

BIOKÉMIA

A Magyar Biokémiai Egyesület tájékoztatója
Quarterly Bulletin of the Hungarian Biochemical Society

Szerkesztőbizottság:

ALKONYI ISTVÁN, BÁNFALVI GÁSPÁR, ELŐDI PÁL, FALUS ANDRÁS, FÉSÜS LÁSZLÓ,
GERGELY PÁL, HUDECZ FERENC, NYESTE LÁSZLÓ, SARKADI BALÁZS

Felelős szerkesztő:

SZÉKÁCS ANDRÁS

XXIV. ÉVF. 2. SZÁM

2000. JÚNIUS

A tartalomról:

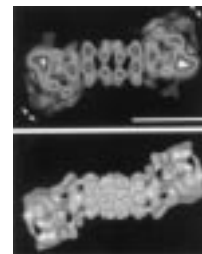
- ◇ Búcsú Szekerke Máriától – *Hudecz Ferenc*
- ◇ A bioinformatika mint oktatási feladat – *Pongor Sándor*
- ◇ A 26S proteaszóma molekuláris jellemzése – *Udvardy Andor*
- ◇ A telomeráz: szerkezet, működés és klinikai alkalmazások – *Andreas Sandquist*
- ◇ Gondolatok a génmódosított élelmiszerek kapcsán kialakult vitáról – *Pusztai Árpád*
- ◇ A második „Hőgyes Délután” – *Nagy Tamás*
- ◇ „Bio-völgy” a Rajna mentén (konferenciabezámoló) – *Bélafiné Bakó Katalin*
- ◇ Kibontakozóban a molekuláris növénybiotechnológia (könyvismertetés, Dudits Dénes, Heszky László: Növényi biotechnológia és géntechnológia) – *Sági Ferenc*
- ◇ Az evolúció három aspektusa (könyvismertetés, Szathmáry Eörs – John Maynard Smith: A földi élet regénye, Lynn Margulis: Az együttélés bolygója, Pálffy József: Kihaltak és túlélők) – *Csermely Péter*
- ◇ Válasz egy furcsa recenzióra – *Stirling János*

Címlapkép:

A 26S proteaszóma. Panel A: Kétdimenziós digitalizált, átlagolt elektronmikroszkópos kép. A nyílak a regulátor komplexnek a 20S proteaszómához viszonyított elmozdulását mutatják. Panel B: Az elektronmikroszkópos képek alapján rekonstruált háromdimenziós szerkezet. Az ábrákat Prof. Wolfgang Baumeister bocsátotta rendelkezésünkre (ld. a vonatkozó közleményt a 39–45. oldalakon).

Hátsó borító:

Rozsdás mozdulat – Kovács Péter festménye (papír, vegyes technika, 1997, fotó: Sulyok Miklós) (lásd a „Művészsarok” rovatot a 64. oldalon.)



Contents:

- ◇ Farewell to Mária Szekerke – *Hudecz Ferenc*
- ◇ Bioinformatics as a task in education – *Sándor Pongor*
- ◇ Molecular characterization of the 26S proteasome – *Andor Udvardy*
- ◇ Telomerase: structure, function and clinical applications – *Andreas Sandquist*
- ◇ Thoughts on the dispute on genetically modified foods – *Árpád Pusztai*
- ◇ The second „Hőgyes Afternoon” – *Tamás Nagy*
- ◇ „Bio-valley” by the Rhine (conference report) – *Katalin Bakó-Bélafi*
- ◇ Molecular plant biotechnology on the rise (book review) – *Ferenc Sági*
- ◇ Three aspects of evolution (book review) – *Péter Csermely*
- ◇ Answer to a strange book review – *János Stirling*



Kiadja a Magyar Biokémiai Egyesület, 1518 Budapest, Pf. 7
e-mail: biokemia@nki.hu <http://korb1.sote.hu/biokemia/biokemia.htm>

Felelős kiadó: Dr. Friedrich Péter

Készült a dART studio gondozásában.

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



Búcsú Dr. Szekerke Máriától (1924–2000)

Dr. Szekerke Mária egyetemi tanulmányait a Szegedi Tudományegyetem Matematikai és Természettudományi Karán folytatta 1942 és 1946 között. 1947-ben szerez vegyészdiplomát „*summa cum laude*” minősítéssel. Doktori értekezését Szegeden, a Szerves Kémiai Intézetben Bruckner Győző egyetemi tanár vezetésével készíti „*summa cum laude*” eredménnyel. Középiskolai és egyetemi kiválósága alapján „*sub laurea Almae Matris*” címmel avatják 1949-ben az Egyetem legfiatalabb doktorává. Értekezésében ephedrin- és izokinolinszármazékok szintézisével kapcsolatban tesz eredeti megfigyeléseket. Rövid ideig a Magyar Vegyiműveknél dolgozik, majd Bruckner Győző meghívására 1949-től az ELTE Szerves Kémiai Tanszékén lesz tanársegéd. Itt kapcsolódik be az anthrax- és subtilis-polipeptid szerkezetének felderítésével kapcsolatos kutatásokba, megoldja az *L*- és a *D*- α,γ -poliglutaminsav szintézisét. 1958-tól érdek-

lődése a rákkemoterápia felé irányul. A MTA-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoport tudományos munkatársaként, 1968-tól főmunkatársként, 1978-tól pedig tudományos tanácsadóként foglalkoztatja az a kérdés, hogyan lehet tumorgátló hatású vegyületeket szelektíven „célba” juttatni és így a terápiát hatékonyabbá tenni. Kidolgozza citosztatikus csoportokat tartalmazó aminosav- és peptidszármazékok szintézisét, és megfogalmazza a „hordozó elv”-et. 1963-ban MTA-ösztöndíjasként 9 hónapot tölt a londoni *Chester Beatty Research Institute* kémiai laboratóriumában. Munkáját nagyra értékelik, számos közleménye jelenik meg, és életre szóló szakmai kapcsolatok részese lesz. Hazatérve 1965-ben megszerzi a kémiai tudomány kandidátusa fokozatot. Kutatásai kiegészülnek molekulárfarmakológiai és bioorganikus kémiai problémák vizsgálatával. 1974–75-ben IREX ösztöndíj segítségével 5 hónapig a *National Cancer Institute* vendégkutatója (Bethesda, USA). 1977-ben védi meg akadémiai doktori értekezését: „Peptid-jellegű hordozók szerepe a rákellenes gyógyszertervezésben”. Ekkor kezd el foglalkozni az immunmodulátor sajátosságú oligo- és polipeptidek kutatásával, hogy a rákkemoterápiában alkalmazott szerek immunrendszert károsító hatását ellensúlyozni lehessen. Évtizedes oktatómunkájának elismeréseként 1977-től az ELTE címzetes egyetemi tanára lett. Nehéz lenne megszámolni hány diplomamunka és doktori disszertáció készült el laboratóriumában az ő irányítása alatt, s hány diákja futott azóta be az ő nevelése nyomán olyan karriert, amelynek dicsfényéből Szekerke Mária szerényen hátrította el a rá visszahulló sugarakat.

Tanítványai elismerték széles körű szakmai tudását, szellemének nyitottságát. És ő elismerte tanítványai szorgalmát, értékelte erőfeszítéseinket, tiszteletben tartotta személyiségünket, és mindenkor – nagy tapintattal – segített. Élete, a tudományhoz, a kutatáshoz való viszonya útmutató mintát adott számunkra: a kutató képzettsége és szorgalma, lelkesedése és újraébredő harci kedve együttesen vezet új felismerésekhez. A szakma, a tudomány, az ország és az élet dolgai egyformán és szenvedélyesen érdekelték. Köze volt a dolgokhoz és véleménye volt a dolgokról. Szerette a verseket, Goethét és Juhász Gyulát, a francia impresszionistákat, Mozartot és a moderneket, a kamarazenét és mindenekelőtt a zongorát.

Nemzetközi konferenciák előadójaként és kíváncsi turistaként bejárta a Föld sok országát, de legjobban talán Angliát és az angol életformát, embereket kedvelte. 75 évesen még Kínába is eljutott, hogy megnézzé az agyagkatonákat. Fontosnak tartotta, hogy tanítványai, munkatársai saját maguk szerezzenek tapasztalatokat, külföldi laboratóriumokban tanulják meg megérteni a másfélét. Megértettük: csak akkor lehetünk tisztában saját teljesítményünkkel, ha látjuk eredményeinket a nemzetközi mezőny tükrében. Gesztusaival kimondatlanul is világosan érzékeltette véleményét: a tolerancia, az egymás iránti figyelem és segítőkészség nem eshet áldozatául az egyéni önzésnek. Nyílt volt és őszinte, és mégis diplomatikus. A megoldásokat kereste. Ha csaldódás érte, nem panaszkodott, környezetét nem terhelte saját bajaival, a kiábrándulást, a nehézségeket belül küzdötte le.

Ráébresztett minket arra: a mérce bennünk kell hogy magas legyen.

Hudecz Ferenc

A bioinformatika mint oktatási feladat

Bioinformatics as a task in education

Pongor Sándor

Mezőgazdasági Biotechnológiai Kutatóközpont,
2100 Gödöllő, Pf 170 és International Centre of
Genetic Engineering and Biotechnology, 34012
Trieste, Italy, e-mail: pongor@abc.hu

Összefoglalás

A biológiai-biotechnológiai adatbázisok infrastruktúrája létfontosságú az orvosi-, biológiai és mezőgazdasági kutatások számára. A bioinformatika ezen adatok számítógépes analízisének tudománya, jellemző adattípusai a molekuláris szerkezetek, melyeket karaktorsorozatok, gráfok illetve 3D szerkezetek formájában ábrázolnak. Tipikus számítási feladat a hasonlóságkeresés, a hasonlósági csoportok (szomszédságok) analízise, illetve a szerkezet és funkció predikciója. Alapvető bioinformatika-kurzusok, egyetemi tantárgyak és PhD-kurzusok már léteznek a világ nagyobb egyetemerein. Ez a cikk e tanfolyamok tematikáját tekinti át, különös tekintettel a magyar egyetemek lehetőségeire.

Pongor, S.

Agricultural Biotechnology Center, H-2100
Gödöllő, POB 170, Hungary and International
Centre of Genetic Engineering and Biotechno-
logy, 34012 Trieste, Italy, e-mail: pongor@abc.hu

Summary

Biological and biotechnological databases have become a crucial infrastructure for biomedical and agricultural scientists. Bioinformatics – computer analysis of biological data – must handle a variety of non-conventional data such as molecular structures in the form of character strings, graphs or 3D structures. Typical tasks include similarity searching, analysis of similarity groups (neighborhoods), prediction of structure and function. Basic user training courses, undergraduate and graduate courses are now available at major universities. This paper discusses the subjects of the courses organized for students in biology and computer sciences, with special regard to the possibilities of Hungarian universities.

Az elmúlt időszak leglátványosabb fejlődése kétségtelenül a számítógép-tudományok és a biotechnológia területén zajlott le. Nem meglepő hát, hogy megjelentek a biológiai információ kezelésének sajátos számítógépes közelítései is, melyeket ma együttesen szokás *bioinformatikának* nevezni [1–3]. E fiatal szakterület iránt nagy az érdeklődés, az OECD értékelése pl. mint „megatudományt” említi, amely az orvosi, mezőgazdasági és biológiai ipari fejlesztések közös háttértudománya. Ez a – némileg túlzó – lelkesedés talán annak köszönhető, hogy a bioinformatikának alig 10–15 év alatt önálló intézményei, folyóiratai, rangos kongresszusai születtek (*I. táblázat*), és az ipar érdeklődése is óriási. A kilencvenes évek közepén a nagy gyógyszergyárak – érezve a genom-korszak előszelét – egymásra licitálva vették fel a bioinformatikusokat, jóllehet a területnek képzési formái még nem is kristályosodhattak ki. Ma a külföldi egyetemeken már általános a hallgatók alapfokú képzése, sőt néhány egyetemen már formális képzés (pl. PhD) is lehetséges. Ez

a cikk a bioinformatika oktatásával kapcsolatos problémaköröket igyekszik röviden áttekinteni.

A vizsgált objektum szempontjából a bioinformatika két, jól elhatárolható területre oszlik: az egyik a DNS és a fehérjék szekvenciaadataival, a másik a molekulák háromdimenziós szerkezetével foglalkozik. A szekvenciaanalízis fejlődése talán a leglátványosabb. A genomadatok szekvencia alakban jelennek meg az adatbázisokban, az eredmények a felhasználók széles köre számára érthetőek is. Ráadásul, a szekvencia nagyon jól kezelhető adattípus, ebben a körben sok olyan feladat is megoldható, amelyek pl. háromdimenziós (3D) szerkezetek illetve gráfok esetében túlságosan időigényesek lennének. A 3D szerkezeti adatokkal foglalkozó számítások motivációi igen eltérőek. A szerkezeti bioinformatika történetileg nem a molekuláris biológiából, hanem a makromolekuláris szerkezetkutatásból (*structural biology*) fejlődött ki. Utóbbi komplex fizikai vizsgálati módszereket (főként a röntgendiffrakció és mágneses magrezonancia-

I. táblázat *Bioinformatikai internet honlapok.*

| INTÉZMÉNYEK ÉS PROGRAMOK | |
|---|--|
| The National Center for Biotechnology Information (NCBI), Bethesda, USA | http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ |
| The European Bioinformatics Institute (EBI) Hinxton, UK | http://www.ebi.ac.uk/ |
| The European Molecular Biology Laboratory (EMBL) Heidelberg, Németország | http://www.embl-heidelberg.de/ |
| Swiss Institute of Bioinformatics (SIB) Geneva, Svájc | http://www.isb-sib.ch/ |
| Munich Information Centre for Protein Sequences (MIPR) München, Németország | http://www.mips.embnnet.org/http://www.hu.embnnet.org/ (magyarországi szolgáltatások) |
| The European Molecular Biology Network (EMBnet) | http://www.embnnet.org/ |
| The International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology (ICGEB) Trieste, Italy | http://www.icgeb.trieste.it/ |
| ÚJSÁGOK, FOLYÓIRATOK | |
| Bioinformatics | http://www3.oup.co.uk/cabios/ |
| Briefings in Bioinformatics | http://www.henrystewart.com/journals/BiB/ |
| Bulletin of Mathematical Biology | http://www.academicpress.com/bmb |
| Cladistics | http://www.academicpress.com/cladistics |
| Computers and Biomedical Research | http://www.academicpress.com/cbr |
| Computers in Biology and Medicine | http://www.elsevier.com:80/inca/publications/store/3/5/1/ |
| Evolutionary Computation | http://mitpress.mit.edu/journal-home.tcl?issn=10636560 |
| Genome Research | http://www.genome.org/ |
| In Silico Biology | http://www.bioinfo.de/isb/ |
| J. Computational Biology | http://www.cs.sandia.gov/jcb/ |
| J. Computational Chemistry | http://www.interscience.wiley.com/jpages/0192-8651/ |
| J. Computer-Aided Molecular Design | http://www.wkap.nl/journalhome.htm/0920-654X |
| J. Molecular Graphics | http://www.elsevier.nl:80/inca/publications/store/5/2/5/0/1/2/ |
| J. Molecular Modelling | http://www.ccc.uni-erlangen.de/jmolmod/ |
| Molecular Simulation | http://www.gbhap.com/Molecular_Simulation/ |
| Nucleic Acids Research (adatbázis-kötet) | http://www.oup.co.uk/nar/ |
| On-line J. of Bioinformatics | http://www.cpb.uokhsc.edu/ojvr/bioinfo.htm |
| CÉGEK, TÁRSASÁGOK | |
| The Genetics Computer Group, (GCG), USA | http://www.gcg.com/ |
| Molecular Simulations, Inc. (MSI), USA | http://www.msi.com/ |
| Lion Bioscience AG, Heidelberg, Germany | http://www.lion-ag.de/ |
| KONFERENCIÁK, ESEMÉNYEK, KURZUSANYAGOK | |
| MAGYARNYELVŰ OKTATÁSI ANYAGOK | http://www.hu.embnnet.org/local/eloadasok/ http://www.bio.u-szeged.hu/genetika/szekvizanalizis.htm |

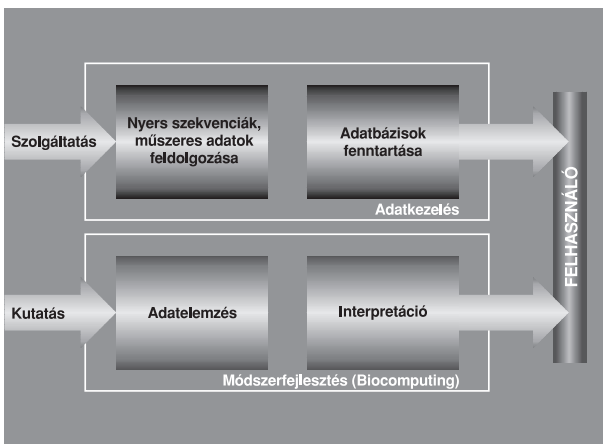
spektroszkópia) és modellezési technikákat (pl. molekuláris mechanika, molekuláris dinamikai modellek) alkalmaz, melyek általában távol esnek a biológusok, orvosok érdeklődésétől. Kezdetben a 3D szerkezetek gyűjtése és rendszerezése is önálló utakon haladt, főként azért, mert az itt feltett kérdések (pl. a másodlagos szerkezet predikciója) sokban különböztek a szekvenanciaanalízis kérdéseitől. Mára a szerkezeti adatbankok fejlesztését

sokban harmonizálták, de a szemléleti különbözőség ma is szembetűnő. Mindezekért eltérőek a két terület oktatási követelményei is.

A célt tekintve szokás a bioinformatikát két nagy működési területre osztani (1. ábra): az egyik az adatbázisok fenntartása (*data management*), a másik a biomatematikának is nevezett módszerfejlesztő tevékenység (*biocomputing, computational biology*). Az adatfenntartók közvetlenül a – ma már túlnyo-



Pongor Sándor (BME Vegyészmérnöki Kar, 1974, MTA biol. tud. doktora 1989) a MTA Enzimológiai Intézetében kezdett, 1981 és 1985 között a Rockefeller és a Cornell Egyetem ösztöndíjasa volt. 1985 és 1990 között tudományos igazgatóként a gödöllői MBK megszervezője, majd ugyanott 1994-ig a Biokémiai Intézet igazgatója. Jelenleg a triesti *International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology* (ICGEB) programvezetője, területe a bioinformatika és a fehérje/DNS kölcsönhatások vizsgálata. 1996 és 1998 között az európai bioinformatikai szövetség (EMBnet) választott elnöke volt.



1. ábra A bioinformatika működési területei.

mórészt automatizált eszközökkel dolgozó – adatgyűjtőkkel, a szekvenáló programokkal működnek együtt. A nyers adatokat először rendezik, „tisztítják”, majd a szekvenálások alapján összeállítják az összefüggő DNS-szekvenciákat. Ezután a szekvenciából azonosítják az egyértelmű algoritmusokkal felismerhető alampintázatokot, és ezeket annotáció formájában hozzáadják a nyers adatokhoz. Az így előkészített adatokat adják át az adatbankoknak, ahol azokat további annotációkkal kiegészítve, keresztreferenciákkal ellátva közzéteszik. A biomatematika ezzel szemben azon módszerek fejlesztését jelenti, amelyekkel a biológus a szekvenciákból kinyeri és interpretálja a hasznos információkat. Az adatfenntartás alapvetően fejlesztői munka és infrastrukturális szolgáltatás, a biomatematika ezzel szemben már kutatás, mely újszerű biológiai eredményekhez vezet (lévén a módszer kifejlesztője egyúttal az első alkalmazó is). Mindebben láthatóan nagy szerep jut az adatbázisoknak, s ma már ezeknek integrált változatait használjuk, ahol a molekuláris szerkezetek, szekvenciák, irodalmi adatok és genom szintű ábrázolások együtt fordulnak elő. Végül a felhasználó általában biológus vagy orvos, akinek érdeklődése rendszerint nem terjed ki az informatikai eszközök mélyebb megértésére. Ezért a jól áttekinthető felhasználói felületek fejlesztése szinte önálló területté vált.

II. táblázat A bioinformatikai kurzusok néhány fontosabb témaköre.

| TÉMAKÖR | ELMÉLET |
|--------------------------------|---|
| Szekvencia-összehasonlítás | Karakter sorozatok illesztése (string-matching), Metrikák |
| Szekvencia motívumok | Többszörös illesztés (Multiple alignment) |
| Biológiai adatbankok | Rekordok, mezők, adatbázis-kezelés |
| Evolúciós rokonságok | Faalgoritmusok, gráfelmélet |
| Predikció (szerkezet, funkció) | Kategorizálás, klaszterezés, alakfelismerés Speciális algoritmusok: Markov modellek, neuronhálózatok. |
| Szerkezeti modellezés | Fehérje-, DNS- és RNS-szerkezeti alapfogalmak, Molekuláris kölcsönhatások termodinamikája, Molekuláris mechanika, molekuláris dinamika, Optimalizáció |
| 3D motívumok keresése | Metrikák, klaszterezés, alakfelismerés |

A látszólag eltérő fogalmazásmódok ellenére létezik néhány olyan kérdésfeltevés illetve feladat, amely jellemző a bioinformatika egészére – az oktatást is érdemes ezek köré csoportosítani. A bioinformatika jellemző adattípusai a molekuláris szerkezetek, melyeket karaktersorozatok, gráfok illetve 3D szerkezetek formájában ábrázolnak [4–5]. Általános feladat pl. a hasonlóságok keresése, a hasonló objektumok (pl. szekvenciák, 3D szerkezetek) csoportjain belül az egyező motívumok megkeresése, az objektumok elrendezése rokonsági fák formájában. Jellemző feladat a predikció, mikor is ismert példák alapján egy objektum szerkezetét vagy funkcióját próbáljuk megjósolni. És végül közegek a molekuláris modellek és az adatbázisok szerkesztésével, manipulálásával kapcsolatos problémakörök is (II. táblázat). A bioinformatika-tankönyvek legtöbbször a szekvenálással foglalkozik [6–19]. A kurzusok háttéranyagaként azonban szükség lehet általános matematikai [20–22] és biológiai forrásmunkákra [23–25], illetve a *www*-tananyagokra ([26] illetve I. táblázat) is. Fontos még megemlíteni, hogy a végfelhasználó-szintű bioinformatikai munka ma nagyrészt kész programok használatát jelenti. Ezek egy része a világhálón keresztül hozzáférhető, tehát minimális navigációs ismeretekkel már használható, ha az alapelveket ismerjük. Az igényesebb programcsomagok viszont rendszerint a UNIX operációs rendszer alatt működnek, melyet ma még nem nagyon tanítanak az egyetemeken, tehát a kurzusok egy részét a minimális UNIX-ismeretek használatára szokták fordítani.

Általánosságban véve a bioinformatikai szakértelem ma még ritka, a felhasználás iránti igény viszont óriási. A fejlett országok biotechnológiai módszereket felhasználó ipari, mezőgazdasági cégei ma egyre növekvő számú bioinformatikus felvételére képesek. Emellett jelentkeznek a bioinformatikai cégek,

melyek szoftverfejlesztésre és a gyorsan gyűlő DNS-szekvenciák analízisére szakosodnak. A képzési feladatok felmérésében nagy szolgálatot tett az *EMBnet*, ez a 30 országot átfogó bioinformatikai szakmai szövetség, mely

Európában mintegy 30 ezer biológiai számítógépfelhasználót tart számon. Legtöbben az élettudományokkal foglalkozó hallgatók és doktoranduszok képzését szorgalmazzák, melynek főbb formái az 1–10 napos alaptanfolyam, az egyetemi tantárgy és a szakosodott PhD-tanfolyam.

Alapfokú tanfolyamok. Az oktatás minimális célja, hogy az élettudományok területén végző hallgatók legyenek tisztában a DNS- és fehérjeszekvenciák kiértékelésének alapfogalmaival, és legyenek képesek egy molekuláris biológiai projekt számítógépes alapfeladatainak önálló elvégzésére. Konkrétan arra van szükség, hogy a hallgatók narratív formában megértsék a legfontosabb algoritmusokat, megismerjék a számítógépes adatbázisok alapelveit és tartalmát, majd önállóan elvégezzenek néhány feladatot. Interneten keresztül ma már közvetlenül csatlakozhatunk a legkorszerűbb számítógépközpontokhoz, a gyakorlati feladatok és a technikai háttér tehát könnyen megszervezhető. Mivel az internetszolgáltatások lényegében számítógépes képzettség nélkül is igénybe vehetők, az alaptanfolyamnak nem kell szükségszerűen elvesznie a gépfüggő (és egyébként is igen gyorsan elavuló) technikai részletekben, nyugodtan koncentrálnunk a fogalmak elmélyítésére. Ezt néhány, a hallgatók általános képzéséhez kapcsolódó esettanulmány egészítheti ki, pl. egy-két genom analízisének, illetve az ezzel kapcsolatos számítógépes feladatoknak az áttekintése. A kurzus természetesen akkor lesz igazán sikeres, ha a hallgatók már eleve ismerik a személyi számítógépek, az operációs rendszerek és az internet alapfogalmait. Az alaptanfolyam megszervezhető koncentrált, néhány napos vagy néhány hetes oktatási blokk formájában. Az ICGEB tanfolyamai Triesztben 10 naposak, ezen magyar kutatók térítésmentesen vehetnek részt. Az EMBnet tervezi, hogy évente két alaptanfolyamot szervez az MBK-ban, 15–20 hallgató részére. Az egyetemek közül a BME Vegyészmérnöki Karon a „Fehérjebiokémia” tárgy keretében általában 2 napos előkészítő előadás hangzik el.

Egyetemi tantárgy. Az egyetemi tantárgy célja az egyes területek részletesebb ismertetése, a főbb módszerek (algoritmusok) összehasonlítása és a molekuláris biológiai munkához szükséges főbb módszerek gyakorlati elsajátítása. Célul tűzhető ki, hogy a hallgatók képessé váljanak arra, hogy önállóan megtervezzék és megoldják a molekuláris biológiai munka számítógépes feladatait. Ehhez az

elméleti előadás mellett számítógépes gyakorló órák is szükségesek. Ilyen tantárgy már hozzáférhető a Szegedi Egyetemen. A doktori iskolák bioinformatikai oktatásának ettől a sémától nem kell szükségszerűen eltérnie, viszont esetükben érdemes az esettanulmányokra nagyobb hangsúlyt helyezni. A Szegedi Egyetem biológusainak egy-féléves tárgya van meghirdetve, mely jövőre a Pécsi Egyetemen is megindul. A tervek szerint jövőre az ELTE biológus hallgatóinak illetve a Szent István Egyetem biotechnológia szakos hallgatóinak oktatása is elkezdődik.

Formális képzés. A „profi” bioinformatikai szakemberek képzése más jellegű folyamat. A jelenlegi bioinformatikusok túlnyomó többsége nem számítógéptudományi, hanem élettudományi területről érkezett, és önképzéssel jutott el a mai kutatási területére. Ugyanakkor ma már egyre többen vannak a kettős (pl. biológus és számítógépes programozó) alapvégzettségű hallgatók is. Véleményem szerint egy kettős végzettségű hallgató, akinek módja van bioinformatikai tárgyú diplomamunkát írni és alaptanfolyamot illetve 1–2 szemeszter speciálkollégiumot hallgatni, teljesen ütőképes bioinformatikusnak tekinthető. Ugyanakkor érdemes megjegyezni, hogy pl. a genomszekvenálási programok számítógépes feladatainak nagy többsége nem speciálisan bioinformatikai jellegű, hanem egyszerű számítástechnika. Szakirányú felsőfokú képzés Európa több országában folyik, leginkább Masters illetve PhD-iskolákon belül. Ez néhány éve még ritkaságszámba ment, ma egyedül Nagy-Britanniában 13 Masters és 8 PhD-kurzust hirdetnek. A kurzusok tartalma Európaszerte igen változatos, egyes esetekben a matematika, máskor a biológiai illetve szerkezeti aspektusok dominálnak.

A programozó matematikusok bioinformatika-oktatása érdekes és meg nem oldott probléma, hiszen kérdéses, van-e szükség, van-e elhelyezkedési lehetőség ilyen képzettségű szakemberek részére. Kétségtelen, hogy a bioinformatika, különösen egy kis országban, nem tömeges felvevőpiac. A genomkutatások sikere azonban a szűk szakmán kívül is motiváló erővel hathat, ezért véleményem szerint inspiráló lenne, ha a számítógéptudomány hallgatói speciálkollégiumok keretében megismerkedhetnének ennek a szakterületnek az alapproblémáival is. A bioinformatikai alaptanfolyam „mutációját” le lehetne adni az informatikus hallgatóknak is, melyben a biológia alapfogalmait nagyobb részlet-

séggel ismertetnék. Végül az élettani tanszékekkel közös diplomamatemákat is ki lehetne írni számítógép-tudományi karokon.

A szerkezeti számítások oktatása lényegében külön áll a fentiektől. A biológusok, orvosok általában érdeklődnek a molekuláris modellezés alkalmazásai iránt, de az idetartozó témakörök tanítása főleg a szerkezeti biológia tanfolyamok keretein belül látszik célszerűnek, ahol a hallgatóknak amúgy is meg kell ismerkedniük a szerkezetkutatás módszereivel és a makromolekulák szerkezetével. Itt tehát külön alaptanfolyamok, illetve a szerkezeti biológia oktatásán belüli önálló blokk kialakításáról érdemes gondolkodni. A szekvenenciaanalitikai alaptanfolyamok keretében több helyen szokás a modellező programok alaphasználatát is bemutatni.

A fentiek fényében a magyar oktatás feladata először is a bioinformatika felhasználóinak, elsősorban az élettudományi területek egyetemi hallgatóinak és doktoranduszainak oktatása lehetne. Ez katalizálható az egyetemekre szétküldött számítógépes segédanyagok, *www*-tankönyvek segítségével. Megszívlelendő pl. egy korábbi svéd modell is, melyben az egyetemek néhány napos tanfolyamait egy-két előadó adta le, évente sorra látogatva az egyetemeiket. De mindenképpen fontos lenne, hogy a témához közel álló biológusok is – előadások tartásával – aktívan közreműködjenek, esetleg több egyetemen egyszerre. Ma az alaptanfolyamokat illetve az egyetemi tantárgyakat általában nem a számítástechnikusok, hanem matematika iránt fogékony biológusok, orvosok szervezik, akiknek közvetlen rálátásuk van a hallgatók érdeklődésének megfelelő tematikák kialakítására is. Magyar tekintetben fontos lenne egy közös tematikai alap kidolgozása, melyet az összes érdekelt egyetem használhatna. Az első teljes jegyzetanyag (Putnoky Péter munkája) már hozzáférhető a hálón, a gödöllői MBK számítógépén egyéb oktatási anyagok is találhatóak (I. táblázat).

És hová fordulhatnak azok a végzett kutatók, akiknek jelenleg vannak bioinformatikai problémáik? Itt az MBK-ban működő magyar „*EMBnet node*”-tól várható segítség. Az aktívan szekvenenciaanalízissel is foglalkozó magyar kutatók többségének már van ingyenes hozzáférési joga az MBK számítógépéhez, ahol a legfontosabb adatbázisok és szekvenenciaanalízis programok használhatók. Működik itt egy „*helpdesk*” is amit a *gcg@abc.hu* címen lehet elérni. A magyar *EMBnet node* honlapján pedig

találhatók oktatási anyagok és *www*-hivatkozások (köztük a már említett magyar nyelvű anyagok is).

Köszönetnyilvánítás

Ez a cikk a Magyar Biokémiai Egyesület Molekuláris Biológiai Szakosztálya 5. Munkaértekezletén, Sopronban, 2000. május 13-án elhangzott beszámoló alapján készült. Köszönöm Barta Endre (*barta@abc.hu*), Csermely Péter (*csermely@puskin.sote.hu*), Dombrádi Viktor (*dombradi@jaguar.dote.hu*), Falus András (*faland@net.sote.hu*), Maróy Péter (*maroy@sol.cc.u-szeged.hu*), Maróti Péter (*pmaroti@physx.u-szeged.hu*), Orosz László (*orosz@abc.hu*), Patthy László (*patthy@enzim.hu*), Putnoky Péter (*putnoky@nucleus.szbk.u-szeged.hu*), Sipiczki Mátyás (*lipovy@tigris.klte.hu*) és Szondy Zsuzsa (*szondy@indi.dote.hu*) értékes javaslatait, valamint Bíró Éva segítségét a kézirat elkészítésében.

Irodalmi hivatkozások

- [1] Benner, S., Levitter, F. (1998) Trends guide to bioinformatics (Elsevier, Utrecht).
- [2] Andrade MA, Sander C. (1997) *Curr Opin Biotechnol.*, **8**: 675-683.
- [3] Burley, S.K., Almo, S.C., Bonanno, J.B., Capel, M., Chance, M.R., Gaasterland, T., Lin, D., Sali, A., Studier, F.W., Swaminathan, S. (1999) *Nat Genet.*, **23**:151-157.
- [4] Pongor, S. (1988) *Nature*, **323**: 24.
- [5] Hátsági, Z., Skerl, V., Pongor S. (1994) in: *Biotechnology Computing IEEE Proceedings Series* (Hunter, L., Ed.), Vol. **5**: 255-264.
- [6] Attwood, T.K., Parry-Smith, D.J. (1999) *Introduction to bioinformatics* (Addison Wesley Longman Higher Education, Essex).
- [7] Letovsky, S.I. (1999) *Bioinformatics: Databases and systems* (Kluwer Academic Publishers, Dordrecht).
- [8] Baldi, P., Brunak, S. (1998) *Bioinformatics. The machine learning approach* (The MIT Press, Cambridge MA).
- [9] Baxevanis, A., Ouellette, F.B.F. (1998) *Bioinformatics: a practical guide to the analysis of genes and proteins* (John Wiley and Sons, New York).
- [10] Schulze-Kremer S. *Molecular* (1995) *Bioinformatics: algorithms and applications* (Walter de Gruyter, Berlin - New-York).
- [11] Bishop, M.J. (1998) *Guide to human genome computing* (2nd Ed., Academic Press, London).
- [12] Durbin, R., Eddy, S.R., Krogh, A., Mitchison, G. (1998) *Biological sequence analysis. Probabilistic models of proteins and nucleic acids* (Cambridge University Press, Cambridge).
- [13] Suhai, S. (Ed.) (1997) *Computational methods in genome research* (Plenum Press, New York).
- [14] Waterman, M.S. (1995) *Introduction to computational biology* (Chapman and Hall, UK).
- [15] Rashidi, H., Buehler, L. (1999) *Bioinformatics basic applications in biological science and medicine* (CRC Press, Boca Raton, FL).
- [16] Misener, S., Krawetz, S.A. (Eds) (1998) in: *Methods in molecular biology*, Vol **132** (Humana Press, Totwa, NJ)
- [17] Leach, A.R. (1997) *Molecular modelling: Principles and applications* (Addison-Wesley Pub Co., Harlow)
- [18] Frenkel, D., Smit, B. (Eds) (1996) *Understanding molecular simulation: from algorithms to applications* (Academic Press, New York)
- [19] Lesk, A.M. (1991) *Protein architecture. A practical approach* (IRL Press, Oxford).
- [20] Gusfield, D. (1997) *Algorithms on strings, trees and sequences: Computer science and computational biology* (Cambridge University Press, Cambridge).
- [21] Ripley, D. (1999) *Pattern matching and neural networks* (Cambridge University Press, Cambridge).
- [22] Norris, J.R. (1997) *Markov chains* (Cambridge University Press, Cambridge)
- [23] Bradbury, E. M., Pongor, S. (1999) *Structural biology and functional genomics* (Kluwer Academic Publishers, Dordrecht)
- [24] Patthy, L. (1999) *Protein evolution* (Blackwell Science, Oxford).
- [25] Thompson, J., Hellack, J.J., Braver, G., Durica, D.S (1997) *Primer of genetic analysis* (Cambridge University Press, Cambridge).
- [26] Fassler, J., Richardson, N., Nadel, C., McEntyre, J., Pongor, S., Landsman, D. (2000) *Tutorials for BLAST and PSI-BLAST for Laboratory Scientist's.*

A 26S proteaszóma molekuláris jellemzése

Molecular characterization of the 26S proteasome

Udvardy Andor

MTA Szegedi Biológiai Központ Biokémiai Intézete, 6726 Szeged, Temesvári krt. 62.

Összefoglalás

A fehérjék szabályozott intracelluláris lebontásában az ubiquitinációs enzimkaszád fontos szerepet játszik: a molekulán elhelyezkedő degradációs jelek felismerésével a fehérjét egy speciális poszt-szintetikus módosítással, multiubiquitinálással bontásra kijelöli. A megjelölt fehérjét egy hatalmas ATP-függő proteolitikus komplex, a 26S proteaszóma ismeri fel és bontja peptidekig. A 26S proteaszóma katalitikus magja a hordó alakú, multikatalitikus, nem szelektív proteáz aktivitással rendelkező 20S proteaszóma. Belsejében három apró kamra, ún. nanokompartment található. A multikatalitikus aktivitásért felelős aktív centrumok a centrális kamrában helyezkednek el. A hordó alakú partikulum alaplapjától a fedőlapjáig a három kamrát is összekötő centrális csatorna húzódik, ezek bejáratai képezik a bontandó fehérje betáplálási pontjait. E csatornabejáratok zártak, s a csatorna belső átmérőjének szűk mérete miatt a 20S proteaszómába csak teljesen kitekert fehérjék juthatnak be. Emiatt a központi katalitikus kamra nehezen hozzáférhető. A 26S proteaszóma szelektivitását másik nagy szubkomplexuma, a regulátor komplex biztosítja, amely ATP-függő reakció révén reverzibilisen képes összeszerelődni a 20S proteaszómával, és felismeri és szelektíven megköti, majd anti-chaperonin aktivitása révén letekeri és betáplálja a multiubiquitinált fehérjéket a központi csatornába. A regulátor komplex szerkezetét és feltételezett működési mechanizmusát tárgyaljuk.

Udvardy, A.

Institute of Biochemistry, Biological Research Center, Hungarian Academy of Sciences, H-6701 Szeged, POB 521, Hungary

Summary

Controlled intracellular proteolysis is dependent on an enzyme cascade specifically recognizing short-lived proteins labeled with degradation signals. These proteins are postsynthetically modified by multiubiquitination. The 26S proteasome is an ATP-dependent proteolytic complex responsible for the selective degradation of multiubiquitinated proteins. 26S proteasome is composed of a catalytic and a regulatory subcomplexes. The catalytic subcomplex, called 20S proteasome, is a barrel-shaped particle carrying three internal nanocompartments. The catalytic centers ensuring the non-selective, multicatalytic proteinase activity, are located in the central nanocompartment. The internal cavities are connected by a central channel: the port of entry of proteins to be degraded. The gates of this central channel at the bases of the barrel are closed, and the diameter of the channel is too narrow for folded proteins, making the central catalytic nanocompartment highly inaccessible. The selectivity of the 26S proteasome is ensured by its regulatory subcomplex which can recognize and bind multiubiquitinated proteins. Selected proteins will be fed into the central channel of the 20S proteasome, after being unfolded within the regulatory complex. The structure and the presumed function(s) of the regulatory subcomplex are discussed.



A Magyar Biokémiai Egyesület Elnökségének javaslatára

Udvardy Andor-t

a Tankó Béla Alapítvány 1999-ben az Egyesület legrangosabb elismerésével,

„Tankó Béla-díj”-jal tüntette ki.

A díjazottnak gratulálunk, és a kitüntetett munkát ehelyütt ismertetjük.

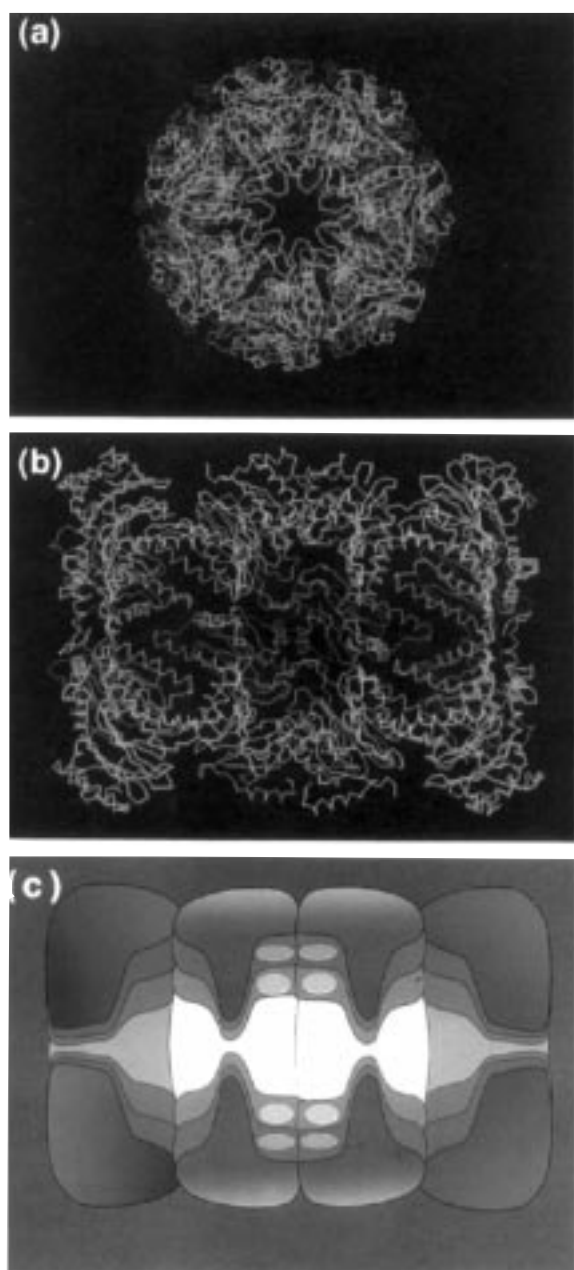
Az élővilágban a fehérjék felépülésének és bomlásának állandó körfolyamata játszódik le. A fehérjék folytonos bomlását nem csupán a sejtstruktúrák állandó átépülése teszi szükségessé, hanem az újonnan szintetizálódó fehérjék hibás feltekeredése, vagy különböző stresszhatásokra bekövetkező fehérjedenaturáció is a kóros fehérjék állandó eltakarítását igénylik. Az ilyen „háztartási” jellegű fehérjedegradációs eseményeken kívül a fehérjék bontása nagyszámú, életfontosságú szabályozási folyamat központi eleme is. Kulcsfontosságú fehérjék szabályozott degradációja a regulációs kör irreverzibilis megváltozásához vezet, amit a szabályozás legextrémebb, egyben legbiztonságosabb formájának is tekinthetünk. A fehérjék lebontását kísérő változások irreverzibilitása természetesen azt igényli, hogy a bontási folyamat rendkívül szigorúan szabályozott legyen, kizárólag csak azokat a fehérjéket érintse, melyek eltávolítása a sejt pillanatnyi homeosztázisa szempontjából elengedhetetlen. Ez a korlátozás az eukarióta sejtekben két teljesen eltérő mechanizmussal valósul meg. Az intracelluláris fehérjebontás egy része egy speciális kompartmentben, a lizoszómákban játszódik le. A bontást végző proteolitikus enzimek kompartmentalizációja tökéletesen kizárja annak a lehetőségét, hogy kompartmenten kívüli fehérjék károsodhassanak. Ennek a szabályozási elvnek, nagyfokú szelektivitása ellenére is jelentős hátránya, hogy csak egy speciális transzportrendszer által a lizoszómákba szállított fehérjék degradációját biztosítja. A szigorúan kompartmentalizált lizoszomális proteolitikus rendszer mellett a sejt valamennyi kompartmentjében működik egy másik proteolitikus rendszer is, mely az előbbi megoldástól eltérő elven biztosítja a fehérjebontás szigorú szelektivitását. Ennek a proteolitikus rendszernek a végrehajtó egysége a 26S proteaszóma, egy proteolitikus aktivitással rendelkező hatalmas (2,5 MD) multiprotein komplex [1]. A szelektivitást a 26S proteaszóma különleges szerkezete biztosítja, az ún. „önkompartmen-

talizáció” elve alapján [2]. Ez azt jelenti, hogy a proteolitikus aktivitással rendelkező katalitikus centrumok a 26S proteaszóma belsejében lévő piciny, ún. nanokompartmentben helyezkednek el, mely a külvilágtól tökéletesen elzárt, s így csak a nanokompartmentbe speciális mechanizmussal betáplált fehérjék bontása következhet be. Tehát amíg a lizoszóma esetén egy külön lipid-protein membrán biztosítja a kompartmentalizációt, addig a 26S proteaszómánál ez a funkció magának a proteolitikus fehérjekomplexnek részfeladata.

A 26S proteaszóma szerkezete jól tükrözi funkcionális tagoltságát: a katalitikus aktivitásért, illetve a bontásra szánt fehérjék kiválasztásáért a multiprotein komplex külön alkompexelei felelősek. A katalitikus aktivitásért felelős alkompexum a 20S proteaszóma, egy hordó alakú partikulum (1. és 2. ábrák), amely az élővilág mindhárom nagy csoportjában, prokariótákban, archaebaktériumokban és eukariótákban egyaránt megtalálható. Bár a 20S proteaszóma szerveződési elve és működési mechanizmusa nagyon hasonló valamennyi ma ismert fajban, az alegység szerkezete prokariótákban és archaebaktériumokban lényegesen egyszerűbb, mint eukariótákban. Alacsonyabb rendű fajokban csak egy α és egy β típusú alegység található, mindkét alegység két-két 7-tagú gyűrűbe rendeződik, melyek $\alpha_7\beta_7\beta_7\alpha_7$ elrendezésben egymáshoz fekvő alakítják ki a hordó alakú partikulumot [3]. Eukariótákban 14 különböző alegység található. Szekvencia-homológia összehasonlítás alapján teljes biztonsággal állíthatjuk, hogy 7 különböző alegység az ősi α alegységből, a másik 7 alegység pedig az ősi β alegységből alakult ki. A négy egymáshoz fekvő 7-tagú gyűrűből álló hordó alakú partikulum belsejében (1. és 2. ábrák) három nanokompartment helyezkedik el: két előkamra az α - és β -gyűrűk között, és egy centrális kamra a két β -gyűrű összefekvési síkjában [4]. A centrális kamrában helyezkednek el a katalitikus centrumok, míg az előkamrák funkciója még ma sem tisztázott. A hordó alakú

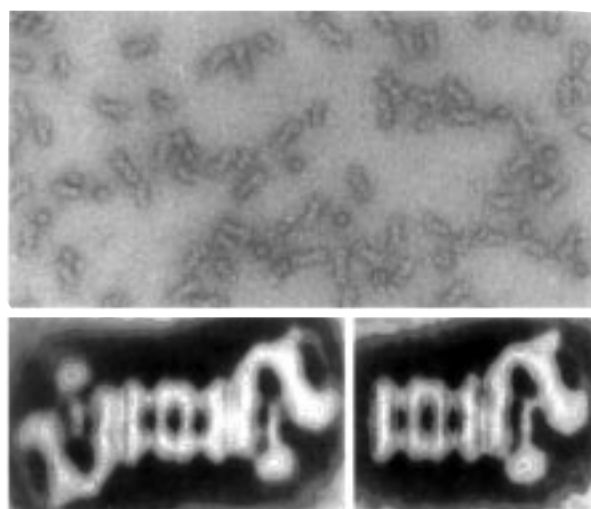


Udvardy Andor a Budapesti Orvostudományi Egyetemen 1962-ben orvosi diplomát, az Eötvös Loránd Tudományegyetemen 1968-ban pedig matematikusi diplomát szerzett. 1971 óta a MTA Szegedi Biológiai Központ kutatója. 1974-ben nyerte el a kandidátusi fokozatot, 1987-ben pedig a tudományok doktora címet. 1989-től az EMBO tagja. Tanulmányúton járt Marburgban, Göttingenben és Princetonban. Kutatási területe a molekuláris biológia, különös tekintettel a génexpresszió és a fehérjebontás szabályozására.



1. ábra A 20S és 26S proteaszóma szerkezete. A 20S proteaszómát alkotó polipeptidek átmetszeti (a) és oldalirányú (b) képe, valamint a belsejében elhelyezkedő nanokompartmentek és a központi csatorna vázlatos képe (c).

partikulumban az alaplaptól a fedőlapig egy központi csatorna húzódik, mely összeköti a 3 nanokompartmentet is. A központi csatorna mindkét bejáratát az α -típusú alegységek oldalcsoportjai teljesen elzárják. Így a központi katalitikus kamrába a bontásra szánt fehérjék csak a központi csatorna bejáraitak felnyitása után juthatnak be. A katalitikus centrumok tehát, az önkompartmentalizáció elvének megfelelően, tökéletesen izoláltak a kör-



2. ábra A 20S és 26S proteaszóma szerkezete. A 26S proteaszóma elektronmikroszkópos képe. Az átnézeti kép alatt egyetlen regulátor komplexet, illetve két regulátor komplexet tartalmazó proteaszóma komputeresen átlagolt, digitalizált képét láthatjuk.

nyezetüktől. Ezt az izolációt tovább növeli az a tény, hogy a központi csatornába, szűk mérete miatt, a fehérjék csak teljesen kitekeredett állapotban juthatnak be. Röntgendiffrakciós szerkezetvizsgálati adatokon túl kísérletes megfigyelések is bizonyítják, hogy a fehérjeláncnak először teljesen ki kell tekerednie ahhoz, hogy a 20S proteaszóma szubsztrátumként elfogadja. Kimutatták például, hogy a 14 aminosav hosszúságú szomatosztatint, melyben egy diszulfid-híd másodlagos szerkezetet rögzít, csak a diszulfid-híd redukciója után képes a 20S proteaszóma elhasítani [5].

A 20S proteaszóma egy treonin-proteáz. A β -alegységek *N*-terminális treoninjai a központi katalitikus kamrába benyúlva, az *N*-terminális nukleofil hidrolázokra általánosságban jellemző, egyetlen oldalcsoportból álló, katalitikus centrumot alkotnak [6,7]. Mutációs és kémiai módosítási kísérletek bizonyították, hogy a 20S proteaszóma mindhárom proteolitikus aktivitásáért (savanyú-, bázikus- és hidrofób-aminosavak mellett történő lánchasítás) a β -alegységek *N*-terminális treoninjai, mint aktív centrumok felelősek.

A 20S proteaszóma – 3 különböző proteolitikus aktivitása következtében – szubsztrátumait aminosavszekvencia szempontjából random módon hasítja. Érdekes módon, a random hasítás ellenére, a bontási termékek lánchossza nagyon szűk mérettar-

ományba esik, átlagosan 7–9 aminosav hosszúságúak. Ennek alapján feltételezzük, hogy egy belső „molekuláris vonalzó” határozza meg a hasítási pontokat. Röntgendiffrakciós szerkezetvizsgálati adatok szerint a centrális kamrában két szomszédos aktív centrum 2,8 nm távolságban helyezkedik el egymástól, s ez egy teljesen kitekeredett fehérjelánc esetén hepta- vagy oktapeptid hasítási terméket eredményezhet. Feltételezzük, hogy ez az elrendeződés a „molekuláris vonalzó” alapja. Ma már egyértelműen igazolt, hogy a 20S proteaszóma állítja elő azokat az immunkompetens peptideket, amelyek az MHC I komplex felszínén kerülnek bemutatásra az immunválasz kialakulásának kezdeti lépéseiben [8]. Miután az immunválasz evolutionárisan sokkal később alakult ki mint a 20S proteaszóma, nyilvánvaló, hogy az MHC I komplex evolúciójában fontos szerepet játszott a proteaszóma által termelt, rögzített lánchosszúságú fehérjedegradációs termékek jelenléte [9]. Az evolúciós kapcsoltág fordítva is működött. Az immunrendszer speciális peptidszükségeit a 20S proteaszóma úgy járult hozzá, hogy bizonyos β -alegységeinek olyan variánsait alakította ki, melyek tökéletesebben teljesítik az MHC I komplex speciális peptidszükségletét. Ezek a speciális β -alegységek γ -interferon indukció hatására expresszálódnak, kiszorítják a 20S proteaszómából konstitutív homológjukat, és az így módosított proteaszóma optimálisabban képes szolgálni az immunprezentáció peptidigényeit [10].

A 20S proteaszóma, multikatalitikus proteáz aktiválása következtében, minden olyan fehérjét, amely a centrális nanokompartmentjébe bekerül, válogatás nélkül peptidekké degradál. Az evolúció kettős biztosítású rendszert fejlesztett ki a bontásra szánt fehérjék szelekciójára: (1) Fehérjékben megtalálható speciális „degradációs jelek” felismerésével egy enzimkaskád poszt szintetikus módon módosítja a bontásra szánt fehérjét. E módosítás során több ubiquitin molekula kötődik kovalensen a bontásra kiválasztott fehérjéhez. (2) A multiubiquitinált fehérjéket a 26S proteaszóma regulátor szubkomplexuma ismeri fel, és továbbítja a katalitikus szubkomplexum, a 20S proteaszóma belsejébe. A regulátor komplex kizárólag csak multiubiquitinált fehérjéket képes megkötni és továbbítani a 20S proteaszóma felé.

A regulátor komplex szerkezetére és működési mechanizmusára vonatkozó ismereteink messze

elmaradtak attól az apró részletekre is kiterjedő molekuláris képtől, amellyel ma már a 20S proteaszómát jellemezni tudjuk. Ennek döntően két oka van: (1) a regulátor komplex jóval labilisabb struktúra, ezért tisztítása és funkcionális integritásának megtartása sokkal nehezebb feladat; (2) eddig nem sikerült megtalálni a regulátor komplex azon ősi – funkciójában azonos, de szerkezetében jóval egyszerűbb – formáját, amely a 20S proteaszóma esetében a szerkezet felderítésében óriási segítséget jelentett. A kilencvenes évek elején, amikor az intracelluláris proteolízis mechanizmusát *Drosophila melanogaster*-ben tanulmányozni kezdtünk, a regulátor komplex létét csak nyers fehérjeextraktumokban végezett, indirekt kísérletes megfigyelések alapján tételezték fel. Kimutatták, hogy vörösvérsejtek lizátumában egy hatalmas (26S ülepedési konstansú) ATP-függő proteolitikus aktivitás van, mely szubsztrátumként kizárólag multiubiquitinált fehérjéket fogad el [11,12]. A lizátumot anioncserélő kromatográfiával három frakcióra lehetett bontani, ezek mindegyike nélkülözhetetlen volt ehhez a speciális proteolitikus aktivitáshoz [13]. Csakhamar sikerült azonosítani a három frakció egyikének aktív komponensét, és kiderült, hogy az azonos a korábban már jól megismert multikatalitikus proteázzal, a 20S proteaszómával [14,15]. Miután a 20S proteaszóma alacsony koncentrációjú nátrium-dodecilszulfát jelenlétében (mely biztosította a szubsztrátfehérje letekeredését, valamint a központi csatorna bemeneti nyílásainak felnyitását) minden fehérjét elfogad szubsztrátumként, a multiubiquitinált fehérjék iránti szelektivitásért nyilvánvalóan az eritrocita lizátum másik két frakciójának valamelyike tehető felelőssé. Ezt a feltételezett specificitási faktort nevezték el regulátornak. *Drosophila melanogaster* embriók extraktumából nekünk sikerült először homogenitásig tisztítani a regulátort, melyről kiderült, hogy egy csaknem 20 alegységből álló multiprotein komplexum. ATP jelenlétében a regulátor komplexből és a 20S proteaszómából *in vitro* sikerült összeszerelni a funkcióképes és teljes szelektivitással rendelkező 26S proteaszómát [16].

A 20S proteaszóma funkcionális sajátosságait ismerve prediktálni lehet a regulátor komplex legfontosabb feladatait: nagy pontossággal fel kell ismernie a multiubiquitinált fehérjéket, azokat meg kell kötnie, magasabb rendű szerkezet nélküli lineáris molekulákká kell átalakítania, és végül be kell

táplálni azokat a 20S proteaszóma központi csatornájába. Ez utóbbi lépéshez természetesen fell kell nyitni a központi csatorna zárt bejáratait. Ez a bonyolult feladatsor érthetővé teszi a regulátor komplex összetett alegységszerkezetét és működésének ATP-függését. A biokémikus feladata ennek tükrében nyilvánvaló: meghatározni, hogy mely alegység(ek) felelős(ek) az egyes funkciókért, mi a molekuláris mechanizmusa az egyes lépéseknek, hogyan kooperálnak az alegységek a regulátor komplex működése során, és milyen külső illetve belső szabályozó mechanizmusok biztosítják a komplex szigorú szelektivitását.

Az ubiquitinált fehérjék felismeréséért felelős alegység(ek)nek nagy valószínűséggel a regulátor komplex felszínén, exponált pozícióban kell elhelyezkedni(ük). Immunoblott vizsgálataink során *Drosophila* embriókban egyetlen olyan regulátor komplex alegységet tudtunk kimutatni, mely mind szabad, mind pedig a regulátor komplexhez kötött állapotban előfordult. Elképzelhetőnek tartottuk, hogy az ubiquitinált fehérjék felismerése nem a regulátor komplex felszínén játszódik le, hanem a felismerő alegység állandó disszociáció-asszociáció folyamatában, szabad állapotban ismeri fel a célfehérjét, majd kötődik a regulátor komplexhez. Ezt az érdekesnek látszó alegységet (p54-es alegység) elsőként sikerült klónoznunk [17]. Közben Rechsteiner és munkacsoportja kimutatta, hogy az emberi regulátor komplexben egyetlen alegység képes egy *in vitro* ubiquitin kötési tesztben multiubiquitinált fehérjéket megkötni [18]. Ezt az alegységet az emberi [19], majd az *Arabidopsis* [20] regulátor komplexből sikerült klónozniuk, és a DNS szekvenciák összehasonlításakor kiderült, hogy azok, predikciónknak megfelelően, az általunk klónozott *Drosophila* p54 alegység homológjai. Az *in vitro* ubiquitin-kötési teszt felhasználásával ezután feltérképeztük a p54-es alegységen belül az ubiquitin felismeréséért és megkötéséért felelős domént [21]. A klónozott p54-es alegység különböző szakaszain deléciókat hoztunk létre, a deléciós származékokat baktériumban expresszáztattuk, és e rekombináns fehérjeszármazékokkal végzett *in vitro* ubiquitin-kötési tesztek segítségével az alegységen belül 2 ubiquitin-kötő domént sikerült azonosítani és térképezni. Mindkét doménban található két tökéletesen konzervált, hidrofób aminosavakban gazdag szekvenciareészlet, mely magasabb eukariótákban is tökéletesen konzervált, s mely feltételezhetően közvet-

lenül felelős az ubiquitin kötéséért. A p54-es alegység, *in vitro* ubiquitin-kötő tulajdonságát tekintve a 26S proteaszóma *in vivo* szelekciós képességével azonos módon viselkedik: preferenciálisan köti a multiubiquitinált fehérjéket.

A regulátor komplex szerkezetének felderítése érdekében limitált proteolízissel próbáltuk azonosítani a komplex felszínén, legexponáltabb pozícióban elhelyezkedő alegységeit [22]. Kimutattuk, hogy a regulátor komplexből tripszin vagy kimo-tripszin emésztéssel hat alegység szelektíve kihatározható, s e limitált proteolízis után egy proteáz-rezisztens szubkomplexum marad vissza. A p54-es ubiquitin-kötő alegység hasítható ki a regulátor komplexből a legalacsonyabb tripszin vagy kimo-tripszin koncentrációnál, ami alátámasztotta azon elképzelésünket, hogy ennek az alegységnek, funkciója miatt, exponált helyzetben kell lennie. A p50, p48A és p48B alegységek ugyancsak tökéletesen kihatározhatóak voltak a szabad regulátor komplexből tripszines vagy kimotripszines emésztéssel. *In vitro* rekonstruált 26S proteaszómában viszont ezek az alegységek tökéletesen védetté váltak, jelezve, hogy ezek az alegységek közvetlenül kapcsolódnak a 20S proteaszómához, a 26S proteaszómán belül a 20S proteaszóma beborítja ezeket az alegységeket, ezért elvesztik exponált pozíciójukat, és így proteolitikus emésztéssel szemben védetté válnak. A p97-es alegység, mely a szabad regulátor komplexben szintén tripszinérzékeny, a rekonstruált 26S proteaszómában részlegesen fedett állapotba kerül, s így a proteolitikus emésztés a polipeptid láncnak csak egy rövid darabját képes elhasítani, az alegység többi része tökéletesen védetté vált. Ezzel a módszerrel sikerült azonosítani a regulátor komplexben 4 alegységet, melyek a 20S proteaszómával kölcsönhatásba lépve részt vesznek a holokomplex kialakításában.

A regulátor komplex funkciójának megismerését alegységeinek klónozásától és szekvenenciaanalíziséig remélték. Éppen ezért nagy várakozás és kemény kompetíció folyt azért, hogy a legrészletesebben vizsgált fajokban (ember, élesztő, *Arabidopsis*, *Drosophila*) valamennyi alegység szekvenciája meghatározásra kerüljön. Poli akrilamid gélből kivágott polipeptid csíkok fehérje mikroszekvenálásával ezt a feladatot az emberi regulátor komplex esetében Dr. Rechsteiner munkacsoportjának [23], az élesztő regulátor komplexek esetében pedig Dr. Finley munkacsoportjának [24] sikerült megoldani. A

szekvencaanalízis adatai bizonyos értelemben csalódást eredményeztek. Bár sikerült megállapítani, hogy hat különböző alegységben megtalálható egy konzervált ATP-áz domén, mely strukturális alapot adott a 26S proteaszóma összeszerelődés és a proteolitikus folyamat ATP-függésére, de a szekvencaanalízis további értékelhető felvilágosítást nem nyújtott arra vonatkozóan, hogy miért ilyen bonyolult a regulátor komplex, mi az alegységek funkciója és milyen kooperáció alakul ki azok között. A klónozási munkák ilyen értelmű sikertelensége nyilvánvalóvá tette, hogy a regulátor komplex szerkezetének és működésének megismeréséhez új utakat kell keresni.

Az élesztő rendszer ragyogó genetikai manipulálhatósága csábítónak látszott az alegységek funkcióinak vizsgálatára. A mitotikus ciklineknek az M fázis során bekövetkező degradációját sikerült *in vitro* modellezni *Xenopus* petesejt extraktumban, és kimutatták, hogy ilyen körülmények között a degradáció a mitotikus ciklinek ubiquitinációja után következik be. Semmilyen adat nem bizonyította azonban, hogy a sejtciklus ezen nagyon fontos szabályozási lépésében *in vivo* is a 26S proteaszóma vesz részt. Ennek bizonyítására a genetikai interakció módszerét alkalmazva olyan élesztő mutánsokat kerestünk, melyek súlyosbítni tudják a *cdc 28* ciklinfüggő kináz hőmérséklet-érzékeny mutációit. Ha a 26S proteaszóma valóban részt vesz a mitotikus ciklinek degradációjában, akkor ebben a genetikai vizsgálati rendszerben 26S proteaszóma mutánsokat is ki kell tudni fogni. Az elképzelés helyesnek bizonyult: két olyan élesztő mutánst sikerült izolálni, melyek életképtelenek voltak *cdc 28^{ts}* genetikai háttérben már permisszív hőmérsékleten is [25]. Szekvencaanalízissel bizonyítottuk, hogy e két mutáció a regulátor komplex két alegységét érintette. E mutánsokban a mitotikus ciklinek degradációjának gátlása és a sejtsztódási ciklus leállása következett be. Ezek a kísérletek nem csak azt bizonyították, hogy *in vivo* a mitotikus ciklinek sejtciklusfüggő degradációjában a 26S proteaszóma részt vesz, hanem azt is, hogy ezt a szabályozott intracelluláris fehérjebontási lépést *in vivo* kizárólag csak a 26S proteaszóma tudja katalizálni.

Bár az elmúlt 2–3 évben, genetikai módszerek alkalmazásának köszönhetően, a regulátor komplex alegységeinek funkciójára vonatkozó ismereteink valami keveset gyarapodtak [26], még mindig nagyon messze vagyunk attól, hogy olyan mélységig is-

merjük működését, mint a 20S proteaszómaét. A funkció megismerésében felmerült akadályok ismét felértékeltek azokat a törekvéseket, melyek a regulátor komplex szerkezetének megismerését tűzték ki célul. Ennek a gondolatnak jegyében kezdtük el vizsgálni az egyes alegységeknek a komplexen belüli topográfiáját. Ha két alegység a komplexen belül szomszédos elhelyezkedésű és kellő térközelségben van egymáshoz, akkor alkalmasan választott bifunkcionális fehérje kereszt-kötőszerezettel kovalensen összeköthető. Alegység-specifikus monoklonális ellenanyagokkal a kereszt-kötött polipeptidek azonosíthatók, hiszen két alegység kereszt-kötése olyan fehérjeterméket eredményez, melynek elektroforetikus mobilitása kisebb mint a kereszt-kötésben részt vevő szabad alegységeké, ugyanakkor immunobloton mindkét alegységre specifikus monoklonális ellenanyaggal reakciót kell adnia. Ezzel a technikával eddig öt alegység szomszédos elhelyezkedését sikerült igazolnunk. Ezen túlmenően a módszer kiválóan alkalmas a regulátor komplex működését kísérő szerkezetváltozások megjelenítésére is. Kimutattuk, hogy a regulátor komplex és a 20S proteaszóma összeszerelődésekor, valamint egy ubiquitinált fehérje megjelenésekor a regulátor komplex több alegységének a partikulumon belüli topográfiája megváltozik. Korábban meglévő alegység–alegység kölcsönhatások megszűnnek, és teljesen újak alakulnak ki. E módszer alkalmazásával egy ubiquitinált fehérje útját reméljük végigkövetni a regulátor komplexbe történő bekötődése pillanatától a 20S proteaszóma csatornájába történő betáplálásig.

Összefoglalásként elmondhatjuk, hogy a regulátor komplex szerkezetének és működésének megismerésében egy hosszú és rögösnek látszó út legelején vagyunk. A struktúra és a funkció megismerését különösen nehézé teszi az a tény, hogy a regulátor komplex nem egy jól definiált enzimatisz aktivtást katalizál, hanem egy bonyolult, összerendezett eseményt valósít meg. Az esemény sor valameny nyi lépésének tanulmányozása új módszerek kidolgozását, komplex metodikai megközelítést igényel.

Irodalomjegyzék

- [1] Voges, D., Zwickel, P., Baumeister, W. (1999) *Annu. Rev. Biochem.*, **68**: 1015-1068.
- [2] Lupas, A., Flanagan, J.M., Tamura, T., Baumeister, W. (1997) *Trends Biochem. Sci.*, **22**: 399-404.
- [3] Dahlmann, B., Kopp, F., Kuehn, L., Niedel, B., Pfeifer, G., Hegerl, R., Baumeister, W. (1989) *FEBS Lett.*, **251**: 125-131.
- [4] Groll, M., Dityel, I., Löwe, J., Stock, D., Bochtler, M., Bartunik, H.D., Huber, R. (1997) *Nature*, **381**: 463-471.
- [5] Wenzel, T., Baumeister, W. (1995) *Nature Struct. Biol.*, **2**: 199-205.

- [6] Löwe, J., Stock, D., Jap, b., Zwickl, P., Baumeister, W., Huber, R. (1995) *Science*, **268**: 533-539.
- [7] Seemüller, E., Lupas, A., Stock, d., Löwe, J., Huber, R., Baumeister, W. (1995) *Science*, **268**: 579-582.
- [8] Goldberg, A.L., Gaczynska, M., Grant, E., Michalek, M., Rock, K.L. (1995) *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.*, **60**: 479-490.
- [9] Niedermann, G., Grimm, R., Geier, E., Maurer, M., Realini, C., Gartmann, C., Soll, J., Omura, S., Rechsteiner, M.C. Baumeister, W., Eichmann K. (1997) *J. Exp. Med.*, **186**: 209-220.
- [10] Heemels, M.T., Ploegh, H. (1995) *Annu. Rev. Biochem.*, **64**: 463-491.
- [11] Hershko, A., Ciechanover, A., (1992) *Annu. Rev. Biochem.*, **61**: 761-807.
- [12] Rechsteiner, M. (1991) *Cell*, **66**: 615-618.
- [13] Ganoth, D., Leshinsky, E., Eytan, E., Hershko, A. (1988) *J. Biol. Chem.*, **263**: 12412-12419.
- [14] Eytan, E., Ganoth, D., Armon, T., Hershko, A. (1989) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **86**: 7751-7755.
- [15] Driscoll, J., Goldberg, A.L. (1990) *J. Biol. Chem.*, **265**: 4789-4792.
- [16] Udvardy, A. (1993) *J. Biol. Chem.*, **268**: 9055-9062.
- [17] Haracska, L., Udvardy, A. (1995) *Eur. J. Biochem.*, **231**: 720-725.
- [18] Devereaux, Q., Ustrell, V., Pickart, C., Rechsteiner, M. (1994) *J. Biol. Chem.*, **269**: 7059-7061.
- [19] Ferrell, K., Devereaux, Q., van Nocker, S., Rechsteiner, M. (1996) *FEBS Lett.*, **381**: 143-148.
- [20] van Nocker, Devereaux, Q., Rechsteiner, M. Vierstra, R.D. (1996) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **93**: 856-860.
- [21] Haracska, L., Udvardy, A. (1997) *FEBS Lett.*, **412**: 331-336.
- [22] Haracska, L., Udvardy, A. (1996) *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **220**: 166-170.
- [23] Dubiel, W., Ferrell, K., Rechsteiner, M. (1995) *Mol. Biol. Rep.*, **21**: 27-34.
- [24] Glickman, M.H., Rubin, D.M., Fried, V.A., Finley, D. (1998) *Mol. Cell. Biol.*, **18**: 3149-3162.
- [25] Ghislain, M., Udvardy, A., Mann, C. (1993) *Nature*, **366**: 358-361.
- [26] Rubin, D.M., Glickman, M.H., Larsen, C.N., Dhruvakumar, S., Finley, D. (1998) *EMBO J.*, **17**: 4909-4919.

ÁLLÁSHIRDETÉS

A MTA SzBK Enzimológiai Intézetének Funkcionális genomikai kutatócsoportja

(csoportvezető Patthy László, 1113 Budapest, Karolina út 29., patthy@enzim.hu)

pályakezdő, vagy néhány éves gyakorlattal rendelkező diplomás **biológusokat** és **informatikusokat** keres bioinformatikai kutatómunkára. A felvétel alapfeltétele az angol nyelvtudás.

A jelentkezők postai és e-mail címmel ellátott önéletrajzukat 2000. július 31-ig juttassák el a fenti címre.

EGYESÜLETI HÍREK

A Magyar Köztársaság Elnöke 2000. március 15. alkalmából a legmagasabb állami elismeréssel,

Széchenyi-díjjal tüntette ki egyesületünk három tagját:

Balázs Ervin akadémikust,

a Mezőgazdasági Biotechnológiai Kutatóközpont főigazgatóját

a molekuláris növénykórtan, a növényvirológia és a növényi géntechnológiai kutatások terén elért kimagasló tudományos és gyakorlati eredményeiért;

Kadlaczky Gyulát, a biológiai tudomány doktorát,

a MTA Szegedi Biológiai Központ Genetikai Intézet tudományos tanácsadóját

a kromoszómakutatás területén elért, világviszonylatban is jelentős új eredményekért;

Patthy László akadémikust,

a MTA Szegedi Biológiai Központ Enzimológiai Intézet kutatóprofesszorát és igazgatóhelyettesét

a biológiailag fontos fehérjék szerkezetkutatásában elért kísérleti eredményeiért és a fehérjeevolúció terén új utakat nyitó elméleti munkásságáért.

A Magyar Biokémiai Egyesület nevében szívből gratulálunk és további eredményes munkát kívánunk a kitüntetetteknek.

A telomeráz: szerkezet, működés és klinikai alkalmazások

Telomerase: structure, function and clinical applications

Andreas Sandquist

Semmelweis Egyetem, Orvosi Biokémiai Intézet,
1444 Budapest, Pf. 262

Összefoglalás

A telomer a lineáris kromoszómák végén található hattagú dezoxi-ribonukleotid ismétlődésekből (a humán szekvencia **TTAGGG**) felépülő DNS-szakasz. Feladata a replikáció során bekövetkező DNS-rövidülésből adódó komplikációk kivédése. A telomeráz a telomer szekvenciák szintéziséért felelős enzim, melynek más, a sejtosztódáshoz kapcsolódó szerepe is lehet. Gyakran osztódó sejtekben – pl. csírasejtekben, őssejtekben, haj folliculus sejtekben, tumorsejtekben és talán a májsejtekben is – expresszálódik. Ezen sejtek az átlagnál többször osztódhatnak, és ezen tulajdonságuk korrelál a telomeráz expressziójával. Jelen közleményben azon irodalmi eredményeket összegzem, melyek szerint a telomeráznak szerepe lehet sejtek immortalizációjában, és a telomeráz enzimaktivitás mérésének, gátlásának klinikai jelentősége is lehet.

A. Sandquist

Semmelweis University, Institute of Medical Biochemistry, H-1444 Budapest, POB 262, Hungary

Summary

Telomeres are hexameric repeats of deoxynucleotides (**TTAGGG** in humans) at the ends of linear chromosomes. Their function is to prevent unwanted consequences of DNA strand shortening during replication. Telomerase is an enzyme responsible for elongating telomeres, proposed to be an important part of the mitotic clock of cells and found in cells known to divide frequently, e.g. germ cell lineage [1–5] and stem cell lineage including hematopoietic stem cells [2], cancer cells [6–8], gastrointestinal crypt cells, hair follicles [9] and perhaps liver cells [10]. These cells show an extended number of possible cell divisions and a transient expression of telomerase [11]. Some of the latest findings are discussed, suggesting that telomerase is not only important for cell immortalization but it may also have some clinical applications.

What does telomerase do?

All the nuclei of somatic cells in our body contain the same DNA, consisting of 46 chromosomes. Chromosomes are composed of two intertwined DNA strands, that lie antiparallel to each other. Each strand has a 3' end and a 5' end. When the chromosomes are replicated, the replicative complex containing the DNA dependent DNA polymerase copies both strands, producing new strands in a 5' to 3' direction, while reading the original DNA strand in 3' to 5' direction. While one of the strands is synthesized continuously (the leading strand), the other is joined together from small pieces (the lagging strand), called Okazaki fragments. When DNA polymerase starts replication at the 5' end, it needs an attachment point. This attachment point consists of ribonucleic acids (RNA) and form the first part of the new 5' end. This is called a primer and since it is not made up

of DNA but of RNA, it is later degraded when it has served its purpose as an attachment point. Because the DNA polymerase complex copies the two strands with a phase shift to each other, the 5' end of the lagging strand will be shortened. It has been estimated that about 200 basepairs (bp) are lost with every cell division [12]. This does not cause an immediate problem since each chromosome terminates in a telomere, a structure consisting of thousands of redundant nucleotides [12]. However, this telomere is slowly becoming shorter as the cell continues to divide, and after about 50 to 55 cell divisions, genetic information is lost and the cells senescence and die [11, 12]. This mitotic limit is called the Hayflick limit. The function of telomeres thus is to protect the ends of chromosomes, and when they are lost, the chromosomes are vulnerable to mutations and end to end fusion, leading to cell death. It is also thought that telomeres are

the structures limiting the lifespan of cells. Consistent with this idea is the finding that telomeres have been found to be shorter in older cells than in younger ones [13], implying that they are indeed lost as cells age. An increasing amount of chromosomal end to end fusion has also been reported in older cells with short telomeres suggesting that DNA damage occurs as telomeres shorten. If we assume that telomeres are the structures limiting the lifespan of cells, and that they are shortened with every cell division, then immortal cells must have found a way to maintain their telomeric length, despite their constant progressive loss during continued cell division. The enzyme that is responsible for maintaining the length of telomeres is called telomerase.

The structure of telomerase

Telomerase is coded for by three genes, two coding for the two polypeptide parts, and one making the RNA part. The secondary structure of the RNA part of *Tetrahymena* telomerase contains a pseudoknot and has three stem-loops. The template region of the telomerase RNA can be dissected into two functionally separable subdomains, employed in primer alignment and primer extension [14–16]. The contributions of different residues of the template to these two functions have been studied in detail with the *Tetrahymena* telomerase RNA. These experiments have shown that one end of the RNA template (3'-AAC) serves to align the telomeric DNA primer for the extension step, via base-pairing between the 3' terminus of the primer and a portion of the template. Subsequent elongation occurs by copying the remaining six residues onto this telomeric end. These first round of products can be further elongated if the new telomeric terminus is translocated back to the primer alignment

site, so that the primer is repositioned for another round of synthesis. Although, the *Tetrahymena* enzyme is capable of multiple rounds of elongation from the same telomeric primer [17], a processive mode of elongation is not exhibited by all telomerases [16, 18]. Additional structural features include a highly conserved stem I, thought to establish the superstructure of the RNA. A pseudoknot and a set of stem-loop structures that could contribute to telomerase assembly and/or function by providing potential telomerase protein binding domains have also been shown. Probing the native RNA structure through chemical modifications of the *Tetrahymena* telomerase ribonucleic protein complex have provided data consistent with the proposed structural model [19, 20]. Functional support for a conserved RNA structure has also come from cross-species swap experiments [21, 22]. One caveat with the model is that it is a static structure, which contrasts with the conformational change that presumably occurs in response to repositioning of the primer relative to the template as telomeric DNA synthesis proceeds. Lingner *et al.* have proposed that a conversion between the conserved pseudoknot and the stem-loop III structure could serve as a conformational switch, and structural probing data are consistent with formation of the pseudoknot when the template is unoccupied [20].

The catalytic subunit of telomerase is a reverse transcriptase

The dependence of telomerase upon RNA formally defined the enzyme as a specialized type of reverse transcriptase. The discovery of the transcriptase called human Telomerase Reverse Transcriptase subunit (hTERT), related to known reverse transcriptases by both amino acid sequence and presumably by evolution. However, despite the overall similarities with RNA dependent polymerases, including the three aspartate residues required for enzyme catalysis, telomerases from disparate organisms are more related to one another than to other polymerases and thus appear to form a distinct subgroup [23, 24]. Several features distinguish telomerase reverse transcriptases, such as a unique region of sequence conservation termed the "T motif", as well as a large amino-terminal basic domain [24, 25]. These, and other structural differences between telomerases and conventional reverse transcriptases, may be responsible for the mechanistic differences between this enzyme and

Andreas Sandquist came from Stockholm, Sweden. After finishing College International in Budapest, he continued his studies at SOTE, where he is presently in his sixth year. His diploma work focused on telomerase, and this paper is a continuation of that work, under the guidance of Dr. Pál I. Bauer (Department of Medical Biochemistry, Semmelweis University).



conventional reverse transcriptases. Whereas conventional reverse transcriptases are capable of copying long stretches of RNA molecules, the catalytic reaction of telomerase differs in that it is restricted to using only a small portion of its RNA subunit as a template, with the borders of the telomerase RNA template region highly defined.

Potential additional components of telomerase

It is likely that telomerase, like most other polymerases, consists of a core enzyme associated with other factors to form a holoenzyme complex. These factors may provide critical roles, such as recruiting and regulating the interactions of telomerase with the telomere. Other holoenzyme components may modulate enzyme activity, such as processing of the stabilisation or dissociation of primer/template interactions. Candidates for additional telomerase subunits were identified by biochemical fractionation of telomerase from *Tetrahymena*. Two proteins, p80 and p95, were recovered by copurification with enzyme activity and telomerase RNA. They have biochemical properties consistent with roles in recognition of the DNA substrate and interaction with the telomerase RNA [26, 27]. Mammalian homologues of p80 have also been identified as telomerase associated proteins [28, 29], although a mammalian p95 homologue has not been seen. The human p80 analogue forming a complex with the hTRT can be observed with the purified enzyme [26].

Interactions between telomerase and proteins that protect the telomere

Human telomeres are composed of a long array of **TTAGGG** repeats that form a nucleoprotein complex together with some proteins. In parallel with the characterization of telomerase, identification of the proteins responsible for providing the protective cap function of telomeres has been an area of intense investigations. These capping proteins also have the potential to interact, either directly or indirectly, with telomerase and regulate its activity. The first single strand end binding proteins to be characterized in detail have, like telomerase, been recovered from the ciliates. These activities, best studied in *Oxytrichia* and *Euplotes*, bind tenaciously to single stranded telomeric repeats and are terminus-specific *in vivo* and *in vitro* [30]. Physical evidence supporting the hypothesis that these pro-

teins form a protective structure is the resistance of bound telomeric DNA to nuclease digestion and chemical modification [31, 32]. These proteins also have the potential to interact or compete with telomerase, regulating its activity, but the limitations of ciliate genetics have prevented an *in vivo* test of either proposed role. In yeast, both *in vivo* and *in vitro* data suggest a function at the telomeric terminus for a single stranded telomeric DNA binding protein Cdc 13. First identified in Hartwell's cell division cycle collection of mutants [33], the absence of Cdc 13 function results in catastrophic and immediate loss of sequences from the telomere [34]. Consistent with a role in maintaining telomere integrity, Cdc 13 binds single strand telomeric DNA *in vitro* [35, 36]. The function of Cdc 13 goes beyond telomere protection: there is a possibility of a complex regulatory interaction with telomerase as well. Cdc 13 deficient cells exhibit the same characteristics as do telomerase deficient cells [35, 37], although enzyme activity is still present *in vitro* [38]. This has led to the model that Cdc 13 plays a dual role at the telomere: it not only provides end-binding protection, but has a separate role in positively regulating access of telomerase to the chromosomal terminus [35]. The phenotypes of yet a third type of mutation in Cdc 13, which results in greatly elongated telomeres, argue that Cdc 13 also mediates, not only positive regulation, but also negative regulation of telomere length. This initial analysis of Cdc 13 has already provided a picture of a protein that, in its proposed position at the chromosomal terminus, participates in an intricate set of interactions involving both telomere length maintenance and telomere protection. Although proteins that bind to the very terminus are the most logical candidates for providing the "cap", recent work from the de Lange laboratory has provided striking evidence that proteins bound to the duplex portion of the telomere play a pivotal role in protecting chromosomal ends from fusing [39]. The two **TTAGGG** repeat binding factors, TRF1 and TRF2, have been characterised previously in human cells [40–42]. TRF1 is a ubiquitously expressed protein, related to the protooncogene Myb, that is present at telomeres throughout the cell cycle. TRF1 is proposed to be an inhibitor of telomerase, acting in cis to limit the elongation of individual chromosomal ends. TRF1 may in turn be regulated by a protein called Tankyrase, which is located to human telomeres and proposed to inhibit TRF1.

Tankyrase shows structural and functional similarities to Poly (ADP-Ribose) Polymerase (PARP). ADP-ribosylation of TRF1 diminished its ability to bind to telomeric DNA *in vitro*, suggesting that telomere function in human cells is regulated by poly ADP-ribosylation [43]. TRF1 binds to DNA as a dimer, using a large conserved domain near the N-terminus of the protein for TRF1-TRF1 interaction. TRF1 dimers were found to require both Myb repeats for the formation of a stable complex with DNA, indicating a parallel between the DNA binding mode of TRF1 and other Myb related proteins. Furthermore TRF1 was found to bend its telomeric site to an angle of -120 degrees, indicating a possible direct effect on telomeric function [44].

TRF2 has a similar Myb motif, also binds human duplex telomeric repeats *in vitro*, but is distinguished from TRF1 by its N-terminal [41, 42]. Human cells deficient in TRF2 showed loss of terminal single strand 3' overhangs, with an accompanying sharp increase in the frequency of end to end chromosome fusions [39]. Although broken chromosomes can induce apoptosis, natural chromosomal ends (telomeres) do not trigger this response. A possible explanation could be the suppression of apoptosis by TRF2. Inhibition of TRF2 binding resulted in apoptosis in a subset of mammalian cell types. The response was mediated by p53, consistent with activation of DNA damage checkpoint. Apoptosis was not due to rupture of dicentric chromosomes by end to end fusion, indicating that telomeres lacking TRF2 directly signal apoptosis, possibly because they resemble damaged DNA [45]. The characterization of a number of telomerase associated proteins promises to extend studies of the telomerase holoenzyme. The identification of these proteins will allow to tackle the next challenges: the precise mechanism of telomerase catalysis and understanding how it is regulated.

Results that suggest that telomerase extends cellular lifespan

Telomerase has been found to be active in embryonic cells, stem cells [1–5], gastrointestinal crypt cells, hair follicles [9], perhaps liver cells [10] and most (85%) tumor cells [12], all known for their apparent unlimited ability to divide. Could then the maintenance of telomeres protect the cells from senescence and death? To find out, a research team lead by S. Harley managed to activate telomerase

in retinal pigment epithelial cells (RPE) and human fibroblast cells (hFB). Clones transfected with telomerase exceeded the mean lifespan of telomerase negative clones by about 20 doublings. Similar results were obtained with human vascular endothelial cells and BJ fibroblasts [54]. Thus it would seem like expression of functional telomerase in normal cells leads to elongation of telomeres which extends lifespan. Although the long term effects of telomerase expression on telomere maintenance and the lifespan of these cells remain to be determined in studies of longer duration.

Clinical applications of telomerase

Since cellular ageing is believed to be responsible for many ailments in the elderly, many of these problems perhaps could be treated if telomerase could be added to certain cell cultures in order to promote growth, e.g. endothelial cells could be cultured and be used to replace cells damaged by atherosclerosis. Research and pharmaceutical companies could use cells with long lives that could be studied for long periods of time, or made to produce genetically engineered products in large quantities and for a long time. It could also give the possibility to grow tissues and organs without being limited by replicative senescence, as has been the case until now [11]. Perhaps the most visible sign of ageing, is skin ageing, which has become subject to extensive research. Chondrocytes of joints in osteoarthritis could be made to live longer. Glial cells in the central nervous system, giving them a better possibility to protect and serve the nondividing nerve cells in e.g. dementia.

What about cancer?

Elizabeth Finkel estimates that about 85% of cancer cells contain telomerase [12]. In cancer cells, Kondo and Tanaka [46] managed to produce one way of telomerase depletion by transfecting an antisense vector against the human telomerase RNA into human glioma cells. After 30 divisions, apoptotic cell death was morphologically demonstrated in about 40% of cells from telomerase negative clones over a period of one week. The mechanisms by which some telomerase depleted clones escaped apoptosis is unclear. However their DNA synthesis, invasive metastatic capacity and tumorigenicity in nude mice were significantly reduced. These surviving cells demonstrated characteristics

consistent with a more differentiated state. These data show that treatment of glioma cells with anti-sense telomerase oligonucleotides inhibits telomerase activity and subsequently induces either apoptosis or differentiation. Regulation of these two distinct pathways may be dependent on the expression of pro-ICE and CDKI p27. With this new study, they propose that inhibition of telomerase might represent a promising strategy for treating malignant gliomas. More recently, HeLa cells transfected with an antisense human telomerase were found to lose telomeric DNA and die after 23 to 26 doublings [46]. It has also been shown that telomerase is transcriptionally regulated by myc and also by reversible phosphorylation. On the other hand, Weinberg *et al.* [55] proved that telomerase activity might be involved in the transcription of primary cells when the tumor suppressor ink4 is knocked out by genetic manipulations.

Telomerase as a tumor marker

The ability to detect telomerase from very small samples might increase its utility as a marker. Fine needle aspirates can be used to assay telomerase from very few cells. In some cases, even a few cells [47–49] obtained from an oral rinse have been used to detect head and neck squamous cell carcinomas [50] and exfoliative cells from urine or colonic washes have been used to detect bladder and colonic cancer, respectively [51–53]. If it can be documented that it has practical value in diagnosis in at least some cancers, then the recent boom in clinical telomerase research will have served a very useful purpose.

References

- [1] Kim, NW., Piatyszek, MA., Prowse, KR., Harley, CB., West, MD., Ho, PL., Coriello, GM., Wright, WE., Weinrich, SL., Shay, JW. (1994) *Science*, **266**: 2011–2015.
- [2] Chiu, CP., Dragowska, W., Kim, NW., Vaziri, H., Yui, J., Thomas, TE., Harley, CB., Lansdorf, PH. (1996) *Stem Cells*, **14**: 239–248.
- [3] Bodnar, A., Kim, NW., Effros, RB., Chiu, C-P. (1996) *Exp. Cell Res.*, **228**: 58–64.
- [4] Wright, WE., Piatyszek, MA., Rainey, WE., Byrd, W., Shay, JJ. (1996) *Dev. Genetics*, **18**: 173–179.
- [5] Engelhardt, M., Kumar, R., Albanell, J., Pettengell, R., Han, W., Moore, MA. (1997) *Blood*, **90**: 182–193.
- [6] Counter, CM., Hirte, HW., Bacchetti, S. and Harley, CB. (1994) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **91**: 2900–2904.
- [7] Harley, CB., Kim, NW., Prowse, KR., Weinrich, SL., Hirsch, KS., West, MP., Bacchetti, S., Hirte, HW., Counter, CM., Greider, CW. (1994) *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.*, **59**: 307–315.
- [8] Shay, JW., Gazdar, AF. (1997) *J Clin Pathol.*, **50**: 106–109.
- [9] Ramirez, RD., Wright, WE., Shay, JW, Taylor, RS. (1997) *J. Invest. Dermatol.*, **108**: 113–117.
- [10] Shay, JW, Bacchetti S. (1997) *Eur. J. Cancer.*, **33**: 787–791.
- [11] Fossel, M. (1998) *JAMA*, **279**: 1732–1735.
- [12] Finkel, E. (1998) *The Lancet*, **351**: 1186–1192.
- [13] Greider, CW. (1998) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **95**: 90–92.
- [14] Autexier, C., Greider CW. (1995) *Genes and Dev.*, **9**: 2227–2239.
- [15] Gilley, D., Blackburn, EH. (1996) *Mol. Cell. Biol.*, **16**: 66–75.
- [16] Prescott, J., Blackburn, EH. (1997) *Genes and Dev.*, **11**: 528–540.
- [17] Greider, CW. (1991) *Mol. Cell. Biol.*, **11**: 4572–4580.
- [18] Prowse, KR., Avilion, AA., Greider, CW. (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **90**: 1493–1497.
- [19] Bhattacharya, A., Blackburn, EH. (1994) *EMBO J.*, **13**: 5721–5723.
- [20] Zaug, AJ., Cech, TR. (1995) *RNA*, **1**: 363–74.
- [21] Bhattacharya, A., Blackburn, EH. (1997) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **94**: 2823–2827.
- [22] McCormick-Graham, M., Haynes, WJ., Romero, EP. (1997) *EMBO J.*, **16**: 3233–3242.
- [23] Eickbush, TH. (1997) *Science*, **277**: 911–912.
- [24] Nakamura, TM., Morin, GB., Chapman, KB., Weinrich, SL., Andrews, WH., Lingner, J., Harley, CB, and Cech, TR. (1997) *Science*, **277**: 955–959.
- [25] Lingner, J., Hughes, TR., Shevchenko, A., Mann, M., Lundblad, V., Cech, TR. (1997) *Science*, **276**: 561–567.
- [26] Collins, K., Kobaayachi, K., Greider, CW. (1995) *Cell*, **81**: 677–686.
- [27] Gandhi, L., Collins, K. (1998) *Genes and Dev.*, **12**: 721–733.
- [28] Harrington, L., McPhail, T., Mar, V., Zhou, W., Oulton, R., Bass, MB., Arruda, I., Robinson, MO. (1997) *Science*, **275**: 973–977.
- [29] Nakayama, J., Saito, M., Nakamura, H., Matsuura, A., Ishikawa, F. (1997) *Cell*, **88**: 875–884.
- [30] Fang, G. and Cech, TR. (1995) In *Telomeres* (ed. EH Blackburn and CW Greider), 69–105. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY.
- [31] Gottschling, D., Zakian, V. (1986) *Cell*, **47**: 195–205.
- [32] Price, CM., Cech, TR. (1987) *Genes and Dev.*, **1**: 783–793.
- [33] Hartwell, L., Smith, D. (1985) *Genetics*, **110**: 381–395.
- [34] Garvik, B., Carson, M., Hartwell, L. (1995) *Mol. Cell. Biol.*, **15**: 6128–6138.
- [35] Nugent, CI., Hughes, TR., Lue, NF., Lundblad, V. (1996) *Science*, **274**: 249–252.
- [36] Lin, JJ., Zakian, VA. (1996) *Proc. Natl. Acad. Sci. US.*, **93**: 13760–13765.
- [37] Lendvay, TS., Morris, DK., Sah, J., Balasubramanian, B., Lundblad, V. (1996) *Genetics*, **144**: 1399–1412.
- [38] Lingner, J., Cech, TR., Hughes, TR., Lundblad, V. (1997) *Proc. Natl. Acad. Sci. US.*, **94**: 11190–11195.
- [39] van Steensel, B., Smogorzaska, A., de Lange, T. (1998) *Cell*, **92**: 401–413.
- [40] Chong, L., van Steensel, B., Broccoli, D., Erdjument-Bromage, H., Hanish, J., Tempst, P., de Lange, T. (1995) *Science*, **270**: 1663–1667.
- [41] Bilaud, T., Brun, C., Ancelin, K., Koering, CE., Laroche, T. and Gilson, E. (1997) *Nature Genet.*, **17**: 236–239.
- [42] Broccoli, D., Smogorzewska, D., Chong, L. and de Lange, T. (1997) *Nature Genet.*, **17**: 231–235.
- [43] Smith, S., Giriat, I., Schmitt, A., de Lange, T. (1998) *Science*, **282** (5393), 1484–7.
- [44] Bianchi, A., Smith, S., Chong, L., Elias, P., de Lange, T. (1997) *EMBO J.*, **16**(7), 1785–94.
- [45] Karlseder, J., Broccoli, D., Dai, Y., Hardy, S., de Lange, T. (1999) *Science*, **283**: 1321–1325.
- [46] Kondo, S., Tanaka, Y., Kondo, Y., Hitomi, M., Barnett, GH., Ishiyaka, Y., Liu, J., Haqqi, T., Nishiyama, A., Villeponteau, B., Cowell, JW., Barna, BP. (1998) *The FASEB Journal*, **12** July, 801–811.
- [47] Nakashio, R., Kitamoto, M., Tahara, H., Nakanishi, T., Ide, T., Kajiyama, G. (1997) *Int. J. Cancer*, **74**: 141–147.
- [48] Hiyama, E., Gollahon, L., Kataoka, T., Kuroi, K., Yokoyama, T., Gazdar, A F., Piatyszek, MA., Shay, JW. (1996). *J. Natl. Cancer Inst.*, **88**: 116–122.
- [49] Haugen, BR., Nawaz, S., Markham, N., Hashizumi, T., Shroyer, AL., Werness, B., Schrover, KR. (1997). *Thyroid*, **7**: 337–342.
- [50] Califano, J., Ahrendts, A., Meininger, G., Westra, WH., Koch, W M., Sidransky, D. (1996) *Cancer Res.*, **56**: 5720–5722.
- [51] Yoshida, K., Sugino, T., Goodison, S., Warren, B F., Nolan, D., Wadsworth, S., Mortensen, NJ., Toge, T., Tahara, E., Tarin, D. (1997). *Br. J Cancer*, **75**: 548–553.
- [52] Yoshida, K., Suino, T., Tahara, H., Woodman, A., Bolodeoku, J., Nargund, V., Fellows, G., Goodison, S., Tahara, E., Tarin, D. (1997) *Cancer*, **79**: 362–369.
- [53] Kinoshita, H., Ogawa, O., Takehi, Y., Mishina, M., Mitsumori, K., Itoh, N., Yamada, H., Terachi, T., Yoshida, O. (1997). *J. Natl. Cancer Inst.*, **89**: 724–730.
- [54] Bodnar, AM., Ouellette, M., Frolkis, M., Holt, SE., Chiu, CP., Morin, GB., Harley, CB., Shay, JW., Lichtstienner, S., Wright, WE. (1998) *Science*, **279**: 349–352.
- [55] Hahn, WC., Steward, SA., Brooks, MW., York, SG., Eaton, E., Kurachi, A., Beijersbergen, RL., Knoll, JH., Meyerson, H., Weinberg, RA. (1999) *Nat. Med.*, **10**: 1164–1170.

Gondolatok a génmódosított élelmiszerek kapcsán kialakult vitáról

Magyarországon – mint a világ más országaiban is – heves viták dúlnak a génmódosítás hívei és ellenzői között. Nemcsak a napi sajtóban, televízióban, újságokban, de tudományos szaklapokban is vitacikkek és más publicisztikai írások jelennek meg a génmódosítás mellett és ellen. Így a *Biokémia* 1999. júniusi számával beindított egy tudományos vitasorozatot a géntechnológia szerepéről, s ebbe később a *Magyar Tudomány* is bekapcsolódott. E vita jelentős részét elkerülhetetlenül a Rowett Kutatóintézetben (*Rowett Research Institute*) 1995 és 1998 között a génmódosított (GM) burgonyával végzett élelmiszer-tudományos vizsgálataink, s ezeknek a jelentősége és vélt hibái képezték és képezik még most is. A történet elemei közismertek és nyomtatásban is megjelentek [1,2].

Ezt az eszmeifuttatást nem annak szántam, hogy részletekbe menően aláhúzzam azokat a különböző tollakból származó tudományos érveket, következtetéseket és gondolatokat, amelyekkel egyetérték, vagy hogy megcáfoljam azokat, amelyeket hibásnak tartok e vitasorozatban. A legtöbb téves adatot és nézetet már különben is kijavították azon tudóstársaim [3–5], akik vették maguknak a fáradságot, elolvasták és analizálták a GM-burgonyával végzett munkánk adatait, melyeket részint mi magunk publikáltunk a *Lancet* folyóiratban [6], részint a Rowett Kutatóintézet igazgatója – jogainkat semmibe véve és minden ellenkezésem dacára – az interneten közzétett. Ehelyütt legfeljebb csak bizonyos tárgyi tévedésekre kell rámutatnom, ám e cikkben számomra a legfontosabb az, hogy néhány gondolatot felvessek, melyeket fontosnak vélek a vitával és résztvevőivel kapcsolatban, és döntőnek tartok a génmódosítás jelentőségének és jövőjének megítélésében.

A vita

Az egyik legfontosabb és állandóan visszatérő reakció a génmódosítás mellett kardoskodó tudósok írásaiban a már paranoia határát súroló panaszkodás a média ellen. Nem teljesen érthető érveik szerint valamilyen összeesküvés zajlik az újságokban és a televízióban a génmódosított élelmiszerek ellen. A csúcspontot ebben egy márciusi angol tv-műsor, „*The Rise and Fall of GM*” jelentette, amelyben a program szerkesztői szerint a génmódosítás „bukását” és az emiatt bekövet-

kező, százmilliókat sújtó éhínséget a zöldek és a média torzításai idézték elő, továbbá az, hogy a telt hasú nyugati értelmiség elzárkózik ettől a potenciálisan világmegváltó technológiától. Kétségtelen, hogy a különböző zöld NGO-k sosem titkolták, hogy ellenzik a GM-technológia bevezetését, és ellene – a demokratikus államrend által számukra biztosított jogok alapján – minden eszközzel küzdeni fognak. De az a beállítás, hogy a zöldek ilyen nagy hatalommal rendelkeznének, már majdnem nevetséges túlzás: a multinacionális biotechnológiai vállalatok szervezettsége és pénzmilliói mellett a zöldek még labdába sem rúghatnak. A Monsanto cég például 1998-ban egymillió angol fontot szánt angliai hirdetési kampánya finanszírozására. Az eredmény siralmas volt: a kampány végén a GM-technológia ellenzőinek a száma – nemhogy csökkent volna – jelentősen megnőtt. A többi biotechnológiai vállalat vádolta is a Monsanto-t, hogy túl agresszív és nem odavaló érveket használtak – a kampány bukásáért így nem a média volt a felelős. Az Edinburghban 2000 februárjában tartott OECD-konferencia egyik érdekes észrevétele is az volt, hogy az angol közvélemény reakciója (és más európai országoké is) a GM-élelmiszerek ellen nem a média, a zöldek vagy „*maverick*” tudósok bűne, hanem maguk a biotechnológiai vállalatok és tudósai a felelősek önnön „rossz sajtójukért”. Nem lehet csodálkozni az emberek elutasító magatartásán, hiszen a biotechnológiai vállalatok PR gurui nem magyaráztak semmit, csak elintézték a közönség tájékoztatását egy frázissal: mindenki legyen nyugodt, mert a GM-élelmiszereket vagy a vállalatok maguk, vagy pedig az FDA (az Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerellenőrzési Hivatala) részletesen és minden más élelmiszernél tökéletesebben megvizsgálták, és abszolút biztonságosnak találták. Ezt az önelégült, leereszkedő és egyáltalán nem igaz hozzáállást a BSE-ből (marha kergekór) éppenhogy kikecmergő angol közvélemény úgy fogadta, mint bika a vörös posztót. A média is megérezte ezt a hangulatot, de ha a vita nem segítette volna elő a példányszám emelkedését, az újságok már régen el is felejtették volna, hogy GM-élelmiszerek léteznek egyáltalán. A sajtó érdeklődése rövid éltű: két nap, esetleg két hét körülbelül behatárolja figyelmüket. Ezzel szemben a GM-

élelmiszerek ügye immár majdnem két éve napirinden van, mutatva, hogy a biotechnológiai vállalatok hibáztak valahol, és ezt vagy nem hajlandók, vagy nem tudják elismerni és kijavítani. Jenes Barnabás és Halász Gergely írásukban [7] hiába utalnak naivan arra, hogy a sajtónak a feladata a helyes tájékoztatás. A sajtó fő feladatának önnön fennmaradását tekinti a minél nagyobb példányszám eladásával. A jó tudományos meggyőzősen alapuló helyes tájékoztatás a biotechnológiai vállalatok feladata lenne, s ezt nem lehet átruházni senkire sem.

A vita résztvevői

A következő alapgondolat a génmódosítási technológia tudós proponenseinek a szerepéhez kapcsolódik. Ők azzal vádolják a GM-élelmiszerek bevezetését ellenző vagy akárcsak megkérdőjelező tudósokat, hogy modern ludditák, akik meg akarják állítani a tudomány fejlődését. Venetianer Pál akadémikus *Magyar Tudományban* megjelent cikkének [8] – melynek címe („Géntechnológia-ellenesség – tudományellenesség?”) kérdőjelesen fogalmaz ugyan – elemzése szerint a géntechnológia ellenzői nagyon heterogén táborhoz tartozó emberek, akik visszaélnék a tudományos érvelés látzatával, és különböző logikai és dialektikai hibákat követnek el. Ezzel szemben, fejti ki a továbbiakban a szerző, az igazi tudományos közösségen belül nincs komoly ellentét a géntechnológia egészének megítélésében. Ilyen és ehhez hasonló érvekkel próbálják a génmódosítás mellett síkra szálló tudósok kiszorítani a legális tudomány köréből azokat a kutatókat, akik fenntartással fogadják ezt az új technológiát, illetve akik a génmódosítás módszereinek kiszámíthatatlansága miatt nem is fogadják el, hogy a génmódosítás mikéntjét lehet-e egyáltalán technológiának nevezni. Röviden a GM hívői szerint csak ők az igazi tudósok, s ezen felfogásukat széles körben „ex katedra” hirdetik anélkül, hogy elgondolkoznának azon, vajon az ilyen szélsőséges és önelégültséggel teli nézetek milyen reakciót kelthetnek a társadalom zömében, akik csak annyit látnak az egészből, lám, lám, a tudósok ismét marakodnak. Mint a rossz pap, aki vizet prédikál és mégis bort iszik, a tudományos érvelés meggyőző erejéről prédikáló GM-hívő tudósok az exkommunikáció bunkóját pörgetik a GM-ben nem hívő eretnekekkel szemben.

A GM-párti tudósok állandóan csepülnek a napi sajtót, mert ezek, mint állítják, szenzációhajhász-

suk miatt mindent meghamisítanak. Kétségtelenül ebben van valami igazság. Sajnos a *Biokémiában* és a *Magyar Tudományban* megjelent cikkek is jó példáját adják annak is, hogy a tárgyi tévedések, félremagyarázások, túlzások, rosszindulatú és kiragadott idézetek használata nem csak a zugsajtó priviligiuma. Vegyük példaként Dudits Dénes akadémikus cikkét a *Biokémiában* [9]. Az ember azt gondolná, és joggal, hogy ha egy elismert és magas pozíciójú tudós véleményt nyilvánít egy ilyen fontos és a szakmájába vágó problémával kapcsolatban, előzőleg részletesen elolvassa a művet, amit kritizálni akar, ha lehetséges, meghallgatja a szerző előadását, elemzi az adatokat, felméri az azokból eredő következtetések helyességét, és ezután mondja el véleményét. Ezzel szemben mi történt? Dudits akadémikus a *Biokémiában* írott cikkében ugyan hivatkozott a Rowett Kutatóintézet honlapjában közzétett adatainkra, de miután ezek elolvasására nyilván nem tudott elég időt szakítani, többségüket félreidézte. Csak néhány példát ragadok ki. Nem indítottam el semmiféle kampányt, sem a GM-élelmiszerek ellen, sem mellettük. Egy tv-program 150 másodpercében a nem tesztelt, de már közforgalomban lévő GM-élelmiszerek esetleges veszélyességével kapcsolatos aggályaimról beszéltem az angol közönségnek, és ezt teljesen jogosan tettem, miután a Rowett Kutatóintézetben folyó kísérleteket az angol adófizetők finanszírozták, és hasonló, a biotechnológiai vállalatoktól független, kísérlet-sorozat nem létezett, és még ma sem létezik. Dudits akadémikus szerint én figyelmen kívül hagytam, hogy ezek a „korai fázisban félbeszakadt kísérletek”...„egyetlen láncszemet jelenthetnek egy közel évtizedes fejlesztési folyamatban”. Sajnos cikkében idézett irodalmi hivatkozásai ezt nem erősítették meg, pedig a magam részéről szívesen vettem volna, ha ennek a láncszemnek legalább egyik-másik kimagasló példáját közölte volna, mert tudomásom szerint ezt az évtizedes fejlesztési folyamatot csak egy nem független (a Monsanto kutatói által írott) cikk jelzi.

Nem teljesen világos számomra, mi a jelentősége annak, hogy a két gumóminta „postán” érkezett a Rowettbe (valójában zsákszámba teherautóval). Gondolom Szegeden, Dudits akadémikus intézetének kutatói is együttműködnek más területen dolgozó kutatókkal – senki sem képes mindent egyedül véghezvinni. Sajnos, nem láttam a GM-tesztelési adataikat a tudományos irodalomban, s így nem győződhettem meg módszereikről és ered-

ményeikről. Tudomásom szerint még a biotechnológiai ipar is egyedülálló fontosságúnak tekintette a három nagy intézetet magában foglaló és általam koordinált együttműködési munkát, amelyben a GM-technológia majd minden fontos környezeti, egészségügyi és fejlődéstani következményét kritikusan megvizsgáltuk a GM-burgonyát használva modellként. A hóviráglektingént a *Rowett*ben végzett előzetes kísérletsorozataink alapján és a mi közreműködésünkkel vitték át a burgonyába egy olyan módszerrel, amit kivitelező kutatóink a Monsanto laboratóriumában fejlesztettek ki a nyolcvanas évek végén, és amivel a szoma-klonális variabilitást a minimumra lehetett csökkenteni. Nem értem azt sem, Dudits akadémikus mi- nek alapján jelentette ki oly nagy biztonsággal, hogy a toxikus glükokaloidszint nem került meghatározásra. (Mellékesen jegyzem meg, hogy az alkaloidszint mindig alacsonyabb volt a transzformált vonalakban mint a nem transzformáltakban, s így a GM-burgonya etetése során talált kedvezőtlen hatásokért ezeket nem lehetett felelőssé tenni.)

A logikai bakugrást sem fedezte fel Dudits akadémikus, mikor a mi két, postán érkezett gumó- mintánkról írt. Nem jutott az eszébe, hogy ezek esetleg annak a folyamatnak az eredményei, amelyet ő is ismert, mikor a több száz transzformáns szelektálását említi a nem kívánt vonalak elvetésére, hogy a további munkát a gént stabil módon kifejező genotípusokkal folytathassák. A két GM-burgonyavonal pontosan egy ilyen szelekció eredménye volt. Ezt a két „mintát” éveken keresztül természetették Rothamsteadben (IACR, Dél-Anglia), kiterjedt szabadföldi vizsgálatokban, készen arra, hogy a megfelelő engedélyeztetés után forgalomba hozhassák.

A részletekben úgyszintén komoly tudóshoz nem illő pontatlansággal sokat tévedett. Így például a kontrollburgonyához a kísérletekben nem 1200, hanem csak 30 µg hóviráglektingint adtunk 1 g táp- hoz. Nem 20 percig, hanem 60 percig főztük a burgonyát, és nem 110 °C-on, hanem a víz normális forráspontján, 100 °C-on. A lektin a főzés után nem nyomokban maradt vissza, hanem az eredeti mennyiség 20%-ában. A kísérletekben nem 12 patkányt használtunk, hanem csoportonként hatot (így például az első két kísérlet mindegyikében 42 állatot). Sem a tv-programban, sem máshol nem hivatkoztam a karfiol-mozaikvírusból származó promóterre, mint a fő gyanúsított: ez a következtetés nem tőlem származik. Igaz, hogy a *Lancet*-cikkünk vilá-

gosan utal arra a lehetőségre, hogy vagy a vektor befolyására, vagy pedig a bevitt gén ki nem számítható hatására változások állhattak be a burgonya saját géneinek működésében, de ennek a pontos megállapítása további munkát igényelne, amit a géntechnológiát féltő tudománypolitikusok nem engedtek. Dudits akadémikus nyilvánvalóan nem érti a különbséget, amit az angol fogyasztóközön- ség kiválóan érzett: a *Rowett*ben a biotechnológiai vállalatoktól függetlenül folytatott kutatómunka és a biotechnológiai vállalatok tudósainak kutatása között a lényeges különbség az volt, hogy nekünk nem fűződött semmi érdekünk ahhoz, hogy GM-burgonyáink különböznek-e a konvencionális burgonyától vagy sem. A mi munkánk hitele 40 év tapasztalatain és 280 – nemzetközi tudományos folyóiratokban közölt – cikkem alapult, és ami a legfontosabb, mi nem csupán függetlenek voltunk, de az angol közönség is annak látott bennünket.

Dudits akadémikus jól ismeri mindazokat a problémákat és hiányosságokat, amelyek – állításával ellentétben – jelenleg nem teszik lehetővé, hogy egy adott gén működését befolyásolni és korlátozni tudjuk. A forgalomban lévő GM-növények döntő többsége a karfiol-mozaikvírus promóterével készült, mert a levélspecifikus promóterek hatásfokát a biotechnológiai cégek túl alacsonynak tartják, és így kutatásukra kevés pénzt szenteltek. Remélhetőleg további kutatások majd ezt is lehetővé fogják tenni.

Cikke végén Dudits akadémikus ismét hivatkozik a GM-technológia egyik mumusára, tudniillik hogy a mi befejezetlen és hibás kísérleteinket alapul véve a média annyira megfélemlíti a gazdákat és a vásárlókat, hogy azok nem fognak szabadon dönteni a GM-termékek mellett. Ha ez az érv nem lenne annyira patetikusan túlzó, még talán hízelnék is vélhetném.

Sajnos Dudits akadémikus nincs egyedül kísérleteink félremagyarázásában. Venetianer Pál akadémikus is azzal érvel, hogy senkinek sincs oka azt feltételezni, hogy a *Royal Society* és más neves testületek tudósai ne lennének pártatlanok, mikor a GM-technológia érdemeit hirdetik, vagy éppenséggel a mi GM-burgonyával végzett kísérleteinket támadják. Sajnos – miután ezek a tudósok, kerülve a nyilvánosságot, kritikájukat név nélkül közzétették – az egyszerű emberben olyan gondolatok is támadhatnak, hogy esetleg valami takarnivalójuk van. Az angol közvélemény is érezte a különbséget a *Royal*

Society kritikusai és az eredményeink mellett kiálló 24 nemzetközileg elismert kutató között, akik aláírták memorandumukat, és nem bújtak névtelenség mögé. Közben adataink egy részét a *Lancet* leköszölte, így mindenki tanulmányozhatta kísérleti protokollunkat és eredményeinket. De ez sem zavarta a *Royal Society* (London) jelenlegi elnökét, mikor az újságoknak adott interjújában elvetette az eredményeink valóságát, mert – mint mondta – a kontrollkísérletekben a használt fehérjekoncentráció nem volt azonos a tesztcsoportéval. Ezt – bár cikkünkben világosan leírtuk, hogy a fehérjekoncentráció és az energiatartalom a kísérleteinkben használt tápok mindegyikében azonos volt – sajnos a nem szakember újságírónak könnyen be lehetett magyarázni, így meg is jelent az újságokban, és elhangzott a BBC tv-adásában. Azóta is mindenki ezt a kijelentést idézi, ami nem a média túlzása, hanem egy közismert és nagy tekintélynek örvendő tudós ferdítése. Egy másik esetben a *Rothamstead* (ahol a burgonyánkat termesztették) igazgatója (a *Lancet*-cikkünk egyik bírálója) úgy nyilatkozott, hogy kísérleteink nem voltak jók, mert mi a kísérlet közben megváltoztattuk a tápot, amit a különböző csoportoknak adtunk a kísérlet elején („*changing horses midstream*”). Ezt a valótlanítást (a legjobb esetben esetleg ferdítésnek tekinthető kijelentést) megint csak nem a média találta ki, hanem egy magas pozíciójú tudóstól származott.

Noha egyetértek Dudits akadémikus zárómondatának gondolatával, hogy „a rossz termékek idejekorán történő kiszűrése (és) a közvélemény korrekt tájékoztatása elvezethet majd oda, hogy ez a nemesítési módszer alapja lesz a környezetbarát, minőségközpontú agrártermelésnek”, úgy érzem, hogy ezt a GM-hívő tudósok többnyire csak frázisként használják. Mondanivalójuk és hozzáállásuk lényegének annak kellene lennie, hogy konstruktívan előre nézzenek, s arról beszéljenek, miképpen tudnánk előrelépni, magunk mögött hagyni ezt a meglehetősen steril vitát és a más véleményt valló, kutató tudósok leszólását. Sajnos ehhez be kellene vallani, hogy nincs minden rendben a génmodosítással, és rá kellene venni a biotechnológiai vállalatok felelős vezetőit, hogy jelentős profitjuk egy részét szánják rá a GM bevezetéséből eredő egészségügyi és környezetvédelmi problémák kutatására. Venetianer Pál ellenében állíthatom, hogy a molekuláris biológusok nagy részét leszámítva, az orvostudomány és a táplálkozásban szakértői, továbbá fiziológusok és biokémikusok

egy nem jelentéktelen hányada velem együtt nem osztja a GM-pártiak azon véleményét, hogy a biotechnológiai ipar jelenlegi termékei nem jelenthetnek veszélyt az emberiség számára. Úgy érzem, hogy ezek az agnosztikus tudósok inkább állnak a tudomány biztos talaján, mikor azt javasolják, ellenőrizzük, vajon a GM-élelmiszerek tényleg azonosak-e a nem GM párjukkal vagy sem, állítsunk fel módszereket annak vizsgálatára, vajon rövid és hosszú távú etetés során bekövetkeznek-e szervi és növekedésbeli elváltozások fiatal állatokban, és hogy immun- és endokrin rendszerük fejlődése zavartalan-e vagy sem. Miért kellene felfüggesztenünk kritikai érzékünket, mielőtt a GM-technológiáról van szó?

A jövő

Meggyőződésem, hogy a tudományos racionalitás felül fog kerekedni, és tudósokhoz illően, hagyományaink szerint és társadalmi felelősségünk teljes tudatában elkezdjük azt a munkát, amit már 20 évvel ezelőtt meg kellett volna indítanunk. A génmodosítás módszereit tovább kell fejleszteni, és új módszereket kell felállítani, hogy a jelenlegi, nem biztonságos technológiát egy precízebb és veszélytelenebb technológiával helyettesítsük. Lépéseket kell tennünk abba az irányba is, hogy megértsük a gének működésének szabályozását, gátlását és a gének kifejezésének elősegítését.

Nem felel meg a valóságnak az, amit a GM-biotechnológiai vállalatok próbálnak elhíttetni velünk, hogy nincsenek megfelelő módszerek a GM-élelmiszerek biológiai tesztelésére. Tény, hogy klasszikus toxikológiai vizsgálatokat nehéz – bár nem lehetetlen – élelmiszereken végrehajtani. Az ilyen típusú vizsgálatokra főleg akkor lenne szükség, ha valamilyen oknál fogva valamilyen toxin génjét használnák fel a transzformációra. Ettől eltekintve, normális körülmények között toxinok megjelenésére főleg csak akkor számíthatunk, ha a nem transzformált növény vagy annak valamilyen része maga is tartalmazott, esetleg csak nyomokban is, valamilyen toxint. A legjobb példát erre a burgonya glükokaloidjai szolgáltatják. Ezek az alkaloidok főleg a levélben fordulnak elő magas koncentrációban, de a zöldülő burgonyagumóban is jelen vannak. Pontosan emiatt határoztuk meg a glükokaloidszintet a két GM-burgonyavonalunkban, hogy kizárjuk annak a lehetőségét, hogy a génbevitel megváltoztatta a glükokaloidszintet a gumóban.

A toxikológiai vizsgálatoknál általánosabb jelentőségű és potenciálisan szélesebb körű az alkalmazása azoknak a fiatal állatokon elvégzett rövid és hosszabb távú etetési kísérleteknek, amelyeket a GM-burgonyamintáinkkal végeztünk. Ezek összekapcsolhatók metabolizmusvizsgálatokkal, valamint az immunrendszerben és a hormonháztartásban beálló lehetséges változások vizsgálatával. Ilyen típusú kísérletek mindennaposak az állati táplálkozásban és takarmányozás terén, így metodikájuk kölcsönvehető, legalábbis kiindulópontként, új módszerek fejlesztésére. Az állati táplálkozásban is úgy történik, hogy mielőtt megváltoztatnák az állati tápok összetételét, új fehérjeforrásokat és tápanyagokat vezetnének be, ezek hatását patkányokon vagy más laboratóriumi állatokon végzett etetési előkísérletekben majd minden esetben szigorúan megvizsgálják, és az eredményeket nemzetközi táplálkozástani folyóiratokban közlik. Több százra tehető az ilyen cikkeknek a száma, s a mi laboratóriumunkból is legalább 40 ilyen cikk jelent meg az utóbbi 20 évben. Így állhatott elő az a jelenlegi paradox helyzet, hogy az állatokkal etetett tápok sokkal részletesebben és tudományosabban tesztelik, mint az élelmiszereket, legyenek azok konvencionális vagy GM-élelmiszerek.

Több ízben tettem és publikáltam javaslatot egy lehetséges és kivitelezhető GM-tesztelési program beindítására. Utoljára Edinburghban, a 2000. február végén tartott OECD-konferencián tartott előadásomban részleteztem javaslatomat. Miután ennek a szövegét a honlapomon részletesen leírtam [10], a javasolt többlépcsős tesztelési programot itt csak nagy vonalakban vázolólok fel:

1. Kémiai összetétel-vizsgálat. Az első lépésben a kiválasztott transzformált vonalat (vonalakat) szigorúan párosítva a nem transzformált szülővonallal egymás mellett és azonos körülmények között újra-termesztjük, és az ezekből vett számos mintát kémiai analízisnek vetjük alá. Makro- és mikrokomponenseket, valamint a növény ismert, biológiailag aktív összetevőit meghatározva megállapítjuk, hogy a transzformáció okozott-e lényegbevágó, statisztikailag szignifikáns összetételbeli különbséget a transzformált és a szülői vonalak között.

2. A GM-növényből izoláljuk a bevitt génterméket, és megvizsgáljuk, vajon azonos-e az eredeti géntermékkel. Ezt nemcsak kémiai, hanem biológiai módszerekkel is ellenőrizzük. Így például megmérjük (ELISA stb.) laboratóriumi patkányok bélrend-

szerében, hogy van-e különbség a két géntermék *in vivo* stabilitása között vagy sem. Ezt semmiféle *in vitro* teszt nem helyettesítheti. Úgyszintén meg kell határoznunk azt is, hogy az eredeti és a GM-génterméknek mi a hatása a bélrendszer sejtjeire, és hogy ezek vagy más vektorkomponensek miképpen befolyásolják a bélsejtek metabolizmusát és struktúráját.

3. Rövid és hosszú távú etetési kísérletek. Azonos fehérje- és energiatartalmú szemiszintetikus tápokkal etetünk fiatal, gyorsan növekvő állatokkal szigorú páros (*pair-feeding*) tesztben. A tápok között az a fő különbség, hogy míg a GM-táp a GM-növényt tartalmazza, addig a kontrollpatkánycsoport tápjában egy ugyanolyan mennyiségű nem transzformált vonal szerepel. Egy második kontroll úgyszintén kötelező: itt az első kontrollhoz hasonlóan a nem transzformált növényen alapuló tápot etetjük, de hozzákeverjük (*spiking*) az izolált génterméket ugyanolyan arányban, ahogy azt a transzformált növény tartalmazza. Ez a kontroll arra ad felvilágosítást, hogy a vektornak illetve a génmanipulációs technológiának van-e valamilyen hatása. A GM- és a szülővonalakat mind nyersen, mind hőkezelés után teszteljük. A kísérletek végén összehasonlítjuk a különböző tápokkal etetett állatok növekedését, szerveik fejlődését, és megfelelő tesztekkel és statisztikai módszerekkel ellenőrizzük immun- és endokrin rendszerük működését.

4. A kísérleteket szükségszerűen ki kell terjesztenünk mind hím, mind nőstény patkányokra, mert ezek különbözőképpen reagálhatnak. Ami még fontosabb, ezeket a kísérleteket a GM- illetve nem GM-tápok etetésével több generáción át is el kell végeznünk, hogy megállapítsuk, vajon a génmódosítás hatással van-e a szaporodásra, valamint az egymás után következő generációk fejlődésére és egészségére.

5. Ha a rövid és főleg a hosszú távú etetési és egyéb állatkísérletek eredményei elfogadhatóak, és nem utalnak elfogadhatatlan egészségügyi veszélyekre, a következő lépésben a GM-élelmiszerek hatását meg kell vizsgálnunk humán önkénteseken végzett klinikai kísérletekben. Ezeket a gyógyszerek teszteléséhez hasonlóan több fokozatban kell végrehajtani jól kidolgozott kettős vak, placebokontrollált módszerekkel.

Noha még ilyen vagy ehhez hasonló kísérletsorozatok végén sem lehetünk teljesen biztosak abban, hogy a GM-élelmiszereknek vannak-e hosszú távú

káros hatásai az emberiségre, segítségükkel kizárhatnánk egyes káros hatásokat. Meggyőződésem, hogy fennáll annak a lehetősége, hogy a jelenlegi technológiával (karfiol-mozaikvírus promotert és antibiotikumrezisztencia-gént tartalmazó vektor stb.) előállított és forgalmazott első generációs GM-élelmiszerek potenciálisan veszélyesek, és így forgalmazásukat legalább öt évre fel kellene függeszteni. Ez idő alatt alá kellene vetni őket egy fentihez hasonló vagy azzal azonos tesztelési programnak, és csak akkor lehetne forgalmazásukat újraengedélyezni, ha ezek a tesztek nem indikálnak az egészségre (és környezetre) elfogadhatatlan, káros hatásokat. Nagyon fontos követelmény, hogy ezeket a vizsgálatokat ne a biotechnológiai vállalatok kutatói, hanem tőlük független tudósok végezzék, és az eredményeiket utána nemzetközileg elismert folyóiratokban közzéadják a szokásos szakértői bírálat (*peer review*) után. Hogy az eredmények még szélesebb körben is ismertek legyenek, a folyóirat megjelenése után az eredményeket az interneten is közzé kell. Az elfogadást megelőző génbizottságok munkája is nyílt legyen, mint azt az OECD-konferencia is proklamálta: az egész folyamat legyen nyitott, áttekinthető és átfogó („open, trans-

parent and inclusive”). Ha mindezen kritériumnak eleget tettünk, biztos vagyok abban, hogy a biotechnológiai iparnak és a GM-hívő tudósoknak sem lesz okuk panaszkodni a média túlzásaira, a zöldek ellenkezéseire és szkeptikus tudóstársakra, mert polgártársaink és a fogyasztó közönség lesz annyira érett, hogy ne utasítson el egy olyan technológiát, amely saját és az emberiség érdekét szolgálja.

Irodalomjegyzék

- [1] Pusztai, Á. (2000) Academic freedom: Is it dying out? *The Ecologist*, 30: 26-29.
- [2] Pusztai, Á. (2000) GM Foods – Dr. Pusztai speaks. *Laboratory News*, February issue.
- [3] Sajgó, M. (1999) Biotechnológia: a szellem már kívül, de megvan-e még a palack? (Kísért Asylomar) *Biokémia*, 23: 38-40.
- [4] Baintner, K. (1999) A genetikai módosítás és a félremódosított tájékoztatás – Válasz Dudits Dénesnek. *Biokémia*, 23: 64-67.
- [5] Darvas, B. (1999) Nézőpontok, ha különböznek (Homage to Árpád Pusztai). *Biokémia*, 23: 99-102.
- [6] Ewen, S.W.B., Pusztai, A. (1999) Effects of diets containing genetically modified potatoes expressing *Galanthus nivalis* lectin on rat small intestine. *The Lancet*, 354: 1353-1354.
- [7] Jenes, B., Halász, G. (2000) A veszélyes géntechnika? *Biokémia*, 24: 19.
- [8] Venetianer, P. (1999) Géntechnológia-ellenesség – tudományellenesség? *Magyar Tudomány*, 1999: 1170-1176.
- [9] Dudits, D. (1999) A géntechnológia szerepvállalása a növény-nemesítésben: a Pusztai botrány üzenete. *Biokémia*, 23: 41-43.
- [20] <http://www.freenetpages.co.uk/hp/a.pusztai>

Pusztai Árpád

A második „Hőgyes Délután”

A második, „Hőgyes Délután” előadóülést 2000. március 21-én, nagyszámú hallgatóság előtt tartották meg a Semmelweis Egyetem Hőgyes tömbi előadótermében. A padosorokban helyet foglalt hallgatóság két igen magas színvonalú és aktuális témájú előadást hallgathatott végig.

Elsőként Prof. Venetianer Pál (Szegedi Biológiai Központ) „A Human Genom Program jelentősége a gyógyszerkutatás számára” címmel tartotta meg előadását. Az előadó bevezetéseként rövid tájékoztatást adott magáról a Humán Genom programról, annak létrejöttéről, szervezeti és költségvetési kereteiről és főbb célkitűzéseiről. Elmondta, hogy 1998-ban egy Craig Venter által vezetett magánvállalkozás azt ígérte, hogy a 2004-re tervezett befejezésnél jóval előbb, már 2000-ben, kisebb költséggel befejezi a programot. E bejelentés hatására az állami prog-

ram is felgyorsult, így minden bizonnyal ez év végére elkészül egy „nyers” (hibákat és lyukakat tartalmazó) teljes humán szekvencia, és 2003-ra várható a teljes (3 milliárd nukleotidnyi) humán szekvencia hibamentes megfejtése. Közben elkészült több mint húsz baktérium, az élesztő, a *Caenorhabditis* fonalféreg és a *Drosophila* (ecetmuslica) teljes DNS-szekvenciája. A Program gyógyszerkutatási jelentőségét az előadó a következő szempontok szerinti csoportosításban tárgyalta:

1. Patogén baktériumok teljes szekvenciái lehetőséget nyújtanak e baktériumok elleni antibiotikumok és vakcinák célzott keresésére, tervezésére.
2. Az elkészült modellszervezet-szekvenciák segítségével (élesztő, *Caenorhabditis*, *Drosophila*), a nagyfokú homológiák miatt számos humán kórkép kialakulásában szerepet játszó fehérjét azonosított-

tak, ezekre ható gyógyszerek tervezhetők és vizsgálhatók a modellszervezetek felhasználásával (pl. Alzheimer-kór a *Caenorhabditis-szel*).

3. A humán szekvenciából közvetlenül azonosíthatók és gyógyszerre fejleszthetők új hormonok, citokinek stb. (pl. keratocita növekedési faktor stb.).

4. A jelenleg ismert néhány száz gyógyszerátadáspontként azonosítható fehérje száma tetszés szerint növelhető (az összes humán fehérjék száma százezer-nél is több). Nagy teljesítőképességű (*high throughput*) módszerek állnak rendelkezésre ilyen célpontok szűrésére.

5. A farmakogenomika a gyógyszerhatás kialakulásában szerepet játszó genetikai polimorfizmusok azonosításával előrevetíti az egyén genetikai profiljához alkalmazkodó gyógyszerrendelés és -terápia lehetőségét, a fejlesztés során a klinikai kísérleti stádium lerövidítését és költségeinek csökkentését. Befejezésül röviden szó esett a program által felvetett szabadalmaztatási problémákról és arról, hogyan hatnak az új lehetőségek a kutatási stratégiákra és a vállalati politikára.

Az előadóiülés második részében Prof. Falkay György (Szegedi Tudományegyetem) „Új irányzatok a reprodukciós farmakológiában az ezredfordulón” című előadását tartotta meg. Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) statisztikái szerint a lakosság létszámának robbanásszerű növekedése nem kiegyensúlyozott, ami a pozitív és negatív családtervezés szükségességét indokolja. A reprodukciós farmakológia tárgya olyan farmakológiai módszerek fejlesztése és bevezetése a terápiába, melyek a fertilitás szabályozásában, a reprodukciós egészség fenntartásában és színvonalának javításában sikerrel alkalmazhatók. Az ún. *barrier* módszerek kivételével a fertilitás szabályozásában alapvető szerepet játszanak a farmakológiai módszerek: ovuláció indukció, *in vitro* fertilizáció (IVF), hormonális antikoncepció, a koraszülés gyógyszeres terápiája (*tocolysis*).

Napjainkra a hormonális antikonceptívumok több évtizedes fejlődés eredményeként teljesítik azt az alapvető farmakológiai elvet, mely szerint a terápiában a legkisebb effektív dózis alkalmazása tekinthető ideálisnak. A nagy választék ellenére a farmakokinetikai vizsgálatokból kiderült, hogy a terápiás vérszintek rendkívül nagy szórást mutatnak, mely a mellékhatások jelentős százalékáért felelős.

A megoldás természetesen nem az individuális terápiás gyógyszer szint monitorozása, hanem a genetikai polimorfizmust feltáró diagnosztikai tesztek bevezetése a terápiás gyakorlatba. Ez a néhány éve még utópiának számító lehetőség a közeljövőben megvalósulhat a nagy kapacitású és automatizált PCR műszerek bevezetésével. A hormonális kontraceptívumok optimális alkalmazásához a citokrom-P450 enzimrendszerben gyakori polimorfizmus megállapítása lehetővé teszi az optimális hormonális antikonceptívumok fejlesztését és alkalmazását.

Az elmúlt évek alapvetően új eredménye a progeszteron antagonisták kifejlesztése, melynek ismert reprezentánsa az RU-486 (Mifepriston). A szelektivitás növelésével olyan új hormonális fogamzásgátlók fejleszthetők ki a közeljövőben, melyek hatásmechanizmusukban alapvetően eltérnek a hagyományos szteroid agonistáktól, különös tekintettel a „sürgősségi fogamzásgátlásra” (*emergency contraception*). Ezen túlmenően számos más terápiás felhasználásuk is lehetséges, pl. endometriózis, Cushing-szindróma, emlőkarcinóma, hemangióma stb.

Világméretű probléma a koraszülés, mely a neonatális mortalitás és morbiditás jelentős hányadáért felelős. A klinikai terápiában tocolitikumként alkalmazott β -mimetikumok és magnézium-szulfát hatása messze elmarad az ideálistól. A β -mimetikumok bevezetése óta a koraszülések száma nem csökkent szignifikánsan. Az anyai és magzati mellékhatások (tachycardia), valamint a β -adrenerg receptorok down-regulációja a kezelés során korlátozzák alkalmazhatóságukat. Új, hatásosabb szerek fejlesztése két területen várható a közeljövőben: (1) szelektív oxytocin receptor antagonisták (2) „uterus szelektív” α 1-adrenerg receptor (α_{1A} , α_{1B} , α_{1D}) antagonisták. Különösen az utóbbi gyógyszer-csoporttól várható minőségi javulás, mivel egyre több kísérleti adat szól amellett, hogy a terhes uterus kontraktilitásának szabályozásában az α 1-adrenerg receptorok alapvető szerepet játszanak. A vázolt tendenciák megvalósulása remélhetőleg már a közeljövőben a reprodukciós egészség minőségi és mennyiségi javulását eredményezik.

Az előadásokat követően a szervezőbizottság nevében Mátyus Péter zárta be az ülést.

Nagy Tamás

Semmelweis Egyetem, Szerves Vegytani Intézet
E-mail: gts@szerves.sote.hu

„Bio-völgy” a Rajna mentén

Beszámoló a 4. Nemzetközi Biomérnöki Konferenciáról (Stuttgart, 2000. február 17–18.)

A sorrendben negyedik „*International Congress on Biochemical Engineering*” konferenciát – a nagy sikerű korábbi rendezvények után – nem az egyetemen, hanem a stuttgarti Vásárközpontban rendezték meg, s így bensőséges hangulatát ezúttal hiába kerestük...

A konferenciával párhuzamosan a „*Molekulától a termékig*” című kiállításon csodálhattuk meg a nekünk sokszor elérhetetlennek tetsző berendezéseket, készülékeket. Ugyancsak e kiállításon volt jelen a „*Bio-valley*” elnevezésű szervezet, amely a Felső-Rajna-vidék három országából (Franciaország, Svájc és Németország) a közeli régiók összefogásával alakult meg 1996-ban, kifejezetten a biotechnológiai kutatások összehangolása céljából az alaputatásoktól a termelésig, s ahol az egyetemi oktatók, kutatók éppúgy részt vesznek a közös munkában, mint a befektetők, vállalkozások.

A szintén szimultán zajló „*Financing Biotechnology*” című kerekasztal-tanácskozás pedig azt jelezte számunkra, hogy Németországban bizony leginkább már azzal foglalkoznak, milyen módon vonják be a kutatási eredmények megvalósításába a befektetőket, kezdve az ún. *seed* (magvető) tőkétől a kockázati tőkéig. Az innováció és a globalizáció errefelé nem csupán hangzatos jelszó, hanem – úgy tűnik – vérezen komoly valóság.

A konferencián a tudományos eredményeket bemutató előadásokat, posztereket öt szekcióba sorolták:

- Protein design
- Biofolyamatok
- Környezetvédelem
- Biokatalízis
- Biorendszerek



A első napi megnyitó, plenáris előadások után a különböző szekciókban folytatódott a munka, s a kiállított poszterek megtekintésére külön időpontot biztosítottak a résztvevők számára. Kicsit feltűnő volt a német, s azon belül is a stuttgarti résztvevők túlsúlya. A kb. 360 résztvevő közül kevesebb mint ötven volt külföldi, azok is szinte kizárólag külön felkért előadók

voltak. Kelet felől egy lengyel kollégán illetve rajtam kívül senki sem érkezett.

Az előadásokat meghallgatva és a posztereket végignézegetve feltűnt, milyen sokan foglalkoznak enantioszelektív reakciókkal, optikailag aktív vegyületek szintézisével, resolválással, a legkülönbébb technikákat alkalmazva. A kofaktort igénylő biokatalitikus rendszerek is egyre inkább előtérbe kerülnek: manapság már léteznek olyan technikák, ahol nem jelent legyőzhetetlen akadályt a kofaktorok, koenzimek rutinszerű alkalmazása. A membrános műveletek közül a mikroszűrést, ultraszűrést elterjedten használják, sőt a membránbioreaktorok is egyre nagyobb teret nyernek.

A kongresszus szakmai színvonala igazán magas volt, sok-sok érdekességet, újdonságot láthattunk. A korábbi stuttgarti konferenciák bensőséges hangulata iránti nosztalgiámat viszont csak fokozta az egyik kávészünetben felszolgált igazi helyi specialitás, a sváb *Brezel* (percc), amivel '95-ben itt kötöttem életre szóló barátságot. Mindent összevetve, azt hiszem kár volt (profitéhes) „profikra” bízni e konferencia megszervezését, a korábbi, egyetemi campusban megszervezett rendezvényen jobban éreztük magunkat – és ebben még a német kollégákkal is egyetértettünk.

Bélafiné dr. Bakó Katalin

HIBAIGAZÍTÁS

Almási Asztéria „*Új ökotoxikológiai laboratórium megnyitása a Tudományok Napján*” című, a Biokémia 2000. márciusi számában (XXIV: 25–26.) megjelent cikkében olyan mondatot „jegyez” le tőlem, amelynek én éppen az ellenkezőjét állítottam. Skandinávia nem Magyarországnál sokkal több, tehát 10 kg/ha feletti mennyiségű peszticidet használ fel. Ezt Costa Rica, Beliz, Trinidad, Hongkong és Belgium (régebben Hollandia is) teszi. A skandináv országok peszticidfelhasználása a fejlett országok közül tudatosan a legkevesebb: 0,7–1,2 kg/ha között van, s ezt az éppen általuk kezdeményezett peszticidrevezíziós és -redukciós programokkal érték el, amelyekre a világ felfigyelt.

Darvas Béla

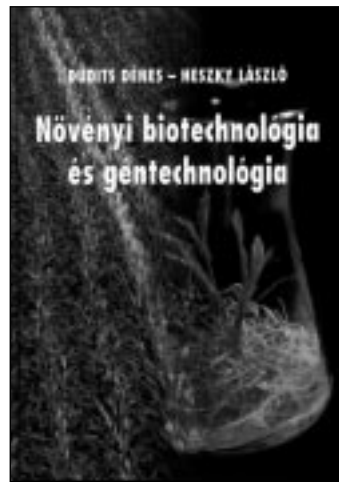
Dudits Dénes, Heszky László: NÖVÉNYI BIOTECHNOLÓGIA ÉS GÉNTECHNOLÓGIA (Könyvismertetés)

Agroinform Kiadó, Budapest, 2000

Ez a könyv címével, külső megjelenésével a nem növénybiotechnológusnak is magára vonja a figyelmét. Amikor pedig a hozzáértő belelapoz, rájön, hogy tulajdonképpen két könyv, egy növényi sejtbotechnológia és egy növényi géntechnológia szakismertető nemzetközi szakirodalomban is egyedülálló, szerencsés ötvözetét tartja a kezében.

A könyv elődjének (Dudits–Heszky: Növénybiotechnológia, Bp. 1990, Mezőgazd. Kiadó) színre lépése óta eltelt tíz év alatt a biotechnológia és benne a növénybiotechnológia nagy utat tett meg: napjainkra számos egyéb eredmény mellett megtörtént az első emberi kromoszóma dekódolása, ismertté vált a rizs teljes, az *Arabidopsis thaliana* egyharmad génállománya, a GM-növényfajták pedig már 1997-ben akkora területet foglaltak el világszerte, mint Németország gazdaságilag művelhető földfelülete. A „European Life Sciences '99 Report” szerint 1998-ban csak Európában 1200 biotech cég működött mintegy 40 ezer alkalmazottal, 2,3 milliárd Euro értéket beruházva. És ezek az adatok egy exponenciális fejlődésnek még csak valamely, szerényebb nagyságrendben hazánkra is érvényes pontját jellemzik.

Mindenképpen időszerű volt tehát a könyv újabb kiadását megjelentetni. A kissé megváltozott cím, a tekintélyesebb formátum és az, hogy a szerzők az előszóban nem említik az előző kiadáshoz képest végrehajtott változtatásokat, újdonságértékű munka születésére utal. A 2. kiadás főbb vonalakban követi ugyan az 1. kiadás beosztását (történeti áttekintés, az ivaros és ivartalan szaporodás biotechnológiája, a genetikai variabilitás növelése, transzgenikus növények létrehozása és fontosabb típusai), amitől nem is lett volna indokolt eltérni, mivel az egyszerűbbtől a bonyolultabb felé haladó építkezés, a sejtszintű biotechnológia és a géntechnológia egymásrataltságát bemutató gondolatmenet megkönnyíti a megértést és az összefüggések kö-



zötti eligazodást. Azonban az egyes fejezetek anyaga mindenütt jócskán bővült, korszerűsödött és logikusabbá rendeződött. A kor igényeihez és szelleméhez igazodást emellett új fejezet (A növényi géntechnológia társadalmi jelentősége és problé-

mái) is szolgálja. Az „Ivaros szaporodás biotechnológiája” fejezet rendkívüli részletgazdagságával és alaposágával különösen kitűnik. Jelentősen gyarapodott és változott a szemléltető anyag, nagyvonalúbb lett a belső kiállítás. A szerzőknek sikerült a hatalmas, módszertani alapokat is magában foglaló ismerethalmazt úgy közreadni, hogy az nemcsak a biotechnológiai szemlélet és gondolkodásmód elsajátítására készítet, hanem megalapozatlan félelmeket és aggodalmakat is eloszlat. Nagyon méltányolandó, hogy a szerzők nem csupán a külföldi publikációkra hivatkoznak, hanem a hazai laboratóriumok kutatási eredményeit is egyenrangúan mutatják be. A ciklodextrin-alfejezetben mindenesetre *Szejtli József* munkássága említést érdemelt volna. Szép és célszerű gesztus, hogy a képanyag tekintélyes hányadát a szerzők nevesített és „munkahelyesített” honi kísérletekből vették. Ezzel a könyv azt is bizonyítja, hogy a növénybiotechnológiában sem vagyunk másoknál „alábbvalók”.

Az időszerűsége és informatív értéke tekintetében megjelenésével a magyar növénybiotechnológusok számára eseményt jelentő könyv mindazonáltal nem kapta meg a kijáró szöveg- és képanyag-kezelési gondoskodást. Az elfogadhatónál jóval nagyobb számban előforduló értelemzavaró, elírási és sajtóhibák sokkal szembetűnőbbek, mint a két szerző eltérő stílusa. A könyv és a fejezetek elején található tartalomjegyzék címei gyakran nem egyeznek a szövegbeli fő- és alcímekkel, személy- és latin növénynevek tévesen vannak leírva (pl. *Maheswari*, *Gallun*, *Powel*; *Melandrium* vagy *Melandryum album*

Silene alba és *Triticum boeoticum* T. *boeoticum* helyett). Előfordul a szárnycsőröké, a Gelrite gerlitként, az exszikkátor ill. az exszudátum exikátor- ill. exudátumként, továbbá CO⁶⁰, CaNO₃ és nátriumhipoklorid. Lehet olvasni levélsorvadás (levélsodródás) vírusról, raktározó (raktározott) fehérjéről, FAO-ról és a WHO-ról, mint US (UNO) szervezetekről, de genom által kódolt génekről vagy az ADP/UDP-glükóz esetében enzimekben lévő glükózzal is. Több részletről hiányoznak a megfelelő képszovegére utaló nagybetűk és sok a hibás képfelirat is (pl. a protoplasztok elektrofúzióját bemutató képen). A fekete-fehér reprodukciók minősége gyengébb, mint az 1. kiadásban szereplő azonos képeké, és klasszissal gyengébb a színese-kénél. A fejezetek végén található irodalom tételeinek leírásában – eltérően az 1. kiástól – teljes szabadosság uralkodik. Számos hiba van a vessző- illetve névelőhasználatban, valamint a szavak elválasztásában is. Nem hiba, de vitatható az angol nyelvű, valódi funkcióval nem rendelkező tar-

alomjegyzék beiktatása, ami helyett egy glosszár-um hasznosabb lett volna.

Mindebből arra lehet következtetni, hogy a szabályozó és korrekciós mechanizmusok, amelyekből a szerzők a növény- illetve sejtszinten olyan sokat kiválóan bemutatnak, a könyv, mint gondolati és technikai alkotás szintjén nem működtek. Ez nagy ár a rekordgyorsaságú nyomdai átfutásért, és nem csupán azért sajnálatos, mert a hibák ártanak a könyv szakmai hitelének és rontják az összbemutatót, hanem azért is, mert ez a mű nyilvánvalóan több évig fogja szolgálni a felsőoktatást és iránytűje lesz nemcsak a határterületeken (növényélettan és biokémia, növénytermesztés, ökológia) dolgozó kutatóknak, hanem a GMO-feladatokkal foglalkozó adminisztratív *teamek*nek is. A biotechnológia rohamos fejlődésére tekintettel azonban remélhető, hogy a könyv következő, hibamentes kiadására nem kell újabb 10 évet várni.

Sági Ferenc

Az evolúció három aspektusa

**Szathmáry Eörs – John Maynard Smith:
A FÖLDI ÉLET REGÉNYE**

Lynn Margulis:

AZ EGYÜTTÉLÉS BOLYGÓJA

Pálfy József: KIHALTAK ÉS TÚLÉLŐK

(Könyvismertetés)

Vince Kiadó, Budapest, 2000

A Vince Kiadó a Könyvfesztivál alkalmából április 22-én, a Föld Napján mutatta be három könyvúj-donságát. Az alábbiakban a könyvbemutató házi-gazdája, Csermely Péter rövid ismertetését közöl-jük az élettudomány különböző fejezeteit tárgyaló munkákról.

**Szathmáry Eörs – John Maynard Smith:
A FÖLDI ÉLET REGÉNYE**

Vince Kiadó, (Tudomány – Egyetem sorozat)
Budapest, 2000 (1495 Ft)



Szathmáry Eörsnek, az ELTE és a Collegium Budapest professzorá-nak John Maynard Smith-szel, az evolúció világ-hírű kutatójával közös, legújabb munkája eredetileg az Oxford University Press gondozásában, angolul látott napvilágot. A „*The Origins of Life*” című kötetet Müller Viktor kiváló fordításá-

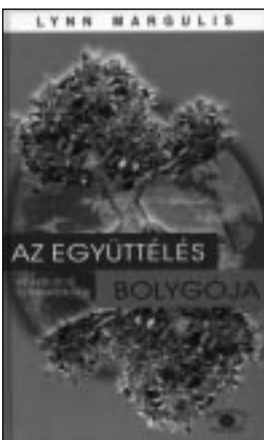
ban veheti kézbe az olvasó. A Földi élet regénye „népszerű” és fejlesztett változata a szerzőpáros korábbi (angol eredetiben: „*The Major Transitions in Evolution*” című) művének. A könyvben a szerzők felvázolják a földi élet keletkezésének és fejlődésé-nek legfontosabb ugrásszerű lépéseit:

1. replikálódó molekuláknak egy kezdeti sejtfélségbe (hólyagba, kompartmentbe) záródása,
2. az egymástól függetlenül replikálódó gének önmásolódásának összehangolása,
3. átmenet az RNS világból a DNS-RNS-fehérje világba,
4. az eukarióta szerveződések kialakulása,
5. az ivaros populációk megjelenése,
6. a többsejtűek megjelenése,
7. a kolóniák kialakulása,
8. az emberi társadalmak, a nyelv kialakulása.

A biokémikus-sejtbiológus érdeklődésű olvasó bizonyára az első négy evolúciós ugrás mechanizmusainak tárgyalásában mélyedhet el igazán, de – saját tapasztalatom alapján is – a szerzők világos okfejtése és könnyed fogalmazása a „szupraindividuális biológia” és a könyv végén megjelenő társadalomtudományi témák olvasásánál is magával ragadja. A szerzők a könyv végén eljátszanak azzal a gondolattal, hogy napjainkban az információs társadalom kialakulásával valószínűleg egy új evolúciós ugrás kezdetén járhatunk. Annak ellenére, hogy a múlt és régmúlt valószínű eseményeinek rekonstruálása a növekvő bizonytalanságok miatt roppantul nehéz feladat, a „Földi élet regénye” az álmokat és elképzeléseket a tudományos igényesség és kritika szűrőjén ereszti át, és a terület legfrissebb eredményeinek alkotó továbbgondolásával, érthető megfogalmazásban bocsátja az olvasó elé.

Lynn Margulis: AZ EGYÜTTÉLÉS BOLYGÓJA

Vince Kiadó, (Világ – Egyetem sorozat)
Budapest, 2000 (1495 Ft)



Lynn Margulis könyve a kaukázusi kefir tárgyalásával kezdődik. Az eukarióták szimbiózis-alapú eredetének világ-hírű kidolgozója ezt a sokak által fogyasztott ételfajtát említi, mint egy olyan terméket, amelyet 25 élesztőgomba és baktérium szimbiózisa állított elő. A könyv életrajzi elemekkel tarkított szub-

jektív evolúciótörténelem, amely tulajdonképpen a Szathmáry–Maynard mű negyedik, ötödik és

hatodik evolúciós ugrásán keresztül kalauzol bennünket. Az olvasó Margulis professzor asszony közeli ismerősének érezheti magát az oldott, közvetlen stílusú tudományos önvallomás olvasása közben. A „magánbeszélgetés” során aztán az evolúciókutatás jópár nagyja, így Woese vagy Wachtshauer is megkapja a magáét, sokszor inkább érzelmi, semmint érvekkel alátámasztott alapon. A szerző szimbiózis iránti, életre szóló hitét és elkötelezettségét mi sem bizonyítja jobban, semmint az, hogy az eukariótákban fellelhető, mikrotubulus organizáló szervecskét, a centriólum keletkezését is egy másik baktérium szimbiózisával, majd lenyelésével magyarázza. Kár, hogy ezt az elképzelést a könyvben semmilyen genetikai alapú vagy másfajta érvelés nem támasztja alá. Ettől eltekintve a Margulis könyv az eukarióták és a többsejtű élőlények kialakulásában megfigyelhető szimbiózisok mintaszerűen közvetlen leírása. A könyv egyik legnagyobb értéke, hogy az egész Föld szimbiózisát leíró Gaia-elméletet minden vallásos felhangjától megtisztítva, az általam olvasott egyik legjobb formában tárja elé.

Pálfy József: KIHALTAK ÉS TÚLÉLŐK

Vince Kiadó, (Tudomány – Egyetem sorozat)
Budapest, 2000 (1495 Ft)



Pálfy József – fiatal kora ellenére – a Magyar Természettudományi Múzeum Föld- és Őslénytárának igen nagy tudást és biztos szakmai háttérrel magáénak tudó paleontológusa. A kihalásokról szóló könyve hasonlatos lehetne a 20. század nagy háborúi hősi halottjainak emeletmagas névsoraihoz. A könyv mégsem a régmúlt, ma már csak a

kőzetmaradványokból rekonstruálható fajok síremléke, hanem egy izgalmas nyomozómunkába vezeti be az olvasót. Mikor, miért és hogyan változott meg a Föld? Az életkörülmények drasztikus változása miatt és hogyan eredményezte fajok, családok egész seregének kihalását? A kihalások tárgyalásának ellenére a mű mégis optimista: a földi élet hihetetlen alkalmazkodóképességét bi-

zonyítja. Ennek az alkalmazkodóképességnek az egyik kulcsa a fajok sokfélesége, a biodiverzitás. Pálffy József félmillárd évet átfogó földtörténelme „mellékes” hatásaként az egyik legmeggyőzőbb érvelés a biodiverzitás fontossága mellett azok közül, amelyeket valaha olvastam. Az olvasó ismertetést kaphat a kambriumi fajtarobbanásról, a devon és különösen a perm masszív kihalásairól, valamint a laikusok által leginkább ismert krétakori kihalásról, amelyben a Mexikói öbölbe csapódó óriásmeteorit a dinoszauruszok eltűnéséhez vezetett. Izgalmas, ahogy a szerző végigvezet a kihalások lehetséges okain, amelyek közül a példaként kiragadottak is egy földközeli szupernóvarob-

banástól meteorosőn, kontinensvándorlason, oxigénhiányon, lehűlésen vagy felmelegedésen át a nyomelemméregzésig terjedhetnek. A jelenben zajló, nem látható és alapjában szét nem szedhető folyamatokat láthatóvá és szétszedhetővé varázsoló biokémikus számára ugyancsak tanulságos, hogy a régmúlt befagyott és természetüknél fogva reprodukálhatatlan emlékeit miképp lehet valatóra fogni a fizika, a kémia és a biokémia legújabb eszközeivel, hogy az eredményekből a Pálffy által leírt félmillárd év kikerekedjen.

Csermely Péter

ÁLLÁSHIRDETÉS

A MTA Növényvédelmi Kutatóintézete pályakezdő vagy néhány éves gyakorlattal rendelkező, diplomás **vegyészeket** keres laboratóriumi kutatómunkára, tudományos segédmunkatársi/munkatársi beosztásban, továbbképzési (PhD-) programban való részvétellel. A két meghirdetett állás egyikére szerves preparatív és molekulatervező, a másikára pedig biokémiai (immunanalitikai) érdeklődésű munkatársat várunk.

Tel.: 355-8722 Fax: 356-3698



EGYESÜLETI HÍREK

2000. április 2-án első alkalommal adták át az 50 ezer dollár összegű pénzjutalommal járó **Bolyai-díjat**, melyet az alapítók a tudományos kutatás–fejlesztés terén nemzetközi mércével is kimagasló eredményt elérő magyar állampolgárságú vagy magyar származású tudósok számára hoztak létre.

A díjat a Magyar Köztársaság Elnöke adta át

Freund Tamás akadémikusnak,
a Magyar Tudományos Akadémia
Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézete igazgatóhelyettesének.

Freund Tamás kutatási területe: az agykéreg idegsejtjeinek, azok kapcsolatrendszerének szinaptikus és kémiai szerkezete, élettana, szerepük az epilepsziás és ischemiás agykárosodásban.

*A Magyar Biokémiai Egyesület nevében szívből gratulálunk,
és további eredményes munkát kívánunk a kitüntetettnek.*

Válasz egy furcsa recenzióra

Jelen folyóirat márciusi számának 30–31. oldalán jelent meg Grynaeus Tamás neurológus-pszichiáter főorvos úr könyvemről (J. Stirling: *Lexicon Nominum Herbarum, Arborum, Fruticumque Linguae Latinae I–IV.*) írott recenziója. Dr. Székács András főszerkesztő úrnak vagyok hálás, hogy felkért és helyt adott a válaszra, amit csak azért teszek meg, mert a közlés helye (Biokémia!) és a hangvétel olyan szokatlan, mely esetleg a klasszika filológiában járatlan olvasót megtévesztheti.

Könyvem a lexikográfia műfaján belül a klasszika-filológiához és a medievisztikához kapcsolódik leginkább. Nem enciklopédia (még ha az Enciklopédia Kiadó adta is ki), és nem tudománytörténet, hanem a klasszikus antikvitás latin és görög etimológiájú latin növénynev-szókészletének középkori és humanistakori továbbélésének illetve kontinuitásának bemutatása szöveglocusok illusztrálásával. A továbbiakban nézzük Grynaeus Tamás észrevételeit, ezeket kurzív szedéssel idézem:

„A vizsgált három nagy korszakban (...) használt növénynevek áttekinthető használható rendbe szedése (...) nem kis feladatot jelent. Ezt a buktatót a szerző (...) a címben hangsúlyozott nomina szó kimondásával elkerüli.” Válaszom: a címben a nomina szó nem hangsúlyos. Soha nem éreztem, hogy itt valami buktató lenne, a címet úgy választottam, hogy arról szóljon, amiről a könyv. Vagyis a növénynevekről.

„Az azonban elismeri, hogy nem egyszer önkényesen kellett eljárnia (hajuknál fogva odarángatott szavakat, illetve új, talán sohasem létezett variánsok konstruálását említi.)” Válaszom: eszembe nem jutott, hogy hajuknál fogva rángassak oda szavakat, vagy sohasem létezett variánsokat konstruáljak, mert ez egyenlő volna a szélhámossággal. A torzult alakok klasszikus formában való címszavakba rendezése (utalószavak segítségével) viszont a klasszika-filológiai lexikográfia legegyszerűbb követelménye.

„Valóban szükség volt-e erre?” – kérdi a recenzens. Igen, mert enélkül nincs magára valamit is adó szerző és kiadó, mely így vállalná megjelentetni ezt a kéziratot. Jelen folyóirat viszont aligha a legszerecsébb fórum arra, hogy a lexikográfiai alapelveket itt fejtssem ki.

„A szerző azonosította a növénynevet – de nem tudjuk

minek alapján.” A könyv címe *Lexicon* és nem pl. *Módszertani kézikönyv*. Mulatságos lenne minden egyes szónál megmagyarázni a bizonyítási eljárást. Egyébként azt azonosítottam, amit e tudomány jelenlegi állása szerint biztosan azonosítani lehet.

„Mindenesetre föltűnő, hogy a három korból származó növénynevek mintegy 90–95 százalékát azonosítani tudta/merte. Ez igen magas százalékos arány – kívánom, bár igaz lenne!” Azért mertem, mert tudtam. Arról nem tehetek, hogy ezen a recenzens csodálkozik, de a jókívánságait köszönöm; a százalékokat még nem jutott időm kiszámolni. Egyébként Theodor Mommsen (az egyetlen irodalmi Nobel-díjas [1901], aki ókortörténész és epigráfus) örök érvényű, az epigráfiára vonatkozó megállapítását a szövegkritikára is alkalmazhatjuk: szöveget az tud olvasni, aki tudja, hogy azon a helyen minek kell állnia.

„Lehet, hogy már monomániának tűnik, mégsem győzőm elégszer, újra meg újra hangoztatni, hogy csak a legszigorúbb módszertani elvek betartásával lehet ebben az Augias istállójában csak valamelyes rendet is teremteni.” Mint ókortörténész klasszikus-filológus, aki botanikát is tanultam, én is minden munkámban a legszigorúbb módszertani elveket szoktam betartani, különben a szakmai reputációm veszélyeztetném. Egyébként aki annyi időn át foglalkozik ezzel a témával, mint én, annak ez nem Augiász istállója.

A G. T. által idézett címszórészlettel kapcsolatban: A quercus 4. értelmezése azért cserfa, mert ismerve a szöveg hagyományt (ld. Tertullianus) nem lehet más. Nagyon köszönöm, hogy e recenzió hívta föl figyelmemet a nyomda ördögének bosszújára a címlapon: természetesen nem instruxit, hanem illustravit, ahogy az a korábbi köteteken is szerepel, bár a két ige éppenséggel ebben a szövegösszefüggésben szinonima is lehetne, árnyalati különbségekkel. Mentségemre szolgáljon, hogy a címlapról nem kaptam korrektúrát.

„A magyar forrásokban föllelhető névanyaggal meglehetősen mostohán bánik a szerző.” A Magyar Nyelv Történeti-Etimológiai Szótárára (TESz) és a Magyar Oklevél Szótárra nem azért hivatkoztam, amiért a recenzens szóba hozza, hanem a szerkesztési elvek

párhuzamául hoztam fel ezeket a példákat, mint egy nyelvű történeti szótárakat. Egyébként a G.T. által említett gazdag magyar névanyagot azért nem vettem be, mert latin szókézzel dolgoztam. Erre vonatkozóan lásd a könyv címét és célkitűzését. Itt jegyzem meg, hogy a kiadó csak a teljes terjedelem felére volt hajlandó szerződést kötni, ezért pl. a patrisztikai anyagot ebből a rövidített kiadásból kihagytam, valamint jó néhány középkori forrást (pl. Continuatuo Mediaevalis), az inverzmutatót, a görög–latin konkordanciát és a képeket is. Emiatt kellett csökkenteni ebben a kiadásban elég sok, egyébként a teljes adattárban meglévő hungarika vonatkozást. A teljes anyag remélhetőleg két éven belül megjelenik.

„Tiszteletreméltó elszántsággal, kitartással és küzdőképességgel S. J. lehetetlen feladatra vállalkozott.”

Válaszom: Soha nem éreztem az anyaggyűjtés és a szerkesztés során, hogy valamiféle küzdőképesség kellene ehhez a munkához, inkább csak türelem és odafigyelés. Bizonyára lehetetlen feladat ez a recenzens számára, mint ahogy nekem is lehetetlen lenne egy olyan feladat, amihez nem értek (pl. biokémia, ortopéd sebészet, balett stb.).

Magától értetődőnek tartja a recenzens, hogy „a Linné-féle szisztematika felől közelíték” stb. Ami a meghatározásokat illeti, a Linné-féle *nómenklatura* és nem a *szisztematika* felől közelíték. A rendszer-

tant illetően Engler és Soó Rezső szisztémája volt a mérvadó és természetesen nem a mintegy 130 éve már sehol nem használt Linné-féle mesterséges rendszer. Ami pedig a szövegértelmezéseket illeti, nem onnan, ahonnan a recenzens feltételezi, hanem a hermeneutika felől vizsgálgódtam. A recenzens állíthatja, hogy „Linné előtt csak *ethnobotanika* volt”, én azonban már első éves egyetemi hallgatóim esetében is az ilyen megállapításokat (pl. vizsgán) igencsak elmarasztalóan szoktam honorálni.

Végül néhány tájékoztató adat: a könyv külföldi terjesztésre készült, ezért nincs benne magyar nyelvű előszó. Csak a magyar piacon az ára 10 000 Ft, egyébként tudtommal 600 DM; eddig mintegy 40 országban fogyott. Néhány külföldi *szakfolyóiratban* megjelent recenzió standard-műként aposztrofálja.

Perben, haragban én sem vagyok Grynaeus Tamással, nem is leszek. Amiben tudok, én is szívesen segítek neki. Lovagi küzdelemre két okból nem vállalkozom: egyrészt, mert a recenziót annak ellenére megjelentette, hogy – miután elküldte nekem ezt a szöveget – előtte telefonon nagyjából az itt leírtakra felhívtam a figyelmét. Másrészt pedig a Vatikán állam kegyes pártfogása alatt álló *Jeruzsálemi Szent Sír Lovagrend* tagja vagyok.

Stirling János

Kovács Péter 1943-ban született Budapesten. 1970-ben kapott képzőművészeti diplomát Barcsay Jenő és Fónyi Géza növendékéként. Fontosabb díjai: Derkovits-ösztöndíj (1971–1974), Munkácsy-díj (1985), érdemes művész (2000).

Festészetében a figurális ember- és embersors-ábrázolástól fokozatosan egyfajta szimbolikus, erősen grafikai indíttatású – és nyilvánvalóan a művészeti anatómia hatásait is mutató – láttatás felé haladt. Festményei, mondhatni, leegyszerűsödtek: az élethelyzeteket megjelenítő emberalakok mögül fokozatosan eltűnt a kezdetben erős színek dominálta háttér, a situációs környezet, s megmaradt a figura – emberi vagy fantomszerű lények skicc- vagy vonalrajzszerű megjelenítése.

Független, nehezen kategorizálható művész, mind technikája, mind szemlélete tekintetében. Technika szempontjából nehezen dönthető el (szerencsére nem is kell eldönteni), hogy egy festői elemekkel dolgozó grafikkussal vagy erősen grafikai indíttatású

festővel van dolgunk. A művészeti szemlélet tekintetében pedig kétségkívül egyéni utat járó művész, aki – amint egy közelmúltban elhangzott méltatása említi – „kékharsnyailag használhatatlan”.

Képei, mintha ismeretlen, gyakran torz lények biomorf anatómiai rajzai lennének, egyfajta konstruált-elképzel anatómia, melyben azonban nyoma sincs a hagyományos értelemben vett konstruktivizmusnak, a vonalak inakként, zsigereként harmonikus ívekben futják át a diszharmonikus, kicsavart mozdulatokat, alakokat, melyek olykor mintha nem is önálló alakok, hanem azok bomlástermékei, fossziliái lennének. Műveit több, párhuzamosan megjelenő, rendkívül erőteljes hatás dominálja. Részint az eltorzult formákból sugárzó fájdalom, részint az elmúlás, a harmonikus test, az alak felbomlása, részint pedig a formai láttatás különös, elgondolkoztató kettőssége: az esetlegesnek, képlekenynek tűnő alakok szerkezetét, felépítését spontán határozottságú vonalak alkotják.

IX. Fermentációs Kollokvium

2000. október 5–8., Debrecen

A Magyar Biokémiai Egyesület Biotechnológiai Szakosztálya, a Magyar Tudományos Akadémia Biomérnöki Munkabizottsága, a MTA-DAB Gyógyszer és Vegyipari Bizottsága és a Magyar Mikrobiológiai Társaság Ipari-mikrobiológiai Szakosztálya 2000. október 5–8. között a



Debreceni Egyetem közreműködésével a Debreceni Akadémiai Bizottság székházában tartja a IX. Fermentációs Kollokviumot; tisztelettel emlékezve a mikrobiológia tudományos eredményeit hasznosító neves „biotechnológus” tevékenységére.

Pasteur: „*Microbiologie industrielle?*
Il n y a pas des sciences appliquées...
Mais ily a des applications de la science.”

A rendezvény célja:

- A kollokvium haladó hagyományait folytatva nyílt fórumot adni a mikrobiológia és biotechnológia tudományos felfedezéseinek gyakorlati körülmények közötti alkalmazásával elérhető eredmények ismertetésére, illetve az újabb eredmények gyakorlatbavételi lehetőségének megvitatására.
- Áttekinteni a biotechnológia jelenlegi helyzetét az ipari és mezőgazdasági üzemekben, egyetemeken, kutatóintézetekben, valamint a kutatást finanszírozó intézményekben. Ennek keretében vizsgálunk a hazai biotechnológiai jellegű oktatás helyzetét.
- Kelet-Magyarország biológiai eljárásokat alkalmazó létesítményeivel való ismerkedés.

A programbizottság:

Dr. Antus Sándor, Dr. Kovács Kornél, Dr. Nyeste László, Dr. Pólya Kálmán, Dr. Szentirmai Attila

A szervezőbizottság titkára:

Dr. Lenkey Béla egyetemi docens

Mikrobiológiai és Biotechnológiai Tanszék, 4010 Debrecen Pf. 63. Egyetem tér 1.

Telefon: (52) 316-666/2492 Fax: (52) 454-400, E mail: LENKEY@TIGRIS.KLTE.HU

A részvételi díj (5000 Ft + szállásköltség) tartalmazza a kiadvány és a csütörtök esti vacsora költségét:

A résztvevők számára a Termál Hotel jutányos áron – amelyben a gyógyfürdő használata is benne foglaltatik – nyújt szállást. Elhelyezés egy- és kétszemélyes szobákban, illetve kétszer kétszemélyes lakosztályokban. A kedvezményes szállásfoglalás céljából

mihamarabb (de legkésőbb 2000. július végéig)

visszajelzést kérünk!

Az október 7-ére tervezett kirándulás költsége a Borsodi Sörgyár és a Tokaji pincegazdaság laboratóriumának, valamint a termelő üzemének a látogatásán kívül az étkezés költségét is magában foglalja.

Akik előadással vagy poszterrel részt kívánnak venni a Fermentációs Kollokviumon – az előzetesen jelentkezettek is –, jelentkezési lapot a szervezőbizottság titkárától igényelhetnek. A kitöltött jelentkezési lapot, valamint az előadások illetve poszterek végleges címét a kollokvium szervezőtitkára címére kérjük mihamarabb visszaküldeni.

A kedvezményes szállás lefoglalása miatt kérjük az időpont betartását!

A kiadványban megjelenő anyagot (az előadás szövegét és a poszter kivonatát, valamint a tablón megjelenő, ismertető szöveget) tisztelettel kérjük nyomdakész formában (Microsoft Word 6.0 Times New Roman CE) mágneslemezen is,

szeptember 3-ig

Dr. Lenkey Béla szervezőtitkár címére leadni.

A teljes részvételi díj átutalásának határideje: szeptember 10.

A program fontosabb elemei a szakterületek felsorolásával:

- okt. 5.** Nyitóülés (Fermentációs Kollokvium vagy Biotechnológiai munkaülés?)
A növénybiotechnológia kutatási eredményei és a gyakorlatban való alkalmazásuk
Biotechnológiai eredmények szabadalmazthatósága
Biotechnológia a környezet megővésében, a szennyvíz-tisztításban
Vacsora a Termál Hotel éttermében
- okt. 6.** Biotechnológia a gyógyszeriparban és az élelmiszeriparban

- okt. 7.** Kelet-Magyarország biotechnológiát hasznosító üzemének látogatása
- okt. 8.** A MTA Biomérnöki Munkabizottság és az MBKE Biotechnológiai Szakosztály nyilvános ülése.
A biotechnológiai oktatás helyzete hazánkban.
Kerekasztal-megbeszélés
Az egyetemeken és főiskolákon folyó oktatás és kutatás helyzetéről
a képzett szakemberek elhelyezkedési lehetőségéről az elmúlt tíz év statisztikai adatai alapján
A kollokvium záróülése