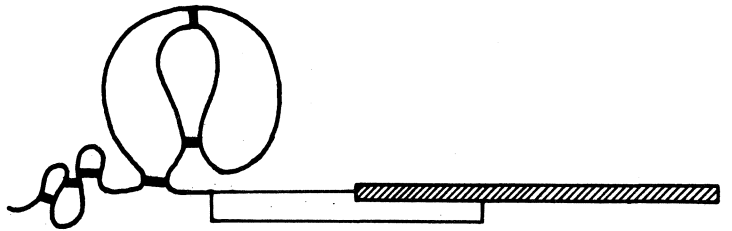
A plazminogén aktivátorok immunológiai és enzimológiai saját-ságaik alapján két fő típusba sorolhatók. A szöveti-típusu plazminogén aktivátorok (t-PA) egyik fő jellemzője, hogy nagy affinitással kötődnek a fibrin polimerhez, aktivitásukhoz fibrin jelenléte szükséges, fibrin nélkül csak kevéssé képesek a plazminogén aktiválására. Szöveti-típusu aktivátorok szerepet játszanak mind az intravaszkuláris, mind az extravaszkuláris proteolitikus folyamatokban, legismertebbek az uterusból izolált, az endoteliális sejtekből és tumor sejtekből származó plazminogén aktivátorok. A közelmúltban meghatározták a melanoma sejtek által termelt t-PA szerkezetét (3). Az aktivátor zimogénje 527 aminosavból áll, aktiválását az Arg₂₇₅-Ile₂₇₆ kötés hasítása idézi elő. A karboxi-terminális részből származó könnyű lánc (Ile₂₇₆-Pro₅₂₇) felelős az enzim katalitikus aktivitásáért, szekvenciája homológ a tripszin-típusu proteázokéval. A nehéz lánc (Ser₁-Arg₂₇₅) két, a plazminogén kringle-jeivel homológ kringle-t (3), növekedési-faktor domént és a fibronektin fibrin-kötő "finger"-

PLAZMINOGÉN

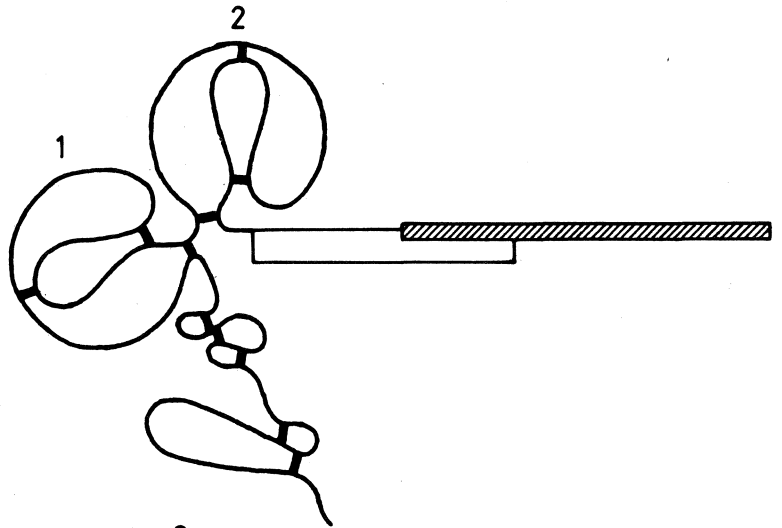
1. ábra



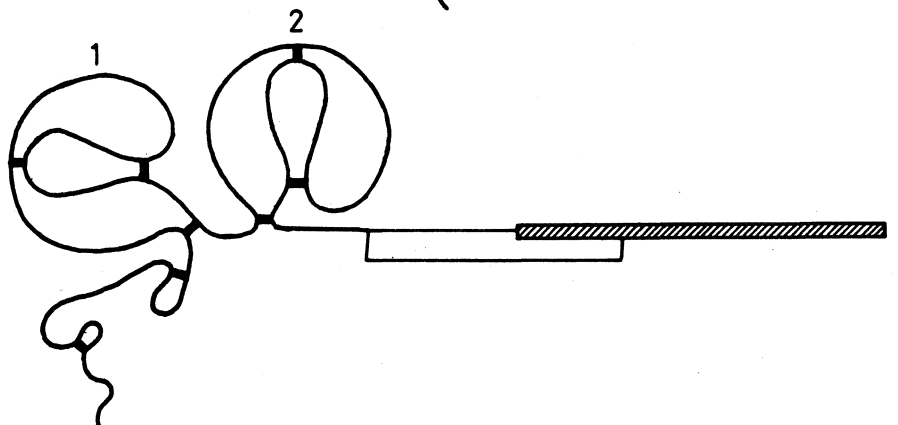
UROKINÁZ



SZÖVETI - TIPUSÚ
PLAZMINOGÉN
AKTIVÁTOR



PROTROMBIN

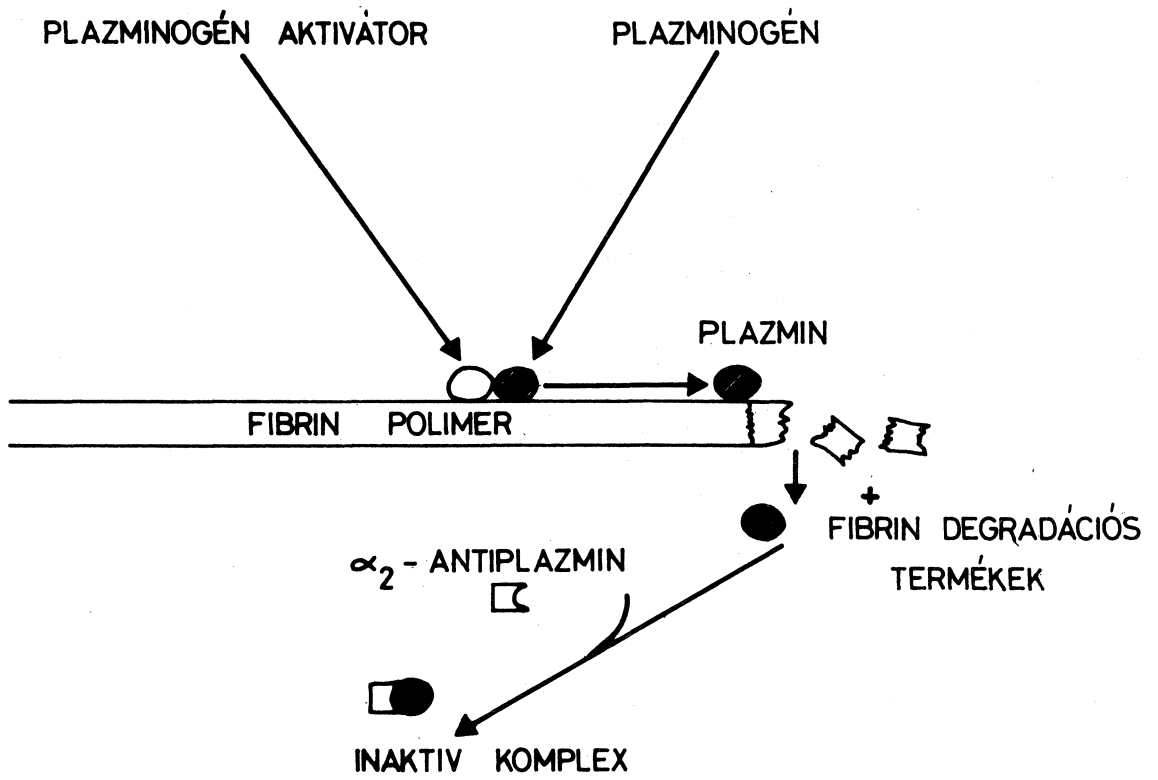


keresztül történik.

A különböző testfolyadékok fibrinolitikus rendszereinél a proteolízis ilyen térbeli lokalizációja kevésbé érvényesül, nagyobb szerep jut egyéb szabályozási mechanizmusoknak. A plazma fibrinolitikus rendszerének fő jellemzője, hogy a plazmin hatása gyakorlatilag a fibrinre korlátozódik, más plazmafehérjék nem esnek a plazmin proteolitikus hatásának áldozatul (7). A plazmin érpályán belül észlelhető fibrin-specifitásának az a magyarázata, hogy a plazma extrinsic fibrinolitikus rendszerében szerepet játszó t-PA (extrinsic aktivátor, vaszkuláris aktivátor, endoteliális aktivátor) csak fibrin jelenlétében képes a plazminogén aktiválására. Mind a plazminogén, mind a plazminogén aktivátor kötődik a fibrin felszínén és az így kialakult hármas komplexben következik be a plazminogén Arg₅₆₀-Val₅₆₁ kötésének elhasadása és így a plazmin képződése (8). A plazmin, fibrin-kötőhelyei révén a fibrinhez kötve marad és proteolitikus aktivitásával az oldhatatlan fibrin polimert oldható fragmensekre hasítja. A fibrinhez kötött plazminra a plazma proteáz inhibitorai hatástalanok; a fibrinolízis során felszabaduló plazmint az α_2 -antiplazmin inaktiválja, ezáltal megvédi a többi plazmafehérjét a plazmin proteolitikus hatásától (2. ábra).

Az extrinsic plazminogén aktivátor által előidézett fibrinolízis jelentősége abban áll, hogy megakadályozza az érpályákban a fibrin lerakódását (azt folyamatosan eltávolítja) és megakadályozza a trombus kialakulását. A hemosztázisban játszott szerepének fontosságát bizonyítja, hogy a rendszer működésének genetikai károsodása a hemosztázis súlyos zavarait eredményezi. Így a plazminogén aktivátor érfalból történő felszabadulásának károsodása a mélyvénás trombózis gyakoriságát drámaian megnöveli (9), a plazminogént érintő genetikai rendellenességek a trombózisra való hajlam fokozódásával járnak (10); veleszületett antiplazmin hiány általános hemorrágiás hajlamot eredményez (9). Trombolitikus terápiákban sikerrel alkalmazzák a szöveti-

2. ábra



doménjeivel homológ domént tartalmaz (4). Valószínűleg az utóbbi domén felelős (részben vagy egészben) a szöveti-típusu plazminogén aktivátor fibrin-affinitásáért (4).

Az urokináz-típusu plazminogén aktivátorok (u-PA) közül a legismertebb a vizeletből izolálható urokináz, melynek aminosavszekvenciája is ismert (5,6). Az urokináz, a t-PA-tól eltérően nem mutat fibrin-affinitást és aktivitásához nem szükséges fibrin jelenléte. Míg a t-PA fibrin-dependenciája révén valószínűleg a fibrin-specifikus fibrinolízisben vesz részt, az urokináz funkciója eltérő lehet. Valószínű, hogy a vesében termelődő urokináz funkciója az, hogy a plazminogén aktiválásával előidézze a vese glomerulusaiban lerakódó denaturált fehérjék és fibrin proteolízisét. Urokináz-típusu plazminogén aktivátorok azonban nem csak a vesében és vizeletben fordulnak elő, hanem szerepet játszanak a különböző típusu szöveti átrendeződésekben is. Az urokináz katalitikus lánc 253 aminosavból áll (5) szekvenciája homológ a tripszin-típusu proteázokéval, legnagyobb rokonságot a t-PA-val mutat. Az urokináz nem-katalitikus lánc 157 aminosavból áll (6), egy kringle-t és a t-PA-hoz hasonlóan egy növekedési-faktor domént tartalmaz. Figyelemre méltó, hogy a t-PA-val ellentétben nem tartalmaz "finger"-domént. Valószínűleg ez magyarázza, hogy a t-PA-val ellentétben az urokináz nem mutat fibrin-affinitást (4).

A plazminogén aktivátor - plazminogén rendszer szabályozása

A különböző szövetekben a plazmin proteolitikus hatásának biológiai specifikusát az biztosítja, hogy a plazmin képződése a plazminogén aktivátort termelő sejtek közvetlen környezetére korlátozódik. Az extracelluláris matrixot alkotó fehérjék, bazális membránok plazmin által előidézett lokális proteolízise teszi lehetővé a plazminogén aktivátort termelő sejtek invazív növekedését, vándorlását stb. A szövetekben a plazminogén aktivátor - plazminogén rendszer szabályozása elsősorban a plazminogén aktivátor termelés szabályozásán

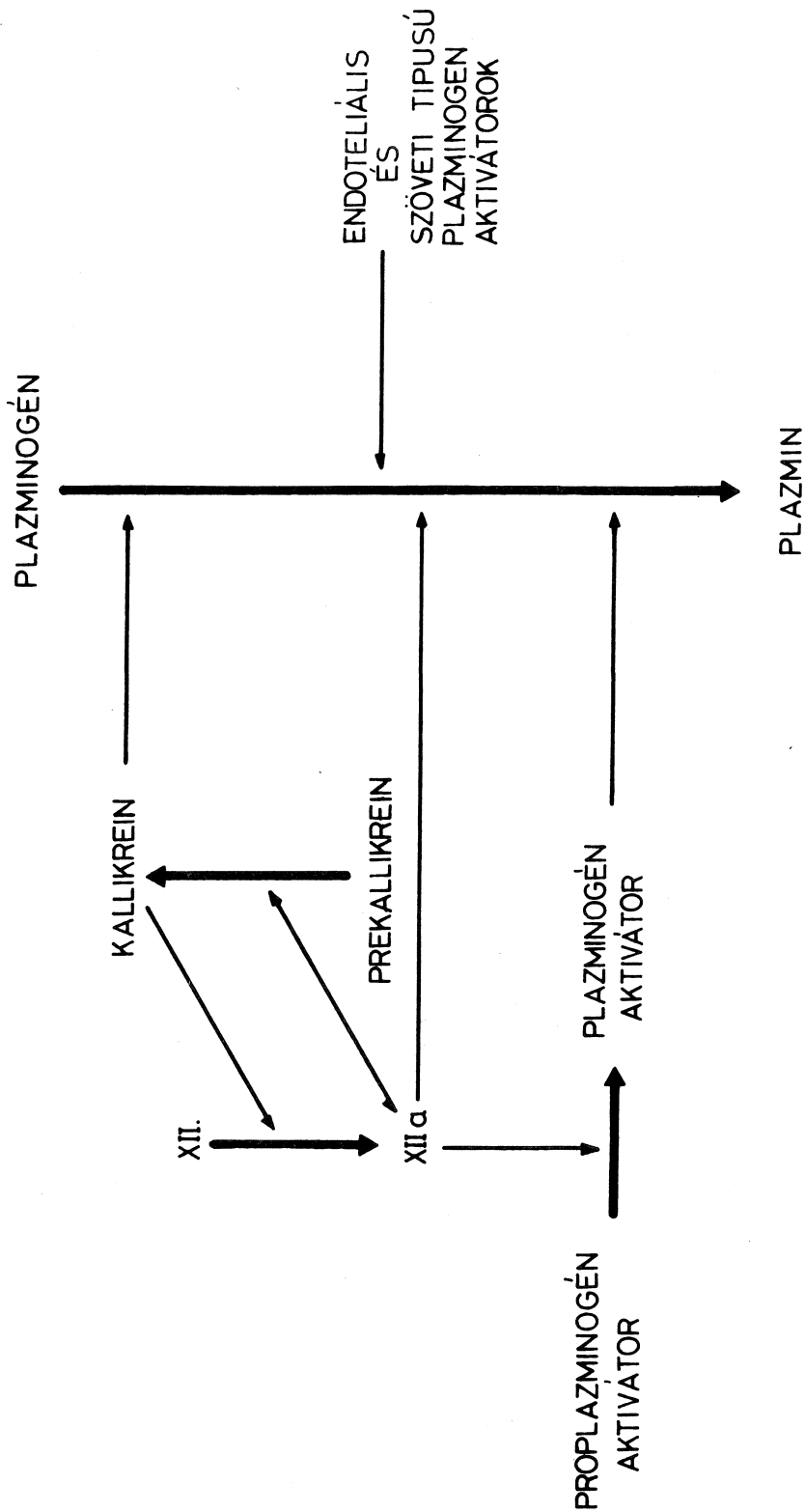
tipusu plazminogén aktivátort (11). A t-PA terápiás felhasználásának előnye, hogy fibrin-specifitása révén csak a fibrin feloldását eredményezi, míg fibrin-függést nem mutató plazminogén aktivátorok (urokináz, streptokináz) alkalmazásakor a plazma fehérjék általános proteolízise következhet be és ezáltal a kezelés hemorrágiát okozhat (11,12). A t-PA terápiás célú alkalmazásának jövőjét talán legjobban az tükrözi, hogy a biotechnológia egyik legdinamikusabban fejlődő ága a szöveti-tipusu plazminogén aktivátorok előállítására (13,14).

Az intravaszkuláris fibrinolízis fent vázolt, ugynevezett extrinsic útja mellett létezik az intrinsic út is, mely bizonyos elemei révén kapcsolódik a véralvadási kaskádhoz, komplement rendszerhez és a kallikrein-kininogén rendszerhez is (15,16). A XII_a faktor képződése részleteiben még nem ismert módon (közvetlenül, plazma kallikreinen vagy egy plazminogén aktivátoron keresztül) idézi elő a plazminogén aktiválását (3. ábra). Az intrinsic fibrinolitikus rendszer működése, funkciója és az extrinsic út mellett játszott szerepe ma még kevésbé ismert. Szerepe megítélésénél figyelembe veendő, hogy a XII faktor veleszületett hiánya nem jár a hemosztázis lényeges zavarával.

A plazminogén aktivátor - plazminogén rendszer szabályozásának szerkezeti alapjai

Az extrinsic fibrinolitikus rendszer szabályozásában, mint láttuk, fontos szerepet játszanak a rendszer elemei közötti specifikus fehérje-fehérje kölcsönhatások. Munkánk egyik fő célkitűzése annak felderítése, hogy a plazminogén-fibrin, plazminogén aktivátor-fibrin, plazmin- α_2 -antiplazmin és plazminogén aktivátor-plazminogén kölcsönhatásokban a fehérjék milyen strukturái vesznek részt.

Ismeretes, hogy a plazminogén és plazmin fibrin-affinitásáért, a plazmin és α_2 -antiplazmin gyors reakciójáért a plazminogén kringle-strukturákat tartalmazó régiója felelős (17,18), így a kringle-k megismerése vihet közelebb bennünket a kölcsönhatások



BELŐ ÚT

KÜLSŐ ÚT

szerkezeti feltételeinek felderítéséhez.

A plazminogén (2), a szöveti-típusu plazminogén aktivátor (3), az urokináz (6) és a protrombin (19) kringle-strukturái nagyfokú szekvencia homológiát mutatnak, az egyes kringle-k közötti hasonlóság nagyobb, mint az egyes proteázok katalitikus láncai közötti homológia (20). A kringle-k a fehérjék önálló szerkezeti doménjeinek felelnek meg. A domén határok mentén történő limitált proteolízis a protrombin és plazminogén esetén a kringle-strukturák között következik be, ennek eredményeként előállíthatók olyan fragmensek, melyek egy-egy ép kringle-domént tartalmaznak (2,19). A plazminogéneken, protrombinon és fragmenseiken végzett fizikai-kémiai vizsgálatok bebizonyították, hogy a kringle-strukturák termodinamikai szempontból önálló szerkezeti egységek (21,22). A kringle-domének szerkezeti autonómiáját aláhúzza az a megfigyelésünk is, hogy az izolált kringle, redukciót és denaturációt követően képes a natív, funkcionálisan aktív térszerkezet autonóm kialakítására (23).

A kringle-strukturák funkcionális szempontból is önálló egységeként viselkednek. Limitált proteolízis révén előállított izolált kringle-domének megőrzik eredeti funkcióikat. Így a plazminogén izolált kringle 1 doménje képes a fibrin és ω -aminokarbonsavak kötésére (24), a kringle 4 domén ω -aminokarbonsav-kötő helyet tartalmaz (2), a kringle 5 domén benzamidin-kötő helyet hordoz (25), a protrombin izolált kringle 2 doménje képes az V_a faktor kötésére (26).

Felsorolt tulajdonságaik alapján a kringle-strukturák olyan "minifehérjéknek" tekinthetők, melyek különböző kötőfunkciókra specializálódtak. Figyelembe véve a kringle strukturáknak bonyolult szabályozó funkciót betöltő proteázokban történő előfordulását, e szabályozó funkciókban feltételezhető szerepét, fontosnak tűnik e domének térszerkezetének, kötőhelyeik szerkezetének felderítése. A plazminogén kringle 4 doménjének kémiai módosításával, natív és módosított kringle 4 származékok NMR vizsgálatával azonosítottuk a kringle 4

ω -aminokarbonsav-kötő helyének kialakításában közvetlenül résztvevő aminosavakat (27), megállapítottuk a kringle három-dimenziós szerkezetének főbb vonásait (28).

A különböző kringle-strukturák pontos biológiai funkciójáról ma még meglehetősen keveset tudunk. A plazminogén kringle 1 doménjéről ismeretes, hogy fibrin-kötőhelye lényeges szerepet játszik a plazminogén-fibrin kölcsönhatásban (17,24), ezt a kölcsönhatást az ω -aminokarbonsavak a kringle 1-hez kötődve megakadályozzák. Minthogy a plazminogén-fibrin kölcsönhatás az extrinsic fibrinolitikus rendszerben előfeltétele a plazminogén aktiválásnak (2. ábra), az ω -aminokarbonsavak a fibrin-plazminogén kölcsönhatás megakadályozásával gátolják a fibrinolizist. Az ω -aminokarbonsavak (pl. ω -aminokapronsav, tranexámsav) antifibrinolitikus hatását széleskörűen hasznosítják a fokozott fibrinolízis gátlására, hemcrrágiák kezelésére. E példa jól illusztrálja, hogy a szabályozásban szerepet játszó kötő-funkciók megismerése, a kötőhelyek szerkezetének felderítése kiinduló pontul szolgálhat olyan vegyületek tervezéséhez, melyek segítségével beavatkozhatunk a fibrinolitikus rendszerbe.

A plazminogén kringle 4 strukturájáról kimutattuk, hogy a plazminogén konformációjának szabályozásában (és ezáltal a plazminogén aktiválhatóságának szabályozásában) játszik lényeges szerepet (29). A plazminogén kringle 2, kringle 3 és kringle 5 strukturáinak biológiai funkciójáról még nem rendelkezünk adatokkal.

A plazminogén amino-terminális peptidjéről kimutattuk, hogy a nativ plazminogénben ($\text{Glu}_1\text{-Asn}_{790}$) eltakarja a plazminogén fibrin-kötőhelyét (30). A fibrinolízis beindulásakor a plazmin lehasítja a plazminogén amino-terminális peptidjét és a fibrin-kötőhely feltárásával megnö a képződött Lys-plazminogén ($\text{Lys}_{76}\text{-Asn}_{790}$) fibrin-affinitása és ezáltal nő a hármas komplex kialakulásának valószínűsége (2. ábra). Az amino-terminális peptid eltávolítása a plazminogén konformációját is drámaian megváltoztatja, a "nyitott" konformációju

Lys-plazminogént az aktivátorok a zárt konformációju Glu-plazminogén-nél lényegesen nagyobb sebességgel aktiválják (30). Az aminos terminális peptid plazminolizise tehát a rendszer pozitív feedback szabályozását biztosítja, s ezzel meggyorsítja a fibrin polimer eltávolítását.

A szöveti-típusu plazminogén aktivátor szekvenciájának összehasonlításával kimutattuk, hogy a nem-katalitikus lánc a két kringle-strukturán kívül egy, a fibronectin fibrin-kötő "finger" doménjével homológ domént és egy növekedési-faktor domént tartalmaz (4). Vizsgálataink valószínűsítették, hogy a "finger"-domén felelős a t-PA fibrin-affinitásáért (4), a növekedési-faktor domén és a két kringle szerepe, biológiai funkciója ma még nem ismert.

Az urokináz kis molekula súlyu, kringle-t nem tartalmazó degradációs termékének enzimológiai sajátosságai nem különböznek lényegesen a nativ, egy kringle-t és egy növekedési-faktor domént tartalmazó urokinázétól (31), így nincs támpontunk annak megítélésére, hogy mi lehet a nem-katalitikus régió e két doménjének biológiai funkciója. Figyelembe véve, hogy a fibrinolitikus rendszerek megismerésének kezdetén tartunk, a nem-katalitikus régiók funkcióinak felderítését csak a fibrinolitikus rendszerek funkcióinak tisztázása segítheti elő.

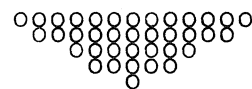
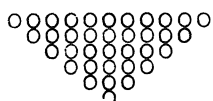
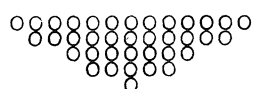
Irodalom

PATTHY LÁSZLÓ

1. Reich, E. (1978) In: Molecular basis of biological degradative processes (eds. Berlin, R.D., Herrmann, H., Lepow, I.H., Tanzer, J.M.) Academic Press, pp. 155-169
2. Sottrup-Jensen, L., Claeys, H., Zajdel, M., Petersen, T.E. & Magnusson, S. (1978) In: Progress in Chemical Fibrinolysis and Thrombolysis (eds. Davidson, J.F., Rowan, R.M., Samama, M.M., Desnoyers, P.C.) Raven Press, pp. 191-209
3. Pennica, D., Holmes, W.E., Kohr, W.J., Harkins, R.N., Vehar, G.A., Ward, C.A., Bennett, W.F., Yelverton, E., Seeburg, P.H., Heyneker, H.L. Goeddel, D.V. & Collen, D. (1983) Nature, 301 214-221
4. Bányai, L., Váradi, A. & Patthy, L. (1983) FEBS Letters, 163 37-41

5. Steffens, G.J., Günzler, W.A., Ötting, F., Frankus, E. & Flohé, L.
(1982) Hoppe-Seyler's Z.Physiol.Chem. 363 1043-1058
6. Günzler, W.A., Steffens, G.J., Ötting, F., S-M.A. Kim, Frankus, E. &
Flohé, L. (1982) Hoppe-Seyler's Z.Physiol.Chem. 363 1155-1165
7. Wiman, B. & Collen, D. (1978) Nature, 272 549-550
8. Hoylaerts, M., Rijken, D.C., Lijnen, H.R. & Collen, D. (1982)
J.Biol.Chem. 257 2912-2919
9. Aoki, N. (1981) In: Hemophilia and Hemostasis, pp. 229-247
10. Miyata, T., Iwanaga, S., Sakata, Y. & Aoki, N. (1982) Proc. Natl. Acad.
Sci. USA 79 6132-6136
11. Weimar, W., Stibbe, J., van Seyen, A.J., Billiau, A., De Somer, P. &
Collen, D. (1981) The Lancet, 1018-1020
12. Matsuo, O., Rijken, D.C. & Collen, D. (1981) Thromb. Haemostas.
45 225-229
13. Beardsley, T. (1983) Nature, 305, 175
14. Gronow, M. & Bliem, R. (1983) Trends in Biotechnology, 1 26-29
15. Ogston, D. & Bennett, B. (1978) British Med. Bull. 34 107-112
16. Lijnen, H.R. & Collen, D. (1982) Seminars in Thromb. Hemostas, 8 2-10
17. Lucas, M.A., Fretto, L.J. & McKee, P.A. (1983) J.Biol.Chem. 258
4249-4256
18. Wiman, B., Lijnen, H.R. & Collen, D. (1979) Biochim. Biophys. Acta,
579 142-154
19. Magnusson, S., Petersen, T.E., Sottrup-Jensen, L. Claeys, H. (1975)
In: Proteases and biological control (eds. Reich, E., Rifkin, D.B.
Shaw, E.) Cold Spring Harbor, 2 123-149
20. Young, C.L., Barker, W.C., Tomaselli, C.M. & Dayhoff, M.O. (1978)
In: Atlas of Protein Sequence and Structure, pp. 73-93
21. Ploplis, V.A., Strickland, D.K. & Castellino, F.J. (1981) Biochemistry,
20 15-21
22. Castellino, F.J., Ploplis, V.A., Powell, J.R. & Strickland, D.K. (1981)
J.Biol.Chem. 256 4778-4782

23. Trexler, M. & Patthy, L. (1983) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 80
2457-2461
24. Lerch, P.G., Rieckli, E.E., Lergier, W. & Gillesse, D. (1980)
Eur. J. Biochem. 107 7-13
25. Váradi, A. & Patthy, L. (1981) Biochem. Biophys. Res. Commun. 103 97-102
26. Esmon, C.T. & Jackson, C.M. (1974) J. Biol. Chem. 249 7791-7797
27. Trexler, M., Váli, Zs. & Patthy, L. (1982) J. Biol. Chem. 257 7401-7406
28. Trexler, M., Bányai, L., Patthy, L., Pluck, N.D. & Williams, R.J.P.
(1983) FEBS Letters, 154 311-318
29. Váli, Zs. & Patthy, L. (1982) J. Biol. Chem. 257 2104-2110
30. Bányai, L. & Patthy, L. (1984) J. Biol. Chem. 259
31. Ong, E.B., Soberano, M.E., Johnson, A.J. & Dharmgongartama, E.D.
(1981) Thromb. Res. 24 223-232



MAGYAR BIOKÉMIAI EGYESÜLET

a MTESZ tagja

1061 Budapest, Anker köz 1-3.

Tel.: 229-446

Örömmel értesitem az Egyesület tagságát, hogy teljesült régi kívánságunk, és a három "bio-társaság" adminisztratíván és helyiségek tekintetében is szétvált. A Magyar Biokémiai Egyesület kapott egy önálló titkári állást, melyet 1985. januárban töltünk be, a pályázók közül választva. Az adminisztrációt vezető titkárnő-gépiró Lévai Edit. Az Egyesület az Anker köz 1-3. 138.sz. szobáját kapta meg. Uj telefonunk: 229-446.

A három "bio-társaság" gazdasági adminisztrációját együtt látja el Orosz Lászlóné, és részállásban Váli Miklósné.

A Magyar Biofizikai Egyesület titkára Banos Márta, és a Magyar Biológiai Egyesület titkára Szilágyiné Király Hedvig.

Budapest, 1984. november

Hidvégi Egon, sk.
főtitkár

-FIGYELŐ-



H E L Y Z E T E L E M Z É S

A tudományok területén jó negyven évvel ezelőtt találkoztam ezzel a fogalommal először. Nem hivatalosan, csak egy baráti beszélgetés váratlan fordulataként. Egy debreceni joghallgató vitathatatlan tényként közölte velem, a medikussal, hogy a jogtudományé az első hely az összes tudományok között s ez már abból is nyilvánvaló, hogy minden más tudományt csak segédtudományaként használ. Nem kezdtem vitatkozni, hiszen még valamiféle rokonszenves vonás is lehet abban, hogy minden cigány a maga lovát dicséri. Most sem az elmulasztott vitalehetőség juttatta eszembe ezt a furcsa nézőpontot, hanem egy körlevél, amit Szövetségünk egyik tagegyesülete bocsátott ki, ismételtén. Ennek is kiváltképpen a következő mondatai :

„Csak a kémia és a kémiai technológia teszi lehetővé a természeti kincsek hatékonyabb és komplexebb felhasználását. Csak a kémia segítségével oldhatók meg az emberiség legnagyobb problémái /környezetvédelem, új energiaforrások, élelmiszerhiány/...” „Ismerve a valóságot, csak saját magunktól várható, hogy sikraszálljunk a kémia fontosságaért és a kémia társadalmi elismertetéséért.”

- A magyar értelmező kéziszótárban /Akadémiai Kiadó, Budapest 1972/ a „csak” határozószó használatáról -mindjárt a cikkely kezdetén - ez áll: „Megszorításként annak kifejezésére, hogy az állítás a kiemelt személyen, dolgon, stb. kívül másra nem vonatkozik -pl. csak őt szereti!”

Találkoztam azonban egy másféle helyzetelemzéssel is, Szövetségünk egy másik tagegyesületének lapjában. - Mindenképpen érdekesnek tartom ennek összefoglalásául idézni a következőket :

„Célunk mindenekelőtt a figyelem felhívás és tudatosítás, nevezetesen annak megmutatása volt, hogy ma már sok esetben nem elégséges egy tudományágon belül maradnunk, ha annak helyzetét, fejlődését, a társadalomra gyakorolt hatását akarjuk felmérni, hanem -különösen az alaptudományok, de azon belül is hangsúlyozottan a fizika esetében - tudatosan ki kell tekintenünk a tudományág keretein túlra.” „Ez a fejlődési tendencia semmiképpen sem jelenti a polihisztor szemlélet újra éledését, valamiféle mindenhez érteni akaró kutató vagy szakember gárda megjelenését. Sokkal inkább arról van szó, hogy a természet komplex jelenségeit olyan kutatócsoportok /team/ vizsgálják, amelyekben a különböző szakterületek képviselői nagyon is biztosan állnak a saját területükön, de megértik egymást és összefognak a közös cél elérésére.” /Aláhúzások tőlem./

Ugy gondolom, hogy a Fizikai Szemlében megjelent /1984/6, 201-215.o./, kollektív ölcsességet sugárzó, kitűnő helyzetelemző tanulmány nemcsak a biokémikusok számára lehet hasznos olvasmány.

ORVOSI NOBEL DIJ IMMUNOLÓGIAI KUTATÁSOKÉRT

Azt hiszem, nem okozott meglepetést azoknak, akik az immunológia és a biokémia területén jártasak, hogy a díjat Niels K. Jerne, Cesar Milstein és Georg J.F. Köhler kapta ebben az évben. A kitüntetés az egyéni teljesítmények elismerése mellett jelzi a biokémiában egyre jobban integrálódó molekuláris immunológia sikerét.

Köhler és Milstein nevének összekapcsolása természetes, 1975. augusztus 7-én közölték a NATURE-ben (256, 495) klasszikus munkájukat: "Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity", amely mélyreható és látványos hatást gyakorolt az alap és alkalmazott kutatásra a biológiában és az orvostudományban. Annak demonstrálására, hogy szomatikus sejtek hibridizálása útján monoklonális ellenanyagot termelő folytonos sejtvonalat lehet létrehozni, alapozta meg a ma már széles körben használt hibridóma technológiát. Ugy tűnik az eddigi eredmények csak a kezdetet jelentik. Sorra születnek példák arra, hogy a homogén ellenanyagok termelésének mintájára sejt fúzió útján "halhatatlan" sejtvonalakat hoznak létre, amelyek hasznos makromolekulákat, pl. immuneffektorokat és modulátorokat termelnek.

Nils K. Jerne neve nem direkt módon kapcsolódik a másik kettőhöz. Kísérletező immunológusként vált ismertté, ő dolgozta ki pl. a hemolitikus plakk módszert. Az utóbbi évtizedekben az immunrendszer működésének általános kérdéseivel foglalkozott, kidolgozta az immunrendszer hálózat elméletét. Ennek lényege az, hogy a klónok és termékeik, az ellenanyagok, hálózatszerű kölcsönhatásban vannak egymással. Ezek idiotipus -antiidiotipus jellegű kölcsönhatások (az antigén kötőhely szerkezetével függnek össze). Az elmélet, amely korábban sok vitát kavart, ma már általánosan elfogadott az immun folyamatok szabályozásának értelmezésében. Jerne másik nagy érdeme a Bázeli Immunológiai Intézet megszervezése, ami nemzetközi kutatócentrummá fejlődött.

Jerne Londonban született dán, aki Svájcban érte el eredményeit és ma Franciaországban él; Milstein argentin, aki Angliában érte el sikereit Köhler német, Németországban tanult, ezt a munkáját Angliában végezte és ma Svájcban dolgozik. Jerne 73 éves, elméleti ember, Milstein 57 éves, Köhler 38, ők ketten gyakorlati beállítottságú kísérletezők. Alapkutatási eredményeikre -9 év múltán- ma gyógyító eljárások és ipari technológiák épülnek.

KAPCSOLATOM A NAGY EMBERREL

Ha valaki élő személyekre ismerne rá, az csak a véletlen különös szeszélye folytán lehet.

Szójás don Lopez /dL/ nevét majd mindenki ismeri széles e hazában, hiszen azért még koszorus költőnk, Lipót-Mezey Auránd sem ajánl mindennap Nobel díjra valakit. Ugyanis dL a legmagasabb kitüntetést érdemli - ha nem is a Svéd Királyi Akadémia, de koszorus költőnk, Lipót-Mezey szerint. Ez azonban nem jelenti azt, hogy dL-t nem ismerik külföldön. Az NSZK-ban például annyira megismerték, hogy sokévi ott-tartózkodás után dL-nek sürgős honvágya támadt az óhaza iránt. És nem jött üres kézzel: elhozta nekünk azokat a találmányait, amelyek miatt sürgős és kényszerű honvágya támadt. Sőt, ezeket tovább fejlesztette és úgy etette meg honfitársaival. Ugyanis a szója -megfelelő kezelés után - ehető. A kezelés azonban csak ekkor megfelelő, ha dL csinálja. A hagyományos szójafeldolgozási eljárások - dL szerint - tönkreteszik a szója értékes anyagait. Ebből következik, hogy ami anyag megmarad a kezelés után, nem értékes. Olyan talán, mint a rágógumi: rágni lehet, de lenyelve nem táplál. Nyilván ezért maradtak olyan aprók a kínaiak és a japánok, mert már több ezer éve nem ismerik dL-eljárását. És hogy miért nőnek meg a hagyományos módszerekkel feldolgozott szójjával etetett állatok? Azért, mert rövidebb ideig élnek, mint az ember: mire összezsugorodnának, már le is vágják őket.

A Nagy Feltalálóval, pontosabban az ő termékeivel valamikor a nyolc évvel ezelőtti tavaszon vagy nyáron kerültem kapcsolatba. Akkoriban tripszin-gátló aktivitást méregettem különböző anyagokban. Nem sejtettem, hogy ugyanez a fehérje a Nagy Ember érdeklődését is felkeltette. Ugyanis ez az anyag a főbűnös, de nem egyetlen bűnös abban, hogy a szójababot ember és állat nem képes nyersen hasznosítani.

dL találmányát itthon nem ismerték el és nem vásárolták meg. A mi bürokratikus világunkban előbb mindenhez papír kell, a papírt pedig vizsgálati eredményekről állítják ki. dL elment tehát a szomszédomban lévő kutatóintézetbe az ő kis mintájával. Bizonyos vizsgálatok után a minta maradékát ismerősöm áthozta nekem, mert ők nem tudtak tripszingátló aktivitást mérni: nézzem meg már, hogy dL csakugyan eltüntette-e a szójából a tripszininhibitort, mert azt állítja. Ez aztán igen! - gondoltam. Ilyen az igazi zseni: minden vizsgálat nélkül meg tudja állapítani a gátló anyag mennyiségét, pedig annak még szaga sincs. Nekem sajnos rossz a szaglásom, ezért mérnem kellett. Pontosan ugyanannyit találtam dL mintájában, mint amennyit a nyers, kezeletlen szójjában szoktam mérni. dL-t váratlanul érte az eredmény, hiszen azzal számolt, hogy a szomszéd laboratóriumában nincs beállítva ez az értékmérési módszer. dL azonban attól Nagy Ember, hogy apró részletkérdéseken ne akadjon fenn. Mondta, hogy mindjárt hoz majd egy másik mintát. Hozott is /számomra ez is ismeretlen eredetű és kezelésű volt/. Ennek tripszingátló tartalma még mindig kb. 30 %nyi volt - nulla helyett.

Azóta egyre több és egyre költségesebb vizsgálat zajlott le s ezek már magára az előállítási eljárásra is kiterjedtek. De a hön áhitott hivatalos papír csak nem akart megszületni. Közben azonban csodálatos dolgok történtek: gombamódra szaporodtak azok az ujságírók, költők, filmesek és üzletemberek, akik dL el-

járását nem tudták ugyan megvizsgálni, dicsérni viszont annál inkább. Nyolc éven át próbálta a magyar sajtó néhány munkatársa elhíttetni, hogy kollégáim és én rosszindulatúak, korruptak és bürokraták vagyunk, féltékenységből el akarjuk nyírni minden időnk legnagyobb magyar találmányát, és hogy miattunk fog a fejlődő országokban sok millió kisgyermek éhenveszni. Talán azért írták és mondták ezt ilyen hosszú ideig, mert nem fogadtuk el szubjektív érvelésüket. De miért nem korábban írtam meg a Nagy Emberral való találkozásomat? - tehetik fel a kérdést. Azért, mert - véleményem szerint - az idő még ma sem érett meg arra, hogy a magyar napi sajtóban egy ilyen cikk megjelenhessen.

Valami azonban mégsem egészen stimmel - mondhatja némely nyájas olvasó - hiszen ott van a dL-féle mannás kenyér, a módszer használhatóságának fényes bizonyítékaként. Amikor dL a Főhivatalhoz fordult azzal a kérelmével, hogy a hagyományos és egyben konkurens feldolgozási eljárásokat tiltsák be, akkor a Főhivatal emberei megállapították: nincsenek meg a feltételek dL eljárása, akkori változatának technológiai megvalósítására. A technológiai leírásban szereplő egyik hatóanyagról, a béta-amilázzal, pedig azt sem tudták a kenyér előállítói, mi fán terem és honnét lehet beszerezni. A mannás kenyér talán éppen azért jó, mert nem dL módszerével készül. A mannás kenyér több fehérjét és kevesebb szénhidrátot tartalmaz a közönséges kenyéرنél. De hogy gyógyhatású lenne, ez azért már túlzás. A mannás kenyérnek az a szerepe, hogy reklámot csináljon dL eljárásának. Egyébként dL technológiája állandó változásban van: ha egyszer valahol megvizsgálják, biztos, hogy dL rögtön egy másik variánszal jelentkezik. Egyetlen következetesség van csak benne, az, hogy fából vaskarika: egy olyan eljárást, amely hőkezelésnek teszi ki a nyersanyagot és utána egy másik hőkezelés révén belőle még kenyeret is sütnék, merészség „hideg uti eljárás”nak nevezni. És mégis vannak, akik hisznek benne és „Kockáztatni kell” jelszóval közpénzeket áldoznak a Nagy Mágus oltárán. dL-nek potom néhány millióért vásárolt házában ma már saját laboratóriuma van. Vajon mit csinálhat benne? Csakugyan volna élelmiszervegyészi képzettsége? Aki a szakember szemével figyelte egyszer a képernyőn dL mozgólatait, annak úgy tűnt, aligha dolgozott valaha is életében laboratóriumban.

dL-t én valóban Nagy Embernek tartom, legalábbis abban, ahogyan angolnászerűen megfoghatatlanná vált mind a német, mind a magyar hatóságok számára. Büszke azonban csupán arra vagyok, hogy nem kerültem be azoknak a névsorába, akiket Lipót-Mezey, a koszorus költő éppen a szójával kapcsolatban állított példaképül a közvélemény elé.

BAINTNER KÁROLY

BESZÁMOLÓ TUDOMÁNYOS találkozókról

173

Fifth Meeting of the European Society for Neurochemistry /ESN/

Budapest, 1984. augusztus 21-24.

Az ESN Kongresszusa az idén nagy érdeklődés mellett Buda-
pesten került megrendezésre. Az érdeklődést a résztvevők és az
előadások nagy száma tükrözte; a kongresszuson megközelítően 600
regisztrált résztvevő /ebből 120 magyar/ vett részt, 88 előadás
hangzott el a szimpoziumokon és a works-shop-okon, 10 kerekasztal
konferencia került megszervezésre és 350 poszter bemutatásra.

A konferencia Szervező Bizottságának elnöke: SZENTÁGOTHAJ
JÁNOS professzor, az MTA elnöke volt, a szervezést MAGYAR KÁLMÁN,
SOMOGYI JÁNOS, VIZI E.SZILVESZTER, BACHELARD H., DIESOLD D., GOMBOS
G., HAMORI J., WOLLEMAN M., HUSZTI Zs., SALÁNKI J. és VARGA V.,
mint a Szervező Bizottság tagjai irányították.

A tudományos program a SOTE központi épületében került lebo-
nyolításra. A megnyitó, a plenáris előadás és a felkért fiatal elő-
adók előadásai a SOTE Disztermében hangzottak el, a szimpóziumok
a tágas előadótermekben, a work-shop-ok és a kerekasztal konferen-
ciák a konferencia és a szemináriumi helységeken kerültek megren-
dezésre. A plenáris előadást P.G. KOSTYUK, az Ukrán Akadémia
"Bogomoletz" Élettani Intézetének professzora tartotta, "Ioncsator-
nák-uj problémák" címmel. Előadásának fontos megállapítása volt,
hogy az ioncsatornák, amelyek az ionáramlások "hordozói", maguk
is metabolikus kontrol alatt állnak: fehérje alkotórészeik foszfo-
rilálódnak és defoszforilálódnak és több esetben maga a foszfori-
láció az a "kapu mechanizmus", amely "nyitja" vagy "zárja" az
ioncsatornát, és ebben a folyamatban a cAMP és a Ca^{2+} ionok egyfor-
mán részt vesznek, gyakran partnerei egymásnak.

A felkért fiatal kutatók előadásai szintén lényeges kérdéseket vitáltak, elsősorban D.W.G. COX, a londoni St. Thomas kórház Biokémiai Intézetének fiatal munkatársa, aki "Az agy energia állapota és a neuronális funkció közötti összefüggés" címmel tartott előadást, és megállapította, hogy az agy energia állapota és az elektrofiziológiai aktivitás között, az előző tanulmányokkal ellentétben, nincs direkt összefüggés. Hasonlóan új megállapításra jutott M. RELJA, a zágrábi Neurológiai Klinika munkatársa, aki vizsgálatai alapján kijelentette, hogy a perifériás dopamin nem csupán prekursora a noradrenalinnak, mint azt eddig hitték, hanem neurotransmitter funkciót tölt be a központi idegrendszeri funkciójához hasonlóan.

A kongresszus 4 fő témája a szimpoziumokon került megvitatásra /1/ A neurotranszmitterek felszabadulása /2/ Sclerosis multiplex /3/ Transzmitter receptorok /4/ Neuropeptidek metabolizmusa; a további témák megbeszélése, mint /A/ Alzheimer betegség /B/ A kolinerg neuronok biokémiája /C/ A neurotranszmitterek szerepe a neuroendokrinológiai regulációban /D/ Monoaminok előfordulása a gerinctelenekben /E/ Makromolekulák a sejt- felszínen- sejt "felismerések" az idegrendszerben /F/ Benzodiazepin- receptorok /G/ Gangliozidek és neuronális plaszticitás /H/ A Parkinson kór neurokémiai és klinikai aspektusai - a work-shop-okon történt. Ezekon kívül számos téma merült fel és került megbeszélésre a kerekasztal konferenciákon.

A program jól tükrözte a neurokémia mai aktuális kérdéseit. Az előadók között sok neves, nemzetközileg elismert szaktekintély volt, köztük számos hazai kutató is. A viták elsősorban a work-

-shop-okon és a kerekasztal konferenciákon alakultak ki - a szimpóziумokon az előadók egy-egy kutatási terület több éves eredményeit foglalták össze, így a vitára kevesebb lehetőség adódott.

Jó volt látni a fiatal kutatók új iránti fogékonyságát és vitakészségét még akkor is, ha ezuttal az eredmények közös megbeszélésére nem került sor.

A résztvevők elhelyezése, kitűnő ellátása /a kongresszus szervezői valamennyi résztvevő számára térítés mentes ebédet biztosítottak és a kulturális program mindenki megelégedésére szolgált, és ezuttal a MOTESZ Kongresszusi Iroda lelkes munkatársait dicsérte.

Összességében az ESN V. Kongresszusa Budapesten igen eredményes volt, és ahogyan ezt BACHELARD professzor az ESN leköszönő elnöke a közgyűlésen említette ..." valamennyi résztvevő tapasztalhatta a magyar szervezők lelkes, odaadó munkáját, amiért külön köszönet jár valamennyiüknek".

A konferencián elhangzott előadások teljes szövegét az Akadémiai Kiadó VIZI E. SZILVESZTER és MAGYAR KÁLMÁN szerkesztésében "Regulation of transmitter function: Basic and clinical aspects" címmel már a kongresszus előtt megjelentette és minden résztvevőnek átnyújtotta. A poszterek kivonatait a résztvevők külön kiadványban kapták kézhez, ugyancsak a kongresszus kezdete előtt. Ezek a kiadványok elősegítették az előzetes tájékozódást és maradandó értéket jelentettek a kongresszus valamennyi résztvevője számára.

Husztai Zsuzsanna és Magyar Kálmán

3rd EUROPEAN CONGRESS on BIOTECHNOLOGY

München 1984 szeptember 10-14

A European Federation on Biotechnology / EFB / 1978-ban alakult meg s máig 20 európai országból 57 egyesület csatlakozott a szervezethez. A szocialista országokat hazánk és Lengyelország képviseli. Hazánkból a Szövetség megalakulása óta tag a MTA Biomérnöki Munkabizottsága, Egyesületünk felvételét a kongresszust megelőző müncheni közgyűlés hagyta hivatalosan jóvá. A Szövetség fő feladatai :

- A biotechnológia tudományterületein használt szakkifejezések, definíciók egyetértő rendezése, közösen alkalmazott módszerek, elsősorban értékmérések megválasztása.
- Az európai kutatás felmérése, alakulásának követése, igényelt, de gyengén művelt területek ajánlása, erősítése.
- Közreműködés országos és nemzetközi szervezetek biotechnológiai tárgyú feladataiban.
- A szakemberképzés európai standardjainak kialakítása.
- Információ áramoltatás az európai biotechnológiai tevékenység erősítésére.

A fenti célkitűzések megvalósítására a biotechnológia speciális területeit művelő munkabizottságok alakultak. Ezekben minden tagállam - függetlenül a Szövetséghez tartozó egyesületeinek számától - két taggal képviseltetheti magát. Hazánk részéről mindegyik területre jelöltünk küldötteket a MTA Biomérnöki Munkabizottsága és Egyesületünk Biotechnológiai Szakosztálya vezetősége közös választása alapján. Igen fontos lenne, hogy a munkabizottsági üléseken a magyar tagok részt vegyenek - részben okulásunkra, részben pedig azért, hogy eredményeinket ismertessük. A müncheni közgyűlés elmarasztalólag szólt a rendszeresen távolmaradókról és értelmetlennek tartotta azok tagságát./Nem lényegtelen, hogy sem az Egyesületnek, sem a delegáltaknak nincs éves tagdíja./

A biotechnológia fogalmának egységes értelmezése, jelentés-tartalmának rendezése nem csupán szóhasználati vita lezárása volt ezen a találkozón. Aligha kétséges, hogy csak az egységes értelmezés nyújthat jó alapot a nemzetközi helyzetelemzéseknek, statisztikák készítésének, továbbá biotechnológiai tárgyú referálók, kivonatos vagy hírujságok szerkesztésének. A nemzetközi fórumokon megfontolás tárgyává tett-fogalmi kör egységes meghatározása végül is a következő formában született meg :

A biotechnológia több tudományterület integrált művelése abból a célból, hogy élő sejt vagy sejtalkatrész - organelum,enzim - valamely képességét felhasználó eljárás jöjjön létre termék előállítására vagy szolgáltatás /pl.környezetvédelem/ellátására.

A technológia szó értelmezése - az oxfordi értelmező szótárt követve - egy eljáráshoz tartozó elvi alapok és ismerettömeg. - Technológia kialakítása tehát nem gyártást jelent és nem a gyártási feltételek megteremtését. A gyártási folyamathoz tartozó tudás összesége a folyamat technológiája.

A kongresszuson ismételten hangsúlyozták, hogy a biotechnológia nem egyetlen szakma vagy tudományág. Olyan cselekvési terület, amely jellegzetesen interdiszciplináris, számos tudományágot foglal magába. Ebből következik, hogy biotechnológus képzésről nem lehet szó. Feltétlenül szükséges azonban a biotechnológia műveléséhez szükséges tudományterületek szakembereinek - a genetikustól a villamosmérnökig - továbbképzése és ennek egyik fő feladata a társterületek megfelelő mélységű megértése. Ennek az álláspontnak az alátámasztására a müncheni kongresszus programbeosztását matrix rendszerben készítették / lásd HASKÓ Ferenc beszámolóját/, a komplex terület jó áttekinthetősége és kezelhetősége céljából. A Szövetség elfogadta és megtartja a jövőre nézve is ezt a rendszert. / Érdekesnek tartom megemlíteni, hogy évekkel ezelőtt, amikor a hazai biotechnológiai program előkészítő stádiumában a kutatások helyzetét felmértük, csaknem azonos rendszerrel dolgoztunk. /

A müncheni kongresszus tudományos programja is felszínre hozta azt a hazánkban is ismerős jelenséget, hogy bizonyos területek vonzása miatt más fontos területek művelése elnéptelenedik. Ilyen például a mikrobiális anyagcsere és reguláció kutatása. Az erre vonatkozó ismereteink hiányossága a biotechnológia legszűkebb keresztmetszete. Ezzel szemben az alkalmazott genetika szinte tömegfoglalkozássá vált s a nagy létszámú, intenzív művelés szinte óránként szüli az új eredményeket. A kongresszus napirendjére került témák az alábbi körökbe tartoztak :

- E.coli törzsekkel a génállományt és kifejeződését befolyásoló folyamatok molekuláris szintű rendszeres felderítése; a művi beavatkozásokra reagáló folyamatok kutatása.
- Vektor-rendszerek kifejlesztése, melyekkel E.coli módszerek élesztősejt, streptomyces-, bacillus-, növényi sejt és állati sejt kutatással összekapcsolhatók.
- Magasrendű mikroorganizmusokban az univerzális szabályok igazolása, faj-jellemző viselkedése megállapítása.

A vitákban ismételten hangsúlyozták azt, hogy a biotechnológia új korszakában új képességgel rendelkező gomba, vagy új jellegzetességgel bíró növény előállítására csak az képes, aki a klasszikus gomba- vagy növénygenetikai tudás és eszközök birtokában van. Az ilyen kutató munkájának lehetőségei szélesebbek, célirányitottsága, hatékonysága nő, ha feladatához a génmanipulációs technikák valamelyikét fel tudja használni. Persze nem minden feladatban indokolt ezek használata.

Az enzim- és sejt-immobilizálás mindinkább nélkülözhetetlen tartozéka lesz új technológiák kialakításának. Sejtek immobilizálása oldhatja meg azokat a problémákat, amelyek akkor lépnek fel, amikor egy génmanipulációval előállított nagyértékű sejtvonal stabilan nem őrizhető meg elegendő számú generációban, vagy ha egy kiváló aktivitású mikroorganizmus rosszul tevénytudható. Immobilizált sejtek tömörítésével az alkalmazhatóságot meghatározó értékre hozható egy megfelelő határfokú bio-konverziós folyamat sebessége.

UDVARDY N.ÉVA

Az Európai Biotechnológiai Szövetség 3. kongresszusának a müncheni Technische Universität adott otthont. A kongresszusnak mintegy másfélezer résztvevője volt s ezek kö. 350 előadást tartottak /orális és poster/. A találkozót a DECHEMA német vegyészmérnök egyesület szervezte.

A tudományos program felépítésében felhasznált matrix kettős jelöléssel adta meg az egyes előadások hovatartozását - alaptémák szerint és cél /alkalmazási terület/ szerint.

Alaptémák : alkalmazott mikrobiológia
 alkalmazott genetika
 sejttenyésztés / növényi és állati /
 biokatalízis
 bioreaktorok
 termékizolálás
 mérés, vezérlés

Alkalmazási területek : gyógyszer és finomvegyyszer
 nyersanyagok, alapvető szerves
 vegyületek
 tüzelőanyagok, energianyerés
 élelmiszer és takarmány
 környezeti biotechnológia

A Szövetség munkabizottságai a következő témákat vitatták meg

szemináriumokon : Nagyméretű sejttenyészetek
Alkalmazott molekuláris genetika
Biztonság a biotechnológiában
Immobilizált katalizátorok
Oktatás.

Munkaértekezleteken került sor az alábbi témák megbeszélésére :

Szennyezések a fermentációban
Fermentlevek fizikai tulajdonságai
Gazdaságosság
Mikroorganizmusok a környezetvédelemben
Koenzim regenerálás és elektroenzimológia.

Szűkebben vett szakterületemről - a kromatográfia biotechnológiai alkalmazásáról is számos előadás hangzott el. Közülük számomra az affinitáskromatográfia ipari alkalmazásáról szóló volt a legérdekesebb / BLANCH és mtsai, USA : Mass transfer effects and scale up of affinity chromatography /. Figyelemre méltó volt az is, hogy KULA és munkacsoportja továbbra is intenzíven foglalkozik PEG folyadék-extrakcióval.

A biotechnológia publicitására nézve az az egységes vélemény alakult ki, hogy különösen a genetic engineering-gel összefüggő híresztelések, továbbá a sajtóban a biotechnológia környezetkárosító hatásaival kapcsolatban terjesztett téveszmék ellensúlyozására célszerű a biotechnológia eredményeinek és azok jelentőségeinek folyamatos ismertetése.

A kongresszussal egyidőben rendezte meg a Szövetség - BIZTONSÁGTECHNIKA A BIOTECHNOLÓGIÁBAN munkabizottsága tanácskozó ülését. Ennek keretében előbb előadások hangzottak el, majd nyilvános vitára bocsátották a „SAFETY in BIOTECHNOLOGY” irányelvek tervezetét. Az irányelvek lényegében a fermentációval és szövettenyésztéssel összefüggő toxicitási és patogenicitási veszélyeket, valamint azok elhárításának lehetőségeit tárgyalják egyrészt a kiszolgáltató személyzet biztonsága, másrészt a környezetszennyezés szempontjából. A tervezet készítőinek kiinduló pontja az, hogy megfelelő rendszabályok következetes betartása esetén a fermentáció biztonságos technológia. Az irányelvek a fermentációban alkalmazott mikroorganizmusokat négy veszélyességi osztályba sorolják a teljesen veszélytelenektől a súlyos betegséget okozók osztályáig. Ezt egészítik ki a környezetet károsító /növény és állatvilág/ mikroorganizmusok osztályával.⁺

⁺Az irányelvek ismertetésére még visszatérünk. /Fel.szerk./

Multidomén Fehérjék - UNESCO munkaértekezlet Budapesten
1984. szeptember 13-15.

Az UNESCO egyik kutatási programja a "Biológiailag aktív anyagok és a biotechnológia" területén hivatott segíteni az együttműködést az európai és észak-amerikai régióban. E program keretében került sor a munkaértekezlet megszervezésére.

A szervezők célja az volt, hogy koherens tematikát állítsanak össze, amelynek keretében különböző felfogást és megközelítést képviselő, de azonos kérdések iránt érdeklődő kutatók tartanak összefoglaló előadásokat, és vitatják meg a legújabb eredményeket.

Ezt a törekvést jól tükrözi az előzetes program:

- 1.) A multidomén fehérjék szerkezeti -és folding- doménjeinek, valamint funkcionális egységeinek összefüggése.
- 2.) Összefüggés a gének exon-intron szerkezete és a fehérjék szerkezeti motívumai között.
- 3.) A multidomén fehérjék modulokból történő felépítésének evolúciós jelentősége.
- 4.) A multidomén fehérjék doménjei közötti kölcsönhatások.

A tárgyalat fehérjék körének korlátozása: fibronektin, plazminogén, plazminogén aktivátorok, protrombin, immunglobulinok- szintén a kölcsönös érdeklődés és a vita érdekében történt.

Néhány hét távlatából visszatekintve nyugodtan mondhatom, hogy a munkaértekezlet a várakozásnak megfelelően sikerült. Ebben nagy szerepe van a rendezők szigorúságának a tematika kérdésében, s annak, hogy a meghívottak többségét sikerült megnyerni a részvételre.

A munkaértekezletnek 20 külföldi és ugyanannyi hazai résztvevője volt. Három nap alatt 22 előadás hangzott el kilenc ülésszakba osztva. Az élénk eszmecserét elősegítette az optimálisan megválasztott létszám és a témákban járatos, aktív szekció elnökök tevékenysége. Az előadások során szerepeltek elméleti eszme-futtatások és kísérleti munkák, szekvenencia -és térszerkezeti studiumok.

Már az első napon kiderült, hogy a domén fogalmának értelmezése is tisztázásra szorul. Donald Wetlauber tett erre kísérletet, ajánlva a funkcionális és szerkezeti aspektusú definíciók közelítését. Mivel a fehérje doménekről beszélhetünk többféle szempont szerint, rendkívül fontos a világos definíció, hogy szerkezeti egységet, energetikailag kooperatív "folding domain"-t, egy exonnak megfelelő egységet, proteolitikus fragmentumot értünk-e domén alatt az adott esetben. A független genetikai kontrol elve, amely az immunglobulinok esetében hasznosnak bizonyult, nem látszik általános érvényűnek. Mai ismereteink alapján úgy tűnik, szerkezeti és stabilitási tényezők fontosabbak, mint az információs oldal.

Joel Janin olyan algoritmusokat szerkesztett, amelyek segítségével röntgen diffrakciós adatok alapján lehet a doménhatárokat meghúzni, a határfelületek feltérképezése útján. Az általa prezentált adatok jól egybeestek a térkitöltő szerkezeti modelleken végzett vizuális megfigyelés konklúzióival. Szép színes ábrák sorát vetítette Robert Huber e "vizuális megfigyelést" elősegítendő, és hangsúlyozta a domének kooperációjának jelentőségét a teljes biológiai funkció kialakításában az immunglobulinok, a citrát szintetáz, a proteáz inhibitor, valamint a bakteriális fotoszintetikus reakció központ esetén.

Vita alakult ki a domének molekulán belüli mozgási szabadságáról, illetve azokról a módszerekről, amelyek segítségével ezt vizsgálni lehet.

Oleg Boriszovics Ptitsyn a kisszögű röntgen szórás módszerének lehetőségeiről és korlátairól beszélt ebben a vonatkozásban. A két alegységből álló és a fibrin-, heparin- és sejt kötő funkciókkal rendelkező multidomén fehérje, a fibronectin több előadás tárgya volt.

Szergej Venjaminov spektroszkópiai módszerekkel vizsgálta szerkezetének szerveződését. A plazma fibronectin önasszociációs és sejteket kötő helyeit komplementer helyek blokkolják a monomer molekulában. Helmut Hörman a molekula alternatív töltéseloszlásától származó távolható erők szerepét mutatta be a kötőhelyek demaszkirozásának mechanizmusában. Szemléletesek voltak Jürgen Engel elektromikroszkópos képei, amelyek jól mutatták a domén szerveződését.

Imponáló kísérleti munkáról számolt be a két legfiatalabb résztvevő. Jean Schwarzbauerék -Hynes laboratóriumában- izolálták a patkány fibronectin cDNS klónját és restriktációs térképezéssel meghatározták a sejt, heparin és fibrin kötő doméneknek megfelelő DNS szekvenciákat. Vizsgálataik azt mutatják, hogy egy génből három különböző mRNS jön létre kétféle exon kombinációjából, az exon-intron határokat is sikerült megtalálniuk.

A.R. Kornbliht -Barella laboratóriumában- a humán fibronectin öt független cDNS klónjának nukleotid szekvenciájából határozta meg a molekula C-terminális 60 %-ának szekvenciáját. Ők is kimutatták, hogy alternatív "splicing" révén két mRNS képződik. Ez a két előadás is szemléltette azt az óriási fejlődést, amit a nukleotid szekvenálás új módszerei és a rekombináns DNS technika hoztak a fehérje szerkezet kutatásban és az evolúció mélyebb megértésében.

Jelen volt a munkaértekezleten Walter Gilbert, aki egyebek között a nukleotid sorrend meghatározás módszerének kidolgozásáért kapott Nobel-díjat 1980-ban, s aki először vetette fel 1978-ban a gének exon-intron szerkezetének evolúciós jelentőségét, valamint az exonok és fehérje domének közötti kapcsolat lehetőségét. Előadásában a triózfoszfát izomeráz és a piruvát kináz intron-exon szerkezetéről beszélt. 1977-ben ismerték fel, hogy az eukarioták génjeiben "csendes" intragén régiók intronok- közé vannak beékelve a kifejeződő régiók az exonok. Az evolúció megértése szempontjából igen nagyjelentőségű ez a felismerés. Ezzel a mechanizmussal az egyszerű mutációk sokkal gyorsabban hozhatnak létre új fehérjéket, egyes "bevált" szerkezeti elemeket megtartva (doméneket vagy kisebb egységeket) és azok különböző kombinációival kísérletezve. Az intronokon belüli rekombinációk változatos gén szerkezeteket produkálnak, különböző funkciók és szerkezeti elemek kombinálódnak, intronok exonokká válhatnak. Colin Blake a fehérje térszerkezet és a gének exon-intron szerkezete közötti kapcsolatot elemezve, sok példával illusztrálta, hogy az exonok általában nem egy funkcionális vagy folding domén megfelelői, hanem egy 20-40 aminosavból álló másodlagos szerkezeti elem információinak hordozói. Az evolúciós vonatkozásokat tárgyalva azt az elképzelést fejtette ki, hogy a idők kezdetén egy ilyen exonnak megfelelő DNS szerkezet amplifikálódása (periodikus sokszorozódása) következett be, majd alternatív "splicing" után jöttek létre az első primitív fehérjék. Rámutatott, hogy a NAD dependens dehidrogenázok exon szerkezetének összevetése az exonok csoportos újra rendeződésének példáját mutatja a nukleotid kötő domén esetén. Mivel homológ fehérjék a prokarioták intron nélküli génjeiben is kódolva vannak, felmerül annak a lehetősége, hogy a splicing jelensége már a korai genomban is megvolt. Érdekes gondolatot ismertetett Gilbert; a prokarioták intron nélküli génjei nem az ősi állapot megtestestítői, hanem evolúció termékei. Elképzelhető, hogy a prokarioták a gyors szaporodást a változások nagyobb lehetősége elé helyezve, elvesztették intronjaikat (Doolittle elmélete).

Az exonok szerkezeti megtestesülése a fehérjék szintjén jól vizsgálható a multidomén fehérje-családok szekvenciájának és térszerkezetének összehasonlításával. Tanulságos volt ebből a szempontból Patthy László összefoglalója a plazmin és plazminogén aktivátorok nem katalikus régióinak doménszerkezetéről és szekvencia szabályosságairól, amely a közös eredetű exonok létezését mutatta. Magnusson a legkülönbözőbb fehérjék szekvencia vizsgálata alapján igyekezett megvonni a domén határokat, és a fibronectin, plazminogén és protrombin doménjeinek funkcióját azonosította.

Két ülészak foglalkozott a multidomén fehérjék talán legszemléletesebb képviselőivel az immunglobulinokkal. A z exonok és intronok alternatív kapcsolódásának egyik első példája is e fehérjék köréből származik, nevezetesen azonos idiotipusú IgM és IgD szintézise egyetlen limfocitában. Verne Schumaker dinamikus előadása jól szemléltette az IgG szegmentális flexibilitását, ami a domének egymáshoz viszonyított elmozdulásában nyilvánul meg. Élénk vita kísérette a domének mozgási szabadságáról, kölcsönhatásairól és összehangolt funkcióikról szóló előadásokat. E munkákban érzékeny fizikai módszerek kombinációja segítségével mutatták ki a domének összehangolt működésének néhány példáját.

A munkaértekezlet kerekasztal beszélgetéssel zárult, ahol természetesen az általános, filozófikus kérdések kerültek terítékre: mi a domén definíciója, milyen szerkezeti elemeket kódolnak az exonok, van-e ebben szabályszerűség, milyen mechanizmus útján jönnek létre a DNS rekombinációk mi az exonok és intronok szerepe az evolúcióban. Sok érdekes véleményt és adattal alátámasztott érvet hallgathattunk meg ebben a vitában.

A munkaértekezlet szerintem, s mindazok szerint, akikkel módomból volt beszélni erről, jól sikerült. A vendégek érdekesnek és hasznosnak találták, - s hála Budapest szépségének és a jó időnek - jól érezték magukat. A fő nyereség azonban a hazai résztvevőké, akik három nap alatt e terület legjobbainak munkájába és gondolkodásába pillanthattak bele. Kompetens embereknek mondhatták el dolgaikat s kérhették véleményüket.

Köszönet a rendezőknek fáradságukért, az UNESCO-nak és az MTA-nak az anyagi támogatásért.

Závodszy Péter

3rd SYMPOSIUM ON BIOCHEMICAL ASPECTS OF STEROID RESEARCH

/Jena, 1984 október 1-6./

Weimarban a Central Institute of Microbiology and Experimental Therapy rendezésében került sor erre a találkozóra. Ismét bebizonyosodott, hogy a város kulturtörténeti jelentősége és műemlékei megfelelő, vonzó légkört teremtenek tudományos összejövetelek sikeres lebonyolításához. Fekvésénél fogva Jena igen alkalmas arra is, hogy a keleti és nyugati országokból jövő kutatók találkozóhelye legyen. Ilyen találkozások most sem maradtak el, barátságok szövődtek, együttműködések emberi-szakmai alapjai kezdtek kiépülni. A szocialista országokból jövő szteroid biokémikusok közül sokan régi barátként üdvözölték egymást s a szimpozion közben és után jó alkalom kínálkozott közös kutatási programok megbeszélésére.

A tudományos program 20-30 perces előadásokból, poszter szekcióból és kerekasztal megbeszélésből állt.

A hagyományokhoz hiven először a szteroidok mikrobiológiai transzformációjának gyakorlatilag is fontos eredményeiről hangzottak el előadások. KIESLICH /NSZK/ a szterolok oldallánclebontását, valamint VLAHOV /Bulgária/ a kortikoid hormonok mikrobiális szintézise problémáit áttekintő előadása megkülönböztetett figyelmet keltett. Említésre méltók továbbá a következő témák: A spórákban indukálható 11-hidroxilázok jelentősége /SZEDLACEK, Lengyelország/; a ciklodextrinek /HANTOS, Budapest/, valamint organikus oldószerek /ATRAT, NDK/ jelenlétében mért mikrobiális szteroid átalakítások. Új szempontot jelenthet a szteroid gyógyszerek fungicid hatása /LYR, NDK/.

A Bioszintézis és metabolizmus szekció a nyugatiaké volt. CASPI /USA/ a placentáris aromatáz enzim hatásmechanizmusának boncolgatásával remekelt. VOIGT és munkatársa, BARTSCH /NSZK/ a prosztata jó és rosszindulatú daganatainak diagnosztikájában és etiológiájában kialakult új elképzeléseket foglalta össze s megtudtuk azt is, hogy az ekdizon a cAMP-vel alkothat konjugátumot a rovarsejtben /HOFFMAN, Franciaország/.

A hatásmechanizmussal foglalkozó napon a résztvevők - az előző délutáni kirándulás majd esti táncos-dalozás társasvacsora után - kissé megviselten gyülekeztek. Kiderült azonban, hogy a

molsdorfi kastély művészi - helyenként a pornográfia fogalmát is kimerítő - „ex libris erotica” gyűjteményének legizgalmasabb /emlékképeit is feledtethetik /egy időre/ a tudományos érdekes-ségek. JUNG-TESTIS /Franciaország/ és VENETIANER Anikó /Szeged/ szépen demonstrálták a sejttenyészetek vizsgálatának hasznosságát a szteroid hatásmechanizmus kutatásában. KAMERNITZKY /Szovjetunió/ és KOCH /NDK/ a szteroid-receptor kölcsönhatás és génreguláció megértésének elméleti megközelítésében nyújtottak figyelemre méltót. Sikerült előrelépni az anabolikus szteroidok hatásában mutatózó miotróp-androgén disszociáció biokémiai értelmezésében /TÓTH M. Budapest/ és az emlőtumrok ösztradiol és progeszteron receptorainak, valamint a terápia módja közötti összefüggés megértésében /ACKERMAN és HEISE,NDK/ is. Sláger volt az új, specifikus antiglukokortikoid szteroid /RU 486 /, ez a rendkívül hatékony gyógyszernek látni kívánt készítmény, amelynek alkalmazására - erőt nem kimélve - egy kerekasztal megbeszélés keretében próbáltunk valamilyen betegséget találni - kevés sikerrel.

Az analitikai és klinikai vonatkozások tárgyalása általában „szárazabb” terület. Impresszionált az anabolikus szteroidok kimutatására kidolgozott hatékony és érzékeny eljárás-komplexum /STAR-KA, Csehszlovákia/,különösen,hogy kiderült : nemcsak emberi, hanem a lóversenyeknek is aktuális problémája a szteroid dopping.

A szekciókhoz kapcsolódó posztereknél is élénk vita volt tapasztalható és a szimpozion vitaszellemét általában csak dicsérni lehet. Sokáig emlékezetes maradnak a terület szaktekintélyeinek, pl. KANAZIR /Belgrád/ és VOIGT professzoroknak a hozzászólásai, kommentárjai, kérdései.

A szimpozionon mintegy 20 tagu magyar delegáció vett részt. Mérlegük : 3 előadás, 11 poszter és 1 üléselnökség. A szteroid biokémia szerelmesei csak dicsérni tudták SCHUBERT professzort /Jena/, aki fáradságot nem kimélveigen jó alkalmat teremtett a tudományos eszmecserének. Akinél ez a szerelem már vagy még nem lángolt annyira, azok is szereztek maguknak eufóriás pillanatok akár GOETHE vagy SCHILLER szellemi és tárgyi hagyatékának vagy Lucas CRANACH képeinek élvezetébe merülve, akár egy pár jó áron vásárolt női csizma formájában.

TÓTH MIKLÓS

"DRUG RECEPTOR BINDING ASSAYS, THEORETICAL AND PRACTICAL ASPECTS"

IBRO WORKSHOP

1984. augusztus 26-31-ig Szeged, az MTA Szegedi Biológiai Központjában elméleti és gyakorlati tanfolyamot szerveztünk a receptor-drog kötésről. A tanfolyam külföldi előadóinak és résztvevőinek utiköltségét az UNESCO, a hazai költségek nagyrésztét az MTA, kisebbik részét a CHINOIN, EGYT és Kőbányai fedezte. A tanfolyam közvetlenül a budapesti Európai Neurokémiai Kongresszushoz csatlakozott és a külföldi résztvevőknek lehetőség nyílt mindkét rendezvényen részt venni.

A tanfolyam célja az volt, hogy a farmakológusok és gyógyszergyári kutatók körében bemutassuk és "népszerűsítsük" a drogtesztelésnek ezt a gyors és új módszerét, valamint az ehhez szükséges elméleti és gyakorlati segítséget megadjuk. Az utóbbi nagyon fontos szempont azonban egyúttal sajnos erősen korlátozta a résztvenni szándékozók számát, minthogy két 12 fős csoportnál egyszerre többet sem szakemberrel, sem kísérleti anyaggal és felszereléssel nem tudtunk ellátni.

A résztvevők közül a szocialista országokból 9-en /2 szovjet, 2 lengyel, 1 bolgár, 1 cseh, 3 NDK/, egyéb országokból 6-an /1 görög, 1 finn, 1 francia, 2 svéd, 1 USA/ jöttek el. Egy belga és egy spanyol késői jelentkezését helyhiány miatt el kellett utasítani. A 9 magyar résztvevő közül négyen a Kőbányai Gyógyszergyárból, egy a CHINOIN-tól, 1 az EGYT-től, 1 a SZOTE Kórélettani Intézetből, ketten a SOTE Farmakológiai, ill. Farmakodinamikai Intézetből vettek részt. Az előadások az alábbi sorrendben hangzottak el:

A bevezető előadást Bártfai Tamás, a Stockholmi Egyetem Biokémiai Tanszékéről tartotta az acetilkolin receptorokról és egyben a muszkarinos receptorokkal folytatott kísérleteiből vett példákkal illusztrálta a drog-receptor kötés buktatóit. Utána Jacques Hanoune, a Párizsi INSERM 99-es Kutatócsoport vezetője tartott előadást az adenilcikláz szabályozásáról a legújabb kutatások tükrében.

Az előadásokat élénk viták követték, amelyekben a különböző szemléletek, pl. francia, angolszász és német iskolák hívei több ízben összecsaptak. Délután a muszkarinos receptorkötési gyakorlatokat Borsodi Anna /SZBK/ és Gaál József /CHINOIN/ vezette, majd másnap délben számítógépes kiértékelése volt az előző napi kísérletnek.

A keddi reggeli előadásokat Philip Strange, a Nottinghami Egyetem Farmakológiai Intézetének vezetője, a dopaminerg receptorokról szóló előadása vezette be. Kitűnően felvázolta az al-receptorok felosztásainak nehézségeit és végül a kétféle receptor felosztás mellett kötött ki. Ezt követték a hazai kutatók /Borsodi Anna és Wollemann Mária/ előadásai az α , ill. β -receptorokról. E receptorok tisztításáról viszonylag kevés szó esett, mivel a megelőző neurokémiai kongresszuson a legtöbb előadó egy erről szóló kerekasztal értekezleten már kifejtette a véleményét. A délutáni gyakorlaton a β -receptorkötés idő és fehérje koncentráció függését, valamint nukleotid szabályozását vizsgálták a résztvevők. A kiértékelés ismét másnap de. volt. Szerdán a két elméleti előadás közül az elsőt Monique Garbarg /a párizsi INSERM 109-es csoportból, melynek C. Schwartz a vezetője/ tartotta a hisztamin receptorokról, majd Rabi Simantov professzor /Weizman Intézet, Rehovot/ előadása következett az opiát receptorokról. Mindkét előadás színvonala nagyon magas volt, áttekintették az egész irodalmat saját tapasztalataik tükrében.

Bennünket nagyon érdekelt Simantov professzor véleménye, mivel magunk is opiát receptorokkal foglalkozunk, elsősorban és ő egyike volt az elsőnek, akik ezen a területen dolgoztak és azóta is az élvonalban halad. Jól esett hallani a munkánkra vonatkozó elismerő szavakat, különösen azután, hogy hallottuk, mennyire szigorú kritikus.

Az előadásokat az opiát receptorkötési gyakorlat követte, ahol Szücs Mária intézetünkből az opiát receptor telítési kísérleteket számítógépes Scatchard programmal demonstrálta és Simon József pedig a szolubilizált opiát receptorokat és méréseit mutatta be.

Csütörtökön reggel Anne Stephenson, a londoni Imperial College Barnard professzor vezette Biokémiai Intézetéből a benzodiazepin és GABA receptorokról tartott előadást. Ezt követte az opiát receptor kísérletek kiértékelése, majd a benzodiazepines gyakorlat bevezetése és demonstrálása, melyet Kenessey Ágnes, a budapesti Gyógyszerkutató Intézet tagja tartott Szücs Mária segítségével.

Pénteken Maksay Gábor, az MTA KKI kutatója tartott bemutatót a GABA receptor kötésről centrifugálós módszert alkalmazva, Kiss Zoltán pedig Intézetünkben az adenilcikláz mérést mutatta be. Valamennyi résztvevő megkapta a gyakorlati demonstrációk írásos anyagát is.

Végül, a háromféle kísérletet kiértékelték. A résztvevőknek sok lehetőségük volt a vitaidőken kívül is a közös étkezéseken, valamint a vasárnapi esti ismerkedés és a fehértói halászlével egybekötött kiránduláson egymás nézeteit kicserélni, ahol a receptorok világán kívül még sok szó esett a kutatók lelki világáról a különböző országokban, melyet jól tükrözött a halászlé mellett eltáncolt csárdás vagy keringő, valamint hazafelé a buszban elénekelt különböző nyelvű és nemzetiségű dalok.

Az eddig elhangzott véleményekből úgy gondoljuk, hogy külföldieknek és hazaiaknak egyaránt nagyon hasznos összejevetel volt. Köszönet érte minden előadónak, résztvevőnek, szervezőnek és támogatónak.

Wollemann Mária

„MODERN FEHÉRJEANALITIKAI MÓDSZEREK” - tanfolyam

Szeged, 1984 szeptember 18-20.

A fehérjeanalitika a kutatások tárgyából egyre inkább annak eszkö-zévé vált. A modern módszerek megalkotásuk után igen hamar válhat-nak hasznosítható gyakorlattá a legkülönbözőbb területeken dolgozó szakemberek számára. Ennek előfeltétele az, hogy megfelelő tapasztalattal rendelkező szakemberek tapasztalataik átadása útján megki-méljék kollégáikat az újrafelfedezés nehézségeitől. Ennek kívánt keretet biztosítani Egyesületünk Fehérje szakosztálya és Oktatási Bizottsága által megrendezett tanfolyam. A témaköröket :

Kétdimenziós gélelektroforézis / Dr. Bősze Zsuzsa /
 Detektálási technikák / Dr. Tigyi Gábor /
 Immunelektroforézis / Dr. Medgyesi György /
 OPTLC /tulnyomásos vékonyrétegekromatográfia/ /Polyák Béla/
 FPLC /Gyors fehérje folyadékromatográfia/ /Dr. Kremmer Tibor/

az előadók mind elméleti, mind gyakorlati oldalról bemutatták. A gyakorlatok miatt a résztvevők számát korlátoznunk kellett, hogy ne csak demonstrációt, hanem tényleges tapasztalatcserét tegyünk lehetővé. A résztvevők jelentős része rendelkezett tapasztalatokkal a fehérjeanalitika valamely területén, így nem csupán hallgatók, hanem partnerek is voltak a módszerek ismertetésében és terjesztésében. Akik az időpont alkalmatlansága vagy helyhiány miatt lemaradtak erről a tanfolyamról, azokat előjegyeztük a tavaszra /Szeged, 1985 március 19-21/.

Az előadókon kívül köszönettel tartozunk a Szegedi Biológiai Központnak azért, hogy ideális környezetet nyújtottak a tanfolyam megrendezésére. A Labor Műszeripari Műveknek, a Chinoinnak és a Reanalnak pedig a tanfolyam erkölcsi és anyagi támogatásáért. Támogatásuk is hozzájárul ahhoz, hogy módunkban lesz a tanfolyam hallgatóinak rendelkezésre bocsátott írásos gyakorlati utmutatót az előadások elméleti anyagával kiegészítve egységes kiadványban megjelentetni és minden érdeklődő számára hozzáférhetővé tenni.

A tanfolyam tapasztalatai alapján úgy gondoljuk, hogy az FPLC ismertetésére több időt kell majd fordítanunk. Így, ha sikerül az egyeztetés a Pharmacia képviselőivel, tavasszal egész napos FPLC bemutatót is fogunk majd tartani.

GAÁL JÓZSEF

GONDOLATOK

Egyesületünk
23.vándorgyűlésével kapcsolatban

A vidéki város kívülálló közönsége által „nagyszabású demonstráció-nak” minősített kongresszusunk sok tartalmi pozitívumával is meglepte a részt vevő szakemberek többségét. Az első figyelemre méltó jelenség, amelynek körvonalai már Deorecenben is kezdtek kialakulni, a rendkívül változatos képzettségű kutatók biokémikusként való jelentkezése és aktív szereplése. A pécsi kongresszus nagyon széles körben reprezentálta a magyar biokémiai tudományt, és ez a „szélesség” nem személyes és munkahelyi értelemben, hanem főleg tematikailag értendő. Egy biológiai sejtmodell ismertetésével foglalkozó teoretikus tanulmány és egy lizin-koncentrátum előállításán fáradozó mérnöksorozat eredményeinek ismertetése csak látszólag egymástól távol álló dolgok, valójában mind a kettő biokémia és mindkettő valamilyen szempontból látókörtágító is.

E sorok írója mérhetetlenül fontos feladatnak tartja az egész földi élet esélyei szempontjából a műszaki képzettségű elmék biológiai irányu érdeklődésének felkeltését és a bennük meglévő technikai készség biológiai és biotechnológiai felhasználását. A nem biokémikus alapképzettségű és talán szűkebb értelemben nem is biokémiai munkán nevelkedett műszaki gárda első közeledő lépéseit lehetett látni a pécsi találkozón. A poszterek szerzőivel való beszélgetések büszkeséggel töltötték el azokat, akik örülnek mérnökeink jelentős és egyre fokozódó biokémiai műveltségének. A korábban többé-kevésbé betokolódott, saját magát izolálni igyekvő szűk biokémiai tábor kiszélesedésének első tanujelei voltak a kongresszusunkon bemutatott eredmények.

Ha azonban lennének köztünk olyanok, akik a pécsi találkozó tartalmi kiszélesedését a „mélységre” meg a színvonalra való hivatkozással némi fenntartással fogadják, azoknak is észre kell venniök, hogy a legszűkebb értelemben vett biokémián belül is fellendülés volt észlelhető, főleg ha legifjabb kollégáink teljesítményére gondolunk. Hazánkban az elmúlt két évtizedben határozott fordulat történt a tudománypolitikai gyakorlatban. Egészen fiatal kutatók tömegesen jáerják Földünk legfejlettebb országait, és olyan eredményeket hoznak haza, melyek a biológiai tudomány területén is méltó módon járulnak hozzá népünk és hazánk nemzetközi

tekintélyének fokozódó emelkedéséhez. Ha csak arra a 10-20 par excellence biokémiai prezentációra gondolok, amelyet itt Pécsen lehetett látni, és amelyeket fiatal kollégáink termeltek külföldi munkahelyeken, akkor örömmel érezzük, hogy a magyar biokémiai iskolák jövője nem reménytelen.

Lehet, hogy akadnak köztünk olyanok is, akik egy magyar biokémiai iskoláról szeretnek beszélni. A többség azonban jól látja, hogy ma már több biokémiai iskola van hazánkban és számuk a jövőben előre várhatóan szaporodni fog. A pécsi vándorgyűlésünk tudományos anyagának objektív tanulmányozása ezt a jóleső érzést erősíti meg bennem. Őszintén bízom abban, hogy táborunk szakmai szélesedése és fiatal kollégáink biztató felemelkedése a következő kongresszusunkon még nyilvánvalóbbá válik.

ALKONYI ISTVÁN

+

A BIOTECHNOLÓGIA egyik fő témaköre volt a pécsi vándorgyűlésnek. Három tárgyalási formában is szerepelt a kongresszus napirendjén : azimpozicion, poszter előadások és kollokvium keretében kapott nyilvánosságot ez a nemzetközi tudományos életben rendkívül intenzíven művelt, átütő eredményeket hozó interdiszciplinári tevékenység.

A BIOTECHNOLÓGIA SZIMPOZIONT STRAUB.F. Brúnó akadémikus nyitotta meg, értékelést adva a hazai országos biotechnológiai program kibontakozásáról. A szimpozicion előadásai a terület nagy kérdéseit / inzulin, interferon, rögzített sejtkulturák, biomassa / tárták a hallgatóság elé. A gondosan felépített beszámolók világos helyzetképet adtak a biokémia más területein dolgozók számára is, a szakfeladatok művelőinek pedig értékes részismereteket.

A POSZTER SZEKCIÓ általában színvonalas plakátjainak egy része enzimek előállításával és alkalmazásával foglalkozott / KÉKI, JATE Biokémiai tanszék, Chinoin, BME Mezőgazdasági Kémiai Technológiai Tanszék /. Számos plakát tárgya volt hatékony fermentációs eljárásváltozatok kutatása és alkalmazása, mint a fed-batch és folytonos tenyésztés / Biogal, Kőbányai Gyógyszerárugyár, Human Oltóanyagtermelő és Kutatóintézet /, az anaerob fermentáció fiziológiája /Kőbányai Gyógyszerárugyár/, növényi szövetkulturában

végzett kutatások /SOTE Gyógynövény- és Drogismereti Intézet/. A témájukban és módszerükben egyaránt korszerű, színvonalas munkák mellett változatlanul meg-megjelentek olyan fermentációs kutatások is, amelyek empirikus vizsgálatokból álltak és sem kísérletesen, sem elméleti megfontolásokkal nem törekedtek az észlelt jelenségek magyarázatára.

A FERMENTÁCIÓS KOLLOKVIUM, amelyet a MTA Biomérnöki Munkabizottságával és a Magyar Kémikusok Egyesületével együttműködésben rendeztünk, jól érzékeltette, hogy a hazai fermentációs kutatások is átlépték a biotechnológia történetének jól elhatárolódó negyedik szakasza határát. Azt a határt, amelyen túl a művelési ismeretek és módszerek közé belép

a gének tudatos in vitro és in vivo manipulációja,
az enzim- ,és sejtrögztítés, továbbá
a technológiák komputerizálása.

Beszámoló hangzott el az alapkutatásban, ill. az iparban alkalmazott mikroorganizmus fajtában egyaránt kifejeződő genetikai vektorok kifejlesztéséről / SzBK Genetikai Intézet és Gyógyszerkutató Intézet /; a sejtfúzió és protoplaszt fúzió alapuló törzsfajlesztési kísérletek eredményeiről / Chinoin /; a mikroorganizmusok rögzítésének lehetséges utjairól / JATE Biokémiai Tanszék/; egy hazai fejlesztésű és gyártású fermentor-mikroprocesszor rendszer félüzemi alkalmazásáról /Kőbányai Gyógyszerárugyár/ és a fermentáció tömegspektrométert alkalmazó komputeres vezérléséről / Biogal - Atomki /, valamint a komputerizálás biológiai ismeretekkel ötvözött modellezéséről / OKI, BME Mezőgazdasági Kémiai Technológiai Tanszék /. A termékkinyerés módszertani és technológiai kérdései két előadásban kerültek napirendre : Automatizált kromatográfiás rendszerek a termelésben /OHVI/ és Ultraszűrő berendezések ipari használata /Phylaxia/. A sejtanyagcsere fontos vonatkozásairól adtak összefoglaló helyzetképet a következő beszámolók : Regulációs mechanizmusok figyelembe vétele technológiai tervezésnél / Gyógyszerkutató Intézet /; a CO₂ beépülés és sejtszaporodás kinetikájának különleges kapcsolata /BME Mezőgazdasági Kém.Techn.Tanszék/; a baktériumoknál lezajló sejtosztódás és sejtszaporodás molekulárbiológiai hátteréről /SzBK Genetikai Intézet/; anaerob baktériumok energianyerő folyamatairól és jellemző koenzimeiről /KKKI/.

POSZTER VITA helyett POSZTER PRÉDIKÁCIÓ ?

Optimista Dénes /OD/ megette már kenyere javát, megjárta már jó néhány tucat hazai és külföldi kongresszust Tiszán innen és Dunán, sőt az óperenciás tengeren túl is. Így aztán nem volt nehéz megtalálnia azt a nagy termet, amelynek ajtajain ez az egyértelmű felirat állott : Poster vita. Semmi kétség : a feliratok egyeztek a műsorfüzetben feltüntetett időrendi programban olvashatóval is.

Belépett tehát a terembe s már hallotta is a tömött sorokban ülő hallgatósággal szemben álló előadó hangját. Először azt hitte, hogy éppen válaszol valamire s nagy figyelemmel kísérte szavait, hogy azokból a feltett kérdésre visszakövetkeztethessen. Nagyon hamar rájött azonban, hogy erről szó sincsen. A beszélő beszélt, összefoglalt, magyarázott, értékelt, szónokolt - megszakítás nélkül. A műsorfüzet posztereit először sorba véve, majd önkényes bakugrásokkal átugorva azokon. Néha egy-egy költői kérdést tett fel - sokkal inkább magának, mint az éppen műsorán lévő poszter szerzőjének. Ha egy-egy mondat az ülő helyzetben lévők szájából is elhangzott -véletlenül - „Sietnünk kell, mert kifutunk az időből” jelszó említésével gyorsan gátat vetett a véleménynyilvánításnak és mondta tovább a magáét. Mondta akkor is, amikor már nyilvánvalóan átlépte tudásterületének határait. Sőt, ekkor talán még nagyobb hanggal, határozottsággal és önkényességgel. OD fülei tágra nyitak a csodálkozástól : ez volna a poszter vita magyar módra ? Nem ! Ez képtelenség ! A felkért szónok azonban harsányan és rendületlenül mondta tovább a magáét.

OD agyán hirtelen átvillant néhány olyan poszter vita, amelynek maga is aktív részese lehetett akár mint vezető, akár mint résztvevő. A párizsi, budapesti és stockholmi nemzetközi nagy kongresszusok poszter vitáinak szervezői bizonyosan nem beszéltek össze, mégis jó egyezést mutattak abban, hogy a vitavezető és a vitázók azonos testhelyzetben voltak - vagy ültek vagy álltak - ,ami a vitázók egyenjogúságát is nyilvánvalóvá tette és a tetthelyen / Tatort /, azaz a poszterek helyszínén voltak. Lehet-e emlékképekről érdemben vitatkozni ? Közben a szónok tovább mondta a magáét...

OD-nek elfogyott a türelme. Mivel a prédikátor pillanatnyi szünetet sem engedélyezett a gyülekezetnek, kénytelen volt néhány udvariatlan, de határozott kérdéssel közbevágni :

„Ha poszter vitáról van szó, miért nem lehet kérdést feltenni ? Miért nem adja meg a vitavezető a hozzászólás jogát ? Miért vállalja olyan szakmai terület vitavezetői szerepét, amelyben nem jártas ? - A válasz rövid és megdöbbenítő volt : Kérdezzük meg a szervezés vezetőjét, talán. Rövid és jellemző volt a válasz most is : Nincs rá idő.

Miközben feltűnés nélkül kísértált a teremből, OD - bár abszolút negatív tapasztalattal lett gazdagabb - megőrizte optimizmusát. Mégegyszer aligha fordulhat elő - gondolta -, hogy egy tudományos programbizottság ennyire „nagyvonalu” nemtörődömséggel bánjon a poszter vitákkal. Arról meg egyenesen meg volt győződve, hogy a jövő poszter vitáinak vezetői a nemzetközi színvonalhoz igazítják majd a hazait és nem bizonyos idejétmúlt hazai formalizmushoz, ahogyan az Pécsétt történt.