

# BIOKÉMIA

1987 XI. 2.

A Magyar Biokémiai Egyesület  
tájékoztatója

Quarterly Review of the  
Hungarian Biochemical Society

Szerkesztő bizottság : Alkonyi István, Antoni Ferenc, Bagdy Dániel  
Falus András, Fésüs László, Gaál József,  
Gergely Pál, Huszti Zsuzsa, Sarkadi Balázs,  
Solymosy Ferenc és Szász Ilma

Felelős szerkesztő : Bagdy Dániel  
Technikai szerkesztő : Bagdy Erzsébet

A tartalomról :

A prokarioták poszt-transzlációs szabályozása (ADP-ribosziláció)  
Exonukleáz V : recBC vagy recBCD géntermék ?

Vörösvérsejt öregedés - az oxidatív sejtkárosodás speciális  
formája

Két éves ösztöndíjas tanulmányút a Mayo Klinika Farmakológiai  
Intézetében

FEBS ösztöndíjjal az Edinburgh-i egyetemen

Figyelő

B(é)kadémiai Szemle - a Biokémia satirikus melléklete

Borek Ernő (1911 - 1986)

Hírek és események

Contents

Post-translational regulation in prokaryotes (ADP-ribosylation)

Exonuclease V : recBC or recBCD gene-product ?

Ageing of red blood cells as a special case of oxidative  
cell damage

Two years study-tour at the Dept. of Pharmacology, Mayo Clinic

A FEBS study-tour at the University of Edinburgh

Observer

A satirical report on science-politics

Obituary

News and events

E számunk szerzői :

Barabás György, DOTE Biológiai Intézete

Bánfalvi Gáspár SOTE I. Kémiai-Biokémiai Intézete

Guba Ferenc SZOTE Biokémiai Intézete

Imre Sándor DOTE Kórélettani Intézete

Novák Béla BME Mezőgazdasági Kémiai technológiai Tanszék

Penyige István DOTE Biológiai Intézete

Rakonczay Zoltán SZOTE Központi Laboratorium

Sarkadi Balázs Országos Haematológiai és Vértranszfúziós Intézet

Szabó András DOTE Biológiai Intézete

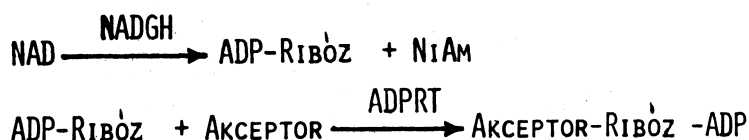
Szabó Gábor DOTE Biológiai Intézete

Bagdy Dániel Gyógyszerkutató Intézet KV

# A PROKARIOTÁK POSZT-TRANSZLÁCIÓS SZABÁLYOZÁSA (ADP-riboziláció)

Az adenzin-difoszfo-(ADP)-riboziláció eukariotákban betöltött szerepéről Soóki-Tóth és Bánfalvi tanulmányában olvashattunk. (Bio-kémia 10, 1-8, 1986). Ez a beszámoló a prokariotákra vonatkozó, meglehetősen hiányos ismereteket igyekszik összefoglalni, továbbá közölni a prokariota *Streptomyces griseus*-sal végzett vizsgálataink eredményeit. A kísérletek egy részét az Egyesült Államokban végeztük University of Wisconsin, Dept. of Bacteriology, Madison WI, Prof. J.C. Ensign).

## 1. ábra Az ADP-riboziláció kétlépéses enzimreakciója NiAM: nikotinamid



NADGH : NAD-GLÜKOHI DROLÁZ

ADPRT : ADP-RIBOZILTRANSZFERÁZ

A NAD-ot a NAD-glikohidroláz (NADGH) enzim hasítja és ennek eredményeként nikotinamid (NiAM) és adenzindifoszforibóz (ADPR) keletkezik; a második lépésben az ADPR specifikus akceptorokhoz - fehérjékhez - kötődik, ezt a lépést az ADP-riboziltranszferáz (ADPRT) katalizálja. A poszt-transzlációsan módosított, azaz ADP-ribozilált fehérjék jelentős szerepet játszanak olyan fontos biológiai folyamatokban, mint a DNS-repair, az RNS-polimeráz módosítása, a protein-szintézis gátlása, a sejtosztódás, a differenciálódás szabályozása, stb..

A legtöbb rendelkezésünkre álló adat eukarióta szervezetekre vonatkozó kísérletekből származik. Keveset tudunk a prokarioták ribozilációjáról. Ennek oka lehet az is, hogy ezekben a mikroorganizmusokban nem fordul elő ez a folyamat; annak a lehetőségem kizárt azonban, hogy módszertani hiányosságok miatt nem tudjuk kimutatni. A *S. griseus*-sal végzett vizsgálataink alapján az utóbbit tartjuk valószínűnek (Barabás és mtsai 1986).

## NAD-glikohidroláz reakciók és szerepük

Az aerob folyamatok ismert koenzimje, a NAD szolgáltatja az ADPRT-reakció szubsztrátját is (L. 1. ábra). A NADGH enzim szabadítja fel az ADPR-t. Néhány kutatócsoport sokáig feltételezte, hogy ez az enzim egyes prokarioták (*S. griseus*) differenciálódásában szerepet játszik (Grafe és mtsai 1981b); később azonban megállapították, hogy ilyen összefüggés nem általánosítható (Grafe és mtsai 1981a). Bröker és Pape (1981) kimutatták, hogy a makrotetralid an-

tibiotikumokat nagy mennyiségben termelő *S. griseus* Tü10 kiválaszt NAD/P/-glikohidrolázt, míg nem termelő mutánsa nem (a NAD és a NAD/P/ egyrészt jó szubsztrátja a NADGH enzimnek). Ezek a szerzők is feltételezik azonban már azt, hogy az összefüggés nagyon bonyolult lehet, egyéb szintézis-lépéseket is magába foglalhat. Mások is hasonló korrelációra hívták fel a figyelmet. (Raczynska-Rojanowska és mtsai, 1971, Voronina és mtsai, 1978, Sun-Lun és San-Chiun, 1963). Mindezek az adatok - bár a közvetlen összefüggést illetőleg nem tulságosan meggyőzőek - mégis felhívták a figyelmet arra, hogy vagy maga az enzim (NADGH) vagy valamelyik reakcióterméke (az ADPR) befolyásolhatja a differenciálódás egyik fázisát.

Saját kísérleteinkben egy *S. griseus*-ban sikerült NADGH-aktivitást kimutatnunk. (A törzs száma : 52-1, Szabó G. és mtsai, 1961). Az enzim aktivitásának csak igen kis része volt jelen a citoplazmában, nagy többsége a citoplazma membránban volt található (a fentebb idézett szerzők a citoplazmában keresték az enzimet). A No. 52-1 törzs membránját Prof. Jean-Marie Ghuysen-nél és Dr. Jean Dusart-tal (Université de Liege, Service de Microbiologie, Liege, Belgium) együttműködésben izoláltuk és liofilizálás után 4°C-on tároltuk - aktivitásvesztés nélkül. (Ugyanezt a membránt alkalmaztuk a későbbi fejezetben ismertetendő ADP-riboszilációhoz.) A membránhoz kapcsolt NADGH-aktivitás több kinetikai parametere hasonlóságot mutatott a Grafe munkacsoport (1981a, 1981b) által vizsgált és citoplazmatikus eredetűnek vélt hasonló enzimmel. Ez arra enged következtetni, hogy a citoplazmatikus enzim is lehet membrán eredetű. Egy kondicionálisan nem spórázó *S. griseus*-mutánsnak is izoláltuk a membránját (No. 809, Prof. J.C. Ensign-től kapott törzs); ez sem mutatott NADGH aktivitást a fentiekhez hasonlóan, még a spórázást lehetővé tevő körülmények közt sem.

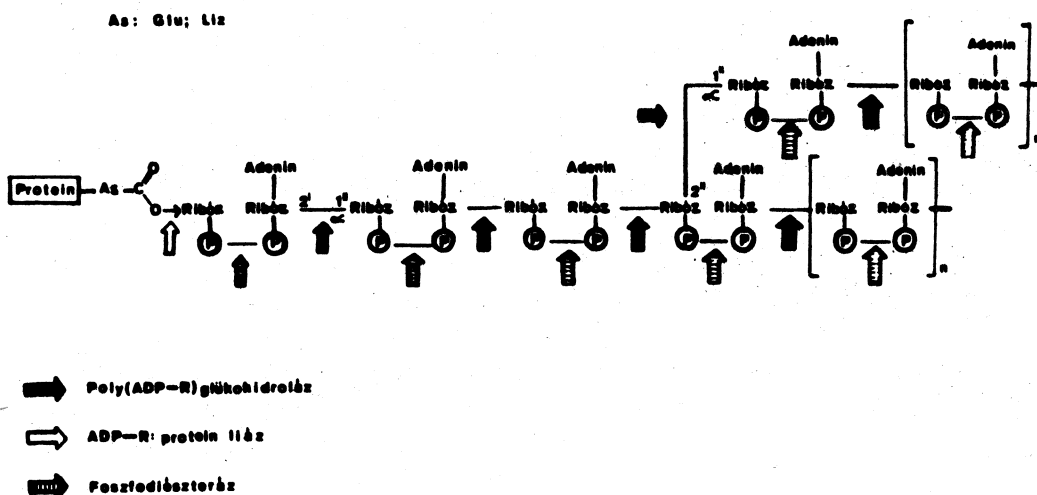
### Mono- és poli- ADP - ribosziláció

A mono-ADP-riboszilációs reakciók kevésbé elterjedtek (Kevésbé felismerte?), mint a poli-ADP-riboszilációk. Nemcsak az általuk kiváltott biológiai hatásban különböznek e reakciók, hanem az akceptor proteinekhez való kötődés módjában is. A riboszilálási típusok aszerint osztályozhatók, hogy hány ADPR molekula kapcsolódik kovalensen az akceptorhoz. Az eukarióta szervezetekben mind mono-, mind mind poli-ADP-ribosziláció előfordulhat, míg prokariotáknál csak mono-ADP-riboszilációt tudtak eddig kimutatni. Egyes prokarioták toxinjai külsőlegesen esetekként szolgálnak, mivel mono-ADP-riboszilációt indítanak meg prokariotákban (Saal és Pearson, 1986; Hayashi és Ueda, 1982; Ueda és Hayashi, 1985).

Mono-ADP-riboszilációs reakciókban az akceptor proteinekben a következő aminosavakhoz kapcsolódik az ADPR csoport: arginin, aszparagin, diftamid és lizin. E reakciókban az akceptor nitrogén-atomja az ADP-ribózhhoz N-glikozidos kötéssel kapcsolódik. A poli-ADP-riboszilációkban az akceptor O-glikozidos kötéssel karboxil-csoporton keresztül kapcsolódik az ADP-ribózhhoz.

A 2. ábra jellegzetes mono- és poli-ADP-riboszil-szerkezeteket mutat és azokat a speciális helyeket, ahol ezek a strukturák felépíthetők, illetve lebonthatók egységeikre.

## 2. ábra A mono- /A/ és poli- /B/-ADP-ribozilált molekulák és alkotó elemeikre való bontásuk helyei



### Mono-ADP-ribozilációk eukariotákban, amelyeket prokariota toxinok váltottak ki

A *Corynebacterium diphtheriae* exotoxinja ribozilálja az elongációs faktor 2-/EF2/ molekulát és ez eukariotákban történik (Van Ness és mtsai, 1978). A riboziláció eredménye az inaktivált EF2, ennek következtében a protein-szintézis leáll. Kessel és Klink (1980) eredményei bizonyították, hogy hasonló reakció játszódik le az Archeobaktériumoknál is. Amint azt Van Ness és mtsai (1978, 1980), valamint Oppenheimer és Bodley (1981) kimutatták, az ADP-riboz molekula a láncvégi aminosavhoz N-glikozidos kötéssel kapcsolódik. A *Pseudomonas aeruginosa* által termelt exotoxin A hasonló reakciót katalizál (Iglewski és Kabat, 1975).

A Cholera enterotoxinja katalizálja az adenilát-cikláz guanidin-nukleotid-kötő részének ADP-ribozilációját szintén eukariota sejtekben (Cassel és Pfeuffer, 1978; Gill és Meren, 1978). Az ADPR az akceptor protein guanidin csoportjához kapcsolódik. Az *E. coli* hőérzékeny enterotoxinja hasonló hatást vált ki eukariota sejtekben (Hayashi és Ueda), 1982).

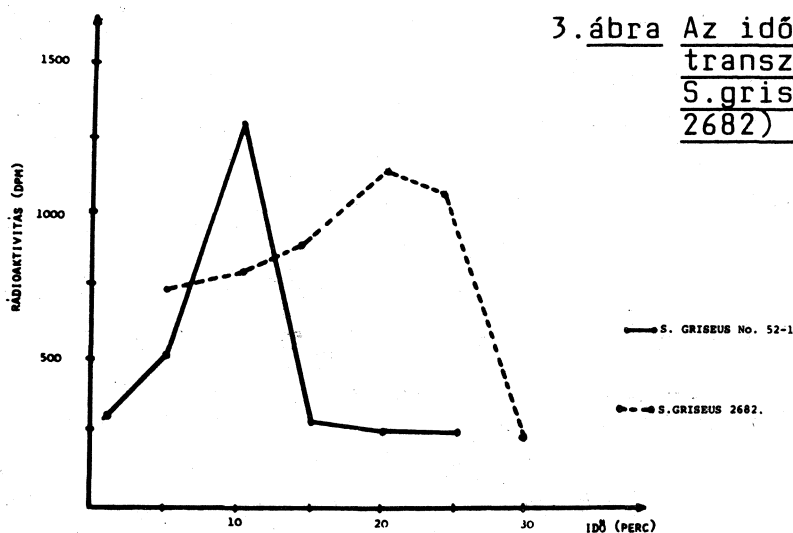
### Mono-ADP-ribozilációk prokariotákban

Rohrer és mtsai (1975), továbbá Skorko és mtsai (1977) mutatták ki a T<sub>4</sub> fág által *E. coli*-ban kiváltott RNS polimeráz ribozilációt, amely az enzim inaktiválását idézte elő. Azt is megfigyelték, hogy az ADPRT aktivitás akkor is jelen van, ha a fág-infekció nem történt meg. Ludden és mtsai (Ludden és Burris, 1978, Pope és mtsai, 1985, Lowery és mtsai, 1986) kimutatták, hogy a fotoszintetizáló *Rhodospirillum rubrum* nitrogénáz-aktivitása úgy szabályozható, hogy a Fe-protein molekulában egy arginin molekula ADP-ribozilálódik. A folyamat reverzibilis. E fehérje-molekula NAD-tól függő modifikációját és az ezt követő inaktivációját a *R. rubrum* törzs nyers



enzim kivonatával végezték. Azt is bizonyították, hogy ez az *in vitro* inaktiválás hasonló ahhoz, ami *in vivo* végbemegy. Az inaktiváló aktivitást, azaz az ADPRT aktivitást, kétértékű fém-ionok és az ADP növelik, ditionit csökkenti.

Sikerült kimutatnunk, hogy az ADP-riboziláció jelen van a *S. griseus*-ban és az a citoplazma membránhoz kötött (Barabás és mtsai, 1986, 1987), hasonlóan a NADGH enzimhez, amely az ADP-riboziláció első lépése (az előző részben már tárgyaltuk). Az ADP-ribozilációt létrehozó inkubációs elegy tartalmazta az *S. griseus* (No. 52-1) izolált, tisztított membránját, továbbá 0.025 M TRIS-HCl puffert (pH 7.3), merkaptotetanolt,  $H^3$ -NAD-ot - az adenin részben jelölve. A 37 °C-on rövid ideig tartó inkubálást /az inkubációs idő erősen törzs-specifikus volt - lásd a 3. ábrát/ hideg NAD-dal állítottuk le. Ezután 2 percre forrásban lévő vízbe



3. ábra Az időtől függő ADP-ribozil-transzferáz aktivitás két *S. griseus* (No. 52-1, és 2682) törzsben

A No. 2682 egy streptomycint termelő vad törzs, amelyet Prof. J.C. Ensign-től kaptunk.

tettük, újra oldottuk 8 M ureát tartalmazó 1% Triton X-100 oldatban és SDS poliakrilamid lap gélelektroforézisnek vetettük alá. Az egyetlen radioaktív csíkot fluorografián mutattuk ki. (4. ábra) Molekulásúlya 30 kD volt. Azt is bizonyítottuk, hogy a radioaktivitás ADP-ribozilált termékből származik, mivel a  $H^3$ -NAD-dal inkubált membránt etilaminnal kezeltük, ez specifikusan az ADP-ribózt szabadítja fel, hasonlóan a NaOH-hoz. Az így lehasított terméket vékonyréteg kromatográfiával két különböző oldószer-rendszerben az ADP-ribózzal azonosítottuk. A kimutatható ADPRT-aktivitás, melynek mértéke az SDS-PAGE rendszerben futtatott és elválasztott radioaktív csík volt, több esetben igen alacsony értéket adott, mehezen lehetett kísérleteinkben értelmezni. A magyarázat után kutatva rájöttünk, hogy a citoplazma-membránhoz kötve foszfodieszteráz aktivitás is kimutatható, amely hasítani képes az ADPRT-t, s ez végeredményben csökkenti az ADP-ribozilált termék mennyiségét. Magas foszfodieszteráz aktivitás akár az összes ADP-ribozilált terméket lebonthatja, ami az ADPRT aktivitás látszólagos hiányát mutathatja, pedig mindezt csupán a magas foszfodieszteráz aktivitás következménye. Ezért foszfodieszteráz gátlókat - glutation, cisztein, aszkorbinsav - mértünk az inkubációs elegybe  $10^{-2}$  M töménységben: így több mint kétszeresére volt növelhető az ADP-ribozilált termék mennyisége.

4. ábra Az ADP-ribozilált molekula kimutatása SDS-poliakrilamid lap gélelektroforézissel



← Ms : 30 kD

← front

Az inkubálási időtől függő ADPRT-aktivitás csúcsa nagy mértékben törzs-specifikus volt, ezt két *S. griseus*-ban mutatuk ki (3. ábra).

Az ADPRT-aktivitás jelenlétének kimutatása után természetesen felmerült a kérdés: milyen folyamat(ok)ban játszik szerepet ez a poszt-transzlációs mechanizmus? A kérdést az enzim-aktivitás specifikus inhibitoraival közelítettük meg. A kondicionálisan nem spórázó *S. griseus* mutanst ( No.809 ) szója-agar táptalajt tartalmazó Petri-csészébe oltot-

tuk le, lyukakat furtunk a szilárd táptalajba és ezekbe az ADPRT-aktivitást gátló anyagokat mértük be olyan koncentrációkban, amelyek gátolják az ADPRT aktivitást / a gátló koncentrációt  $H^+$ -NAD-dal végzett és az előzőekben már ismertetett kísérletekben határoztuk meg. (Minden Petri-csészébe az oldószer - víz vagy puffer - szolgált kontrollként. Meglepetésünkre bizonyos ADPRT-inhibitorok megindították (triggerelték?) a No.809-es törzs spórázását. Egy konkrét példát említve: a 3-amino-benzamidot 50 mM töménységben tartalmazó lyuk körül intenzív spórázás lépett fel, amit a tenyészet „kifehéredése” jelzett és amit fénymikroszkóposan mutattunk ki; ugyanakkor az oldószert tartalmazó (kontrol) lyuk körül továbbra is spóráatlan telepek fejlődtek ki.

Egy másik kísérletünkben a magas ADPRT-aktivitást mutató törzs (No.52-1) membrán-szuszpenzióját mértük be a szója-agart tartalmazó Petri-csészében lévő lyukba. A táptalajt - a fentiekhez hasonlóan - előzőleg konvencionálisan nem spórázó törzzsel oltottuk le. Kontrollként a membrán szuszpendálásához használt puffer szolgált. A membránt tartalmazó lyuk körül most is spórázás indult meg. Ez azt jelenti, hogy az ADPRT-aktivitás vagy inkább valamilyen gátló faktora volt a sporuláció oka, amely az No.52-1 törzs membránjában jelen volt; jelenleg azonban még más tényezők hatása sem zárható ki. Ezek az adatok azonban - megítélésünk szerint - még nem jelentenek közvetlen bizonyítékot arra, hogy a sporuláció és az ADPRT-aktivitás, vagy gátlás között korreláció áll fenn.

Összefoglalás. Az ADP-riboziláció a prokariotákban kevésbé tanulmányozott kérdés - ellentétben az eukariotákkal. Ez vagy módszertani hiányosságoknak vagy az ADPRT-aktivitás hiányának tulajdonítható. *Streptomyces* törzsekkel végzett

kísérleteink azt mutatják, hogy a módszertani kérdések megoldása - legalábbis ezeknél a fonalas baktériumoknál - az enzim megbízható kimutatásához vezetett. Hangsúlyoznunk kell, hogy mind a NADGH, mind az ezt követő ADPRT-aktivitás esetünkben membránhoz kötött folyamat. Az enzim jelenlétét tehát nem csak a citoplazmában kell keresni. Mivel maga az akceptor is membránhoz kapcsolt, feltehető, hogy az akceptor közel van az ADPRT enzimhez, olyan molekuláris közelségben, amely a membrán-lipidben elmozdulva azt az enzim számára elérhetővé teszi. A másik feltevésünk szerint maga az enzim lehet ADP-ribozilálva. A metodika javítására a membránhoz kötött foszfodieszteráz inhibitor alkalmazása azért lényeges, mert ez az enzim bontja az ADP-ribozilált termék ADP részét.

Érdeklődésünk központjában az antibiotikumot termelő Streptomycesek voltak, mivel ezek differenciálódásának egy új, poszt-transzlációs szabályozása nemcsak alapismereteinket gyarapíthatja, hanem a gyakorlat számára oly lényeges szekunder metabolitok termelésére is befolyást gyakorolhat. Úgy gondoljuk, hogy egyéb prokarioták membránját is érdemes lenne megvizsgálni foszfodieszteráz gátló jelenlétében ADPRT aktivitás kimutatására. A poszt-transzlációs szabályozások vizsgálata világszerte gyorsan növekvő érdeklődést kelt.

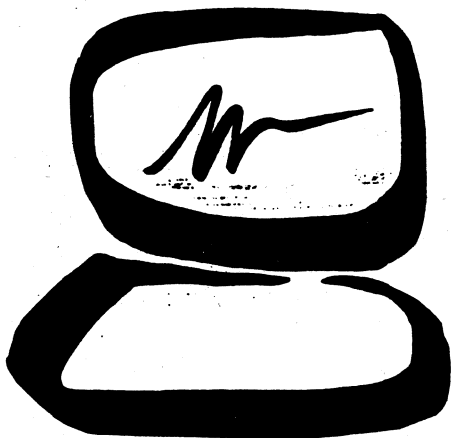
A magasabbrendűekre vonatkozó sok ismeret - annak ellenére, hogy a terület művelése nem régi keletű - külön tudományágazatot jelent. Lehetséges, hogy nemsokára az alacsonyabbrendűek poszt-transzlációs szabályozásával összefüggő ismereteink is - „magasabbrendűek” lesznek.

BARABÁS GYÖRGY, PENYIGE ANDRÁS, SZABÓ ISTVÁN

#### I r o d a l o m

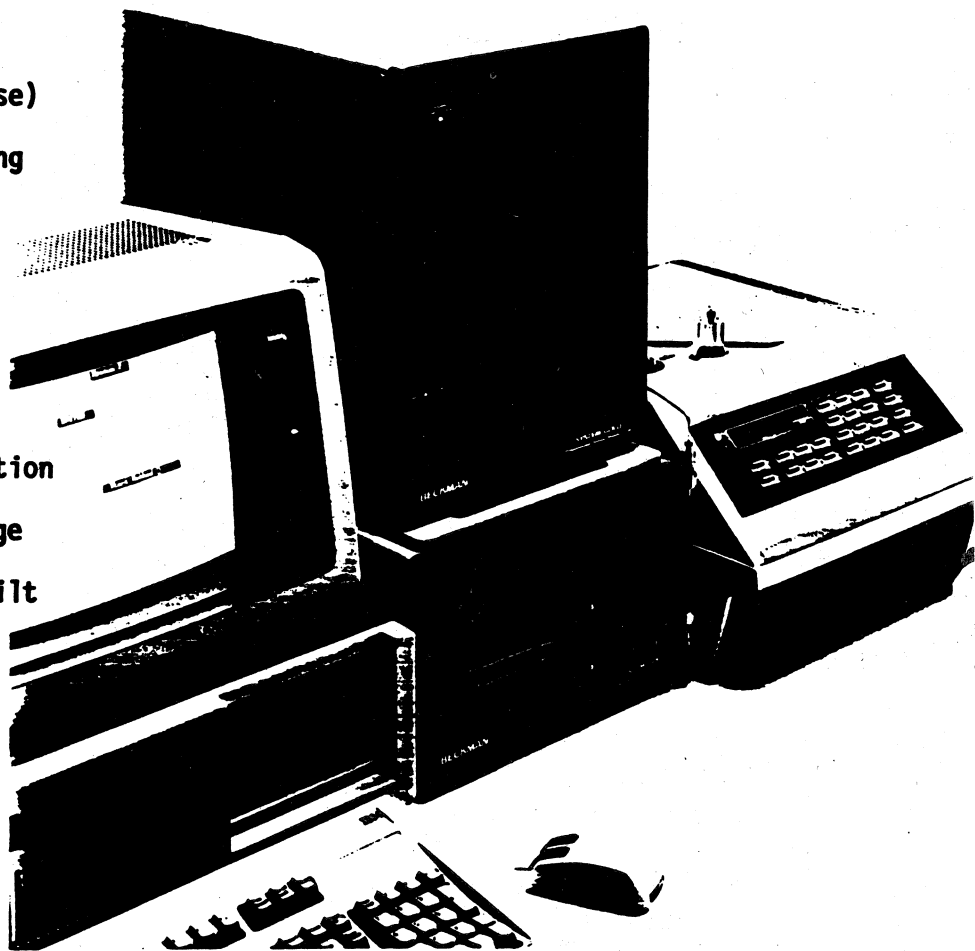
- Barabás, Gy., Penyige, A., Szabó, I. and Ensign, J.C. 1986. ADP-ribosylation in *Streptomyces griseus*. Proc. Sixth Intern. Symp. on the Biology of Actinomyces. Publishing House, Hung. Acad. Sci. Eds. Szabó, G., Biró, S. and Goodfellow, M. pp. 827-829.
- Barabás, Gy., Penyige, A., Szabó, I. 1987. Front. Appl. Microbiol. (Megjelenés alatt).
- Bröker, M. and Pape, H. 1981 Actinomycetes, eds. Schaal, K.P. and Pulverer, G. Zbl. Bakt. Suppl. 11. G. Fischer Verlag, Stuttgart. pp. 447-452.
- Cassel, D. and Pfeuffer, T. 1978. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 75, 2669-2673
- Gaal, J., and Pearson, C.K. 1986. TIBS 11, 171-175.
- Gill, D.M. and Meren, R. 1978. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 75, 3050-3054.
- Grafe, U., Eritt, I., and Fleck, W.F. 1981a. J. Antibiot. 34, 1385-1387.
- Grafe, U., Roth, M., Christner, A., and Borman, E.J., 1981b. Z. allg. Mikrobiol. 21, 633-642.
- Hayaishi, O. and Ueda, K. eds. 1982. ADP-ribosylation reactions: Biology and Medicine. Acad. Press, New York.
- Iglewski, B.H., and Kabat, D. 1975. Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 72, 2284-2288.

# BECKMAN



## System Gold The Personal™ Chromatograph.

- All-digital HPLC-System
- Central PC-control (mouse)
- Central status monitoring of each module
- Micro (0,001ml/min) to macro (60ml/min)
- Biocompatible
- Automatic solvent selection
- PC-datahandling / storage
- Dedicated and custom-built Systems



For more informations please contact

our Hungarian Representation INTERAG RT. H-1136 Budapest

Tel. 326 770 Tx: 224776

or the BECKMAN Office in VIENNA/Austria

Tel. 0222/32 25 57

Tx. 131541

# BECKMAN

- Kessel, M. and Klink, F. 1980. Nature, 287, 250-251.
- Lowery, G.R., Saari, L.L. and Ludden, P.W. 1986. J. Bacteriol. 166, 513-518.
- Ludden, P.W. and Burris, R.H. 1978. Biochem. J. 175, 251-259.
- Oppenheimer, N.J. and Bodley, J.W. 1981. J. Biol. Chem. 256, 8579-8581.
- Pope, M.P., Murrell, S.A. and Ludden, P.W. 1985. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 82, 3173-3177.
- Rabussay, D., 1982. ASM News 48, 398-403.
- Raczynska-Royanowska, K., Gawarowska-Michalik, J. and Midak, B. 1971. Acta Biochim. Polon. 18, 199-207.
- Rohrer, H., Zillig, W. and Mailhammer, R., 1975. Eur. J. Biochem. 60, 227-238.
- Korko, R., Zillig, W., Rohrer, H., Fujiku, H. and Mailhammer, R. 1977. Eur. J. Biochem. 79, 55-66.
- Sun-Lun, W. and San Chun, S. 1963. Acta Biochim. Biophys. Sinica 3, 384-394.
- Szabó, G., Barabás, Gy., Vályi-Nagy, T. 1961. Arch. Microbiol. 40, 261-274.
- Ueda, K., Hayashi, O., 1985. Ann. Rev. Biochem. 54, 73-100.
- Van-Ness, B.G., Howard, J. and Bodley, J.W. 1978. J. Biol. Chem. 253, 8667-8690.
- Van-Ness, B.G., Howard, J.B. and Bodley, J.W. 1980. J. Biol. Chem. 255, 10710-10716.
- Voronina, O.I., Tovarova, I.I. and Khokhlov, S.A., 1978. Bioorg. Chim. 4, 1538-1546.



## PÁLYÁZATI FELHÍVÁS

A Magyar Kereskedelmi Kamara és  
a Műszaki és Természettudományi Egyesületek Szövetsége  
a Minisztertanács megbízásából

országos pályázatot hirdet

### **„Sikeresen takarékoskodtunk '87”**

címmel.

A pályázat a részvételt illetően is és jellegében is nyilvános.

#### **A PÁLYÁZAT CÉLJA:**

Azon vállalatok, üzemek, szövetkezetek, kisüzemek, költségvetési szervek; más gazdálkodó egységek dolgozóinak személyi ösztönzése, akik a VII. ötéves népgazdasági terv három ráfordítást csökkentő programja célkitűzéseinek („Gazdaságos anyagfelhasználásra irányuló technológiai korszerűsítés”, „Energia-gazdálkodás”, „Melléktermék- és hulladékhasznosítás”) megvalósítására irányuló feladatokat oldottak meg, és annak eredményeként konkrét, tartós megtakarításokat értek el.

Az  
érdeklődők  
forduljanak

Egyesületünk  
ügyvezető  
titkárához

Telefon:  
229-446

## Exonukleáz V : recBC vagy recBCD géntermék ?

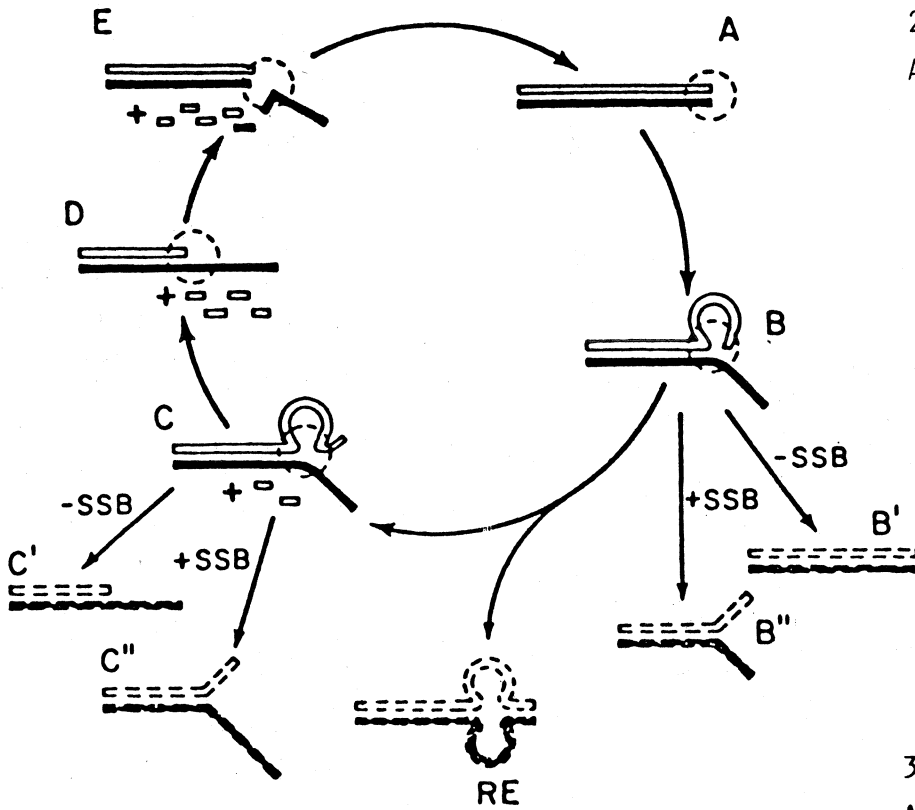
Az *E. coli* exonukleáz V (*exoV*), másképpen RecBC-nek nevezett enzim több alegységből álló multifunkcionális enzim, amely egy összetett rendszer ( *recA*, *recF*, *recN* ) részeként működik. A *rec* gének által kódolt fehérjék a rekombináció és a repair egymással összefüggő folyamatában vesznek részt. A különböző hiánymutánsokon végzett kísérletek áttekintése révén betekintést nyerhetünk az enzim hatásmechanizmusába.

Az *exoV* *in vitro* számos katalitikus aktivitással bír : ATP-től függő, kettős szálú exonukleáz (1), DNS-től függő ATP-áz (2), egyszálú DNS-re specifikus endo- és exonukleáz aktivitású (3), kettős szálú DNS letekerő aktivitású (4) /1/. Az enzim *in vivo* a fent említett folyamatokon kívül (rekombináció és repair) az idegen DNS lebontásában vesz részt (1. ábra) Az *in vitro* aktivitásoknak *in vivo* szerephez kötése még nem teljesen tisztázott.

1. ábra A *rec* gének szerepe *in vivo* folyamatokban

Folyamat	G é n e k
<b>REKOMBINÁCIÓ</b>	
- általános	<i>recA</i> , <i>recBC</i>
- helyspecifikus	<i>recBC</i>
<b>INDUKÁLHATÓ REPAIR</b>	
- exciziós	<i>uvrABC</i>
- testvér szál	<i>recBC</i> , <i>recE</i> , <i>recF</i>
- kettős szál	<i>recBC</i> , <i>recN</i>
- SOS	<i>recA</i> , <i>umuC</i> , <i>umuD</i>
<b>IDEGEN DNS LEBONTÁSA</b>	<i>recBC</i>

Az *exoV* működési modellje a 2. ábrán látható. Az enzim a kettős szálú DNS végéhez kötődik (A), majd a DNS mentén végighaladva letekeríti azt (B), és az SSB (single stranded DNA-binding protein) jelenlététől függően egyszálú végeket vagy egyszálú hurkokat hoz létre (C) /2,3/. Az SSB-nek kettős szerepe van, rögzíti az egyszálú szakaszokat és felfüggeszti az enzim nukleáz aktivitását /4/, így alkalmassá teszi az egyszálú DNS-t arra, hogy a RecA fehérjéhez kapcsolódjék. Az aktivált *recA* egy kettős szálú DNS-t megtámadva, létrehozza az ún. D-hurkot /5,6/, amely a rekombinációs folyamat része. Az SSB távollétében a szálak újra egyesülhetnek (B', RE), vagy az enzim oligonukleotidokká bontja le őket (D, E). A letekerés és a nukleáz-emésztés során az enzim ATP-energiát használ fel /7/. A nukleáz hasítás nagy gyakorisággal fordul elő a *Chi* helyeknél (5'-G-C-T-G-G-T-G-G-3'), melyek genetikai rekombinációt generáló szekvenciák /8,9/, 3. ábra.



2. ábra

Az *exoV* működési modellje  
 A-E: széttekerés és nukleáz emésztés

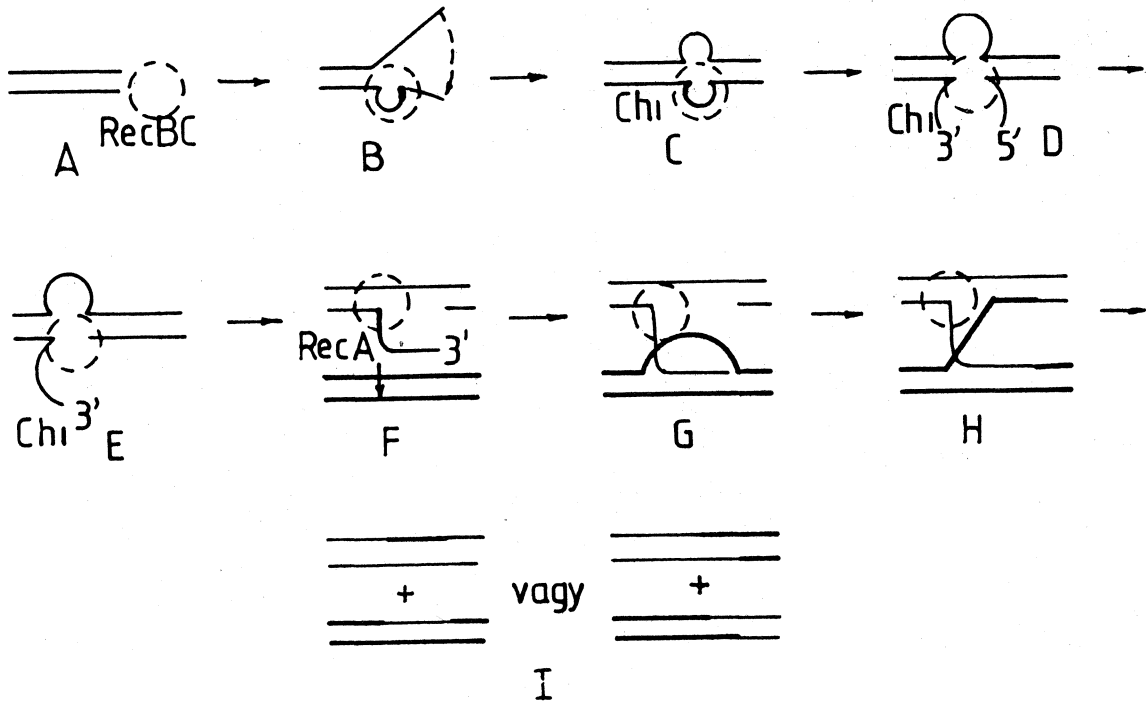
B', B'', C', C'' - átmeneti alakok

RE: rabbit ears - "nyuszi fülek"

(BOYER, 1981)

3. ábra

A *recBC* működési elve a *Chi* helyeken



A *RecBC* enzim a kettős szálú DNS végéhez kapcsolódik (A), a DNS-en haladva letekeri és egyszálú hurkot, ill. egyszálú véget hoz létre (B). Ezután két egyszálú hurok képződik (C), a szálevválasztás és újraegyesülés hatására a hurkok növekedésük során elérik a *Chi* helyet, ahol a *RecBC* enzim hasítja az egyik szálát (D). Hosszú, egyszálú 3'-vég keletkezik (E), az átellenes hurok pedig ellapul (F). A *RecA* fehérje valószínűleg az *SSB* segítségével kapcsolatot teremt

az egyszálú vég és a másik szülői duplex között, ún. D-hurkot képezve (G). A keresztezett szálak a Holliday-féle szerkezetet hozzák létre (H). A RecBC enzim folytatja a szálelválasztást, és ehhez társul a RecA + SSB által előidézett DNS szálcseré, valamint az elágazási pont eltolódása. Végül a Holliday szerkezet hasításával a DNS végek cseréjével és a ligálással egy rekombináns DNS-változat jön létre (I). (Taylor, 1985).

A RecBC enzim a postreplikációs repair-ben is részt vesz az előbb leírt működés szerint /10/. Mai ismereteink szerint a RecBC fehérje nem tartozik az indukálható enzimek közé, bár szerepe van az SOS-repair-ben. Az SOS javításban közreműködő fehérjék (UvrA, UvrB, UvrC, RecN, UmuDC) rendszerint nincsenek jelen számottevő mennyiségben a sejtben, hanem károsítás hatására (pl. UV-sugárzás, MMC-kezelés, nalidix-sav) indukálódnak. Amint a 4. ábra mutatja, a LexA fehérje represszálja az SOS-géneket azáltal, hogy a promotereik közelében lévő SOS-boxokhoz kapcsolódik /11/. Sérülés hatására a RecBC közreműködésével egy egyszálú DNS szakasz /12,13/ keletkezik a sejtben, és feltehetőleg ez aktiválja a RecA molekulát. Az aktivált RecA a LexA molekulát hasítja, így az inaktív állapotba kerül. Az SOS gének felszabadulnak a gátlás alól és részt vesznek az SOS repair-ben. A sérülés kijavításával eltűnik az indukáló jel, és a felszaporodott LexA újból represszálja a fent említett géneket /14/.

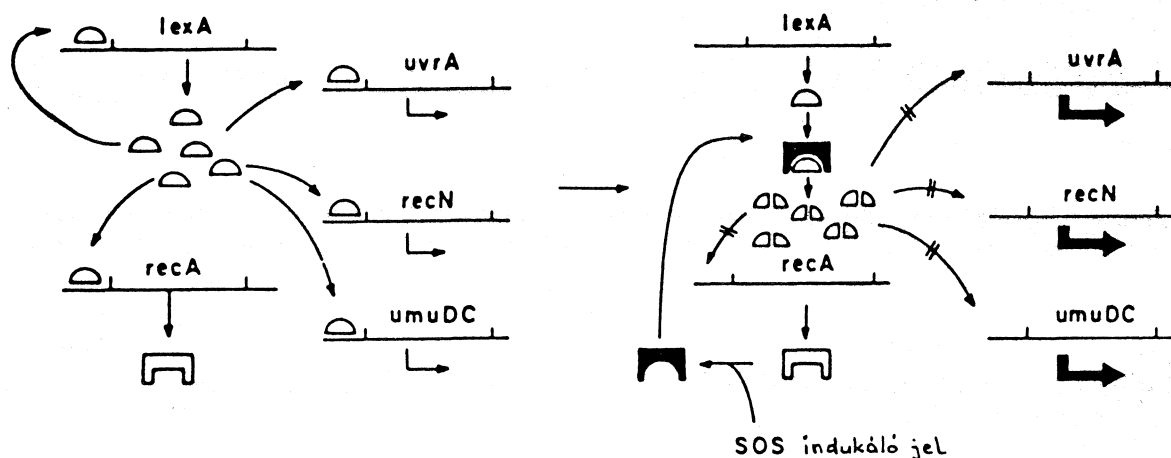
#### 4. ábra Az SOS regulációs rendszer modellje.

(Az ábramagyarázatot lásd a szövegben.)

A lexA, recA a kódoló gént, a LexA, RecA a génterméket jelenti.

LexA fehérje

RecA fehérje (Walker, 1985).



Az enzimet kódoló génekről először azt feltételezték, hogy két gén, a recB és recC gén kódolja az enzimet /15,16/. A két gén függetlenül íródik át /17/, közrefogva a prt gént /18/. Liebermann és Oishi /19/ azonban már 1974-ben 2 alegységre különítette el az enzimeket ( $\alpha$ ,  $\beta$ ). RecB<sup>-</sup> és recC<sup>-</sup> mutánsokkal komplementálva az alegységeket arra a megállapításra jutottak, hogy a  $\beta$  alegysé-



get a recB és recC gének kódolják. A mutáns törzsekben jelenlévő  $\alpha$ -alegységet, amelyhez nem tudtak ATP-dependens DNáz aktivitást kötni, egy ismeretlen gén kódolta.

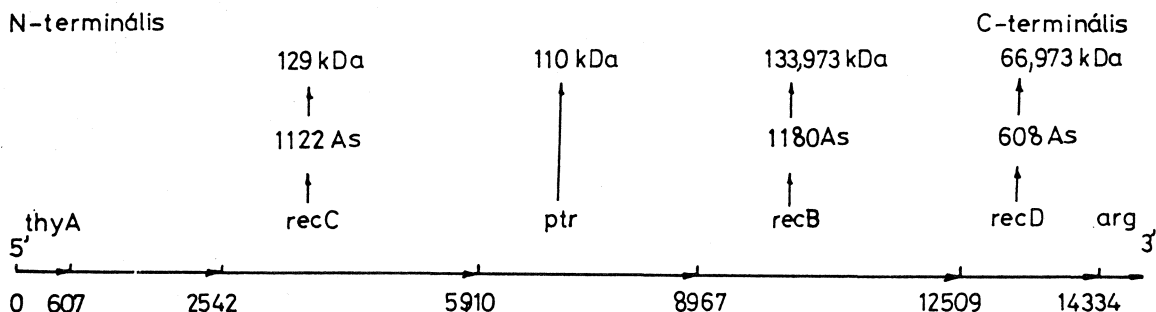
A recB és recC gének kismértékű átíródásának következményeként /20/ alacsony az enzim intracelluláris szintje (10 molekula sejtenként) /2/. A kutatásokban áttörést jelentett a két gén klónozása. Pontosán meghatározták az általuk kódolt fehérjék molekulatömegét /17,18,21/, amely 135, ill. 125 kDa-nak adódott. A klónozott recB és recC géntermékeket kromatográfiásan elválasztva, a RecB fehérjéhez DNS-től függő ATPáz aktivitást tudtak rendelni. A RecC fehérjének önmagában sem ATPáz, sem DNáz aktivitása nem volt. /22/.

Chaudhury és mtsai /23/ olyan új E.coli recB mutánsokat izoláltak, amelyek annak ellenére, hogy in vitro nem mutattak ATP-függő DNáz-aktivitást, nem voltak rekombináció hiányosak. A Chi viszont inaktív volt bennük. Ebből arra következtettek, hogy a nukleáz-aktivitás nem szükséges a normális rekombinációhoz, a Chi felismeréséhez és vágásához viszont elengedhetetlen.

1986-ban egy új gént azonosítottak, amely részt vesz a RecBC enzim kódolásában /24,25/. Az új gént recD-nek nevezték el. Egy 58 kDa molekulatömegű fehérjét kódol, amely feltehetően azonos a Liebermann és Oishi által elkülönített és leírt  $\alpha$ -alegységgel. Az új mutánsokról is kiderült, hogy nem recB mutánsok, hanem az új génben, a recD-ben voltak mutálva /25/.

A recD gén felfedezése új megvilágításba helyezi az eddig kapott eredményeket, mivel a kísérletek szerint mind a három génre szükség van az exoV ATP-függő kettős szálú DNS-re specifikus exonukleáz aktivitásának megjelenéséhez. Ezért Amundsen /25/ a régi RecBC enzim elnevezés helyett a recBCD elnevezést javasolta. Finch és mtsai meghatározták a recC /26/, a recB /27/ és a recD /28/ gének teljes nukleotid szekvenciáját. Az exoV-t kódoló kromoszómarészlet az 5. ábrán látható.

### 5. ábra Az exoV-t kódoló génszakasz

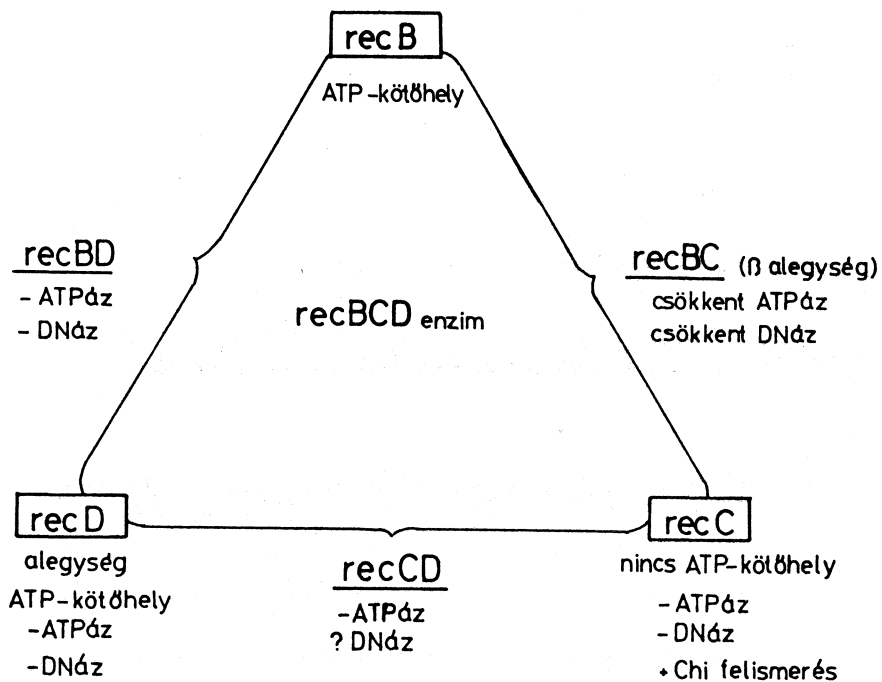


A szekvenciák vizsgálata során megállapították, hogy a recB és recD, valamint a ptr-gének egy operont alkotnak /28/. A közös promoteren kívül feltételezik, hogy a recD-nek egy külön promotere létezik, amely a recB gén szekvenciájának része /27,28/. Találtak olyan recB mutánsokat, amelyekben a recB-t kódoló génszakaszon létrejött mutáció hatására a recD gén nem tud kifejeződni (polár mutáns). Annak ellenére, hogy a recB és recC géneknek külön promoterek van, ez nem zárja ki annak a lehetőségét, hogy létezik egy

nagy, ún. externális promóter, amely az együttes átírást irányítja /26/. A recB és recC gén terméke egymástól függetlenül is működhet a sejtben /29/.

A három gén ismert szekvenciájának vizsgálatával alátámasztották a korábban nyert biokémiai eredményeket. A recC gén termékének nem volt ATPáz aktivitása önmagában /22/, és a gén szekvenciájában nem találtak ATP-kötőhelyet /30/. A recB és a recD gén szekvenciájában viszont találtak ATP-kötőhelyet. Ez egyezik az a megfigyeléssel, amely szerint a RecB fehérjének ATPáz aktivitása van. Bonyolultabb a helyzet a recD génnel, hiszen a RecD fehérjének önmagában nincs ATP-bontó hatása /19/, annak ellenére, hogy szekvenciájában jelen van az ATP-kötőhely. Elképzelhető, hogy a két gén kapcsolata az UvrABC endonukleáz uvrA és uvrB génjéhez hasonló. Az uvrA egy DNS-independens ATPáz, amelynek a DNS-hez ATP-dependens módon való kötődését az uvrB gén terméke stimulálja. Az UvrB fehérjének önmagában nincs ATPáz aktivitása /28/. További analógia lehet az uvrC gén termék kapcsolata az UvrAB enzimekkel, és a RecC fehérje együttműködése a RecBD enzimmal. Az első esetben a nukleáz aktivitás csak akkor jön létre, ha az uvrC gén terméke hozzákapcsolódik az UvrAB fehérjéhez /10,28/. A három rec gén kapcsolatát - eddigi ismereteink alapján a 6. ábra szemlélteti.

6. ábra Az exonukleáz V gének kapcsolata



A recB és recC gén által kódolt  $\beta$ -alegységnek önmagában csökkent ATPáz és DNáz aktivitása van, ha viszont egyesítjük az  $\alpha$  (recD) alegységgel, a normális ATP-függő DNáz aktivitás áll helyre /19/. Ugyanilyen *in vitro* kísérletben a recB és recD géntermékek ATPáz aktivitást mutatnak, a DNS-t azonban nem bontják. RecC fehérjét adva az elegyhez, exoV aktivitást nyerünk /22/. A recC génhez kö-

tődik a Chi felismerő képesség, de a vágás csak a recD génnel együtt jön létre. A fentiekből kiderül, hogy a három gén mindegyike szükséges a RecBC enzim alapvető ATP-függő kettős szálú DNS-re specifikus exonukleáz aktivitásához. A recC és recD gén pontos szerepe még nem tisztázott, nem zárható ki valamelyikük szabályozó szerepe sem. Az újonnan felfedezett recD gén és a másik két exoV-t kódoló gén további beható vizsgálata döntheti el majd ezt a kérdést. Megválaszolható lesz annak a kérdésnek a háttere is, amely szerint az exo- és endonukleáz aktivitáseltérő hőérzékenységű/31/.

Az exoV-t, amint elnevezése is mutatja, kezdetben exonukleázként tartották fontosnak. Az újabb kutatások szerint egyre inkább előtérbe kerül „unwinding” (letekerő) funkciójának fontossága /23,32,34/. In vitro kísérletekben bizonyították, hogy az élettani értékhez közeli ATP koncentráció, az 1 mM kalcium- és magnézium-ionkoncentráció /7/, valamint az SSB jelenléte /4/, továbbá a recA /33/ gátlólag hat az enzim nukleáz aktivitására, míg az ATP-bontást nem befolyásolja. Ilyenkor az ATP-ből nyert energiát az enzim a DNS széttekerésére fordítja.

Még bizonyításra vár, hogy a felsorolt molekulák és ionok hogyan fejtik ki hatásukat. Feltehető, hogy megakadályozzák az alegységek egymáshoz kapcsolódását - vagy valamelyik alegység részleges inaktiválását okozzák és ezen keresztül vesznek részt az enzimműködés szabályozásában.

BÁNFALVI GÁSPÁR

## Irodalom

- 1/ Telander-Muskavitch, K.M., Linn, S. (1981). In The Enzymes (Boyer, P.D., ed.) Vol. 14, pp.233-250, Academic Press, New York.
- 2/ Taylor, A.F., Smith, G.R. (1980). Cell 22, 447-457.
- 3/ Taylor, A.F., Smith, G.R. (1985). J.Mol.Biol. 185, 431-443.
- 4/ MacKay, V., Linn, S. (1976). J.Biol.Chem. 251, (12), 3716-3719.
- 5/ McEntee, K., Weinstock, G.M. (1979). In The Enzymes (Boyer, P.D. ed.) Vol. 14, pp.445-471, Academic Press, New York.
- 6/ Shibata, T. et al. (1979). Proc.Natl.Acad.Sci.USA 76(4) 1638-1642.
- 7/ Rosamond, J., Telander, K.M., Linn, E. (1979) J.Biol.Chem. 254(17)8646-8652.
- 8/ Ponticelli, A.S., Schultz, P.W., Taylor, A.F., Smith, G.R. (1985) Cell 41, 141-151.
- 9/ Taylor, A.F., Schultz, P.W., Ponticelli, A.S., Smith, G.R. (1985) Cell 41, 153-163.
- 10/ Walker, G.C. (1985). Ann.Rev.Biochem. 54, 425-457.
- 11/ Walker, G.C. (1984). Microbiol.Rev. 48, 60-93.
- 12/ Barbé, J. et al. (1985). Mutat.Res. 146, (1) 23-32.
- 13/ Karu, A.E., Belk, E.D. (1982). Mol.Gen.Genet. 185, 275-282.
- 14/ Little, J.W., Mount, D.W. (1982) Cell 29, 11-22.
- 16/ Goldmark, P.J., Linn, S. (1972). J.Biol.Chem. 247, (6) 1849-1860.
- 15/ Willets, N.S., Mount, D.W. (1969). J.Bacteriol. 100, 923-934.
- 17/ Hickson, I.D., Emerson, P.T. (1981) Nature 294, 578-580.
- 18/ Dysktra, C.C., Prasher, D., Kushner, S.R. (1984). J.of Bacteriol. 157(1)21-27.
- 19/ Lieberman, R.P., Oishi, M. (1974). Proc.Natl.Acad.Sci.USA 71, 4618-20.
- 20/ Hickson, I.D. et al. (1984). Nucleic Acid Res. 12, 3807-3819.
- 21/ Sasaki, M. et al. (1982). Biochem.Biophys.Res.Comm. 109, 414-422.
- 22/ Hickson, I.D. et al. (1985). J.Biol.Chem. 260(2) 1224-1229.

- 23/ Chaudhury, A.M., Smith, G.R. (1984). Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81, 7850-7854.  
 24/ Briek, D.P., Cohen, S.N. (1986). J. of Bacteriol. 167, (2) 594-603.  
 25/ Amundsen, S.K. et al. (1986). Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83, 5558-62.  
 26/ Finch, P.W. et al. (1986). Nucleic Acid Res. 14(11) 4437-4451.  
 27/ Finch, P.W. et al. (1986). Nucleic Acid Res. 14(21) 8573-8582.  
 28/ Finch, P.W. et al. (1986). Nucleic Acid Res. 14(21) 8583-8594.  
 29/ Syvavje, J., Pyhtila, M.J. (1985). FEBS Letters 183, 383-386.  
 30/ Walker, J.E. (1982). EMBO 1, (8) 945-951.  
 31/ Kushner, S.R. (1974). J. of Bacteriol. 120, (3) 1219-1222.  
 32/ Chaudhury, A.M., Smith, S.R. (1985). Mol. Gen. Genet. 201, (3) 525-528.  
 33/ Williams, J.G.K., Shibata, T., Radding, C.M. (1981). J. Biol. Chem. 256, 7573.  
 34/ Bánfalvi, G., Csuzi, S., Antoni, F. (1981). FEBS Letters 164, (1) 28-32.



The Congress Council invites you most cordially to participate in the 14th International Congress of Biochemistry to be held in Prague, Czechoslovakia, July 10-15, 1988.



## SCIENTIFIC PROGRAM

The scientific program will include a daily plenary lecture, symposia with invited speakers, colloquia and poster sessions. Symposia and colloquia will cover topics within the following areas:



## CONGRESS COUNCIL

Honorary President	J. Říman
President	J. Škoda
Vice-President	V. Kostka
Secretary General	Z. Deyl
Chairman of Scientific Program Committee	A. Kotyk
Chairman of Publications Committee	V. Pačes
Treasurer	M. Čihař

The 14th International Congress of Biochemistry will be organized by the Czechoslovak National Committee for Biochemistry, the Czechoslovak Biochemical Society and the Institute of Organic Chemistry and Biochemistry, Czechoslovak Academy of Sciences, and sponsored by the International Union of Biochemistry.

1. Proteins and nucleic acids in three dimensions
2. Enzyme structure and catalysis
3. Coarse and fine controls of metabolic reactions
4. The DNA-RNA-protein connection
5. Transport mechanisms
6. Cell membranes and the flow of energy
7. Biochemistry of special cell structures
8. Biochemistry of specialized animal cells
9. Biochemistry of the green world
10. Immunity — from molecules to cells
11. Biochemistry of disease and of combating it
12. Genetic and biochemical engineering techniques
13. History and teaching of biochemistry

## Language

The congress language will be English.

# Vörösvérsejt öregedés - az oxidatív sejtkárosodás speciális formája

## RANDOM VAGY TERMINÁLIS JELENSÉG-E A VÖRÖSVÉRSEJT DESTRUKCIÓ ?

A csontvelő által termelt vörösvérsejtek egyes fajokban, pl. a macskában csaknem egyenletesen elosztva, randomszerűen, más fajokban viszont - így a kutyában és emberben - csaknem azonos időtartamú életpályájuk végső szakaszában hagyják el az érpályát /1/. Ennek kimutatására olyan jelzett komponenseket ( C-atomon jelzett aminosav vagy  $^{59}\text{Fe}$  ) juttatnak a szervezetbe, amelyek felvételére csak a csontvelő éretlen vörösvérsejtjei képesek. E komponensek gyorsan bekebeleződnek a csontvelő retikulocitáiba, ezeknek főleg a haem részébe s ezután végigkísérik a sejtet egész életpályáján. A keringő vörösvérsejtek radioaktivitásának mérése így kitűnő lehetőséget nyújt a vörösvérsejtek élettartamának, pontosabban az érpályán belüli tartózkodásuk idejének szabatos meghatározására. Éppen a pontos méréseknek köszönhető, hogy emberi vörösvérsejtekben minimális mértékű random destrukció is felismerhetővé vált. Ma nem tudjuk azonban még azt, hogy valóban erről van-e szó, vagy egyszerűen egyes vörösvérsejtek endogén okokra visszavezethető gyorsult öregedéséről /2/.

## ÉLETKOR SZERINTI SZEPARÁLÁS

Az idős vörösvérsejtek azonosításának és izolálásának technikai problémái ma sem teljesen megoldottak. Egyszerű centrifugálással vagy sűrűséggrádiens centrifugálással ülepitve a vörösvérsejteket már régebben megfigyelték, hogy radioaktív jelzett sejtek először a kisebb denzitású felső, később, ahogy öregedtek e sejtek, a nagyobb denzitású alsó régióban fordultak elő nagyobb számban /3,4/. Ésszerűnek látszott az a magyarázat, hogy az öregedés során vizet és kationt veszítő sejt megnövekedett haemoglobin koncentrációja a felelős a sűrűség fokozódásáért /5,6,7/. Az utóbbi években - többen kétségbe vonták a sejt életkora és fokozódó sűrűsége közti egyértelmű összefüggést. Kiderült azonban, hogy az alkalmazott különféle módszerek, a radioaktív jelzések sajátosságai és a faji különbségek eltérései alapján véve nem kérdőjelezi meg az alapkoncepciót. Sőt az a megfigyelés, amely szerint a szervezetbe visszajuttatott nagyobb denzitású sejtek túlélése sokkal rövidebb, mint a kisebb denzitású sejteké /8/, megerősíti. Az öregedés tanulmányozására a legjobban bevált módszer ma is a szeparált fiatal és öreg sejtek tulajdonságainak egybevetése. Nyitott kérdés viszont az, hogy milyen kritériumokat, marker-tulajdonságokat használjunk a szeparált sejtpopulációk jellemzésére. Beutler véleménye szerint az eddig favorizált enzimek (hexokináz, piruvát-kináz, GOT) aktivitásának csökkenése valójában nem az öregedést, hanem inkább a sejtek érését, s a retikulocita-szám arányos csökkenését tükrözi /9/. A viták tehát általában nem az eddigi módszerek használhatósága, hanem értelmezése körül folynak. Az újabb megoldások közül egyik figyelemre leginkább méltó a

glikozilált haemoglobin HbA<sub>1c</sub> mérése, minthogy ennek akkumulációja jól követi a sejtek denzitásának fokozódását.

### A VÖRÖSVÉRSEJTEK ÖREGEDÉSÉNEK ANYAGCSERE-ELMÉLETE

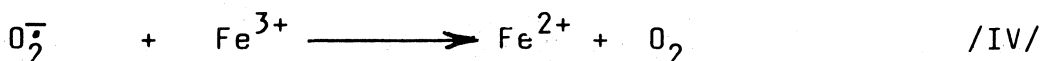
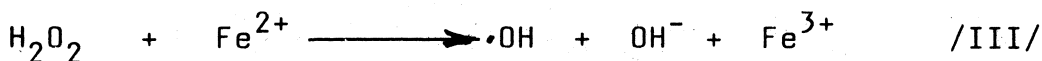
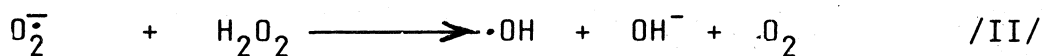
A vörösvérsejtek öregedésének és pusztulásának hátterében a kutatók hosszú ideig anyagcsere csődöt véltek felfedezni, amely a kulcsfontosságú glikolitikus enzimek ( hexokináz, aldoláz, piruvát-kináz, stb.) denaturációjával kezdődik és a kor előrehaladtával az intracelluláris ATP-tartalom kritikus csökkenéséhez, ill. az ATP-től függő membránfunkciók elégtelenné válásához vezet. A vörösvérsejt deformálhatóságának csökkenéséért közvetlenül a Ca intracelluláris felhalmozódását tették felelőssé. Az újabb, modernebb vizsgálatok eredményei egyre több ponton ingatták meg ezt a tetszetős és könnyen követhető elméletet. Kiderült, hogy a nagyobb denzitású sejtek ATP-tartalmának lényeges megfogyatkozása nem igazolható, sőt vízvesztésüket figyelembe véve - az ATP sejten belüli koncentrációja változatlan /10/. A Ca-telítés A 23187 ionofor segítségével csak minimálisan csökkentette a sejtek túlélését, s korántsem okozott azonnali öregedést /11/. Az öregedés-kutatók régi törekvése olyan feltételek teremtése, olyan helyzet létrehozása, amelyben az öregedés ellenőrizhető módon és mégis spontán megy végbe. Ilyen feltételeket glukózmentes közegben inkubált különböző denzitású vörösvérsejtekkel alakítottak ki. Az öregedési paraméterként értékelt ATP-depléció a kisebb denzitású, tehát fiatalabb sejtekben sokkal hamarabb bekövetkezett, mint az időseknél. /12/. Ezt az egyszerű és szellemes modellt magunk is felhasználtuk újszülött és felnőttkori vörösvérsejtek *in vitro* öregedésének összehasonlítására. Az ATP depléció és a deformálhatóság csökkenése az intenzívebb anyagcseréjű újszülöttkori sejtekben gyorsabban ment végbe /13/. Mind a kisebb denzitású fiatal, mind az újszülöttkori sejtek sokkal érzékenyebben reagáltak (hemolízis, echinoszferocitózis) környezetük Ca-tartalmának növekedésére, mint az idősebb, ill. felnőttkori sejtek /5, 14/. Az anyagcsere-intenzitás (metabolic rate) és az élettartam összefüggésének tanulmányozása átvezet az oxigén szabad gyökök és a lipid peroxidáció jelentőségének felismeréséhez az öregedés mechanizmusában. /15/.

### VÖRÖSVÉRSEJTEK ÖREGEDÉSÉNEK SZABAD GYÖKÖS MAGYARÁZATA

Mai felfogásunk szerint nagymértékben az oxidációs folyamatok veszélyes melléktermékeinek ( az oxigénből redukcióval vagy gerjesztéssel keletkező oxigén szabad gyököknek és a reaktív közbűlő termékeknek ) köszönhetőek azok a degeneratív jelenségek, amelyek végül is a sejt öregedéséhez és elpusztulásához vezetnek. /16/. Ez vörösvérsejtekre nézve is áll, jóllehet az érett sejt már szinte kizárólag anoxidatív anyagcsere folyamatok révén tartja fenn integritását. Az oxidációs veszély mégsem lebecsülhető, mert a sejt transzport funkciójából következőleg viszonylag nagy oxigén koncentrációnak van kitéve, jelentős a vas-, illetve membránjának telítetlen zsírsavtartalma és ez kedvez a lipidperoxidációnak; ezen túlmenően képtelen károsodott összetevőinek reszintézisére. Az oxigén toxicitásáért felelős szabad gyökök közül különleges jelentőségű a szuperoxid anion gyök, amely változatos

reakciói során további,esetenként még reaktívabb szabad gyökök és közbülső termékek megjelenését eredményezi (hidrogénperoxid, hidroxil-gyök, szinglet oxigén). Carrel és munkatársai egyértelműen igazolták az oxihemoglobin methaemoglobinná történő autoxidációja során szuperoxid gyökök felszabadulását /17/. Fiziológias viszonyok között naponta a haemoglobin tartalomnak mintegy 3%-a alakul át methaemoglobinná. Az oxihemoglobin élettanilag limitált autoxidációja tehát a szuperoxid gyökök képződését - ha kis koncentrációban is - de folyamatosan biztosítja a vörösvérsejt számára. Müller és munkatársainak számítása szerint a vörösvérsejtek szuperoxid gyök termelő kapacitása maximálisan 0.4 mmól  $O_2$ /l sejt/óra /18/.

A szuperoxid gyök és az enzimatikusan /I/ vagy spontán diszmutáció révén képződő hidrogénperoxid elméletileg a Haber-Weiss reakció révén /II/, a vörösvérsejtek esetében viszont az ún.átmeneti fémek (vas,réz) közbejöttével egy Fenton-típusú reakcióban /III,IV/ reagál egymással a lipid peroxidációt megindító,igen reaktív OH keletkezése közben.



Az oxigén szabad gyökök és reaktív közbülső termékek felhalmozódásával szemben a sejt védelmét komplex antioxidáns mechanizmus biztosítja. A szuperoxid gyökök kiküszöbölését a szuperoxid diszmutáz (SOD) enzim végzi /I/, a képződő hidrogénperoxid bontásáról a kataláz és a pentóz-foszfát-ciklus által táplált glutation rendszer (közvetlenül a glutation peroxidáz) gondoskodik. A NADH-től függő methaemoglobin redukció, illetve a membrán-lipidek E-vitamin védelme egészíti ki a komplex mechanizmust. Ez a mechanizmus azonban még élettani viszonyok közt sem olyan tökéletes, hogy lipid peroxidációs termékek -mindenekelőtt malondialdehid képződésével és következményes keresztkötések kialakulásával ne kellene számolni. Szerepüket az öregedésben kétféleképpen is igazolták : halmozódásukat a vörösvérsejtöregedés során és az öregedést kiváltó tulajdonságuk révén.

A nagyobb denzitású sejtekben jól kimutatható egyfelől az antioxidáns védelem lényeges csökkenése (a SOD és a glukóz-6-foszfátdehidrogenáz aktivitása csökken, nő az oxidált glutation (GSSG) mennyisége) /19,20,21/, másfelől a lipid peroxidációs termékek ( malondialdehid, fluorescens kromolipidek, nagy molekulású fehérjekomplexek ) jelentős felhalmozódása /22,23/. A nagyméretű fehérjekomplexek a malondialdehid és a spektrin, illetve a globin és a spektrin keresztkötéses kapcsolódásából jönnek létre, létrehozásuk in vitro is lehetséges /23/.

In vitro sejtöregedési változások indukálhatók egyrészt oxigén szabad gyökök és reaktív közbűlső termékek sejten belüli képződésének mesterséges fokozásával, másrészt kész lipidperoxidációs termékeknek a sejthez történő addíciójával. Az előbbire példa a fenazin metosulfát (PMS) alkalmazása, amely emberi vörösvérsejtekben intracelluláris hidrogén donorokhoz (pl. NADH) kötődve szuperoxid gyökök fokozott képződését okozza. PMS-sel kezelt vörösvérsejteken megfigyelhető a malondialdehid szintjének emelkedése, a fokozott mértékben képződő methemoglobin kötődése a membránhoz, és intracelluláris kálium-vesztés, amit kisfokú nátrium-tartalom növekedés kísér. Kísérletesen igazolták azt, hogy a kálium-vesztés alapja a passzív kálium-permeabilitás fokozódása, ez viszont a lipidperoxidációval, illetve a methemoglobin kötődésével összefüggő membrán-elváltozás következménye /24/. A kálium-vesztés mértéke és a PMS-től függő MDA produkció nagysága között közvetlen korreláció fedezhető fel.

Hová kötődik a felhalmozódó MDA ? Mely alkotóelemek károsodását idézi elő elsősorban ? Modellkísérletek egész sora keresi erre a választ. Egyik ismert támadáspontja : keresztkötések létrehozása a spektrinben, ami a spektrin foszforiláció zavarának következtében a vörösvérsejt deformálhatóságának csökkenéséhez vezet /25/. Az MDA keresztköti hatása nem korlátozódik a spektrinre, reagálni képes a HbA<sub>1c</sub>-val is /26/. Az MDA-val módosított HbA jellemző fluoreszcenciával rendelkezik, oxigén affinitása fokozott, gyorsabban alakul át methaemoglobinná. Mások diamidot használtak keresztköti ágensek hatásmechanizmusának vizsgálatára /27/. A keresztkötések kialakulásának arányában növekedett a sejtszuszenzió viszkozitása, a haemoglobin oxigén-affinitása és csökkent a vörösvérsejtek deformálhatósága. Az MDA hatásának intakt vörösvérsejteken való vizsgálatával igazolták a membrán-rigiditást, sejt dehidrációt és csökkent sejtdeformálhatóságot előidéző effektust.

Az oxidatív károsodás szerepének valószínűsítésével azonban nem tekinthető megoldottnak vagy lezártnak a vörösvérsejt öregedésének problémája. Újabb kutatási irány finom felszíni szerkezeti változásokkal (lipid-komponensek lokalizációjának megváltozása), öregedési antigének megjelenésével és élettani funkcióval rendelkező autoimmun mechanizmussal magyarázza az előregedett vörösvérsejtek eltűnését. /29,30/

A vörösvérsejt öregedésének tanulmányozását több kedvező feltétel segíti : a viszonylag könnyű hozzáférhetőség, az egyetlen egyedből nyerhető és vizsgálati célokra tovább elkülöníthető sejtek viszonylag nagy száma, nemkülönben a sejt finom szerkezetére és működésére vonatkozó széleskörű ismeretek. Nem véletlen, hogy a problémával számos kutatócsoport foglalkozik - azzal a nem titkolt meggyőződéssel, hogy az ismeretek gyarapodása ezen a területen valószínűleg hozzájárul más szövetek öregedési mechanizmusának jobb megértéséhez is.

IMRE SÁNDOR

I r o d a l o m

- 1/ Eadie G.S., Brown I.W.: Blood 8, 1110-1136 (1953).
- 2/ Berlin N.I., Berk P.D.: In The Red Blood Cell 2nd Ed. 957-1019, (1975) Academic Press, New York. Surgenor D.M. ed.



- 3/ Borun E.R., Figueros, W.G., Perry, S.M.: *J.Clin. Invest.* 36, 675-80 (1957)
- 4/ Piomelli S., Lurinsky, G., Wasserman L.R.: *J.Lab.Clin.Med.* 69, 659-74 (1967).
- 5/ Luthra M.G., Friedman, J.M., Sears, D.A.: *J.Lab.Clin.Med.* 94, 879-96 (1979).
- 6/ Ganzoni A.M., Barras J.P., Marti, H.R.: *Vox Sanguinis* 30, 161-74 (1975).
- 7/ Morrison M., Jackson C.V., Mueller, T.J. *Biomed.Biochim.Acta* 42, S-107-11,
- 8/ Bennett G.D., Kay M.M.B.: *Exp.Hemat.* 9, 297-307 (1981). (1983)
- 9/ Beutler E.: in *Cellular and Molecular Aspects of Ageing* (Eaton J.W.Ed.) Alan R.Liss. The Red Cell as a Model. New York (1985).
- 10/ Kirkpatrick F.H., Mush A.G., Kostuk R.K.: *Blood* 54, 946-950 (1979).
- 11/ Bookchin R.M., Roth E.F., Lew V.L.: *Clin. Res.* 30, 311A (1982).
- 12/ Sass M.D.: *Clin.Chem.Acta* 43, 201-204 (1973).
- 13/ Imre S., Sári B.: *Acta Physiol.Acad.Sci.Hung.* 53, 23-30 (1979).
- 14/ Imre S.: *Kandidátusi értekezés*, Budapest (1979).
- 15/ Sohal R.S. in *Free Radicals in Molecular Biology : Aging and Disease* 119-127 (1984). New York, Raven Press (Armstrong D. et al, Eds.)
- 16/ Harman D.: *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.* 78, 7124-7128 (1981).
- 17/ Carrel, R.W., Winterbourn C.C., Rachmilewitz E.A.: *Brit.J.Haemat.* 30, 259-264 (1975).
- 18/ Müller M., Dumdey R., Rapoport S.: *Biomed.Biochim.Acta* 42, S297-301 (1983).
- 19/ Bartosz G., Tannert C.H., Fried R. et al: *Experientia* 34, 1464 (1978).
- 20/ Glass, G.S., Gershon D.: *Biochem J.* 218, 531-537 (1984).
- 21/ Imanishi H., Nakai T., Abe T., Takino T.: *Mech.Ageing Dev.* 32, 57-62 (1985).
- 22/ Jain S.K., Hochstein P.: *Biochem.Biophys.Res.Comm.* 92, 247-54 (1980).
- 23/ Synder L.M., Liu S.C., Garver F. et al.: *Blood* 62, Suppl. I 34a (1983).
- 24/ Maridonneau I., Garay R.P., Braquet P.: *Biomed.Biochim.Acta* 42, S58-S62 (1983).
- 25/ Pfeffer S.R., Swislocki, N.I.: *Mech.Ageing Dev.* 22, 51-70 (1983).
- 26/ Kikugawa K., Kosugi H., Asakura T.: *Arch.Biochem.Biophys.* 229, 7-14 (1984).
- 27/ Maeda N., Kon K., Imaizumi K., Sekiya M., Shiga T.: *Biochim.Biophys.Acta* 735, 104-112 (1983).
- 28/ Jain S.K., Mohandas N., Clark M.R., Shoher S.B.: *Brit.J.Haematol.* 53, 247-255 (1983).
- 29/ Kay, M.M.B. In Nowotny A. (ed) *Pathological Membranes: Biomembranes*, Vol.11, 119-150 (1983) New York. Plenum Press.
- 30/ Kay, M.M.B., Goodman S.R., Sorensen, K. et al.: *Proc.Natl.Acad.Sci.* 80, 6882-6886 (1983).

000000000000  
000000000000

000000000000  
000000000000

000000000000  
000000000000

## World Conference on Hazardous Waste

BUDAPEST  
Hungary

October 25-31, 1987



- 
- **General Chairman:** Dr. Richard ABOU (France)  
President of IAMBE
  - **President of the International Committee:**  
Prof. Ferenc ANTONI (Hungary)
  - **Scientific President:**  
Prof. Rene TRUHAUT (France)
  - **President of the International Scientific Committee:**  
Prof. Friedhelm KORTE (FRG)
- 



## KÉT ÉVES ÖSZTÖNDÍJAS TANULMÁNYÚT A MAYO KLINIKA FARMAKOLÓGIAI INTÉZETÉBEN

A Mayo klinikát egy sebészorvos család ( az apa Dr. William Worrall Mayo, két fia Dr. William James Mayo és Dr. Charles Horace Mayo ) alapította. századunk elején Rochesterben (MN, U.S.A.). A kezdetben néhány épületből álló kórház azóta nagy klinika-tömbbé nőtt és jelenleg az USA három legnagyobb egészségügyi magán alapítványa közé tartozik. A Mayo klinika egésze a Mayo alapítvány tulajdona, amelyet kormányzó tanács irányít, nem profit termelő intézmény. A gyógyítás mellett a klinikán intenzív alap és alkalmazott kutatás is folyik, továbbá orvos-egyetemi és szakorvosi képzést nyújt az orvostudomány csaknem minden területén. Sok Nobel-díjas tudós végzett már kutatást itt, köztük Szent-Györgyi Albert is.

A következő néhány, 1984-re vonatkozó statisztikai adat jól szemlélteti, hogyan virágzik a Mayo alapítvány és milyen óriási szellemi és anyagi kapacitással rendelkezik. A teljes dolgozói létszám Rochesterben 14 500 fő, közülük orvos és kutató kb. 3000. 1907 óta 3.8 millió beteget regisztráltak, 1984-ben 280 000-et. A gyógyításból az alapítvány évi bevétele 383 millió USD, ebből kutatásra 52.6 milliót, továbbképzésre 38.7 milliót fordítottak. 1986-ban a Mayo klinika egy "szatellita" klinikát nyitott Jacksonville-ben (Florida), egy másikat pedig ezévben ad át rendelkezésére Scottsdale-ben (Arizona).

**A** Farmakológiai Intézet állandó állományához vezető professzoron, Dr. J.R. Blinks-sen kívül még tíz konzultáns professzor tartozott, mindegyikük saját "grant"-tal, amelyen kis csoportjával dolgozott. A csoportok doktori disszertációt (Ph.D.) készítő ún. "graduate student"-ekből és a doktorátus utáni "post doc. fellow"-kből álltak és messzemenő temetikai és anyagi önállósággal rendelkeztek. A meghívást Prof. S.W. Brimijointól kaptam, akinek egyik fő érdeklődési köre - az enyémhez hasonlóan - az acetilkolinészteráz (AChE) biológiája. Az AChE, amely az ingerületi folyamatokban felszabaduló acetilkolint hidrolizálja, különböző molekuláris formákban van jelen az emlős állatok szöveteiben. Az egyes enzimformák élettani szerepe, megoszlása és a molekuláris formák pontos strukturális lokalizációja még ma sem teljesen tisztázott (Rakonczay, 1986). Tanulmányútam fő célja az volt, hogy hibridoma technika segítségével monoklonális antitesteket állítsunk elő patkány és emberi agy AChE ellen és ennek segítségével elvégezzük az egyes molekuláris formák immunkémiai jellemzését, valamint immuncitokémiai lokalizálást a központi idegrendszerben.

**P**atkány AChE elleni monoklonális antitest előállítására vonatkozó első próbálkozásaink nem jártak sikerrel. Ebből egyes munkacsoportok azt a következtetést vonták le, hogy a kudarc oka talán a patkány és az egér közeli rokonsága lehet. Munkánk során BALB/C egerek immunizálásakor az antigén kezelésében két módosítást vezettünk be : a lehetséges legtisztább patkány AChE preparátumot állítottuk elő /1/ (Rakonczay és mtsai, 1981); a tisztított enzimet úgy hődenaturáltuk, hogy - aktivitásának felét

elveszítse és így még idegenebbé válják az egér immunrendszere számára. A fúziók eredménye az lett, hogy sikerült hét különböző monoklonális antitestet (ZR1 - ZR7) előállítanunk patkány AChE ellen. Az antitestek immunkémiai jellemzése során azok több érdekes tulajdonságát derítettük fel (Rakonczay és Brimijoin, 1986a). A ZR1 kódjelű például nem volt specifikus patkány AChE-re, ugyanis keresztreakciót adott több más emlősagyból (emberi, egér, nyúl, tengerimalac, macska és szarvasmarha) izolált enzimmel. Nem reagált viszont csirke, birka és elektromos hal AChE-zal. További különleges tulajdonsága volt ennek az antitestnek az, hogy erősebben kötődött a tetramer molekuláris formához, mint a monomerhez (Rakonczay és Brimijoin, 1985). A ZR2, ZR3 és ZR6 csaknem teljesen specifikus volt a patkány enzimre. Ezek az adatok arra utalnak, hogy a különböző eredetű AChE-oknak a közös epitópok mellett fajspecifikus epitópja(i) is lehetnek. A hét antitest (ZR1-ZR7) elegyenek segítségével immuncitokémiai módszerrel sikerült specifikus festődést kimutatni a patkány striatumában és a gerincvelő ventrális szarvában. Az így kapott immuncitokémiai festődés-eloszlás jó egyezést mutatott a klasszikus, enzimaktivitáson alapuló hisztokémiai módszerrel nyert enzimlokalizációval. Monoklonális antitestek segítségével azt is kimutattuk, hogy nemcsak állatfajonként különböző az AChE, hanem egy fajon belül is kimutathatók immunkémiai különbségek az egyes szövetek AChE-jei között (Rakonczay és Brimijoin, 1985). Így pl. a ZR1 antitest nem reagált a vörösvérsejtekből izolált monomer AChE-zal, jól kötötte azonban az agyból és szérumból nyert tetramer enzimformát. Mindezek azt mutatják, hogy az AChE - funkcióitól függően - igen heterogén enzim, amely nagyfokú polimorfizmussal rendelkezik.

**M**unkahipotézisünk az volt, hogy a heterogenitás egyik oka az enzimfehérjéhez kötődő szénhidrátmaradék lehet. Ugyanis ismert, hogy az AChE glikoprotein (mintegy 10-15 % poliszaharid-tartalommal) és különböző lektinekhez képes kötődni (*Canavalia ensiformis*, *Leñs culinaris*, *Triticum vulgare*, *Glicine max*, *Lotus tetragonolobus* és *Ricinus communis*), de a kötődés nem befolyásolja az enzim aktivitását. A lektineknek ezt a tulajdonságát az enzim tisztításához felhasználtuk (Rakonczay és mtsai, 1981). Lektin-antitest kompetíciós kísérletekben megvizsgáltuk: van-e keresztreakció, illetve kompetíció a lektinek és a monoklonális antitestek között. A negatív kísérleti eredmények alapján feltételezhető, hogy a vizsgált antitestek (ZR1-ZR7) epitópjai az enzim fehérjéjén találhatók (Rakonczay és Brimijoin, 1986b).

Emberi agy AChE ellen, fúzió után, 3 klónt (HR 2,3,5) sikerült limitált hígítással monoklonálissá szelektálni. Mindhárom antitest bizonyos szövetspecifitást mutatott, mivel kb. 2-3-szor jobban kötötte az agyból izolált enzimet, mint a vörösvérsejtéből extraháltat. Az egyik antitest (HR 2) gyengén kötött emberi szérum butirilkolinészterázt is (BuChE), ami a két enzim részleges azonosságára utal. Ezt alátámasztja az a tény, hogy az AChE és a BuChE aminosavsorrendje több mint 50%-ban homológ (Lockridge -személyes közlés).

Az előállított human antitesteket a továbbiakban az AChE kvantitatív meghatározására szeretnénk felhasználni. Ennek a módszernek diagnosztikai jelentősége is lehet, pl. a human

foetus velőcsőelzáródási rendellenességek megállapításában (ezeknél az amnionfolyadékban felhalmozódik az AChE), vagy az Alzheimer-féle dementiában, amelynek egyes eseteiben az AChE-aktivitás csökkenése mérhető a cerebroszpinális folyadékban vagy a szérumban.

RAKONCZAY ZOLTÁN

Irodalom:

- Rakonczay Z., Mallol, J., Schenk, H., Vincendon, G., Zanetta, J.P.  
Biochim. Biophys. Acta 657, 243-256 (1981).
- Rakonczay Z., Brimijoin, S. Biochim. Biophys. Acta 832, 127-134 (1985).
- Rakonczay Z.: Neuromethods, Vol. 5. Neurotransmitter Enzymes. Eds.  
Boulton, A.A., Baker, G.B. and Yu P.H. pp. 319-360.  
Humana Press, Clifton NJ. (1986).
- Rakonczay Z., Brimijoin, S.: J. Neurochem. 46, 280-287 (1986a).
- Rakonczay Z., Brimijoin, S.: Fed. Proc. 45, 1847 (1986b).



ACHEMA '88  
5.—11.6.1988  
Frankfurt am Main

DECHEMA



Deutsche Gesellschaft für  
Chemisches Apparatewesen,  
Chemische Technik und  
Biotechnologie e.V.

ACHEMA 88 - International Meeting on Chemical Engineering and Biotechnology  
22nd Exhibition Congress, Frankfurt am Main/D, 5 - 11 June 1988

Dear Madam, Dear Sir,

The International Meeting on Chemical Engineering and Biotechnology - 22nd Exhibition Congress taking place from 5 - 11 June 1988 will again be held as an event of the European Federation of Biotechnology (34th Event).

The following societies will participate in the lecture programme:

- Gesellschaft Deutscher Chemiker
- VDI-Gesellschaft Verfahrenstechnik und Chemieingenieurwesen (GVC)
- International Social Security Association - Section Prevention of Accidents and Occupational Diseases in Chemical Industry
- DECHEMA Deutsche Gesellschaft für Chemisches Apparatewesen, Chemische Technik und Biotechnologie e.V.

Enclosed we are sending you the ANNOUNCEMENT which is available in the German, English and French languages. It provides an overview on the exhibition groups and the main subjects of the lecture programme. The ANNOUNCEMENT describes all those areas of the event to which particular attention will be paid.

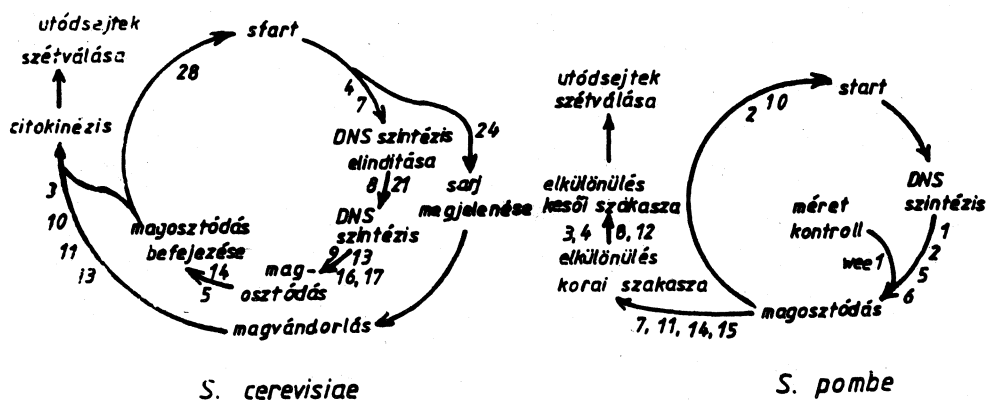
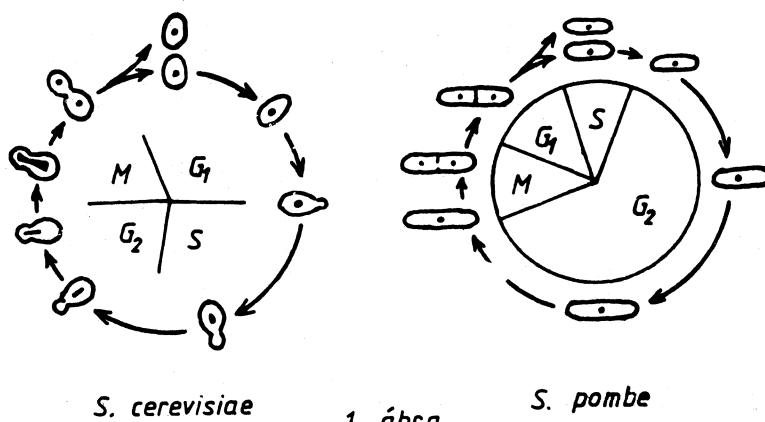
We cordially invite the Members of Member Societies of the European Federation of Biotechnology to participate in the Exhibition and Congress.

# FEBS ösztöndíjjal az Edinburgh-i egyetemen

Tudományos ösztöndíjként fél éven át dolgoztam az Edinburgh-i Egyetem Állattani Tanszékén J.M.Mitchison professzor mellett. Az ösztöndíjas út alapjául a FEBS két hónapos ösztöndíja szolgált, amit a British Council és a Wellcome Trust meghosszabbított. Kutató munkámmal a Tanszék ama kísérleteibe kapcsolódtam be, amelyek Mitchison professzor vezetésével a *Schizosaccharomyces pombe* sejtciklusának felderítésére irányulnak.

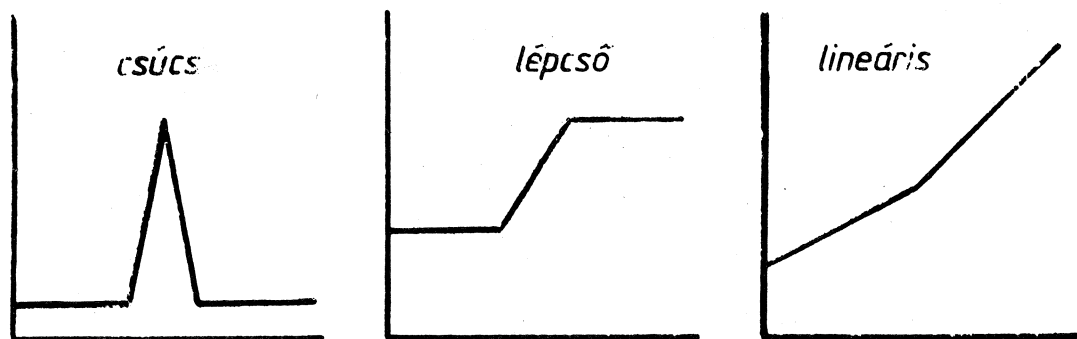
## A DNS-osztódási - és a növekedési ciklus

A sejtciklus azoknak az eseményeknek összessége, amelyek egy növekvő és szaporodó sejt két egymást követő osztódása között végbemennek. /1/ Két esemény, a DNS replikációja ( S fázis ) és a maganyag térbeli elkülönülése ( mitózis - M fázis ) megelőzi a sejtosztódást. A sejtciklus-kutatások egyik legizgalmasabb kérdése az, hogy mi történik az S és M fázisokat elválasztó szünetek ( gap-ek ) alatt ( G<sub>1</sub> és G<sub>2</sub> fázisok). A szaporodó sejtek állandóan a G<sub>1</sub>-S-G<sub>2</sub>-M szekvencián haladnak át és a sejtosztódás ezen belül sejtípustól függő helyen következik be. Az 1. ábra a *S. cerevisiae* (sarljadzó) és a *S. pombe* (hasadó) élesztők sejtciklus alatti változásait mutatja be az egyes fázisokkal együtt /2/.



Mitchison szerint /1/ az S- és M-fázisok a sejtosztódással együtt kauzális hálózatot alkotnak s ennek ő a DNS-osztódási ciklus (DD cycle - a következőkben DDC) nevet adta. Az események között fennálló ok-okozati kapcsolatot legvilágosabban azok a hőmérsékletre érzékeny mutánsok ( cdc = cell division cycle ) bizonyítják, amelyek restriktív hőmérsékleten a sejtciklus egy adott pontján állnak le és a DDC egy bizonyos eseményének gátlása a sorban öt követőkre is kiterjed. A 2. ábra a két élesztő DDC-nek eseményei közt fennálló kapcsolatokat mutatja, feltüntetve néhány CDC mutáció támadáspontját / 3,4 /. Összehasonlításukból kitűnik, hogy a *S.cerevisiae* sejtciklusa különleges osztódási formájából (sarjadzás) eredő speciális kapcsolatokat is tartalmaz, ezért kevésbé hasonlít más eukariotákra. Az edinburgh-i laboratórium éppen arról híres, hogy a sejtciklus kutatásokhoz nem a közkedvelt sarjadzó élesztőt, hanem az annál tipikusabb eukariota *S.pombe*-t használja.

A sejtciklus alatt a sejtek nemcsak DNS mennyiségüket, hanem minden egyéb sejtkomponensüket is megkétszerezik és így válik lehetségessé, hogy a ciklus végén két egyforma méretű utódsejt jön létre. Az egyes sejtkomponensek mennyisége a sejtciklus alatt a legritkább esetben növekszik a kétszeres értékig sima exponenciális módon, hanem ún. növekedési mintázatok figyelhetők meg. A három legegyszerűbb növekedési mintázatot a 3. ábra mutatja /5/.



3. ábra

A növekedési mintázatok létezése a sejtciklus alatti enzimaktivitás változások méréséből vált világossá. Tény azonban, hogy a bizonyítottan periódikus mutató enzimek száma ma sokkal kevesebb, mint a hetvenes években, ugyanis többről kiderült, hogy a sejtszinkronizálás okozta zavarások eredményezték a periódikusságot. /6/

Növekedési mintázatok tekintetében a *S.pombe* a legkiterjedtebben tanulmányozott organizmus. Az eddig mért növekedési jellemzők ( szárazanyagtartalom /7/, a sejtméret /8/, fehérje-/9/ és RNS-tartalom /10/, oxigénfelvétel /11/ és széndioxid-képződés /12/, három enzim aktivitása /13/ és két másik enzim jellemzői/14/ egyike sem mutat exponenciális növekedést a sejtciklus alatt. Jóllehet a részletek eltérőek, mégis a lineáris mintázat a domináló (a 11-ből 7 ilyen ) és a sebesség-változások a sejtosztódás körül következnek be - a ciklus 0.8 része és a következő ciklus 0.3 része közt.

Mitchison a növekedési ciklus definiálására a növekedés periodikus jelenségei vezették /1/. A növekedési mintázatok ténye azonban nem egyértelműen azonos egy a DDC-től független, autonóm növekedési ciklus létével, hiszen a növekedési periódus jelei a DDC diszkontinuitásának következményei is lehetnek. Az S-fázis alatti géndózis változás pl. okozhat sebességváltozásokat a sejtkomponensek képződésében. A növekedési ciklus létének bizonyítása tehát azonos a növekedési mintázatnak a DDC gátlását követő kimutatásával. Ez a vizsgálat eddig két ízben hozott pozitív eredményt, azaz osztódás gátlást követően megmaradó periódusságot a növekedésben. Két enzim - az argináz és szaharáz - indukálható potenciáljának lépcsős változását a DDC gátlása nem érintette /14/, azonban ezeket az enzimpotenciálokat nehéz a normális ciklussal összefüggésbe hozni. Így a növekedési ciklus léte mellett szóló egyetlen bizonyítékot Creanor /12/ ama megfigyelése szolgáltatja, amely szerint a normális sejtciklusban megfigyelhető periódusságok a *S. pombe* széndioxid képződésében - a DDC kémiai gátlószerekkel történő gátlását követően - egy-két ciklusidőn keresztül megfigyelhetők. A normális sejtciklus alatt minimál tápoldatban a széndioxid képződési sebességét konstansnak találta a ciklus 75%-áig (mitózis), majd az hirtelen kétszeresére nőtt (lépcsős mintázat). Komplex tápoldatban viszont lineárisan növekedett a sebesség a ciklus végéig s ekkor lett kétszeres a növekedési ütem. A komplex tápoldatban megfigyelt lineáris mintázatot más laboratóriumban három különböző szinkronizálási eljárással is megerősítették /15/.

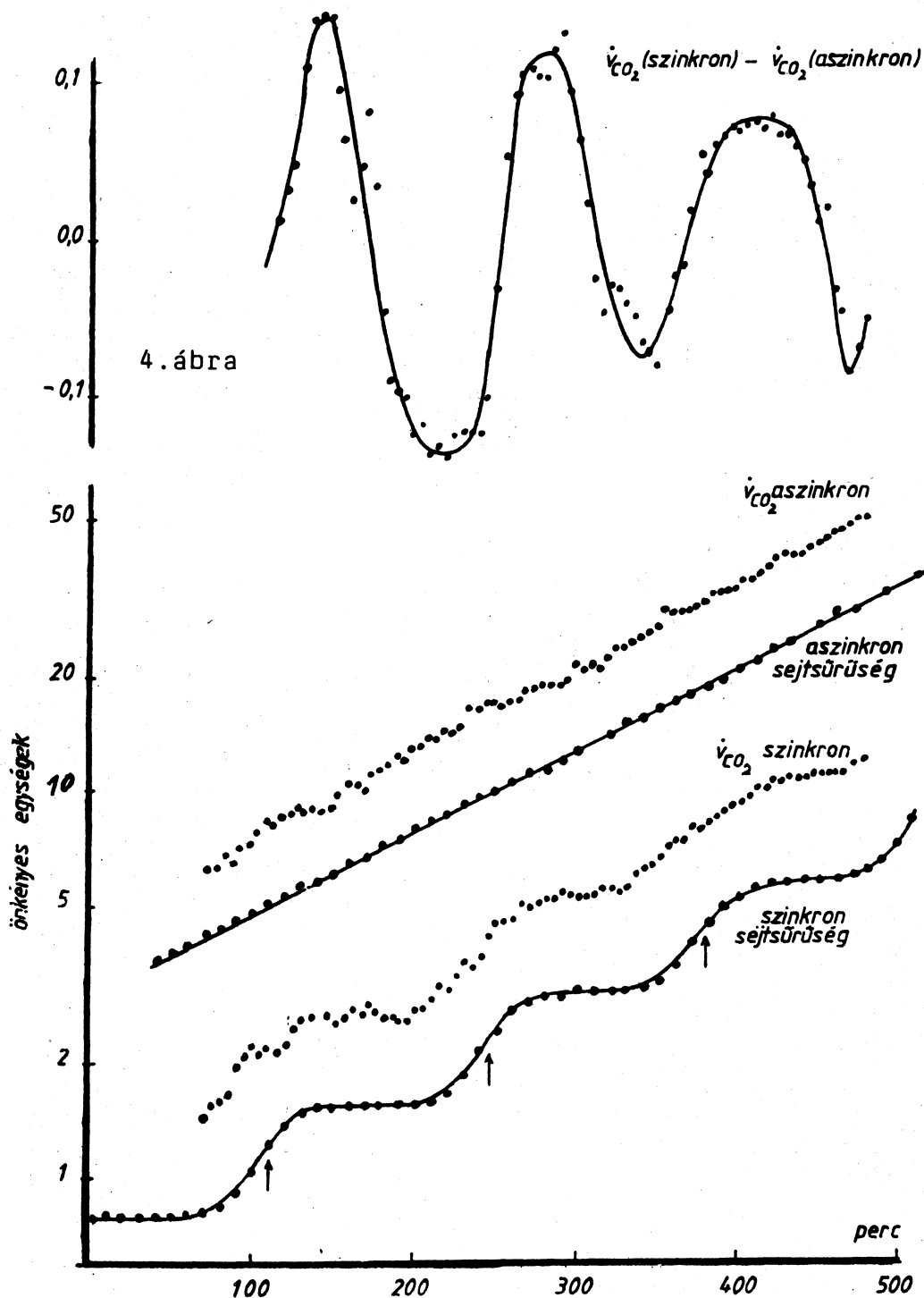
### CO<sub>2</sub> képződés mint növekedési mintázat

A periodikus széndioxid képződésnek a sejtciklussal összefüggő elméleti jelentősége indokolta azt, hogy a DDC gátlására cdc-mutánsokat felhasználva újra vizsgáljuk és részleteiben elemezzük a jelenséget. Vizsgálatainkat a 972 jelű törzsszel, az EMM3 jelű táptalajjal végeztük az általam kidolgozott manometriás eljárással és az ún. elutriatoros módszerrel /16/, a korábbi laktózgrádiensen történő szinkronizálás helyett. A széndioxid-képződés meghatározására a Warburg-féle direkt manometriás módszert alkalmaztam, elhanyagolva az oxigén-felvételt. ( Ennek az a magyarázata, hogy a *S. pombe* nagy ( 10.5 ) respirációs koefficienssel rendelkezik /15/ és így a széndioxid-produkció alábecslése kisebb mint 10% . Bizonyítottam, hogy a vizsgált sejtsűrűség tartományban egy adott sejtszuspenzió Warburg edényben történő inkubálásakor sem a széndioxid-képződésben, sem a sejtosztódásban nem tapasztalható gátlás - a mérés körülményei között - még 8 óra után sem. Ezért a vizsgált tenyészetek széndioxid-képződési sebességét nem sorozat-mintavétel útján határoztam meg, hanem a kísérlet elején vett egyetlen mintát mértem folyamatosan - ezáltal lecsökkentve a mérések szórását. ( A széndioxid képződési sebességet a manométerek 5 percenkénti leolvasásának különbségéből számoltam termobarométerrel történő korrekció után és ezek a számítógépre felvitt sebesség-adatok szolgálták a további analízis alapjául.

A szinkron *S. pombe* kultúra előállítására a növekedés exponenciális fázisában lévő tenyészet legkisebb sejtjeinek Beckman-féle elutriator rotorral végzett méret szerinti szelektálásával

történt. Mivel ez a sejtmennyiség a rotorban összegyűjtötteknek 1 %-át sem érte el, ezért a maradék sejtszuszpenzióból egy aszinkron kontrollt készítettem. A szinkron és aszinkron sejtek párhuzamos vizsgálata, amire az irodalomban még nem található adat, nagy mértékben növeli az eredmények hitelét, hiszen a két tenyészet időbeli viselkedésében fennálló különbség így nagy biztonsággal nevezhető sejtciklus eseménynek (a szinkronizálás által okozott zavarások minden kísérletben figyelembe vannak véve).

Méréseim a széndioxid-képződés mintázatának létét megerősítették, Creanor közlésével szemben azonban a minimál tápoldatban





is lineáris mintázatot észleltem. Mivel ennek maximális eltérése a periodikusság mentes exponenciális növekedéstől csak 6-7 %, ezért kimutatása és értékelése nehézségekbe ütközik. Minthogy a lineáris mintázat első deriváltja lépcsőszerű ugrásokat mutatott, ezért a mért széndioxid-képződés sebességi adatokra történő polinom illesztéssel és annak deriválásával kiszámoltam a széndioxid-képződés gyorsulását. A 4. ábra a párhuzamosan vizsgált szinkron és aszinkron tenyészet sejtsűrűség változása mellett mutatja az ezeken mért széndioxid gyorsulási adatokat. A szinkron tenyészetben a ciklusok végén jól definiált lépcsőket láthatunk, amelyek az aszinkronban hiányoznak. Az ábra tetején a szinkron és aszinkron gyorsulások különbsége látható, amely szabályosan oszcillál, úgy, hogy a felmenő ág a zérus értéket a gyorsulási lépcső középpértékénél metszi.

### A normális ciklusban a CO<sub>2</sub> sebesség változás az S-fázissal függ össze

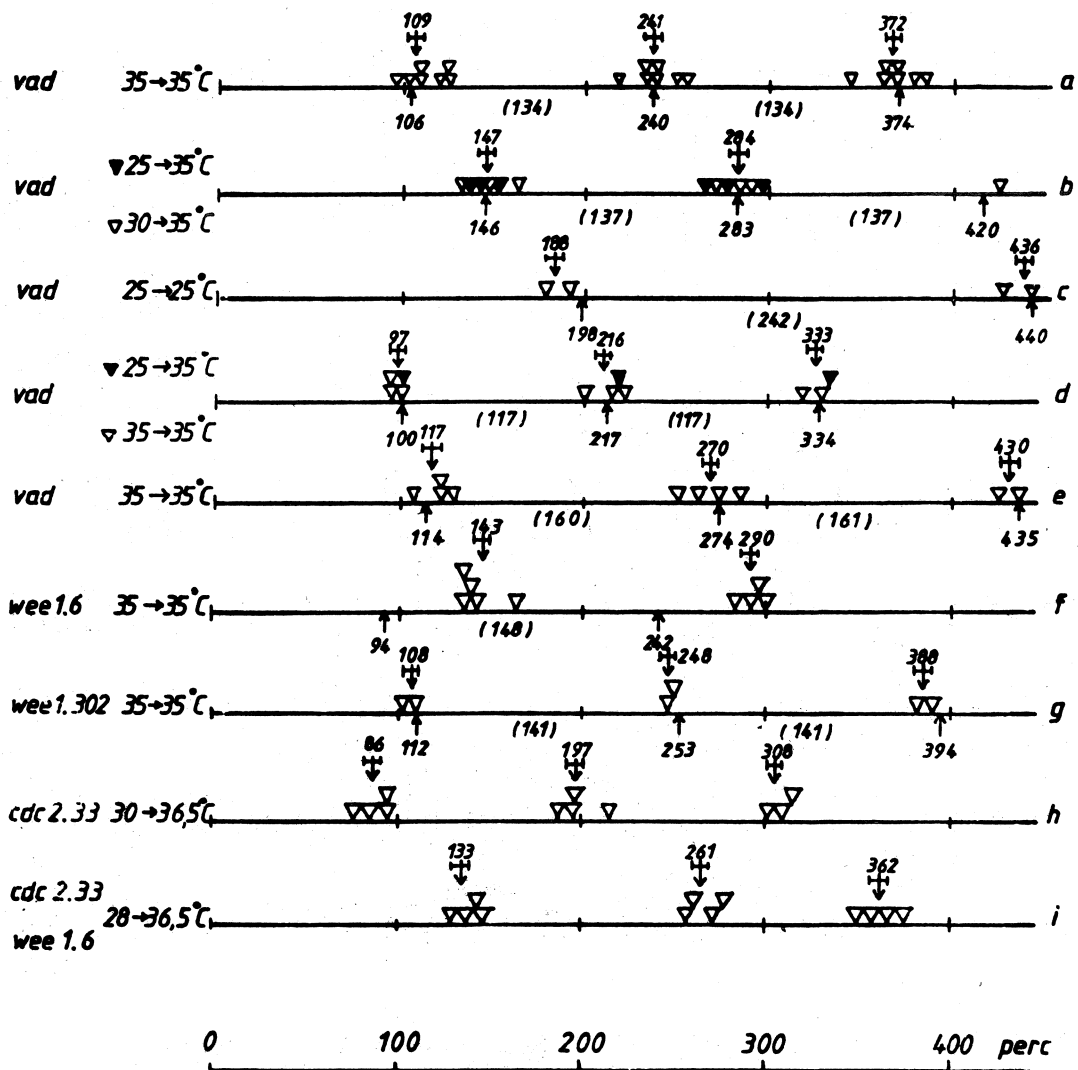
A kísérletek összefoglalásaként az 5. ábra egy ún. sejtciklus térképet mutat. Legfelső sorában hét, a 4. ábrán láthatóval azonos kísérlet eredményei vannak feltüntetve. Az 5 b, c, d, e sorokból is kiolvasható, hogy a széndioxid-képződés gyorsulásában bekövetkező ugrás generációs időtől függetlenül sejtosztódáskor következik be. Leolvasható, hogy ez a kapcsolat akkor sem szakad meg, amikor a vad típus szaporítási hőmérsékletét a szinkronizálást követően megemeljük, mivel ez a hatás mind az osztódás, mind a sebességváltás idejét egyaránt késlelteti (5 b ábra).

Figyelembe véve azt, hogy a vad típusú S.pombe éppen sejtosztódáskor végzi a DNS szintézist [17], felmerült a kérdés: normális ciklusban a ciklus mely eseményével van kapcsolatban a sebességváltás? Megválaszolására kiválóan alkalmasak azok a törpe méretű (ún. wee) mutánsok, amelyek sérült mitózis kontrolljuk (wee-1 gén) miatt a vad típushoz képest csökkentett méretnél osztódnak [18]. Az egyik ilyen törpe mutánsnál (wee 1.6), amely a vad típus osztódási méretének felénél osztódik, a DNS szintézis kitolódik a ciklus 0.38 részére [19], mivel a sejtek csak ekkor képesek kielégíteni az S fázis méret követelményeit. A wee-1 mutáció egyik parciális változatát hordozó mutáns (wee 1.302) kisebb ugyan a vadnál, de a DNS szintézis ideje változatlanul az osztódással esik egybe [20]. A sejtciklus térkép azt mutatja, hogy a wee-1.6-nál a széndioxid gyorsulási lépcső a ciklusidő 0.33-ad részével (48 perc) később van, mint az osztódás (5 f. ábra), a wee-1.302-nél viszont változatlanul sejtosztódáskor következik be (5 g ábra), vagyis úgy mozdul el, mint a DNS szintézis.

### A CO<sub>2</sub> képződés egy citoplazmás óra kifejeződése

Ma a DDC gátlására a cdc mutánsok a legalkalmasabbak, s közülük a S.pombe cdc-2 mutánsa különösen stabil restriktív hőmérsékleten. A cdc-2 géntermék aktivitásának hiánya mind a DNS szintézist, mind a mitózist gátolja [21]. A cdc 2.33 mutánst 30 °C-on szaporítottam és szinkronizáltam, majd ezt követően mind a szinkron, mind az aszinkron tenyészetet 36.5 °C-on inkubáltam és mértem. Mivel a szinkron tenyészet korai G2 fázisból indul, ezért

5. ábra

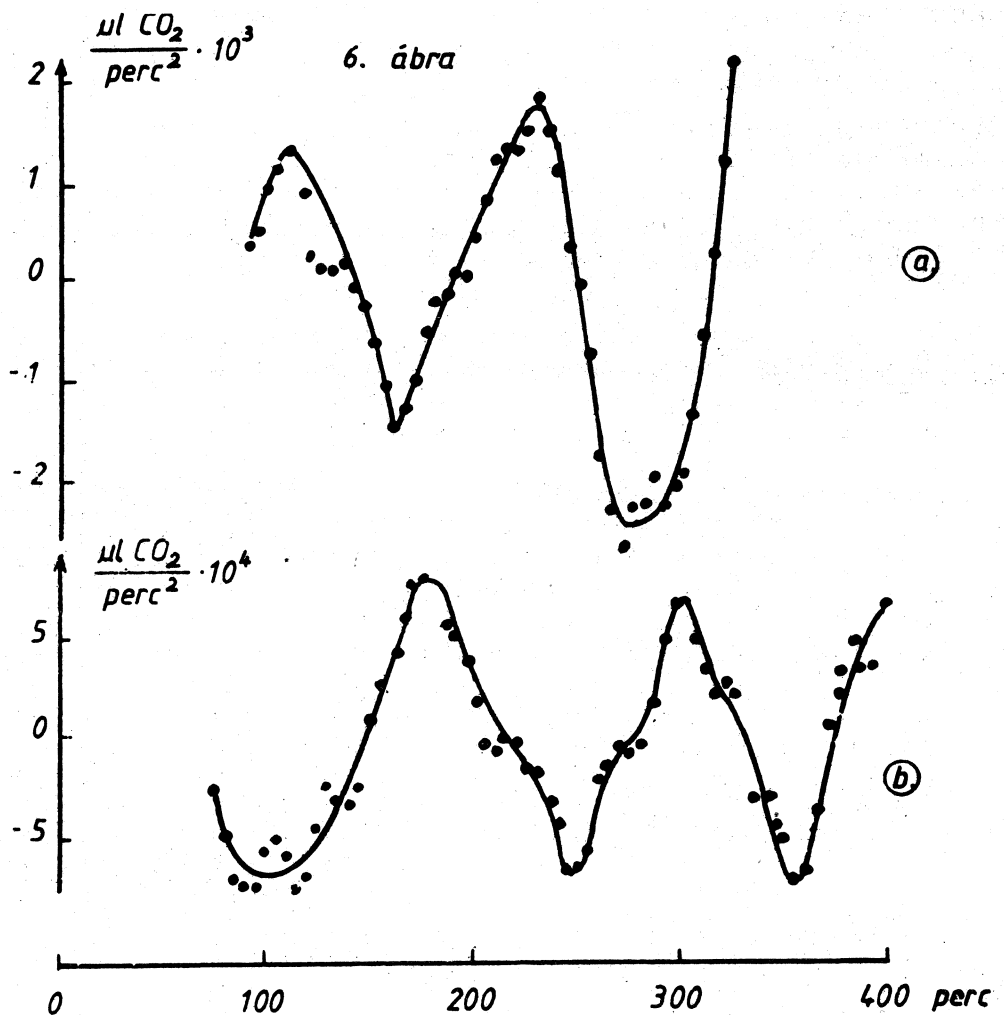


- ▽ CO<sub>2</sub> gyorsulási lépcsők középideje  
 + átlag és standard hiba  
 ↑ sejtosztódási lépcsők középidejeinek átlaga  
 (x) két sejtosztódás közt eltelt idő (perc)  
 d - az EMM3 tápoldat 0,5 % élesztőkivonattal kiegészítve  
 e - az EMM3 tápoldatban NH<sub>4</sub>Cl helyett 0,5 % aszparaginsav

ebben nincs sejtosztódás, mert a mitózis blokk ezt lehetetlenné teszi; az aszinkronban viszont a hőmérséklet emelésekor mitózis és osztódás közt lévő sejtek elosztódnak. A sejtek azonban mindkét tenyészetben a kísérlet teljes ideje alatt nőttek hosszukban, vagyis a DDC gátlás a sejtnövekedést nem gátolja. A periodikus széndioxid képződés kimutatását nehezítette, hogy a képződés gyorsulása a hőmérséklet emelést követő 4.5 óra után konstans értéket ért el az aszinkron kontrollban és később a szinkron tenyészetben is. Mivel a hőmérséklet emelés következtében a kísérlet elején

is jelentős zavarás volt tapasztalható a mért jellemzőben, ezért csak nagyon korlátozott idő állt rendelkezésre a periódikusság tényének megállapítására. A 6.a ábra a szinkron és aszinkron CDC2 tenyészetek széndioxid gyorsulásában fennálló különbség adatokat mutatja aritmetikus skálán. Ezen két egyforma fűrészfogú oszcillációt láthatunk. (Az utolsó felszálló ágat azért nem vesszük figyelembe, mert arra az időre esik, amikor az aszinkron tenyészet már elérte a platót. Az ábra azt sugallja, hogy a sejtciklus mintázat az osztódás gátlás ellenére jelen van.

A blokkolt cdc mutánsok más extenzív tulajdonságainak (fehérje /22/, RNS /23/) képződési sebességei is konstans értéket érnek el egy bizonyos idő múlva, amikor a sejtek elérnek egy kritikus sejttömeg/DNS arányt /22/, ami lehetőséget ad a korlátozott megfigyelési periódus kiterjesztésére. A wee 1.6-tal keresztezett cdc 2 mutáns 28 C°-on a wee fenotípust viseli (fele akkora, mint a vad), míg 36.5 C°-on a cdc 2-ét (csak nő, de nem osztódik). A széndioxid képződés gyorsulásában jelentkező plató a várakozásnak megfelelően mintegy 100 perccel kitolódott a cdc 2-höz képest. Restriktív hőmérsékleten a szinkron és aszinkron tenyészetek széndioxid gyorsulásának különbsége a 6.b. ábrán látható. Az oszcillációkat a cdc-2-nél megfigyeltekkel összehasonlítva megállapítható, hogy azok teljesen eltérő fázisban vannak. Ez nem meglepő, hiszen hasonló fáziskülönbség volt megfigyelhető a vad és wee 1.6 viszonyában is.



A sejtosztódásukban gátolt mutánsok megfigyelése alapján a periodikus széndioxid képződést a sejtnövekedés autonóm jelenségének és a növekedési ciklus bizonyításának tekinthetjük, kizárva ezzel a géndózis szerepet. A sejtosztódás gátlását követően is megmaradó, közel sejtciklus idővel oszcilláló folyamatokat, melyek nem növekvő rendszereknél, pl. petéknél jól ismertek /24/, Hara nyomán /25/ szemléletesen citoplazmás órának szokás nevezni. Ilyen vonatkozásban igen érdekes, ha az 5. ábra sejtciklus térképén összehasonlítjuk a blokkolt mutánsok oszcillációjának periódus idejét (5 h, i ábra) a vad típuséval (5 a ábra), melynél az a 135 perces generációs időt követi. A sejtciklus gátlást követően az oszcilláció periódusa rövidebb és folyamatosan tovább rövidül, amit az óra szabad járásával lehet magyarázni /26/.

### A periodikus CO<sub>2</sub> képződés biokémiai háttere

Az élesztő által képzett széndioxid a glikolízisből és a citrát-ciklusból (a továbbiakban TCAC) ered; az előbbi domináló szerepe a már említett nagy RQ értékből következik. A TCAC-ban metabolizálódó glukózra az RQ-t jó megközelítéssel egységnyinek tekinthetjük, vagyis a glukóz eme részéből képződött széndioxid mennyiségét az oxigén felvétel kiegyenlíti. E szerint a manométereken az időegység alatt leolvasott nyomásnövekedés a glikolitikus (piruvát etanol) széndioxid képződési sebességre utal. Ennek a sejtciklus idővel azonos vagy csaknem azonos periodikus viselkedésére két magyarázat adható:

1/ Ha a glikolízisben feltételezünk egy sebességmeghatározó lépést, akkor a  $V_{CO_2}$  ennek a "bottleneck" reakció enzimének mennyiségével arányos,  $CO_2$  a széndioxid képződés gyorsulása pedig az enzimmépződés sebességével. Ebben a megoldásban az enzimmépződés sebessége konstans a ciklus alatt és annak végén, illetve a következő elején megkétszereződik, de nem az egyidőben bekövetkező géndózis változás következtében.

2/ A másik magyarázat szerint lehetséges az, hogy a glikolitikus széndioxid képződés időbeli mintázatát a TCAC aktivitásának lüktetése okozza. E feltételezés szerint a glikolízis kapacitása időben exponenciálisan terjed ki és ezzel arányos sebességgel képződik piruvát, amit a TCAC időben változó sebességgel elszív az etanol + széndioxid képződés elől. Mivel a TCAC-on metabolizálódás nem okoz mérhető jelet a manométereken, ezért a TCAC sebessége akkor maximális, amikor a glikolitikus széndioxid képződés sebessége leginkább elmarad az exponenciális növekedéstől, vagyis a sejtciklus végén. Ha ez a feltételezés helytálló, akkor a kísérleti adatokból levezethető, hogy a TCAC sebességének a sejtciklus végén maximumot mutatva kell csúcscsúszően oszcillálnia. Azt, hogy az anaplerotikus széndioxid fixálással kiegészített TCAC képes ilyen különleges viselkedés, ún. határciklusos oszcilláció megvalósítására, azt elméletileg már igazoltuk /27/.

A fenti két (vagy esetleg több) lehetőség között természetesen csak további kísérletek dönthetnek. Tény azonban az, hogy a széndioxid képződésben a citoplazmás fehérjeszintézis cikloheximiddal való gátlása után is kimutatható a blokkolt mutánsokhoz hasonlóan felgyorsult oszcilláció. /28/

## Határciklusos vagy relaxációs oszcilláció

A sejtciklus szabályozásának modelljeit e két nagy kategóriába szokták sorolni /29/. A határciklusos modelleknél egy biokémiai oszcillációs folyamat kvantálja az időt, jelet adva ezzel egy sejtciklus esemény (S-vagy M-fázis) bekövetkezésének. A relaxációs vagy homokóra oszcillációnál az elindított sejtciklus folyamat maga szünteti meg az őt létrehozó feltételt s fűrészfogszerű oszcillációt okoz annak időbeli lefolyásában. A két modell közti éles különbség az, hogy a határciklusnál a folyamat az oszcilláció paszszív szereplője, míg a relaxációnál a dinamizmus szerves része. Könnyű belátni, hogy a széndioxid periodicitásnak a sejtciklusgátlást követő megmaradása a határciklusos modell érvényessége mellett szól. Nyitott azonban a kérdés: mennyiben játszik szerepet ténylegesen ez a periódikus folyamat egy sejtciklus esemény kontrolljában. Ebben a vonatkozásban még nincsenek kísérleti adatok, csupán az ismert, hogy széndioxid-megvonással a *S.pombe* sejtek hatásosan megállíthatók az S-fázis előtt /30/.

### Irodalom

NOVÁK BÉLA

1. Mitchison, J.M.: *The Biology of the Cell Cycle*. Cambridge Univ. Press, Cambridge (1971)
2. Lloyd, D., Poole, R.K., Edwards, S.W.: *The Cell Division Cycle. Temporal Organization and Control of Cellular Growth and Reproduction*. Academic Press, New York (1982).
3. Hartwell, L.H. (1978): *J. Cell Biol.* 77, 627-637.
4. Nurse, P., Thuriaux, P., Nasmyth, K. (1976) *Molec. Gen. Genet.* 146, 167-178
5. Mitchison, J.M. (1977): in "Growth Kinetics and Biochemical Regulation of Normal and Malignant Cells" /Eds. B. Drewinko, R.M. Humphrey/ Williams and Wilkins Co., Baltimore
6. Mitchison, J.M. (1977): in "Cell Differentiation in Microorganisms, Plants and Animals" /Eds. L. Nover, K. Mothes/ pp. 377-401, Gustav Fischer Verlag, Jena
7. Mitchison, J.M. (1957): *Exp. Cell Res.* 13, 244-262
8. Mitchison, J.M., Nurse, P. (1985): *J. Cell Sci.* 75, 357-376
9. Creanor, J., Mitchison, J.M. (1982) *J. Cell Sci.* 58, 263-285
10. Elliot, S.G. (1983): *Molec. Gen. Genet.* 192, 204-211
11. Creanor, J. (1978): *J. Cell Sci.* 33, 399-411
12. Creanor, J. (1978): *J. Cell Sci.* 33, 385-397
13. Mitchison, J.M., Creanor, J. (1969): *J. Cell Sci.* 5, 373-391
14. Benitez, T., Nurse, P., Mitchison, J.M. (1980): *J. Cell Sci.* 46, 399-431
15. Hamburger, K., Kramhoft, B., Nissen, S.B., Zeuthen, E. (1977): *J. Cell Sci.* 24, 69-79
16. Creanor, J., Mitchison, J.M. (1980): *J. Gen. Microbiol.* 112, 385-388
17. Nasmyth, K., Nurse, P., Fraser, R.S.S. (1979): *J. Cell Sci.* 39, 215-230.
18. Nurse, P. (1975): *Nature* 256, 547-551
19. Dickinson, J.R. (1983): *J. Cell Sci.* 60, 355-365
20. Creanor, J. (1986): személyes közlés
21. Nurse, P., Bisset, Y. (1981) *Nature* 292, 558-560
22. Creanor, J., Mitchison, J.M. (1984): *J. Cell Sci.* 69, 199-210
23. Elliot, S.G. (1983) *Molec. Gen. Genet.* 192, 212-217
24. Kirschner, M., Newport, J., Gerhart, J. (1985): *Trends in Genetics* 1, 41
25. Hara, K., Tydeman, P., Kirschner, M. (1980): *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77, 462-466
26. Novák, B., Mitchison, J.M. (1986): *J. Cell Sci.* in press
27. Novák, B., László, E. (1986): *J. Theoret. Biol.* 120, 309-320
28. Novák, B., Mitchison, J.M. (1986) nem közölt eredmények
29. Edmunds, L.N. Jr., Adams, K.J. (1981): *Science* 211, 1002-1013
30. László, E., Novák, B. (1986): *Acta Biol. Hung.* 37, 12.

Sarkadi Balázs

## B(é)kadémiái Szemle

A BIOKÉMIA szatirikus melléklete

### Hírek, tudósítások

Az OKKULT Pályázat 1987-es támogatásának elosztásáról megjelent a 2 526 483.sz. belső rendelkezés, amely a pénzek célszerű átcsoportosítását írja elő : a már jóváhagyott tanulmányút kereteket a léggömbhámozási alapba, a valutakereteket az immaginációs rovatba helyezte át. Egyébként arról is rendelkezés született, hogy a pályázók helyett végül is Intézményenkénti lebontásban megítélt 2 (kettő) dolár ötven centes különleges valutatámogatást a megfelelő űrlap kitöltése, a részletes befektetési tervezet és kutatási tanulmányterv beadása után a Nemzeti Bank speciális ügyosztályán igényelhetik (csak személyes megjelenéssel, fogadási idő d.e.11-12.30 között).

## INNOVÁCIÓS HÍRADÓ

Egy magyar kutatócsoport módszert szabadalmaztatott a HAJMODULIN nevű speciális fehérje előállítására. Bár egy hazai vegyszergyártó cégnek négy évi megfeszített próbálkozás után sikerült a nagyüzemi gyártást beindítani, a hatékony marketing munkát még akadályozza néhány kisebb minőségi probléma. A feltalálók ezúton is közlik, hogy a cég által kisserelt, 1 mg liofilizált hatóanyagot tartalmazó ampullában talált, lábait felfelé nyújtó bogárka nem tartozik az anyag inherens komponensei köz.

A MEDIFRUST cég belső újításként a magyar RECORD és LUER rendszerű injekciós tűk randomizált keverékét hozta forgalomba. Az egy csomagban véletlenszerű elosztásban kisserelt kétfajta tű kétségtelenül jól biztosítja az elfekvő készletként jelentkező RECORD tűk piaci elhelyezését, és bár a most már általánosan bevezetett LUER fecs-

kendőkre nem húzhatók rá, a beteg számára pszichológiailag igen fontos többszöri megszúrást garantálják.

## Sporthírek

Az „univerzális fiatal” kutatók ( másnéven UFI SC - lásd Friedrich Péter : Magyar Tudomány 1987/5,278.o. ) és a kutatásirányítók ( másnéven VIP SC - lásd ugyanott ) tavaszi rangadóját az előbbieket kénytelenek voltak a mérkőzés lefújása előtt feladni. Miután 12 álláspasszból egyet sem sikerült elcsípniük és a nagy goal-okra csak az utóbbiak kaptak bedobásokat, üres zsebeik eredményezte könnyed mozgásuk is eredménytelennek bizonyult. Ráadásul az UFI SC több versenyzője 1/2 5 felé elsietett, hogy unokáikat az óvodából még időben hazavihesse. Sebaj, ősszel újra a pályán találkozunk !

## Díjak, kitüntetések

A B(é)kadémia a NAGYLÓDÍTÓ HÁRI JÁNOS DÍJ arany fokozatát ítélte annak a Nyilatkozónak, aki szerint a tudományok doktorainak szánt új illetmény-kiegészítés számukra „kiemelkedő jövedelmet” fog biztosítani. Kiemelkedő jövedelem manapság úgy 20-25ezer Ft körül lenne ( na nem a jó szakmunkások jövedelméből kiemelkedőre gondolunk ), míg a tudományok doktorai 1988 januárjától 4000 Ft-os illetménykiegészítést kapnak, amelyet az alapfizetésbe beépítenek. A csalafintán kitalált időpont - az új adórendszer feltehető beindulása - és a módoszat lehetővé teszi, hogy még a négyezer forint közel felét is azonnal visszavegyék jövedelemadóként.

## Levél a Szerkesztőséghez

„Mér nem teccenek már kéremszépen tejjesen tudományosan mindenkit állandóan mágnésedzni ? Mármegint pedig megírta az ÉS hogy ez milyen tudományos csak maguk nem törődnek vele ! Éjjen a magyar mágnes ! ”

Kovács Pistike tanuló  
(teljes cím)

# FIGYELŐ

Egy éve a „Magyarok szerepe a világ természettudományos és műszaki haladásában” című nemzetközi találkozó színhelye volt a Budapesti Műszaki Egyetem. A Magyarok Világszövetsége, a Magyar Tudományos Akadémia, a Budapesti Műszaki Egyetem és a MTESZ összefogásának nyomán külföldi állampolgárságú, de magyar származású természettudósok és mérnökök újabb tudományos, műszaki és emberi kapcsolatokat teremthettek magyar kollégáikkal. A szervező bizottság elnöke, PUNGOR Ernő akadémikus ebből az alkalomból fejtette ki gondolatait a hazai tudománypolitika egyik mindig időszerű kérdéséről: Mit ér a tudós, a mérnök, ha magyar? (Impulzus, 1986. aug. 9.)

Gondolataiból néhányat - gondolatébresztőnek - kiragadva idézzük a következőket.

„... minden tömegesített felsőoktatás magában hordja az átlagnívó csökkenését. Ez azonban nem azt jelenti, hogy az átlagból nem lehet kiemelkedni. Mint ahogyan sokan ki is emelkednek. Ha a létszamarányos teljesítményt nézzük, látjuk, hogy a magyar természettudományos és műszaki garniturának egy jó része nem az átlag fölött, hanem éppen alatta jár.”

„... képzésünk alkalmas arra, hogy a szorgalmas, tehetséges ember elérhet nálunk egy olyan tudásszintet, amely minderűtt elismerést válthat ki Európa államaiban is, ahol a nemzeti összetartozás sokkal jobban érvényesül, mint az Egyesült Államokban. A kérdés másik oldala: vajon a magyar természettudós és mérnök, ha egyszer olyan kiváló teljesítményekkel dicsekedhet külföldön, akkor hogyan s miként vizsgázik Magyarországon? Nyilvánvaló, hogy a hazai teljesítményekben nemcsak személyes értékek, hanem a tudományos és mérnöki munka végzésének kölcsönhatásai is érvényesülnek.”

„A munkakörülmények sok esetben és területen nem vethetők össze azokkal, amelyekkel külföldre távozott magyar szakemberek találkoztak. És itt nem elsősorban a felszereltségre, a tudományos és technikai szolgáltatásokra, infrastruktúrákra gondolok, hanem arra, hogy nálunk az alkotást serkentő atmoszféra sok helyen hiányzik, nem megfelelő. Mármost az ezekre a helyekre került szakember, kutató, tudományos ambíciókkal fűtött fiatal kihívást jelent az átlaghoz szokott munkatársaknak, sőt vezetőknek, akik megszokták a kényelmes és 'biztonságos' fontolva haladás légkörét. Ha ennek ellenére az új ember alkot valamit, feltűnik, illetve kitűnik a többi közül, akkor azon nyomban ellenséges légkör alakul ki körülötte.

Ha ez azzal is párosul, hogy a vezető kiválasztása nem felel meg a kor követelményeinek és színvonalának, akkor nincs 'fellebbezés' és változtatási lehetőség. E tekintetben szociológiai felmérések tömegét végezték el az országban és a szociológusok rendre olyan statisztikákat mutattak ki, hogy a fiatal szakemberek munkahelyükön rosszul érzik magukat, nem hagyják őket eredményesen dolgozni, s hogy nem kapnak végzettségüknek megfelelő munkát, feladatokat.



Nézetem szerint ezek nagyon káros felmérési formák, mert - hitem szerint - az az igazság, hogy a témákat nem osztják, feladatokkal senkit sem lehet 'ellátni', hanem ezzel szemben a fiatal azért fiatal, hogy ha valóban jól képezte ki magát és ambíciózus, megtalálja itt vagy ott a maga helyét és feladatait. Ha tehát valaki - a kényelmes várakozás álláspontjára helyezkedik, és nem törekszik eltanulni módszert, gondolkodási módot, stb., akkor szakember sosem lesz belőle, legfeljebb szakmája tudományos hivatalnokává lesz.

Alapvető kérdés a tudományban, technikában, hogy vállalkozása kezdetén - nevezzük első szakasznak - a fiatal tanuljon mindenkitől, akit elérhet, akihez hozzáférhet, szakmai fogásokat az elmélet és gyakorlat terén, hogy mielőbb önálló 'szakmai filozófiára', felfogásra és gondolkodásra kész legyen azért, hogy - gondolatait kifejezni és képviselni képessé váljék.

Egy másik probléma az, hogy az érvényesülés iskolája nálunk nem a megfelelő módon orientálja a fiatalokat. Úgy tűnik nekem, hogy nem a munka és a teljesítmény motivál elsősorban, hanem sok egyéb, ami nem munka és nem teljesítmény."

"A kutató, a mérnök nem feldkezhethet meg arról, hogy nemcsak a tudomány és technika fejlesztése vár rá, hanem a társadalmi és gazdasági fejlődés előmozdítása is. Értéktermelést vár el tőle az ország, s ez az egyetlen válasz arra is, hogy ő és általában a magyar tudós és mérnök, amikor megméretik majd, mit ér."

\*\*\*\*\*

**FECTS**

**XIth MEETING OF THE  
FEDERATION OF EUROPEAN  
CONNECTIVE TISSUE  
SOCIETIES**

**AUGUST 22-26, 1988  
AMSTERDAM**

A tentative list of topics includes:

1. collagen
2. proteoglycans
3. glycoproteins
4. elastin
5. basement membranes
6. development/  
differentiation
7. cell-matrix interaction
8. wound healing
9. oncology
10. biomechanics
11. mineralization
12. arteriosclerosis
13. amyloid
14. animal models
15. biomaterials
16. aging

- (a) molecular genetics  
(b) biosynthesis  
(c) degradation  
(d) structural aspects  
(e) pathology  
(f) methodology



Secretariat XIth FECTS Meeting: **Laboratory of Histology and  
Cell Biology Academic Medical Centre,  
Meibergdreef 15, 1105 AZ Amsterdam, The Netherlands.  
Phone: 020 - 566 4966**

H 87-98

**E**z év áprilisában került sor a Magyar Tudományos Akadémia Székházában, a MTA 1987.évi közgyűléséhez kapcsolódva, a MTA Agrár-, Biológiai- és Orvosi Tudományok Osztályainak valamint a MTESZ Magyar Genetikusok Szövetségének rendezésében a

### MAGYAR GENETIKUSOK I.ORSZÁGOS KONFERENCIÁJÁRA

A konferencia megnyitó előadását SZABÓ GÁBOR akadémikus, a DOTE Biológiai Intézetének tanszékvezető professzora tartotta: Pillantás a múltba címmel. Helyzetfelmérő és értékelő tanulmányának közérdeklő és tudománypolitikai szempontból is jelentős néhány fejezetére figyeltünk fel és ezeket közöljük az alábbiakban.

## A LISZENKÓIZMUS MAGYARORSZÁGON

Mi is történt? Kell-e ezekről az időkről beszélni? Van-e olyan tanulsága e kornak, melyet hasznosítani lehet?

"... a múltat be kell vallani..." mondja József Attila. A múltat vállalni kell, konszenzus, egyetértés, önbecsülés, egészséges lelkiállapot e nélkül nincs. Mi is történt?

A Szovjet Tudományos Akadémián nyilvános vita folyt a biológia kérdéseiről, amelyben a mendeli-morgani genetikát reakciónak, haladásellenesnek minősítették, amely nem szolgálja a tudomány fejlődését, árt a termelői gyakorlatnak. Ellene harcolni kell! E megállapításokat és következtetéseket a Párt legfelső szervei határozataiban mindenkire nézve kötelezővé tették. A reakciós genetikával szembeállították a Micsurin -Liszenko nevével fémjelzett ún. "haladó biológiát". E szembeállítás analóg volt a filozófiában az ideáлизmus és materiáлизmus ellentéteivel, vagy a politikában a lenini-sztálini haladó politika és a kapitalizmus - imperializmus ellentéteivel.

Magyarországon ebben az időben a Szovjetunió példája abszolút mérce és követendő út volt.

A politikai állásfoglalás részét képezte a micsurini biológiához való viszony. Aki nem deklarálta, hogy az egyedül üdvözítő tan a liszenkói biológia, az reakciós, szovjetellenes pozíciót foglalt el, vállalt magára. A "szovjet biológia" tanításai a dogma egyértelműségével kerültek kihirdetésre, oktatásra az egyetemen, középiskolában és alsó tagozaton, szemináriumon, újságban, rádióban, színházban, moziban, tanfolyamokon.

Akiket genetikusoknak tartottak, azokat a katedrák közeléből eltávolították (így került Csík Lajos, Fábrián Gyula Tihanyba), ahol genetikával nem foglalkozhattak, súlyos, embert próbáló nyomás nehezedett Győrffy Barnára (és munkatársaira), bár állását megtartotta. A nemesítőktől és más, nem kifejezetten genetikával foglalkozóktól a hűségnyilatkozatokon kívül elvárták, hogy eredményeiket a liszenkói nomenklatura szerint értelmezzék, a tudományos genetika tanulása, tanítása, művelése nyilvánosan fel sem merülhetett. A legsúlyosabb következményei annak voltak, hogy a személyes külföldi kapcsolatokat lehetetlenné tették! A nemzetközi tudományos élettől való szinte hermetikus elzárás egy kis ország tudománya számára végzetes! Egy nagy ország sem

nélkülözheti a nemzetközi kapcsolatokat, de elviselheti.

A liszenkóizmus hazai káros következménye nemcsak a negatív irányú igazságtalanságokban, méltánytalanságokban található, hanem méginkább a pozitívumok elmaradásában. Egy egész nemzedék nevelkedett fel genetikai ismeretek hiányában, elmaradt a genetika fejlesztése, alig található szakember, aki a klasszikus genetikát nemzetközi szinten művelné és a hibás és zavaros nézetek ma is fellelhető a tanárok és nemesítők gondolkodásában is. Feltételezem, hogy a korszerű genetikai iskolák kialakulásának kívánatos, szükséges ütemét és mértékét komolyan gátolja az, hogy a döntéshozók jelentékeny része nem rendelkezik a felelős döntésekhez szükséges önálló genetikai tudással. Így pl. az MTA Elnöksége által felkért bizottság, ill. az Elnökség ajánlásainak - amelyeket 1979-ben és 1984-ben dolgozott ki a mezőgazdasági genetika helyzetéről- kevés következményét lehet kimutatni az illetékes minisztériumok és felsőoktatási intézmények tudomány-politikájában.

Ez a helyzetkép önmagáért beszél és a tanulság is egyszerűen levonható.

Ma már nyilvánvaló, hogy a társadalmi demokrácia korlátozása, a kellő ellenőrzés, a megfelelő hatalom nélküli ellenőrzés hiánya óhatatlanul visszaélésekhez vezet, előbb-utóbb fejlődést akadályozó tényezővé válik, a tudományos életben monopol helyzetet teremt és visszaélésekre ad alkalmat. Így történhetett meg, hogy egy helytelen elképzelés, egy hibás, nem marxista filozófiai álláspont a külső környezet elsődlegességének abszolutizálása, a filozófiai tételek természettudományban való közvetlen alkalmazhatóságának, a dedukció lehetőségeinek szinte laikus naivitása, a szimplifikálás, a genetikai ismeretek döbbenetes hiánya teljhatalmat kapott a biológiai tudományok területén, kárt okozván a tudománynak, filozófiának és a politikának egyaránt.

A liszenkóizmus Magyarországon elsősorban politikai kérdés volt azok számára, akik a genetikához nem értettek. Azon kevesek számára jelentett tudományos lelkiismereti problémát, akik genetikusok voltak. Külön és egyénekre lebontott tanulmányt igényelne annak megvizsgálása, hogy a hibás nézetek, tudatlanság kinél és milyen mértékben szolgált egyéni vagy klikk-érdekeket, ill. ezek álcázását, vagy ki volt a tan jóhiszemű képviselője, áldozata politikai meggyőződésének, képességei korlátainak, hibás szakmai elképzeléseinek. Nem hiszem, hogy mai gondjaink megoldásában ennek értelme lenne. A korszak megértéséhez, a helyes, reális álláspont kialakításához viszont úgy vélem, hogy vissza kell emlékeznünk az adott időszak atmoszférájára.

A II.világháború végén a szovjet győzelem és az akkori Magyarország veresége történelmileg a magyar nép számára felszabadulást jelentett, amelyet azonban sokan objektív okok miatt, mások csupán szubjektíven, személyes vereséggént éltek meg. Viszont a szovjet példa követése ebben az időben állásfoglalás volt a konzervatív múlttal szemben, a békét hozó, földet osztó népi tömegek számára szabadságot, emberi jogokat biztosító hatalom mellett. A haladó állásfoglalású értelmiség számára a tudomány pártosságának elve nehezen volt elfogadható, hiszen ellentmondott azoknak a polgári, liberális humanista nézeteknek, amelyeket az

európai értelmiség legjobbjai vallottak a tudomány szabadságáról. Azonban a II.világháború tapasztalatai és élményei igen erős érvek voltak a náciizmus elleni harcban kudarcot vallott e rétegek állásfoglalásának helyessége, hitele ellen, ill. a győztes szocializmus mellett. Továbbá élt egyfajta bizalom is bennünk az illegálisban kipróbált, minden áldozatot vállaló vezetők jellembeli szilárdsága és jóindulata iránt is.

És éppen, mert e kor politikájának a megítélése ma is szélsőségesen vitatott, ezért nem olyan egyszerű az akkori állásfoglalások értékelése. Sokan hajlanak arra, hogy az ötvenes évek tudománypolitikai és politikai hibái, bűnei miatt a teljes történelmi korszak tagadásához jussanak el. A liszenkóizmus egyértelmű elutasítása egyúttal tagadása azoknak a diktatórikus módszereknek is, amelyekkel beavatkoztak a tudományos élet ügyeibe. De a hibák ellenkező előjelű ismétlése lenne, ha kézenfekvőnek tekintenénk, hogy mivel azok, akik Liszenko tanait hirdették - rossz úton jártak - más, a politika alapvető kérdéseiben is elmarasztalandók.

A jövő szempontjából a tanulság egyszerű : a liszenkóizmusnak nincs köze a genetikához, a tudományos életben a vitatott kérdéseket a tudományban kialakult hagyományos módszerekkel korlátozás nélküli vitában lehet csak eldönteni, adminisztratív eszközök nélkül. Ha nincs demokrácia a társadalmi és politikai életben, az előbb-utóbb bénítja a tudományos életet.

## AZ „OLVADÁS”

A liszenkóizmusnak káros hatása a magyar mikrobiológiában, biokémiai genetikában 4-5 évig volt uralkodó. Az 1953-ban megindult „olvadás” már lehetővé tette számunkra a tudományos igazság keresését és egyre inkább a megfogalmazását is. S bár ez sem zajlott simán, de már 1962-ben GYÖRFFY Barna, IVANOVICS György, ALFÖLDI Lajos és SZABÓ Gábor képviselték hazánkat a Genyetyika Mikroorganizmov címmel szervezett moszkvai konferencián és a nemzetközi fejlődés tendenciáit helyesen érzékelve, a molekuláris genetika, a molekuláris biológia nagy jelentőségét felismerve, a „teremtés nyolcadik napjának” kezdetét felismerve történt meg az MTA elhatározása a Szegedi Biológiai Központ létrehozására.

A human- ill.klinikai genetikusok is megkezdték a kimaradt évek pótlását. Bár az űr óriásira tágult, hiszen az ötvenes évekre esett a DNS szerkezetének leírása, a molekuláris genetika alapjainak megteremtése, a human kromoszómák tanulmányozási módszereinek kidolgozása.

Az orvosi egyetemeken az alaptárgyak között általános és biokémiai genetikát oktatnak ( 1960 óta ), az Egészségügyi Minisztérium jóindulatú támogatásával a klinikai, alkalmazott genetika tanrendi besorolásra is került 1974-től. A genetikai tanácsadó hálózat kiépült, 14 ambulancián történik. 12 orvosi citogenetikai kutatólaboratórium végez diagnosztikai kutató munkát.

A molekuláris genetika, a biotechnológia eredményei a klinikai genetikai diagnosztikában és kutatásban kerültek alkalmazásra leggyorsabban az utóbbi években. Sajnálatos, hogy ezeknek az irányzatoknak a művelésére ugyan lenne szakmai igény és ismeret,

de a főhatóságok nem tudtak eddig megfelelő támogatást nyújtani és ezen a téren szakemberhiánnyal is küszködünk.

Az egészségügy számára rendkívül fontos adatokat szolgáltat az OKI-ban működő, veleszületett rendellenességeket regisztráló és ezek kór-  
oktanát elemző központ.

A nem kis erőfeszítéssel létrehozott eredmények ellenére sem kielégítő a korszerű genetikai ismeretek elsajátításához a hallgatók oktatási programja és az orvosi alapkutatások általános káder-  
utánpótlási és káderfejlesztési aggasztó helyzete fokozottan érvényes a fejlett országok gyors fejlődése mögött elmaradó hazai genetikára is.

A liszenkóizmus negatív hatásai sajnálatosan a mezőgazdaságban tartott legtovább.

A liszenkóizmus negatív hatásai ellenére is lényegesen fejlődött a magyar mezőgazdasági alkalmazott genetikai kutatás, a nemesítés hálózata. Bár a felszabadulás előtt is 43 kisebb-nagyobb (főleg kisebb) nemesítő telep, intézet működött az országban, ehhez képest a mezőgazdasági kutatás - szerény becslés szerint - kb.10-szeresére növekedett 1944 óta. Számos nagy létszámú akadémiai és minisztériumi vezetés alatt működő, nemesítéssel foglalkozó intézet, egyetem, főiskola és egyéb szervezet jött létre. A külföldi nemesítési eredmények alkotó jellegű átvétele, pozitív eredményei egyik alapját adják a magyar mezőgazdaság elismert eredményeinek, de a genetikai alapkutatás és az erre támaszkodó nemesítési munka egyelőre igen szűkkörű a feladatokhoz képest és nehéz kádergondokkal küzd.

Nem lenne tehát helyes, ha mai gondjaink forrását kizárólag a liszenkóizmus negatív hatásaiban keresnénk.

## A JELEN

A tudomány termelőerővé válásának korszaka a felsőoktatás, a kutatóképzés és az eredmények alkalmazásának minden ország specifikus igényeinek megfelelő új szinten történő átszervezését igényli. A magyar felsőoktatás, az MTA és a minisztériumok kutatási hálózatát az ötvenes években a szovjet példára hozták létre - egy világhatalom alapvetően más körülmények között kialakult, centralizált utasításokon alapuló tervezéssel irányított gazdasági rendszerében keletkezett szervezet mintájára. Nyilvánvaló, hogy a hazai új helyzetnek megfelelően radikálisan át kell gondolni mind a három főhatósághoz tartozó kutatási hálózat teljes rendszerét, szervezeti, támogatási, stb. szempontokból, tehát a felsőoktatási, az MTA és a minisztériumi nem felsőoktatási intézményekben működő kutatási-fejlesztési szervezetet !

Jelen helyzetünk - csupán a genetikai alapkutatás és képzés oldaláról megközelített - alapvető gondját felsőoktatási intézményeink, egyetemeink helyzete okozza. Felsőoktatásunkat az ötvenes évek elején átszervezték és a szaktárcákhoz csatolták (művelődésügyi, mezőgazdasági, egészségügyi). Az alaptudományok művelése alárendelt jelentőségűnek tűnik a gyakorlati orvoslás, föld-

művelés, állattenyésztés hétköznapijai szempontjából. A tudományegyetemeken a természettudományi karok kis intézetei (a KLTE-n a Genetikai és Mikrobiológiai Tanszék pár évvel ezelőtt létesült, 2-3 diplomással szinte helyiség és felszerelés nélkül) nem tudják betölteni a mai kor fejlődési üteme által megkövetelt oktatás, kutatás és képzés feladatait.

A kutatóintézeti hálózat nem elég nagy volumenű, hogy nélkülözni lehessen az egyetemen dolgozók kutatói munkásságát és arra nincs lehetőségünk, hogy a kutatóintézeti hálózatot a szükségletek mértékének megfelelően fejlesszük. Az egyetemek szerepe a szakmai utánpótlás miatt sem pótolható kutatóintézetekkel.

Sürgős feladatnak gondolom a genetika, de általában a korszerű biológiai felsőoktatás feltételeit megteremteni a szaktárcák együttműködésének - ha másképpen nem megy - felsőbb szintű összefogása, koordinálása révén. Meg kell oldani az Akadémia és a főhatóságok által fenntartott kutatóintézeti hálózat és a felsőoktatási tanszékek munkájának egyakarató irányítását, e szervezetek egybehangolt munkáját és káderpolitikáját biztosítani kellene; sokszorosára kellene növelni a posztgraduális képzésbe bevont fiatalok számát. Elengedhetetlen a nemzetközi kapcsolatok további elősegítése, bővítése.

A kutatások magas színvonala, korszerűsége, a fejlődés távlata, a nemzetközi tudományos életben való aktív részvétel (és némi anyagi megbecsülés) vonzani fogja a tehetséges fiatalokat. Az alaptudományok, így a genetika fejlesztésének is leghatásosabb módszere, ha sikerül az igazán tehetséges fiatalokat a tudomány felé irányítani. Alapkutatással viszont csak a legmagasabb fokon van értelme foglalkozni !

Kutató-fejlesztő tudományos munkára azonban égetően szükség van és erre kell irányítani az átlagos kutatókat. Ezek munkája közvetlenebbül tervezhető és szervezhető. Tekintettel arra, hogy nálunk az alapkutatással foglalkozók élénk és magas színvonalon álló külföldi kapcsolatokkal rendelkeznek, e réteg szélesítése mellett mindenáron gondoskodni kellene arról, hogy a kutató-fejlesztő (K+F) tevékenységünk is jó és nemzetközi színvonalat elérő hatásfokú, eredményességű legyen. Legmagasabb szinten kellene megvizsgálni, hogy miként vehetnénk részt nagyobb szervezetek által fenntartott vagy mostanában létesítendő, alkalmazott kutatással foglalkozó centrumok munkájában, irányításában.

Kétségtelennek tűnik, hogy a kiemelhető célok közé első helyen a genetika, ill. az alkalmazott genetika egyik kutatási-fejlesztési iránya, a nemesítés tartozik. Számos ad hoc bizottság és szervezet, ezek sorában - idejében és elsők között - az MTA is foglalkozott a mezőgazdasági genetika és a biotechnológia fejlesztésének feladataival. Ezekben a dokumentumokban hangot kaptak a genetika oktatásának, művelésének gondjai is, hiszen a biotechnológia központi, lényegi magját - a fejlődés jelen szakaszában - a molekuláris genetika, a génsebészet, génmanipuláció módszerei jelentik. Azt is hangsúlyoztuk azonban, hogy nem szabad megfeledkezni a klasszikus genetika párhuzamos művelésének szükségességéről, különösen a gyakorlati igények kielégítése végett.

---

Az előadás teljes anyagát a szerző a Magyar Tudomány szerkesztőségének küldte meg közlésre. (Szerk.)

## Kutatóink hosszú, nehéz gyermekkora

### A pályázati rendszer és a kutatásirányítás reformja

**H**azánk a reform ígézetében él. Ígézetében, mondom, mert annyi szó esik róla különböző fórumainkon, indulatos vagy csüggedt magánbeszélgetésekben, hogy lassan afféle mitikus, Godot-ra váró hangulat ejt bennünket rabul. Eljő a reform? Sikerül a reform? S e katartikus állapotban, a horizontot és egymást fürkészve, mintha elfelednők, hogy Godot-t nekünk kell megteremtenünk.

+

Kutatógárdánk zöme örömmel üdvözli a pályázati rendszert, mert azt reméli, hogy kiteljesedvén véget vet kutatóink túlhordott, nehéz gyermekkorának. A nehéz gyermekkor köznyelvünkben a problémás emberek magatartására jobb híján felhozott magyarázat. Kutatóink többsége problémás ember, de náluk a nehéz gyermekkor nem allegória, hanem a rideg való egy része. Ennek megértéséhez át kell tekintenünk, miként volt eddig.

**A** kutatói gyermekkor nem a valódi gyermekkorra esik, hanem az egyetem utáni évekre. A fiatal ember bekerül egy kutatóintézetbe, egyetemi tanszékre és elkezd dolgozni. Van neki nagy főnöke és kis fizetése. (Bocsánat, nem kívánok belemenni itt az anyagi megbecsülés kérdésébe, bár nemzetközi gyermetelegünk fontos tényezője.) Aztán növekszik a fiatal korban és bölcsességben, eléri a kisdoktori, majd a kandidátusi címet, sőt akár a nagydoktorit is, hiszen a TMB ebben aligha akadályozhatja meg. Közben már nem is olyan fiatal, mi több, középkorú, de ifjúságának himporát megőrzi számára boldog felelőtlensége. Az a fajta gyermeki ráhagyatkozás, hogy egy nagy család tagja, mely korholja és óvja, és melynek csúcsán áll pater (vagy mater) familias-ként a Vezető (Igazgató-Professzor), rövidítsük őt stílusosan VIP-nek. VIP egyszemélyi felelős, fájjon hát mindenért az ő feje, ezért állította e posztra és fizeti őt az állam.

**I**dilli kép! Ha ez az „univerzális fiatal” - őt pedig nevezzük UFI-nak - szereti VIP-et, akkor az utóbbi kiterjeszti rá atyai gondoskodását. Ekkor az sem okvetlenül baj, ha UFI kissé butácska vagy lustácska, estleg mindkettő, kompenzálják őt a VIP szárnyai alatt kikelt rámenős, harcosabb UFI-k, mert VIP szárnyaalja valóságos Nőé bárkája, belefér egy egész tudományos menaszéria, a lényeg az, hogy ne fúrják a bárkát. Mert ha UFI nem szereti VIP-et és viszont, az baj. De akár szereti, akár nem, azért élete végéig UFI marad: lényegi dolgokba nincs beleszólása, komoly döntésekre nem kényszerül, így esélye a kiemelkedésre vagy kiselejteződésre csekély. Kutatóintézeteink te-

le vannak ilyen, geriatricai bántalmakban szenvedő kamaszokkal, ősz-kopasz, tétova tekintetű UFI-kkal, akik orvul megöregedtek, mielőtt a tudományos felnőttiséget elérhették volna. Perszeverált kiskorúságuk első számú oka a VIP intézménye.

**F**élreértés ne essék, nem a főnöki hatáskör, a tudományos vezetés szükségességét vonom kétségbe. Vallom, hogy erőskezdő, szugesztív vezető nélkül nincs eredményes csapatmunka. Csupán azt a szemléletet - gyakorlatot tartom tévesnek, amely e hatáskört első-sorban az intézetvezetőre bízta. Alapvető hiba! A tudományos kutatás valós egysége a csoport, a csapat (team), nem pedig a tanszék vagy az intézet. Ez képezhet csak koherens egészet tematikai, szervezési, pénzügyi és értékelési szinten egyaránt. Előfordulhat ugyan egységes intézet vagy tanszék is, de csak átmenetileg; előbb-utóbb elkerülhetetlenül részekre szakad, egymással konkurráló, tematikailag elhatárolódó csoportokba tömörül. Ezt a folyamatot lehet ostorozni, lehet a régi szép „nagy család” korszakot vissza-sírni, csak egyet nem lehet: ezen kártevés nélkül változtatni. Ez ugyanis nem elfajulás, hanem a dolgok természetes rendje: a fiatalok felnőnek és felnőtt életet akarnak élni.

De vajon van-e erre esélyük?

A pályázati rendszer bevezetésével esélyeik javultak, bár ezzel még nem mondtunk sokat. Az első nagy pályázati kampány, az AKA, OTKA, OKKFT lezajlása után javában folyik az értékelés: hogyan lehetne jobban? Számos vélemény és javaslat hangzott el már, és kidomborodtak a gyengék: a kisország jellegből fakadó érdekkapcsolati átszövődöttség, valamint a kiosztható támogatás elégtelen volta, főként devizában, legalábbis a természettudományok területén, amin nem segítenek az aránytalanul nagy bürokratikus terhek. Csak remélni merjük, hogy ezek gyerekbetegségek, a nehéz kutatói gyermekkorból való kinövés szervezeti szimptomái. Azt is csak reméljük, hogy a pályázati rendszer folyamatossá válik és volumenében növekszik. Ez gazdaságunk függvénye, amin az alapkutatás, sajnos, vajmi keveset segíthet. Nem az alapkutatók országos problémák iránti közömbösségéből fakad ez, hanem tevékenységük jellegéből. Az alapkutatásnak - miként a diákok alma(stb.)-szüret akciójának - nem lehet feladata gazdasági mérlegünk helyrebillentése. Ezt a hivatásbeli termelési ágazatoktól kell elvárunk. Végezze mindenki a saját dolgát, azt viszont jól.

**A** kérdés most már az, vajon kutatásirányításunk pályázati rendszerrel megfejelt jelen gyakorlata megfelelő keretet biztosít-e arra, hogy az alapkutatás az adott szűkös viszonyokhoz mért leghatékonyabb módon folyjék? Válaszunk, sajnos, nemleges. Ezt a keretet ugyanis belső ellentmondás feszíti: az egyszemélyi vezető (VIP) intézménye és a pályázati rendszer logikailag nem egyeztethető össze. Könnyű ezt belátni. A kutatási támogatást VIP felett álló tudományos bizottságok, lényegében a legfelső tudományos vezetés bízta a témavezetőkre, VIP tehát azt nem bírálhatja felül. Ha viszont továbbra is ő a felelős az intézetért minden - szakmai-pénzügyi - vonatkozásban, akkor lelkiismeretes ember létére bele kell szólnia a dolgokba. Ám ha beleszól, lényegében felülbírál. Erre mondják, hogy a huszonkettes csapdája.

---

Friedrich Péter gondolatébresztő tanulmányából csak részletek közzétételére volt most lehetőség. A „nyitottság” és az „átalakítás” jegyében folytatni fogjuk. (Szerk.)



# BOREK ERNŐ

## (1911 – 1986)

141

**A**ligha tévedek, ha azt gondolom, hogy BOREK ERNŐ szakmai munkásságát hazai biokémikus társadalmunknak csupán vékony rétege ismeri. Minden bizonnyal még kevesebben vannak azok, akik tudják, hogy ez a kiváló biokémikus magyar származású és mindig hozzánk tartozónak vallotta magát. Kevésbé ismerjük Borek Ernőt annak ellenére, hogy a biokémia több területén, elsősorban azonban a nukleinsavakkal kapcsolatban végzett úttörő munkásságának elismeréseként 1984 óta a Szegedi Orvostudományi Egyetem díszdoktora volt. Úgy gondolom, hogy az elvesztése felett érzett megrendülés kötelességünké teszi a róla való megemlékezést és - egyuttal munkásságának - sajnálatosan - kései bemutatását is.

Borek Ernő Nyírcsászáriban született és 14 éves koráig él szüleivel Magyarországon. A nehéz gazdasági és politikai viszonyok következtében vándorolt ki családjával az Egyesült Államokba. Iskoláit New York-ban végezte s itt fordult érdeklődése a biológiai kémia felé. A Ph.D.fokozatot a Columbia egyetemen szerezte meg. New York város Egyetemének kémiai tanszékén 1934-től 1969-ig dolgozott, 1959-től professzori minőségben. 1969-ben meghívást kapott a Colorado Egyetem orvosi központja mikrobiológiai tanszékére. Ennek a tanszéknek haláláig professzora volt.

Borek Ernő igen széles körű biokémiai érdeklődését jellemzi, hogy többek közt behatóan foglalkozott a koleszterin bioszintézisével, az ultraibolya besugárzás biokémiai hatásával - Borek-Ryan effektus -, a baktériumokban végbemenő DNS-károsodás és repair vizsgálatával, az RNS szintézis szabályozásával, a tRNS metilezésével. A tRNS metilezési mechanizmusának és anyagcseréjének felderítését haláláig folytatta - abban a reményben, hogy módszert dolgozhat ki a daganatos elváltozások korai diagnosztizálására. Borek munkatársaival a hatvanas évek végén fedezte fel azt, hogy a daganatos sejtekben rendellenes metilező enzimek léteznek, amelyek specifikus tRNS-ek kialakulására vezetnek. Ezeknek a tRNS-eknek az anyagcseréje következtében a metilált nukleozidok koncentrációja a daganatos megbetegedésben szenvedő emberek (és kísérleti állatok) vizeletében a normálnál magasabb. Ezek az eredmények és a rájuk épülő további vizsgálatok, nemkülönben a megfelelően kialakított technológiai eljárás alapul szolgálhat a jövő tömeges rákszűrésének.

Borek Ernő szakmai fejlődését az új iránti fogékonysága mellett a különböző neves kutatóműhelyekben végzett munkája is előmozdította. Így például a párizsi Pasteur intézetben együtt dolgozott Lwoff-val és Monod-val.

**T**öbb mint 120 tudományos publikációján kívül a tudományos világ több, a biokémiát népszerűsítő könyvét is számon tartja: Man, the Chemical Machine (1952), The Atom Within Us (1961), The Code of Life (1965), The Sculpture of Life (1973). Közülük a The Atom Within Us-t több világnyelvre lefordították és 1961-ben mint a legjobb tudomány népszerűsítő művet Thomas Alva Edison

Foundation díjjal tüntették ki. Borek Ernő eredményeit a biokémiai közvélemény kitüntetésekkel is elismerte. Így elnyerte a Finn Biokémiai Egyesület érdemérmét, a Townsend Harris emlékérmét. 1977 - 1985 között az AMC Cancer Research Center molekuláris biológiai részlegének elnöki tisztét töltötte be. Egyik legnagyobb tudományos és emberi elismerésének mégis azt tartotta, hogy szülőhazája egyik orvostudományi egyetemén díszdoktori címmel tüntették ki.

Borek Ernőre mint közülünk való, küzdelmes életutat megtett és a tudományos előrehaladásért áldozatokra is mindig kész, nagy műveltségű emberre fogunk emlékezni.

GUBA FERENC

## INTERNATIONAL AND OTHER MEETINGS

1987

**International Symposium on "Membrane Lipids - Metabolism and Organization"**,  
Varna, Bulgaria, 1-4 October 1987  
Info: Prof K Koumanov, Central Laboratory of Biophysics, 1113 Sofia, Bulgaria.

**XIIth European Symposium on "Hormones and Cell Regulation"**,  
Ste-Odile (near Strasbourg), France, 5-8 October 1987  
Info: Profesor E Carafoli, Laboratorium für Biochemie, ETH-Zentrum, CH-8092 Zurich, Switzerland.

**International Symposium on Food Protein**,  
Balatonszemes, Hungary, 6-10 October 1987  
Info: MTESZ, Hungarian Biochemical Society, "Protein Symposium", H-1368 Budapest, P O Box 240, Hungary.

**Symposium on "Molecular Biology of Brain and Endocrine Peptidergic Systems (Gene Expression and Biomedical Applications)"**,  
Montréal, Canada, 13-16 October 1987  
Info: Dr Michel Chrétien, 110 Pine Avenue West, Montreal, Canada H2W 1R7.

**Workshop on Biotechnical Applications of Membrane Studies**,  
San Sebastian, Spain, 18-23 October 1987  
Info: F M Goñi, Dpt Biochemistry, Univ Basque Country, P O Box 644, 48080 Bilbao, Spain.

**Electrophoresis Forum '87**,  
München, FRG, 26-28 October 1987  
Info: Prof B J Radola, Technische Universität München, D-8050 Freising-Weihenstephan, FRG.

**3rd Annual Symposium of the Biological Council on Biotechnology. "Hazard of Biotechnology: Real or Imaginary"**,  
London, England, 14-15 December 1987  
Info: Professor P N Campbell, Department of Biochemistry, The Middlesex Hospital Medical School, Cleveland Street, London W1P 6DB, England.

1988

**11 Internationale Tagung "Biochemische Analytik 88"**  
München, FRG, 19-22 April 1988  
Info: Ulrike Arnold, Nymphenburger Str 70, D-8000 München 2, FRG.

**6th Mediterranean Congress of Chemotherapy, Taormina-Giardini Naxos, Italy, 22-27 May 1988**  
Info: Scientific Secretariat of 6th Mediterranean Congress of Chemotherapy, Institute of Microbiology, Via Androne, 81-95124 Catania, Italy.

**7th General Meeting of the European Society for Neurochemistry**,  
Göteborg, Sweden, 12-17 June 1988  
Info: ESN Meeting Secretariat, Kongresshuset AB, Ostra Hamngatan 45, S-411 10 Göteborg, Sweden.

**18th Linderström-Lang Conference on "Aspartic Proteinases"**,  
Elsinore, Denmark, 4-8 July 1988  
Info: Dr Bent Foltmann, Institute of Biochemical Genetics, University of Copenhagen, Øster Farimagsgade 2A 4, 1353 København K, Denmark.

**Biochemistry of Chemical Carcinogenesis (a Satellite Symposium of the 14th International Congress of Biochemistry)**,  
Prague, Czechoslovakia, 6-9 July 1988  
Info: Dr Jan Hradec, Department of Molecular Biology, Research Institute of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 186 71 Prague 8 - Bulovka, Czechoslovakia.

**14th International Congress of Biochemistry, Prague, Czechoslovakia, 10-15 July 1988**  
Sponsored by IUB  
Info: 14th International Congress of Biochemistry, 166 50 Prague 6, Czechoslovakia.

**14th International Conference on Yeast Genetics and Molecular Biology**,  
Espoo, Finland, 7-13 August 1988  
Info: Tarja Koistinen, Research Laboratories Alko Ltd, POB 350, SF-00 101 Helsinki 10, Finland.

## Youth Travel Fund

Applicants should normally (a) be, or have been, a student at an institution of higher learning in a country where there is a FEBS constituent Society; (b) be a member of a FEBS constituent Society; and (c) be under the age of 31 years at the time of the Course.

Awards will only be made to persons travelling from another country to attend an Advanced Course sponsored by FEBS either alone or jointly.

The amount of the award shall be related to the distance from the applicant's place of work to the venue of the Course.

The awards shall be made by the Treasurer in consultation with the Course Organizer.

# HIREK ÉS ESEMÉNYEK

## SÜMEG, 1987

Május 13-17 között már a 17. Membrán-Transzport Konferencia került megrendezésre - egyben ez volt a jubileumi, tizedik Sümegen megrendezett ülés. A szép hagyományokkal rendelkező összejövétel, amelynek hazánkban (sajnos) különlegessége, hogy a legkülönbözőbb MOTESZ és MTESZ társaságok, valamint az MTA Orvosi Tudományok Osztálya egymással karöltve rendezi, most is igazán hasznosnak és kellemesnek bizonyult. A szakmai programok közül az első nap délelőttjén T. CLAUSEN dán professzor „Na, K-pumpa szabályozása vázizomban” c. kitűnő előadása jelentette a bevezetést, majd a növényi membránok transzportfolyamatairól hallhattunk egy csokornyit előadást. A második napon a DOTE I. Belklinika Kutató Laboratóriumának munkabeszámolóit, a harmadik nap a szervezet ionháztartását tárgyaló, a negyedik napon a vér-liquor közötti transzportfolyamatokat bemutató előadások alkották a központi programot. A hagyománynak megfelelően délutánonként poszter-előadások, majd a poszterek értékelése következtek.

Az idei konferencia szervezői, a DOTE I. Belklinika munkatársai különleges meglepetéssel is szolgáltak: egyik este a sümegi plébániatemplomban orgona-fuvola-cselló kamaraestet adtak a közönség (és persze önmaguk) legnagyobb gyönyörűségére. A jubileumi sümegi ülésnek megfelelően Szollár Lajos, a konferenciák fő szervezője és örök hangadója, „Az Hártyászok Nagymestere”, illetve „Lovagja” címet adományozta a munkánkat évek óta segítő és lehetővé tevő szervezőknek.

SARKADI BALÁZS

Az ezévi FEBS PÁLYÁZATOKAT DÉNES Géza, Egyesületünk elnöke, ANTONI Ferenc és FRIEDRICH Péter, Egyesületünk alelnökei, továbbá GUBA Ferenc, FARAGÓ Anna, ALKONYI István, JENEY András, SARKADI Balázs és MOLNÁR János bírálták el. A következő tagtársaink pályázatát javasolták támogatásra:

DÓRY István, MTA Mg. Kutatóintézet, Martonvásár, KAPUI Zoltán, KELEMEN Gabriella és KOVÁCS Marianna CHINOIN, LIGETI Erzsébet SOTE Élettani Intézet, OROSZ Ferenc MTA SzBK Enzimológiai Intézet, PINTÉR Marianna MTA SzBK Enzimológiai Intézet és POGÁNY Gábor SOTE I. Kórbonctani és Kíséleti Rákkutató Intézet.

## MEETINGS OF CONSTITUENT SOCIETIES

### 623rd Meeting of the Biochemical Society

20-23 July 1987,

England: University of Kent at Canterbury Society and Group Colloquia on: Fidelity of Gene Expression; Structures, Antigenicities and Functions of Proteoglycans; Recovery and Reactivation of Recombinant Proteins; Lipid Metabolism in Diabetes; Organization and Function of the Endoplasmic Reticulum; Enzymes with Active-Site Redox-Active Disulphide Bonds; Novel Approaches to the Study of Enzyme Substrate and Receptor Interactions; Biochemistry of Xenobiotics in Non-Mammalian Species; The Enzymology of  $\beta$ -Oxidation - Southern Regional Group Predoctoral Students Meeting; Colworth Medal Lecture by G Winter (Cambridge); BDH Medal Lecture by D Robinson (KQC, London), FEBS-Ferdinand Springer Lecture by D Stehelin (Lille). Poster Free Communications.

### 624th Meeting of the Biochemical Society

22-25 September 1987,

Ireland: University College Dublin Society and Group Colloquia on: Molecular Biology of Hormone Action; Biogenesis of Organelles and Membrane Proteins; New Developments in Immunoblotting and Associated Detection Systems; Postgraduate Education; Recent Developments in Receptor Analysis; Novel Enzymes and Cofactors; Royal Irish Academy Lecture by D T Elmore (Belfast); Irish Area Section Lecture by V Massey (Michigan); Irish Area Section Predoctoral Students Meeting and Special Lecture by A R Fersht (London). Poster Free Communications.

### 625th Meeting of the Biochemical Society

16-18 December 1987,

England: Charing Cross and Westminster Medical School, London Society and Group Colloquia on: Biochemistry of Alcohol; Skin; Glycoconjugates of Mammalian Parasites; Phospholipases, Fatty Acids, and Membranes; Model Membranes; The Role of Ion Fluxes in the Biochemistry of Excitable Cells; Regulation of Blood Flow; Biosensors/Biomembranes; Neurochemical Group Open Meeting. Jubilee Lecture by M A Atassi (Houston), Morton Lecture by J N Hawthorne (Nottingham). Poster Free Communications.

### 626th Meeting of the Biochemical Society

12-15 April 1988,

England: Sheffield Society and Group Colloquia on: Molecular Recognition; Structure and Function of Fc Receptors; Nicotinamide Nucleotide

Dependent Enzymes; Metals and Molecular Recognition; Mechanisms of Hormone and Neurotransmitter Selection; Biochemical Approaches to the Therapy of Rheumatoid Arthritis. Poster Free Communications.

### 627th Meeting of the Biochemical Society

20-22 July 1988,

England: Nottingham Group Colloquia and Society Annual Symposium on: Gene Expression: Regulation at the RNA and Protein Levels; Functions of Carbohydrates; Dynamic Properties of Biomolecular Assemblies; Lipid Metabolism in Diabetes; Application of Recombinant DNA Technology to Studies of Metabolic Regulation; Biochemistry of Alzheimer's Disease. Poster Free Communications.

### The Biochemical Society 28th Harden Conference on "Collagen".

6-11 September 1987, England: Wye College

### The Biochemical Society 29th Harden Conference on "Regulation of Plant Gene Expression".

11-16 September 1987, England: Wye College.

Info: The Meetings Officer,  
The Biochemical Society, 7 Warwick Court,  
London WC1R 5DP, UK.

### 1-4 September 1987, France: Lyon Société de Chimie Biologique XIVe Forum des Jeunes Chercheurs

Info: G Pellon, XIVe Forum Jeunes Chercheurs, Universit  Lyon I, 43, Bd du 11 novembre 1918, 69622 - Villeurbanne Cedex, France.

### 16-18 September 1987, Poland: Bialystok 23rd Annual Meeting of the Polish Biochemical Society

Info: Professor Edward Bankowski, Department of Biochemistry, Medical Academy, ul. Mickiewicza 2, 15-230 Bialystok 8, Poland.

### 27-30 September 1987, FRG: Erlangen Die Herbsttagung der Gesellschaft für Biologische Chemie

Info: Sekretariat GBCh-Herbsttagung 1987, Prof Dr E Schweizer, Lehrstuhl für Biochemie der Universität Erlangen, Staudtstrasse 5, D-8520 Erlangen, FRG.

### 27-30 September 1987, Spain: Malaga XIV Congreso Nacional de Bioqu mica

Info: Catedra de Bioqu mica, Facultad de Ciencias, Campus de Teatinos, 29071-Malaga, Spain.

Printed in VN MON IOJ Czechoslovakia

## FEBS PUBLICATIONS

### European Journal of Biochemistry

Orders to Springer-Verlag, Heidelberger Platz 3, D-1000 Berlin (West) 33, or to Springer-Verlag New York Inc, 44 Hartz Way, Secaucus, NJ 07094, USA.

**Member price:** Members of FEBS constituent Societies or Biochemical Societies overseas are entitled to receive the journal at the reduced rate of DM 520 (about a quarter of the regular rate) plus carriage charge.

### FEBS LETTERS

Published by Elsevier on behalf of the Federation of European Biochemical Societies

FEBS Letters, published bimonthly, contains concise research reports, as well as topical mini-reviews, meeting reports, commentaries and hypotheses in biochemistry, biophysics and molecular biology. **Managing Editor:** Professor Giorgio Semenza, Laboratorium f r Biochemie, ETH-Zentrum, Universit tstrasse 16, CH-8092 Zürich, Switzerland  
Subscription Information - 1987: Vols 209 - 223 (15 volumes in 30 issues)

**Institutional Subscription** - US\$ 1282/Dfl 3180  
ASBC and JBS Members Subscription - US\$ 716.75/Dfl 1777.50. Prices include postage and handling. Member subscriptions are for personal use only and should not be made available to institutions and laboratories; prepaid orders should be sent directly to the Publisher: Elsevier Science Publishers, PO Box 211, 1000 AE Amsterdam, The Netherlands.

### INDEX OF BIOCHEMICAL REVIEWS

FEBS Letters' annual Index of Biochemical Reviews lists titles, authors and sources of reviews and lectures from a large range of publications in related biological sciences. Entries are indexed under subject headings to serve the research and teaching interests of all biochemists, biophysicists and molecular biologists. Inside Europe, DM 35.00 per copy. Outside Europe, US\$ 20.00 per copy. Remittance, payable to 'FEBS', must accompany orders. Prices include airmail where applicable. **Separate indexes for 1980, 1981, 1982, 1983, 1984 and 1985** may be purchased from: Professor H R V. Arnstein, Department of Biochemistry, King's College, Strand, London WC2R 2LS, England.

The FEBS Bulletin is compiled by

Professor Jan Škoda  
Institute of Organic Chemistry  
and Biochemistry  
Czechoslovak Academy of Sciences  
Flemingovo 2  
166 10 Prague 6  
Czechoslovakia

to whom items for inclusion  
in final form should be sent