

BIOKÉMIA

A Magyar Biokémiai Egyesület
tájékoztatója

Quarterly Review of the
Hungarian Biochemical Society

Szerkesztő bizottság : Alkonyi István, Bagdy Dániel, Bánfalvi
Gáspár, Elődi Pál, Falus András, Fésüs
László, Gergely Pál, Huszti Zsuzsa, Nyeste
László és Sarkadi Balázs

Felelős szerkesztő : Bagdy Dániel
Technikai szerkesztő : Bölöni Erzsébet

A tartalomból : A Jó Reménység Foka - Dél-afrikai jegyzetek

Harmadik típusú ATPázok

Stressz-fehérjék

Biokémia a környezetvédelemben

Az 1991.évi balatoni angolnaposztulás a molekuláris
biokémia szemszögéből

Tankönyvi lapozgató

Essays and Scientific Papers of Albert Szent-Györgyi

Tudomány és politika

Egyesületi élet

Hírek és események

Contents

Cape of Good Hope : Visiting Notes from
South Africa

ATPase activity of ABC-transporters

Stress proteins

Biochemistry in environmental defense

Textbook errors

Essays and Scientific Papers of A.Szent-Györgyi

Science and politics

News and events

E számunk szerzői :

Alkonyi István Pécsi Orvostudományi Egyetem Biokémiai Intézete

Baginé Göbel Mária Magyar Biokémiai Egyesület

Csermely Péter Semmelweis Orvostudományi Egyetem I.Kémiai-
Biokémiai Intézete

Gráf László Eötvös Lóránd Tudományegyetem Biokémiai Intézete

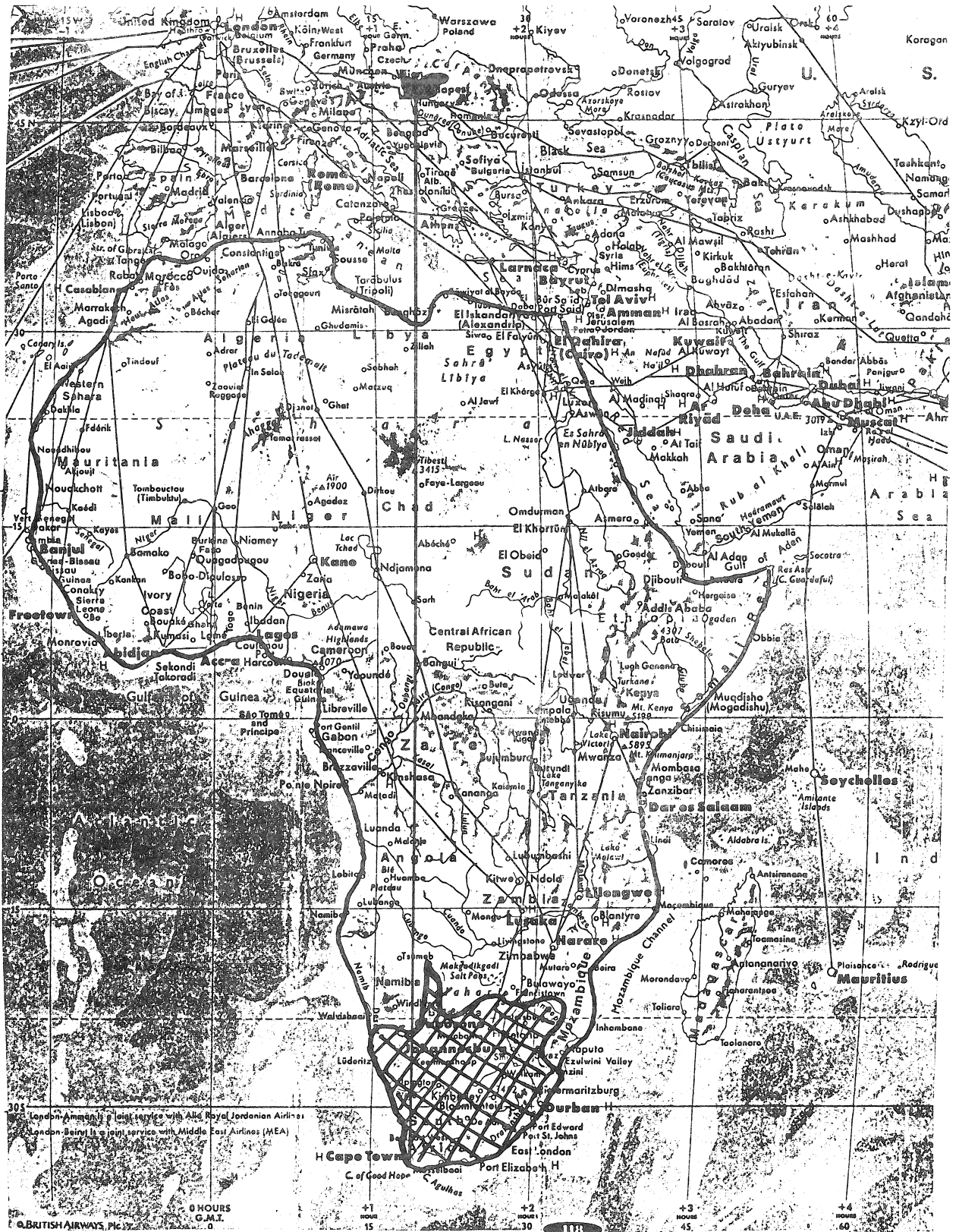
Nemcsók János József Attila Tudományegyetem Biokémiai tanszék

Sarkadi Balázs Országos Haemetológiai és Vértranszfúziós Intézet

Somogyi János Semmelweis OTE I.sz.Kémiai-Biokémiai Intézete

Szegletes Tivadar József Attila Tudományegyetem Biokémiai tanszék

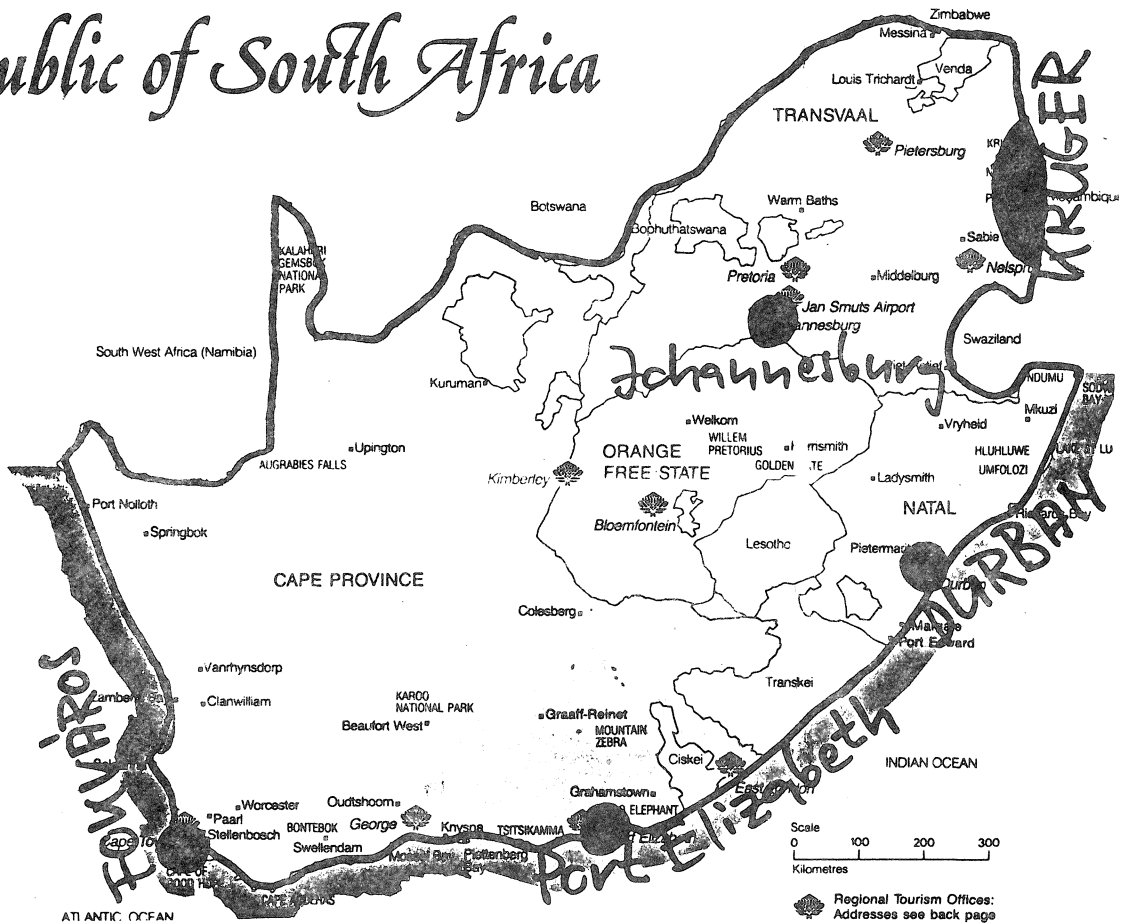
A JÖREMÉNYSÉG FOKA : DÉL-AFRIKAI JEGYZETEK



A Jóreménység fokát, az afrikai kontinens déli csücskén, Bartholomeo Diaz, portugál hajós fedezte fel 1486-ban. A hatalmas viharról, mely hajóit dél felé sodorta, a fokot Cabo de los Tormentosnak, a Gyötrelmek fokának keresztelte el. A nevet II. János, portugál király Cabo de boa Esperanzara, a Jóreménység fokára módosította.

A király féktelen optimizmusa példa legyen mindazok számára, kiknek hajóját viharos tenger korbácsolja.

Republic of South Africa



FEHÉR ÉS FEKETE

Meghívott előadó voltam a Dél-afrikai Biokémiai Társaság nemzetközi részvétellel megtartott 10. Kongresszusán (University of Natal, Pietermaritzburg, 1991, január 27-30). Előadásomat hazánk és a Dél-afrikai Köztársaság földrajzi és politikai helyzete közti párhuzamok megvonásával vezettem be. Utaltam arra, hogy Budapest és Fokváros ugyanazon a keleti hosszúsági körön helyezkedik el, a két város megkapó természeti szépségét egy-egy diával illusztráltam, majd megkockáztattam, hogy a két köztársaság, legalábbis súlyosságát tekintve, hasonló társadalmi és gazdasági nehézségekkel küzd. Nem hittem, hogy az ártatlan előadói fogásnak szánt gondolatot vendéglátóim komolyan veszik majd. Pedig így történt. A kongresszust követő kéthetes körútam során az afrikai és

magyar társadalom és tudomány akut problémáinak összevetése permanens beszédtema lett. Végülis ténykérdés, hogy az afrikai köztársaság fehér lakosságának lélekszáma (hat millió) és tudományos kutatásának impaktja összevethető hazánkéval. A két köztársaság felett viharfelhőként tornyosuló gazdasági gondok között sem nehéz megtalálni a hasonlóságot. Utam vége felé már-már hajlottam arra, hogy a demokratizálódás útjára lépett két ország között az a fő különbség, hogy míg Afrikában a fekete, Magyarországon a fehér többség hatalomba való bevonását kell megoldani.

DÉL CSILLAGA

Mióta csak Verne regényét olvastam, vágytam Afrikába. Lehet, hogy Ryno Naudéhoz, a Port Elizabeth-i Egyetem professzorához fűződő, 1980 óta tartó, és levelezés útján fenntartott barátságomat is az a remény táplálta, hogy egyszer eljuthatok Dél-Afrikába? Nyilván nem így van, de az álom valóra vált. Barátom ajánlása és a dél-afrikai Foundation for Research Development (FRD) tájékozódása nyomán, ez utóbbi intézmény vendégeként jártam be az afrikai országot. A kis könyvecske formájában gondosan összeállított program, melyből két oldalt bemutatok, feszes tempót diktált. Országjárásom fő állomásai Johannesburg, Durban, Pietermaritzburg, a Kruger Nemzeti Park, Potchefstroom, Fokváros, Port Elizabeth és Oudsthoorn voltak. Utazásom során meglátogattam Dél-Afrika hét fő (fehér) egyetemét, és ezeken tíz előadást, ill. szemináriumot tartottam. Nemcsak az ország vezető biokémikusaival találkoztam és konzultáltam, de módom volt arra, hogy egy-egy tanszéklátogatásom alkalmával elbeszélgessek a diákokkal is. Felemelő élményem volt az a csaknem egyórás vita, amely a Johannesburg-i Witwatersrand Egyetem Biokémiai és Farmakológiai Fakultásai számára tartott előadásomat követte. A diszkusszió folyamán a hozzávetőlegesen 200 főből, nagyobbrészt diákokból álló hallgatóság mindvégig kitartott. A diákság érdeklődése és aktivitása más egyetemeken is elragadó volt. Ugyan csoda-e, ha a kongó előadótermekhez és elfásult diákokhoz szokott magyar professzor ezúttal nem a Kruger Park rinocéroszairól, a 200 kilós zulu jósnő igazmondó jövődőléséről, vagy a Fok szivetleket megrendítő szépségéről áradozik a BIOKÉMIA olvasóinak. Pedig a struccból készült steak is felér egy csirkepaprikással.

FOUNDATION FOR RESEARCH DEVELOPMENT (FRD) ÉS SZELEKCIÓ

A dél-afrikai kormány nem aprózza el a természettudományos alap kutatásokra és a technológiák fejlesztésére szánt pénzt. Ennek egységes elvek alapján történő elosztásával az FRD intézményét bízta meg. Az FRD nem tudományos testület, hanem hivatal, mely

MARIO ARIATI.

BIOCHEMISTRY UNIVERSITY OF
DURBAN - WESTVILLE P. BAG X54001 DURBAN
S. AF RICA. PHONE (031) 8202271 (WORK)
(031) 295653 (HOME)

VISIT
TO THE REPUBLIC OF SOUTH AFRICA
25 JANUARY 1991 TO 12 FEBRUARY 1991
BY

DR LASZLO GRAF
DEPARTMENT OF BIOCHEMISTRY
EOTVOS LORAND UNIVERSITY
BUDAPEST, HUNGARY

Tel. Hungary,
0936-1-

Hosts: South African CSU Secretariat
Foundation for Research Development (FRD)

Valerie Mizrahi
(011) 7250511 x 2220.

Monday, 4 February 1991

10h15 To be collected at the Braamfontein Hotel
(transport arranged by Univ of the
Witwatersrand - remember to take luggage
along since you won't be returning to the
hotel)

10h30 Professor A.R. Fassihi, Dept of Pharmacology,
University of the Witwatersrand Medical
School, Parktown, Johannesburg
Tel: (011) 647-2542 Fax: (011) 643-5415

11h00 Lecture to staff and students of the
Biochemistry Department

12h00 Lunch

14h00 Transport to Isando (arranged by University)

14h30 Mr Kelvin Henry, Roche Products
4 Brewery Street, Isando
Tel: (011) 974-5335 Fax: (011) 392-2338

16h00 Transport to Potchefstroom
(arranged by Professor Wouter de Wet)

Maima lelebyi:
26-1-211-3999 / 372
211-2877 / 372

Accommodation: (arranged by Professor de Wet)
Elgro Hotel, 60 Wolmarans Street,
(P.O. Box 1111) Potchefstroom 2520
Tel: (0148) 25411/9

főállásban csak a tudomány szervezésében jártas adminisztrátorokat foglalkoztat. Az afrikai tudományos kutatások finanszírozása nemzetközi standard alapján működő értékelési rendszeren, lényegében véve a tudományos eredmények összehasonlító analízisén alapszik. Az analízis része az egyes tudományterületek relatív fontosságának évről-évre történő vizsgálata (az 1989-es fontossági sorrend: biotechnológia, gyártási technológia, elektronika, informatika, ökológia, stb.), a kutatók munkásságának folyamatos szcientometriai felmérése, és a teljesítmények széles nemzetközi szakértő gárda bevonásával történő értékelése. Jellemző adat, hogy 1476 dél-afrikai kutató tudományos munkásságának értékeléséhez 7000 (!) magasan kvalifikált külföldi szakember véleményét kérték ki. Az 1989-es felmérés (FRD Peer Evaluation) A, B, C, P és Y kategóriákba osztja a támogatásra feltétlenül érdemes kutatókat. Az osztályok elnevezése, s az azokba sorolt kutatók száma 1989-ben a következő volt:

A) Nemzetközileg elismert kiválóságok	50
B) Nemzetközileg elismert kutatók	190
C) Aktív kutatók	440
P) Kiemelkedő fiatal kutatók	10
Y) Reményt keltő fiatal kutatók	120

A fenti osztályokba került tudományos kutatók anyagi támogatása garantált, pályázatírássra nem kell sok energiát pazarolniuk. Feltűnhet, hogy a feltétlenül - ugyan különböző mértékben - dotált kutatók száma a népességhez viszonyítva rendkívül alacsony. Ne felejtjük, az FRD elvben minden természettudományos kutatást támogat. A kérdést, hogy ugyan milyen esélyük van azoknak, akik valamely oknál fogva nem kerültek be a felső öt kiváltságos kaszt valamelyikébe, több ízben feltettem vendéglátóimnak. A válasz mindig ugyanaz volt: 1) pályázni minden kutatónak joga van, 2) a kevésbé eredményes kutatóknak, a kezdőknek feltétlenül, célszerű együttműködniük azokkal, akik már megalapozták tekintélyüket, és támogatásban részesülnek. Ez a követendő út a felsőbb osztályba lépéshez.

Az FRD a "peer evaluation" rendszertől némileg eltérő elvek alapján, elkülönített anyagi forrásból támogatja az u.n. nemzeti tudományokat, ideértve az ökológiai és földtudományok egy részét, az oceanográfiát és a hulladék-feldolgozást.

A Dél-afrikai Köztársaságban működnek ugyan szűkebb szakterületekre koncentráló grant-adományozó intézmények is, mint pl. a Medical Research Council (MRC), az ország természettudományos kutatását meghatározóan az FRD koordinálja. A magyar biokémikus ezt a szisztémát első olvasásra talán diszkriminatívnak fogja találni, s bizonyára lesznek olyanok is, akik abban egyfajta apartheid beidegződést vélnek majd felismerni. Mégis

szeretném vezető tudománypolitikusaink figyelmébe ajánlani az afrikai rendszer néhány nyilvánvaló erényét. Az FRD finanszírozza, így egymás mellé rendeli az alapkutató és a technológiai fejlesztést, ezek közt összhangot teremt. Nem választja külön a tudományos minősítést és anyagi támogatást, a minősítés a támogatás alapja. Ezzel megoldja a címek adományozásának kérdését is, mert ugyan kell-e annál magasabb kitüntetés, mint - akárcsak két évre is - "nemzetközileg elismert kiválóságnak" lenni?

Kísérletet teszek ezután arra, hogy felsoroljam azokat a szervezeteket és intézményeket, melyek a teljes állásban 25-30 menedzsert foglalkoztató FRD funkcióit látják el hazánkban: Magyar Tudományos Akadémia, Tudományos Minősítő Bizottság, Országos Tudományos Kutatási Alap, Országos Műszaki Fejlesztési Bizottság, Magyar Természettudományos Egyesületek Szövetsége, stb. Igaz, nálunk tíz és nem hat millió fehérember él, s feketékkel csak a metró mozgólépcsőin találkozunk. Elvértve.

POTCHEFSTROOM ÉS A DÉL-AFRIKAI UNIVERSITAS SZELLEME

Dél-Afrikában az egyetemek a tudományos élet fellegvárai, kutatóintézetet alig találni. Ez utóbbiak, mint amilyen a Roche Products is, amerikai és nyugat-európai tőkével működő kisvállalatoknak tekinthetők.

Potchefstroom egyeteme, egy azok közül, melyeket meglátogattam. Nem véletlenül választottam mintának tanulmányomhoz. A Potchefstroom University of Christian Higher Education egyike az ország legrégebb, legkonzervatívabb és legkorszerűbb egyetemeinek. A helységnev furcsa hangzása a dél-afrikaiakat is mosolyra fakasztja. Potchefstroom álmos, sivatagi kisváros a Transvaal és Orange Free State államok határán. Alig egy órányi hajtásra esik Johannesburgtól, az afrikaiak (megfigyeltem, főleg a fokvárosiak) mégis hajlamosak olyan lekezelően nyilatkozni róla, mint mi Mátészalkáról. Tudni kell, hogy Cape Town angol település, kozmopolita nagyváros, Potchefstroom - ugyan mit sejtet a név? - féhérafrikai mértékkel mérve ősi, búr lakta nagyközség. Mitagadás, Potchefstroom a metropoliszok lüktetéséhez szokott világfi számára dögunalmas hely, egyetlen hotellel, amelyben 1991 februárjában én voltam a tengerentúli vendég.

Vendéglátóm, Wouter de Wet professzor lelkesedése és az universitas azonban lenyűgöznek. Ez utóbbi a Salt Lake City-i kampuszra emlékeztet: üdezőld park a homokpusztában, viktoriánus stílusú és modern épületek együttese. A Biokémiai Intézetet W. de Wet professzor vezeti, ő egyike az FRD által minősített 50 kiválóságnak. Intézetét, kb. 3000 m² alapterület három emeleten, hat év alatt szerelte fel a legkorszerűbb nyugati

DNA Sequences in the First Intron of the Human Pro- α 1(I) Collagen Gene Enhance Transcription*

(Received for publication, December 22, 1986)

Charlotte M. S. Rossouw‡, Wilma P. Vergeer‡, Susara J. du Plooy‡, Michael P. Bernard§, Francesco Ramirez§, and Wouter J. de Wet‡¶

© 1990 Oxford University Press

Nucleic Acids Research, Vol. 18, No. 18 5359

Site-directed mutagenesis of the conserved Asp-443 and Asp-498 carboxy-terminal residues of HIV-1 reverse transcriptase

Valerie Mizrahi*, Martine T. Usdin, Alexis Harington and Lindsay R. Dudding
Molecular Biology Laboratory, School of Pathology of the South African Institute for Medical Research and University of the Witwatersrand, PO Box 1038, Johannesburg 2000, South Africa

Suid-Afrikaanse Tydskrif vir Wetenskap Vol. 87 Mei 1991

183

Digestive enzymes and hormonal peptides from the pancreas of the ostrich (*Struthio camelus*): a review

W. Oelofsen, R.J. Naudé, D. Lithauer and H.S. Saayman

Comp. Biochem. Physiol. Vol. 98C, No. 2/3, pp. 337-343, 1991
Printed in Great Britain

0306-4492/91 \$3.00 + 0.00
© 1991 Pergamon Press plc

THE ISOLATION AND PARTIAL CHARACTERIZATION OF PROELASTASE FROM THE PANCREAS OF THE OSTRICH (*STRUTHIO CAMELUS*)

JENNI L. SUTHERLAND, RYNO J. NAUDÉ* and WILLEM OELOFSEN

Department of Biochemistry, University of Port Elizabeth, P.O. Box 1600, Port Elizabeth 6000, Republic of South Africa (Telephone: (041) 531 1078; Fax: (041) 531 1200)

Reprinted from the *Journal of the American Chemical Society*, 1990, 112.
Copyright © 1990 by the American Chemical Society and reprinted by permission of the copyright owner.

6039

Prediction of Difficult Sequences in Solid-Phase Peptide Synthesis

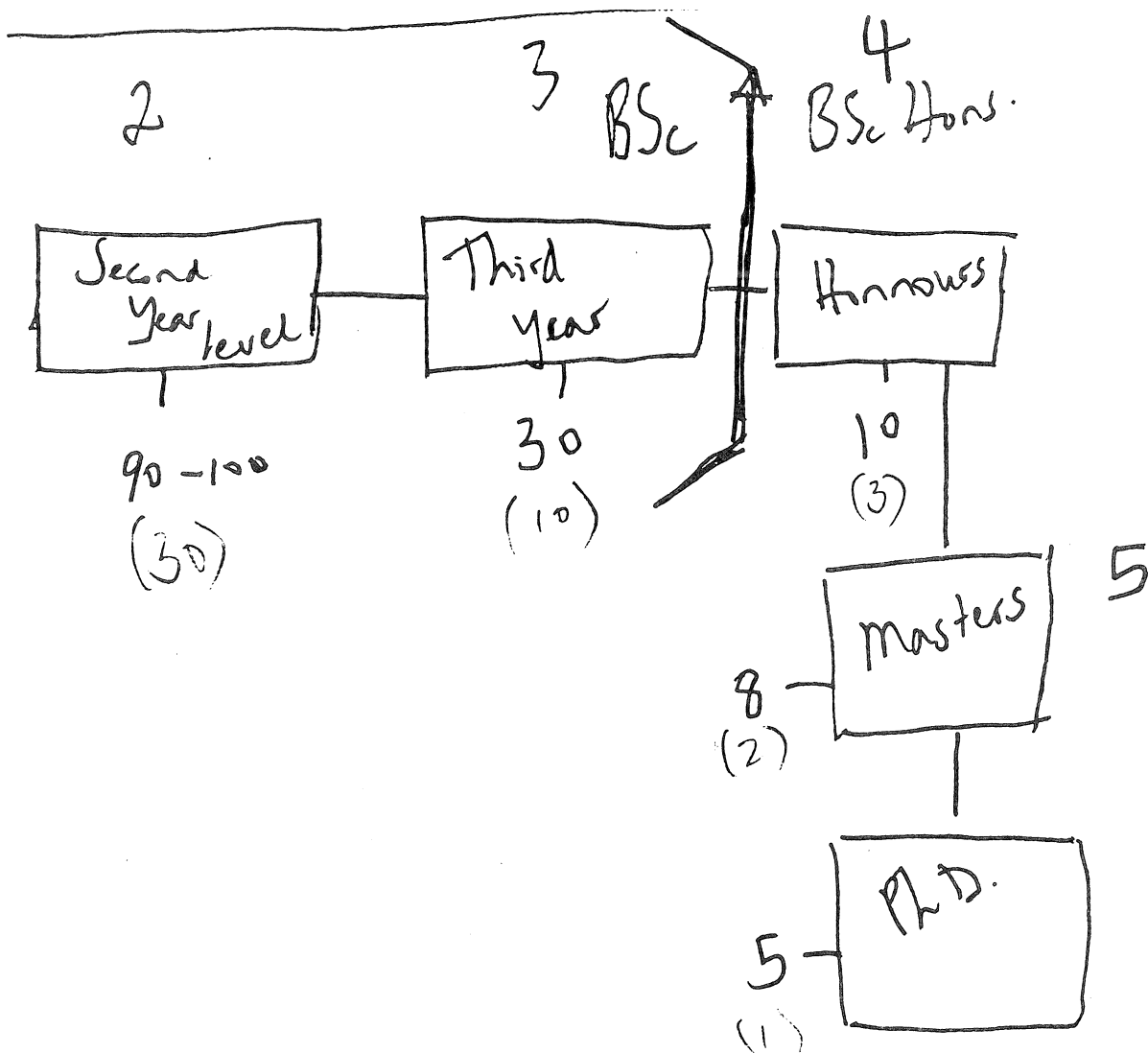
R. C. de L. Milton,* Saskia C. F. Milton,* and Paul A. Adams¹

Contribution from the MRC Regulatory Peptides Research Unit and Biomembrane Research Unit, Department of Chemical Pathology, University of Cape Town Medical School, Observatory 7925, South Africa. Received September 26, 1989

berendezésekkel. Anyagi forrásai látogatásom idején kimeríthetetlennek tűntek. Egy tetemes FRD és egy kisebb MRC grant (hadd ne említsek összegeket) szolgáltak a hagyományos tanszéki téma, a kollagén bioszintézis molekuláris defektusainak tanulmányozására. További MRC és az együttes állami dotációt megközelítő volumenű privát adomány teszik lehetővé a különböző anyagcserezavarok molekuláris alapjainak kutatását.

Mivel helyszűke miatt másutt nem lesz módom arra, hogy a dél-afrikai biokémiáról globális áttekintést adjak, közbevetőleg itt szeretném megjegyezni, hogy az össz-dél-afrikai biokémiai kutatás - ki tudja, talán a célorientált támogatási rendszer okából - meglehetősen egységes képet, koherenciát mutat. Szemben a magyar biokémikusok elaprózott tevékenységével. A Pietermaritzburg-i seregszemlén elhangzott afrikai előadások 60-65 %-a az örökletes betegségek, kivált az afrikai variánsok molekuláris biológiájával foglalkozott. További 10-15 %-ot tettek ki az afrikai trópusi betegségekkel és a strucc hipofíziséből és hasnyálmirigyéből izolált peptidhormonok és enzimek karakterizálásával foglalkozó előadások és poszterek. Ez utóbbi témán dolgozik Ryno Naudé Port Elizabeth-i csoportja is. Vitathatatlan, hogy a dél-afrikai biokémiának erős nemzeti színezete van. Olyasmint ez, mintha a magyar biokémikusok az alkoholizmus, a mániás depresszió és a szuicid hajlam mögött meghúzódó molekuláris mechanizmusok felderítésére koncentrálnák erőfeszítéseik egy részét. Nem mulaszthatom el, hogy említést ne tegyek D.R. van der Westhuizenről (University of Cape Town) és Valerie Mizrahiról (University of Witwatersrand, Johannesburg), akik az LDL receptor afrikai mutánsainak, ill. az HIV-I vírus "reverse transcriptase" kutatásával szereztek maguknak nemzetközi elismerést.

Visszatérve a Potchefstroom-i Egyetem Biológiai Fakultásán szerzett tapasztalataimra, W. de Wet professzor, intézete hallgatói laborjain végigvezetve megjegyezte, hogy tudományos kutatásai csak egyetemi miliőben, diákjai körében és közreműködésével lehetnek sikeresek. Az oktatói és kutató munka egymásra utaltságát és harmóniáját példázandó felvázolta a biológiai fakultás működésének folyamatábráját. Második évben a fakultásnak 90-100 hallgatója van, ebből 30 (zárójelben) a Biokémiai Intézet felé orientálódik. Igen, a másodéves biológus diáknak már választási lehetősége van. Továbbjutásra való esélye is. A harmadik és negyedik év a nagy lemorzsolódás időszaka, a potenciális "master"-ek száma 30-ra, majd 10-re csökken. Ez utóbbiak, az u.n. "kitüntetett" hallgatók, közülük már csak három dolgozik a Biokémiai Intézetben. Végül, 100-150 biológus hallgató közül 5 szerez Ph.D. fokozatot, közülük egy biokémikus. Radikális szelekció, nyilvánvalóan a minőség javára. S miközben folyik a rostálás, a diákok, másodéves koruktól, aktívan résztvesznek az egyes intézetek kutatási programjaiban.



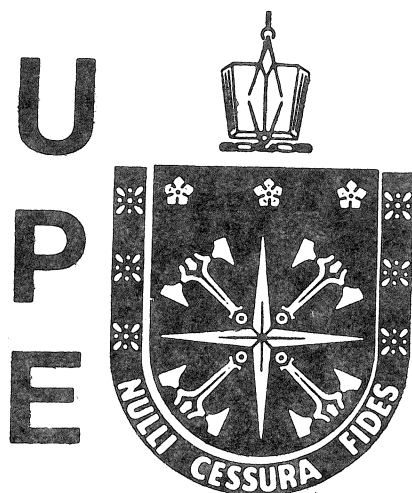
Az ELTE Biokémiai Tanszékén 1991 februárjában két hallgató foglalkozik kutatással. Igaz, többet fogadni sem igen tudnánk.

"APARTHEID IS A PIGMENT OF THE IMAGINATION"

Az aforizmát (?) a Port Elizabeth-i diákok stUPEdof című képes/humoros magazinjának 1991-es számából vettem (a UPE a University of Port Elizabeth rövidítése). A fehér társadalom (bűn)tudatán megtelepedett anyajegy óriási, minden képzeletet felülmúl. A Dél-afrikai Köztársaságban 6-6 millió zulu és xhosa törzsbeli, összesen 12 millió fekete él, ezenfelül 3 millióra tehető a fél-negyed-nyolcad-stb.-vér, u.n. "coloured" lakosság száma. A feketék túlnyomó része a fehér településeken kívüli nyomortanyákon (ezek a "township"-ek) tengődik, de a tilalmak feloldása nyomán már megindult az exodus a nagyvárosokba. Mi lesz

a hajdan virágzó dél-afrikai gazdaság, az európai kultúra, a mintaszerű egyetemek, a pezsgő tudományos élet sorsa? Ez a kérdés foglalkoztat ma minden dél-afrikai fehérembert.

A probléma súlyosságát, valamennyi elképzelhető megoldás kockázatát talán csak az értheti meg, aki legalább két hetet eltöltött Dél-Afrikában. Megszerettem ezt a csodálatos országot, a derűsen is gondterhelt embereket, s a jövő miatti aggodalmukban osztozom. Fennmarad-e Afrikában a "fehér törzs" - egy 70-es években vetített amerikai film nevezte így a telepeseket -, akárcsak jótékony fehér anyajegyként a fekete óriás testén? Ebben nem segíthet más, mint a hit és a JÓREMÉNYSÉG.



Gráf László

Újsághír
1992 február

A dél-afrikai elnök Magyarországon

Kiszámítható kapcsolatok

Frederik Willem de Klerk, a Dél-afrikai Köztársaság elnöke tegnap Göncz Árpád köztársasági elnök és Antall József miniszterelnök meghívására hazánkba érkezett. Kíséretében volt többek között Roelof Frederik Botha külügyminiszter.

A dél-afrikai elnököt a Parlament előtt katonai tiszteletadással fogadták. Ezután a Parlament épületében megkezdődtek a magyar–dél-afrikai tárgyalások. Göncz Árpád és de Klerk megbeszélésein áttekintették a két ország nem hosszú múltú kapcsolatait, valamint az együttműködés további lehetőségeit. A két or-

szág külügyminisztere külön négy szemközti beszélgetést folytatott egymással.

A délelőtti folyamán a dél-afrikai államfőt fogadta Antall József miniszterelnök. A két vezető politikus nagyon jó hangulatban, a megértés légkörében folytatott egymással tárgyalásokat. Mindketten hangsúlyozták, hogy lehetőséget látják a kétoldalú kapcsolatok lendületes, sokoldalú és sokirányú fejlesztésének. Miután két olyan országról van szó, amely földrajzilag is távol esik egymástól és problémáik is különbözőek, elég részletesen és behatóan szöveget készítettek az országok és az azokat kö-

rülvevő térség helyzetéről. Áttekintették államaik nemzetközi, politikai törekvéseit.

A magyar miniszterelnök kiemelte, hogy sokra becsüljük azt az utat, amelyet a dél-afrikai állam saját társadalmának átalakításában megtett. Antall József hangsúlyozta, hogy Magyarország szerény súlyával és eszközeivel szeretne biztatást adni a Dél-Afrikában zajló folyamatokhoz, hogy Afrika déli része sikerrel tegye meg a már megkezdett utat.

HARMADIK TÍPUSÚ ATPázok

(Beszámoló tanulmányútról)

1990 szeptemberétől 14 hónapot töltöttem egy barátságos amerikai kisvárosban (Chapel Hill, North Carolina), egy szakmailag rendkívül izgalmas tanulmányúton "átaludva" a hazai rendszerváltás remélhetőleg (?) legkavargóbb viharait. Nevét meghazudtolva North Carolina állam a hagyományos amerikai Dél egyik jellemző képviselője, csaknem szubtrópusi éghajlattal, rengeteg erdővel, fantasztikusan színes madarakkal (beleértve a zümmögő kolibrikat is), keményfejű farmerekkel, az egykori déli eleganciát még magában hordozó polgárokkal és egyre fejlődő, gyarapodó oktató - kutató centrumokkal. Chapel Hillben a University of North Carolina, a tőle kb. 20 km-re fekvő Durhamben a nagyhírű Duke magánegyetem, míg a közeli Raleigh-ben a North Carolina State University képezi együttesen azt a háromszöget, amelyben az őslakosokat szinte kiszorítja az a több mint százezer diák és egyetemi oktató, aki az Egyesült Államok és az egész világ szinte valamennyi tájáról verbuválódva éli itt a tanulásnak - tanításnak és kutatásnak szentelt életét. Ráadásul, ennek a háromszögnek a közepére települt az un. Research Triangle Park, az amerikai kutatás-fejlesztés egyik remek ötlete és büszkesége: az egyetemek közelségét kihasználva nagy gyógyszergyárak, komputerfejlesztő és informatikai, stb. cégek telepítették az erdős-lankás, igazi parkszerű környezetbe hatalmas kutató intézeteiket. A nemzetközi repülőtér közelsége, a szinte ingyen kapott terület és infrastruktúra (az Állam beruházása!) és a magas fizetésekkel átcsábítható, kiemelkedő képességű egyetemi oktatók és diákok vonzzák az ipari kutató intézeteket, míg az egyetemek számára jónéhány biokémiai, molekuláris biológiai vagy ipari-technikai probléma megoldásához biztosítanak nélkülözhetetlen háttérrel a gazdag "sógorok". Nem elhanyagolható, hogy itt adják azokat a tejjel-mézzel folyó fogadásokat egy-egy tudományos előadás vagy bemutató kísérőjeként, amelynek rendszeres lelkes vendégei az "academic community" tagjai. Végül is, családunk szinte egybehangzó véleménye szerint, ezen a tájon ideális szintézise valósulhat meg a célratörő, információ- és eszközgazdag kutató munkának és a kellemes, természethez közeli emberi életnek.

De hogy a szűkebb szakmára térjek, a tanulmányút ötletét az adta, hogy az utóbbi években a membrán transzport enzimek kutatási területén egy új fehérjecsoport látszott megjelenni. Ezek az integráns membrán enzimek, többé-kevésbé elfogadott nevükön az "ABC transzporterek", feltehetően az ATP energiáját felhasználva juttatnak át igencsak különböző anyagokat a membránokon. Általános

jellemzőjük, hogy egy vagy két rendkívül konzervatív felépítésű ATP-kötő régiót (innen származik nevük, ATP Binding Casette, ABC), és 6, vagy kétszer 6 hidrofób, feltehetően a membránon átívelő (transzmembrán) szakaszt tartalmaznak. Az első ábra néhány példáján látható, hogy ennek a családnak a baktériumok hemolizin (Hly B) és cisztein (Cys B) transzporterétől kezdve az élesztő feromon-transzporterén (Ste 6), vagy az emlősökben az MHC-I-hez kapcsolódó peptid transzportját végző molekulákon (Ham1, Ham2, stb) keresztül egészen a multidrog rezisztenciát okozó (MDR1) vagy a cisztikus fibrózisban meghibásodó (CFTR) fehérjéig rendkívül változatos funkciójú, de hasonló felépítésű tagjai vannak (lásd 1-4 irod.).

Érdeklődésem kiindulópontja a rákos daganatokban széleskörű (multidrog) rezisztenciát okozó transzporter kimutatási, ill. módosítási lehetőségeinek itthon megkezdett vizsgálata volt. Ahogy erre majd később visszatérek, ez a mintegy 170-180 kDa látszólagos molekulatömegű glikoprotein (MDR, vagy másnéven P-glikoprotein) az öt expresszáló tumorsejtekből mintegy kipumpálja, eltávolítja a citosztatikus drogokat és így megvédi a tumorsejteket a kezelés hatásától. Ugyanakkor, éppen 1989 szeptemberében láttak napvilágot azok a közlemények (5,7), amelyek tisztán molekuláris biológiai kiindulással azt nyomozták ki, hogy a viszonylag gyakori, többségében halálos kimenetelű, öröklődő betegségben, a cisztikus fibrózisban (CF - a nálunk gyakrabban használt orvosi neve mucoviscidosis) egy, az MDR-rel szerkezetileg rokon fehérje egy aminosavának kiesése (az 508-as fenilalanin hiánya) okozza a megbetegedések nagy többségét. Az aminosavsorrend alapján kirajzolt komputeres modell szerint ez a fehérje is két ATP kötő régiót és 12 transzmembrán hélixet tartmaz, és a kórélettani elváltozások szerint valamilyen módon a sejtmembrán klorid ion transzportját szabályozza. A megfelelő klorid (és víz) transzport hiányában besűrűsödő váladék az alapja a légzési elégtelenséghez vezető súlyos fertőzések kialakulásának. Így kapta a CF-ben meghibásodó fehérje a "cystic fibrosis transmembrane conductance regulator", azaz a CFTR nevet.

A plazma membrán kalcium pumpa fehérjekémiájában, a szabályozás és a transzportfunkció kapcsolatának vizsgálatában szerzett gyakorlatunk (8-11) volt annak a Chapel Hillbe szóló meghívásnak az alapja, amelyben arra invitáltak, hogy vegyek részt a CFTR szerkezetének és működésének a kutatásában. Amikor rövid feltérképező látogatásom során kiderült, hogy a dr. Richard Boucher, alias "Ric", által vezetett munkacsoport a témán dolgozó 5-6 "nagy" (azaz 15-20 kutatót és több millió dollárt mozgó) team egyike, úgy éreztem, hogy nem szabad kihagynom,

hogy egy ilyen tudományos kaland részese lehessenek.

Hogy miért is nevezem ezt kalandnak? Részben a feladat furcsasága miatt, hiszen egy olyan membrán fehérjét kellett vizsgálni, ami még csak "papíron" létezett: azaz csakis a *feltételezett* gén alapján leolvasott *feltételezett* aminosav sorrend szerint alkotott *hipotetikus* modellje (2. ábra) állt rendelkezésre. E modell szerint a 12 transzmembrán hélixnek megfelelően mind az N terminális, mind a C terminális aminosavak, mind a két nukleotid-kötő régió (NBD) a membrán citoplazmikus oldalán helyezkedik el. E két nukleotid-kötő rész között egy nagyméretű, hidrofil, igen sok nettó töltéssel bíró aminosavat magábfoglaló, számos protein kináz A (PKA) és protein kináz C (PKC) foszforilációs konszenzus helyet tartalmazó régió helyezkedik el, amely mindezek alapján az R (regulátoros) domén elnevezést kapta.

Stratégiánk az volt, hogy a CFTR molekula egyes, feltehetően a felszínére "kilógó" szakaszaiból 20-25 tagú peptid-láncokat szintetizáltattunk, majd ezeket nagy hordozó molekulákhoz konjugálva, ellenük antitesteket termeltettünk. A dr. Shelton Earp-pel való együttműködésben peptid affinitás-kromatográfiával izolált antitesteket ezután olyan membrán preparátumokon (epiteliális sejtek membránjain) teszteltük, amelyek feltehetően tartalmazzák a CFTR fehérjét. Tudva azt, hogy a messenger RNS vizsgálatok szerint egy-egy epitél sejt valószínűleg igen kevés CFTR-t tartalmaz (a tüdőben 1/2 (!) mRNS/sejt volt a kapott érték), és így az immunológiai kimutatás megannyi kelepécét rejthet, alapvető feladat volt olyan CFTR expressziós rendszerek kifejlesztése is, amelyek ezt a tesztelést lehetővé tették. Végül is dr. John Olsen munkája nyomán retrovírus vektorokkal emlős sejtekben, bakulovírus vektorral pedig rovarsejtekben (lásd később) sikerült a CFTR-t és mutánsait expresszálni.

A közel egy éves team-munka eredményei alapján, "kurz und gut", azt találtuk, hogy az eredeti modell szinte minden tekintetben helyes volt. Az R domén és a C terminális régió ellen termelt ellenanyagokkal (lásd 2. ábra), speciális immunoblot és jelölési technikák alkalmazásával sikerült kimutatnunk, hogy mind a normál, mind a $\Delta F 508$ mutáns CFTR az epiteliális sejtek plazma membránjában található (lásd 12,13). A fehérje a tüdő epitél sejtekben igen kis számban (10-100 kópia/sejt) fordul elő, míg egyes epiteliális eredetű tumorokban, ill. az *in vitro* expressziós rendszerekben ennek akár többszázszorosa is termelődik. A retrovírus expressziós rendszer alkalmazásával azt is kimutattuk, hogy a normál fehérje kóros sejtekben történő expressziója együtt jár a sejszintű defektus tartós korrekciójával, a sejtek "gyógyulásával" (14,15).

A feladat "kalandosságának" másik oldala a témában folyó elképesztő

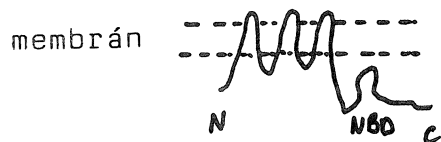
tudományos versenyben való részvétel összes furcsaságának, szépségének és árnyoldalának megtapasztalása volt. A gén felfedezői az alapvető információkat és néhány nélkülözhetetlen anyagot ugyan azonnal megosztottak a nagyobb együttműködő és vetélkedő (!) csoportokkal ("külsősöknek" gyakorlatilag nem osztottak lapot e játszmában), de a csoportok közötti kommunikáció során igen gyakori volt a többé-kevésbé tudatos elhallgatás, a kis-hibás anyagok átadása, sőt, éppen a szemérmetlen "átverés" is.

A nagy cápák szinte minden újabb eredményükkel a Nature-höz, a Cell-hez vagy a Science-hez rohantak, ahol igazi metodikai részletek nélkül, gyakran erősen felületes, elnagyolt leírásokkal csakis az áttörő, új eredmények jelenhettek meg; azok viszont, a tudományos közlésben szinte példa nélkül álló, akár néhány hetesre rövidült átfutási idővel! Ezek azután akár igazi, akár - mint később több esetben kiderült - álhírek voltak, már gyakorlatilag lehetetlenné tették hogy egy-egy kísérleti eredmény leírása lassabban közlő, de a részletekre jobban figyelő, igazi szakmai bírálást végző folyóiratban jelenjék meg. Bevallom, hogy viszonylag konzervatív ízlésű csoportunk gyakran rajtavesztett a szolidabb közlést előtérbe helyező munkamódszerén, és bár megbízható és mások számára is megismételhető módszereket és felismeréseket adó munkánkkal a csapatok között a megfelelő elismerést megkaptuk, ez nem annyira jelent meg a "világot jelentő deszkákon".

Az eltelt másfél év alatt viszont, talán éppen e hatalmas verseny és a befektetett sok-sok millió dollár eredményeként jelentős előrelépések születtek. Az eredményeket tömören összefoglalva elmondható, hogy a CF betegség okozója egyértelműen a CFTR gén valamilyen mutációja (leggyakrabban az 508-as fenilalanin hiánya) és ennek alapján a megfelelő fehérje hibás működése. Így elvégezhető a betegség genetikai, akár prenatális diagnosztikája is, és ez a munka ma már az egész világon (néhány lelkes ember munkája nyomán hazánkban is) eredményesen folyik. A CFTR funkcióját tekintve feltehetően önmaga alkot az epitél sejtek apikális membránjában PKA-val szabályozható klorid ion csatornákat, hiszen expressziója olyan sejtekben is létrehozza ezt a működést, ahol az nem volt jelen (16-20), valamint a CFTR transzmembrán régióinak célzott mutációi a transzport anion-szelektivitásának megváltozásához vezetnek (21-23). Részben retrovírus, részben adenovírus vektorokkal a normál fehérje a kóros sejtekben is termeltethető és ez a sejtek funkcionális gyógyulását eredményezi (16-20). A legújabb hírek már arról adnak számot, hogy *in vivo* állatkísérletekben is megkezdődött a CFTR gén bejuttatása tüdő epitél sejtekbe, így közeleink látszik tehát a hatékony terápiás beavatkozás lehetősége.

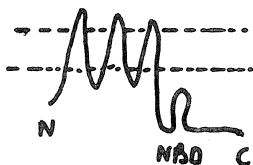
1. Ábra. Az un. ABC transzporterek néhány jellemző példája vázlatos ábrázolásban.

Prokarióták



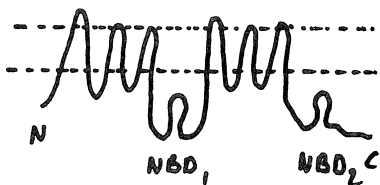
hly B (hemolizin transzport)

Eukarióták

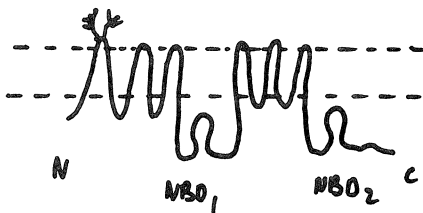


HAM1, HAM2, PSF1, PSF2

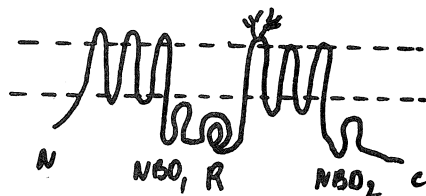
(MHC-I peptid transzport)



STE6 (élesztő feromon transzport)



MDR1 (multidrog rezisztencia)

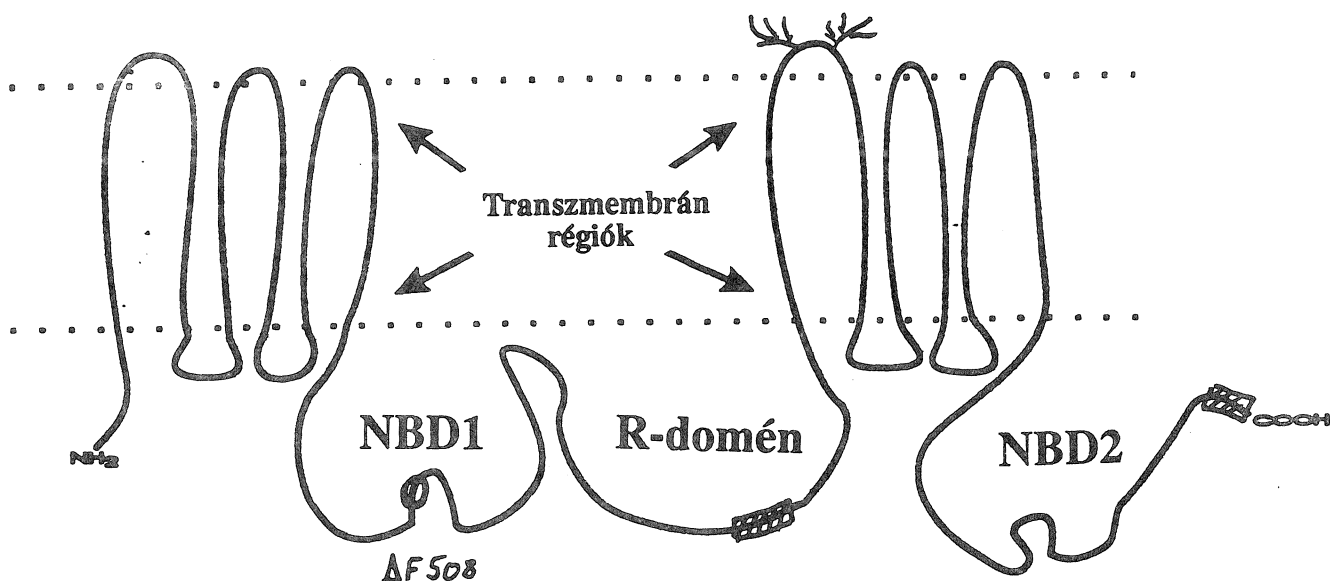


CFTR (cisztikus fibrózis)

A Chapel Hillben végzett munkám talán legérdekesebb eredménye azonban - szinte természetesen - nem a jóelőre megtervezett kísérletsorban, hanem annak mintegy melléktermékeként született. A CFTR fehérjének laboratóriumunkban dr. Elmer Price által kifejlesztett *in vitro* expressziós rendszere úgy működik, hogy tenyésztett rovarsejteket (a *Spodoptera frugiperda* nevű paradicsomlárva ováriális eredetű, Sf9-nek nevezett sejtjeit) saját vírusukkal, az u.n. bakulovírussal fertőzzük, amelybe az expresszálni kívánt fehérje cDNS-ét előzetesen beépítjük. A bakulovírusnak az a természete, hogy saját védő fehérjéjét (polihedron) a megfertőzött sejttel hatalmas mennyiségben készítteti el, akár az eredeti sejtfehérjék 50%-át kitevő mértékig is. Ha e polihedron gén helyébe illesztjük a megfelelő cDNS-t, az Sf9 sejtek most már a kívánt fehérjét fogják hatalmas mennyiségben legyártani. Mivel az eukarióta rovarsejtek várhatóan az expresszált emberi fehérjéket is megfelelő módon "összehajtogatják", ill. processzálják, ezt a rendszert felhasználva próbáltuk a CFTR fehérjét nagyobb mennyiségben izolálni, ill. esetleges ATPáz aktivitását megvizsgálni. Kontrollként egyrészt egy irreleváns fehérjét (β galaktozidázt), másrészt a CFTR-hez hasonló felépítésű MDR1 fehérjét, az emberi multidrog rezisztencia okozóját expresszáltattuk az Sf9-bakulovírus rendszerben. Bár a CFTR izolálásával egyelőre technikai okokból elekadunk és a CFTR-t expresszáló sejtek membránjának nem volt jelentős ATPáz aktivitása, nem állhattam meg, hogy eredeti érdeklődésemnek megfelelően ne vizsgálgassam meg alaposan az MDR1-et expresszáló sejtmembránok ATPázát is. Ismert, hogy melyek azok a citosztikumok és egyéb drogok, amelyeket az MDR fehérje transzportál (pl. vinblasztin, doxorubicin, kinin, verapamil, stb. - lásd 2), így megvizsgáltuk ezek hatását az *in vitro* expresszált MDR1-re is.

A rendszer gyönyörűen működött: míg az egyéb fehérjéket expresszáló Sf9 sejtek membránjában az ATPáz aktivitás a megfelelően kiválasztott mérési körülmények között elhanyagolható volt, addig az MDR1 jelenlétében az ATP hasítás sebességét az MDR1-el reagáló drogok a többszörösére fokozták. Ugyanakkor az MDR1-el ismerten nem reagáló hatástalanok voltak. A fehérje immunológiai kimutatásával és az ATP kötési jelölési módszerekkel együtt jól igazolható volt, hogy ebben a rendszerben a drog-stimulált ATPáz aktivitás egyértelműen az MDR1 fehérje funkciójához kötődik, és így először sikerült direkt bizonyítékot szolgáltatni az ilyen típusú fehérjék specifikus ATPáz aktivitására (24). Ma tehát egyre valószínűbb, hogy az MDR, valamint feltehetően a CFTR és rokonai egy új, "harmadik" típusú ATPáz csoportot alkotnak, amelyek mind a mitokondriális és bakteriális F_0 - F_1 , mind pedig az un. P-típusú (mint pl. a Na^+ , K^+ , vagy a Ca^{2+}

2. Ábra. A CFTR fehérje modellje



Peptid szakaszok, amelyek ellen sikerült antitesteket termeltetni

pumpa) ATPázoktól eltérő szerkezetűek és működésűek.

Az MDR ATPáz aktivitását mérő módszer lehetőséget adhat a klinikai kipróbálás előtt a citosztatikus, ill. az MDR-rel reagáló drogok farmakológiai tesztelésére, ill. továbbfejlesztve lehetővé teheti az esetleges MDR1 mutánsok funkcionális vizsgálatát. Így egyben olyan rendszert is sikerült kifejleszteni és hazahozni, amely az itthoni, elsősorban az MDR-re koncentráló munka folytatására is jó alapot ad(hat).

Jaj, csak az a hazajövés ... Hát az még nem sokat "rendszerváltott". Most is ugyanazt jelenti, mint korábban: találkozást az agresszivitással, a kiterjedt és elkerülhetelen korrupcióval, a nem működő bankokkal, szolgáltatásokkal és közhivatalokkal, a lehetetlenül alacsony kutatói fizetéssel... És hogy el ne feledjem, mint újdonsággal: a zseniális új magyar találmányokkal, úgymint az autokrata demokráciával és a vad-kapitalista hiánygazdasággal. De ha már itt vagyok, természetesen újra próbálkozom - hátha lehet még itt kutatni, tudományos műhelyt életben tartani, fiatalokat kutatásba bolondítani.

Budapest, 1992. február 3.

Irodalomjegyzék:

1. Gottesman, M.M., and Pastan, I. (1988) *J. Biol. Chem.* **263**, 1285-1288
2. Endicott, J.A. and Ling, V. (1989) *Annu. Rev. Biochem.* **58**, 137-171
3. Juranka, P.F., Zastawny, R.I., and Ling, V. (1989) *FASEB. J.* **3**, 2583-2592
4. Hyde, S.C., Emsley, P., Hartshorn, M.J., Mimmack, M.M., Gileadi, U., Pearce, S.R., Gallagher, M.P., Gill, D.R., Hubbard, R.E., and Higgins, C.F. (1990) *Nature* **346**, 362-365
5. Rommens, J.M., Iannuzzi, M.C., Kerem, B.-S., Drumm, M.L., Melmer, G., Dean, M., Rozmahel, R., Cole, J.L., Kennedy, D., Hidaka, M., Zsiga, M., Buchwald, M., Riordan, J.R., Tsui, L.-C., and Collins, F.S. (1989) *Science* **245**, 1059-1065
6. Riordan, J.R., Rommens, J.M., Kerem, B.-S., Alon, N., Rozmahel, R., Grzelczak, Z., Zielenski, J., Lok, S., Plavsic, N., Chou, J.-L., Drumm, M.L., Iannuzzi, M.C., Collins, F.S., and Tsui, L.-C. (1989) *Science* **245**, 1066-1073
7. Kerem, B.-S., Rommens, J.M., Buchanan, J.A., Markiewicz, D., Cox, T.K., Chakravarti, A., Buchwald, M., Tsui, L.-C. (1989) *Science* **245**, 1073-1080
8. Sarkadi, B., Enyedi, A., Földes-Papp, Z., and Gárdos, G. (1986) *J. Biol. Chem.* **261**, 9552-9557
9. Sarkadi, B., Enyedi, A., and Gárdos, G. (1987) *Biochim. Biophys. Acta* **899**, 129-133
10. Sarkadi, B., Enyedi, A., Penniston, J.T., Verma, A.K., Dux, L., Molnár, E., and Gárdos, G. (1988) *Biochim. Biophys. Acta* **939**, 40-46
11. Papp, B., Sarkadi, B., Enyedi, A., Caride, A.J., Penniston, J.T., and Gárdos, G. (1989) *J. Biol. Chem.* **264**, 4577-4582
12. Sarkadi, B., Bauzon, D., Huckle, W.R., Earp, H.S., Berry, A., Suchindran, H., Price, E.M., Olsen, J.C., Boucher, R.C., and Scarborough, G.A. (1991) *Fifth Annual North American Conference on Cystic Fibrosis, Meeting Abstract*
13. Sarkadi, B., Bauzon, D., Huckle, W.R., Earp, H.S., Berry, A., Suchindran, H., Price, E.M., Olsen, J.C., Boucher, R.C., and Scarborough, G.A. (1992) *J. Biol. Chem.* **267**, 2087-2096
14. Pitterle, D., Ciaccia, A., Becker, S., Sarkadi, B., Scarborough, G.A., Johnson, L.G., Olsen, J.C., Boucher, R.C., and Price, E.M. (1991) *Fifth Annual North American Conference on Cystic Fibrosis, Meeting Abstract*
15. Olsen, J.C., Sarkadi, B., Johnson, L.B., Boucher, R.C. (1992) *Mol. Cell. Biochem.* submitted
16. Rich, D.P., Anderson, M.P., Gregory, R.J., Cheng, S.H., Paul, S., Jefferson, D.M., McCann, J.D., Klinger, K.W., Smith, A.E., and Welsh, M.J. (1990) *Nature* **347**, 358-363
17. Gregory, R.J., Cheng, S.H., Rich, D.P., Marshall, J., Paul, S., Hehir, K., Ostedgaard, L., Klinger, K.W., Welsh, M.J., and Smith, A.E. (1990) *Nature* **347**, 382-386
18. Anderson, M.P., Rich, D.P., Gregory, R.J., Smith, A.E., Welsh, M.J. (1990) *Science*, **251**, 679-682
19. Drumm, M.L., Pope, H.A., Cliff, W.H., Rommens, J.M., Marvin, S. A., Tsui, L.-C., Collins, F.S., Frizzell, R.A., and Wilson, J.M. (1990) *Cell* **62**, 1227-1230
20. Kantner, N., Hanrahan, J.W., Jensen, T.J., Nalsmith, A.L., Sun, S., Ackerley, C.A., Reyes, E.F., Tsui, L.-C., Rommens, J.M., Bear, C.E., and Riordan, J.R. (1991) *Cell* **64**, 681-691
21. Anderson, M.P., Gregory, R.J., Thompson, S., Souza, D.W., Paul, S., Mulligan, R.C., Smith, A.E., and Welsh, M.J. (1991) *Science* **253**, 202-205
22. Rich, D.P., Gregory, R.J., Anderson, M.P., Manavalan, P., Smith, A.E., and Welsh, M.J. (1991) *Science*, **253**, 205-207
23. Gregory, R.J., Rich, D.P., Cheng, S.H., Souza, D.W., Paul, S., Manavalan, P., Anderson, M.P., Welsh, M.J., and Smith, A.E. (1991) *Mol. Cell. Biochem.* **11**, 3886-3893
24. Sarkadi, B., Price, E.M., Boucher, R.C. and Scarborough, G.A. (1992) *J. Biol. Chem.* in press

STRESSZ FEHÉRJÉK

Közös definíciójuk szerint minden olyan fehérjét megillet ez az elnevezés, amelynek szintézise a normálnál magasabb, illetve alacsonyabb hőmérséklet vagy más környezeti stressz, pl. mérgezés, éhezés, stb. hatására fokozódik. E laza meghatározás az élő sejtek fehérjéinek igen tág csoportját öleli fel. Mivel közülük csak néhánynak ismert pontosan a szerepe, ezért csoportosításuk egyelőre a molekulatömegük szerint történik. Így kis (6 - 40 kDa), 60 kDa, 70 kDa és 90-100 kDa molekulatömegű stresszfehérje családokról beszélhetünk. A kis méretű stresszfehérjék legismertebb tagja az ubikvitin, amely a sejt extralizoszomális, ATP-től függő fehérjelembontó rendszere számára megjelöli a hibás, részlegesen denaturált vagy 'öreg' fehérjéket (1). A 60 és 70 kDa molekulatömegű fehérjék egymással szoros együttműködésben más fehérjéknek az endoplazmás retikulum, illetve a mitokondrium membránján keresztül megvalósuló transzportját segítik elő. A citoszolban lévő 60 és 70 kDa tömegű stresszfehérjék transzportálásra kerülő társaikat 'kitekerik', majd a kis méretű pórusokon átjutott fehérjék 'betekerését' az ER lumenében, illetve a mitokondrium matrixában lévő homológ stresszfehérjék végzik el (2,3).

Általánosítva azt mondhatjuk, hogy a stresszfehérjék mintegy 'gardedam'ként (chaperone-ként) viselkednek: más fehérjékhez hozzátapadnak és a helyükre irányítják azokat. Az eddig ismertekett funkciók alapján érthető, hogy miért van rájuk nagy szükség a sejtet ért stressz esetén. Ugyanis alapvető feladat a sejt számára stressz-hatás után mind a részlegesen denaturált fehérjék fokozott kiszűrése, mind pedig a károsodást nem szenvedett fehérjék minél egyenletesebb elosztása. Ezek a funkciók magyarázatot adnak arra a tényre is, hogy miért vannak jelen a stresszfehérjék nagy mennyiségben a nyugalmi állapotú sejtekben is. Nevezetesen a sejt számára - életének bármelyik fázisában - nélkülözhetetlen, alapvető feladat a sérült fehérjék kiszűrése, valamint a sejt belső membránjain keresztül haladó fehérje-transzport.

A 90 kDa molekulatömegű stresszfehérje (hsp-90 - heat shock protein) pontos funkciója jóval kevésbé ismert. Ez a fehérje komplexet képez a szteroid receptorokkal, az aktinnal valamint számos szerin- és tirozin-kinázzal (4-6). A szteroid-receptor/hsp-90 komplex képtelen kötődni DNS-hez, így a frissen szintetizálódó szteroid-receptorhoz azonnal hozzákötődő hsp-90 a szteroidreceptort inaktív állapotban tartja, nehogy túl korán a megf. eléli DNS-szakaszokhoz kötődjék szteroid hormon távollétében. Szteroid hormon hatására a komplex felbomlik, a receptor DNS-kötőhelye felszabadul (7-8). Bizonyos tirozin-kinázok, így pl. a src onkogén által kódolt esetben is a hsp-90 inaktív állapotáról számoltak be (6). Idáig a kép egyszerű és világos: az ubikvitin 'kiirt'. a 60/70 kDa család a 'helyére vezet', a hsp-90 pedig gátol, visszatart. Ez a kép azonban nem tud választ adni a következő két kérdésre:

- (i) miért fontos a hsp-90 a sejteknek stressz állapotban?
- (ii) mi indokolja azt, hogy a hsp-90 nyugalmi mennyisége

sokszorososa a jelenlévő szteroidreceptor és bármiféle kináz összesített mennyiségének ? (A sejt összfehérje tartalmának csaknem 1 %-át teszi ki!)

A kép tehát még nem teljes. A következőkben néhány olyan új keletű, a hsp-90-re vonatkozó kutatási eredményre hívjuk fel a figyelmet, amely közelebb vihet a fontos,hiányzó láncszem megtalálásához.

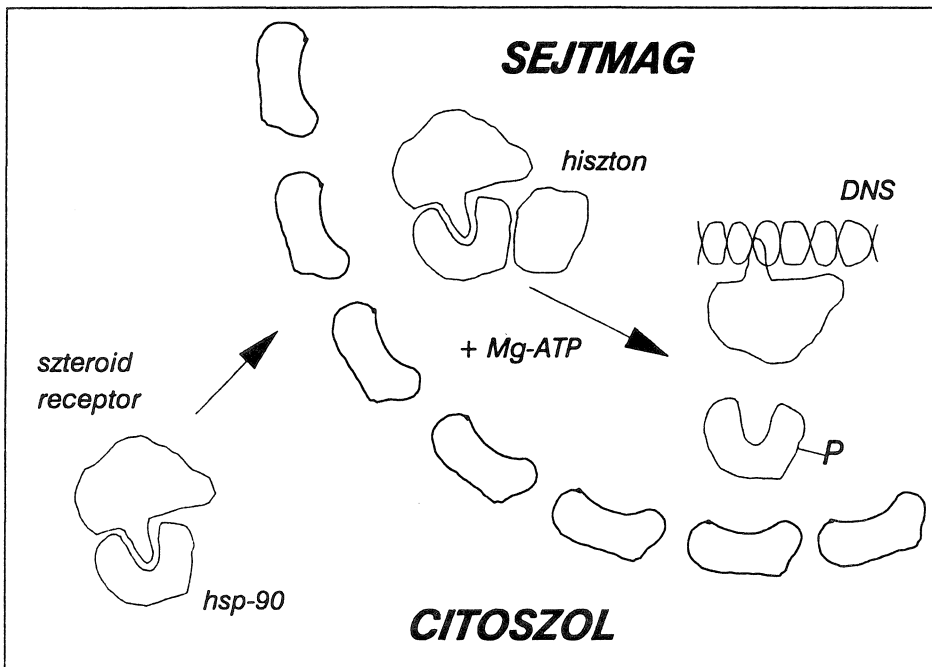
Saját, korábbi kutatásaink arra az érdekes eredményre vezettek, hogy a hsp-90 egyrészt ATP-(nukleotid)-kötőhellyel bír, másrészt pedig képes a maga autofoszforilációjára szerinen (9). A kutatások kezdeti szakaszában magunk sem hittünk ebben, hiszen közismert, hogy a hsp-90 igen sok fehérje kinázzal, így különösen a kazein-kináz II-vel szoros komplexet képez (10). Így saját,igen nagy tisztaságú (98%) hsp-90 preparátumunkról is kiderült,hogy kazein kináz II-t tartalmaz. Ezt a komponensét azonban heparin-affinitáskromatográfiával sikerült eltávolítanunk. Így a hsp-90 autofoszforilációjának számos egyedi tulajdonságát sikerült megismernünk. Néhány fontosabb közülük :

- a hsp-90 autofoszforilációját a vele egyébként asszociáló kinázok egyetlen gátló- vagy aktiválószerre sem befolyásolja;
- a hsp-90 autofoszforilációja Ca-ATP jelenlétében lezajló folyamat, Mg-ATP csak igen kis mértékben hatásos;
- az autofoszforiláció rendkívüli hőstabilitást mutat : 95 C⁰-on 10 percig tartó kezelés után több mint 40%-a megmarad;
- az autofoszforiláció ATP és GTP jelenlétében egyaránt lezajlik, a reakció k_M-je más kinázokénál jóval magasabb, 0.2-0.4 mM;
- a hsp-90 igen szoros szubsztrátspecifitással rendelkezik, hiszen saját magán kívül mindeddig (sajnos) nem sikerült felderítenünk más, általa foszforilált fehérjét (lipidet).

A hsp-90 nukleotid-kötőhelyének további bizonyítéka, hogy a fehérje azido-ATP-vel kovalensen jelölhető, köt ATP-agaróz oszlophoz és aminosavsorrendjében a nukleotid kötőhelyekre jellemző konszenzus-szekvencia ismerhető fel (9). A hsp-90 ATP-(GTP)-kötése és autofoszforilációja rokon a hsp-70 hasonló tulajdonságaival. (11-13) Az analogia azonban nem teljes, ugyanis a hsp-70 ATP-áz aktivitással is bír, s ezt a hsp-90 esetében kitartó próbálkozásaink ellenére sem sikerült kimutatnunk. Ezt a kezdetben elkésérítő tényrt azonban később értékesnek tekintettük, hiszen fontos bizonyítékává vált annak, hogy hsp-90 preparátumaink biztosan nem szennyezettek hsp-70-nel.

Mindezek az adatok meggyőzően bizonyítják, hogy a hsp-90 valóban nukleotid-kötőhellyel rendelkező, autofoszforilációra képes fehérje. De minek ? Hiszen az autofoszforiláció magnézium jelenlétében nem, csak milimólos koncentrációjú kalciummal vagy mangánnal folyik le. Amikor azonban szubsztrát-vadászó kísérleteink során a hisztonokra került sor, szerencsénkre megpróbálkoztunk a magnézium jelenlétében történő foszforilációjukkal is.

Meglepetésünkre a hisztonok, különösen a lizinben gazdag H1 hiszton, a Mg jelenlétében addig elenyésző autofoszforylációt a sokszorosára erősítették fel. Így elképzelhető, hogy a hsp-90 autofoszforylációjára *in vivo* csak a sejtmagban kerül sor (lásd az ábrát). Ez első pillantásra elég meghökkentő feltételezés egy olyan fehérjéről, amelyet ezidáig szinte egyértelműen csak citoszolbeli fehérjeként tartottak számon. Újkeletű adatok azonban azt bizoynítják, hogy a hsp-90 viszonylag kis mennyisége a sejtmagban lokalizált; tehát elképzelhető, hogy a szteroidreceptor/hsp-90 komplex esetleg nem is a citoszolban, hanem a sejtmagban bomlik szét szteroidhormon hatásra (14-16). Nem elképzelhetetlen, hogy a hsp-90 hisztontól függő autofoszforylációja esetleg szerepet játszhat a folyamatban.



A 90 kDa molekulatömegű stressz fehérje (hsp-90) feltételezett szerepe a szteroidreceptorok regulációjában.

Laboratoriumunkban jelenleg egyre több kísérleti adat gyűlik össze arról, hogy a hsp-90 ATP hatására konformációváltozáson megy át. A hsp-70 ATP-től függő konformációváltozását is csak néhány hónapja írták le (17,18). A hsp-70 háromdimenziós szerkezete a hexokinázéhoz nagy mértékben hasonló, "zsanérral" elválasztott "kétlebenyes" struktúra (19,20). ATP hatására a fehérje kinyílik, azaz más fehérjék kötésére alkalmassá válik. Ez nagy mértékben összhangban áll azokkal a feltételezésekkel, amelyek szerint a hsp-70 ATP kötése előfeltétele a más fehérjékhez való kapcsolódásnak és a fehérjék eleresztése az ATP hidrolízise után zajlik le. (17) Japán kutatók a hsp-90 hőmérséklettől függő konformációjának vizsgálatakor arra a feltételezésre jutottak, hogy ennek a

fehérjének két konformációs állapota különböztethető meg : egy nyitott (hidrofób) és egy zárt (hidrofil). (21) A hsp-90 37°C körüli hőmérsékleten zárt állapotban, minden ettől eltérő hőmérsékleten pedig nyitott állapotban van. Bizonyos ún. jelzőfehérjék hőmérséklettől függő konformáció-változása emlősök és madarak esetében védelmi szerepet tölthet be, a széles hőmérsékleti ingadozásoknak kitett élő szervezetekben (növények, hüllők, kétéltűek) pedig az alkalmazkodást segítheti elő.

A rendkívüli hőmérsékletek (hideg vagy meleg stressz) hatására kinyíló hidrofób hsp-90 jó gyűjtögetője lehet a hasonló, de nem 'tervezett' módon kinyíló, azaz részlegesen denaturálódott más fehérjéknek. Mivel a stressz fehérjék szintézisét megindító transzkripciós faktor, a HSF (heat shock factor) 37°C körüli hőmérsékleten feltételezhetően más fehérjékhez kötött, inaktív állapotban van jelen (22,24), elképzelhető, hogy a hsp-70 vagy a hsp-90 szerepet játszanak a HSF aktiválódásában is, azaz e stressz fehérjék részei lehetnek az oly régóta keresett 'hőmérőnek' a sejten belül.

Arra a kérdésre, hogy a hsp-90 konformációváltásai, autofoszforilációja, kapcsolódása a szteroidreceptorokhoz hogyan függenek össze egymással, illetve e fehérje stressz-fehérje jellegével, más szóval : végtére is mi a hsp-90 funkciója, ma még nincs pontos válasz. Annyi azonban valószínű, hogy néhány újabb pici rejtély megoldásához egészen közel jutottunk a biokémián belül.

CSERMELY PÉTER és SOMOGYI JÁNOS

Irodalom:

1. Hershko, A. and Ciechanover, A. (1982) *Annu. Rev. Biochem.* 51, 335-364.
2. Deshaies, R.J., Koch, B.D., Werner-Washburne, M., Craig, E.A., and Schekman, R. (1988) *Nature* 332, 800-805.
3. Chirico, W.J., Waters, M.G., and Blobel, G. (1988) *Nature* 332, 805-810.
4. Lindquist, S. and Craig, E.A. (1988) *Annu. Rev. Genet.* 22, 631-677.
5. Koyashu, S., Nishida, E., Kadowaki, T., Matsuzaki, F., Iida, K., Harada, F., Kasuga, M., Sakai, H., and Yahara, I. (1986) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 83, 8054-8058.
6. Oppermann, H., Levinson, W., and Bishop, J.M. (1981) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 78, 1067-1071.

7. Groyer, A., Schweizer-Groyer, G., Cadepond, F., Mariller, M.G., and Baulieu, E.-E. (1987) *Nature* 328, 624-626.
8. Denis, M., Poellinger, L., Wikström, A.-C., and Gustafsson, J.-A. (1988) *Nature* 332, 686-688.
9. Csermely, P., and Kahn, C.R. (1991) *J. Biol. Chem.* 266, 4943-4950.
10. Dougherty, J.J., Rabideau, D.A., Ianotti, A.M., Sullivan, W.P., and Toft, D.O. (1987) *Biochim. Biophys. Acta* 927, 74-80.
11. Zylicz, M., LeBowitz, J.H., MaMacken, R., and Georgopoulos, C. (1983) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 80, 6431-6435.
12. Welch, W.J., and Feramisco, J.R. (1985) *Mol. Cell. Biol.* 5, 1229-1236.
13. Leustek, T., Toledo, H., Brot, N., and Weissbach, H. (1991) *Arch. Biochem. Biophys.* 289, 256-261.
14. Gasc, J., Renoir, J., Faber, L.E., Delahaye, F., and Baulieu, E. (1990) *Exp. Cell Res.* 186, 362-367.
15. Renoir, J.-M., Radanyi, Ch., Jung-Festas, I., Faber, L.E. and Baulieu, E. (1990) *J. Biol. Chem.* 265, 14402-14406.
16. Sanchez, E.R., Hirst, M., Scherrer, L.C., Tang, H.-Y., Welsh, M.J., Harmon, J.M., Simons, S.S.Jr., Ringold, G.M., and Pratt, W.B. (1990) *J. Biol. Chem.* 265, 20123-20130.
17. Liberek, K., Skowrya, D., Zylicz, M., Johnson, C., and Georgopoulos, C. (1991) *J. Biol. Chem.* 266, 14491-14496.
18. Palleros, D.R., Welch, W.J., and Fink, A.L. (1991) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88, 5719-5723.
19. Flaherty, K.M., DeLuca-Flaherty, C., and McKay, D.B. (1990) *Nature* 346, 623-628.
20. Kabsch, W., Mannherz, H.G., Suck, D., Pai, E.F., and Holmes, K.C. (1990) *Nature* 347, 37-44.
21. Yamamoto, M., Takahashi, Y., Inano, K., Horigome, T., and Sugano, H. (1991) *J. Biochem.* 110, 141-145.
22. Sorger, P.K. and Pelham, H.R.B. (1987) *Nature* 329, 81-84.
23. Craig, E.A., and Gross, C.A. (1991) *Trends in Biochem.* 16, 135-140.
24. Kimura, Y., Taniguchi, T., and Yahara, I. (1991) *Cell Struct. Funct.* 16, 263-271.



ÁLLÁS

A **K**atonaorvosi **K**utatóközpont igazgatója állást **hirdet** olyan pályakezdő biológus, vegyész, biológia-kémia, biológia-fizika vagy fizika-kémia szakos diplomás számára, aki elhivatottságot érez a kutatói pályára.

Bővebb tájékoztatás megbeszéléskor.

Jelentkezni lehet a 1401-144 telefonszámon.

(BGM)





8th International Congress of Immunology

August 23–28, 1992

Budapest, Hungary

Hungexpo International Fair Centre

organized by the

Hungarian Society for Immunology

under the auspices of the

International Union of Immunological Societies

(IUIS)

IMMUNOLOGY TOMORROW

Welcome to the 8th International Congress of Immunology.

Immunology is such an exciting field of biomedical science today! We should all be honoured to be a part of this great international movement with almost 30,000 active scientists. Immunology has profound implications in basic sciences. The intellectual challenges brought about by the penetration and understanding of immunology in the applied fields governs virtually all parts of medicine and many other areas.

But what about tomorrow, the future challenges of immunology? We must set new goals. In parallel with the aim of WHO, "Health for All—Year 2000", I have the vision and dream that IUIS and its member societies shall bring "Immunology for All—Year 2000"! We, as immunologists must represent a continuing revolution to improve the health of mankind. The prosperous societies of the world should bring new inspiration, and application of immunology in the developing world. The inequality in education, science and health—also apparent in immunology—is incompatible with our aim of "Immunology for All" and should be conquered. Free scientists in a world of free countries are the best basis for our scientific endeavour as outlined by one of our previous IUIS Presidents, John Humphrey.

Robert Kennedy once said: "Some people see things as they are and say, why? I dream about things that never were and say, why not"! Please join us in our quest to change the world through our field of immunology for the benefit of mankind, why not?

Jacob B. Natvig
President, IUIS

CONGRESS BUREAU

8th International Congress of Immunology

Intercongress Ltd.
H-1068 Budapest
Dózsa Gy. út 84/A
HUNGARY

Biokémia a környezetvédelemben

Az 1991. évi balatoni angolnapusztulás a molekuláris biokémia szemszögéből

Az 1970-es, '80-as években az ipari és mezőgazdasági technológiák fejlődésével, újszerű környezetkárosító hatások megjelenésével párhuzamosan új tudományág jött létre: a környezetvédelmi biokémia. A JATE Biokémiai Tanszékének kutatási profilja is e témakörbe tartozik. Célunk az, hogy a vízi környezetben lezajló folyamatokat, a környezetszennyező anyagok hatására bekövetkező változásokat a molekuláris biokémia módszerével is értelmezni tudjuk. Vizsgálati objektumaink elsősorban a táplálkozási lánc magasabb szintjein elhelyezkedő halak, melyekben emiatt fokozott a toxikus anyagok akkumulációja.

Először kontrollált, akváriumi körülmények között tartott állatok bizonyos enzimparamétereinek változásait követtük külső tényezők hatására. Így tanulmányoztuk különböző agrokémiai ágensek hatását, a hőmérséklet és az O₂ tartalom befolyásoló szerepét. Kiderült, hogy bizonyos enzimparamétereiből - melyek különböző szövetmintákból származnak - rendkívül jól következtethetünk bizonyos külső és belső, az állatok kondícióját befolyásoló tényezőkre. Kézenfekvő volt, hogy a változásokat legjobban tükröző vért kell analizálni. A módszer óriási előnye abban rejlik, hogy mindezen vizsgálatok elvégezhetők anélkül, hogy elpusztítanánk a kísérleti egyedeket - vérvétel után (halak esetében a farokvénából) természetes közegükbe visszatéve őket további megfigyelésekre adnak lehetőséget -, másrészt a változások már akkor jelezhetők, amikor még megfordíthatók (reverzibilisek). (A Biokémia 1987 decemberi számában ezen kutatások eredményeinek rövid összefoglalását már közzétettük.)

A későbbiekben az elmúlt tíz év alap kutatásainak eredményeit figyelembe véve tanszékünk kifejlesztett egy olyan biomonitoring rendszert, mellyel a káros folyamatok, káros tényezők megjelenése már akkor felfedhető, mikor még nem idéztek elő maradandó, irreverzibilis elváltozásokat.

Az 1991. évi balatoni angolnapusztulás kapcsán több kérdés felmerülhet, amire nem kapunk egyértelmű választ. Vajon miért az ivarérett angolnák pusztultak leginkább? Miért nem öltött tömeges méreteket az elhullás a Balaton keleti felében? Miért éppen nyár közepén - végén - történt meg mindez? Miért nem tapasztalhattunk hasonló jelenséget más tavainkban, pl. a Fertőtóban? A következőkben a molekuláris biokémia szemszögéből szeretnénk megnyugtató választ adni ezen kérdésekre, s bemutatni azt a komplex eljárást, mellyel ilyen, vagy ehhez hasonló helyzetek előre jelezhetők, s időben megtehető a szükséges intézkedések.

Biokémiai jellemzés

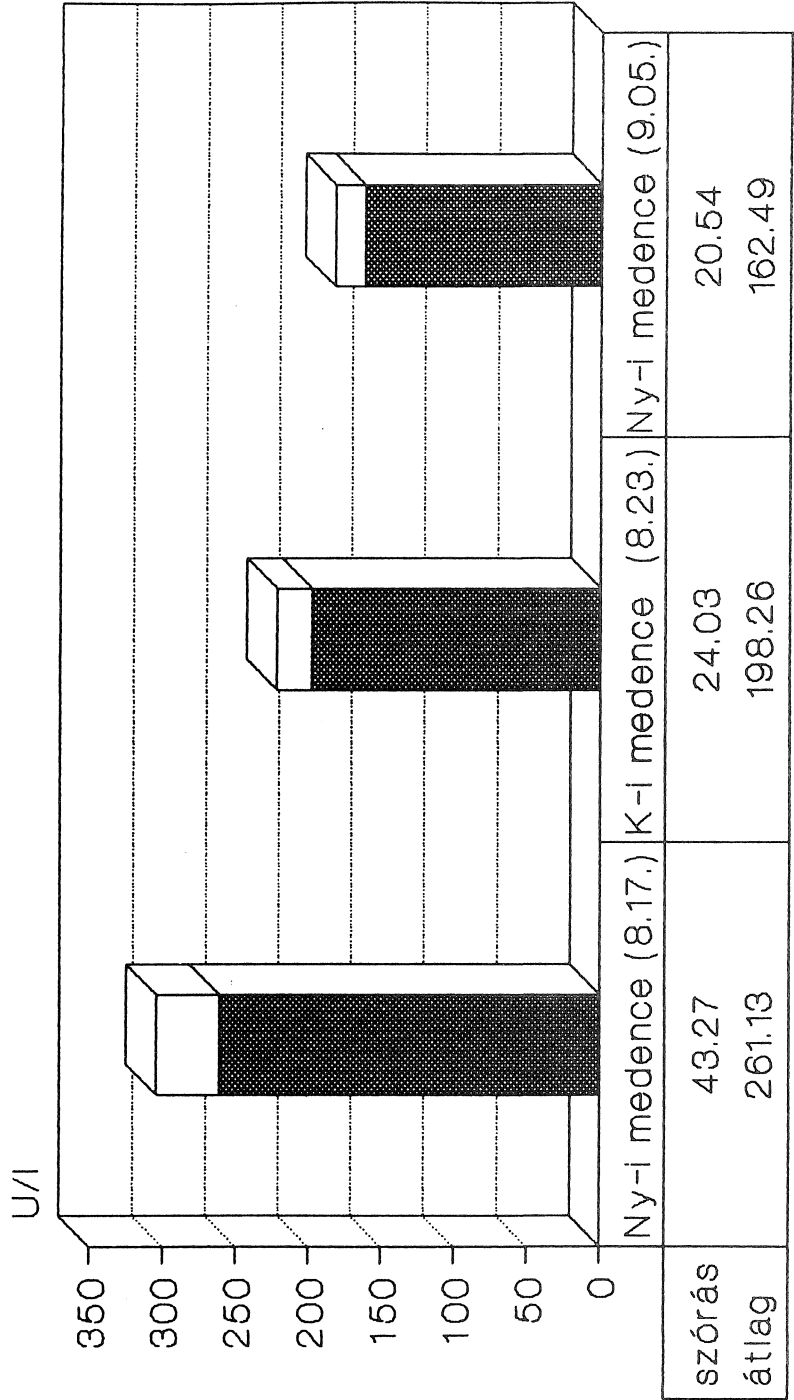
Az angolnapusztulás kapcsán komplex hisztó- és biokémiai elemzést végeztünk a Balaton nyugati és keleti medencéjéből különböző időpontokban befogott egyedeken. (Vizsgáltuk a tömeges halpusztulás idején a nyugati [08.17.] és a keleti [08.23.] medencéből származó halak paramétereit, valamint az elhullás utáni időszakban [09.05.] a nyugati medencéből kifogott angolnák szöveteit.) Ez azt jelenti, hogy mértük a transzaminázok, az AChE, a kataláz enzimek aktivitását vérszérumból, májból, szívből, veséből és úszóhólyagból vett mintákban, meghatároztuk a vércukorszintet, valamint a sejtpusztulások közvetlen érzékelésére fény- és elektronmikroszkopos metszeteket is készítettünk. (A szövettani elemzést Dr. Benedeczky István és Dr. Halasy Katalin végezte a JATE Állattani Tanszékéről, a biokémiai munkákban részt vettek még Kufcsák Oszkár, Láng Gabriella és Dr. Túry Géza.) A vizsgálatok eredményei kölcsönösen megerősítették egymást, a következőkben csak a fontosabbakat emeljük ki.

1. Vérplazma transzaminázok

A Balaton nyugati medencéjéből származó angolnák vérbiokémiai adatai jól mutatják a súlyos szöveti nekrozist, mely elsősorban a májat érintette. Nagymennyiségű mérgező anyag detoxikációja során a májsejtek egy része szétesik, nekrotizál. E lézió következtében a főként itt előforduló glutamin-piroszólósav-transzamináz (GPT) enzim aktivitásának szintje a vérplazmában

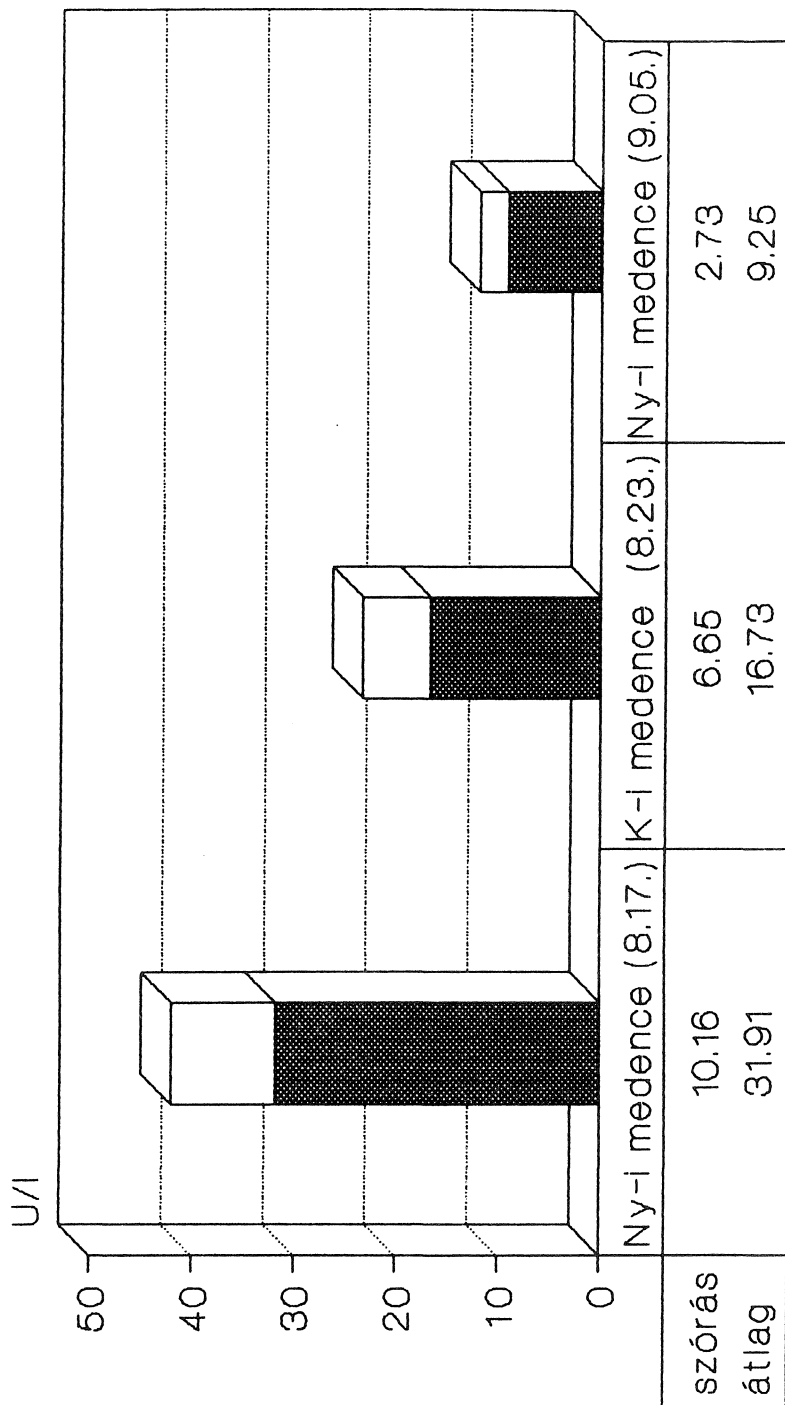
Vér GOT aktivitás alakulása a különböző mintákban

■ átlag □ szórás



1. ábra

Vér GPT aktivitás alakulása a különböző mintákban



2. ábra

megemelkedik. A plazma glutamin-oxálcetsav-transzamináz (GOT) minden szövetben előfordul, legnagyobb mennyiségben a szívben, májban és az izomzatban. Ebből következik, hogy a GOT aktivitása a vérplazmában csaknem minden szövetféleség szétesésekor megemelkedik.

A nyugati medence egyedeiben a GOT aktivitás 20 %-kal nagyobb, a GPT aktivitás duplája a keleti medencéből származó angolnákhöz viszonyítva (1., 2. ábra). Megfigyelhető, hogy az angolnapusztulás után egy héttel a nyugati medencéből származó állatok vérében lényegesen csökkent a GOT és GPT aktivitás, ami a szöveti regenerációt jelzi. A keleti medencéből (itt kiterjedt angolna elhullás nem volt) származó halak mérési adatai is azt mutatják, hogy az itt élő angolnáknak is relatív magas a GOT és GPT enzimek aktivitása. Ennek oka az lehet, hogy a szöveti nekrozis itt is megindulhatott, azonban nem érte el azt a mértéket, ami tömeges pusztulást eredményezhetett volna a Balaton ezen régiójában is.

Az egyes szervek (máj, szív, vese) GOT és GPT aktivitásai a tömeges elhullás helyszínén magasabbak voltak, mint a keleti medencében mért értékek. Ezt magyarázhatjuk úgy, hogy a környezeti tényezők együttes stresszhatása miatt (magas egyedsűrűség, harmadosztályú vízminőség, tartósan magas víz hőmérséklet) megnövekedett a fehérjék katabolizmusa. Ennek során a keletkező szabad ammónia beépítését a felgyorsult transzamináz reakciók (GOT, GPT) próbálták kompenzálni. Ezt a stresszhatást jól tükrözi a két medencéből származó vércukor minták összevetése (5. ábra) is.

2. Acetilcolinészterázok

A vérszérum AChE értékei az angolnapusztulás helyszínén fele akkorák, mint a keleti medencében mért értékek (3. ábra). Tudjuk, hogy az AChE tartós gátlásáért elsősorban szintetikus vegyületek, így pl. a szerves foszforsavészterek okolhatók. Ilyen típusú anyagokat alkalmaznak a hadviselésben, valamint a vegyszeres növényvédelemben rovarölő szerként. Ezen kemikáliák azért is nagyon veszélyesek, mert nagymértékben képesek akkumulációra az élő szervezetekben, főként a táplálkozási lánc magasabb szintjein lévőben. Ezért a környezetből bomlásuk révén viszonylag gyorsan eltűnő inszekticidek káros hatásúak még akkor is, mikor élő vizeinkben már nem mutathatók ki veszélyes koncentrációban. Felmerül a kérdés, hogy az angolnák pusztulását valamilyen mesterségesen előállított vegyület okozta-e, amire a kolinészteráz aktivitásának csökkenéséből következtethetünk.

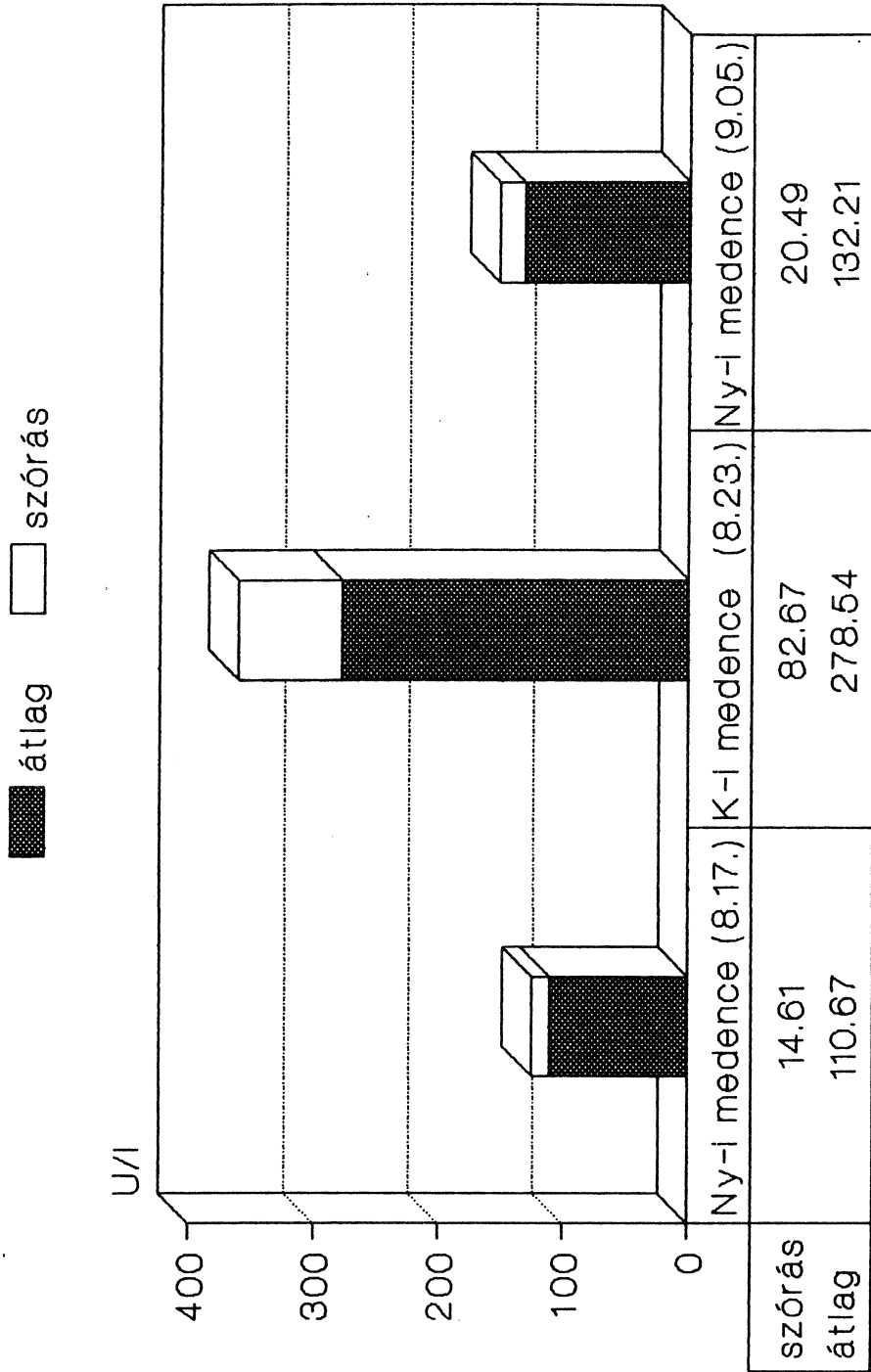
Nem feltétlenül. Ugyanis a természetben is előfordulhatnak olyan folyamatok, melyek során hasonló hatású toxinok, inhibitorok (gátlószerek) képződnek. Ha figyelembe vesszük, hogy a fonalféreg paraziták magas hőmérsékletű vízben elpusztulnak, elképzelhető, hogy ezek bomlástermékei is okozhatták az acetilcolinészteráz gátlását. Mindemellett nem zárható ki az sem, hogy direkt módon ható szerves foszforsavészter származék a felelős az enzimaktivitás szignifikáns csökkenéséért.

Az AChE gátlódása a halak különböző szerveiben több szempontból is káros. Egyrészt gátlódik a normális idegműködés (zavarok keletkeznek az ideg-izom ingerületáttevő rendszerben), amely a táplálék megszerzésében és a védekezési, menekülési reakciókban nélkülözhetetlen. Másrészt az AChE gátlódása szívben különösen veszélyes, mert a halak szívének beidegzésében a kolinerg rendszernek döntő szerepe van. Az AChE aktivitásának jelentős csökkenése a vagushatás fokozódásához vezethet, amely súlyos rendellenességet eredményezhet a keringéssel összefüggő anyagcserefolyamatokban. A szív működés gátlása ugyanis károsan hat az O₂ felvételre és a CO₂ leadásra, így szöveti szinten anoxiát okozhat.

3. Kataláz

Az úszóhólyagban mért kataláz aktivitása a nyugati medencéből származó állatokban 2,5-szer magasabb a keleti medence egyedeihez viszonyítva (4. ábra). Ez tükrözi az angolnapusztulás helyszínén a kedvezőtlen vízi környezet miatt felszaporodó szabadgyökök szövet- és membránkárosító hatását. Ismert, hogy számos vegyület az élő szervezetbe jutva metabolizmusa során ún. szabadgyökök képződését eredményezi. Irodalmi adatok és saját méréseink szerint ugyancsak hasonló hatást eredményezhetnek a hipoxiás körülmények. A szabadgyök reakciókban szerepet játszó enzimek biztosítják az élőlényeknek az aerob környezethez való alkalmazkodás feltételeit, aminek jelentősége az immunrendszerhez hasonló. Ezek az enzimek - közöttük a kataláz - felelősek a szabadgyökök károsító hatásának kivédéséért.

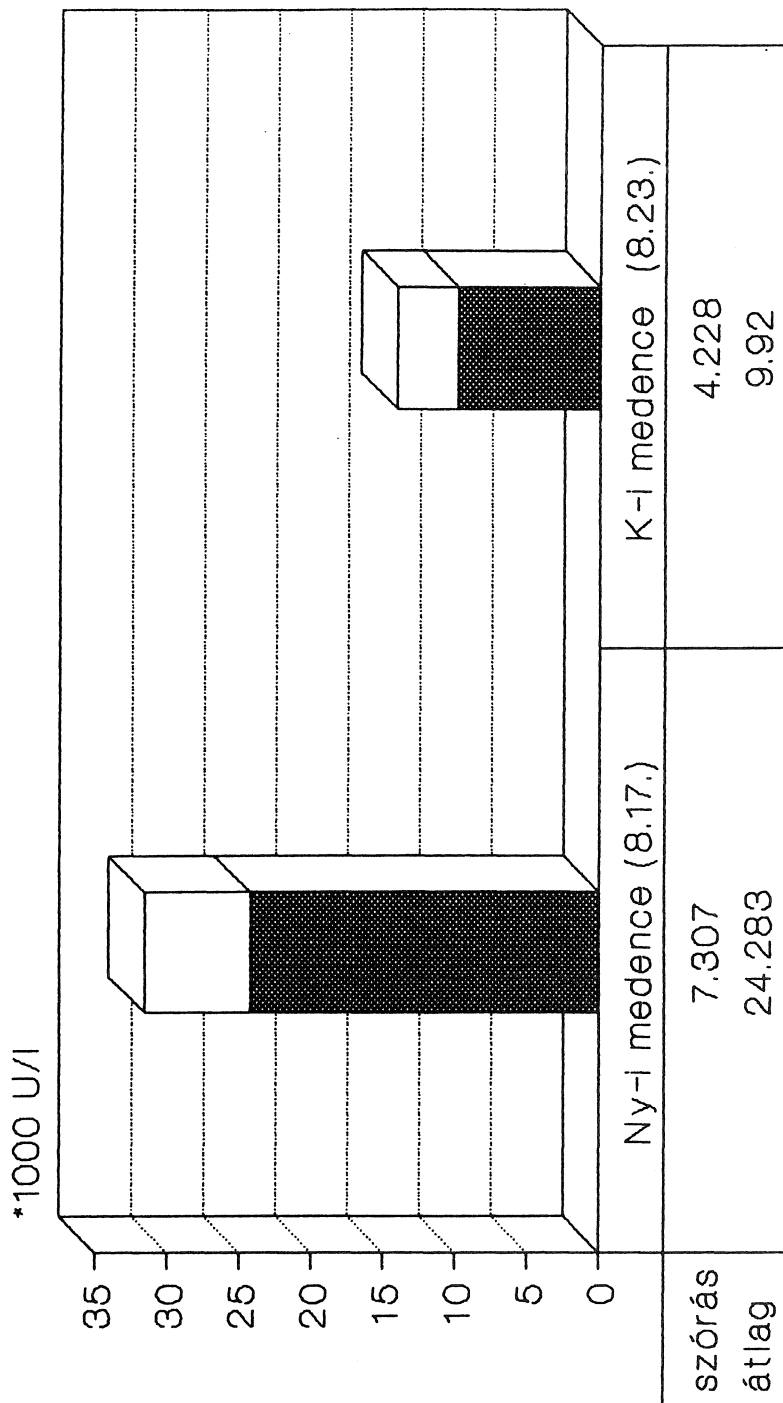
Vér AChE aktivitás alakulása a különböző mintákban



3. ábra

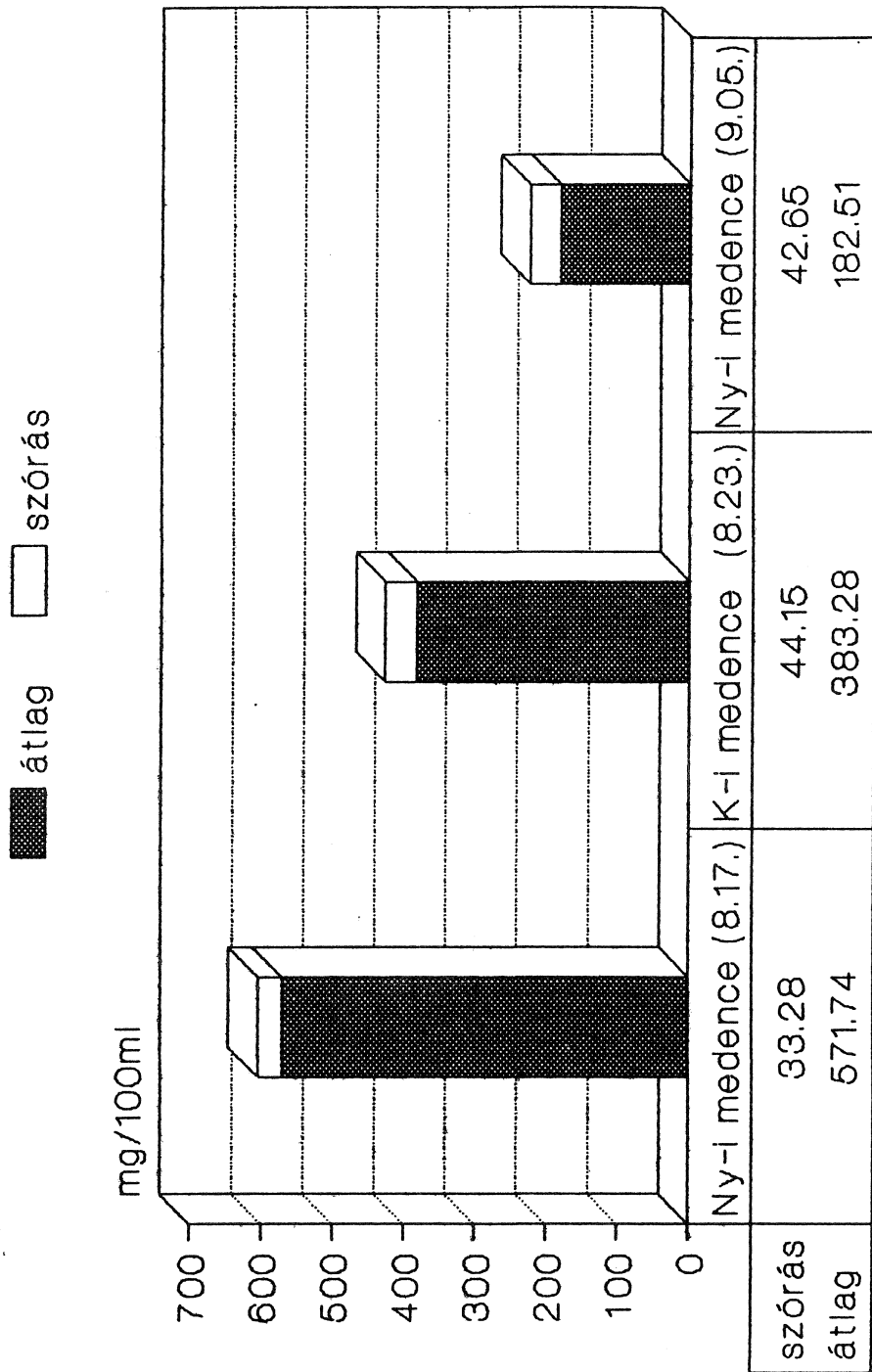
Kataláz aktivitások alakulása az angolnák úszóhólyagjában

■ átlag □ szórás



4. ábra

Vércukorszint alakulása a különböző mintákban



5. ábra

Az úszóhólyagban a fonálféreg (*Anguillicola crassus*) anyagcseretermékeik révén gyulladást keltenek környezetükben. A gyulladás helyén fokozott mértékben felszabaduló szabadgyökök keringéssel más szervekhez is eljuthatnak, és ott is szövetkárosodást okozhatnak.

Tehát a kedvezőtlen vízminőség és a hipoxia miatt felszaporodott szabadgyökök hozzájárulhattak a fonálféreg fertőzés eszkalációjához. E paraziták élettevékenysége következtében az úszóhólyag gyulladt állapotba került, ami további szabadgyökök képződést eredményezve más szervekre is kifejtette hatását. A sejtmembránok károsodása elsősorban abból ered, hogy a megnövekedett lipidperoxidáció miatt megbomlik az integritásuk. A halak szervezetében a zsírtartalom 50%-a telítetlen. Ezért - különösen azon szövetekben, ahol ezek aránya magas - fokozott lehetőség nyílik hidrogén elvonásával lipid szabadgyökök képződésére, melyek már könnyebben reakcióba lépnek az oxigénnel. Ennek következtében peroxi szabadgyökök keletkeznek. E molekulák további láncreakciót indítanak el, s az így felgyorsult lipidperoxidáció erőteljes membrán destruációt idéz elő.

4. Vércukorszint

A vércukorszint mérések alapján (5. ábra) azt mondhatjuk, hogy az angolnapusztulás helyszínén a halakat tartós stresszhatás érte, amely a nitrogén anyagcsere, α -globulin és interferon képződés tartós zavarát okozhatja. Ezáltal az angolnák ellenállóképessége csökken a kórokozókkal szemben.

A szövettani vizsgálatok közül kiemeljük a májból készített preparátumokon megfigyelhető károsodásokat. Erőteljes sejtpusztulás figyelhető meg a mintákon. Károsodások jelentkeztek a genetikai információt hordozó sejtmagban, a fehérjeszintetizáló rendszerben, az energiaháztartást biztosító mitokondriumban egyaránt. A nekrotizáló májsejtekből nagymennyiségű sejtörmelék halmozódott fel a májszövetben. Ezek eliminációja lizoszómák hiányában nem ment végbe, így gyakorlatilag az egész májszövet többé-kevésbé elpusztult és leépülőfélben lévő májsejtekből áll. A metszeteken immunociták jelenlétét detektálhatjuk magas számban. Különbség észlelhető a szövet- és sejtkárosodás mértékében a keleti ill. nyugati medencéből származó halak mája között. A károsodások egyértelműen a nyugati medencéből vett mintákban a súlyosabbak.

Az ökológiai tényezők fontossága

Az eddigiekben leírt szövettani és biokémiai elváltozások okai a következők lehetnek:

1. NAGY EGYEDSŰRŰSÉG

Az évek óta elmaradt lehalászás miatt az angolnák - a Sión történeti levándorlás lehetetlensége következtében - a szokottnál jóval nagyobb számban népesítették be a Balatonnak az ívánhelyükhöz (Mexikói-öböl) legközelebb eső részét. Ilyen formán egyedsűrűségük a kritikus érték fölé emelkedett, ez tartós stresszhatást váltott ki, amely a nitrogén anyagcsereben is zavart okozhatott. Ennek következtében a fehérjék, aminosavak lebontása belső ammónia mérgezést idézhetett elő. Emellett fennállt a korábbiakban részletesen leírt ellenállóképesség csökkenése is.

2. TARTÓS MAGAS VÍZHŐMÉRSÉKLET

A hosszú ideig tartó 25°C feletti vízhőmérséklet (28-30°C) az általános stresszhatáson túl alacsonyabb oldott oxigéntartalmat eredményez, s ez nem tudta kielégíteni a megnövekedett anyagcserehez szükséges oxigén igényt. A mérsékelt hipoxiás körülmények kedveznek a szabadgyökök képződésének, ami a membránok károsodását okozza. A sérült membránszerkezet például hámszövet esetén elősegítheti a kórokozók elszaporodását. (Lásd a jelentős szabadgyök jelenlétét mutató úszóhólyag kataláz aktivitást és az ennek nyomán megnövekedett fonálféreg mennyiséget.)

3. KEDVEZŐTLEN VÍZMINŐSÉG

A megyei tisztifőorvostól kapott adatok szerint az angolnapusztulás helyén a nyár közepétől romlott a Balaton vízminősége. (Egyes régiókban, így a Keszthelyi-öböl területén is III. osztályú volt a kritikus időszakban, ami egyértelműen vízszennyeződés eredménye.) A drámaian lecsökkent

AChE aktivitást valamilyen szerves foszforsavészter, vagy az AChE-t indirekt módon bénító **pesticid szennyezés** okozhatta, esetleg az elpusztuló paraziták bizonyos bomlástermékei, melyek inhibitoroként viselkedtek.

A felsorolt hisztopatológiai és biokémiai elváltozások egyenként is okozhatták volna a tömeges elhullást, a jelelegi angolnapusztulás kialakulásában azonban minden bizonnyal mindegyik szerepet játszott.

Szembevetendő, hogy a Balaton keleti medencéjéből származó minták értékei is mutattak kisebb-nagyobb kóros elváltozást. Ennek mértéke azonban jóval alacsonyabb az angolnapusztulás környékére vonatkozó értékeknél. Ennek alapján gyanítható, hogy a még nagyobb mértékű halpusztulást csak a hűvösebbre fordult idő, valamint az észak-keleti medence viszonylagos kedvezőbb vízminősége akadályozta meg.

Összegezve elmondhatjuk, hogy az angolnapusztulás végső oka a nagymértékű parazita fertőzöttség volt, azonban ennek kialakulásában az ökológiai tényezők a döntőek. Ezek alapján már megválaszolhatók bevezetőnkben feltett kérdések. Elsősorban a már ivarérett, tehát a Keszthelyi-öböl felé vándorló angolnák pusztulhattak el, hiszen ott emiatt emelkedett a kritikus érték fölé az egyedszám, mely a korábban leírt folyamatokat eredményezte. A vízminőség jellemzőinek alakulását ehhez még hozzávéve magyarázhatjuk az adott helyen és időben bekövetkező tömeges elhullást.

Dr. Nemcsók János
Tanszékvezető egyetemi docens
JATE Biokémiai Tanszék

Szegletes Tivadar
MTA TMB aspiráns
JATE Biokémiai Tanszék

Néhány fontosabb irodalmi adat:

- Balogh, K. and Salánki, J. (1987) Biological monitoring of heavy metal pollution in the region of Lake Balaton. *Acta Biologica Hungarica*, 38, 18-30.
- Baslow, M.H. and Nigrelli, R.F. (1961) Muscle acetylcholinesterase levels as an index of general activity in fishes. *Copeia*, 1, 8-11
- Bell, G.R. (1968) Distribution of transaminases (aminotransferases) in the tissue of Pacific salmon (*Onchorynchus*), with emphasis on the properties and diagnostic use of glutamic-oxalacetic transaminase. *Journal of the Fisheries Research Board of Canada*, 25, 1247-1268.
- Benedeczky I., Nemcsók J. (1990) Detection of phenolinduced subcellular alteration by electron microscopy in the liver and pancreas of carp. *Environmental Monitoring and Assessment*, 14, 377-383.
- Gage, J.C. (1955) Blood cholinesterase values in early diagnosis of excessive exposure to phosphorus insecticides. *Brit. Med. J.*, 1, 1370.
- Hughes, G.M., Albers, C., Muster, D. and Götz, K.H (1983) Respiration of the carp, *Cyprinus carpio* L. at 10 and 20°C and the effects of hypoxia. *Fish Biology*, 22, 613-628.
- Miller, T.G. and Mackay, W.C. (1980) The effects of hardness, alkalinity and pH of test water to the toxicity of copper to rainbow trout (*Salmo gairdneri*). *Water Research*, 14, 129-133.

- Nemcsók, J., Oláh, J. and Boross, L. (1982) Studies on stress effect caused by malachite green and formaline treatments of common carp (*Cyprinus carpio* L.). *Aquacultura Hungarica (Szarvas)*, III, 57-61.
- Nemcsók, J., Orbán, L., Asztalos B. and Víg, É. (1987) Accumulation of pesticides in the organs of carp (*Cyprinus carpio* L.) at 4°C and 20°C. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 39, 370-380.
- Nemcsók, J. and Hughes, G.M. (1988) The effect of copper sulphate on some biochemical parameters of rainbow trout. *Environmental pollution*, 49, 77-85.
- Olson, D.L. and Christensen, G.M. (1980) Effect of water pollutants and other chemicals on fish acetylcholinesterase in vitro. *Environmental Research*, 21, 327-335.
- Onishi, T., Murayama, S. (1970) Studies on enzymes of cultivated Salmonoid fishes II. Activities of protease, amylase, arginase GPT and GOT in various growth stage. *Bulletin of the Tokai Regional Fisheries Research Laboratory*, 63, 123-132.
- Pascoe, D., Evans, S. and Woodworth, J. (1986) Heavy metal toxicity to fish and the influence of water hardness. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 15, 481.
- Ribiere, C., Sinaceur, S., Nordmann, J. and Nordmann, R. (1983) Liver superoxide dismutases and catalase during ethanol inhalation and withdrawal. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 18, 263.
- Rojik, I., Nemcsók, J. and Boross, L. (1983) Morphological and biochemical studies on liver, kidney and gill of fishes affected by pesticides. *Acta Biologica Academiae Scientiarum Hungaricae*, 34, 81-92.
- Schreck, C.B. and Lorz, H.W. (1978) Stress response of coho salmon (*Onchorynchus Kisutsch*) elicited by cadmium and copper of stress. *J. Fish Res. Bd. Can.*, 35, 1124.
- Wedemeyer, G. (1970) The role of stress in the disease resistance of fishes. In S.F. Sniesko (ed.) *A symposium on Diseases of Fishes and Shellfishes. American Fisheries Society Special Publications*, 5, 30-35.
- Wrobelski, F. and La Due, J.S. (1985) Serum glutamate oxaloacetate transaminase as an index of liver cell injury. *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 90, 210.
- Zitko, V. and Carson, W.G. (1976) A mechanism of the effects of water hardness on the lethality of haevy methals to fish. *Chemosphere*, 5, 299-303.



Use of the Textbook During Lectures

F VELLA

Department of Biochemistry
University of Saskatchewan
Saskatoon, Canada

Introduction

Numerous attacks have been made in the past three decades against the lecture method of teaching university-level courses. Despite this, it is still the major approach in use at present, and may remain so for many years to come.¹ These attacks have been influential in bringing some changes in the lecture method so that it is becoming unusual for a lecture on a scientific topic not to make use of projection slides (regular or stereo), films, video tapes, or overhead transparencies. Though the value of these changes cannot be discounted, the student's involvement in a lecture course is still very much the traditional one of recording the proceedings through attendance and the essentially mechanical taking of notes of what is said, represented on a chalkboard, or projected via the other visual aids that may be favoured by the lecturer. Technological advances in visual (and auditory) presentations have led to enormous expenditure of time and money in the acquisition of these facilities and in the preparation of materials for them.

Most learning of course material is still based on the printed, or written, medium. Lecture notes and handouts prepared by instructors usually form the major materials used. However, a textbook is usually recommended, especially for introductory (or review) courses. It is common experience that many students do well in examinations even when they have relied mainly on lecture notes (taken by themselves or by others) and that though the recommended textbook has been purchased by students, it has rarely been used. Reinforcement of the attitude that what counts most in learning is repeating what someone else has said is thus achieved. 'Textbook teaching' has acquired a derogatory meaning. Common criticisms levied against the use of textbooks are that no textbook contains all the material that may be covered in a course, that textbooks often contain errors or opinions that have been superseded or that are not widely accepted, and that such teaching stifles creativity and leads to non-productive memorization. These criticisms can easily be countered. No further defence need be undertaken of the influence of textbooks on our scientific formation.

tankönyv, hanem választott témák, amelyeket több tankönyvben lapoz fel és vet össze a tárgyra vonatkozó mai ismereteinkkel.

GLUTAMÁT DEHIDROGENÁZ

A glutamát dehidrogenáz (GDH) in vitro reverzibilis reakciója mikroorganizmusokban főleg az aminosavsintézis, magasabb rendű állati szervezetekben pedig az aminosavak lebontásának szolgálatában áll. Ennek megfelelően alegység-szerkezete, szabályozása és koenzim specifikuma fajról-fajra változik az élettani funkci-

tankönyvi lapozgató

Bár a biokémiai tankönyvek oktatói és tanulói használatáról és hasznosságáról - amint az Vella professzor cikkének bevezetőjéből is kitűnik - igen eltérőek a vélemények, létjogosultságukat aligha fenyegeti veszély. Időről - időre nemcsak új kiadások látnak napvilágot, hanem új szerzők is belevágnak a hálásnak igazán nem tekinthető tankönyvírási feladatnak. A megjelenést követő ismertetés és méltatás után természetesen sor kerül a kisebb-nagyobb hibák és fogyatékoságok feltárására is. - (TIBS - Textbook errors.)

Alkonyi professzor lapozgatója nem banális tévedések felemlgetését tűzi ki célul, nem képlet-hibák, sajtóhibák, esetlegesen értelmetlen mondatok - szavával élve - kukacolását. Abból indul ki, hogy a legjobbnak tartott tankönyv szerzője (szerzői) is a fejezeteknek csak egy részét alapozhatják saját kísérletes munkájukra. Így bizonyos részeket minden szerző más tankönyv(ek)ből vesz át. Ennek nyomán öröklődhetnek bizonyos egyszerűsítések s az örökölt ismeretanyag néha nagyon távol áll már az adott tudományterület jelenlegi állásától. Észrevételeinek tárgya tehát nem egy-egy kiválasztott

ónak megfelelően. A legtöbb tankönyv - még a legmodernebbek is (pl.1.,2.,3.) - a dehidrogenáznak azt a tulajdonságát emeli ki, hogy nem mutat jelentős diszkriminációt a két lehetséges koenzim között. Valójában azonban ez a tulajdonság, amely az enzimmel összefüggő legtöbb szofisztikáció alapjául szolgált, mindössze csak az emlősök májából, ezen belül is csak a legtöbbet tanulmányozott, marhamájából izolálható enzimre vonatkozik.

Közelebb áll a biológiai realitásokhoz Lehninger egyik könyve (4), amely a lebontási irányokat NAD-specifikusnak, a szintetikus irányokat pedig NADPH specifikusnak nevezi. Sajnos, ő sem tesz azonban említést arról, hogy ezt a tényt milyen élő modellen bizonyították be.

A rendszertani kategóriák többségében a GDH koenzimjére vonatkozó felismerő képessége élesen diszkriminatív (így pl. E. coli-ban csak NADPH-val működik). Érdekes módon a Neurospora crassa-ból két különböző enzim izolálható, amelyek közül az egyik NAD-ra, a másik pedig NADPH-ra specifikus.

Így a tankönyvek fent említett általánosítását kissé félrevezetőnek érezzük, mert elfedi az enzim sokszínűségét, és a nitrogén-anyagcserében betöltött változó élettani szerepét.

A tárgyban tájékozódni kívánó kollegáknak ajánljuk pl. az (5) hivatkozás tanulmányozását.

I r o d a l o m

ALKONYI ISTVÁN

1. L.Streyer : Biochemistry, Third Edition.
W.H.Freeman and Company/New York, 1988. 496.o.
2. J.D.Rawn : Biochemistry
Neil Patterson Publishers, 1989. 462.o.
3. M.Devlin : Textbook of Biochemistry, Second Edition
A Wiley Medical Publication, 1986. 440.o.
4. A.L.Lehninger : Principles of Biochemistry
Worth Publishers, Inc. 1982., 534-35.o.)
5. The International Journal of Biochemistry
13, 879-886.o. (1981).

STUDIA MEDICA SZEGEDINENSIA

EDITA AB UNIVERSITATE SCIENTIARUM MEDICINAE
DE ALBERTO SZENT-GYÖRGYI NOMINATA

REDIGIT AUXILIO CONSILII AD SCIENTIAS PROMOENDAS DELEGATI
PROFESSOR JULIUS GY. PAPP

Tomus 14

ESSAYS AND SCIENTIFIC PAPERS OF ALBERT SZENT-GYÖRGYI

INTRODUCTION

This compilation of Albert Szent-Györgyi's essays and scientific papers together with his short biography provides one with a birdseye view of his wide ranging interest in science, of his concerns of issues facing mankind, of his efforts in building up science in Hungary and of his faith and hopes in future generations. He was a romantic spirit who lived for science. Prof, as his collaborators called him endured hardships in order to conduct his research and was ready for any sacrifice. He was an addict of science in the best possible meaning. He had a great belief in the value of a full life. He had strong convictions who disregarded risks, even his personal safety to state and stand up for what he thought was right. He had an uncanny ability to formulate issues whether scientific or those affecting society in a most direct way.

The list of publication and the titles gives one a feel of the evolution of Szent-Györgyi's efforts to develop the central theme of his research that focuses on the mechanism the cells evolved for energy production and energy utilization. The early publications illustrate his efforts to find a subject and discipline. In the beginning of the 1920s he initiates his pivotal studies on biological oxidation which eventually lead as a byproduct to the discovery of Vitamin-C and the award of the Nobel-prize. The second stage of his career in the late thirties and forties is represented by his fundamental studies on the molecular basis of muscle contraction. He has spent the last decades of his life probing the way proteins in general may serve as transducers of energy and their involvement in cell division and cancer.

This bibliography testifies Szent-Györgyi's increasing involvement in the moral and political issues of the day following his return to Hungary. His non-scientific writings reflect his convictions as to the role of scientists in society, on the responsibility to the use of knowledge for non-destructive purposes, in particular his faith in the younger generation.

Hidden behind the titles of the papers was a man of great warmth with a great sense of humor and an immense vitality and charm. He remained true to his principles: „To see what everyone sees and to think what nobody thinks.” Science was a very serious activity that one did for fun. He enjoyed life to the very end. He was fully aware of his contributions and retained a warm feeling towards his motherland especially for Szeged.

24 July, 1991.

Edited by:

DR. ANDOR ZALLÁR
Head of the Central Library



SZEGED, 1991

Prof. Dr. Andrew G. Szent-Györgyi
Brandeis University
Department of Biology

Magyar Tudomány

Antall József

1991. június

TUDOMÁNY ÉS POLITIKA*

A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA olyan különleges intézmény, olyan különleges nemzeti intézmény, amelyhez nem hasonlítható egyetlen ország tudományos akadémiaja sem. Olyan súlyt adott az Akadémiának a több mint másfél évszázados fejlődés, hogy a Magyar Tudományos Akadémia nem pótolható, nem alakítható át kutatásirányítási minisztériummá, nem fejleszthető vissza Magyar Tudós Társasággá. Meg kell őriznie horizontális és vertikális szervezeti egységét, de ezen belül feltétle-

nül szükség van arra, hogy a Magyar Tudományos Akadémia végrehajtsa belső reformját.

A Magyar Tudományos Akadémia hosszú története során sokszor elismerte a nagy kutatókat és sokszor elhanyagolta őket. Ha összehasonlítjuk az 1825-ös esztendő óta a Magyar Tudományos Akadémia által elismertek névsorát a magyar tudománytörténet legnagyobb alkotóinak névsorával, akkor nem mindig találjuk meg a két névsorban ugyanazokat a neveket. Ez figyelmeztetés is arra, hogy a kutatókat az Akadémiának széles mértékben kell figyelemmel kísérnie, hogy minél kevesebben legyenek azok, akiket nem vesz észre, és minél többen legyenek, akiknek műveit és életművét elismeri. Amikor az utókor majd újra számot vet - mint a 150 éves jubileum alkalmával kiadott évkönyvben - a 200. évforduló alkalmával, úgy úgy ítélje meg ezeket az évtizedeket, hogy jól ismerték fel a kortársak a nagyokat, az alkotókat és minél kevesebbet kelljen utólag elismerni.

A tudományok és a politika viszonyában mindig a tudományé az elsőbbség. A tudománynak kell az alapnak lennie, a politika a tudományt nem tudja és nem akarhatja befolyásolni, mert valahányszor a tudományba beavatkozott a politika, a végeredmény mindig valamiféle ostobaság lett. És most nemcsak Sztálin nyelvészeti munkásságára utalnék, hanem arra is, hogy igen fontos a tudományok egymáshoz való viszonya, kölcsönös megbecsülése, az, hogy a társadalomtudományokat vagy szellemtudományokat, természettudományokat és alkalmazott tudományokat egységben lássuk. Érzékeljük, hogy valamennyire szükség van ahhoz, hogy a tökéletesség felé törekvő embertípus a célunk.

Ha Széchenyit olvassuk, akkor úgy érezzük, hogy minden, amit más szavakkal a múlt század nyelvén elmond, nekünk is útravalót jelent. Ez öröm számunkra, mert olyan szellemóriások alkot-

ták történelmünket, akiknek szavai máig hatnak. De egyben a szomorúság és a keserűség érzését kelti bennünk, hogy szavaik még mindig időszerűek. Széchenyi István születésének 200. évfordulóján nekünk azt a türelmet és azt a türelmetlenséget kell belőle megőriznünk, amivel minden kérdéshez hozzá tudott nyúlni, amivel minden iránt tudott érdeklődni.

SZéchenyi István megtanít bennünket arra, hogy a pártok felett, a napi politikai érdekelleték felett van valami, ami átfogó, ami nem lehet az egyszerű hétköznapiok része. Ő elméjében valóban átfogta a lovaktól (lovakról) kezdve a Nemzeti aszinón át a Hitel, a Világ, a Stádium és más művein keresztül az egész magyar életet, amelyre - és a magyar történelem minden kihívására - megkísérelt választ adni.

Amikor nagy elvekről és eszmékről beszélünk, akkor igen gyakran apró hatásköri, személyeskedő és személyi kérdések húzódnak meg e mögött. Az értelmiségnek egyik nagy adománya, és valahol része az értelmiségi létnek, hogy személyes érdekeit mindig eszmébe tudja burkolni. Azt hiszem, nagyon fontos, hogy a Magyar Tudományos Akadémia, a magyar értelmiség legmagasztosabb, legmagasabb rendű szervezete, amikor nagy szervezeti átalakulás előtt áll, amikor újrarendezi sorait, újra meghatározza szerepét a magyar tudomány és az ország egész közéletében, sőt egész átalakulásában, akkor szorítsa háttérbe az apró személyi kérdéseket, az érdekek- és hatásköri ellentéteket. Legalább itt próbálják az egészet nézni, ha már nekünk nincs módunkban sokszor az össznemzet szemüvegén keresztül nézni a világot, mert bennünket sokszor részérdekek abroncsai szorítanak össze a politikában. Ez az értelme annak, hogy a Magyar Tudományos Akadémia külön álljon és ne lehessen napi politikai összeütközések része.

A Tudományos Akadémia hű legyen alapítójához Széchenyi Istvánhoz. Széchenyi szellemében működjék és e szerint cselekedjék.

* Kiragadott idézetek a MTA 1991. május 6.-i zárt ülésén elhangzott előadásból.
(Kiemelések a szerkesztőtől)

Széchenyi István: Abból zavar keletkezhetne, ha ugyanazon épületen a talpkövet mindenki másképp és máshová akarja rakni, sok az első emeleten akarja kezdeni, némelyik a festéssel, más ismét a tetőzéssel s igazi talpkövet csak ritka rak.

Látjuk, hogy a legközönségesebb foglalatosságainkban, építésben, gazdaságban, mindennapi életünkben - nagy számúknak - együttműködés a szükséges. Aki egyet tanul, az lesz a mester. A tudás csak azokra nézve érték, akik meg is emésztik azt. A félműveltség rosszabb a tudatlanságnál.

A tudományos emberfő a nemzet igazi hatalma.

§zentiváni Gábor: SZÉCHENYI FÁKLYAVILÁGA. Budapest, 1942.

Kiadja a Magyar Népművelők Társasága

Biochemistry at Trinity College Dublin

The Department of Biochemistry was established in its present form in 1960 under Professor Brian Spencer, although a personal chair in Biochemistry with the Physiology Department had been created in 1934 for W. F. Fearon. The department expanded greatly in the 1960's; full honours degree courses in biochemistry were developed within the Natural Science Faculty, although close links with the Medical Faculty were retained, and the department moved into a new four-storey building in 1966, a building partially financed by the Wellcome Trust.

The expansion has continued after the appointment of Keith Tipton to the chair in 1977, so that the department now has 12 members of staff, six senior lecturers, three lecturers, plus two, Frank Winder and John Scott, appointed to personal chairs. The department provides undergraduate courses for first and second year medical students (150), first year dental students (30), pharmacy students (40) and science students at second (105) and third (40) year levels. The fourth year course leading to an Honours degree (Moderatorship) in Biochemistry is taken by about 20 students per year. In 1985 there were 16 associated and postdoctoral research workers and 31 post-graduate research students. There are in addition 11 students registered for the M.Sc. course in Clinical Biochemistry organized by W. Clayton Love, who is

the 1986 recipient of the Wellcome Prize of the Association of Clinical Biochemists.

Research interests in the department are diverse, but include structural and functional aspects of membrane biochemistry, studies on the early mouse embryo, lipid biochemistry and folate metabolism. There are broad interests in many aspects of enzymology including statistical analysis of kinetic data, large-scale purification of enzymes and enzyme electrodes. Some examples of enzymes currently under study are those involved in detoxification reactions, DNA turnover, copper metabolism and microbial pathogenicity. Interest in the neurosciences include the modulation of neurotransmission by drugs and the structure and function of benzodiazepine receptors. In this context the department houses the Medical Research Council Unit for Affective Disorders.

The research work of members of supported by, among others, the Medical Research Council of Ireland, the National Board for Science and Technology, the Irish Cancer Society, An Foras Taluntais and the EEC.

K. F. TIPTON
*Department of Biochemistry
Trinity College, Dublin*



Állásajánlat fiatal biokémikusoknak!

**Alap- és alkalmazott (orvosbiológiai) kutatásra keres
kezdő, ill. gyakorlattal rendelkező fiatal biokémikust
(biológust, vegyészt stb.) MTA SzBK Enzimológiai Intézet.**

Jelentkezni lehet Dr. Friedrich Péter igazgatónál:

1113 Budapest, Karolina út 29.

Telefon: 1665-856

Külföldi együttműködések!

Szabadalmi lehetőségek!



Biochemical Society Award Winners 1992

1992 Wellcome Trust Award for Research in Biotechnology Related to Biochemistry

THE major goal of Professor Steve Humphries' research has been to use biochemical and molecular techniques to analyze factors determining human diseases.

In 1979, he started to investigate the inherited component of arterial disease, initially with Professor Williamson at St. Mary's Hospital, Paddington, and for the last six years at the Sunley Research Centre. Since 1985 he has been the Director of the British Heart Foundation Molecular Genetics Arterial Disease Research Group. The approach was to isolate and study a number of 'candidate genes' involved in lipid metabolism, focusing on the genes for the LDL-receptor, a number of apolipoproteins including apoB and apoA1, and enzymes such as lipoprotein lipase. These studies have established that variation at these loci contributes to determining levels of lipids, lipoproteins and apoproteins in healthy individuals, as well as in patients with rare mutations such as those causing Familial Hypercholesterolaemia. A large part of the current research is aimed at identifying the sequence changes which affect the function of these genes, both to understand the mechanisms of the associations, and to provide better diagnostic tests for individuals at risk of developing hyperlipidaemia and therefore, atherosclerosis.

In 1983, he initiated a project, in collaboration with epidemiologists at Northwick Park Hospital, to use the candidate gene approach to investigate the inherited component of thrombosis. His initial work showed an association between polymorphisms at the fibrinogen locus and levels of plasma fibrinogen in healthy individuals, and similar association studies have recently been published for the Factor VII gene and the plasminogen activator inhibitor gene (PAI-1). Good progress has been made determining the mechanism of these associations. From epidemiological data, it is highly likely that these polymorphisms are involved in determining the thrombotic potential of the blood of an individual and therefore, the risk of thrombosis.

The Biochemist
The Bulletin of The Biochemical Society Vol. 13, No. 6



The hypothesis that the group has been testing is that atherosclerosis and thrombosis are the result of interaction between variations in a number of different gene loci with environmental factors. The identification of specific genetic variation at candidate gene loci has therefore enabled workers in the group to study interaction with environmental factors. The studies have demonstrated that variation at some of these loci are involved in determining an individual's response to environmental changes such as diet, smoking, or drugs. Once the specific mechanisms of such variation have been identified, it will be possible to test how much value this information has for clinical or prognostic use.

The ideas that he has developed over the past 12 years have now reached the stage where the usefulness of the candidate gene approach to analyze a multifactorial disorder has been widely accepted. In the next few years, the work Professor Humphries has started will lead to a much better understanding of the etiology of atherosclerotic-thrombotic disease, and is likely to lead to the development of DNA-based tests to identify individuals at risk of ischaemic heart disease.

SIR JAMES GOWANS
*Human Frontier Science
Program
Strasbourg*

The Sir Frederick Gowland Hopkins Medal

Born in Chicago, Illinois, Tom Cech was raised and educated in Iowa (B.A. in Chemistry from Grinnell College). He obtained his Ph.D. in Chemistry from the University of California, Berkeley, and then engaged in postdoctoral research in the Department of Biology at M.I.T. in Cambridge, Massachusetts. In

1978 he joined the faculty of the University of Colorado, Boulder.

In 1982, Tom Cech and his research group announced that an RNA molecule from *Tetrahymena*, a single-celled pond organism, cut and rejoined chemical bonds in the complete absence of proteins. Thus RNA was not restricted to

being a passive carrier of genetic information, but could have an active role in cellular metabolism. This discovery of self-splicing RNA provided the first exception to the long-held belief that biological reactions are always catalyzed by proteins. In addition, it has been heralded as providing a new, plausible scenario for the origin of life; because RNA can be both an information-carrying molecule and a catalyst, perhaps the first self-reproducing system consisted of RNA alone.

Dr. Cech's work has been recognized by many national and international awards and prizes, including the Heineken Prize of the Royal Netherlands Academy of Sciences (1988), the Albert Lasker Basic Medical Research Award (1988), and the Nobel Prize in Chemistry (1989). In 1987, Dr. Cech was elected to the National Academy of Sciences and also awarded a life-time Professorship by the American Cancer Society.

Dr. Cech is currently Distinguished Professor of Chemistry and Biochemistry and of Molecular, Cellular and Developmental Biology at the University of Colorado. He is also Investigator of the Howard Hughes Medical Institute. He lives in Boulder, Colorado, with his wife Carol, and two young daughters, Allison and Jennifer.

M. H. CARRUTHERS
*Department of Chemistry and
Biochemistry,
University of Colorado, Boulder*



Holding a Mirror to Penicillin—A Reflection

Sir,

The interesting biography of C. W. Bunn, "The Chemical Crystallographer", in the August/September issue of *The Biochemist* noted the heroic work of two groups of crystallographers on the chemical structure of penicillin (Bunn, R. C. 1991). These groups comprised D. Crowfoot Hodgkin and B. Rodgers-Low at Oxford University, and C. W. Bunn and A. Turner-Jones at I.C.I. Ltd., Alkali Division, Northwich. The work of Hodgkin and Bunn provided the final, decisive evidence in favour of the β -lactam structure. Some X-ray evidence was also obtained at the University of Illinois (Clark et al. 1949). The Illinois authors wrote that the two British groups "have had such a head start and have done such magnificent work that we could hope to contribute very little to the final structure" (Clark & Pipenberg 1945).

It is not generally realized that these groups unwittingly committed an "error" which has had consequences even to the present day. In the authoritative account of the war-time work on penicillin chemistry, the detailed structural drawing given by the combined crystallographic groups is not that of a naturally occurring penicillin (Crowfoot et al. 1949). Instead, the drawing is that of the mirror image form, "enantiopenicillin". The authors were of course aware of the problem, saying that "natural penicillin may have either this configuration or its mirror image since X-ray evidence is unable to distinguish between two enantiomorphs".

At the time of the penicillin work (the crystallographic evidence for the β -lactam structure was reported early in 1945) absolute configurations remained unknown. Fischer had made an arbitrary choice for the D-glucose configuration ("Fischer's Second Convention") but it was not until 1950 (Brewster et al. 1950) that the carbohydrate configurational standard, (+)-D-glyceraldehyde, was convincingly correlated to the amino acid, (+)-D-serine. The first absolute configuration of an organic compound, (2R,3R)-(+)-tartaric acid (as the sodium rubidium salt), was finally determined directly in 1951 by the anomalous X-ray dispersion method (Bijvoet et al. 1951). Since tartaric acid had earlier been correlated with glyceraldehyde, absolute configurations then became available for carbohydrates and amino acids.

In the 1940's, little attention was paid to precise details of stereochemistry. For instance, in the first (1947) edition of Baldwin's classic text, there are no Fischer structural formulae for amino acids; it is simply stated that one form of alanine "has the same spatial configuration as D-(-)-lactic acid and is now usually called D-alanine" (Baldwin 1947). In the second edition (1952) there is a more complete description with the subheading "Optical Isomerism and Nomenclature" and with Fischer structures shown for glyceraldehyde, serine, and threonine (Baldwin 1952).

Under these circumstances, Bunn and Hodgkin in 1945 were entitled to a guess. Unhappily, unlike Fischer's choice with respect to glucose, it was wrong. In any event, the X-ray results showed clearly that penicillin was roughly semi-circular in projection—"curled up" as the authors termed it—in agreement with the β -lactam structure. It is only within the last few years that the important role of chirality in drug therapy has been appreciated.

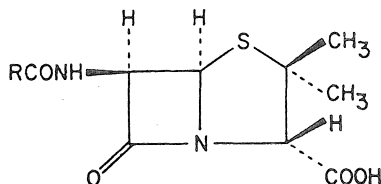


Figure 1: A conventional representation of the absolute configuration of a natural penicillin.

Unfortunately, since the drawing was published in the authoritative publication summarizing the war-time research, it has been reproduced as the penicillin structure. One blatant example concerns the publication in 1980 of lectures given at a Symposium on "The History of Antibiotics" (Parascandola 1980). The cover for the publication proudly displays enantiopenicillin. More recently, a widely used biochemistry text diagrams enantiopenicillin in four-colour splendour (Stryer 1988, Figure 8-24). However, a subsequent conformational representation (Figure 8-29) used the correct penicillin configuration in comparison with the postulated confirmation of the transition state of the -D-ala-D-ala- unit in the transpeptidation reaction.

This reflection on history is in no way meant to detract from the tremendous achievement of Bunn, Hodgkin and

collaborators in their work on penicillin. The photograph of D. Hodgkin, dated 1965, in *The Biochemist* shows the CND pin standing out boldly but the model of penicillin is less easy to distinguish (this photograph also appeared in the December 1990 issue of *The Biochemist*). Happily, I construe Hodgkin's 1965 model as showing the correct configuration for a natural penicillin. For the record, the correct absolute configuration of a natural penicillin is shown in Figures 1 and 2.

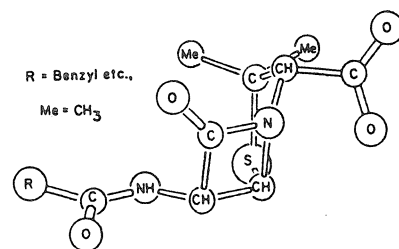


Figure 2: A three-dimensional "ball and stick" representation of a natural penicillin. This drawing is modelled in the same style as that of Crowfoot et al. (1949).

RONALD BENTLEY
Department of Biological Sciences,
University of Pittsburgh

References

- Baldwin, E. (1947, 1952) *Dynamic Aspects of Biochemistry*, Editions 1 and 2, Cambridge University Press, Cambridge.
- Bijvoet, J. M., Peerdeman, A. F. & van Bommel, A. J. (1951) *Nature* 168, 271.
- Brewster, P., Hughes, E. D., Ingold, C. K. & Rao, P. A. D. S. (1950) *Nature* 166, 178.
- Bunn, R. C. (1991) *The Biochemist* 13, 4, 18.
- Clark, G. L., Kaye, W. I., Pipenberg, K. J. & Schieltz, N. C. (1949) in *The Chemistry of Penicillin* (Editors: Clarke, H. T., Johnson, J. R. & Robinson, R.), Chapter XII, Princeton University Press, Princeton, New Jersey.
- Clark, G. L. & Pipenberg, K. L. (1945) *University of Illinois Progress Report No. C1-6 to Committee on Medical Research, Office of Scientific Research and Development*, Washington, District of Columbia.
- Crowfoot, D., Bunn, C. W., Rodgers-Low, B. W. & Turner-Jones, A. (1949) in *The Chemistry of Penicillin* (Editors: Clarke, H. T., Johnson, J. R. & Robinson, R.), Chapter XI, Princeton University Press, Princeton, New Jersey.
- Parascandola, J. (Editor) (1980) *The History of Antibiotics—A Symposium*, American Institute of the History of Pharmacy, Madison, Wisconsin.
- Stryer, L. (1988) *Biochemistry*, Third edition, pp. 195-197.

EGYESÜLETI ÉLET

Beszámoló

A Magyar Biokémiai Egyesület Elnökségének
1991. december 16.-i üléséről

I. Beszámoló az 1991-es évről/Ea.Tyihák Ernő/

a. A kongresszusok szervezése

Az egyesületi élet megújítása érdekében, a jelenleginél több, színvonalas, nyereséget hozó rendezvény szervezésére van szükség. A Biokémiai Vándorgyűlések megrendezését új formában kell folytatni. Két évenként angol nyelvű, mérsékelt részvételi díjú, nagyszabású műszerkiállítással, "mini paper"-ek kiadásával egybekötött kongresszus szervezését javasolja.

A kongresszus elnöke Friedrich Péter, a Tudományos Bizottság elnöke Sajgó Mihály, a Szervező Bizottság elnöke Lengyel Zoltán. A kongresszus 5-6 szimpoziumból állna, javasolt időpontja 1993 július eleje. Javaslatot tesz két nagyobb szabású konferenciára, a C-vitamin konferenciára és a Stressz kongresszusra.

b. Beszámoló az MBKE titkárságának munkájáról.

Az egyesület ügyvezető titkára 1991.VI.24-Baginé Göbel Mária biológia-kémia szakos tanár, környezetvédelmi szakmérnök. A titkárság az év végén lézerprintert és faxot vásárolt, így a kongresszusok rendezésének, mind az infrastrukturális, mind személyi feltételei biztosítottak.

c. A BIODÉLIA lap jelenlegi formájában jó színvonalú. Szükség van azonban a szerkesztőbizottság összehívására, a lap megújítására.

A felelős szerkesztő Bagdy Dániel személye - akit az ülésen jutalomban részesítettek - biztosíték a célok megvalósításához. A példányszám emeléséért pályázatot nyújtottunk be. Már a szeptemberi számból is kaptak azok a középiskolák, ahol kiemelkedő színvonalú a biológia oktatás, a decemberi szám a környező országok magyar anyanyelvű kutatóihoz is eljut.

Hozzászólások:

Szentirmai Attila: A Vándorgyűlés elnevezé-

sénél a " nemzetközi részvétellel" kiegészítés lenne szükséges.

Sohár István: Egy oldalas abstract készítését tartaná megfelelőnek. Felveti, hogy a C-vitamin kongresszust ki kellene egészíteni a B-vitamin kutatás eredményeivel is.

Fésüs László: A C-vitamin konferencia és a Stressz-kongresszus szervezésével nem ért egyet, de a vándorgyűléssel igen. Az első két téma nem lehet konjunkturális, szervezésüket csak az egyesület rizikója nélkül tudja elképzelni.

Patthy László: Az egyesület részvételét kéri a Fibrinolysis Kongresszus /1996/ szervezéséhez /személyi és infrastrukturális háttér/.

Sarkadi Balázs: Véleménye szerint nem kitalált témákra van szükség, hanem a hozott javaslatok támogatására.

Friedrich Péter: Minden ami megszervezhető, azt meg kell szervezni. Ezt az információt a jelenlévőknek kell terjeszteniük és visszajelzéseket vár, hogy a jövőben ki mit vállal.

- II. Pénzügyi beszámoló /Ea. Szajáni Béla/
Az egyesület pénzügyi helyzete kiegyensúlyozott, kedvező /ld. melléklet/.
Az anyag ismertetése után a jelenlévők

Hozzászólások:

Fésüs László: A következő BIODÉLIA lapban javasolja, hogy jelenjen meg, hogy az elmúlt évben ki, és mekkora támogatást kapott az egyesülettől.

- III. A szakosztályok működése /Ea. Lengyel Z./
Az IB tagjai közül ketten személyesen találkoztak a szakosztályok vezetőivel. Közös vélemény, hogy új fiatal erők bevonása szükséges a szakosztályok munkájába és nyereséges, színvonalas rendezvények szervezésére van szükség.

Hozzászólások:

Kremmer Tibor: Az Analitikai Biokémiai Szakosztály tagjainak száma öröndetesen magas. A szakosztályi életet kiemelkedő színvonalú szakmai előadásokkal szeretné kezdeni. Az egyesületnek elsősorban szakmai fórumnak kell lennie és csak ezután lehet az embereket aktivizálni. Véleménye

szerint nagyon fontos a jó időpont megválasztás, nem szabad, hogy rivalizáljanak egymással a konferenciák. Javasolja, hogy legyen a BIOKÉMIA lapban rendezvénynapotár.

Staub Mária: A meglevő szellemi kapacitás hasznosítására 1-2 napos tanfolyamok szervezését javasolja, amely számonkéréssel párosulna /Pl. labororvosoknak kromatográfiás tanfolyamot/.

Sohár István: Véleménye szerint szükség lenne egy Fehérjeanalitikai Praktikum elkészítésére.

IV. Az Alapszabály megvitatása /Ea. Lengyel Z./

Az elnökség tagjai az Alapszabályt előzetesen kézhez kapták és arra az alábbi módosító javaslatokat tették.

ad.1 o. - Az egyesület német elnevezését javítani kell és az orosz helyett a francia elnevezést kell megjelölni.

- A MTESZ új neve Műszaki és Természettudományi Egyesületek Szövetségi Kamarája. A rövidítés a régi maradt.

- Az egyesület bélyegzője középen a DNS spirálszakasz keresztmetszete

ad.3.o. - a./ Felhívja az illetékesek/OTKA, MTESZ...../

b. Kutatási-Fejlesztési programokat javasol, véleményez....

ad.4.o. /2/ Az Egyesület tagja lehet aki az Egyesület alapszabályát magára nézve kötelezően elismeri...

ad.5.o. 5 pont kimarad

ad. 19.o. ...az éves pénzügyi terv és beszámoló elfogadása nem igényel titkos szavazást. A b. pont az alábbiak szerint módosul: " Nyílt szavazás történhet az éves pénzügyi terv és beszámoló elfogadása ügyében és mindazon esetekben amelyek nem tartoznak a 20§. /2/. a. hatálya alá.

ad.20.o. 4.egyazon tisztségre legfeljebb 2 ciklusra lehet jelölni...

A jelenlevők elfogadják az Alapszabály Közgyűlés elé terjesztését.

V. Beszámoló a FEBS Executive Committee decemberi üléséről /Ea. Friedrich Péter/

A FEBS 1990-ben egy anyagilag kiegyensúlyozott évet zárt. Haszna 900e DM volt. Az egyesület visszafizette a 100e DM amelyet a budapesti FEBS támogatására kapott. Az Ex.Comm. igen

elégedett velünk, a kölcsön visszafizetése jó pozícióba hozta a magyarokat. Ez segíthet a FEBS ösztöndíjaknál, Advanced Coursok megrendezésénél. Magyarország nem a valós taglétszám után fizet tagdíjat /450 fő/, ezért ennek emelésére van szükség. A Dublin-i 1992. évi FEBS kongresszus részvételi díja 380 USD. Megfelelő számú érdeklődő esetén az egyesület társasutazást szervez a kongresszusra.

VI. Egyebek

Nyeste László: A Biotechnológiai Kongresszus 1993-ban Firenzében lesz, 1995-ben Nizzában és 1997-ben Magyarországon. Kelet-Európának lehetőleg plenáris üléssel kell képviseltetnie magát. Javasolja a nitrogen fixation témakörben Kondorosi Ádám, a protein engineering témakörben Patthy László és Pongor Sándor felkérését.

Sajgó Mihály: A Biokémia lapban felhívás jelent meg a Tankó Béla emlékére alapított díj odaítélésére. A díjra személyi javaslatokat kérünk 1992 február 1-ig. A díj átadása előadás megtartásával párosul. Értéke 30 e Ft.

Sarkadi Balázs: FEBS Advanced Course szervezését tervezi a membránbiokémia területén 1993 májusában. Az elméleti oktatást 80-100, a gyakorlati oktatást 20 főre tervezi.

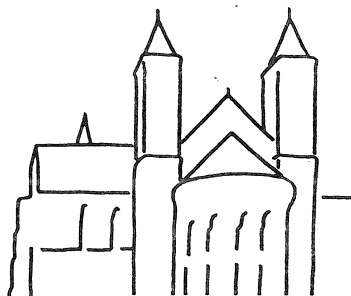
Venetianer Pál: Az EMBO felvette Magyarországot tagjai közé, várják a pályázókat.

Lengyel Zoltán előzetes jelzések alapján a Pathobiokémiai Szakosztály új elnökének Machovich Raymundot javasolja, amellyel a jelenlévők egyetértettek.

A jelenlévők felkérték Sajgó Mihály, hogy az OTKA Bizottságban képviselje a Biokémia érdekeit.

Kmf.

Összeállította: BGM



**INTERNATIONAL CONGRESS OF
HISTOCHEMISTRY AND CYTOCHEMISTRY
MAASTRICHT, THE NETHERLANDS 1992**

9th

PRELIMINARY LIST OF TOPICS

**Organizing
Committee:**

Chairman:

F.T.Bosman

Secretary:

F.C.S.Ramaekers

Treasurer:

A.A.J.Verhofstad

Members:

J.G.J.Bauman

M.Borgers

A.M.C.Emons

B.G.de Grooth

M.J.Hardonk

C.E.Hulstaert

F.W.van Leeuwen

C.J.F.van Noorden

T.Sminia

H.J.Tanke

Secretariat:

F.C.S.Ramaekers

Dept. of Molecular

Cell Biology

Univ. of Limburg

P.O.Box 616

6200 MD Maastricht

The Netherlands

Telephone:

(31)-43-888888

Telefax:

(31)-43-437640

August 30 -

September 5, 1992

Plenary lectures will deal with

In situ hybridization

Intravital microscopy

Cytochemistry at the EM level

Enzyme histochemistry

Immunocytochemistry

Intracellular transport

Nerve-immune system interactions

Peroxisomes

*Symposia will highlight the impact of histo- and
cytochemistry in the areas of*

Developmental biology and ageing

Cell growth and differentiation

Neurosciences

Plant cell biology

Diagnostic pathology

Toxicology

Receptors and ligands

Symposia will focus on new trends in

Tissue processing techniques

Instrumentation

Cytometry and morphometry

19th INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON CHROMATOGRAPHY

13-18 SEPTEMBER 1992

AIX-EN-PROVENCE

SCIENTIFIC PROGRAMME

The Symposium will cover all aspects (fundamentals, methodology, instrumentation, applications) of the various chromatographic techniques (liquid chromatography, capillary gas chromatography, supercritical fluid chromatography, planar chromatography) and of related zonal separation techniques (field-flow fractionation, capillary electrophoresis) as well as of their combination (multi-dimensional separations) and of their coupling with other analytical methods (hyphenated techniques). In any field, special attention will be given to new developments and novel or rapidly expanding areas.

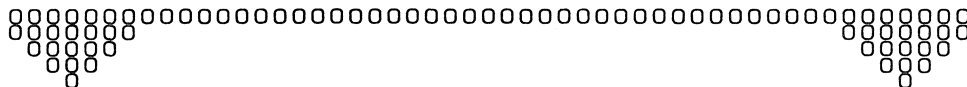
The scientific programme will comprise plenary lectures, oral communications and poster presentations. Discussions dealing with topics of special current interest will be organized. The main part of the contributions will be conveyed through the posters which allow a direct and very effective contact with the authors.

PROCEEDINGS

Papers will be published in an international journal, the name of which will appear in the 2nd circular. The usual procedure of review will be followed.

INFORMATIONS AND SECRETARIAT

From 01/11/91 : G.A.M.S.
Maison de la Chimie - 28, rue St Dominique - F - 75007 PARIS
Tél. : (1) 45.55.92.36 - Fax : (1) 45.55.92.49



Kiadja a Magyar Biokémiai Egyesület, 1372 Budapest, Pf. 451
Felelős kiadó : dr. Guba Ferenc
Készült a Semmelweis Orvostudományi Egyetem Házinyomdájában
1089 Budapest, Diószeghy Sámuel u 21.

Az engedély száma : III/SZI/397/1977, 1987.
HU ISSN 0133-8455