

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. 3. SZÁM

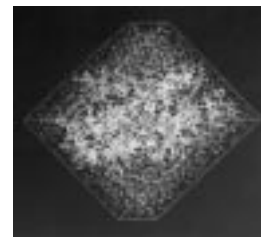
2000. SZEPTEMBER

A tartalomról:

- ◇ Számítógépes modellezés szelektív muszkarin-1-agonista kifejlesztésére – *Nagy Péter*
- ◇ A selendependens glutation-peroxidáz enzimek az állati szervezetben. II. Gén és szabályozás – *Erdélyi Márta, Mézes Miklós, Virág Györgyi*
- ◇ Tudatos és tudatalatti információátvitel az agyban – *Bótkon István*
- ◇ Paprikakarotinoidok bioszintézise – *Deli József*
- ◇ A Peptidkémiai Munkabizottság tudományos ülése – *Kóczán György*
- ◇ Áramlataink természetrajza (könyvismertetés, Csikszentmihályi Mihály: És addig éltek, amíg meg nem haltak) – *Székács András*
- ◇ Molekuláris genetikai ismeretek a növénybiológus szakembereknek (könyvismertetés, Balázs Ervin, Dudits Dénes: Molekuláris növénybiológia) – *Barna Balázs*
- ◇ Ősi telekommunikációk (könyvismertetés, Csányi Vilmos: Az emberi természet) – *Kecskés Mihály L.*
- ◇ Elhunyt Guba Ferenc professzor – *Dux László*

Címlapkép:

A muszkarin-1-receptor acetil-kolinval alkotott komplexének számítógépes modellje. A muszkarin atomjai sárga, az acetil-kolin atomjai világoskék színűek. A lila élű kocka a vizes oldószerdoboz. Az ábrát készítette Nagy Péter (ld. a vonatkozó közleményt a 66-71. oldalakon).



Contents:

- ◇ Computer modeling for development of a selective muscarinic-1 agonist – *Péter Nagy*
- ◇ The role of the selenium dependent glutathione peroxidase enzymes in animals. II. Gene and regulation – *Márta Erdélyi, Miklós Mézes, Györgyi Virág*
- ◇ Conscious and subconscious information storage in the brain – *István Bótkon*
- ◇ Biosynthesis of paprika carotenoids – *József Deli*
- ◇ The annual meeting of the Peptide Committee, Division of Chemistry, Hungarian Academy of Sciences – *György Kóczán*
- ◇ Flow vs. flaw (book review) – *András Székács*
- ◇ Knowledge in molecular genetics for plant biologists (book review) – *Balázs Barna*
- ◇ Our ancient telecommunication (book review) – *Mihály L. Kecskés*
- ◇ An obituary of Prof. Ferenc Guba – *Dux László*



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

Számítógépes modellezés szelektív muszkarin-1-agonista kifejlesztésére

Computer modeling for development of a selective muscarinic-1 agonist

Nagy Péter

Department of Medicinal and Biological Chemistry, The University of Toledo, Toledo, Ohio 43606, USA
e-mail: pnagy@uoft02.utoledo.edu

Összefoglalás

A molekulamechanikai energiaszámításokon alapuló modellezési eljárások hasznos szerkezeti információkat nyújtanak a humán muszkarin-1-receptor szelektív agonistájának kifejlesztésére irányuló komplex kutatásban. A Sybyl programcsomag nyújtotta lehetőségekkel élve kvalitatív és félkvantitatív információk nyerhetők ligandumok kötési erősségének trendjére vonatkozóan. A ligandum valószínű kötőzsebbeli helyének és a orientációjának jellemzéséhez már nem elegendő a molekulamechanikai szintű leírás: az oldószerhatás figyelembevétele és környezetével termikusan egyensúlyban lévő rendszer modellezéséhez molekuladinamikai közelítés szükséges. Végző modellezési cél a kettős membránt is figyelembe vevő modell kifejlesztése, s megbízhatóbb numerikus eredmények nyerése szabadenergia-számítások alapján.

Nagy, P.

Department of Medicinal and Biological Chemistry, The University of Toledo, Toledo, Ohio 43606, USA
e-mail: pnagy@uoft02.utoledo.edu

Summary

Molecular modeling, based on molecular-mechanics-calculated system energies, can provide valuable theoretical support for developing a selective agonist of the human muscarinic-1 receptor. Using the Sybyl modeling package qualitative and semi-quantitative results can be obtained for the trend of the ligand binding energies in a series of compounds. To explore the likely position and orientation of a ligand in the binding cavity, theoretical methods beyond the molecular-mechanics approach are needed. In order to consider the solvent effects and the thermal equilibrium for the receptor-ligand system and its environment, a molecular dynamics level is required. The ultimate modeling goal is to develop a model considering the membrane bilayer surrounding the receptor, and calculating relative free energies instead of relative energies throughout binding of different ligands.

Bevezetés

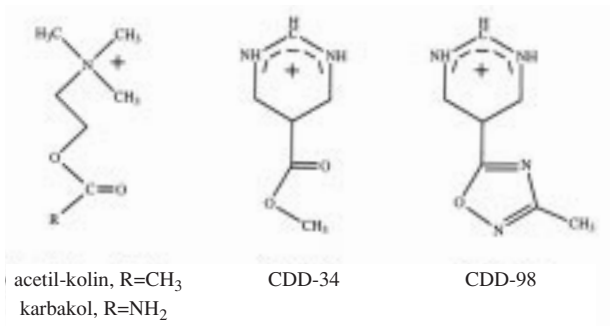
Az Alzheimer-kór súlyos, a felfogó- és emlékező-képesség jelentős romlásával járó, általában idősebb korban jelentkező idegrendszeri betegség. A szakirodalomban [1–6] számos hivatkozás található a betegség leírására és a kifejlődését kísérő biokémiai folyamatokra, valamint a betegség gyógyításának lehetséges irányaira vonatkozó elméleti megfontolásokra. Ez utóbbiról általánosságban elmondható, hogy jelenlegi feltevéseink szerint egy

szelektív muszkarin-1-agonista alkalmazása sikeres lehet az Alzheimer-kór gyógyításában. Érthető tehát, hogy a világ vezető gyógyszergyáraiban erőteljes kutatás folyik a megfelelő hatóanyag kifejlesztésére.

Jelen cikkben a szerző a témában végzett számítógépes modellezésének egyes eredményeit foglalja össze. A toledói (Ohio, USA) egyetem Orvosi és Biológiai Kémia tanszékén William Messer professzor vezetésével hosszú idő óta folyik komplex

A cikk a szerző 1999. december 8-án, a Magyar Kémikusok Egyesülete QSAR és Modellezési Szakcsoportja ülésén elhangzott előadásának szerkesztett változata.

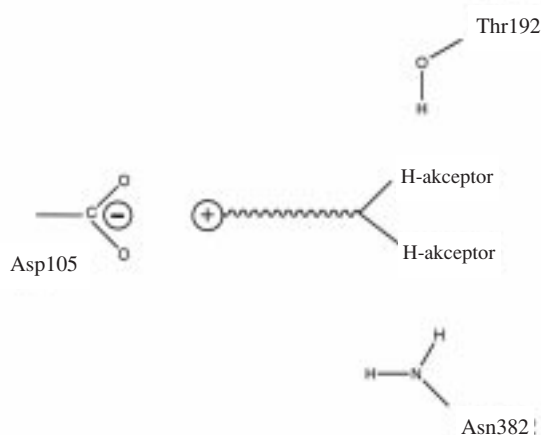
kutatás szelektív muszkarin-1-agonista kifejlesztésére. A csoportban új vegyületek szintetizálása, azok biokémiai és molekulárbiológiai vizsgálata és jellemzése folyik. A kutatásban felhasználják a számítógépes molekulamodellezésben rejlő lehetőségeket is a receptor–ligandum kölcsönhatás mélyebb megismerésére. Az eljárás ötleteket nyújt(hat) olyan új szerkezetű anyagok előállítására, amelyek speciális receptorkötődési tulajdonságokkal rendelkeznek.



1. ábra Muszkarin-1-agonisták, köztük a University of Toledo laboratóriumában szintetizált CDD kódjelű molekulákkal.

A Messer-csoportban sikeresen fejlesztenek muszkarinagonista tetrahidropiridin- és tetrahidropirimidinszármazékokat (CDD kódjelű molekulák, 1. ábra). Az alapötlet az, hogy igyekeznek az acetilkolinhoz, a muszkarin természetes agonistájához szerkezetileg hasonló anyagokat szintetizálni, amelyek azonban több-kevesebb kötődési szelektivitást mutatnak a muszkarin-1-receptorhoz, a muszkarin-2, -3, -4 és -5 altípusokhoz történő kötődéshez képest. Az alkalmazott számítógépes modellben (ld. alább) a ligandum pozitívan töltött ún. kationos feje a receptor 105-ös aszparaginsavjához (Asp105) kötődik, míg a Thr192 és Asn382 aminosavak hidrogénhidképzéssel stabilizálják a ligandum helyzetét a kötőzsebben (2. ábra). A CDD kódjelű molekulák erős bázisok, amelyekről joggal feltehető, hogy a vér vizes oldatában protonált formában vannak jelen, s ebben a formában kötődnek az

Asp105 negatív töltésű karboxilátjához. A tetrahidropirimidinmolekulák gyűrűszubsztituensei az acetil-kolin észtercsoportjának a szerepét hivatottak átvenni. A CDD-34 maga is észter, míg a CDD-98 molekula 1,2,4-oxadiazolszármazék, ami sokféle hidrogénhidképzésre alkalmas a Thr192 OH és az Asn382 amid-NH₂-csoportjával. Az oxadiazolcsoport metil szubsztituense a környezetben lévő hidrofób oldalláncokkal tud kedvező van der Waals kölcsönhatásokat kialakítani. Számítógépes munkám célja a fenti kölcsönhatások kvantitatív jellemzése volt egy atomi szintű receptor–ligandum modell keretében.



2. ábra Az agonista kötődési modellje a muszkarin-1-receptorhoz.

Módszerek

A számítások a Sybyl 6.1–6.3 programcsomaggal [7] készültek a Nordvall és Hacksell [8] által kifejlesztett receptormodell felhasználásával. A muszkarinreceptor a G-proteinhez csatolt receptorok nagy családjába tartozik, és hét transzmembrán (TM) hélixből áll. A humán muszkarinreceptornak 5 alcsoportját (M₁,...,M₅) különböztetjük meg, amelyekben – az egyenértékű helyeken – bizonyos aminosavak következetesen megőrződnek. Ilyenek



Nagy Péter 1968-ban végzett az ELTE vegyész szakán. A Kőbányai Gyógyszergyárban dolgozott 1988-ig, majd amerikai egyetemeken folytatta kutatómunkáját. 1991-ig vendégkutató a *University of Illinois at Chicago*, majd a *University of Toledo* egyetemeken, ahol 1995-től kutatóprofesszor. 1999-től a MTA doktora. Munkaterülete biológiai jelentős kismolekulák oldatbeli konformációs–tautomer egyensúlyának elméleti számítása és a receptor–ligandum kölcsönhatás számítógépi modellezése.

az Asp105 (az M_1 -beli aminosavsorszámozás szerint) a TM3-ban, Thr192 a TM5-ben, Tyr381 és Asn382 a TM6-ban. Ezekről feltételezik, hogy mindegyik alcsoport esetén részt vesznek a ligandum megkötésében, tehát a kötőzseb alkotói kell hogy legyenek. Ezt a feltevést molekulamodellezési számítások is valószínűsítik [8–10]. A korábbi eredményeket is figyelembe véve, Nordvall és Hacksell javasoltak egy modellt a humán M_1 receptoralcsoportra, amelynek hélixszerkezetét a bakteriorodopszin kísérletileg ismert [11] szerkezete alapján vették fel, és az aminosav-oldalláncokat a muszkarin primer szerkezetének megfelelően módosították. Számításainkban a protein induló geometriájához az atomkoordinátákat ebből a modelltől vettük, de egy további módosítást is végrehajtottunk: a TM2 hélixet elforgattuk olyan szöggel, hogy lehetővé váljon egy hidrogénhid-képződés az Asp70 (TM2) és Asn 414 (TM7) között, Zhou és mtsai [12] eredményeivel összhangban.

Míg a protein atomi töltéseihez felhasználhatók voltak az ún. „*all-atom AMBER*”-töltések [13], addig a ligandum egyes atomtípusaira ilyen értékek nincsenek (pl. protonált pirimidinnitrogén). Ezeket a program által nyújtott AM1 félempirikus kvantumkémiai számításokkal [14] határoztuk meg. A Tripos erőteret (*force-field*), mint általánosan használható erőteret használtuk. Az erőter a rendszer összenergiáját (E) bizonyos energijárulékok összegeként adja meg:

$$E = E_s + E_b + E_t + E_o + E_v + E_e \quad (1)$$

ahol a tagok jelentése rendre: kötésnyújtási és -hajlítási energia, torziós, síkdeformációs, van der Waals és elektrosztatikus energia. Az 1–6. energiatagok egyszerű parabolikus függvények (1,2,4), koszinuszfüggvények kombinációi (3), negatív kitevőjű hatványfüggvények (5) vagy a Coulomb-energia (6). Az utolsó két tagot szokás nem kötött (*non-bonded*) atomok energijárulékanak nevezni. Esetünkben a legtávolabbi, még figyelembe vett két nem kötött atom távolsága (*non-bonded cutoff*) 8 Å volt. A molekulamechanikai számításokban távolságfüggő dielektromos állandót használtunk, a dielektromos konstans értékére 4-et fogadtuk el [15].

A ligandum E_{BE} kötési energiája [4] az alábbiak szerint számítható:

$$E_{BE} = E(RL) - E(R_{opt}) - E(L_{opt}) \quad (2)$$

ahol $E(RL)$ a receptor–ligandum dimer minimalizált energiája az adott kötési mód (ligandum pozí-

ciója a kötőzseb) esetén, $E(R_{opt})$ és $E(L_{opt})$ az izolált receptor és ligandum minimalizált energiája. Az $E(RL)$ energia megadható az $E(RL) = E(R) + E(L) + E_{RL}$ alakban, ahol $E(R)$ és $E(L)$ a receptor és a ligandum energiája az optimalizált dimerben, E_{RL} a két molekula kölcsönhatási energiája. Ezekkel kifejezve E_{BE} -t:

$$E_{BE} = E(RL) - E(R_{opt}) - E(L_{opt}) = (E(R) - E(R_{opt})) + (E(L) - E(L_{opt})) + E_{RL} \quad (3)$$

A kötési energia tehát a receptortorzulási energia, a ligandumtorzulási energia és a kölcsönhatási energia összegeként adható meg. Az első két tag szükségszerűen pozitív (határesetben nulla), hiszen egy torzult molekula energiája minden esetben nagyobb, mint a minimalizált energiájú izolált forma energiája. Mivel az $E(R_{opt})$ – azaz egy több ezer atomos protein abszolút energiaminimumának – meghatározása gyakorlatilag lehetetlen, ezért inkább a relatív E_{BE} meghatározása lehet a cél. (Az *I. táblázat* adatainak számításához a talált legalacsonyabb R_{opt} -értéket használtuk fel. Emiatt a táblázat E_{BE} és dE adatai egy-egy konstans értékkel térnek el a (3) egyenlet alapján számítható értéktől, de az azonos sorban lévő számok már helyes *különbséget* adnak az illető mennyiségre.) Ha a (3) egyenletet két különböző ligandum, L_2 és L_1 esetén alkalmazuk, akkor a ΔE_{BE} kifejezését kapjuk:

$$\begin{aligned} \Delta E_{BE} &= E_{BE2} - E_{BE1} = \\ &= (E(R_2) - E(R_1)) + (E(L_2) - E(L_{2opt})) - (E(L_1) - E(L_{1opt})) + E_{RL2} - E_{RL1} \end{aligned} \quad (4)$$

Míg L_2 és L_1 két ténylegesen különböző ligandum, addig R_2 és R_1 csak két különböző receptorkonformáció.

I. táblázat Számított energijárulékok az M_1 -receptoragonista kölcsönhatásokban.

	CDD-34	karbakol	CDD-98
E_{BE}	-16,1	-17,9	-21,6
E_{RL} (el)	-5,8	-5,0	-7,9
dE (el)	-3,8	-4,0	-6,2
E_{RL} (VdW)	-21,4	-23,4	-25,0
dE (VdW)	-14,6	-15,7	-16,7

Energijárulékok kcal/mol-ban. E_{BE} a (2) egyenlet alapján számítva. Az egyenletben szereplő R_{opt} értékére az összes számítás során nyert legalacsonyabb értéket fogadtuk el. $dE(x) = E(x, dimer) - E(x, R_{opt}) - E(x, L_{opt})$, $E_{RL}(x) = x$ intermolekuláris kölcsönhatási energia (x = elektrosztatikus, van der Waals).

A molekuladinamikai modellezés vizes oldatban, állandó térfogaton és állandó, 37 °C hőmérsékleten történt (NVT-sokaság). A receptor + ligandum rendszert egy kb. 2500 vízmolekulát tartalmazó, ún. oldószerdobozba tettük (3. ábra), s a Tripos erőteret alkalmazó energiaszámításnál periodikus határfeltételeket alkalmaztunk. A vízmolekulákra a Tripos flexibilis, háromatomos vízmodelljét használtuk konstans ($\epsilon = 1$) dielektromos állandó mellett. Noha vizes oldatban az Asp, Glu, Arg és Lys oldalláncok általában ionizáltak, egyes, a ligandumtól távoli oldalláncot semleges formában vetünk fel az ionizált oldallánc és közeli ellenionját modellezve. Összességében a protein semleges volt, s a ligandumnak + 1 töltése volt, ami a -1 töltésű Asp105 oldallánc közelében helyezkedett el. A modell indokolt az acetil-kolin vagy karbamoil-kolin (karbakol) esetén, ahol a trimetil-szubsztituált amin nem vesztheti el pozitív töltését protonleadással. A modell kérdéses azonban a protonált CDD vegyületek esetén. Mindazonáltal elméleti számítások kimutatták (lásd pl. [16,17]), hogy 2–3 közeli vízmolekula már stabilizálja az ionpár-szerkezetet. A feltételezett kötőzsebben találtunk ennyi vizet.

3. ábra (lásd a címlapon) *A muszkarin-1-receptor acetil-kolinnal alkotott komplexének számítógépes modellje. A muszkarin atomjai sárga, az acetil-kolin atomjai világoskék színűek. A lila élű kocka a vizes oldószerdoboz.*

A molekuladinamikai (MD) számítások lényege az, hogy egy adott geometria mellett kiszámítjuk a rendszer molekulamechanikai energiáját, majd az energiának, mint az atomi koordináták függvényének a gradiense megadja az atomokra ható erőt. Az atom az erő hatása alatt elmozdul a t időpillanatban, s új helyzetét a Newton mozgásegyenlet integrálásával kaphatjuk meg $t + \Delta t$ időben, egy előre megadott, kis Δt lépésköz mellett. Minden atomot eszerint elmozdítva kapjuk a molekula új geometriáját, amelynél ismét kiszámítjuk a rendszer energiáját, s a fenti eljárás ismétlődik. A T hőmérséklet a számítás paramétere, s az atomok átlagos kinetikus energiájával arányos. Az eljárás gondoskodik arról, hogy a hőmérséklet lényegében állandó maradjon, amit formálisan az átlagos kinetikus energia renormálásával ér el.

MD számításokat acetil-kolin ligandummal végeztünk a természetes humán M_1 -receptor vagy az M_1

mutánsainak (ld. alább) kötőzsebébe helyezett komplexekre. A Δt lépésközt 1 fs-nek (10^{-15} sec) választottuk, s a rendszert 3 ps ($1 \text{ ps} = 10^3 \text{ fs}$) alatt fűtöttük fel 37 °C-ra. A trajektóriák, azaz a fizikai jellemzők időbeli alakulását leíró görbék tanúsága szerint a rendszer 25 ps alatt elért egy (legalábbis lokálisan stabil) egyensúlyi állapotot, ezért az analízishez további 20 ps alatt gyűjtöttünk adatokat.

A humán M_1 -receptor mutánsait a Messer-csoportban állították elő helyirányította mutagenézis módszerrel. Ebben az összefoglalóban csak a Thr192Ser mutánsról lesz szó, de egyéb mutánsok is készültek (Asn382Ala, Ser388Tyr, Thr389Pro, valamint az utóbbi kettő egyidejű átalakításával nyert kettős mutáns), amelyeknek farmakológiai jellemzése is megtörtént [3–5].

Eredmények és értékelésük

Az I. táblázat egy jellemző összeállítás a dokkolások eredményeiből nyerhető adatokra. Mint az előző részben szerepelt, az adatokat a legalacsonyabb összenégiájú receptorgeometria mellett kapott R_{opt} energiagombok felhasználásával számítottuk, tehát azok konzekvensen additív konstansokat tartalmaznak. A sorokbeli értékek különbsége azonban már helyes. Így látható, hogy pl. a karbakol kötési energiája 1,8 kcal/mol értékkel negatívabb, mint a CDD-34-é, míg a különbség a CDD-98 kötődési energiához képest 4,5 kcal/mol.

Az $E_{\text{RL}} = E_{\text{RL}}(\text{el}) + E_{\text{RL}}(\text{VdW})$ érték mindhárom esetben negatívabb, mint a megfelelő E_{BE} érték. Ez rendjén is van, mivel a (3) egyenlet szerint E_{BE} a negatív E_{RL} tagok mellett a mindig pozitív receptor- és ligandum-geometriatorzulási tagokat is tartalmazza. Az $E_{\text{BE}} - E_{\text{RL}}$ energiakülönbség a CDD-34, karbakol és CDD-98 ligandumok esetén nagyon hasonló, rendre 11,1, 10,5 és 11,3 kcal/mol. Ez azt jelenti, hogy a ligandum megkötésével járó geometriaváltozások összességében mindhárom esetben hasonló energianövekedést okoznak a receptorban és a ligandumban. Következésképpen a különböző E_{BE} kötési energiák eredete az eltérő E_{RL} intermolekuláris kölcsönhatási energia a három komplexben.

Az $E_{\text{RL}}(\text{VdW})$ tagok mindig jóval negatívabbak, mint az $E_{\text{RL}}(\text{el})$ tagok, tehát az intermolekuláris kölcsönhatás fő stabilizáló forrása a diszperziós jellegű van der Waals kölcsönhatás. Ez annál inkább

meglepő, hiszen az Asp105 minden dokkolt szerkezetben közel maradt a ligandum kationos fejéhez, tehát jelentős elektrosztatikus kölcsönhatás lenne feltételezhető. A dE-tagok mindig kevésbé negatívak, mint a megfelelő E_{RL} -tagok, ami dE definíciója (I. táblázat, lábjegyzet) és a (3) egyenlet összevetéséből következően megint azt jelenti, hogy a van der Waals és elektrosztatikus energia változása magában a receptorban és a ligandumban kedvezőtlen a komplex képződése során, s az egész folyamat hajtóereje az intermolekuláris kölcsönhatás, annak is a van der Waals komponense a vizsgált három ligandum esetén.

II. táblázat Hidrogénhidak az M_1 -receptoragonista kölcsönhatásokban.

	CDD-34	karbakol	CDD-98
Asp 105	-	-	++
Thr 192	+	+	+
Asn 382	-	-	++

Jelölési kód: ++ hidrogénhíd, $X..H \leq 2,0 \text{ \AA}$; + hidrogénhíd $2,0 \text{ \AA} < X..H \leq 2,5 \text{ \AA}$ ($X = N, O$); - nincs hidrogénhíd.

A II. táblázat szerint a CDD-98 ligandum képezi a legtöbb és legerősebb hidrogénhidat a receptorral. Mivel a hidrogénhíd alapvetően elektrosztatikus jellegű, ezért az eredmény összhangban van azzal, hogy $E_{RL}(el)$ a CDD-98 esetén a legnegatívabb (I. táblázat). Míg mindegyik ligandum képez hidrogénhidat a Thr192 oldalláncán lévő OH-csoporttal, addig hidat az Asp105-tel csak a CDD-98 képez. Az Asp105-híd hiánya nem meglepő a karbakol esetén, hiszen ott a kationfej a trimetil-szubsztituált aminocsoport. A híd hiánya viszont nagyon meglepő a CDD-34 ligand esetén, amely hasonlóan protonált tetrahidropirimidinvázat tartalmaz, mint a CDD-98.

A számított szerkezeti sajátosságok, s elsősorban a relatív kötési energiák nagy általánosságban tükrözik a kísérleti eredményeket: a kötési állandó és a PI -turnover assay alapján számított potenciál monoton nő az acetil-kolin, CDD-98, karbakol, CDD-34 sorban [4]. A molekulamechanikai alapú dokkolás tehát egyszerű volta ellenére is hasznos információkat nyújt olyan esetekben, ahol adott szerkezetű receptorhoz erősebben kötődő ligandum szerkezetének a megtalálása a cél.

A molekuladinamikai számítások eredményeit jelenleg csak előzetes eredményeknek tekinthetjük. Az elvégzett 48 ps-os MD szimuláció esetleg túl rövid ahhoz, hogy a rendszer átmenjen lényeges konformációváltozásokon, s kizárhassuk annak a veszélyét, hogy következtetéseinket a potenciális energiafelület egy magas relatív energiájú, tehát a stabil termodinamikai egyensúlyban nem vagy alig előforduló tartományából nyert adatokra alapozzuk. A számítási eredmények egyes, itt nem részletezhető sajátosságai azonban biztatóak arra nézve, hogy a rendelkezésre álló adatok relevánsak.

Értelmezni tudjuk azt a kísérleti eredményt, hogy az acetil-kolin kötési állandója lecsökken, ha a természetes humán M_1 -receptorról annak Thr192Ser mutánsára térünk át. Az MD trajektóriák alapján azt a következtetést vontuk le, hogy az acetil-kolin –O-CO– csoportja felváltva képez hidrogénhidat a Thr192 OH- és az Asn382 NH_2 -csoportjaival. Ez akkor lehetséges, ha a Thr192 oldallánc metilcsoportja közel marad az acetil-kolin acetil-metiljéhez. Ez az értelmezés tehát azt jelenti, hogy a ligandum kötődését erősítő hidrogénhidak csak abban az esetben képződnek, illetve maradnak fenn az idő viszonylag nagy hányadában, ha a ligandum egy bizonyos módon orientálódik a kötősebben. Ezt az orientálódást (illetve annak fennmaradását) segíti a kedvező metil–metil van der Waals kölcsönhatás. A Thr192Ser mutánsban bár megmarad az OH-csoport, mint protondonor a híd létrehozásához, az oldallánci metilcsoport hiánya azonban lecsökkenti a kedvező orientáció kialakulásának esélyét.

További terveinkben elsősorban a receptormodell javítása szerepel. Ez annál inkább lehetséges, mert Heryzk és Hubbard újabban kifejlesztett egy modellt, ami a rodopszin hélixszerkezetén alapul [18]. A rodopszin és a muszkarin között kb. 25%-os az aminosavhomológia, ez az érték a bakteriorodopszin esetén kb. 10% volt. Az új modellben a hélixrészeket összekötő, mozgékony, 10–20 aminosavat tartalmazó íveket is figyelembe kívánjuk venni. A receptor nem közvetlenül vizes oldatba fog merülni (3. ábra), hanem egy dilauroil-etanolamino-foszfát kettősréteg veszi majd a sejtmembrán modelljeként. A víz, mint oldószer, csak a membránnal burkolt receptor+ligandum rendszert veszi majd körül. Végül a számítógépes lehetőségünktől függetlenül relatív ligandumkötési energia számítása

helyett relatív szabadenergia számítását tervezzük állandó, 1 atm nyomáson és 37 °C-on.

Következtetések

A molekulamechanikai energiaszámításokon alapuló modellezési eljárások hasznos szerkezeti információkat nyújtanak a humán M₁-receptor szelektív agonistájának kifejlesztésére irányuló komplex kutatásban. A jelenlegi számítógépes módszerek nagy rendszerek esetén szükségszerűen jelentős elhanyagolások mellett tudják csak modellezni a vizsgálandó kémiai rendszert. A Sybyl programcsomag nyújtotta lehetőségekkel élve kvalitatív, fél-kvantitatív információk nyerhetők ligandumok kötési erősségének trendjére vonatkozóan. A ligandum valószínű kötőzsebbeli helyének és orientációjának jellemzéséhez már nem elegendő a molekulamechanikai szintű leírás. Az oldószerhatás figyelembevétele és környezetével termikusan egyensúlyban lévő rendszer modellezéséhez molekuladinamikai közelítés szükséges. Végső modellezési cél a kettős membránt is figyelembe vevő modell kifejlesztése, s megbízhatóbb numerikus eredmények nyérése szabadenergia-számítások alapján. Mindeközben a modellezést a kísérleti munkával szorosan együttműködve szabad csak végezni, mert biológiai tulajdonságok pusztán elméleti-számítási módszerekkel történő előrejelzése még sokáig nem lehetséges.

Irodalomjegyzék

- [1] Ojo, B., Dunbar, P.G., Durant, G.J., Nagy, P.I., Huzl III, J.J., Periyasamy, S., Ngur, D.O., El-Assadi, A.A., Hoss, W.P., Messer W.S., Jr. (1996) *Bioorg. Med. Chem.*, **4**: 1605-1615.
- [2] Messer W.S., Jr., Abuh, Y.F., Liu, Y., Periyasamy, S., Ngur, D.O., Edgar, M.A.N., El-Assadi, A.A., Sbeih, S., Dunbar, P.G., Roknich, S., Rho, T., Fang, Z., Ojo, B., Zhang, H., Huzl III, J.J., Nagy, P.I. (1997) *J. Med. Chem.*, **40**: 1230-1246.
- [3] Huang, X.-P., Williams, F.E., Peseckis, S.M., Messer, W.S., Jr. (1998) *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **286**: 1129-1139.
- [4] Huang, X.-P., Nagy, P.I., Williams, F.E., Peseckis, S.M., Messer, W.S., Jr. (1999) *British J. Pharmacol.*, **126**: 735-745.
- [5] Huang, X.-P., Williams, F.E., Peseckis, S.M., Messer, W.S., Jr. (1999) *Mol. Pharmacol.*, **56**: 775-783.
- [6] Messer W.S., Jr., Rajeswaran, W.G., Cao, Y., Zhang, H.-J., El-Assadi, A.A., Dockerey, C., Liske, J., O'Brien, J., Williams, F.E., Huang, X.-P., Wroblewski, M.E., Nagy, P.I., Peseckis, S.M. (2000) *Pharm. Acta Helveticae*, **74**: 135-140.
- [7] Sybyl 6.1-6.3, molekula-modellezési programcsomag (1994-1997), Tripos Inc., St. Louis, MO, USA
- [8] Nordvall, G., Hacksell, U. (1993) *J. Med. Chem.*, **36**: 967-976.
- [9] Trumpp-Kallmeyer, S., Hoflack, J., Bruinvels, A., Hibert, M. (1992) *J. Med. Chem.*, **35**: 3448-3462.
- [10] Ward, J.S., Merritt, L., Klimkowski, V.J., Lamb, M.L., Mitch, C.H., Bymaster, F.P., Sawyer, B., Shannon, H.E., Oleson, P.H., Honore, T., Sheardown, M.J., Sauerbert, P. (1992) *J. Med. Chem.*, **35**: 4011-4019.
- [11] Henderson, R., Baldwin, J.M., Ceska, T.A., Zemlin, F., Beckmann, E., Downing, K. H. (1990) *J. Mol. Biol.*, **213**: 899-929.
- [12] Zhou, W., Flanagan, C., Ballesteros, J.A., Konvicka, K., Davidson, J.S., Weinstein, H., Millar, R.P., Sealfon, S.C. (1994) *Mol. Pharmacol.*, **45**: 165-170.
- [13] Weiner, S. J., Kollman, P.A., Nguyen, N.T., Case, D.A. (1986) *J. Comput. Chem.*, **7**: 230-252.
- [14] Dewar, M.J.S., Zoebisch, E.G., Healy, E.F., Stuart, J.J.P. (1985) *J. Am. Chem. Soc.*, **107**: 3902-3909.
- [15] 3D-QSAR in Drug Design: Szerk. Kubinyi, H. (1993) ESCOM: Leiden.
- [16] Hadzi, D., Koller, J., Hodoscek, M. (1988) *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, **168**: 279-286.
- [17] Cazar, R.A., Jamka, A.J., Tao, F.M. (1998) *J. Phys. Chem. A*, **102**: 5117-5123.
- [18] Herzyk, P., Hubbard, R.E. (1997) *J. Mol. Biol.*, **272**: 144-164.



A *Biochemical Education* folyóirat 2000. évi 28 (1), (2) és (3) számai az *IUBMB Education Committee* ajándékként megérkeztek a DOTE Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézetébe (4012 Debrecen, Pf. 6, tel./fax: 52/ 416 432). A számok tartalomjegyzékei egyebek között a <http://www.elsevier.nl/inca/publications/store/6/0/4/> és a <http://www.hbz-nrw.de/elsevier/03074412/> internet címeken megtekinthetők.

Az egyes közlemények másolatát az intézet szívesen megküldi az érdeklődő kollégáknak.

Fésüs László

A *Biochemical Education* folyóirat – az *International Union of Biochemistry and Molecular Biology* (IUBMB) lapja – az idén nyáron jelentős átszervezésen ment át, melynek keretében a neve is megváltozott: az új cím *Biochemistry and Molecular Biology Education* (BAMBE_{Ed}). Amint a címváltozás is utal rá, a periodika tematikai köre jelentősen kibővült, de célkitűzése változatlanul az maradt, hogy világszerte segítse a biokémia és a molekuláris biológia egyetemi, főiskolai szintű oktatását. A változások jegyében az idei nyártól kezdődően új főszerkesztők irányítják a lap működését – a lapot 21 éve szerkesztő és idén leköszönő E. J. Wood (*School of Biochemistry and Molecular Biology, University of Leeds, UK*) helyét Judy és Donald Voet (*Department of Chemistry, University of Pennsylvania, USA*) veszik át, akik a tematikus kiszélesedéssel összhangban a folyóirat szerkesztőbizottságába is új tagokat vonnak be, illetve megkísérik a lapot előkészíteni arra, hogy elektronikus úton benyújtott kéziratokat is fogadhatson.

MERCK

hirdetés

A szeléndependens glutation-peroxidáz enzimek az állati szervezetben – II. Gén és szabályozás

The role of selenium dependent glutathione peroxidase enzymes in animals – II. Gene and regulation

Erdélyi Márta¹, Mézes Miklós¹, Virág Györgyi²

¹ Szent István Egyetem, Mezőgazdaság- és Környezettudományi Kar, Takarmányozástani Tanszék, 2103 Gödöllő, Páter K. u. 1.,
e-mail: erdelyi@fau.gau.hu

² Kisállattenyésztési és Takarmányozási Kutatóintézet, 2101 Gödöllő, Isaszegi út, Pf. 417,
e-mail: virag@sunserv.katki.hu

Összefoglalás

A szeléndependens glutation-peroxidázok családjába tartozó enzimek szerkezetéről és működéséről már széles körű ismeretekkel rendelkezünk. Ezért a jelenlegi kutatások döntően az enzimek génjeinek és génszabályozásának feltárására irányulnak. Az eddigi eredményeknek köszönhetően már a család több tagjának teljes génszekvenciája ismert. Az egyes izoenzimek génjeinek közös sajátossága az enzim aktív centrumában lévő szelenocisztein sajátos kódolása. Az említett aminosavat a DNS-ben az opal (UGA) kodon jelenti, mely az állati szervezetekben általában a transzkripció leállításáért felelős stop jelként működik. A szelenocisztein beépítéséhez emellett a transláció szintjén egy másodlagos RNS-struktúra jelenléte is szükséges. A mRNS 3' átíratlan régiójában elhelyezkedő ún. SECIS elem számos speciális fehérjekötőhelyet tartalmaz, melyek különböző fehérjék kapcsolódása révén a transláció szabályozásában alapvető szerepet játszhatnak. Emellett feltételezhető, hogy egyéb szabályozó elemek is szerepet játszhatnak a glutation-peroxidáz gének működésében, melyekről azonban az eukariótákban még kevés ismerettel rendelkezünk.

Bevezetés

A szeléndependens glutation-peroxidáz enzimek az állati szervezet csaknem minden sejtjében megtalálható antioxidáns hatású fehérjék. Működésükről és felépítésükről széles körű irodalom halmozódott fel az utóbbi húsz év kutatásainak eredmé-

Erdélyi, M.¹, Mézes, M.¹, Virág, Gy.²

¹ "Szent István" University, Faculty of Agricultural and Environmental Sciences, Department of Nutrition, H-2103 Gödöllő, Páter K. u. 1., Hungary, e-mail: erdelyi@fau.gau.hu

² Institute for Small Animal Research, H-2101 Gödöllő, POB 417, Hungary, e-mail:virag@sunserv.katki.hu

Summary

The protein structure and mode of action of the selenium dependent glutathione peroxidase enzyme family are well known. Therefore, current research focuses on the genes of the isozymes and their regulation. As a result of recent studies, gene sequences of several glutathione peroxidases is known by now. There is a common characteristic of the different genes, which is the use of the opal (UGA, stop) codon as the code for seleno-cystein insertion to the protein active site. Several other factors are assumed to act to support this special amino acid insertion. One of these is a special secondary structure on the 3' untranslated end of the mRNA. This, so called SECIS element, has special protein binding motifs, which act as regulatory elements in the translation. There are other predicted regulatory elements present in other regions, which are not revealed in eukaryotes. Finding and analyzing these motifs are the main subject of future studies.

nyeként [1]. Ismert tény, hogy az enzimcsalád tagjainak aktivitását különböző környezeti hatások befolyásolják. Ugyanakkor az egyes izoenzimek szövet- és szervspecifikus aktivitása és expressziója arra enged következtetni, hogy a környezet mellett a genetikai szabályozás is alapvető szerepet játszik az enzimek működésében, ezért a figyelem

mindinkább az enzimek működésének genetikai hátterére irányul. Emellett a genetikai vizsgálatok ösztönzője az a tény is, hogy az enzim aktív centrumában szereplő szelén nem egy cisztein poszt-transzlációs modifikációja révén, hanem a transzláció során, szelenociszteín formájában épül be [2]. Az utóbbi években éppen ezen ismeretekre alapozva a kutatások a glutation-peroxidázok génjeinek lokalizációjára és szabályozására irányulnak.

A glutation-peroxidáz (GSHPx) gének és kromoszomális lokalizációjuk

GPX1

Az enzimcsalád tagjai közül elsőként a klasszikus GSHPx génjét (GPX1) izolálták Chambers és munkatársai 1986-ban egérben [3]. Később Ho és munkatársai [4] patkányban, Moscow kutatócsoportja [5] pedig emberben azonosította a gént. Megállapították, hogy a GPX1 két – egyenként 280 és 360 bázispár hosszúságú – exonból áll, melyek közé egy 217 nukleotid hosszú intron ékelődik be [4]. A génből a haploid kromoszómakészlet mindössze egyetlen példányt tartalmaz, mely Schwaab és munkatársai [6] szerint emberben a 3. kromoszómán, azon belül a Q11 régióban [7], egérben pedig a 9. kromoszómán lokalizálódik [6].

GPX2

A GPX2 gén a gasztrointesztinális izoenzim szintéziséért felelős. A cDNS szekvenciáját először

Akasaka és munkatársai írták le [8]. Későbbi kutatások során kimutatták, hogy a kódoló régiót a DNS két, azonos méretű exonban hordozza, melyek 3,3 kb hosszúak. A két exont egymástól elválasztó intron hossza 2,6 kb [9]. A gén érdekessége, hogy emberben egy, egérben azonban két homológja található meg a haploid kromoszómakészletben. A humán gén a 14. kromoszóma Q24 sávjában helyezkedik el [10]. Egérben az aktív gént a 12. kromoszómán lokalizálták [11]. A gén másik példánya feltehetően egy pszeudogén, mely intront nem tartalmaz és a 7. kromoszómán található meg [12].

GPX3

Az extracelluláris glutation-peroxidáz génjének (GPX3) teljes nuklotidsorrendjét egérben írták le először [6]. Eszerint a gén 5 exonból áll, melyek egy 10 kb hosszúságú DNS régióban vannak szétszórva. Ismert az is, hogy az első exon kódolja az enzim extracelluláris térbe történő membrántranszportjéért felelős szignálfehérjét. A gént emberben az 5. kromoszóma Q32 régiójában [13], míg egérben a 11. kromoszómán [6] találták meg.

GPX4

A foszfolipid glutation-peroxidáz egy nukleáris gén (GPX4) terméke [14]. Ez ideig csupán a kódoló régió szekvenciája ismert teljes részletességgel [6]. Ez a régió a DNS-ben hét exonra van szétdarabolva [15]. A haploid kromoszómakészletben egyetlen kópiában szerepel [16]. A herében az enzim citoszo-



Erdélyi Márta 1996-ban végzett a Gödöllői Agrártudományi Egyetem Mezőgazdaságtudományi Karán. Elvégezte a Biotechnológia szakirányt, és ezzel párhuzamosan angol szakfordítói diplomát is szerzett. 1997 szeptemberében kezdte meg PhD-tanulmányait az Állattenyésztés biológiai alapjai című program keretében a Gödöllői Agrártudományi Egyetem Takarmányozástani Tanszékén. Jelenlegi kutatásai a glutation-peroxidáz enzimaktivitásának és szabályozásának vizsgálatára irányulnak.

Mézes Miklós 1977-ben végzett a Gödöllői Agrártudományi Egyetemen, 1979-ben doktorált a ponty A-vitamin transzportjával kapcsolatos dolgozata alapján, 1986-ban mezőgazdaság-tudományi kandidátusi fokozatot szerzett a lipid-peroxidáció és az antioxidáns védőrendszer változásait egyes gazdasági állatfajokban feltáró disszertációja alapján. 1994-től egyetemi tanár, a Gödöllői Agrártudományi Egyetem Takarmányozástani Tanszékének vezetője. Kutatási területe egyrészt a lipidperoxidációs folyamatok nyomon követésére rutinszerűen alkalmazható módszerek adaptálása és fejlesztése, valamint ezek alkalmazásával a fiziológiás és kóros folyamatok vizsgálata, másrészt a glutation redox rendszer vizsgálata környezeti indukciós modellekben.

Virág Györgyi a KÁTKI Nyúltenyésztési és Genetikai Osztályának kutatója, állatorvosi és agrár biotechnológiai képzettséggel. Szakterülete a házinyúl genetikája és nemesítése, a szaporítástechnológia fejlesztése és a termelési tulajdonságok hátterében álló egyes biokémiai jellemzők vizsgálata.



likus és mitokondriális formáját is ugyanaz a gén kódolja különböző transzkripció és transláció iniciációs helyek működése révén [14]. A gén a humán kromozómakészletben a 19. kromozómán lokalizálódik [10].

A GSHPx gének szabályozása

Habár a különböző izoenzimek génjei jelentősen eltérnek egymástól, a család minden tagjára jellemző, hogy az enzim aktív centrumában szereplő szelenociszteint az opal (UGA) triplet kódolja, mely eredetileg egyike a három stop kodonnak. Ezt először Chambers és munkatársai mutatták ki [3].

Ma már az a tény is ismert, hogy önmagában ez a triplet nem elegendő a fehérje zavartalan szintéziséhez. Minthogy az eukarióták génjeinek szabályozása a transzkripció és a transláció több pontján történhet, vizsgálták a gén 5' és 3' határoló régióit, valamint a mRNS 3' átíratlan szakaszát. Ezeket a területeken számos szabályozó motívumot találtak. Az alábbiakban ezek leírására térünk ki.

Szabályozás a transzkripció szintjén

Az egyes izoenzimek génjeinek promóter régióit vizsgálva a GPX1-ben megtalálták a transzkripció iniciációját szabályozó két klasszikus motívumot – a TATA- és a CAAT-box-ot [17]. A TATA-box a transzkripció indító helyének pontos meghatározásában játszik fontos szerepet, míg a CAAT-box a transzkripció faktorok megkötése révén segíti a hatékony átírást. A klasszikus enzimmel szemben az extracelluláris enzim génjében csak a TATA-box található meg, a CAAT-box hiányzik [13]. Ugyanakkor a foszfolipid GSHPx génjében egyik motívumot sem sikerült kimutatni, ami az ún. *housekeeping* gének jellemző vonása [14]. A GPX4 promóter régiójában ugyanakkor találtak egy GC-gazdag régiót. Ez a mRNS ún. CAP régióját alkothatja, mely a mRNS stabilitását fokozza. Valamint ez a régió feltételezhetően szerepet játszik annak eldöntésében, hogy a két iniciátor kodon közül melyik aktiválódjon [17].

A promóter régióban 5' irányban haladva számos egyéb potenciális szabályozó elemet azonosítottak a különböző génekben. Így a klasszikus és a foszfolipid glutation-peroxidáz esetében a gén 5'-végi régiójában kimutattak két SP1-fehérjekötőhelyet, mely az eddig vizsgált minden fajban konzervatívan megtalálható [18]. A kötőhelyet felismerő fehérje a szerkezetében szereplő három cink-ujj révén

képes a DNS-hélixbe bekötődni, és ezzel elősegíti más szabályozó fehérjék kapcsolódását. Emellett patkányokban egy AP2-fehérjekötőhelyet is találtak [19], mely a génextpresszió aktivációs helyeként viselkedik.

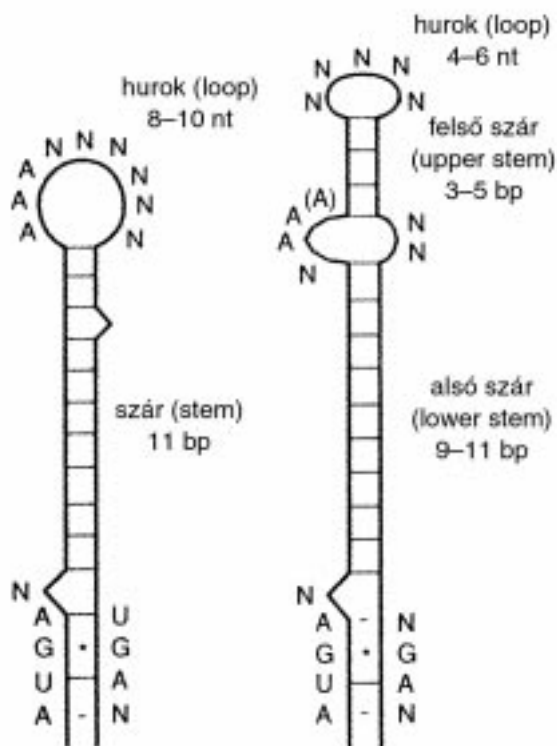
Az 5' átíratlan régióban a foszfolipid glutation-peroxidáz gén esetében további szabályozó motívumokat azonosítottak, többek között ösztrogén (TGACC ismétlődő palindrom szekvenciák) és progeszteron- (TGTCCCT) érzékeny szekvenciákat. Emellett találtak *enhancer*-kötőfehérje konszenzus-szekvenciákat, valamint transzkripció aktivátorfehérjék kötőhelyeit (AP2- és AP3-kötőhelyeket) [20].

A gén 3'-végét vizsgálva a legtöbb izoenzim esetében találtak az ún. 3'-*flanking* régióban a gén szabályozásában részt vevő *enhancer* motívumot. Így a GPX1 3' végén O'Prey és munkatársai [21] egy szövetspecifikus DNáz-I hiperszenzitív régiót izoláltak, mely működésével fokozza a génextpressziót. A vizsgálatok alapján ez a régió tartalmaz négy GATA-típusú transzkripció faktor megkötésére alkalmas helyet, valamint két CACC/GT szekvenciát további transzkripció faktorok számára. E két típusú kötőhelyre bekötődő transzkripció faktorok kölcsönhatása révén alakul ki az aktív *enhancer* [21]. Az *enhancertől* függetlenül kimutattak egy Ets transzkripciófaktor-felismerő motívumot, mely egy proto-onkogén által termelt Ets-fehérje megkötésére alkalmas. Amennyiben a fehérje kapcsolódása megtörténik, feltehetően fokozódik a transzkripció üteme [21].

Ugyanezeket az *enhancer* elemeket megtalálták a GPX3 3' végén is [6]. Ugyanakkor ebben a génben a típusos helyen poliadenilációs szekvenciát nem találtak, azonban távolabb sikerült izolálni egy atípusos, de feltehetően poliadenilációs szignálként működő motívumot (AGTAAA) [13].

Szabályozás a transláció szintjén

Mint azt már korábban leírtuk, a szelenocisztein beépítésének feltétele az UGA értelmes kodonként történő felismerése. Kimutatták azonban, hogy a szelenocisztein beépülésének alapfeltétele az ún. SECIS (szelenocisztein inzerció elem) szekvencia jelenléte. A glutation-peroxidáz gének talán legrészletesebben vizsgált és elemzett területe ezen másodlagos struktúra. Ez az elem a különböző fajokban nagyfokú homológiát mutat, és egy stabil ún. „*stem-loop*” másodlagos szerkezetet alakít ki [23] (1. ábra [2]).

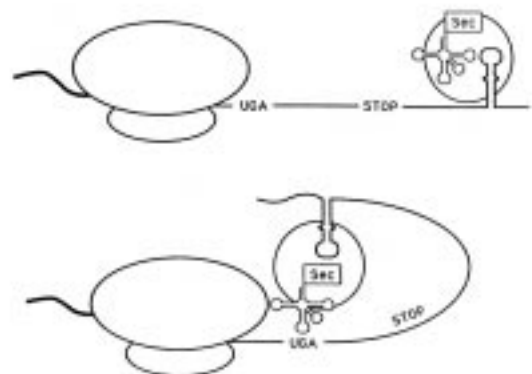


1. ábra A „stem-loop” másodlagos mRNA 3' UTR szerkezet felépítésének általános sémája: a) a klasszikus glutation-peroxidáz mRNA-ében, b) a foszfolipid és az extracelluláris glutation-peroxidáz mRNA-ében [2]

A különböző enzimek mRNA-ében szereplő „stem-loop” struktúráinak primer szekvenciája ugyan jelentősen eltér egymástól, azonban a másodlagos szerkezet többé-kevésbé azonos. Több, rendkívül konzervált régiót találtak a különböző SECIS-elemekben. Ilyenek a három, egymást követő adenin, mely a klasszikus GSHPx mRNA-ében a terminális hurokban, míg a GPX3 és GPX4 esetében a nem terminális buborékban található meg. További konzervatív szekvencia az 5' karban található AUGA, valamint a 3' karban szereplő UGA motívum. Ezeknek a konzervatív szakaszoknak a megváltozása gyakorlatilag leállítja a génexpressziót [24]. A legutóbbi kutatások során kimutattak egy új strukturális motívumot a „stem-loop” szerkezet tövével, amely minden eddig ismert GPX gén 3' UTR (*untranslated*) régiójában megtalálható [25].

A SECIS működésére vonatkozó elmélet szerint ez a másodlagos RNS-struktúra felismerőhelyként szolgál egy szelénérzékeny szabályozó faktor számára, ami szelén jelenlétében növeli a mRNA stabilitását azáltal, hogy a szelén okozta konformációs változás révén hozzákötődik a mRNA-hez [26,27].

Feltehetően tehát egy komplex jön létre, melyet a szelenociszteinit-tRNS, egy eukarióta elongációs faktor, GTP és a SECIS-elem kölcsönhatása alakít ki. Ez a komplex kapcsolódik a riboszómával, hogy az képes legyen az UGA tripletet, mint szelenocisztein kodont leolvasni és kihurkolni a mRNA-t [25] (2. ábra [24]).



2. ábra A szelenocisztein beépítésének sémája eukariótákban [24]

A prokariótákban *E. coli* mutáns törzseinek felhasználása révén ma már a szelenocisztein beépülésének teljes mechanizmusa ismert. Eszerint négy gén játszik közvetlen szerepet a szelenocisztein beépülésében: (1) a szelenocisztein-szintáz enzim kódoló gén (*SecA*), ez az enzim felelős a szeléntartalmú cisztein szintéziséért, (2) a szelenocisztein specifikus elongációs faktor génje (*SecB*), mely a „stem-loop” struktúra felismerésére képes, és így a mRNA-SecCys-tRNS-SELB-GTP komplex kialakításában vesz részt, (3) a tRNS^{sec} génje (*SecC*), ez a tRNS szállítja a szelenociszteint a riboszómához és (4) a szelenofoszfát szintáz enzim génje (*SecD*), mely az elemi szelént a szelenocisztein szintéziséhez megfelelő formába alakítja át [28]. Az eukariótákban ezen gének és molekulák közül mind ez ideig a szelenocisztein-szintáz és az elongációs faktor homológjait, valamint a egyes fajokban a szelenociszteinre specifikus tRNS-t sikerült kimutatni [29,30]. Ez utóbbi, mely az SBP (*SECIS binding protein*) nevet kapta egy 55–60 kD méretű fehérje. Kötődése a SECIS-elemhez a transzláció esszenciális feltétele [31]. Emellett az utóbbi évek kutatásai során több olyan fehérjét találtak, melyek szintén kötődnek a SECIS-elem specifikus helyeihez. Shen és munkatársai két ilyen fehérjét izoláltak, melyek molekulatömege 55 és 65 kD körül mozog. A kapcsolódás

specifikusságát vizsgálva megállapították, hogy ezek a fehérjék a „stem-loop” szerkezetet elsődlegesen a szárrégió tövében lévő szekvencia alapján ismerik fel, annak is a tökéletesen párosított szakaszán [32]. Ugyanakkor Lesoon és kutatócsoportja [33] egy 120 kD méretű fehérje specifikus kötődését mutatta ki a GPX3 mRNS 3'UTR szekvenciáján. A fehérje az AUGA motívumra specifikus. Összességében tehát e fehérjék feltehetően az iniciális komplex kialakításában játszanak döntő szerepet, mely elősegíti az eukarióta SBP elongációs faktor és egyéb, eddig még ismeretlen molekulák kapcsolódását. Az így kialakult érett komplex lesz képes a riboszómához való kötődésre [32].

Fontos szerepe lehet a transzláció szabályozásában a SECIS-elem és az UGA kodon távolságának is. Míg prokariótákban a SECIS közvetlenül az UGA után áll [24], addig az eukariótákban a 3' nem kódoló (3' UTR) szakaszban helyezkedik el [34]. Wen és munkatársai kimutatták, hogy a szelenocisztein optimális beépülésének feltétele, hogy az UGA minimálisan 21 nukleotid távolságra legyen az AUG iniciátor kodontól és 204 nukleotid válassza el a SECIS-elemtől. Ez utóbbi távolság feltehetően a megfelelő flexibilitást biztosítja, mely a SECIS-elem és az elongációs komplex hatékony kölcsönhatásának kialakulásához szükséges, és így hozzájárul az optimális transzlációhoz [34]. Ezzel szemben a GPX4 esetében úgy találták, hogy bár a natív mRNS-ben az UGA kodon és a „stem-loop” struktúra távolsága 450 nukleotid, a szelenocisztein beépítésének hatékonysága egészen addig nem csökken, amíg 51–111 nukleotid távolság megmarad a két elem között [33].

Összességében elmondható tehát, hogy a genetikai kutatások eredményeként, ma már a glutation-peroxidáz működésének háttéréről is egyre több ismerettel rendelkezünk, mindazonáltal a géneexpresszió szintjének szabályozása terén továbbra is maradnak fehér foltok, melyek felderítése még várta magára.

Irodalomjegyzék

- [1] Erdélyi, M., Mézes, M., Virág, Gy. (1999) *Biokémia*, **23**: 82-88.
- [2] Low, S. C., Berry, M. J. (1996) *TIBS*, **21**: 203-208.
- [3] Chambers, I., Frampton, J., Goldfarb, P., Affara, F., McBain, W., Harrison, P.R. (1986) *EMBO J.*, **5**: 1221-1227.
- [4] Ho, Y-S. Howard, A.J. (1992) *FEBS-Letters*, **301**: 5-9.
- [5] Moscow, J.A., Morrow, C.S., He, R., Mullenbach, G.T., Cowan, K.H. (1992) *J. Biol. Chem.*, **267**: 5949-5958.
- [6] Schwaab, V., Band, e., Ghyselincq, N., Mattei, M-G., Dufaure, J-P., Drevet, J.R. (1995) *Gene*, **167**: 25-31.
- [7] Chada, S., Le Beau, M. M., Casey, L., Newburger, P. E. (1990) *Genomics*, **6**: 268-271.
- [8] Akasaka, M., Mizoguchi, J., Takahashi, K. (1990) *Nucleic Acids Res.*, **15**: 4619.
- [9] Chu, F-F, Doroshov, J.H., Esworthy, R.S. (1993) *J. Biol. Chem.*, **268**: 2571-2576
- [10] Chu, F-F. (1994) *Cytogen. Cell Gen.*, **66**: 96-98
- [11] Chu, F. F., Esworthy, R. S., Ho, Y-S., Bermeister, M., Swiderek, K., Elliott, R. W. (1997) *Biomed. Environ. Sci.*, **10**: 156-162.
- [12] Chu, F. F., Esworthy, R. S., Burmeister, M. (1996) *Genomics*, **33**: 516-518.
- [13] Yoshimura, S., Suemizu, H., Taniguchi, Y., Arimori, K., Kawabe, N., Moriuchi, T. (1994) *Gene*, **145**: 293-297
- [14] Pushpa-Rekha, T.R., Bursall, A.L., Oleksa, M.L., Chisolm, G.M., Driscoll, D.M. (1995) *J. Biol. Chem.*, **270**: 26993-26999.
- [15] Flohé, R.B., Aumann, K.D., Blöcker, H., Gross, G., Kiess, M., Klöppel, K.D., Maiorino, M., Roveri, A., Schuckelt, R., Ursini, F., Wingender, E., Flohé, L. (1994) *J. Biol. Chem.*, **269**: 7342-7348
- [16] Chu, F. F., Esworthy, R. S., Doroshov, J. H., Doan, K., Liu, X. F. (1992) *Blood*, **79**: 3233-3228.
- [17] Kozak, M. (1990) *Annu. Rev. Cell Biol.*, **8**: 197-225.
- [18] Toussaint, C., Bousquet-Lemerrier, B., Garlatti, M., Hanoune, J., barouki, R. (1994) *J. Biol. Chem.*, **269**: 13318-13324.
- [19] Imagawa, M., Chiu, R., Karin, M. (1987) *Cell*, **51**: 251-260
- [20] Beato, M. (1989) *Cell*, **56**: 335-344.
- [21] O'Prey, J., Ramsay, S., Chambers, I., Harrison, P.R. (1993) *Mol. Cel. Biol.*, **13**: 6290-6303.
- [22] Yoshimura, S., Watanabe, K., Suemizu, H., Onozawa, T., Mizoguchi, J., Tsuda, K., Hatta, H., Moriuchi, T. (1991) *J. Biochem.*, **109**: 918-923.
- [23] Berry, M.J., Banu, L., Chen, Y., Mandel, S.J., Kieffer, J.D., Harney, J.W., Larsen, P.R. (1991) *Nature*, **353**: 273-276
- [24] Berry, M.J., Banu, L., Harney, J.W., Larsen, P.R. (1993) *EMBO J.*, **12**: 3315-3322.
- [25] Low, S.C., Berry, M.J. (1996) *Trends Biochem. Sci.*, **21**: 203-208.
- [26] Wen, W., Weiss, S.L., Sunde, R.A. (1998) *J. Biol. Chem.*, **273**: 28533-28541.
- [27] Weiss, S.L., Sunde, R.A. () *J. Nutr.*, **127**: 1304-1310
- [28] Böck, A., Forchhammer, K., Heider, J., Baron, C. (1991) *Trends Biochem. Sci.*, **16**: 463-467.
- [29] Low, S. C., Harney, J. W., Berry, M. J. (1995) *J. Biol. Chem.*, **270**: 21659-21664
- [30] Xu, X-M., Zhou, X., Carlson, B. A., Kim, L. K., Huh, T-L., Lee, B. J., Hatfield, D. L. (1999) *FEBS Letters* **454**: 16-20.
- [31] Hubert, N., Walczak, R., Carbon, P., Krol, A. (1996) *Nucleic Acids Res.*, **24**: 464-469.
- [32] Shen, Q., McQuilkin, P.A., Newburger, P.E. (1995) *J. Biol. Chem.*, **270**: 30448-30452.
- [33] Lesoon, A., Mehta, A., Singh, R., Chisolm, G. M., Driscoll, D. M. (1997) *Mol. Cell. Biol.*, **17**: 1977-1985.
- [34] Shen, Q., Wu, R., Leonard, J. L., Newburger, P. E. (1998) *J. Biol. Chem.*, **273**: 5443-5446.

Strathkelvin hirdetés

Tudatos és tudatalatti információátárolás az agyban

Conscious and subconscious information storage in the brain

Bókkon István

Fodor József Országos Közegészségügyi Központ,
Országos Kémiai Biztonsági Intézet,
1096 Budapest, Nagyvárad tér 2.

Összefoglalás

A cikk első részében rávilágítok arra, hogy minden tényező adott ahhoz a feltételezéshez, hogy az agyban holografikus információrögzítés történik az agyszövetben kimutatott biopiezo-elektromos mikrokristályok segítségével. A második rész a tudatalatti kvantumvákuum-elméletét, illetve ennek a tudatos információrögzítéssel való kapcsolatát mutatja be.

Bókkon, I.

National Institute of Chemical Safety,
H-1096 Budapest, Nagyvárad tér 2. Hungary

Summary

The first part of this article describes a putative process with biopiezo-electric crystals involved, as they possibly take part in conscious information fixation in a holographic way in the brain. The second part outlines a concept of scalar wave (quantum vacuum) theory of the subconscious, and its connection with conscious fixation of information.

Tudatos információátárolás

A tudatosan rögzített emlékek tulajdonsága

Az agy információfeldolgozása és -rögzítése nem korlátozható az akciós potenciál indukálására és a szinapszisok interakciójára – emellett számos más biofizikai és fizikai folyamat is alkalmas lehet erre [1]. A szinapszisok nem konstans struktúrák. Minden egyes szinapszisválasz egyedi, így a biteken alapuló modellek nem tűnnek használhatónak [2]. Lashley kísérletei óta ismeretes, hogy a nagyagy jelentős része eltávolítható memóriavesztés nélkül [3], amely szintén jelzi, hogy a hálózat (*network*) elképzelés nem alkalmas az agy tudatos információrögzítésének modellezésére.

Az elektromos sokk, amely káoszt okoz az agyban, nem képes törölni a tudatos emlékeket. A különféle AC, DC mágneses mezők és ezek kombinációi befolyásolják a tanulást, az emocionális állapotot, vagy hisztológiai változásokat idézhetnek elő az agyban [4]. Ezek a hatások is csak az agy aktuális

működését érintik, de nem befolyásolják a már rögzített emlékeket. Azt az általános következtetést vonhatjuk tehát le, hogy a különféle elektromos, mágneses vagy elektromágneses hatások [5] képesek ugyan arra, hogy befolyásolják az agy aktuális működését, de nem érintik a már előzőleg tudatosan rögzített emlékeket.

Piezo-elektromos kristályok az emberi agyban

1996-ban egy kísérletsorozat a különféle agyszövetekben található kristályokat vizsgálta [6]. Az elsődleges cél a tobozmirigy kristályainak vizsgálata volt, mivel az már ismert tény volt, hogy az elektromágneses sugárzások jelentős hatással vannak a tobozmirigy melatonin-szekréciójára [7]. A SEM felvételek szerint a mikrokristályok asszociátumokat képeznek a sejtek membránjaival, és különleges összetételűek (pl. 3,4% Al, 32,9% Si, 1,3% Cl, 10,4% K, 2,5% Ti és 9,5% Zn). Az SHG (*second harmonic generation*) vizsgálat a tobozmirigyszövet piezo-elektromos aktivitását egyértelműen igazolta, és a

Több éve kísérem figyelemmel Bókkon István elméleti kutató munkáját. Intenciói alapján kísérleteket is kezdtünk, amelyekben a különféle agyszövetekben található kristályokat vizsgáljuk. Úgy hiszem, ez a tudományosan megalapozott hipotézis jól jellemzi azt a törekvést, hogy közös és egyszerű szervező elveket találjunk korunk divergens világában. Különösen figyelemreméltó, hogy az elképzelés képes állandó szubsztanciákhoz kötni az agy tudatos információrögzítésének folyamatát.

Dr. Takács Sándor, c. egy. tanár.

többi szövetminta is jelentős piezoelektromos aktivitást mutatott. Ismerve a biológiai folyamatok hatékonyságát, aligha lehetséges, hogy az agyban található, különleges összetételű biopiezoelektromos kristályok csak az „agyhomok” szerepét töltenék be.

Az információáramlás kiterjesztése a sejt szervesetlen anyagaira

Vizsgáljuk meg elektromos szempontból a sejtek főbb részeit. A kísérletek szerint a natív állapotú DNS, RNS és protein félvezetőnek tekinthető [8]. A kettős réteget kvázi-szigetelőnek foghatjuk fel, vezető és nem vezető részekkel, amelyben félvezető proteinek is vannak [9]. A citoplazma protein polimerek strukturálisan és dinamikusan organizált hálózata, amely komponensek rendezett kvázikristályos víz/ion oldatban vannak [10]. Emellett, mivel majdnem minden biomolekula ionos állapotú vagy dipólus momentummal felruházott, mozgásuk elektromágneses mezőket generál. A legújabb technológiákban az idegsejtek áramkörei képesek elektromos készülékeket az idegrendszerrel összekapcsolni [11]. A vázoltak szerint az élő sejtek tulajdonságai megengedik az elektromos operációs kapcsolatot a szerves molekulák és a szervesetlen biokristályok között.

Az elektronok mellett elektromágneses operációs kapcsolat is lehet a sejt-kristályok növekedésének irányítása és a szerves molekulák mozgásai és reakciói közben keletkezett koherens és nem koherens sugárzások révén, mivel a gyenge elektromágneses sugárzások megváltoztathatják a kristályok növekedésének kinetikáját. Sőt, mivel femtoszekundumos kísérletek igazolták, hogy az élő sejtek képesek koherens sugárzás előállítására, így a sejtekben is működhet a holografikus litográfia folyamata, azaz a koherens biofoton sugárzások interferencia mintájának megfelelő geometriai szerkezetű kristályok

Bókkon István 1989-ben mint vegyész-mérnök, 1991-ben mint okleveles biológus mérnök végzett a Budapesti Műszaki Egyetemen. Környezetvédőként, később magántanárként dolgozott. Komplex új elképzelését az agy információátrolásáról, már több tudományos fórumon előadta. Célja, hogy egy PhD-dolgozat keretén belül alátámassza elméletének helytállóságát.



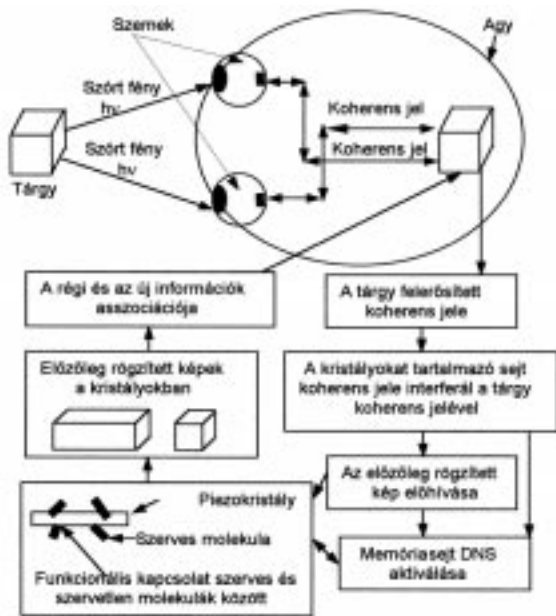
jöhetnek létre [12, 13]. A nanovilág és a sejtek szokatlan mágneses és elektromos, nem lineáris folyamatai jelzik, hogy a szervesetlen és szerves operációs folyamatok összekapcsolhatók, így a sejtbeli biokristályok, akár információörögzítő folyamatokban is részt vehetnek.

A biokristályok, mint holografikus információörögzítők

Vizsgáljuk meg, hogy adott-e minden komponens az agyban történő holografikus információörögzítéshez. Először: az agysejtekben piezoelektromos kristályok találhatóak, amelyek alkalmas holografikus információátrolók lehetnek. Másodsor: a nano- és mikrovilág tulajdonságai megengedik, hogy operációs kapcsolat létezzon a szerves és szervesetlen anyagok között a sejtekben. Harmadsor: az élő sejtek képesek koherens elektromágneses sugárzás (biofoton) előállítására [14]. Negyedsor: Prof. Ehud Ahissar (*Weizman Institute*) kísérletei szerint a patkányok agysejtjei valószínűleg egy állandó jelhordozó frekvenciára hangoltak. A permanens jelhordozó frekvencia származhat valamilyen DNS-reakció femtoszekundumos mozgásából. Ötödsor: a hologramban az információ zajszerű módon kódolt. Bebizonyosodott, hogy a zaj segíti az idegrendszer választát extrém kis jelekre [15]. Az elemzettek szerint, minden adott az agyban történő holografikus információörögzítéshez.

Az agyban történő tudatos információörögzítés elméletét az 1. ábra mutatja be. Az elsőnek beérkező információk azon agysejtek kristályaiban rögzülnek tudatosan, amely sejtek (külső inger hatására) már elérték a funkcionális fejlődési szintet [16]. A funkcionáló idegsejtek között már elég erős koherencia alakulhat ki, hogy indukáljon egy genetikai programot, amely képes elindítani és irányítani a biokristályok kialakulását. A lassú extrakcióval kialakuló biopiezokristályok holografikusan rögzítik a külvilágból érkező, megfelelően erős jelű információkat. Minden új információ az előzőleg már rögzített információk alapján rögzítődik iterációs úton, amíg az új, illetve régi információk koherensé válnak. A folyamat ekképpen asszociatív információs rendszert alkot. A sejtek egy állandó jelhordozó frekvenciát generálnak, amely referencia sugárzás és jelhordozó sugárzás is egyben. Kísérletileg még nem igazolt, de úgy vélem, hogy a felfedezett biopiezokristályok az úgynevezett fotorefrakciós nem lineáris piezokristályok

fajtájához tartozhatnak, melyek tulajdonságai pontosan illenek a dinamikus és asszociatív holografikus információrögzítéshez [17]. Valószínű, hogy az információk többszörös kópiában szerepelnek az agysejtek kristályaiban, ez magyarázat lenne Lashley kísérleteire. Az agy holografikus működésének elképzelése nem újdonság [18], de a piezoelektromos biokristályok léte és a nanovilág felfedezett folyamatai elsősorban engedik meg az agyban történő holografikus memóriarögzítés reális feltevését.



1. ábra Az agyban történő holografikus információrögzítés biopiezokristályokkal. A tárgy képe a retinában frekvenciamodulált, pulzáló koherens jellé alakul át. Az indukált Brillouin-szórás (optikai fázis konjugáció nem lineáris rendszerben) képes garantálni a deformáció nélküli információátvitelt. A retinában keletkezett tárgy koherens képe bejut az agyrendszerbe, ugyanakkor egy fáziskonjugált jel halad visszafelé a retinára. Ha a tárgyról érkező jel elég erős és tudatosan figyelünk, akkor kellő számú memóriasejtbeli DNS aktiválódik, amelyek kooperatív módon képesek piezokristályokban holografikus úton rögzíteni a tárgy képét. Az új és az előzőleg már rögzített információ összehasonlítása iterációs úton zajlik mindaddig, amíg az információk koherensek vagy azonosak nem lesznek. Nem szükséges, hogy az új és régi információk azonosak legyenek. Az asszociatív rögzítéshez elég, ha az új és régi képek geometriai konvergenciát mutatnak. Valószínű, hogy a rögzített információk számos kópiában léteznek a memóriasejtek piezokristályaiban.

A környezetből érkező hanghullámok szintén koherens elektromágneses jelekké transzformálódnak az agyban. Így a hangok által szállított információk asszociatív holografikus úton képesek a fényből származó információkat előhívni és fordítva.

A tudatalatti világa

A tudatalatti kvantumvákuum-elmélete

1950-ben Penfield néhány kísérletet hajtott végre epilepsziás betegeken [19]. A domináns féltekét elektródok segítségével stimulálta, és ezalatt a betegek hallották, látták és átélték saját, nem tudatos múltjukat. Vitathatatlan, hogy az agy olyan információkat is megőriz, amelyet nem tudatosan jegyzett fel. Mik lehetnek a Penfield kísérleteiben tapasztalt emlékek? Valószínű, hogy ez az implicit háttér volt (tudatalatti), amit a Gestalt pszichológia viszonyítási alapként lényegesnek tart. Bármely dolog csak egy más dologgal összevetve nyerhet értelmet.

A vizuális világ egyfajta külső memóriaként (implicit háttér) hat [20]. Asszociatív tanulás során a γ hullámok aktivitása, illetve koherenciája az agy régiói között nő [21]. Látási érzékeléskor a kognitív állapot egy hosszú távú szinkronizációs mintát indukál, majd ezt követi egy átmeneti, erős deszinkronizációs periódus, végül a motoros válasz [22]. Elméletem szerint az agy tudattalanul és folyamatosan rögzíti az egész élet információtartalmát, mint implicit, nem tudatos háttérrel, és csak azokat az információkat jegyezi fel tudatosan, amelyek kritikus jelerősséget és koherenciaszintet érnek el az agysejtek között. Ebben az esetben az agy képes a háttérből, mint viszonyítási alpból, tudatosan kiragadni az információkat, és a cikk első részében vázolt elméletnek megfelelően, ezeket tudatosan az agy piezoelektromos kristályaiban holografikus úton rögzíteni.

Vajon miért nem tudatosul a teljes háttér-információ? Az élő organizmusok, szervek (agy) kooperatív, nem lineáris és dinamikus rendszerek, az egyensúlyi állapottól távol, ami biztosítja, hogy igen kis amplitúdójú jeleket is képesek érzékelni. A szem pálcikasejtje már egyetlen fotont képes detektálni [23]. Egyetlen foton azonban nem hoz létre tudatos képet az agyban. A „tudatos” fül csak megfelelően erős hang esetében működik úgy, mint egy mechanikus oszcillátor, bár a gyenge, nem tudatosuló hangokat is észleli fülünk (agyunk) [24]. Az emberek „szexuális” orra olyan gyenge szagokat (feromonok) is képes nem tudatosan érzékelni, mint amilyent a patkányok orra, és ez tudattalan módon jelentősen befolyásolhatja az emberek érzelmi állapotát. A folyamatok az említett mindhárom esetben

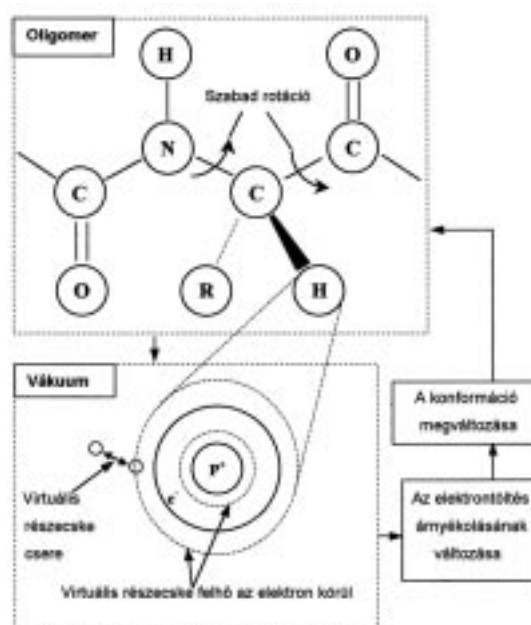
hasonlóak. A külvilágból érkező információk csak akkor tudatosulhatnak, ha elérnek egy kritikus erősségi vagy koncentrációsintet. Ekkor kellő számú agysejt képes egyszerre aktiválódni és koherens kooperatív folyamatokban tudatosítani az információt. Vagyis nem tudatos információk azért létezhetnek, mert az agy általános információs érzékenysége sokkal nagyobb, mint tudatos információs érzékenysége.

Vajon hol őrzi az agy a teljes élet információtartalmát (körülbelül 600.000 óra „film”), mint tudatlan háttér? Turing szerint a gondolkozó gépnek tetszőlegesen bővíthető adattárolóra van szüksége. Úgy tűnik, az agy rendelkezik ilyennel, ahol a viszonyítási háttér-információkat implicit módon tárolja. Elméletem szerint ez nem más, mint a feltehetően geometriai szerkezetű, koherens kvantumvákuummező, mely gondolat találkozik – az Einstein egyenleteit öt dimenzióra kiterjesztő – Kaluza-Klein-elmélettel, amely szerint az anyagi világ ötdimenziós geometriából ered [25].

A virtuális részecske mint információközvetítő

Ha a vákuum, mint geometriai háttér-információs mező létezik, akkor információközvetítő is szükséges a vákuummező és az anyagi molekulák között. Erre alkalmasak lehetnek a vákuumból előbukkanó és eltűnő virtuális részecskék, más szóval a skalár hullámok. A kvantumtér-elméletben az elemi részecskék a vákuumból folyamatosan vesznek fel vagy adnak le virtuális részecskéket [26]. A vákuummező és a dekoherens anyagi molekulák közötti információcsere folyamatára mechanizmus is javasolható (2. ábra). Kísérletileg igazolt, hogy a virtuális részecskecsere megváltoztatja az elektron körüli virtuális részecskefelhő szerkezetét [27], amely módosítja az elektron töltésének árnyékolását, és ez ultrafinom – elméletileg korlátlan számú – dinamikus konformációváltozást okozhat a molekulákban az optikailag aktív oligomerek szabad rotációi mentén.

Az élő sejtek molekuláinak gyorsuló femtoszekundumos mozgásai folyamatosan generálhatják a virtuális részecskecsereát a geometriai vákuummező és az anyagi világ között, hisz a gyorsuló mozgás képes a vákuummező koherenciáját lerombolni, és a virtuális vákuum kvantumjait reálissá tenni [28]. Ez nem más, mint információáramlás, amely a molekulák geometriájának változásán keresztül nyil-



2. ábra Kapcsolat a geometriai struktúrájú információs vákuummezővel. Az elektronok folyamatosan virtuális részecskéket cserélnek, így folyamatos információcsere jön létre a strukturált vákuummezővel.

vánulhat meg. Umar Mohideen és Anushree Roy (California University) igazolták a Casimir-effektus geometriai függését is (a Casimir-effektust virtuális részecskék okozzák azáltal, hogy a vákuum koherens struktúráját megbontják), amely megerősíti elméletemet, mind a geometriai információs mező létéről, mind a molekulák dinamikus geometriájában tárolható hatalmas mennyiségű információról. John Wheeler szerint a fizika alapja az információ. Ez a hatalmas implicit információs mező nem más, mint a geometriailag strukturált koherens vákuummező, amelyből az anyagi világ is keletkezett az ősrobbanás során. Úgy vélem, a genetikai kód csak a jéghegy csúcsa. Az információ nagy része, amely szükséges egy organizmus működtetéséhez, az implicit vákuummezőben van, amit a gyorsuló mozgású DNS-molekulák a kvázirészecskék segítségével csatolhatnak ki és érvényesíthetnek az ultrafinom konformációs változásokon keresztül.

Az agyban számos operációs rendszer dolgozik szimultán módon, melyek koordinációját egységesen és nagyon nagy sebességgel kell szabályozni. A virtuális részecskék ezt is képesek garantálni. Az idő nélküli információátvitelt az innsbrucki kísérletek igazolták (a foton polarizációs állapotának

teleportálása), amely valószínű, hogy a virtuális részecskék által valósult meg, mivel elméletileg ezek sebessége határtalan [29]. Emellett a virtuális részecskék – a skaláris vákuummezőben mozogva – képesek az információt ellenállás nélkül közvetíteni. A virtuális részecskeszóródás bizonyos idegi állapotokban Bose kondenzációba történő átmenete és ennek molekulakonformációra gyakorolt hatása már felmerült, mint a tudat kvantumelméletének lehetséges alapja, bár a kvázirészecskéknek globálisabb szerepük is lehet az anyagi világ működtetésében [30].

Meggyőződésem, hogy mind a tudat (a hologram egy univerzális fordítója a különféle geometriai információknak), mind a tudatalatti (Kaluza-Klein-elmélet a geometriai információk mezőiről) a dinamikus geometria nyelvét használja, hiszen ne felejtjük el a tényt, az anyagi világnak – a tárgyaktól a molekulákig – elsősorban dinamikus geometriai szerkezete van, és a világ működéséhez egy egységes nyelv szükséges, ami a geometria nyelve.

Roger Penrose szerint a fizikai világban még felfedezetlen, nem kiszámítható folyamatok léteznek, amelyek esszenciálisak az agy irányításához. Remélem komplex elméletem útmutatás lehet ehhez.

Köszönetnyilvánítás

Köszönetet mondok Prof. Takács Sándornak, Dr. Szabó Lászlónak, Dr. Thúröczy Györgynek, Dr. Lábos Elemérnek, Prof. Ádám Györgynek, Prof. Csaba Györgynek és Dr. Kovács Péternek a számos tanácsért és biztatásért.

Irodalomjegyzék

- [1] Poggio, T., Koch, C. (1987) A szem mozgásérzékelő sejtjei. *Tudomány*, 7: 20-27.
- [2] Szentágothai, J., Réthelyi, M. (1985) *Funkcionális Anatómia*. (Medicina Kiadó, Budapest) p.1310.
- [3] Lashley, K.S. (1950) In search of engram. *Symposia of the Society for Experimental Biology*, 4: 454-482.
- [4] Bawin, S.M., Satmary, W.M., Jones, R.A., Adey, W.R., Zimmerman, G. (1996) Extremely-low-frequency magnetic fields disturb slow activity in rat, hippocampal slices. *Bioelectromagnetics*, 17: 388-395.
- [5] Chizenkova, R.A., Safroshkina, A.A. (1993) Effect of low-intensity microwaves on the behaviour of cortical neurons. *Bioelectrochem. Bioenerg.*, 30: 287-291.
- [6] Lang, S.B., Marino, A.A., Berkovic, G., Fowler, M., Abreo, K.D. (1996) Piezoelectricity in the human pineal gland. *Bioelectrochem. Bioenerg.*, 41: 191-195.
- [7] Reiter, R.J. (1998) Melatonin in the context of the reported bio-effects of environmental electromagnetic fields. *Bioelectrochem. Bioenerg.*, 47: 135-142.
- [8] Fink, H.W., Schönenberger, C. (1999) Electrical conduction through DNA molecules. *Nature*, 398: 407.
- [9] Bordi, F., Cametti, C., Natali, F. (1996) Electrical conductivity and ion permeation in planar lipid membranes. *Bioelectrochem. Bioenerg.*, 41: 197-200.
- [10] Ho, M.W., Haffegge, J., Newton, R., Zhou, Y., Bolton, J.S., Ross, S. (1996) Organisms as polyphasic crystals. *Bioelectrochem. Bioenerg.*, 41: 81-91.
- [11] Rogers, A. (1999) Hard Wiring. *New Scientist*, 12 (Jun): 40-43.
- [12] Campbell, M., Sharp, D.N., Harrison, M.T., Denning, R.G., Turbiefeld, A.J. (2000) Fabrication of photonic crystals for the visible spectrum by holographic lithography. *Nature*, 404: 53-56.
- [13] Liebl, U., Lipowski, G., Négrerie, M., Lambry, J.C., Martin, J.L., Vos, M.H. (1999) Coherent reaction dynamics in a bacteria cytochrome c oxidase. *Nature*, 401: 181-184.
- [14] Vos, M.H., Rappaport, F., Lambry, J.Ch., Breton, J., Martin, J.L. (1993) Visualization of coherent nuclear motion in a membrane protein by femtosecond spectroscopy. *Nature*, 363: 320-325.
- [15] Moss, F. (1997) Noise is good for the brain. *Physics World*, 2: 15-16.
- [16] Kalil, R.E. (1990) Szinapszisok a fejlődő agyban. *Tudomány*, 2: 24-31.
- [17] Günter, P. Huignard, J.P. (1988) Photorefractive materials and their applications, Vol. I & II Topics in applied physics. (Springer-Verlag, Berlin).
- [18] Gabor, D. (1969) Associative holographic memories. *IBM Journal of Research and Development*, 13: 156-160.
- [19] Penfield, W., Rasmussen, T. (1950) The cerebral cortex of man. A clinical study of localization of function. (MacMillan, New York).
- [20] O'Regan, J.K., Rensink, R.A., Clark, J.J. (1999) Chance-blindness as a result of „mudsplashes”. *Nature*, 398: 34.
- [21] Milther, W.H.R., Braun, C., Arnold, M., Witte, H., Taub, E. (1999) Coherence of gamma-band EEG activity as a basis for associative learning. *Nature*, 397: 434-436.
- [22] Rodriguez, E., George, N., Lachaux, J.P., Martinerie, J., Renault, B., Varela, F.J. (1999) Perception's shadow: long distance synchronization of human brain activity. *Nature*, 397: 430-433.
- [23] Schnapf, J.L., Baylor, D.A. (1987) A szem fényérzékelő sejtjeinek működése. *Tudomány*, 6: 24-31.
- [24] Sheppard, A.R. (1995) Comments on „Trivial influences: A doubly stochastic Poisson process model permits the detection of arbitrarily small electromagnetic signals”. *Bioelectromagnetics*, 16: 12-16.
- [25] Gauntlett, J. (2000) Brane new worlds. *Nature*, 404: 28-29.
- [26] Ford, K.W. (1965) The world of elementary particles. (Blaisdell, New York).
- [27] Gribbin, J. (1997) More to electrons than meets the eye. *New Scientist*, 25 (Jan): 15.
- [28] Rosu, H. (1999) Blind spot may reveal vacuum radiation. *Physics World*, 10: 21-22.
- [29] Boschi, D., Branca, S., De Martini, F., Hardy, L., Popescu, S. (1998) Experimental realization of teleporting an unknown pure quantum state via dual classical and Einstein-Podolsky-Rosen channels. *Phys. Rev. Lett.*, 80: 1121-1125.
- [30] Amoroso, R.L. (1996) The production of Fröhlich and Bose-Einstein coherent states in in vitro paracrystalline oligomers using phase control laser interferometry. *Bioelectrochem. Bioenerg.*, 41: 39-42.



Paprikakarotinoidok bioszintézise

Biosynthesis of paprika carotenoids

Deli József

Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Kémiai Intézet, 7624 Pécs, Szigeti út 12.

Deli, J.

Department of Medical Chemistry, Faculty of Medicine, Pécs University,
H-7624 Pécs, Szigeti út 12., Hungary

Summary

In the past fourteen years, the carotenoid composition of different varieties of paprika has been reinvestigated. The aim of this research was to study the quantitative changes of carotenoids in different varieties of paprika during ripening, and to correlate the carotenoid biosynthesis of yellow paprika with that of red paprika. As a result of these efforts, some minor carotenoids containing 3,6-epoxy end group (cucurbitaxan-

thin A and B, cucurbitachromes, cycloviolaxanthin, capsanthin 3,6-epoxide), 3,4-didehydro-6-hydroxy- γ end group (nigroxanthin), and 3,5,6-trihydroxy end group (6-epikarboxanthin, 5,6-diepikarboxanthin, 5,6-diepilatoxanthin and 5,6-diepicapsokarboxanthin) were isolated from red paprika. For structure elucidation of natural compounds, certain semisynthetic 3,5,6-trihydroxy-, 3,6-epoxy- and 5,6-epoxy-carotenoids were prepared.

Intézetünkben az 1920-as években kezdődtek a karotinoidokkal kapcsolatos kutatások. Zechmeister László és Cholnoky László kristályosította először a piros paprika fő színezékét, melyet kapszantinnek neveztek el [1,2]. Később számos, kisebb mennyiségben jelen lévő karotinoidot mutattak ki a piros paprikában. Az ötvenes években Cholnoky László újravizsgálta a különböző paprikafajták karotinoid-összetételét, és az analízis eredményekre támaszkodva javaslatot tett a karotinoidok bioszintézisére és szerepükre [3–5]. E munka eredménye volt több, addig még nem ismert karotinoid izolálása és szerkezetének meghatározása is.

Az elválasztástechnika, a műszeres analitikai módszerek (HPLC) és ezek detektálási módjainak fejlődése lehetővé tette az előzőekben nem kimutatható, kis mennyiségben jelen lévő komponensek kimutatását és elválasztását. A modern szerkezetvizsgáló módszerek elterjedése pedig elősegítette a kis mennyiségben jelen lévő komponensek szerkezetének meghatározását is.

Az 1980-as évek elején az intézetünkben kidolgozott HPLC módszer segítségével elvégezve a piros paradicsompaprika karotinoidanalízisét négy új karotinoidot (karboxantin ((3S,5S,6S,3'S)-5,6-dihidro-

β,β -karotin-3,5,6,3'-tetrol), kapszokróm, cucurbitaxantin A ((3S,5R,6R,3'S)-3,6-epoxi-5,6-dihidro- β,β -karotin-5,3-diol) és kapszantin-3,6-epoxid ((3S,5R,6R,3'S,5'R)-3,6-epoxi-5,6-dihidro-5,3'-dihidroxi- β,κ -karotin-6'-on)) sikerült izolálni és szerkezetét azonosítani [6]. Ezek közül kettő a cucurbitaxantin A és a kapszantin-3,6-epoxid egészen újszerű végcsoportot, biciklo-3,6-epoxi-végcsoportot tartalmazott.

Ilyen előzmények után tűztük ki munkánk céljává a különböző paprikafajták karotinoidanalízisét, egyrészt hogy további adatokat nyerjünk a paprikakarotinoidok bioszintézisének megértéséhez, másrészt, hogy további – kis mennyiségben előforduló – karotinoidokat izoláljunk, és elvégezzük ezek szerkezet- és konfigurációmeghatározását.

Munkánk elején sikerült a karotinoidok teljes polaritástartományát átfogó, és ezzel együtt finomabb felbontást elérő HPLC módszert kidolgoznunk. Ezzel a módszerrel megvizsgáltuk a sárga paradicsompaprika (*Capsicum annuum lycopersice forme flavum*), a fekete fűszerpaprika (*C.a. var. longum nigrum*), a piros paradicsompaprika (*C.a. lycopersice forme rubrum*) valamint a Szentesi Kosszarvú (*C.a.*

var. *longum ceratoides*) és Bovet-4 paprika (*C.a. var. abbreviatum pendens*) karotinoidösszetételének változását az érés során [7–10].

Az éretlen, zöld paprikában – függetlenül attól, hogy az érés végső stádiumában sárga vagy piros színű-e – mindig a kloroplasztra jellemző karotinoidokat, luteint, β -karotint találtunk fő komponensként.

A sárga paradicsompaprikában a karotinoidok bioszintézise a karotinoid-5,6-epoxidok képződésével befejeződik. Az érett sárga paprikában, ellentétben a piros paprikával, nagyobb mennyiségben megtalálhatók az ϵ -végcsoportot tartalmazó karotinoidok (α -karotin, α -kriptoxantin, lutein). Nem sikerült kimutatnunk sem κ -végcsoportot, sem 3,6-epoxi-, illetve 3,5,6-trihidroxi-végcsoportot tartalmazó karotinoidokat. Így feltételezésünk szerint e két utóbbi végcsoport keletkezése összefüggésben van a κ -végcsoport bioszintézisével.

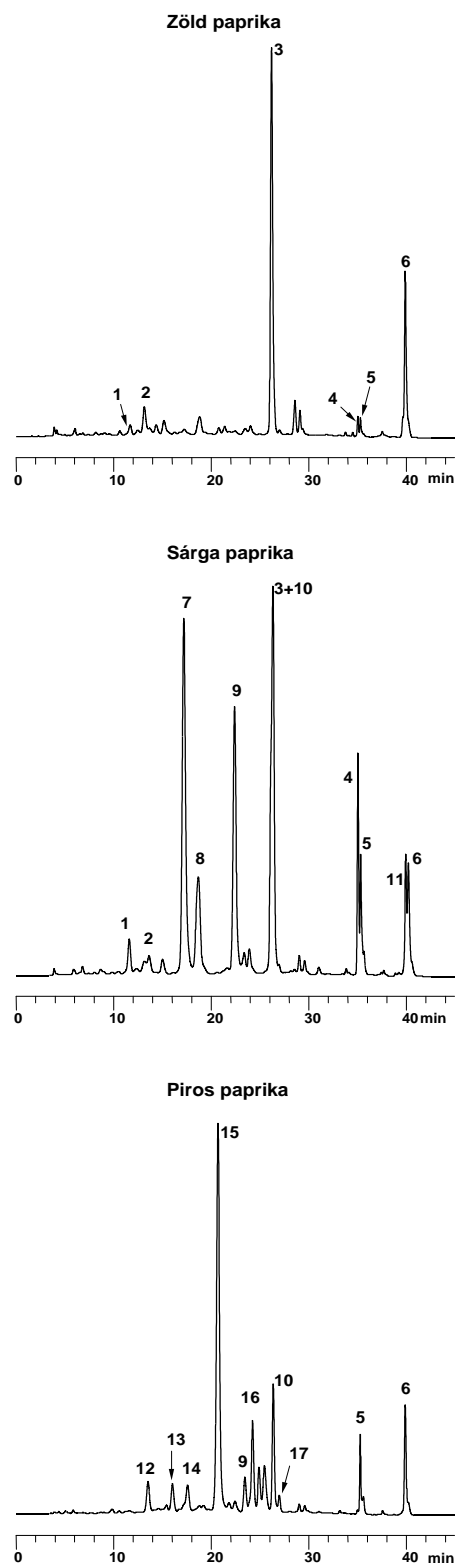
Klasszikus oszlopkromatográfia és HPLC kombinálásával sárga paradicsompaprikában kimutattuk a β -kriptoxantin-5,6-epoxid (a kriptokapszin prekursora) jelenlétét, de e komponenst kis mennyisége miatt izolálni nem tudtuk. Ezért a későbbiekben szemiszintetikus β -kriptoxantin-epoxidokat állítottunk elő, és megállapítottuk, hogy a sárga paprikában található β -kriptoxantin-epoxid a (3*S*,5*R*,6*S*)- β -kriptoxantin-5,6-epoxiddal azonos [11].

A pirosra érő paprikák karotinoid-összetételét fajtától függetlenül hasonlóan találtuk, bár a karotinoidtartalom és a karotinoidok egymáshoz viszonyított aránya természetesen eltérést mutatott. A főkomponens kapszantin mellett nagyobb mennyiségben található zeaxantin, β -kriptoxantin, β -karotin és cucurbitaxantin A. Minor komponensként kapszorubin, violaxantin, anteraxantin, mutatoxantin, kriptokapszin mellett számos 3,6-epoxi-

Deli József PhD, egyetemi adjunktus a Pécsi Orvostudományi Egyetem Orvosi Kémiai Intézetében, 1999-től



főiskolai docens a PTE EFK Pécsi Tagozatán. 1980-ban végzett a Veszprémi Vegyipari Egyetemen, 1981-től dolgozik jelenlegi munkahelyén, 1986 óta a karotinoid kémiai munkacsoport tagja. Fő kutatási területe a karotinoidok analízise, izolálása, szerkezetazonosítása.

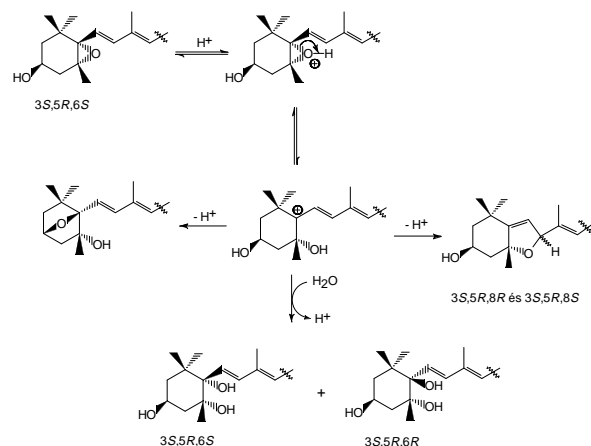


1. ábra Különböző színű paprikák karotinoid-összetétele
1: Neoxantin; 2: 9-cisz-neoxantin; 3: lutein; 4: α -kriptoxantin; 5: β -kriptoxantin; 6: β -karotin; 7: violaxantin; 8: luteoxantin; 9: anteraxantin; 10: zeaxantin; 11: α -karotin; 12: kapszorubin; 13: 5,6-diepikarpoxantin; 14: kapszantin 3,6-epoxid; 15: kapszantin; 16: cucurbitaxantin A; 17: nigroxantin.

karotinoidot, 3,5,6-trihidroxi-végcsoportot tartalmazó karotinoidot, nigroxantint és kapszantont, valamint *cisz*-izomereket tudtunk kimutatni (1. ábra). Munkánk további részében célul tűztük ki a kis mennyiségben jelen lévő, eddig még nem azonosított karotinoidok izolálását. Piros fűszerpaprikából az alábbi, 3,6-epoxi-végcsoportot tartalmazó karotinoidot izoláltunk, és elvégeztük ezek teljes szerkezet- és konfigurációmeghatározását: cucurbitaxantin A ((3*S*,5*R*,6*R*,3'*S*)-3,6-epoxi-5,6-dihidro-β,β-karotin-5,3'-diol), cucurbitaxantin B ((3*S*,5*R*,6*R*,3'*S*,5'*R*,6'*S*)-3,6,5',6'-diepoxi-5,6,5',6'-tetrahydro-β,β-karotin-5,3'-diol), cikloviolaxantin ((3*S*,5*R*,6*R*,3'*S*,5'*R*,6'*R*)-3,6,3',6'-diepoxi-5,6,5',6'-tetrahydro-β,β-karotin-5,5'-diol), kapszantin-3,6-epoxid ((3*S*,5*R*,6*R*,3'*S*,5'*R*)-3,6-epoxi-5,6-dihidro-5,3'-dihidroxi-β,κ-karotin-6'-on), és cucurbitakróm epimerek ((3*S*,5*R*,6*R*,3'*S*,5'*R*,8'*R*)- és (3*S*,5*R*,6*R*,3'*S*,5'*R*,8'*S*)-3,6,5',8'-diepoxi-5,6,5',6'-tetrahydro-β,β-karotin-5,3'-diol) [12,13].

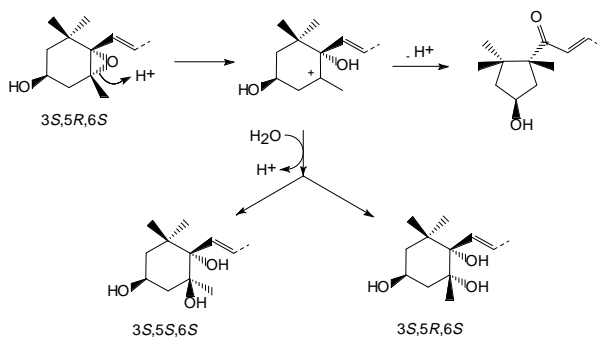
Az irodalomban leírt 3,5,6-trihidroxi-karotinoidok konfigurációja eltért a korábban paprikából izolált karpoxantin konfigurációjától, ezért elhatároztuk, hogy paprikából izoláljuk a lehetséges 3,5,6-trihidroxi-vegyületeket. Így sikerült piros fűszerpaprikából kristályos állapotban kinyernünk 5,6-diepikarpoxantint ((3*S*,5*S*,6*S*,3'*S*)-5,6-dihidro-β,β-karotin-3,5,6,3'-tetrol), 6-epikarpoxantint ((3*S*,5*R*,6*S*,3'*S*)-5,6-dihidro-β,β-karotin-3,5,6,3'-tetrol), 5,6-diepilatoxantint ((3*S*,5*S*,6*S*,3'*S*,5'*R*,6'*S*)-5,6'-epoxi-5,6,5',6'-tetrahydro-β,β-karotin-3,5,6,3'-tetrol) és egy új, eddig nem ismert vegyületet, az 5,6-diepikapszokarpoxantint ((3*S*,5*S*,6*S*,3'*S*,5'*R*)-5,6-dihidro-3,5,6,3'-tetrahydroxi-β,κ-karotin-6'-on) [14]. E vegyületek szerkezetazonosításához *szün*- és *anti*-anteraxantin, valamint *szün*- és *anti*-kapszantin 5,6-epoxid savkatalizált gyűrűnyitásával előállítottuk a szemiszintetikus (3*S*,5*R*,6*S*)-, (3*S*,5*R*,6*S*)- és (3*S*,5*S*,6)-3,5,6-trihidroxi-végcsoportot tartalmazó karpoxantinokat és kapszo-karpoxantinokat [15,16]. A gyűrűnyitás során 3,6-epoxi-karotinoidok is keletkeztek, az *anti*-epoxidokból képződő konfigurációja megegyezett a paprikából izolált vegyületekével. 3,6-Epoxi-karotinoidokat eddig még csak izolálni sikerült, ez volt az első eset, amikor szemiszintetikus 3,6-epoxi-vegyületeket nyertünk (2. ábra).

A szemiszintetikus 3,5,6-trihidroxi-vegyületek konfigurációja eltért a paprikában előforduló vegyületekétől, ami arra utal, hogy ez utóbbiak nem sav-,



2. ábra 5,6-Epoxi-karotinoidok savkatalizált gyűrűnyitási reakciója.

hanem enzimkatalízis hatására keletkeznek. 1994–95-ben publikálták francia kutatók a kapszantin-kapszorubin szintáz enzim izolálását és szekvenanciaanalízisét, és írták le feltételezett mechanizmusát [17,18]. Az általunk izolált 3,5,6-trihidroxi-vegyületek konfigurációja jól megmagyarázható ezzel a mechanizmussal (3. ábra).

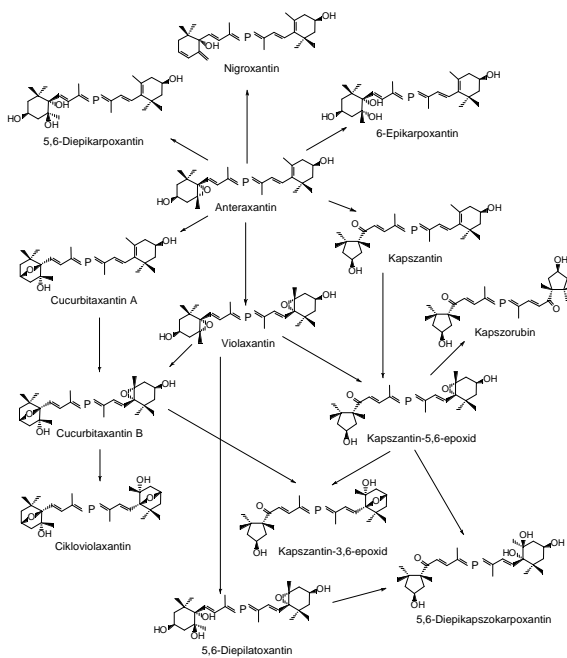


3. ábra 5,6-Epoxi-karotinoidok enzimkatalizált gyűrűnyitási reakciója

Piros fűszerpaprikából egy újszerű végcsoportot, a 6-hidroxi-3,4-didehidro-γ-végcsoportot tartalmazó vegyületet is izoláltunk, melyet nigroxantinnek neveztünk el. A szerkezetazonosítás szerint a vegyület: 3',4'-didehidro-β,γ-karotin-3,6'-diol [19]. A 6'-szénatom konfigurációját eddig még nem sikerült kétséget kizáróan tisztázni, a feltételezhető bioszintézis alapján azonban a hidroxilcsoport konfigurációjára a 6'*S*-t ajánljuk.

Más olyan növényi forrásokat is kerestünk, amelyben κ-végcsoportú karotinoidok fordulnak elő. Így elvégeztük a tigris lilium (*Lilium tigrinum*) szirmá-

nak [20] és az *Asparagus falcatus* bogyójának [21] analízisét. Liliomsziromból kis mennyiségben izoláltunk 5,6-diepikarpoxantint, 6-epikarpoxantint és 5,6-diepikapszokarpoxantint, míg asparagus bogyóból 5,6-diepikarpoxantint. E vegyületek konfigurációja megegyezett a paprikából izolált vegyületek konfigurációjával, ami arra utal, hogy a karotinoid-5,6-epoxidok gyűrűfelynyílása azonos mechanizmus szerint játszódik le minden kapszantintartalmú növényben. 3,6-Epoxi-karotinoidokat egyik esetben sem sikerült kimutatnunk.



4. ábra Feltételezett bioszintézis utak a piros paprikában.

Munkánk során több, a paprikában kis mennyiségben jelen lévő karotinoidot sikerült izolálnunk és szerkezetüket meghatároznunk. A piros paprikából izolált minor komponensek képződése összefüg-

gésbe hozható a κ -végcsoportú karotinoidok bioszintézisével, és szerkezetük megismerése segíthet tisztázni a bioszintézis pontos menetét. A feltételezett reakcióutakat mutatja a mellékelt bioszintézis ábra (4. ábra). Nem tisztázott azonban, hogy e vegyületek közti termékek vagy pedig melléktermékei a reakciónak. Jelen pillanatban még nem ismert a paprikában a karotinoid-3,6-epoxidok képződésének mechnizmusa sem.

Irodalom

- Zechmeister, L., Cholnoky, L. (1927) *Liebigs Ann. Chem.*, **454**: 54-71.
- Zechmeister, L., Cholnoky, L. (1927) *MTA Matematikai és Természettudományi Értesítője* **44**, 404-419.
- Cholnoky, L., Gyögyfy, K., Nagy, E., Pánczél, M. (1955) *Acta Chim. Hung.*, **6**: 143-171.
- Cholnoky, L., Gyögyfy, K., Nagy, E., Pánczél, M. (1958) *Acta Chim. Hung.*, **16**: 227-246.
- Cholnoky, L., Gyögyfy, K., Nagy, E., Pánczél, M. (1956) *Nature*, **178**: 410-411.
- Parkes K.E.B., Pattenden G., Baranyai M., Molnár P., Szabolcs J., Tóth G. (1986) *Tetrahedron Letters*, **27**: 2535-2538.
- Matus Z., Deli J., Szabolcs J. (1991) *J. Agric. Food Chem.*, **39**: 1907-1914.
- Deli J., Matus Z., Szabolcs J. (1992) *J. Agric. Food Chem.*, **40**: 2072-2076.
- Deli J., Matus Z., Tóth, G. (1996) *J. Agric. Food Chem.*, **44**: 711-716.
- Deli J., Matus, Z., Tóth, G. (1997) *Z. Lebensmittel Untersuchung und -Forschung A*, **205**: 388-39.
- Molnár, P., Deli, J., Matus, Z., Tóth, G., Steck, A., Pfander, H. (1997) *Helv. Chim. Acta*, **80**: 221-229.
- Deli J., Molnár P., Tóth G., Baumeler A., Eugster C.H. (1991) *Helv. Chim. Acta*, **74**: 819-824.
- Deli J., Molnár P., Matus Z., Tóth G., Steck A. (1996) *Helv. Chim. Acta*, **79**, 1435-1443.
- Deli, J., Molnár, P., Matus, Z., Tóth, G., Steck, A., Pfander, H. (1998) *Helv. Chim. Acta*, **81**: 1233-1241.
- Deli, J., Molnár, P., Matus, Z., Tóth, G., Steck, A., Pfander, H. (1998) *Helv. Chim. Acta*, **81**: 1242-1253.
- Molnár, P., Deli, J., Matus, Z., Tóth, G., Steck, A., Pfander, H. (1999) *Helv. Chim. Acta*, **82**: 1994-2002.
- Bouvier, F., Hugueney, P., d'Harlingue, A., Kuntz, M., Camara, B. (1994) *Plant Journal*, **6**: 45-54.
- Hugueney, P., Badillo, A., Chen, H., Klein, A., Hirschberg, J., Camara, B., Kuntz, M. (1995) *Plant Journal*, **8**: 417-424.
- Deli, J., Matus, Z., Molnár, P., Tóth, G., Szalontai, G., Steck, A., Pfander, H. (1994) *Chimia*, **48**: 102-104.
- Deli, J., Molnár, P., Matus, Z., Tóth, G., Steck, A., Pfander, H. (1998) *Chromatographia*, **48**: 27-31.
- Deli, J., Molnár, P., Ósz, E., Tóth, G. (2000) *Chromatographia*, (megjelenés alatt)



A Peptidkémiai Munkabizottság tudományos ülése

A Magyar Tudományos Akadémia Kémiai Tudományok Osztály Szerves és Biomolekuláris Bizottságának Peptidkémiai Munkabizottsága 2000. május 29. és 31. között rendezte meg idei tudományos ülését. A Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt. támogatásának köszönhetően a rendezvény helyszíne a gyár Balatonszemesi üdülője volt. A tudományos program még az elmúlt években megszo-
kottnál is gazdagabb volt: 12 intézet 44 előadója mutatta be legújabb eredményeit, vett részt a szakmai vitában, nyolc egymást követő szekcióban. Bajusz Sándor elnöki megnyitója a Munkabizottság elmúlt évben elhunyt két tagjáról – Szekerke Máriáról és Mező Imréről – való emlékezés jegyében telt. Elsőként Mihala Nikolett (ELTE-MTA Peptidkémiai Kutatócsoport) mutatta be eredményeit fenol-kloroform elegy oldószerként való alkalmazásáról szilárdfázisú peptidszintézisben. Ez az elegy segíthet nagy tagszámú peptid szintézisében, de a probléma még napjainkban sem teljesen megoldott. Tóth Gábor (SZTE, Orvosi Vegytani Intézet) foszfopeptidek szintézisét mutatta be védett foszforamiditek felhasználásával. Illyés Eszter (ELTE Szerves Kémiai Tanszék) fluoreszcens peptidek szintéziséről számolt be, Fülöp Livia (SZTE, Orvosi Vegytani Intézet) előadásában β -amiloid peptidek fluoreszcens jelzését ismertette. Az első szekcióban hangzott el továbbá Farkas Judit (SZBK Biokémiai Intézet) beszámolója triciált opioid peptidek szintéziséről és hatásáról, Letoha Tamás (SZTE Orvosi Vegytani Intézet) előadása egy transzporter peptidről, a penetratinról, majd Kóczán György (MTA-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoport) beszámolója benzil-EDTA-peptidszármazékok szintéziséről.

Rövid kávészünet után, a 2. szekció elején Schlosser Gitta és Mező Gábor (ELTE-MTA Peptidkémiai Kutatócsoport) mutatták be két előadásban *Herpes simplex* vírus gD1 fehérjéből származó ciklikus peptidepitópok szintézisében és szerkezetvizsgálatában elért újabb eredményeiket. A szekció további előadásai analitikai kémiai témájúak voltak: Péter Antal (SZTE Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék) új királis aminosavszármazékokat mutatott be, mely vegyületeket nem természetes aminosavak derivatizálására és királis HPLC kromatográfiájában alkalmazott. A bemutatott reagensek



nagy előnye, hogy szekunder aminocsoporttal és hidroxilcsoporttal is egyaránt jó hatásfokkal reagálnak. Hetényi Csaba (SZTE Orvosi Vegytani Intézet) olyan kromatográfiás mátrixokról számolt be, melyeket fehérjék köré építenek fel polimerizációval, majd a fehérjét kioldják. Kele Zoltán (SZTE Orvosi Vegytani Intézet) metanol-víz, illetve acetonitril-víz elegyben nem oldódó hidrofób peptidekre kifejlesztett nanospray ES-MS módszert ismertetett, melyben DMSO is használható oldószerként. Szabó Pál (MTA KKI) kovalensen kötődő inhibitor-enzim komplex hidrolizátumának HPLC-MS vizsgálatáról számolt be, mely módszer alkalmas lehet enzimek aktív centrumának megtalálására. Kárpáti Levente (Debreceni Egyetem, Klinikai Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézet) a véralvadás XIII-as faktorának meghatározási módszerét mutatta be, ahol a hagyományosan alkalmazott kazeint egy dodekapeptiddel váltották ki. Naran Gombosuren (ELTE Szerves Kémiai Tanszék) a túlnyomásos vékonyréteg-kromatográfia (OPLC) lehetséges peptidkémiai alkalmazásait foglalta össze, és bemutatta saját eredményeit is. A hosszúra nyúlt szekciót Bende Zoltán (REANAL Rt.) előadása zárta, melyben a megújult REANAL-t mutatta be, ismertette a védett aminosavszármazék üzletágot, és felhívta a kutatók és vegyszerforgalmazók figyelmét a jobb együttműködés szükségességére.

A hangulatos vacsorát egy kerekasztal-beszélgetés követte „Peptidtudomány a XXI. század küszöbén: ki hogyan látja?” címmel. A Lőw Miklós által vezetett beszélgetés során a találkozó szinte minden résztvevője kifejtette véleményét, a részletes összefoglaló túl hosszúra nyúlna, így csak a konklúziót ismertetnénk: „Magyarországon az elmúlt évtizedek során működő számos világszínvonalú peptidkémiai kutatóhely iskolateremtő munkája

előkészítette a következő évtizedek termékeny, sikeres és perspektivikus peptidkutatását”.

A kedd délelőtti első két előadója, Gáspári Zoltán és Czajlik András (ELTE Szerveskémiai Tanszék) kisméretű fehérjék és peptidok NMR spektroszkópiás térszerkezet-vizsgálatának eredményeit ismertették. Ötvös Ferenc (SZBK Biokémiai Intézet) enkefalin egy konformációsan gátolt, gyűrűs származékának NMR- és dinamikai vizsgálatáról számolt be. A következő négy előadás *ab initio* számítások segítségével diamidegységek energiaviszonyait vizsgálta, és ezen eredményeket korrelálta fehérjestatisztikai vizsgálatokkal. Perczel András (ELTE Szerves Kémiai Tanszék) a fehérjék hidrofób magjára koncentrált, Farkas Ödön (ELTE Szerves Kémiai Tanszék) az aszparaginsavra, és ismertette egy saját fejlesztésű minimumhely-kereső algoritmusát. Hudáky Péter (ELTE Szerves Kémiai Tanszék) a hisztidin lehetséges töltöttségi állapotait és ezen állapotoknak megfelelő szerkezeteket, Hudáky Ilona (ELTE Szerves Kémiai Tanszék) az X-Pro-Pro-Y szerkezeti rész konformációját vizsgálta. Az ülésen elhangzott három hosszabb (30 perces) összefoglaló előadás is. Az első Kéri György (MTA-SE Peptidkémiai Kutatócsoport) előadása volt, melyben mint lehetséges gyógyszerkutatási/gyógyszerfejlesztési stratégiát mutatta be a szignál transzdukciós kutatást és terápiákat. A délelőtti szekciókat Steták Attila (MTA-SE Peptidkémiai Kutatócsoport) előadása zárta, aki a TT232 jeltovábbítási mechanizmusáról megismert újabb eredményeket ismertette.

A délutáni szekció Penke Botond (SZTE Orvosi Vegytani Intézet) összefoglaló előadásával kezdődött az Alzheimer-kór kutatásának legfrissebb eredményeiről, különös tekintettel a lipidek szerepére. Tömböly Csaba (SZBK Biokémiai Intézet) endomorfinok degradációját vizsgálta, Tóth Géza (SZBK, Biokémiai Intézet) új endomorfin analógok szintéziséről számolt be. Kocsis László (MTA-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoport) opioid peptidalkohol analógok szintézisét és hatását, míg Soós Katalin (SZTE Orvosi Vegytani Intézet) β -alanil-tirozin és GABA-tirozin biológiai hatását ismertette.

A keddi, utolsó szekció Bakos Krisztina (SZTE Orvosi Vegytani Intézet) előadásával vette kezdetét, melyben konformációsan gátolt oxitocinantagonistákról számolt be. Mucsi Zoltán (MTA-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoport) egy potenciális pro-

teáz-inhibitor, egy bonyolult szerkezetű ciklopeptid szintézisét ismertette. A szintézis során vegyesen alkalmazta a szilárdfázisú és az oldatbeli peptidszintézis metodikát. Az ülés harmadik összefoglaló előadását Hudecz Ferenc (MTA-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoport) tartotta. Ismertette a polimer terapeutikumok kapcsán elért legújabb sikereket, és beszámolt csoportja legfrissebb eredményeiről is. Mező Gábor (MTA-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoport) egy új polimer hordozó fejlesztése során nyert tapasztalatait foglalta össze. A hordozó tuftsin immunaktiváló hatású peptid oligomerizációjával állítható elő.

A vacsorát követően került sor a Peptidkémiai Munkabizottság nyilvános ülésére, melyet pogácsa és bor tett vonzóbbá. A napirenden az aktuális problémák megbeszélésén túl szerepelt a jövő évi Munkabizottsági ülés szervezése, a XXVI. Európai Peptidszimposium szervezésével kapcsolatos tapasztalatok megvitatása, valamint az Alapítvány a Magyar Peptid- és Fehérjekutatásért beszámolója is. A titkári beszámolót követően az ülés hosszan tartó beszélgetésbe torkollott.

Az ülés harmadik napjának reggeli szekcióját Kőhidai László (Simmelweis Egyetem Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet) SXWS peptidok kemotaktikus hatását elemző előadása nyitotta. Ezt követően Simon Ágnes (ELTE Immunológiai Tanszék) az MHC-peptid komplex stabilizációjáért felelős hatásokat elemezte. Hilbert Ágnes (ELTE Immunológiai Tanszék) humán Iib Fc-gamma-receptor kötőhelyének kereséséről számolt be, munkájához átlapoló szintetikus peptideket használt. A szekciót Uray Katalin (ELTE-MTA Peptidkémiai Kutatócsoport) HIV-specifikus hőszokkfehérje-epitópok jellemzéséről szóló előadása zárta.

A Munkabizottsági ülés utolsó szekciójában – immár hagyományosan – a Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum Kórélettani Intézet munkatársainak beszámolóit hangzottak el peptidok farmakológiai vizsgálatáról. Jászberényi Miklós neuropeptid-Y szerepét vizsgálta orexinek hatásmechanizmusában, Adamik Ágnes a C-típusú natriuretikus peptid hatását vizsgálta félelem által motivált feltételes reflexre. Pataki Imre a PACAP peptid hőszabályozásra gyakorolt hatását elemezte, Bujdosó Erika pedig endomorfinok lokomotoros aktivitást befolyásoló hatását. Kiss Edina IL-1 béta-

fragmensek testhőmérsékletre gyakorolt hatását ismertette, végül Mácsai Mónika galanin és morfin kölcsönhatását vizsgálta. Bajusz Sándor elnöki zárszavában köszönetet mondott a résztvevőknek, szervezőknek, a rendezvény támogatóinak, majd meghívta a jelenlévőket a Peptidkémiai Munkabizottság 2001-es ülésére. Az előadásokat követő élénk vita valamennyi következtetését lehetetlen lenne felsorolni, azonban két – többször felmerülő – gondolatot szeretnék kiemelni. Sok ellentmondó hozzászólás hangzott el peptidek TFA-mentesítése kapcsán. Úgy tűnik a hagyományos módszerek (ismételt liofilizálás ecetsavból, HCl-tartalmú HPLC eluenssel) nem vezetnek mindig eredményre. A másik probléma a peptidek flexibilitásával kapcsolatos. Bajusz Sándor szavaival élve: a peptidek sokszor pont azért „jobbak”, mint a fehérjék, mert nem rendelkeznek stabil térszerkezettel, így lehetőségük van az aktív konformáció kialakítására pl. a receptoron. Így körültekintéssel kezelendők azon elképzelések, melyek egy peptid hatását a leghatékonyabbnak gondolt térszerkezet stabilizálásával próbálják meg növelni. Természetesen számos ellenérv is megfogalmazható...

Nem lenne teljes a beszámoló, ha nem említenénk meg, hogy az enyhe időjárás ellenére a Balaton fürdésre már alkalmas volt, mely tény a bátrabb résztvevők nem mulasztottak el saját hasznukra fordítani. További, több évre visszanyúló kellemes tapasztalat, hogy a szemesi üdülő alkalmazottai sajátjuknak tekintik a Munkabizottsági ülést, és szívesen adnak helyt szakmai, közéleti és egyéb fórumoknak – ezt a lehetőséget alaposan ki is használták a résztvevők. Végezetül szeretném lejegyezni az ülés három legnagyobb mondását:

„Azt szeretném megkérdőjelezni... elnézést, megkérdezni...”, „...két nem triviális modifikációt esz-közöltünk...”, „...mikor látta, hogy fröccsöt iszom, öregapám elhűlve mondta: fiam, ne keverd össze, amit Isten szétválasztott!”

Az igazán sikeres ülészak létrejöttét támogatóink nagymértékben segítették. Az Alapítvány a Magyar Peptid- és Fehérjekutatásért, Richter G. Vegyészeti gyár Rt., Bovimex Bt., Lab-Comp Kft., Izinta, Kvalitex Kft., Merck Kft. és REANAL nagyvonalú segítségét ezúttal is köszönjük.

Kóczán György

Áramlataink természetrajza

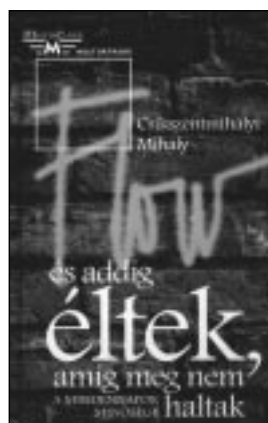
Csíkszentmihályi Mihály: ÉS ADDIG ÉLTEK, AMÍG MEG NEM HALTAK

A mindennapok minősége

(Könyvismertetés)

Kulturtrade Kiadó, Budapest, 1998

Divatok nemcsak az utcán, a kifutókon vagy éppen a művészetekben, de a tudományban is rendre születnek. A közelmúlt pszichológiai bestsellere volt Csíkszentmihályi Mihály *flow*-elmélete, melynek sarokköve az a megfigyelés, hogy agyunk bizonyos körülmények között önnön optimumát produkálja, s ez a „csúcsra járatás” egyben az egyén számára is fokozott örömeztetést kelt. Kutatással, problémaelemzéssel vagy -megoldással foglalkozó személyek lévén valamennyien ismerjük azt az érzést,



amely úrrá lesz az emberen, amikor gondolataink valamely problémára „fixálódnak”, e kérdésen rágódunk (esetleg akkor is, amikor látszólag más-sal foglalkozunk), s amikor a feladat úgy felmagaasztosul, hogy az elmélkedés fáradságának jutalma nem elsősorban az eredmény haszna vagy a külvilág elismerése, ha-

nem a pillanat, amikor a megoldás megszületik, a heureka-élmény maga. Ez magyarázhatja, hogy – az általánostól elütő módon – jobban izgalomba tud hozni mondjuk a *Placidus carni* endotéjszövetjeiben a mitokondriális izokinázszintek fotocik-

likus változása, mint például a Mátrix filmművészeti alkotás fantáziadús akciójelenetei.

Csíkszentmihályi, az Egyesült Államok Művészeti és Tudományos Akadémiájának tagja, a Chicagói Egyetem professzora és Pszichológiai Tanszékének volt vezetője, az agyműködés ilyen csúcspillanatait áramlatnak (*flow*) nevezi, s nem kevesebbet állít, mint azt, hogy életünk általános boldogságérzete azon múlik, milyen gyakran van részünk ilyen áramlatélményben. Elmélete szerint a „tartalmas” élet lényegében három alapfeltevésre épül:

- a zsidó, keresztény, iszlám, buddhista és véda szentírások elődeink életbölcseletét írják le, melyeket elvetni gyerekes önteltség lenne, ám a régi próféták, költők és filozófusok tanait napjaink felfogására át kell fogalmaznunk magunknak;
- korlátozott ismeretanyaga ellenére a valóság leírásának legmegbízhatóbb eszköze a tudomány (ez esetben a pszichológia és a szociológia);
- miközben a múltat és a jövőt fürkésszük, az élet az számunkra, amit nap mint nap tapasztalunk, átélünk. Ennek értékét tudományosan úgy becsülhetjük fel, ha megismerjük, milyen értéket képviselnek számunkra életünk hétköznapi eseményei.

A pszichológiai felmérésekben megszokott kérdőívek alkalmazása mellett Csíkszentmihályi a hetvenes évek elején kifejlesztette az ún. élményértékelő mintavételi eljárás (*experience sampling method*, ESM) technikáját, melyben a megkérdezett személyek megadott program szerint válaszolnak arra, mekkora örömet szerez nekik éppen végzett napi rutin tevékenységük. A kérdések időpontját – bár megtervezett időrend szerint kérdezték őket – a vizsgálat alanyai előre nem ismerték, a válaszadásra mindig váratlanul, csak az adott pillanatban, személyi hívón szólították fel őket. Ekkor le kellett írniuk, mit csinálnak éppen, mire gondolnak, kivel vannak, és pillanatnyi élményérzetüket számos skála (boldogság, koncentráció, motiváltság, önbecsülés stb.) szerint értékelniük kellett.

Az ESM-vizsgálatok meglepő tanúsága szerint életminőség-érzetünk – önnön viszonylagos értékítéletünk arról, mekkora örömet szerez számunkra azon tevékenységek összessége, amiket végzünk – nem változott a középkori francia parasztek életéhez képest, s talán még a páviáncsoportok napi ténykedéséhez képest sem. Cselekedeteinkben, legalábbis Csíkszentmihályi felosztása szerint, ugyanazon (produktív, karbantartó és szabadidős) tevékenységtípusokat, s ugyanazon arányban végez-

zük, mint elődeink. Ha ez így van, felmerül a kérdés, hogyan javíthatjuk életminőségünket, honnan ered a tevékenységünkkel kapcsolatos élményminőség-érzés bennünk. Személyi készségeinktől és az elvégzendő feladatok nehézségi fokától függően különböző élményérzeteink lehetnek, s ezen élmények egyike az, amelyet Csíkszentmihályi az áramlatélménynek nevez, amikor olyan igényességű feladatot végzünk, amelyhez képességeink legjavát kell igénybe vennünk.

Csíkszentmihályi felfogásában életminőség-érzetünk annál gazdagabb, minél többet lehetünk „áramlatban”, mikor tevékenységünk célja egyértelmű, nehézsége egyensúlyban van képességeinkkel, s figyelmünket teljes mértékben a feladatra koncentrálnak. Ekkor teljes fizikai és szellemi lényünk feloldódik a feladatban, a feladat saját maga válik önnön értelmévé. Életünket nem annyira a hagyományos értelemben vett öröm, hanem az áramlat pillanatai teszik boldoggá, elégedetté. Ilyen értelemben a „flow” pusztán újrafelfedezése annak, amit a vallásos misztikusok átlényegülésükkor, a keleti gondolkodók a meditációban, az okkultak a transz állapotában, a sportolók, a művészek a koncentráció átszellemülés során átélnek.

Csíkszentmihályi legutóbbi, magyar nyelven megjelent könyve nem az áramlatelmélet primer leírását tartalmazza (ezt korábban számos könyvében tárgyalta [1–3]), hanem ennek köznapi életünkre gyakorolt hatásaival foglalkozik. A szerző arra ösztönöz, tudatosan úgy irányítsuk életünket, hogy motivációnkat, koncentrálsunkat, végső soron tehát áramlatélményünk szintjét a legmagasabbra teheszük. Bár ebben korlátozhatnak bennünket személyi és társadalmi adottságaink, mindenkinek módjában áll, hogy életét úgy alakítsa, hogy mind több áramlatélménye lehessen.

Csíkszentmihályi ugyan a hétköznapi örömháztartására, a „jó élet” filozofikus megközelítésére összpontosít, elméletének érdekes szegmense annak elemzése, hogyan működik a tudományos kutatás, mint tevékenységforma és mint örömforrás a kutatómunkát végző számára. Az „emberiség üdve” és a „haladás” fennkölt eszméin túlmenően mi az, ami a kutatót motiválja, miközben életének nagy (esetenként túl nagy) részét önként és lelkesen fordítja e tevékenységre? Mindannyian ismerjük azt az állapotot, amikor egy problémán rágódunk, egy elméletet (vagy éppen dolgozatot, pályázatot) próbálunk megfogalmazni. Hol akadozva,

döcögősen megy, hol meglódul az agyunk, s a gondolatok, ötletek csak úgy „áramlanak” belőlünk, magunk is szinte erőfeszítés nélkül haladhatunk ezzel az ihletett áramlattal, jószerivel nincs is más dolgunk, csak hogy arra ügyeljünk, meg ne akaszszuk valahogy gondolataink folyamát. Az ihlet szinte ezoterikus gondolatával kiváló kortárs fizikus-filozófusaink foglalkoztak, többek között a zseniális fizikus, Richard Feynman [4,5], és a kiemelkedő matematikus Roger Penrose [6]. Csíkszentmihályi megközelítése talán nem olyan fennkölt, mint e nem pszichológus – ámde Nobel-díjas vagy éppen lovaggá ütött – kortársaié, hiszen ő nem igazán az ihlet anatómiájával, pusztán lelki élettanával foglalkozik. S ha már az élettanával tartunk, a nagy teljesítményű agyműködés fiziológiáját orvosi kísérletes módszer segítségével is próbálták feltárni [7]. Az agy pozitronemissziós tomográfiai (PET) leképezési vizsgálatában kimutatták, hogy a „begyakorolt” elme, amikor számára jól ismert gondolkodási funkciót végez, gyakorlatilag minimális energia-befektetést igényel, ezzel szemben az adott funkcióban „gyakorlatlan” agy hatalmas energiákat fogyaszt a feladat elvégzésére. (A vizsgálat szinte frivol eleme, hogy a komplex figyelemösszpontosítás kiváltására egy szórakoztató számítógépes programot, a Tetris™ videójátékot alkalmazták.) Az említett vizsgálatnál némileg összhangban van az a pszichológiai megfigyelés is, hogy a központi idegrendszer (így az agy) aktivációs szintje (angol nevén az *arousal*) és a teljesítmény korántsem proporcionálisak: ha valamit túlságosan akarunk, nagyon nehéz az adott (agy) cselekvést végeznünk, s a legnagyobb teljesítményt közepes-kellemes izgalmi állapotban érhetjük el. Ilyenkor az ember teljes mértékben feloldódik a feladatban, s szinte meditatív, ha tetszik transzállapotra jut. Ezzel analógnak nevezhetők Csíkszentmihályi megállapításai is, amikor a munka belső, intrinzikus jutalomértékét hangsúlyozza a személyre szabott feladatoknál, amikor a tudományt mint kedvtelést említi, vagy amikor azt mondja, „az emberek az áramlat állapotában érzik a legjobban magukat, amikor minden idegszálukkal egy feladat végrehajtására, egy probléma megoldására koncentrálnak”.

Meg kell említeni azonban néhány „tudománytalan” kijelentést is a könyvben (melyek vélhetőleg a szerző sajátjai, s nem Boross Ottilia kiváló fordítása révén „csúsztak be”), elsősorban is az entrópia fogalmának használatát. Csíkszentmihályi gyakorlata említi, hogy „tudatunkban megjelenik az entró-

pia”, gondolkodásunkat „elárasztja az entrópia”, védekeznünk kell a „pszichés entrópia ellen”, a flow állapota „nem pszichés entrópiát, hanem rendet visz a tudatba”. Az entrópiát láthatóan rendezetlenségként (s nem annak mértékeként) érti. Olyan ez, mintha egy forró tárgyra azt mondanánk, hőmérséklete van, míg egy hidegnek nincs. Hasonlóképpen, szakszerűen nehezen értelmezhető egyes diagramjai, melyeken a tengelyek jelentését csupán a szöveg adja meg, s melyeken egy százalékosnak mondott értéksor összege nem adja ki a 100%-ot. Elgondolkodtató (bár nem cáfolható) továbbá, amikor genetikailag kódolt érzelmekről ejt szót.

Csíkszentmihályi elmélete igazán „amerikai” jelenség – hajdanvolt filozófiák újrafelfedezése s pragmatikus alkalmazása a siker (esetünkben a tartalmas élet) szolgálatába állítva. A „flow-élmény” mára közismert, tudományos értelemben elfogadott, sokak szerint egyenesen az életminőség megváltozó elméletévé vált. Az elméletről Csíkszentmihályi és mások tollából számos igényes értekezés, könyv és szakkikk látott napvilágot. Ugyanakkor a laikus ismeretterjesztés szintjén is hihetetlenül népszerűvé vált: publikus fogadtatását mi sem mutatja jobban, mint az, hogy a világhálón számos *flow-fan* klubot találunk [8,9], az amerikai sikertörténetek jellegzetes prototípusával: elégedett rajongók írnak arról, hogy üresnek érzett életük egy csapásra tartalommal telt meg, amint betöltötte a *flow*. A két véglet, az érzelemmentes objektív tudományos feltárás és a lelkes rajongás vezérelte meggyőződés között, bár azzá vált, az „áramlat” több, mint divatáramlat, ám korántsem az „élet kulcsa”. Segít abban, hogy jobban strukturáljuk életünket és tevékenységünket, de nem végzi el helyettünk a megismerés, a koncentráció és az értékelés fáradságos munkáját.

Irodalomjegyzék

- [1] Csíkszentmihályi, M., Csíkszentmihályi, I.S. (1988) Optimal experience: Psychological studies of flow in consciousness. (Cambridge Univ. Press, New York)
- [2] Csíkszentmihályi, M. (1996) Creativity: Flow and the psychology of discovery and invention. (Harper Collins, New York).
- [3] Csíkszentmihályi, M. (1997) Flow. Az áramlat. A tökéletes élmény pszichológiája (Akadémiai Kiadó, Budapest).
- [4] Feynman, R. (1986) Surely You're Joking Mr. Feynman! Adventures of a Curious Character. (Bantam Books, New York).
- [5] Leighton, R., Feynman, R.P. (1992) What do you care what other people think? Further adventures of a curious character. (Bantam Books, New York).
- [6] Penrose, R. (1993) A császár új elméje. (Akadémiai Kiadó, Bp.).
- [7] <http://www.greatbrain.com/key2success.htm>
- [8] <http://www.flownetwork.com>
- [9] <http://www.amateur-spirit.net/flowforum>

Székács András

Molekuláris genetikai ismeretek a növénybiológus szakembereknek

Balázs Ervin – Dudits Dénes (Szerk.): MOLEKULÁRIS NÖVÉNYBIOLÓGIA Szemelvények (Könyvismertetés)

Akadémiai Kiadó, Budapest, 1999

Már régóta vártuk az első magyar nyelvű könyvet, amely a növényi molekuláris biológia robbanásszerű fejlődésének eredményeit foglalja össze. A szerzők – és erre joggal lehetünk büszkék – az egyes szakterületek nemzetközileg is elismert kiemelkedő kutatói.

A könyv több mint 700 oldalon keresztül, természetesen a teljesség igénye nélkül, a tudományág szinte minden jelentősebb területét áttekinti. Mintegy bevezetesként a *növényi molekuláris DNS szerveződését*, majd *molekuláris markerek növénygenetikai alkalmazását* tárgyalja. A leggyakrabban alkalmazott molekuláris módszerek igen hasznos és részletes leírását találhatjuk meg ezekben a részekben. A folytatásban a téma az *RNS-prekurzorok érése a növényekben* és a *fényregulált génexpresszió*. Mindkét fejezet a DNS-ben tárolt információ kifejeződésének, a génexpresszióknak a különböző szintű szabályozásával foglalkozik. A következőkben a *színtestek és mitokondriumok génállományával és génműködésük többszintű szabályozásával*, majd a *sejtszétválás, -differenciálódás és az egyedfejlődési program szabályozásának molekuláris alapjaival* ismerkedünk meg. Míg az előbbi a genomok közötti kapcsolattal, az utóbbi fejezet a növényi fejlődésbiológia jövőbeni kutatási irányjaival külön foglalkozik. Az abiotikus stresszhatások közül a *hőstressz molekuláris alapjait* részletezi a könyv. A növény–mikroorganizmus kölcsönhatásokkal a *molekuláris genetika eszközei: Agrobacterium T-DNS és Arabidopsis*, valamint a *vírusgének megnyilvánulása a növényi sejtekben*, illetve a *baktérium–növény jelcsere a szimbiotikus nitrogénkötésben*, meg a *növény és a baktérium kölcsönhatása: patogén kapcsolat* és a *kölcsönhatás növények és kórokozó gombák között* fejezetek foglalkoznak. Nem maradt ki a kötetből egy igen elhanyagolt tudományterület: a *virágos paraziták kölcsönhatása*



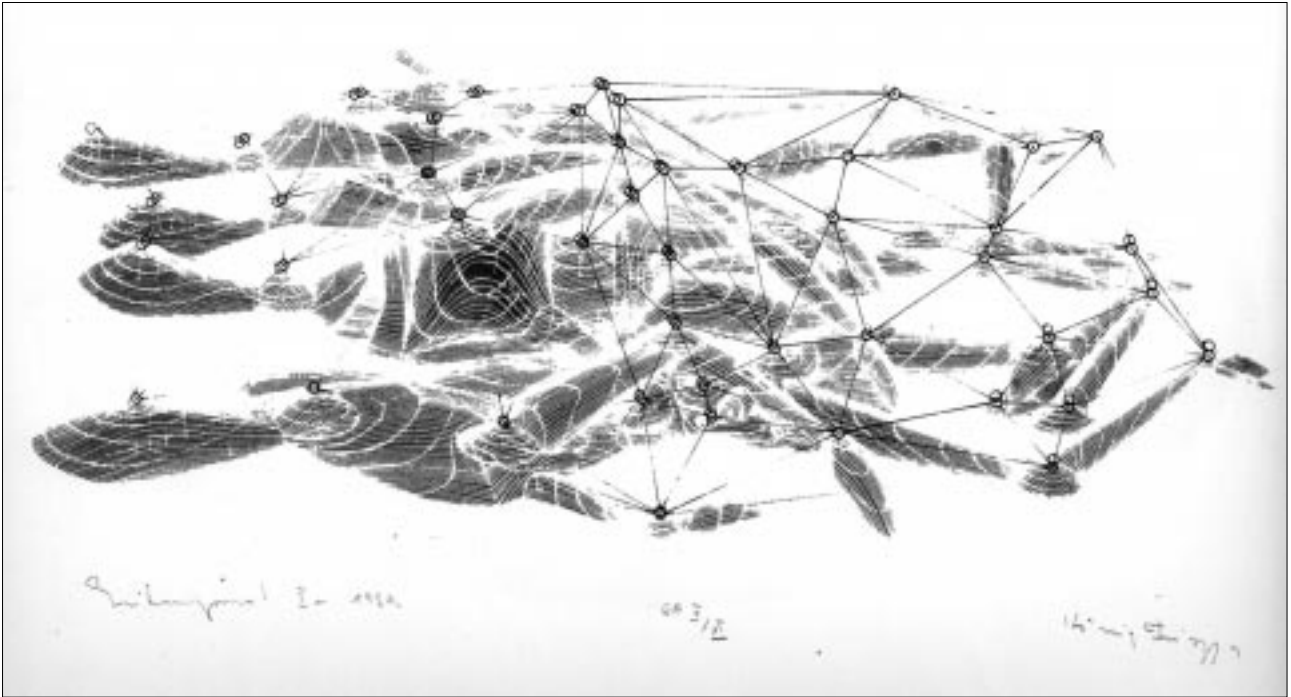
gazdanövényeikkel sem. Az utolsó előtti fejezet, közvetlen DNS-bevitel növényekbe, egyszikűek transzformációja elsősorban módszertani információkkal szolgál, míg az utolsó fejezet, a *molekuláris genetika és növényne-*

mesítés: modern módszerek egy ősi tudományban címmel a gyakorlati növénynevelés és a molekuláris növénybiológia szoros kapcsolatát tárgyalja. A könyv igen gazdagon illusztrált és bár több szerző vett részt az elkészítésében, olvasmányos és jól érthető.

A 4200 Ft-os áron megjelenő könyv a Magyar Tudományos Akadémia Agrártudományi Osztályának támogatásával jelent meg, valamint OTKA publikációs támogatásban (P21538) részesült. Utóbbi támogatás újszerű kezdeményezéshez biztosított segítséget: e támogatás révén a Mezőgazdasági Biotechnológiai Központ a könyvből egy-egy példányt ingyenesen eljuttatott különböző kutatóintézetek és egyetemi tanszékek könyvtáraiba, megkönynyítve ezzel, hogy a szakterületen dolgozó szakemberek és hallgatók – az ismert szűkös pénzügyi keretek mellett, amikor is szakkönyvek vásárlására forrás csak igen csekély mértékben vagy egyáltalán nem áll rendelkezésre – hozzájuthassanak a kiadványhoz.

Összefoglalva, a könyvben annyi hasznos és fontos információ található, hogy őszintén ajánlom mind a graduális és posztgraduális hallgatók, doktoranduszok, mind a kutatók és a témával kapcsolatba kerülő szakemberek számára.

Barna Balázs



Mesterséges hegyvonulat – Kőnig Frigyes szitanyomata (1982)

Kőnig Frigyes 1955-ben született Székesfehérváron, 1980-ban diplomázott a Magyar Képzőművészeti Főiskolán. DLA doktor, jelenleg a Magyar Képzőművészeti Egyetem Anatómia-Térábrázolás Tanszékének docense. 1983-ban Derkovits-ösztöndíjat, 1998-ban Munkácsy-díjat kapott.

Változatos képzőművészeti technikákat alkalmaz, sorozatai rendre valamilyen koncepció köré épülnek, s munkái tematikusan is szerteágazóak: arc- és helyzetképek (pl. magyar írók arcképei, illetve „fürdőzők” vagy „gyermekkori monumentumok” sorozatai), s elkarnyarodnak az orvostudomány (teratológiai tematikájú grafikák), illetve az építészet („quodlibet” szabad illesztéseken alapuló montázstechnika, tervek egy meg nem épülő templomhoz stb.) felé. Utóbbi témában a velencei VII. Nemzetközi Építészeti Biennálé magyar kiállításán szerepeltek munkái, melynek kapcsán így ír: „A vízparton dombocskákat, árkokat, sáncokat készítő gyermek

igyekezetében az építő tevékenység ösztönös megnyilvánulásait figyelhetjük meg. Építményeiket aztán rendszerint a partot nyaldosó hullámok, saját maguk vagy mások pusztítják el. Ezekre az építményekre kísértetiesen emlékeztetnek az elpusztult városok, települések, erődítmények már csak terepalakulatokként észlelhető nyomai. Dokumentálásuk azért lényeges, mert korunk nagyszabású táj- és természetátalakító munkálkodása következtében folyamatosan pusztulnak tovább. Művem, amely egy emberi mozdulatsor rögzítése által létrejövő új terepalakulat terve, ehhez a gondolathoz kapcsolódik.” Orbis Pictus című könyvében a képzőművészeti absztrakt és konkrét problematikájával foglalkozik, a valóság absztrakt leképezéséhez mutat be – lépésenkénti – technikákat, és láttatja, hogy a művészi működést a megismerés eszközeinek is tekintik. Fenti képe is ebből a könyvből származik. (Kőnig Frigyes: Orbis Pictus, Művészeti téranalízisek, Enciklopédia Kiadó, Budapest, 1997)



Amint a *The Biochemist* folyóirat 2000. augusztusi száma is hírt adott róla, az *International Union of Biochemistry and Molecular Biology* (IUBMB) Nevezéktani Bizottsága (*Nomenclature Committee of the IUBMB*) az IUPAC-IUBMB Közös Biokémiai Nevezéktani Bizottságával (*Joint Commission on Biochemical Nomenclature, JCBN*) egyetértésben a



<http://www.chem.qmw.ac.uk/iubmb/enzyme/>

internet címen részletes enzimlistát helyezett el. A mintegy 3500 enzim adatait – név, szubsztrát és egyéb kulcsszavak szerinti kereshető formában – tartalmazó adatbank az enzimeket az EC osztályozási rendszer szerinti számuk és javasolt nevük szerint szerepelteti. Mínt hogy az EC osztályozás alapja az enzim által katalizált folyamat, az azonos reakciót katalizáló valamennyi enzim – az aminosavszekvenciájukban, szerkezetükben vagy eredetükben mutatkozó különbségektől függetlenül – azonos EC számot kap. Az egységesített lista célja az, hogy az enzimekkel vagy azok génjeivel foglalkozó biokémikusok egységes formában és névvel hivatkozzanak ezen enzimekre.

Csányi Vilmos: AZ EMBERI TERMÉSZET (Könyvismertetés)

Vince Kiadó, Budapest, 1999

Mi a mimika, gesztusok, hang (beszéd) ösztönös cselekedetek stb. szerepe az emberi közösségekben? A világról szédületes tempóban begyűjtött ismereteink ellenére még mindig nem ismerjük legalapvetőbb emberi reakcióink okát, ősi gyökereit. Csányi Vilmos könyvében az evolúciós törzsfán nézve a *homo sapiens*szel rokon gorilla, csimpánz, bonobo, orangután viselkedéséből kiindulva keresi a fenti kérdésekre a választ. A könyv alcíme: humánétológia, amely mint tudományos megközelítés feltételezi, hogy az emberi viselkedés az evolúció terméke. (Az első ilyen tárgyú eszmefuttatások Konrad Lorenznek, az etológia alapítójának műveiben jelentek meg és a mai napig a viták kereszt-tüzében állnak.)

Ez a könyv nem csupán a szakemberek számára jelenthet új avagy másként csoportosított információkat. Tudománnyal nem foglalkozók számára is érthető nyelvezettel érdekes példák során át mutatja be a jelenlegi elméleteket, kísérleti eredményeket. Az állati (emberi) viselkedés kevésbé ismert jelenségei közül kitér pl. az agresszivitás vagy homoszexualitás lehetséges mozgatórugóira,



megtudhatjuk belőle, hogy egyes ember-szabású majmok is fogyasztanak gyógynövényeket, összefoglalja ez utóbbiak eszközhasználatával, illetve problémamegoldó képességével kapcsolatban napvilágot látott eddigi adatokat. Több ezer avagy száz-ezer év távolába vezet az ember „biokémiai

viSSzacsatolásainak” vizsgálata is: a nagyobb tesztoszteronszint domináns férfiakban, a hónapokig egy helyen tartózkodó nők menstruációs ciklusának összehangolódása stb. Végezetül ajánlóként még egy csokor a szerző által feltett kérdésekből:

Egy vagy több kontinensről származik a mai ember? Miért váltak ki a *Homo*-k az emberszabású majmokból? Miért növekedett az agytérfogatuk? Mi lehet a magyarázata annak, hogy az emberi populáció – rokonaitól eltérően – csupasz bőrrel, 7 százalékában ujjai között bőrlebennyel születik, úszás közben szívverése 70-ről 30-ra csökken?

Kecskés Mihály L.

MEGHÍVÓ

TISZTELETTEL MEGHÍVJUK ÖNT A RESTEK KROMATOGRÁFIÁS SZEMINÁRIUMRA

Az egynapos szeminárium környezetvédelmi tematikával bővített programja:

Bevezetés a gázkromatográfiába • Közepesen illékony szerves vegyületek • Klórozott peszticidek és poliklórozott bifenílek (PCB-k)
• Környezeti minták teljes szénhidrogén-tartalmának meghatározása • Környezeti levegő-mintavétel

A szeminárium inkább gyakorlati, mint elméletorientált; hasznos, kevésbé ismert ötleteket, tudnivalókat nyújt gyakorlott és gyakorló/kezdő kromatográfusok számára, angol nyelven szinkrontolmácsolással.

A tanfolyamról írásos anyagot és bizonyítványt adunk a résztvevőknek.

A szeminárium helye: Kossuth Klub, 1088 Budapest, Múzeum utca 8.

A szeminárium időpontja: 2000. október. 4., (szerda) 8³⁰ – 16⁰⁰

Előadók: Christine Vargo és Frank Dorman, Restek Corp., USA

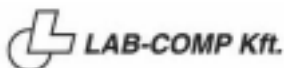
Részvételi díj: 10 000,-Ft, átutalással vagy csekken fizethető,

a következő folyószámlára:

ABN-AMRO 10200830-32311921

Kérjük részvételi szándékát a

347-6090 telefonszámon jelezni szíveskedjék.



1098 BUDAPEST, LOBOGÓ U. 4.
TELEFON: 347-6090, FAX: 280-6358
e-mail: labcomp@mail.datanet.hu



Elhunyt Dr. Guba Ferenc



82 éves korában, 2000. június 15-én elhunyt *Dr. Guba Ferenc*, emeritus professzor a Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar Biokémiai Intézetének nyugalmazott tanszékvezető egyetemi tanára, 1971–81 között a Magyar Biokémiai Társaság (MTA) elnöke, 1981–89-ig a Magyar Biokémiai Egyesület alelnöke, a *Federation of European Biochemical Societies* elnöke 1974–76 között.

1919-ben Győrben született, iskolai tanulmányait Aradon végezte. A második világháború éveiben került Szegedre vegyészeti tanulni. Érdeklődése és tehetsége már hallgatóként a Klebelsberg miniszter által megálmodott „Magyar Göttinga” egyik tudományos központjába, a Szent-Györgyi Albert vezette Orvosi Vegytani Intézetbe vonzotta. Olyan munkatársak mel-

lett kapcsolódhatott bele a Szent-Györgyi vezette intézet pezsgő tudományos és közösségi életébe, mint Straub F. Brúnó, Banga Ilona, Laki Kálmán. A klasszikus izombiokémiai kutatások aranykorában, a háború okozta nehézségek ellenére, nemzetközi mércével is jelentős eredményeket ért el. A miozin fehérje tisztításához használt oldat mind a mai napig „Guba-Straub solution” címkével jelölve található meg a legtöbb izomfehérje-kutató laboratórium jégszekrényében. A fibrillin nevű fehérje leírásával elsők között fordult érdeklődése a izom citoskeletális vázát alkotó molekulák irányába. Ugyanezt a fehérjét évtizedek múlva a japán Maruyama professzor „titin” néven tette világhírűvé, elismerve Guba professzor úttörő szerepét ezen molekula felfedezésében.

Guba Ferenc Budapestre követte Szent-Györgyi Albertet, de annak külföldre távozása után is itthon maradt és a hazai elektronmikroszkópia megteremtésében vállalt szerepet. 1968-ban tért vissza Szegedre, az orvoskar Biokémiai Intézetének vezetőjeként. Néhány év alatt keze alatt megszületett a Szent-Györgyi Albert izombiokémiai munkásságát folytató tudományos iskola. Derűs, békességkedvelő természete, a fiatalokat felkaroló, de szabad, önálló munkára sarkalló szellemisége nagy számban vonzotta a diákkörösöket. Többen közülük később nemzetközileg elismert tudományos pályát futottak be, belgyógyász, fül-orr-gégész, biokémikus professzorok, osztályvezető főorvosok lettek. A Szent-Györgyi iskola külföldre került tagjai, Gergely János, Wilfred Mommaerts, Martonosi Antal, Csapó Árpád már a hetvenes–nyolcvanas években rendszeres vendégei voltak Guba professzor intézetének. Az akkori nehéz körülmények között külföldi meghívásokkal, közös pályázatokkal segítették a kutatómunkát. Dékáni, tudományos rektorhelyettesi megbízatásait szolgálatnak tekintette, és mindig a természettudományok egyetemessége, a hallgatók személyiségének tisztelete, tartalmas értelmiségi életre nevelése mellett szállt síkra.

Guba professzor 1989-es nyugállományba vonulását követően is – egy néhány éves kitérőt leszámítva – sikerült megőrizni és továbbvinni az intézet Klebelsberg miniszter és Szent-Györgyi professzor által örökölt szellemiségét. Fiatalos lendülete, érdeklődő jókedve, kedvessége mindenkit magával ragadott. A nyolcvanadik születésnapjára kapott nyolcvan szál rózsát utánozhatatlan eleganciával osztotta szét az ülésen részt vevő hölgyek között.

Személyében többszörösen kitüntetett tudóst, egyetemi vezetőt, tankönyvíró tanárt és egy őszinte jó barátot gyászolunk. Emlékét kegyelettel megőrizzük.

Dux László