

BIOKÉMIA

1987. XLII

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, Szász Ilma

Felelős szerkesztő : Bagdy Dániel
Technikai szerkesztő : Szabóné, Bagdy Erzsébet

A tartalomból :

A Scientific Odyssey
An appreciation of ALBERT SZENT-GYÖRGYI

Szakmai továbbképzés a biokémiában

Nagy molekulájú glikokonjugátok kémiája és élettani szerepe

FEBS kongresszus Ljubljában

Beszámolók nemzetközi tudományos találkozóról
Hírek és események

Contents

A Scientific Odyssey
An appreciation of ALBERT SZENT-GYÖRGYI

The process of graduate education

Chemistry and physiological role of glycoconjugates
with high molecular mass

Environmental biochemistry at the Dept. of Biochemistry,
'József Attila' University, Szeged

18th FEBS Meeting Ljubljana '87

Reports on international meetings
News and events

E számunk szerzői :

H.F. Bradford Dept. of Biochemistry, Imperial College, London

Dénes Géza MTA Központi Kémiai Kutató Intézete

Dux László Szegedi OTE Biokémiai Intézete

Elődi Pál Debreceni OTE Biokémiai Intézete

Huszti Zsuzsa Semmelweis OTE Gyógyszerhatástani Intézete

Kovács Kálmán Szegedi OTE Orvosi vegytani Intézete

A.H. Mehler Howard Univ. College of Medicine, Dept. of Biochem., Washington, U.S.A.

Moczár Elemér Lab. de Biochimie du Tissue Conjonctif, Faculte de Med. Univ. Paris

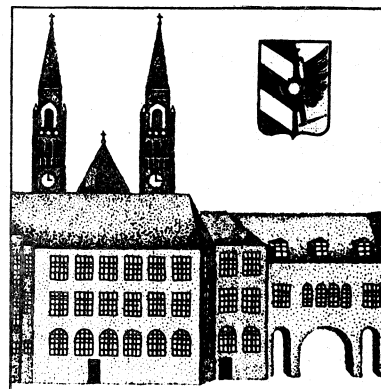
Nemcsók János József Attila Tudományegyetem Biokémiai Intézete

Szentirmai Attila Kossuth Lajos Tudományegyetem Mikrobiológiai Intézet

Vincze János Kolozsvár

Bagdy Dániel Gyógyszerkutató Intézet KV.

50TH ANNIVERSARY
OF THE NOBEL PRIZE OF
ALBERT SZENT-GYÖRGYI



Biochemical Society

Vol. 9 No. 2



Bulletin

June 1987

OUR current generation of biochemists has been privileged to know and feel the influence of many of the giants who stood witness to the birth of Biochemistry, and its energetic rise since the dawn of this century. Sadly, and inevitably, that number is dwindling. Albert Szent-Györgyi, one of those colossi, died quietly at his home on Penzance Point in Woods Hole, Cape Cod, Massachusetts on Wednesday, October 22nd 1986. His long life had been moulded by many turbulent and often exciting phases in biochemistry and world events. He had worked in the heady, enthusiastic, atmosphere of the Gowland Hopkins Laboratory of Biochemistry in Cambridge in the late 1920s, and after an eventful period, both scientific, personal and political in Hungary, he moved to Woods Hole on Cape Cod, Massachusetts in the summer of 1947 to begin another of his several scientific lives. He said to a newspaper reporter there when he arrived—"I intend to stay for some time. It is very beautiful here"—and stayed for 40 years. He was awarded the Nobel Prize in 1937 for studies of cellular respiration and the isolation of Vitamin C, and received a legion of other medals, honorary degrees, and distinctions, including the Lasker Prize in 1954.

Albert Szent-Györgyi von Nagyrápolyt was born into a moderately wealthy, land-owning family of minor aristocrats in Budapest on September 16th 1893. His mother, Josephine Lenhossek Szent-Györgyi, came from a family of scientists and musicians. In fact, his first research paper, on the histology of anal epithelia, was published whilst he was working in the laboratory of his uncle Mihály Lenhossek, a noted histologist. He was a first-year medical student in Budapest at the time. In his third year, World War I broke out and he joined the medical corps at the Italian and Polish fronts, receiving the Silver Medal for valour. After

A Scientific Odyssey
An appreciation of
ALBERT SZENT-GYÖRGYI



Albert Szent-Györgyi in the 1930s.

three years service he became disillusioned with war, and shot himself in the arm so that he could return to his medical studies, which he completed in 1917, at the age of 24.

As the war continued, he resumed military service in the army's bacteriological laboratories. His objections to risky experiments being carried out on Italian prisoners of war resulted in his being drafted to a zone of malarial swamps in northern Italy where life expectancy was very short. Saved by the collapse of the war in 1918, he decided to sharpen his visible scientific talent by

working as a pharmacology assistant to Professor Mansfield in the University of Pozsony (now Bratislava), a city which was shortly to become part of Czechoslovakia under the treaty of Versailles when the communists briefly took over Hungary. At this time, the wealth and property of the Szent-Györgyi family in Budapest was all lost, and their positions of influence and power were curtailed.

A move to Holland

Thus it was that Szent-Györgyi set out in 1919, self-

financed, to learn physiology with Armin von Tschermak in Prague, and cell physiology with Michaelis in Berlin. He had started training in tropical medicine at the Hamburg Tropical Hygiene Institute with a view to earning a living in this discipline when, at the Dutch Physiology Society Meeting in Hamburg, he was unexpectedly offered a vacant salaried post as a pharmacology assistant in Holland at the University of Leiden, by Professor Storm van Leeuwen. He stayed here for two years before moving in 1921 to Groningen as assistant in physiology to Professor H. J. Hamburger.

It was during his years in Groningen between the ages of 28 and 32 that Szent-Györgyi began to develop his knowledge, ideas and interests in chemistry and biochemistry. The great biochemical issue of the twenties and thirties was how tissues oxidised foodstuffs to yield energy. Was it by activation of oxygen by an iron-containing enzyme, 'Atmungsferment', as was claimed by Otto Warburg, or was it as a result of activation of the hydrogen of the substrates by Thunberg's dehydrogenases, as contended by Heinrich Wieland.

Szent-Györgyi became very interested in these mechanisms of biological oxidation and he started work on dehydrogenases and the role of dicarboxylic acids in aerobic oxidation. Using methylene blue as hydrogen acceptor in a cyanide poisoned system, he was able to show that both oxidation and reduction were involved in oxidative metabolism of dicarboxylic acids.^{1,2} He was to make discoveries of considerable consequence in this field, particularly in the next decade.

Convinced that "there is no basic difference between man and the grass he mows" Szent-Györgyi took to working with plant tissue, to pursue his special interest in quinones as hydrogen carriers, catechol oxidase and 'peroxidase' in plant respiration. Using plant

juices, he found a delay occurred in the oxidation of added benzidine. He predicted that this was due to the presence of a strong reducing agent in those plants which contain peroxidases. He proceeded to demonstrate that the same reducing agent was present in adrenal glands.^{3,4} This agent was later shown to be ascorbic acid.

An uncertain future

Shortly after, in 1926 an old man, Hamberger died and the laboratory veered away from chemistry towards psychology under the new Head of Department; Szent-Györgyi was encouraged to leave. At that point he could see no future for himself in science and prepared to change his career direction.

As a last fling, he attended the International Congress of Physiology in Stockholm, where he was amazed to hear the President, Sir Frederick Gowland Hopkins, refer to his work on biological oxidation processes several times in his presidential address. He introduced himself to Hopkins, who immediately took to him. As a result Hopkins invited Szent-Györgyi to work in Cambridge on a Rockefeller Fellowship. When in 1927 he arrived, he set to work with his usual dynamism in an attempt to isolate the plant reducing agent he had discovered in Groningen. Joseph Needham, a contemporary of Szent-Györgyi at Cambridge has said—"When research was going well, he would come bouncing into the lab in the morning, very spry and full of life, but when work was going badly, he would come in 'on crutches'. Thus, you could always tell whether work was going well or not".

Ignose or Godnose

Szent-Györgyi eventually managed to crystallise the redu-

cing agent from the juice of oranges, lemons, cabbages, and also from adrenal glands. In fact, he spent a year (1931) in the laboratory of Dr. E. W. C. Kendall (later to receive the Nobel Prize for isolating cortisone from adrenals) in the Mayo Clinic in Rochester, Minnesota, preparing 25 gm. of the reducing agent from cartloads of adrenal glands collected from the local slaughter houses. At that time, its structure was unknown, but it was known to be related to sugars, so he proposed the name 'Ignose' to convey his ignorance and then 'Godnose', for his compound, but the Biochemical Journal stamped on this frivolity, and the name 'hexuronic acid' was coined instead, at Sir Arthur Harden's suggestion. After all, Szent-Györgyi did know its empirical formula ($C_6H_8O_6$),⁴ and that it had six carbons and was acidic.

Szent-Györgyi was awarded a Ph.D. degree by Cambridge University in 1930 for his researches on 'hexuronic acid', though at that time he only dimly saw its potential importance. With the larger quantity isolated from adrenal glands in America now available, Sir Norman Haworth, the great carbohydrate chemist, undertook the detailed analysis of the structure and constitution of 'hexuronic acid' at Birmingham University in 1931. However, it was not until later, after Szent-Györgyi had returned to Hungary, that its true nutritional significance as a vitamin was discovered.

Return to Hungary

He reluctantly left Cambridge for troubled Hungary in 1932 and was appointed to the Chair in Medical Chemistry in Szeged. His outspoken antifascist views made it difficult for the conservative University of Budapest to employ him in the political climate of the time. In Szeged he continued his studies on oxidative processes in tissues with great success. By this

time David Keilin, whom Szent-Györgyi had known in Cambridge, had shown the widespread existence of the various cytochromes and their key involvement in aerobic oxidation processes. Warburg's 'Atmungsferment' enzyme was shown to be identical with cytochrome oxidase, and by 1939 Keilin and Hartree had demonstrated that the cytochromes acted as a linear chain of carriers in the mitochondrion, which could be reduced by dehydrogenases, and were linked to oxygen. Szent-Györgyi and his colleagues, using methylene blue as hydrogen acceptor in cyanide- or arsenic-poisoned minced muscle tissue, demonstrated the importance of dehydrogenases in aerobic oxidation.^{1,2,5-10}

Employing Quastel's inhibitor of succinate dehydrogenase (i.e. malonate), they also showed that succinate, fumarate, malate and oxaloacetate catalysed oxidation of carbohydrates, with fumarate playing a pivotal role.¹¹⁻¹⁵ On the basis of these findings they proposed that energy metabolism flowed through glycolysis and on through pathways linking these dicarboxylic acids, via their respective dehydrogenases to oxidation by cytochrome oxidase, thus demonstrating the "marriage of the fermentation and the oxidation of carbohydrates"^{16,19} (Szent-Györgyi's "catalytic cycle").

This work was of fundamental importance and it laid the basic metabolic pathway which was shortly afterwards to be turned neatly into the well known cycle via citrate and 2-oxoglutarate by Hans Krebs. For this reason it is sometimes known as the Szent-Györgyi-Krebs cycle. Thus, Ernest Baldwin²⁰ in his "Dynamic Aspects of Biochemistry" (1947) was able to say "The foundations of our present knowledge of aerobic metabolism were laid by Szent-Györgyi using minced pigeon-breast muscle as his material". Indeed the Nobel Prize

awarded to him in 1937 cites these discoveries among others (see below).

He began to work on a fluorescent yellow dyestuff of "splendid yellow luminescence", but without a spectroscope, Szent-Györgyi was unable to describe its detailed properties,^{13,16-18} though he suspected its central role in aerobic metabolism because of its reversible reducibility. He called it 'Cytoflav',¹³ but it was later, after the detailed structural and synthesis work of Kuhn and Karrer, to be known as Riboflavin or Vitamin B₂, which gives rise to the flavoproteins and the coenzymes FAD and FMN.

In this period, he also isolated a compound containing adenylic acid which functioned as a coenzyme with respect to lactate dehydrogenase.^{13,16,18} Unfortunately, he was unable to chemically characterise his product more fully because of the restricted availability of key reagents. Warburg, and Christian, and von Euler shortly afterwards isolated the pyridine nucleotide coenzymes I and II (NADH and NAPH) which were almost certainly what Szent-Györgyi had also isolated.

The Vitamin C story gained critical momentum following the visit to Szeged of Dr. J. Svirbely, an American-born Hungarian with considerable experience of Vitamin C and scurvy. He tested 'hexuronic acid' for its antiscorbutic properties and found that 1 mg administered daily was enough to protect a guinea pig against scurvy for 56 days.²¹ Thus, 'hexuronic acid' was reborn as Vitamin C, as Szent-Györgyi had suspected after noticing the remarkable similarity in their distribution in the plant and animal worlds. He contacted Haworth in Birmingham and they agreed to rename 'hexuronic acid' as 'ascorbic acid'. The problem after that, for the progress of ascorbic acid as a dietary supplement and treatment for scurvy, was its limited availability.

GENETIC APPROACHES TO OVERPRODUCTION PHYSIOLOGICAL ASPECTS OF OVERPRODUCTION BIOENGINEERING ASPECTS OF OVERPRODUCTION

Dr. Jaroslav Spížek

Scientific Secretary of the Organizing Committee

O M P - 1988

Institute of Microbiology
Czechoslovak Academy of Sciences

Videňská 1083
142 20 Prague 4
Czechoslovakia

INSTITUTE OF MICROBIOLOGY
CZECHOSLOVAK ACADEMY OF SCIENCES,
PRAGUE, CZECHOSLOVAKIA

in cooperation with the
CZECHOSLOVAK SOCIETY FOR MICROBIOLOGY

would like to invite you cordially to the
2nd International Symposium on

OVERPRODUCTION OF MICROBIAL PRODUCTS
to be held in České Budějovice from July 3 to July 9, 1988

ases) concerned with the oxidation-reduction state of these cancer cells.^{32,33} Naturally occurring methoxyquinones and benzoquinones are identified as central in these processes of free radical generation and electron transfer and the action of *Adriamycin*, as quinone-based anti cancer drug, was postulated to work through production of semiquinone free radicals.³³ Ascorbate itself appears to be involved in the control of free radical generation, thus bringing Szent-Györgyi's research, in a full circle, back to Vitamin C after 60 years along an exciting trail.



Albert Szent-Györgyi in his laboratory at Woods Hole in 1981.

He has always given firm support to causes of the left, and marched in protest against the Vietnam war during Vice-President Humphrey's visit to Woods Hole in 1967. His amazement at the self-destructive instinct of man was colourfully expressed in his book³⁴ *The Crazy Ape* (1970), whilst *Science, Ethics and Politics* (1962)³⁵ embodies his thoughts on the social responsibilities of scientists.

Albert Szent-Györgyi was always a fit, healthy and active man. He would regularly swim half a mile or so in 'The Hole', the water passage which runs between

the tip of Woods Hole and the Elizabeth Islands where there is a considerable tidal swell, and went sea fishing, water skiing, and was riding a motor cycle until well into his eighties. At this time, he attended the laboratory at least five days a week, usually driving himself. Right up to a few months before his death at 93 years, he was being driven once or twice a week to the laboratory by his wife Marcia. October 22nd 1986 brought to a close a career of great successes, unstoppable enthusiasm, and defiance, which had spanned almost the entire 20th Century.

H. F. BRADFORD
Department of Biochemistry,
Imperial College, London

Acknowledgement

I should like to thank Dr. Jane McLaughlin, for consultation and advice on this manuscript.

References

- Szent-Györgyi, A. (1924) On the mechanism of succinate and paraphenylenediamine (benzidine) oxidation. A contribution to the theory of cell respiration. *Biochem. Zeitschrift* 150, 195-210.
- Szent-Györgyi, A. (1925) Cell respiration: (2) The mechanism of oxidation of lactic acid; (3) Attempts at oxidation using synthetic cofactors. *Biochem. Zeitschrift* 157, 50-84.
- Szent-Györgyi, A. (1927) The chemistry of the adrenal cortex. *Nature (Lond.)* 119, 782-783.
- Szent-Györgyi, A. (1928) Observations on the function of peroxidase systems and the chemistry of the adrenal cortex. Description of a new carbohydrate derivative. *Biochem. J.* 22, 1387-1409.
- 8. (Ambrus, P.), Banga, I., (Schneider, L.) and Szent-Györgyi, A. (1931) On the influence of cyanide on tissue respiration; On the influence of arsenous acid on tissue respiration; Contributions to the methodology of oxygen use. The respiratory quotient and methylene blue reduction by tissues and yeast; On the importance of lactic acid for the respiration of minced heart muscle. *Biochem. Zeitschrift* 240, 454-479.
- Banga, I., Gerendas, M., Laki, K., Papp, G., Porges, E., Straub, F. B. and Szent-Györgyi, A. (1938) On dehydrogenating auto-oxidation in biological oxidations. *Hoppe Seyler's Zeitschrift für Physiologische Chemie* 254, 147-206.
- Banga, I., (Laki, K.) and Szent-Györgyi, A. (1933) On the cofermont of lactic acid oxidation; On the oxidation of lactic acid and β -oxybutyric acid by heart muscle. *Hoppe Seyler's Zeitschrift für Physiologische Chemie* 217, 39-50.
- Annan, E., Banga, I., Gözsy, B., Hussák, St., Laki, K., Straub, F. B. and Szent-Györgyi, A. (1935) On the importance of fumaric acid for animal tissue respiration. *Hoppe Seyler's Zeitschrift für Physiologische Chemie* 236, 1-68.
- Gözsy, B. and Szent-Györgyi, A. (1934) On the mechanisms of aerobic oxidation by pigeon breast muscle. *Hoppe Seyler's Zeitschrift für Physiologische Chemie* 224, 1-10.
- Banga, I. and Szent-Györgyi, A. (1932) On cofermonts, hydrogen donors and arsenic poisoning in cell respiration. *Biochem. Zeitschrift* 246, 203-214.
- Annan, E., Banga, I., Blaszó, A., Bruckner, B., Laki, K., Straub, F. B. and Szent-Györgyi, A. (1936) On the importance of fumaric acid for tissue respiration (3). *Hoppe Seyler's Zeitschrift für Physiologische Chemie* 244, 105-152.
- Banga, I. and Szent-Györgyi, A. (1937) On the importance of fumaric acid for tissue respiration (4). *Hoppe Seyler's Zeitschrift für Physiologische Chemie* 245, 113-122.
- Banga, I. and Szent-Györgyi, A. (1932) On respiratory cofermont and adenylic pyrophosphoric acid. *Biochem. Zeitschrift* 247, 216-217.
- Szent-Györgyi, A. (1937) *Studies of Biological Oxidations*. J. A. Barth, Leipzig.
- Szent-Györgyi, A. (1939) *Oxidation, Reduction, Vitamins, Health and Disease*. The Macmillan Company, New York. See also: *Trends in Biochemistry* (1985) The Theory of Szent-Györgyi 10, 35-38.
- Szent-Györgyi, A. (1937) Oxidation and Fermentation in *Perspectives in Biochemistry*, pp. 165-174 (Necdlham, J. and Green, D. F., eds), Cambridge University Press, Cambridge.
- Baldwin, E. (1948) *Dynamic Aspects of Biochemistry*. Cambridge University Press, London and New York.
- Svirbely, J. L. and Szent-Györgyi, A. (1932) The chemical nature of Vitamin C. *Biochem. J.* 26, 865-870.
- Banga, I. and Szent-Györgyi, A. (1934) The large scale preparation of ascorbic acid from Hungarian peppers (*Capiscum Annuum*). *Biochem. J.* 28, 1625-1628.
- Szent-Györgyi, A. (1947) *The Chemistry of Muscular Contraction*. Academic Press, New York.
- Szent-Györgyi, A. (1948) *The Nature of Life, a Study on Muscle*. Academic Press, New York.
- Szent-Györgyi, A. (1963) I lost in the 20th Century (a short autobiography). *Ann. Rev. Biochem.* 32, 1-14.
- Szent-Györgyi, A. (1941) Towards a new biochemistry. *Science* 93, 609-611.
- Szent-Györgyi, A. (1960) *Introduction to Submolecular Biology*. Academic Press, New York.
- Szent-Györgyi, A. (1965) Cell division and cancer. *Science* 149, 34-37.
- Szent-Györgyi, A. (1972) *The Living State, with Observations on Cancer*. Academic Press, New York and London.
- Szent-Györgyi, A. and McLaughlin, J. (1983) The Living State. *J. Bioelectricity* 2, 207-212.
- Szent-Györgyi, A., Egyud, L. G. and McLaughlin, J. A. (1967) Ketoaldehydes and cell division. *Science* 155, 539-541.
- Pethig, R., Gascoyne, P. R. C., McLaughlin, J. A. and Szent-Györgyi, A. (1984) Interaction of the 2,6-dimethoxysemiquinone and ascorbyl free radicals with Ehrlich ascites cells: a probe of cell-surface charge. *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* 81, 2088-2091.
- Pethig, R., Gascoyne, P. R. C., McLaughlin, J. A. and Szent-Györgyi, A. (1985) Enzyme-controlled scavenging of ascorbyl and 2,6-dimethoxysemiquinone free radicals in Ehrlich ascites tumor cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* 82, 1439-1442.
- Szent-Györgyi, A. (1970) *The Crazy Ape: Written by a biologist for young people*. Philosophical Library, New York.
- Szent-Györgyi, A. (1962) *Science, Ethics and Politics*. Vantage Press, New York.

SZAKMAI TOVÁBBKÉPZÉS A BIOKÉMÁBAN

A FEBS kongresszusain rendszeres, bár méltánytalanul kevésbé látogatott szimposium az Oktatási Bizottság által szervezett összejövétel. Ezt egy kicsiny, de igen lelkes és kitartó csoport szervezi, amely olyan tagokból áll, akik a szakma jövőjét igen nagy felelősséggel viselik szívükön. Az 1987. évi Ljubljana-i összejövételen E.J.Wood, a Biochemical Education szerkesztője volt a moderátor annak a félnapos összejövételnek, amelynek témáját a biokémikusok szakmai továbbképzése alkotta. Összesen hat előadó tartott referátumot, amit élénk vita követett. Magam igyekeztem a hazai viszonyokról beszámolni, bár hozzászólásom alatt még inkább, mint egyébként, éreztem, hogy nálunk a jövő tudományos nemzedékének kialakításában még sok az ellentmondás és rengeteg a tennivaló, ha egyáltalán számítunk arra, hogy ezen a területen érdemes munkánk hatékonyságát valamilyen módon továbbfejleszteni.

Tekintettel arra, hogy a tudományos utánpótlás helyzete nálunk is egyre több kérdést vet fel, /ha jól tudom, ezek kevésbé tartalmi, módszertani, inkább pénzügyi problémák/ célszerűnek gondoltam, hogy az oktatási összejövétel Alan H. Mehler által tartott bevezető előadását magyarul is közrebocsássa Egyesületünk lapja. Ha nem is minden tekintetben, a tárgyalt kérdések jó része egybe esik a mi problémáinkkal. Bár az előadás nem hangsúlyozza - szerzője az USA-ban dolgozik - számunkra egyre súlyosabban nyomasztó létkérdéssé, fejlődésünk nélkülözhetetlen feltételévé válik a jól képzett szakemberek számának és minőségének jelentékeny növelése./Az USA-ban, ha nem is minden tekintetben egyértelmű, ez az igény szinte természetes./ Európában ugyanis e tekintetben - ha van egyáltalán negatív élmény - előkelő helyet foglalunk el: a per capita számított szakember termelésben az utolsó három ország között vagyunk. Ez a körülmény semmiképpen sem szolgálja az úton-útfélen emlegetett kibontakozást. Ha gondjainkat a közreadott előadás nem is oldja meg, talán szolgál néhány elvi jellegű tanáccsal, gondolattal, észrevétellel.

A fordítással volt némi gond, tekintettel arra, hogy más fogalmakkal operálunk, mint az USA-ban. A félreértések elkerülése érdekében a következőket kell figyelembe venni:

graduate education /régebben postgraduate/ = tudományos továbbképzés

graduate student = doktorandusz, minthogy a nálunk meghonosodott aspiráns, tudományos ösztöndíjas stb. nem fedti az angolnyelvű fogalmat.

Kérem az Olvasót, ha némi háborgással is, jobb híján fogadja el a fentieket:

ELŐDI PÁL

The process of graduate education

Alan H. Mehler

Howard University College of Medicine,
Department of Biochemistry, Washington D. C.,
U. S. A.

Az emberiség egyik jellemző tulajdonsága, hogy kutatja saját gyökereit, ismerni akarja származását. Az emberiségre általánosságban érvényes, hogy eredete távoli ködbe vész, ezért a különféle kultúrák eredetmondáiban - a természetfölötti teremtő létét kivéve - aligha van bármi közös vonás. A biokémia azonban fiatal és modern tudomány. Ez azt jelenti, hogy az írott történelemnek viszonylag nem túl távoli időszakában kezdődött az a folyamat, amely során a biokémikusok társadalma megkezdte kiválását a "felszenteletlenek" tömegéből. Ezért azután elvárhatnánk, hogy egyszerű történelmi vizsgálódás fellebentí a fátylat arról a folyamatsorról, ami az első biokémikusok megjelenéséhez vezetett, valamint arról is, amely révén ez a különös faj elszaporodott. Kritikus hozzáértőként így talán el tudnánk dönteni, hogy vajon ezek a mechanizmusok megfelelően működnek-e, tekintettel a jelenlegi és az eljövendő generációk azon képességeire, amivel alkalmassá válnak, hogy átvegyék a felelősséget, amit mi rakunk vállukra. Vagy talán jobb lenne igazítani a feltételeken azért, hogy még jobb eredmények szülessenek még akkor is, ha esetleg mi lennénk a legfejlettebb, legkiválóbb tudósok, akik valaha is a Földön éltek.

Sajnos, származásunknak csupán felületes vizsgálata is fájdalmasan világossá teszi, hogy elfajzott társaság vagyunk: a vegyészet, orvostudomány, fizika, botanika, élettan és az egyetemi képzés más területeiről bevándoroltak tervszerűtlen, esetleges gyülekezete. Manapság a legtöbb oktatási rendszer teljesen formális folyamatokból épül fel. A hallgatókat egy sor tapasztalaton és szertartáson vezetik keresztül és a csúcspontot végül a biokémikus céhbe való bevezettetés, majd a megfelelő címkével való megjelölés jelenti. Megeshet azonban az is, hogy tanítványaik nem szükségszerűen lesznek gyakorló biokémikussá, míg az is lehet, hogy másféle címkékkel a leginkább hozzáértő és legkiválóbb résztvevői lesznek e tudományágnak és terjesztésének.

Azért gyűltünk egybe ma, hogy ezt a káoszt vizsgálat alá vegyük, áttekintsük néhány oktatási rendszer gyakorlatát és olyan elveket keressünk, amelyek útmutatásul szolgálhatnak leendő munkatársaink és utódaink képzéséhez. Hogy számba vehessük jelenlegi oktatási erőfeszítéseinket és ésszerű fejlesztést javasolhassunk, mindenekelőtt céljainkat kell meghatározni. Az emberi társadalom tagjainak, intézmények alkalmazottainak, az egyetem munkatársainak vagy a biokémikusi hivatás képviselőinek érdekei nagyon is eltérhetnek egymástól.

1. AZ OKTATÁS CÉLJA a társadalom szempontjából, hogy embereket:

tanárokká,
 kutatókká,
 termelőkké,
 szolgáltatókká

képezzünk.

A társadalom igényei nem egységesek, hanem sokféle csoportosulás vágyait és kívánságait testesítik meg. A tudósok maroknyi csapatát kivéve, ezeket a csoportokat az érdekli, hogy a tudósok miben tudnak segítségükre lenni. A funkciók, amelyek betöltését a nem tudományos közvélemény és a bennünket alkalmazók elvárják tőlünk és tanítványainktól, nagy általánosságban a következők: tanítanunk kell, mert csakis a "szakértők" képesek tudományágunk felhasználhatóságát biztosítani; kutatnunk kell, bár a társadalom céljainkat nem egészen érti; termékeket és szolgáltatásokat kell nyújtani, amelyeket egyre inkább megkövetelnek a biotechnológiai termékek fogyasztói és a biokémiai vizsgálatok, mint pl. az ELISA és RIA, valamint egy sor más kiterjedt gyakorlati probléma alkalmazói.

2. A TUDOMÁNYOS TOVÁBBKÉPZÉS CÉLJA az egyetemek szempontjából:

presztizs,
 egy divatos kar működtetése,
 tudományos színvonal fenntartása.

Az oktatást végző intézmények célkitűzéseit hivatalnokok valósítják meg. Ők előzőleg rendszerint tudósok voltak, de figyelemreméltó, hogy mennyire másként itélik meg a tudósok szerepét és fontosságát, miután már hatalmi pozícióba emelkedtek. Lehet, hogy ex officio kénytelenek Lord Acton megfigyelését alátámasztani a hatalom korrumpáló hatását illetően, vagy kivételes észlénnyekként engedelmeskednek a parancsoknak: "Ha nem nyalhatsz, csatlakozz hozzájuk". Ezért a tudományos továbbképzés szempontjait képviselő személyek szemszögéből ez a célkitűzés csupán arra korlátozódik, ami saját intézményük hírnevének fenntartását szolgálja. A továbbképzés csak olyan mértékig érdemes a támogatásra, ameddig jelentős személyiségeket képes kitermelni és megtartani, akik azután vonzzák az anyagi támogatást és publikálható eredményeket produkálnak. Hogy azután ezek a személyiségek mit és azt miképpen teszik, az a hivatalnokok számára közömbös. Valójában az attól való féltés, hogy az oktatási folyamat bármely hiányossága miatt felelősségre vonhatók vagy kritizálhatók, elegendő arra, hogy a bürokratákat visszariassa a továbbképzésre vonatkozó, akár érintőleges javaslatoktól is.

3. A TUDOMÁNYOS TOVÁBBKÉPZÉS CÉLJA a kar szempontjából:

olcsó munkaerő,
 minél kevesebb okvetetlenkedő hallgató,
 tudományos halhatatlanság,
 alkalom a szellemi kiválóság fitogtatására.

A tudósok a csoport-mozgató erőkkel szemben semmivel sem védettebbek, mint mások. Ezért, ha a tudományos továbbképzés célját az oktató intézetek szempontjából vizsgáljuk, az anyagiasság kerül előtérbe. Mivel az intézetek és az egyének megítélésének legfontosabb kritériuma a kutatás eredményessége, a hallgatók által végzett olcsó munkának nagy értéke van. Közülünk még azok is csak ritkán térnek ki a hallgatók szolgálataira elől, akik amúgy sajnálják a /mások által felvett/ malmaszok és tökfilkók képzésére fordított időt és erőfeszítést mindaddig, amíg azok legalább annyit produkálnak, mint amennyit felemésztenek. A legtöbb intézményben a kar méretét az oktatási leterhelés, az előadások, szemináriumok és a tudományos továbbképzéssel összefüggő konzultációs rendszer közötti szoros kapcsolat határozza meg. A személyes tudományos érdekek folytán az oktatásnak ez a szintje jóval kevésbé fárasztó, mint a bevezető és szolgáltató kurzusok tartása. A személyes kielégülés, ami abból ered, hogy a bennünket csodáló jelöltek előtt tudásunkkal és bölcsességünkkel villoghatunk, mindaddig nem bizonyult mérhetőnek, ám alkalmi megfigyelések jelzik, hogy e kisstílusú nagyképűség motiváló erőként korántsem elhanyagolható. Végül az a felfogás, amely szerint tudományos utódaink útján befolyásolhatjuk a jövőt és olyan hírnevet alapozhatunk meg, amely túléli saját pályafutásunkat, a jelek szerint tudatalatti tényezőként legalábbis jelen van és mindannyiunkra hat.

4. A TUDOMÁNYOS TOVÁBBKÉPZÉS CÉLJA az átlagos hallgató szempontjából:

a tudás minél fájdalommentesebb megszerzése,
 azonnali szakértelem,
 tekintélyes, jövedelmező állás.

Mindaddig azt láttuk, hogy a társadalom különféle rétegeinek igényei annyira nem-technikai jellegűek, hogy azok aligha nyújtanak bármiféle útmutatást tudományos továbbképzési programok összeállításához. Nyújthatnak-e vajon több segítséget a doktoranduszok szempontjai? Nyilvánvaló, hogy kisdudjátékaink leginkább őket érintik. Ők azonban még nem asszimiláltak magukba a szakmánk által felhalmozott számos információt, sőt, még arról sem tettek tanúbizonyságot, hogy egyáltalán képesek-e új információk megszerzésére, vagy a már megismerteket alkalmazni. Ezek a hiányosságok, valamint a hallgatókra általánosságban nehezedő azon nyomás, hogy a tanszék homályosan fogalmazott követelményeinek megfeleljenek és amint

csak lehet, beálljanak a tudományos pozíciókért folytatott harcba, - a hallgatók tömegéből néhány ritka és koravén példány kivételével - eleve kizárt mindenkit abból, hogy az oktatási programok konstruktív megtervezésében részt vegyen. A többség, ha figyelmét egyáltalán el tudja vonni kijelölt feladatairól, inkább törődik azzal a mennyei hirnévvel, amit a Ph. D. megszerzése után elképzelni vél, mintsem, hogy az üdvösséghez inkább vezető fáradságos munkát végezne.

5. A TUDOMÁNYOS TOVÁBBKÉPZÉS CÉLJAI a hivatás szempontjából:

tudományos kutatók képzése,
másodlagos érdekek.

Van még az emberi populációnak egy olyan része, amelynek a továbbképzést illetően értelmes szempontjai vannak, ez pedig a szakma, a kutatók csoportja, jelen esetben a biokémikusok. Szerepük szerint, lévén egyazon tudós gyülekezet tagjai, hangot adhatunk azoknak az elveknek, amelyek más összefüggésekben esetleg elsikkadnak. A szakemberek véleménye nemzeti és nemzetközi szakmai társaságok hangját jelenti. Eddig ezek a társaságok még nem nyilvánították véleményüket egyértelműen, de tevékenységük nem hagy kétséget afelől, hogy elsődleges szempontjuk a kutatás támogatása és a továbbképzés legfőbb célja, hogy a doktoranduszokat felkészítse a biokémiai ismereteik elmélyítésére és szélesítésére. Noha az IUB, FEBS és a nemzeti biokémiai társaságok működése azoknak a sikeres kutatóknak érdeklődését tükrözik, akiket a szervezetek irányítására választottak, társadalmi felelősségüket illetően nincsenek közöttünk érdekellentétek. A társadalom, az egyetemek, az intézetek, de még tanítványaink céljait is úgy érhetjük el legjobban, ha képességeinket, módszereinket és tudományos értékünket fejlesztjük.

6. A JÓ KUTATÓ JELLEMZŐI:

- | | |
|------------------|------------------|
| 1. Lelkesedés | 5. Önkritika |
| 2. Képzelőerő | 6. Intelligencia |
| 3. Kitartás | ⋮ |
| 4. Becsületesség | 17. T U D Á S |

Felvetődik a kérdés, hogy a jó kutatók születnek-e vagy lesznek. Ez a kérdés akkor fontos, amikor a doktoranduszokat a továbbképzésre kiválogatjuk. Ha a hivatásbeli siker legfőbb tényezője genetikai adottság, akkor vajon milyen jellemvonásokat kell felbecsülnünk? Ábrázolhatók-e egy restriktív endonukleázokkal készített térképen? Bizonyítékok arra utalnak, hogy a genetikai predesztináció gyenge szempont, és, hogy éppen az ellenkezője igaz. Ezt az érvet két állítás is alátámasztja.

1. A sikeres kutatók személyi megítélése /egyértelműen szubjektív folyamat/ annyira eltérő szempontok szerint törté-

nik, - ami a tudósok közismert jellemvonásait illeti és amelyek közül néhány a 6. pontban is látható - hogy egyetlen tényező sem tekinthető nélkülözhetetlennek.

2. Néhány olyan laboratórium sikeres, amely csak elismert, kiváló tudósokat bocsát ki, az intézmények többsége viszont évről évre látszólag kiképzett biokémikusok ezreit ontják magukból, olyanokat, akik közül később szinte senki sem emelkedik ki a névtelenségből. Úgy tűnik, hogy a tudósok képzésének legfontosabb tényezői a személyes ráhatások kitapint-hatatlan szövevénye. A kívánatos tulajdonságok listája szándékosan sem átfogó, sem kimerítő. Fel kell azonban hívunk a figyelmet arra, hogy a szakértelem mennyire távol került az általánosságban megillető kiemelt helyzetétől. Ez némi magyarázatot kíván.

Mindenki elismeri, hogy a tudományos kutatás új ismereteket hoz létre, ami további kutatások alapjává válik. A kutatásra felhasználható tudásmennyiség azonban korlátozott. A biokémiában eltöltött évtizedek alatt általánosan elfogadott volt, hogy a tudóst úgy lehetne definiálni mint, aki egyre többet és többet tud egyre kevesebb és kevesebbről. Ez az igazság. Ha valaki egyre jobban elmerül egy téma részleteiben, a távolabbi témákról való információszerzési készsége csökken, a tanulásszerző erő pedig egyre inkább halványodik. Éppen ezért, arra gondolok, hogy nem a hallgató által felhalmozott információ mennyisége a fontos, hanem a megszerzett információk pontossága, valamint az elsajátított kritikai szemlélet. A tudományos pályára szánt tehetséges jelöltek kiválasztása során inkább azokkal a képességekkel kellene törődni, amelyekkel az információt a problémák megoldására tudják alkalmazni, és azzal, hogy felismerjék azokat az információkat, amelyekre ehhez szükségük van, inkább, mint, hogy csupán azzal törődjünk, vajon felfogják-e vagy ismerik-e az információt.

7. A FORMÁLIS KURZUSOK JELLEMZŐI:

Tetszőleges iram,

a² anyag önkényes kiválasztása
/ezért ezután önkényes kizárás/,

önkényes értékelés.

Ahogy a biokémia egyes területeinek tudástömege növekedett, a tanszékek erre azonnal reagáltak és az ismeretek hatékonyabb átadása érdekében növelték a speciális kollégiumok területén ajánlataikat. Nem vitás, hogy a formális kurzusok valóban egyszerűsítik az információszerzés folyamatát azáltal, hogy kiválasztják és előrecsomagolva szolgáltatják a témákat. Az azonban már kérdéses, hogy az oktató által végzett kiválasztás megfelel-e a hallgatók érdekeinek, vagy az órák látogatása és a feladatok teljesítése lehetővé teszi-e, hogy a hallgatók megfelelően hasznosítsák idejüket, továbbá a hallgatók erőfeszítése oly mértékig elégíti-e ki az oktatót, hogy az jó jegyekkel honorálja, illetve segítséget nyújt számukra a hivatásbeli érettség eléréséhez.

8. FORMÁLIS KURZUSOK HATÁSA A HALLGATÓK MAGATARTÁSÁRA

Koncentráció az információszerzésre
/rendszerint felületes/,

a képzelőerő visszafejlesztése,

a hallgatótársakkal antiszociális
versengésre való késztetés.

Általában, a meghirdetett kollégiumok még a továbbképzés szintjén sem igyekeznek másképpen kezelni a résztvevőket, mint ahogyan velük korábbi tanulmányaik során bántak. Természetesen vannak kivételek. Léteznek olyan tanárok, akik úgy alakítják óráikat, hogy az bátorítást nyújtson hallgatóiknak arra, hogy használják fantáziájukat, keressenek újfajta információforrásokat, kérdőjelezzék meg bátran a dogmákat és egyáltalán, próbáljanak meg felnőttek módjára viselkedni. A kurzusok többsége azonban a már megszokott tanterveken alapszanak és a hallgatók is a hagyományos módon reagálnak rá.

Magától értetődő, hogy az a konok kitartás, amely az előadások vitathatatlan tekintélyét és a passzív információszerzés gyakorlatát tekinti a képzés alapjának, nem alakítja ki a jó kutató tulajdonságait. Önpusztító magatartás a doktoranduszokat gyerekként kezelni. Különösen, ha azt akarjuk, hogy profi felnőttként viselkedjenek. Éppen ezért, a jó oktatási programtervezetnek csakis olyan dolgokat kell tartalmaznia, amelyek a kutatói jótulajdonságok kifejlesztését szolgálják.

9. A JÓ OKTATÁSI PROGRAM ELEMEI:

Az egyénhez alkalmazkodó tempó,

kötetlenség,

egyéni felelősség,

önálló munka.

Legyen a biokémia területén folyó tudományos képzésre jellemző az, hogy nagymértékben egyénekre szabott; olyan feladatokat tartalmazzon, amelyek kényszerítik a növendéket egyéni tehetségének kibontakoztatására a jártasság megszerzése érdekében, miközben ismerkedik a tudományterület alapjaival, a hozzáállással, technikákkal, hogy kellő erőfeszítéssel eredeti és figyelemre méltó teljesítménnyel gazdagítsa területét. Tanítványainkat már a szakmai továbbképzésük kezdetétől fogva arra kell tanítanunk, hogy a tudományos közösség aktív tagjainak tekintsék magukat, ne pedig passzív szemlélődőknek.

A tudományos továbbképzés programja legyen kellően rugalmas, hogy segítse a doktoranduszt idejének gazdaságos kihasználásában, de legyen kellőképpen szervezett is, hogy biztosítsa minden résztvevő számára azoknak a technikai készségeknek az elsajátítását, melyek a kutatót mindenféle feladat megoldására képessé teszik. Mivel a kutatás kezdete egy kérdés, bizonyos idő elteltével minden doktorandusznak meg kell

TOVÁBBKÉPZÉS

Nagy molekulájú glikokonjugátok kémiai és élettani szerepe

Glikokonjugátoknak nevezzük azokat a vegyületeket, amelyekben szénhidrátok (mono-, oligo- vagy poliszaharidok - általános megjelöléssel glikánok -) kovalens kötéssel kapcsolódnak más molekula-típusokhoz (fehérjék, zsírok). A szénhidrátcsoporthoz való kapcsolódása poszttranszlációs folyamat. A cukorrész bioszintézise nagyszámú folyamat eredője : a vázproteinek és a transzferázok bioszintézise, a monoszaharidok képződése, a membránokon való átjutása, a bioszintézis közbeeső termékeinek a transzportja a Golgi-féle apparátus különböző részeibe, stb., stb.. E sok folyamat közül egynek a megváltozása is képes lényeges szerkezeti változásokat előidézni a glikoproteinek cukorrészében. Könnyen belátható : nagyobb a valószínűsége annak, hogy a sok lépés közül valamelyik - a sejt környezetének megváltozása következtében - megváltozzék, mint a proteinszintézis jóval kevesebb lépésben végbemenő folyamata esetén. Feltehető, hogy a glikánok szintézisének a változékony jellege szerepet játszik a sejteknek a környezetükhöz való alkalmazkodásában.

A fehérjéhez kötött cukorláncok biológiai szerepe nagyon változatos :

- Stabilizálhatják a fehérje másodlagos szerkezetét;
- módosíthatják a fehérje fizikai-kémiai tulajdonságait (hidratáció, töltésszám, stb.);
- szerepelhetnek receptor-csoportként vagy reagálhatnak más receptor csoportokkal;
- módosíthatják növekedési faktorok vagy akceptor-receptor rendszerek működését;
- lehetnek immundeterminánsok;
- leárnyékolhatnak más immundetermináns molekularészeket.

A nagyrészt bizonyított, számos lehetőség ellenére a fehérjéhez kötött cukorláncok pontos élettani szerepe az esetek nagyobb részében még ismeretlen.

Az állatvilágban előforduló glikokonjugátumokat két nagy csoportra szokták osztani : 1/ A viszonylag kis molekulású, 1-30 cukorrészt tartalmazó szénhidrátláncokat viselő glikoproteinekre és 2/ a nagymolekulájú (5-60 000 molekulású) el nem ágazó cukorláncokat tartalmazó proteoglikánokra.

1. GLIKOPROTEINEK

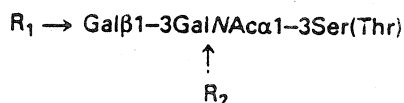
A glikoproteineknek a cukorlánc szerkezete és a fehérje-szénhidrát kötés jellege alapján két csoportját különböztetik meg : a mucin típusú glikoproteineket és a N-glikozidos cukorláncot viselő szérumban glikoprotein típusú glikoproteineket.

MUCIN TÍPUSÚ GLIKOPROTEINEK

Jellemzőjük : a cukorrészek O-glikozidos kötéssel kapcsolódnak a szerinhez vagy a treoninhoz. A cukorlánc lehet elágazó vagy egyenes, általában 2-10 monoszaharid egységből van felépítve. Jellemző alkotórészük az N-acetil galaktózamin és a galaktóz, ezenkívül gyakran tartalmaznak sziálsavat és fukózt is. N-acetil glukozamin, ritkábban glukóz és mannóz is előfordulhatnak a mucin jellegű glikoproteinekben. A mucinokban nagyszámú, 50-200 cukorlánc kapcsolódik egy lineáris polipeptidhez. Az egyes polipeptidláncok diszulfidhidakkal lehetnek összekötve (1. ábra).

1. ábra MUCIN TÍPUSÚ GLIKOPROTEINEK

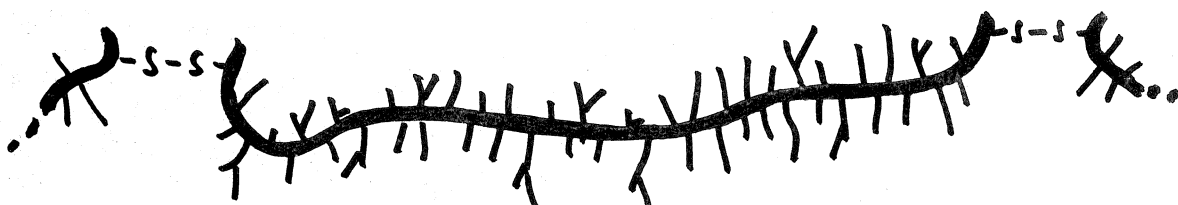
Jellemzőjük az N-acetil-galaktozamin-O-szerin vagy threonin kötés.



T-antigén : $R_1, R_2 = H$. M-antigén, glikoforin : $R_1 = \text{Fuc } 1-2;$

$R_2 = \text{SA } 2-6$. N-antigén, glikoforin : $R_1 = \text{SA } 2,3; R_2 = H$.

Eritrocita membrán O-glikoprotein : $R_1 = \text{Fuc } 1-2, R_2 = H$.



A bronchus mucin molekulájának sematikus rajza. Vastag vonal : protein; vékony vonalak : oligoszaharidok. Igen nagy számú és változatos szerkezetű oligoszaharid (2-10 monoszaharid egység).

Rövidítések : Gal = galaktóz, GalNAc = N-acetilgalaktózamin, SA = sziálsav, Fuc = fukóz.

Az így képződött igen nagy méretű molekulák magas hidroxilcsoport tartalmuknál fogva sok vizet képesek megkötni. Ez a tulajdonságuk lényeges pl. a nyálkahártyák nedvesen tartásában. A cukorláncok védik a fehérjérszt a proteolitikus enzimek hatásával szemben (gyomor-béltraktus mucinjai).

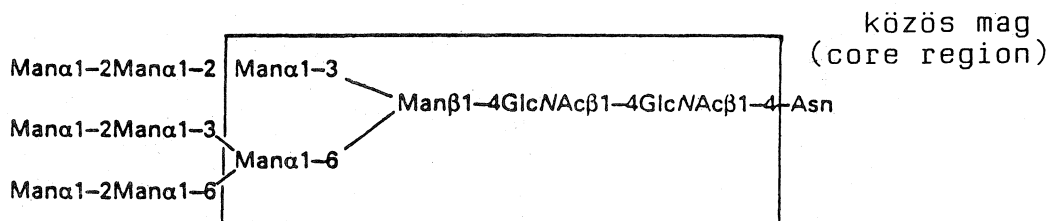
A mucinok cukorláncai részt vehetnek specifikus kölcsönhatásokban is és rendszerint antigének. A vércsoportokra jellemző cukorláncok kifejeződhetnek több, különböző mucin típusú glikopro-

teinen. O-glikozidos kötésű cukorláncok a szoros értelemben vett mucinokon kívül számos más glikoproteinekben is előfordulhatnak, pl. a szérumglikoproteinekben és a proteoglikánok vázproteineiben. Az O-glikozidos cukor-fehérje kötés enyhe lúgos kezeléssel (β -elimináció) bontható. Na-bórhidrid jelenléte stabilizálja a felszabadított poliszaharidláncokat. Újabban egy a treonin vagy szerin-O-N-acetilgalaktozamin kötést bontó enzim, az O-glikánáz is kereskedelmi forgalomban van (diplococcus pneumoniae-ből - Gezym, Boston, MA).

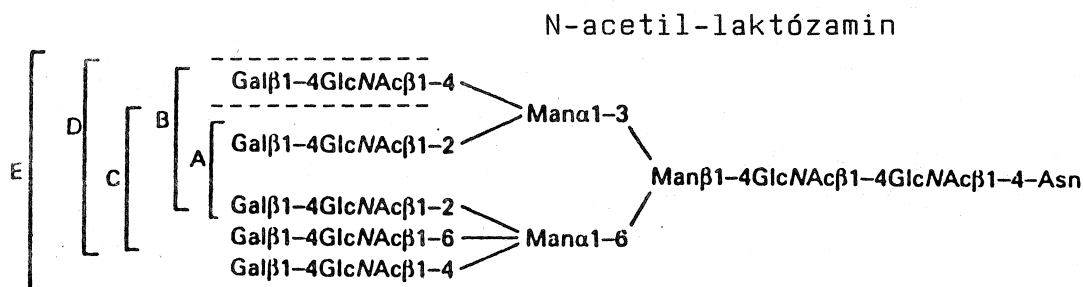
N-GLIKOZIDOS KÖTÉSŰ CUKORLÁNCOKAT VISELŐ GLIKOPROTEINEK

Az N-glikozidos kötéssel kötött elágazó láncú heteroszaharidok a szérumglikoproteinek jellegzetes alkotórészei. Egyes szerzők ezeket a vegyületeket (immunglobulinok, fibrinogén, fibronectin, stb.) nevezik a szoros értelemben vett glikoproteineknek. Ezekben a szénhidrátcsoporthoz N-acetilglukozaminjának az 1.C-atomja van N-glikozidos kötéssel a fehérjelánc aszparaginsavjának karboxilcsoportjához kötve. A cukorrészben minden esetben megtalálható a következő alapváz (core): (Man₃)-GlcNAc-GlcNAc. Erre a vázra épül fel a cukorlánc többi része.

2. ábra N-GLIKOZIDOS KÖTÉSŰ OLIGOSZAHARIDOK (N-glikánok)



polimannozid típusú N-glikán



N-acetil-laktózin típusú N-glikán

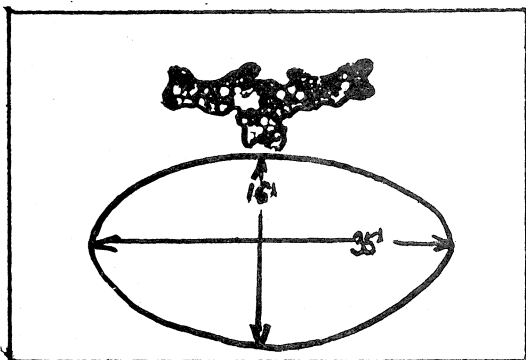
A = bi-, B, C = tri, D = tetra, E = pentaantennáris glikán.

A galaktózok lehetnek szialásvval vagy fukózzal helyettesítve, az Asn melletti GlcNAc is lehet fukózzal helyettesítve. Poli-N-acetil-laktózin szekvensek is előfordulhatnak.

Rövidítések : Man = mannóz, GlcNAc = N-acetilglukózamin, Asn = aszparagin

A cukorláncok minden esetben elágazóak. Az N-acetilglukozaminon kívül gyakran találunk rajtuk galaktózt, fukózt és sziálsavat. Legtöbbször 10-20 cukormolekulából vannak összetéve. A poligalaktozamin típusú heteroszaharidok jóval több cukorrészből is állhatnak. Az N-glikozidos kapcsolású heteroszaharidokat két csoportra osztják: az oligomannozid típusúak csak mannózt és N-acetilglukozamint tartalmaznak, a laktozamin típusúakban ezeken kívül még galaktózt és legtöbbször sziálsavat is találunk, egyes esetekben fukózt is. A galaktozido-N-acetilglukozamint (laktozamin) tartalmazó ágak száma szerint beszélhetünk bi- .tri-tetra- vagy penta-antennájú (-ágú) cukorláncokról vagy glikánokról. Egyes heteroszaharidok nagyobbszámú egymáshoz kapcsolt laktozamin (polilaktozamin típus), néha polimer (sial-sial-sial) sziálsavláncokat (N-CAM-ok: neural cell adhesion molecules) is tartalmazhatnak.

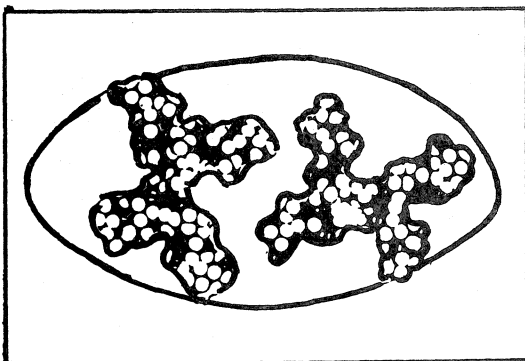
A szérumban glikoprotein típusú glikoproteinekben a cukorrész az összmolekulásúlynak legtöbbször viszonylag csekély hányadát, 2-10 %-át teszi ki. Mivel azonban a fehérjemolekula felületén helyezkedik el, a felületnek viszonylag nagy részét befedheti (l. 3. ábra). Az N-glikozidos kötésű heteroszaharidok általában nem antigén determinánsok. Élettani szerepük csak kevés esetben tisztázott. A sziálsav lehet vírus receptor, a heteroszaharidok módosíthatják az antigén determináns részek hozzáférhetőségét, védhetik a fehérjét a lebontó enzimek ellen, elősegíthetik a fehérje exocitózisát.



3. ábra

Kétantennás (biantennary)

N-glikán és a human szérumban transzferrin molekulaméreteinek aránya



Két négyantennás (tetraantennary)

N-glikán által elfoglalt felületrészt egy szérumban transzferrin nagyságú proteinen.

(Montreuil és mtsai nyomán)

Az N-glikozidos kötés bontása hidrazinolízissel (vízmentes hidrazin 10^5 C⁰-on 24 óráig) vagy specifikus enzimmel, az N-glikánázal történhet. A heteroszaharidok izolálásának klasszikus módszere a glikopeptidek elválasztása gélfiltrációval a fehérje pronázos lebontása után.

dok izolálásának klasszikus módszere a glikopeptidek elválasztása gélfiltrációval a fehérje pronázos lebontása után.

2. PROTEOGLIKÁNOK

Ezek a molekulák fehérjéhez kötött, viszonylag hosszú, (5-6000 molsúlyú) el nem ágazó, ismétlődő diszaharidegységekből felépített cukorláncokat tartalmaznak. Mivel a diszaharidokban minden esetben előfordul egy aminocukor (hexozamin), glikozaminoglikánoknak (GAG) nevezték el őket. (A régebbi szakirodalom mukopoliszaharidjai.) Az ismétlődő diszaharid-egységek egy uronsavból (glukuronsav vagy iduronsav) és egy hexozaminból (glukozamin vagy galaktozamin) állnak. Kivétel a keratánszulfát, amely glukozamint és galaktózt tartalmazó diszaharidokból épül fel. A glikozaminoglikánok - legalábbis a bioszintézisük folyamán - a hialuronsav kivételével fehérjéhez vannak kötve és savanyú szulfátészter csoportokat tartalmaznak. (A különböző GAG-ok diszaharid építőköveit a 3. ábra mutatja.) A glukozamint tartalmazó GAG-okat - hialuronsav, heparin, heparánszulfát és keratánszulfát - glikozaminoglikánoknak, a galaktozamint tartalmazókat pedig (kondroitin 4 és 6 szulfát, dermatánszulfát - régi nevén kondroitinszulfát B - galaktozaminoglikánoknak nevezik.

Hialuronsav

Cukorláncjai ismereteink szerint homogén, kizárólag glukuronsav-N-acetilglukozamin tartalmú diszaharid egységekből van felépítve. A hialuronsavláncok kész állapotban nincsenek fehérjéhez kötve és valószínűleg bioszintézisük folyamán sem. A hialuronsavat bontó enzimek elterjedtek, legismertebbek a here eredetű hialuronidáz, amely a kondroitinszulfátot is bontja. A *Streptomyces* eredetű hialuronidáz viszont csak a hialuronsavat. A hialuronsavnak a többi makromolekulától való kémiai elválasztása elektrofórézissel, ioncserélő kromatográfiával vagy specifikus adszorpcióval, hialuronektin oszlopon történik.

Hialuronsavat a legtöbb sejt termel. A hialuronsavláncok általában polidiszperzek és nagy, több milliós molekulásúak. Egyes sejtek felületén jóval alacsonyabb, 10-30000 molekulású hialuronsav is található. A nagy molekulású hialuronsav oldatai igen viszkózusak. Az erősen hidratált poliszaharid-láncok amorf, térhálós szerkezetet alkotnak és csökkentik a rendszerben előforduló más makromolekulák számára rendelkezésre álló teret (exklúziós effektus). A molekula polianion karaktere folytán a térháló térfogata az ionerősség és a pH függvényében változik. A hialuronsav biológiai szerepét éppen ezek a fizikokémiai tulajdonságai szabják meg. Fontos szerepet játszik a szövetek hidratációjának szabályozásában és mindenütt, ahol kevés anyaggal, rugalmasan kell a teret kitölteni. Így fontos alkotórésze az üvegtestnek, a porc szövetnek, az ízületi folyadéknak, a bőrnek, a köldökzsinórnak és a kakastaréjnak. A hialuronsavmolekulák közrejátszanak a sejtek közötti kölcsönhatások szabályozásában a különböző glikoproteinek (fibronektin, laminin, nidogen) és a többi proteoglikán mellett. A hialuronsav-receptorokat a legtöbb sejt felületén megtalálhatjuk. A hialuronsav nem antigén. A kakastaréjből előállított nagy molekulájú hialuronsavat helyi injekciók formájában ízületi megbetegedésekben és szemműtétekben használják.

Kis molekulájú hialuronsav-készítmények különféle kozmetikai cikkek alkotórészei.

4. ábra NÉHÁNY PROTEOGLIGÁN (PG) SEMATIKUS SZERKEZETE

Kondroitinszulfát PG
nagy molekulájú, aggregáló

CS
KS
← HA →

magos molekulasúlyú
nem aggregáló

bőr metafízis izom

alacsony molekulasúlyú
csont, porc
sejtmembrán

Dermatánszulfát PG
mágas iduronsav tartalmú

bőr, szkléra, in, porc

alacsony iduronsav tartalmú

S-S

fibroblaszt IX típusú kollagén

HA →

szkléra kornea

petefészek
follikulus
folyadék

Keratánszulfát PG

kornea

Heparin PG

hízósejt

— M = 100 000

Heparánszulfát PG

HA →

hepatocita plazma fibroblaszt membrán glomerulus bazál membrán

HA = hialuronsavval aggregáló rész

Vastag vonalak = vázprotein,
Vékony vonalak = GAG

Kondroitinszulfát

Glukuronsavból és N-acetilglukozaminból felépített molekula. A GAG-láncok egy xilóz-galaktóz-galaktóz triszaharidon keresztül vannak a vázfehérje szerincsoportjához kötve. Szabad kondroitinszulfát-láncok csak endoglikozidázok működésének eredményeként fordulnak elő a szervezetben. Legnagyobb mennyiségben a porcszövetben fordulnak elő, így a porcszövet proteoglikánjait ismerjük a legjobban. A váz-(core) proteinhoz nagyszámú, 30-50000-es molsúlyú kondroitinszulfát lánc kapcsolódik. A láncban lévő galaktozaminok 4-es vagy 6-os helyzetben legtöbbször O-szulfát csoportokat tartalmaznak. Diszulfatált és nem szulfatált galaktozaminok is előfordulnak a GAG-láncban. A két kondroitináz közül az -AC bontja a kondroitinszulfátokat és lassabban a hialuronsavat, nem hasítja azonban a dermatánszulfátot. A kondroitináz-ABC bontja a kondroitin 4, és 6-szulfátot, a dermatánszulfátot és igen gyengén a hialuronsavat. A kondroitin- és dermatánszulfátok egymás melletti meghatározása a két enzimmel végzett lebontással kapott diszaharidok azonosításával és mennyiségi meghatározásával történik (papír vagy vékonyréteg-kromatográfia, HPLC). A kondroitinszulfátoknak más glikozaminoglikánoktól való elválasztását elektroforézissel vagy ioncserélő kromatográfiával végzik.

A porcok proteoglikánjaiban a vázproteinhoz a kondroitinszulfát láncokon kívül keratánszulfát, valamint N- és O-glikánok is vannak kötve. A proteoglikánok molekulánként 2-5 foszfátészter csoportot is tartalmaznak. A vázproteín N-terminálja közelében helyezkedik el a hialuronsavval kölcsönhatásba lépő rész (hyaluronic acid binding region). Ennek a résznek a közvetítésével a már önmagukban is igen nagy molekulású proteoglikánok egy „kötő protein” közbejöttével aggregátokat képeznek a hialuronsavláncokkal. Az így keletkezett nagy töltéssűrűségű, óriás molekulájú aggregátok saját súlyuk ötvenszeresének megfelelő vizet képesek megkötni. A porcszövetben a kollagénszálakból felépített térhálókora korlátozza a hialuronsav-proteoglikán komplex duzzadását. Az így létrejött feszített szerkezet szabja meg a porcszövet formátartóan rugalmas tulajdonságát.

A porcszövet proteoglikánjainak a szerkezete változik az embrionális fejlődés és az öregedés folyamán (növekszik a keratánszulfát és a kondroitin-6-szulfát tartalom, csökken a láncok hossza, megjelennek a vázproteín lebontási termékei). A porcok proteoglikánjainak szerkezetváltozása fontos szerepet játszik a csontosodás folyamatában. A porcok proteoglikánjaihoz hasonló szerkezetű, a hialuronsavval aggregátokat képező proteoglikánokat találtak még az aortában, az izmokban és az emberi melanómában. Kisebb molsúlyúakat az agyban. Úgy látszik, hogy minden sejtfajta választ ki kisebb-nagyobb molekulájú, hialuronsavval nem aggregáló, kondroitinszulfát tartalmú proteoglikánokat. Kondroitinszulfát láncok előfordulnak a bazális membránokban, a sejtplazmában és a sejtmagban is. A sejtközötti tér proteoglikánjai szerepet játszanak a sejtek közötti információátadás szabályozásában.

A kondroitinszulfát egyes kölcsönhatásaiban a vázproteín, másokban a glikozaminoglikán láncok vesznek részt. Ez utóbbiak számos variációs lehetőséget nyújtanak. Változhat a 4 és 6-szulfát aránya, diszulfatált és nem szulfatált egységek is előfordulhatnak. Mindezek csoportosulhatnak a lánc egyes részeire. A sok

D e r m a t á n s z u l f á t p r o t e o g l i k á n o k

A dermatánszulfát láncok a kondroitin-4 szulfátból keletkeznek a kondroitinszulfát C 5 epimeráz hatására. Ez az enzim a glikozaminoglikánban lévő glukuronsavat iduronsavvá alakítja át. A C 5-ös epimerizáció a már kész kondroitinszulfát láncon megy végbe és gyakran nem terjed ki a láncon található összes glukuronsavra. A dermatánszulfátot Cellogel elektroforézissel vagy ioncserélő kromatográfiával választják el a többi glikozaminoglikántól. Mivel a kondroitináz AC nem emésztí a dermatánszulfátot (kondroitinszulfát B) a kondroitináz ABC és AC emésztésekben kapott, 4-es helyzetben szulfatált diszaharidok mennyiségének a különbsége szintén megadja a dermatánszulfát tartalmát.

A dermatánszulfát proteoglikánok molekulásúlya 70 - 500.000 között van. A folliculáris folyadékban sokkal nagyobb, több milliós molsúlyú molekulák is előfordulnak. A kis molekulású dermatánszulfátok proteoglikánoknak az I és II típusú kollagén molekulakötegei vastagságát szabályozzák. Az iduronsavban gazdag dermatánszulfát láncok kölcsönhatásba léphetnek lipopeptidekkel és több szerző szerint szerepük van az arterioszklerózis kialakulásában. A magas iduronsavtartalmú dermatánszulfát láncok hasonló szerkezetű dermatánszulfáttal kölcsönhatásba lépve nagymolekulájú multimer komplexet képezhetnek. Ez a jelenség fontos szerepet játszik a sejtek tapadásánál és a sejtközötti állomány mechanikai tulajdonságainak kialakulásában. A dermatánszulfátok a legtöbb sejt felületén megtalálhatók és a bazális membránok egy részében is. Speciális biológiai szerepük még tisztázásra vár.

K e r a t á n s z u l f á t p r o t e o g l i k á n o k

A keratánszulfát az egyetlen glikozaminoglikán, amely nem tartalmaz glukuronsavat. Galaktózt és N-acetilglukozamint tartalmazó diszaharidokból van felépítve. Az N-acetilglukozaminnak nagy része O-szulfatált 6-os helyzetben. A keratánszulfát kémiai azonosítása elektroforézissel vagy specifikus enzimmal (pseudomonas fajokból előállított endo β -galaktozidáz) történik.

A porcshövetben a keratánszulfát egy mucin típusú cukorláncon keresztül O-glikozidos kötéssel van kötve a vázproteínhez. A kornea proteodermatánszulfátjában viszont egy N-glikozidosan kötött oligoszaharidon keresztül kapcsolódik a fehérjéhez. A porcok proteoglikánjaiban a kondroitin és a keratánszulfát láncok aránya szabályozza a szövet elaszticitását. A keratánszulfát mennyisége a porcokban növekszik az öregedés folyamán. A kornea alacsony molekulású keratánszulfát proteoglikánjainak a kollagén-molekulakötegek egyenletes átmérőjének szabályozásában van szerepe.

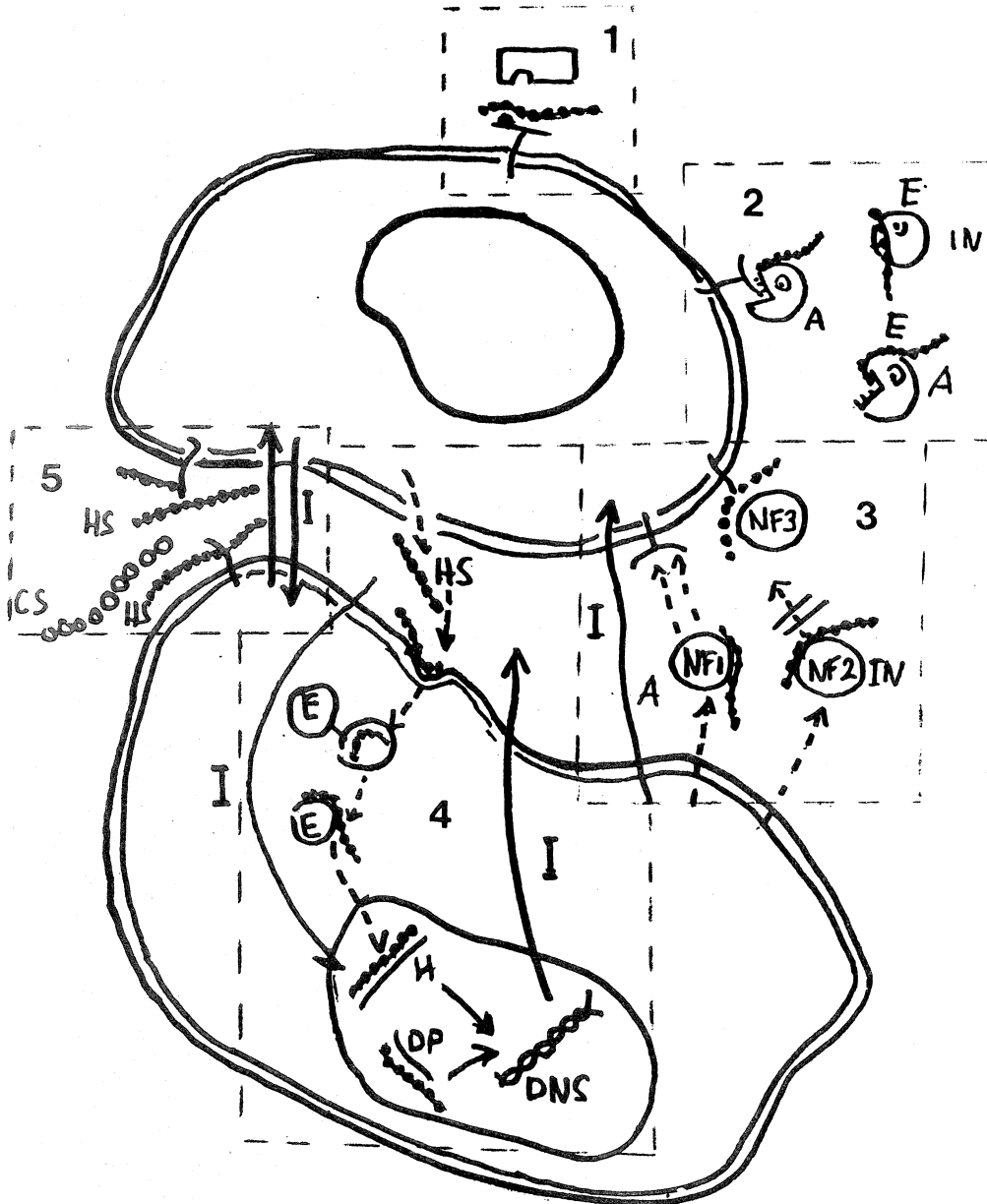
H e p a r á n s z u l f á t p r o t e o g l i k á n o k

A heparánszulfát uronsavat és glukozamint tartalmazó diszaharid-egységekből épül fel (1.5. ábra). A láncok molsúlya 30 - 70 000 között változik, Az uronsav lehet glukuronsav vagy iduronsav, a glukozamin lehet N-szulfatált vagy N-acetilezett. Mind az uron-

6. ábra Néhány példa glikozaminoglikánok sejtek közötti és sejten belüli információátviteli szerepére

●●●●●● vázprotein
 ○○○○○○ glikozaminoglikán
 → információáramlás
 - - - anyagáramlás
 A - aktiválás
 DP-DNS polimeráz
 E - enzim H - hiszton
 IN - inhibíció R - receptor

1. Receptorok gátlása
2. Enzim-aktiváció gátlása
3. Növekedési faktorok aktiválása vagy gátlása NF receptor
4. Sejt felszín - sejtmag információátvitel
5. CS akadályozza a HS-HS kölcsönhatást (kontakt gátlás inhibíciója).



sav, mind a glukozamin tartalmazhat O-szulfátészter csoportokat is. Ha ezekhez a variációs lehetőségekhez még hozzávesszük a különböző helyettesítésű diszaharidok csoportosulási lehetőségeit a glikozaminoglikán lánokban, könnyen belátható, hogy a heparánszulfát láncok strukturális lehetőségei igen nagy számúak. Így a molekulák információ-tartalma nagy. Jelenleg azonban még keveset tudunk a különböző strukturák funkcionális szerepéről. Az sem tisztázott még, hogy az egyes sejtek által termelt heparánszulfát-láncok milyen mértékben egységesek (azonosak). Ennek egyik oka a finomszerkezetük felderítésére alkalmas módszerek hiánya.

A heparánszulfátok általában kevesebb negatív töltésű csoportot tartalmaznak, mint a többi glikozaminoglikánok. Ezen az alapon elválaszthatók a többi glikozaminoglikántól akár elektroforézissel (Cellogel) akár ioncserélő kromatográfiával. Kémiai azonosításuk és szerkezetvizsgálatuk salétromossavval vagy flavobakérium-fajokból előállított specifikus enzimekkel (heparitináz és heparináz) nyert lebontási termékeik azonosítása és mennyiségi meghatározása útján történik.

Heparánszulfát proteoglikánok a sejtfelület és a bazális membránok jellegzetes alkotórészei, megtalálhatók azonban a sejtplazmában, a sejtmagban és a sejtközötti állományban is. A sejtfelületen található nagy molekulású (3-400.000) heparánszulfát molekulák egy részének a vázproteinjé benyúlik a sejtfal kettős lipidrétegébe. A sejtek felületéhez asszociálva találunk kisebb heparánszulfát molekulákat és szabad heparánszulfát láncokat is. A sejtfelülethez kapcsolódó heparánszulfát, ill. proteoheparánszulfát a fibronektinnel és a kollagénnel együtt a sejt tapadásának és helyzetváltozásának egyik kulcstényezője. A letapadó sejt bazális felülete gazdag heparánszulfátban. A sejtek leválásakor a hialuronsav és kondroitinszulfát proteoglikánok mennyisége növekszik. Ez a jelenség csökkenti a sejt tapadóképességét.

A heparánszulfát alternatív sorrendben glukuronsavat és iduronsavat tartalmazó diszaharidokból álló részei asszociációba léphetnek hasonló strukturájú heparánszulfát láncokkal. Tekintetbe véve a lehetséges heparánszulfát strukturák nagy számát, úgy látszik, hogy a sejtek felületén lévő heparánszulfát láncok auto-asszociációja fontos szerepet játszik a sejtek egymás közötti felismerésének folyamatában. A sejtplazmában és a sejtmagban lévő heparánszulfát enzimekkel és hisztonokkal léphet kölcsönhatásba. Újabb kísérleti eredmények arra utalnak, hogy a heparánszulfát a vele kölcsönhatásban lévő más molekulákkal együtt fontos része a sejtmag és a sejtfelület közti információcserét szabályozó rendszernek.

A daganatos szövetben - mai ismereteink szerint - a sejtek közötti és valószínűleg a sejten belüli információcsere is zavart. Ez a jelenség összefüggésbe hozható a sejtfelület glikozaminoglikánjainak megváltozásával. A sejtek közötti közvetlen gátlást - legalább részben - heparánszulfát molekulák közvetítik. A sejtközti térben felszaporodó kondroitinszulfát ezt a kontaktgátlást megszünteti. Ráksejtek felületén a heparánszulfát : kondroitinszulfát aránya az utóbbi javára eltolt. In vitro, sejtkulturában a legtöbb sejtfajta növekedését fokozni lehet kondroitinszulfát hozzáadásával. Újabb megfigyelések szerint a heparánszulfátoknak szabályozó szerepe van az idegingerület szinapszisokban történő átadásában is.

Heparin proteoglikánok

A hízósejtekben proteoglikánok formájában van jelen a heparin. A makromolekula vázproteinjé majdnem kizárólag glicin-szerin dipeptid-sorrendből felépített. Minden harmadik szerinhez egy 80 - 100.000 molekulasúlyú heparinlánc kapcsolódik. A láncokat egy endoglikozidáz 7-25.000-es darabokra bontja le. A gyógyszerkészítményként forgalomba kerülő heparinok általában ilyen lebontott termékeket tartalmaznak.

A heparinok szerkezete hasonló a heparánszulfátokéhoz - azzal a különbséggel, hogy sokkal több bennük az O- és N-szulfát csoport és ezzel párhuzamosan kevesebb az N-acetát, így a heparinok mindig több negatív töltésű csoportot tartalmaznak, mint a többi szulfatált glikozaminoglikán. A heparinok elválasztása és azonosítása, valamint szerkezetvizsgálata a heparánszulfátokéhoz hasonló módon történik.

A heparánszulfátokhoz hasonlóan a heparin molekulák variációs lehetőségei is igen nagyok s velük kapcsolatban sincs biztos tudásunk arról, hogy ezek a lehetőségek ki vannak-e használva a természetben. A vérárvadás gátlásában betöltött szerepe általánosan ismert a heparinnak. (Az utóbbi évtized azonban új fejezetet nyitott meg a kis molekulasúlyú /degradált vagy frakcionált/heparinkészítmények terápiás alkalmazásában. Szerk.) Ezenkívül azonban sok más biológiai folyamatot is befolyásol a szervezetbe kívülről, terápiás céllal bejuttatott heparin :

- gátolja több sejtfajta szaporodását (érendotél sejtek és egyes daganatsejtek);
- gátolja a ribo- és dezoxiribonukleinsavak bioszintézisét;
- szelektíven befolyásolja a különböző típusú kollagének és a sejtközi állományban lévő nem kollagén fehérjék bioszintézisét;
- részt vesz a C3 konvertáz bioszintézisének szabályozásában, így a komplementrendszer is módosíthatja.

ÖSSZEFOGLALÁS : Az utóbbi évtizedben egyre több kísérleti tény szól amellett, hogy a proteoglikánok és cukorláncok, a glikozaminoglikánok fontos szerepet játszanak egyes élettani folyamatokban. A váz-(core)protein és a glikozaminoglikánok anyagcseréjének zavarai a klasszikus glikozaminoglikán betegségeken (Hurler szindróma, mucoviscidosis) kívül több más kóros állapot létrejöttéhez is hozzájárulnak (arterioszklerózis, daganatképzés). A makromolekulájú glikokonjugátok jobb megismerése azonban további kémiai és biokémiai kutatásokat tesz szükségessé. Aligha kétséges, hogy az alapkutatások eredményei a gyakorlat számára is hasznosíthatók lesznek.

MOCZÁR ELEMÉR

Néhány fontosabb irodalmi adat :

- Methods in Enzymology Vol.50 (1978). Complex Carbohydrates.
 Advances in Enzymology Vol.83 (1982).Complex Carbohydrates.
 Advances in Carbohydrate Chem.Biochem.(1980) 37,157-213.
 Cell Biology of Extracellular Matrix (Hay,E.D.ed.)Plenum Press(1983).
 pp.39-60, 115-134, 259-288.

Környezeti hatások biokémiai vizsgálata a JATE Biokémiai Tanszékén

Az utóbbi évtizedekben az ipar és a mezőgazdaság ugrásszerű fejlődésének következtében a bioszféra sok vonatkozásban észlelhetően károsodott. A káros folyamatokat és azok hatását az élő szervezetekre először a hagyományos biológiai szakterületek képviselői, a zoológusok, a botanikusok és ökológusok vizsgálták. A hatvanas években az iparilag fejlett országok vegyészei, toxikológusai és biokémikusai is bekapcsolódtak alap- és alkalmazott kutatásaikkal a környezetkárosító hatások vizsgálatába. Az addig ismert legmodernebb kísérleti módszereket (izotóp- és elválasztástechnika, nukleinsav és fehérjeanalitika, enzimológiai módszerek) alkalmazták. Ennek nyomán a hetvenes években új ágazatként fejlődött ki az Egyesült Államokban, Kanadában, a skandináv államokban és más, iparilag fejlett országban a környezetvédelmi biokémia (Reichenbach-Klinke, 1972; Kristofferson és mtsai, 1974; Ozretich és mtsai, 1983; Hodson és Hilton, 1983; Lock és mtsai, 1983; Layiwola és mtsai, 1983). Ehhez az új kutatási irányhoz kapcsolódva hoztuk létre a JATE Biokémiai Tanszékén 1979-ben a környezetvédelmi biokémiai kutatásokkal foglalkozó munkacsoportot. Célkitűzésünk azóta is változatlan : a környezetszennyeződésnek a halakra kifejtett károsító hatását kutatjuk.

Azokat a biokémiai változásokat vizsgáljuk, amelyek a vízi környezetnek feltehetőleg már igen csekély kedvezőtlen változása során is bekövetkezhetnek. Elsősorban olyan enzimeket vizsgálunk, amelyek jelzik az egyes szövetek nekrozisát, valamint az idegrendszer károsodását. A következő eljárásokat alkalmaztuk :

1. Szérum transzamináz (GOT : EC 2.6.1.1., GPT: EC 2.6.1.2.) és LDH (EC 1.1.1.27) aktivitás mérése a szövetkárosodás mértékének meghatározására.
2. Vércukorszint és kortizolszint, máj glikogén mobilizáló enzimek és az egyes szervek katecholamin szintjének meghatározása a halakat ért stresszhatás mérésére.
3. Az emésztőrendszer proteolitikus enzimaktivitásának mérése a bélcsatornát ért esetleges károsodás kimutatására - egyes esetekben.
4. Az acetilkolinészteráz (AChE: EC 3.1.1.7.) aktivitás mérése az idegrendszert ért károsodás kimutatására.

Teszt-állatként a hazai halállomány döntő többségét kitevő ponttyot (*Cyprinus carpio* L.) vizsgáltuk. Esetenként más, eltérő életmódú halakra (ragadozó: harcsa /*Silurus glanis* L./, növényevő : busa /*Hypophthalmichthys molitrix* V./ vonatkozó mérési adatainkkal hasonlítottuk össze a ponttyal nyerteket.

A peszticidek közül a fungicidként ismert CuSO_4 , az inszekticidként alkalmazott methidation (MD: o,o-dimetil-1,3,4-tiadiazol-5(H) onil-4 metil(ditiofoszfát) és a herbicid-ként használatos paraquat (1,1'-dimetil-4,4'bipiridilium diklorid) hatását

vizsgáltuk az említett biokémiai parameterekre.

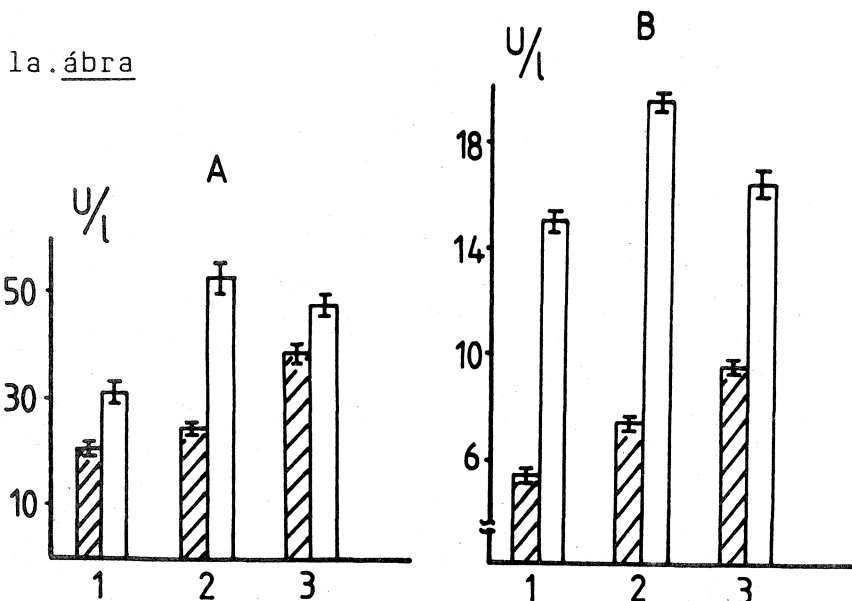
Hazai viszonylatban közös kutatásokat folytatunk a JATE Állattani Tanszékével, a SZOTE Központi Kutató Laboratóriumával, a MTA Balatoni Limnológiai Kutatóintézetével és a szarvasi Haltenyésztési Kutatóintézetével. Kísérleteinket anyagilag jelentősen támogatja a MÉM Növényvédelmi és Agrokémiai Központja és az Országos Környezet és Természetvédelmi Hivatal.

A British Council keretében folyamatos kutatói csereprogram valósult meg a Bristol Egyetem Légzésbiológiai Intézetével. A közeljövőben a Kuopioi Egyetemről érkeznek finn kollégák közös kutatómunka végzésére.

A következőkben kutatásaink eddigi eredményeiről adunk rövid áttekintést.

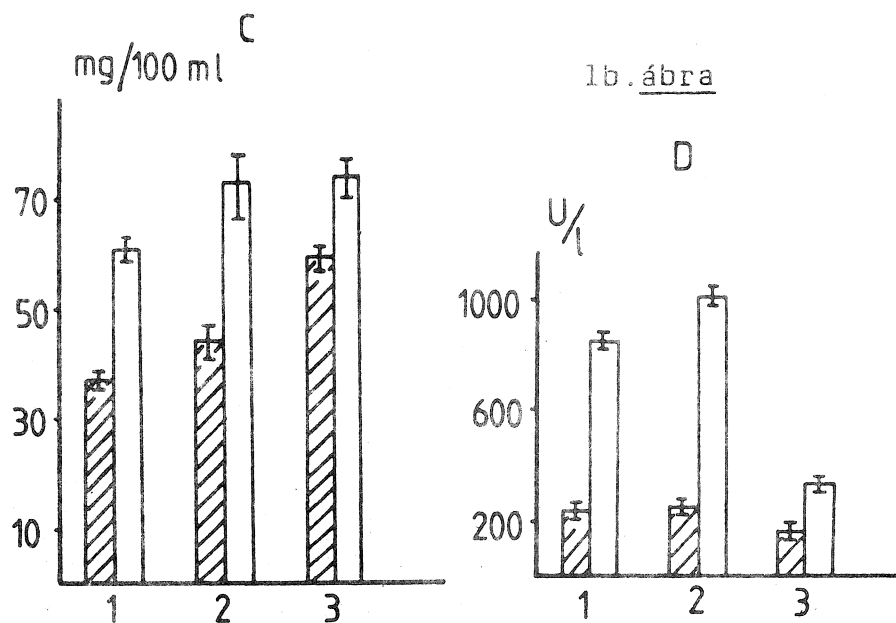
A CuSO_4 hatása különböző halfajokra

Hazai halaink vízszennyeződést tűrő képessége fajonként eltérő. Ezt mutatják a CuSO_4 -tal, ill. a paraquattal végzett akváriumi kísérletek. Ezek során a rézszulfát 2 mg/ml (ppm) koncentrációban két órás kezelési időt követően jelentősen megváltoztatta a biokémiai parametereket (lásd az 1. ábrát). /Az alkalmazott kezelési koncentrációk magasnak tűnhetnek, azonban a halak szervezete viszonylag rövid idő alatt 5 ill. 10-szeresére képes feldúsítani a vízi környezetben megtalálható antropogen ágenseket./



10 mg/l CuSO_4 hatása ponty (1), busa (2), harcsa (3) szérum GOT /A/, GPT /B/ aktivitására

Rézszulfát hatására a ponty általunk mért valamennyi biokémiai parametere megváltozott a kontroll állatokéhoz viszonyítva. A GOT aktivitás 30 %-kal, a GPT aktivitás pedig háromszorosára nőtt.



10 mg/l CuSO_4 hatása ponty (1), busa (2), harcsa (3) LDH-aktivitására /D/ és a vércukorszintre /C/

Kezelési idő 2 óra. Vízhőmérséklet 20 ± 1 °C.

A megadott értékek 8-12 egyedtől vett minták átlagait jelentik az la/ és lb/ ábrán.

A vércukorszint megkétszereződött és emelkedett az LDH aktivitás is. A busa esetében a GOT aktivitás kétszeresére, a GPT aktivitás 2.5-szeresére nőtt, a vércukorszint is csaknem megduplázódott. Az enzimaktivitások és a vércukorszint is jóval kisebb mértékben emelkedett a harcsában, mint a másik két fajban. Ez arra utal, hogy a rézszulfát kevésbé toxikus a harcsára. A rézszulfát tehát különböző mértékben károsította az eltérő életmódú halfajokat. A szakirodalmi vonatkozások adatai szerint a széntetraklorid, mint ismert májkárosító vegyület, jelentős GOT aktivitás növekedést okoz (Bell, 1968). Ezen túlmenően a vese károsodása is szignifikánsan növelte a szérum transzamináz enzimek aktivitását. Kristoffersson és mtsai (1974) 5 ppm fenol hatására csuka szérumában jelentős transzamináz enzimaktivitás növekedést mutattak ki.

Saját kísérleteinkben a legnagyobb mértékű növekedés a növényevő busában volt észlelhető, amely igen súlyos szövetkárosodásra utal. A vegyes táplálkozású pontyban kisebb mérvű volt a GOT és GPT aktivitás növekedése, míg a ragadozó harcsában a legkisebb. Ez utóbbi egyik oka az lehet, hogy a kontroll értékek itt a legnagyobbak. A transzamináz aktivitások emelkedése az antropogen ágensek felvételében, akkumulálásában és kiválasztásában szerepet játszó kopoltyú, máj és vese szöveteiben bekövetkezett nekrozist tükrözik, amit elektronmikroszkópos felvételekkel igazoltak (Rojik és mtsai, 1983). Reichenbach-Klinke (1972) a kopoltyú, Schreck és Lorz (1978) a vese károsodását is észlelte egyes halfajokban rézszulfát hatására. A vércukorszint változása jól tükrözte a rézszennyeződés által okozott stresszhatást. Ez legjobban a busát, legkevésbé a harcsát terhelte. Az emelkedett LDH aktivitás a szövetnekrozis jelzésén kívül arra is utal, hogy a kopoltyúhám sérülése következtében fellépő anoxia, továbbá a busa és a ponty egyértelműen intenzívebbé vált mozgásaktivitása miatt megnövekedett vércukor lebontása anaerob irányba tolódott el. A tartós stressz - ha nem nagy-

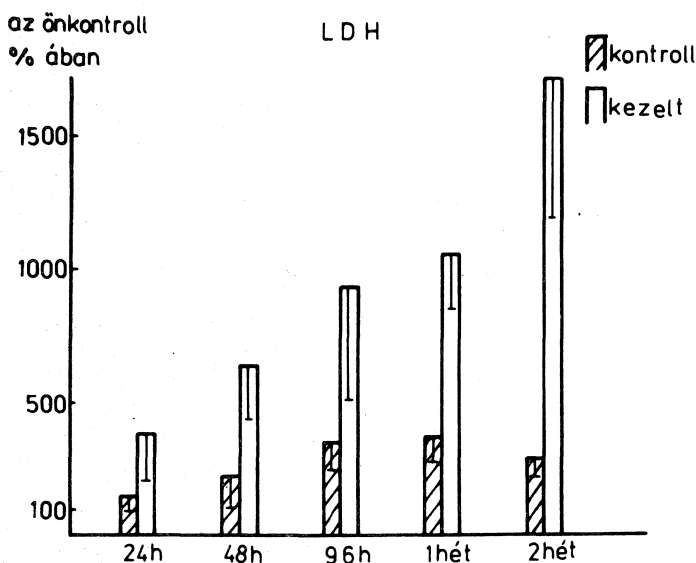
mértékű - jelentősen fokozza a halak fogékonyságát a fertőző betegségek iránt. Ez a gamma-globulinok mennyiségének csökkenése és az interferon-képződés károsodásának következménye (Wedemeyer, 1970).

A három vizsgált halfaj rézszulfáttal szembeni különböző érzékenysége a kopoltyú mozgásaktivitásától függő és így a szervezetbe bekerülő testidegen anyag különböző mennyiségeinek lehet a következménye. Ehhez hozzájárulhat a halfajtól függő, a májsejtekben jelenlévő metabolizáló enzimrendszer aktivitásbeli különbsége is.

Peszticidek szervspecifikus károsító hatásának kimutatása szérumban tejsavdehidrogenáz izoenzimkép alapján

A szérumban tejsavdehidrogenáz aktivitásának mérését régóta használják szövetkárosodás kimutatására (Kristoffersson és mtsai, 1974; Nemcsók és Boross, 1982; Asztalos és Nemcsók, 1985). A megnövekedett enzimaktivitás azonban csak a szövetkárosodás tényét mutatja anélkül, hogy tudnánk, melyik szövetféleség nekrozisáról van szó. Halaknál - eltérően az emlősöktől, ahol két LDH izoenzim ismert - három izoenzim, az M, H és C típus ismert (Markert és Faulhaber, 1965; Shalke és mtsai, 1973). Ezért meghatároztuk a ponty egyes szöveteinek a jellemző izoenzimképét, majd annak változását rézszulfát, illetve paraquat, ill. methidation kezelés után.

Rézszulfát kezelés után a szérumban LDH aktivitása folyamatosan emelkedett: 24 óra elteltével háromszorosára, 2 hét után kb. 15-szörösére (2. ábra)

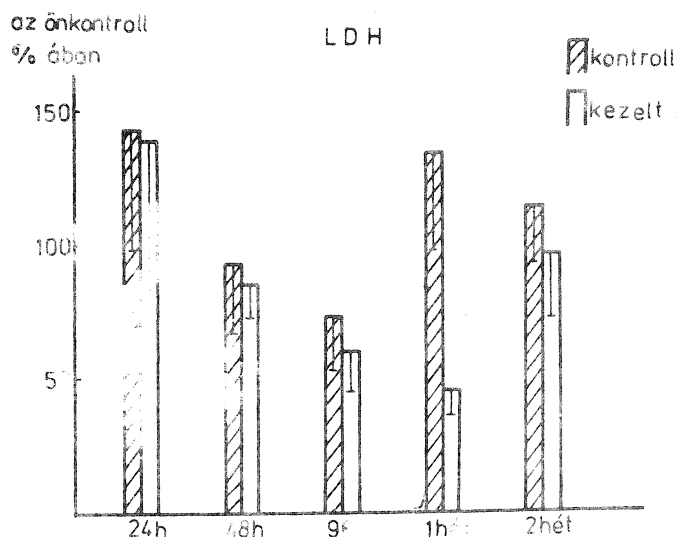


2. ábra

5 mg/l CuSO_4 hatása ponty szérumban LDH aktivitására.
2 hetes kezelés
A megadott értékek 3 - 6 egyedből származó minták átlagait jelentik a kontroll (kezelést megelőző) %-ában megadva.

Paraquat kezelés hatására nem változott, illetve csökkent a szérumban LDH-aktivitás (L. a 3. ábrát.)

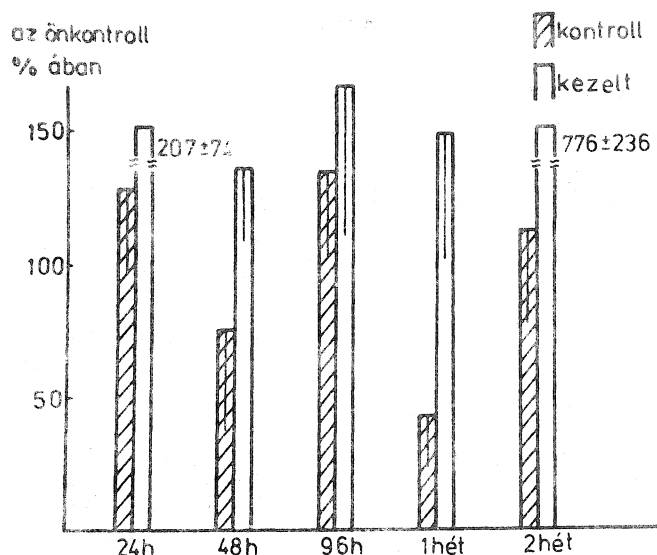
A methidation jelentősen növelte a szérumban LDH aktivitását (1.4. ábra). E kezelést követően a szérumban a vázizomra jellemző izoenzimkép volt kimutatható.



3. ábra

5 mg/l paraquat hatása
ponty szérum LDH -
aktivitására
2 hetes kezelés

A megadott értékek 3-6 egyedből
származó minták átlagait
jelentik a kontroll (kezelést
megelőző) %-ában megadva



4. ábra

2 mg/l methidation hatása
ponty szérum LDH -
aktivitására
2 hetes kezelés

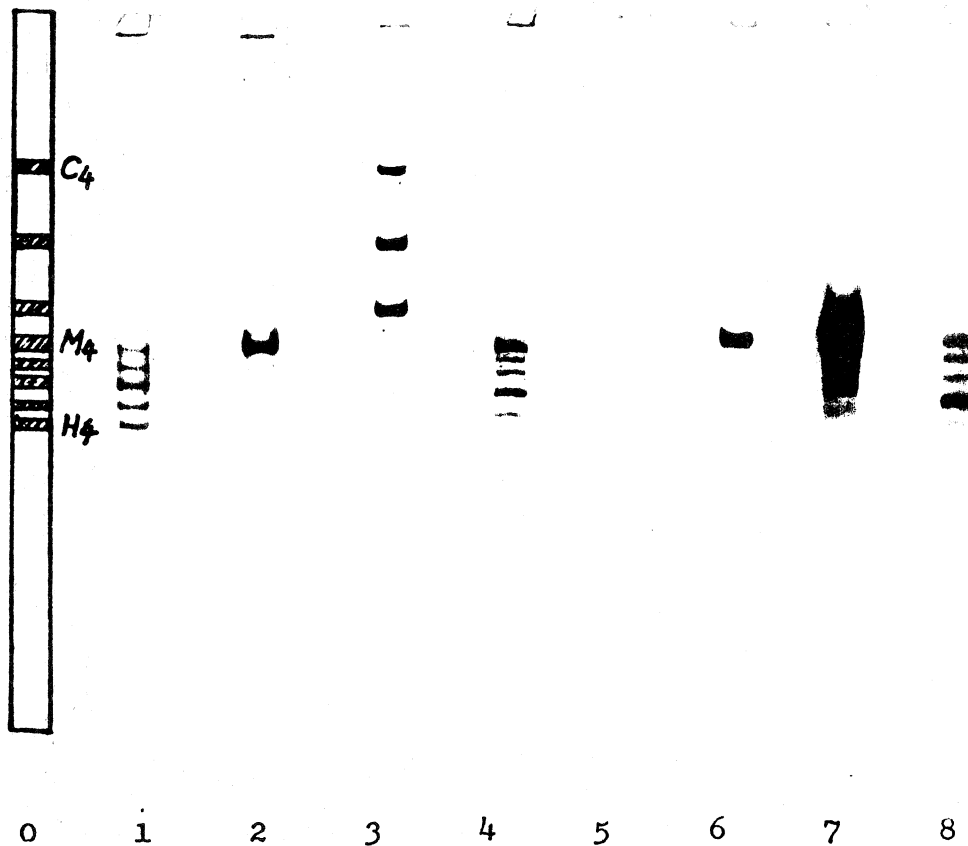
A megadott értékek 3 - 6
egyedből származó minták átlagait
jelentik a kontroll (ke-
zelést megelőző) %-ában
megadva

Paraquat kezelés után a kopolyúra, rézszulfát hatására a szív és vázizomra jellemző izoenzimképet mutattunk ki a szérumban (l. az 5. ábrát).

Kísérleti adataink egyértelműen azt mutatják, hogy a rézszulfát elsősorban a vázizmot és szívet károsítja. Az a tény, hogy paraquat hatására a szérum LDH aktivitásának csökkenését mértük, a paraquatnak az LDH-ra kifejtett direkt gátló hatásával magyarázható.

Paraquat hatására kopolyúnekrózisra utaló izoenzimképet kaptunk. Ennek oka az, hogy a szervezetbe jutott paraquat kiürítése során szabadgyökök képződnek és jelentős kopolyú-membránt károsító hatást fejtenek ki. (Fisher és mtsai, 1971; Keeling és mtsai, 1982; Matkovics és mtsai, 1984).

A methidation által okozott izomszövetkárosodás azért is figyelemre méltó, mert ez a vegyület eddig kizárólag mint kolinesteráz bénító volt ismert.



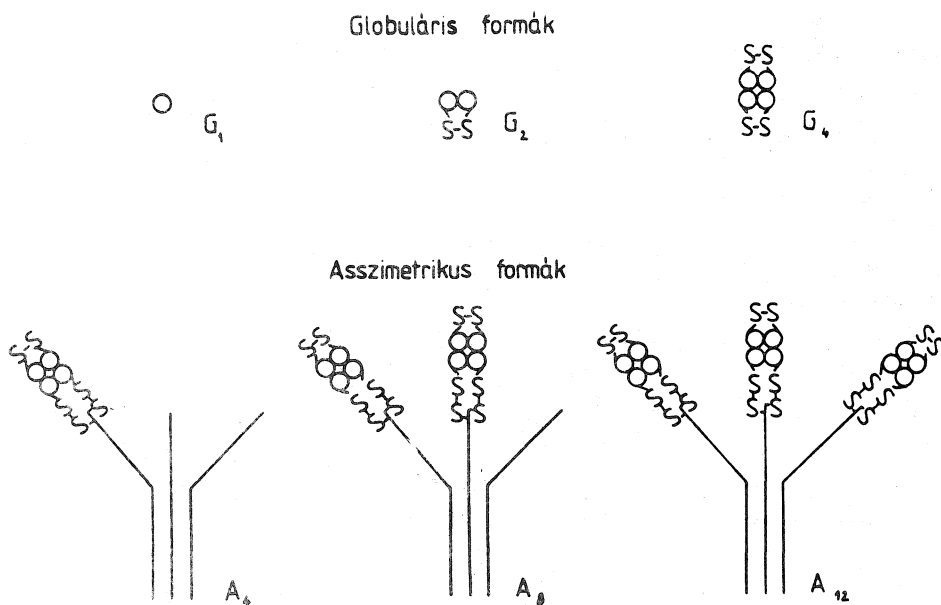
5. ábra Ponty szérumának és egyes szerveinek LDH-izoenzimképe

- 0 Halak LDH-izoenzimképeinek sémája
- 1 kontroll szívizom
- 2 kontroll vázizom
- 3 kontroll máj
- 4 kontroll kopoltyú
- 5 kontroll vérszérum
- 6 vérszérum 2 hetes 2 ppm methidation kezelés után
- 7 vérszérum 1 hetes 5 ppm rezszulfát kezelés után
- 8 vérszérum izoenzim képe 1 napos 5 ppm paraquat hatására

Peszticidek hatása ponty acetilkolinesterázra és annak molekuláris formáira

Az utóbbi két évtizedben biokémiai és farmakológiai szempontból az AChE a legintenzívebben kutatott enzimek közé tartozik. Különösen figyelemre méltóak azok az eredmények, amelyek az AChE molekuláris formáira vonatkoznak, mert ezek jelentősen hozzájárultak az enzim működésének élettani, valamint az evolúció során betöltött szerepének tisztázásához. Megállapították, hogy az AChE molekula felépítésében alapvető szerepet játszik egy kb. 80 kD molekulásúlyú globuláris monomer (Dudai és Silman, 1974); (Bon és Massoulié, 1976; Rosenberry és Richardson, 1977). A monomerből diszulfid-hidak révén dimer képződhet (Anglister és Silman, 1978), s ez feltehetőleg Van der Waals erők hatására tetramerré alakulhat. A tetramerek ún. háromszálas farokrészhez kapcsolódhatnak, amelyek elektronmikroszkóposan láthatók (Dudai és Mtsai, 1973;

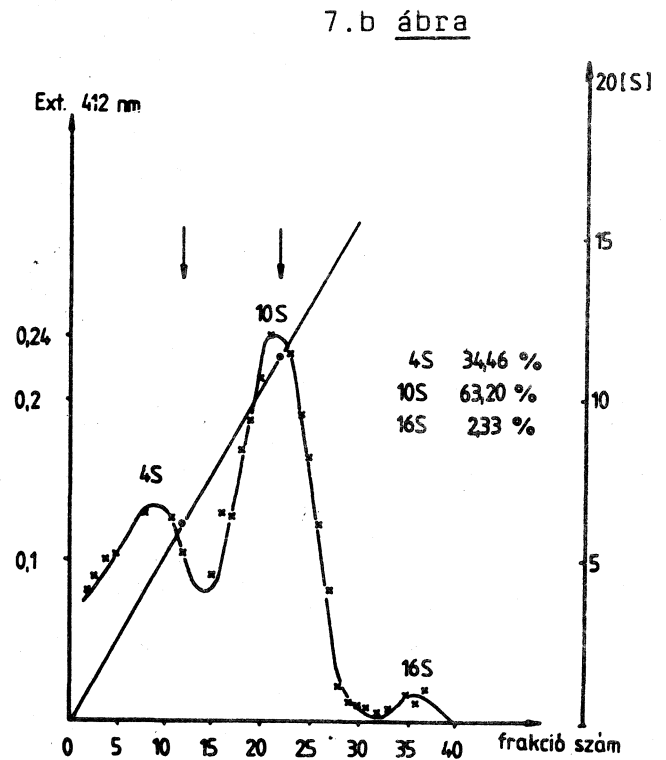
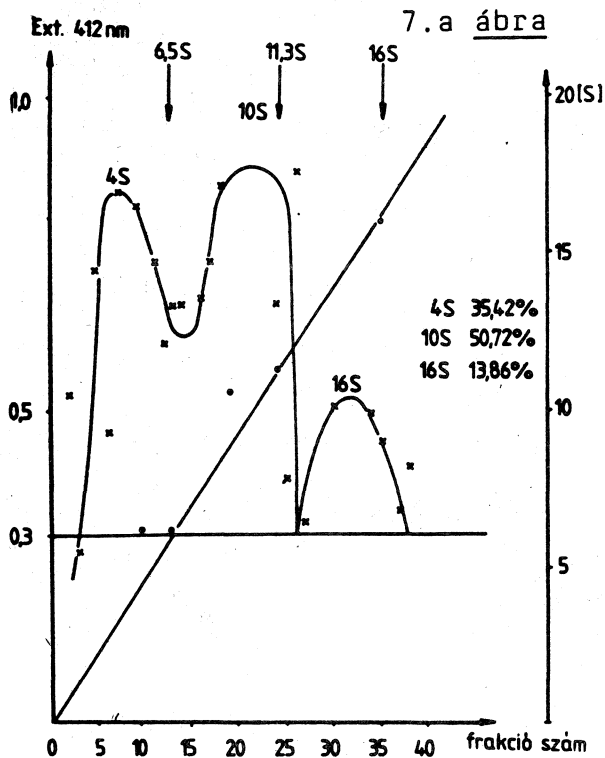
Rosenberry és mtsai, 1980) és immunológiailag (Anglister és mtsai, 1979), valamint a kollagenázszal szembeni viselkedésüket tekintve (Lwebuga-MUKasa és mtsai, 1976; Rieger és mtsai, 1976) a kollagénnre hasonlítanak. A farki rész egy-egy szálához diszulfid-hidakkal összesen 3 tetramer fejrész egy-egy dimerje kapcsolódhat (Rosenberry és Richardson, 1977). Ennek alapján eddig 6 AChE molekuláris formát különítettek el (6. ábra).



6. ábra Az acetilkolinesteráz molekuláris formáinak negyedleges szerkezete Bon és mtsai (1979) sémája alapján. A globuláris formákat „G”, az asszimétrikus formákat „A” jelöli. A diszulfid hidak elhelyezkedése és a kollagén farkhoz történő kapcsolódása Rosenberry és Richardson (1977), valamint Anglister és Silman (1978) modellje szerint ábrázolva. $G_1 = 4S$, $G_4 = 10S$, $A_{12} = 16S$ szedimentációs állandókkal jelzett formák.

Bon és mtsai (1979) nevezéktanában a betűk mellé írt számok a katalitikus alegységek mennyiségét jelölik. Mivel a fenti vizsgálatok kevés kivétellel emlősökre vonatkoznak, kísérleteink célja a ponty egyes szervei AChE molekuláris formáinak felderítése volt: egy filogenetikailag alacsonyabb szinten álló gerinces csoport AChE enzime szerkezetének megismerése és egy szerves foszforsav típusú kolinesteráz bénító hatásának molekuláris szintű értelmezése.

Ponty agyában a G_1 , G_4 , és A_{12} molekuláris formák voltak kimutathatók. (1.7a. ábra).¹ Ezek közül a G_1 és A_{12} forma oldott állapotú, az A_{12} membránhoz kötött enzim. Feltűnő az A_{12} forma magas aránya a halagyban. Emlős agyban ez csupán 1-2%.² Ismert, hogy a filogenetikailag fokozatosan magasabban álló szervezetekben az A_{12} forma csökkenő arányban van jelen. Mivel a halak a gerincesek egyik legalacsonyabb törzsfajlódási osztályát képviselik, érthető az A_{12} forma igen magas aránya.



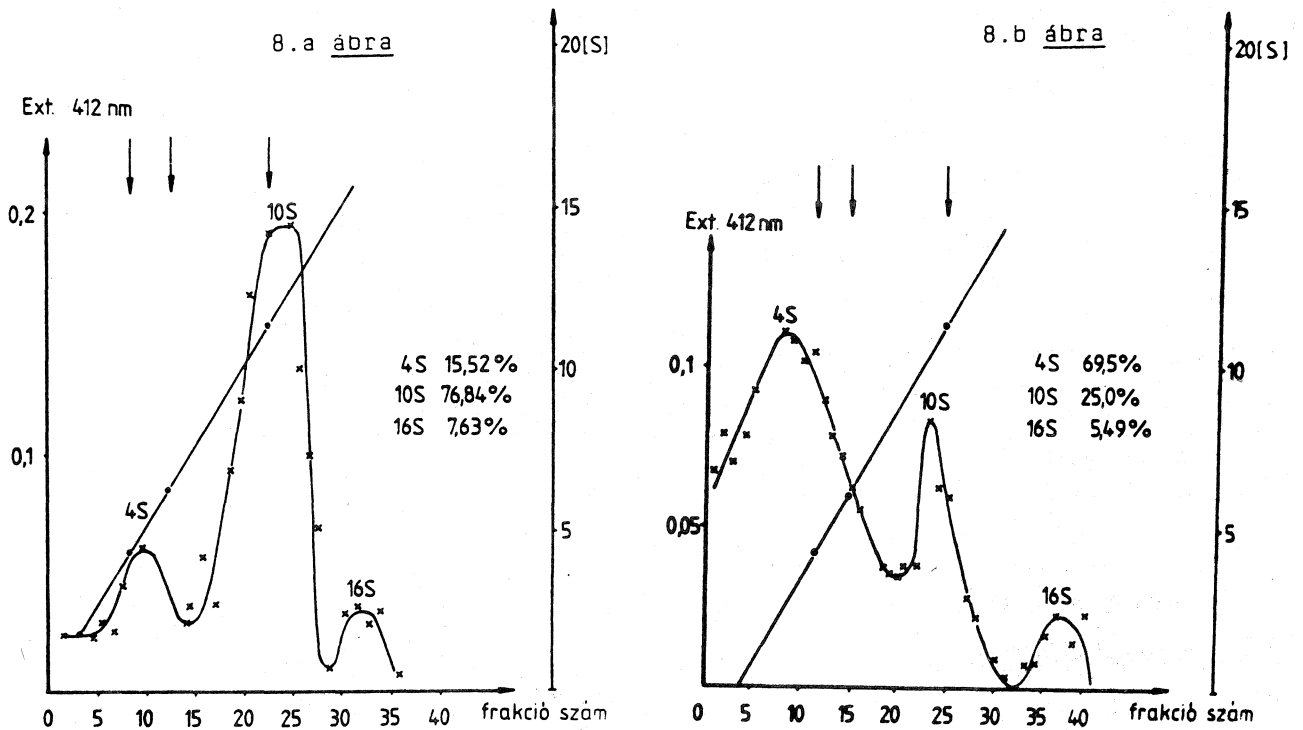
Acetilkolineszteráz molekuláris formák kontroll (7.a) és 2 mg/l methidationnal 96 óráig kezelt (7.b) ponty agyában. A szövetminták Triton X-et tartalmazó élettani konyhasóoldatban homogenizálva, majd centrifugálás (100 000 g, 4°C, 60 perc); a felülúszót a marker enzimekkel együtt 5-21 %-os szukróz gradiensen centrifugáltuk (100 000 g, 24 óra, 4°C). Minden frakcióban mértük az AChE és a marker enzimek aktivitását.

MD kezelés hatására az agyban jelentősen csökkent a G_1 , G_4 , és az A_{12} mennyisége. (7.b) Ismért, hogy egyes vegyületek nemcsak az AChE működését, hanem de novo szintézisét is gátolják (Cisson és Wilson, 1977, 1981; Fleming és Grue, 1981). Ilyen hatása feltételezhető az MD-nek is. Mivel valamennyi forma a G_1 -ből vezethető le, ezért szintézis-gátló hatás esetén a G_1 -forma csökkenése a legszembetűnőbb. Ez magyarázhatja a G_4 és A_{12} formák kezelés utáni csökkent mennyiségét.

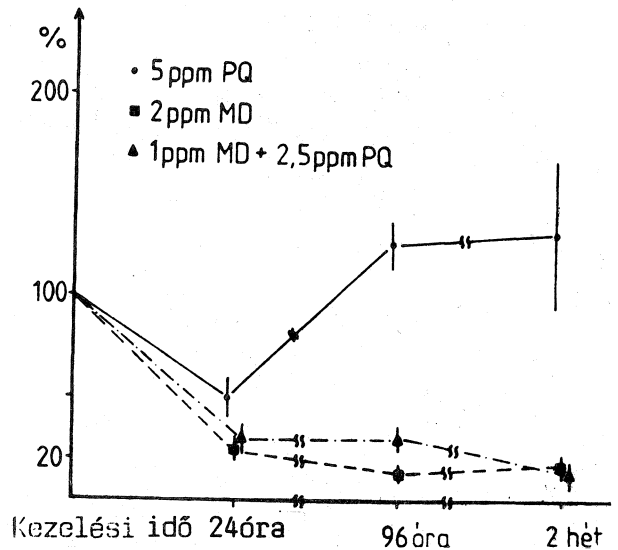
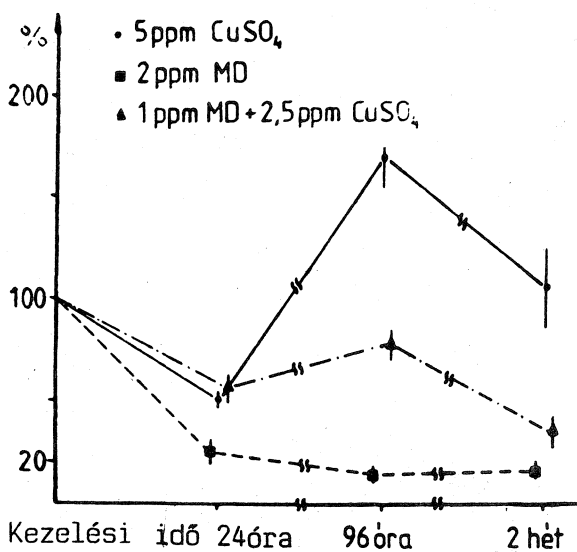
A kontroll máj legnagyobb mennyiségben membránhoz kötött G_4 formát tartalmaz. Negyedannyi a G_1 , míg legkisebb az A_{12} forma mennyisége (8.a ábra). MD kezelés hatására csökkent a G_4 és nőtt a G_1 mennyisége (8.b ábra). A G_4 csökkenése valószínűleg a májséjt-membrán károsodásával van összefüggésben, amelyet biokémiai és elektronmikroszkópos vizsgálataink kimutattak (Rojik és mtsai, 1983; Asztalos és mtsai, 1987). A monomer G_1 frakció arányának növekedése a tetramer G_4 forma bomlását jelzi.

Egy másik kísérletsorozatban a potenciálisan stresszor-nak tekinthető, szöveti nekrozist kiváltó és kolineszteráz bénítást okozó rézszulfát, paraquat és methidation együttes hatását vizsgáltuk halak acetilkolineszterázára - esetleges szinergista

vagy antagonistista hatás felderítése céljából.



A vizsgált vegyületek közül az MD gátolta legnagyobb mértékben a halak AChE aktivitását két hetes kísérletben. 2 mg/l MD 24 óra után már csaknem 80%-kal csökkentette az enzimaktivitást és ez két hét után is fennállott (9.és 10.ábra).



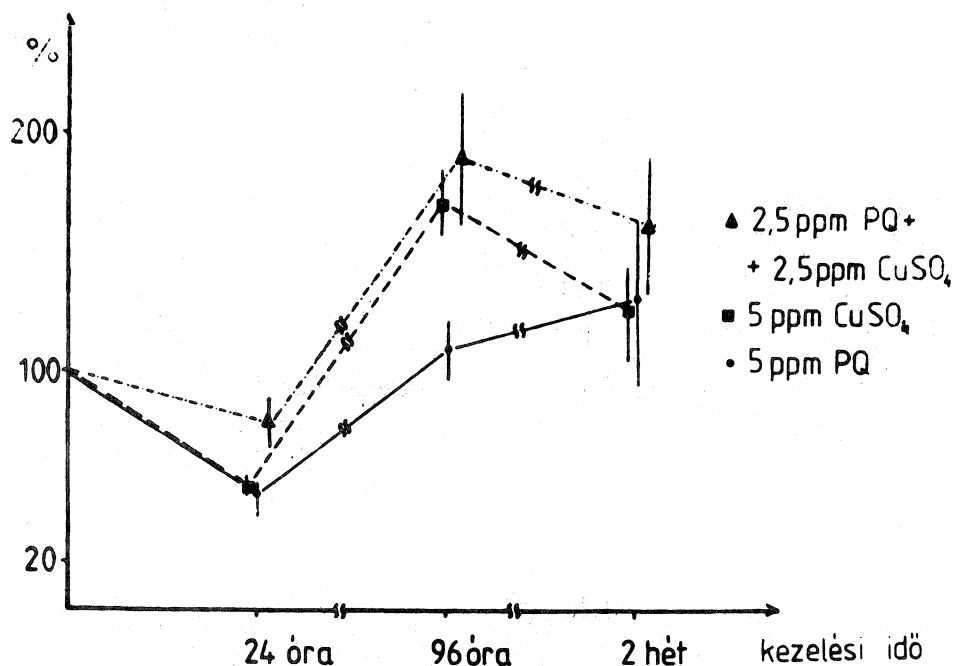
9. ábra MD, rézszulfát és együttes hatásuk a ponty szérum AChE aktivitására

10. ábra MD, paraquat és együttes hatásuk a ponty szérum AChE aktivitására

A megadott értékek 6-8 egyedből származó minták átlagát jelentik a kontroll %-ában. Vízhőmérséklet: 10 ± 1 °C.

5 mg/l PQ 24 órás kezelés után felére csökkentette az enzimaktivitást. 96 óra múltán a kontrollhoz viszonyítva kb.20%-os AChE aktivitás-növekedést mértünk s ez 2 hét után is fennállt. (10.és 11.ábra)

A PQ okozta változáshoz hasonló képet mutatott az 5 ppm réz-szulfát által kiváltott. Az eltérés : 96 óra után az enzimaktivitás növekedése jóval nagyobb, mint PQ esetében. (9.és 11.ábra). A vegyületek kombinációs adása általában csökkentette az AChE aktivitását, a változás azonban eltérő mértékű volt. Az MD+PQ kezelés során az enzimaktivitás csökkenés időbeli lefutása hasonló az egyedi MD-kezeléséhez, így sokkal nagyobb mértékű, mint az egyedi PQ-kezelés hatására (10.ábra). Hasonló változás figyelhető meg MD+rézsulfát kezelés után. Itt azonban az együttes kezelés hatására a gátlás valamennyi vizsgált időpontban kisebb mértékű, mint egyedi MD hatására és nagyobb mértékű, mint egyedi rézsulfát-kezelés után. (11.ábra).



11. ábra

5 mg/l paraquat, 5 mg/l CuSO₄, valamint 2.5 mg/l paraquat + 2.5 mg pro liter CuSO₄ hatása ponty szérum AChE aktivitására. A megadott értékek 6-8 egyedből származó minták átlagát jelentik a kontroll %-ában. Vízhőmérséklet : 10 ± 1 °C.

A szerves foszforsavészterek közismerten gátolják a halak AChE aktivitását (Gage, 1955; O'Brien, 1960; Coppage és Braidech, 1976), ugyanis kovalens kötésbe lépnek az enzim szeril-OH csoportjával. Kísérleteinkben viszonylag nagy methidation koncentrációra következett be a szérum AChE gátlása. A halakban előforduló AChE feltételezhetően lassabban reagál a gátlószerekkel, mint az emlősöké (Moss és Fahrney, 1978). A természetes vizekben élő halaknál viszonylag kis mennyiségű szerves foszforsavészter is jelentős AChE gátlást okozhat (Williams és Sova, 1966), ami felhalmozódás következménye (Reichenbach-Klinke, 1972). Saját kísérleteinkben a MD egyedül és kombinációban adva is tartósan csökkentette az AChE aktivitását. Feltételezhető, hogy nemcsak az enzim aktív

centrumát bénítja, hanem drasztikusan gátolja a de novo szintézist is. Más állatfajban, így pl. madaraknál kimutatták, hogy szerves foszforsavészterek hatására bekövetkezett 55-64%-os gátlás után csak 26 nap elteltével állt helyre az AChE aktivitása, nagyrészt az enzim de novo szintézisének eredményeként (Fleming és Grue, 1981). A PQ és CuSO_4 nem kolinészteráz bénítóként ismert vegyületek. A halakban elsősorban a kopoltyúhámot, májat és a vesét károsítják, ugyanis ezek kulcsszerepet játszanak az antropogén anyagok felvételében, tárolásában és kiválasztásában (Reichenbach-Klinke, 1972; Labat és mtsai, 1977; Horváth és Stammer, 1979; Magnusson és mtsai, 1979; Ferri és Macha, 1980; Rojik és mtsai, 1983). Kísérleti adataink szerint a PQ és CuSO_4 már 2 órás kezelés után gátolja a halak létfontosságú szerveiben az AChE-t (Nemcsók és mtsai 1984 és 1985). Újabb megfigyeléseink alátámasztják a korábbiakat. Azonban a 24 órás kezelést követően az enzimaktivitás túllépte a kezelést megelőző kontroll-értékeket. Ez feltételezhetőleg annak a következménye, hogy a rézszulfát és a PQ a már szintetizált AChE aktivitását csökkenti, de serkenti annak de novo szintézisét. - Csirkeembrió mellizmában ehhez hasonló hatást írtak le: paraoxonnal kezelt sejtek AChE aktivitása egy idő után meghaladta a kontroll szintet (Cisson és Wilson, 1977; 1981). Ennek oka a szerzők szerint az, hogy az enzimaktivitás regenerálódása inkább függ az enzim újraszintézisétől, mint a már gátolt enzim reaktivációjától.

MD + PQ és MD + CuSO_4 adására bekövetkező gátlás két hatás eredőjének tekinthető. A kombinált kezelés során alkalmazott 1 ppm MD koncentráció nyilvánvalóan kevésbé gátolja az AChE de novo szintézisét, mint 2 ppm. Ugyanakkor a kisebb koncentrációkban alkalmazott rézszulfát és PQ is kevésbé hat serkentőleg a 96 órás kezelés után az AChE de novo szintézisére. Kísérleteink szerint a szerves foszforsavészterek különösen azért veszélyesek a halakra, mert viszonylag alacsony koncentrációban is sokáig gátolják az AChE de novo szintézisét és adott esetben kedvezőtlenül befolyásolják más vegyületek (rézszulfát, PQ) által okozott AChE-gátlás viszonylag gyors regenerálódását.

Eddigi akváriumi kísérleteink szerint a vizsgált biokémiai paraméterek jól tükrözik a szubletális környezetszennyeződés halakra kifejtett károsító hatását. A közeljövőben tiszta és szennyezett természetes vizekben -kétrecékben tartott halakkal - folytatjuk méréseinket. Megvizsgáljuk a kolinerg rendszerükben szerepet játszó enzimek biokémiai és farmakológiai tulajdonságait, az acetilkolinészteráz különböző molekuláris formáinak lehetséges funkcióit, az onto- és filogenezisben betöltött szerepét és kedvezőtlen környezeti hatásokra bekövetkező esetleges specifikus változásait.

NEMCSÓK JÁNOS

1. Anglister L., Silman I. (1978): *J. Molec. Biol.* 125., 293-311.
2. Anglister L. és mtsai (1979): *Eur. J. Biochem.* 94., 25-29.
3. Asztalos B., Nemcsók J. (1985): *Comp. Biochem. Physiol.* 820., 217-219.
4. Asztalos B. és mtsai (1987): Közlés alatt.
5. Bell G.R. (1968): *J. Fish. Res. Board Can.* 25., 1247-1268.
6. Bon S., Massoulié J. (1976): *FEBS Lett.* 71., 273-278.

7. Bon S. és mtsai (1979): *Molec. Biol. Res.* 4, 61-63.
8. O'Brien (1960): *Toxic Phosphoric Esters*. Academic Press, New York.
9. Cisson C.M., Wilson, B.W. (1977): *Biochem. Pharmacol.* 26, 1955-1960.
10. Cisson C.M., Wilson B.W. (1981): *Toxicol. Letters* 9, 131-135.
11. Coppage D.L., Braidech T.E. (1976): *Water Research* 10, 19-24.
12. Dudai J. és mtsai (1973): *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 70, 2473-2476.
13. Dudai J., Silman I. (1974): *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 59, 117-124.
14. Ferri S. and Macha N. (1980): *Biol. Internatl. Rep.* 4(4), 357-363.
15. Fisher, H.K. és mtsai (1971): *Ann. Int. Med.* 75, 731.
16. Fleming W.J., Crue, C.E. (1981): *Pest. Biochem. and Physiol.* 16, 129-135.
17. Gage J.C. (1955): *Brit. Med. J.* 1, 1930.
18. Hodson P.V., Hilton J.V. (1983): *Environmental Biogeochemistry Ecol. Bull. (Stockholm)* 35, 335-340.
19. Horváth I., Stammer A. (1979): *Acta Biol. Szeged.* 25, 133-142.
20. Keeling P.L. és mtsai (1982): *Biochem. Biophys. Acta* 716, 249-257.
21. Kristofferson R. és mtsai (1974): *Ann. Zool. Fennici* 11, 220-223.
22. Labat R. és mtsai (1977): *Ann. Limnol.* 13, 191-207.
23. Layiwola P.J. és mtsai (1983): *Xenobiotica* 13(2), 107-113.
24. Lock S. és mtsai (1983): *Toxicology* 26, 125-133.
25. Lwebuga-Mukasa J.S. és mtsai (1976): *Biochemistry* 15, 1425-1434.
26. Magnusson G. és mtsai (1979): *Toxicology* 12, 63-74.
27. Markert C.L., Faulhaber I. (1965): *J. Exp. Zool.* 159, 319-332.
28. Matkovics B. és mtsai (1984): *Acta Biol. Hung.* 35(1), 91-96.
29. Moss D.E., Fahrney D. (1978): *Biochem. Pharmac.* 27, 2693-2698.
30. Nemcsók J., Boross L. (1982): *Acta Biol. Acad. Sci. Hung.* 33(1), 23-27.
31. Nemcsók J. és mtsai (1984): *Aquatic Tox.* 5, 23-31.
32. Nemcsók J. és mtsai (1985): *Symposia Biol. Hung.* 29, 413-426.
33. Ozretich R.J. és mtsai (1983): *Arch. Environm. Cont. Toxicol.* 12, 655-660.
34. Reichenbach-Klinke M.H. (1972): *Veröffentl. Inst. Küs. Binnenfischerei (Hamburg)* 53, 113-120.
35. Rieger F. és mtsai (1976): *Eur. J. Biochem.* 68, 513-521.
36. Rojik I. és mtsai (1983): *Acta Biol. Hung.* 34(1), 81-92.
37. Rosenberry T.L., Richardson J.M. (1977): *Biochemistry* 16, 3550-3558.
38. Rosenberry T.L. és mtsai (1980): *Neurochem. Int.* 2, 135-148.
39. Schreck C.B., Lorz H.W. (1978): *J. Fish. Res. Board. Can.* 35, 1124-1129.
40. Schalkee J.B. és mtsai (1973): *J. Exp. Zool.* 185, 217-240.
41. Wedemeyer G. (1970): *Am. Fish. Soc. Publ.* 5, 30-35.
42. Williams A.K., Sova C.R. (1966): *Bull. of Environm. Contam. Tox.* 1(5), 198-204.



Special issue:

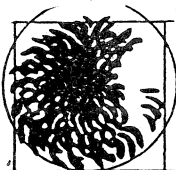
SWISS BIOTECH 5 (1987) No 2a

TABLE OF CONTENTS

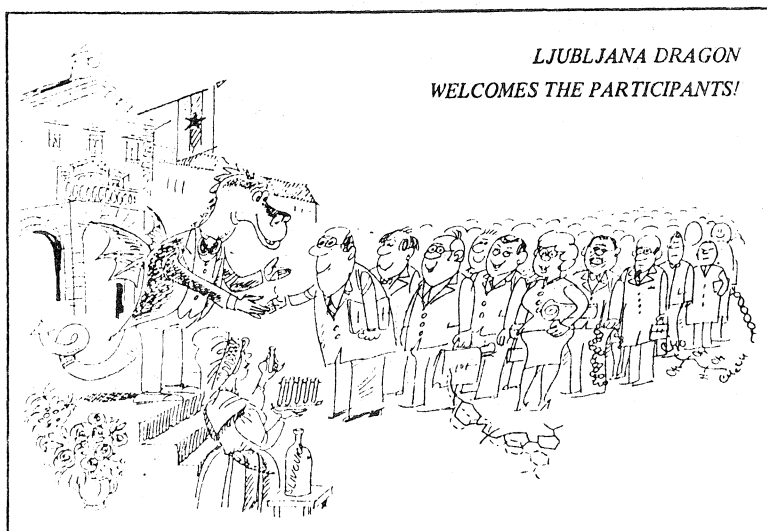
Editorial	7	Contributions	11
<i>International Symposium on Safety in Biotechnology, Zurich/Switzerland, October 16-17, 1986</i>		<i>Natural Mechanisms of Interspecific Gene Transfer</i>	
- C. H. Collins, Hadlow (GB)		- W. Arber, Basel (CH)	11
- A. Einsele, Basel (CH)		<i>Safety Aspects of Closed-System Filtration and Ultrafiltration in Vaccine Production</i>	
- M. T. Küenzi, Basel (CH)		- P. A. van Hemert,	13
- J. Nüesch, Basel (CH)	7	R. H. Tiesjema, Bilthoven (NL)	
Introduction	9	<i>The Safe Use of Animal Cells and their Products</i>	
<i>International Symposium on Safety in Biotechnology, Zurich/Switzerland, October 16-17, 1986</i>		- J. C. Petricciani, Geneva (CH)	19
- J. Nüesch, Basel (CH)	9	<i>Mechanism and Methods for Analysing Pathogenicity</i>	
		- J. Hacker,	21
		W. Goebel, Würzburg (D)	
		<i>Environmental Dissemination of Microbes and Their Plasmids</i>	
		- S. B. Levy, Boston (USA)	32
		<i>Releasing Engineered Plants: Old and New Concerns</i>	
		- P. R. Day, Cambridge (UK)	39
		<i>Air and Surface Contamination during Microbiological Processing</i>	
		- G. Tuijnenburg Muijs, Rotterdam (NL)	43
		<i>Philosophical and Moral Aspects of Manipulation and of Risk</i>	
		- H.-M. Sass, Washington (USA)/Bochum (D)	50
		<i>Towards International Large-Scale Guidelines</i>	
		- B. Teso, Paris (F)	57
		<i>International Symposium on Safety in Biotechnology Zurich/Switzerland, October 16-17, 1986</i>	
		<i>Report of the Discussion</i>	
		- K. Sargeant, Brussels (B)	59

FEBS**BIOCHEMICAL SOCIETIES OF THE FEDERATION**

Austria, Belgium, Bulgaria, Czechoslovakia, Denmark, Finland, France, German Democratic Republic, Federal Republic of Germany, Great Britain, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Israel, Italy, The Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Spain, Sweden, Switzerland, Turkey, USSR, Yugoslavia

**CANKARJEV DOM**

18TH FEBS LJUBLJANA
JUNE 28 - JULY 3 **87**



*LJUBLJANA DRAGON
WELCOMES THE PARTICIPANTS!*

Ljubljana-ba az Európai Biokémiai Társaságok Szövetségének (FEBS) minden tagállamából érkeztek résztvevők, s rajtuk kívül még Amerika, Ázsia, Afrika és Ausztrália biokémikusai közül is jelen voltak néhányan a találkozón. Egyetértünk a kongresszus elnökével, V. TURK professzorral : az olimpiai ötkarikája jelképe nem korlátozódik a fizikai sportokra.

A CANKARJEV DOM-ban,

Szlovénia fővárosának

kultúrális és kongresszusi központjában mintegy 210 meghívott előadó 19 szimpozium keretében és mintegy 750 plakátelőadásban számolt be a biokémia és biotechnológia különböző területein végzett kutatómunkájának eredményeiről.

A ljubljana-i FEBS kongresszuson 67 magyar kutató vett részt (valamennyi szocialista állam közül - a házigazdákat leszámítva - a legnagyobb létszámmal hazánk volt jelen). Tagságunk aktív részvételét 4 szimpoziumi és 2 kollokviumi előadás, továbbá 41 plakátelőadás bizonyítja.

Egyesületünk - hasonlóan az előző évekhez - minden rendelkezésére álló úton igyekezett előmozdítani tagjai részvételét. Hogy ez a szándéka nem maradt csupán szándék : a hazai résztvevők mintegy kétharmada az Egyesület-IBUSZ által szervezett társasutazás révén jutott el Ljubljana-ba. A részvétel tudományos-szakmai szempontokon túl azért is mindinkább fontosabbá válik számunkra, mert a jövő évi prágai IUB kongresszus és az 1989-ben Rómában megrendezendő FEBS találkozó után 1990-ben ismét Egyesületünk rendezi az európai találkozót a FEBS számára.

A FEBS Council Meeting ülésen egyesületünket DÉNES Géza elnök, FRIEDRICH Péter alelnök és HIDVÉGI Egon főtitkár képviselte.

Beszámoló a **FEBS** tanácsüléséről

(FEBS Council Meeting Ljubljana, július 1)



V. TURK professzor, a kongresszus elnöke a találkozóra jellemző néhány számszerű adatot a következőkben ismertette : 1548 résztvevő regisztrált s ebben benne van a 216 meghívott előadó is. 1055 előadáskivonat érkezett a tudományos programbizottsághoz, de ezeknek csak 73%-a került plakátelőadás formájában bemutatásra. Ha ezeket az adatokat összevetjük az előző évi Nyugat-Berlin-i találkozó adataival, kitűnik, hogy a részvétel és a tudományos anyag mennyisége egyaránt mintegy 30%-kal alacsonyabb volt Ljubljában. Anyagi mérleg : bevétel regisztrációs díjakból 160.000 US dollár, kiállítási díjakból 80.000 DM. Kiadás kb. 700.000 DM. A deficit szembetűnő, a különbséget állami támogatásból fedezték. A Nyugat-Berlini FEBS találkozó szintén deficités volt : 1.89 millió DM kiadással szemben 0.55 millió DM volt a bevétel; a hiányzó összeget itt is az állam különböző intézményei fedezték. Ezeket az adatokat érdemes figyelembe venni az 1990-ben Budapesten megrendezendő FEBS kongresszus szervezésekor.

A FEBS Tanács tárgyalta a soronkövetkező FEBS kongresszusok előkészítő munkálatairól szóló beszámolókat. Róma : 1989. júl. 2-7, részvételi díja előreláthatólag 200-250 USA dollár. A budapesti FEBS találkozó időpontjául augusztus végét javasolta a tanács - társaságunk elnöke és S.G. van den Bergh beszámolójának meghallgatása után. Tudomásul vették U.Z. Littauer bejelentését, hogy az IUB 1991-es kongresszusát Jeruzsálemben fogják megtartani. A Tanács szavazásra bocsátotta a budapesti FEBS után sorra kerülő európai találkozók színhelyére beérkezett javaslatokat és a szavazás eredményeként úgy döntött, hogy 1992-ben Írország, 1993-ban pedig Svédország rendezi a FEBS kongresszusát.

A visszavonuló S.G. van den Bergh (Meetinds Counsellor) helyére Prof. H. Kleinkauf személyében (NSZK) új rendezvény-tanácsadót választottunk -háromszori szavazás után, amit a jelöltek nagy száma tett szükségessé. A megbízási idő lejárta miatt új tagokat választott a Tanács a FEBS bizottságaiba. A „Fellowship Committee” új tagjai : W. Fiers (Belgium) és I. Pecht (Israel), az „Advanced Course Committee” új tagjai J. Lasch (NDK) és V. Sgaramella (Olaszország - 1988. január 1.-től. A „Publication Committee” új tagjai J. Avila (Spanyolország) 1988. január 1.-től és Friedrich Péter (Magyarország) 1989. január 1.-től.

A Tanács kincstárnoka, S.P. Datta felhívta a tageszervezetek figyelmét arra, hogy nem ritkán javasolnak FEBS tanulmányutakra olyan fiatalokat, akik nem tagjai FEBS tageszervezetnek. - A FEBS gazdasági helyzete kedvező s így 1988-ra a „Fellowship Committee”, az „Advanced Course Committee” és a „Youth Travel Found” részére egyaránt 400-400 ezer DM-t bocsátanak rendelkezésre. A FEBS igen jó gazdasági helyzetét - véleményem szerint - a Magyar Biokémiai Egyesületnek is szem előtt kell tartania és élni kell a lehetőségekkel - a szűkös hazai adottságok mellett. Kívánatos az is, hogy minél több közlemény kerüljön publikálásra a FEBS magas impaktfaktorú folyóirataiban, a FEBS Letters-ben és az Eur. J. of Biochemistryben. Ez azért is fontos, mert az ezekben a folyóiratokban közölt cikkeket a FEBS Tanács is értékeli - országos bontásban.

BIOCHEMICAL RESEARCH CONTRIBUTES TO NEW THERAPEUTIC APPROACHES IN THE TREATMENT OF AIDS-VIRUS INFECTION.

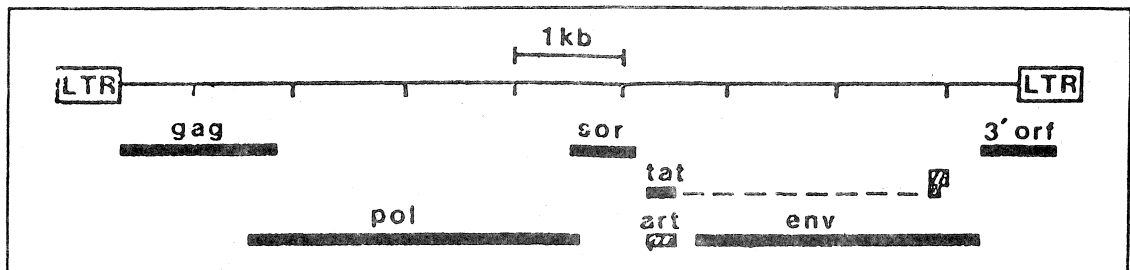
AIDS – Research – New Hope for Therapy

Professor Prakash Chandra, Head of molecular Biology of the University School of Medicine in Frankfurt, West Germany, has reviewed approaches in the effective treatment of AIDS-virus infection. In his symposium lecture on Tuesday, he emphasized that the biochemical reactions involved in the replication of AIDS-virus are much more complex than those involved in the replication of other retroviruses. As we begin to understand the biochemical complexity of these processes, we

ly speaking, both the views can be accommodated at the level of post-transcription at processing activity of *trs* gene product. The *tat* gene product, a 14-kD protein, appears to have a bimodal function. Recent studies have shown that the ability of *tat*-gene product to transactivate the HIV-LTR (Long Terminal Repeat Sequence of HIV) fused to the Chloramphenicol acetyl-transferase (CAT) gene is enhanced several fold when *tat* protein from HTLV-I is added; even *tat*-

only after 4-6 weeks of continuous treatment.

Chandra's group has shown that orally administered D-penicillamine, is well tolerated by HTLV-III/LAV-infected patients with generalized lymphadenopathy. All patients were asymptomatic, HTLV-III/LAV culture positive, male homosexuals with generalized lymphadenopathy, and ranged in age from 24-47 years. Applying an escalating dose schedule (0.5-2.0 g/day), they observed a pronounced decrease in the



can design potential antiviral agents to block these targeted reactions.

Human Immunodeficiency Virus (HIV-1) is the causative agent of acquired immune deficiency syndrome (AIDS). It is a retrovirus but, differs from most known retroviruses in the complexity of its genomic organization (see Fig. 1). In addition to the structural genes *gag*, *pol* and *env* found in all replicative retroviruses, HIV has several other genes that regulate the expression of structural genes. This type of genetic regulation, the trans-regulation, has so far been observed only in human T-cell lymphotropic viruses. Of this, the two genes of HIV namely, *tat* (Transactivator of transcription) and *trs* (Trans-regulator of splicing) or *art* (Anti-repression trans-activator) function in the transregulation processes, most important to the replication of HIV. The names *trs* and *art* were coined for the same gene; however these reflect differing views on their mode of action. According to Haseltine, the unspliced messenger RNA for the HIV-1 structural proteins contains a regulatory sequence that would inhibit the synthesis of the proteins if its effects were not counteracted by the *art* gene products; hence the name "anti-repressors trans-activator". On the other hand, Wong-Staal believes that the product of *trs* gene is needed for the correct splicing of the mRNAs that are formed. Broad-

ly speaking, both the views can be accommodated at the level of post-transcription at processing activity of *trs* gene product. The *tat* gene product, a 14-kD protein, appears to have a bimodal function. Recent studies have shown that the ability of *tat*-gene product to transactivate the HIV-LTR (Long Terminal Repeat Sequence of HIV) fused to the Chloramphenicol acetyl-transferase (CAT) gene is enhanced several fold when *tat* protein from HTLV-I is added; even *tat*-

protein of HTLV-I can react with HIV-LTR sequences. These, and other studies indicate that trans-regulation is an important process, where secondary infection with other viruses can additionally contribute to the replication of HIV. These results suggest that the transregulatory process may be an ideal target for developing potential antiviral agents in AIDS-therapy.

Based on the fact that nucleic acid binding protein (p7) and *tat*-protein are cysteine rich, and that their activity is dependent on cysteine residues, Chandra's group examined the effect of D-penicillamine, a structural analog of cysteine, on the replication of HIV. The effect of D-penicillamine on the replication of HTLV-III in H9 cells was determined as a function of drug concentration by measuring the expression of viral proteins p15 and p24 in an immunofluorescence assay procedure using monoclonal antibodies. To achieve a total inhibition, 40 µg/ml of the drug was needed.

With the dosing schedule employed, suppression of HTLV-III/LAV was observed within 2-4 weeks of initiating therapy in all patients at both 1g/day and 2g/day. HTLV-III/LAV expression was completely abolished in 60% of the patients who completed 6 weeks of treatment. The viral suppressive effects of D-penicillamine occurred gradually with a maximum suppression

lymph node size and a suppression of virus replication in all treated patients. Although other approaches such as inhibition of proviral DNA synthesis and associated protease inhibition offer



Prakash Chandra

attractive targets, prof. Chandra believes that blocking the self-regulatory mechanism of HIV I by proteins coded by the regulatory genes is most specific and unique to this virus.

Since the vaccination experiments have failed, as announced at the Washington conference last month, the development of chemotherapeutic agents is the only hope for future treatment of this dreadful disease.

ECB 4

4th European Congress on Biotechnology

June 14-19, 1987

Amsterdam, The Netherlands

A Holland Biotechnológiai Társaság által rendezett 4. Európai Biotechnológiai Találkozó 2000-nél több résztvevőt vonzott Amszterdamba,

a RAI kongresszusi központba. A kongresszus jól dokumentálta a biotechnológia komplex jellegét, az egyes szakterületek egymáshoz illeszkedésének szükségességét. A résztvevők aktivitását a bejelentett plakátelőadások nagy száma (több, mint 900, s ezek 85 %-át meg is tartották) bizonyítja s ezek nagyobbik hányadát fiatal kutatók tartották. A kongresszus jelmondata :

ECB4: 'Europe, Creative in Biotechnology',

A szervezők egy teljes napot szenteltek arra, hogy a jelmondat valóságképét megismerhessék a résztvevők. A nagy kongresszusi terem zsúfolásig megtelt. A Biotechnológiai verseny címet viselő plenáris ülést az Európai Gazdasági Közösség belső piaccal és ipari kapcsolatokkal foglalkozó igazgatója vezette be. R.D.GODDOWN (USA), az Ipari Biotechnológiai Egyesülés vezérigazgatójának előadása arról tájékoztató, hogy az USA-ban 300 kisebb és 100 nagyobb biotechnológiai vállalat dolgozik mintegy 10 milliárd dollár alaptőkével. Helyzetükből adódóan főleg a szabadalmi kérdésekre, valamint a tudományos eredmények és a know-how-szerű ismeretek megszerzésével összefüggő etikai problémákra tért ki előadásában részletesen. A tudományos eredmények ipari gyakorlatba vétele nem kielégítő az USA-ban, holott a lakosságnak csaknem négyötöde profitot vár a biotechnológiától. Sokat remélnek a kémiai vagy géntechnológiailag módosított enzimek ipari gyakorlatba való használatba vételétől. Ugyanis az USA törvényei szerint az így előállított enzimek már mesterséges készítmények lévén szabadalmaztathatók, még ha csak egyetlen aminosavban is különböznek az eredeti természetes fehérjétől. - H.SAMEJIMA, a Kyowa Medex Co. elnökhelyettese a japán biotechnológiai kutatások helyzetéről számolt be. A többéves késéssel megkezdett alapkutató munkát erősítik, ugyanakkor azonban szorgalmazzák vállalataik licenc átvételére vonatkozó készségét is. Az illusztrációként bemutatott grafikonok jól dokumentálták a japán előretörést. (A meredekező emelkedő grafikonok legtöbb esetben a százalékos növekedést mutatták. Abszolút értékben is számottevő azonban a biotechnológiai jellegű szabadalmi bejelentések száma.

A verseny szempontjából Amerika fölénye érezhető volt. A géntechnológiai tevékenységben is abszolút vezető szerepük van. Az Európai Közösség nem homogén; a szabadalmaztathatóság szempontjából is eltérőek az igények. Az USA szabadalmaktól való függőség általános jelenség. Az európai kutatóintézetek zöme is USA szervezésben, sok esetben az anyavállalattal szoros kapcsolatban működik. Így az egyirányú információ-áramlásra megfelelő csatornák szolgálnak az USA irányába. Nem véletlenül jegyezték meg : az USA kutatógárdájának a fele Európa és Ázsia fiataljaiból tevődik össze.

Kerekasztal-megbeszélésen felvetették a kérdést : Hol van Kelet-Európa? Nem véletlenül, mert a Szövetség alapítói között tíz évvel ezelőtt csak Magyarország képviselte a COMECON-t. A Szovjetunió és az NDK ma sem tagja a csoportosulásnak. A kongresszus szervező bizottságában nem volt magyar delegátus.

A tudományos program

szervezése hármass tagozódású volt. 14 nagyelőadás közül három gyógyszeripari kérdéseket tárgyalt : vaccina előállítás, "target-gyógyszerezés", a biotechnológia egészségvédelmi szerepe, diagnosztika. Kettő molekuláris genetikai tárgyú volt. Egy-egy előadás foglalkozott a mikrobiális fiziológiával, az állati sejttenyészéssel, a környezetvédelemmel, a biokatalízissel, mérési és szabályozási témakörrel, a downstream-mel, az élelmiszeriparral, a növénytermelési alapanyaggyártással és az aminosavfermentációval.

Újszerű volt a nyolc ún. "Poster preview lecture" szervezése. Erre a nagyszámú jelentkezés adott lehetőséget. A szakmailag csoportosított poszterek alapján egy-egy felkért előadó ismertette a tématerület főbb kutatási irányait. A nyolc előadás jól tükrözte a való helyzetet, a gyakorlati problémák megoldásával foglalkozó kutatók érdeklődését (molekuláris genetica, bioreaktorok, biokatalízis, növényi sejttenyésztés, downstream eljárások, mikrobiális fiziológia, állati sejttenyésztés, mérés és szabályozás.)

A miniszimpoziumok és a workshopok előadóit felkért elnökök válogatták ki és vezették le a vitát. A nagy tématerületek mellett amelyeknek több ülészakra volt szüksége, napirendre kerültek speciális témák is egy-egy ülésen (Fine chemicals, Biodegradation of lignocelluloses, Screening and selection, Patents in genetic engineering, Protein engineering, Űrbiotechnológia, stb.)

Több ülést szenteltek a biotechnológia eljárások gazdaságosságának, a vegyipari és a biotechnológiai eljárások versenyének. Ezeket az üléseket egy-egy vállalat támogatta, bízva abban, hogy a vita hasznos ötleteket hozhat felszínre. Néhány miniszimpozium a biotechnológiai verseny témaköréhez kapcsolódott. A szervező bizottság az ECC, a COMECON és a Fejlődő országok biotechnológiai fejlesztő, kutató tevékenységének általános jellegű tapasztalatairól várt előadásokat. Sajnos, a COMECON szimpozium nem töltötte be ezt a szerepet. A "Biotechnológia a COMECON országokban" c. szimpoziumon 5 poszter került volna ismertetésre - különböző tématerületekről. A kiválasztott előadások közül azonban az első - a szovjet szerzők távolléte miatt - elmaradt, hazánk géntechnológusai pedig a ljubljanai FEBS-en szerepeltek.

A holland példa

Hollandia kis mérete ellenére a második helyen áll az agrárexportörök világranglistáján. Az ország mérete, a lakosság száma és a termelési profil némi összehasonlításra nyújt lehetőséget számunkra. Hollandia mint fejlett agrár-ipari ország nagy múlttal rendelkező, hagyományosan fejlett biológiai alapkutató bázissal rendelkezett már a múltban is. A kutatómunka nemzetközileg elismert egyetemeken folyt : Delft, Leiden, Utrecht, Groningen, Wageningen. Az innen kikerülő szakemberek számára a világszínvonalú ismeretanyag nem később elsajátítandó célt, hanem jó indulási alapot jelentett. A holland puritán, utilisztikus gondolkodás a kutatómunkát régóta a gyakorlat irányába terelte.

A holland kormány viszonylag hamar felismerte a biológiai iparok fejlesztésének gazdasági jelentőségét. A hetvenes évek második felében a biotechnológia fejlődését elősegítő programot dolgozott ki, s ennek eredményeit már országszerte látni. A program elsősorban a kutatás infrastruktúráját kívánta megteremteni,

illetve bővíteni. E mellett jelentős támogatásban részesítette a nagyobb kockázatot vállaló ipari kutatási fejlesztési elképzeléseket. Az 1981 óta működő, az innovációt serkentő program lebonyolítására hivatott bizottság (Innovation Oriented Stimulation Programme for Biotechnology) az ipar és a kutatóbázis összekapcsolását segíti. Évenként 9-10 millió Guldent költhetett a kutatás infrastruktúrájának fejlesztésére. Az ezzel párhuzamos másik program az ipari termékorientált elképzeléseket támogatta akkor, ha az ipar komoly kockázattal új területre kívánta kiterjeszteni kutatómunkáját. A kormányprogram eredményeként öt egyetemi multidiszciplináris kutatócentrumot alakítottak ki - Leiden, Utrecht, Amsterdam, Groningen, Wageningen - , s ezekben néhány száz magasan kvalifikált kutató dolgozik együtt 20-30 multidiszciplináris biotechnológiai témában. A közelmúltban a program keretében csúcsszínvonalat biztosító, iparorientált továbbképzést indítottak diplomás szakemberek számára Leiden és Delft egyetemén.

Nem meglepő, hogy a legsikeresebb amerikai géntechnológiai vállalatok éppen Hollandiában létesítették az első európai leányvállalataikat. Megjelenésük a géntechnológiai kutatómunka mennyiségi és minőségi fokozódását hozta.

A holland vállalatok élelmiszer és italtermelésének 1/7 - 1/8 része biotechnológiai terméknek tekinthető, kb.1 milliárd Gulden értékben, évenként. A hat legnagyobb vállalat között találjuk a világ legnagyobb sörexportörét, a Heineken NV-t, a világ élesztőpiacának 30%-át ellenőrző Gist-Broka-des céget, jól ismertek azonban az Unilever, a NIZO és az Avebe termékei is. Mindezek vezető piaci szerepüket eljárásaik állandó fejlesztésével biztosítják. A vegyipar 8-10 %-a tekinthető biotechnológiai terméknek. Szteroidok, antibiotikumok, enzimek, glukonsav és tejsav termelése jelentős. A Gist-Borkades egymaga adja a világpiacon megjelenő antibiotikumok 20 %-át. Fontos szerepet töltenek be a biotechnológiai módszerek a gyógyszer-intermedierek gyártásában is.

A human és állatgyógyászatban nagy reményeket fűznek a géntechnológiai kutatás várható eredményeihez. Itt különösen aktívak az amerikai géntechnológiai vállalatok holland leányvállalatai, a Centocor, Eurocetus, Mogen, Promega. A központi vértranszfúziós laboratóriumban a VIII faktor gazdaságos előállításán dolgoznak. Jelentős eredményeik vannak a diagnosztikai célra hasznosítható módszerek kifejlesztésében.

A vegyipar és az élelmiszeripar fejlettsége kiemelt feladattá tette Hollandiában a szennyvíztisztítási problémák megoldását. Ismert, hogy a sűrűn lakott Hollandia egyharmada a tenger szintjénél mélyebben fekszik. Nem véletlen, hogy az első nagyüzemi anaerob szennyvíztisztító berendezést holland szakemberek állították üzembe. A Gist Broka-des Delft szennyvizének tisztítására épült üzemében állattápszert és penicillin termelésre alkalmas táptalaj alapanyagát állítja elő. - A géntechnológiai tevékenységet kiterjesztették a növényvilágra s kiterjedt növény-biotechnológiai kutatást folytatnak a tenyésztő rövidítése, a betegségekkel szembeni ellenállóképesség fokozása, valamint a növényvédőszeres és növekedést fokozó vegyületek alkalmazandó mennyiségeinek csökkentése céljából.



XIth INTERNATIONAL CONGRESS ON THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS

BRUSSELS, BELGIUM – 6-10 JULY, 1987

PATRON, HIS MAJESTY THE KING

Ha egy kontinenisi vagy éppen világméretű tudományos rendezvény programbizottsága felismeri a nagyrendezvények jelentőségét és lehetőségeit interdiszciplináris kérdések feltárásában és megközelítésében, akkor tudatosan törekszik a tudományterület ágazati eredményeinek integ-rálására. Úgy, ahogyan az Marc VERSTRAETE professzor irányításával e találkozó belga szervezői tették.

Minden tudományos találkozó legfontosabb fokmérője a magas tudományos színvonal. Ennek érdekében a belga tudományos programbizottság 322 szakbírálót mozgósított a beérkezett 2285 előadás-kivonat zsürizésére. 5-5 egymástól független bíráló pontozott minden kivonatot 1-7-ig. A 3-nál gyengébb átlagos osztályzatot kapottakat elutasították (261), másik részüknek nem adtak kongresszusi nyilvánosságot (102). A hagyományos előadások mellett plakátszimpoziumokat is szerveztek. A plakátelőadások egyenjogúságát azzal hangsúlyozták, hogy bemutatásukra tágas és vonzó környezetet teremtettek és a plakátok 2 teljes napon át (!) szolgálhatták a nemzetközi információcserét. A magas színvonalú továbbképzést a hagyományos plenáris előadásokon kívül 22 új típusú helyzetkép-előadás szolgálta. Új színfoltjai voltak a tudományos programnak az ebéidőben lebonyolított ülések: Lunch sessions on Novel Techniques and Methodology. Ezeket a költségviselő biomedicinális iparral szoros együttműködésben rendezték. Független szakértő vezette be ezeket az ebédüléseket rövid kritikai áttekintéssel, majd általános vita következett (közben a lunchbox-ok szétosztása).

Az információ-átadás minden tekintetben példamutató volt ezen a kongresszuson. Az absztrakt-köteten (Thromb Haemostas 58/1 1-676.1987, July) kívül, amit a részvételi díj fejében a kongresszusi táskában kaptak meg a résztvevők, önköltségi áron megvásárolhatták a "Thrombosis and Haemostasis, 1987" c. kötetet, amely a plenáris és helyzetkép-előadások teljes anyagát tartalmazta. A szatellita-szimpoziumok anyaga már a kongresszus előtt megjelent (Thrombos Res Suppl. VII, 1987).

Figyelemre méltó az, hogy a kongresszus pénzügyi forrásait elsősorban a magas tudományos színvonal elérésére fordították. Kongresszusi jutalmat (XIth ISTH Congress Awards = kb. 600 USA dollár) adtak 132 olyan 37 éven aluli fiatalnak, akiknek munkáját legalább 5 pontra értékelték. A kongresszus ösztöndíját (XIth ISTH Congress Fellowship) ítelték oda 300 olyan résztvevőnek, akik magas színvonalú munkájuk ellenére - országuk kedvezőtlen pénzügyi helyzete miatt - egyébként nem tudtak volna részt venni a találkozón (e sorok írója is mintegy 20 honfitársával együtt ennek köszönhette jelenlétét). A részvételi díj egy részének visszafizetése (kb. 50 USA dollár) minden résztvevőnek - azt hiszem példa nélkül álló tette volt a rendezőségnek.

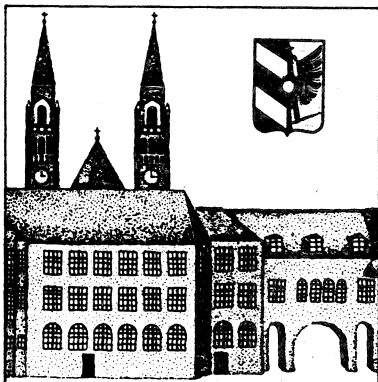
A méltányos újraelosztás szocialista elvének gyakorlati megvalósítására követendő példát adott ez a tudományos találkozó.

50TH ANNIVERSARY SYMPOSIUM

OF THE NOBEL PRIZE OF

ALBERT SZENT-GYÖRGYI

DEVOTED TO THE PEPTIDE RESEARCH



AUGUST 31-SEPTEMBER 4, 1987

SZEGED UNIVERSITY
MEDICAL SCHOOL
HUNGARY

A Szegedi Orvostudományi Egyetem
SZENT-GYÖRGYI ALBERT EMLÉKSZIMPOZIUMára

eredetileg 170 kutató, kiállító és kísérő személy jelentkezett s közülük 162 fő meg is érkezett Szegedre. A szimpoziumon összesen 28 plenáris előadás hangzott el.

Az első délelőtti program ("Memorial Lecture") úgy alakult, hogy Szent-Györgyi Albert tanítványai és volt munkatársai (Straub F. Brunó akadémikus, Dr. Guba Ferenc, Dr. Fodor Gábor) tartottak megemlékező jellegű előadásokat. A tudományos program peptidbiológiai és peptid-kémiai témákat foglalt magába.

1. A peptidok immunológiai aspektusai.
2. A peptidszintézis, tisztítás és analízis módszerei.
3. A hormonhatás molekuláris mechanizmusa.
4. Neuropeptidok, neurotranszmitterek és a magatartás összefüggései.
5. Biológiailag aktív peptidok tervezése

se : szerkezeti és konformációs megfontolások.

A plenáris előadások mellett két szekcióban mintegy 80 poszter-előadásra került sor.

A szimpoziium tudományosan jól sikerült. Eljöttek a világ vezető peptidkutatói : P.H.KOPROWSKI, J.REHFELD, B.BRINKER, J.RIVIER, V.HRUBY, P.ANDERSON, B.CASTROL, s jelen voltak a tudományterület vezető hazai képviselői is, MEDZIHRADESKY K., KISFALUDY L., TEPLÁN I.. Számos új eredményről számoltak be a fent említett kutatók, részben a szintetikus vakcinák, részben a receptorok és a membránon áthaladó szignálrendszer kutatásának területéről. Az elhangzott előadások és poszterek anyaga külön is megjelenik könyv alakban; kiadását a Walter de Gruyter kiadó vállalta - fél éves határidővel.

A szimpoziium megrendezését számos támogató segítette. Egyetemünk biztosította az előadótermet, a kiállító és poszterhelyiségeket. A résztvevők az Egyetem új Apáthy-Kollégiumában voltak elszállásolva kétágyas, fürdőszobás helyiségekben. Nyugati résztvevők számára a 150 dolláros részvételi díj mindent fedezett, a magyarországi és a szocialista országokból érkező kutatók részvételét anyagilag is támogattuk. Fiatal kutatóktól nem kértünk részvételi díjat, ehhez a pénzügyi alapot a kiadványban szereplő hirdetések díjából biztosítottuk. Az emlékszimpoziium legnagyobb érdekének éppen azt tartjuk, hogy sikerült a kelet-európai fiatal kutatókat és a világ vezető kutatógárdáját egy fórumon összehozni, így ez a kongresszus a szokásos nemzetközi részvételű európai peptidszimpoziiumot helyettesítette.

A szociális programok (fogadás, a Canticum kórus hangversenye, kirándulás a Mezőhegyesi Állami Gazdaságba, bankett egy pusztaszeri vadászházban) is igen jól sikerültek. Így szinte valamennyi résztvevő úgy utazott haza, hogy még találkozni fogunk a jövőben megrendezendő magyarországi kongresszusok valamelyikén.

KOVÁCS KÁLMÁN

Letters

TIBS 12 - July 1987

The forgotten molecule of life

In 1971 Albert Szent-Györgyi observed that 'Biology has forgotten water, or never discovered it'. The subsequent 16 years have apparently led to little change in that observation. While I appreciated and enjoyed very much the November 1986 special issue of *TIBS* on 'Cell Organization' it seemed odd that no mention was made of the substance that makes up roughly 75% of the mass and volume of all living cells. I suppose a major reason for that neglect stems from the widely held perception that almost all intracellular water is no different from that in ordinary aqueous solutions. However, there exists ample evidence to question that perception²⁻⁵, and to support the belief instead that the intracellular aqueous phases are not only integral to virtually all the organization that exists in cells, but are inextricably linked to function in ways other than the role of a continuous dielectric⁶⁻⁸.

TIBS is in good company: although the entire October 1985 issue of *Scientific American* was devoted to 'The Molecules of Life' comprising 11 excellent articles, none was on intracellular

water or the aqueous phases of cells.

How can we believe we will ever understand cells without including a detailed account of their remarkable 'mother liquor'!

References

- 1 Szent-Györgyi, A. (1971) *Perspect. Biol. Med.* 14, 239
- 2 Drost Hansen, W. and Clegg, J. S., eds (1979) *Cell-Associated Water*. Academic Press
- 3 Pullman, A., Vasilescu, V. and Packer, L., eds (1985) *Water and Ions in Biological Systems*. Plenum Press
- 4 Ling, G. N. (1984) *In Search of the Physical Basis of Life*. Plenum Press
- 5 Franks, F. and Mathias, S. (1982) *Biophysics of Water*. John Wiley & Sons
- 6 Negendank, W. (1982) *Biochim. Biophys. Acta* 694, 123-160
- 7 Clegg, J. S. (1984) *Am. J. Physiol.* 246, R133-R148
- 8 Welch, G. R. and Clegg, J. S., eds, *Organization of Cell Metabolism*. Plenum Press (in press)

J. S. CLEGG

University of California,
Bodega Marine Laboratory,
Bodega Bay, CA 94923, USA.

4th Int. Conference on Water and Ions in Biological Systems

Bukarest, 1987 május 24-28.

A konferencián, amelyen mintegy 120 külföldi és 250 hazai kutató vett részt, 199 előadás került napirendre a következő tematikai csoportosításban:

1. Water and ions at membrane surfaces.
2. Relations between membrane structure and transport.
3. Physical techniques applied in the study of water and ions in biosystems.
4. Action of drugs and hormones on water and ions movements through membranes.

5. Role of divalent cations in biological systems.
6. Molecular aspects of water stress conditions.
7. Water, ions and macromolecules.
8. State and dynamics of water and ions in biological systems.
9. Water and ions in pathology.

Magyar kutatók a következő előadások szerzőiként szerepeltek:

Saturable, sodium-induced release of potassium in the muscle exposed to glycerol. - Z. Hummel, L. Koszorús (Pécs).

Studies on the thermal properties of various polyethylene-glycol solutions. - D. Lőrinczi, J. Tigyí, P. Laggner (Pécs).

Diamines reverse the direction of the bacteriorhodopsin proton pump. - F. Tóth-Boconádi, S. G. Taneve, L. Keszthelyi (Szeged-Szófia).

The effect of antibiotic primycine on the alkali ions selectivity of biological and model membrane. - S. Györgyi, K. Blaskó (Budapest).

Ca²⁺-dependent inorganic ions and water changes in human platelets. - A. Ludány, M. Kellermayer, K. Jobst, C. F. Hazlewood, J. I. Cameron (Pécs, Houston, San Antonio).

Solubility characteristics of nucleoproteids at different Ca-concentrations. - T. Jilling, A. Ludány, A. Miseta, M. Kellermayer, K. Jobst (Pécs).

The role of calcium-ions in atherogenesis. - I. Voszka, S. Györgyi, M. Bihari-Varga (Budapest).

Paraproteins with low plasma sodium concentrations. - A. Miseta, M. Kellermayer, K. Jobst (Pécs).

Equilibration of K⁺ and Na⁺ in isolated thymus nuclei incubated in homologues and heterologues sera. - P. Bogdán, L. Ludány, M. Kellermayer, K. Jobst (Pécs).

Ion Pumps, Structure, Function and Regulation

A Biofizikai Világkongresszus szatellita szimpoziuma
Moshav Shores, Izrael 1987 augusztus 30 - szeptember 2.

A rendezők, dr. W.D. STEIN és dr. S.J.D. KARLISH (Hebrew University, Jerusalem) célja az volt, hogy az ionpumpáló enzimekről az elmúlt években felhalmozódott adatokat összegezzék, a közös szerkezeti és működésbeli tulajdonságokat kiemeljék. A konferencia három fő témakört tárgyalt.

1. A különböző kationtranszportáló ATPáz enzimek génszekvenciája alapján valószínűsíthető másodlagos és harmadlagos szerkezetek (M.GREEN, London, P.JORGENSEN, Aarhus, G.SACHS, Los Angeles), valamint az enzimek kristályosítása során feltárt szerkezetek egybevetése. Ebben a szekcióban ismertettem a szarkoplazmatikus retikulum Ca^{2+} -ATPáz háromdimenziós kristályosítása terén elért eredményeinket. B.WALLACE (New York) munkája felhívta a figyelmet arra, hogy a legtöbb membránfehérje esetében a szekvencia alapján számítható másodlagos szerkezet alig egyezik a tényleges mérési eredményekkel. Emiatt új adatbázis kialakítása látszik szükségesnek például szolubilis fehérjék belső régióiból.

2. Az F_0F_1 típusú mitokondriális proton-ATPáz volt a szimposium másik fő kérdésköre. A témák előadói H.S.PENEFSKY (New York), G.SCHAFFER (Lübeck) és Z.GROMET-ELHANAN (Rehovot) voltak.

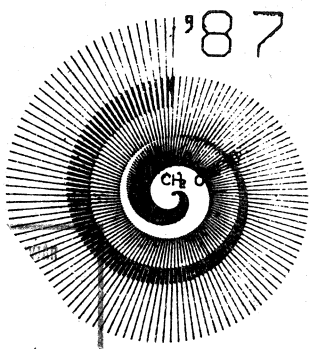
3. A kation-transzportáló enzimek témakörében J.P.ANDERSEN (Aarhus) az enzim-oligomerizáció funkcionális szerepéről beszélt, S.J.D.KARLISH (Jeruzsálem) és S.R.CAPLAN (Rehovot) az intrinsic szétkapcsolódás (slippage) esetleges reguláló szerepéről tartottak előadást a Na^+K^+ -ATP-ázban, illetve bakteriorhodopszinban. A kationpumpáló enzimek 'long-term' regulációjáról beszélt S.FLEISCHER (Nashville) miokardiumban, ill. M.P.BLAUSTEIN (Baltimore) hipertóniában és hipertireózisban.

Az előadásokhoz 43 plakát-bemutató és esetenként kerekasztalviták csatlakoztak.

A résztvevőknek alkalmuk volt kirándulni Judea és Galilea vidékére. A feltűnően szigorú biztonsági ellenőrzések ellenére - vagy éppen ezek nyomán zavartalanul légkörben, eredményesen zárult a szimposium, melynek anyaga könyvalakban is megjelenik.

DUX LÁSZLÓ

THE ROLE OF FORMALDEHYDE IN BIOLOGICAL SYSTEMS



Egyesületünk szervezésében Keszthelyen került sor (IX.8-12) a formaldehid kutatók 2.nemzetközi találkozójára. A 12 országból, köztük Japánból és az USA-ból érkezett résztvevők hagyományos előadásokban és poszterekben számoltak be legújabb kutatási eredményeikről. A zárónap délelőttjén széleskörű vitát folytattak a formaldehid képződéséről és előfordulásáról, kémiai reakcióiról, valamint az élő szervezetekben játszott szerepéről.

ISN - ASN JOINT MEETING ON

La-Guaira, Venezuela
1987 május 31 - június 6.

NEUROCHEMISTRY

Az International Society for Neurochemistry 22 éves történetében először rendezett kongresszust Dél-amerikában. Ez a tény és az American Society for Neurochemistry-vel (ASN) történt közös szervezés döntően befolyásolta, határozta meg a kongresszus arculatát: jelenlétét a latin - különösen a dél-amerikai - országok fokozott jelenlétét, másfelől pedig az USA-ban folyó kutatások túlsúlyát a rendezvény programjában. Bár az ISN tudományos program-bizottsága igyekezett egyensúlyt tartani az európai és az amerikai kutatások (kutatók) között a szimpoziumok és a kollokviumok előadóinak kiválasztásakor, a mérleg nyelve mégis Amerika felé billent. Ez azonban a tudományos program színvonalát inkább előnyösen, mintsem hátrányosan befolyásolta. A városos délamerikai helyszín, a tengerparti üdülőhely, La-Guaira, csak növelte a találkozó vonzását: 2500-nál többen regisztráltak (legnagyobb számban természetesen az USA-ból) és 500-nál több poszter került bemutatásra. A latin-amerikai atmoszféra még a szervezés kisebb hiányosságait is feledtetni tudta, hiszen a tengerparton igen kellemes környezetben kellett például arra várakoznunk, hogy az este 8 órára meghirdetett fogadás 10 óra körül kezdetét vegye.

A tudományos program jól tükrözte a neurokémiai kutatások mai legfőbb irányvonalait: ezekből szervezték a szimpoziumok és kollokviumok témáit. Kiemelkedő élményt nyújtott a plenáris előadás, amelyet Prof. L. Llinas (New York, USA) tartott „A transzmitter kiáramlás biofizikai és biokémiai lépéseinek korrelációja a tintahal óriás szinapsziséjánál” címmel. Előadása nemcsak kitűnő stílusa, hanem tartalmi újdonsága miatt is lenyűgözte a hallgatóságot. A Green²⁺gard professzorral végzett közös kutatásainak eredménye, a Ca²⁺ beáramlás és az idegsejt végződéseiben jelenlevő szinapszin Ca²⁺-calmodulin-függő foszforilációjának párhuzamossága a vezikulumok 'megnyílásánál' olyan figyelemre méltó új tények, amelyek alapjaiban változtathatják meg eddigi elképzelésünket a kiáramlás mechanizmusáról.

Alapkérdések kerültek napirendre a szimpoziumokon is:

- A molekuláris diverzitás kapcsolata az ideg- és immunrendszerrel.
- Az ioncsatornák molekuláris biológiája.
- Az idegrendszeri betegségek genetikája.
- Molekuláris betegségek.
- Az idegsejt-elemek funkciója.
- A tanulás és a memória molekuláris alapjai.
- Az idegrendszer regenerációjának molekuláris alapja.

A kollokviumok témái-ban is fontos kérdések szerepeltek s csaknem 60 előadás hangzott el:

- Ektoenzimek az idegrendszerben.
- Regionális neurokémia.
- Neurotranszmitter transzport.
- Az acetilkolinesteráz.
- Az Alzheimer-kór.

- Az idegsejt növekedésének biokémiája.
- A demielinizációs betegségek molekuláris genetikája.
- A glia szerepe a növekedésben.
- A szenzoros ingerületátvitel és másodlagos közvetítői.
- A foszfinozitol szerepe a neuronális funkciókban.
- A szinaptikus vezikulák.
- A sejtfelszín szerepe a neuronális fejlődésben.
- A növekedést serkentő faktorok hatásmechanizmusa.
- Ioncsatornák.
- Természetes peptidek és makromolekulák.

A szimpoziumok és kollokviumok előadásai mellett - a poszter-szekcióval párhuzamosan - kerültek napirendre a következő témák :

- Neurotranszmitterek szintézise és metabolizmusa.
- Mielin-fehérjék.
- Receptorok és kötőhelyeik.

A legnagyobb számú bemutatást természetesen a poszter-szekció adta. Témaiban igen változatos, eredményekben gazdag és látogatott szekció volt. Bár bőven volt idő a poszterek megtekintésére és a plakátok gondos áttanulmányozására a 2 napos (!) kifüggesztés ideje alatt, az 1 órás 'előírt' tartózkodási idő kevésnek tűnik a helyszíni eszmeccserékre, vitákra. Mindenesetre a nézők és érdeklődők számára egyaránt vonzóknak bizonyult a különlegesen kellemes környezet : a plakátok a szabadban, árkádok alatt, a pálmafák és az úszómedence közelében kerültek bemutatásra.

A hazai neurobiokémikusokat hatan képviseltük. Egy előadás - sal - A.Khan, J.Simon, S.benyhe, A.Borsodi and M.Wollemann : A kappa opioid-receptor szubtypusának tisztítása békaagyból - és 4 poszterrel. A magyar neurokémiai kutatások megbecsülését mutatta az a tény, hogy az ISN hivatalos lapjának szerkesztőségébe - J.Neurochem. - magyar neurokémikust is beválasztottak JOO Ferenc dr.személyében. - Számomra - a hazai eredmények elismerésén túl - külön örömet jelentett Pro.T.L.SOURKES (McGill Egyetem, Neurobiológiai Intézet, Montreal, Kanada) kitüntetése, akinek több évtizedes kutatói és tanítói tevékenységét ismerték el. Azt a munkát, amelynek - ha csak rövid időre is - én is részese lehettem, intézetében dolgozhattam. SOURKES ezt nem felejtette el, számon tartja nemcsak akkori, hanem későbbi kutatási eredményeimet is.



HUSZTI ZSUZSA

A szerkesztő bizottság az új év küszöbén szeretettel köszönti a BIODÉMIA minden olvasóját és ezúton is köszöni mindazok együttműködését, akik javaslataikkal és írásaikkal hozzájárultak lapunk szerkesztéséhez. Úgy véljük, hogy önzetlen közérdekű munkájukkal jól szolgálták tudományágunk hazai fejlődésének ügyét.

Lapunk ezután is hasznos összekötő kapocs kíván lenni az egyesület tagsága és vezetősége között. Hiányokkal küzdő és leértékelődött társadalmi környezetben is igyekszik nemcsak megtartani, hanem emelni színvonalát. Ehhez kérjük eddigi munkatársaink segítségét éppen úgy, mint fiatalabb és legfiatalabb tagtársaink közreműködését. Remélve, hogy ez egyesületünk nemzetközi feladatainak megvalósítását is előmozdítja, minden olvasójának boldog, eredményekben gazdag új évet kíván a

Szerkesztőség