

304.444

biologica

22, 1974/1

AKADÉMIAI KIADÓ, BUDAPEST

SZERZŐINK SZÍVES FIGYELMÉBE:

1974-től a **BIOLÓGIA** (korábban: *Biológiai Közlemények*) tartalmilag és technikailag korszerűsített alakban jelenik meg. Kötetszámozása folyamatos (1974: 22. kötet), évente 2 füzetet tartalmaz. Elsősorban az *elméleti és molekuláris biológia*, a *sejtan*, *örökléstan*, *kísérletes onto- és filogenetika* tárgyköréből közöl cikkeket.

A dolgozatok következő típusait részesítjük előnyben:

1. *teoretikus* cikkek;
2. a molekuláris biológia valamely részterületének legújabb irodalmát összegező (*review*) munkák;
3. az adott formában másutt nem publikált eredeti *kísérleti* beszámolók.

A lap ezenkívül *vitákat* indító vagy azokhoz hozzászóló cikkeket, *könyvismertetéseket* és *kongresszusi beszámolókat* is közöl.

A kéziratok elkészítéséhez a Szerkesztőség — előzetes kérésre — *Útmutatót* bocsát a szerzők rendelkezésére. Folyóiratunk egységes technikai kivitelezése érdekében *kizárólag az Útmutató figyelembevételével készült munkákat fogadhatunk el.*

Szerzőinket az Akadémiai Kiadó által szabályozott ívhonorárium illeti meg a beküldött cikkekért, és — amennyiben előzetesen nem rendelkeznek másként — térítés ellenében 100—100 különlenyomatot bocsátunk rendelkezésükre.

BIOLOGIA

ELMÉLETI ÉS KÍSÉRLETI BIOLÓGIAI
FOLYÓIRAT

Szerkesztő:

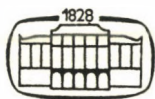
CSABA GYÖRGY

Szerkesztő bizottság:

CSÁNYI VILMOS
GUBA FERENC
KISZELY GYÖRGY
TÖRÖK LÁSZLÓ
VIDA GÁBOR

Tехnikai szerkesztő:

BALÁZS ANDRÁS



AKADÉMIAI KIADÓ, BUDAPEST

BIOLOGIA

1. KÖNYV A SZÁRMAZÁS ÉS A FEJLŐDÉS
TÖRTÉNETE

Dr. J. J. ...
... ..

Dr. J. J. ...
... ..
... ..
... ..
... ..

Dr. J. J. ...
... ..



Dr. J. J. ...

AZ ENDOCRINOLÓGIA PERIFÉRIÁJA

CSABA GYÖRGY

Semmelweis Orvostudományi Egyetem Biológiai Intézete, Budapest

Beérkezett: 1974. január 20-án

Kulcsszavak: hypophysis — corpus pineale — morphogenetikus és adaptív szabályozás — hormon receptorok — csíralemez potenciák

Az endocrinológia elég hosszú időn keresztül stabil tudománynak látszott. Az ember és általában a gerincesek belső elválasztású mirigyeit feltérképezték, egymással, illetve vezérlő szerveikkel való kapcsolatuk tisztázódott, és hamar kiderült az is, hogy melyek azok az anyagok, amelyeket egyáltalán hormonnak nevezhetünk. A szigorú kritériumok, mint a hatóanyagok vérbe való leadása, a távolhatás, a mirigy kiirtása után a hiánytünetek, illetve a hormon befecskendezésével a hiánytünetek kiküszöbölése nem engedte meg idegen anyagoknak a zárt világba való betörését, és a zárt rendszerben mindenre meg lehetett találni a magyarázatot. Néhány endocrin mirigy — bár igen valószínűnek látszott, hogy ebbe a kategóriába tartozik — egyre jobban kikerült a csoportból, mert hatóanyagaikat nem találták meg, illetve a szerv egy más jellegű funkciója került előtérbe, mint ahogy ez a csecsemőmirigy esetében történt, melyet hosszú időn át az endocrin mirigyek között tartottak számon, anélkül, hogy hormonját és a kiirtása utáni kiesési tüneteket ismerték volna, majd szinte egy csapásra endocrin karaktere háttérbe szorult, amint immunológiai funkciója kiderült [35]. Az immunológiai funkció többé-kevésbé sikeres tisztázása még a további endocrin kutatások szemléletét és mibenlétét is determinálta: a thymus immunológiai funkcióját önszabályozó hormont keresik [33].

Az utóbbi évek endocrinológiai kutatásainak eredményei erősen felforgatták ezt a békés területet. Kiderült ugyanis, hogy már jól ismert mirigyekben olyan sejtcsoportok vannak, melyek egészen eltérő hormonális funkcióval rendelkeznek — pl. a pajzsmirigyben talált parafollicularis C sejtek, melyek a mellékpajzsmirigy antagonistái — olyan szervekről, melyekről eddig azt hittük, hogy semmiféle funkciójuk nincs — mint amilyen az ultimobranchiális test —, kiderült, hogy igen aktív hormonokat termelnek, olyan anyagok kerültek elő, melyeket a hormonok közé soroltak — pl. a prostaglandinok —, holott a szigorú kategorizálásba egyáltalán nem fértek bele, és nem specifikus szerv termeli őket, olyan anyagokról derült ki hormon jellegű hatás, melyeket eddig vitaminoknak tartottak — pl. a D vitamin csoport — és olyan sejteket vagyunk kénytelenek az endocrin sejtek kategóriájába sorolni, melyek a szervezetben mindenütt megtalálhatók — pl. a hízósejtek. Ebben a kavardásban érdemesnek látszik néhány olyan gondolatot felvetni, amely egyes kérdéseket magyaráz.

A morphogenetikus és adaptív hormonális rendszer

Egy korábbi munkánkban [6] leírtuk, hogy a gerincesek endocrin mirigyei vagy aminosav, vagy polipeptid, vagy steroid típusú hormonokat termelnek, és ez egyértelműleg igaz, ha a prostaglandinoktól eltekintünk, melyek hormon jellege még egyáltalán nem tisztázott. Ezek közül legegyszerűbbnek — és leginkább génközelinek — a polipeptid típusú hormonok látszanak, melyeket egyszerűen a fehérjeszintézis közbülső termékének tekinthetünk, ezután az aminosav típusúak jönnek — melyek egy aminosav transzformációjával állíthatók elő —, míg a steroidok előállítása bonyolult enzimatis folyamatok eredménye. A csíralemezeket — melyekből az egyes endocrin mirigyek fejlődnek — figyelembe véve, úgy tűnik, hogy az egyszerűbb hormonok előállításával az ecto- és entoderma „foglalkozik”, mely filogenetikailag és ontogenetikailag egyaránt ősből képződmény, és a később megjelenő mezoderma állítja elő a steroidokat. Átfedésekkel és kivételekkel nem találkozunk.

A morphogenetikus rendszer

A csíralemezekkel kapcsolatos rendszerezés alkalmával leírtuk [6], hogy a hypophysis szabályozza kivétel nélkül a mezodermális — steroid termelő — endocrin mirigyeket, ugyanakkor az ecto-entodermális mirigyek szabályozásába általában nem szől bele. Ez alól egyetlen kivételt találtunk, ez a pajzsmirigy volt, melynek szabályozására a hypophysisnek külön hormonja van, a TSH, mely még felsőbb szabályozással, a TRH-val is rendelkezik. A többi ecto-entodermális endocrin mirigy szabályozása — az újabb vizsgálatok alapján legalábbis úgy látszik — a corpus pineale feladata lenne, ez a mirigy azonban a pajzsmirigy regulációjába is beleszól.

Egy rendszerezés esetében a kivételek nem feltétlenül gyengítik a szabályt, mégis különösnek tűnik, hogy a branchiogén endocrin szervek — thyreoidea follicularis és parafollicularis sejtjei, a parathyreoidea, a thymus és ultimobranchiális test — esetében csak a thyreoidea tartozik a hypophysis szabályozása alá, de mindjárt úgy, hogy egy szabályos feed-back mechanizmussal is rendelkező zárt láncú rendszer alakuljon ki. Ennek minden bizonnyal mélyebb oka kell hogy legyen, és a kivétel magyarázata csak akkor adható meg, ha fenntartva a csíralemez specificitás elsőrendű jelentőségét, egy más jellegű — nem ontogenetikus fejlődési — szempont oldaláról vizsgáljuk meg a kérdést. Erre a hypophysis elülső lebeny hormonjainak csoportosítása teremti meg a lehetőséget.

Az adenohypophysisnek hat hormonja van. Ezek közül öt valamely másik szervre hat, melyek mindegyike — egy kivételével — steroid hormonokat termel. Az egy kivétel a pajzsmirigy. A hatodik hormon a somatotrop hormon. Kivétel nélkül mindegyik hormon azonban morphogenetikus folyamatokat szabályoz a filogenezis valamelyik szintjén. A steroid hormonok és a közvetlen hatású hormon a magasabb rendű gerincesekben és emberben is megtartják ezt a funkciójukat, a pajzsmirigy morphogenetikus hatása elsőrendűen az amphibiumokban mutatható ki [30], de még emberben is megvan (pl. athyreoid törpeség esetében látható). Mindezek alapján feltételezhető, hogy a hypophysis nem találomra kiválasztott endocrin mirigyek karmestere, hanem a morphogenezis szabályozója (1. ábra).

Ebben a vonatkozásban a rendszerezés kulcsát a pajzsmirigy jelenti, mely nem steroid termelő, és csak az állatok egy csoportjában elsőrendűen

morphogenetikus jellegű [30]. A vizsgálatokból úgy tűnik, hogy melegvérűekben a pajzsmirigynek morphogenetikus szerepe az embryonális korban nincs és ez a filogenetikailag az amphibiumok előtt levő fajokban sem található meg [40]. Ez azt jelenti, hogy a pajzsmirigy egy bizonyos időszakban — morphogenetikus szerepet nyerve — épült át a morphogenetikus rendszerbe, a hypophysis irányítása alá. Az átépülés lényegében már a csontos halak esetében megindult, hiszen ezek thyreotrop hormonnal rendelkeznek és pajzsmirigyük erre reagál [38]. Ugyanakkor azonban úgy tűnik, hogy ez a szabályozás nem tökéletes, mert a hypophysis másik hormonja a gonadotropin is ugyanúgy hat a pajzsmirigyre [40]. Az átépülési próbálkozások az amphibiumokban tökéletesednek, ahol is a pajzsmirigy a TSH tényleges irányítása alá kerül. Tekintve azonban, hogy ez az irányítás a korábbinál tökéletesebb, megmaradt akkor is, amikor maga a mirigy kiemelkedő morphogenetikus jelentőségét elvesztette. Bár ez a magyarázat világosnak tűnik, a probléma mégsem ilyen egyszerű.

A morphogenetikus hormonokra általában jellemző az, hogy receptoraik intracellulárisan, a cytosolban helyezkednek el és gén szinten hatnak [15]. Ez minden vizsgált steroid hormonra jellemző. Az érdekes az, hogy bár a thyroxin cAMP-n keresztül — tehát membránreceptoron át történő — hatása bizonyítást nyert, egyes vizsgálatok azt mutatják, mintha gén szinten is hatna [15]. Mindenesetre ez önmagában semmiképpen sem döntő: a somatotrop hormon adenilcikláz rendszeren keresztüli hatása is ismeretes, morphogenetikus hatását mégsem vonja kétségbe senki.

Megfontolandónak tartjuk annak lehetőségét, hogy a pajzsmirigy átépülésének szükségyszerűsége a hypophysis bizonyos — nem kielégítő — funkciójából származott. A TSH-t ugyanis felfoghatjuk úgy is, hogy saját maga — nem mint trophormon — is morphogenetikus hatású, hiszen ez mutatkozik meg hyperthyreozisban, különösen ilyen esetekben a pajzsmirigy működés gátlása alkalmával, amikor TSH hatására a szemgödör szövetei felszaporodnak, és exophthalmust hoznak létre. Ugyanezt látjuk a pajzsmirigy sejtburjánzásában is megnyilvánuló strumigén hatásban. Elképzelhető — bár a TSH közvetlen hatására vonatkozó filogenetikai adataink szegényesek [30, 40] —, hogy a TSH egy közvetlen morphogenetikus hatású hormon volt, a második (vagy, ha a lactotrop hormont is ide vesszük, harmadik) közvetlen hatású hormon a TSH mellett. Hatása azonban nem volt kielégítő, ugyanakkor a pajzsmirigy receptoraival kapcsolódni tudott. Ez elősegítette a pajzsmirigy átépülését és a TSH elsőrendű szerepe a pajzsmirigy szabályozása lett.

Ezen csoportosítást figyelembe véve van egy morphogenetikus rendszerünk, melynek központi — felsőbb szabályozó szerve a hypophysis, mely ezáltal az összes morphogenetikus mirigyeket — *serkentő módon* — irányítja, és egyet sem azok közül, melyeknek morphogenetikus hatása nincs. A hypophysealis szabályozás a rendszerben döntő fontosságú: a morphogenetikus hormonok jelentősége az egyed akut homeostázisában kisebb, mint egyéb funkciót betöltő társaiké, ugyanakkor az *egyed ontogenetikus fejlődése, a genetikai programozás biztosítása szempontjából jelentőségük elsőrendű és kizárólagos*. A hypophysis által szabályozott hormonok mélyrehatóan és tartós jelleggel szólnak bele az egyed egész életébe, meghatározzák a formáját, szaporodását, *alapvető reakciókészségét*, strukturális és funkcionális változásainak időbeliségét és tartamát. Egy ilyen típusú rendszer pontos visszajelentéseken alapuló szabályozás nélkül nem képzelhető el.

Az adaptív rendszer

Számos vizsgálat történt az endocrin rendszer eddig fel nem sorolt tagjai hypophysealis szabályozásának bizonyítására, mindeddig sikertelenül. A fentebb elmondottak alapján ez teljes mértékben érthető: a többi endocrin mirigy hormonjának morphogenetikus hatása nincs, a hypophysis alá történő „beépülésüket” semmi sem indokolja. Ugyanakkor ezek a hormonok — adrenalin és noradrenalin, parathormon, calcitonin stb. — *biztosítják a szervezet adaptációját külső környezetéhez, illetve a belső miliőben bekövetkező változásokhoz. Ez a rendszer az adaptív rendszer.* Kritériumai, hogy hormonjait kivétel nélkül ecto-entodermális eredetű mirigyek termelik, hogy hormonjai kivétel nélkül aminosav és polipeptid jellegűek, és hogy hatásukra a gyors változások, a pillanatnyi be- és kikapcsolás, az igényekhez való azonnali alkalmazkodás jellemző.

Az ecto-entodermális mirigyek ősbibek, mint a mezodermálisak, mint ahogy a két előbbi csíralemez is hamarabb jelenik meg az utóbbinál, mely az ektoderma mélybevándorlásának eredményeként jön létre. Funkciójuk is ősbib: az adaptáció olyan élőlényekre is jellemző, melyek jellegzetes morphogenetikus folyamatokat nem mutatnak fel. Mindez megengedi azt, hogy az adaptív rendszer központi szabályozó szervét, egy ugyancsak ősbib, a központi idegrendszerrel szoros kapcsolatban levő szervben, a corpus pinealéban keressük.

Az adaptív rendszer létének és pineális szabályozásának bizonyítása

Az adaptív rendszer egyes tagjai egymással éppúgy lazán függnek össze, mint a morphogenetikus rendszeré, tehát a csoport egyes hormonjai — a rendszerbe tartozó — más mirigyekre nem hatnak. Ugyanúgy megtalálható azonban, hogy ugyanazon célszervre vagy célfunkcióra hatnak. Mint ahogy pl. a morphogenetikus hormonok közül az ösztrogén és gestagén anyagok, melyek a menstruációs ciklust egyaránt és együtt szabályozzák, úgy az adaptív rendszerben az inzulin és adrenalin a cukoranyagcserét vagy a parathormon és a calcitonin a Ca anyagcserét. Még abban is hasonlítanak, hogy előfordul,

1. táblázat

A Langerhans szigetek a mellékvesevelő és a pajzsmirigy ³H tyrosin tartalma pinealectomizált és kontroll állatokban
(Csaba, Nagy: 13)

	Langerhans sziget		Mellékvesevelő		Pajzsmirigy sejtek		Pajzsmirigy kolloid	
	pinealecto- mizált kontroll		pinealecto- mizált kontroll		pinealecto- mizált kontroll		pinealecto- mizált kontroll	
10 ^a	2,80	= 2,03	2,07	= 1,58	2,70	= 1,60	0,39	0,45
1 ^b	2,61	— 3,06	1,35	1,67	2,72	2,28	0,51	0,40
24 ^b	1,87	= 2,68	1,75	1,34	1,63	1,50	1,72	1,94

= erősen szignifikáns különbség $p < 0,01$

— szignifikáns különbség $p < 0,1$

2. táblázat

¹²⁵I megoszlása a pajzsmirigy follicularis sejtjeiben és a kolloidban pinealectomizált, szerotoninnal vagy melatoninnal kezelt és kontroll patkányokban (Csaba, Nagy: 19)

t	Grainszám-átlag a follicularis sejtekben			
	Álműtött	Műtött	Serotonin	Melatonin
	$\bar{X}$ s. d.	$\bar{X}$ s. d.	$\bar{X}$ s. d.	$\bar{X}$ s. d.
10'	$1,59 \pm 1,37$	$0,98 \pm 0,91$ $p < 0,01$	$0,94 \pm 0,82$ $p < 0,01$	$0,74 \pm 1,04$ $0 < 0,01$
30'	$1,77 \pm 1,49$	$2,21 \pm 1,16$ $0,01 < p < 0,02$	$1,45 \pm 1,17$ $0,1 < p < 0,2$	$p,83 \pm 0,8$ $p < 0,01$

t	Grainszám-átlag a kolloidban			
	Álműtött	Műtött	Serotonin	Melatonin
	$\bar{X}$ s. d.	$\bar{X}$ s. d.	$\bar{X}$ s. d.	$\bar{X}$ s. d.
10'	$1,62 \pm 1,37$	$3,99 \pm 2,3$ $p < 0,01$	$3,72 \pm 1,88$ $p < 0,01$	$0,67 \pm 0,8$ $p < 0,01$
30'	$4,01 \pm 2,34$	$6,52 \pm 2,46$ $p < 0,01$	$8,36 \pm 3,56$ $p < 0,01$	$2,43 \pm 2,4$ $p < 0,01$

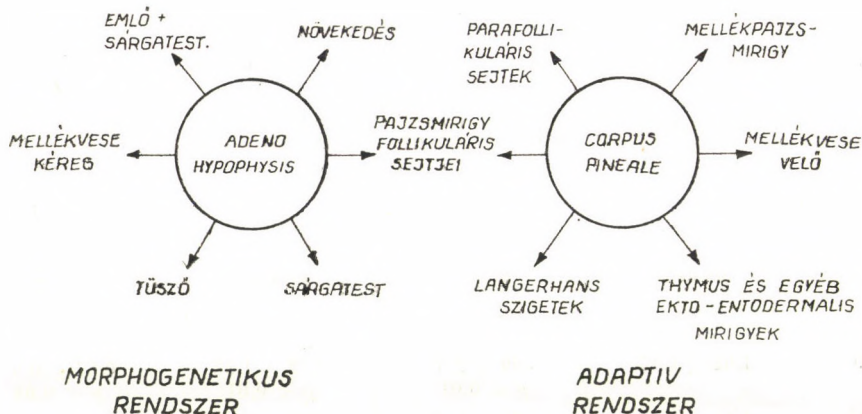
hogy azonos funkciót befolyásoló hormonok azonos képletben termelődnek, mint pl. a morphogenetikus rendszerben az ösztrogén és gestagén anyagok, illetve az adaptív rendszerben a parathormon és a calcitonin. Mégis a rendszer jellegét sokkal inkább bizonyítja az azonos központi szerv által történő vezérlés és ennek jellege.

Ha a corpus pinealét patkányból eltávolítjuk, akkor a mellékvesevelő-állomány sejtjeinek ³H tyrosin [13] és ³H serotonin [1] felvétele fokozódik, nő a ³H-tyrosin felvétele a pancreas Langerhans szigeteiben (1. sz. táblázat) [13], és csökken az állatok vércukorszintje [8]. Pinealectomia után fokozódik a pajzsmirigy parafollicularis sejtjeinek tevékenysége (2. sz. táblázat), de csökken a parathyreoidea funkciója [31]. A corpus pineale eltávolítása fokozza a pajzsmirigy jódfelvételét, ugyanakkor a mirigy hormonja, a melatonin csökkenti azt [5, 7, 27]. Vannak tehát olyan mirigyek, melyek működését a corpus pineale gátolja, van olyan, amelyikét serkenti, és van olyan — a pajzsmirigy —, amely egy másik központi szerv „fennhatósága” alatt áll, a corpus pineale mégis beleszól ennek szabályozásába is (1. ábra). A kép első rátekintésre meg lehetősen zavarosnak látszik. A valóságban azonban nem ez a helyzet.

Az adaptív rendszernek a corpus pineale által történő szabályozása elsősorban gátló jellegű. Ez a hatás minden vizsgált — az adaptív rendszerbe tartozó — funkció esetében igaz [22], az egyetlen kivétel is azzal magyarázható, hogy ekkor egy funkció két sejttypus által ellentétesen befolyásolt. Ez történik ugyanis a calcium anyagcsere szabályozásakor, mikor is a corpus pineale befolyása a parafollicularis sejtekre éppúgy gátló jellegű, mint a többi mirigy esetében, azonban, tekintve, hogy a parathyreoidea ugyanezt a jelenséget

ellentétesen befolyásolja, itt a corpus pineale is csak ellentétes befolyással rendelkezhet. Ez a kivétel azonban éppen a szabályozási funkció mellett szól, mely a szükségleteknek megfelelően modulálódott (2. ábra).

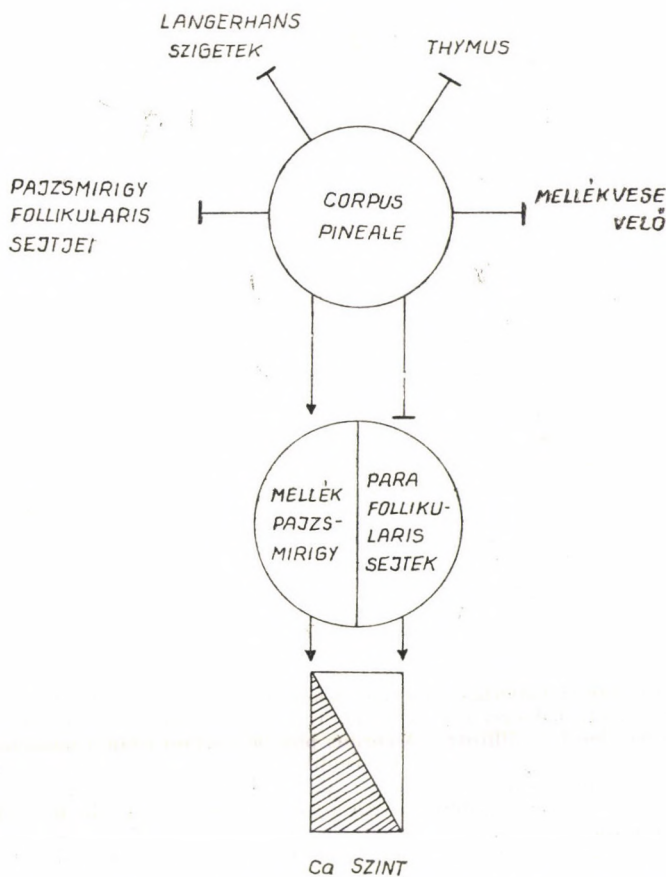
Külön problémát jelent a pajzsmirigy, melynek szabályozását, mint már leírtuk, a hypophysis látja el. Az azonban, hogy a pajzsmirigy „átépült” ebbe a rendszerbe, már az eddigiekben is felmerült, még inkább úgy látszik akkor,



1. ábra. A morphogenetikus és adaptív rendszer felsőbb szabályozása a hypophysis és a corpus pineale alá rendelt mirigyekkel. A két rendszer a pajzsmirigynél találkozik össze
Fig. 1. The higher regulation of the morphogenetic and adaptive system with glands subordinated by the hypophysis and the pineal body. The two systems meet at the thyroid gland

ha figyelembe vesszük, hogy a corpus pineale hatása itt is gátló jellegű, és ez egy morphogenetikus mirigy fékentartására, illetve meghatározott időben történő bekapcsolására nem elegendő. A corpus pineale ugyanakkor ezt a gátló hatását nem veszítette el azután sem, amikor a hypophysis a regulációt átvette, mert mint leírtuk, a pajzsmirigy funkció-fokozódás corpus pineale kiirtás után hypophyssal rendelkező állatokban is megmaradt. Ez arra utal, hogy a hypophysis „ahhoz képest” szabályoz, ahogy a pineális gátlás a pajzsmirigyet beállította (3. ábra).

A pineális szabályozás az adaptív rendszerben tehát egyszerű gátló jellegű, ami ösiségét figyelembe véve [41] nem meglepő. Az adaptív rendszer elsősorban a környezet által szabályozott — homeosztatis — jellegének megfelelően ez elegendőnek is látszik. Mégis úgy tűnik, hogy bizonyos visszajelentő mechanizmussal rendelkezik. Egyes korábbi vizsgálatok [9] arra utalnak, hogy az ecto-entodermális mirigyek hormonjai visszajelentenek a corpus pinealénak és fokozzák a melatonin termelését. Ez érthető, hiszen gátló jellegű rendszerről van szó. Más vizsgálatok ugyanakkor mutatják, hogy a corpus pineale eltávolítása után hosszú idővel egyes ecto-entodermális struktúrák felbomlanak, dezorganizálódnak [2, 10, 20]. Ezt felfoghatjuk a trofikus funkció kiesésének is, de lehet az is, hogy a visszajelentő mechanizmus bizonyos anyagok átépülésével jár együtt. A corpus pineale hormonjának, a melatoninnak precursora, a szerotonin minden adaptív mirigyben megtalálható. Lehetséges,

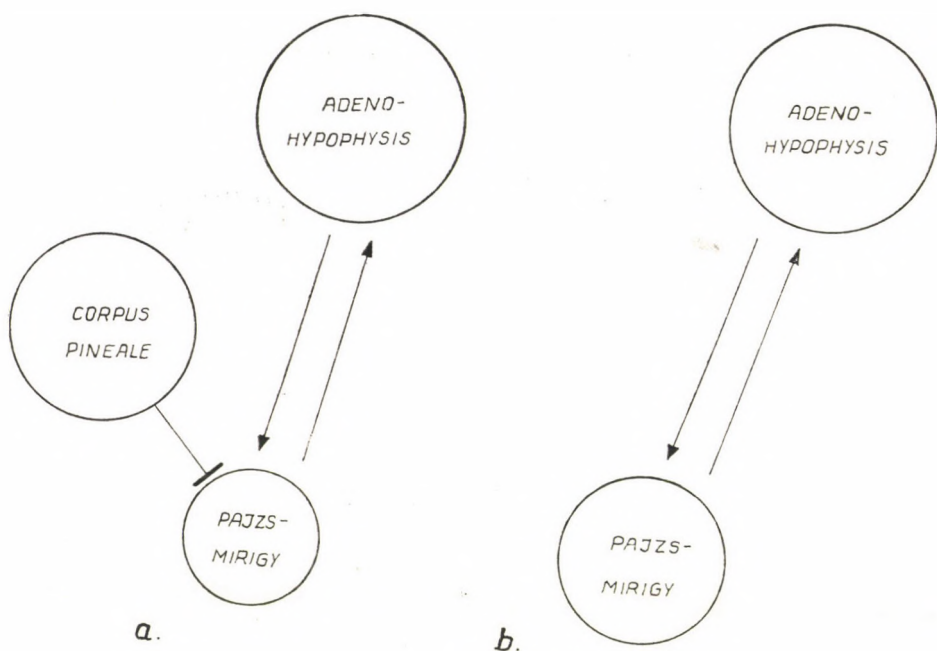


2. ábra. A corpus pineale hatása mindenütt gátló jellegű, kivéve a mellékpajzsmirigyet. Ez a rendszer jellegéből érthető: a corpus pineale szabályozása alá tartozó két mirigy a vér Ca-szintjét ellentétes módon befolyásolja

Fig. 2. The effect of the pineal body is of inhibitory character everywhere except on the parathyroid. From the character of this system it can be understood: the two glands regulated by the pineal body influence the Ca level of the blood in an opposite way

hogy a visszajelentés a szerotoninnak a corpus pineale által melatoninná történő feldolgozásával történik. Ha a corpus pineale kiesik, a szerotonin mennyisége nő és ez okozhatja a zavarokat [2]. A mechanizmus azonban jelen pillanatban még nem ismert. Mindenesetre lehet, hogy a magasabb rendű állatokban a pineális rendszer egyszerű, gátló volta nem elég és így finomodásának, egyszerű vezérlésből szabályozássá alakulásának vagyunk tanúi.

Számos vizsgálat bizonyítja, hogy a corpus pineale hat a mezodermális eredetű steroid hormonokat termelő célmirigyekre is, sőt korábban ezt tartották kizárólagos hatásának. Így befolyásolja a gonádok tevékenységét vagy a Farrel-féle AGTH-n keresztül a mellékvese kéregét is. Ugyanakkor azonban fel lehet hozni a a hypophysis-Langerhans sziget és hypophysis-mellékvesevelő vonatkozásában is azt, hogy szabályozó hatás áll fenn. Egy-egy endocrin



3. ábra. A pajzsmirigy szabályozásába mindkét központi szerv beleszól: a corpus pineale gátló, a hypophysis serkentő jelleggel (a). A hypophysis ahhoz képest szabályoz, ahogy a pajzsmirigyet a corpus pineale beállította. A corpus pineale kiirtása után a pajzsmirigy működése fokozódik (b)

Fig. 3. Both central organs determine the regulation of the thyroid, the pineal body with an inhibitory character, the hypophysis with a stimulatory one (a). The hypophysis regulates according to how the pineal body has set the thyroid gland. After the extirpation of the pineal body the functioning of the thyroid is increased (b)

mirigy kiesése feltétlenül beleszól az egész rendszer működésébe, ha nem is közvetlen hatásával, éppen ezért ezeket a hatásokat egyáltalán nem tartjuk meglepőnek. Nem biztos azonban, hogy azért, mert egy hatást korábban fedeztek fel, valóban az a mirigy fő hatása, másrészt, hogy a közvetett mellékhatások egyik rendszerből nem lépnek át a másikba. Ma már az endocrinológia irodalmában alig lehet találni olyan mirigyet, melynek egy másikra való valamilyen hatása ne volna kimutatható. Ez azonban nem a hatás lényege, és nem mutatja meg, inkább zavarja a tényleges összefüggéseket. Ehhez még hozzátehetjük, hogy bármelyik rendszer tagjai létrehozhatnak közvetlen hatásokat a másik rendszerben, mégis a morphogenetikus hormonok sokkal inkább szólnak bele az adaptációba, mint az adaptívek a morphogenesisbe.

A receptor problémakör

Ahhoz, hogy egy hormon hatni tudjon, a célsejteknek a hormon jelének felfogására, a hormonnal való kapcsolódása alkalmával receptorral kell rendelkeznie [15]. Ezek a receptorok tehát jelfogók, melyek az adott hormont felismerik, és a hormon—receptor kapcsolódás eredményeként a sejtben megindul egy folyamat, mely annak megváltozott — felgyorsult vagy lelassult, meg-

indult vagy blokkolt — funkciójában mutatkozik meg. Míg a morphogenetikus rendszerre — mint már leírtuk — a cytosol receptor a jellemző (bár ez nem minden hormonjára igaz), az adaptív rendszerben leginkább az adenylcikláze-cAMP mechanizmus nyilvánul meg. A rendszer mai ismereteink szerint membrán receptort vesz igénybe jelfogóként. Ez a receptor specifikus, elvileg csak az adott hormonra reagál. Gyakorlatilag azonban itt már bizonyos problémák adódnak.

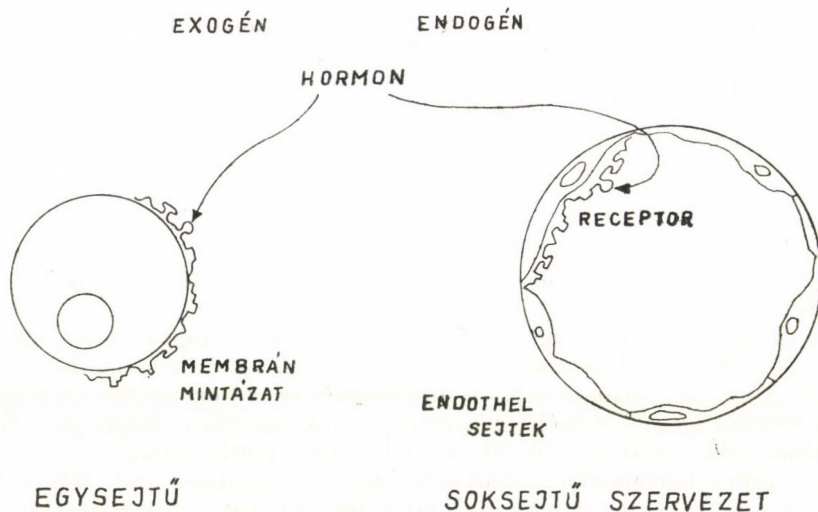
A receptort ismereteink jelenlegi fokán nem morphológiájáról ismerjük fel, hanem arról, hogy jelenléte biztosítja, hogy a sejt egy adott hormonra reagál. A receptor tehát involválja a hormon meglétét is. Kérdéses azonban az, hogy a receptor nem lehet-e jelen a hormon hiányában — helyesebben olyan állapotban, ahol a hormon normális körülmények között nincs jelen —, illetve hormon nem lehet-e jelen receptor nélkül, hiszen nem tudjuk, hogy jelen van, mert nincs sejt, amelyik reagáljon. Az utóbbira ismerünk is példát: feltételezik, hogy a tesztikuláris feminizáció esetén a testosteron normális mennyisége lehet jelen, a sejtek azonban nem reagálnak rá [15]. Ez lenne a betegség alapja. Van-e azonban receptor akkor, ha hormon nincs, és akkor a receptort minek fogjuk fel.

Az egysejtű élőlények igen differenciált lényeknek foghatók fel, azonban saját hormonális szabályozással nem rendelkeznek. Ez érthető is, hiszen minden funkciójuk egy azonos sejtben bonyolódik le, a hormonális szabályozás fogalma viszont igényli a távhatást, erről itt szó sem lehet. Mégis pl. a Tetrahymenában kimutatták [4, 28, 29, 32] adrenalin, acethylcholin és szerotonin jelenlétét, ami a hormonális szabályozás bizonyos alapjaira utal. Még érdekesebb, hogy a Tetrahymenák a kívülről hozzájuk juttatott egyes hormonokra — specifikusan — reagálnak. A hisztamin és szerotonin a Tetrahymena phagocytá kéességét fokozza, tehát egy olyan életfolyamatba lép bele, amely a sejtek számára alapvető [12]. Ugyanakkor a hisztamin magasabbrendűekben phagocytosist fokozó hormon, tehát Tetrahymenában ugyanazt a funkciót hajtja végre, mint magasabbrendűekben. Természetesen nem tudjuk megmondani, hogy a már az egysejtűekben meglevő hatás marad meg a magasabbrendűekben is vagy éppen ellenkezőleg, a Tetrahymena is képes reagálni egy magasabb rendű hormonra, holott ezzel egyébként semmiféle kapcsolat nincs. Külön érdekessége a jelenségnek a specificitás, azaz ahogy pl. a szerotonint a kémiai rokon indolecetsavtól — a növényi hormontól — el tudja különíteni, mely utóbbira egyáltalán nem reagál. Hasonlóan differenciálni tud a jódhormonok között, és előnyben részesíti a thyroxint, még a T 3-mal szemben is [17].

A Tetrahymena receptorának specifikus voltát mi sem mutatja jobban, mint a hisztamin és szerotonin antagonistákkal végzett kísérletek [23]. Ezek az antagonisták ugyanis kompetitív antagonisták, azaz kémiaiag, illetve strukturálisan hasonló szerkezetűek lévén, a kötőhelyek — receptorok — területére be tudnak épülni, és magasabb rendű szervezetben ilyen módon gátolják a hormonhatást. A Tetrahymena minden vizsgált hisztamin antagonista esetében csak a hasonlóságot ismeri fel, és ugyanúgy reagál, mint a hisztaminra. A szerotonin esetében viszont az antagonisták — triptamin, metoxy-triptamin — blokkolják a receptort és így a szerotonin kevésbé tud hatni. Ez arra mutat, hogy a szerotonin receptor specifikus, és elsősorban a szerotoninra reagál, ami egy fejlett szelekciós mechanizmust jelez.

A phylogenesis egy magasabb fokán, a planáriákban a pigmentsejtek

reagálnak a melatoninra, tehát egy olyan hormonra, mely csak phylogenetikailag később, a corpus pineale megjelenésével kap szerepet [18]. Minimális átfedések mellett ezt a hormont el tudják különíteni a hormon precursorától, a szerotonintól. Mindez arra utal, hogy az alacsonyabbrendűekben a magasabbrendűek hormonjaira jellemző receptorok jelenléte eléggé általánosan jellemző lehet,

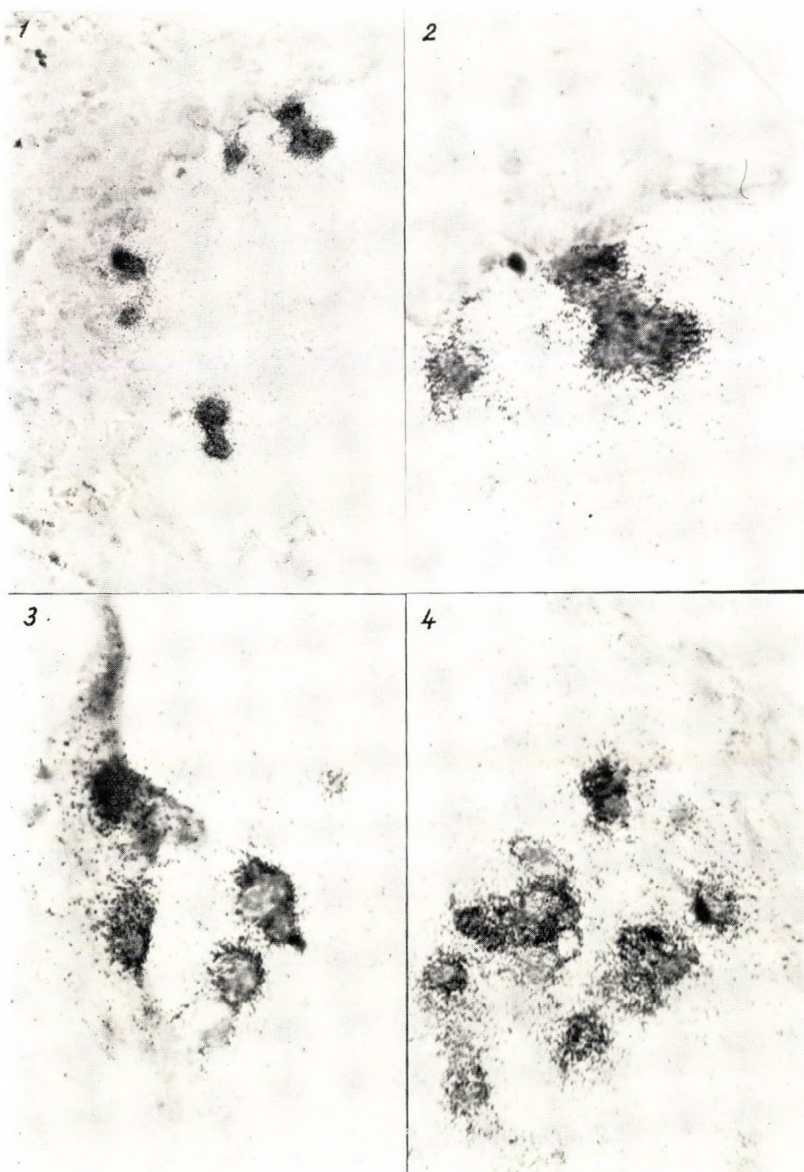


4. ábra. A receptor olyan sejteken is jelen van, melyek az adott funkciót ellátják, de a hormonnal nem rendelkeznek. A receptor mintázata azonos vagy hasonló az egysejtűben és a soksejtű szervezet azonos funkciójú sejtjében

Fig. 4. The receptor is present on such cells too, which perform the given function, but are not supplied with a hormone. The pattern of the receptor is identical or similar in unicellular and multicellular organisms having one cell of the same function

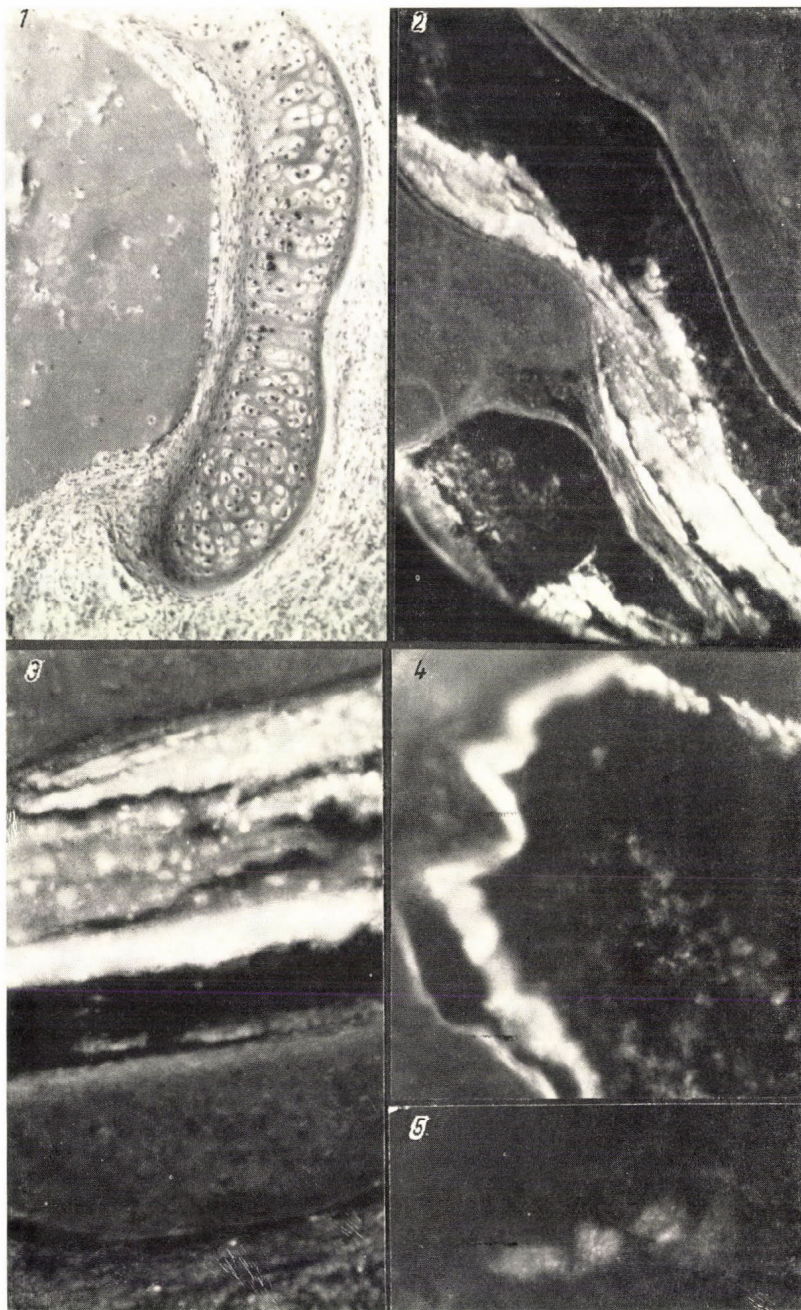
és felhívja a figyelmet arra, hogy a receptor nem más, mint a sejtmembrán bizonyos aspecifikus struktúrája, mely a receptor elnevezésre csak akkor érik meg, ha a megfelelő hormon is társul hozzá, tehát a phylogenesis során megjelenik az a szerv, amely a megfelelő hormont termeli. A receptor azonban kezdetől fogva megtalálható, és a hozzá mesterségesen társított hormonokra reagálni képes (4. ábra).

Valószínűnek látszik, hogy a receptor specificitása nem minden esetben alakul ki azonnal, hanem az aspecifikustól fokozatokon keresztül jut el a specifikushoz, és az is valószínű, hogy ez a folyamat a túlspecializálódás révén szélességéből veszíthet. A korábban említett példában a csontos halak pajzsmirigye egyaránt és azonos módon reagált a gonadotrop és thyreotrop hormonra [25], majd amphibiumokban kialakult a TSH-ra specifikus válasz. Hasonló jelenségnek vagyunk tanúi, amikor a planáriában még kissé átfedő, de mindenesetre hasonló hatású melatonin és szerotonin, a patkány-pajzsmirigyre való hatásban teljesen ellentétessé válik (2. táblázat), holott adott hormonnól és saját precursoráról van szó [19]. A megfordított esetet láthatjuk, amikor emlősök pajzsmirigye elveszíti vagy legalábbis csökkenti reakciókészségét a hal TSH-val szemben [40]. Ilyenkor a receptor annyira specializálódott, hogy a minimális aminosav eltérés is elegendő a hatás csökkenéséhez.



5. ábra. ^{125}I felvétele embryonális trachea transplantátum sejtjeiben. 1) A lépbe ültetett trachea hámfájában jodinációs centrumok alakulnak ki, 2) a sejtek a jódot felveszik és szekreálják, 3) a jóddal telt sejtek leválnak a hámbélésről és 4) bekerülnek a lumenbe (holocrin szekréció)

Fig. 5. ^{125}I uptake in the cells of embryonal trachea transplantate. 1) Iodination centres develop in the trachea epithelium transplanted in the spleen, 2) the cell take up iodine and secrete it 3) the cells filled with iodine separate from the epithelium and 4) penetrate the lumen (holocrine secretion)



6. ábra. A lépbe transzplantált embryonális trachea szekréciós tevékenysége: 1) PAS pozitív anyag elválasztása a lumenbe, 2) szerotoninra jellemző fluoreszcencia a lumenben, 3–4) hisztamin fluoreszcencia a hámban és a szekrétumban, 5) hisztamin fluoreszcencia trachea hámban
 Fig. 6. The secretory activity of the transplanted embryonal trachea in the spleen: 1) PAS positive material secretion in the lumen, 2) fluorescence characteristic for serotonin in the lumen, 3–4) histamine fluorescence in the epithelium one the lumen e) histamine fluorescence in the epithelium of the trachea

A receptor phylogenesis problémája nem kizárólag teoretikus. Jelen pillanatban még nem tudjuk, hogy sejtjeink fel nem használt receptorai milyen hormon jellegű anyagokra reagálnak, illetve milyen anyagokat ismernek fel hormonként, melyekről fel sem tételezzük, hogy azok, mert normális körülmények között nincsenek jelen a szervezetben, de bejuthatnak oda. Azt sem tudjuk, hogy a sejtek felszínén meglevő receptorok megváltozásának eredményeként — úgy, ahogy a receptor a hal TSH-tól eljutott az emberi TSH felismeréséig — pl. mutáció révén — nem reagál-e a sejt olyan hormonra, mely a szervezetben jelen van, de éppen — normális körülmények között — felfogó sejtje nincs.

A csíralemezek endocrin potenciái

Amennyiben elfogadjuk azt a tételt, hogy a gerincesekben az egyes csíralemezek csak meghatározott általános típusú — aminosav, polipeptid vagy steroid — hormonokat képesek termelni, akkor feltételezhető az is, hogy az egyes speciális hormonok — pl. thyroxin, inzulin, adrenalin — előállításának képessége is a csíralemezek egészére vagy legalábbis sokkal szélesebb területéből fejlődő képletekre jellemző, mint ahol véglegesen realizálódik. Ennek valóban vannak jelei. A biogén aminok termelésének képességével például, úgy tűnik, az összes ecto- és entodermális mirigy rendelkezik, mint ahogy ez a Pearse [37] APUD szériájába sorolt sejtekről kiderült, annak ellenére, hogy ez a képesség csak egyes mirigyekben szolgáltatja a végtermék, pl. a mellékvese-velőállományában adrenalin vagy noradrenalin, a hízósejtekben szerotonint vagy hisztamint stb. Más kísérletek [39] arra utalnak, hogy a glucagon előállításának képessége is az egész béltraktusra jellemző.

Az ecto- és entoderma alapvető képességei tehát normális körülmények között sem szűkültek be teljesen, még inkább így van ez, ha az ontogenezist vesszük figyelembe. Az embrionális tüdő sejtjei pl. jódkumulációra képesek, tehát egy olyan funkció ellátására, mely érett emlős állatokban a pajzsmirigy specifikus funkciója [36]. Az újszülött patkány thymusa 50-szer annyi jódot akkumulál, mint a felnőtt állaté [11], mennyiségileg elérve vagy meg is haladva az ugyanabban az időpontban a pajzsmirigy által inkorporált jódk mennyiségét (3. táblázat). Ha patkány embrióból származó trachea darabkát atopikusan transzplantálunk felnőtt állat lépének tokja alá [16], a vérbe adott jódiidotópból a hámsejtek közül egyesek nagy mennyiséget vesznek fel (5. ábra).

3. táblázat

*A pajzsmirigy és a thymus ¹²⁵I felvétele újszülött és felnőtt patkányban
(Csaba, Kiss, Nagy: 11)*

Csoport	Életkor	Állat-szám	Dózis, μCi/állat	c.p.m./mg-átlag		Thymus, pajzsmirigy%
				pajzsmirigy	thymus	
1.	felnőtt	10	20	19 499	17,8	0,09
2.	újszülött	10	20	92 170	5760	6,2
3.	újszülött	6	15	84 100	3780	4,5
4.	újszülött	9	2	14 930	730	4,9

Az embryonális trachea ezt in loco nem teszi meg [36]. Figyelembe véve azt, hogy az embryonális thymus [11], nyálmirigy és gyomormirigyek [26] egyaránt képesek jódkumulációra, ez a tulajdonság az entoderma általános képességének tűnik. Még érdemesnek látszik megemlíteni, hogy korábbi vizsgálatok [3, 24] kimutatták alacsonyabbrendűekben, például Cionában és Ingolában, a jodinációs centrumok jelenlétét az endostylben, ahol éppúgy, mint ahogy a patkányembrio tracheájában is, csak a háms sejtek egy része akkumulált és szecernált jódot jodinációs centrumok formájában. Ez arra utal, hogy a patkányembrióban már csak néhány sejt tartotta meg jódfellevő képességét, illetve, hogy ez mint a dedifferenciálódás eredménye néhány sejtben aktiválódott, de utalhat arra is, hogy az atopikusan transzplantált hámban a primitív képességek kerültek előtérbe. Ez utóbbi elképzelést támasztja alá, hogy a jóddal telt sejtek leváltak a hámbélésről és a lumenbe kerültek holokrin szekréció jeleként, úgy, mint ahogy ez az endostylben is történik.

A biogén aminok termelésének képessége, nemcsak az ecto-entodermális endocrin mirigyekben megtartott, hanem az egyéb entoderma területekből is előhívható. Így a lépbe ültetett embryonális trachea PAS pozitív anyagok mellett szabályosan szecernál hisztamint [14], mely a cystaszerűen tágult lumenben található meg (6. ábra).

Mindez felhívja a figyelmet arra, hogy a csíralemezekben meglevő és előhívható képességek területe igen széles, és a specializálódás nem jelenti az egyéb képességekre vonatkozó információk irreverzibilis zárását. Rámutat arra, hogy filogenetikailag ősbibb szekréciós mechanizmusok atípusos körülmények között előhívhatók. Végül, úgy tűnik, hogy egyes anyagok adott csíralemez vagy csíralemez területek markerei, melyek alapján esetleg nem pontosan ismert sejtek hovatarozandósága is meghatározható.

A XIX. század végén és a XX. század első felében végzett endocrin kutatások — úgy tűnik — tisztázták mindazt, ami az endocrinológiában kézenfekvő volt, és megteremtették a rendszerezés alapjait. Bár még napjainkban is fedeznek fel újabb sejtesoportokat endocrin jelleggel, vagy kimutatják azok lényeges funkcióját, mégis számottevő előrelépés első sorban az összehasonlító endocrinológia eredményeinek új szempontok szerinti feldolgozásától várható, illetve az ilyen irányban végzett kísérletek adhatnak választ a még nem ismert vagy félreismert funkciójú endocrin mirigyek reálisan történő elhelyezésére. Éppen ezért a filo- és ontogenetikai nézőpont döntő jelentőségű és nem lehetetlen, hogy az endocrinológia perifériája a centrális dogmákat is módosulásra fogja készíteni.

IRODALOM

1. BARÁTH, P., CSABA, G. (1973) Effect of pinealectomy on the tritiated serotonin uptake of the adrenal medulla. *Horm. Metabol. Res.*, **5**, 466—470.
2. BARÁTH, P., CSABA, G. (1974) Histological changes in the lung, thymus and adrenal in two years after pinealectomy. *Acta. biol. Acad. Sci. hung.*, Közlés alatt.
3. BARRINGTON, E. J. W. (1959) Some endocrinological aspects of the protochordata. In: Gorbman, A.: Comparative endocrinology. Wiley et Sons, New York.
4. BLUM, J. J. (1967) An adrenergic control system in Tetrahymena. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **58**, 81—88.
5. CSABA, G., KISS, J., BODOKY, M. (1968) Uptake of radioactive iodine by the thyroid after pinealectomy. *Acta biol. Acad. Sci. hung.*, **19**, 35—41.
6. CSABA G., ÁCS T. (1970) Gondolatok az endocrin rendszer néhány biológiai problémájáról. *MTA Biol. Oszt. Közl.*, **13**, 433—445.

7. CSABA, G., RÉTI, I., FISCHER, J. (1970) Effect of pineal body on thyroid-thymus correlations. ^{131}I uptake by rat thymus and salivary gland. *Acta med. Acad. Sci. hung.*, **27**, 183—189.
8. CSABA, G., BARÁTH, P. (1970) Are Langerhans islets influenced by pineal body? *Experientia*, **27**, 962.
9. CSABA, G., BERNÁD, I. (1971) In vitro model of feed-back mechanism between different endocrine glands and rat pineal in tissue culture. *Acta biol. Acad. Sci. hung.*, **23**, 91—93.
10. CSABA, G., RADOS, I., WOHLMUTH, E. (1972) Wasting disease and tetany following neonatal pinealectomy. *Acta med. Acad. Sci. hung.*, **29**, 231—240.
11. CSABA, G., KISS, J., NAGY, S. U. (1973) Comparative studies on the ^{125}I uptake of the thyroid and thymus. *Experientia*, **29**, 357—358.
12. CSABA, G., LANTOS, T. (1973) Effect of hormones on protozoa. Studies on the phagocytotic effect of histamine, 5-hydroxytryptamine and indolacetic acid in *Tetrahymena pyriformis*. *Cytobiologie*, **7**, 361—365.
13. CSABA, G., NAGY, S. U. (1973) The regulatory role of the pineal gland on the thyroid gland, adrenal medulla and the islets of Langerhans. *Acta biol. med. germ.*, **31**, 617—619.
14. CSABA, G., BOMBERA, G., MÁNDICS, R. (1973) Provocation of biogenic amine production in the foregut endoderm by hormone induction. *Z. mikr.-anat. Forsch.*, **87**, 351—356.
15. CSABA, G. (1973) A sejtműködés szabályozása. *Orvosi Hetilap*, **114**, 245—254.
16. CSABA, G., NAGY, S. U., BOMBERA, G., MÁNDICS, R. (1974) Germ layer specificity of iodine accumulation. *Endocrin. Experiment. Közlés alatt.*
17. CSABA, G., LANTOS, T. (1974) Effect of amino acid and polypeptide hormones on the phagocytotic capacity of *Tetrahymena*. *Acta Protozoologica. Közlés alatt.*
18. CSABA, G., BIERBAUER, J. (1974) Investigation on the specificity of hormone receptors in planarians. *Gen. and Comp. Endocrinol.*, **22**, 132—134.
19. CSABA, G., NAGY, S. U. (1974) Role of biogenic amines in regulating the thyroid function. *Acta biol. med. germ.*, **33**, 241—244.
20. CSABA, G., BARÁTH, P. (1974) Morphological changes of thyroid and thymus after neonatal extirpation of pineal body. *Endocrin. Experiment. Közlés alatt.*
21. CSABA, G., BARÁTH, P. (1974) Effect of pinealectomy on the parafollicular cells of rat thyroid. *Acta Anat. (Basel)*, **88**, 137—146.
22. CSABA, G., BARÁTH, P. (1974) Effect of pinealectomy of the ^3H -5HT uptake of mast cells of the rat thyroid gland. *Acta Anat. (Basel)*, **89**, 442—451.
23. CSABA, G., LANTOS, T. (1974) Specificity of the hormone receptors of *Tetrahymena*. Experiments with 5HT and histamine antagonists. *Cytobiologie. Közlés alatt.*
24. GORBMAN, A. (1959) Problems in the comparative morphology and physiology of the vertebrate thyroid gland. In: GORBMAN, A.: *Comparative Endocrinology*. Wiley et Sons. New York.
25. IDLER, D. R. (1972) Steroids in nonmammalian vertebrates. Acad. Press. New York.
26. INGBAR, S. H., WOEBER, K. H. (1968) The thyroid gland. In: R. H. WILLIAMS: *Textbook of endocrinology* Saunders, Philadelphia.
27. ISHIBASHI, T., HAHN, D. W., SRIVASTAVA, L., KUMARESAN, P., TURNER, C. W. (1966) Effect of pinealectomy and melatonin on feed consumption and thyroid hormone secretion rate. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **122**, 644—647.
28. IVATA, H., KARIYA, K. (1973) Adrenergic mechanism in *Tetrahymena* I. Changes in monoamino oxydase activity during growth. *Experientia*, **29**, 265—266.
29. JANAKIVEDI, J., DEVEY, J. C., KIDDER, W. (1966) The biosynthesis of catecholamines in two genera of Protozoa. *J. Biol. Chem.*, **241**, 2576—2578.
30. JENKIN, P. M. (1970) Control of growth and metamorphosis. Pergamon Press. Oxford.
31. KISS, J., BÁNHÉGYI, D., CSABA, G. (1969) The endocrine regulation of blood calcium II. Interactions between the parathyroid and pineal gland. *Acta med. Acad. Sci. hung.*, **26**, 363—370.
32. LANTOS, T. (1967) Újabb K-reverziós vizsgálatok és a sejtporacabilitás. *Biol. Közl.*, **15**, 102—103.
33. LUCKEY, T. D. (1973) Thymic hormones. Urban et Schwarzenberg, München.
34. MILNE, R. (1965) Contribution à l'étude des compartement corrélatif du complexe épithalamo-épiphysaire de la zone glomérulaire des glandes surrenales sours l'influence de l'obscurité. In: ARIENS-KAPPERS, H., SHADÉ, J.: *Structure an function of the epiphysis cerebri*. Progr. in Brain Research. **10**. Elsevier, Amsterdam.
35. MILLER, J. F. A. P., DUKOR, P. (1964) Die Biologie des Thymus nach dem heutigen Stande der Forschung. Karger, Basel.

36. NAGY S. U., CSABA G. (1973) Adatok az előbél entoderma általános jódfelvevő képességéhez. *Biol. Köz.* **21**, 61—63.
37. PEARSE, A. G. E. (1971) The endocrine polypeptide cells of the APUD series (structural and functional correlations). In: HELLER, H., LEDERIS, K.: Subcellular organization and function in endocrine tissues. Cambridge Univ. Press.
38. PICKFORD, G. E. (1959) The nature and physiology of the pituitary hormone of fishes. In: GORBMAN, A.: Comparative endocrinology. Wiley et Sons. New York.
39. UNGER, T. H., KETTERER, H., EINSENTRAUT, A. M. (1966) Distribution of immune assayable glucagon in gastrointestinal tissues. *Metabolism*, **15**, 865—869.
40. WATERMAN, A. J. (1959) Development of the thyroid-pituitary system in warm blooded amniotes. In: GORBMAN, A.: Comparative endocrinology. Wiley et Sons. New York.
41. WEICHERT, C. K. (1958) Anatomy of the chordates. McGraw Hill Co. New York.
42. WURTMAN, R. J., AXELROD, J., KELLY, D. E. (1968) The pineal. Acad. Press. New York.

PERIPHERY OF THE ENDOCRINOLOGY

G. Csaba

Department of Biology, Semmelweis University of Medicine,

B u d a p e s t

The endocrine glands of vertebrates develop from three germ layers. The glands evolving from ecto- and endoderms produce amino acid and polypeptide-like hormones whereas the mesoderm steroid types. The hypophysis regulates the glands of mesodermal origin without exception and one of the endoderms: this is the thyroid. All of the endocrine glands regulated by the hypophysis influences the morphogenetic processes in all phases of phylogenesis, as does the direct hormone of the hypophysis, STH, too. This means that generally the hypophysis is not a regulator of the endocrine glands in general but is the central regulating organ for morphogenetic processes. The thyroid came to be incorporated into this system when the morphogenetic role in amphibians assumed prominence — in connection with metamorphosis — and it may have taken on the role of the earlier morphogenetic TSH. Besides the morphogenetic system there is another and adaptive system to which all the ecto-endodermal endocrine glands belong and which function to regulate the homeostatis and their central body is the pineal gland. The regulatory mechanism of the hypophysis has a stimulating nature and is provided with an exact feedback mechanism, however the pineal body is of a more ancient and inhibitory type with minimal signs of feedback. This inhibitory feature only becomes stimulatory where the function of glands are regulated antagonistically as for example in the cases of parathyroid gland and C cells. Pineal body inhibits the function of the thyroid, too and the hypophyseal regulation built on this takes place accordingly.

The hormones are recognized by means of the receptors of the cells. The receptors are aspecific at the given level of phylogenesis, however the lower animals react to the hormones of higher animals, too. The unicellular Tetrahymena reacts to histamine and serotonin and it can select the latter from the chemically related indole acetic acid as well as from its competitive antagonist. It cannot select histamine from antihistamines, nevertheless it can differentiate between the iodine hormones. The pigment cells of planarians react with melatonin — which is not present in their body — and they can isolate it from their precursors serotonin. This would indicate that the receptor is a pattern of cell membrane which is also present when the hormone cannot be found yet, but we can only call them receptors when the hormone appears at a certain level of phylogenesis.

The uptake or utilization of certain materials by the germ layers may be a general or specific feature. Embryonic tracheal epithelium under atopic conditions accumulates iodine and produces histamine. In this case the holocrine secretion is characteristic. This means that the specific ability may be produced at sites of germ layers different from the specialized organ, moreover certain materials may be the markers of germ layers and the elder secretory mechanisms may return.

A GENETIKAI ANYAG FUNKCIÓJÁNAK ÉS SZERKEZETÉNEK ELMÉLETI LEVEZETÉSE

GÁNTI TIBOR

Reanal Finomvegyszergyár, Budapest

Beérkezett: 1974. február 15-én

Kulcsszavak: chemoton—genetika—önreprodukció

Az élő rendszereknek és a Neumann automatáknak közös sajátossága, hogy tartalmaznak olyan alrendszert, amely a teljes holorendszer leírását, működési utasításait magában hordozza, vagy legalábbis hordoz információkat a holorendszer tulajdonságaira vonatkozóan is. Ezért általános hiedelem, hogy az önreprodukcióhoz a „technológiai leírás” vagy „genetikai állomány” nélkülözhetetlen. Általános hiedelem továbbá, hogy egy rendszer önreprodukciója egyúttal az utódrendszerek térbeli szétválását is jelenti.

A következőkben a szerző által felállított chemoton elméletre támaszkodva [4, 5, 6] bemutatjuk, hogy 1. létezhetnek önreprodukáló rendszerek „technológiai előírat” nélkül, 2. különböző típusú önreprodukáló rendszerek összekapcsolásával elvileg létrehozhatók térben osztódó, szaporodó, anyagcserére képes rendszerek genetikai állomány nélkül is, 3. a genetikai állomány alapvetően nem e rendszerek működéséhez vagy szaporodásához, hanem evolúcióképességéhez szükséges.

Végül a chemoton működésével kapcsolatos reakciókinetikai megfontolások [7], valamint a mutatív chemoton [8] működési sajátosságai alapján elméletileg levezetjük a genetikai anyag molekulaszervezeti sajátosságait, a genetikai célt betöltő kémiai anyagok konkrét kémiai minőségétől függetlenül.

Önreprodukáló, térben nem szeparált, csak időben létező rendszerek

Csak időben létező rendszereken olyan rendszereket értünk, amelyeknek nem mindegyik eleme létezik minden időpillanatban, vagy ha igen, a közöttük levő kölcsönhatások rendszere csak az idő függvényében manifesztálódik. Például a Naprendszer minden égiteste minden időpillanatban létezik ugyan, de egy adott időpontban csak mint égitestek látszólag rendszertelen halmaza jelenik meg, a Nap körüli pályák, a mozgástörvények, a rendszer alkotó összefüggései csak időben realizálódnak.

A kémiai körfolyamatok mint rendszerek ugyancsak időben realizálódnak. Az egymásba átalakuló intermedierek időben szekvenciálisan jelennek meg:



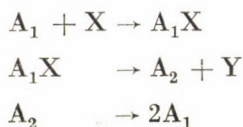
ahol $A_1, A_2 \dots A_n$ a kémiai körfolyamat egyes intermedierjei. Kellően nagy számú molekula esetén az egyes komponensek időbeli statisztikus eloszlása miatt mindenféle komponens egyidejűleg is jelen lehet.

Időben realizálódó önreprodukáló rendszerek az autokatalitikus kémiai rendszerek. Katalízisről akkor beszélünk, ha a reakció egyik komponense a reakció végén elvileg változatlan mennyiségben újraképződik, autokatalízisről pedig akkor, ha a reakció terméke maga a katalizátorként szereplő reakciópartner, vagyis a reakció folyamán az egyik reakciópartner mennyisége növekszik, ahelyett, hogy fogyna [1].

Legegyszerűbb esetben:



Valószínűnek látszik, hogy autokatalitikus reakció csak körfolyamatokon keresztül valósulhat meg, például a (2) folyamat az alábbi részfolyamatok révén:



Ha a körfolyamatot $\text{---} \bigcirc_n^A \text{---}$ jellel jelöljük, ahol A jelenti, hogy a körfolyamat $A_1, A_2 \dots A_n$ intermediereken keresztül realizálódik, továbbá n a körülfordulások számát, a (2) úgy is felírható, hogy:



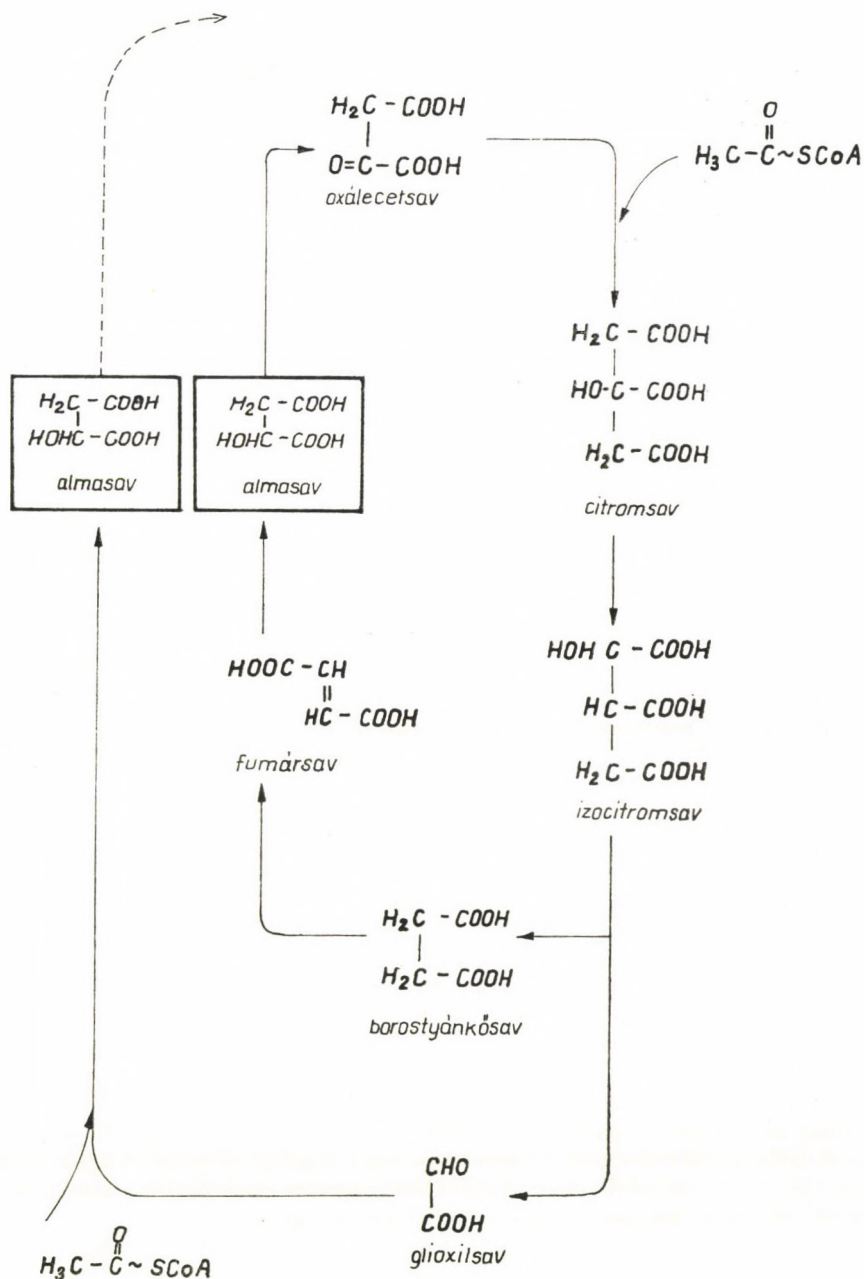
Figyelembe véve, hogy egy kémiai rendszerben mindig nagyszámú molekula van jelen, a (3) egyenlet teljesen szigorúan csak azokban az esetekben érvényes, amikor a reakcióciklus közbenső tagjai a rendszerben nincsenek jelen. Általános esetben az autokatalitikus komponens mennyiségét az intermedierek számának összege adja mindegyiket megszorozva saját móltörtjével:

$$\sum_{i=1}^k \alpha_i A_i + \sum_{i=1}^k X_i \text{---} \bigcirc_1^A \text{---} 2 \sum_{i=1}^k \alpha_i A_i + \sum_{i=1}^k Y_i \quad (4)$$

Ahol α_i a megfelelő móltörtet jelöli.¹

Ha a (2) vagy (3) egyenleteket tekintjük, akkor úgy tűnik, hogy az A_1 önreprodukáló tulajdonsággal rendelkező molekula, amelynek mennyisége a reakció során exponenciálisan növekszik. A (4) egyenletből azonban világosan látható, hogy az önreprodukáló tulajdonság nem az A_1 molekulának, hanem a $\sum \alpha_i A_i$ komponensekből felépülő kémiai rendszernek a tulajdonsága, egy kémiai körfolyamatnak, amely csak időben realizálódik tekintettel arra, hogy a körfolyamat mindegyik közbenső tagja időben szekvenciálisan keletkezik az előző tagból és alakul át a következő taggá. Az önreprodukciónak szempontjából a körfolyamat bármelyik tagja egyenértékű, vagyis a megfelelő reakciópartnerek jelenlétében az önreprodukáló körfolyamat bármelyik komponenssel indítható.

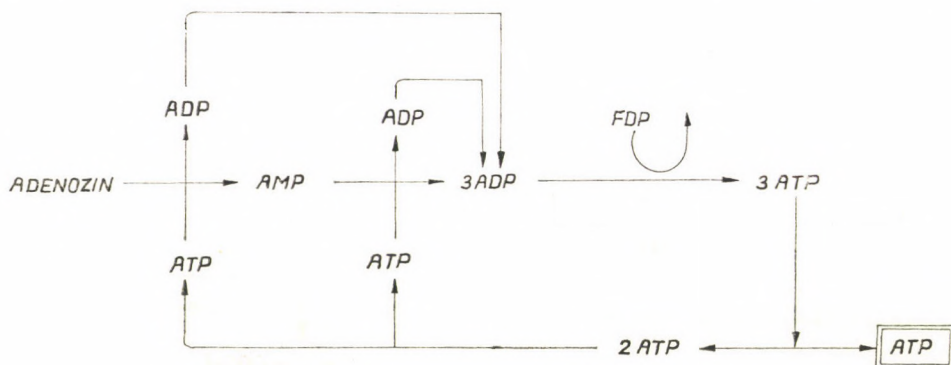
Az autokatalitikus kémiai körfolyamat tehát olyan önreprodukáló, csak időben létező rendszer, amelyik nem tartalmaz technológiai előíratot vagy genetikus állományt, amelynek nincsen olyan alrendszere, amely képes lenne az egész rendszerre vonatkozó információkat raktározni vagy azt reprodukálni. A rendszerre vonatkozó információkat nem valamely alrendszer, hanem maga a teljes rendszer (jelen esetben a körfolyamat) hordozza.



1. ábra. Az almasav-ciklus a legegyszerűbb önreprodukáló körfolyamatok egyike: egy almasav molekulából a ciklus egyszeri körülfordulása során két acetyl csoport beépülése révén két almasav molekula lesz

Fig. 1. The malate cycle is one of the simplest selfreproductive chemical cycles: two malate molecules are formed from one in a single turn of the cycle by the incorporations of two acetyl groups

A szervetlen, szerves és biokémiában számos autokatalitikus folyamat ismeretes. Érdekes, hogy a szervetlen és szerves kémiai autokatalitikus folyamatok esetében azok autokatalitikus voltát ismerték fel a körfolyamat jelleg felismerése nélkül, a biokémiában viszont a körfolyamat jelleget az autokatalitikus tulajdonság nélkül. A legegyszerűbb önreprodukáló körfolyamatok közé tartozik az 1. ábrán bemutatott almasav-ciklus, amely egyszeri körforgás révén reprodukálja önmagát. GÁNTI kimutatta, hogy az adenzin foszforilálása ADP-vé, illetve ATP-vé ugyancsak autokatalitikus, önreprodukáló körfolya-



2. ábra. Az adenzin foszforilálása ATP-vel lényegesen bonyolultabb önreprodukáló körfolyamat. A keletkezett új ATP-t a kétszeresen bekeretezett rész mutatja
Fig. 2. The phosphorylation of adenosine by ATP is an essentially much more complicated self-reproducing process. The new ATP formed is shown by the part marked doubly.

mat [9]. E folyamatnak a mennyiségi viszonyai már bonyolultabbak, mint az almasav-ciklus esetében (2. ábra). Ugyancsak autokatalitikus körfolyamatnak tűnik a nitrogén, illetve ammónia beépülése a biológiai vegyületekbe.

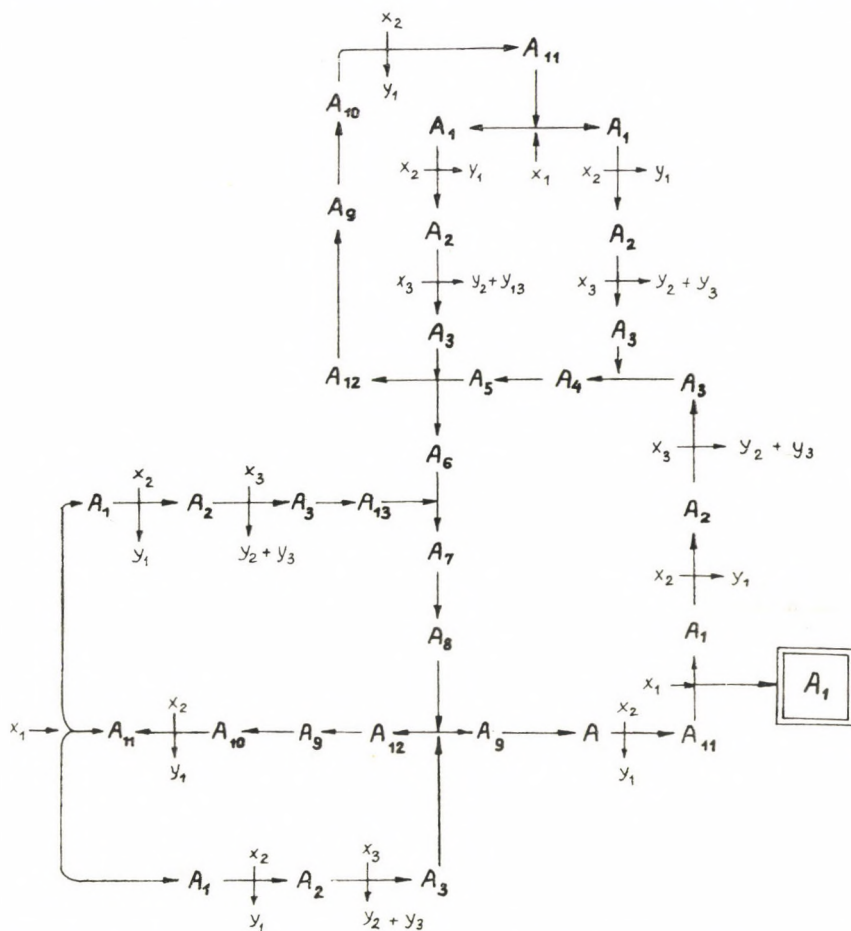
Legbonyolultabb, de az élővilág szempontjából egyik legalapvetőbb autokatalitikus körfolyamatrendszer a Calvin-ciklus, amely már nem is tiszta körfolyamat, hanem zárt reakcióháló segítségével építi be a széndioxidot a cukorfoszfatokba és hat, illetve tizenkét körbefutás után reprodukálja egyszer önmagát. A Calvin-ciklus mennyiségi viszonyait is feltüntető gráf a 3. ábrán látható.

Az önreprodukáló kémiai körfolyamatok mint időben létező rendszerek, térbelileg nincsenek szeparálva, önreprodukációjuk csak közvetetten, nagyon sok molekula viselkedésének kémiai úton való megfigyelésével, vagyis az önreprodukció szempontjából csak statisztikus módon észlelhetők. Ezért is nem ismerték fel ezen rendszerek önreprodukáló jellegét.

Önreprodukáló, térben létező, de nem osztódó (csak növekvő) rendszerek

Az önreprodukáló kémiai rendszereknek ezek a legkevésbé ismert típusai. Időnként újra és újra felvetődött a gondolat a biokémiában, hogy a biológiai membránok vagy legalábbis azoknak bizonyos típusai önreprodukáló tulajdonságokkal rendelkeznek, vagyis saját növekedésüket katalizálják. Ezeket

a felvetéseket azonban semmiféle elméleti mechanizmusra nem lehetett visszavezetni. A SINGER és NICHOLSON-féle kétdimenziós folyadék membrán modell [15] azonban plauzibilis alapot szolgáltat az önreprodukáló mechanizmus rész-

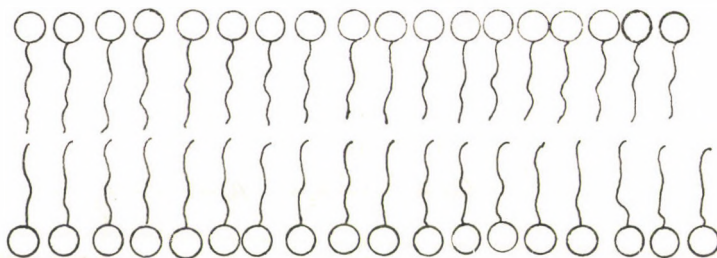


3. ábra. A Calvin-ciklus bonyolult önreprodukáló rendszere 3-foszfoglicerinsavra mint autokatalizátorra nézve gráfba fejtve. Érdekes, hogy e bonyolult rendszer működéséhez mindössze széndioxid, egy hidrogéndonor és egy foszfátdonor szükséges reakció partnereként. Jelölések: A_1 = 3-foszfoglicerinsav; A_2 = 1,3-difoszfoglicerinsav; A_3 = 3-foszfogliceraldehid; A_4 = fruktóz-1,6-difoszfát; A_5 = fruktóz-6-foszfát; A_6 = eritróz-4-foszfát; A_7 = szedoheptulóz-1,7-difoszfát; A_8 = szedoheptulóz-7-foszfát; A_9 = ribóz-5-foszfát; A_{10} = ribulóz-5-foszfát; A_{11} = ribulóz-1,5-difoszfát; A_{12} = xilulóz-5-foszfát; A_{13} = dioxiaceton foszfát; X_1 = széndioxid; X_2 = ATP; X_3 = TPNH

Fig. 3. The very complex selfreproductive system, the Calvin-cycle is shown in the graph. The autocatalisator is the 3-phosphoglycerate in this case. The symbols are: A_1 = 3-phosphoglycerate; A_2 = 1,3-diphosphoglycerate; A_3 = glyceraldehyde-3-phosphate; A_4 = fructose-1,6-diphosphate; A_5 = fructose-6-phosphate; A_6 = erythrose-4-phosphate; A_7 = sedoheptulose-1,7-diphosphate; A_8 = sedoheptulose-7-phosphate; A_9 = ribose-5-phosphate; A_{10} = ribulose-5-phosphate; A_{11} = ribulose-1,5-diphosphate; A_{12} = xylulose-5-phosphate; A_{13} = dioxiacetone phosphate; X_1 = carbon dioxide; X_2 = ATP; X_3 = TPNH

letes magyarázatához egyszerű fizikai elvek alapján, noha az idézett szerzők modelljüket az önreprodukció szempontjából nem vizsgálták. A SINGER—NICHOLSON-modell szerint a biológiai membránok alapját egy olyan foszfolipid mátrix képezi, ahol a kettős rétegű membránban a foszfolipidek hidrofób csoportjai befelé, egymással szembe néznek, így módon apoláros környezetet teremtve saját maguk számára, a hidrofíl csoportok pedig a membrán két felületén a vizes közeg felé néznek.

Ahhoz, hogy egy molekulát a membránból kiszakítsunk és a foszfolipid molekula hidrofób oldallancát poláris környezetbe kényszerítsük, szabad



4. ábra. A SINGER—NICHOLSON-modell szerint a biológiai membránok alapját egy kétdimenziós folyadékként viselkedő foszfolipid mátrix képezi, ahol a kettős rétegű membránban a foszfolipidek hidrofób csoportjai befelé, egymással szembe néznek, így módon apoláros környezetet teremtve saját maguk számára

Fig. 4. The basis of the biological membranes is a phospholipid matrix, which is a twodimensional fluid according to the hypotheses of SINGER—NICHOLSON. The hydrofobic groups of the phospholipid molecules are directed to each other within the double-layered membrane, forming apolar surroundings for themselves

energiát kell a rendszerrel közölni. Visszafelé a folyamat spontán megy végbe, hiszen szabadenergia felszabadulással jár. A membránban a molekulák tehát a membránfelületre merőleges irányban nem mozdulhatnak el, ugyanakkor a membrán síkjában szabadon vándorolhatnak, hiszen kémiaiilag nincsenek egymáshoz kötve és a síkban való vándorlás esetén a hidrofób csoportok apoláros környezetben, a hidrofílek pedig poláris környezetben maradnak. Ebből következik, hogy a foszfolipid mátrix két dimenzióban folyadékként, a harmadik dimenzióban viszont szilárd anyagként viselkedik. Radioaktív izotópos vizsgálatokkal bizonyították, hogy a molekulák az egyik rétegből a másikba átugorhatnak, ezt az átugrási mechanizmust flip-flop mechanizmusnak nevezik.

Nemcsak a biológiai membránok viselkednek kétdimenziós folyadékként, hanem a mesterségesen, fizikai eszközökkel létrehozott membránok is: a szappanbuborékok felületén a folyadék kétdimenziós áramlása szabad szemmel is megfigyelhető. Az abiogén körülmények között képződő proteinoid gömböcskék kettős rétegű membránjai S. W. Fox vizsgálatai szerint ugyancsak kétdimenziós folyadéknak bizonyultak [3].

A kétdimenziós folyadékmembrán modell alapján a membrán növekedése, vagyis önreprodukciója a következő mechanizmussal magyarázható. Legyen a membránt felépítő T molekula egyik végén egy poláris csoport, a másik végén egy hidrofób oldallanc. Jelöljük az ilyen molekulákból felépült egységnyi membrándarabot T_n -el, ahol az n azt jelenti, hogy az egységnyi

felületet n darab T molekula alkotja. Helyezzünk egy ilyen egységnyi membrándarabot poláris oldószerbe, például vízbe, majd adagoljunk folyamatosan az oldószerbe T anyagot. A T anyag molekuláinak a hidrofób csoportjai befurakodnak a számukra apoláros közeget jelentő membrán belsejébe, vagyis a T molekulák spontán beépülnek a membránba annak felületét növelve. n darab T molekula beépülése a membránfelület kétszereződését jelenti:

$$[T_n] + nT = [T_n T_n] \quad (5)$$

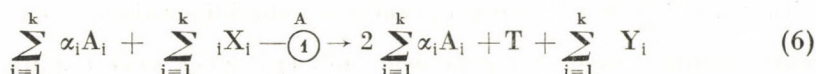
ahol a $[T_n T_n]$ jelenti a kétszeresére nőtt, de térben el nem osztódott membránt.

A fenti folyamat autokatalitikus, adott T koncentráció mellett a membránfelület nagyságával arányos, de tekintettel arra, hogy a membránfelület maga a reakció során növekedik, így a reakció exponenciális kinetikájú. *A SINGER—NICHOLSON-típusú membránnövekedés tehát térben létező, önreprodukáló folyamat, amelyben a meglevő membrán jelenléte újabb és újabb membránfelületek keletkezéséhez vezet, de azok térbeli osztódása nélkül.* Ezek a rendszerek sem tartalmazznak olyan alrendszert, amely a teljes rendszerre nézve hordozna genetikai információt. A rendszer tulajdonságai és az önreprodukáló sajátosság magában a rendszer egészében van elrejtve.

Genetikai állomány nélküli, térben szaporodó rendszerek

A biológiai szaporodás általában térbelileg is elkülönített egyedek létrejöttét, azaz a térbeli osztódást is magában foglalja. Az eddig bemutatott két önreprodukáló rendszer egyike sem rendelkezett a térbeli szaporodás képességével. E két önreprodukáló rendszer egyesítésével elméletileg levezethető olyan — genetikai anyag nélküli — rendszerek megvalósításának, illetve működésének a lehetősége, amelyek anyagcseréjük eredményeképpen valódi térbeli szaporodásra képesek.

Tekintsünk egy olyan autokatalitikus körfolyamatrendszert, amelyik a (4) egyenletben rögzített termékeken kívül még egy membránképzésre hajlamos vegyületet (vagy annak egy komponensét) is képes szintetizálni. Legegyezőbb esetben:



ahol T a membránképzésre hajlamos vegyület molekulája.

A két önreprodukáló rendszer összekapcsolása formailag az (5) és (6) egyenlet összeadásával történik oly módon, hogy a (6) egyenletet egyidejűleg n -nel megszorozzuk:

$$\begin{aligned} n \sum_{i=1}^k \alpha_i A_i + n \sum_{i=1}^k {}_i X_i + [T_n] \xrightarrow{A} 2n \sum_{i=1}^k \alpha_i A_i + [T_n T_n] + \\ + n \sum_{i=1}^k Y_i \end{aligned} \quad (7)$$

Az egyenletből leolvasható, hogy az összekapcsolásnak reális fizikai tartalma van, amennyiben a membránképzéshez a körfolyamat szolgáltatja az

alapanyagot, ugyanakkor a membránképződés megakadályozza, hogy a Tfelzaporodása esetében reverzibilis reakciólépések a tömeghatás törvénye értelmében visszagátolják a körfolyamat működését. Ily módon a két rendszer kölcsönösen szabályozza egymást és egyetlen holorendszert alkot.

Legyen a membrán X-re, Y-ra és szervesetlen ionokra nézve permeábilis, A_i-re és T-re nézve apermeábilis. Vizes közegben e membránok a tapasztalat szerint spontán képeznek végtelenített felületet, amely mind elektrosztatikus okoknál fogva, mind a felületi feszültség következtében, mind pedig ozmotikus viszonyok miatt is gömb alakot igyekszik felvenni.

Vegyünk egy $[T_n]$ felületű membránnal körülzárt gömböt vizes oldatban, amely oldat tartalmazza a szervesetlen ionokon kívül a körfolyamat működéséhez szükséges X_i anyagokat. A membrán által bezárt belső térben és agömbön kívüli külső térben az ozmózis nyomásnak ki kell egyenlítődnie, így a koncentrációviszonyok a membrán két oldalán megegyeznek. Ha a belső tér a membránon át nem hatoló A_i és T anyagokat is tartalmaz, úgy az ozmózis nyomásegyenlőség miatt a belső térben permeábilis anyagok koncentrációja kisebb kell legyen a külső térben levő koncentrációnál.

Egyszerűség kedvéért ideális oldatokat feltételezve konstans külső viszonyok esetén egyensúlyi állapotban az ozmózis nyomásegyenlőség miatt igaz, hogy:

$$n \sum_{i=1}^k A_i + \mu \sum_{i=1}^k X_i + \nu \sum_{j=1}^l I_j + \pi \sum_{i=1}^k Y_i = K_v \quad (8)$$

ahol μ , ν és π a tápanyagok, salakanyagok, illetve a szervesetlen ionok (I) mennyiségét jelentik a ν térfogatú gömbön belül és K állandó.

Mivel a belső térben az autokatalitikus körfolyamat működéséhez szükséges feltételek megvannak, így a belső térben az A_i anyagok koncentrációja folyamatosan növekedni fog:

$$\left(\sum_{i=1}^k \alpha_i A_i \right)_t = \left(\sum_{i=1}^k \alpha_i A_i \right)_0 \cdot 2^{t/\tau} \quad (9)$$

ahol $\left(\sum_{i=1}^k \alpha_i A_i \right)_t$ jelenti a körfolyamat intermedierjeinek a mennyiségét a belső térben a t, $\left(\sum_{i=1}^k \alpha_i A_i \right)_0$ pedig ugyanezt a nulla időpontban és τ a körfolyamat körülfordulási ideje. A τ generációs időt egységnek véve kapjuk, hogy:

$$\left(\sum_{i=1}^k \alpha_i A_i \right)_t = \left(\sum_{i=1}^k \alpha_i A_i \right)_0 \cdot 2^t \quad (10)$$

Optimális körülmények között tehát a gömbön belül a körfolyamat intermedierjeinek a mennyisége a kettő hatványai szerint növekedik. Az ozmózis nyomásegyenlőség fenntartásához viszont a (8) egyenlet értelmében vagy az X_i + Y_i + I_j anyagok mennyiségének kell megfelelő módon csökkenni ν térfogaton belül, vagy magának a ν térfogatnak növekednie ugyancsak a kettő hatványai szerint.

A (7) egyenlet alapján azonban a körfolyamat intermedierjeinek mennyisége és a felület növekednek arányosan, tehát:

$$[T_n]_t = [T_n]_0 \cdot 2^t \quad (11)$$

A felületnövekedésből kifejezve a gömb sugarát (r) a t időpontban:

$$r_t = \sqrt{r_0^2 \cdot 2^t} \quad (12)$$

ebből a gömb térfogata a t időpontban:

$$v_t = \frac{4\pi}{3} (r_0^2 2^t)^{\frac{3}{2}} \quad (13)$$

vagyis a gömb térfogata az egyensúlyi állapot fenntartásához szükséges növekedési sebességnél $\frac{3}{2}$ hatvánnyal nagyobb sebességgel növekedik. Ezt az egyensúlyeltolódást a külső térből bediffundáló anyagok okozta belső koncentrációváltozás kiegyenlítheti.

Abban az esetben azonban, ha a külső térben nem csak permeábilis anyagok vannak oldva, az ozmózis egyensúly diffúzióval történő helyreállítása csak meghatározott esetekben történhet meg. N_K -val jelölve a külső térben levő nem permeábilis anyagokat (koncentrációjuk konstans) N_B -vel a belső tér nem permeábilis anyagait (mennyiségük a kettő hatványai szerint növekedik, P_K és P_B -vel a külső, illetve belső térben levő permeábilis anyagok mennyiségét, végül v_k és v -vel a külső és belső tér térfogatát, ideális oldatoknál ozmotikus egyensúly esetén felírható, hogy:

$$\frac{N_B + P_B}{v} = \frac{N_K + P_K}{v_k} \quad (14)$$

Mivel a belső tér elhanyagolhatóan kicsiny a külső térhez képest és $\frac{N_K + P_K}{v_k}$ = konstans, ha $N_K \gg P_K$, akkor a permeábilis anyagok diffúziója nem képes kielégíteni a térfogat többletnövekedés okozta ozmózisos belső nyomásnövekedést, ami a gömbfelszín deformálódásához, illetve minthogy ez is instabil állapot, a gömb két egyforma gömbbé való szétválásához vezet. Ez az egyetlen lehetőség gömb esetében arra, hogy a felületnövekedés és térfogatnövekedés egymással arányos maradjon.

Az egyesített rendszer tehát kívülről anyagokat vesz fel, azokat kémiai úton szabályozottan átalakítja a rendszer belső anyagaivá, ez a rendszer belső anyagainak a mennyiségét és a rendszert határoló membrán felületét arányosan növeli, ezek duplázódása esetén térben két egyforma gömbbé osztódik, vagyis anyagszere jellegű folyamatot folytat és szaporodik:

$$n \left[\sum_{i=1}^k \alpha_i A_i + \boxed{T_n} \right] + n \sum_{i=1}^k X_i - \textcircled{4} \rightarrow 2 \left[n \sum_{i=1}^k \alpha_i A_i + \boxed{T_n} \right] + n \sum_{i=1}^k Y_i \quad (15)$$

ahol a zárójelben levő tagok a gömbbe zárt, nem permeábilis anyagokat reprezentálják, a membránt is beleértve.

A (15) egyenlet mutatja, hogy a kapott rendszer térben és időben létező, térbelileg, tehát a biológiai szaporodás értelmének is megfelelően szaporodó és növekedő rendszer, amely azonban nem rendelkezik genetikai állománnyal.

Minden tárgy hordozza a saját magára, tulajdonságaira vonatkozó információkat és hordoz információkat a saját keletkezésére vonatkozóan is. Vannak olyan tárgyak és rendszerek, amelyek képesek saját magukon túlmenő, más tárgyakra, anyagokra, rendszerekre, eseményekre, összefüggésekre stb. vonatkozó információk tárolására is. Ilyen például a könyv, mágnesszalag, lyukkártya, a genetikai állomány, az agy stb. A továbbiakban információ csak ezeket a többletinformációkat értjük és információhordozó rendszereknek csak azokat tekintjük, amelyek ilyen többletinformáció tárolására képesek.

Információt lehet tárolni azonos jelek mennyiségével, eltérő jelek mennyiségi arányaival és eltérő jelek sorrendjével. A jelek lehetnek térben és időben kifejtve. A beszédben a jelek időbelileg, az írott szövegben térbelileg vannak információtárolásra kifejtve. Csak a térbelileg kifejtett jelek szolgálhatnak időben tartós információtárolás alapjául.

Kémiai módon történő információtárolás esetén a jelek molekulák és térbeli kifejtésük polimerizációval történhet:



ahol V jelenti a jelként használt molekulát, n a V molekulák számát és pV_n az n darab V molekulából felépült láncpolimert. A pV_n molekula információhordozó képességét ebben az esetben kizárólagosan a beépült monomerek száma (n) jelenti.

Két (vagy több) fajta monomerből felépülő random polimernek már nagyobb az információhordozó kapacitása:



ahol V és Z jelenti az egyes monomereket, n és m pedig a megfelelő monomerekből a pV_nZ_m szálpolimerbe beépült molekulák számát. A pV_nZ_m makromolekula nemcsak monomerjeinek számával ($n + m$), hanem azok mennyiségi arányaival (n/m) is képes információt hordozni.

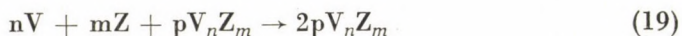
Ha a polimernek nemcsak az összetétele, de a monomerek sorrendje is meghatározott a pV_nZ_m makromolekulán belül, az információtároló kapacitás gyakorlatilag kimeríthetetlen naggyá válik.

Sem a (16), sem a (17) egyenlettel jellemzett folyamatok nem alkalmasak közvetlenül információtároló vagy különösen a genetikai alrendszer szerepének a betöltésére. Mindenekelőtt semmiféle mechanizmus nem ismeretes az egyszerű láncpolimerizációnál a polimerizációs fok abszolút pontos szabályozására, ami elengedhetetlen a helyes információtároláshoz. Továbbá csak hordozni, de nem reprodukálni képesek az információkat, ami pedig elengedhetetlen a genetikai alrendszer szerepének a betöltéséhez. Végül kinetikájuk nem autokatalitikus, így az egyszerű polimerizációs folyamat nem kapcsolható össze az előzőekben tárgyalt rendszerek exponenciális kinetikájú működésével.

Mindezen problémák megoldódnak, ha a polimerizáció templát mechanizmus segítségével megy végbe:



és



ahol pV_n és $pV_n Z_m$ a megfelelő alegységekből felépülő hasonló molekulák polimerizációjához szükséges mintamolekulák. Templát felületen történő polimerizáció esetén nemcsak összetételében, de monomersorrendjében is megegyezik a mintamolekula az újonnan szintetizálódott molekulával.

A (18) és (19) egyenlettel jellemzett rendszerek alkalmasak genetikai alrendszer szerep betöltésére, mert rendelkeznek mind az információátvitellel, mind pedig a pontos információ reprodukálás képességével és polimerizációjuk exponenciális kinetikájú minden olyan esetben, amikor a polimerizációs sebességet meghatározó tényező a templát molekulák mennyisége.

Végül azt is észre kell venni, hogy a (18) és (19) egyenletek az eddig leírtaktól független, harmadik típusú olyan önreprodukáló rendszerek leírását adják, amelyek ugyancsak nem rendelkeznek genetikai alrendszerrel, de az előzőektől eltérően maguk információátvitelre képesek és alkalmasak arra, hogy nagyobb rendszerekben a genetikai alrendszer funkcióját betöltsék.

Térben szaporodó rendszer genetikai állománnyal: a szeperatív chemoton

Térben szaporodó, genetikai állománnyal is rendelkező rendszereket nyerhetünk, ha az autokatalitikus reakcióciklust, az információhordozó polimer szintézisét és a membránkeletkezést kémiaiilag összekapcsoljuk. Ez megvalósítható oly módon, hogy az autokatalitikus ciklus ne csak saját anyagait és a membránképző molekulákat, hanem az információhordozó polimer monomerjeit is termelje:

$$n \sum_{i=1}^k \alpha_i A_i + n \sum_{i=1}^k X_i - \textcircled{1} \xrightarrow{A} 2n \sum_{i=1}^k \alpha_i A_i + nT + nV + n \sum_{i=1}^k Y_i \quad (20)$$

Ha az autokatalitikus reakcióciklus a (20) egyenlettel jellemzett tulajdonságú, a három rendszer összekapcsolása egységes holorendszerre az (5), (18) és (20) egyenletek összeadásával reprezentálható:

$$\left[n \sum_{i=1}^k \alpha_i A_i + \boxed{T_n} + pV_n \right] + n \sum_{i=1}^k X_i - \textcircled{1} \xrightarrow{A} 2 \left[n \sum_{i=1}^k \alpha_i A_i + \boxed{T_n} + pV_n \right] + n \sum_{i=1}^k Y_i \quad (21)$$

ahol a szögletes zárójelben levő rész reprezentálja a genetikai állománnyal rendelkező, térbelileg is szaporodó rendszert, az úgynevezett szeperatív chemoton. Bebizonyítható — és számítógépes szimulációval szemléltethető [2], hogy a pV_n információkat hordoz az egész rendszer működésére vonatkozóan és valóban betölti a genetikai alrendszer szerepét.

A jelen esetben azonban a genetikai információhordozó szerepet a chemoton egy fejlettebb változatán, az úgynevezett mutatív chemoton modelljén fogjuk bemutatni. Ezek tárgyalásánál az egyszerűség kedvéért eltekintünk a membránképző alrendszer jelenlététől és vizsgálatainkat csak az autokatalitikus reakcióciklus és a templát polimerizáció kapcsolatára korlátozzuk. Így jutunk az egyszerű chemoton egyenletéhez (22), amely itt nem részletezhető

okoknál fogva a membrán alrendszer nélkül csak egyetlen duplázódásra igaz teljes mértékben:

$$\left[n \sum_{i=1}^k \alpha_i A_i + pV_n \right] + n \sum_{i=1}^k X_i - \textcircled{A} \rightarrow 2 \left[n \sum_{i=1}^k \alpha_i A_i + pV_n \right] + n \sum_{i=1}^k Y_i \quad (22)$$

ahol a szögletes zárójelben levő rész jelenti az egyszerű chemotont.

A mutatív chemoton

Az egyszerű chemoton két alrendszere tehát az $A_i \rightarrow 2A_i$ autokatalitikus reakcióciklus és a pV_n információhordozó makromolekula. Vegyünk most a pV_n -hez hasonló, de vele nem azonos pZ_m makromolekulát, amelynek szintézisét egy $B_j \rightarrow 2B_j$ autokatalitikus reakcióciklussal lehet összekapcsolni, az $A_i \rightarrow 2A_i$ autokatalitikus körfolyamat mintájára. Az így kapott rendszer működését a (22) mintájára az alábbi egyenlettel lehet leírni:

$$\left[m \sum_{j=1}^1 \beta_j B_j + pZ_m \right] + m \sum_{j=1}^1 X_j^B - \textcircled{B} \rightarrow 2 \left[m \sum_{j=1}^1 \beta_j B_j + pZ_m \right] + m \sum_{j=1}^1 Y_j^B \quad (23)$$

ahol a B felső index arra utal, hogy a kérdéses vegyületek a $B_j \rightarrow 2B_j$ autokatalitikus reakcióciklus reakciópartnerei, amelyek egyúttal Z monomerek termeléséhez is vezetnek, β_j pedig a megfelelő B_j vegyületek móltörtjei.

A (23) egyenlet a (22) egyenlettel teljesen analóg egyszerű chemoton működési elvét írja le. Kapcsoljuk össze a kétféle chemotont egyetlen rendszerrel azáltal, hogy V -kből és Z -kből egy $pV_n Z_m$ információhordozó makromolekulát alakítunk ki úgy, hogy a templát tulajdonsága megmaradjon. Az egyesített rendszer működését leíró egyenlet:

$$\left[n \sum_{i=1}^k \alpha_i A_i + m \sum_{j=1}^1 \beta_j B_j + pV_n Z_m \right] + n \sum_{i=1}^k X_i^A + m \sum_{j=1}^1 X_j^B - \textcircled{AB} \rightarrow 2 \left[n \sum_{i=1}^k \alpha_i A_i + m \sum_{j=1}^1 \beta_j B_j + pV_n Z_m \right] + n \sum_{i=1}^k Y_i^A + m \sum_{j=1}^1 Y_j^B \quad (24)$$

ahol A_i a V -t termelő, a B_j a Z -t termelő autokatalitikus körfolyamat intermedierei, az X_i^A és X_j^B az A és V , illetve a B és Z típusú anyagok anyagcseréjéhez szükséges külső reakciópartnerek, az Y_i^A és Y_j^B pedig ugyanezen anyagok anyagcseréjénél keletkező hulladékanyagokat jelentik.

A (24) reakcióegyenletből leolvasható, hogy a rendszerben a $\sum \alpha_i A_i$ és a $\sum \beta_j B_j$ anyagok aránya örökletesen a $pV_n Z_m$ makromolekula monomerösszetételétől, azaz az n és m értékétől függ és a rendszer minősége az $n = 0$ és $m = 0$ szélsőértékek között bármilyen értéket felvehet azzal a megszorítással, hogy n és m csak pozitív egész szám lehet. Az $n = 0$ feltétel esetén a (24) a (23)-mal válik azonosná, $m = 0$ feltétel esetén pedig a (22)-vel.

Ha a reprodukció során a $pV_n Z_m$ makromolekula másolódásába hiba csúszik és a keletkező új makromolekula monomerösszetétele például

$pV_{n-1}Z_{m+1}$ lesz, akkor ez a makromolekula örökletesen olyan új rendszerek szaporodását irányítja, amelyeknek összetétele:

$$\left[pV_{n-1}Z_{m+1} + (n-1) \sum_{i=1}^k \alpha_i A_i + (m+1) \sum_{j=1}^l \beta_j B_j \right] \quad (25)$$

lesz. Az ilyen felépítésű rendszerek tehát a mutáció jellegű öröklődő változás képességével is rendelkeznek, és ezért ezeket mutatív chemotonoknak nevezzük. Sorozatos ilyen egyirányú mutációkkal a (24)-ből a (23), illetve (22)-vel jellemzett, abszolút különböző chemotonokhoz lehet eljutni. Természetesen a mutatív chemoton templátpolimerje kettőnél többféle monomerből is felépülhet, sőt, mint a következőkben látni fogjuk, szükségszerűen többféleből épül fel.

A genetikai anyag kettős szálú molekulaszerkezetének levezetése

A pV_n , illetve $pV_n Z_m$ polimerekre vonatkozóan eddig mindössze annyi kikötést tettünk, hogy velük identikus molekulák felépítésénél mintaként, templátként szerepeljenek. Az eddigi egyenletek semmiféle kikötést nem tartalmaznak a V , illetve Z molekulák természetére, valamint a polimerizáció, illetve másolódás mechanizmusára nézve. A polimerizáció tényéből azonban következik az a kikötés, hogy a monomereknek képeseknek kell lenniük legalább két másik monomerrel való kovalens kémiai kötés létesítésére.

E kémiai kötések kialakítását azonban egy már kész polimer mint mintafelület kell hogy irányítsa. Minthogy az irányítás monomerenként történik, az említett két kovalens kötésen kívül legalább egy harmadik kötetést is kell tudjon létesíteni a monomer, amely azonban lehet gyengébb, másodlagos kötés is.

Legegyszerűbb esetben tehát a másolódás úgy történhet, hogy a szálpolimer minden egyes monomerjére „ráül” egy szabad monomer, majd az így egymás mellé „leült” szabad monomerek kovalens kötéssel összekapcsolódnak. Ily módon a szálpolimeren vele identikus újabb szálpolimer képződhet.

Ahhoz azonban, hogy ez a folyamat tovább folytatódjon, a két szálpolimernek szét kell válnia egymástól. Ez elvileg kétféle mechanizmussal következhetne be: 1. a polimerizáció előrehaladásával a kettős komplex egyre inkább veszít stabilitásából, s amikor a két szál már egyforma hosszú, akkor és csak akkor annyira instabillá válik, hogy spontán felhomlik; 2. valamilyen külső tényező szakítja ketté a molekulát akkor és csak akkor, amikor az új szál polimerizációja befejeződött.

Az első eset kísérletileg is és elméletileg is kizárható, mert feltételezi, hogy a kettős szálból álló komplex stabilitása fordítva arányos a polimerizációs fokkal. A kísérletek azonban azt mutatják, hogy a kettős spirál szerkezetű nukleinsavak T_m pontja növekszik a polimerizációs fokkal és a szintetikus polinukleotid templáton az oligonukleotidok asszociációs készsége ugyancsak növekedik a tagszám növekedésével [11, 14]. A templát és az új szál közötti kötés annál stabilabb, minél magasabb a polimerizációs fok. Szintetikus polinukleotidok esetén például poliadenilsavval az öt-hat tagú oligo-U oligomerek szobahőfokon még nem képeznek stabil komplexet, jóllehet kimutatható, hogy pillanatnyi asszociációk még az oligomerek között is fellépnek.

Ennek igen egyszerű elméleti alapja van, a polimerizációs fok növekedésével arányosan nő a két szál közötti kötések száma is. Ha tehát két polimer monomerjei egyenként kötésbe tudnak lépni a másik szál monomerjeivel, akkor a kettős szál szerkezet stabilabb az egyes szál szerkezetnél.

A templát mechanizmusban a két szál szétválását tehát valamilyen külső tényezőnek kell okoznia. A sejtekben ez lehet valamely enzim hatása. A templát mechanizmussal történő információátvitelnek azonban a biogenezis során meg kellett előzniük a specifikus enzimek megjelenését [10], vagyis a genetikai információátvitel és reprodukálás alapfolyamatai primitívebb fokon nem-enzimes folyamattal is végbe kell hogy menjenek. Erre az alábbi mechanizmus képzelhető el.

Legyen az információhordozó pV_n molekula két $pV_{n/2}$ szálból álló komplex, amelyben az egyik szál minden monomerjének a másik szálon is megfelelő egy-egy monomer. Legyen ez a komplex oldatban stabil, ahol a monomerpárokat másodlagos kötések (például hidrogén kötés) tartják össze. A monomerek közötti párkapcsolat vizes oldatban legyen teljesen instabil, a dimereké valamivel stabilabb stb. és a pentamereké már stabil (mint a polinukleotidok esetében). Ez a stabilitás azonban additív jellegű, ami jelenti azt is, hogy a hosszú kettős szál molekulakomplexek végein az utolsó kötések a hőmozgás következtében folyamatosan fel-felszakadnak és újraképződnek. Az újraképződés térbeli okoknál fogva igen nagy valószínűséggel a másik szál megfelelő monomerjeivel történik.

Ha az oldatban szabad V monomerek is vannak jelen, annak is van bizonyos valószínűsége, hogy a felszakadt láncvégek nem egymással, hanem egy V monomer molekulával lépnek időlegesen párba. Ez a valószínűség a V koncentráció növelésével növekedik és elérhető olyan koncentráció, amikor a szabad monomereknek a felszakadt láncvégekre való leülése miatt a láncvégek már nem tudnak rekonstruálódni, hanem a két lánc cippzárszerűen felnyílik és mindegyikre a megfelelő monomerek ülnek le sorrendben polimerizálódva. Vannak kísérletes adatok, amelyek azt mutatják, hogy a templát polimerizáció nem-enzimes körülmények között is végbemegy [12, 13, 16, 17]. Annak a ténynek, hogy a templátpolimerizáció csak meghatározott monomerkoncentrációnál indul be, a chemotonban különleges ritmusadó, „pacemaker” szerepe van [2, 7].

Az elmondottakból következik, hogy az információhordozásra alkalmas polimer stabil formájának oldatban a kettős szál szerkezetnek kell lennie, amely csak a replikáció során bomlik meg és a replikáció mechanizmusa szemikonzervatív kell hogy legyen.

Az eddigi feltételezésekben sehol nem szerepelt kikötés a V monomer kémiai szerkezetére vonatkozóan. A kiindulási feltétel pusztán az volt, hogy képes legyen másodlagos kötésekkel a templáthoz kapcsolódni és hogy a templát felületen egymás mellé elhelyezkedő monomerek egymás között stabil kötést létesítsenek akár polimerizációval, akár polikondenzáció révén, mégis eljutottunk a kettős szál szerkezethez és a szemikonzervatív mechanizmushoz. *A genetikai anyag kettős szálú molekulaszerkezete tehát sokkal általánosabb törvényekből is levezethető, mint a nukleotidok térszerkezeti sajátosságai.*

A párképzés vizsgálata

A chemotonokban, ahol az információhordozó polimer monomerjeinek sorrendje rögzített ugyan, de e sorrendnek megfelelő leolvasó berendezés hiányában még nincsen szerepe (ez csak az evolúció egy következő lépcsőjében az enzimszintézissel jelenik meg), és az információt a monomerek száma, illetve azok mennyiségi aránya hordozza, jelként nem egy-egy monomer, hanem egy-egy monomerpár szerepel. A párképzés lehet homológ és kiegészítő jellegű. Az eddigi fejtegetéseinkben hallgatólagosan homológ párképzéssel számoltunk, pusztán a levezetések egyszerűbbé tételének okából.

Egyetlen jelféleségből felépülő polimer esetén természetesen csak homológ párképzés lehetséges, két- vagy többféle jel esetén kiegészítő is. Kétféle monomerből *homológ* párképzéssel felépülő kettős szálú polimer komplex például az alábbi:

```

. .
. .
. .
V...V
V...V
Z...Z
V...V
Z...Z
Z...Z
Z...Z
V...V
. .
. .
. .

```

Itt a polimer lánc hosszának egy taggal való növelése vagy csökkentése, illetve valamelyik tagjának a megváltoztatása (mutáció) a polimer összetételének $2V$ -vel, illetve $2Z$ -vel való megváltoztatását jelenti. Homológ párképzés esetén tehát az eddig leírt egyenletek továbbra is érvényben maradnak annak ellenére, hogy a templát kettős szál szerkezetű, azzal a megszorítással, hogy az egyenletekben szereplő n és m értékei csak pozitív *páros* számok lehetnek.

A homológ párképzésnél azonban a monomereknek olyan sok és szigorú geometriai feltételnek kell eleget tenniük, hogy többféle jelből felépült polimerek közötti templát kapcsolat homológ párkapcsolat alapján gyakorlatilag kizárható. A reális valószínűségű és természetben is megtalálható kiegészítő párképzés esetén két monomerből (V , Z) felépülő polimer például a következőképpen nézne ki:

```

. .
. .
. .
V...Z
V...Z
Z...V
V...Z
Z...V
Z...V
V...Z
. .
. .
. .

```


Mivel ebben az esetben minden V-hez egy Z tartozik és fordítva, így a V-k és Z-k száma egyenlő, vagyis a (19) és (24) egyenletekben az n minden esetben egyenlő m -mel. Ez a (25) egyenlettel jellemzett változásokat kizárja, vagyis két jelből felépülő kiegészítő párképzés esetében az egyes szálakon belüli sorrend változhat ugyan mutáció révén, de a kettős szál kétféle jeleinek aránya nem, vagyis kétféle jelből felépülő kiegészítő párképzéses információhordozó polimerből mutatív chemoton nem képződhet, ezen keresztül az evolúció nem juthatott el az enzimes rendszerek kialakulásáig.

A (25) típusú mutáció eléréséhez tehát az információhordozó makromolekulának minimálisan négyféle monomerből kell felépülnie. A négyféle monomer legyen V, S, W és Z, ahol a V az S-sel és a W a Z-vel tud párt képezni. Ebben az esetben egy kettős szálú polimer felépítése például a következő:

```

      .   .
      .   .
      .   .
V...S
W...Z
V...S
S...V
Z...W
Z...W
W...Z
S...V
      .   .
      .   .
      .   .

```

Itt a V-k és S-ek száma egyenlő (n) és a W-k és Z-k száma egyenlő (m) egymással. A képződött információhordozó polimer a $p(VS)_n(WZ)_m$.

Az elmondottakból érthetővé válik, hogy a genetikai anyag a természetben miért négyféle jelből felépülő polimert alkalmaz információátárolásra annak ellenére, hogy 1. a négyféle jel alkalmazása erősen redundáns és ezért nem gazdaságos, 2. az enzimes leolvasási mechanizmusok lehetővé tennék a kétféle jellel történő információátárolási mechanizmus alkalmazását is.

Az enzimes leolvasási mechanizmus megjelenése előtti önreprodukáló és mutációra képes rendszereknél azonban az információhordozásra, replikációra és mutációra képes információhordozó molekuláknak elvileg a legegyszerűbb formáját a négyféle jelből felépülő, kiegészítő párképzéssel kapcsolódó, kettős szál felépítésű polimer molekula komplexek jelentik.

Diszkusszió

A közölt levezetések teljesen általános érvényűek, mert sem előfeltételként, sem kikötésként nem szerepelt bennük semmilyen konkrét vegyületfajta tulajdonsága. Ez mindenekelőtt azt jelenti, hogy az önreprodukció, a genetikai leírás és másolás törvényei sokkal általánosabbak, semhogy csak meghatározott szénvegyületek tulajdonságaiból következnenek. Minden olyan kémiai rendszer, amely kielégíti az egyenletekben leírt feltételeket, öröklődő tulajdon-

ságokkal rendelkező, mutáció- és evolúcióképes rendszer, függetlenül attól, hogy szénvegyületek egyáltalán szerepelnek-e benne. Ugyanakkor e megállapítás semmi esetre sem jelenti azt, hogy léteznek nem szénalapú élő rendszerek, hiszen nagyon kérdéses, hogy azokat a nagyon is speciális követelményeket, amelyeket ezen egyenletek támasztanak az önreprodukáló kémiai rendszerekkel szemben, képesek-e nem szénvázon alapuló vegyülettípusok kielégíteni.

Kimutatható, hogy a szaporodás nem kritériuma az életnek [4, 5, 8]. Egyrészt létezhetnek szaporodóképességgel nem rendelkező élő rendszerek is, másrészt a levezetésekből következik, hogy létezhetnek önreprodukáló és térben szaporodó, de nem élő rendszerek is. A szaporodóképesség tehát sem nem szükséges, sem nem elégséges feltétel egy rendszer élő voltaához. Ugyanakkor nemcsak, hogy az élővilág kialakulásának volt szükséges feltétele, de egyáltalán az élet megjelenésének, hiszen az első élőlények megjelenése nem képzelhető el másként, mint először csak önreprodukáló, azután térben is szaporodó, majd genetikai leírást is tartalmazó rendszerek megjelenése, majd azok állandó önreproduktója révén bekövetkező fokozatos evolúció útján. Előbb voltak tehát a szaporodó rendszerek és ebből fejlődtek ki az első sejtek.

A chemoton-típusú rendszereknek a prebiológiai evolúcióban betöltött szerepét támasztja alá a genetikai anyagnak a négyféle bázisból történő felépítése is. Ez a mai élővilágban mindenképpen redundáns, nemcsak azért, mert a húszféle aminosavat így módon 64 triplett kódolja, de azért is, mert ettől eltekintve önmagában is felesleges a négyjelű kódot alkalmazni. Semmi nem írja elő ugyanis, hogy a fehérjéknek húszféle aminosavból kell felépülniük. Ez már csak a négyféle bázissal írt genetikai irat következménye. A fehérjék nyugodtan felépülhetnének 14–15-féle aminosavból, ez is bőséges variációs lehetőséget szolgáltatna a legkülönbözőbb funkciójú enzimek kialakulására. Hiszen ismeretes, hogy az élővilág ma sem használ fel mindent, a természetben is előforduló aminosavat a fehérjék felépítésére. Amint azonban az elmondottakból kitűnt, a szerves evolúciónak a biológiai leolvasó berendezés kialakulását megelőző időszakában, amikor az információtároló makromolekulák replikációját még nem enzimek végezték, és az információtárolásban még csak a makromolekulák összetételének és nem pedig a sorrendjének volt szerepe, akkor nem volt más mód a replikációs mechanizmus kialakítására, illetve mutációképeséget magába záró információtárolásra, mint a minimálisan négyféle monomerből felépülő kettős szál szerkezetű makromolekulák kialakulása, amelyben a monomerek egymással kiegészítő jelleggel másodlagos kötések révén párt képeznek. A genetikai anyag molekulaszervezete tehát elsődlegesen annak az evolúciós útnak a következménye, amely révén az élő rendszerek kialakultak.

A chemotonokban az információhordozó makromolekula a teljes chemotonra nézve hordoz információkat. Minthogy azonban a chemoton három különböző alrendszerből tevődik össze, amelyek külön-külön is önreprodukáló tulajdonságúak, ebből következik, hogy az alrendszerek egyenként hordozzák a saját magukra vonatkozó öröklődő információt és a genetikai irat csak az ezek összműködésére vonatkozó információt hordozza. Ugyanez igaz az élő rendszerekre is. Az élő rendszerekben levő autokatalitikus körfolyamatok hordozzák az önmagukra vonatkozó információt és enélkül az élő szervezet nem működhet. Ilyen értelemben az öröklődő tulajdonságok egy részét valóban nem a gének hordozzák, bár ezek manifesztálódásához az evolúció adott fokán a megfelelő gének funkciója természetesen nélkülözhetetlen.

Összefoglalás

A chemoton-elméletből kiindulva levezethető, hogy önmagában az önreprodukciónak nincs kötve külön genetikai leíráshoz vagy technológiai leíráshoz. Léteznek olyan kémiai önreprodukáló rendszerek, amelyek az önreprodukciónak minden szükséges feltételét egészükben hordozzák. Ilyen rendszerek: 1. az autokatalitikus kémiai körfolyamat, 2. az autokatalitikus membránképződés, 3. a templát polimerizáció. Az első két rendszer egyesítésével genetikai leírás nélküli, de térbelileg szaporodó rendszerekhez lehet jutni, ezek azonban nem evolúcióképesek. A három rendszer összekapcsolásával nyert úgynevezett szeparatív chemoton genetikai állománnyal is rendelkezik. Ebből mutációképes rendszerek fejlődhetnek ki, amelyek szaporodásuk során evolúció révén élő rendszerek kialakulásához vezethetnek. A genetikai állomány szerkezete a jelenlegi élővilág tulajdonságaival nem indokolható, de a chemotonokból levezethető és olyan általános törvénynek tűnik, amelyik független a genetikai állománytól képező anyag konkrét kémiai minőségétől.

IRODALOM

1. BAZSA GY., BECK M. (1971) Autokatalízis, autoinhibíció, sajátkatalízis — sajátinhibíció. *MTA Kém. Közl.*, **36**, 167—183.
2. BÉKÉS, F. (1974) Simulation of Kinetics of Proliferating Chemical Systems. 9th FEBS Meeting, Budapest.
3. FOX, S. W. (1973) Origin of the Cell: Experiments and Premises. *Naturwissenschaften*, **60**, 359—368.
4. GÁNTI T. (1971) Az élet princípiuma. Gondolat, Budapest.
5. GÁNTI T. (1972) Az élő rendszerek szerveződésének vizsgálata I. *MTA Biol. Oszt. Közl.*, **15**, 177—196.
6. GÁNTI T. (1974) A chemoton-elmélet alapjai. *Fizikai Szemle*, **24**, 97—103.
7. GÁNTI T., BÉKÉS F.: Közlés alatt.
8. GÁNTI, T.: A Theory of Life and Synthesis of Artificial Living Systems. *Studia Biologica*. Közlés alatt.
9. GÁNTI T. (1973) Kandidátusi disszertáció, Budapest.
10. GÁNTI T.: Az élet eredete — újabb kutatások és eredmények. In: A biológia aktuális problémái. I. kötet (szerk.: Csaba Gy.). Medicina, Budapest, 1974.
11. MICHELSON, A. M., MONNY, C. (1967) Polynucleotides X. Oligonucleotides and their Association with Polynucleotides. *Biochim. Biophys. Acta*, **149**, 107—126.
12. REUZ, M., LOHRMANN, R., ORGEL, L. E. (1971) Catalysts for the Polymerization of Adenosine cyclo-2',3'-phosphate on a Poly (U) Template. *Biochim. Biophys. Acta*, **240**, 463—471.
13. SCHNEIDER-BERNLOEHR, H. et al. (1968) Non-enzymic Synthesis of Deoxyadenilate Oligonucleotides on a Polyuridylic Template. *J. Mol. Biol.*, **37**, 151—154.
14. SCRUGGS, R. L., ROSS, P. D. (1970) A Colorimetric Study of Monomer-Polymer Complexes Formed by Polyribouridylic Acid and Some Adenine Derivatives. *J. Mol. Biol.*, **47**, 29—40.
15. SINGER, S. J., NICOLSON, G. L. (1972) The Fluid Mosaic Model of the Structure of Cell Membranes. *Science*, **175**, 720—731.
16. SKODA, J., MORAVEK, J. (1966) Formation of Uridyl (3'-5') Uridine by Thermic Phosphorylation of the Corresponding Nucleosides with Inorganic Phosphates. *Tetrahedron Letters*, **35**, 4167—4172.
17. SULSTON, J. et al. (1968) Nonenzymatic Synthesis of Oligoadenylates on Polyuridylic Acid Template. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **59**, 726—732.

THEORETICAL DEDUCTION OF THE FUNCTION AND STRUCTURE OF THE GENETIC MATERIAL

T. Gánti

Reanal, Budapest

The possible existence of systems which do not need any genetical or technological description for their selfreproduction is deducable theoretically on the basis of chemoton theory. These types of systems carry all the informations needed for reproduction by the whole system. Such kinds of systems are for instance 1. the selfreproductive chemical cycles, 2. the autocatalytic membrane formation and 3. the template polymerisation. The combination of 1. and 2. may result spatially proliferating systems without genetic description, but these systems are not able to undergo any kind of evolution. The so-called separative chemoton, which is formed by the combination of the three kind of selfreproductive chemical systems have genetic description, too. It is possible to deduce mutable systems from these, which possess the ability of evolution, too, and which may result the formation of primitive living systems by their evolution. A general type of the molecular structure of genetic material is deduced from the chemoton theory, which structure is independent from the concrete chemical quality of the genetic material but which is in a good accordance with the same of the living systems.

AZ ELMÉLETI BIOLÓGIA FELEPÍTÉSÉNEK PROBLÉMÁI, AVAGY A BIOREGULÁCIÓ KUTATÁS ELVI KÉRDÉSEI

I. rész: Egy eljövendő tudomány körvonalai a múlt és jelen tükrében

LUGOSFALVI ERVIN

Onkopathológiai Kutató Intézet, Budapest

Beérkezett: 1974. február 20-án

Kulcsszavak: elméleti biológia, bioreguláció

„A jövőendő lehetőségek értékelése és trendjei-
nek megismerése a haladás döntő tényezője.”
[27]

Bevezetés

Az alábbi tanulmány nem akar többet annál, mint hogy felvesse, megfogalmazza, egyszóval tudatosítsa azokat a kérdéseket, amelyek a tudomány-fejlődés objektív rétegében már hosszabb ideje lappanganak. Ez a tudatosítás lényegében a tudomány objektív tendenciáinak tükrözése kíván lenni a tudományt alkotók tudatában; egyfajta önreflexiója a biológia tudományának.

Ez az önreflexió azonban nem sztatikus, nem öncélú valami, hanem dinamikus és funkciója van. Ameddig ugyanis a fejlődés objektív mozgató-tényezőiről, tendenciáiról és törvényszerűségeiről nem veszünk tudomást, addig az tapogatózva és így szükségképpen csak lassan haladhat. Felismerve viszont a fejlődés *irányát*, eleve számot vethetünk a felmerülő kérdésekkel, igényekkel és így ezeket figyelembe véve, megoldásunkat tudatosan magunk elé tűzve elősegíthetjük az illető tudományág fejlődését. Az önreflexió megjelenésével tehát a spontán fejlődés tapogatózva haladó periódusát felváltja az irányított fejlődés minőségileg nagyobb teljesítményekre képes, hatékony fázisa.

Tanulmányunk, jóllehet *elvi* kérdéseket vizsgál, mégis *gyakorlati célok*at tart szem előtt, amikor a biológia fejlődéséhez a jelenlegi helyzet vázlatos elemzésével és a lappangó kérdések megfogalmazásával szeretnénk hozzájárulni.

Vizsgálódásunkat a következő három kérdés köré csoportosíthatjuk: I. *Mi* az a tudományág, amit elméleti biológiának lehetne nevezni? II. *Miért* van szükség elméleti biológiára? III. *Mi módon* segíthetjük elő ezen új tudományág kialakulását, fejlődését?

I. Mit nevezhetünk elméleti biológiának?

E kérdés vizsgálatát egy másik kérdéssel kezdjük: van-e értelme egyáltalán azt kérdezni, hogy mit nevezhetünk elméleti biológiának, hiszen ismeretes, hogy az ilyen típusú kérdésekkel kapcsolatban filozófiai aggályok merülhetnek fel [19]. S ha mégis kérdezzük, mi ennek az értelme?

Első megjegyzésünk az, hogy a cím kérdését valójában a tudomány és ezen belül különösen a biológia *jelenlegi fejlődési állapota* teszi fel, mi csupán megfogalmazzuk azt. Ez az állapot — aminek bemutatására a továbbiakban visszatérünk — egyben a kérdés értelmességének eldöntését is megkönnyíti.

Ha meggondoljuk ugyanis, hogy „elméleti biológia” kialakult, a tudományok családjába bevett diszciplínaként még nem létezik — az ilyen tudományok elismertségét ugyanis katedráik jelzik a különböző egyetemeken, de az elméleti biológiának tudomásunk szerint még a világon sehol nincs tanszéke [36], akkor természetes, hogy a feltett kérdésre sem kognitív jellegű választ várunk, hanem olyanfélét, aminek *normatív* funkciója van. Tehát nem azt akarjuk megtudni, hogy *mi* az elméleti biológia (hiszen mint ilyen kialakult formában még nincs is), hanem azt, hogy *milyen ismérveknek* kell eleget tenni annak a tudománynak, amire adekvát módon lehet majd az „elméleti biológia” elnevezést használni. Az ilyen kérdésfeltevés viszont indokolt, hiszen az erre adott válasz *iránymutató* lehet a jelen fejlődési periódus szerteágazó, nem-egyszer megalapozatlan előfeltevésekből kinövő és igen különböző neveken futó „bioteoretizálások” egységesebb, határozott célkitűzésű és szolidabb alapokon differenciálódó, jól definiált tudománnyá válásában.

A következőkben áttekintjük azt a valóságos helyzetet, amelyre előző kijelentéseink vonatkoznak.

1. A biológia egy új korszakának előjelei

Mivel írásunk célkitűzése nem tudománytörténeti, de különösen nem leíró tudománytörténeti, azért nem szándékozunk teljesen kimerítő, taxatív felsorolást adni azon írásokról és irányokról, amelyek az elméleti biológia témakörében mozognak. Áttekintésünk tudatosan vázlatos lesz, hiszen célunk csak az, hogy konkrét vizsgálódásunk matériájaként néhány „mintát” állítsunk magunk elé. E minták adják azt a valóságálapot, amely megóv bennünket az üres spekulációktól, és így kijelentéseinknek és következtetéseinknek gyakorlatilag is hasznosítható értéke lesz.

Mint már említettük, az elméleti biológia „bevett” tudományként még nem létezik, de születő tudományként igen. Könyvek, könyvsorozatok és folyóiratok kiadása, szimpozionok és kerekasztal konferenciák rendezése, egyes új tudományágak kialakulása vagy régiek új irányba fordulása és új szemléleti módok elterjedése jelzi az elméleti biológia születését. Azt, hogy valami, ami még nincs, mégis van már — csak észre kell venni, és felfigyelni rá. Nézzük most e születésre utaló jeleket kicsit közelebről, időrendi felsorolásban.

1.1. Reflexió a fogalmi alapokra

1922. Könyv jelenik meg az elmélet-alkotás szerepéről a biológiában [30]. Szerzője J. SCHAXEL szerint a modern biológia nem képes kutatásainak eredményeit egy megfelelő fogalmi rendszerbe ágyazni, kutatási objektumainak általános viselkedési formáit egy általános elméletben reprezentálni. Az elméleti tudomány helyét tények, problémák, nézetek és interpretációk heterogén sokfélesége foglalja el. E helyzeten nem javít az az egyébként azóta is tartó

gyakorlat, hogy tényt tényre, véleményt véleményre halmoz a kutatás. Itt csak a biológia alapvető reorganizációja segíthet.

1928. J. H. WOODGER alapos kritikai tanulmány tárgyává teszi a biológiának mint tudománynak elveit [40]. Szerinte „a biológia az antitézisek tudománya”. A biológiai gondolkodás alapvető antitézisei a *struktúra* kontra *funkció*, *organizmus* kontra *környezet*, *preformáció* kontra *epigenesis* fogalmaira épülnek. De van még ennél mélyebb hasadás is. És itt Woodger arra a megoldatlan és alapvető elvi ellentétre utal, ami a vitalista és mechanista életfelfogás között fennáll.

Ezen antitéziseken való túljutáshoz vagy legalább a megértésükhöz szükség van olyanokra, akik a biológiának elméleti vagy interpretatív aspektusaival foglalkoznak. Ezek természetesen nem nélkülözhetik a logikától és episztemológiától kapható segítséget. A biológusok könnyen hajlanak arra, hogy kölcsön vegyenek a fizikától kész fogalmakat, de azt már alig akarják megtanulni, hogy a fizikában *alapvető jelentőségük* van a fogalmaknak, és hogy az elméleti fizikusok a fogalmak pontos ismeretelméleti háttérével és kapcsolataival is foglalkoznak. A biológia állandóan konklúziókat von le anélkül, hogy fogalmai tisztaságára és megalapozottságára súlyt helyezne.

Woodger külön fejezetben foglalkozik a biológia jövőjével, illetve jövőbeni fejlődésével. A természettudomány minden ágában, Woodger szerint, a következő három nézőpontnak, törekvésnek kell érvényesülnie: 1. *Investigatív* nézőpont: a tényfeltáró kutatásban testesül meg; 2. *Spekulatív* tendencia: a tényfeltáró kutatás eredményezte ismeretek rendszerezésének módját keresi és a konstruktív teóriákban kulminál; 3. *Kritikai* aspektus: a tények és teóriák egységes interpretációjának módszereit keresi a logika és episztemológia álláspontjáról kiindulva.

Woodger szerint a három nézőpont közül csak az investigatív érvényesülni kellően, a spekulatív nagyon kevésbé, a kritikai aspektus pedig egyáltalán ki sem fejlődött, olyannyira, hogy a legtöbb biológus kutató tudományának ezen „kellékeről” és annak fontosságáról nem is tud. (Sajnálatos, hogy a közel félszázaddal ez előtti megállapítások még ma is aktuálisak!) Pedig a problémák megoldása s ezzel a tudomány haladása döntően a kritikai aspektussal függ össze: azzal, hogy készek vagyunk-e és képesek vagyunk-e a régi problémákat új megvilágításban egy új, szokatlan nézőponthól vizsgálni.

Szóba kerül az *egzaktság* kérdése is. Woodger szerint világos különbséget kell tenni az egzaktság kétféle értelme között. 1. Az egzaktság *matematikai* értelemben a precíz definiáltságot és a logikai dedukció stringentiáját jelenti. Más szóval a *gondolkodás* egzaktságát tartja Woodger — lényeglátóan — a matematika sajátosságának, eltérően attól a még mai is sokszor előforduló szűk látókörű nézettől, amely a matematika egzaktságát a kalkulusban és kvantifikálásban látja. 2. Az egzaktság *fizikai* értelemben a mérés pontosságát jelenti, azt, hogy a mérési adatok minél jobban közelítsenek meg egy ideális matematikai törvényt.

A biológia jövőjéről tárgyalva felveti a szimbolikus logika biológiában való alkalmazásának kérdését. Lehetségesnek tartja, hogy erre a jövőben sor kerül. Ennek kapcsán felhívta a figyelmet egy olyan veszélyre, amelynek jelentősége az eltelt évtizedek óta — a számítógépek elterjedésével és a matematizálás előrehaladtával még csak fokozódott. A matematikai formalizmus, a szimbólumok mindaddig haszontalanok, figyelmeztet Woodger — amíg a szimbólumok mögött nem állnak *tiszta* fogalmak! „A fogalmilag kellően nem

definiált szimbólum egyáltalán nem szimbólum, hanem egy jellegzetes alakú tintapaca a papíron” — idézi Whitehead találó megállapítását és hozzáfűzi: a biológia legtöbb fogalma adekvát definíció híján van. Ilyen állapotban szó sem lehet értelmes szimbolizációról, s hozzátehetjük, matematizálásról és komputerezésről sem.

1928. Megjelenik Ludwig von BERTALANFFY könyve [4], amely lényege szerint az elméleti biológia bevezetésének tekinthető. Ez az írás a biológia akkori állásának áttekintésével kezdődik. A helyzet jellemzésére Bertalanffy a *krízis* szót találja megfelelőnek. Miben áll ez a krízis? A biológiában elkeseredett viták folynak a kutatás különböző szférái és elvei között. Az egyes biológiai tudományágak alapfogalmaikban rendkívül különbözőek, kapcsolatonkívüliek, sőt esetenként meg — éppen ellentmondanak egymásnak. Mivel nincs egységesen elfogadott elmélete az organizmusnak, ezer és ezer különféle színezetű egyedi nézet áll szemben egymással, amelyek közül a kutatók a személyes ízlésük és speciális feltételeiknek megfelelőt fogják választani. E megjegyzések persze nem azt jelentik, mintha Bertalanffy nem tudta volna, hogy az életfolyamatokra vonatkozóan már akkor is publikációk évenként növekvő tömege jelent meg. Tudta ezt, és mégis kritikusként tartotta a biológia állapotát, vallva azt, hogy a tények irdatlan bőségű összehordása sem eredményez magában véve tudományt. Tudományról csak a törvény-rendszereknek és jól definiált elveknek alárendelt tények birtokában beszélhetünk. A kritikus helyzetből Bertalanffy szerint is csak a problémák és alapok *elméleti tisztázása* vezet ki. Az empiricizmus egyoldalúságával szemben „az elméleti gondolkodást a tudomány *elengedhetetlen belépőjének* kell elismerni”.

1932. Napvilágot lát BERTALANFFY Elméleti biológiája. A könyv [5] szerzője a modern biológia alapfeladatát az élőlényekre mint *rendszerekre* jellemző törvényszerűségek („Systemgesetzhelikeit”) keresésében látja. Terméketlennek tartja afölött vitatkozni, hogy a biológiai törvényszerűségek végső soron fizikai-kémiai folyamatok-e vagy sem. Rámutat viszont arra, hogy addig az organizmusok egyes folyamatait majdnem kizárólag csak fizikai-kémiai szempontból vizsgálták és ez természetesen nem vezetett el a rendszer-törvények ismeretéhez.

1935. Moszkvában megjelenik BAUER Ervin Elméleti biológia c. [3] könyve. E tudomány tárgyát az élő anyag legáltalánosabb mozgástörvényeiben jelöli meg Bauer. A biológia ehhez csak hosszú fejlődésen keresztül jut el.

Az addigi biológia az élőlények szerkezetét, fejlődését, az életjelenségeket *leírta*, de ezzel csak az élő anyag *megjelenésének* törvényszerűségeihez és nem *magukhoz* az általános mozgástörvényekhez jutunk el. Az evolúció elméletét ezen első nagy korszak betetőzésének tartja.

A biológia akkoriban erősen fejlődő, kísérletes ágai (élettan, fejlődésmechanika, örökléstan stb.) új korszakot vezetnek be. Az újat Bauer abban látja, hogy „kísérlet történik az élő anyag mozgástörvényeinek feltárására”. Ezek az új, de ugyancsak leíró tudományok szolgáltatják majd az adatokat az elméleti biológia számára, amelynek sürgős és időszerű feladatául az élő anyag valóban általános törvényeinek felderítését és a kísérleti kutatások irányító elméleteként való felhasználását jelöli meg.

1957. C. H. WADDINGTONnak a gének stratégiájáról írott könyve [35] alcíme szerint elméleti biológiai munka. E mű akkor íródott, amikor a biológia analitikus irányzata soha nem látott fénnnyel kezdett ragyogni. A molekuláris biológia diadalútjának első évei ezek. E sikerek árnyékba borítják az olyan

nem-analitikus problémákat, mint a biológiai organizáció és evolúció. Pedig az új és egyre divatosabbá váló témák, mint pl. a gének működése, az enzimek hatásmechanizmusa, a nukleinsavak és fehérjék biológiai specificitást meghatározó szerepe stb. adekvátnan csak akkor foghatók fel, ha az élő rendszerek minden aspektusát involváló gondolati keretre vonatkoztatjuk — állapítja meg könyvében Waddington.

Ugyanezen könyv függelékében H. KACSER [18] az élő organizmusok komplex rendszerként való felfogására tesz kísérletet.

1961. Külön folyóirat indul az elméleti biológia témakörébe vágó publikációk számára [17]. A lap helyet ad a biológia bármely területére vonatkozó és kellően megalapozott elméleti munkáknak. Ezek lehetnek: 1. átfogó, általános elméletek, 2. egyes speciális folyamatok vagy jelenségek (pl. tanulás, fotoszintézis, karcinogenezis, enzimhatás, morfogenezis stb.) elméletei, 3. különleges programok (pl. drog-tervezés) teoretikus vizsgálata, 4. empirikus módszerek (pl. citokémiai módszerek) elméleti vizsgálata.

A folyóirat azóta is él, több mint negyven kötet jelent meg eddig és programjához híven széleskörűen átfogja a biológia elméleti problematikáját.

1966. A fizikus W. M. ELSASSER az elméleti biológia új megközelítését kísérli meg könyvében [11]. Bohr nézetéhez csatlakozva az életet elsődleges jelenségnek („primary phenomenon”) tartja, amely nem dedukálható a fizikából. Mivel azonban a fizika érvényes az organizmusokra is, az élet fogalma bizonyos megfoghatatlan minőséget („elusive quality”) jelent. Semmilyen biológiai elméletet nem lehet komolyan venni, amíg ezen „megfoghatatlanság” nem szerepel alapvetésében.

Egy másik fontos megállapítása Elsassernek: az organizmusok legjellegzetesebb absztrakt tulajdonsága az, hogy olyan osztályokat formálnak, amelyek gyökeresen inhomogének. Az inhomogenitás az a kulcs, ami a biológiai jelenségek elméleti kezelésében döntő jelentőségű.

1967. Az egyszerűs „elméleti biológiák” után megindul az első sorozat jellegű kiadvány [31]. Ennek első kötetében a kémiai evolúcióról, az önszervező rendszerek kvantitatív aspektusairól, az önreprodukáló biológiai rendszerekről, a proteinekkel kapcsolatos statisztikus termodinamikáról, végül a modellek szerepéről olvashatunk különböző tanulmányokat. Az előszó szerint a kötet megjelenése a biológia fejlődésének új szakaszát jelenti: a kezdeti, leíró és klasszifikáló periódus után a felserdülést, azaz a kvantitatív válást.

1.2. Matematikai nézőpontok érvényesülése

Az előzőkben vázlatosan és önkényes válogatásban áttekintettük a biológiai gondolkodás egyik fejlődésvonalát. Azt, amely a biológia egyoldalúan analitikus beállítottságának, a műszereken túl nem látó empiricista szemléletnek ellensúlyozására elengedhetetlennek tartja a reflexiót, a biológia fogalmi alapjainak vizsgálatát és ettől várja az élettudomány további haladását.

Említést kell azonban tenni egy másik megközelítési módra is. Éspedig arról, amely az organizmusokat azok matematikai vonatkozásain keresztül próbálja megragadni.

1925. A. J. LOTKA [20] megkísérli az élőlény fizikai-kémiai folyamatait befogni a differenciálegyenletek hálójába.

1933. Vito VOLTERRA olasz matematikus egy populáció-szintű biológiai jelenséget, az élők létért való harcát és ennek törvényszerűségeit próbálja meg matematikailag elemezni és értelmezni [34].

1933. Ez az évszám itt nem egy könyv, hanem egy terminus: a „matematikai biofizika” keltét jelzi [vö. 26]. Az N. RASHEVSKY által gyártott elnevezés mögött az a várakozás — hogy ne mondjuk: hit — húzódott meg, amely szerint minden biológiai jelenség megmagyarázható a fizika ismert jelenségeivel, ezek viszont leírhatók a matematika különböző módszereivel. E feltételezés, ebben a rugalmas formájában, alapja a matematikai biológia Rashevsky-iskolájának. Újabb és újabb matematikai diszciplínákkal kísérleteztek és maga Rashevsky művek hosszú sorát publikálta. A kezdeti matematikai biofizikából, félretéve a speciális fizikai modellek használatát, egyszerűen „matematikai biológia” lett, de még mindig megtartva a kezdeti jellegzetességet: a kvantitatív nézőpont erős hangsúlyozását. Ez sem maradt meg azonban abszolút jellemzőnek.

1954-ben maga Rashevsky mutatott rá az ilyen megközelítés erős korlátozottságára [25]. A kvantitatív aspektusok mellett, a biológiában léteznek *kvalitatív* vagy másként relációs („relational”) nézőpontok is, amelyek éppen annyira fontosak, ha nem még fontosabbak a kvantitatívénál. Ellentétben a fizikával, a biológiában nincsen egyetlen univerzális konstans. Kvantitatíve tekintve nincs két teljesen identikus biológiai rendszer. A biológiai jelenségek bizonyos kvantitatív indexének számszerű értéke ugyanazon *fajon belül is* eltérő lehet egyenként. A biológiát tehát nem numerikus konstansok, hanem *konstans relációk* jellemzik.

Ez a megállapítás vonul végig vörös fonálként a Rashevsky iskola további fejlődésén. Az új, relációs jellegű matematikai biológia a topológiai módszerek használatával próbálta reprezentálni az organizmusokat. E megközelítést R. ROSEN [28] általánosította és a gráf-elmélet és kategória-elmélet kombinációját használta. Az ilyen jellegű elméleti vizsgálatok nem kvantitatív leírást adnak a jelenségekről, hanem lét-propozíciókat eredményeznek. Vagyis az elmélet alapján eddig nem ismert jelenségek vagy jelenségek közti relációk létezését lehet megjósolni.

1963. B. C. GOODWIN a sejtes szabályozási folyamatok dinamikus elméletének, egy „epigenetikus termodinamikának” felvázolására tesz kísérletet [14]. Abból indul ki, hogy a biológiai kutatások központi fogalma az *organizáció*, de ez ugyanannyira definiálatlan, mint amennyire elengedhetetlen. Biztos, hogy az organizáció többet jelent, mint egy meghatározott térbeli rendet; az *időbeliség* is lényegesen hozzátartozik, és azt is vizsgálni kell. Goodwin elméletében az organizáció nagyon bonyolult, de jól meghatározott időbeli struktúráját próbálja meg matematikailag — elsősorban differenciálegyenletekkel — reprezentálni.

1965. T. H. WATERMAN és H. J. MOROWITZ tanulmánykötetet szerkeszt „Elméleti és matematikai biológia” címmel [38]. Már a cím is jelzi, hogy — legalábbis a szerkesztők felfogása szerint — az elméleti biológia nem azonos a matematikai biológiával. Ugyanezen kötetben MOROWITZ [23] a jelenlegi matematikát a biológiai problémák kezelésére inadekvátnak tartja és új matematikai konstrukciókat lát szükségesnek a biológiai alkalmazásokhoz.

1970. R. ROSEN „Dinamikus rendszerelmélet a biológiában” [29] c. könyvének nem sok köze van az ún. rendszerelmülethez. Sokkal inkább azt a matematikai biológiai irányzatot folytatja, amit Lotka nyitott meg felsoro-

lásunk elején említett művével. Rosen célkitűzése: a biológiai rendszerek dinamikus kutatására egy *közös fogalmi keret* létrehozni, és megmutatni hogyan lehet ezt az apparátust a biológia fontos és bonyolult kérdéseinek megfogalmazására felhasználni. A megfelelő fogalom-rendszer és nyelv létrehozásától Rosen a szétforgácsolódott és különálló kutatások egységesítését reméli. És erre ma, amikor a tudományos ismeretek robbanásszerűen növekednek, abszolút szükség van, ha csak a kutatók nem akarnak elmerülni és elveszni az egyre jobban specializálódó vizsgálatokban.

A több kötetre tervezett mű első része (Vol. I. Stability Theory and Its Applications) olyan rendszerekkel foglalkozik, amelyek leírhatók véges számú közöséges differenciálegyenlettel. Ezzel egyszersmind azt a matematikai megközelítési módot, a matematikai apparátust is megjelöltük, amivel Rosen az organikus rendszereket kezeli. Kiegészítésül még annyit, hogy e kötetben tárgyalja a morfogenezis dinamikus aspektusait és ez azt jelenti, hogy a morfogenezishez adekvát eszköznek tekinti a differenciálegyenleteket.

1970. F. HEINMETS könyve [15] nyitja meg a „Quantitative Approach to Life Science” c. könyvsorozatot. A szerző, aki egyben a sorozat szerkesztője is, a kvantitatív megközelítés szükségességét a következő megfontolással vezeti le.

A biológiai kutatások eddig főleg kísérleti módszerrel történtek. Különböző „szétszedésekkel” próbálták az illető organizmus struktúráját, organizációját meghatározni. Így értékes információkhoz jutottak ugyan, de ez a *leíró analízis* nem adott felvilágosítást az organizmus *egészének* mint rendkívül komplikált rendszernek alapvető folyamatairól, dinamikus jellegzetességeiről, és a kölcsönhatások többszörös hálózatairól. Ilyenekre a lineáris logika fogalmi kereteit alkalmazva nem a valódi megértéshez, hanem csak annak illúziójához lehet eljutni. A valódi megértés feltétele, hogy ne csak az egyes részfolyamatokat nézzük, hanem azt, hogy egy biológiai rendszer *in toto* hogyan működik. Ennek érdekében lényeges a különböző alrendszerekből nyert kísérleti adatokat egymással korrelációba hozni és a totális rendszer keretébe integrálni, átlépve ezzel a biokémia, fiziológia, morfológia stb. közé emelt mesterséges válaszfalakat. Ily módon a vizsgált rendszer sokkal mélyebb megismeréséhez jutnánk el és várható is, hogy a biológia jövőbeli fejlődése az integrációnak egy egészen átfogó szintjét fogja létrehozni.

De hogyan lehet ide eljutni? Megfelelő és az alapvető funkcionális entitásokat tartalmazó *modell*-rendszereket kell létrehozni, meg kell fogalmazni a rendszert matematikailag, majd elvégezni egy működő rendszer kvantitatív elemzését, egy erre a célra adaptált számítógépes rendszerrel. Heinmets könyve ezt a feladatot vállalja. Célja: tárgyalni a biológiai folyamatok formalizálásának módszereit és módjait, kifejleszteni modellrendszereket, és kvantitatív elemzéseket végezni. A matematikai apparátust nála is elsősorban a differenciálegyenletek jelentik.

1.3. A „parttalan” biofizika

A matematizáló vonal után érintenünk kell a biofizikát is. Eltérően eddigi módszerünktől itt nem időskálán elhelyezve vesszük szemügyre az egyes gondolatok megjelenését, hanem a tág értelemben vett jelen helyzet egyes problémáira mutatunk rá.

Amit az elméleti biológiáról nem mondhattunk el — hogy tudniillik egyetemeken önálló tanszékeiken oktatók bevett tudományág —, azt a biofizikáról

már állíthatjuk. És éppen itt egy paradox jelenséget figyelhetünk meg: a biofizika szervezeti kereteinek fejlődése előrefutott magának a biofizikának mint jól definiált tudományágnak fejlődéséhez képest.

Teljesen igaz ugyanis B. P. TOKIN megállapítása: „Igen jellemző, de egyáltalán nem lelkesítő a biofizika helyzete. Minden biofizikus másképpen határozza meg tudományának tárgyát. Általában a biofizikához sorolják mindazokat a vizsgálatokat, amelyekben az életjelenségek fiziko-kémiai modelljeit vagy új fizikai eszközöket, illetve matematikai módszereket alkalmaznak. Mivel a szemet optikai eszköznek is tekinthetjük, tehát az a biofizika tárgya. Viszont, az elektrofiziológiát már azért sorolják a biofizikához, mert elektromos eszközökkel és jelenségekkel dolgozik. Ez meglehetősen vitatható.” [33]. Bár ezen idézet Tokin 1963-ban megjelent könyvéből való, a helyzet azóta sem változott. Erről bárki meggyőződhet, ha a különböző biofizikai folyóiratokban közölt cikkek címeit áttekinti. Illusztrálásként a szovjet „BIOFIZIKA” című folyóirat rovatait idézzük: I. Molekuláris biofizika; II. Sejt biofizika; III. Komplex rendszerek biofizikája, matematikai modellek. Más lapokban ehhez még az ún. biokibernetikát is felveszik. Hasonló képet kapunk, ha az 1971-ben rendezett I. Európai Biofizikus Kongresszus tematikáját nézzük az előadásokat tartalmazó kötetcímeik alapján: Fehérjék, nukleotidok, sugárbiofizika, szabad gyökök, membránok, transzport, fotoszintézis, bioenergetika, szabályozás, az élet eredete, a sejtek és szervek biofizikája, elméleti molekuláris biológia, biomechanika, biomatematika, környezet, biofizika, technikák [22].

Már ezen szükségyszerűen általánosító csoportosítások láttán is, de még inkább a konkrét vizsgálatok ismeretében tehetünk néhány megjegyzést. 1. A biofizikai közlemények egy része (azok, amelyeket a molekuláris biofizika és sejtbiofizika témakörbe sorolnak) olyan, hogy publikálható lenne biokémiai vagy molekuláris biológiai fórumon; és fordítva: egyes biokémiai lapokban közölt vizsgálatok biofizikai folyóiratban is elmennének. 2. A biofizikai témák egy másik része (regulációk) viszont alig különböztethető meg az általános fiziológiától. E megjegyzésünk mögötti probléma súlya még jobban érezhető lesz, ha a kérdés történeti, tudományfejlődési vetületére is rámutatunk.

Az életfolyamatok szabályozási jelenségei ugyanis eleve *fiziológusok* kutatási tárgyát képezte. Charles BLAGDEN már 1775-ben közölte kísérleti vizsgálatait az emberi test hőszabályozásáról, kimutatta, hogy a test verejtékezésének, illetve a párolgás jelenségének hűtő hatása van [8]. A szabályozással kapcsolatos több más fogalom és megállapítás (pl.: Claude BERNARD „milieu intérieur”-je, CANNON „homeostasisa”) szintén fiziológusoktól származik. Ezek vitathatatlan tények.

Kérdés, milyen alapon sajátít ki magának a biofizika olyan témakört, ami egy más tudományágé vagy legalábbis másé volt közel egy évszázadon keresztül? Vagy talán itt is a tudománytörténetnek, illetve tudományfejlődésnek egy ismert általános jelenségéről van szó? Arról, hogy egy széles jelenségekört átfogó tudományról egyre több, de extenzitásában szűkebb tudományág hasad le?

Ilyen lehasadással valóban több új tudományág született éppen a fiziológiából kiindulva is. De hát *mi marad meg végül fiziológiának?*

ÁDÁM György erre így válaszol: „Ha áttekintjük a vezető élettani szaklapok utolsó 10 évi publikációit, egyre jobban kikristályosodik a válasz a fenti kérdésre . . . Úgy tűnik, hogy a fiziológia összkepe szilárd léptekkel tolódik el

egy sajátos *szabályozás-tudomány* újszerű aspektusa felé. A nedvkeringéstől kezdve egészen az agyműködésig az élettan vezérlő fonala a regulációs mechanizmusok feltárása lesz. Ha tetszik: a fiziológiát ma már az élő szervezetek kibernetikájaként tekinthetjük.” [1]

Úgy látszik tehát, hogy az élő szervezetek kibernetikája az az utolsó terület, ami már nem hasítható ki az élettanból annak megszüntetése nélkül. A biofizikának tehát nemcsak a biokémia, molekuláris biológia, hanem a fiziológia felé sem tisztázottak a határai. Nem lehet tehát csodálkozni azon, ha minden biofizikus másként határozza meg saját tudományát, vagy erre egyáltalán kísérletet sem tesz.

Mindezek elmondásával csak érzékeltetni akartuk: a biofizika némely megjelenési formájában „parttalanságra” törekszik. A már említett diszciplínákon kívül az elméleti biológia területére is átesap. Jól látszik ez pl. a most megjelent magyar „Biofizika” [7] könyvből is. Az „Utószó” szövegéből úgy tűnik, hogy a szerző a biofizika egyes fejezeteinek tartja „A biomatematika, az elméleti vagy matematikai biológia” c. részeket ugyanúgy, mint a biostuktúra mechanikáját tárgyaló oldalakat.

1.4. Előtérben a rendszerek és regulációk vizsgálata

Az előzőkben három olyan tendenciát tekintettünk át, amelyek a még szabatosan meg nem határozott elméleti biológia problémakörében mozognak. Különböző felfogásban ugyan, de mindhárom irányzat a *biológia* problémáira centrál. Van azonban egy negyedik vonal is, aminek problematikája túllépi ugyan a biológiát, de szemléletmódja és módszerei témánk szempontjából relevánssá teszik s így, legalább röviden, beszélni kell róla. Ez a negyedik gondolkodási irányzat pedig a *rendszerelmélet és kibernetika*.

Századunk tudományának e két „szülöttjét” együtt tárgyaljuk. Ezt az egybevetelt jogossá teszi, hogy a biológia szempontjából nagyon hasonlatos a funkciójuk: mindkét diszciplína szerint az organizmusban *sajátos rendszert* kell látnunk. A két nézőpont különbsége a „sajátos” meghatározásában nyilatkozik meg; ez viszont témánk szempontjából *most* közömbös. De a rendszerelmélet és kibernetika együtt tárgyalását még az is megengedhetővé teszi, hogy egymáshoz való viszonyuk nem egészen tisztázott. (Van pl. olyan felfogás, amely szerint a rendszerelméletnek része a kibernetika, míg mások szerint ez éppen fordítva van.) Szükségtelen lenne itt a rendszerelmélet és kibernetika fejlődésének mégoly vázlatos áttekintése is. Ehelyett a tudományok szemléletmódját mutatjuk be röviden, egy-egy reprezentánsuk tolmácsolásában.

N. WIENER az új tudományt megfogalmazó művének [39] bevezetőjében írja: „Elhatároztuk, hogy az önműködő vezérlésnek, ill. hírközlés-elméletnek az egész területét akár gépről, akár emberről van szó, a *kibernetika* névvel fogjuk jelölni...”

A kibernetika nézőpontja tehát alapvetően funkcionális: nem magukkal a különböző (élő vagy élettelen) dolgokkal, hanem *működési módokkal* foglalkozik, mégpedig olyan rendszerekben, amelyek energetikailag nyitottak, de információ és vezérlés szempontjából zártak [2].

A kibernetika terminológiája és fogalomrendszere olyan, hogy alkalmas eszköz lehet különböző típusú és bonyolult rendszerek ábrázolására.

De mi a rendszerelmélet lényege, ha a kibernetikát is a bonyolult rendszerek tudományának lehet felfogni?

Válaszoljon erre az általános rendszerelmélet megalapítója, Ludwig von Bertalanffy: „A rendszerelmélet gerince az a dinamikus felfogás, amely a folyamatok közötti *kölcsönhatások* terminusaiban próbál magyarázatot adni a rend jelenségeire, szemben a karteziánus gépelmélettel, amely az *előre megállapított struktúrában* keresi a magyarázatot. Az általános rendszerelmélet lényege ez az általános modellkonceptió, nem pedig az a trivialitás, hogy differenciálegyenletek segítségével különféle jelenségeket írhatunk le.” [6]

Ennek alapján megpróbálhatunk választ adni a kibernetikai és rendszerelméleti koncepció egymáshoz való viszonyának kérdésére. Amiben *megegyeznek* az az, hogy ugyanarra a célra, a szerves „totalitás”, a „célszerűen” működő rendszerek tudományos magyarázatára törekcszenek, törvényeit keresik. A két elmélet *különbsége* pedig a „teleologikus” viselkedés *oksági* alapjával kapcsolatos. A rendszerelmélet szerint ez a viselkedés az egységes rendszeren belüli *dinamikus kölcsönhatások* eredménye: a kibernetika szerint viszont ezt az *előre rögzített struktúrából* eredő visszacsatolás magyarázza.

Mindkét koncepció helytáll a maga területén. Úgy látszik azonban, hogy szélesebb körű elméletnek a rendszerelméletet kell tartanunk, mert ennek elveitől a korlátozó feltételek bevezetésével mindig eljuthatunk a feed-back szabályozáshoz, fordítva viszont nem. Ebben az értelemben a kibernetikát egy leendő általános rendszerelmélet részének is felfoghatjuk.

Bemutatásunkat néhány megjegyzéssel zárjuk. Nemcsak a kibernetika és rendszerelmélet viszonyában nincs egységes felfogás a jelenlegi irodalomban, hanem a két diszciplínára vonatkozóan külön-külön sem. A kibernetikára pl. a Műszaki Értelmező Szótár 34. kötetében [13] hatféle meghatározás olvasható, de hasonló benyomást szerezhetünk G. PASK könyve alapján is [24].

Nem jobb a helyzet a rendszerelmélet vonatkozásában sem. Jól tükrözi ezt I. V. BLAUBERG—V. N. SZADOVSZKIJ—E. G. JUDIN tanulmánya [9]. E szovjet szerzők szerint manapság a „rendszer” szót annyiféle értelemben használják, hogy megvan annak a veszélye, hogy a fogalom elveszti lényegi tartalmát s „rendszeren” mindenki azt fogja érteni, amit akar. Ez a helyzet azonban aligha maradhat fenn. Elérkezett a különböző koncepciók tudományos versenyének és szintézisének ideje. Mindez elengedhetetlenül szükségessé teszi a rendszerkutatás fogalmi apparátusának alapos vizsgálatát és egy *megfelelő fogalmi bázis* kialakítását.

1.5. Szimpozinok, konferenciák

Hogy a biológiában valami új van születőben, azt az előzőkben áttekin-tett műveken kívül különböző szimpozinok, konferenciák is mutatják. Így pl. az *International Union of Biological Sciences* szervezésében 1966 óta több szimpoziumot rendeztek [37]. Ezen találkozók célkitűzése az volt, hogy megfogalmazzák az elméleti biológia fogalmainak csontvázát, s a módszereket, amelyekkel ez a tudomány fejleszthető. De volt már nemzetközi konferencia, amelyet az elméleti fizika és elméleti biológia kapcsolatának megvitatására szántak [32].

Az elméleti biológia problémái a szovjet tudósokat is élénken foglalkoztatják. Látszik ez pl. B. P. Tokin már idézett kitűnő könyvéből, de azon kerekasztal konferencia megnyilatkozásaiból is, amit a *Voproszi Filozofii* és a

Zsurnal Obscsej Biologii szerkesztősége szervezett [41]. Áttekintésünket V. A. GEODAKJAN, ezen konferencián elhangzott megállapításainak vázlatos ismertetésével zárjuk.

Minden tudomány eljut egyszer oda, hogy az egy tudós által összegyűjtendő tény mennyiség mindössze kis hányadát képviselheti a már felhalmozott tényeknek. Ilyenkor ökonomikusabb dolog, ha egyesek a tények további halmozása helyett megkísérlik a már meglevők általánosítását. Amikor a tudomány ott tart, hogy az elégtelenül egymáshoz kapcsolódó empirikus tények óriási mennyisége nyomasztó hatást gyakorol, akkor *egy újfajta specializációra*: a „tisztá” teoretikusok megjelenésére *van szükség*, akik nem a konkrét, fogható dolgokkal, hanem a már meglevő információkkal és gondolati rendszerekkel „kísérleteznek”.

Amennyire természetesnek tartják ezt a fizikában, annyira szokatlan a biológiában, ahol ma még a ténykultusz uralkodik, és a „tisztá” teoretikust — ha egyáltalán előfordul valahol — a többiek vagy naplopónak, vagy szélhámosnak tekintik. Pedig elméleti biológiára mint *külön* tudományágra már ma elengedhetetlenül szükség van — ez volt a konferencia résztvevőinek többségi véleménye.

2. Mi következik az előjelekből?

2.1. A kérdés megfogalmazása

Ha az előzőekben bemutatott irányzatokat, a hivatkozott konferenciák vitáit, (amelyekről még csak átnézeti képet sem adhattunk) felidézzük és hozzávesszük azt a tényt, hogy napjaink biológiája hihetetlenül sok adat kaotikus halmaz [33] s ez a látszattudomány [20] kialakulása következtében még tovább és abnormálisan növekszik, akkor nem lehet nem meghallani a kérdést, ami a jelen biológiájának adatokból, nézetekből és szemléletekből összeállt gomolygó kódéből kihallik: *mi lesz a biológiából, ha nem szüli meg a maga „organizátor-centrumát”? Aki megérti e kérdést, az nem a válaszon fogja törni a fejét, hanem azon, hogy mit kell tenni, hogy ne kerüljön sor komor jóslatok teljesülésére.*

2.2. Egy új diszciplína ismerveinek körvonalai

Mit kell tenni, hogy a biológia megszülhessen a maga organizátor-centrumát? E kérdéssel tulajdonképpen körvonaltuk egy olyan új biológiai diszciplína ismerveit, amelynek megjelenése forradalmian új korszakot fog nyitni a biológia történetében. Feladatunk a továbbiakban az, hogy kibontsuk az organizátor-centrum metafora jelentését.

2.2.1. Funkciói

A tudományfejlődés szempontjából a biológia jelenlegi kritikus helyzetét — amire közvetlenül az 1.1., közvetve pedig 1.2.—1.5. utalt — röviden a következőkben fogalmazhatjuk meg. A műszeres vizsgáló eszközök és metodikák nagymértvű haladása következtében a biológia hihetetlenül specializálódott, szinte szétatomizálódott tudománnyá vált. És bár, mint az előzőkben

láttuk, számtalan kísérlet és kezdeményezés történt ennek valamiféle ellen-súlyozására, *a szuper-specializálódást mégsem kísérte olyan biológiai tudomány-ág kialakulása, amelynek speciális funkciója éppen az integrálás és az integrálás feltételeinek biztosítása lett volna.*

A specializálódás korában ugyanis a biológiai diszciplínák integrálását csak egy *kifejezetten integrálási* funkcióra differenciálódott tudományágtól lehet várni. Mégpedig a) gyakorlati, b) pszichológiai, c) elvi okból követ-kezően.

a) *A gyakorlati ok* — magában is nyomós, jóllehet nem olyan, ami alól éppen ne lehetne kivétel — az, hogy a tudomány jelenlegi fejlődési üteme mellett a specialistákat teljesen lefoglalja saját szakterületük specialistaként való követése és egyszerűen nem marad idejük „integrálni”. Fél kézzel integ-rálni, tehát már csak azért sem megy, mert az integráló kézre is szüksége van a specialistának, aki, ha nem akar lemaradni a tudomány versenyében, inkább lemond az integrálásról.

b) *A tudomány specializációja* különféle igényeket támaszt a kutatók *pszichológiai* képességeivel szemben. Lehet, hogy valaki egy adott kutatási terület művelésére kiváló adottságokkal rendelkezik, egy másik területen viszont mélyen átlagon aluli teljesítményt tudna csak nyújtani. Nyilvánvaló, hogy pl. kiváló kémikus lehet valaki akkor is, ha történetesen az anatómiát nemhogy művelni, de még elsajátítani sem képes. Mennyivel nagyobb különbség van viszont azon két pszichológiai képesség-komplexum között, ami elen-gedhetetlen ahhoz, hogy valaki nívósan tudjon „integrálni”, vagy ahhoz, hogy a „dissecare naturam” baconi elvének művésze legyen! E két tevé-kenység olyan merőben ellentétes tulajdonságokat posztulál, hogy azok egy-személyben csak a legritkább esetben találhatók. Történelmi kivételekre (pl. W. Goethe) viszont nem épülhet a tudomány tudatos befolyásolása.

c) *Az integrálás* — összetartozó részeknek egy szerves egészbe rende-zése — lényegénél fogva olyan művelet, amelynek legfőbb irányító elve: a részeket átfogó *szerves totalitás* koncepciója. Ámde a specialisták: a „részek” szakemberei, akik éppen azért jó specialisták, mert vizsgált területükkel szinte összeforrtak, mindent ennek aspektusából néznek. Egy ilyen kutató az „egész” problémáit is szükségszerűen a saját területe szempontjából közelíti meg, és ez még csak hibájául sem róható fel.

Vizsgont az is belátható, hogy korunk biológiájának káosza éppen innen ered: *minden specialista a saját nézőpontjának a másakra erőltetésével akarta elérni, hogy az elszigetelődött biológiai diszciplínákból egy egységes biológia jöjjön létre.* [Vö. 16.] Mivel pedig a rész-szempontok szükségszerűen eltérők (két, azonos tárgyra vonatkozó diszciplína éppen azért két tudományág, mert *nem* azonos vizsgálati szempontja!) eredményes integrálás s így a biológiai tudományságok *gondolati egysége* sem jöhetett létre.

Az előzők alapján belátható, hogy korunkban a biológiai diszciplínák integrálását nem lehet a már meglevő tudományágak egyikétől sem várni. Ehhez egy új, kifejezetten *integrálási funkcióra* specializálódott biológiára van szükség, amely éppen ezen jellegénél fogva funkcionálna „organizátor-cent-rumként”. Erre a funkcióra különösen olyan témáknál van feltétlen szükség, amelyek csak komplex kutatással közelíthetők meg, mint pl. az onkogenezis vagy általában véve, minden *igazi* bioregulációs témánál. De kérdés, milyen tulajdonságokkal kell rendelkeznie e tudománynak, hogy integratív funkció-ját elláthassa?

2.2.2. Alapelve

Ennek megállapítására nem indulhatunk ki prekoncipiált ideákból, hanem csak a tudományok fejlődési törvényszerűségeinek és ezen belül a biológia tudományfejlődési státusának elemzéséből. Közismert, hogy minden faktuális tudományban először egy adatgyűjtő, leíró periódusnak kell lezajlani, és csak ezután lehet az így nyert eredményeket szűkebb vagy *szélesebb* területre érvényes törvényrendszer fogalmi keretében értelmezni. A biológia egy-egy területén ez a folyamat már hosszabb-rövidebb ideje elkezdődött. Legkézenfekvőbb példa erre a molekuláris biológia néven ismert irányzat. De ebben és az egyéb területek hasonló jelenségeinek „teoretizálódásában” is egy *partikuláris* és nemegyszer egy *másik* tudománytól kölcsön vett szempont érvényesül, és így eleve alkalmatlan, hogy az *egész* biológiára vonatkozóan integratív funkciót fejtsen ki 2.2.1.c.-ben adott értelemben. (A partikuláris és kölcsön vett szempontra a biofizika példája kínálkozik illusztrációnak. Egy nálunk eléggé általános vélemény szerint ugyanis „biofizika alatt értjük *biológiai kérdések fizikai szemlélettel* való tárgyalását” [12].)

Ahhoz, hogy a biológiai tudományok integrált összessége, tehát mint *egységes* tudomány eljusson fejlődésének magasabb szakaszába az ún. teoretikus periódusba, arra van szükség, hogy megtalálja a maga *autonóm, katexochen biológiai* nézőpontját és alapelveit. Egy erre felépített tudományág — az, amelyik a biológiai kérdéseket *biológiai* szemlélettel tárgyalja — lesz képes az egyes rész tudományok folyamatos integrálására azáltal, hogy *közös nyelvet* ad a Biológia jelenleg soknyelvű (s ezért kommunikáció zavarral is küzdő) országának. A Biológia-ország fellendülése akkor kezdődik majd el igazán, ha fiai *nemcsak* genetikaiul, biokémiaiul, morfológiaiul, biofizikaiul s ki tudja még hány „nyelven” és ezeken belül is hányféle „dialektusban” beszélnek, hanem *közös* anyanyelvükön: *biológiaiul is!*

Ennek a közös nyelvnek keresése olvasható ki 1.1.—1.5.-ben áttekintett szerzők műveiből, ide konvergálnak a bemutatott fejlődésvonalak és ilyen irányba mutatnak Jacob [16] és Crick [10] gondolatai is, akik pedig egy rész-terület specialistaiként kaptak Nobel-díjat.

2.2.3. Tárgya, módszere

De mi a valóságszféra, amit e közös nyelv kifejezni kíván? Vagy reálisra fordítva a metaforát: mi lenne a *tárgya* ennek az új biológiának? Azért is fontos ez a kérdés, mert a tárgy egyben a vizsgálati *módszert* is meghatározza, ami alapján aztán egy megfelelő elnevezést is lehetne találni számára. E kérdésre ehelyütt, miként ezt jelen írásunk alcíme is ígéri, csak a válasz *körvonalát* adjuk, két megközelítésben.

Első megközelítés: Gondoljunk vissza az „előjelekre”! A meglehetősen heterogén felszín mögött is fel lehet fedezni egy új tendenciát. Az élőlények közvetlen vagy műszeres érzékeléssel nem fogható és a különböző szétszedési módszerekkel meg nem közelíthető vonatkozásainak megragadására tett kísérletek ezek. Úgy is mondhatnánk még, hogy a felsorolt különböző próbálkozások az élők *organizált komplexitását* kerülgetik, célozgatják a maguk szűkebb vagy tágabb nézőpontja felől, de abban különbség nélkül, hogy ezt a komplexitást nem statikus darabjaira szedve, hanem vaamiféle *dinamikus egységben* felfogva próbálják megismerni.

Második megközelítés: 2.2.2. alapján azt mondhatjuk, hogy az eljövendő biológiai diszciplína az *organizmusokra* és csakis azokra *jellemző tér-időbeli*

relációkomplexummal, a tudományos empíriával megragadható bio-morfé mögötti materiális *bio-logoszs*szal (vagy latinosan: a „biologicum”-mal) foglalkozik. De mivel ez a valóságszféra velejében *relációs* jellegű, azért megközelítési eszköze sem lehet empirikus. A *reláció-struktúrák adekvát megismerését* olyan *intellektuális módszerektől* lehet csak várni, amelyeket gyűjtőnévvel elméleti vagy teoretikus módszereknek hívunk.

Összefoglalás

Ezek után már választ adhatunk a 2.1.-ben megfogalmazott kérdésre. A biológia jelenlegi helyzetét, jövőendő lehetőségeit és trendjeit elemezve megállapíthatjuk, hogy a biológia további haladása döntő mértékben attól függ, mennyire teremtyük meg egy olyan új diszciplínának *szervezeti, anyagi és erkölcsi* feltételeit, amelynek

- a) *speciális funkciója*: a biológia résztudományai közötti integráció előmozdítása;
- b) *alapelve*: katexochen biológiai nézőpont, amely egyben mint interdiszciplinális kommunikációs eszköz az integráció realizálásának is bázisa;
- c) *tárgya*: az autonóm biologicum;
- d) *módszere*: teoretikus;

és amely tudomány mindezek alapján: *elméleti biológiának* vagy sensu stricto et concreto (tehát nem gyűjtőnévként:) *biológiának* lenne nevezhető.

Hogy a fentiekben vázlatosan megadott ismérveket az elméleti biológiának milyen *konkrét konstrukciója* elégíti ki (és milyen nem), azt tanulmányunk második részében fogjuk megvizsgálni, kiteljesítve ezzel az I-ben feltett kérdésekre jelen írásunkban adott részleges válaszainkat.

IRODALOM

1. ÁDÁM GY. (1970). In: *Magyar Tudomány*, **15**, 795.
2. ASHBY, R. W. (1972) Bevezetés a kibernetikába. Akadémiai Kiadó, Bp. 1972. 14.
3. BAUER, E. (1935) Teoreticeszkaja biologia. Izdatyelsztvo V. I. E. M. Moszkva—Lenin-grád. Magyarul: Elméleti biológia. Akadémiai Kiadó, Bp. 1967.
4. BERTALANFFY, L. v. (1928) Kritische Theorie der Formbildung. Borntraeger, Berlin.
5. BERTALANFFY, L. v. (1932) Theoretische Biologie, Bd. I. Borntraeger, Berlin.
6. BERTALANFFY, L. v. (1951) General System Theory: A New Approach to Unity of Sciences. Human Biology, Vol. **23**, 303—361. Magyarul: Rendszerelmélet. Válogatott tanulmányok. Közgazdasági és Jogi Kiadó, Bp. 1969. 72. és 93.
7. Biofizika (1974). Szerkesztette: Ernst Jenő. Akadémiai Kiadó, Bp. 513.
8. BLADGEN, C. (1775) Experiments and observations in an heated room. *Philos. Trans. Roy. Soc. Lond.*, **65**, 111—123 and 484—494.
9. BLAUBERG, I. V., SZADOVSZKIJ, V. N., JUDIN, E. G. (1969) Szisztemnyije iszsledovanyija i obscsaja tyeoria szisztyem. In: Szisztyemnyije iszsledovanyija. Ezsegodnyik. Magyarul: Rendszerkutatás. Válogatott tanulmányok. Közgazdasági és Jogi Könyvkiadó, Bp. 1973, 53—84.
10. CRICK, F. (1970) Molecular Biology in the Year 2000. *Nature (Lond.)*, **228**, 613—615.
11. ELSASSER, W. M. (1966) Atom and Organism. A New Approach to Theoretical Biology. Princeton University Press, Princeton.
12. ERNST J. (1967) Bevezetés a biofizikába. Akadémiai Kiadó, Bp. 1967. 15.
13. FREY T., SZELEZSÁN J. (1973) Matematikai kibernetika. Akadémiai Kiadó, Bp. 1973. 59.
14. GOODWIN, B. C. (1963) Temporal Organization in Cells. A Dynamic Theory of Cellular Control Processes. Academic Press, London and New York.

15. HEINMETS, F. (1970) Quantitative Cellular Biology. An Approach to the Quantitative Analysis of the Life Processes. Marcel Dekker, Inc., New York.
16. JACOB, F. (1970) La logique du vivant. Une histoire de l'hérédité. Gallimard, Paris.
17. Journal of Theoretical Biology. Academic Press. London and New York.
18. KACSER, H. (1957) Some physico-chemical aspects of biological organisation. In: (35), 191—249.
19. KREMMETER, A. F. (1967) Möglichkeiten wissenschaftlichen Fragestellungen. *Forsch. u. Fortschr.*, **41**, 1—3.
20. LOTKA, A. J. (1925) Elements of Physical Biology. William and Wilkins Co., Baltimore.
21. LUGOSFALVI E. (1973) Fejlődés vagy „elhízás”? Tudománykritikai reflexiók. *Világosság*, **14**, 477—483.
22. Lásd: A Magyar Biofizikai Társaság Értesítője 4. füzet. 1972. 53.
23. MOROWITZ, H. J. (1965) The historical background. In: [38]. 20—35.
24. PASK, G. (1961) An Approach to Cybernetics. Hutchinson, London. 15.
25. RASHEVSKY, N. (1954) Topology and life: In search of general mathematical principles in biology and sociology. *Bull. Math. Biophys.*, **16**, 317—348.
26. RASHEVSKY, N. (1968) A Unified Approach to Biological and Social Organisms. In: Logic, Methodology and Philosophy of Science. Vol. III. Edited by B. Van Rootselaar. North-Holland Publ. Co. Amsterdam etc.
27. RICHTA, R., ŠULC, O. (1969) Forecasting and the Scientific and Technological Revolution. *Int. Soc. Sci. J.*, **21**, 563—573.
28. ROSEN, R. (1958) A relational theory of biological systems. *Bull. Math. Biophys.*, **20**, 245—260.
The representation of biological systems for the standpoint of the theory of categories. *Ibid.*: 317—341.
29. ROSEN, R. (1970) Dynamical System Theory in Biology. Vol. I. Wiley-Interscience, New York etc.
30. SCHAXEL, J. (1922) Grundzüge der Theorienbildung in der Biologie. G. Fischer, Jena.
31. SNELL, F. M. (1967) Progress in Theoretical Biology. Vol. I. Academic Press, New York and London
32. Theoretical Physics and Biology (Edited by M. Marois). Proceedings of the First International Conference on Theoretical Physics and Biology, Palais des Congrès, Versailles, 26—30 June 1967. North-Holland Publ. Co. Amsterdam etc. 1969.
33. TOKIN, B. P. (1965) Az elméleti biológia és Bauer Ervin munkássága. Akadémiai Kiadó, Bp. 29.
34. VOLTERRA, V. (1933) Leçons sur la Théorie mathématique de la Lutte pour la Vie. Gauthier-Villars, Paris.
35. WADDINGTON, C. H. (1957) The Strategy of the Genes. A Discussion of Some Aspects of Theoretical Biology. George Allen and Unwin Ltd., London.
36. WADDINGTON, C. H. (1968) Towards a Theoretical Biology. *Nature (Lond.)*, **218**, 525—527.
37. WADDINGTON, C. H.: Towards a Theoretical Biology Vol. I., II., III., IV. 1968., 1969., 1970., 1972. Aldine Publ. Co. Chicago.
38. WATERMAN, T. H., MOROWITZ, H. J. (1965) Theoretical and Mathematical Biology. Blaisdell Publ. Co., New York etc.
39. WIENER, N. (1948) Cybernetics or Control and Communication in the Animal and the Machine. The MIT Press and John Wiley and Sons, Inc., New York—London. Idézem: WIENER, N.: Válogatott tanulmányok. Gondolat, Bp. 1974. 51.
40. WOODGER, J. H. (1928) Biological Principles. A Critical Study. Routledge and Kegan Paul Ltd. London.
41. ZAMILOV, D. A., LISZÉJEV, I. K. (1972) Metodologiceszkije aszpektü i putyi formirovaniya teoreticeszkij biologiji. Kruglij sztol „Voproszov filozsofiji” i „zszurnala obszej biologiji”. Vopr. Filosz. 1972. No 3. 101—116. Lásd még Vopr. Filosz. 1972. No. 2. 61—74.

TOWARDS A THEORETICAL BIOLOGY

Analyzing the present state, future possibilities and trends of biology, we reached the conclusion, that for further development of biology it is decisive, whether we succeed in creating the organizational, financial and moral conditions of a new discipline, which has the special *function* of furthering the integration of different lines of research in biology. The *basic principle* of the new discipline is a par excellence biological point of view, which serves at the same time as a tool for interdisciplinary communication and is the basis of the realization of the integration, too. The *subject* of the discipline is autonomous biological entity. Its *method* is entirely conceptual and theoretical. This science may be called on ground of the above described criteria „theoretical biology”.

Present address:

Dr. E. Lugosfalvi
1082 BUDAPEST
Üllői-út 60—62

A SEJTOSZTÓDÁS SZABÁLYOZÁSA ENDOGÉN, FAJLAGOS INHIBÍTOROKKAL

BALÁZS ANDRÁS

MTA Kísérleti Orvostudományi Kutató Intézet, Budapest

Beérkezett: 1974. március 22-én

Kulcsszavak: sejtosztódás, citosztatikum, kalon, szabályozás, sejtciklus

A sejt-proliferáció szelektív gátlásának kidolgozására évtizedek óta foly-
nak kiterjedt elméleti és gyakorlati kutatások.

Az állatkísérletekben és klinikumban alkalmazott citosztatikumok túl-
nyomó többsége *exogén, testidegen* vegyület [75, 36, 120, 127]. Az orsómérgek
(colchicin, podofillin, Vinca alkaloidák), alkilezőszerek, antimetabolitok, anti-
biotikumok jelenleg a kóros sejtszaporodás szabályozásának nélkülözhetetlen
segédeszközei. Eredményes szelektív alkalmazásukat mégis több hátrányos
tulajdonságuk nehezíti:

- a) toxikus hatású citocid anyagok
- b) sejt-aspecifikus vegyületek, a ciklusban levő különböző típusú daga-
natos és normál sejteket egyaránt elpusztítják, amivel gyakran nehezen ki-
védhető „mellékhatásokat” okoznak és
- c) egy- vagy néhányszori alkalmazásuk többnyire erős rezisztencia ki-
alakulásához vezet.

Nehezen ellensúlyozhatók ezek a hátrányok, így felismerésükkel pár-
huzamosan új elvek és eljárások keresése indult meg. Köztük éppen napjaink-
ban fordul a figyelem az *endogén, természetes, specifikus ciklusgátló* vegyületek
irányába. A molekuláris citológia és a bioregulációs vizsgálatok gyors fejlődése
(s nem utolsósorban a gyakorlati igény) időszerűvé teszik az endogén ciklus-
gátlókra vonatkozó ismeretek összegezését és szintézisét.

A rendszerező munkát azonban nehezíti, hogy a meglevő adatok gyakran
egymástól *távoleső tudományterületek*, kutatási irányok részeredményei. Elmé-
leti alapjaik, vizsgálómódszereik, célkitűzéseik eltérők, amiért nehezen össze-
hasonlíthatók. A főbb területek:

- a) az embrionális morfogenetikai gátló faktorok kutatása,
- b) a sejtpopulációk növekedésének szabályozása negatív feed-back
mechanizmus útján. Ezen belül a dermatológiában az epidermális növekedés-
zavarok, a hematológiában a hemopoiezis szabályozása, az immunológiában
az immunszuppresszió és interferonkutatás. Elméleti alapjuk az antitemplát
[146] és a kalon [19] teória,
- c) a szövetkultúrák kontakt inhibíciójának vizsgálata,
- d) a gélkolóniák gátlófaktorainak (pl. balam G) [100] kutatása,
- e) a transzplantációs kísérletekben a sebgyógyulás gátlófaktora, a host-
versus-graft reakció szabályozása, exokolonizációs eljárások,

f) a differenciálódás és a stimulált DNS-szintézisben szereplő gátló-faktorok (a differenciálódási ciklusgátlók, iniciátor fehérjék, mitogén hormonok) vizsgálati területe,

g) a mikrobiális genetikában az operon-elméletnek a replikátorokra vonatkozó adatai,

h) az onkológiában a carcinogenezis mechanizmusában feltételezett és a daganat-terápiában alkalmazott endogén gátlófaktorok elemzése.

Az endogén ciklusgátlók adatainak az orvosbiológia e kutatási ágának ismeretanyagából való kiemelését és szintézisét még nem végezte el a szakirodalom.

Jelen munkánkban a főbb elvek és kísérleti eredmények összegezését tűztük célul.

Reális kiindulópontnak annak leszögezését tartjuk, hogy endogén, sejt-specifikus ciklusgátlót ez ideig még egyetlen esetben sem sikerült *kémiai*lag tisztán izolálni. *Létezésük, biológiai hatékonyságuk* ennek ellenére *kétségtelen tény*. Ilyen gátlóhatású és részben tisztított extraktumot állítottak elő *epidermisből* [21, 68, 60, 37, 44, 89], *faggyúmirigyből* [28], *bélhámából* [47, 18], *endometriumából* [144, 58], *granuloid sejtekből* [110, 111, 100, 101, 3, 119, 16], *erythroid sejtekből* [76, 84, 9], *lymphoid szövetekből* [98, 48, 80, 27, 62, 63], ezen belül külön T, ill. T + B lymphocytákból [72], *makrofágokból* [42, 11], kontakt inhibícióban levő *fibroblast* tenyészetekből [148, 116, 65, 61, 136], *melanocytákból* [96, 24, 26, 35], *májból* [115, 137, 143, 117, 141, 18], *veséből* [115, 121], *tiüdből* [123], *szemlencséből* [142] és az idős *ascites* folyadékból [30, 12, 13].

A hatótényezők elnevezése, kémiai összetétele és feltételezett hatásmechanizmusa többnyire különböző. Mégis, *közös sajátosságaik* révén egységes csoportba sorolhatók. Ezek a következők:

1. Biogén eredetű, természetes (fiziológias) ciklusszabályozó vegyületek.
2. Hatásuk sejt-specifikus; a szintetizáló- és célsejtek azonos típusúak.
3. A sejtciklust meghatározott fázisában csupán arretálják, de nem citocid hatásúak.
4. Faj-specifikus vegyületek.

Elméleti források

Célszerűtlen lenne felsorolnunk valamennyi elgondolást, amely a sejt-osztódás szabályozásában endogén inhibitorok közreműködését feltételezi. Csupán néhány, a kémiai és sejtbiológiai munkák előrehaladása szempontjából figyelemre méltó hipotézist (irányzatot) említünk.

Morfogenetikai gátlófaktorok. Az embriológia fejlődésmechanikai irányzata — az organizátorok és induktorok mellett — gyakran feltételezte inhibitorok közreműködését. Előállítottak pl. olyan agyi kivonatokat, amelyekkel a homológ neurális struktúrák kialakulását tudták gátolni [135]. A molekuláris biológiai módszerek fejlődése igazolta a korábbi elképzeléseket. Az embriogenezis korai és késői szakaszából egyaránt izoláltak specifikus gátlótényezőket. Így állították elő pl. az ún. vegetalizáló faktor inhibitorát, amely a *Triturus* gastrulában komplexet képez az induktorral, megakadályozva ezáltal a mezo- és entodermális szövetek differenciálódását [15]. Az embriogenezis

késői, 34. stádiumában levő Pleurodeles bélhámjának és májának mitodepresszióját viszont a homológ felnőtt szervek kivonatainak injiciálásával sikerült elérni [18]. Mindez arra mutat, hogy a morulától a teljes szöveti differenciálódásig az inhibitor-molekulák divergens fejlődése megy végbe. Főbb vonalait egy-másfél évtized múlva feltehetően már diagramatikusan is ábrázolni tudják majd.

A *sejtpopulációk növekedésszabályozása*. Embriológusok, fiziológusok és klinikusok régi problémája, hogy mi a test növekedésének limitáló tényezője és milyen faktor tartja fenn a folyamatosan megújuló sejtpopulációk egyensúlyát (steady state) [126, 133].

Weiss és Kavanau [146] elmélete szerint a *templátok* (T) és *antitemplátok* (AT) aránya szabályozza a növekedés mértékét. A T-ok intracelluláris, sejtspecifikus anyagok, melyeknek „katalitikus” hatására a generatív sejt-tömeg nő. Antagonistái a szabadon diffundáló, ugyancsak specifikus AT-ok, amelyek negatív visszacsatolás útján blokkolják a T-okat. Az AT és T komplementer vegyületek; az AT-ok folyamatosan termelődnek és degradálódnak. Szervek (sejttömeg) részleges eltávolításakor az AT mennyisége redukálódik, a T/AT hányados nő. Sejtinfúzió vagy implantáció ellentétes hatású.

Az antitemplát elméletre épül, azt egészíti ki a *kalon*-teória. (Angolul: chalone = mérsékel, relaxál; a görög eredetiből a helyes magyar átírás: kalon.) Létezésüket szinte egy időben és egymástól függetlenül tételezték fel és mutatták ki kísérletesen az epidermisben [21, 68] Bullough és Laurence, ill. Iversen és mtsai. A kalon a regulátorok olyan csoportja, amely a producens sejtekből a véráram vagy diffúzió útján jut el a célszervekbe (sejtekbe) és azok aktivítását specifikusan csökkenti. A sejtosztódások diurnális ciklusát vizsgálva Bullough és Laurence [21] feltételezték, hogy a kalonok lényeges tulajdonsága a hormon-függés: gátlóhatásukat az adrenalin és hydrocortison együttes adása felerősíti. Mások, pl. Elgjo [38] ezt megkérdőjelezték. A kalon kettős molekula, amelyet egy effektor- és egy szöveti-gén produkál; hatását a sejtciklus „dichofázisában” fejti ki. Az elmélet legteljesebb kidolgozása Bullough könyvében [19] olvasható, az utóbbi évek kísérletes eredményeit pedig az I. Kalon Symposium kiadványa (1973) foglalja össze.

Operon-elmélet — a replikátor inaktiválódása. Bár nem eukaryotákon, hanem a sokkal egyszerűbb és homogénebb mikroorganizmusokon végezték az alapkísérleteket, mégis számos értékes analógiát nyújt az operon-elmélet több vonatkozása. A *represszorok* létezését nem a proliferációval (autoszintézis), hanem a heteroszintetikus funkciókkal kapcsolatosan bizonyították. Ilyenek voltak a lac-operon represszora [69, 70, 52], a λ -fág represszor [105], az arg-R regulátor gén által termelt represszor [140].

Valószínű, hogy az autoszintetikus funkciók hasonló szabályozás alatt állnak. Jacob és Monod [70] *replikátornak* nevezték a DNS molekulának azt a pontját, ahol a DNS szintézis megindul; operonjának az egész kromoszómát tekintették. A represszió közvetlenül, a transzkripció szintjén, de közvetve, translációs gátlásként is érvényesülhet [52, 17, 140]. A replikátor feltehetően bonyolultabb szerkezetű, mint régebben gondolták. Az eddig vizsgált operonok olyan DNS szakaszok, amelyeket 20–100 szimmetrikus bázis-pár szekvencia alkot [88]; a jobb és bal szekvencia összetétele nem teljesen azonos. Lényeges, hogy egyetlen operátor egynél több represszor molekulát képes megkötni. A represszorfehérje szignáljának „felismerése” az operátor (replikátor) primer kötődési helyének funkciója.

A stimulált DNS-szintézis és a statikus sejtek osztódásképtelensége. Az anti-templát, kalon és operon elméletek ismeretében megközelíthetővé vált az osztódás-szabályozás egy következő szintje is. A kalon elmélet arra ad magyarázatot, hogy az osztódásra (ciklusba lépésre) képes megújuló és expandáló populációk *á t m e n e t i l e g* hogyan függesztik fel proliferációjukat. Nyitott kérdés maradt viszont, hogy a statikus populációk és a megújuló populációk végsejtjei miért vesztették el — mint egy évtizede még hitték — *v é g l e g e s e n* osztódási potenciájukat. Régebben úgy képzelték, hogy a differenciáltság (neuritek, dendritek, miofibrillumok stb.), ill. a funkcionális molekulák (hemoglobin, aktomiozin, keratin stb.) eleve kizárják e sejtek osztódásának lehetőségét. E hiedelmet cáfolták meg az ún. stimulált DNS-szintézis példái, amelyeket az utolsó másfél évtizedben végrehajtott ragyogó kísérletek prezentáltak [7, 55, 2]. Bebizonyosodott, hogy a Bullough [19] által „pusztuló”-nak (dying) nevezett sejtek csak homeosztatis viszonyok közt nem osztódnak. Stimuláció (sejtfúzió, sértés, mitogén ágensek) hatására azonban magvas vörös vérsejtek, harántcsíkolt izomsejtek, neuronok is ciklusba vihetőek, osztódásra készíthetők. Akkor hát mi tartja őket a heteroszintetikus fázisban?

Differenciálódó myeloid sejtek ultrastrukturális és citokémiai paramétereinek vizsgálata alapján a következő hipotézist alakítottuk ki [2, 3]: A szomatikus sejtek génjei — a differenciálódás és sejtosztódás korrelációja szempontjából — három nagyobb csoportba sorolhatók: *a)* Az autoszintetikus funkciókat vezérlő (AS)-, *b)* a heteroszintetikus működést irányító (HS)- és *c)* az önfenntartó funkciók (terminális oxidáció, tápanyagfelvétel stb.) információját tároló (SM = self maintaining) gének. A fiatal autoszintetikus sejtekben csak az AS- és SM-gének aktívak. A differenciálódás többnyire induktív inger (HS-induktor: pl. a csontvelőben a hemopoietinek) hatására indul meg. A HS-gének fokozatosan aktiválódnak és megkezdődik a specifikus fehérjék szintézise. Köztes prekurzorokban az AS- és HS-gének még egyaránt jelentős templát aktivitást fejtenek ki (pl. promyelocitákban és myelocitákban parallel megy végbe a DNS szintézis és a granulogenezis). A HS-génekkal rendszerint párhuzamosan aktiválódik az AS-regulátor-gén és sejtspecifikus represszort (DCI = differenciálódási ciklus inhibitor) termel. A represszor fokozatosan inaktíválja az AS-operátort, ami az autoszintetikus funkciók redukciójához vezet. Amikor a differenciálódás mértéke és a DCI koncentrációja meghalad egy küszöbértéket (a myeloid sorban: metamyelocita), az egész AS-operon inaktíválódik és a végsejt (granulocita, neuron, izomsejt stb.) osztódásképtelenné válik.

Felfogásunk szerint a stimulált DNS-szintézis eseteiben a DCI derepressziója megy végbe.

A kalon és a DCI biológiai, szabályozási funkciója eltér. A kalon az autoszintetikus sejtek produktions rátáját állítja be. A DCI viszont (a differenciált sejtek autoszintetikus génjeinek teljes repressziójával) a specifikus funkciók maximális kifejtését teszi lehetővé.

In vitro rendszerekben észlelt inhibitorok. Régóta ismert tény, hogy monolayerben növvő diploid sejttenyészetek az ún. telítési sűrűség elérése után beszüntetik proliferációjukat. A sejtosztódás kontakt inhibíciójának magyarázatát a médium „kimerülésében”, ill. toxikus vegyületek felhalmozódásában keresték. Friss szérum hozzáadására [134] a kontakt gátlás megszűnik. Ennek az ún. szérum stimuláló faktor nem lehet egyedüli kiváltója, mert szérum-

mentes közegcsere is kiváltja a DNS és RNS szintézis 70%-os növekedését [148]. Egér 3T3 sejtek tenyésztésében olyan specifikus gátló faktort mutattak ki, amely a homológ sejtek nukleinsav szintézisét erősen gátolta, HeLa vagy SV-61-et nem. Egzakt kísérletes munkában elemezte egér 3T6 fibroblast kultúrák proliferációját Salas és Green [115]. Cellulóz oszlopon végzett szétválasztással kimutatták, hogy a kontakt inhibícióban levő sejtekből két olyan DNS-hez kötött fehérje izolálható (P1 és P2), amely az exponenciálisan növekvőben csak nagyon kis mennyiségben van jelen. Az erősen osztódó sejtek viszont egy stimuláló hatású (P6) proteint tartalmaznak. Friss szérum hozzáadására a kontakt-gátolt kultúrák P1 maximuma 6—16 óra alatt eltűnik. Diploid emberi fibroblastok konfluens sejteiből, ill. azok tenyészfolyadékából ugyancsak előállítottak olyan inhibitor [65], amely WI-38 sejtvonal ^3H -thymidin beépülését csökkentette, de a stimulált lymphocyták és HeLa sejtek DNS szintézisét nem befolyásolta. A hatóanyagot a szerzők fibroblast-kalonnak tekintik. Emlős állatból származó tisztított sialoprotein a „kalon” gátló hatását mérsékli; feltételezik, hogy kompetitíve ugyanahhoz a receptorhoz kötődnek. A mitogén hatású szérumfehérjét „anti-kalon”-nak nevezik [64]. Kérdés hogy a két, egymástól függetlenül dolgozó kutatócsoport által izolált gátló frakciók (P1, P2-fibroblast kalon, ill. P6-antikalon) azonosak-e? (A független munkát bizonyítja, hogy a Houck és mtsai nem idézik Salas és Green [116] két évvel korábban, ugyancsak a Nature New Biol.-ban megjelent közleményét.) A stimuláció és gátlás mechanizmusának értelmezéséhez fontos megállapítás, hogy médiumcserénél már 30 perc múlva megnő a fibroblastok savas magfehérjéinek koncentrációja [136].

A szövettenyészetekkel sokban analóg folyamat játszódik le *ascites tumorokban* [30, 12, 13]. A log-fázis után telítettségi, stacioner fázis lép fel, mégpedig a sejtekben, ill. ascites-folyadékban felhalmozódó specifikus inhibitor hatására.

Érdekes és egyelőre hézagosan magyarázott jelenség az ún. *gél-kolóniák* kialakulásának gátlása. Ismeretes, hogy myeloid törzssejtekből lágy agar kultúrában granulocitákból és/vagy makrofágokból álló kolóniák képződnek. A proliferáció feltétele a többnyire egér embrió szekundér sejteiből álló ún. kondicionált médium és az MGI, egy fehérje természetű induktor jelenléte [43]. Ha a tápláló rétegben (feeder layer) peritoneális granulocitákat [100, 95] szuszpendálnak, azok meggátolják a kolóniaképződést. A granulocita-inhibitor nem dializálható, a makrofág áthatol a feeder layer felett elhelyezett dializáló hártán. A gátlófaktorok specifikusát egyelőre nem tisztázták megnyugtatóan; a *balam G*-ről pl. azt tudjuk, hogy a G és M kolóniák képzését egyaránt gátolja, amíg pl. a vörös vértetek hatástalanok.

Az *in vivo*—*in vitro* közti átmenet példái a *diffúziós kamrában* végzett gátlási kísérletek. Érdekes módon, a gél-kolóniához hasonlóan a csontvelő kiindulási anyagból itt is csupán a myeloid és makrofág populációk maradnak fenn, míg az erythroid, megakaryocitoid és lymphoid sejtvonalak szelektálódnak [10]. ^3H -thymidin beépülésüket a peritoneálisan adagolt granulocita, ill. makrofág extraktum csökkenti [11], azonban a gél-kultúráktól eltérően diffúziós kamrában a granulocita kivonat sejt-specifikusan csak a myeloid prekurzorokra hat [77].

Regeneráció, transzplantáció, immunitás és a cikluszgátlók. Ugyancsak terjedelmes és régibb keletű a cikluszgátlóknak a helyreállító folyamatokban vitt szerepét tárgyaló irodalom. Csupán néhány kiragadott adatot említünk.

Glinos és Gey már 1952-ben arra a következtetésre jutottak, hogy a parciális hepatektómiánál fellépő osztódási stimuláció fajlagos inhibitorok inaktiválására vezethető vissza. Subtotális nephrektómiában, ill. részleges májeltávolításnál [115] homológ szerv-macerátumok i. p. beadásával a regenerációt lassítani és a mitózis-indexet csökkenteni tudták. Patkány szérumból olyan máj-növekedésgátló frakciót izoláltak [125], amelynek mennyisége parciális hepatektómiát követően csökkent. A szabályozásban specifikus inhibitorok és aspecifikus serkentők (pl. fetuin) egyaránt szerepet játszanak [117]. A fajlagos gátlófaktor részleges kémiai tisztítása is megtörtént; ugyanakkor a májból több aspecifikus toxikus inhibitor is kimutattak [6, 143].

A tárgyalt endogén inhibitorok a sejteiklus anyagcseréjét közvetlenül befolyásolják. Mégis, különösen a lymphoid gátlófaktorok izolálásánál, újra és újra felmerült az indirekt, immunközvetítéssel létrejövő (xenogén) mechanizmus lehetősége. Ennek egyik cáfolata [62], hogy beltenyésztett Fisher patkányok nyirokcsomó- és lépkiwonata gátolja a syngén lymphocytá tenyészetek proliferációját. Ugyanakkor sikerült bebizonyítani, hogy az alkoholos fracionálással, kromatográfiával, elektroforézissel tisztított lymphoid kivonatok a DNS szintézis és osztódás gátlásán túl *immunszuppresszív* hatásúak. Meggátolják a lymphocyták immunreakciójaként létrejövő blastoid transzformációt, meghosszabbítják allogén bőrimplantátumok túlélését, a graft-versus-host reakciót és más immunbiológiai folyamatokat [73, 74, 50, 32].

Stimulátor-inhibitor antagonizmus — a retin és a promin. Bioenergetikai megfontolásokból kiindulva kezdte thymuson végzett extrakciós vizsgálatait Szent-Györgyi [129]. Tesztobjektumként ascitest, sarcomát, spontán emlőtumort használva, kivonataival felváltva gátló és serkentő hatást ért el. Ebből arra a fontos következtetésre jutott [132, 56], hogy két egymáshoz hasonló összetételű és mólsúlyú, antagonista hatóanyag párhuzamos jelenlétéről van szó. A retin és a promin, amelyeket aortából, izomból, ínből, vizelethből is kivontak, nem specifikus hatású komponensek; sőt a retin HeLa és KB daganatsejt-kultúrákra toxikusan hatott [130]. Mégis, két körülmény miatt nagy fontosságú, hogy elemezzük: *a)* mert jó modellje a sejt-aspecifikus cikluszgátlók típusának és *b)* mert a sejtosztódás szabályozásában nem egyoldalúan „inhibitor szemléletű”, hanem a két faktor kölcsönhatására építi elgondolásait. Tyihák [138] feltételezi, hogy a retin metil-arginin származék, a promin pedig ϵ -N-metilezett lizinnel rokon vegyület, mivel viselkedésük erősen savas közegben és papírkromatográfiás elválasztásnál hasonló, továbbá, mert a retin és a metilargininek egyaránt alkáliérzékenyek. Az ϵ -N-metilezett lizinekről bebizonyították [128], hogy serkentik, a metilargininekről [139], hogy gátolják a tumorsejtek proliferációját. Később Szent-Györgyi és mts. [131] arra következtettek, hogy a retin ketoaldehid (glioxál származék), amely szubsztrát-enzim kapcsolatban áll a prominnal (glioxaláz).

Carcinogenezis és daganat-terápia. Az onkológiában az endogén inhibitorok átgondoltabb kísérletes vizsgálata csak az utóbbi években indult meg. Ennek egyik elméleti oka az volt, hogy a daganatsejtek féktelen proliferációs, transzformálódó és metasztatizáló készségét ismerve úgy vélték, hogy azok nincsenek alávetve a normál növekedést szabályozó folyamatoknak; tumorokban nincs „öngátlás” [106].

Később új adatok ismeretében revideálták az álláspontot [30, 66] és megállapították, hogy bizonyos tumorokon érvényesül a „specifikus homológ gátlás”. Ilyen megfigyelés volt pl., hogy *a)* transzplantábilis hepatómák átül-

tetésük korai szakaszában (1—4 generáció) reagálnak a parciális hepatektómiára: felgyorsul növekedésük, RNS és DNS szintézisük, b) a solid tumorok többsége nem exponenciálisan, hanem a Gompertz-formula szerint nő, c) sebészi beavatkozásoknál, lézerkezelésnél rekurrens tumornövekedés lép fel, d) a hormon-dependens daganatok egy ideig a dependens fázisban maradnak, e) más tumorok nyugalmi periódusban stagnálhatnak, végül f) ha ritkán is, de ma már jól dokumentáltak a spontán regresszió példái.

Bizonyítékként sorra írtak le olyan kísérleteket, amikor normál sejtek infúziója vagy azok extraktumai gátolták a daganatos proliferációt. Az esetek egy részében *in vitro* tenyésztett sejteken érték el sejtspecifikus mitodepressziót vagy a ^3H -thymidin beépülés csökkenését: humán krónikus myeloid leukémián (CML) [104], patkány chloroleukémián [112, 3], nyúl Vx2 epidermális tumoron és hörcsög melanomán [23, 26], HeLa tenyészeteken [144, 58], akut myeloid leukémiában [71], lymphoma túlélő kultúrán [27] stb. De szaporodtak az eredményes *in vivo* kísérletek is. A fehérvérsejt-infúzió jó, terápiás hatású volt emberi lymphoid leukémiában és CML-ben [34, 104]. Extraktumokkal proliferáció-gátlást vagy teljes repressziót értek el Vx2-es epidermális tumorban, chloromában és kétféle melanomában [24, 25, 112, 113], Ehrlich ascites tumoron [30] és plazmocytomás ascitesen [12].

Iversen [66] az addig végzett terápiás munkákat értékelve, indokoltan óvott az egyes kutatóknál tapasztalt túlzott derűlátástól. Rámutatott, hogy (egyelőre) csak az *in vitro* és transzplantábilis tumorokon érték el eredményt. Spontán daganatok esetében, ahol fokozott a malignus transzformáció, infiltráció és metasztázis, valószínűtlen a sikeres extraktumterápia. Ennél realisabbnak tartja az endogén inhibitorok szerepét a karcinogenezis mechanizmusában.

A *karcinogenezis* kutatásában több oldalról felmerült a lehetséges inhibitor-funkció. Már évtizedekkel ezelőtt feltételezték [118], hogy a karcinogén vegyületek károsító hatása szövetspecifikus növekedésszabályozó fehérjékkel kapcsolatos. Az ún. H-fehérjékhez kötődnek [124], amelyek ezáltal eliminálódnak. Később kimutatták [46], hogy a H-protein frakciók reverzibilisen gátolják szövettenyészetek proliferációját, bár a belőle kimutatott hatóanyag, a máj-argináz kevéssé specifikusnak tűnik [59]. Volm és mts.-ának [143] viszont ötletes kísérletsorozatban sikerült a máj specifikus inhibitorát izolálni gyorsan ható karcinogénnel, a dietilnitrozaminnal történt előkezeléssel.

Más irányú kutatásokban is kimutatták, hogy a daganatok inhibitor-tartalma alacsonyabb, mint a homotyp normál sejteké. Már Craddock [34] észlelte, hogy az infundált leukémiás sejtek (AML, CML, CLL) gátló hatása kisebb, mint a normálké. A myeloid leukémiás sejtek inhibitor-tartalmát a normál 1/10—1/40-ére becsülik [112, 101]. Magunk is tapasztaltuk [14], hogy a Gál-féle myeloblastos ascites sejtek többszörös tömege szükséges azonos mennyiségű inhibitor nyeréséhez, mint peritoneális granulociták feldolgozása. Feltételezik, hogy a psoriasist is defektív kalon mechanizmus okozza [38], mert a parakeratotikus és keratinizált sejtek nem tartalmaznak mérhető mennyiségű gátlófaktort.

A kérdés „csupán” az, miért ilyen alacsony a daganatsejtek inhibitor-tartalma? Rytömaa és Kiviniemi [109] különböző származású, ill. előkezelt szérumok gátlóhatását vizsgálták csontvelő-kultúrákon. Azt tapasztalták, hogy a chloroleukémiás patkányok széruma erősebb gátlást okozott, mint az egészségeseké. Ebből arra következtettek, hogy az eredetileg normál mennyi-

ségű inhibitor, valamilyen elsődleges membránelváltozás miatt, kidiffundált az extracelluláris térbe. Azóta még nem publikáltak olyan kísérleteket, amelyekből kiderülhetne, hogy az eredeti vizsgálat reprodukálható, ha igen, a szérumban erősebb gátlóhatását valóban a specifikus ciklusgátló magasabb koncentrációja okozza-e (nem pedig aspecifikus vagy toxikus faktorok). Végül tisztázásra szorul az is, hogy az inhibitoráramlás miért csak cellulifugális és miért nem történik meg a kalonoknál feltételezett reszorpció? Ellentétesen értelmezett adatok is napvilágot láttak, így az a megfigyelés [104], hogy szemben a normál granulocyták felülúszójával, a CML-é nem gátolja, hanem stimulálja a ^3H -thymidin beépülését.

Más adatok arra mutatnak, hogy a daganatsejteknel nem visszacsatolási, hanem intracelluláris szabályozási zavar az elsődleges. A leukémiák egyik fő jellemzője a differenciálódás elmaradása. Így, felfogásunk szerint (lásd 56. oldal), a differenciálódással párhuzamosan nem is aktiválódhat bennük az az AS gén, amelyik az inhibitor (DCI) megfelelő szintű produkcióját vezérli.

Áttekintve az elméleti forrásmunkákat, egymástól távoli tudományterületeken is találkozunk az endogén ciklusgátlók feltételezésével. Közülük ma kétségtelenül a kalonelmélet irodalma a legterjedelmesebb. Bullough és Iversen nagy érdeme, hogy a kalonkutatások koncentrációjával a természetes, endogén mitózisgátlók alkalmazására terelték a figyelmet. Ugyanakkor fennáll az elmélet túlzott kiterjesztésének, az egyoldalúság veszélye is. Számos olyan kivonatot, faktort neveznek (és főleg tekintenek) kalonnak, amelyről a kritériumok egy része, pl. a diffuzibilitás, sejtspecifikus hatás vagy a hormonfüggés nem bizonyított. Ezáltal a kutatók figyelme az (extracelluláris eredetű) feed-back gátlás irányába fordul, és elesik az olyan fontos egyéb lehetőségek mérlegelése, mint az intracelluláris vagy az aspecifikus gátlás, a stimulatorok (induktorok) és az inhibitor-induktor kompetíció. Utóbbiaknak, a retin-promin antagonizmusnak Szent-Györgyi [130], mint láttuk, komoly jelentőséget tulajdonít.

Vizes kivonatokban, alkoholos precipitátumokban, durva filtrátumokban fenti hatások erősíthetők, gyengíthetők vagy elfedhetők egymást. Ezért is egyik fő kutatási feladat az inhibitorok kémiaiilag tisztább alakban való előállítása; amit viszont akadályoz, ha az izolálás főbb lépései során nem tisztázunk kellőképpen sejtbioológiai hatásmechanizmusukat. Így *circulus vitiosus* áll elő, mert heterogén összetételű preparátummal nehezen határozható meg a biológiai hatás mechanizmusa.

A kutatás jelenlegi szakaszában ezért — véleményünk szerint — az egyetlen racionális eljárás az, hogy az adott inhibitor vizsgálatának kezdeti szakaszában függetlenítjük magunkat a nomenklatúrától és az elmélettől. Csak a kémiai és biológiai paraméterek közelítő ismeretében vállalható, hogy a megfelelő kritériumok alapján a gátlófaktort besoroljuk egyik vagy másik hatócsoportha.

Ezért a továbbiakban az endogén ciklusgátlókat nem vélt teoretikus hovatartozóságuk, hanem sejtbioológiai paramétereik alapján elemezzük.

A szabályozás sejtbioológiai mechanizmusa

Az általunk tárgyalt inhibitorok mind *biogén* vegyületek (extraktumok). A természetes, de testidegen hatóanyagoktól (pl. Vinca alkaloidák) való elkülönítésül emeljük ki endogén eredetüket. Azonban még az endogén gátló-

tényezők egy részét is ki kell rekeszteniünk vizsgálódásunk köréből. Így az anyagesere bomlástermékei, az ionmilió és cirkuláció hirtelen vagy kóros változásai befolyásolják ugyan a sejtek proliferációját, de esetlegesen és nem fajlagosak. Indokolt tehát a sejtspecifitás figyelembevétele; csakis az ilyen osztódásszabályozás biztosíthatja a szervezet szelektív alkalmazkodását.

A kutatások jelenlegi szakaszában az egyik legfőbb metodológiai gond, hogy a rendelkezésre álló extraktumok a fajlagos inhibitor *mellett* aspecifikus és toxikus gátlófaktorokat, bontó enzimeket, induktorokat, stimulátorokat is tartalmaznak. Szent-Györgyi [132, 130] írja, hogy retin-promin vizsgálatainak kezdő szakaszában látszólag azonos extraktumot alkalmazva egyszer gátló-, másszor serkentő hatást tapasztaltak. Az aspecifikus, kompetitív és inaktíváló tényezők figyelmen kívül hagyása a téves következtetések fő forrása. A rendelkezésre álló irodalom áttekintésekor ezért különös gondossággal kell megvizsgálunk az izolálási és tesztelési módszerek alkalmasságát.

Elvileg az endogén inhibitorok vizsgálatára kétféle lehetőség van: a) a gátlófaktor vagy az őt termelő sejtek eltávolítása, ill. inaktíválása; ekkor a rendszer proliferációja fokozódik; vagy b) extraktum készítése és hozzáadása olyan populációkhoz, amelyeknek proliferációs aktivitása ezáltal csökkenni fog. Gyakorlati okok miatt a vizsgálatok többségét a második elv alapján végezték. A *tesztrendszerek* változatosak: sejt- és szövetkultúrákban, gélkolóniákban, diffúziós kamrákban tenyésztett anyag vagy in vivo rendszerek proliferációjának vizsgálata. A nyugalmi állapotokon kívül mesterségesen kiváltott sejtziporodást is alkalmaztak, pl. phytohaemagglutininrel stimulált lymphocytá kultúrákat [98, 62], részleges májeltávolítást, szubtotális nephrectomiát [115, 141] stb. A *sejtziporodás regisztrálására* eddig főként a mitotikus index (MI) és a DNS szintézis (a ^3H -thymidin beépülés autoradiográfiás vagy szcintillográfiás) mérését használták fel. A mérőmódszerek csekély száma, a vizsgált célsejtek gyakori heterogenitása és aszinkronitása erősen beszűkítik a sejtbioológiai következtetések és kémiai tisztítás lehetőségeit. Így pl. a granuloid inhibitor csontvelő kultúrán történő tesztelésekor a ^3H -thymidin-index mindössze 20–25%-kal csökken [110, 111, 101, 14]. Ha a heterogén csontvelősejtek helyett a steril gyulladásokor összegyűlő peritoneális granulocyták specifikus aktivitását mérik [119], a gátlás némileg jobban észlelhető. A csontvelő MI csökkenése még kifejezettebb, 50–60% [110, 3], azonban a magas szórásértékek és körülményes kivitelezhetőség miatt kémiai sorozatvizsgálatoknál nehezen alkalmazható. Homogén populációknál kedvezőbb a helyzet, pl. a T-lymphocyták kivonatának teszteléséhez használt in vitro rendszerben [72] 95%-os gátlás érhető el, szcintillációs technikával mérve.

A sejtspecifikus hatás

A specifikus hatású ciklusgátlók előállításának egyik akadály, hogy a kiindulási anyag citológiaiilag heterogén, a sejtípusokat előzetesen nem szeparálták. Gyakori, hogy egész vese-, tüdő-, máj- vagy bőrdarabkákból készítenek extraktumot. Az elsőként preparált „epidermális kalon”-ról [21, 60, 142] kimutatták, hogy az epidermisen kívül a gingiva, a szaruhártya, az előgyomor és a nyelőcső hámlósejtje is mitodepresszív hatással van. Megfelelő tisztítás után azonban alig befolyásolja a vékonybél kriptáinak és a melanocyták MI-ét; utóbbiaknak külön specifikus inhibitorai vannak [44, 35]. Maga az epidermális kalon sem egységes anyag; bebizonyosodott, hogy a bazális,

ill. keratinizált réteg fizikokémiailag és támadáspontjában eltérő gátlófaktort tartalmaz [40, 41, 42, 89]. Igen fontos tehát a célsejteken kívül a szintézis helyét is ismerni. Ma erről még keveset tudunk. A kalonelmélet szerint minden sejt termel inhibítort, csupán a sejthártyájuk permeabilitás-különbségei okoznak koncentráció eltéréseket [112, 27]. Véleményünk szerint [2] a megfelelő (HS-) gének expresszivitása csak a differenciált sejtekben éri el azt a fokot, amely intenzív represszor-szintézist biztosít. Az inhibítortermelés egyik feltétele a sejtek kielégítő funkcionálása [115], mert pl. az ureter lekötése után készített extraktum elvesztette osztódásgátló hatását.

A sejtspecifikus gátlás ellenőrzésében fontos a *standard kiegészítő kultúrák* alkalmazása. Ilyeneknek bizonyultak az embrionális májtenyészetek, a 3H6 és WI-38 fibroblast kultúrák, túlélő egér thymocita szuszpenziók, HeLa és ascites tenyészetek. *In vivo* alkalmazásnál kísérleteinkben az i. p. adott granulocytakivonat a csontvelőben 60%-os mitodepressziót okozott, míg a thymus, nyirokcsomó, here MI-e nem változott szignifikánsan.

Sejt-aspecifikus tényezők felismerését segíti elő a vitalitási tesztek (többnyire trypankék, pl. [62]) alkalmazása és a toxicitás ellenőrzése baktériumtenyészeteken (*Lactobacillus*, *Escherichia*; [6]).

Aspecifikus inhibítorok

A fajlagos cikluszgátlók alaposabb izolálási kísérletei során mindannyiszor kitűnik, hogy milyen sok aspecifikus átfedéssel, ill. zavaró mellékhatással kell számolnunk. Paukovits [101] Sephadex G-25-ös oszlopkromatográfiával borjú szérumából csupán a 2.000–4.000 mólsúlytartományból hat olyan frakciót állított elő, amely patkány csontvelő DNS szintézisét gátolta. Amikor viszont az extraktumot patkány peritoneális granulocytákból izolálta, mindössze egy, $V_e/V_o = 2.63$ elúciós térfogatú erősen gátló frakcióhoz jutott. Őt frakció tehát feltehetően aspecifikus, esetleg toxikus volt. Nyilvánvaló, hogy a 2.000-nél alacsonyabb és 4.000-nél magasabb mólsúlytartományok elemzése ezt a számot még tovább fogja növelni.

A *szérum* — amely az *in vitro* teszteknek is állandó közege — az aspecifikus gátlófaktorok „tárháza”. Kimutatták, hogy friss borjúszérum a C3H2K egér sejtvonalban átmeneti mitodepressziót okoz [149]. Az emberi plazma alfa-globulin frakciója megakadályozza a lymphocyták blasztos transzformációját, DNS szintézisét és osztódását [33]. Antivirális hatásán kívül aspecifikus osztódásgátlók az *interferonok* is. Amnionsejtek tápmédiumában, szérumban, agyban indukált interferonok *in vitro* hatékonysága ismeretes [83]. Átfedő hatásuk felismerését nehezíti, hogy a specifikus cikluszgátlók zöméhez hasonlóan termolabilisak, tripszinérzékenyek; viszont velük szemben fajspecifikus természetűek. Valószínűleg a DNS szintézis rátáját csökkentik [108], bár *in vivo* májregenerációs kísérletben a szemcseszámon kívül a jelölődési index (LI) csökkenését is kimutatták [45]. Egyéb szerves és szervetlen mitodepresszorokkal is számolnunk kell, pl. minden olyan faktorról, amely a közeget *hipertóniássá* teheti [147].

E nehézségek ellenére a fajlagos és aspecifikus inhibítorok sikeres szétválasztásának több példája ismeretes. Lasalvia és mtsai [80] humán vérből és marhalépből állítottak elő lymphoid inhibítorokat. Mindkét anyag azonos alkoholos frakcióban (F3) tartalmazta a specifikus gátlófaktort. A lépextraktum aktívabb volt, amit azonban egy eltávolítható szennyezés okozott.

Houck és mts. [62] membránszűréssel több frakciót készítettek, közülük a 30 000—50 000 ms. közötti nem, az 50 000-en felüliek erősen citotoxikusnak bizonyultak, 95—99%-os gátlás mellett. A mennyiségi viszonyok egy példája: 500 µg/ml tisztított (30—50 000 ms.) preparátum ugyancsak gátol, de nem citotoxikus [63]. Mások [87, 86] normál és CML-ás lépből alacsony, 1000 mólsúly körüli aspecifikus, citotoxikus faktort — feltehetően peptid vagy glikopeptidet — izoláltak, amely az RNS szintézist gátolta és másodlagosan az osztódásokat és sejtszámot is csökkentette. Ez bizonyos tulajdonságaiban emlékeztet a retinre [131], amit azonban alfa-ketoaldehidnek tartanak, kisebb mólsúlyú, és az SH-gyökökkel való reakciókészségük alapján primér fehérje-gátlónak vélnek. — A májból, amelyben nyolc toxikus faktort mutattak ki [6], Volm és mtsai [143] egy carcinogénnel leköthető specifikus gátlóanyagot izoláltak.

Végeredményben az inhibitorokat három nagyobb csoportba sorolhatjuk: a) specifikus, b) aspecifikus, de fiziológiás és c) aspecifikus, toxikus faktorokra.

Induktorok, stimulátorok

Leukapheresises szérumból egy olyan 30 000 ms. körüli frakciót állítottak elő [110], amely a csontvelősejtek osztódását nem gátolta, hanem serkentette. Az „anti-kalon”-ok ennek ellenére feledésbe merültek az évek folyamán, és a negatív feed-back mechanizmus vizsgálata került előtérbe. Tumanishvili és mtsai [137] ezért bírálták a kalonelméletet, kifejtve, hogy a mitóizisszabályozás gátlás és stimuláció kölcsönhatásának eredője. Hasonló volt az operátor elmélet felfogása [69, 70]: a mikrobiális induktor kis molekula, amely a represszort lekötve aktiválja az operátort. Az embriológiában is közismert az induktorok jelentősége [135], pl. a már említett vegetalizáló faktoré [15]. A gélkolóniák fehérjetermészetű MGI-je (= makrofág-granulocita-induktor) közvetlenül a differenciálódást és csak közvetve a proliferációt szabályozza [43]. A retin antagonistája a promin, egy ugyancsak kis molekula; feltehetően bontóenzimjével, a glioxalazzal azonos; egy sejten belül fordulnak elő [130]. Végül osztódáserkentők az ún. mitogén hormonok [19], amelyek — pl. az androgének, ösztrogének, rovarokban az alfa-ecdysen — elsősorban a szakaszos működésű szervezetben nagy jelentőségűek.

Nyers extraktumokban vagy durvább frakcionálásnál az induktorok csökkentik, sőt el is fedhetik a gátlóhatást; már csak ezért is sürgető a kémiai-lag tisztább inhibitorok sejtbiológiai felhasználása.

A gátló hatás időfüggvénye és reverzibilitása

Elszórta található és kisszámú a gátló hatás *tartamára* vonatkozó irodalmi adat. Valószínű, hogy a különböző inhibitorok csak néhány órán át aktívak. Természetesen a molekula élettartamán kívül ebben a termelés sebessége és a degradáció (inaktiválódás) mértéke is szerepet játszik. Kimutatták [13], hogy az ascites sejtek rekurrens növekedését — a MI colcemides arretációjával mérve — annak specifikus gátlófaktora csupán másfél óráig tartotta fel. A szcintillációval mért gátlás négy órán át tartott. Az epidermális kalon 4—8 óráig állítja le a proliferációt. Más adatok szerint [57] egér bőréből készített extraktum 12 óránként megismételt i. p. injekcióival az epidermális DNS szintézis 2 napig gátolt állapotban tartható. Ha hasonló kezelést több

napon át folytatnak, az teljesen megakadályozza a Tween 60-nal indukálható epidermális hiperpláziát [44].

A ciklusgátlók inaktiválásában lizoszómális enzimek, anti-kalonok, induktorok közreműködését tételezik fel.

Általános megfigyelés, hogy az endogén ciklusgátlók nem citocidek, toxikusak, hanem fiziológias, *reverzibilis* hatásúak. A gátlás prolongálása azonban a sejtek diszharmonikus növekedését és a szerkezeti védekező reakciók felerősödését indítja meg (l. 000. oldal).

A sejtciklus szenzitív fázisai

Az „osztódásgátló”, „mitózis-inhibítor” elnevezést ma is gyakran használják a sejtproliferációt felfüggesztő anyagok gyűjtőneveként. Ez csupán annyiban helytálló, hogy közvetve megakadályozzák a sejtosztódásokat; közvetlenül azonban a sejtciklus korábbi fázisait arretálják. Az epidermális kalonok első alkalmazásakor [21, 22] megállapították, hogy azok a G_2 -fázist gátolják, mivel alkalmazásuk után már 2–4 órával kimutatható a MI csökkenése. A feltételezést aztán kiterjesztették a „kalonokra” általában. Ma is érvényesnek tartható, hogy az epidermisben, továbbá a tüdő alveoláris sejteiben [123] és az embrionális májban és bélhámában [18] direkt G_2 hatás érvényesül. Sejtkinetikai vizsgálatokból tudjuk, hogy homeosztatis viszonyok közt is léteznek G_2 -ben nyugvó populációk, pl. a fül epidermisében [51] vagy a csontvelő promyelocitáiban [5]; biológiai jelentőségük az adaptáció során a gyors mobilizáció biztosítása.

Az izotópos vizsgálatok bevezetése módosította a korábbi képet. Baden és Sviokla [1] még arra következtettek, hogy a nyers epidermális kivonat valószínűleg az S-fázis utáni szakaszban gátol, mert az első két órában a thymidin-index nem módosult. Elgjo és mtsai [40, 41] actinomycin D kezeléssel, ill. a bazális és differenciált rétegek szétválasztásával kimutatták, hogy az előbbi G_2 , utóbbi viszont G_1 -re ható inhibítort tartalmaz. Vizsgálataikat Marks [89] is megerősítette. Kimutatták [44], hogy epidermális hiperpláziára és bélhámsejtekre úgy hat az inhibítor, hogy vagy a $G_1 \rightarrow S$ átmenetet blokkolja, vagy G_2 -ből indukál differenciálódást előzetes osztódás nélkül. Idős ascites folyadék-ból a specifikus G_2 mellett G_1 inhibítort is demonstráltak. Felnőtt májban eleinte ugyancsak G_2 gátlást feltételeztek, de kitűnt [85], hogy a MI csökkenése 5 vagy 8 órával az adagolás után még nem, csak 12 óra elteltével jelentkezik, és hogy az inhibítor valójában a G_1 fázisban hat [141].

Magunk korábban feltételeztük, hogy a G_1 gátlás sokkal általánosabb, mint a G_2 , mert az osztódásképtelen, funkcionáló sejtek túlnyomó többsége 2N mennyiségű DNS-t tartalmaz [5, 2]. Diffúziós kamrában tenyésztett myeloid sejtekről bizonyították is [77], hogy a granulocita extraktum a G_1 -fázisban arretálja őket. G_2 vagy M-gátlás kísérletesen nem volt kimutatható. A kontakt inhibícióba került fibroblasztokról is ismert, hogy G_1 -ben arretálódnak; a már említett P_1 és P_2 gátló frakciók ekkor szintetizálódnak [116].

Intracelluláris támadáspont

Meglepően kevés eukariotákban az olyan vizsgálat, amelyből az endogén ciklusgátlók sejten belüli lokalizációjára következtethetnénk. A *sejtmag* fontosságát emelik ki a tyúk májsejtjein végzett kísérletek [137], mert míg a cito-

plazma-kivonatot stimulálónak, a mag-extraktumot mitodepresszív hatásúnak találták. A fibroblasztok kontakt inhibícióját is DNS-hez kötött fehérjékre vezetik vissza [116]. A *citoplazma* endogén inhibítortartalmát bizonyítja, hogy az erithroid kalont vörösvértestekből állították elő [76, 9]. A citoplazma szabályozó rendszerére utalnak a magtranszplantációs kísérletek [54]. Ha *Xenopus* inaktív magját S-fázisban levő petébe transzplantáljuk, azonnal megindul benne a DNS szintézis. Lehetséges tehát, hogy nyugvó sejtben a gátló „szignál” a citoplazmából ered, vagy a plazmából egy stimuláló faktor jut át a maghártján. Ilyen citoplazmatikus aktiváló faktort (CF) valóban izoláltak egy oldható fehérjefrakcióból [99]. Koncentrációja azonban csak a középső S-fázisban jelentős; a korai és késői S-ben a CF csak kis mennyiségben van jelen. Iniciátor szerepe tehát valószínűtlen.

A *sejtmembrán* receptor-szerepére is utalnak adatok. Ha egér hátbőrét phorbolészterrel, egy kémiai kokarcinogénnel kezelik [91], azt követően a cAMP-szint nem fokozható izoprenalinnal és hatástalan marad az alkalmazott epidermális G_1 inhibítor is. Lehetséges értelmezése [92], hogy közös (β -adrennerg) membrán-receptorokhoz kötődnek.

A gátlóhatás hormonfüggése és a cAMP

A sejtosztódás diurnális ritmusának magyarázatára hozták összefüggésbe a mitózis-inhibitorokat és a stressz-hormonokat [21, 22]. Az eredeti elképzelés szerint kalon és adrenalin egy aktív, de labilis komplexet képez. Későbbi kísérletekben [27] kifejtették, hogy az adrenalin és hydrocortison külön-külön nem, de együttesen adva fokozza a kalonok gátlóhatását. Mások azonban valószínűsítették, hogy az endogén inhibítorok a hormon mint kofaktor távollétében is hatásosak (nyers epidermális kivonat: [1], granulocyta extraktum: [114], lymphoid kalon: [63], melanocyta inhibítor: [35]). A felgyülemelő ellentmondások egy részét Marks [90]-nak azok a kísérletei oldották fel, amely szerint a G_2 -ben ható epidermális inhibítor adrenalin-dependens, a G_1 faktor nem.

A hormonhatás mechanizmusának megértésével függnek össze a cAMP-re vonatkozó vizsgálatok. Exogén cAMP 10^{-5} – 10^{-2} dózistartományban lineárisan csökkenti az egész fül epidermisének MI-ét. A theofillin, az intracelluláris ciklikus nukleotid-foszfodieszteráz specifikus gátlója és az exogén dibutyryl cAMP [145] hasonló hatású. Mivel az adrenalin a cAMP rendszeren keresztül hat, lehetségesnek tartják, hogy a kalon—adrenalin komplex stimulálja az adenyl-cikláz és így a „végső inhibítor” az intracelluláris cAMP.

Az inhibítor faj-specifitása

Az endogén cikluszgátlókat — a hormonokhoz hasonlóan — a filogenetikailag széles skálájú faj-specifitás jellemzi. Így az egér epidermális osztódásait *in vitro* és *in vivo* egyaránt gátolják az egér, tőkehal, sertés, denevér és emberi epidermisből állóállított extraktumok [29]. Saját vizsgálataink szerint [3] a defibrinált borjúvérből vagy humán donorokból származó inhibítor ugyanúgy mitodepressziót okoz patkány csontvelő kultúrákban, mint a fajazonos peritoneális granulocyták extraktuma.

A daganatsejtek kinetikájának szabályozása

Röviden visszatérünk arra a kérdésre, hogyan hatnak az endogén ciklusgátlók a daganatsejtekre, miután tisztázódott, hogy nem citocid, hanem fiziológias és reverzibilis faktorok.

Maga a hatékonyság ténye kétségtelen; nemcsak *in vitro*, de *in vivo* is figyelemre méltó bizonyító anyag gyűlt össze — legalábbis a transzplantábilis tumorokra. Mohr és mtsai [96] pl. olyan egértörzsben, ahol spontán gyógyulás gyakorlatilag nem fordult elő, 75 Harding-Passey melanomás állatnál kaptak teljes regressziót inhibitor-kezeléssel. 200 olyan szíriai hörcsögről, amelyen megeredt és jól kifejlődött az amelanotikus melanoma, ugyancsak lelékődött a daganat. Feltételezték, hogy nem az inhibitor közvetlen hatása, hanem aspecifikus tényezőké, pl. lokális Schwartzmann-reakcióé [66] érvényesült. Ennek ellentmond az a tény, hogy néhány évvel később a Harding-Passey melanoma kivonat gátló hatását *tenyésztett* melanocita sejtekben is kimutatták [35].

Eszerint mi lehet a daganatok repressziójának mechanizmusa? Valószínűnek látszik, hogy a tartós arretáció utat nyit az olyan szervezeti védekezőreakciók kifejlődésére, amelyek pl. egyes spontán regresszióknál is megnyilvánulnak [112]. A citológiai mechanizmus természetesen ma még ismeretlen, de bizonyos analógiákra támaszkodhatunk. A nukleotid-analógokkal végzett blokkolások esetében pl. kimutatták [99], hogy a DNS szintézis felüggesztése ellenére az RNS, fehérje és foszfolipid szintézis tovább folytatódik. Ha az így előálló diszharmonikus növekedés prolongálódik, a sejtek elpusztulnak.

Lehetőség látszik a klasszikus citosztatikumok és az endogén ciklusgátlók kombinált alkalmazására is. Ilyen elképzelés pl. [119], hogy G_1 endogén gátlószerekkel szinkronizálják, nyugvó állapotba kényszerítik a normál sejteket, és ezután magasabb dózisú citosztatikus kezelést végeznek.

Fontos megfigyelés, hogy az endogén represszorok akkor is hatásosak, amikor a citosztatikumokkal szemben már rezisztencia alakul ki. Egy ilyen beteg sikeres kezeléséről elsőként Mathé számolt be 1973 októberében a londoni kalon-szimposiumon [93].

Ciklusgátlás és differenciálódás

A sejtosztódás és differenciálódás szoros kapcsolata régóta nyilvánvaló. Mégis, Simnett és Fisher [122] találóan jegyezték meg, hogy az embriológusok kissé egyoldalúan a genetikai programozottságot, a felnőtt szervezetek növekedésszabályozását vizsgálók pedig csak a feed-back mechanizmusokat tartották szem előtt.

Érdekes elméleti munkájában Bullough [19] kifejtette: ha a rendszerben elegendő kalon van, a sejtek a specifikus szöveti funkcionálás irányába fejlődnek. Más megfogalmazásban a kalon a differenciálódás elsődleges „promoter”-e, és a proliferációra gyakorolt hatása csupán másodlagos. A két rendkívül bonyolult biológiai folyamatot tehát egyetlen faktor, egy negatív feed-back inhibitor szabályozná. Ezt túlzott egyszerűsítésnek véljük. Proliferáció és differenciálódás korrelatív, de *nem közvetlenül* összefüggő életfolyamatok [2], amelyeket eltérő szabályzók irányítanak. Néhány példa szétválasztásukra. Idős gliasejtek kondicionált médiumából olyan differenciálódási faktort izo-

láltak [97], amely neuroblastoma sejtek erős nyúlványképződéséhez vezet, anélkül, hogy megváltoztatná osztódási rátájukat. Amikor melanomából kivont fajlagos inhibitor adagoltak melanocita tenyészetekhez [35], az nemcsak a proliferáció gátlását, de differenciálódást (pigmentképzést) is indukált. A két jelenséget nem egyetlen, hanem két faktor irányítja, amely az extraktumban szétválasztható. 15 percig 50 C°-on melegítve a kivonatot, a sejtszaporodási gátlás megszűnt, a pigment-indukáló hatás továbbra is megmaradt. Érdekes képet nyújt az ascites sejtek kinetikájának elemzése. Ismeretes, hogy a lag- és logaritmikus sejtszaporodási fázist egy stacioner szakasz követi, amelyre a sejtek generációs időtartamának (t_G) megnyúlása, a növekedési frakció redukciója [79] és az osztódások ritkulása jellemző. Bichel [13] szellemes kísérlet sorozatban bizonyította, hogy a stacioner fázis kialakulásában nem az oxigénhiány, nutritív tényezők vagy a sejtnekrózis termékei, hanem specifikus (G_1 és G_2 -ben ható) cikluszgátlók felhalmozódása az elsődleges. Kimutatták [4], hogy a folyamatot a sejtek morfológiai öregedése, atipikus differenciálódása kíséri. A haemopoietikus sejtek differenciálódásának példáján jól követhető, hogy osztódásuk valószínűleg több szinten szabályozódik. Lajtha [78] szerint a) a haemopoietikus őssejtek („no cell cycle” állapot) helyi szabályozás alatt állnak; ez tibia-takarásos besugárzási kísérletekből következik. Nem szabályozhatják őket pl. granuloid inhibitorok, mert akkor egyúttal az erythro- és trombopoiesis is leállna. A következő szint b) a differenciálódó prekurzoroké, amelyekre részben az erythropoiesishez hasonló induktorok, részben feedback inhibitorok (kalonok) hathatnak. Valószínűnek tartjuk, hogy ezen a szinten az eddig szóba került szabályzók száma növekedni fog. A GRC-re ható „granulopoietin”-en kívül kézenfekvő pl. a „neutropoietin”, „eosinopoietin” és „bazopoietin” feltételezése, hiszen pyrogén ingerekre, protozoon-fertőzésekre, stresszekre adott reakcióik (és szaporodásuk) nagyon is szelektív. Végül c) az „öngyilkos”, osztódásra többé nem képes sejtek szabályozásáról Lajtha megjegyzi, hogy ma még nem tudjuk pontosan, mi történik ezen a szinten. Magunk úgy véljük, hogy itt lép fel a DCI intracelluláris repressziója [3].

Éppen ez utóbbinak megértését segíti a stimulált DNS szintézis mechanizmusának tanulmányozása. A vizsgálat itt már az „öngyilkos” (megújuló végsejteken) kívül a statikus sejtpopulációkra is kiterjed. A prereplikációs fázis viszonylag hosszú időtartamából, a DNS-hiszon kötődés változásaiból új mRNS és iniciátor fehérje képzéséből, továbbá a mitogén ágensek összehasonlításából értékes következtetések adódnak a heteroszintetikus sejtek gátlásának természetét illetően [7, 55, 2, 94, 127].

Kémiai szerkezet és fizikokémiai jellemzők

Súlyához mérten kevés és nem elég mélyreható az endogén cikluszgátlók kémiai szerkezetére vonatkozó adat. Ennek okát elsősorban abban látjuk, hogy a szabályzók e csoportjának vizsgálata a sejtbiológiában is csak most tör utat. Bizonyos időt igényel, amíg képzett és megfelelő számú biokémikus és farmakológus bekapcsolódik a kutatásba.

Az eukarioták cikluszgátlóinak túlnyomó többsége polipeptid, egyszerű vagy összetett fehérje. Ezért, kémiai rokonságuk miatt, a *mikrobiális represszorok* adatai hasznos analógiákat nyújtanak. Az *E. coli lac* operonjának represszora pl. allosterikus fehérje [70]; szabad koncentrációja a sejtben

10^{-7} nagyságrendű, és ennek is csupán ezredrésze kötődik a lac operonhoz [52]. A λ -fág represszor 30 000 ms-ú fehérje, amely erős elektrosztatikus kötéssel kapcsolódik a λ -DNS-hez [105]. Magának a represszornak két kötődési helye van; az egyikkel a DNS operátor-szekvenciához, a másikkal az induktorhoz kapcsolódik. E vonatkozásban az eukarioták ciklusgátlóin még nem végeztek megbízható vizsgálatot.

Ehelyütt csupán néhány olyan molekuláris adat említésére van módunk, amely a sejtbioológiai funkció tisztázásához hozzájárulhat.

Myeloid és erythroid inhibítorok: A granulocitákból előállított ciklusgátló dializálható, 4000 mólsúly körüli ($V_e/V_o = 2,63-2,73$), termolabilis, 270—280 m μ abs. max.-ú vegyület [110, 111, 101]. Vékony rétegű kromatográfiával két kísérő komponens leválasztható róla. A GIF hidrofíli polipeptid, 20—30-as lánc hosszúsággal [102]. Érdekes, hogy az ugyancsak neutrofilekből izolált NIF (n. immobilizáló faktor) hasonló mólsúlyú, nem citotoxikus, tripszin és chimotripszin érzékeny [53]. A gélkolóniák granuloid gátlófaktorára Paran és mtsai [100] szerint nem dializálható, Metcalf [95] szerint dializálabilis vegyület. Erythropoiezist gátló faktort (EIF) vizeletből állítottak elő [84], majd szérumból és vörösvértestekből [76, 9]. Mólsúlya a granuloid kalonéhoz hasonló ($V_e/V_o = 2,7-3,0$); kémiai összetétele egyelőre ismeretlen.

A lymphopoiesis endogén gátlófaktorai: A korábban [132, 130] előállított lymphoid inhibítorok közül a „retint” metanollal forralták, kloroformmal kirázták, vizes kirázással eltávolították belőle a „promint”, majd újabb oldószerekkel történt kezelés után $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on tárolták. A celofánon áthatoló, 400 ms körüli, keton és aldehid csoportot tartalmazó, 272—275 m μ abs. max.-ú vegyület, mint láttuk, aspecifikus, néha toxikus hatásúnak bizonyult.

Az első specifikus lymphoid ciklusgátlót sertés mesenterialis és para-aortális nyirokcsomójából izolálták [98, 71]. Lényegében nyers vizes extraktum felülúszója volt, 10 g/100 ml fehérjetartalommal, akárcsak a birka d. thoracicus lymphocitáiból és lymphoma sejtekből készített kivonat [27], bár utóbbi nekrozisos eredetű szennyezést is tartalmazott. Lasalvia és mtsai [80] humán vérből és marha véréből szeparált lymphocitákat homogenizáltak, felülúszójukat liofilizálták, majd alkoholos sorozat-precipitálást végeztek; az F_3 frakciónál magas specifikus gátlást tapasztaltak. A hatótényező liofilizátuma $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on egy hónapig megtartotta aktivitását, termolabilis, tripszin-érzékeny, 270—290 m μ abs. max.-ú, vízdékony, 45 000 ms-ú fehérje, amely poliacrilamid gélelfőn az albumin és α -globulin zónában jelentkezett. Kiger és mtsai [72, 73] borjú thymusából alaposabban tisztított, „LIFT” (= lymphocyte-specific inhibitory factor from thymus)-nek nevezett preparátumot állítottak elő. Az előbbihez hasonló előkezelés után a T_4 -es alkoholos frakciót Sephadex A-50 kromatográfiával tovább szeparálták; az F_4 -es frakció volt a legaktívabb. Kimutatták, hogy 20 000 ms-ú vegyület, amely nem hiszton, hanem savas fehérje, a ciklusgátláson kívül erős immunsuppressziót okoz. Houck és mtsai [62, 63] patkány és borjú nyirokservéből állítottak elő 30 000—50 000 ms.-ú, nem citotoxikus, specifikus fehérjéket. A gátlás mechanizmusa szempontjából fontos körülmény, hogy a három munkacsoport által izolált faktorok a DNS szintézist gátolják, a fehérjéét és RNS-ét nem.

Epidermális ciklusgátlók: Az elsőként előállított, G_2 -ben ható epidermális kalon („M-faktor”) vízdékony, alkohollal extrahált, nem dializálható, termolabilis, 5,2—6,8 izoelektromos pontú, pepszinrezisztens, de tripszinre érzékeny glikoprotein [60]; valószínűleg hormon-dependens. A G_1 -inhibítor sertésbőr-

ből kivont termotabilis, proteáz rezisztens, hosszú turn-over idejű, az adrenalin-tól függetlenül is ható, 100 000—300 000 ms-ú glikoprotein [40, 41, 42, 89, 90]. 10—20 000 ms-ú aktív glikopeptid magból és inaktív, proteolitikus enzimekkel eltávolítható nagyobb fehérjérszből áll. Az egér epidermiséből izolált G_1 -inhibitor [107] hasonló összetételű, némiképpen eltérő fizikokémiai jellemzőkkel. A G_2 -es epidermális kalon szobahőmérsékleten 1 hétig megőrzi stabilitását; aktivitását 8 hét alatt folyamatosan veszti el. 38 C°-on csak 10 óráig aktív, liofilizálva 6 éven át is megtartja gátlóhatását [81].

Az egyéb fajlagos inhibitorok közül a fibroblast-faktorok egyike dializálható, 4—900 ms-ú, termotabilis vegyület, melynek aktivitását a butanolos extrakció százszorosára növeli [148]. A másik [65, 61] nem dializálható 3,5—4,3 i. e. p-ú, tripszinérzékeny, 30—50 000 ms-ú. Valószínűleg harmadik faktor a DNS-cellulóz oszlopon elválasztott nem hisztontermészetű, de közelebből hiányosan jellemzett polipeptid vagy fehérje [116].

A melanocita-inhibitor dializálható, 2000 ms-ú, termolabilis, tripszin-, chimotripszin és neuraminidáz érzékeny glikopeptid, amely arginint, lizint és legalább egy aromás aminosavat tartalmaz [35]. A máj specifikus gátlófaktort 70—87%-os alkoholos precipitáció, Sephadex G-15-ös kromatográfia és molekuláris szűrés révén izolálták; neuraminidázzal szemben rezisztens, tripszinre és pronázra érzékeny 2000 ms körüli polipeptid [141]. Az idős ascites-folyadékból előállított G_1 -faktor 1000—10 000, a G_2 -faktor 10 000—50 000 ms-ú, proteolitikus enzimekre érzékeny vegyület. A többi endogén ciklusgátlóra vonatkozó kémiai adatok jelenleg nagyon hézagosak.

E rövid kémiai áttekintés mutatja, hogy molekuláris vonatkozásban még csak a kezdeti lépéseknél tartunk. A specifikus endogén ciklusgátlók létezése és biológiai hatékonysága azonban kétségtelen tény. A további előrehaladás útjára attól függ, hogy milyen mértékben integrálhatók a sejtbológiai és onkológiai kísérletek a megfelelő szinten végzett biokémiai és farmakológiai kutatásokkal.

IRODALOM

1. BADEN, H. P., SVIOKLA, S. (1968) The effect of chalone on epidermal DNA synthesis. *Exp. Cell Res.*, **50**, 644—646.
2. BALÁZS A. (1971) A differenciálódás és sejtosztódás intracelluláris szabályozása. Doktori értekezés. Budapest.
3. BALÁZS, A., FAZEKAS, I., BUKULYA, B., BLAZSEK, I., RAPPAY, GY. (1972) An intracellular factor (DCI) controlling differentiation and cell division. *Mech. Age. Dev.*, **1**, 175—182.
4. BALÁZS, A., HOLCZINGER, L., FAZEKAS, I., TURI, G. (1974) Proliferation and morphology of ascitic cells as a function of age in cell culture. In: Symposium on ageing of cells in tissue culture. Közlés alatt.
5. BALÁZS, A., RAPPAY, GY. (1968) DNA dynamics in rat granulopoiesis studied by cytophotometry. *Nature*, **217**, 166—168.
6. BARDOS, T. J., GORDON, H. L., CHMIELEWICZ, Z. F., KUTZ, R. L., NADKARNI, M. V. (1968) A systematic investigation of the presence of growth-inhibitory substances in animal tissues. *Cancer Res.*, **28**, 1620—1630.
7. BASERGA, R. (1968) Biochemistry of the cell cycle: a review. *Cell Tissue Kinet.*, **1**, 167—191.
8. BASERGA, R., STEIN, G. (1971) Nuclear acidic proteins and cell proliferation. *Feder. Proc.*, **30**, 1752—1759.
9. BATEMAN, A. E. (1973) Cell specificity of chalone-type inhibitors of DNA synthesis released by blood leukocytes and erythrocytes. Theses. Sussex University.

10. BENESTAD, H. B. (1972) Cell kinetics in diffusion chambers: survival, resumption of proliferation, and maturation rate of murine haemopoietic cells. *Cell Tissue Kinet.*, **5**, 421—431.
11. BENESTAD, H. B., RYTÖMAA, T., KIVINIEMI, K. (1973) The cell specific effect of the granulocyte chalone demonstrated with the diffusion chamber technique. *Cell Tissue Kinet.*, **6**, 147—154.
12. BICHEL, P. (1971) Autoregulation of ascites tumour growth by inhibition of the G₁ and G₂ phase. *Europ. J. Cancer*, **7**, 349—355.
13. BICHEL, P. (1973) Self-limitation of ascites tumour growth: A possible chalone regulation. *Nat. Cancer Inst. Monogr.*, **38**, 197—203.
14. BLAZSEK I., HOLCZINGER L., CSÁKY L., BALÁZS A. (1974) Még nem közölt adatok.
15. BORN, J., TIEDEMANN, H., TIEDEMANN, H. (1972) Inhibitors in amphibian morphogenesis: Enzymic degradation of an inhibitor for the vegetalizing factor. *J. Embryol. Exp. Morph.*, **28**, 77—89.
16. BREIVIK, H., BENESTAD, H. B. (1972) Regulation of granulocyte and macrophage formation in diffusion chamber cultures of mouse haemopoietic cells. *Exp. Cell Res.*, **70**, 340.
17. BRITTEN, R. S., DAVIDSON, E. H. (1969) Gene regulation for higher cells: a theory. *Science*, **165**, 349—357.
18. BRUGAL, G. (1973) Effects of adult intestine and liver extracts on the mitotic activity of corresponding embryonic tissues of *Pleurodeles Waltlii* Michah. *Cell Tissue Kinet.*, **6**, 519—524.
19. BULLOUGH, W. S. (1967) The evolution of differentiation. Academic Press, London.
20. BULLOUGH, W. S. (1973) The epidermal chalone mechanism. *Nat. Cancer Inst. Monogr.*, **38**, 99—107.
21. BULLOUGH, W. S., LAURENCE, E. B. (1964) Mitotic control by internal secretion: the role of the chalone-adrenalin complex. *Exp. Cell Res.*, **33**, 176.
22. BULLOUGH, W. S., LAURENCE, E. B. (1968a) The role of glucocorticoid hormones in the control of epidermal mitosis. *Cell Tissue Kinet.*, **1**, 5—10.
23. BULLOUGH, W. S., LAURENCE, E. B. (1968b) Epidermal chalone and mitotic control in the Vx2 epidermal tumour. *Nature*, **220**, 134—135.
24. BULLOUGH, W. S., LAURENCE, E. B. (1968c) Melanocyte chalone and mitotic control in melanomata. *Nature*, **220**, 137—138.
25. BULLOUGH, W. S., LAURENCE, E. B. (1968d) Control of mitosis in rabbit Vx2 epidermal tumours by means of the epidermal chalone. *Europ. J. Cancer*, **4**, 587—594.
26. BULLOUGH, W. S., LAURENCE, E. B. (1968e) Control of mitosis in mouse and hamster melanomata by means of the melanocyte chalone. *Europ. J. Cancer*, **4**, 607—615.
27. BULLOUGH, W. S., LAURENCE, E. B. (1970a) The lymphocytic chalone and its anti-mitotic action on a mouse lymphoma in vitro. *Europ. J. Cancer*, **6**, 525—531.
28. BULLOUGH, W. S., LAURENCE, E. B. (1970b) Chalone control of mitotic activity in sebaceous glands. *Cell Tissue Kinet.*, **3**, 291—300.
29. BULLOUGH, W. S., LAURENCE, E. B., IVERSON, O. H., ELGJO, K. (1967) The vertebrate epidermal chalone. *Nature*, **214**, 578—580.
30. BURNS, E. R. (1969) On the failure of self-inhibition of growth in tumours. *Growth*, **33**, 25—45.
31. CHOPRA, D. P., SIMNETT, J. D. (1969) Demonstration of an organ-specific mitotic inhibitor in Amphibian kidney. The effects of adult *Xenopus* tissue extracts on the mitotic rate of embryonic tissue (in vitro). *Exp. Cell Res.*, **58**, 319—322.
32. CHUNG, A. C., HUFNAGEL, C. A. (1973) Some in vivo effects of chalone (mitotic inhibitor) obtained from lymphoid tissue. *Nat. Cancer Inst. Monogr.*, **38**, 131—134.
33. COOPERBAND, S. R., BONDÉVIK, H., SCHMID, K., MANNICK, J. A. (1968) Transformation of human lymphocytes: inhibition by homologous alpha globulin. *Science*, **159**, 1243—1244.
34. CRADDOCK, C. G. (1960) The physiology of granulocytic cells in normal and leukemic states. *Am. J. Med.*, **28**, 711—725.
35. DEWEY, D. L. (1973) The melanocyte chalone. *Nat. Cancer Inst. Monogr.*, **38**, 213—216.
36. DEYSSON, G. (1968) Antimitotic substances. *Intern. Rev. Cytol.*, **24**, 99—148.
37. ELGJO, K. (1969) Epidermal cell proliferation during the first 24hr after injection of an aqueous skin extract (chalone). *Virchows Arch. Abt. B.*, **4**, 119—125.
38. ELGJO, K. (1972) Chalone inhibition of cellular proliferation. *J. Invest. Dermatol.*, **59**, 81—83.
39. ELGJO, K. (1973) Epidermal chalone: Cell cycle specificity of two epidermal growth inhibitors. *Nat. Cancer Inst. Monogr.*, **38**, 71—76.

40. ELGJO, K., HENNINGS, H., EDGEHILL, W. (1971a) Epidermal mitotic rate and DNA synthesis after injection of water extracts made from mouse skin treated with actinomycin D: Two or more grow-regulating substances? *Virchows Arch. Abt. B.*, **7**, 342—347.
41. ELGJO, K., LAERUM, O. D., EDGEHILL, W. (1971b) Growth regulation in mouse epidermis I. G₂-inhibitor present in the basal cell layer. *Virchows Arch. Abt. B.*, **8**, 277—283.
42. ELGJO, K., LAERUM, O. D., EDGEHILL, W. (1972) Growth regulation in mouse epidermis II. G₁-inhibitor present in the differentiating cell layer. *Virchows Arch. Abt. B.*, **10**, 229—236.
43. FIBACH, E., HAYASHI, M., SACHS, L. (1973) Control of normal differentiation of myeloid leukemic cells to macrophages and granulocytes. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **70**, 343—346.
44. FRANKFURT, O. S. (1971) Epidermal chalone. Effect on cell cycle and on development of hyperplasia. *Exp. Cell Res.*, **64**, 140—144.
45. FRAYSSINET, C., GRESSER, I., TOVEY, M., LINDAHL, P. (1973) Inhibitory effect of potent interferon preparations on the regeneration of mouse liver after partial hepatectomy. *Nature*, **245**, 146—147.
46. FRED, J. J., SOROF, S. (1966) Reversible inhibition of cell multiplication by a small class of liver proteins. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **22**, 1—5.
47. GALJAARD, H., MEER-FIEGGEN, W., GIESEN, J. (1972) Feedback control by functional villus cells on cell proliferation and maturation in intestinal epithelium. *Exp. Cell Res.*, **73**, 197—207.
48. GARCIA-GIRALT, E., LASALVIA, E., FLORENTIN, I., MATHE, G. (1970b) Evidence for a lymphocytic chalone. *Europ. J. clin. biol. Res.*, **15**, 1012.
49. GARCIA-GIRALT, E., RELLA, W., MORALES, V. H., DIAZ-RUBIO, E., RICHAUD, F. (1973) Extraction from bovine spleen of immunosuppressant with no activity on hematopoietic spleen colony formation. *Nat. Cancer Inst. Monogr.*, **38**, 125—129.
50. GARCIA-GIRALT, E., MORALES, V. H., BIZZINI, B., LASALVIA, E. (1973) Prevention of graft versus host reaction by incubation of lymphoid cells with a splenic extract (not affecting the repopulation of the haemopoietic tissue). *Cell Tissue Kinet.*, **6**, 567—571.
51. GELFANT, S., SMITH, G. J. JR. (1972) Aging: noncycling cells; an explanation. *Science*, **178**, 357—361.
52. GILBERT, W., MÜLLER-HILL, B. (1966) Isolation of the lac repressor. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **56**, 1891—1898.
53. GOETZL, E. J., AUSTEN, F. (1972) Neutrophil-immobilizing factor derived from human leukocytes. I. Generation and partial characterization. *J. Exp. Med.*, **136**, 1564—1580.
54. GRAHAM, C. F., ARMS, K., GURDON, J. B. (1966) The induction of DNA synthesis by frog egg cytoplasm. *Develop. Biol.*, **14**, 349—381.
55. HARRIS, H. (1970) Cell fusion. Clarendon Press, Oxford.
56. HEGYELI, A., McLAUGHLIN, J. A., SZENT-GYÖRGYI, A. (1963) Preparation of retine from human urine. *Science*, **142**, 1571—1572.
57. HENNINGS, H., ELGJO, K., IVERSEN, O. H. (1969) Delayed inhibition of epidermal DNA synthesis after injection of an aqueous skin extract (chalone). *Virchows Arch. Abt. B.*, **4**, 45—53.
58. HINDERER, H., VOLM, M., WAYSS, K. (1970) Spezifische Hemmung der DNS-Synthese von HeLa-Zellen durch Endometrin-Extrakt. *Exp. Cell Res.*, **59**, 464—468.
59. HOLLEY, R. W. (1967) Evidence that a rat liver „inhibitor” of the synthesis of DNA in cultured mammalian cells is arginase. *Biochim. Biophys. Acta*, **145**, 525—527.
60. HONDIUS-BOLDINGH, W., LAURENCE, E. B. (1968) Extraction, purification and preliminary characterisation of the epidermal chalone: a tissue specific mitotic inhibitor obtained from vertebrate skin. *Europ. J. Biochem.*, **5**, 191—198.
61. HOUCK, J. C., CHENG, R. F., SHARMA, V. K. (1973b) Control of fibroblast proliferation. *Nat. Cancer Inst. Monogr.*, **38**, 161—170.
62. HOUCK, J. C., IRAUSQUIN, H., LEIKIN, S. (1971) Lymphocyte DNA synthesis inhibition. *Science*, **173**, 1139—1141.
63. HOUCK, J. C., IRAUSQUIN, H., LEIKIN, S. (1972a) The lymphocyte chalone. *Clin. Proceedings — Children's Hosp.*, **28**, 130—137.
64. HOUCK, J. C., SHARMA, V. K., CHENG, R. F. (1973c) Fibroblast chalone and serum mitogen (Anti-chalone). *Nature New Biol.*, **246**, 111—113.
65. HOUCK, J. C., WEIL, R. L., SHARMA, V. K. (1972b) Evidence for a fibroblast chalone. *Nature New Biol.*, **240**, 210—211.
66. IVERSEN, O. H. (1970) Some theoretical considerations on chalones and the treatment of cancer: a review. *Cancer Res.*, **30**, 1481—1484.

67. IVERSEN, O. H. (1973) Summary (to the First Internat. Chalone Conference). *Nat. Cancer Inst. Monographs*, **38**, 225—230.
68. IVERSEN, O. H., AANDAHL, E., ELGJO, K. (1965) The effect of an epidermis-specific mitotic inhibitor (chalone) extracted from epidermal cells. *Acta Path. Microbiol. Scand.*, **64**, 506—510.
69. JACOB, F., MONOD, J. (1961) Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins. *J. Mol. Biol.*, **3**, 318—356.
70. JACOB, F., MONOD, J. (1963) Genetic repression, allosteric inhibition, and cellular differentiation. In: Locke, M. (edit.) *Cytodifferentiation and macromolecular synthesis*, 30—64, New York, Academic Press.
71. JONES, J., PARASKOVA-TCHERNOZEMSKA, E., MOORHEAD, J. F. (1970) „In vitro” inhibition of DNA synthesis in human leukaemic cells by a lymphoid cell extract. *Lancet*, **25**, 654—655.
72. KIGER, N., FLORENTIN, I., GARCIA-GIRALT, E., MATHÉ, G. (1972a) Lymphocyte inhibitory factors (chalones) extracted from lymphoid organs. Extraction, partial purification and immunosuppressive properties. *Transpl. Proc.*, **4**, 531—535.
73. KIGER, N., FLORENTIN, I., GARCIA-GIRALT, E., MATHÉ, G. (1973) Inhibition of graft-versus-host reaction (GVHR) by in vitro incubation of donor lymphocytes with thymic or splenic chalone(s). *Exp. Hemat.*, **1**, 22—28.
74. KIGER, N., FLORENTIN, I., MATHÉ, G. (1972b) Some effects of a partially purified lymphocyte-inhibiting factor from calf thymus. *Transplantation*, **14**, 448—453.
75. KIHLMAN, B. A. (1966) *Actions of chemicals on dividing cells*. Prentice-Hall, Inc. Englewood Cliffs, New Jersey.
76. KIVILAAKSO, E., RYTÖMAA, T. (1971) Erythrocytic chalone, a tissue-specific inhibitor of cell proliferation in the erythron. *Cell Tissue Kinet.*, **4**, 1—9.
77. LAERUM, O. D., MAURER, H. R. (1973) Proliferation kinetics of myelopoietic cells and macrophages in diffusion chambers after treatment with granulocyte extracts (chalone). *Virchows Arch. Abt. B Zellpath.*, **14**, 293—305.
78. LAJTHA, L. G. (1973) Review of leukocytes. *Nat. Cancer Inst. Monogr.*, **38**, 111—115.
79. LAPIS K., KOPPER L. (1970) A sejt-populatio kinetikája és cytostaticumok hatására létrejövő változásai átoltható daganatokban. *Morph. Ig. Orv. Szemle*, **10**, 171—180.
80. LASALVIA, E., GARCIA-GIRALT, E., MACIEIRA-COELHO, A. (1970) Extraction of an inhibitor of DNA synthesis from human peripheral blood lymphocytes and bovine spleen. *Europ. J. Clin. Biol. Res.*, **15**, 789.
81. LAURENCE, E. B. (1973a) Experimental approach to the epidermal chalone. *Nat. Cancer Inst. Monogr.*, **38**, 37—45.
82. LAURENCE, E. B. (1973b) The epidermal chalone and keratinizing epithelia. *Nat. Cancer Inst. Monogr.*, **38**, 61—68.
83. LINDAHL-MAGNUSSON, P., LEARY, P., GRESSER, I. (1972) Interferon inhibits DNA synthesis induced in mouse lymphocyte suspensions by PHA or by allogeneic cells. *Nature: New Biol.*, **237**, 120—121.
84. LINDEMANN, R. (1971) Erythropoiesis inhibiting factor (EIF). 1. Fractionation and demonstration of human urinary EIF. *Brit. J. Haemat.*, **21**, 623—631.
85. LLANOS, J. M. E. (1967) Liver tissue growth factors and circadian rhythms in liver regeneration. In: Teir, H. and Rytömaa, T. (eds.): *Control of cellular growth in adult organisms*, 209—220. Academic Press, New York.
86. LOZZIO, B. B., LOZZIO, C. B., BAMBERGER, E. G. (1973) Human spleen inhibitor of leukaemic cell growth. *Experientia*, **29**, 87—89.
87. LOZZIO, C. B., LOZZIO, B. B. (1973) Cytotoxicity of a factor isolated from human spleen. *J. Natl. Cancer Inst.*, **50**, 535—538.
88. MANIATIS, T., PTASHNE, M. (1973) Structure of the λ operators. *Nature*, **246**, 133—136.
89. MARKS, F. (1971) Direct evidence of two tissue-specific chalone-like factors regulating mitosis and DNA synthesis in mouse epidermis. *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.*, **352**, 1273—1274.
90. MARKS, F. (1973) A tissue-specific factor inhibiting DNA synthesis in mouse epidermis. *Natl. Cancer Inst. Monogr.*, **38**, 79—90.
91. MARKS, F., GRIMM, W., KRIEG, L. (1972) Disturbance by tumor promoters of epidermal growth control (chalone mechanism). *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.*, **353**, 1970—1972.
92. MARKS, F., REBIEN, W. (1972) Cyclic 3',5'-AMP and theophylline inhibit epidermal mitosis in G₂-phase. *Naturwiss.*, **59**, 41—42.
93. MATHÉ G. (1973) Előadás a londoni 2. Chalone Symposiumon.
94. MENYHÁRT J. (1972) A sejtosztódás biokémiája. *MTA Biol. Oszt. Közl.*, **15**, 213—240.

95. METCALF, D. (1971) Inhibition of bone marrow colony formation in vitro by dialisable products of normal and neoplastic haemopoietic cells. *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.*, **49**, 351—363.
96. MOHR, U., ALTHOFF, J., KINZEL, V., SÜSS, R., VOLM, M. (1968) Melanoma regression induced by „chalone”: a new tumour inhibiting principle acting in vivo. *Nature*, **220**, 138—139.
97. MONARD, D., SOLOMON, F., RENTSCH, M., GYSIN, R. (1973) Glia-induced morphological differentiation in neuroblastoma cells. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **70**, 1894—1897.
98. MOORHEAD, J. F., PARASKOVA-TCHERNOZENSKA, E., PIRRIE, A. J., HAYES, C. (1969) Lymphoid inhibitor of human lymphocyte DNA synthesis and mitosis in vitro. *Nature*, **224**, 1207—1208.
99. MUELLER, G. C. (1969) Biochemical events in the animal cell cycle. *Fed. Proc.*, **28**, 1780—1789.
100. PARAN, M., ICHIKAWA, Y., SACHS, L. (1969) Feedback inhibition of the development of macrophage and granulocyte colonies. II. Inhibition by granulocytes. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **62**, 81—87.
101. PAUKOVITS, W. R. (1971) Control of granulocyte production: separation and chemical identification of a specific inhibitor (chalone). *Cell Tissue Kinet.*, **4**, 539—547.
102. PAUKOVITS, W. R. (1972) Granulopoiesis-inhibiting factor (chalone). Purification, properties and target cells in the bone marrow. *Studia Biophysica*, **31/32**, 301—310.
103. PAUKOVITS, W. R. (1973) Chalone. Endogene Inhibitoren der Zellteilung? *Blut*, **27**, 217—222.
104. PERRY, S., MARSH, J. C. (1964) Uptake of tritiated thymidine by leukemic cells: effect of various leukocyte preparations. *Proc. Soc. exp. Biol.*, **115**, 51—54.
105. PTASHNE, M. (1967) Specific binding of the λ -phage repressor to λ -DNA. *Nature*, **214**, 232—234.
106. ROSE, S. M. (1958) Failure of self-inhibition in tumors. *J. Nat. Cancer Inst.*, **20**, 653—664.
107. ROTHBERG, S., ARD, B. C. (1973) Epidermal chalone and inhibition of DNA synthesis. *Nat. Cancer Inst. Monogr.*, **38**, 93—98.
108. ROZEE, K. R., LEE, S. H. S., NGAN, J. (1973) Effect of priming on interferon inhibition of con. A-induced spleen cell blastogenesis. *Nature New Biol.*, **245**, 16—18.
109. RYTÖMAA, T., KIVINIEMI, K. (1967) Regulation system of blood cell production. In: Teir, H. and Rytömaa, T. (eds.): Control of cellular growth in adult organisms, 106—137, Academic Press, London.
110. RYTÖMAA, T., KIVINIEMI, K. (1968a) Control of granulocyte production. I. Chalone and antichalone two specific humoral regulators. *Cell Tissue Kinet.*, **1**, 329—340.
111. RYTÖMAA, T., KIVINIEMI, K. (1968b) Control of granulocyte production. II. Mode of action of chalone and antichalone. *Cell Tissue Kinet.*, **1**, 341—350.
112. RYTÖMAA, T., KIVINIEMI, K. (1968c) Control of cell production in rat chloroleukaemia by means of the granulocytic chalone. *Nature*, **220**, 136—137.
113. RYTÖMAA, T., KIVINIEMI, K. (1969a) Chloroma, regression induced by the granulocytic chalone. *Nature*, **222**, 995—996.
114. RYTÖMAA, T., KIVINIEMI, K. (1969b) The role of stress hormones in the control of granulocyte production. *Cell Tissue Kinet.*, **2**, 263—268.
115. SAETREN, H. A. (1956) A principle of auto-regulation of growth. Production of organ specific mitose-inhibitors in kidney and liver. *Exp. Cell Res.*, **11**, 229—232.
116. SALAS, J., GREEN, H. (1971) Proteins binding to DNA and their relation to growth in cultured mammalian cells. *Nature*, **229**, 165—169.
117. SCAIFE, J. F. (1970) Liver homeostasis: an in vitro evaluation of a possible specific chalone. *Experientia*, **26**, 1071—1072.
118. SCHMIDT, O. (1941) Charakterisierung und Mechanismus der Krebs erzeugenden Kohlenwasserstoffe. *Naturwiss.*, **29**, 146—150.
119. SCHÜTT, M., LANGEN, P. (1972) Comments on granulocytic chalone action. *Studia Biophysica*, **31/32**, 311—320.
120. SELLEI, C., ECKHARDT, S., NÉMETH, L. (1970) Chemotherapy of neoplastic diseases. Akadémiai Kiadó, Budapest.
121. SIMNETT, J. D., CHOPRA, D. P. (1969) Organ specific inhibitor of mitosis in the amphibian kidney. *Nature*, **222**, 1189—1190.
122. SIMNETT, J. D., FISHER, J. M. (1973) Description of growth phenomena and formulation of growth control models. *Nat. Cancer Inst. Monogr.*, **38**, 29—36.
123. SIMNETT, J. D., FISHER, J. M., HEPPELSTON, A. G. (1969) Tissue-specific inhibition of lung alveolar cell mitosis in organ culture. *Nature*, **423**, 944—946.

124. SOROF, S., COHEN, P., MILLER, E. C., MILLER, J. A. (1951) Electrophoretic studies on the soluble proteins from livers of rats fed aminoazo dyes. *Cancer Res.*, **11**, 383—387.
125. STICH, H. F., FLORIAN, M. L. (1958) Presence of a mitosis inhibitor in the serum and liver of adult rats. *Canad. J. Biochem. Physiol.*, **36**, 855.
126. STOHLMAN, F. (ed.) (1959) The kinetics of cellular proliferation. Grune and Stratton, New York.
127. SUGÁR J., CSUKA O. (1972) A mitózis stimulációja és inhibíciója. *MTA Biol. Oszt. Közl.*, **15**, 277—291.
128. SZENDE, B., TYIHÁK, E., KOPPER, L., LAPIS, K. (1970) The tumour growth promoting effect of ϵ -N-trimethyl lysine. *Neoplasma*, **17**, 433—434.
129. SZENT-GYÖRGYI, A. (1960) An introduction to a submolecular biology. Academic Press, New York—London.
130. SZENT-GYÖRGYI, A. (1965) Cell division and cancer. *Science*, **149**, 34—37.
131. SZENT-GYÖRGYI, A., EGYÜD, L. G., McLAUGHLIN, J. A. (1967) Keto aldehydes and cell division. *Science*, **155**, 539—541.
132. SZENT-GYÖRGYI, A., HEGYELI, A., McLAUGHLIN, J. A. (1963) Cancer therapy: a possible new approach. *Science*, **140**, 1391—1392.
133. TEIR, H., RYTÖMAA, T. (edit.) (1967) Control of cellular growth in adult organisms. Academic Press, London and New York.
134. TODARO, G. J., LAZAR, G. K., GREEN, H. (1965) The initiation of cell division in a contact-inhibited mammalian cell line. *J. Cell Comp. Physiol.*, **66**, 325—333.
135. TÖRÖK, L. J., TÖRÖ, I. (1962) Beiträge zum Problem einer „Morphogenetischen Hemmung“ an Hand experimenteller Befunde bei der Regeneration von Planarien. *Embryologia*, **6**, 319—354.
136. TSUBOI, A., BASERGA, R. (1972) Synthesis of nuclear acidic proteins in density-inhibited fibroblasts stimulated to proliferate. *J. Cell Physiol.*, **80**, 107—118.
137. TUMANISHVILI, G. D., KOZLOVA, N. V., SALAMATINA, N. V. (1968) On the theory of intratissue control of the rate of cell proliferation. *Zh. Obs. Biol.*, **29**, 711—718.
138. TYIHÁK E. (1972) Metilezett, bázikus fehérje-aminosavak előfordulása és feltételezett szerepe az élő szervezetekben. *Magyar Kémikusok Lapja*, **27**, 549—556.
139. TYIHÁK E., SZENDE B. (1967) 158949 sz. Magyar szabadalmi leírás.
140. UDAKA, S. (1970) Isolation of the arginine repressor in *Escherichia coli*. *Nature*, **228**, 336—338.
141. VERLY, W. G. (1973) The hepatic chalone. *Nat. Cancer Inst. Monogr.*, **33**, 175—184.
142. VOADEN, M. J. (1968) A chalone in the rabbit lens? *Exp. Eye Res.*, **7**, 326—331.
143. VOLM, M., KINZEL, V., MOHR, U., SÜSS, R. (1969a) Inactivation of tissue-specific inhibitors by a carcinogen (diethylnitrosamine). *Experientia*, **25**, 68—69.
144. VOLM, M., WAYSS, K., HINDERER, H. (1969b) A new model of growth regulation. *Naturwiss.*, **56**, 566—567.
145. VOORHEES, J. J., DUELL, E. A., BASS, L. J., HARRELL, E. R. (1973) Role of cyclic AMP in the control of epidermal cell growth and differentiation. *Nat. Cancer Inst. Monogr.*, **33**, 47—59.
146. WEISS, P., KAVANAU, J. L. (1957) A model of growth and growth control in mathematical terms. *J. Gen. Physiol.*, **41**, 1—47.
147. WHEATLEY, D. N., ANGUS, B. (1973) Inhibition of cell division in mammalian cell cultures by hypertonic medium. *Experientia*, **29**, 1393—1395.
148. YEH, J., FISHER, H. W. (1969) A diffusible factor which sustains contact inhibition of replication. *J. Cell Biol.*, **40**, 382—388.
149. YOSHIKURA, H. (1972) Transient inhibition of mitotic activity by addition of calf serum. *Exp. Cell Res.*, **74**, 403—406.

REGULATION OF CELL DIVISION WITH SPECIFIC ENDOGENOUS INHIBITORS

A. Balázs

Research Institute of Experimental Medicine of the Hungarian Academy of Sciences,
Budapest

The cell-biological effect of endogenous compounds inhibiting cell proliferation is summarized which are *a)* of biogenic origin, natural materials, *b)* of cell specific effect (synthesizing and target cells are of identical types), *c)* which arrest the cell cycle but are not cytotoxics, *d)* mainly species-specific compounds.

The following fields of research are reviewed: 1. morphogenetic inhibitory factors, 2. antitemplates and chalones, 3. the differentiated cycle inhibitors functioning in post-mitotic cells, 4. the inhibitory factors present in cultured cells in contact inhibition, 5. inhibitors of gel colonies, 6. inhibitory factors isolated in the course of regeneration and transplantation, 7. retin and promin antagonism, 8. inhibitory factors inactivating in the carcinogenic process.

Besides the cell biological mechanism of effect, a brief summary discusses the chemical structure of endogenous inhibitors and their physico-chemical properties.

ELÁGAZÓ FOLYAMATOK MINT A POPULÁCIÓMÉRET VÁLTOZÁSÁNAK MODELLJEI

TELEGDI LÁSZLÓ

MTA Számítástechnikai és Automatizálási Kutató Intézete, Budapest

Beérkezett: 1974. február 8-án

Kulcsszavak: populációgenetika, elágazó folyamatok, matematikai modell

E magyar nyelvű dolgozat megírását a különböző elágazó folyamatok egyre szélesebb körű biológiai, elsősorban populációgenetikai alkalmazásai tették szükségessé. A populációgenetikában R. A. Fisher már 1922-ben modellként használta a legegyszerűbb elágazó folyamatot, az ún. Galton—Watson-folyamatot mutáns gének túlélésére [11]. Az elágazó folyamatok (csak később mondjuk meg, hogy pontosan mit értünk rajtuk) olyan populációk növekedésének adják a matematikai reprezentációját, melyek tagjai valószínűségi törvények szerint szaporodnak és halnak meg. Az elágazó folyamatok sokrétű biológiai alkalmazhatóságát magyarázza, hogy szaporodás és halál igen általános biológiai tulajdonságok. Baktériumok szaporodásának leírásában és demográfiában, niche-modellekben és populációgenetikában egyaránt sikerrel alkalmaznak elágazó folyamatokat.

Mint a legtöbb alkalmazott matematikai modellben, a matematikai kezelhetőség érdekében itt is bizonyos kompromisszumot kell kötnünk a valóság rovására: szinte végig fel fogjuk tenni, hogy a vizsgált populáció egyedei egymástól sztochasztikusan függetlenül szaporodnak és halnak meg, továbbá bármely egyednek vagy egy egyed hoz létre, vagy ha kettő, akkor közülük csak az egyik tartozik a populációhoz. Ezen megszorítások ellenére az elágazó folyamatok irodalma nemcsak matematikai eredményekben, hanem eredményes alkalmazásokban is igen gazdag.

Jelen dolgozat különböző elágazó folyamat-modelleket ismertet, továbbá néhány gyakorlati példát mutat alkalmazásukra.

A legegyszerűbb és történetileg első elágazó folyamat a Galton—Watson-folyamat. Ennek értelmezése céljából tekintsünk egy N egyedből álló populációt és nevezzük ezt 0-adik generációnak. Tegyük fel, hogy a 0-adik generáció bármely egyede élete során a többi egyedtől függetlenül p_k valószínűséggel k új egyednek hoz létre, $k = 0, 1, 2, \dots$, ezek alkotják az 1. generációt. Tegyük fel, hogy az 1. generáció bármely egyede is élete során a 0-adik generáció összes és az 1. generáció többi egyedétől függetlenül p_k valószínűséggel k új egyednek hoz létre, ezek alkotják a 2. generációt. És így tovább minden határon túl, vagy amíg nem hal ki a populáció. Jelöljük Z_n -nel az egyedek számát az n -edik generációban, akkor $\{Z_n\}_{n=0}^{\infty}$ -t (vagyis a $Z_0, Z_1, Z_2 \dots$ végtelen számsorozatot) Galton—Watson-féle elágazó folyamatnak vagy röviden Galton—Watson-folyamatnak nevezzük.

A Galton—Watson-folyamat elméletének kezdetei Francis Galton angol biométer nevéhez fűződnek. Galton az 1870-es években a híres családok kihalásával foglalkozott. Idézzük a szavait:

„A múltban jelentős szerepet játszó férfiak családjainak hanyatlása tény, amelyet már nemegyszer megvizsgáltak és amelyre már különböző feltevések születtek. Túl sok ilyen család fogyatkozott meg vagy halt ki teljesen. Ez a tendencia annyira általános, hogy olyan elhamarkodott magyarázatot is adtak már rá, hogy az életfeltételek javulása és az intellektuális kapacitás növekedése szükségképpen együtt jár a termékenység csökkenésével. Alphonse de Candolle ugyanakkor rámutatott arra a tényre, hogy a véletlen törvénye következtében a családnevek jelentős hányada mindig eltűnik. Ebből nyilvánvalóan következik, hogy amíg nem tudjuk, mekkora ez a hányad, addig nem tudjuk megmondani, hogy a termékenység csökkenésének következménye-e azon családok megfogyatkozása, melyek történetét nyomon tudjuk követni.”

Ez a háttere annak a problémának, amelyet Galton 1873-ban közölt [14]:

„Adott egy sziget N különböző családnevű férfival és nőekkel. Minden generációban a férfiak a_0 százalékának nincs fiúgyermek, a_1 százalékának egy van, . . . a_5 százalékának öt. Kérdés, hogy az n -edik generációban (1) a családnevek hány százaléka lesz meg és (2) a családnevek hány százalékát fogja m férfi viselni.”

Jelöljük Z_n -nel a családnevek számát az n -edik generációban. Ha a sziget nagysága és ellátottsága, továbbá a nők száma gyakorlatilag tetszőleges, akkor $\{Z_n\}_{n=0}^{\infty}$ Galton—Watson-folyamatnak tekinthető.

Galton nem tudott kielégítő választ adni kérdéseire. Rábeszélésére Henry William Watson angol matematikus kezdett a problémával foglalkozni. Vizsgálódásainak — részben hibás — eredményeit Watson ugyancsak 1873-ban közölte [33]. — A Galton—Watson-folyamat elnevezés először 1963-ban fordul elő Harris [15]-ben.

Többször beszélünk már elágazó folyamatról, de még nem mondtuk meg, hogy pontosan mit értünk rajta. Most erre térünk rá.

Mint ismeretes, egy olyan, véletlen tömegjelenségnél fellépő Y mennyiséget, amely esetről esetre véletlenszerűen, különböző valószínűségekkal különböző értékeket vehet fel, valószínűségi változóknak nevezzük. Ha az említett mennyiséget különböző időpontokban vizsgáljuk, tehát ha az Y valószínűségi változót az idő (t) függvényében tekintjük, akkor sztochasztikus folyamatról beszélünk. A sztochasztikus folyamatokat úgy jelöljük, hogy feltüntetjük a t idő-paramétertől való függésüket és szükség esetén ez utóbbi lehetséges értékeinek összességét (pl. $\{Y(t), t \geq 0\}$).

Ha t minden nemnegatív értéket felvehet, akkor a folyamat folytonos idő-paraméterű, ha t csak bizonyos diszkrét (pl. egész) értékeket vehet fel, akkor a folyamat diszkrét idő-paraméterű. A folyamat (a vizsgált mennyiség) lehetséges értékeinek összességét a folyamat állapotterének nevezzük. Tetszőleges A , B eseményekre az A esemény bekövetkezésének valószínűségét jelölje $P(A)$, az A esemény bekövetkezésének a B esemény bekövetkezése mint feltétel melletti (feltételes) valószínűségét pedig $P(A/B)$. Legyen $\{Y(t), t \geq 0\}$ diszkrét vagy folytonos idő-paraméterű, $\{0, 1, 2, \dots\}$ állapotterű sztochasztikus folyamat

$$P_{ij}(s, t) = P(Y(t) = j / Y(s) = i), \quad 0 \leq s \leq t < \infty,$$

átmenetvalószínűségekkal ($P_{ij}(s, t)$ tehát annak a valószínűsége, hogy Y értéke a t időpontban j lesz, feltéve, hogy az s időpontban i volt). Az $\{Y(t)\}$ folyamatot elágazónak mondjuk, ha

$$P_{ij}(s, t) = \sum_{j_1 + j_2 + \dots + j_i = j} P_{1j_1}(s, t) P_{1j_2}(s, t) \dots P_{1j_i}(s, t),$$

vagyis ha az $Y(s) = i$ feltétel mellett $Y(t)$ i darab olyan független folyamat összege, amelyek az s időpontban indulnak egy-egy — megfelelő életkorú — egyeddel. Az elágazó folyamat elnevezés először 1947-ben fordul elő Kolmogorov és Dmitrijev [22]-ben. Lassan vált általánossá, pl. Bartlett 1955-ben még multiplikatív folyamatról ír ([2]).

A legfontosabb kérdések, amelyekre az elágazó folyamatok elmélete feleletet ad, a következők:

1. Mi a valószínűsége annak, hogy az $\{Y(t)\}$ elágazó folyamat (vagyis a populáció) kihal?
2. Mi a valószínűsége annak, hogy a folyamat valamely rögzített t_0 időpontig kihal?
3. Mikor véges a kihalási idő (a legkisebb olyan t , amelyre $Y(t) = 0$, tehát valószínűségi változó) várható értéke?
4. Hogyan viselkedik a folyamat várható érték-, szórás- és kovarianciafüggvénye?
5. Hogyan változik $Y(t)$, ha t minden határon túl nő? Ha ekkor 0-hoz vagy a végtelenhez tart, milyen sebességgel teszi ezt?

Az elágazó folyamatok fontos speciális esetei a születési és halálozási folyamatok. Ezek segítségével olyan populációkat tudunk leírni, ahol bármely egyed vagy két új egyedet hoz létre az élete végén, vagy nem hoz létre új egyedet.

A Galton—Watson-folyamat diszkrét idő-paraméterű elágazó folyamat. Másrészt viszont minden Galton—Watson-folyamat homogén Markov-lánc. Elágazó folyamatok homogenitása azt jelenti, hogy szaporodás és halál legfeljebb az egyed életkorától függ, de nem függ attól, hogy az egyed mikor él. A markovitás szemléletes jelentése az, hogy „a múlt csak a jelenen keresztül hat a jövőre”, vagyis „a jelen meghatározza a jövőt”; egy ilyen sztochasztikus folyamatot Markov-folyamatnak, egy diszkrét idő-paraméterű Markov-folyamatot Markov-láncnak nevezünk. Könnyen belátható, hogy ha egy a 0, 1, 2, ... időpontokban értelmezett $\{0, 1, 2, \dots\}$ állapotterű homogén Markov-lánc elágazó, akkor Galton—Watson-folyamat.

Egy Galton—Watson-folyamat a vizsgált populáció generációnkénti leírását adja, általában tehát csak keresztmetszeteket nyújt. A populáció teljes leírását csak abban az esetben adja, ha a különböző egyedek élettartama ugyanaz a d állandó és az egyedek csak életük végén hozhatnak létre új egyedeket. Populációk növekedésének teljesebb matematikai reprezentációját adják a folytonos idő-paraméterű elágazó folyamatok. Most ezekre térünk át.

Tekintsük a Galton—Watson-folyamat definíciójában szereplő populációt. Tegyük fel, hogy a különböző egyedek élettartamai független, azonos eloszlású valószínűségi változók (a ξ és η valószínűségi változók azonos eloszlásúak, ha $P(a \leq \xi \leq b) = P(a \leq \eta \leq b)$ minden valós $a \leq b$ esetén) és az egyedek csak életük végén hozhatnak létre új egyedeket. Jelöljük $Z(t)$ -vel az egyedek számát a t időpontban, akkor a $\{Z(t), t \geq 0\}$ sztochasztikus folyamat — amely nyilván elágazó — Bellman—Harris-folyamatnak nevezzük. Bellman—Harris-folyamatok először 1948-ban fordulnak elő Bellman és Harris [5]-ben.

Ha a populáció olyan, hogy a különböző egyedek élettartama ugyanaz a d állandó, akkor $\{Z(nd)\}_{n=0}^{\infty}$ Galton—Watson-folyamat.

Bellman—Harris-folyamatok kézenfekvő módon alkalmazhatók baktérium-kolóniák növekedésének leírására. Annak ellenére, hogy a különböző baktériumok élettartamai nem mind függetlenek, továbbá a vizsgált kultúra gyakran inhomogénül viselkedik és különböző részkolóniákhoz tartozó baktériumok élettartamai nem azonos eloszlásúak, a kísérletek azt mutatják, hogy az ún. logaritmikus fázisban a baktériumok számának növekedése jól írható le Bellman—Harris-folyamattal. Ez a szakasz az első néhány osztódás után kezdődik és addig tart, amíg a baktériumok száma nem olyan nagy, hogy függetlenségüket el kell vetni. Bellman—Harris-folyamatok segítségével tanulmányozható a baktériumok életkor szerinti megoszlása különböző időpontokban és a mitotikus index viselkedése is.

Fontos speciális esete a Bellman—Harris-folyamatnak, ha az élettartam exponenciális eloszlású, vagyis ha eloszlásfüggvénye (egy ξ valószínűségi változó eloszlásfüggvénye az $F(x) = P(\xi \leq x)$ függvény)



alakú, ahol c pozitív állandó.

Legyen $\{Z(t)\}$ ilyen folyamat. Urbanik bebizonyította, hogy ekkor bizonyos feltételek teljesülése esetén $\{Z(t)\}$ homogén Markov-folyamat ([32]). — Megjegyezzük, hogy ha egy ξ valószínűségi változó a valamely A esemény bekövetkezéséig eltelt időtartamot jelöli és exponenciális eloszlású, úgy abban az esetben, ha a 0 időponttól tetszőleges T időpontig még nem következett be az A esemény, akkor T is tekinthető kiinduló időpontnak, vagyis

$$P(\xi > T + t | \xi > T) = P(\xi > t).$$

Ez esetben kis Δt értékekre

$$P(\xi \leq T + \Delta t | \xi > T) \approx c \cdot \Delta t,$$

vagyis az esemény bekövetkezésének esélye az idő múlásával nem nő. Tehát az a feltétel, hogy az egyedek élettartama exponenciális eloszlású, azt jelenti, hogy az egyedek nem „öregszenek”.

Legyen $\{Z(t)\}$ folytonos idő-paraméterű, $\{0, 1, 2, \dots\}$ állapotterű homogén Markov-folyamat. Tegyük fel, hogy elágazó. Mint korábban láttuk, ha egy a $0, 1, 2, \dots$ időpontban értelmezett, $\{0, 1, 2, \dots\}$ állapotterű homogén Markov-lánc elágazó, akkor Galton—Watson-folyamat. $\{Z(t)\}$ más értelemben is a Galton—Watson-folyamat általánosítása: Harris bebizonyította, hogy tetszőleges d pozitív állandóra $\{Z(nd)\}_{n=0}^{\infty}$ Galton—Watson-folyamat ([15]). Szevasztyjanov ugyanakkor bebizonyította, hogy bizonyos feltételek teljesülése esetén $\{Z(t)\}$ Bellman—Harris-folyamat és az egyedek élettartama exponenciális eloszlású ([31]). Ebben az esetben a $\{Z(t)\}$ folyamatot Markov-típusú elágazó folyamatnak nevezzük. Ez a folyamat tehát egyben Bellman—Harris-

folyamat is. Markov-típusú elágazó folyamatok először 1947-ben fordulnak elő Kolmogorov és Dmitrijev [22]-ben. Ilyen folyamatokat elsősorban fizikai és kémiai modellekben alkalmazzuk.

Tekintsük a Bellman—Harris-folyamat definíciójában szereplő populációt. Ha annak valószínűsége, hogy egy egyed élete végén k új egyedet hoz létre, függ az egyed élettartamának u értékétől, vagyis ha $p_k = p_k(u)$, akkor a $\{Z(t)\}$ folyamatot életkortól függő elágazó folyamatnak nevezzük. Ilyen folyamatok először 1955-ben fordulnak elő Waugh [34]-ben. — Megjegyezzük, hogy eredetileg a Bellman—Harris-folyamatot nevezték életkortól függő elágazó folyamatnak. E tekintetben a terminológia ma sem egyértelmű. Mi a saját definícióinkhoz fogjuk tartani magunkat.

Életkortól függő elágazó folyamatok segítségével csak olyan populációkat tudunk leírni, ahol bármely egyed csak egyszer — az egyszerűség kedvéért feltettük, hogy élete végén — hozhat létre új egyedeket. Ha az életkortól függő elágazó folyamatot úgy általánosítjuk, hogy feltesszük, bármely egyed új egyedek létrehozásakor α valószínűséggel tovább él úgy, hogy a továbbiakban újabb egyedeket hozhat létre, akkor túléléses elágazó folyamatról beszélünk és α -t túlélési valószínűségnek nevezzük. További általánosítás, ha feltesszük, hogy az egyedek egész életük alatt hozhatnak létre új egyedeket oly módon, hogy a folyamat (vagyis a populáció) egyedeit tetszőleges módon sorba rendezve és az I -edik egyed születési idejét l_I -vel, élettartamát λ_I -vel, az általa az $[l_I, l_I + x]$ időintervallumban létrehozott új egyedek számát $N_I(x)$ -szel jelölve

$$N_I(x) = \begin{cases} K_I(x), & \text{ha } x \leq \lambda_I; \\ K_I(\lambda_I), & \text{ha } x > \lambda_I, \end{cases}$$

ahol $K_I(x)$ monoton (legfeljebb egy irányban változó) nemcsökkenő, nemnegatív egész-értékű véletlen függvény, tehát olyan függvény, amely diszkrét pontokban ugrik, ugráshelyei és ugrásai valószínűségi változók (feltesszük, hogy ezek eloszlása nem függ I -től), továbbá két ugráshely között állandó. Ekkor általánosított életkortól függő elágazó folyamatról beszélünk. Túléléses elágazó folyamatok először 1964-ben Whittle [35]-ben, általánosított életkortól függő elágazó folyamatok először 1968-ban Crump és Mode [8]-ban fordulnak elő. Most példát mutatunk általánosított életkortól függő elágazó folyamatok populációgenetikai alkalmazására.

Tekintsünk egy olyan nagy egyensúlyi állapot- vagy növénypopulációt, amelyben az egyedek átlagosan 1, továbbá a populáción belül egy családot, amelyben az egyedek — mutáció vagy egyéb ok miatt — átlagosan $m \neq 1$ új egyedet hoznak létre (a család egyedei véletlenszerűen párosodnak a populáció egyedeivel). Keressük annak a valószínűségét, hogy a család nem hal ki, feltéve, hogy ismerjük λ és $K(x)$ eloszlásfüggvényét. Tegyük fel, hogy amíg a család elég kicsi az egész populációhoz képest, addig az általánosított életkortól függő elágazó folyamat feltételei alkalmazhatók; nevezetesen tegyük fel, hogy a család szét van szóródva a populációban és egyedei gyakorlatilag függetlennek tekinthetők. Ha a populáció elég nagy, ez egy ideig fenn fog állni. Legyen most $m < 1$. Ismeretes, hogy az általánosított életkortól függő elágazó folyamat (esetünkben a család) ekkor 1 valószínűséggel (100 százalékos biztonsággal) kihal (Crump és Mode [8]). Ez egyben azt is jelenti, hogy a család nagy valószínűséggel végig kicsi fog maradni a populációhoz képest. Ha $m > 1$, ez nem áll fenn. Ennek ellenére bizonyos megfontolások alapján,

amelyeket itt nem részletezünk, néha ebben az esetben is alkalmazható az életkortól függő elágazó folyamat-modell a család kihalási valószínűségének számítására.

Egy mendeli populáció genetikai szerkezetének leírásának alapvető mennyiségei a gén- és genotípus-gyakoriságok, melyek változásának vizsgálata természetes szelekció, mutáció, migráció vagy drift során a populációgenetika egyik központi problémája. A gyakoriságok változása értelemszerűen olyan folyamatok segítségével írható le, amely folyamatok lehetséges értékeinek összessége a nemnegatív egész számok halmaza, amelyek tehát diszkrét állapotterűek. Az eddig tárgyalt elágazó folyamatok ilyenek. Számos esetben azonban azokra a kérdésekre, amelyeket így vagy úgy ezen elágazó folyamatok segítségével is meg tudunk válaszolni, pontosabb, részletesebb, jobb feleleteket tudunk adni, ha a gyakoriságok helyett a relatív (százalékos) gyakoriságok változását vizsgáljuk és olyan folyamatokkal közelítjük, amelyek minden 0 és 1 közé eső értéket felvehetnek, tehát folytonos állapotterűek, továbbá rendelkeznek az elágazó tulajdonság folytonos állapotterű megfelelőjével. Az ilyen folyamatokat folytonos állapotterű elágazó folyamatoknak nevezzük. Diszkrét idő-paraméterű, folytonos állapotterű elágazó folyamatok először 1957-ben Neyman és Scott [27]-ben, folytonos idő-paraméterű és állapotterű elágazó folyamatok először 1958-ban Jiřina [16]-ban fordulnak elő. Jiřina az általa definiált folytonos állapotterű elágazó folyamatot (continuous state branching process) CB-folyamatnak nevezte el. A CB-folyamatok fontos speciális esetei az állapottérben diffúziós folyamatok (a diffúziós tulajdonság azt jelenti, hogy a folyamat kis idő alatt keveset változik), ezek populációgenetikai alkalmazásának igen komoly irodalma van (l. pl. [38], Kimura [20], Ewens [10], Crow és Kimura [7], Kimura és Ohta [21]). Nem tévesztendő össze az ún. elágazó diffúziós folyamatokkal, ahol az egyedek egy diszkrét állapotterű elágazó folyamat szerint szaporodnak és halnak meg, továbbá egy diffúziós folyamat szerint változtatják helyüket. Ilyen folyamatok először 1958-ban fordulnak elő Szevasztyjanov [30]-ban.

Mind populációgenetikai, mind egyéb biológiai alkalmazásoknál a legfontosabb esetekben a populáció nem egységes, hanem különböző típusú egyedekből áll. Tekintsünk egy ilyen populációt, ahol $n > 1$ típus fordul elő. Tegyük fel, hogy a különböző típusú egyedeket egyformának véve a populáció növekedését valamilyen diszkrét vagy folytonos idő-paraméterű, az egyszerűség kedvéért $\{0, 1, 2, \dots\}$ állapotterű $\{Y(t), t \geq 0\}$ elágazó folyamat írja le. Tegyük fel, hogy az $\{Y(t)\}$ folyamat (vagyis a populáció) egyedeit tetszőleges módon sorba rendezve és az I -edik egyed születési idejét l_I -vel, élettartamát λ_I -vel, az általa az $[l_I, l_I + x]$ időintervallumban létrehozott j -edik típusú új egyedek számát $N_j(x, I)$ -vel jelölve

$$N_j(x, I) = \begin{cases} K_j(x, I), & \text{ha } x \leq \lambda_I; \\ K_j(\lambda_I, I), & \text{ha } x > \lambda_I, \end{cases}$$

ahol $K_j(x, I)$ monoton nemcsökkenő, nemnegatív egész-értékű véletlen függvény, továbbá λ_I és $K_j(x, I)$ eloszlása az I -edik egyednek csak a típusától függ. Jelöljük $Z_j(t)$ -vel a j -edik típusú egyedek számát a t időpontban. A

$$\{Z(t) = (Z_1(t), Z_2(t), \dots, Z_n(t), t \geq 0)\}$$

vektor-értékű sztochasztikus folyamatot — amely nyilván függ a populáció eredeti összetételétől — multitype (többtípusos) elágazó folyamatnak nevezzük. Multitype elágazó folyamatok először 1942-ben fordulnak elő Scott és Uhlenbeck [29]-ben. Most ilyen folyamatok populációgenetikai alkalmazására mutatunk példát.

Tekintsük ehhez az előző populációgenetikai példában szereplő populációt és családot. Vizsgáljuk a családot egy rögzített locusra való tekintettel, amelyhez egy (A_1, A_2, A_3) allélhármast tartozik. Keressük az egyes genotípusok várható gyakoriságát különböző időpontokban. Ekkor alkalmazhatunk egy általánosított multitype életkortól függő elágazó folyamatot hat (ha a nemet is figyelembe vesszük, tizenkét) típussal az $A_1A_1, A_2A_2, A_3A_3, A_1A_2, A_1A_3$ és A_2A_3 genotípusoknak megfelelően.

Azt, hogy egy egyed ilyen vagy olyan típusú, matematikai szabotossággal úgy fogalmazhatjuk meg, hogy az egyed jellemezhető egy x paraméterrel, ahol x az egyed típusa. Jelölje X a paraméterek (a típusok) összességét. Multitype elágazó folyamatok segítségével olyan populációk növekedését tudjuk leírni, amelyeknél X egy véges sok pontból (típusból) álló halmaz. A valóságban azonban egy populáció egyedei gyakran csak folytonos paraméterrel jellemezhetők, vagyis olyan paraméterrel, amely bizonyos határok között minden értéket felvehet (pl. valamilyen kvantitatív tulajdonság, növényeknél a helykoordináta stb.). Ilyen populációk növekedését az ún. általános elágazó folyamatok segítségével tudjuk leírni. Általános elágazó folyamatok először 1961-ben fordulnak elő Moyal [26]-ban.

Mostanáig olyan populációkkal (családokkal) foglalkoztunk, amelyekben bármely egyedet vagy egy egyed hozott létre, vagy ha kettő, akkor közülük csak az egyik tartozott a populációhoz (családhoz). Olyan populációk (családok) növekedését leíró folyamatok, amelyekben bármely egyedet két egyed hoz létre és mindkettő a populációhoz (családhoz) tartozik, először 1968-ban fordulnak elő Daley [9]-ben.

Legyen $\{g_n\}_{n=1}^\infty$ egész számok egy sorozata, $\{Y_n\}_{n=0}^\infty$ Galton—Watson-folyamat. Az egyszerűség kedvéért tegyük fel, hogy $Y_0 = 1$. A Galton—Watson-folyamat definíciójából következik, hogy

$$Y_{n+1} = W_1^{(n)} + W_2^{(n)} + \dots + W_{Y_n}^{(n)}, \quad n = 0, 1, 2, \dots,$$

ahol $W_k^{(n)}$ az n -edik generáció k -edik egyede utódainak száma az $(n+1)$ -edik generációban. Legyen $Z_0 = 1$ és

$$Z_{n+1} = \min \{g_{n+1}, W_1^{(n)} + W_2^{(n)} + \dots + W_{Z_n}^{(n)}\},$$

akkor a $\{Z_n\}_{n=0}^\infty$ sztochasztikus folyamatot korlátos elágazó folyamatnak nevezzük. Ennek fontos speciális esete, ha $g_n = K$. Ilyen folyamatokkal tudunk olyan populációkat reprezentálni, ahol az egyedek száma mesterségesen rögzített. Legyen $X_0 = 1$ és

$$X_{n+1} = \max \{W_1^{(n)}, W_2^{(n)}, \dots, W_{X_n}^{(n)}\},$$

akkor az $\{X_n\}_{n=0}^\infty$ sztochasztikus folyamatot maximum-elágazó folyamatnak nevezzük. Ilyen folyamatokat elsősorban fizikai modellekben alkalmaznak. Korlátos elágazó folyamatok először Zubkov [37]-ben, maximum-elágazó folyamatok először Lamperti [23]-ban fordulnak elő 1970-ben.

Az eddig tárgyalt elágazó folyamat-modellekben az egyedek élettartamának és az általuk létrehozott új egyedek számának eloszlása sem a 0 idő-

ponttól való távolságtól, sem a populáció nagyságától nem függött. Ha az első feltétel nem teljesül, akkor inhomogén, ha a második, akkor állapotfüggő elágazó folyamatról beszélünk. Ha az említett eloszlásokat véletlenszerűen választjuk eloszlások egy-egy összességéből, akkor véletlen környezetű elágazó folyamatról beszélünk. Ilyen folyamatokat alkalmaznak niche-modellekben és általában olyan populációk leírására, ahol a populáció több részpopulációból áll és egy új egyed véletlenszerűen fog valamelyik részpopulációhoz tartozni. Inhomogén elágazó folyamatok először Komogorov és Dmitrijev [22]-ben 1947-ben, véletlen környezetű elágazó folyamatok először Wilkinson [36]-ban, állapotfüggő elágazó folyamatok először Bell és Anderson [4]-ben fordulnak elő 1967-ben.

Legyen most $\{Y_0(t), t \geq 0\}$ tetszőleges elágazó folyamat. Tegyük fel, hogy bizonyos t_k időpontokban bevándorlás történik, azaz új — az egyszerűség kedvéért akkor létrejött — egyedek érkeznek és ezek $\{Y_0(t)\}$ -vel azonos típusú, tőle és egymástól független $\{Y_k(t)\}$ elágazó folyamatokat indítanak el, $k = 1, 2, \dots$. Jelöljük $T(t)$ -vel a bevándorlások számát a $(0, t)$ időintervallumban és legyen

$$Z(t) = \sum_{k=0}^{T(t)} Y_k(t),$$

akkor a $\{Z(t), t \geq 0\}$ sztochasztikus folyamatot bevándorlásos elágazó folyamatnak nevezzük. Ennek négy alaptípusa van:

a) diszkrét idő-paraméter, homogén bevándorlás (annak a valószínűsége, hogy bevándorlás esetén r új egyed érkezik, $r = 1, 2, \dots$, nem függ a bevándorlás időpontjától) minden időpontban;

b) folytonos idő-paraméter, homogén bevándorlás véletlen időpontokban;

c) homogén állapotfüggő bevándorlás (az, hogy történik-e bevándorlás, a populáció nagyságától függ);

d) inhomogén bevándorlás.

a és b típusú folyamatok először 1955-ben Bartlett [2]-ben, c -típusúak először 1969-ben Foster [12]-ben, d -típusúak először 1971-ben Foster és Williamson [13]-ban fordulnak elő.

Megemlítjük, hogy az elágazó folyamatoknak léteznek olyan általánosításai is, amelyekben nem tesszük fel, hogy az egyedek függetlenek. Ilyen folyamatok először 1955-ben fordulnak elő Powell [28]-ban.

Végül az elágazó folyamatok elméletének és populációgenetikai alkalmazásának gazdag irodalmából a már említetteken kívül még a következő könyvekre hívjuk fel a figyelmet: [39], Bharucha-Reid [6], Jiřina [17], Karlin [18], Mode [24], Athreya és Ney [1], Bartlett [3], Moran [25] és Karlin [19].

IRODALOM

1. ATHREYA, K. B., NEY, P. (1972) *Branching Processes*. Springer, Berlin.
2. BARTLETT, M. S. (1955) *An Introduction to Stochastic Processes*. Cambridge University Press.
3. BARTLETT, M. S. (1960) *Stochastic Population Models in Ecology and Epidemiology*. Methuen, London.
4. BELL, G. I., ANDERSON, E. C. (1967) Cell growth and division, I. *Biophys. J.*, **7**, 329—351.
5. BELLMAN, R., HARRIS, T. E. (1948) On the theory of age-dependent stochastic branching processes. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **34**, 601—604.

6. BHARUCHA-REID, A. T. (1960) Elements of the Theory of Markov Processes and Their Applications. McGraw-Hill, New York.
7. CROW, J. F., KIMURA, M. (1970) An Introduction to Population Genetics Theory. Harper and Row, New York.
8. CRUMP, K. S., MODE, C. J. (1968) A general age-dependent branching process, I. *J. Math. Anal. Appl.*, **24**, 494—508.
9. DALEY, D. J. (1968) Extinction conditions for certain bisexual Galton—Watson processes. *Z. Wahrscheinlichkeitstheorie*, **9**, 315—322.
10. EWENS, W. J. (1969) Population Genetics. Methuen, London.
11. FISHER, R. A. (1922) On the dominance ratio. *Proc. Roy. Soc. Edinburgh*, **42**, 321—341.
12. FOSTER, J. (1969) Branching processes involving immigration. Ph. D. Thesis, Univ. of Wisconsin.
13. FOSTER, J., WILLIAMSON, J. A. (1971) Limit theorems for the Galton—Watson process with time-dependent immigration. *Z. Wahrscheinlichkeitstheorie*, **20**, 227—235.
14. GALTON, F. (1873) Problem 4001. Educational Times, 1 April, 17.
15. HARRIS, T. E. (1963) The Theory of Branching Processes. Springer, Berlin.
16. JIŘINA, M. (1958) Stochastic branching processes with continuous state space. *Czechoslovak Math. J.*, **8**, 292—313.
17. JIŘINA, M. (1960) The Asymptotic Behavior of Branching Stochastic Processes. Gordon and Breach, New York.
18. KARLIN, S. (1966) A First Course in Stochastic Processes. Academic Press, New York.
19. KARLIN, S. (1969) Equilibrium Behavior of Population Genetics Models with Non-random Mating. Gordon and Breach, New York.
20. KIMURA, M. (1964) Diffusion Models in Population Genetics. Methuen, London.
21. KIMURA, M., ОИТА, Т. (1971) Theoretical Aspects of Population Genetics. Princeton University Press.
22. КОЛМОГОРОВ, А. Н. Дмитриев, Н. А. (1947) Ветвящиеся случайные процессы. *Докл. Акад. Наук*, **56**, 7—10.
23. LAMPERTI, J. W. (1970) Maximal branching processes and "long-range percolation". *J. Appl. Prob.*, **7**, 89—96.
24. MODE, J. C. (1971) Multitype Branching Processes. American Elsevier, New York.
25. MORAN, P. A. P. (1962) The Statistical Processes of Evolutionary Theory. The Clarendon Press, Oxford.
26. MOYAL, J. E. (1961) Multiplicative population processes. Technical Report No. 7, Appl. Math. and Stat. Lab., Stanford University.
27. NEYMAN, J., SCOTT, E. L. (1957) On a mathematical theory of populations conceived as conglomerations of clusters. Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology **22**, 109—120.
28. POWELL, E. O. (1955) Some features of the generation times of individual bacteria. *Biometrika*, **42**, 16—44.
29. SCOTT, W. T., UHLENBECK, G. E. (1942) On the theory of cosmic-ray showers. *The Physical Review*, **62**, 497—508.
30. Севастьянов, Б. А. (1958) Ветвящиеся случайные процессы для частиц, диффундирующих в органической области с поглощающими границами. Теория вероятн. и ее примен., **3**, 121—136.
31. Севастьянов, Б. А. (1971) Ветвящиеся процессы. Наука, Москва.
32. URBANIK, K. (1958) On a stochastic model of a cascade. *Studia Math.*, **16**, 237—267.
33. WATSON, H. W. (1873) Solution to problem 4001. Educational Times, 1 August, 115—116.
34. WAUGH, W. A. O'N. (1955) An age-dependent birth and death process. *Biometrika*, **42**, 291—306.
35. WHITTLE, P. (1964) A branching process in which individuals have variable lifetimes. *Biometrika*, **51**, 262—264.
36. WILKINSON, W. E. (1967) Branching processes in stochastic environments. Mimeo ser. no. 544, Univ. of North Carolina.
37. Зубков, А. М. (1970) Условие вырождения ограниченного ветвящегося процесса. Матем. заметки, **8**, 9—18.
38. Mathematical Topics in Population Genetics. Ed. by K. Kojima. Springer, Berlin, 1970.
39. Stochastic Models in Medicine and Biology. Ed. by J. Gurland. The University of Wisconsin Press, Madison, 1964.

L. Telegdi

Computer and Automation Institute

of the Hungarian Academy of Sciences, Budapest

Different branching process models are described in the work and several biological, primarily population genetical examples are given. The branching processes give the mathematical representation of the growth of populations in which the members multiply and die according to probabilistic rules. The literature in this field is quite extensive not only with respect to mathematical results but in their application too. Their wide-ranging biological application is due to that multiplication and death are very general biological properties.

A stochastic process $\{Y(t), t \geq 0\}$ with state space $\{0, 1, 2, \dots\}$ is branching if for $0 \leq s \leq t < \infty$ $Y(t)$ is the sum of i independent processes in which an individual of suitable age is commenced at time s . The most important questions to which the theory of branching processes gives an answer are the following:

1. What is the probability that the population dies out?
2. What is the probability that the population dies out before a definite time t_0 ?
3. In which cases is the expected value of the extinction time final?
4. How does the expected value, deviation and covariance change?
5. How does $Y(t)$ change in the case of $t \rightarrow \infty$. If it converges towards 0 or to infinity with what speed does it do it?

The simplest and historically first branching process is the Galton-Watson process. With the aid of such processes populations can be described where the life span of different individuals is the same constant and any individual at the end of life independent of other individuals produces k new individuals with probability p_k , $k = 0, 1, 2, \dots$

In more general cases only generations of the investigated population can be described by a Galton-Watson process.

If the different life spans are independent and identically distributed random variables, we speak of a Bellman-Harris process. A special case of this if the life span is exponentially distributed. The process is then Markov-process.

If the Bellman-Harris process is generalized such that it depends on the appropriate life span value then we speak of age-dependent branching processes.

A further generalization is if we suppose that the individuals can produce new individuals during their whole life. Then a generalized age-dependent branching process is considered.

In the most important cases of population genetical and other biological applications the population is not uniform but consists of different types of individuals. Such populations can be described with the aid of multitype branching processes.

In the branching process models described so far the distribution of the life span of the individuals and the number of new individuals produced by them does not depend on the distance from time 0 or on the size of the population. If the first condition is not satisfied then the branching process is inhomogeneous. If the second then we refer to state-dependent branching process. If the mentioned distributions are selected randomly then we refer to branching processes with random environment.

If at certain times immigration occurs, the population can be described with the aid of branching processes involving immigration.

The branching processes have such generalizations too in which we do not suppose that the individuals are independent.

Further models and practical examples (population genetics) forming most of the article are given and at the end a comprehensive bibliography.

A PATH-ANALÍZIS ÚJ ALKALMAZÁSAI

PRÉCSÉNYI ISTVÁN és BÁRDOS GYÖRGY

MTA Botanikai Kutató Intézete, Vácrátót és
ELTE Összehasonlító Élettani Tanszék, Budapest

Beérkezett: 1974. február 2-án

Kulcsszavak: path-analízis, biológiai struktúra, korreláció

A biológiai kísérleteket végző kutatók körében éppúgy, mint az alkalmazott biológia művelői között egyre nő az igény, hogy a kísérletek, vizsgálatok eredményeit jól áttekinthető formában rögzítsék, az adatokat minőségileg és mennyiségileg ellenőrizték, feldolgozzák és értékeljék. Számos kísérlet történt arra, hogy olyan módszereket találjanak, melyek alkalmasak biológiai rendszerek leírására. Nyilvánvalóvá vált azonban, hogy nincs, és nem is várható olyan módszer, amely valamennyi jelenségre egyformán alkalmazható. Így a kutató, kísérletező vagy gyakorlati szakembernek magának kell megkeresnie vagy kiválasztania az adott probléma leírására legmegfelelőbb módszert. Éppen ezért fontos, hogy minden szakembernek legyenek ismeretei a kvantitatív eljárásokról legalább olyan szinten, hogy problémáit meg tudja fogalmazni a szakmatematikus számára. Ugyanakkor érdemes és szükséges is figyelemmel kísérni a rokon biológiai tudományokat, mert megfelelő feltételek fennállása esetén ezeknek a módszereit át lehet venni, alkalmazni lehet saját problémáinkra.

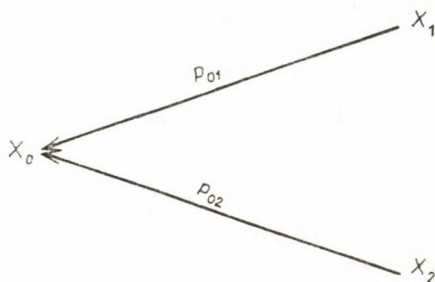
Jelen cikkben kísérletet teszünk arra, hogy a biológia egyik ágában kifejlesztett matematikai statisztikai módszert a biológia egy másik ágában alkalmazzuk. Szándékunk ezzel az, hogy új lehetőségeket mutassunk be más tudományágak képviselői számára, és — a lehetőségekhez mérten szerény mértékben — hozzájáruljunk a mennyiségi elemzés problémáinak megoldásához.

Ebben a cikkben magáról az eljárásról, annak matematikai alapjairól és korábbi alkalmazásairól keveset szólunk, mivel bőséges irodalom áll rendelkezésre magyar nyelven is. A fő súlyt arra helyezzük, hogy az új alkalmazást bemutassuk, és közben alkalmunk lesz a gyakorlatban megismerkedni a módszer előnyeivel is.

A módszer bemutatása

A path-analízist WRIGHT (1921) vezette be, eredetileg populációs genetikai problémák leírására. Hosszú ideig elsősorban ezen a területen alkalmazták és csak az utóbbi évtizedben kezdték más tudományágak is átvenni. Főleg a mezőgazdasági kísérletek elemzésében, ökológiában, populációs biológiában terjedt el. A módszer matematikai statisztikai jellegű, az ott használt fogalmakra és számítási módokra épül. Olyan rendszerek vizsgálatára alkalmas, amelyekben a változók közötti viszony nem kölcsönösen meghatározó, hanem

egyesek megszabják mások értékét, de fordítva nem (vagy legalábbis csak ezt az aspektust vizsgáljuk). Az ilyen rendszereket oksági rendszereknek (causal system) nevezik. Itt kell megjegyezni, hogy — bár ezt általában nem hangsúlyozzák ki — oksági rendszerek tárgyalása esetén valójában modellről van szó. Az ok-okozati viszony ezen speciális modell szempontjából értendő. Ily módon nem kifejezetten egyirányú kapcsolatokból álló rendszerek is oksági viszonyokkal jellemezhetők, ha tisztában vagyunk a modell érvényességi hatá-



1. ábra

raival. Az oksági viszonyok szemléltetésére diagram szerkeszthető (1. ábra). Ebben a digramban X_0 az okozatot, X_1 és X_2 az okokat jelképezi. Az okozatot az okokkal összekötő, egyfejtű nyilakat az „út” szó angol megfelelője nyomán pathoknak, az ilyen diagramokat path-diagramnak nevezik. Bár történtek kísérletek megfelelő magyar kifejezések megalkotására (út-analízis, nyom, nyomvonal, ösvény stb.), a magyar nyelvű szakirodalom is általában a „path” szót használja. Ezért a továbbiakban mi is ehhez az elnevezéshez ragaszkodunk.

Mint már utaltunk rá, egy adott probléma vizsgálatakor a kutatónak magának kell a sémát és a modellt megalkotnia. Ennek során meg kell határozni, hogy mely változók okok, és melyek okozatok. Nem kétséges, hogy a modell felállításakor lényeges egyszerűsítéseket hajtunk végre, mert a rendelkezésre álló információt szűrjük. A szűrés lényege az, hogy a sokféle ok-okozat viszony közül csak a vizsgálat szempontjából feltételezhetően lényegeseket vesszük figyelembe. Ez alapjaiban hasonlatos a kísérletező biológus gondolkodásmódjához, aki szintén biológiai „utakat” vizsgál, és a vizsgálat tárgyát képező részekén kívül eső tényezőket nem veszi figyelembe. A különbség mindössze annyi, hogy a modell felállítása során a szűrés konkrétabb, a szabályok szigorúak és kvantitatívak.

A path-analízis olyan módszer, „amely méri a direkt hatást egy ilyen (ti. oksági) rendszer minden kiválasztott path-a mentén, és így meghatározza annak fokát, hogy egy adott esemény varianciája milyen mértékben meghatározott az egyes okok által. A metodika az egy rendszerben levő változók közti korreláció fokról szerzett ismeretek, és az oksági relációknak tulajdonítható ismeretek kombinációján alapul. Azokban az esetekben, amikor az oksági relációk bizonytalanok, a módszer használható arra, hogy megtaláljuk a rájuk vonatkozó egyes hipotézisek logikai következményeit” (WRIGHT 1954).

Ahhoz, hogy ezt a némileg elvont fogalmazást a gyakorlatba átvihezzük, a biológiai rendszerek néhány, számunkra fontos, tulajdonságát össze kell foglalni:

1. rendszerünk statisztikus jellegű. Ennek fő oka magának a rendszernek belső statisztikus volta, másrészt bizonyos mértékig a megfigyelési és kísérleti pontatlanság is. Mindezek alapján a biológiai rendszerek zöme statisztikailag kezelhető és elemezhető;

2. a biológiai rendszerekben meglevő bonyolult kapcsolatok az esetek nagy részében oksági viszonyokként kezelhetők. Ez paradoxonnak tűnik a „minden mindennel összefügg” formában megfogalmazott tapasztalatok fényében, mert a rendszer egyes elemeinek egymásra hatása ritkán valósul meg ugyanazon az úton (a későbbiek folyamán ezt példán bemutatjuk). Ez azt jelenti, hogy az „oda” és a „vissza” hatást jelképező nyilak általában nem egyenértékűek, és így a komplex hatások elemi részekre bonthatók anélkül, hogy elszakadnának a valóságos történésektől. A jelen cikkben is szereplő későbbi példákra hivatkozva megemlítjük, hogy manapság olyan sokat vizsgált feed-back rendszerek is leírhatók az oksági rendszerek fogalmaival.

A statisztikai jellegű oksági rendszerek elemzésekor az a célunk, hogy oksági kapcsolatokat mennyiségileg jellemezzük. Ez másként azt jelenti, hogy a kiválasztott vagy vizsgált hatásváltozót fel kell bontanunk az őt okozó változók hatóerejének arányában. Lényegében keresnünk kell olyan jellemzőt, amely együttesen is jellemző rájuk, de fel is bontható, és végül, de nem utolsósorban, könnyen mérhető és számolható. Ilyen jellemző létezik, mégpedig a statisztika egyik alapvető mérőszáma, a variancia. A varianciára valamennyi, az előbbiekben említett feltétel áll, és emellett részletesen kidolgozott elmélete és számítástechnikája van (RAO 1952, YULE-KENDALL 1964).

Vizsgáljunk egy egyszerű, háromváltozós oksági rendszert (1. ábra): Ez a séma egyben egy függvénykapcsolatot is szimbolizál, melyben egy függő és két független változó van. Ha feltesszük, hogy rendszerünk lineáris és additív (ezt mindig külön meg kell vizsgálni),* akkor ezek a függvénykapcsolatok lineáris regresszióval is kereshetők (EZEKIEL—FOX 1970). Ennek egyenlete:

$$X_0 = b_1 X_1 + b_2 X_2 .$$

A diagram és az egyenlet összevetéséből láthatjuk, hogy b_1 és b_2 értékek a változókat összekötő nyilakra, vagyis path-okra jellemző számértékek. A lineáris és additív oksági rendszerekben a parciális standardizált regressziós koefficiens path-koefficiensnek nevezték el (lásd: Biometriai Értelmező Szótár). Ez az oksági viszonyokat mennyiségileg is jellemző adat.

Matematikailag kimutatható, hogy a path-koefficiens az okozat szórását méri az ok szórásának függvényében akkor, ha a többi változó konstans marad. Ezt az állapotot kísérletesen szinte soha nem érhetjük el, mivel a biológiai rendszerek nagy részében az egyes változók nem tarthatók konstansan. Minthogy a függő változó szórása mindig a független változók szórásának függvénye, ez szemléleti úton is belátható és valóban egy objektív mérőszámhoz jutottunk.

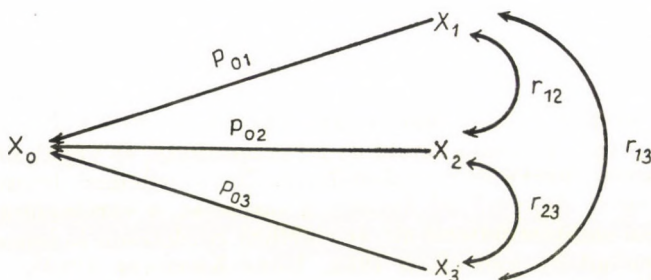
A path-koefficiensnek a korrelációs koefficienssel fontos kapcsolata van. A korrelációs koefficiens két változó közötti kölcsönös kapcsolat globális mérőszáma. A korrelációs és path-koefficiens értéke általában nem azonos, mert a path-koefficiens az ok és az okozat közti direkt hatást méri, míg a korrelációs

* Lineáris modellen olyan matematikai modellt értenek, amely elsőfokú (lineáris) egyenletekkel írható le; additivitáson azt értik, hogy valamely összhatás matematikailag az egyes hatások összegeként állítható elő.

koefficiensben az indirekt hatások is szerepet játszanak. Ez azt sugallja, hogy ha sikerül kapcsolatot teremteni a két paraméter között, akkor felbonthatjuk a globális információt elemeire (LI 1955). Erre mutat be példát a 2. ábra. A kétfejű nyilak az okok közt fennálló korrelációs kapcsolatokat jelzik. Lát-ható, hogy például az X_1 -nek X_0 -ra gyakorolt teljes hatása három részre bontható:

- a) közvetlen hatás,
- b) közvetett hatás X_2 -n át,
- c) közvetett hatás X_3 -n át.

Az X_1-X_0 közti korreláció e három részt együttesen tartalmazza, az X_1-X_0 közti egyszerű path pedig a direkt hatás mértéke. Az indirekt hatások mérésére



2. ábra

az ún. total path szolgál, mely a két megfigyelt változó közti útban foglalt egyszerű utak értékének szorzata. Így az X_1-X_0 közötti korrelációs koefficiens egy egyszerű, és két total path segítségével részekre bontottuk, és az egyes okok hatása részletesen elemezhető. Nagyon szemléletes példákat mutat be a fentiekre a terméselemzés témaköréből O'SVÁTH (1968), a populációs genetikából SVÁB (1971), a produkciobiológiából PRÉCSÉNYI (1971).

Hasonló módon nemcsak egyszerű, hanem összetett, láncokból, több okozatból álló oksági rendszerek is elemezhetők.

Bár még korántsem mutattuk be a path-analízis felhasználásának minden lehetőségét, még csak egy fontos tulajdonságát mutatjuk be.

Megtudhatjuk a módszer segítségével azt is, hogy az egyes vizsgált változók milyen mértékben felelősek a függő változó változásaiért. Ennek mérésére szolgál a determinációs koefficiens, mely a path-koefficiens segítségével számolható.

Ha a fentebb ismertetett módon felírjuk az okozat autokorrelációját, felvilágosítást kaphatunk a modell jóságára nézve (erre már utaltunk a cikk elején is). Az autokorreláció értéke ugyanis egységnyi. Az a szám, amellyel az egyszerű és a total path-ok összege az egységtől eltér, megmutatja, hogy a figyelembe nem vett változók az okozat változásainak mekkora részét okozzák. Ez az érték nagy fontossága miatt külön nevet is kapott: hiba path. A hiba path, definíció szerint, mindig független a többi, okként szereplő változótól. Egy részletes elemzés egyik fontos célja lehet, hogy a hiba path értékét a minimálisra csökkentse (teljes eliminálása általában nem lehetséges, mivel a fenti-

eken kívül a mérési és számolási műveletek saját hibáját is tartalmazza). Meg kell jegyeznünk, hogy helyesen felállított oksági modell esetén a hiba path-tal és az analízisbe újonnan bevont változókkal végzett manipulációk az egyszerű path-ok értékét nem befolyásolják. Így a kiválasztott okok nagy hiba path esetén is jól vizsgálhatók, ha az egész rendszerről nincs is információnk.

Röviden összefoglalva a path-analízis főbb felhasználási lehetőségeit:

- Egy megfigyelt jelenség okainak felbontása hatásuk arányában, és ezen hatások jellemzése konkrét értékkel. Az egyes okok hatásának összehasonlítása. A módszer előnye, hogy egy ok közvetlen hatása anélkül vizsgálható, hogy a többi folyamatra figyelemmel lennénk.

- Két változó közti okozati hatás számértékének becslése, ha a direkt hatás nem mérhető.

- Egy változót determináló „összes” tényező felderítése, ill. az ismeretlen vagy figyelmen kívül hagyott változók hatásának becslése.

- Egy megfigyelt jelenség és annak valamely oka közt mérhető korreláció felbontása közvetlen és közvetett komponensekre. Ezzel a rendszer rejtett sajátosságai napfényre kerülnek.

- Két megfigyelt jelenség közti korreláció becslése.

- Két jelenség közti korreláció közös okainak megkeresése path sémák illesztésével, és ezen közös okok felbontása hatásuk arányában.

A path-analízisről további információkat a következő munkák adnak: elméleti alapjairól KEMPTHORNE (1957), WRIGHT (1921), TUKEY (1954); gyakorlati alkalmazásairól LI (1955) munkájában olvashatunk. Magyar nyelven elméleti és gyakorlati összefoglalót ad O'SVÁTH (1961, 1968), BÁRDOS (1973), gyakorlati alkalmazásokat mutat be O'SVÁTH (1968) és SVÁB (1971, 1973).

A path-analízis új alkalmazása

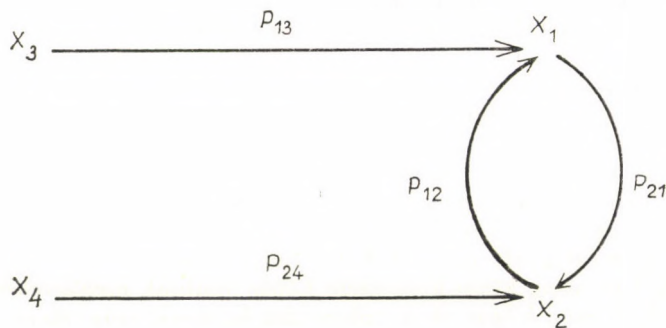
Említettük, hogy a path-analízist főleg a populációs genetikában, a produkcióbíológiaiában, a mezőgazdasági kísérletek elemzésében alkalmazzák. Most megkísérelünk bemutatni néhány egyszerű példát, mely illusztrálja azt a tényt, hogy a módszer a biológia más területein is alkalmazható. Figyelmünket elsősorban az élettan felé fordítjuk, de érintünk más, rokon területeket is. A felsorolt példák kísérletes kipróbálása még a jövő feladata.

Feed-back rendszerek vizsgálata

A feed-back mechanizmus lényege az, hogy valamely folyamat végeredménye a kiindulási állapotra (ritkábban valamely közbeeső állapotra) visszahatva magát a folyamatot befolyásolja. A hatás lehet közvetlen vagy közvetett, egy ilyen rendszert mutat be a 3. ábra. Látható, hogy a rendszer „belsejében” egy ciklus van, azaz két változó kölcsönösen befolyásolja egymást. A rendszer működése p_{12} és p_{21} értékétől függ. Ha ezek azonos előjelűek, akkor X_3 és X_4 bármekkora növekedése X_1 és X_2 szukcesszív növekedését okozza, egészen addig, amíg a rendszer el nem pusztul, vagy más külső tényezők nem lépnek közbe. Ezt nevezik pozitív feed-back-nek. Ha két együttthatónk ellentétes előjelű, akkor az X_3 vagy X_4 hatására fellépő kezdeti kilendülés fokozatosan csökken, és a rendszer végül egyensúlyba jut. Ez a negatív feed-back

Ez utóbbi jelentősége abban áll, hogy stabilitást biztosít. Ha X_3 és X_4 korreláltan változik, akkor a rendszer oszcillálni fog.

A feed-back rendszerek nem ismeretlenek a biológusok előtt. Negatív formájára ma már sok példát ismerünk (pl. hormonok, anyagsere-folyamatok szabályozó rendszere, hő- és keringésszabályozás stb.), de vannak oszcilláló (pl. szív színusz csomójának ingerületi állapota), sőt pozitív rendszerek is (pl. az öningerlő patkány). A biológiai és orvosi irodalom számos példát ismertet

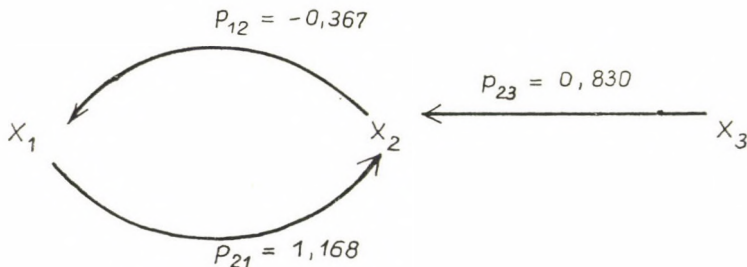


3. ábra

még sincs jelenleg olyan módszer, mellyel ezek számszerűen is jellemezhetők lennének. Most egy ilyen bemutatására teszünk kísérletet.

A módszerre TURNER és STEVENS (1959) hívták fel a figyelmet. Ebben a cikkben az ő munkájukra támaszkodunk, de az azóta elért eredmények alapján módosítottuk az eljárást.

70 éve ismeri a tudomány a légzés mélységének szabályozó rendszerét (HALDANE és PRIESTLEY 1903), amely egy negatív feed-back mechanizmus, és szabályozója az alveolusok CO_2 tartalma. Már régóta rendelkezésünkre állnak a légzésmélység regisztrálására szolgáló műszerek, a mérések eredményeivel köteteket lehetne megtölteni. A légzéssel foglalkozó szakemberek számára még sincs kidolgozva olyan eljárás, mellyel ez a szisztéma mennyiségileg jól jellemezhető lenne. A path-analízis segítségével hozzájuthatunk a megoldáshoz. A megfigyelések során regisztráljuk a légzés mélységét, a belélegzett



4. ábra

levegő, illetve az alveolusokban tárolt levegő CO_2 tartalmát. Az alapadatokat az 1. táblázat tartalmazza. A felállított egyszerű modell sémáját, és egyben

1. táblázat

A belélegzett levegő, az alveolusokban tárolt levegő CO_2 tartalma és a légzés mélysége

légzésmélység (X_1) cm^3	CO_2 az alveolusokban (X_2) %	CO_2 belégzés (X_3) %
739	5,5	0,79
978	5,0	1,47
739	5,5	1,52
849	5,7	1,96
864	5,6	2,02
911	5,8	2,28
919	5,7	2,31
1154	5,3	2,84
1216	5,5	3,07
1232	5,7	3,11
1330	5,9	3,73
1662	6,5	4,84
1771	6,2	5,14
1845	6,8	5,48
2104	6,6	6,02

a path-diagramot a 4. ábra mutatja be. Itt az X_1 a légzés mélysége, X_2 az alveolusok, X_3 a levegő CO_2 tartalma. Az ábrából is láthatjuk, hogy valóságos oksági rendszerről van szó, hiszen a légzésmélység más úton (ti. a levegőmenyiség változásán át) hat az alveolusok CO_2 tartalmára, mint az utóbbi az előzőre (reflex ív). A nyilakra írt „p” betűk a számszerű jellemzésre szolgáló path-koefficiensek jelképei. A diagram alapján írjuk most fel a regressziós egyenleteket:

$$X_1 = a_1 + p_{12}X_2$$

$$X_2 = a_2 + p_{23}X_3 + p_{21}X_1.$$

A két regressziós egyenes egymástól nem független. Ez a nehézség kiküszöbölhető, ha kölcsönösen egymásba helyettesítjük őket:

$$X_1 = \frac{c_1 + p_{21}p_{23}X_3}{1 - p_{12}p_{21}}$$

$$X_2 = \frac{c_2 + p_{23}X_3}{1 - p_{12}p_{21}}$$

Az egyenletben szereplő c_1 és c_2 tagokban összevontuk a konstans tagok értékeit. Látható, hogy a két egyenlet hasonló alakú, és a nevezőjükben ugyanaz az érték szerepel ($1 - p_{12}p_{21}$), mely éppen erre a feed-back rendszerre jellemző. Ezt az értéket ezért feed-back konstansnak is nevezik. A feed-back konstans értéke a rendszer működésére jellemző adat. Ha ugyanis:

- $1 - p_{12}p_{21} \gg 1$, akkor az egyensúly közel stacionárius,
 $1 - p_{12}p_{21} > 1$, akkor fellép a kompenzáció, de mindig új egyensúly alakul ki,
 $1 - p_{12}p_{21} < 1$, akkor pozitív a feed-back.

A feed-back konstans értékét az egyenletrendszer megoldásával kaphatjuk meg. Van azonban egyszerűbb mód is. Mint már az előző fejezetben említettük, jól definiált kapcsolat van a korrelációs és a path-koefficiens között (LI 1955). Bizonyos kritériumok fennállása esetén (elegendő nagy mintaelemszám, azonos statisztikai eloszlás), a path-koefficiens a korrelációs koefficiens értékéből kiszámítható. Mint már utaltunk rá, a korrelációs koefficiens a két változó közti egyszerű és totális path-ok összege. Ennek alapján:

$$r_{12} = p_{12} + p_{21} = 0,801$$

$$r_{13} = p_{12}p_{23} = 0,970$$

$$r_{23} = p_{23} = 0,830$$

A korrelációs értékeket (r) az 1. táblázat adataiból számoltuk (YULE-KENDALL 1964). Az így kapott eredményeket a 4. ábra mutatja. Ebből kiolvasható, hogy valóban negatív feed-back-ről van szó, noha ezt a számítások elején nem feltételeztük. TURNER és STEVENS munkájukban a p_{23} értékét 1-nek feltételezték. Szerintük ez nem megfelelő, mivel az alveoláris széndioxid koncentrációját nemcsak a levegőbeli koncentráció szabja meg.

A feed-back konstans értéke: $1 - p_{12}p_{21} = +1,429$.

Vizsgálataik eredményét HALDANE és PRIESTLEY így interpretálták: „A belélegzett levegő CO_2 %-ban bekövetkező legkisebb növekedést az alveoláris ventiláció kompenzatorikus növekedése kíséri úgy, hogy ez a növekedés éppen elégséges legyen az alveoláris levegő CO_2 %-nak konstansan való tartásához.” Az általunk kapott eredmények ezzel teljesen összhangban vannak, de ezen felül még lehetőségünk van ezt a folyamatot számértékkel is jellemezni. Ezen felismerésnek az elméletin kívül nagy gyakorlati jelentősége is van. Az orvosi diagnosztikában egyik legnagyobb probléma az, hogy az egyes kórképek jellemző tüneteit, illetve a normális és patológias szervek működését csak bonyolult körülírással tudják összevetni. A feed-back konstans megállapítása ilyen összehasonlító adat lehet mind a diagnosztikai, mind a kutatói gyakorlatban. Mivel egyszerű számításokról és mérésekről van szó, kis teljesítményű számológépek felhasználásával is rutinszerűen végezhetők a számítások.

Anyagsere-vizsgálatok

Az intakt szervezet belsejében zajló anyagsere-folyamatok vizsgálatát több tényező nehezíti. Ezen folyamatokban legtöbbször rendkívül sok, egymással gyakran nem is rokon anyag, vegyület vesz részt. Ezek együttes vizsgálata már önmagában is rendkívül nehéz. Másik fontos nehézség az, hogy ezen folyamatok kísérletes vizsgálata szinte lehetetlen, mert a beavatkozások

hatalmas száma esetén sem tudnánk végére érni egy ilyen kísérletsorozatnak, nem is szólva arról, hogy ezen beavatkozások nagy része nem-fiziológiás állapotokat hoz létre. Pedig ezen folyamatok részletes elemzése ma az életfolyamatok megértése szempontjából kulcsfontosságú. Az alábbiakban javaslatot teszünk egy újfajta elemzési módra, amely a fenti hátrányokat legalább részben kiküszöböli.

Képzeljünk magunk elé egy bonyolult anyagsere-folyamatot, például egy hormonális szabályozó rendszert. A rendszer egyes pontjait hatások kötik össze, melyek a legtöbb esetben egyirányúak. Szokás ezeket folyamatláncoknak is nevezni. A folyamatláncok időnként elágaznak, más láncokhoz kapcsolódnak, esetleg a szisztéma egy korábbi pontjához térnek vissza, de szinte sosem ugyanazon az úton, amelyen korábban haladtak. Nem nehéz felismerni ezekben az esetekben az oksági modellekkel lefedhető rendszert és felfedezni, hogy a path-analízis hatékony segédeszköz lehet ilyen esetekben. Ezen speciális problémakör vizsgálatánál nagy előny az is, hogy maguk a viszonyok szinte azonosak a modellel, mert a hatásokat valóságos térbeli utak (érpályák stb.) kötik össze.

Hogyan képzelhető el egy path-analízises anyagsere-vizsgálat?

Az alapadatokat viszonylag egyszerű kísérletben lehet megszerezni. Lényegében csak mennyiségi méréseket kell végezni, a szervezetben levő kiindulási anyagok és anyagseretermékek meghatározására. Ezek nagy része rutinszerűen elvégezhető, szimultán méréssorozat vérből vagy más folyadékból, és a többi eljárás is várhatóan rutinszerűvé válik rövid időn belül. Ily módon csak kevés, és gyakorlatilag fiziológiás beavatkozást kell végezni és jelentős időt is megtakarítunk.

A rendelkezésre álló mennyiségi adatokból korreláció számítások útján a path koefficiensek megkaphatók. A diagramba beírva ezek értékét, előttünk áll a vizsgált rendszer kvantitatív modellje. Ezen modell segítségével sokféle, újszerű vizsgálatot végezhetünk. A hiba path szukcesszív csökkentésével teljesebbé tehetjük a képet, és egyben tesztelhetjük a modell jóságát is. Megvizsgálhatjuk más, eddig nem figyelt változók hatását. A korrelációk felbontásával részletesen elemezhetjük a mechanizmust, többféle hipotézis közül kiválaszthatjuk a legvalószínűbbet. Kóros állapotokat szimulálhatunk, vizsgálhatjuk azok mechanizmusát. Diagnosztikai értékű összehasonlításokat tehetünk. Ha modellünk jóságáról meggyőződünk, orvosi vagy kísérletes beavatkozások várható következményeit jósolhatjuk meg.

Mindezek számszerű illusztrálására jelenleg nincs módunk, mivel ilyen módon megtervezett kísérlet adatai nem állnak rendelkezésünkre. Reméljük, hogy cikkünk nyomán végeznek majd ilyen kísérleteket, melyek eredményei a gyakorlatban is megmutatják a módszer előnyeit.

Összefoglalás

A path-analízis egyike a biológiai kutatásban és gyakorlatban jól használható statisztikai módszereknek. A szükséges adatok általában egy vagy kevés kísérletben megszerezhetők. Használata során információkat nyerhetünk a vizsgált rendszer belső struktúrájáról, az egyes komponensek relatív hatáserősségéről, a korrelációk okairól, és összehasonlítást tehetünk több hasonló rendszer között.

A bemutatott példákban is kitűnik, hogy — az egyes szakterületeken működők segítségével — a módszer alkalmazása kiszélesíthető, és ez a kutatás és gyakorlat számára igen hasznosnak ígérkezik.

Szeretnénk kiemelni, hogy a módszer nem mentesíti a kutatót a jól megtervezett, pontos kísérletek és megfigyelések elvégzésétől, és csak az ilyen módon megszerzett adatoknak más és más módszerekkel való értékelése és ezek eredményeinek összevetése segítheti a szakembereket a helyes kép kialakításában.

Végezetül köszönetünket fejezzük ki Dr. JUHÁSZ-NAGY PÁLnak, a biológiai tudományok kandidátusának a munka során nyújtott segítségért és támogatásért.

IRODALOM

1. BÁRDOS GY. (1973) A path analízis: áttekintés és újabb alkalmazások. Tud. Diákköri dolg. (mscr.)
2. EZEKIEL, M., FOX, K. A. (1970) Korreláció és regresszió analízis. Közgazdasági és Jogi Kiadó, Budapest.
3. HALDANE, J., PRIESTLEY, J. (1903) Lung ventilation. *J. Physiol.*, **32**, 225.
4. JÁNOSY A., MURAKÖZI T., ARADSKY G.-né (1966) Biometria értelmező szótár. Mezőgazdasági Kiadó, Budapest.
5. KEMPTHORNE, O. (1957) An introduction to genetical statistics. Wiley, New York.
6. LI, C. C. (1955) Population genetics. Univ. Chicago Press, Chicago.
7. O'SVÁTH J. (1961) Összefüggések kísérleti megállapítása (Path analízis). *MTA Agr. Tud. Oszt. Közlem.*, **19**, 271—285.
8. O'SVÁTH J. (1968) A termés elemzése path analízissel termesztési kísérletekben. Kand. Értekezés. (mscr.)
9. PRÉCSÉNYI, I. (1971) Relationship among the dry matter production of natural plant communities and weather elements. *Acta Climat.* (Szeged), **10**, 69—75.
10. RAO, C. R. (1952) Advanced statistical methods in biometric research. Wiley, New York.
11. SVÁB J. (1971) A populációgenetika alapjai. Mezőgazdasági Kiadó, Budapest.
12. SVÁB J. (1973) Biometria módszerek a kutatásban. Mezőgazdasági Kiadó, Budapest.
13. TUKEY, J. W. (1954) Causation, regression and path-analysis. In: Kempthorne, O. (ed.): Statistics and mathematics in biology. Iowa Sta. Coll. Press, Ames.
14. TURNER, M. E., STEVENS, CH. D. (1959) The regression analysis of causal paths. *Biometrics*, **15**, 236—258.
15. WRIGHT, S. (1921) Correlation and causation. *J. Agric. Res.*, **20**, 557—585.
16. WRIGHT, S. (1954) The interpretation of multivariate systems. In: Kempthorne, O. (ed.): Statistics and mathematics in biology. Iowa Sta. Coll. Press, Ames.
17. YULE, G. U., KENDALL, M. G. (1964) Bevezetés a statisztika elméletébe. Közgazdasági és Jogi Kiadó, Budapest.

NEW APPLICATION OF PATH-ANALYSIS

I. Précsényi and Gy. Bárdos

Botanical Research Institute of the Hungarian Academy of Sciences, Vácrátót
and Department of Comparative Physiology of the Loránd Eötvös University,
Budapest

Path-analysis is one of the statistical methods which can be well used in biological research. Using it we may obtain information on the internal structure of the investigated system, on the relative effect strength of certain components, the causes of correlations. The field of application of the method may be extensive compared with the applications used so far as has been shown in an example.

LYMPHOCYTA TRANSZFORMÁCIÓ VÁLTOZÁSA LASER-SUGÁRZÁS HATÁSÁRA

MESTER ENDRE, JÁSZSÁGI-NAGY ÉVA és HAMAR MATILD

Semmelweis Orvostudományi Egyetem II. sz. Sebészeti Klinika,
MTA Orvos-Radiológiai Tanszéki Kutatócsoport és Országos Bőr-Nemikórtani Intézet,
Budapest

Beérkezett: 1974. április 14-én

Kulcsszavak: laser, immunreakció, lymphocyta, PHA, transzformáció

Mint ismeretes, a lymphocyta transzformációs teszt a cellularis immunreakció vizsgálatának alkalmas modellje [1, 2, 5]. A szerzők jelentős része megegyezik abban, hogy a vizsgálat specifikus módszer a szenzibilizáció in vitro kimutatására. Ugyanakkor bizonyos ún. mitogén anyagok nem specifikusan is képesek a lymphocytákat nagy blasztos sejtekké átalakítani, amikor a morfológiai változásokkal együtt a sejttanyagcserében is változások következnek be a DNS és RNS szintézis fokozódása tekintetében. Emberi lymphocytákban phytohaemagglutinin (PHA) stimulálásra megindul a nukleinsavak de novo szintézise [5] és az említett transzformáció kitűnően mérhető radioaktív purinok, pirimidinek beépülése alapján, mert ezek az értékek a DNS-t szintetizáló sejtek mennyiségét tükrözik.

A laser-sugárzás biológiai effektusának korábbi kísérletes vizsgálata során megfigyeltük [5], hogy *Saccharomyces cerevisiae* és *E. coli* in vitro laser megsugárzása esetén meghatározott energiatartományon belül (0,5—1,0 Joule/cm²) biopozitív, nagyobb laser energiák (12 Joule/cm²) kiszolgáltatása esetén bionegatív hatás regisztrálható, és ez a kétféle effektus egyaránt megmutatkozik a sarjadzási és szaporodási sebesség, az oxigénfogyasztás és a DNS szintézis vonatkozásában. Tekintettel arra, hogy a későbbiekben [3] egyértelműen sikerült kimutatni, hogy megfelelő időpontban alkalmazott mikro laser-kezelés a sebgyógyulás legkezdetibb szakában energiaforrásként szereplő folyamatokat kedvezően befolyásolja, a sebgyógyulást serkenti, felmerült a gondolat, hogy vajon hasonló jellegű stimulatív hatás kiváltható-e egy olyan érzékeny in vitro teszt esetében, mint amilyen a lymphocyta transzformáció. Jelen munkánkban a laser-sugárzás hatását vizsgáltuk PHA-val stimulált emberi lymphocytákra, radioaktív thymidin DNS-be történő beépülésének mérésével.

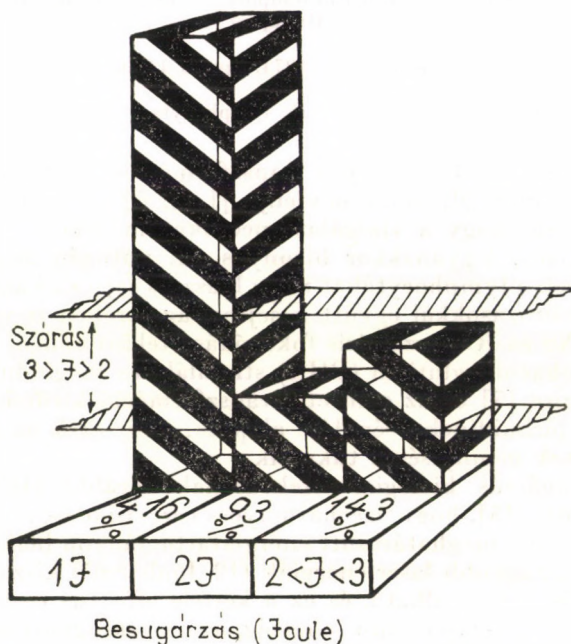
Anyag és módszer

20 ml heparinos (2000 E heparin inj. Kőbányai Gyógyszergyár) vért 1 órán át ülepítettünk 37°-on a vörös vérsejtek eltávolítása céljából. A fehér vérsejteket tartalmazó plazmát leszívtuk és Parker 199-es tápfolyadékban (20% plazma, 80% táptalaj) szuszpendáltuk (6×10^6 sejt/ml). A vért gyakorlatilag egészségesnek számító egyedektől nyertük, figyelemmel voltunk arra, hogy a cellularis immunitás ép legyen.

A sejteket 2 ml-enként szétosztottuk csövekbe s két-két paralel 4 kísérletsorozatát végeztünk minden esetben. Az első sorozatban a spontán blaszt-

képződést vizsgáltuk. A másodikban a blasztképződés mértékét határoztuk meg PHA-val (0,1 ml PHA Welcome). A harmadik sorozatot a PHA hozzáadása után laser-kezelésben (1, 2,3, 2,8 Joule/cm²) részesítettük. 4. kísérlet-sorozatban vizsgáltuk a laser-sugár hatását PHA-val nem stimulált sejteken. A kiértékelést 3 napi 37°-on történő inkubálás után végeztük.

12 előkísérletben a három napig tenyésztett sejteket ecetsav—metilalkohol fixálás után cseppkészítményben dolgoztuk fel, és Giemsa festés után



1. ábra. Lymphocyták DNS-szintézisének változása az alkalmazott lézerkezelés függésében, a kontroll (PHA-val stimulált lymphocyták) százalékában kifejezve. Az ábrázolt értékek egyenként 6—6 kísérlet átlageredményét tükrözik a blasztos transzformáció maximumának időpontjában

Fig. 1. The change of DNS synthesis of lymphocytes as a function of the applied laser treatment, expressed in the percentage of the control (lymphocytes stimulated with PHA). The values show the average for 6 experiments each at the time of maximum blastic transformation

$$\begin{aligned} \text{Ly} + \text{PHA} &= 100\%; \text{Ly} + \text{PHA} + 1\text{J} = 416\%; \text{Ly} + \text{PHA} + 2\text{J} = 93\%; \\ \text{Ly} + \text{PHA} + 2,3\text{J} &= 143\%; \text{Ly} + \text{PHA} + 2,8\text{J} = 143\% \end{aligned}$$

mikroszkóposan értékeltük. Csak a lymphocytákat és a blaszt sejteket vettük figyelembe és 500—1000 sejt leszámolása után előfordulási arányukat százalékban adtuk meg. Tekintettel arra, hogy ez a kiértékelési mód nehézkes, a kísérlet-sorozat második részében rátértünk a folyadékszcintillációs mérésekre. A tenyészethez egyrészt a 0. órában, másrészt a 48. órában 1 μCi ³H-thymidint adtunk (fajlagos akt.: 5 Ci/mM, Philipp Duphar, Holland), majd a sejt-szuszpenziót 18 órán át 37°-on inkubáltuk. Ezt követően elvégeztük a DNS preparálást Schmidt-Tannhäuser módszere szerint. A sejt-szuszpenziót Milli-

pore filteren (Sartorius SMWP 02500) szűrtük, háromszor mostuk deszt. vízzel, a sejteket kétszer hideg, egyszer meleg 10%-os TCA-val kicsaptuk, és elvégeztük a szokásos tisztítási lépéseket. A végső DNS-t tartalmazó csapadékok perklórsavban oldottuk, és az oldatból vett párhuzamos minták aktivitását toluol alapú scintillátorban Packard Tri-Carb spektrométerben mértük.

A besugárzás nem fókuszált laser sugárnyalábbal történt 6943 Å hullámhosszon. Egy impulzus időtartama kb. 1 μ sec, az 1 cm² területre eső energia 0,55 Joule volt.

Eredmények

Mikroszkópos és folyadékszcintillációs méréseinkből egyaránt kitűnik, hogy nem stimulált lymphocytá tenyészetek esetében sem a kontrollban, sem a laser-kezelt tenyészetekben sejtszaporulatot és blasztképződést regisztrálni nem lehetett. A PHA-val stimulált lymphocytá tenyészetekben 60–80%-ban sikerült mikroszkóposan blasztképződést kimutatni, mely arány az irodalmi adatokkal megegyezik. A blasztképződés tükrében a PHA-val stimulált és laser-kezelt tenyészetben összehasonlítva a nem laser-kezelt, de stimulált sejtekkel, mintegy 20%-os pozitív különbséget, blasztképződés-fokozódást lehetett megfigyelni. Mint az ábrából kitűnik, 1 Joule laser energia kiszolgáltatása esetén a PHA-val stimulált lymphocyták DNS szintézisének rátája többszöröse a nem kezeltének. A nem stimulált lymphocyták esetében a laser-kezelés önmagában hatástalannak bizonyult. Annak érdekében, hogy kiderítsük, milyen energiatartományon belül mutatkozik meg a laser-sugárzás additív stimulatív hatása, nagyobb laser-energiákat is alkalmaztunk (2 J 3) és kiderült, hogy szemben a korábbi eredményekkel, ez esetben a thymidin beépülés mértéke gyakorlatilag azonos a csak PHA-val stimulált sejtekével, ill. ezen utóbbi értékek szóráshatárán belül marad. Az általunk vizsgált laser energiatartományban gátló vagy toxikus hatásra utaló tünetet nem tapasztaltunk.

Megbeszélés

A PHA-val stimulált lymphocyták blasztogenezisének, ill. mitotikus rátájának fokozódását sikerült regisztrálnunk meghatározott mikro-laser-energia alkalmazása esetén. Nagyobb laserenergiák alkalmazásával serkentést nem sikerült kiváltani, de az alkalmazott kezelés nem befolyásolta a PHA stimulációt. Tekintettel arra, hogy a nem stimulált lymphocytá tenyészetekben a laser-kezelés hatástalan maradt, úgy tűnik, hogy adott körülmények között az alkalmazott laser-energia nem közvetlenül a lymphocyták metabolizmusára fejt ki serkentő hatását, hanem azon faktorok egyikére vagy többjére van hatással, amelyek a lymphocytá stimulációt indukálják.

Köszönetet mondunk Tisza Sándor fizikusnak (MOM kutatási főosztály) értékes közreműködéséért.

Összefoglalás

Szerzők PHA-val stimulált emberi lymphocyták de novo DNS szintézisét vizsgálták meghatározott laser-kezelés mellett és azt találták, hogy mikro-laser energiák serkentőleg hatnak azokra a faktorokra, amik a blasztos transzformációt indukálják.

IRODALOM

1. LING, J. L. (1968) Lymphocyte Stimulation. North Holl. Publ. Co. Amsterdam.
2. BALÓ-BANGA J. M., PINTÉR E., GARZÓ T. (1972) Lymphocyta transzformáció kvantitatív vizsgálata folyadékszintillációs és autoradiográfiás módszerrel. *Orvosi Hetilap*, **113**, 3211—3213.
3. JÁSZSÁGI-NAGY É., MESTER E., G. TOTA J. (1972) Kísérletes vizsgálatok a lasersugárzás biopositív hatásáról. *Kísérlet. Orvostud.*, **24**, 225—232.
4. MESTER, E., JÁSZSÁGI-NAGY, É. (1971) Biological Effects of Laser Radiation. *Rad. Biol. Ther.*, **3**, 377—385.
5. OCKERMANN, H., HIRSCHMANN, W. D., GROSS, R. (1973) Studies on the Novo Synthesis of Nucleic Acids in Stimulated Human Lymphocytes. *Klin. Wschr.*, **51**, 471—473.

THE CHANGING OF LYMPHOCYTE TRANSFORMATION ON THE EFFECT OF LASER IRRADIATION

E. Mester, É. Jászsági-Nagy, and M. Hamar

The II Surgical Clinic of the Semmelweis Medical University, Budapest

The authors studied the de novo DNS synthesis of human lymphocytes stimulated with PHA besides determined laser treatment, and they found that micro-laser energies had a stimulatory effect on those factors which induce blastoid transformation.

VÉRCSOPORT VIZSGÁLATOK IKREKEN

REX-KISS BÉLA, BÁNKÖVI GYÖRGY és HARTMANN ÉVA

Járási Szakorvosi Rendelőintézet, Szigetszentmiklós, Országos Tervhivatal
Számítástechnikai Központja, Budapest és Országos Onkológiai Intézet, Budapest

Beérkezett: 1973. december 8-án

Kulcsszavak: ikerkutatás, zygotia, heritabilitás, vércsoport

Az ikervizsgálatok egyik legfontosabb feladata a zygotia (petéjűség) megállapítása. Ugyanis az ikervizsgálatok lényege az 1- és 2-petéjű ikrek csoportjának az összehasonlítása. Az ikervizsgálatokban olyan módszerrel rendelkezünk, amely lehetővé teszi az öröklődő („nature”) és környezeti („nurture”) hatások részesedésének megállapítását. Az ikreken vizsgált kvalitatív jellegek (pl. rendellenességek, betegségek stb.) örökletességének (heritabilitásának), ill. az örökletesség mértékének megállapítása szempontjából rendkívül fontos az ikertípus ismerete. Az ikervizsgálatok azon az elméleti feltételezésen alapulnak, hogy genetikai értelemben az ikreknek 2 csoportja létezik: 1-petéjű (monozygota, monovuláris, uniovularis, identikus) ikrek, akiknek génállománya teljesen azonos, és 2-petéjű (dizygota, heterozygota, diovarialis, binovularis) ikrek, akik átöröklés tekintetében úgy viszonylanak egymáshoz, mintha testvérek vagy egyenesági vér szerinti rokonok lennének; tehát az utóbbiak génállománya különböző, ill. maximálisan 50%-ban azonos. [1]

A zygotia megállapításának módszerei

Az ikrek fenti 2 típusának elkülönítésére irányuló próbálkozásokban SIEMENS nevét kell elsősorban említenünk [19, 29, 30, 31]; *poliszimptomás hasonlósági tesztje* jelentette az első, gyakorlatilag alkalmazható módszert. Rendszerezte a kritériumokat, amelyeket GALTON [16] intuitíve alkalmazott, és megpróbálta legyőzni az ikerdiagnózisban való felhasználásuk gyakorlati nehézségeit. A módszer jelentős előrehaladásnak volt tekinthető.

SIEMENS poliszimptomás hasonlósági tesztjének elméleti logikai alapja sokáig bizonytalan volt, mert még korlátozott kísérletek sem történtek arra, hogy értékeljék az alkalmazott kritériumok érvényességi körét biztosan osztályozott ikeranyagon. ESSEN-MÖLLER próbálta meg elsőként, hogy megvizsgálja ezeket a problémákat alkalmas és nagyszámú ikermin-tán [14]. Különválasztott 2 ikercsoportot: a biztosan monozygoták és a biztosan dizygoták csoportját, mégpedig a placentáció meghatározásának eredményei alapján. A monozygotia (MZ) biztos kritériumául a monochoriát tekintette, a dizygotia kritériumaként (DZ) pedig a nemi vagy vértípusbeli különbséget az ikerpárok tagjai között. Erre a két csoportra, valamint arra a maradék csoportra, amelynek tagjai nem voltak monochoriások, de nem különböztek a vértípusokban (AB0 és MN rendszer), alkalmazta azután a poliszimptomás tesztet, és az eredményekből alapot nyert a morfológiai kritériumok értékeléséhez.

ESSEN-MÖLLER vizsgálatai óta a vércsoportok tudománya sokat fejlődött, és ennek eredményeképpen a dizygotia biztos kritériumainak a száma is nőtt. BREITINGER [5] 1952-ben körvonalazta a zygotia diagnosztizálásának korabeli állapotát. Szerinte a diagnózis 3, methodikailag különböző módon lehetséges. (A helyzet lényegében ma is ugyanez.)

1. *A monozygotia megállapítása a placentáció vizsgálatával.* Az MZ egyetlen biztos, pozitív bizonyítéka a monochoriás placentáció megállapítása. Minden más vizsgálat — így a vércsoport-vizsgálat is — csak a 2-petéjűség fennállását bizonyítja, ill. valószínűsíti, mégpedig az MZ lehetőségének kizárása alapján. A zygotia megállapításában a placenta vizsgálatának rendkívül nagy gyakorlati jelentősége van. Ezzel az eljárással az ikerterhességek kb. 20%-ában, ezen belül a monozygotaság kb. 2/3-ában egyértelműen eldönthető a zygotia kérdése. A placentáció vizsgálata nagy gyakorlatot és óvatos értékelést igényel [4]. Ha erre a szülés alkalmával nem volt lehetőség, akkor már csak igen bonyolult, munkaigényes vizsgálatok útján állpítható meg az ikertípus az azonosnemű ikerpárok esetében. Minden más módszerrel a monozygotaság felismerése tulajdonképpen kizárásos alapon történik; ugyanis az ikerpár tagjai közötti bármilyen kvalitatív genetikai különbség (diszkordancia) eleve kizárja az MZ lehetőségét.

2. *Genetikai különbözőség az ikerpár tagjai között („diszkordancia-diagnózis”).* Ennek biztos megállapítása azonban csakis olyan, pontosan meghatározható jelleg vizsgálatával történhet, amelynek öröklésmódja ismert és örökletessége csaknem 100%-os; vagyis amelynek manifesztációját környezeti hatások nem befolyásolják, más szóval: környezet-stabilitásuk maximális. Ilyenek vizsgálata biztos diagnózist tesz lehetővé. Módszertani előnyük, hogy a 2 partner között fellelhető akár egyetlen monoszimptómás különbség is bizonyítéka lehet a dizygotaságnak. Ilyen genetikai jellegek elsősorban a nem és a *vércsoport tulajdonságok*. A különmemű ikrek csakis 2-petéjűek lehetnek, így ezeknél a zygotaság megállapítása problémát nem okoz. (Eltekintve az igen ritkán előforduló $X0:XY$ „azonos” pároktól.) Az ikerpárok az esetek kb. 35%-ában különmeműek. A vércsoport tulajdonságok tekintetében az a helyzet, hogy az ikerpár tagjai között akár egyetlen antigénben (jellegben) kimutatható különbség is azonos a DZ diagnózissal.

3. A zygotia meghatározásában a 3. lehetőség a *poliszimptómás hasonlósági teszt*. Ez a vizsgálat elsősorban az MZ kimutatásához nyújt segítséget. Mint BREITINGER is hangsúlyozta, ez a teszt egyre inkább szükségtelenné válik, mert a próbálkozásoknak elsősorban arra kell irányulniuk, hogy a genetikai különbségek diagnosztizálásának eszközeit fejlesszék ki olyan mértékben, hogy lehetővé váljék gyakorlatilag valamennyi DZ ikerpár felismerése, függetlenül a hasonlósági tesztől. A vércsoport vizsgálatok alkalmazása előtt csak az ikerpárok tagjai közötti nemi különbség volt használható a DZ biztos diagnózisára.

Az ún. *reciprok transzplantáció* alkalmazása a zygotia diagnózisára gyakorlatilag nem jön szóba. Ennél a sikeres reciprok szövet-transzplantáció az ikerpárok tagjai között az MZ bizonyítékául fogadható el.

Populációgenetikai vizsgálatokban az ikrek zygozításának vizsgálatára egyik fent említett eljárás sem alkalmazható sem egymagában, sem együttesen, csupán az ún. *biostatistikai módszerek* felhasználásával. A zygozítás valószínűsítésének kérdésével elsőként SMITH és PENROSE foglalkoztak [32]. Nevükhöz fűződik az első, gyakorlatilag is jól alkalmazható eljárás kidolgozása, amelynek segítségével az ikerpárok zygozítása valószínűsíthető, ill. egy populációban az MZ és DZ arány megbecsülhető. (Az eljárást, valamint WEINBERG ún. differenciál módszerét a későbbiekben részletesen ismertetjük.)

A vércsoportvizsgálatok alkalmazása ikerdiagnózisban

A 30-as években végzett ikervizsgálatok azt mutatták, hogy a hasonlósági vizsgálat alapján 1-petéjűnek diagnosztizált ikerpároknál az A_1A_2B0 és a Se/se vércsoport-tulajdonságok is megegyeztek [7, 10, 26, 27]. DAHR vizsgálatai [10] azt is bizonyították, hogy az isohaemagglutinin-titer vizsgálata szintén felhasználható ikrek zygotaságának vizsgálatára. Ugyanis az isohaemagglutinin-titer 1-petéjű ikreknél nem mutat szignifikáns különbséget, míg 2-petéjűeknél nagyon gyakori a titerkülönbség, amely elérheti a 2 vagy 3 hígítási fokot is. Minél nagyobb a titerkülönbség, annál nagyobb a 2-petéjűség valószínűsége. A csoportanyag-kiválasztás képessége (Se/se tulajdonság) az MZ ikreknél azonos, DZ esetében viszont különbözhet, ugyanúgy, ahogyan ez az egyéb vércsoport-jellegek esetében fennáll.

A vércsoportkutatás fejlődése nagy lökést adott az ikerkutatásnak is. Így az utóbbi két évtizedben már számos olyan ikervizsgálat eredményéről olvashattunk a szakirodalomban, amelyben a zygotia megállapításában a vércsoportvizsgálatok játsszák a főszerepet. A szérumfehérje- és a vörösvérsejt

enzym polymorphismusok az ikerdiagnózis biztosságát jelentősen fokozták [8, 12, 18, 19, 20, 28, 34, 40].

A vércsoport-tulajdonságok vizsgálatának alkalmazása az ikerpárok zygózisának diagnosztizálására viszonylag egyszerű, de a tévedés bizonyos lehetőségével rendelkezik. Az azonos nemű ikerpárok vércsoport-tulajdonságait (fenotípusait) meghatározzuk és az eredményeket összehasonlítjuk. Ha az összehasonlítás azt eredményezi, hogy a párok fenotípusai nem teljesen azonosak, akkor az ikreket DZ-nak osztályozzuk. Ezzel az eljárással a téves osztályozás akkor fordul elő, ha egyes DZ ikrek az összes vizsgált vércsoportok tekintetében azonos fenotípusúak és ennek következtében MZ-nak lesznek diagnosztizálva. Ez azért lehetséges, mert a DZ ikrek genetikai összetételüket egymástól függetlenül öröklik szüleiktől. Minél nagyobb a száma azoknak az öröklési rendszereknek, amikben az azonos nemű ikrek megegyeznek, annál valószínűbb, hogy monozygoták.

Nem ritkák az ikervizsgálatok kapcsán azok az esetek, amikor a placentáció vizsgálata nem volt lehetséges és az elvégzett vizsgálatok nem mutatnak diszkordanciát az ikerpárok között, ugyanakkor a monozygotaság egyéb bizonyítékai is hiányoznak. A megválaszolandó kérdés mindezekben az esetekben az, hogy *mi a valószínűsége a DZ feltételezésének, ha az adott ikerpár esetében a vizsgált jelek azonosak, azaz konkordanciáról van szó.*

Az elmondottakból nyilvánvaló, hogy ilyen esetek nagyobb számban csak akkor fordulhatnak elő, ha az ikerdiagnózisban nem merítik ki a vércsoport-vizsgálatok által jelenleg nyújtott összes lehetőségeket. Ugyanis az ikervizsgálatokhoz felhasznált vércsoportok száma esetenként igen különböző. Egy-egy ikerpopuláció vizsgálatánál ritkán tudnak többre kiterjeszkedni, mint 5–10 rendszer, ill. 15–30 vércsoport-jelleg. Így természetesen a DZ megállapításának a lehetősége jóval alatta marad a ma optimálisan elérhető 99%-nak. Ennek következtében a vércsoportvizsgálatok elvégzése után a konkordáns ikercsoportban jelentős számú DZ pár maradhat vissza. A konkordáns DZ ikrek hányada nyilvánvalóan annál nagyobb, minél kevesebb vércsoport-jellegre terjed ki a vizsgálat. Az ilyen ikerpárok zygotaságára nézve biostatistikai számításokkal kaphatunk felvilágosítást. A számítások alapelve minden esetben ugyanaz: meg kell határozni egy második zygota feltételes valószínűségét, amelynek fenotípusa az első zygota fenotípusával azonos.

A vércsoportvizsgálati eredmények értékelése útján az MZ, ill. DZ valószínűség kiszámítására alkalmazható képleteket elsőként ESSEN-MÖLLER [13] és WIENER [39] közölték 1938-ban, ill. 1940-ben. A megadott képletek egymással formálisan megegyeznek, mégpedig abban a feltevésben, amit STOCKS már 1930-ban közölt [33]. Nevezett szerzők számításaikban nem statisztikai elvekből indultak ki és nem utolsósorban ezen körülmény miatt a kapott valószínűségi értékek reális kifejezése nem teljesen világos. A zygotia megállapítására vonatkozó valószínűségi számítások BAYES tételére* épültek.

* Ennek a tételnek az alkalmazása a megegyezés- valószínűség kiszámítására annak a kategorikus feltételezésével történik, hogy a vércsoportok szerint megegyező ikrek monozygoták [2, 17, 35]. (A tétel egyébként még a XVIII. századból származik.) BAYES tételének alakképlete a következő:

$$P(A_i/B) = \frac{P(A_i) P(B/A_i)}{P(A_1) P(B/A_1) + P(A_2) P(B/A_2)}$$

A_i $i = 1, 2$, ill. B véletlen események;
 $P(A_i)$ az A_i valószínűsége (a priori valószínűség);
 $P(A_i/B)$ az A_i valószínűsége azon feltétel mellett, hogy a B esemény bekövetkezik.

A valószínűségi számításokban rendkívül nagy fontossága van annak a körülménynek, hogy a vizsgált ikerpár szüleinek ismeretesek-e mindazon vércsoport-tulajdonságai, amelyekre az ikerpárt vizsgáljuk. Ha igen, akkor a számítás viszonylag egyszerű, ha azonban nem, akkor a helyzet már komplikált és csak hosszadalmas, munkaigényes számításokkal kaphatunk eredményt.

Ikrek zygotiájának megállapítására szolgáló eljárást arra az esetre, ha a szülők vércsoportjai is vizsgálhatók, RACE és SANGER [21], valamint SMITH és PENROSE [32] dolgoztak ki. Újabban HUMMEL és BAUMGARTEN [17] írtak le számítási módszert ezekre az esetekre. Képleteiket a BAYES-tételből vezetik le. Tekintettel arra, hogy saját ikervizsgálatainkban az ikerpárok szüleit egyetlen esetben sem vizsgáltuk, ezen eljárások részletes ismertetésétől eltekintünk.

Eljárás, ha a szülők vércsoportjai nem ismeretesek

Az ikervizsgálatok túlnyomó többségében a szülők vércsoportjai nem ismeretesek. Az információt, amit a szülők fenotípusainak (esetleg genotípusainak) ismeretében kaphatunk, annak a populációnak átlagos génfrekvenciáival helyettesítjük, amelyből a vizsgált ikrek származnak. Ehhez szükséges annak feltételezése, hogy az ikrek szülei egy „random mating” populáció tagjai, amelynek génfrekvenciáit ismerjük. Tehát a kiindulás nem egyetlen szülőpár, hanem az ikrek fenotípusának megfelelő valamennyi szülőpár. A számításokhoz szükséges képleteket SMITH és PENROSE dolgozták ki [32].

SMITH és PENROSE megoldást kerestek arra a kérdésre, hogy hogyan lehet megbecsülni a zygotiát egy olyan ikerpapulációban (ill. ikerpároknál),

A képlet tehát azt mondja, hogy A_1 esemény valószínűsége a B feltételezésével $P(A_1/B)/$ kifejezhető az A_1 , valamint A_2 események valószínűségei által $P(A_1)$, $P(A_2)/$ és a $P(B/A_1)$, valamint a $P(B/A_2)$ feltételes valószínűségek által.

A tételnek előfeltételei a következők:

- a) az A_1 és A_2 véletlen események egymást kizárják;
- b) az A_1 és A_2 valószínűségek összegének 1-nek kell lennie: $P(A_1) + P(A_2) = 1$. (A teljes valószínűség feltétele.)

A BAYES-féle képletet az ún. *a posteriori-valószínűség* (visszakövetkeztetési valószínűség) kiszámítására alkalmazzák. A biostatistikai iker-diagnózisban jellegzetes módon ilyen a posteriori valószínűségről van szó: a vizsgált ikerpár konkordanciája (ill. diszkordanciája) felől jóval a számítás időpontja előtt biológiai döntés történt; később külső megfigyelésekből meg kell állapítani, hogy egy esemény (1 vagy 2 petesejt megtermékenyítése) egy korábbi időpontban milyen valószínűséggel történt.

A képlet alkalmazása ikerdiagnózisra a következőképpen történik:

- A_1 = az az esemény, hogy az ikrek monozygoták;
- A_2 = az az esemény, hogy az ikrek dizygoták;
- B = az az esemény, hogy az ikrek között konkordancia van;
- $P(A_1/B)$ = az MZ előfordulásának feltételes valószínűsége a vizsgált jellegre nézve konkordáns ikrek között; a DZ előfordulás feltételes valószínűsége így $1 - P(A_1/B)$, egyenértékű a tévedési valószínűséggel, ha az összes azonos fenotípusú eseteket kategorikusan MZ-nek ítéljük.
- $P(A_1)$ = a monozygoták a priori valószínűsége a lakosságban. (Ezt kerekén 0,3-nek, azaz az összes ikrek 30%-ának lehet venni.)
- $P(A_2)$ = a dizygoták a priori valószínűsége. (Ez $1 - 0,3 = 0,7$, azaz az összes ikrek 70%-a.)
- $P(B/A_1)$ = az MZ ikrek előfordulásának feltételes valószínűsége egy adott vércsoport-típusban (egy adott szülőkonstellációtól függően vagy a szülői vércsoport-típusoktól függetlenül).
- $P(B/A_2)$ = a DZ ikrek előfordulásának feltételes valószínűsége ugyanazon vérmintában (a szülői vértípussal kapcsolatosan vagy általánosan).

amiből a DZ ikerpárokat a genetikai különbözőség diagnózisának segítségével bizonyos mértékig már kiszelektáltuk. A becslés azon az ismereten alapszik, amit már előzőleg megszereztek a különbségek előfordulási gyakoriságáról egy adott jellegben az ikrek két (MZ, DZ) típusában SMITH és PENROSE a relatív esélyek komplett számításait szolgáltatatták a DZ megállapításához arra az esetre, ha egy adott párban a partnereknél egy adott jelleg azonos. Ami a vércsoportokat illeti, tekintve ismert öröklésmenetüket és — mondhatni — abszolút környezet-stabilitásukat, a számításokat azzal a feltételezéssel egy-

1. táblázat

DZ ikerpárok relatív esélyei 2-alleles rendszerekben

Genotípus		Fenotípus	
Mindkét iker	DZ ikrek relatív esélye	Mindkét iker	DZ ikrek relatív esélye
AA	$1/4 (1 + p)^2$	} $\overline{A}$	$1 - 1/4 q^2(3 + q) \cdot (1 + q)$
Aa	$1/2 (1 + pq)$		
aa	$1/4 (1 + q)^2$		$1/4 (1 + q)^2$

Magyarázat: A és a allelek, p és q ezek frekvenciái

$\overline{A}$ = fenotípus, $\overline{A} + \overline{A}$ és $\overline{A} + a$ genotípussal

a = fenotípus, aa genotípussal

szerűsítették le, hogy monozygotáknál a különbséget minden esetre 0-nak (zérusnak) vették. Így a probléma csupán az, hogy meg kell találni, milyen gyakran van egy DZ ikernek hasonló fenotípusú partnere; ez azonos azzal a valószínűséggel, amellyel két testvér azonos fenotípusú. A DZ relatív esélyeit SMITH és PENROSE táblázatos formában adták meg valamennyi abban az időben az ikerdiagnózisra használatos vércsoportrendszerre nézve (AB0, MN/Ss, Rh, P), arra az esetre, ha az ikerpárban az illető fenotípusban konkordancia van. Ha a szülők vércsoportja ismeretlen — mint már fentebb említettük — a számításoknál az illető népesség átlagos (talált) génfrekvenciáit vették alapul. A dizygotiának az egyes vércsoportrendszerekben (antigénekben) így nyert relatív esélyeinek összevonásával és a két ikertípus előfordulásának alapesélyével, a DZ (vagy MZ) előfordulás valószínűsége kiszámítható. A DZ előfordulás relatív esélyének kiszámítására alkalmas általános képleteket az 1. táblázat tartalmazza. A képletek 2-alleles rendszerek vizsgálatánál alkalmazhatók. A módszert az utóbbi években kiterjesztették olyan vércsoportrendszerekhez való alkalmazásra is, amelyek 2-nél több allellel rendelkeznek.

A számításokhoz a legelső feladat a két ikertípus (MZ és DZ) ún. *előfordulási alap-valószínűségének megállapítása*.^{*} A statisztikai adatok alapján

^{*} Erre a célra a WEINBERG-féle ún. differenciál módszer alkalmas [36, 37, 38]. A WEINBERG-féle formula alkalmazásához szükség van arra, hogy ismerjük a születések számát, ezen belül az ikerszületések (iketterhességek) számát, valamint azt is, hogy a született ikrek közül (beleértve a halva születetteket is) hány volt azonos- és különemű. A számítások annak feltételezésével történnek, hogy a) a monozygoták minden esetben azonosneműek, b) a dizygoták aránya azonos az azonos- és a különemű ikreknél és c) a nemek aránya hozzávetőlegesen 0,50—0,50 (azaz a fiúk és lányok kb. azonos arányban születnek). Ezek alapján az MZ és DZ ikrek száma megbecsülhető. Az MZ ikrek számát az azonosnemű és különemű ikrek számának különözete, a DZ ikrek számát pedig a különemű ikrek számának kétszerese adja. Tehát:

történt becslés szerint Európában — így hazánkban is — a kettős ikreknél kb. 30% a MZ és 70% a DZ [3, 11]. A DZ/MZ quotiens így 2,33. Ez a gyakorisági hányados a számítások kiindulási pontja, mivel ez az arány jelzi a DZ-előfordulás a priori (0) relatív valószínűségét, amit nevezhetünk a DZ ikrek előfordulási „alapesélyének” (p_0D). (Az esély mindig két előfordulási valószínűség %-ot megadó szám hányadosa, esetünkben $\frac{70}{30} = 2,33$, ami kifejezi,

hogy a vizsgált populációban hányszor gyakoribb a DZ-, mint az MZ-iker.) Ezt a kiindulási esélyt — vagyis valószínűségi arányt — módosítja azután a konkrét ikerpár vizsgálata oly módon, hogy ezt minden egyes vizsgált jelleg tényleges megjelenési formáján belüli „DZ-közötti : MZ-közötti” specifikus eséllyel sorra beszorozzuk. Így módosítják („finomítják”) az egyes jellegek vizsgálatakor szerzett konkrét információk a kiindulási esélyt az adott ikerpár esetében. Ha egy ikerpár tagjai a jelleg tekintetében azonosak, akkor a DZ valószínűsége csökken. Tehát a 2,33 értéket minden azonosnak talált jelleg csökkenti, azaz ez mindig kisebb és kisebb lesz, de a 0-t nem érheti el.

A SMITH—PENROSE-féle eljárás gyakorlati alkalmazásához jelenleg már rendelkezésre állnak az ikervizsgálatokhoz alkalmazható csaknem minden vércsoportrendszerben, jól áttekinthető táblázatokban a DZ : MZ viszonyszámok (LV) és ezek logaritmusai ($\lg 1/LV$) [3, 21]. Ezeket nyugat-európai génfrekvenciák alapulvételével számították ki. A figyelembe vett vércsoportrendszerek többségében a nyugat- és közép-európai génfrekvenciák egymástól nem különböznek oly nagy mértékben, hogy a táblázatok ne lennének használhatók a Közép-Európában végzett ikervizsgálatokhoz is. A táblázatok használata, ill. a valószínűségi értékek kiszámítása a következőképpen történik: a különböző vércsoportok táblázataiban az ikrek konkordáns fenotípusai-

Ha pl. egy ikerpár tagjai azonosneműek, akkor a DZ relatív valószínűsége függ az azonos- és a különmemű dizygoták egymáshoz való viszonyától. Mivel ismeretes, hogy az összes dizygoták kb. 50%-a azonosnemű, így az azonosnemű ikerpárok esetében annak a relatív kombinált esélye, hogy dizygotia forduljon elő

$$p_0D \times p_1D = \frac{70}{30} \times \frac{50}{100} = \frac{35}{30} \approx 1,17.$$

(Más szóval: eszerint az azonosnemű ikerpárok között a dizygoták átlagos részaránya 53,8%.)

Tetszőleges számú jelleg adatait összegezhetjük (kombinálhatjuk) ily módon, amikor is a következő képlettel számíthatjuk ki a szóban forgó ikerpárra vonatkozóan a DZ/MZ „teljes esélyét”:

$$pD = p_0D \times p_1D \times p_2D \times p_3D \times \dots \times p_iD$$

Annak az összvalószínűsége, hogy egy ikerpár DZ, a következő képlettel számítható ki:

$$\frac{pD}{1 + pD}$$

Míg az MZ összvalószínűség képlete:

$$\frac{1}{1 + pD}$$

MZ ikrek száma = azonosnemű ikrek — különmemű ikrek száma,
DZ ikrek száma = különmemű ikrek száma $\times 2$.

nak megfelelő $\lg 1/LV$ értékeket kikeresik és ezeket összeadják. Ehhez még hozzáadandó a MZ és DZ alapvalószínűségek (P_0 és Q_0) hányadosának log-a, vagyis $(\log (2P_0/Q_0) = \log \left(\frac{6}{7}\right) = \log (0,857) = -0,0669$. Az így kapott végértékhez külön táblázatban kikeresik a legközelebbi számértéket. Ebben a táblázatban [3, 21] 0,00000-tól 6,00000-ig terjedő $\lg (1/LV)$ értékeknek megfelelő MZ és DZ valószínűségi értékek találhatók (50,0-tól 99,9999%-ig). A kikeresett számérték segítségével ily módon a táblázatból megkaphatjuk a vizsgált ikerpár MZ, ill. DZ valószínűségét %-ban kifejezve.

Vércsoportvizsgálatok magyarországi ikerpopulációban

A vizsgált minta származása, összetétele

Az ikervizsgálatokat egy alkalmi kutatói munkaközösség szervezte meg és bonyolította le. A rendkívül sokirányú vizsgálatához az Eötvös Loránd Tudományegyetem Embertani Intézete adott helyet. A vércsoportvizsgálatok a Semmelweis Orvostudományi Egyetem Igazságügyi-Orvostani Intézetében történtek.*

Mintegy 500, az ország különböző vidékein élő, felnőtt (18 éven felüli), azonosnemű ikerpárt — kb. azonos arányban férfiakat és nőket — kértünk fel levélben a vizsgálatokon való részvételre. Összesen 183 ikerpár jelent meg, akik közül 178 ikerpárnál végezhattünk vércsoport-vizsgálatokat. Nemenkénti megoszlásuk a következő volt: 88 férfi pár, 90 női pár; a nemek arányát vizsgált mintánkban tehát 1 : 1-nek vehetjük.

Vércsoportvizsgálatok eredményei

A vizsgálatokat — figyelemmel a rendelkezésünkre álló lehetőségekre — 3 vörösvérsejt-membrán rendszerre (AB0-rendszer: A_1 , A_2 , B, 0, A_1B , A_2B fenotípusok; MN-rendszer: M, MN, N fenotípusok; Rh-rendszer: C, C^w , c, D, E, e faktorok) és 2 szérumfehérje-rendszerre (Hp-rendszer: Hp 1-1, 2-1 és 2-2 típusok; Gm-rendszer: Gm(1) faktor) terjesztettük ki. Vizsgáltuk még ezenkívül az anti-A és anti-B isohaemagglutinin titerét is az A, B és 0-csoportúknak talált ikreknél. Tehát összesen 19 vércsoport-jelleget vizsgáltunk, ill. hasonlítottunk össze az ikerpároknál, nem számítva az isohaemagglutinin-titer vizsgálatokat. Vizsgálati módszereinket nem ismertetjük; ezek az általunk szokásosak voltak, amelyeket már több közleményünkben ismertetünk [22, 23, 24, 25].

A vércsoportvizsgálatok eredményeinek birtokában legelőször is megvizsgáltuk, hogy a vizsgált ikerpopuláció vércsoport megoszlása és génfrekvenciái hogyan viszonyulnak a hazai átlagértékekhez. Összehasonlítás céljára REX-KISS és munkatársainak vonatkozó vizsgálatait vettük alapul [22, 23, 24]. A vércsoport fenotípusok megoszlását az ikerpopulációban, valamint az ezekből számított génfrekvenciákat a 2. táblázatban tüntettük fel.

Az eredményekből megállapítható, hogy a talált és a génfrekvenciákból számított fenotípus-gyakoriságok egymással kellőképpen megegyeznek. Ha ezeket az értékeket összehasonlítjuk a hazai átlagértékekkel, szintén nem figyelhetők meg nagy különbségek. Feltűnően jó a megegyezés az AB0-rend-

* A vizsgálatokban dr. Szabó László tanársegéd, dr. Birta Károlyné és Hámori Márta asszisztensek működtek közre. Munkájukért ezúton is hálás köszönetünket fejezzük ki.

2. táblázat
Vércsoport fenotípusok megoszlása a 178 párból álló ikermintában

Vércsoport	Fenotípusok		Hajai átlagértékek, %	χ^2 talált : hajai átlagértékek			
	talált %	számított %					
A ₁ A ₂ B0	A ₁	35,67	}	43,97	41,92	0,30	
	A ₂	7,58				0,08	
	B	16,85		16,87	18,23	0,40	
	0	28,93		28,93	31,51	0,70	
	A ₁ B	8,43	}	10,62	8,34	1,25	
	A ₂ B	2,54				2,00	
	Géngyakoriságok:		p = 0,3159 q = 0,1389 r = 0,5379	p = 0,2956 q = 0,1431 3 = 0,5613	p = 0,50—0,30 (5 szf.)		
	MN	M	39,32		38,19	32,60	5,00
		MN	44,95		47,22	49,00	1,10
		N	15,73		14,60	18,40	1,20
Géngyakoriságok:		M = 0,6180 N = 0,3820	M = 0,5710 N = 0,4290	7,30 p = 0,05 (2 szf.)			
Rh		r	39,32		41,39	40,60	18,80 p = 0,01 (6 szf.)
	r'	00,84		1,98	00,46		
	r''	00,00		00,00	00,21		
	R ⁰	00,28		00,67	00,82		
	R ¹	47,05		46,20	43,07		
	R ^w ₁	2,67		—	2,42		
	R ²	9,83		9,76	14,71		
	Hp	Hp 1—1	13,76		13,03	13,21	
2—1		44,66		46,13	46,27	0,20	
2—2		41,57		40,84	40,51	0,10	
Géngyakoriságok:		Hp ¹ = 0,3609	Hp ¹ = 0,3635	p = 0,98 (2 szf.)			
Gm(1)		Gm(1)	37,64		—	38,40	0,07
	Géngyakoriságok:		Gm ¹ = 0,2103	Gm ¹ = 0,2150	p = 0,80 (1 szf.)		

szerben ($\chi^2 = 4,73$), a Gm(1)-rendszerben ($\chi^2 = 0,07$), valamint a Hp-rendszerben ($\chi^2 = 0,39$). Kisebb eltérés mutatkozik az MN-fenotípusok ($\chi^2 = 7,3$) és az Rh kromoszóma-gyakoriságok ($\chi^2 = 18,8$) megoszlásában. Ezekből az adatokból megállapítható, hogy az ikerpárok „random populációnak” tekinthetők s így az ikrek zygotaságának megállapítására vonatkozó számítások elvégzésénél a módszer szabályai érvényesülnek, ill. a vizsgálataink eredményeiből levont következtetések az ikrek zygotaságára nézve általánosíthatók. A vércsoport fenotípusok megoszlását az ikerpárok neme szerint nem vizsgáltuk, tekintettel a vizsgált egyének viszonylag alacsony számára (176 férfi, 180 nő).

A vércsoportvizsgálatokkal a 178 ikerpár között 75-nél találtunk a partnerek között egy vagy több vércsoport fenotípusban diszkordanciát. A diszkordancia 24 esetben 1, 29 esetben 2, 14 esetben 3, 5 esetben 4 vércsoportrendszerben nyilvánult meg. Olyan eset nem fordult elő, amelyben mind az 5 vizsgált vér-

csoportrendszer diszkordanciát mutatott volna. A diszkordánsnak talált ikerpárokat minden további nélkül DZ-nek kell minősítenünk, szemben a konkordáns csoporttal, amely a MZ-kat tartalmazza. A DZ : MZ arány tehát 40,4 : 59,6%. A nemek arányát vizsgálva a DZ-nak minősíthető ikerpárok között, megállapítható, hogy *a nem és a zygózis egymástól függetlenek*. Ugyanis a nők és férfiak csaknem teljesen egyforma arányban vannak képviselve: 34 (= 19,1%) férfi és 38 (= 21,9%) női ikerpár.

Tekintettel az alkalmazott vércsoportokra és a vizsgálati technika megbízhatóságára, valamint az öröklési szabályok biztosságára, kizártnak lehet tartani, hogy egyetlen esetben is előfordulhatott volna diszkordancia MZ ikerpároknál s így a konkordánsnak talált ikerpárok csoportja valamennyi MZ ikerpárt magában foglalja, ezenkívül természetesen még néhány DZ ikerpárt is. A következő feladat a vércsoport-vizsgálatok elvégzése után MZ-nak minősülő csoportban a maradék DZ ikerpárok részarányának megállapítása.

A DZ ikrek konkordanciája valószínűségének kiszámítása a géngyakorisági értékekből a következőképpen történik: kiszámítjuk az összes lehetséges szülői keresztezési típusok frekvenciáját. Ehhez feltételezzük, hogy a keresztezések véletlenszerűek („random mating”) és, hogy a genotípusok gyakorisága követi a HARDY—WEINBERG-féle szabályt. Az egyes frekvenciákat a megfelelő keresztezési típusok konkordanciájának feltételes valószínűségével megszorozzuk, majd az így kapott értékeket az egyes keresztezési típusokban, összeadjuk. Az így kapott összesített képlet segítségével kiszámíthatjuk az illető vércsoportrendszerben a DZ ikrek várható konkordanciájának arányát. Példaként a 3. táblázatban egy 2-alleles rendszerben történő számítást tüntetünk fel. Az eljárás alkalmazható mindazon vércsoportrendszerekre, amiknek öröklési módja ismert és rendelkezésünkre állnak az illető populációra vonatkozó génfrekvenciák [6].

Általunk az ikervizsgálatokhoz felhasznált vércsoportrendszerek közül az MN, Hp és Gm(1) 2-alleles rendszerek, így a konkordáns DZ ikrek arányának kiszámítására a 3. táblázatban szereplő képletet lehet használni. Az A₁A₂B₀-rendszerben már 4 allel szerepel (p₁, p₂, q, r). Itt a számításához a következő képlet használható:

$$1 + 2(Z - Y) - \frac{5}{8}(1 - X)^2 - 18 p_1 p_2 q r$$

$$X = p_1^2 + p_2^2 + q^2 + r^2$$

$$Y = p_1^3 + p_2^3 + q^3 + r^3$$

$$Z = p_1^4 + p_2^4 + q^4 + r^4$$

$$p_1 = P(A_1) \text{ génfrekvencia } 0,233$$

$$p_2 = P(A_2) \text{ génfrekvencia } 0,063$$

$$q = P(B) \text{ génfrekvencia } 0,143$$

$$r = P(0) \text{ génfrekvencia } 0,561$$

A számításokkal kapott P konk(DZ) érték = 0,5708.

Az Rh-rendszerben a számításokhoz 8 kromoszómatípust (allelt), ill. ezek előfordulási gyakoriságait használtuk fel. (L. a 2. táblázatban a hazai

3. táblázat

DZ ikek konkordanciája valószínűségének kiszámítására szolgáló képletek
2-alleles rendszerben (MN)

Szülői genotípusok	Gyakoriság	Konkordáns ikek valószínűsége	Gyakoriság × valószínűség
MM × MM	p^4	1	p^4
MM × MN	4 p^3q	1/2	2 p^3q
MM × NN	2 p^2q^2	1	2 p^2q^2
MN × MN	4 p^2q^2	3/8	1 1/2 p^2q^2
MN × NN	4 pq^3	1/2	2 pq^3
NN × NN	q^4	1	q^4
Összesen			1 - 1/2 pq (4 - 3 pq)

átlagértékeket.) Itt a képletet egy 8-alleles rendszernek megfelelően kellett felállítani. A kapott P konk (DZ) érték = 0,4755.

Érdekesnek ígérkezett megvizsgálni, hogy az egyes vércsoportrendszerek segítségével külön-külön hány esetben sikerült diszkordanciát kimutatni a vizsgált ikerpárok között. Mint a 4. táblázatból megállapítható, a dizygótia megállapítására legnagyobb haszonnal az Rh-vizsgálat alkalmazható. Utána az $A_1A_2B_0$ - és a Hp-rendszer következnek csaknem egyforma értékekkel.

4. táblázat

Diszkordancia előfordulása a 178 ikerpárban
vércsoportok szerint

Vércsoportok	Diszkordáns ikerpárok	
	n	%
$A_1A_2B_0$	30	16,8
MN	21	11,8
Rh	36	20,2
Hp	28	15,7
Gm(1)	20	11,2
Összesen	135	

Legkevésbé eredményes az MN-rendszer és a Gm(1) faktor vizsgálata, ugyan-csak kb. egyforma értékekkel. Ennek magyarázata igen egyszerű: minél nagyobb egy rendszerben a polymorphismus, annál nagyobb a valószínűsége annak, hogy a genotípusbeli különbségek a DZ párok esetében kimutathatók, hiszen az ikerpárok tagjai között nagyobb a lehetősége a genotípusbeli különbségnek. A DZ kimutathatóságának lehetőségét természetesen befolyásolják az egyes vércsoportrendszerekben a génfrekvenciák is.

Érdekesnek látszott annak a megvizsgálása is, hogy a diszkordánsnak talált 72 ikerpár közül hány bizonyult konkordánsnak az egyes vércsoportok-

ban. Az 5. táblázatban feltüntettük a konkordánsnak talált esetek abszolút és relatív számait. A fentebb ismertetett képletek segítségével (a hazai átlagos génfrekvenciák figyelembevételével) kiszámítottuk a konkordancia előfordulásának feltételes valószínűségi értékeit is. Ezek, valamint — tájékoztatás céljából — a BULMER által közölt adatok [6] a táblázatban szintén fel vannak tüntetve. A táblázat adatainak értékelése után a következők állapíthatók meg: a) az eredmények összhangban vannak a 4. táblázatban feltüntetett eredményekkel, amennyiben a legalacsonyabb konkordancia értékeket az Rh-rendszer, a legmagasabbakat pedig a Gm(1)-rendszer vizsgálatával kaptuk; b) a konkordáns DZ ikerpárok értékei, valamint a számított P konk (DZ)

5. táblázat

Konkordancia előfordulása a DZ ikerpárokból vércsoportok szerint

Vércsoportok	DZ ikerpárok száma	Konkordancia		Bulmer [6]	
		talált n	%	talált %	számított %
A ₁ A ₂ B0	72	42	58,4	57,08	59,0
MN	72	51	70,8	59,55	61,0
Rh (C, C ^w , c, D, E, e)	72	36	50,0	47,55	56,0
Hp	72	44	61,2	61,75	62,0
Gm(1)	72	52	72,2	70,50	—
Összesen	360	225	62,5	59,28	62,0
					62,4

értékek kielégítő egyezést mutatnak az egyes vércsoportrendszerekben külön-külön és összesítve is. (Az MN-rendszerben megfigyelt különbséget csak a szórással tudjuk magyarázni); c) saját adatainkat BULMERÉVEL összehasonlítva ugyancsak nagyfokú egyezést figyelhetünk meg. (Ez utóbbit vizsgálataink és számításaink megbízhatóságának bizonyítékául is tekinthetjük.)

Mind az 5 alkalmazott vércsoportrendszer fenotípusaira nézve konkordanciát mutató, de valójában DZ ikerpárok részarányát a populációban úgy kapjuk meg, hogy a DZ ikerpárok számított konkordancia valószínűségi értékeit (P) egymással összeszorozzuk. Az így kapott végérték adja az összes vizsgált vércsoportokban konkordáns DZ ikerpárok részarányát. Ha az 5. táblázatban feltüntetett saját számított P-értékeinkkel az összesítést elvégezzük, akkor végeredményként 7,24%-ot kapunk. Ez azt jelenti, hogy a vizsgált ikerpopulációban az összes DZ ikerpárok 7,24%-a a konkordánsnak talált csoportban található. Ez utóbbiak számának, valamint a dizygóták össz-számának kiszámítása most már nem okoz nehézséget. Ha a DZ ikerpárok 7,24%-a a konkordánsnak talált csoportban van, akkor a 72 diszkordáns ikerpár az összes DZ-áknak 92,76%-a. Az egyszerű hármasszabály segítségével a DZ ikerpárok valószínű össz-száma a vizsgált populációban 77,6-nek (kerekben 78-nak) adódik ($92,76 : 72 = 100 : x$). Tehát a diszkordancia segítségével kiszűrt 72 ikerpár mellett a konkordáns csoportban valószínűleg még 6 DZ rejtőzik. Ha a DZ ikrek össz-számát fentiek alapján 78-nak vesszük, akkor ez azt jelenti, hogy a vizsgált mintában a DZ ikerpárok aránya kb. 44%.

Jelöljük az MZ előfordulás alapvalószínűségét P_0 -val, míg a DZ előfordulását Q_0 -val ($= 1 - P_0$). (Vagyis az MZ és az DZ ikerpárok részarányát nem válogatott ikerpárok között.) Ugyanekkor legyen a nemek és az 5 vizsgálatba bevont vércsoportrendszer talált fenotípus konstellációi tekintetében konkordáns MZ ikerpárok valószínűsége P , a DZ ikerpárok valószínűsége pedig Q ($= 1 - P$). A fentebb már ismertetett számításokkal a 106 ikerpárból álló konkordáns csoportban az egyes ikerpárok számára 88,4 és 96,6% közötti P -értékeket kaptunk. Ennek megfelelően a Q -értékek 3,4 és 11,6% között vannak.*

Az ikervizsgálatokhoz felhasznált 5 vércsoport-rendszer „teljesítő képességét” megállapítandó, kiszámítottuk az e vércsoportok szerint leggyakoribb és legtrikább fenotípussal rendelkező (vagyis a legalacsonyabb és legmagasabb $\log(1/LV)$ értékeket mutató) ikerpárok P -értékeit. Az első esetre az A_1 , MN, R_{1r} , Hp 2-2, Gm(-1), az utóbbira az A_2B , N, R_2R_2 , Hp 1-1, Gm(1) ikerkonstellációt vettük példaként. Az előbbire 0,8797, az utóbbira 1,8427 összevont $\log$ -értékeket kaptunk. A megfelelő P -értékek: 88,4 és 98,6%. Ez tehát azt jelenti, hogy vizsgálatainkban csakis e két értéken belüli értékek várhatók. Vagyis az általunk végzett vércsoportvizsgálatok az MZ-nek legoptimálisabb esetben is csak 98% körüli valószínűségi bizonyítékát nyújthatják az egyes ikerpároknál; az ezen felüli — biztos diagnózist jelentő — értékek elérése végett még további vércsoport-jellegek vizsgálatára lenne szükség.

Ikervizsgálatainkhoz általunk felhasznált 5 vércsoportrendszer közül az $A_1A_2B_0$ -, a Hp és a Gm-Inv faktorok hazai génfrekvenciái a nyugat-európaiaktól bizonyos mértékben eltérnek. Így a pontosabb értékek elérése céljából szükségesnek tartottuk ezekben a rendszerekben az LV-, ill. a $\log(1/LV)$ értékeknek a hazai génfrekvenciák alapul vételével való kiszámítását. De ki kellett számítani ezeket az értékeket az MN-rendszerben is, mivel az M és N génfrekvenciák alapján számított $\log(1/LV)$ értékek az irodalomban nem voltak megtalálhatók, hanem csakis a komplett MN/Ss rendszerre. Márpedig mi vizsgálatainkban csak az M, MN és N fenotípusok meghatározására szorítkozhattunk. A számításokat — tekintettel arra, hogy ehhez speciális gépi programra van szükség — kérésünkre Diplom.-Math. J. K. KRÜGER, a heidelbergi egyetem anthropológiai és humángenetikai intézetének munkatársa végezte el, akinek a megfelelő képletek komputerbe betáplálva rendelkezésre állottak. Ezzel bennünket nagy munka alól tehermentesített. Szívességét ezúton is hálásan köszönjük.

[A DZ/MZ viszonyszámokat (LV), valamint a $\log(1/LV)$ értékeket tartalmazó táblázatokat helyszűke miatt sajnos nem tudjuk e helyen közölni.]

Anti-A és anti-B isohaemagglutinin titer vizsgálatok eredményei

Meghatároztuk az anti-A és anti-B isohaemagglutininnek titerét minden olyan ikerpár vérsavójában, akiknél A-A, B-B vagy 0-0 vércsoport konstelláció fordult elő. A vizsgálatokat csöves módszerrel, 2%-os fiz. konyhasós A_1 -

* Az eredményekből már az első pillanatban megállapítható, hogy még a szélső értékek sem lehetnek alkalmasak arra, hogy ezekből az egyes ikerpárok MZ, ill. DZ volta tekintetében határozottan állást foglalhassunk. A valóság ugyanis az, hogy nagy különbségek a P -, ill. Q -értékekben egyáltalán nem fordulhatnak elő. Ugyanis a P -valószínűség úgy interpretálható — mint ezt már fentebb mondtuk —, mint az MZ-párok (átlagos) részaránya az egynemű és az 5 vércsoportrendszer tekintetében konkordáns ikerpárok összességében. Ez a részarány szükségszerűen nagyobb, mint a P_0 — azaz az MZ-k részaránya a nem-válogatott ikerpárok között —, mivel a diszkordáns ikerpárok túlnyomó része hiányzik. Számításilag ez következik abból, hogy az összes LV-értékek kisebbek 1-nél.

és B-csoportú teszt-vörösvérsejt szuszpenzióval, szobahőn végeztük, 1 óras leolvasással. Az eredményeket a 2 (konkordáns és diszkordáns) ikercsoportnak megfelelően értékeltük. Az isohaemagglutininek titerértékeinek átlaga nem különbözött szignifikánsan a 2 csoportban. Az anti-A középértéket a B-

6. táblázat

Isohaemagglutinin-titer (anti-A, anti-B) értékek vizsgálatának eredményei

Ikek vércsoportja	Diszkordáns csoport			Konkordáns csoport		
	ikerpár n	isohaem.-titer		ikerpár n	isohaem.-titer	
		azonos	különböző		azonos	különböző
A—A	14	10	4	47	42	5
B—B	5	3	2	20	19	1
0—0	13	10	3	28	23	5
Összesen	32	23	9	95	84	11

csoportúaknál 1 : 64-nek, az anti-B középértéket az A-csoportúaknál 1 : 32-nek találtuk. A 0-csoportúaknál az isohaemagglutininek középértékét — a várákosásnak megfelelően — fél-, ill. 1 hígítási fokkal alacsonyabbnak találtuk. Különösen érdekelt bennünket, hogy az egyes ikerpárok tagjai között talált titerérték különbözőség milyen összefüggésben van az ikek mono-, ill. dizygotaságával.

Amint az a 6. táblázatban megfigyelhető, a biztosan DZ-nak minősíthető ikeknél (diszkordáns csoport) kb. 28%-ban fordult elő titerkülönbség az ikerpárok tagjai között; ezzel szemben a konkordáns csoportban csak 11,5%-ban. A titerkülönbség általában kb. 1 hígítási fokot tett ki; csupán a DZ csoportban találtunk 2 ikerpárnál 2 hígítási foknyi különbséget az anti-A titerben. A konkordáns csoportban 11 ikerpárnál találtunk isohaemagglutinin különbséget. Amint láttuk, számításaink szerint ennél valamivel alacsonyabbnak (6—8) kell lennie a konkordáns dizygoták számának. Így valószínű, hogy azon ikerpárok jó része, akiknél titerkülönbséget észleltünk, a valóságban — a vércsoport-konkordancia ellenére — dizygota.

Az eredményekből — röviden összefoglalva — a következőket állapíthatjuk meg: 1. MZ ikeknél általában az isohaemagglutinin-titer értékek is azonosak vagy egymáshoz nagyon közelállók; 2. DZ ikeknél a párok tagjai között gyakrabban fordul elő titerkülönbség; 3. az isohaemagglutinin-titer vizsgálatoknak az ikek zygotaságának diagnosztikájában csak annyi szerepe van, hogy a titerkülönbség a DZ-t valószínűsíti, míg az azonosság nem értékelhető az MZ bizonyítékául.

Megbeszélés

Mint fentiekből megállapítható, a vércsoportvizsgálatok csak akkor teszik lehetővé az egyes ikerpárok zygotaságának meghatározását, ha az ikerpár tagjai között diszkordancia van. Ez esetben a diagnózis: DZ. A konkordáns ikek zygotaságára nézve a biostatistikai eljárás különböző fokú valószínűségi értékeket szolgáltat. Az MZ valószínűsége annál nagyobb, minél

több vércsoport-jelleget vizsgáltunk. A valószínűségi érték kiszámítása az egyes *ikerpárok* zygotaságának megállapításában nem sok segítséget nyújt. A biostatistikai számítások alkalmazásának haszna elsősorban a populációgenetikai vizsgálatokban van. Így ugyanis meg tudjuk becsülni azt, hogy a vizsgált ikerpopulációban milyen az MZ és DZ ikrek valódi aránya, még az esetben is, ha a vizsgált vércsoportok száma nem is nagy. Nyilvánvaló ugyanis, hogy ha az összes konkordánsnak bizonyuló ikerpárokat MZ-nak sorolnánk be, hibát követnénk el. A tévedési lehetőséget csökkenteni tudjuk azáltal, hogy a biostatistikai számítások alapján legmagasabb Q-értékeket mutató ikerpárokat nem tekintjük MZ-nak.

A vércsoportvizsgálatokkal diszkordánsnak talált ikerpárok száma adott. (Jelen vizsgálatainkban 72.) A konkordáns csoportban a számításokkal kapott valószínűségi (P és Q) értékek segítségével ki tudjuk számítani, hogy mennyi DZ ikerpár maradt diagnosztizálatlanul. Az általunk vizsgált 106 konkordáns párból álló populációban fenti Q-értékek (3,4% legalacsonyabb és 11,6% legmagasabb) alapján számítva a DZ párok valószínű száma 8 (± 4). Ha ehhez hozzászámítjuk a 72 diszkordáns ikerpárt, akkor a DZ ikerpárok össz-számaként a 178-as ikermintában 80 (± 4) jön ki. Ez viszont azt is jelenti, hogy a DZ részarány a vizsgált ikermintában 45% ($\pm 2,4\%$) körül van. Ha összehasonlítjuk ezt az eredményt a konkordancia-értékekből számított értékekkel (78 DZ ikerpár = 44,0%), akkor megállapíthatjuk, hogy a 2 különböző biostatistikai eljárással számított DZ valószínűségi érték csaknem teljesen fedi egymást. Ennek alapján megengedhetőknek véljük azt a következtetést, hogy az általunk vizsgált ikermintában a DZ részarány nem az előzetes becslésnek megfelelő (54%), hanem annál alacsonyabb (44–45%). Ennek magyarázatát abban keressük, hogy az ikerminta „összeállásában” bizonyos tendencia érvényesülhetett; mégpedig az, hogy az ikrek a vizsgálatra önként jelentkeztek. Okkal feltételezhető, hogy a jelentkezők között az átlagosnál több volt az MZ, mivel többen vettek részt a vizsgálatban olyanok, akik a külső hasonlósági jellegek alapján magukat 1-petűűeknek vélték és a vizsgálatról ezen véleményük objektív megerősítését várták.

A vércsoport-jellegek vizsgálata kétségtelenül a DZ megállapítására használatos nagy haszonnal. De a zygotia megállapításához szükség van más örökléses jellegek vizsgálatára is. Az ikerkutatásban a zygotia vizsgálat tulajdonképpen célja nem a DZ felismerése, hanem az MZ biztos megállapítása. A SIEMENS-féle hasonlósági teszt akkor, ha az ikrek tagjai egyidőben és együttesen vizsgálhatók, jó eredménnyel alkalmazható megfelelő gyakorlattal rendelkező szakember kezében. Nagy tapasztalattal rendelkező vizsgálóval csak ritkán történhet meg, hogy a poliszimptomás teszt eredmény nem egyezik a vércsoportvizsgálatéval. VOGEL és HELMBOLD [3] több száz ikervizsgálatot végeztek, mégpedig úgy, hogy a szerológusok és humángenetikusok előbb egymástól függetlenül állapították meg a zygotiát, és az eredményeket azután hasonlították össze. Az ikervizsgálatok kapcsán előfordulhat olyan eset is, hogy MZ ikerpárok az első pillantásra — az életmód, kozmetika stb. hatására — igen különbözőképpen nézhetnek ki. Ilyenkor a kevésbé tapasztalt vizsgáló könnyen tévedésbe eshet; azonban a vércsoport-tulajdonságok tekintetében fennálló konkordancia a morfológiai jellegek újraértékeléséhez és így helyes diagnózishoz vezethet. Legjobb módszernek tartják, ha a morfológiai, biokémiai és szerológiai vizsgálatot más-más szakember végzi, és az eredmények egybevetése csak később történik meg. Diagnosztikai különbözőség, ellentét

esetében nemcsak a morfológiai, hanem a szerológiai vizsgálatokat is meg kell ismételni, mivel mindig számolni kell technikai vagy adminisztrációs hibaforrásokkal is.

Összefoglalás

Szerzők beszámolnak ikreken — Magyarországon elsőként — végzett vércsoportvizsgálataik eredményeiről. 178 azonos nemű (1 : 1 arányban férfi és nő), felnőtt ikerpáron végeztek a zygotia (MZ, DZ) megállapítása céljából vércsoportvizsgálatokat. [A_1A_2B0 , MN, Rh (C, C^w, c, D, e, E), heptoglobins rendszer, Gm(1) faktor, anti-A és anti-B isohaemagglutinin-titer.] A vizsgálatok 72 ikerpár (= 40,4%) esetében mutattak ki diszkordanciát. Ezek az ikrek tehát biztosan dizygoták. A 106 ikerpárból álló konkordáns csoportban levő DZ ikerpárok szelektálása, ill. az ikermintában az MZ : DZ arány megállapítása végett biostatistikai valószínűségszámításokat végeztek. A DZ ikrek konkordanciájára vonatkozó képletek alkalmazásával a DZ ikrek valószínű arányát a vizsgált ikermintában ezzel a módszerrel 44%-nak (= 78 ikerpár) találták. A SMITH—PENROSE-féle eljárásához szükséges DZ/MZ viszonyszámokat, valamint ezek log-ait a vizsgált vércsoport rendszerekben a hazai génfrekvenciák figyelembevételével kiszámították. Ezen értékek segítségével kiszámították a konkordánsnak talált ikerpároknál a P és Q valószínűségi (MZ, DZ) értékeket. A számítások a dizygoták valószínű arányát a vizsgált ikermintában 45%-nak (= 80 ikerpár) mutatták. A kétféle biostatistikai módszerrel kapott DZ előfordulási értékek csaknem teljesen azonosak (44, ill. 45%). Ennek alapján megállapítható, hogy a vizsgált ikermintában a DZ részarány 44—45%.

Az isohaemagglutinin-titer értékek vizsgálatának, szerzők véleménye szerint, az ikrek zygotiájának diagnózisában nincs nagy jelentősége. Az ikerpár tagjai között kimutatható titerkülönbség a dizygotaságot valószínűsíti, míg a titerazonosság nem értékelhető a monozygotaság mellett.

IRODALOM

1. ACSÁDY GY., CZEIZEL E. (1970) A többes születek jellemzői Magyarországon. *Demográfia*, **13**, 331.
2. BAYES (com. R. PRICE) (1763) An essay towards solving a problem in the doctrine of chances. *Phil. Trans. Roy. Soc. (Lond.)* **53**, 370.
3. BECKER, P. E. Humangenetik. G. Thieme, Stuttgart 1972 (344—349).
4. BOGNÁR Z., CZEIZEL E. (1971) A placentáció típusainak megállapítása ikerszületekben. *M. Nőorv. Lapja*, **34**, 502—508.
5. BREITINGER, E. (1952) Zur Methodik der Zwillingsdiagnose. *Homo*, **3**, 5—21.
6. BULMER, M. G. The biology of twinning in man. Clarendon Press, Oxford 1970.
7. BÜHLER idézve: DAHR 10.
8. CEDERLÖF, R. et al. (1961) Studies on similarity diagnosis in twins with the aid of mailed questionnaires. *Acta genet. (Basel)*, **11**, 338—362.
9. CZEIZEL, E., ACSÁDY, GY. (1971) Demographic characteristics of multiple births in Hungary. *Acta genet. med.*, **20**, 301—313.
10. DAHR, P. (1941) Serologische Untersuchungen bei 330 Zwillingspaaren. *Zschr. Rassenphysiol.*, **12**, 1—17.
11. Demográfiai Évkönyv, 1971. KSH, Budapest 1973.
12. DENCKER, S. J. et al. (1961) The use of anthropological traits and blood groups in the determination of the zygosity of twins. *Acta genet. (Basel)*, **2**, 265—285.
13. ESSEN-MÖLLER, E. (1938) Zur Theorie der Aehnlichkeitsdiagnose von Zwillingen. *Arch. Rassenbiol.*, **32**, 1.

14. ESSEN-MÖLLER, E. (1941) Empirische Aehnlichkeitsdiagnose bei Zwillingen. *Hereditas*, **27**, 1—50.
15. FISZ, M. Wahrscheinlichkeitsrechnung und mathematische Statistik. VEB Deutscher Verlag d. Wiss., Berlin 1966.
16. GALTON, F. (1875) Schort notes on heredity etc. in twins. *J. Anthropol. Inst.*, **5**, 324—348.
17. HUMMEL, K., BAUMGARTEN, R. (1970) Plausibilität der Monozygotie bei gleichgeschlechtlichen Zwillingen auf Grund blutgruppenserologischer Befunde. *Humangenetik*, **9**, 286—293.
18. JONSSON, B. (1957) The subgroups of P in an investigation of twins. *Acta genet. (Basel)*, **6**, 518.
19. JUEL-NIELSEN, M., NIELSEN, A., HAUGE, M. (1958) On the diagnosis of zygosity in twins and the value of blood groups. *Acta genet. (Basel)*, **8**, 256—273.
20. NICHOLS, R. C., BILBRO, W. C. jr. (1966) The diagnosis of twin zygosity. *Acta genet. (Basel)*, **16**, 265—275.
21. RACE, R. R., SANGER, R. Blood groups in man. V. Ed. Blackwell, Oxford 1968.
22. REX-KISS B., HORVÁTH E. (1971) Vér- és szérumsoport vizsgálataink eredményei. *Biol. Közlem.*, **18**, 99—110.
23. REX-KISS B., HORVÁTH E. (1971) A gammaglobulin polymorphismusok. *Biol. Közlem.*, **19**, 165—180.
24. REX-KISS, B., SZABÓ, L. (1972) Haptoglobin types in Hungary. *Acta biol. Acad. Sci. Hung.*, **23**, 123—131.
25. REX-KISS B., HORVÁTH E. (1972) A gammaglobulin polymorphismusok kimutatása vérsavóban. *Kísérlet. Orvostud.*, **24**, 434—441.
26. SCHIFF, F., VERSCHUER, O. (1931) Serologische Untersuchungen an Zwillingen. *Klin. Wschr.*, **10**, 723.
27. SCHIFF, F., VERSCHUER, O. (1933) Serologische Untersuchungen an Zwillingen. II. Mitt. *Z. Morph. Anthropol.*, **32**, 244—249.
28. SELVIN, S. (1970) Twin zygosity diagnosis by blood group antigens. *Hum. Hered.*, **20**, 540—548.
29. SIEMENS, H. W. Die Zwillingspathologie. Springer-Verlag, Berlin 1924.
30. SIEMENS, H. W. (1927) Zur Diagnose der Eineiigkeit oder Zweieiigkeit der Zwillinge. *Med. Klin.*, **23**, 1367.
31. SIEMENS, H. W. (1926) Zur Frage der Diagnose der Eineiigkeit. *Arch. Gynäk.*, **133**, 284—288.
32. SMITH, S. M., PENROSE, L. S. (1954—55) Monozygotic and dizygotic twin diagnosis. *Ann. hum. Genet.*, **19**, 273—289.
33. STOCKES, P. (1930—31) A biometric investigation of twins and their brothers and sisters. *Ann. Eugen. (Lond.)*, **4**, 49.
34. WALSH, R. J., KOPTZOFF, O. (1955) A study of twins. *Austr. J. exper. Biol. med. Sci.*, **33**, 189—198.
35. WEHNER, H. D., RITTNER, CH. (1971) Das Bayessche Theorem und die Überprüfung seiner Anwendung zur Berechnung der Vaterschaftsplausibilität. *Z. Rechtsmed.*, **69**, 125—131.
36. WEINBERG, W. (1902) Beiträge zur Physiologie und Pathologie der Mehrlingsgeburten beim Menschen. *Arch. ges. Physiol.*, **88**, 346—430.
37. WEINBERG, W. (1909) Die Anlage zur Mehrlingsgeburt beim Menschen und ihre Vererbung. *Arch. Rassenbiol.*, **6**, 322—339.
38. WEINBERG, W. (1934) Differenzialmethode und Geburtenfolge bei Zwillingen. *Genetica*, **16**, 382—388.
39. WIENER, A. S., LEFF, I. L. (1940) Chances of establishing the nonidentity of biovular twins with special reference to individuality tests of the blood. *Genetics*, **25**, 187.
40. WILSON, R. S. (1970) Blood typing and twin zygosity. *Hum. Hered.*, **20**, 30—56.

BLOOD GROUP INVESTIGATIONS ON TWINS

B. Rex-Kiss, Gy. Bánkóvi and É. Hartmann

The authors report their results on the blood group investigations — for the first time in Hungary. 178 adult twin-pairs of the same sex (1 : 1 ratio male and female) were used for the blood group investigations to determine the zygotes (MZ, DZ). A₁A₂B0, MN, Rh

(C, C^w, c, D and E,e) haptoglobin system, Gm(1) factor, anti-A and anti-B isohaemagglutinin titre). Discordance was found in the case of 72 twin pairs (= 40.4%). These twins therefore were definitely dizygotic. Biostatic probability calculations were carried out to establish the MZ-DZ ratio in twin samples, i.e. the selection of DZ twin pairs being in the concordant group containing 106 twin pairs. The probable ratio of the DZ twins in the investigated twin samples with this method was found to be 44% (= 78 twin pairs). The DZ/MZ relative numbers necessary for the SMITH—PENROSE type procedure as well as their logs in the investigated blood group systems taking into consideration the Hungarian gene frequencies were calculated. With the help of these values they determined the P and Q probability (MZ—DZ) values of those found to be concordant. The calculations showed the probable ratio of the dizygotes to be 45% in the investigated twin pairs (= 80 twin pairs). The DZ occurrence values obtained by means of the two kinds of biostatic methods were almost entirely the same (44 and 45%).

On this basis it can be established that the DZ partial ratio was 44—45% in the investigated twin samples.

According to the authors the investigation of the isohaemagglutinin titre values in diagnosis of zygotes of twins has not much significance. Among the members of twin pairs titre differences proving dizygotism could be shown however identical titres cannot be considered as indication of monozygotism.

A GLIKOLSAVOXIDÁZ ÉS A PEROXIDÁZ AKTIVITÁS ALAKULÁSA A KUKORICA LEVELEIBEN

DÉZSI LÁSZLÓ

ELTE Biológiai Állomás, Alsógöd

Beérkezett: 1973. december 17-én

Kulcsszavak: enzimek, kukorica, oxidázék

A növények anyagcseréjében lényeges szerepet töltenek be az ún. vég-oxidázok, többek között a glikolsavoxidáz és a peroxidáz. A glikolsavoxidáz a glikolsavat oxidálja a levegő oxigénjének segítségével, miközben glioxilsav és H_2O_2 képződik. A H_2O_2 -t vagy a kataláz bontja el vízre és molekuláris oxigénre, vagy a peroxidáz használja el egyes redukált vegyületek, hidrogén donorok oxidálására. A keletkezett glioxilsav részt vehet a redukált piridinnukleotidok oxidálásában, szerepelhet a különböző vegyületek képzésében, mint pl. a glicin, szerin és foszfoglicerinsav (PRITCHARD és mtsai, 1962, RICHARDSON és TOLBERT 1961, TOLBERT és COHAN 1953, TOLBERT 1963, SCHOU és mtsai, 1950). Ezenkívül fehérjék, szénhidrátok és más egyéb vegyületek szintézisében is közreműködhet (KOLESZNYIKOV 1962a). A glioxilsav képzésében szereplő glikolsavoxidáz nagyobb mennyiségben általában a növények zöld részeiben, a levelekben fordul elő (CLAGETT és mtsi, 1949, KOLESZNYIKOV 1948a, 1948b) és a kloroplasztiszokhoz erősen kötődik (KOLESZNYIKOV 1970). A levelek fertőzések, mechanikai károsodások, pl. a levelek izolálásakor megindul a kloroplasztiszok, illetve a klorofill fehérjék bomlása, amely folyamat együtt jár a glikolsavoxidáz aktivitásának csökkenésével (FARKAS 1963). Meggátolható az izolált levelekben a glikolsavoxidáz aktivitás és a klorofilltartalom csökkenése, ha a leveleket kinetin oldatba helyezik (DÉZSI és FARKAS 1964). Növekszik a glikolsavoxidáz aktivitása a klorofill szintézisével együtt, ha az etiolált leveleket megvilágítják (KOLESZNYIKOV és EMENOVA 1956, KUČZMAK és TOLBERT 1962, TOLBERT és BURRIS 1950). E tények alapján feltételezik, hogy szoros korreláció van a levelek klorofilltartalma és a glikolsavoxidáz aktivitása között. Mind ez ideig azonban nem vizsgálták, hogy természetes körülmények között nevelt növények levelében a vegetációs periódus során hasonló összefüggés létezik-e, illetve hogyan alakul a glikolsavoxidáz aktivitása a növények fejlődésével párhuzamosan.

A növények anyagcseréjében előforduló változások egyik jellemző kísérője a peroxidáz-szint alakulása. Ismert, hogy a növények fertőzések, mechanikai károsodások, megváltozik a peroxidáz aktivitása és izoenzim-összetétele (BASTIN 1968, FARKAS és mtsai, 1964, FARKAS és STAHMANN 1966, JOHNSON és CUNNINGHAM 1972, KANAZAWA és mtsai, 1965, LOEBENSTEIN és LINDSEY 1963, LOVREKOVICH és mtsai, 1968, NOVACKY és HAMPTON 1967, RUBIN és ARZICHOWSKAJA 1963). Változik az enzim aktivitása a magok vagy a levelek különböző elemekkel, illetve vegyületekkel való kezeléskor (SZULEJMANOV 1967, DÉZSI és mtsai, 1970). A külső környezeti feltételek, a megvilágítás

szintén megváltoztatják a peroxidáz aktivitását (ZENCSENKO 1964, IVANOVA és mtsai, 1970). Párhuzamosan növekszik a peroxidáz aktivitása a levelek öregedésével is (NOVACKY és HAMPTON 1968, BUGYILOVA és mtsai, 1971). Ennek alapján felmerül a kérdés, vajon van-e valamilyen különbség egyazon növény levelének fiatalabb és idősebb részeinek peroxidáz aktivitásában és hogyan változik az enzim aktivitása a vegetációs periódus folyamán.

Előző kísérletünkben megállapítottuk, hogy a kukorica fejlődése során mindig a levél alapi, azaz a fiatalabb részében volt nagyobb a K, míg a csúcsi idősebb szövetekben a Ca és a $\text{NO}_3\text{-N}$ tartalom (DÉZSI és FRENÝÓ 1969). Feltehető, hogy ez a tápanyagtartalombeli különbség a levél két része között meglevő eltérő anyagcserével magyarázható. Ennek igazolása végett végeztük el kísérletünket és megvizsgáltuk, hogyan változik a glikolsavoxidáz és a peroxidáz aktivitása, valamint a klorofill tartalma a kukorica levelében a vegetációs periódus folyamán, ugyanakkor megnéztük, van-e valamilyen összefüggés az említett tényezők között.

Anyag és módszer

Vizsgálatainkat szabadföldi körülmények között nevelt Martonvásári 602-es kukoricával végeztük. Az analízisekhez 9—11 leveles korban vettünk mintát, minden alkalommal 6 egyformán fejlett növény levelének alapi és csúcsi részéből. A levélrészeket csapvízzel, majd desztillált vízzel lemostuk és 1—1 g-ot foszfát pufferben eldörzsöltünk. A glikolsavoxidáz- és a klorofill-tartalom meghatározásánál pH 7,8-es, a peroxidáz meghatározásánál pH 6,0-os foszfát puffert alkalmaztunk. A glikolsavoxidáz aktivitását KOLESZNYIKOV (1962b) koloriméteres módszerével, az időegység alatt képződött glioxilsav mérése alapján határoztuk meg. A klorofillt acetonnal vontuk ki és mennyiségét ARNON (1949) szerint számítottuk ki. A peroxidáz aktivitás meghatározásánál a homogenizátumot előzőleg 8000 ford/perc 10 percig centrifugáltuk és a felülúszóból quajakollal mint szubsztráttal mértük az enzimaktivitását spektrofotométeren 470 mμ-nál.

Eredmények és megbeszélésük

1972-ben 5 alkalommal vettünk mintát és külön-külön analizáltuk minden egyes szint leveleinek alapi és csúcsi szövetét. Nem tartjuk szükségesnek a vizsgálatok minden egyes adatát részleteiben közölni, azonban lényegesnek véljük annak bemutatását, hogyan alakult vertikálisan és horizontálisan a kukoricalevelek glikolsavoxidáz aktivitása és a klorofilltartalma két különböző időpontban (1. táblázat).

Az 1. táblázatból látható, hogy a glikolsavoxidáz aktivitása a levelek alapi, tehát fiatalabb részében mindig nagyobb volt, mint a csúcsi idősebb szövetekben. Ha az alsó szintek leveleinek enzimaktivitását összehasonlítjuk a felső levelekkel, szembetűnik, hogy a középszíntől lefelé kisebb értéket mutatnak. A két különböző időpontban kapott adatok alapján az is látható, hogy a levelek öregedésével párhuzamosan csökken a glikolsavoxidáz aktivitása. A klorofilltartalom tekintetében ellentétes a kép, mivel az a levelek csúcsi részében mutat nagyobb értéket. A levelek öregedésével párhuzamosan is másképp változik a klorofilltartalom, mint a glikolsavoxidáz aktivitása, mivel az kismértékben növekedett.

1. táblázat

*A glikolsavoxidáz aktivitása és a klorofilltartalom alakulása
a kukorica leveleiben 1972-ben*

A mintavétel időpontja	A levélszintek sorszám alulról	Glikolsavoxidáz aktivitás, mg/gr friss-súly/óra		Klorofilltartalom, mg/gr friss-súly	
		levél- alapnál	levél- csúcsnál	levél- alapnál	levél- csúcsnál
VII. 20.	1	2,28	2,56	2,08	4,34
	2	3,96	2,88	3,60	4,05
	3	5,04	2,94	3,91	4,20
	4	5,76	3,24	3,91	2,95
	5	5,76	3,36	3,91	4,63
	6	7,20	4,44	3,91	4,63
	7	5,88	4,32	3,48	4,34
	8	7,02	3,96	3,60	4,20
	9	5,16	4,56	3,47	4,20
VIII. 4.	1	1,80	1,44	3,25	4,05
	2	2,52	1,38	3,50	4,92
	3	2,76	1,38	3,88	4,92
	4	2,94	1,50	4,63	4,63
	5	2,94	1,56	4,78	4,92
	6	3,30	2,10	4,78	4,92
	7	3,60	2,04	4,05	4,63
	8	3,72	2,76	3,71	4,63
	9	3,54	3,12	3,91	4,63
	10	3,48	3,30	3,91	4,63
	11	3,54	4,20	4,05	4,63

Eredményeink ellenőrzése végett 1973-ban újabb vizsgálatokat végezünk. Az összehasonlítás céljából ez alkalommal is két különböző időpontban végzett analízis részletes adatait közöljük (2. táblázat). A 2. táblázatból látható, hogy a glikolsavoxidáz aktivitása (bár abszolút értékben némileg kisebb) itt is nagyobb volt a levél alapi részében, mint a csúcsi szövetekben. A megporzás, tehát a tenyészidő korai szakaszán (VII. 18) az alsó szintek levelében a glikolsavoxidáz aktivitása szintén kisebb értékű, mint a felső levelekben. A szemképzés idejére (VIII. 16) mind az alapi, mind a csúcsi részekben csökkent a glikolsavoxidáz aktivitása, amint az várható volt a levelek öregedésével párhuzamosan. A klorofilltartalom vonatkozásában a levél alapi és csúcsi, valamint az alsó és felső levélszintek között lényeges eltérés nem volt, az előző évi adatokhoz hasonlóan. Az idősebb levelek klorofilltartalma ez esetben is némileg növekedett. Megállapítható tehát, hogy a kukoricánál a tenyészidőnek egy hosszabb intervallumára vonatkoztatva nincs szoros összefüggés a levelek glikolsavoxidáz-aktivitása és a klorofilltartalma között. Természetesen ezzel nem vonjuk kétségbe, hogy bizonyos esetekben, főleg csíranövényeknél a vegetáció kezdeti időszakában ilyen értelmű korreláció lehetséges.

Az analízisek adatai azt mutatták, hogy az 5–6. levélszinttől felfelé a glikolsavoxidáz aktivitása nagyobb, mint az alatta levő levelekben. Ezért az alsó és felső szintek leveleinek 1972. évi analízise során nyert adatokat összegeztük és az átlageredményeket a 3. táblázatban közöljük. Megjegyezzük, hogy ez a megosztás azért is indokolt, mivel a torzsavirágzat az 5–6.

2. táblázat

*A glikolsavoxidáz aktivitása és a klorofilltartalom alakulása
a kukorica leveleiben 1973-ban*

A mintavétel időpontja	A levélszintek sorszama alulról	Glikolsavoxidáz aktivitás, mg/gr friss-súly/óra		Klorofilltartalom, mg/gr friss-súly	
		levél- alapnál	levél- csúcsnál	levél- alapnál	levél- csúcsnál
VII. 18.	1	1,62	1,50	3,55	3,48
	2	2,64	1,92	3,75	3,90
	3	2,46	1,92	3,75	3,90
	4	2,52	2,34	3,92	4,19
	5	3,48	2,28	3,95	4,19
	6	3,12	2,52	4,01	4,24
	7	3,78	2,82	3,92	4,22
	8	4,32	2,82	3,92	4,05
	9	4,92	4,08	3,75	3,95
	10	5,76	4,62	3,75	4,05
VIII. 16.	1	1,08	0,90	3,72	4,13
	2	1,44	1,14	4,05	4,48
	3	1,53	0,90	4,10	4,56
	4	1,83	1,47	4,33	4,77
	5	2,28	1,26	4,63	5,00
	6	2,01	1,11	4,77	5,06
	7	1,74	1,08	4,63	4,98
	8	1,74	0,90	4,69	5,15
	9	1,83	1,47	4,63	5,12
	10	1,50	1,20	4,42	5,00
	11	1,80	1,35	4,40	4,98

levélnél alakul ki, és így ily módon a torzsavirágzat alatti és feletti leveleknek glikolsavoxidáz aktivitását és klorofilltartalmát, illetve annak alakulását a tenyészidő folyamán egyszerűbb módon szemléltethetjük (3. táblázat).

A 3. táblázat adatai jól mutatják, hogy milyen nagy változáson megy át a glikolsavoxidáz-szint alakulása a vegetáció során. A tenyészidő korai szakaszában a szárképzéskor (VII. 7) 5—8-szor nagyobb a glikolsavoxidáz aktivitása, mint a vizsgálatunk legkésőbbi időpontjában, a viaszéréskor (VIII.31).

3. táblázat

Az alsó és felső levélszintek glikolsavoxidáz aktivitása és klorofilltartalma

A mintavétel időpontja	Glikolsavoxidáz aktivitása, mg/gr friss-súly/óra				Klorofilltartalom, mg/gr friss-súly			
	Az alsó 5 levél átlaga		A felső levelek átlaga		Az alsó 5 levél átlaga		A felső levelek átlaga	
	alap	csúcs	alap	csúcs	alap	csúcs	alap	csúcs
1972. VII. 7.	6,29	5,47			3,03	4,10		
VII. 20.	4,56	3,00	6,31	4,32	3,48	4,03	3,61	4,34
VIII. 4.	2,60	1,45	3,56	2,92	4,01	4,69	4,07	4,63
VIII. 16.	0,90	0,57	1,26	0,75	3,83	4,38	4,04	4,41
VIII. 31.	0,80	0,73	1,33	0,62	3,66	3,82	4,14	4,13

Az irodalomból ismert, hogy a levelek öregedésével párhuzamosan csökken a glikolsavoxidáz aktivitása (FARKAS 1968). Azonban jelen vizsgálatunkban számításba kell venni azt is, hogy a kukoricánál a felső szintek levelei a tenyészidő során későbbben alakulnak ki, tehát aránylag fiatalok és ennek ellenére mégis viszonylag alacsony enzimszinttel rendelkeznek. Ha az 1. táblázat részletes adatait nézzük látható, hogy minden egyes levélszint enzimaktivitása VII. 20-án sokkal nagyobb volt, mint 2 hét múlva VIII. 4-én. Annak ellenére, hogy ez idő alatt fejlődtek ki a legfelső szint levelei (10—11. szint), tehát ezek korban a legfiatalabbak voltak, mégis egy kivételtől eltekintve glikolsavoxidáz aktivitásuk értéke megegyezett az alsó idősebb levelekével. A tenyészidőszak elején ilyen változást nem észleltünk. Így pl. VII. 7-én, tehát 5 leveles korban a levelek alapi része enzimaktivitásának átlaga 6,29 mg/g friss-súly/óra volt, 2 hét múlva VII. 20-án az újonnan kialakult levelek, azaz a felső szint leveleinek alapi részében 6,31-os értéket kaptunk. Ugyanakkor ez idő alatt az alsó 5 levél glikolsavoxidáz aktivitása 4,56 mg/g friss-súly/óra volt, ami jelentős mértékű enzimaktivitás csökkenésre mutat. Tehát a fiatal levelek glikolsavoxidáz aktivitása kb. 40%-kal haladta meg az idősebb levelek enzimaktivitását. A vegetációs idő későbbi szakaszában, amint arra már utaltunk, ez nem következett be. Mindezek alapján megállapíthatjuk, hogy a kukoricánál az egyedfejlődés későbbi szakaszában a glikolsavoxidáz aktivitásának mértékét nem annyira az egyes leveleknek, hanem inkább a növényeknek fiziológiai kora, fejlettségi foka határozza meg.

Meg kell jegyeznünk, hogy VII. 20-a egybeesett a virágzás idejével. Azt lehet mondani tehát, hogy a virágzat kialakulásakor fejlődött levelekben a glikolsavoxidáz aktivitása közel megegyező értéket mutat, mint e szakaszt megelőző időpontban kialakult levelekben. A megporzás után a glikolsavoxidáz aktivitása rohamosan csökken és ez a csökkenés megmutatkozik a későbbi időpontban kifejlődött levelek enzimaktivitásában is.

Adatainkkal kapcsolatban még egy tényezőre szeretnénk felhívni a figyelmet. Még kevés számú vizsgálatot végeztek arra vonatkozóan, hogy a növények tápanyagellátása befolyásolja-e és hogyan a glikolsavoxidáz aktivitását. ZAJCEV és mtsai (1971) megállapították, hogy a növények foszfor éhezésénél növekedett a glikolsavoxidáz aktivitása. Más tápelemek vonatkozásában mi is találtunk bizonyos összefüggést. Ugyanezen kukoricafajtában, mellyel jelen kísérletünket végeztük vizsgáltuk a tápelemek eloszlását a levelekben a tenyészidő során (DÉZSI és FRENÝÓ 1969). Megállapítottuk, hogy a K-tartalom a levelek alapi részében mindig nagyobb volt, mint a csúcsi részekben. A tenyészidő során a K-tartalom mind a levélalap, mind a csúcsi részekben fokozatosan csökkent. A Ca-tartalom a K-mal ellentétesen alakult. A $\text{NO}_3\text{-N}$ mennyisége a levelek alapi részében mindig kisebb volt, mint a csúcsi szövetekben, ami arra mutat, hogy a levelek fiatalabb részében intenzívebb az anyagesere. A növények öregedésével a levelek $\text{NO}_3\text{-N}$ tartalma mind az alapi, mind a csúcsi részben növekedett, ami az anyagesere gyengülésére utal. Ezen adatok jelen kísérletünk eredményeivel összevetve azt mutatják, hogy a kukoricalevél glikolsavoxidáz aktivitása hasonlóan változik, mint a K és ellentétesen, mint a Ca és a $\text{NO}_3\text{-N}$ tartalom. Ez arra mutat, hogy feltételezhető bizonyos összefüggés a levelek tápanyagtartalma és a glikolsavoxidáz aktivitása között.

Megvizsgáltuk a kukorica-levelekben egy másik oxidatív enzim, a peroxidáz aktivitásának változását is. Az erre vonatkozó adatainkat a 4. táblá-

4. táblázat

A kukoricalevelek peroxidáz aktivitása

A mintavétel időpontja	A levélszintek sorszáma alulról	A spektrofotométeren mért extinkciós értékek		
		levélalaponál	levélsúcsnál	alap/csúcs, %
1973. VII. 13.	1	465	385	80
	2	405	442	109
	3	412	465	112
	4	380	395	104
	5	495	515	104
	6	412	405	99
	7	415	520	79
	8	375	415	110
	9	280	385	128
	10	285	355	120
	11	285	372	124
VII. 23.	1	342	292	84
	2	320	270	82
	3	342	330	97
	4	360	345	96
	5	385	325	82
	6	367	295	76
	7	310	292	94
	8	310	382	119
	9	350	312	88
	10	360	312	85
	11	290	260	89
VIII. 13.	1	512	397	72
	2	540	500	92
	3	610	432	59
	4	527	585	110
	5	640	537	81
	6	572	465	77
	7	572	480	81
	8	650	465	61
	9	510	455	88
	10	675	515	69
	11	650	470	62

zatban közöljük. A 4. táblázat számadataiból látható, hogy a peroxidáz aktivitásában nincs olyan nagy különbség a levélalap és a levélsúcs között, mint a glikolsavoxidáznál. Azt mondhatjuk, hogy a tenyészidő korai szakaszában a csúcsi részekben, tehát az idősebb szövetekben, később pedig az alapi részekben, vagyis a fiatalabb szövetekben volt némileg nagyobb a peroxidáz aktivitása. Nincs lényeges különbség az alsó idősebb és a felső, aránylag fiatalabb levelek peroxidáz aktivitásában sem. Az irodalom alapján azt vártuk, hogy a növények öregedésével párhuzamosan növekszik a peroxidáz aktivitása, illetve úgy gondoltuk, hogy a kukoricánál mind a horizontális, mind a vertikális irányban fokozatosságot találunk a levelek peroxidáz szintjének alakulásában. Adataink azonban nem igazolták ezt a párhuzamosságot, sőt elég nagymértékű ingadozást mutattak. Természetesen ennek az ingadozásnak, a per-

oxidázszint egyenetlen alakulásának az okát még nem ismerjük. Lehetséges, hogy az időjárás alakulása vagy a növények fejlődési szakaszainak változása idézte ezt elő, azonban ennek tisztázása a jövő feladata.

Összefoglalás

A kukorica-levelek alapi és csúcsi részében vizsgáltuk a glikolsavoxidáz, a peroxidáz aktivitás változását és a klorofill-tartalom alakulását a vegetációs periódusban. Megállapítottuk, hogy a glikolsavoxidáz aktivitása mindig a levél alapi, tehát a szárhoz közelebbi fiatalabb részében nagyobb volt, mint a távolabbi csúcsi szövetekben. A klorofill-tartalom viszont a csúcsi idősebb szövetekben volt nagyobb. A levelek öregedésével párhuzamosan minden egyes levélszintben csökkent a glikolsavoxidáz aktivitása, ugyanakkor a klorofill tartalom lényegében nem változott. A tenyészidő elején, a szárképzés során képződött levelekben a glikolsavoxidáz aktivitása jóval nagyobb volt, mint a későbbi periódusban, virágzás, megporzás után kialakult levelekben. Mindezek alapján megállapítható, hogy a kukorica fejlődése folyamán a levelekben nincs szoros összefüggés a glikolsavoxidáz aktivitás és a klorofilltartalom között. Megállapítható továbbá, hogy a glikolsavoxidáz aktivitás mértékét nem a leveleknek, hanem a növényeknek fiziológiai kora, fejlettségi foka határozza meg.

Feltételezhető bizonyos összefüggés a levelek glikolsavoxidáz aktivitása és tápanyagtartalma között. A kukorica fejlődése során a levelek glikolsavoxidáz aktivitása hasonlóan alakult, mint a K és ellentétesen, mint a Ca és a $\text{NO}_3\text{-N}$ -tartalom.

A vegetáció során a levelek kora és a peroxidáz-aktivitás nagysága között nem található mindig szoros összefüggés, párhuzamosság. Úgyszintén a kukorica egy levelén belül nem mindig az idősebb szöveti résznek nagyobb a peroxidáz aktivitása.

További feladatunk a kukorica fejlődése során a peroxidázszint alakulásának részletesebb vizsgálata és az aktivitásváltozások okainak feltárása.

IRODALOM

1. ARNON, D. J. (1949) Copper enzymes in isolated chloroplasts. Polyphenoloxidase in *Beta vulgaris*. *Plant Physiol.*, **24**, 1—15.
2. BASTIN, H. (1968) Effect of wounding on the synthesis of phenols, phenoloxidase and peroxidase in the tuber tissue of Jerusalem artichoke. *Can. J. Biochem.*, **46**, 1339—1343.
3. БУДИЛОВА, Е. В., РУБИН, Б. А., ИВАНОВА, М. А., СЕМЕНОВА, М. А. (1971) Изоферменты пероксидазы в листьях кубышки. *Докл. Акад. наук СССР*, **200**, 980—982.
4. CLAGETT, C. O., TOLBERT, N. E., BURRIS, R. H. (1949) Oxidation of α -hydroxy acids by enzymes from plants. *J. Biol. Chem.*, **178**, 977—987.
5. DÉZSI, L., FARKAS, G. L. (1964) Effect of kinetin on enzymes of glycolic acid metabolism in cereal leaves. *Acta Biol. Hung.*, **14**, 325—332.
6. DÉZSI, L., FRENYÓ, V. (1969) Táplálélemek megoszlása a kukorica levelében. *Bot. Közlem.*, **56**, 77—79.
7. DÉZSI, L., PÁLFI, G., FARKAS, G. L. (1970) A new explanation for the increase in peroxidase activity in diseased and injured plant tissues. *Phytopath. Z.*, **69**, 285—291.
8. FARKAS, G. (1963) Endogén és exogén tényezők a növények protein-anyagcseréjének szabályozásában. *MTA Biol. Oszt. Közl.*, **6**, 269—284.
9. FARKAS, G. L., DÉZSI, L., HORVÁTH, M., KISBÁN, K., UDVARDY, J. (1964) Common pattern of enzymatic changes in detached leaves and tissues attacked by parasites. *Phytopathology*, **49**, 343—354.

10. FARKAS, G. L., STAHMANN, M. A. (1966) On the nature of changes in peroxidase isoenzymes in bean leaves infected by southern bean mosaic virus. *Phytopathology*, **56**, 669—677.
11. FARKAS G. (1968) Növényi anyagszerkelettan. Akadémiai Kiadó, Budapest.
12. ИВАНОВА, Т. М., РУБИН, Б. А., ДАВИДОВА, М. А. (1970) О каталитических функциях пероксидазы хлоропластов. Докл. Акад. наук СССР Серия Биология **190**, 214—217.
13. JOHNSON, L. B., CUNNINGHAM, B. A. (1972) Peroxidase activity in healthy and leaf-rust-infected wheat leaves. *Phytochemistry*, **11**, 547—551.
14. KANAZAWA, Y., SHICHI, H., URITANI, I. (1965) Biosynthesis of peroxidase in sliced or black rot infected sweet potato roots. *Agr. Biol. Chem.*, **29**, 840—847.
15. Колесников, П. А. (1948a) Об окислении гликолевой кислоты в зеленых клетках. Докл. Акад. наук СССР **60**, 1205—1207.
16. Колесников, П. А. (1948b) О каталитическом действии гликолевой кислоты на окисление хлорофилла в растертых листьях. Докл. Акад. наук СССР **60**, 1353—1355.
17. Колесников, П. А., ЕМЕНОВА, С. В. (1956) О действии света и гликолата на оксидазу гликолевой кислоты в растениях. К вопросу о так называемой «адаптации» проростков. Докл. Акад. наук СССР **109**, 152—155.
18. Колесников, П. А. (1962a) Биологическая роль глиоксальной кислоты. Изд. Акад. наук СССР Сер. Биол. **4**, 523—529.
19. Колесников, П. А. (1962b) Колориметрические Методы определения активности оксидазы гликолевой кислоты и редуктазы глиоксальной кислоты. Биохимия **27**, 193—196.
20. Колесников, П. А., ПЕТРАЧЕНКО, Е. И., ЗОРЭ, С. В., МУТУСКИН, А. А., ПШЕНОВА, К. В. (1970) Гликолатно-глиоксальный цикл и кислородный обмен хлоропластов. Физ. Раст. **17**, 496—501.
21. KUCZMAK, M., TOLBERT, N. E. (1962) Glycolic acid oxidase formation in greening leaves. *Plant Physiol.*, **37**, 729—734.
22. LOEBENSTEIN, G., LINDSEY, N. (1963) Effect of virus infection on peroxidase activity and C_6/C_1 ratios. *Phytopathology*, **53**, 350. (abstr).
23. LOVREKOVICH, L., LOVREKOVICH, H., STAHMANN, M. A. (1968) The importance of peroxidase in the wildfire disease. *Phytopathology*, **58**, 193—198.
24. NOVACKY, A., HAMPTON, R. E. (1967) Peroxidase isozymes in tobacco infected with tobacco etch virus. *Phytopathology*, **57**, 463. (abstr).
25. NOVACKY, A., HAMPTON, R. E. (1968) Peroxidase isozymes in virus-infected plants. *Phytopathology*, **58**, 301—305.
26. PRITCHARD, G. G., GRIFFIN, W. J., WITTINGHAM, C. P. (1962) The effect of carbon dioxide concentration, light intensity, and isonicotinyl hydrazide on the photosynthetic production of glycolic acid by *Chlorella*. *J. Exp. Bot.*, **13**, 176—184.
27. RICHARDSON, K. E., TOLBERT, N. E. (1961) Oxidation of glyoxilic acid to oxalic acid by glyoxilic acid oxidase. *J. Biol. Chem.*, **236**, 1280—1284.
28. RUBIN, B. A., ARZICHOWSKAJA, E. V. (1963) Biochemistry and physiology of plant immunity. Pergamon Press, New York.
29. SCHOU, L., BENSON, A. A., BASSHAM, J. A., CALVIN, M. (1950) The path of carbon in photosynthesis. XI. The role of glycolic acid. *Physiol. Plantarum*, **3**, 487—495.
30. Сулейманов, А. С. (1967) Влияние различных предпосевных обработок семян сорго на их прорастание и активность ферментов при пониженной температуре. Физ. Раст. **14**, 151—152.
31. TOLBERT, N. E., BURRIS, R. H. (1950) Light activation of the plant enzyme which oxidizes glycolic acid. *J. Biol. Chem.*, **186**, 791—804.
32. TOLBERT, N. E., COHAN, M. S. (1953) Activation of glycolic acid oxidase in plants. *J. Biol. Chem.*, **204**, 649—654.
33. TOLBERT, N. E. (1963) Glycolate pathway. In: Photosynthetic Mechanism in green plants. NAS-NRC. Publication, **1145**, 648—662.
34. Зайцева, М. Г., Воробьева, Е. А., Сарсенбаев, Б. (1971) Оксидоза гликолевой кислоты в различных условиях фосфорного питания растений. Физ. Раст. **18**, 760—766.
35. Зенченко, В. А. (1964) Активность цитокромоксидазы и пероксидазы в зародышах у семян северного происхождения. Физ. Раст. **11**, 270—273.

THE CHANGE OF GLYCOLIC OXIDASE AND PEROXIDASE ACTIVITY IN MAIZE LEAVES

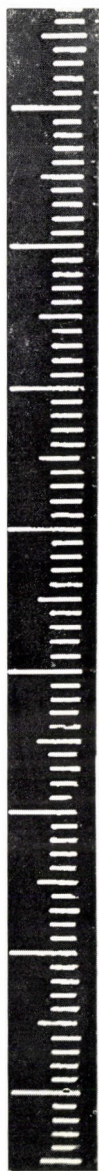
L. Dézsi

Plant Physiology Laboratory of the Loránd Eötvös Scientific University, Alsógöd

In the course of the cultivation period the glycolic oxidase and peroxidase activity, as well as the forming of the chlorophyll content were determined in samples of 602 Martonvásár maize leaves grown in the field. Glycolic activity and chlorophyll content were investigated in two cultivation periods during 1972 and 1973, peroxidase activity change in 1973. From the analysis it was found that glycolic activity in the leaves of every level close to the stem i.e. in the relatively younger tissues was much higher than in the leaf tip parts. In contrast with this the chlorophyll content in the leaves at lower parts was smaller than in the tissues at the tips. If the maize is halved vertically and the data of leaf analysis is summed then it is conspicuous that in the leaves at the lower level the glycolic oxidase activity was less than in the leaves at the upper levels, especially in the early phases of the cultivation period. At the same time, there was no remarkable difference with respect to the chlorophyll content.

In the early stage of the vegetation, before pollination, the glycolic oxidase activity was essentially higher than at the time of grain formation and wax maturity. Parallel with leaf ageing the glycolic oxidase activity decreased. However, it was obvious that after pollination in developed upper tips i.e. in relatively young leaves, glycolic oxidase decreased compared with the early period of vegetation. On the basis of this it can be established that the formation of inflorescence after pollination phase the intensity of glycolic oxidase activity is determined not by the physiological ageing and the extent of developments of leaves, but of plants. Furthermore it could be established that there was no close correlation between the chlorophyll content of leaves and the glycolic oxidase activity. Comparing the glycolic oxidase activity change of maize leaves with the results of our previous investigations it can be seen that the enzyme activity changes parallelly with the K content of leaves and inversely with Ca and $\text{NO}_3\text{-N}$ content.

The peroxidase activity of maize leaves in the early phase of the cultivation period before pollination was higher generally in the top parts that is in the older tissues in the later period in the lower parts i.e. in the younger tissues. We did not find such great differences in the lower and upper leaf levels with respect to peroxidase activity as to glycolic oxidase activity. The lower older leaves showed almost identical values of peroxidase activity as the later formed upper relatively younger leaves. On the basis of this, although as yet we cannot definitely say to be applied generally, the peroxidase activity increases parallelly with the ageing of the leaves. Further detailed investigations are needed to decide this question.

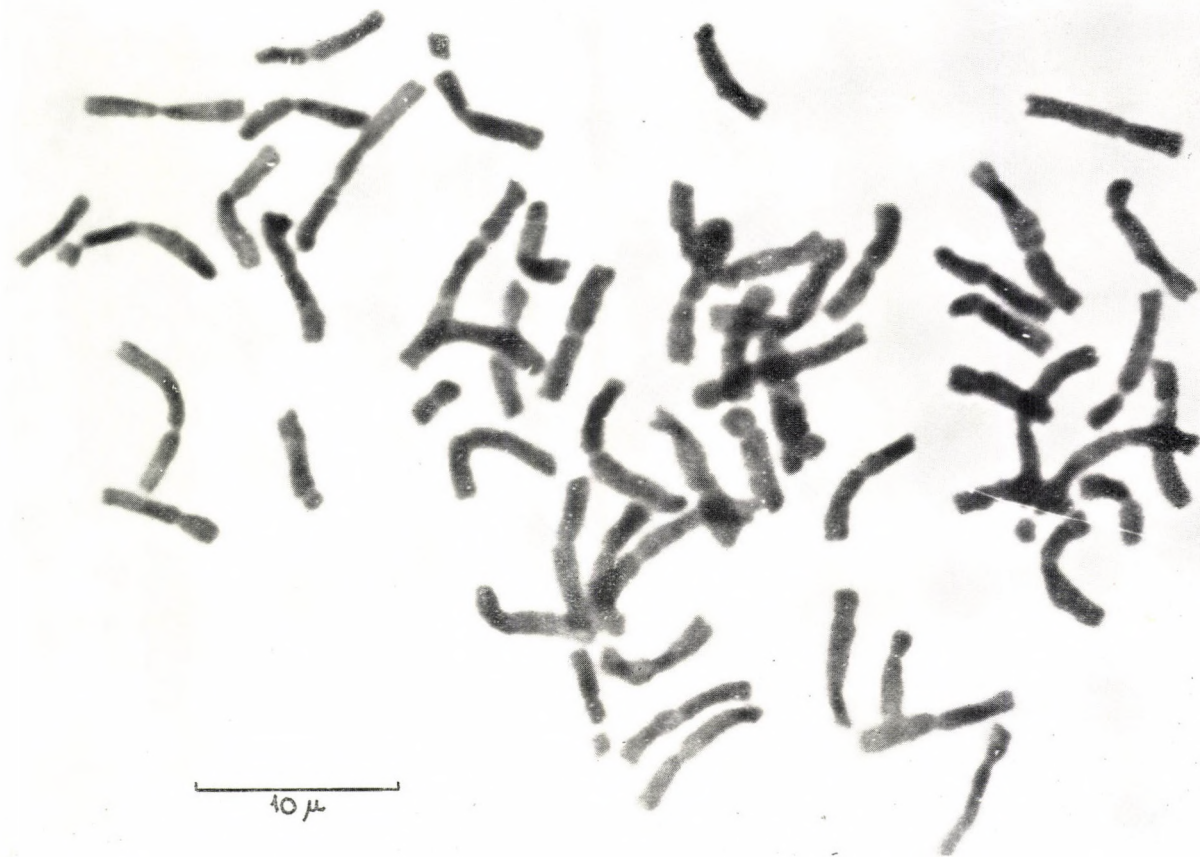


1. ábra. *Ae. ovata* × *T. turgidum* ssp. *carthlicum* amphiploid F_1 növényének kalász-típusa

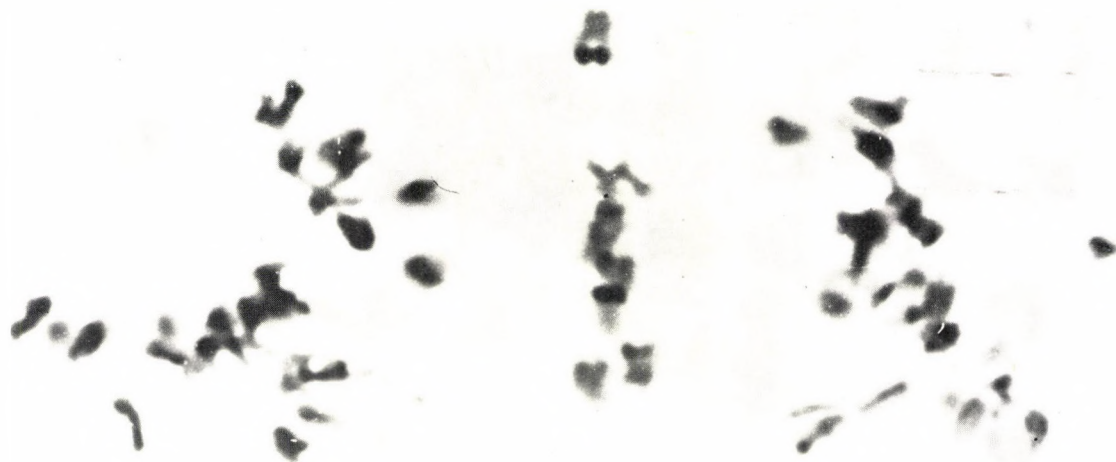
Fig. 1. The ear-type F_1 plants of the crossing between *Ae. ovata* × *T. turgidum* ssp. *carthlicum* amphiploid



2. ábra. *Ae. ovata* × *T. turgidum* ssp. *carthlicum* amphiploid F_3 -ből kiasadt kalásztípusai
 Fig. 2. The ear-types split from the amphiploid F_3 of *Ae. ovata* × *T. turgidum* ssp. *carthlicum*



3. ábra. *Ae. ovata* × *T. turgidum* ssp. *carthlicum* amphiploid $2n = 56$ kromoszómagarnitúrája
Fig. 3. The amphiploid $2n = 56$ chromosome set of *Ae. ovata* × *T. turgidum* ssp. *carthlicum*

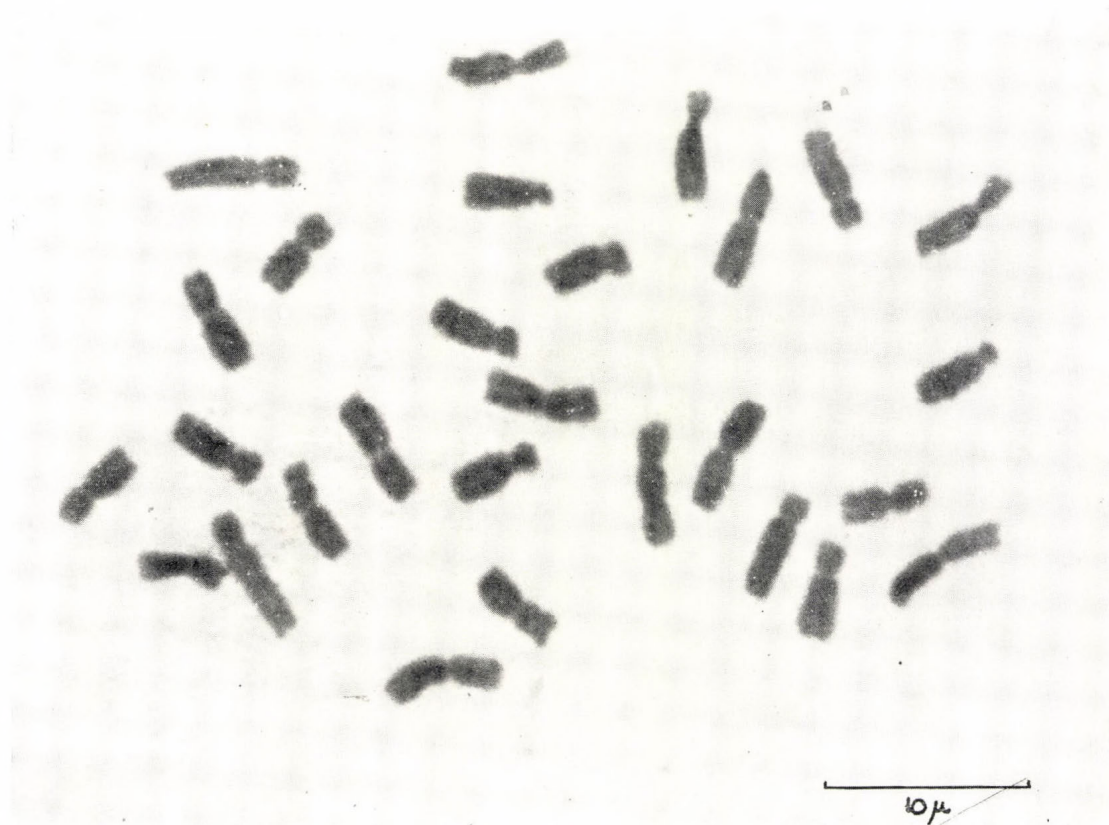


4. ábra. *Ae. ovata* × *T. turgidum* ssp. *carthlicum* amphiploid F₂ meiózisének I. anafázisa
Fig. 4. The I. anaphase of the amphiploid F₂ meiosis of *Ae. ovata* × *T. turgidum* ssp.



5. ábra. *Ae. ovata* × *T. turgidum* ssp. *carthlicum* amphiploid $2n = 49$ kromoszómagarnitúrája

Fig. 5. The amphiploid $2n = 49$ chromosomes set of *Ae. ovata* × *T. turgidum* ssp.



6. ábra. *Ae. ovata* szomatikus kromoszómája ($2n = 28$)
Fig. 6. The somatic chromosome of *Ae. ovata* ($2n = 28$)



7. ábra. *T. turgidum* ssp. *carthlicum* mitotikus kromoszómája ($2n = 28$)
Fig. 7. The mitotic chromosome of *T. turgidum* ssp. *carthlicum* ($2n = 28$)



8. ábra. *Ae. ovata* × *T. turgidum* ssp. *carthlicum* amphiploid identifikálható szülői marker kromoszómái

Fig. 8. Identifiable amphiploid parent marker chromosomes of *Ae. ovata* × *T. turgidum* ssp. *carthlicum*

SZINTETIKUS AEGILOPS OVATA × TRITICUM TURGIDUM SSP. CARTHLICUM AMPHIPLOID GENETIKAI VIZSGÁLATA

BELEA A., FEJÉR D.-NÉ és HADLACZKY GY.

MTA Szegedi Biológiai Központ, Genetikai Intézet

Beérkezett: 1974. április 16-án

Kulcsszavak: búza, genetika, kromoszóma, gél-elektroforézis, fehérje, enzim

Bevezetés

Miután ismertté vált a hexaploid búza allopoliploid eredete, számos kutató foglalkozott a búza evolúciójában feltételezetten szerepet játszott különböző Aegilops és Triticum fajok amphiploidizálásával. Ily módon sikerült pl. a *T. aestivum* L. ssp. *spelta* (L.) Mackey mesterséges szintetizálása (MacFadden Sears, 1946; Kihara, 1949). Ez ideig sem tisztázódott azonban a közönséges búza (*T. aestivum* L.) származása. A legáltalánosabban elfogadott *Ae. squarrosa* L. × *T. turgidum* L. ssp. *carthlicum* (Nevski) (Mackey) hipotézis mellett elképzelhető, hogy nemcsak diploid, hanem valamely tetraploid Aegilops és Triticum redukált amphiploidja is gazdagíthatta a *T. aestivum* alakkörét (Percival 1921). Ezért lehetséges, hogy az Aegilops ovata L. is — melynek egyik genomja homoeológ a *T. aestivum* D genomjával — esetleg szerepet játszott a termesztett búza származásában.

Az evolúciós genetikai kutatások mellett néhány kutató az egyes Aegilops fajok betegségrezisztenciáját szándékozik amphiploidizálás útján a *T. aestivum*-ba átvinni (Riley 1966 stb.).

Hasonló megfontolásból állítottuk elő az *Ae. ovata* L. ($C^u C^u M^0 M^0$) × *T. turgidum* L. ssp. *carthlicum* (AABB) amphiploidot ($2n = 8x = AABBC^u C^u M^0 M^0$). Nagy gyakorisággal fordultak elő az 56 kromoszómás amphiploidok későbbi nemzedékeiben eltérő kromoszómaszámmal rendelkező egyedek. Az ehhez hasonló, rokonilag közel álló fajok amphiploidjait Stebbins (1947) „hasadó allopoloidok”-ként említi. Az amphiploid alaposabb jellemzése érdekében poliakrilamid gél elektroforézissel és izoelektromos fókuszálással megvizsgáltuk a két szülő és az amphiploid vízdoldható tartalék magfehérjét, és zimogram technikával elemeztük az eszteráz (E.C.3.1.), valamint az alkohol-dehidrogenáz (E.C.1.1.1.1.) izoenzim mintázatot.

Anyag és módszer

Az Aegilops ovata L. és a Triticum turgidum L. ssp. *carthlicum* (Nevski, Mackey) keresztezéséből kapott előzetesen vízben csíráztatott F_1 hibridszemeket 0,05%-os kolhicin és 10 ppm-es gibberellinsav oldattal átitatott itatóspapírra helyeztük 48 órára. A citológiai vizsgálathoz szükséges kromoszóma preparátumokat az F_1 – F_5 nemzedékek gyökérmerisztémáiból és az anthérák pollenanyasejtjeiből készítettük. A szemek csíráztatása szobahőmér-

sékleten történt. A gyökércsúcsokat 0,5%-os α -bromonaphten és 0,05%-os kolhicin vizes oldatában kezeltük elő 4 óráig. Az előkezelés hatékonyságát az oldathoz adott 2%-os glukózzal emeltük. A festést 16—18 perces 1 N sósavas hidrolízis után, Schiff-reagenssel végeztük. A szétnyomás előtt, a gyökércsúcsokat 10—30 percig 2%-os celluláz és 1%-os pektináz vizes oldatában tartottuk. A preparátumok állandósítását szárázjég-módszerrel végeztük.

A csírázó növényeket — a gyökércsúcs-minták vétele után — kis cseprepekbe ültettük ki, a fejlődésükhöz szükséges optimális körülmények között.

A mikrofotókat Zeiss NU-2 univerzális kutatómikroszkópon, Orwo-NP-15 és DK-5 negatív anyagra készítettük.

A vízdoldható fehérjék analízisét poliakrilamid gélben elektroforézissel (PAGE) és izoelektromos fókuszálással (IEFPG) végeztük. A fehérjék extrakciója Honold et al. (1966) szerint történt azzal a különbséggel, hogy a homogenizálást 3 perces ultrahangos kezeléssel értük el. Minden mintából több (legkevesebb 5) független extrakciót végeztünk, és minden vizsgálatot párhuzamosak futtatásával többször megismételtünk. A vizsgálati mintákat úgy választottuk meg, hogy azok a populáció teljes variációs szélességét tükrözzék. Vizsgálataink tehát nem terjedtek ki az egyedi poliformizmus elemzésére. Az amphiploid mintáit a kolhicinnel kezelt hibridnövény ($2n = 56$) harmadik generációjának populációjából vettük.

A PAGE és az IEFPG vizsgálatokat 7,5%-os gélen Davis (1964), illetve Wrigley (1968) módszere szerint, Shandon készüléken végeztük. A pH-gradienst „Ampholine” pH = 3—10 (LKB) segítségével alakítottuk ki. Az anódtérben 0,04 N kénsavat, a katódtérben pedig 0,08 N NaOH oldatot használtunk. A kezdeti áramerősség 2 mA/cső, a maximális feszültség 300 V, a fókuszálás időtartama pedig 3 és 1/2 óra volt. Az IEFPG-t követően minden esetben a gélek egyikéből meghatároztuk a pH gradienst, a többi gél 10 percre 5%-os triklórecetsavban (TCA) fixáltuk. Ezután a precipitált fehérjét a fixáló oldatba tett pár csepp 20%-os TCA-ban telített Coomassie Brilliant Blue-val festettük meg. Végül a megfestett géleket Joyce-Loebl „Chromoscan” típusú denzitométer segítségével értékeltük.

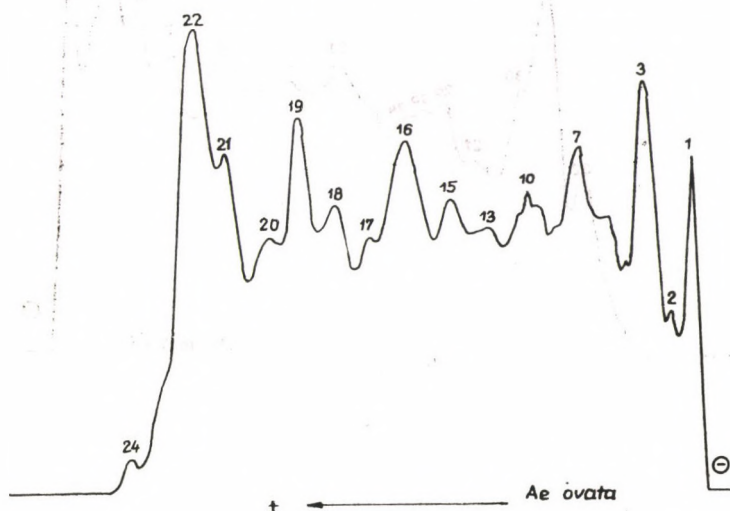
Az elektroforetikus frakcionálás után az eszterázok vizualizálása Scandlios (1968), az ADH kimutatása pedig Hart (1969) szerint történt.

Eredmények és megvitatásuk

Az *Ae. ovata* $\times$ *T. turgidum* ssp. *carthlicum* amphiploid fontosabb kvantitatív tulajdonságainak átlagát ($\bar{x}$), szórását (s) és az átlag hibáját ($s_{\bar{x}}$) az 1. táblázat tartalmazza. Megfigyeléseink szerint, az amphiploid különböző nemzedékeinek növényei minden vizsgált tulajdonság tekintetében átmenetiek voltak a két szülő hasonló értékei között. A növénymagasság a későbbi nemzedékekben némileg csökkent az F_1 -hez képest. A kalásziproduktivitás pedig csak az F_2 -ben mutatott kisebb értéket az első nemzedékénél, majd fokozatosan emelkedett a szemek száma kalásonként. Az 56 kromoszómás növényektől eltérő kromoszómaszámmal rendelkező egyedek gyengébben fejlődtek.

Az amphiploid növényei többségükben uniformisok voltak. A bélyegeknél általában csak egy része volt intermedier, néhány morfológiai tulajdonság tekintetében pedig az anya-, illetve az apanövény dominanciája érvényesült. Az ilyen egyedek — melyek az érvényre jutó bélyegeket a szülőktől

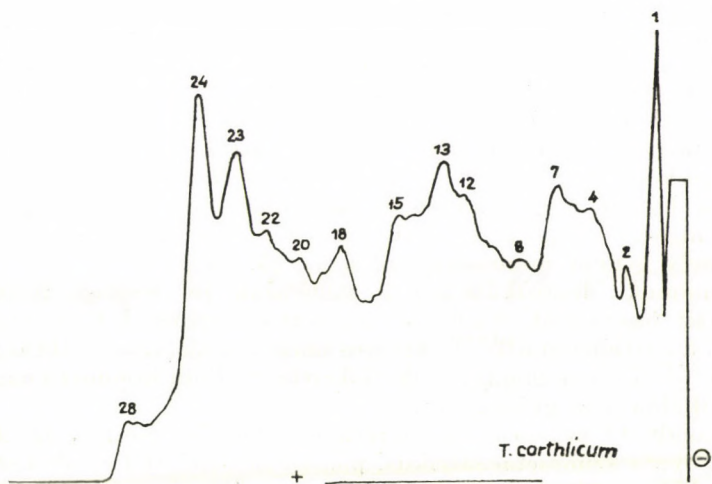
megosztva öröklök — az intermediér típusú benyomását keltették (1. ábra). Ezen növények kalásza sötétbarna színűek, erősen vagy gyengén szőrözöttek. A glumae-pelyvén 2, esetenként 3 különböző hosszúságú (20–25 mm) szálkát találtunk. Az *Ae. ovata* szülőknek 3 azonos hosszúságú, a *carthlicum*-nak



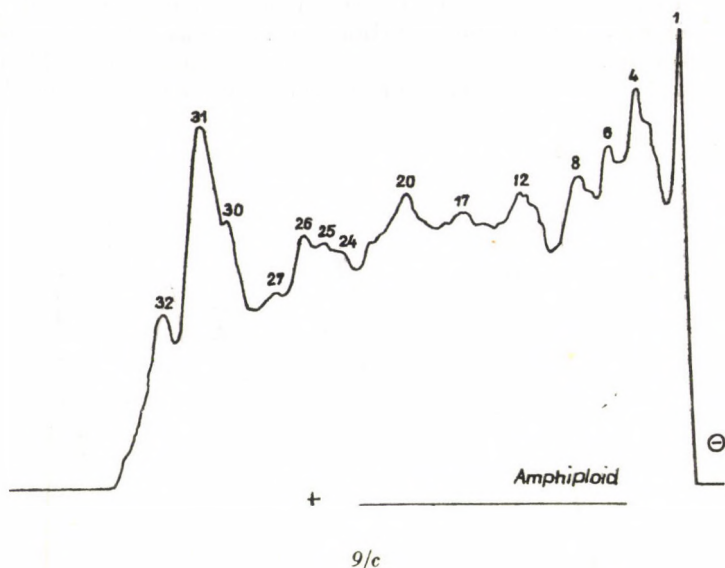
9/a.

9. ábra. A szülőnövények és az amphiploid PAGE módszerrel frakcionált fehérjéinek denzitométrés görbéi

Fig. 9. Densitometer tracings of proteins fractionated with the PAGE method of the parent plants and the amphiploid



9/b.



pedig 1 glumae-szálkája van. A pelyva-váll hegyesszögű, a pelyvaorom végig húzódó, gyengén kifejezett.

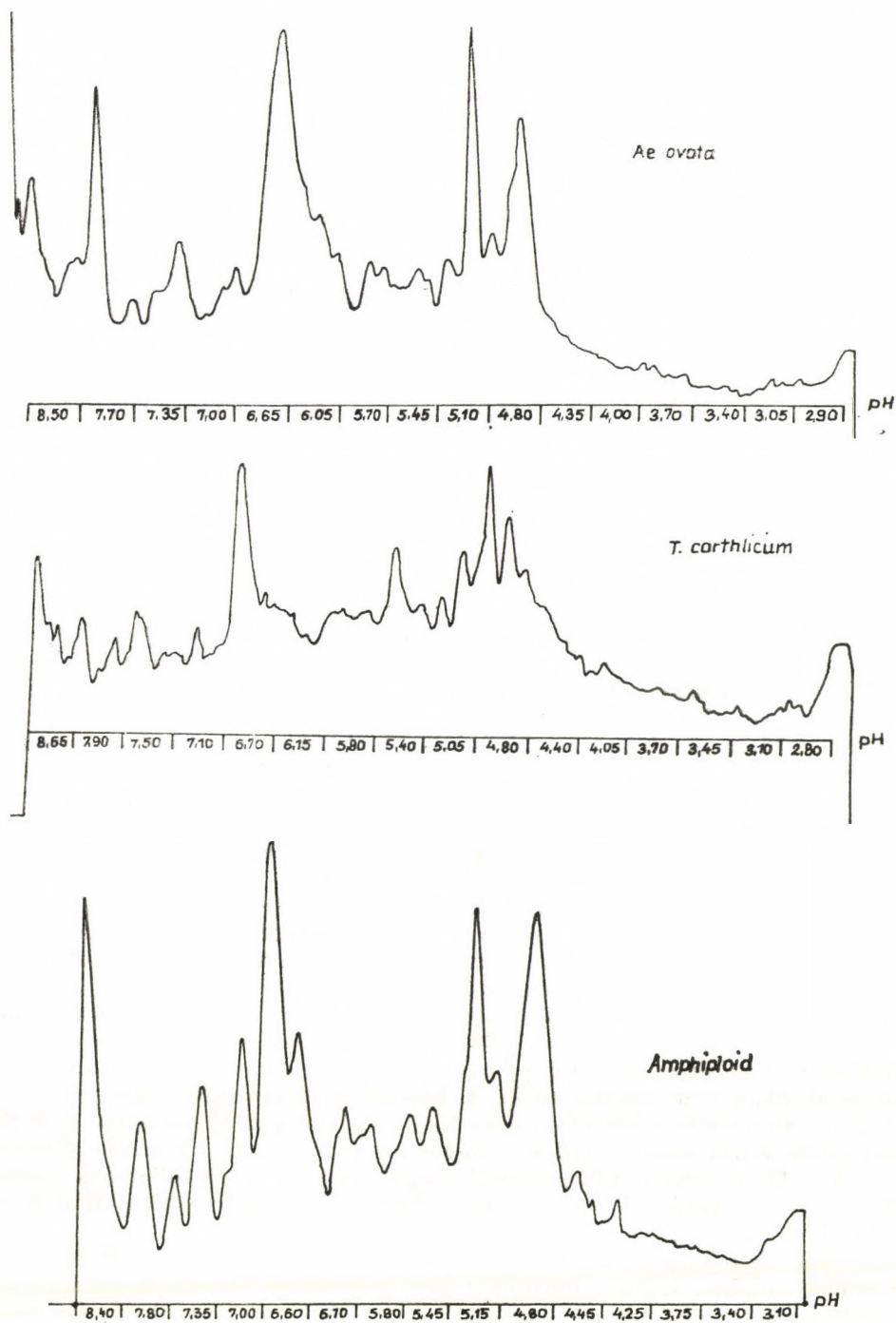
A különböző nemzedékek kis százalékában az intermedier típustól némileg eltérő kalász formájú és színű (kékes árnyalatú — világos stb.) növényeket is találtunk. A többnyire zárt típusú kalászok között, különösen az *Ae. ovata*-ra emlékeztető, a 2. ábrán látható O.C.3/32 sz., valamint a nagyon könnyen csépellhető O.C.3/40 számmal jelzett növények említendők.

A nagy szem (átlag 48,7 gr/1000 szemsúly) mindkét vége gyengén elhegyesedő. A hasi barázda mély, a hasi vonal egyenes, a csíraszög 45°-on aluli.

Az amphiploid utódnemzedékeiben a $2n = 56$ kromoszómás növények (3. ábra) mellett, $2n = 54$, 53 , $52 + \text{telo}$, 52 és 49 kromoszómaszámmal rendelkező egyedeket is találunk. Az F_2 növények meiózisének I. anafázisában esetenként aszimmetrikus kromoszóma szétválást, kromoszóma-eliminálódást, mikronukleus képzést észleltünk. A megfigyelt 7 elmaradó univalens (4. ábra), valamint az F_3 -ban megjelenő 49 kromoszómás növény szükségessé tették annak eldöntését, hogy a redukálódást véletlenszerű kromoszóma-kiesés vagy valamely genom eliminációja okozta-e (5. ábra).

A genomok identifikálására a szülőfajok jól megfigyelhető marker kromoszómáit használtuk. Ezek az *Ae. ovata* esetében $1C^{u(SAT)}$ $2C^{u(SAT)}$ $7C^u$ és $7M^o$, a *carthlicum* $6B^{(SAT)}$ kromoszómái voltak (6. és 7. ábrák). Az apánövény $1B^{(SAT)}$ kromoszómája csak előkezelés nélküli kromoszomagarnitúrában identifikálható megbízhatóan.

A vizsgált 49 kromoszómás növényben minden esetben megfigyelhető volt az *Ae. ovata* szubmetacentrikus, pontszerű satellittel rendelkező, aránylag hosszú $1C^u$, a rövid, közel metacentrikus $7M^o$ és a *carthlicum* hosszú, jellegzetes $6B^{(SAT)}$ kromoszómája. Hiányzik az *Ae. ovata* $2C^{u(SAT)}$ és $7C^u$ akrocentrikus kromoszópárja. (8. ábra). Ennek alapján megállapítható volt, a



10. ábra. A szülönövények és az amphiploid IEFPG módszerrel frakcionált fehérjéinek denzitométeres görbéi

Fig. 10. Densitometer tracings of fractionated proteins with the IEFPG method of the parent plants and the amphiploid

Nemzedék	Növény- szám	Kromoszó- maszám, 2n =	Növénymagasság			Kalász hossza		
			x	s	$s_{\bar{x}}$	x	s	$s_{\bar{x}}$
F ₁	27	56	66,0	2,3	1,2	6,3	3,3	0,7
F ₂	51	56	57,5	1,2	0,0	6,5	0,2	0,0
F ₃	49	56	52,8	9,9	3,0	5,9	0,9	0,0
F ₄	11	56	45,0	7,7	2,7	6,7	0,8	0,3
F ₅	27	56	40,1	0,8	0,3	6,6	1,0	0,4
<i>Ae. ovata</i>	50	28	46,0	2,0	1,0	3,3	2,6	0,6
<i>ssp. carthli- cum</i>	45	28	83,5	2,3	0,5	10,2	1,9	0,6

49 kromoszómás növény nem heptaploid, a kromoszómacsökkenés nem genomiesés eredménye. A $2n = 54, 53, 52 +$ telo és 52 kromoszómájú növények esetében sem találtunk törvényszerűséget a redukálódást illetően.

1. *Elektroforetogrammok.* PAGE-sel a magvak vízőldható tartalék fehérjei az *Ae. ovata*-ban 25, a *carthlicum*-ban 29, míg az amphiploidban 35 fehérje komponensre frakcionálódtak (9. ábra). Meg kell azonban jegyeznünk, hogy különösen az amphiploidban sok az ún. „minor band”, azaz halványan festődő, kis mennyiségben jelenlevő frakció. A denzitometriás görbék elemzésekor csak a jól elkülönülő, fő fehérje frakciókat vesszük figyelembe (az *Ae. ovata*-ban 15, a *carthlicum*-ban és az amphiploidban 14–15 ilyen frakciót találtunk). A görbék maximumait az Rp-értékek alapján hasonlítottuk össze.

Az *Ae. ovata*-ban, az amphiploidban és a *carthlicum*-ban öt közös fehérje komponenset találtunk (1–1–1, 7–8–7, 16–20–15, 20–27–22 és 22–31–24 csúcsok). Az *Ae. ovata*-ban és az amphiploidban további öt közös komponens van (3–4, 10–12, 18–24, 19–26 és 21–30). Az amphiploidban és a *carthlicum*-ban csak két külön közös komponens található (17–13 és 25–20), míg az *Ae. ovata*-ban és a *carthlicum*-ban szintén két közös komponens fordul elő (2–2, 13–12). Ezeken kívül a fő frakciók között vannak olyanok, melyek csak az adott fajra jellemzők, mégpedig az *Ae. ovata*-ban a 15-ös, 17-es és a 24-es csúcsok, az amphiploidban a 6-os és a 32-es, és a *carthlicum*-ban a 4-es, 8-as, 18-as, 23-as és 28-as csúcsok. Összesen 3, illetve 5 olyan komponenset találunk a szülőfajokban (ún. fajspecifikus fehérjék), amely az amphiploidban nem mutatható ki. E fehérjék öröklésmenete lehet recesszív, illetőleg szintézisük a hibridben valamilyen oknál fogva (szupresszió, episztázis) gátolt. Ezzel szemben érdekes módon két fehérje csak a hibridre jellemző (6-os és 32-es csúcs). Elképzelhető, hogy egy-egy, a *carthlicum*-ra (4-es), illetve az *Ae. ovata*-ra (24-es) jellemző fehérjének a másik szülőfaj által kissé módosított változatáról van szó.

Néhány fehérje mindkét szülőfajban egyaránt megtalálható (összesen 7). Közülük azonban kettő a hibridben nem mutatható ki, ami komplementer öröklésmenettel vagy ennek megfelelő episztázissal magyarázható. Ez esetben fel kell tételeznünk, hogy az azonos mobilitású fehérjék (a 2–2 és 13–12

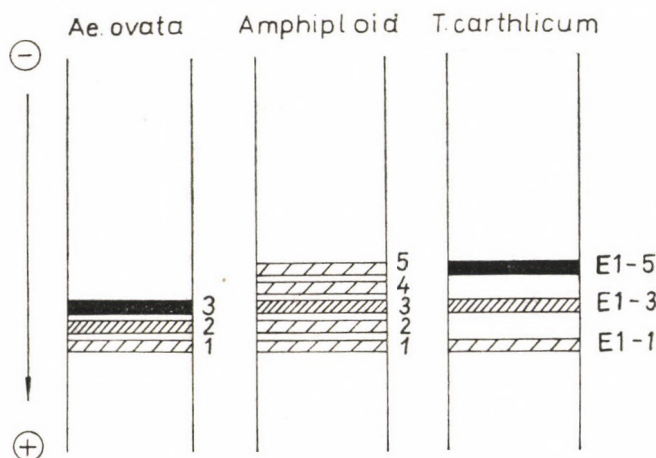
Kalász/tő			Kalászk/kalász			Szem/kalász		
x	s	s _x	x	s	s _x	x	s	s _x
41,0	4,8	1,9	6,2	1,2	0,3	13,8	4,3	1,7
16,2	2,2	0,6	7,6	2,2	1,8	5,0	2,8	2,0
14,1	3,7	1,3	8,8	1,3	0,4	6,1	1,2	0,4
15,9	2,9	1,4	8,0	0,9	0,3	6,7	1,3	0,5
17,9	5,1	1,9	7,0	1,0	0,4	8,0	3,8	0,9
43,3	7,3	2,8	3,7	0,5	0,1	5,0	2,7	1,5
11,2	2,8	0,4	17,6	2,5	0,8	32,1	8,1	2,6

csúcsok) szintézisének szabályozása a két fajban eltérő, és egymásra gátlóan hat. Ezt a feltevést csak további hibridkombinációk elemzése erősítheti vagy cáfolhatja meg.

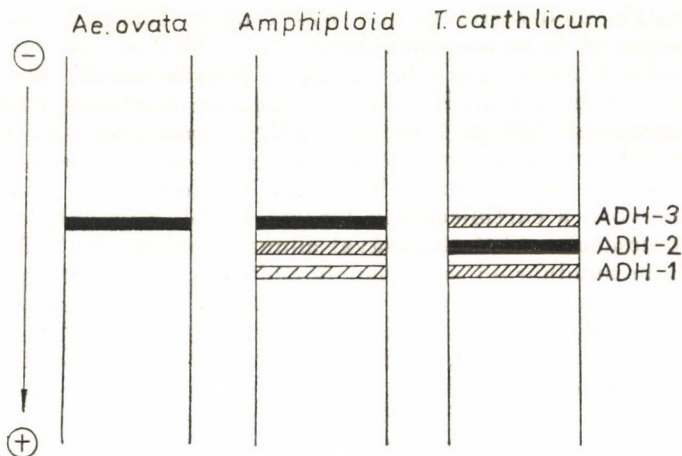
2. *IEFPG* módszerrel az *Ae. ovata* nyers fehérjekivonatában 35, a *carthlicumban* 35 és az amphiploidéban 31, az IEP alapján elkülönült komponenst tudtunk kimutatni (10. ábra). A denzitometriás görbék és a pH gradiens egybevetésekor látszik, hogy mindhárom mintában a fehérje komponensek többségének IEP-ja a savanyú pH-tartományba esik. Az *Ae. ovata*-ban a 4.80 pH-tartományban egy intenzív csúcsot figyelhetünk meg, amely az amphiploidban még intenzívebbé válik. Feltehetően itt az ugyanebben a pH-tartományban a *carthlicumban* látható kisebb csúcsnak és az *Ae. ovata* megfelelő csúcsának additív hatásával állunk szemben. Az 5,05—5,15-ös pH-tartományban mindhárom mintában homológoknak tekinthető csúcsot látunk, amely különösen az *Ae. ovata*-ban intenzív, míg a *carthlicumban* sokkal gyengébb. Az amphiploidban az adott csúcs igen intenzív, ami kodominanciával jól magyarázható. A 6,6—6,70 pH-tartományban levő csúcsoknál is additív hatás figyelhető meg. Az ebben a tartományban levő jól festődő komponens az amphiploidban a legintenzívebb.

3. *Eszterázok*. Vizsgálati anyagunkban több (8—11) eszteráz izozimet mutattunk ki. Genetikai elemzések céljára ezek közül azonban csak az ún. gyorsan mozgó („fast moving”), anodikus eszterázokat (El) szokták felhasználni (pl. Barber et al. 1968). Az eddig vizsgált diploid búzafajokban csak egy gyorsan mozgó eszteráz van, a tetraploidokban és a hexaploidokban pedig 3—3. Az *Aegilops* fajokra vonatkozóan kevés az irodalmi adat. A diploid *Aegilopsokban* (pl. *Ae. squarrosa*, *Ae. speltoides*, Bhatia, 1968; Barber et al., 1968), hasonlóan a búzához, szintén csak egy El fordul elő. Néhány tetraploid *Aegilops* faj vizsgálatakor kapott (nem publikált) adatunk szerint ezekben az El szintén 3—3 izoenzimből áll.

A 11. ábrán látható, hogy mindkét szülőfajban 3—3 gyorsan mozgó eszteráz van, melyek fenotípusa azonban eltérő. Az *Ae. ovata* és a *carthlicum* El-1 és El-3 eszterázai elektroforetikusan homológok. Az *Ae. ovata*-ban a két eszteráz közötti helyen van az El-2, melynek nincs megfelelője a *carthlicum*-



11. ábra. A szülőnövények és az amphiploid eszteráz mintázata
Fig. 11. The esterase pattern of the parent plants and the amphiploid



12. ábra. A szülőnövények és az amphiploid alkoholdehidrogenáz mintázata
Fig. 12. Alcohol dehydrogenase pattern of parent plants and the amphiploid

ban. Az El-5 viszont csak a carthlicumban van meg, és az Ae. ovatából hiányzik.

Az amphiploidban kimutatott öt El izoenzim közül négy elektroforetikusan megfelel a szülői formákban levőknek. Az ötödik, El-4, melynek mobilitása intermedier az El-5 és az El-3-hoz viszonyítva, nyilvánvalóan hibrid-enzim. Ezt a feltevést valószínűsíti az a tény, hogy a búzában az eszteráz dimér szerkezetű, és a két alegység véletlenszerű asszociációja révén képződik az aktív eszteráz molekula (Barber et al., 1968).

Mai ismereteink szerint a *carthlicum* genomja AABB, az *Ae. ovata* pedig $C^u C^u M^o M^o$. A *carthlicum*-nál kapott zimogramot úgy interpretáljuk, hogy az A genom 3-as kromoszómáján levő allél kódolja az „a” alegységet, a B genoméban levő pedig a „b” alegységet. Ennek megfelelően az El-1 izozim „aa”, az El-3 „ab”, az El-5 pedig „bb” alegységekből dimerizálódik aktív eszterázzá.

Ugyanilyen alapon az *Ae. ovata*-ban „c” és „m” alegységeket feltételezve, ugyancsak megkapjuk a 3 izozimet. Figyelembe véve azonban, hogy az *Ae. ovata* „cc” eszteráza és a *carthlicum* „aa” eszteráza elektroforetikus mobilitásuk alapján azonos (mindkettő El-1), feltételezhetjük, hogy a „c” és az „a” alegységek is azonosak. Az elmondottak alapján az öt elemzett eszteráz izozim alegység szerkezete a következő:

Eszterázok	<i>Ae. ovata</i>	<i>carthlicum</i>	Amphiploid
El-1	„aa”	„aa”	„aa”
El-2	„am”	—	„am”
El-3	„mm”	„ab”	„mm” + „ab”
El-4	—	—	„mb”
El-5	—	„bb”	„bb”

Az amphiploidban ezek szerint 6 eszteráz izozimnek kellene lennie, de csak 5 látható közülük individuális csík alakjában. Nyilvánvaló, hogy az „mm” és az „ab” eszterázok elektroforetikus mobilitása véletlenül egybeesik, miként ezt más enzimek esetében is tapasztalták (pl. Hart, 1969, 1970).

4. *Alkoholdehidrogenázok*. A tetraploid *T. turgidum* L. ssp. *dicoccum* (Schränk, Mackey) és a hexaploid *T. aestivum* (Chinese Spring) búza ADH-inak ragyogó genetikai elemzése (Hart, 1969; 1970; 1971) óta tudjuk, hogy az ADH ezekben a fajokban dimér szerkezetű, és alegységeinek szintézise a 4-es kromoszómákhoz van lokalizálva. Az alegységek véletlenszerű dimerizációja eredményezi az aktív ADH enzim képződését. A relatíve gyorsan, közepesen és lassan vándorló ADH-izozimeket ADH-1, ADH-2 és ADH-3-nak jelölik.

Ezeknek az ismereteknek az alapján vizsgálati anyagunk ADH mintázatát a következőképpen magyarázhatjuk (12. ábra). A *carthlicum*-ban talált kép teljesen megegyezik azzal, amit Hart (1969) talált a *dicoccum*-ban, ami azonos genom-összetételük alapján várható is. Az ADH-3 $\alpha\alpha$, az ADH-2 $\alpha\beta$, és az ADH-1 $\beta\beta$ alegységekből tevődik össze.

Az *Ae. ovata*-ban csak egy ADH-aktivitású csík van, melynek elektroforetikus mobilitása megegyezik a *carthlicum* ADH-3-éval. Ha feltételezzük, hogy az *Ae. ovata*-ban is dimér szerkezetű az ADH (az *Ae. squarrosa* ADH-járól Hart ezt bebizonyította, 1971), akkor el kell fogadnunk, hogy az *Ae. ovata* két diploid genomdonorjában, az *Ae. umbellulata*-ban (C^u genom) és az *Ae. comosa*-ban (M genom) az ADH azonos alegységekből épül fel, vagyis homodimér, és a két faj homodimér enzimjeinek elektroforetikus mobilitása megegyezik. Az utóbbi tényt vizsgálataink során igazoltuk. Az *Ae. umbellulata*-ban is, és az *Ae. comosa*-ban is egy-egy ADH-aktivitású csíkot találtunk, és a kevert (1 : 1 arányú) extrakt futtatásával bebizonyítottuk, hogy a két faj ADH-jának valóban azonos az elektroforetikus mobilitása. A továbbiak-

ban 1 : 1 arányú kevert extraktot készítettünk az Ae. ovatából és az Ae. umbellulából, illetve az Ae. ovatából és az Ae. comosából, végül pedig mindhárom fajból, és ezeket elektroforetizáltuk. Minden esetben csak egyetlen ADH-aktivitású csíkot kaptunk, amiből következik, hogy a két genomdonor faj homodimérjei (az Ae. umbellulában $\alpha\gamma$, az Ae. comosában a $\mu\mu$ elektroforetikus mobilitás szempontjából teljesen azonosak. Az Ae. ovatában az egyetlen ADH-enzim lényegében tehát két, azonos mobilitású enzim, melynek alegységeit a két homológ kromoszómán levő gén kódolja.

Ezt egyébként alátámasztja az a megfigyelésünk is, hogy az Ae. ovata ADH-aktivitású csíkja igen intenzíven festődik, tehát a gén-dózis hatás jól megnyilvánul. A fentiek alapján az Ae. ovata ADH-ját $\gamma\gamma$ szerkezetűnek fogadjuk el.

Az amphiploidban, mint az ábrán látszik, szintén csak 3 ADH-izozim van, holott dimér szerkezet, 3 különböző alegység, és véletlenszerű asszociáció feltételezése mellett 6 izozimnak kellene lennie (Shaw, 1964): $1/\alpha\alpha$, $2/\alpha\beta$, $3/\alpha\gamma$, $4/\beta\beta$, $5/\beta\gamma$ és $6/\gamma\gamma$. A csak 3 izozim jelenlétét fenti feltételezések alapján úgy képzelhetjük el, hogy az amphiploid ADH-3 csíkja az $\alpha\alpha$, $\alpha 1$ és 11 alegységekből álló három, de azonos elektroforetikus mobilitással rendelkező izozim, az ADH-2 $\alpha\beta$ és $\beta\gamma$ enzimekből áll, az ADH-1 pedig a $\beta\beta$ alegységekből dimerizálódott enzim. Hasonló módon magyarázza egyébként Hart is (1970) a T. aestivumban talált 3 ADH-izozimet, valamint Barber et al. (1968) a Triticaleban kimutatott eszteráz izozim mintázatot.

Ezt a spekulatív feltevést látszik alátámasztani az a tény, hogy az amphiploidban a legerősebben festődő ADH-csík az ADH-3, kevésbé intenzív az ADH-2, és relatíve igen halvány az ADH-1 enzim. Ugyancsak ezt látszanak igazolni a kevert extraktok futtatásával kapott eredményeink is. Amikor az Ae. ovata és a carthlicum 1 : 1 arányú keverékét futtattuk, pontosan az amphiploid ADH-mintázatát kaptuk meg azzal az eltéréssel, hogy az egyes csíkok intenzitása a mechanikai keverésnek felelt meg. Az Ae. ovata és az amphiploid, valamint a carthlicum és az amphiploid kevert extraktjainak futtatása is a fenti feltevést támasztja alá.

Egy másik lehetséges magyarázat az lehet, hogy az α és a γ alegységek teljesen azonosak, tehát lényegében az Ae. ovatában is (és következésképpen az Ae. umbellulában és az Ae. comosában is) csak $\alpha\alpha$ homodimér szintetizálódik, és az említett intenzitásbeli különbségek gén-dózis hatására vezethetők vissza. Lehetséges még más magyarázat is, mint pl. az, hogy az alegységek nem véletlenszerűen asszociálódnak, hanem szigorúan megszabott módon stb. Egyelőre azonban egyik feltevés igazolására sem állnak rendelkezésünkre minden kétséget kizáró kísérleti bizonyítékok, de kapott adataink az első lehetőséget látszanak alátámasztani.

IRODALOM

1. BARBER, H. N., DRISCOLL, C. J., VICKERY, R. S. (1968) Enzymic Markers for Wheat and Rye Chromosomes. Third Intern. Wheat Genet. Symp. Canberra, 116—122.
2. BHATIA, C. R. (1968) Electrophoresis of Analogous Enzymes in Triticinae. Third Intern. Wheat Genet. Symp. Canberra, 111—115.
3. DAVIS, B. J. (1964) Disc Electrophoresis — II. Method and Application to Human Serum Proteins. *Annales of the New York Acad. Sci.*, **121**, 404—427.
4. HART, G. E. (1969) Genetic Control of Alcohol Dehydrogenase Isozymes in Triticum dicoccum. *Biochem. Genet.*, **3**, 617—625.

5. HART, G. E. (1970) Evidence for Triplicate Genes for Alcohol Dehydrogenase in Hexaploid Wheat. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **66** (4), 1136—1141.
6. HART, G. E. (1971) Alcohol Dehydrogenase Isosymes of Triticum: Dissociation and Recombination of Subunits. *Molec. Gen. Genetics*, **111**, 61—65.
7. HONOLD, G. R., FARKAS, G. L., STAHMANN, M. A. (1966) The Oxidation — Reduction Enzymes of Wheat. I. A Qualitative Investigation of the Dehydrogenases. *Cereal Chemistry*, **43** (5), 517—529.
8. KIHARA, H. (1949) Origin of spelta. *Agric. Horticult.*, **19**, 889—890.
9. MACFADDEN, E. S., SEARS, E. R. (1944) The artificial Synthesis of Triticum spelta. *Rec. Genet. Soc. Amer.*, **13**, 26—27.
10. PERCIVAL, J. (1921) The Wheat Plant. Duckworth Co. London. 473.
11. RILEY, A. (1966) Cytogenetics and Wheat Breeding. Fifth Yugoslav Symp. Res. Wheat. Novi Sad, 107—117.
12. SCANDALIOS, J. G. (1969) Genetic Control of Multiple Molecular Forms of Enzymes in Plants: A review. *Biochem. Genet.*, **3**, 37—79.
13. STEBBINS, G. L. (1947) Types of polyploids: their classification and significance. *Adv. Genet.*, **1**, 402—429.
14. SHAW, C. R. (1964) In: BREWER, G. J.: Introduction to Isozyme Techniques. Acad. Press, New York—London, 1970. 149.
15. WRIGLEY, C. (1968) Gel electrofocusing — A Technique for Analyzing Multiple Protein Samples by Isoelectric Focusing. *Science Tools*, **51** (2), 17—23.

THE GENETIC INVESTIGATION OF SYNTHETIC AEGILOPS OVATA X TRITICUM TURGIDUM SSP. CARTHLICUM AMPHIPLOID

M. Belea, D. Fejér and Gy. Hadlaczky

Institute of Genetics, Bilogical Research Center, Hungarian Academy of Sciences

The F_1 — F_5 generations are derived from the artificially synthetized amphiploid which is obtained by crossing *Aegilops ovata* ($C^4C^4M^2M^2$) with *Triticum turgidum* ssp. *carthlicum* (AABB). The amphiploid was intermediate to the two parents for all the quantitative characters. The plant height slightly decreased in the subsequent generations. Comparing with F_1 generation the number of productive tillers was found to be decreased in the F_2 and gradually increased in the following generations. A few plants were found to produce spikes slightly deviating from the intermediar type in different generations. The cytological investigations revealed that the amphiploid had $2n = 56$ chromosomes and in the later generations plants with 54, 53, 52 + telo, 52 and 49 chromosomes were frequently observed. It could be established that the plant with 49 chromosome number was not heptaploid because the reduction in chromosome number was not as a result of genon elimination.

Five common protein components were detected with PAGE in the two parental plants and the amphiploid. Additional 5 common components could be found in the *Ae. ovata* and the amphiploid, while in the *carthlicum* and amphiploid only two such components could be detected. The heredity of 8 (3 + 5) specific proteins found only in the parents may be recessive or their synthesis in the hybrid was inhibited due to some unknown mechanism. Using IEFPG technique we could demonstrate that majority of the proteins investigated in parental plants and amphiploid have their IEP in acidic pH range. Among the components characteristic for certain pH intervals in the amphiploid an additive effect could be observed. Using zimogram technique in amphiploid an hybrid esterase enzyme was detected. In the ADH zimogram pattern of the amphiploid no such hybrid enzyme could be seen. It is supposed that as a consequence of the genom homoeology the amphiploid produces only three different subunits which associate in six possible dimers. Only three bands are observed in the zimogram, however, since three and two of dimers respectively have coincidently identical electrophoretic mobility.

KÖNYVISMERTETÉS

Intracellular Staining in Neurobiology

Szerk.: S. B. Kater, C. Nicholson. Springer 1973. Berlin—Heidelberg—New York, 332 o.

A könyv nemzetközi szerzőcsoportnak a Procion és kobalt ion festési eljárásokról írt munkáit tartalmazza. A Procion festék — egy reaktív textilfesték — élő sejtekbe is injiciálható mikropipettával és az elektromos aktivitás látszólagos változása nélkül szétterjed a sejtben. A festék vándorlását idegsejtek nyúlványaiban iontoforézissel lehet siettetni. Az eljárás lehetővé teszi a neuronok egyidejű festését és elektromos tevékenységének regisztrálását. A festék fluoreszcensz tulajdonsága révén mikroszkóppal jól vizsgálható.

A kobaltklorid hasonlóképpen jól feltűnieti az egyes neuronokat intracelluláris injekció vagy retrográd axonális iontoforézis után. Ammóniumsulfid kezelés után barnásfekete kobaltszulfid csapadék keletkezik, ami a kobalt helyét is észlelhetővé teszi. Ezek a módszerek lehetővé tették gerincek és gerinctelenek idegrendszerének analizálását, elsősorban a neuropil organizációjának tisztázását mind fény-, mind elektronmikroszkópos szinten.

A könyvben az olvasó értékes adatokat találhat az intracelluláris festések fejlődéséről,

technikájáról, a festékek kémiaijáról, fluoreszcensz mikroszkopos megfigyelési és fényképezési módjáról, továbbá a kvantitatív analízis és komputer segítségével történő háromdimenziós idegrost-rekonstrukció lehetőségeiről. A könyv tárgyalja e módszerek továbbfejlesztésének irányait, és nemcsak a technika lehetőségeit, hanem határait is bemutatja. Több fejezet foglalkozik a módszerek alkalmazásával rovarok, puhatestűek idegsejtjeiben, hal és teknős retinasejtjeiben, valamint macska agykérgi és gerincvelői területein.

A szerkesztők az egyes szerzők cikkei érthető és logikus rendszerbe rendezték, és bemutatják mindazt, ami ismeretes az irodalomban az intracelluláris festések neurobiológiai alkalmazásáról és a vele kapcsolatos eredményekről. Mint az intracelluláris festési módszer jelen állásának pontos interpretálója, a könyv minden kutató érdeklődésére számot tarthat, aki az idegrendszer felépítésével és működésével foglalkozik.

Dr. Teichmann I.

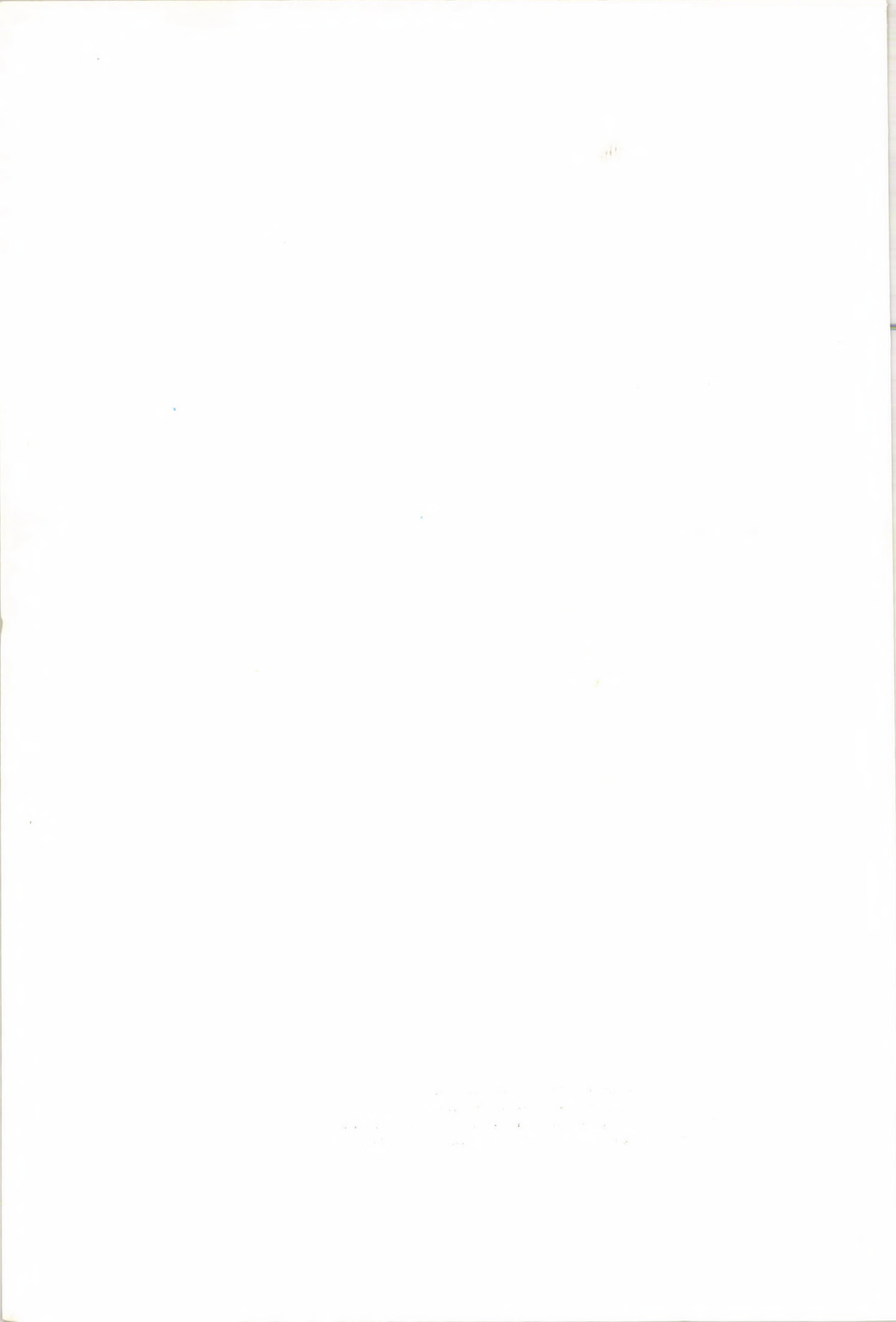
1911. 11. 11. 11. 11.

1911. 11. 11. 11. 11.

A kiadásért felel az Akadémiai Kiadó igazgatója

Műszaki szerkesztő: Sós Attila

A kézirat nyomdába érkezett: 1974. VII. 29. — Terjedelem: 12,6 (A/5) ív
74.720 Akadémiai Nyomda, Budapest — Felelős vezető: Bernát György



TARTALOM

CSABA GY.: Az endocrinológia perifériája	3
GÁNTI T.: A genetikai anyag funkciójának és szerkezetének elméleti levezetése	17
LUGOSFALVI E.: Az elméleti biológia felépítésének problémái	37
BALÁZS A.: A sejtosztódás szabályozása endogén, fajlagos inhibitorokkal	53
TELEGDI L.: Elágazó folyamatok mint a populációméret változásának modelljei	77
PRÉCSÉNYI I. és BÁRDOS GY.: A path-analízis új alkalmazásai	87
MESTER E., JÁSZSÁGI-NAGY É. és HAMAR M.: Lymphocyta transzformáció változása lézer-sugárzás hatására	97
REX-KISS B., BÁNKÖVI GY. és HARTMANN É.: Vércsoport-vizsgálatok ikreken	101
DÉZSI L.: A glikolsavoxidáz és a peroxidáz aktivitás alakulása a kukorica leveleiben	119
BELEA A., FEJÉR D.-NÉ és HADLACZKI GY.: Szintetikus Aegilops ovata × Triticum tur- gidum ssp. carthlicum amphiploid genetikai vizsgálata	129
K ö n y v i s m e r t e t é s : KATER—NICHOLSON: Intracellular Staining in Neuro- biology (Teichmann I. dr.)	141

INDEX

CSABA, G.: Periphery of the endocrinology	3
GÁNTI, T.: Theoretical analysis of the function and structure of a genetic material ...	17
LUGOSFALVI, E.: Towards a theoretical biology	37
BALÁZS, A.: Regulation of cell division with specific endogenous inhibitors	53
TELEGDI, L.: Branching processes as models of the change of population size	77
PRÉCSÉNYI, I. and BÁRDOS, G.: New application of path-analysis	87
MESTER, E., JÁSZSÁGI-NAGY, É., and HAMAR, M.: The changing of lymphocyte trans- formation on the effect of laser irradiation	97
REX-KISS, B., BÁNKÖVI, G., and HARTMANN, É.: Blood group investigations on twins	101
DÉZSI, L.: The change of glycolic oxidase and peroxidase activity in maize leaves ..	119
BELEA, A., FEJÉR, D. and HADLACZKI, G.: The genetic investigation of synthetic Aegi- lops ovata × Triticum ssp. carthlicum amphipleid	129

304.441

biológia

22. 1974/2

AKADÉMIAI KIADÓ, BUDAPEST

SZERZŐINK SZÍVES FIGYELMÉBE:

1974-től a BIOLÓGIA (korábban: *Biológiai Közlemények*) tartalmilag és technikailag korszerűsített alakban jelenik meg. Kötetszámozása folyamatos (1974: 22. kötet), évente 2 füzetet tartalmaz. Elsősorban az *elméleti és molekuláris biológia*, a *sejttan*, *örökléstan*, *kísérletes onto- és filogenetika* tárgyköréből közöl cikkeket.

A dolgozatok következő típusait részesítjük előnyben:

1. *teoretikus* cikkek;
2. a molekuláris biológia valamely részterületének legújabb irodalmát összegező (*review*) munkák;
3. az adott formában másutt nem publikált eredeti *kísérleti* beszámolók.

A lap ezen kívül *vitákat* indító, vagy azokhoz hozzászóló cikkeket, *könyvismertetéseket* és *kongresszusi beszámolókat* is közöl.

A kéziratok elkészítéséhez a Szerkesztőség — előzetes kérésre — *Útmutatót* bocsát a szerzők rendelkezésére. Folyóiratunk egységes technikai kivitelezése érdekében *kizárólag az Útmutató figyelembevételével készült munkákat fogadhatunk el.*

Szerzőinket az Akadémiai Kiadó által szabályozott ívhonorárium illeti meg a beküldött cikkekért, és — amennyiben előzetesen nem rendelkeznek másként — térítés ellenében 100—100 különlenyomatot bocsátunk rendelkezésükre.

BIOLÓGIA

ELMÉLETI ÉS KÍSÉRLETI BIOLÓGIAI
FOLYÓIRAT

Szerkesztő:

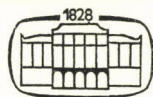
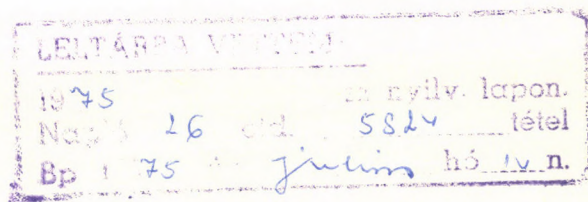
CSABA GYÖRGY

Szerkesztő bizottság:

CSÁNYI VILMOS
GUBA FERENC
KISZELY GYÖRGY
TÖRÖK LÁSZLÓ
VIDA GÁBOR

Technikai szerkesztő:

BALÁZS ANDRÁS



AKADÉMIAI KIADÓ, BUDAPEST

HELIX POMATIA L. BR-TÍPUSÚ SEJTJE AKTIVITÁS- MINTÁZATÁNAK HŐMÉRSÉKLETFÜGGÉSE

SALÁNKI J., VADÁSZ I. és VÉRÓ M.

MTA Biológiai Kutatóintézete, Tihany

Beérkezett: 1974. május 23-án

Kulcsszavak: elektrofiziológia, hőmérséklet, Mollusca

Az idegsejtek aktivitási ritmusának hőmérsékletfüggése ismert mind gerinces (Barker és Carpenter, 1970), mind gerinctelen állatokban (Kerkut és Taylor, 1956). Egyes neuronok speciális hőmérséklet-érzékenységgel hozzák kapcsolatba a thermoregulációs központ működését is gerinceseken (Hardy és mtsai, 1964). A hőmérséklet neuronműködést befolyásoló szerepének azonban különösen a poikilotherm állatoknál lehet funkcionális jelentősége, mint-hogy ezek a szervezetek nagy intervallumok között követik a környező hőmérséklet változását és nyilvánvaló, hogy a hőmérséklettől függő viselkedési reakciók és az idegsejtek aktivitásának hőmérsékletfüggése között összefüggés van. Különösen — feltehetően vezérlő szerepet játszó — pacemaker sejtek hőmérsékletfüggése lehet jelentős e szempontból.

Helix központi idegrendszerében korábban leírt RPal sejt (Sakharov és Salánki, 1970) jól jellemezhető Br-típusú pacemaker aktivitást mutat. Morfológiai adatok alapján intraganglionáris sejtnak tekinthető (Salánki és mtsai, 1972a) és funkciója feltehetőleg más idegsejtek működésének szabályozása. Minthogy a csiga a változó hőmérséklethez meghatározott módon alkalmazkodik (Hiripi és Salánki, 1973) lehetséges, hogy az alkalmazkodási folyamatban ennek a pacemaker típusú sejtnak a hőmérséklet érzékenysége is szerephez jut.

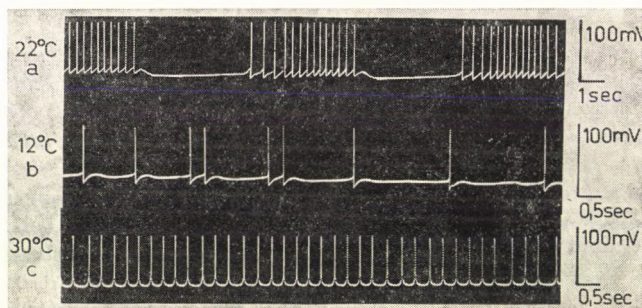
Vizsgálataink célja annak tisztázása volt, hogy e Br-típusú sejt sajátos aktivitási mintázata, valamint aktivitási paraméterei milyen mértékben függenek a hőmérséklettől. Ennek során mind a konstans, mind pedig a változó hőmérséklet hatását elemeztük.

Anyag és módszer

A vizsgálatokat *Helix pomatia* L. Br-típusú sejtjén végeztük (Salánki és mtsai, 1972b). Az állat izolált gangliongyűrűjét 3 cm³ térfogatú perfúziós kamrában helyeztük el. A kamrában levő fiziológiás oldat és a gangliongyűrű hőmérsékletét 7 C° és 33 C° között tudtuk változtatni folyamatosan, valamint 7 C°, 22 C° és 33 C° hőmérsékleti értékeket tartani tudtunk. A hőmérséklet változtatása Peltier-elemek segítségével történt, melyet speciális áramkör vezényelt.

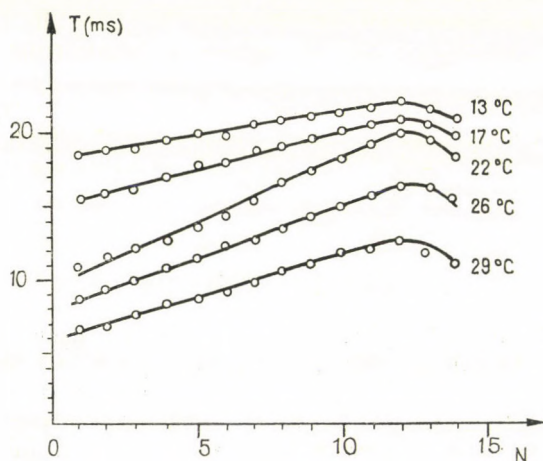
A membrán és akciós potenciál elvezetésére 2,5 M KCl-dal töltött mikro-elektrodákat használtunk, melyek ellenállása 8—12 MOhm volt. A mikroelektroda negatív kapacitású, nagy bemenő ellenállású erősítőhöz (Véró, 1971) csatlakozott. A kapott jeleket EMG 1552 típusú, kétsugaras oszcilloszkópon figyel-

tük és mágneses jeltárolóra rögzítettük. Az adatok feldolgozása 1024 csatornás analizátor (KFKI NTA 512B) segítségével történt, melybe megfelelő adapterrel (Vérő, 1973) csatlakoztunk. Azonos hőmérsékleten több mint 10 preparátumon végeztünk kísérleteket. Ugyanazon preparátumon több hőmérséklet hatását is vizsgáltuk. A vizsgálatokat november—január hónapokban végeztük aktív állatokból izolált központi idegrendszerben. A preparátumokat fiziológiai oldatban tartottuk a preparálás során, illetve a kísérletek alatt. A fiziológiai oldat összetétele a következő volt: NaCl 3 g, KCl 0,35 g, $MgCl_2 \times 6H_2O$ 2,4 g, $CaCl_2 \times 2H_2O$ 1,5 g, $NaHCO_3$ 0,2 g/l desztillált víz.



1. ábra: A Br-típusú sejt jellegzetes aktivitásmintázata és annak eltűnése szélsőséges t° értékeknél. a) 22 $^\circ\text{C}$ -on, b) 12 $^\circ\text{C}$ -on, c) 30 $^\circ\text{C}$ -on

Fig. 1. The characteristic activity pattern of the Br type cell and its disappearance at extreme values of T a) at 22 $^\circ\text{C}$ b) at 12 $^\circ\text{C}$, and c) at 30 $^\circ\text{C}$



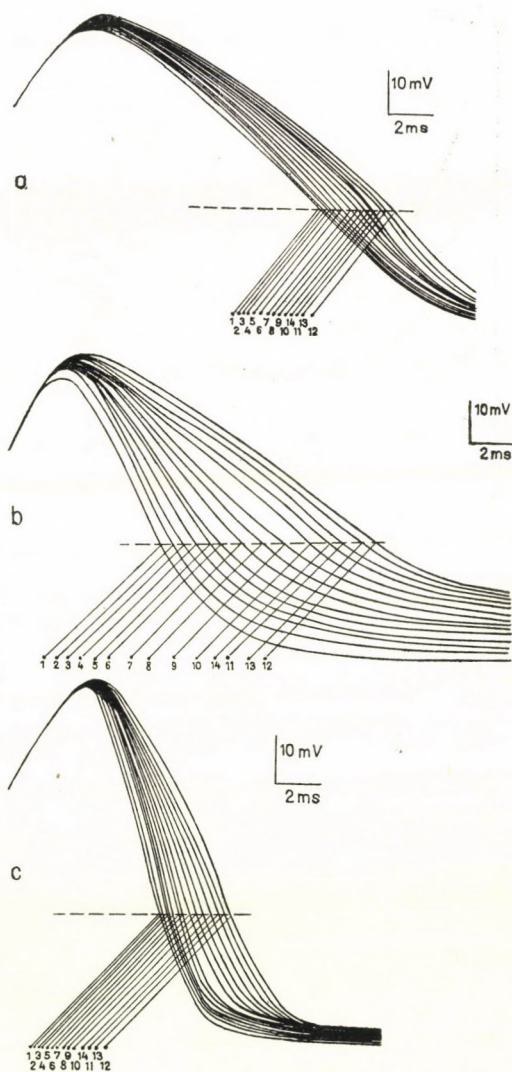
2. ábra: Az impulzusok időtartamának alakulása különböző hőmérsékleten. Minden görbe egy teljes impulzussorozat spike-jainak impulzusszélességét mutatja. N — a spike sorozaton belüli sorszáma, T(msec) — a félamplitúdó magasságában mért impulzusszélesség

Fig. 2. The formation of the length of impulses at different temperatures. Every curve shows the impulse width of a whole impulse spike series. N — series number within a spike series; T(msec) — the impulse width measured at half amplitude height

Eredmények

I. Állandó hőmérséklet hatása

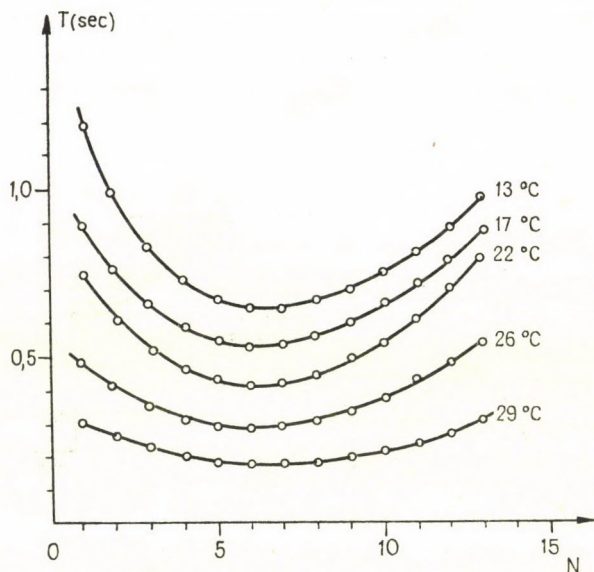
Korábbi vizsgálatainkat e sejten 22 C°-on végeztük (Salánki és mtsai, 1972b). A 22 C°-os hőmérséklettől való eltérés — mind a hűtés, mind a melegítés — megváltoztatta a sejt aktivitását. A változás 12 és 30 C° között meny-



3. ábra: Az akciós potenciálok alakváltozása a sorozaton belül, különböző t° -on. a — 13 C°, b — 22 C°, c — 29 C° A számok a spike sorozaton belüli sorszámát jelzik.

Fig. 3. The form changes of the action potentials within a series at different t° . a — 13 C°, b — 22 C°, c — 29 C°. The numbers mark the series number within the spike series

nyiségi volt, vagyis az aktivitási mintázat szakaszos jellege megmaradt és annak számszerű mértékei változtak. E hőmérséklet-határokon túl azonban már a jellegzetes mintázat is megváltozott. A tipikus Br-aktivitás (1. ábra a) 10–12 C° alatt megszűnik. Ilyenkor nem tudunk megkülönböztetni sorozatokat az aktivitásban, a lecsökkent kisülési frekvencia és akcióspotenciáloszlás szabálytalanná válik (1. ábra b). További hűtés — általában 4–5 C° alá — a sejt impulzus generálásának megszűnéséhez vezet.



4. ábra: A sorozaton belüli interspike-intervallum alakulása különböző hőmérsékleten. N — az interspike intervallum kisüléssoron belüli sorszáma; T — (sec) az interspike intervallum időtartama

Fig. 4. The formation of the interspike interval within the series at different temperatures. N — is the series number of the interspike interval within the repetitive firing, T /sec the interspike interval time span

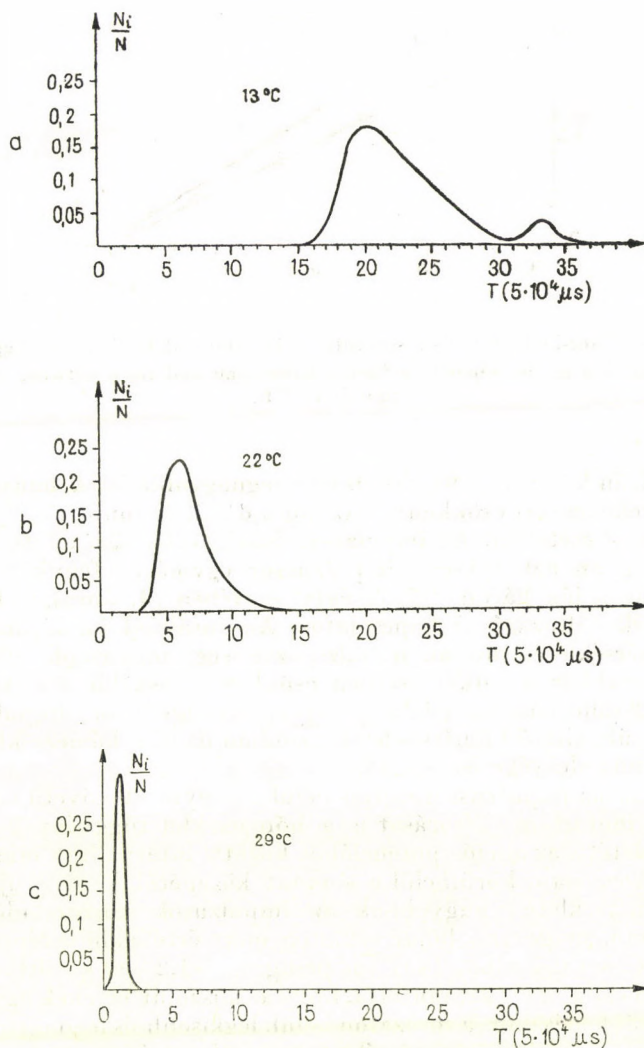
Melegítéskor 30–32 C°-on szűnik meg a Br-aktivitás. Ellentétben azonban az alacsony hőmérsékleten észleltekkkel, itt a működési frekvencia felgyorsul, megszűnnek az impulzussorozatok közötti hiperpolarizációs szakaszok, és a sejt egyfolytában, meglehetősen állandó frekvenciában működik (1. ábra c). Így megállapítható, hogy Br-aktivitásról csak az említett hőmérsékletek közötti határok között beszélhetünk.

A Br-típusú sejt szakaszos aktivitásának különböző jellemzőit 13 és 29 C° között vizsgáltuk, mely hőmérséklettartományban az aktivitás-mintázat jellege és általában az egyes kisüléssorokba eső akciós potenciálok száma is még változatlan volt. A 22 C°-tól való jelentősebb eltérés esetén hűtéskor nő, melegítéskor csökken a kisüléssorba tartozó impulzusok száma. Ez néha már kisebb fokú hőmérsékletváltozáskor is jelentkezett, máskor azonban csak 13 C° alatt, illetve 29 C° fölött vált jellemzővé.

Az impulzussorozatokon belül az egymást követő potenciálok időtartamának mérését a fél amplitúdó magasságában végeztük. Az impulzusszélesség

változása egy sorozaton belül, különböző hőmérsékleteken, a 2. ábrán látható. Az abszcisszán az akciós potenciálok sorszámát, az ordinátán pedig az impulzusszélességet mértük fel. Látható, hogy az egymást követő akciós potenciálok félmagasságban mért időtartama minden vizsgált hőmérsékleten csaknem lineárisan nő, kivéve az utolsó néhányat. A 22 C°-tól eltérő hőmérsékleteken azonban a görbék meredeksége egyre kisebb lesz mind a melegebb, mind a hidegebb tartományban.

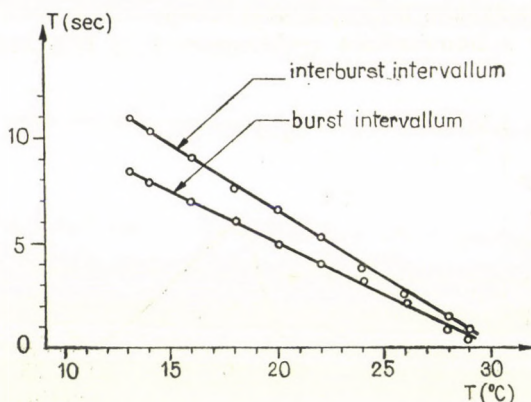
A szélső t° értékeken kapott adatokat vetve össze a 22 C°-on kapottakkal kitűnik, hogy a hőmérséklet csökkenésével az impulzusszélesség nő az



5. ábra: Interspike intervallum eloszlás 13 C°-on (a) 22 C°-on (b) és 29 C°-on (c)

Fig. 5. Interspike interval distribution at a) 13 C°, b) 22 C° and c) 29 C°

azonos sorszámú, 22 C°-on mért impulzusszélességhez képest. Az is megállapítható, hogy ilyenkor az impulzusszélesség a sorozaton belül jóval kisebb értékek között változik, mint 22 C°-on. A hőmérséklet emelésekor viszont csökken az impulzusszélesség, azonban hasonlóan az alacsony hőmérsékleten tapasztaltakhoz, az 29 C°-on is jóval szűkebb határok között változik, mint 22 C°-on. Ugyanakkor, ha a sorozaton belül a szélső értékek arányát vesszük



6. ábra: A kisüléssor-időtartam és a sorozatok közötti idő alakulása a t° függvényében.
Fig. 6. The formation of the repetitive firing time span and time between the series as a function of t

figyelembe, kitűnik, hogy a legkisebb és a legnagyobb érték hányadosa a hőmérséklet növekedésével csökken: 13 C°-on 0,84, 22 C°-on 0,55, 29 C°-on 0,5 a 2. ábra sorozataiban. Az impulzusszélesség változása adott hőmérsékleten, mint ahogyan azt egy-egy impulzussor egymásra fényképezett akciós potenciáljai mutatják három hőmérséklet esetében (3. ábra), a leszálló szár meredekségének változásával kapcsolatos. Az ábrákból jól kitűnik, hogy az alacsony hőmérsékleten nő az impulzusszélesség, magasabb hőmérsékleten csökken, ugyanakkor mindkét esetben csökken a leszálló szár változásának mértéke. A felszálló szár meredeksége ugyanazon kisüléssor impulzusai esetében nem változik, eltérő hőmérsékleten azonban igen: a hőmérséklet növelésével nő annak meredeksége is.

Vizsgáltuk az impulzussorozaton belül az egymást követő akciós potenciálok közötti időtartam változását is a hőmérséklet függvényében (4. ábra). A sorozat kezdetétől az akciós potenciálok közötti intervallum minden hőmérsékleten csökken, majd körülbelül a sorozat közepétől kezdve újra nő. Alacsonyabb hőmérsékleten nagyobbak az impulzusok közötti időértékek az azonos sorszámú, magasabb hőmérsékleten mért értékekhez képest. 29 C°-on 0,15–0,3, 22 C°-on 0,4–0,8, 13 C°-on pedig 0,7–1,2 sec között változott az interspike intervallum. Ez azt mutatja, hogy az abszolút értékek ugyan nőnek a hőmérséklet csökkenésekor, a sorozaton belüli legkisebb és legnagyobb érték hányadosa azonban az eltérő hőmérsékleteken változatlan, megközelítőleg 0,5.

A három különböző hőmérsékleten mintegy 600–800 burst alapján készült hisztogramok jól demonstrálják az interspike-intervallum eloszlás

hőmérsékletfüggését (5. ábra). 29 °C-on a görbe szimmetrikusnak mondható és normális eloszlási függvény (Gauss-görbe) írható le. 22 °C-on a görbe aszimmetrikus, egy exponenciális és egy hatványfüggvény szorzata adja meg az eloszlási függvényt (Salánki és mtsai, 1972 a,b). 13 °C-on a görbe aszimmetrikus és egy második, jóval kisebb maximum értéke is van.

A hisztogramok maximumainak elhelyezkedése egyértelműen bizonyítja a hőmérséklet emelkedés serkentő hatását a Br-típusú sejt működési frekvenciájára. Megállapítható, hogy magasabb hőmérsékleten jóval inkább egy érték köré csoportosulnak a hisztogram értékek, mint alacsonyabb hőmérsékleten.

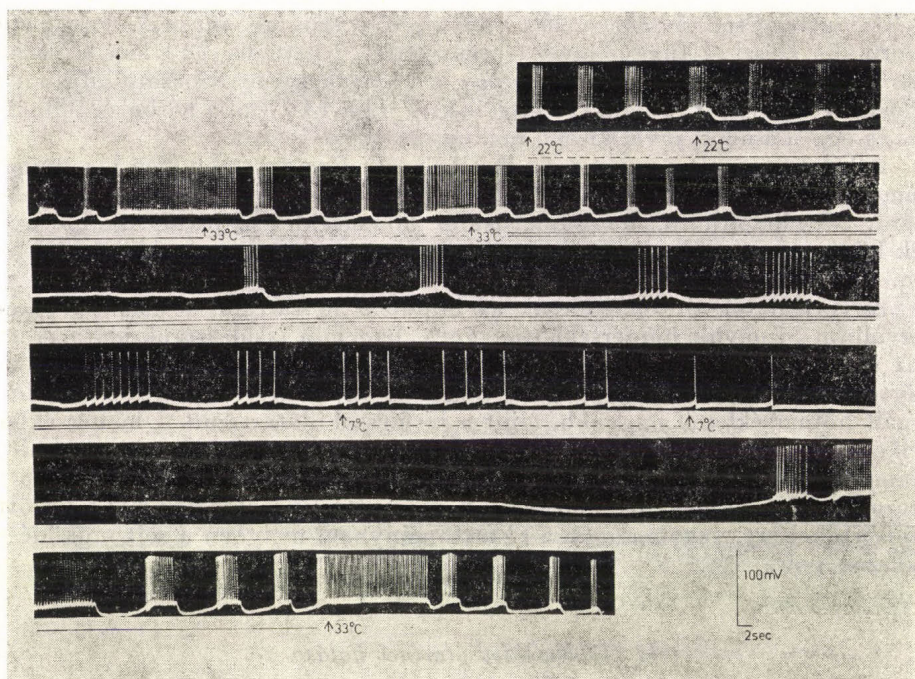
A vizsgálatok során nemcsak az impulzus időtartam és az interspike-intervallum bizonyult hőmérsékletfüggőnek, hanem a kisüléssorok időtartama és az interburst időtartam is. Elemezve a sorozatok, valamint a sorozatok közötti szünet időtartamát, kitűnt, hogy az interburst időtartam minden vizsgált hőmérsékleten nagyobb, mint a kisüléssor időtartama. A hőmérséklet emelkedésekor mind a sorozatok, mind a sorozatok közötti szünetek időtartama csökken (6. ábra), a kettő hányadosa azonban 12 és 30 °C között változatlan, értéke megközelítőleg 0,7. E paraméter is csak 13 és 29 °C között került értékelésre, vagyis abban a t° tartományban, melyben a sejt működése szakaszos volt.

I. Hőmérséklet átmenet hatása

A kapott adatok kiértékelése során egyrészt a hőmérsékletváltozás alatt folyamatosan regisztrált aktivitást, másrészt pedig az időviszonyokat pontosan tükröző ún. „szukcesszív hisztogramokat” vettük figyelembe. Ez utóbbi módszernek a lényege az, hogy az egymást követő impulzussorozatok között eltelt időket, az egymást követő akciós potenciálok közötti időket, valamint az egymást követő akciós potenciálok impulzusszélességét a sorszámuk függvényében ábrázoljuk. Így a vízszintes tengelyen mindig az adott paraméter sorszáma, a függőleges tengelyen pedig a sorszámnak megfelelő időérték van ábrázolva.

A 7. ábrán a Br-sejt aktivitásának alakulása látható, hőmérsékleti változások esetén. Kiindulási állapotnak a 22 °C-on kapott aktivitásmintázatot tekintettük (22 °C—22 °C, szaggatott vonal). Ezután a hőmérsékletet 33 °C-ra emeltük fel (22 °C—33 °C, folyamatos vonal), majd kb. fél percig tartottuk ezt a hőmérsékleti értéket (33 °C—33 °C, szaggatott vonal). Ezt követte a hűtés, amikor is 33 °C-ról 7 °C-ra csökkentettük a hőmérsékletet (33 °C—7 °C, kettős folyamatos vonal), majd a 7 °C elérése után kb. fél percig stabilizáltuk ezt az értéket (7 °C—7 °C, szaggatott vonal). A kísérlet befejező szakaszában 7 °C-ról 33 °C-ra emeltük fel a hőmérsékletet (7 °C—33 °C, folyamatos vonal). A fentiekben ismertetett, folyamatosan regisztrált aktivitássor alapján készültek a sukceszív hisztogramok, melyek jól demonstrálják az aktivitás paramétereiben bekövetkező változásokat.

A 22 °C-on kapott aktivitásmintázat (7. ábra, felső sor) alapján nyert sukceszív hisztogram az aktivitás paramétereinek alakulását mutatja. Mint látható, az interburst intervallumok nagysága állandó, értékük $4,6 \pm 0,2$ sec (8. ábra, fent). Az interspike intervallumok spontán, parabolikus változása kisüléssoronként ismétlődik, értékük minimálisan 425 msec, maximálisan

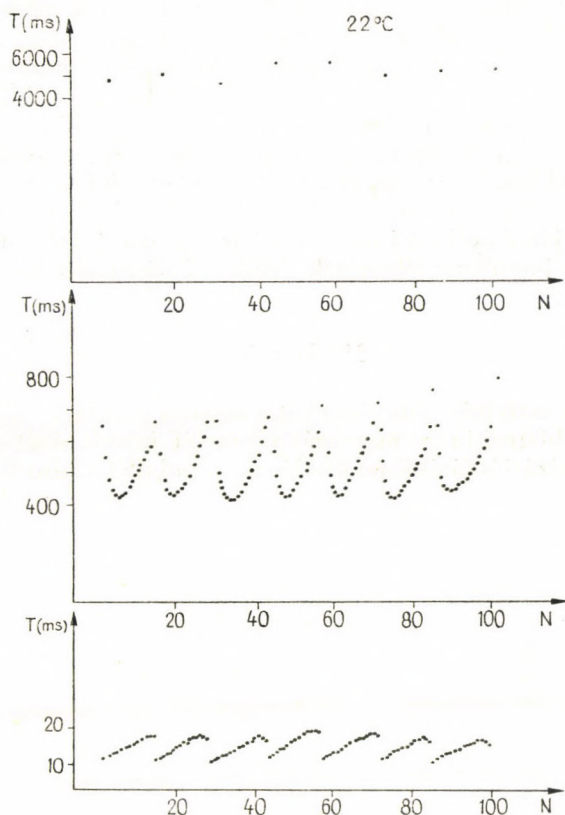


7. ábra: Br-sejt aktivitása folyamatosan változó hőmérséklet esetén. (A melegítést a folyamatos vonal, a hűtést a kettős folyamatos vonal, a stabil hőmérsékleti értéket pedig a szaggatott vonal jelzi)

Fig. 7. Br cell activation in the case of continuous line, the cooling is marked by a double continuous line and the stable temperature values by a broken line and the heating is marked by continuous line

pedig 700 msec (8. ábra, középen). Az akciós potenciálok impulzusszélessége a kisüléssor elejétől kezdve lineárisan nő, majd az utolsó néhány impulzus esetében csökken, minimálisan 11 msec, maximálisan 20 msec időtartamúak (8. ábra, lent).

A 33 C°-ról 7 C°-ra történő hűtés alatti aktivitásmintán (7. ábra) megfigyelhető, hogy a hűtés hatására az impulzussorozatok időtartama nő, ugyan-csak növekszenek az interburst intervallumok értékei is. Valamivel a 7 C°-os hőmérsékleti érték elérése előtt a burstképzés megszűnik, az aktivitás folyamatos-sá válik. A 7 C°-os hőmérséklet beállta után valamelyest még csökken is a sejtaktivitás frekvenciája. A 9. ábra az aktivitási mintázat alapján számított szukcesszív hisztogramokat mutatja be. Az interburst intervallumok 5000 msec-ről 15 000 msec-ra nőnek (9. ábra, fent), majd a szakaszos működés megszűntekor eltűnnek. A hűtés folyamán egyre erőteljesebben kialakul az interspike intervallumok változásának parabolikus jellege, majd a 7 C° elérése előtt, kb. 11 C°-on — a szakaszos működés megszűntekor — a parabolikus változás egy stabil, kb. 7000 msec interspike intervallummal bíró kisüléssorra vált át (9. ábra, közepén). Az akciós potenciálok impulzusszélessége a hűtés folyamán nő. Abban a hőmérsékleti intervallumban, amikor a sejt működése



8. ábra: Szukcesszív hisztogramok 22 C°-on. Fent: interburst intervallumok, középen: interspike intervallumok, lent: spike-időtartamok

Fig. 8. Successive histograms at 22 C°. Above: interburst intervals, middle: interspike intervals, below: spike time span

szakaszos, az akciós potenciálok impulzusszélességének változása — ha egyre növekvő időértékekkel is — megfelel a kontroll aktivitáskor meglevő, lineárisan növekvő, majd csökkenő változásnak (9. ábra, lent).

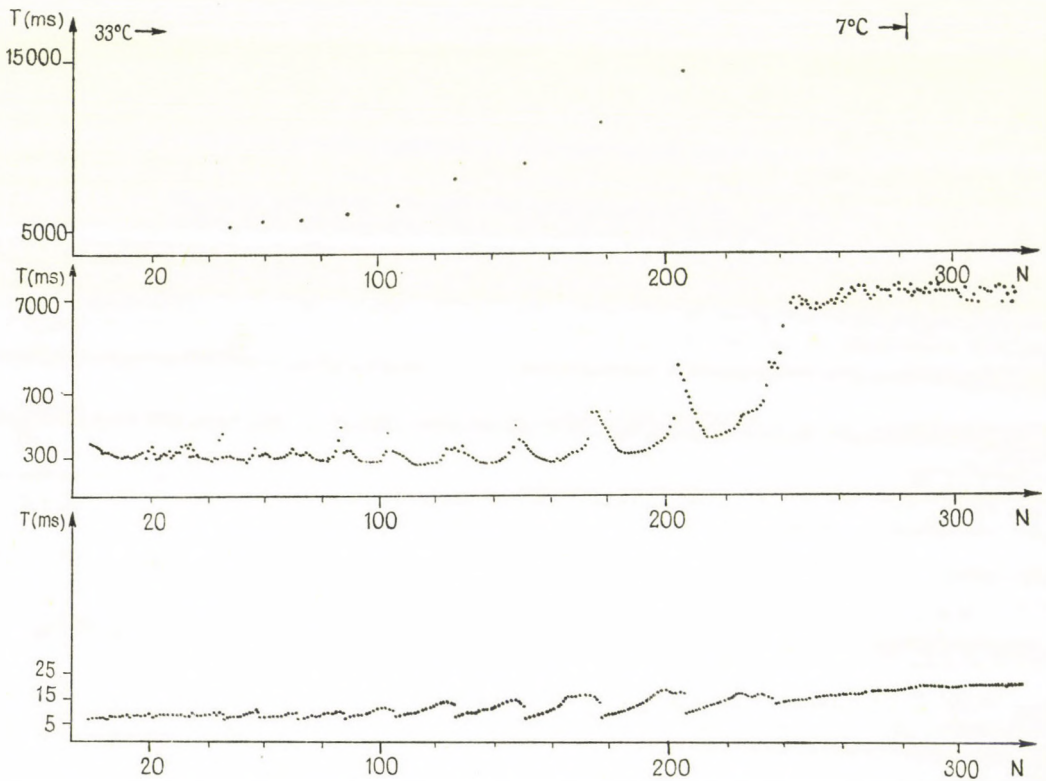
A 7 C°-ról 33 C°-ra történő melegítés hatását szintén a 7. ábrán láthatjuk. Megfigyelhető, hogy a 7 C°-on meglehetősen lassan működő sejt a melegítés kezdetekor leáll, amit a membrán enyhe hiperpolarizációja kísér, majd hirtelen beindul a burst-mechanizmus. Az interburst intervallumok fokozatosan csökkennek, s valamivel a végső, 33 C°-os hőmérsékleti érték elérése előtt meg is szűnnek, a sejt működése folyamatossá válik. Ugyanakkor a 33 C°-os, konstans szinten tartás esetén megjelennek az interburst intervallumok, vagyis, visszatér az aktivitás szakaszos jellege.

A melegítés alatti aktivitásparaméterek változásait a szukcesszív hisztogramok demonstrálják (10. ábra). 7 C°-on még nem beszélhetünk interburst intervallumról, de a szakaszos működés beindulásakor értékük folyamatosan 14 000 msec-ről 5000 msec-ra csökken, majd megszűnnek, és a tartó-

san 33 C°-os hőmérsékleti tartományban újra megjelennek. Ekkor ezen értékek lassú oszcillációját figyelhetjük meg, átlagos nagyságuk 3000 msec (10. ábra, fent). 7 C°-on a folyamatos, lassú működésnek megfelelően némi szórást mutatnak az interspike-intervallumok, majd a szakaszos működés beindulásakor kialakul a jellemző parabolikus változás (10. ábra, középen). Ez a melegítés hatására egyre kisebb időértékeket foglal magában, valamint aszimmetrikussá válik, oly módon, hogy a parabolák első fele eltűnik. Az akciós potenciálok időtartamának lineárisan növekvő, majd csökkenő változása csak a szakaszos működés idején figyelhető meg (10. ábra, lent). A folyamatos aktivitási szakaszokban az impulzusszélességek értéke 7 C°-on kb. 15 msec, 33 C°-on pedig kb. 7 msec.

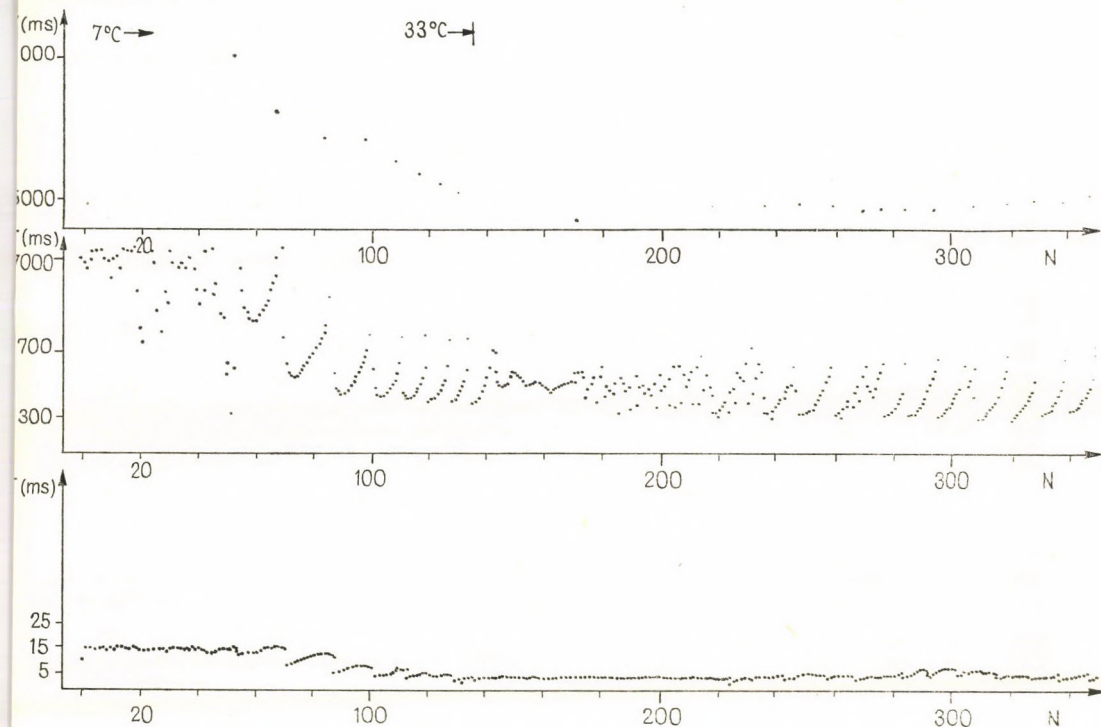
Megbeszélés

A szakaszos aktivitási mintázat két komponens összetevődéséből adódik: lassú oszcilláció biztosítja a membránpotenciál ingadozását és a sejt ezen oszcilláció depolarizációs fázisában kisüléssort produkál („bimodal pacemaker”)



9. ábra: Szukcesszív hisztogramok 33 C°-ról 7 C°-ra történő hűtéskor. Fent: interburst intervallumok, középen: interspike intervallumok, lent: spike-időtartamok

Fig. 9. Successive histograms at cooling from 33 C° to 7 C°. Above: interburst intervals, middle: interspike intervals, below: spike time span



10. ábra: Szukcesszív hisztogramok 7 °C-ról 33 °C-ra történő melegítéskor. Fent: interburst intervallumok, középen: interspike intervallumok, lent: spike-időtartamok

Fig. 10. Successive histograms at heating from 7 °C to 33 °C. Above: interburst intervals, middle: interspike interval, below: spike time spans

(Arvanitaki és Chalazonitis, 1968). Eredményeink alapján megállapítható, hogy a *Helix* Br-típusú sejtjének potenciálgenerálása hőmérsékletfüggő, de a változó hőmérséklet hatására a két komponens csak bizonyos határokon belül változik úgy, hogy a sejt jellegzetes mintázata felismerhető marad. Ez a tartomány 13–30 °C-nak adódott, ettől eltérve a sejt aktivitási ritmusa monomodális, illetve szabálytalan pacemakerre jellemző képet mutat, vagy a sejt hallgataggá válik. Ezen adataink megegyeznek Wachtel és Wilson (1973) *Aplysia* neuronon kapott eredményeivel, akik erős hűtéskor ugyancsak a sorozatszerű aktivitás, sőt a potenciál generálás megszűnését észlelték. Az a tény, hogy hűtéskor az akciós potenciál képzése hosszabb ideig marad fenn, mint a szakaszos aktivitási mintázat, arra utal, hogy külön mechanizmus biztosítja fenntartásukat, és hogy a hőmérsékletcsökkenésre utóbbi érzékenyebb. A sorozatok 30 °C feletti eltűnése viszont valószínűleg azzal kapcsolatos, hogy a membrán tartósan fölötte van annak az ingerületi állapotnak, mely az akciós potenciál generálásához elengedhetetlen és ezért folyamatos, viszonylag nagyfrekvenciájú, szünetmentes ritmusképzés áll elő.

A nyugalmi potenciál ion elmélete hőmérsékletemelés esetén a nyugalmi potenciál növekedését feltételezi (Hodgkin és Katz, 1949), amit kísérleti ada-

tok alá is támasztanak. Ugyanakkor, számos esetben kimutatták hőmérséklet emelésekor a sejtaktivitás fokozódását is (Kerkut és Taylor, 1956; Baker és Carpenter, 1970), ami a nyugalmi és akciós potenciál viszonyának szokásos értelmezése szempontjából nehézséget okoz. Aplysián is rámutattak arra az ellentmondásra, mely a hőmérsékletemelést követő membrán hiperpolarizáció és a kisülési frekvencia növekedése között fennáll (Carpenter, 1967). Magyarozatként az szolgál, hogy a hőmérséklet növelése nemcsak a nyugalmi potenciált növeli, hanem serkenti a pacemaker mechanizmust is (Carpenter, 1967) vagyis magasabb hőmérsékleten a sejt nagyobb nyugalmi potenciál mellett is aktív. A fokozódó hőmérséklet még a Nernst-egyenlet által előírtnál is fokozottabb hiperpolarizációt eredményez, amit elektrogén Na-pumpa működésével hoznak kapcsolatba (Carpenter és Alwing, 1968; Ayrapetyan, 1969; Marmor és Gorman, 1970). Ha azonban a Na-pumpát ouabainnal blokkolják, akkor a hőmérsékletemelést depolarizációt eredményez (Gorman és Marmor, 1970; Marchiafava, 1970; Livengood és Kusano, 1972), ami valószínűleg a nyugalmi Na-permeabilitás növekedésével függ össze, mely utóbbi alapvető fontosságú a spike-generálás hőmérséklet emelésekor bekövetkező fokozódása szempontjából.

Fentiek alapján elképzelhető, hogy az impulzussor generálása alapjául szolgáló lassú oszcilláció az elektrogén Na-pumpa működésével kapcsolatos, míg az akciós potenciál generálás csak a Na permeabilitás függvénye. Jelentős hőmérséklet emeléskor ez utóbbi generátor aktivitás fokozódása olyan mértékű, hogy tartós spike képzést biztosít, a hőmérséklet erős csökkenésekor pedig az elektrogén Na-pumpa csökkenő működése miatt redukálódik a lassú hullámzás amplitúdója, s így hiperpolarizációs fázisa is. Következésképpen a jellegzetes szakaszos működés mindkét esetben elmarad.

Ugyanezen mechanizmus magyarázhatja 13–29 °C között is a sorozat és potenciál generálásban észlelhető változásokat. A lassú hullámzás amplitúdója és sebessége a serkentett Na-pumpa és fokozódó Na-permeabilitás interakciójának eredményeként növekszik emelkedő hőmérséklettel, s ez a kisüléssor és a spike generálás frekvenciájának növekedéséhez vezet. A hőmérsékletnek a membránpermeabilitásra és ionmozgásokra gyakorolt hatása adhat tehát magyarázatot a spike időtartam és az interspike időtartam hőmérséklet növekedésekor észlelt megrövidülésére is. Minthogy a spike-ok esetében a leszálló szár sebességváltozása jelentősebb mint a felszálló száré, az tételezhető fel, hogy a hőmérséklet nagyobb mértékben hat a repolarizációért felelős K-áramra, mint a kezdeti Na-permeabilitásra és ily módon a hőmérséklet csökkenésével lassuló repolarizáció lehet az elsődleges oka az impulzusszélesség növekedésének.

Az intervallum eloszlási hisztogramok (5. ábra) mutatják, hogy a hőmérséklet növekedésével nemcsak fokozódik az akciós potenciálok lefutási sebessége, de egyben változik az eloszlás jellege is. Feltűnő, hogy a 19 °C-nál egy szeparált, nagyobb időintervallumú csoport második maximumot is ad. A 4. ábrából kitűnik, hogy ez a leghosszabb időt adó érték az első és második spike között helyezkedik el. Lux és Neher (1972) az interspike intervallum szukcesszív megrövidülését, ami a burst első felében észlelhető, egyre fokozódó késleltetett repolarizációval és ennek során csökkent membránpotenciál kialakulásával magyarázza. Viszont 13 °C-on a burst első akciós potenciálja utáni repolarizáció még viszonylag gyors és teljes, ami késlelteti a második spike gyors létrejövetelét, miért is ez az első intervallum az összes többinél hosszabb lesz. A késleltetett repolarizáció azonban nem magyarázza

meg a kisüléssor második felében bekövetkező interspike intervallum növekedését, ezért e jelenségek magyarázatát más mechanizmusban is keresni kell.

Összehasonlítva az aktivitás különböző paramétereit, valamint jellegét azonos hőmérsékleti értékeken, de hűtés, illetve melegítés alatt, lényeges eltéréseket találtunk. Megállapítható, hogy a sejtaktivitás paramétereinek változása hiszterézis jellegű, vagyis egy adott hőmérsékleti értékhez két aktivítási paraméter rendelhető, attól függően, hogy emelkedik, avagy csökken a hőmérséklet. Ezt a jelenséget magyarázhatja az a tény, hogy a sejt adott hőmérsékleten mutatott aktivitása nemcsak az adott hőmérsékleti értéktől függ, hanem attól is, hogy előzőleg milyen hőmérsékleten volt kondicionálva. Az alacsony (7°C) hőmérsékleten történő kondicionálás utáni melegítéskor a membránpotenciál hirtelen növekedése az aktiválódó elektrogén Na-pumpa működésének következménye lehet. Az ezt követő aktivitás fokozódás pedig azzal magyarázható, hogy a hőmérséklet növelése a nyugalmi potenciálnak az elektrogén Na-pumpa serkentésén keresztül történő emelésén túl serkenti a pacemaker mechanizmust is, így a sejt nagyobb nyugalmi potenciál mellett is aktív marad, sőt aktivitása fokozódik is (Carpenter, 1973).

A konstans 33°C -os hőmérséklet elérése után a már beállt folyamatos aktivitás újra szakaszossá válása azzal magyarázható, hogy a sejt aktivitását meghatározó mechanizmusok nemcsak a hőmérséklet abszolút értékétől függenek, hanem annak változása sebességétől is. Ez a sejt permeabilitásának azon finomabb tulajdonságaira utal, miszerint nemcsak a hőmérsékletváltozás nagyságát, hanem annak irányát is képes érzékelni. E tulajdonságnak nagy szerepe lehet különböző környezeti feltételekhez való alkalmazkodásban az idegrendszer, illetve az egész szervezet szempontjából. Feltételezhető továbbá az is, hogy a változás sebessége is befolyással van a különböző aktivítási paraméterek alakulására. E feltételezés bizonyítása további vizsgálatok tárgyát képezheti.

Összefoglalás

A *Helix pomatia* jobb parietális ganglionjában elhelyezkedő Br-típusú sejt (RPal sejt) aktivitás-generálása hőmérséklet függő. A jellegzetes Br-típusú aktivitás csak a $13\text{--}29^{\circ}\text{C}$ -os hőmérsékleti intervallumban áll fenn. 13°C alatt, ill. 29°C felett a sorozatok (burst) képzése megszűnik, és a potenciál-generálás folyamatossá válik.

A hőmérséklet emelkedésével az akciós potenciálok impulzusszélessége csökken, hasonlóan csökken az egymást követő impulzusok közti időtartam is. A hőmérséklet változásával megváltoznak az interspike intervallum hisztogramok maximum helyei, és megváltozik az eloszlást leíró görbék jellege is.

A hőmérséklet növekedésével mind a kisüléssorozatok időtartama, mind a sorozatok közötti időtartam csökken.

A potenciál generálás paraméterei nemcsak a hőmérséklet abszolút értékétől, hanem a változás aktuális nagyságától és sebességétől is függnak. Az aktivitás mintázat alakulásában két, tranziens jellegű szakaszt lehetett megkülönböztetni melegítéskor:

1. a) az alacsony hőmérsékletről történő melegítés kezdetekor az aktivitás megszűnése és a membrán hiperpolarizációja,

b) a konstans 33°C -os hőmérséklet elérése után a már folyamatossá vált aktivitás újra szakaszossá válása. A sejtaktivitás paramétereinek változása

a hőmérséklet ellentétes irányú változtatásakor hiszterézis jellegű, egy adott hőmérsékleti értékhez — a hőmérséklet változás irányától függően — két paraméter érték tartozik.

IRODALOM

- ARVANITAKI, A., N. CHALAZONITIS (1968): Electrical properties and temporal organization in oscillatory neurons. In: Neurobiology of Invertebrates, (Ed.: J. Salánki) Akadémiai Kiadó, Budapest pp. 169—199.
- Айрапетян С. Н. (1969): Влияние температуры на мембранный потенциал гигантских нейронов улитки. — Биофизика, 14, 663—667.
- BARKER, J. L., D. O. CARPENTER (1970): Thermosensitivity of neurons in the sensorimotor cortex of the cat. *Science*, 169, 597—598.
- CARPENTER D. O. (1967): Temperature effects on pacemaker generation, membrane potential, and critical firing threshold in *Aplysia* neurons. — *J. Gen. Physiol.*, 50, 1469—1484.
- CARPENTER D. O., B. O. ALVING (1968): A contribution of an electrogenic Na^+ pump to membrane potential in *Aplysia* neurons. — *J. Gen. Physiol.*, 52, 1—21.
- CARPENTER, D. O. (1973): Ionic mechanisms and model of endogenous discharge of *Aplysia* neurones. In: Neurobiology of Invertebrates Mechanisms of rhythm regulation. (Ed.: J. Salánki) Akadémiai Kiadó, Budapest, 88, 35—58.
- GORMAN A. L. F., M. F. MARMOR (1970): Temperature dependence of the sodium-potassium permeability ratio of a molluscan neurone. — *J. Physiol.*, 210, 919—931.
- HARDY, J. D., R. F. MELLON, K. SUTHERLAND (1964): Temperature-sensitive neurones in the dog's hypothalamus. — *J. Physiol.*, 175, 242—253.
- HIRIPI L., J. SALÁNKI (1973): Seasonal and activity dependent changes of the serotonin level in the C.N.S. and heart of the snail *Helix pomatia* L. — *Comp. gen. Pharmac.* 4., 285—292.
- HODGKIN, A. L., B. KATZ, (1949): The effect of sodium ions on the electrical activity of the giant axon of the squid. — *J. Physiol.*, Lond., 108, 37—77.
- KERKUT G. A., B. J. R. TAYLOR (1956): Effect of temperature on the spontaneous activity from the isolated ganglia of the slug, cockroach and crayfish. — *Nature*, 178, 427.
- LIVENGOD D. R., K. KUSANO (1972): Evidence for an electrogenic sodium pump in follower cells of the lobster cardiac ganglion. — *J. Neurophysiology*, 35, 170—186.
- LUX H. D., E. NEHER (1972): A G_k inactivation phenomenon in a nerve cell membrane. Abstracts of IV. International Biophysics Congress, Moszkva N°—EXII—XIIIa2/4.
- MARCHIAFAVA P. L. (1970): The effect of temperature change on membrane potential and conductance in *Aplysia* giant nerve cell. — *Comp. Biochem. Physiol.*, 34, 847—852.
- MARMOR M. F., A. L. F. GORMAN (1970): Membrane potential as the sum of ionic and metabolic components. — *Science*, 167, 65—67.
- SAKHAROV D. A., J. SALÁNKI (1970): Physiological and pharmacological identification of neurons in the central nervous system of *Helix pomatia* L. — *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.* 35, 19—30.
- SALÁNKI J., I. VADÁSZ, K. ELEKES (1972a): Physiological and morphological characteristics of Br-type neuron in the central nervous system of the snail *Helix pomatia* L. — *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.* 42, 243—254.
- SALÁNKI J., VADÁSZ I., ELEKES K. (1972b): Br-típusú neuron fiziológiai és morfológiai jellemzői *Helix pomatia* L. központi idegrendszerében. — *Biol. Közl.* XX. 3—13.
- VÉRÓ M. (1971): Negative capacitance amplifier for microelectrode investigations. — *Annal. Biol. Tihany*, 38, 107—115.
- VÉRÓ M. (1973): Multichannel analyzer classifying circuit for the determination of action potential intervals and durations. — *Annal. Biol. Tihany*, 40, 115—120.
- WACHTEL H., W. A. WILSON (1973): Voltage clamp analysis of rhythmic slow wave generation in bursting neurons. In: Neurobiology of Invertebrates. Mechanisms of rhythm regulation (Ed.: J. Salánki) Akadémiai Kiadó, Budapest, pp. 59—80.

TEMPERATURE DEPENDENCY OF THE ACTIVITY PATTERN OF THE Br-TYPE NEURON IN THE SNAIL *HELIX POMATIA* L.

J. Salánki, I. Vadász and M. Véro

Biological Research Institute of the Hungarian Academy of Sciences, Tihany, Hungary

Patterned activity of the Br-type neuron (neuron RPal) located in the right parietal ganglion of the *Helix pomatia* L. proved to be temperature dependent. The characteristic bursting activity exists only within 13—29 °C temperature interval. Under 13 °C and above 29 °C the bursting disappears and the potential generation becomes continuous.

Increasing temperature causes the decrease of the duration of action potentials, as well as the successive interspike intervals shorten. With warming or cooling the maxima of the interspike interval histograms are shifting, and the character of curves describing the distribution of interspike durations changes, too.

Warming decreases both the duration of bursts and the interburst intervals.

The parameters of the activity depend not only on the absolute temperature but also on the actual value and speed of the change of temperature. At warming two transients can be distinguished in the activity pattern: (a) at the beginning of warming starting from low values hyperpolarization and the cease of activity occurred, (b) when reaching 33 °C the activity generation becomes continuous, but keeping at this value the character of the activity was changed again to a bursting one.

At shifting the temperature to antagonistic directions the changes of the parameters of activity give a hysteresis curve and so each temperature two parameter values can be ordered.

A PAJZSMIRIGY SZABÁLYOZÁSÁNAK NÉHÁNY ÚJABB SZEMPONTJA

BARÁTH PÉTER és CSABA GYÖRGY

Semmelweis Orvostudományi Egyetem Biológiai Intézete, Budapest

Beérkezett: 1974. július 26-án

Kulcsszavak: pajzsmirigy, corpus, pineale, hízósejt, biogén aminok, TSH

A thyreotrop hormon (TSH) és a hypophysis-thyreoidea negatív feedback felfedezésével úgy tűnt, hogy a pajzsmirigyműködés szabályozásának kérdése megoldódott. Később azonban kiderült, hogy a dolog nem ilyen egyszerű: egyebek között számításba kell venni a vegetatív idegrendszeri hatásokat, illetve azok catecholamin mediátorait, adatok jelentek meg az acetylcholin hatására vonatkozóan, a thyreotrop hormon releasing factor (TRF) leírásával került előtérbe a suprahypophysealis, elsősorban hypothalamikus kapcsolatok kutatása. Kiderült az is, hogy a pajzsmirigy relative gyors alkalmazkodását biztosító tényezők mellett van egy másik anyag, a long acting thyroid stimulator (LATS), mely tulajdonképpen nem is hormon természetű a szó megszokott értelmében és melynek termelődési helye körül is viták folynak, de úgy látszik, hogy a pajzsmirigy működését jelentősen befolyásolja. Ma a fenti vonatkozások már átmentek a köztudatba.

Ezen a helyen a pajzsmirigy működésének szabályozásával három újabb szempont szerint szeretnénk foglalkozni:

1. Az intrathyreoidealis biogén aminok szerepe a pajzsmirigy működésében. Ezzel kapcsolatosak a hízósejtek funkciójára vonatkozó megfigyelések.
2. A TSH hatásmechanizmusának két aspektusa: a TSH mint a follicularis sejtek génaaktivátora és a TSH mint intrathyreoidealis amin deliberátor.
3. A corpus pineale, illetve ennek hormonszerű anyagainak hatása a pajzsmirigy funkciójára.

1. Az intrathyreoidealis biogén aminok és a hízósejtek szerepéről

a) Lokalizáció és species variabilitás

A pajzsmirigyben számos biogén amin jelenléte mutatható ki (33, 60, 61, 67). Ezeknek predilectio helyei vannak: az erek és folliculusok körüli idegvégződés (norepinephrin — NE, epinephrin — E, acetylcholin — ACh) a C sejtek (serotonin, — 5-HT, dopamin — DA) és a hízósejtek (histamin — Hi, 5-HT, DA). Talán a NE és ACh jelenléte és lokalizációja tartható a legállandóbbnak. A többi amin és praecursoraik (DOPA, 5-HTP, histidin) jelenléte, illetve lokalizációja tekintetében igen nagy a species variabilitás. A különbségek ismerete feltétlenül szükséges, mert az emberi pajzsmirigy biogén amin regulációjának tisztázásához, mely — általános biológiai törvényszerűségek tisztázásán túl — elsőrendű célunk, az összehasonlító szövettan és biokémia jelenti a leghatékonyabb eszközt. A jól kidolgozott rendszerek (patkány, egér) ugyanis egyáltalán nem adaptálható modellek emberre. Ezért már ezen

a helyen hangsúlyozni szeretnénk, hogy a későbbiekben leírt rendszerek és megfigyelések főként arra szolgálnak, hogy felvessenek bizonyos regulációs lehetőségeket és támpontjai legyenek olyan analógiák keresésének, melyeknek humán vonatkozásai is vannak.

A következőkben sorra vesszük az egyes aminokat, illetve struktúrákat.

Hisztamin a pajzsmirigyben úgyszólván kizárólag a hízósejtekben található. A hízósejtek ismereteink szerint valamennyi emlős speciesben tartalmaznak hisztamint (32).

Nagyobb a probléma az 5-HT-vel. Jóllehet az 5-HT jelenléte szintén a hízósejtekhez kötött — vannak speciesek, melyekben a hízósejt egyáltalán nem tartalmaz 5-HT-t. A laboratóriumi állatok közül a patkány és az egér hízósejtjeiben van serotonin (66). Más fajok, elsősorban a kérődzők, hízósejtjeiben DA van jelen (51). Ember, kutya, tengerimalac, nyúl, szarvasmarha, hörsög, macska hízósejtjeiben nincs 5-HT (55).

A hízósejtek között nemcsak granulumaiknak kémiai összetételében, hanem morfológiai képükben, számukban, sőt egyáltalán jelenlétének tekintetében is jelentős különbségek vannak. Úgy látszik, hogy az 5-HT tartalmú hízósejtek granulumai kerek, erősen densek és homogének (egér, patkány), míg a DA tartalmúakban (borjú), illetve ahol „második amin” nincs jelen, vagy nem ismerjük (kutya, kecske, denevér, ember) (66), a granulumok inkább poligonálisak, lamelláltak. Az adaptálhatóság kérdése talán a hízósejt vonatkozásában domborodik ki a legjobban: míg a patkány thyreoidea hízósejtekben gazdag, az emberi pajzsmirigyben e sejtek pusztája jelenléte is megkérdőjelezhető. Egyes szerzők felnőtt pajzsmirigy capsulájában és stromájában (10), mások újszülött (8) pajzsmirigy állományában írtak le hízósejteket. Még mások emberben egyáltalán nem tudtak kimutatni hízósejtet a pajzsmirigyben (38).

Magunk (2) friss műtéti anyagokat vizsgáltunk fluorescens mikroszkóppal Hi-ra, alciánkék-safranin festéssel paraffinos metszeteken, toluidinkék festéssel félvékony metszeteken, valamint elektronmikroszkóppal. Hízósejtet a pajzsmirigy állományában nem találtunk egyik módszerrel és egyik anyagban sem. Tekintettel a kérdés fontosságára (hiszen az igen tetszetős patkányrendszer alkalmazhatóságáról van szó) és az esetek nem túl nagy számáról csak óvatosan nyilatkozhatunk. Az azonban nagyon valószínűnek látszik, hogy ha elvétele elő is fordul hízósejt az ember-pajzsmirigyben, melyet a fenti módszerekkel nem tudtunk identifikálni, olyan átütő szerepe nem lehet az emberi pajzsmirigy szabályozásában, mint azt a rágesálókban látjuk. Discutálnunk kell azonban két kérdést: relative a legérzékenyebb módszerünk a hízósejtek vizualizálására a histamin fluorescencia (OPT-reakció, ill. paraformol gőzölés 24 óráig). Ezt a módszert jelentősen zavarta az az autofluorescentia, mely a lysosomáknak tulajdonítható (34), és amely a hyperfunkciós pajzsmirigyek állományában igen kiterjedt volt — sokszor a colloidba és az interfolliculáris térbe leszakadt sejtekben. A másik probléma, hogy anyagunk nem egészségesekből származott, és mint később látni fogjuk a TSH secretio bizonyára fennálló kisiklása miatt nem zárható ki, hogy a hízósejtek hiánya másodlagos. A fenti lehetőség csökkentésére a göbök körüli épnek látszó állományt is gondosan átvizsgáltuk — negatív eredménnyel. Természetesen ezeken a területeken is érvényesülhet, sőt érvényesülnie kell a később említendő TSH secretió zavarának.

Az intrathyreoidealis hízósejtekkel kapcsolatban ki kell térnünk patkányban, illetve egérben tett megfigyeléseinkre, melyek alátámasztani látsza-

nak a hízósejteknek mint biogén amin rezervoároknak a szerepét. A hízósejtek morfológiai és funkcionális heterogenitására sok szerző felhívta már a figyelmet (59). A különböző szervekben levő hízósejtek RNS synthesisét vizsgálva egérben ^3H -uridines autoradiográfiával sajátmagunk is különbséget találtunk (21). A gyorsan jelződő RNS frakciónak megfelelően a pajzsmirigy hízósejtjeiben találtuk a legnagyobb aktivitást, mely feltételezésünk szerint a beépülő aminok megkötésében résztvevő fehérjék synthesiséhez szükséges. A hízósejtek különbözősége mellett szólnak továbbá azon patkányokon végzett fénymikroszkópos (17) és elektronmikroszkópos (19) autoradiográfiás vizsgálataink, melyek szerint a ^3H -5HT-t csak a pajzsmirigy hízósejtjei veszik fel (1. 2. ábra), míg a bél, thymus, kötőszövet hízósejtjeiben nem volt aktivitás. Megvizsgáltuk a patkány hízósejtjeiben levő másik aminnak, valamint a praecursoroknak a beépülését a pajzsmirigy (3) és más szervek (20) hízósejtjeibe. Ezen kísérleteink megerősítették azokat a korábbi elképzeléseinket, melyek szerint a patkány hízósejtjei nagyjából három csoportba oszthatók: 1. A biogén aminok praecursorainak felvételére képes sejtek. Ez a folyamat kizárólag a peritoneális hízósejtekben figyelhető meg (20).

2. Biogen amint felvevő sejtek. Erre úgy látszik kizárólag a pajzsmirigy hízósejtjei képesek. A pajzsmirigy hízósejtek nem vesznek fel hisztidint (ugyanakkor a follicularis sejtekbe a hisztidin beépülés elég jelentős). Nincs számottevő 5-HTP és hisztamin felvételük sem. Ezzel szemben a serotonin beépülés igen kifejezett (3).

3. Végtermék sejtek. Ebbe a csoportba tartoznak a kötőszöveti (elsősorban subcutan kötőszöveti) hízósejtek, melyek valószínűleg cadaver formák és sem a biogen aminokat, sem azok praecursorait nem építik be. A fentiek alapján feltételezhetjük, hogy a peritoneális hízósejtek a hízósejt genesis szempontjából jelentősek, míg a pajzsmirigyben levők inkább a szerv funkciójában vesznek részt — és a kész biogén amin (5-HT) felvétele talán a funkció során elvesztett tartalékaikat pótolja. Nem tudunk ugyanakkor kielégítő választ adni arra, hogy miért nem veszik fel a praeformált hisztamint a pajzsmirigy hízósejtjei. A harmadik csoport, a cadaver sejtek mint a biogén aminok és a heparin rezervoárjai szerepelnének, melyek degranulációjának eredményeként lokális és általános jelenségek zajlanak le.

A másik struktúra, mely biogén amint tartalmaz a pajzsmirigyben a C sejt. A C sejt azon speciesekben is megtalálható, melyekben nincs hízósejt (ember) a pajzsmirigy állományában (63), illetve a hízósejtek amin tartalma incomplett, azaz nincs benne serotonin. Ezen sejteknek nagy jelentőséget tulajdonítunk amin tartalmuk (20, 27, 37), a Pearse-féle APUD szériához (amin praecursorok felvételére képes, azokat decarboxyláló enzyme-kkel rendelkező ekto-entodermális eredetű sejtek) való tartozásuk (58) és a corpus pinealeval való összefüggésük (18) miatt. Ezen összefüggésekre több szerző rámutatott (44, 54). Felvetődik annak a lehetősége is, hogy a C sejtek jelentik bizonyos fajokban a mobilizálható biogén amin poolt (63).

b) Az aminok reguláló hatása

A biogén aminok szerepe a pajzsmirigy funkciójával kapcsolatban már régen felmerült. Kezdetben elsősorban klinikai megfigyelésekből indultak ki: a hyperthyreosis velejárója a sympathikus tonus fokozódása. Ebben a vonatkozásban főként a catecholaminok jöttek számításba (epinephrin, norepinephrin). Az elsődlegesség vitatott: a pajzsmirigy hyperfunkciója okozza a sympathikus tonus fokozódását vagy megfordítva, nem tudjuk

pontosan. Brewster és mtsai (12) kutyákon igyekeztek megközelíteni a kérdést: epidurális praeganglionaris sympathikus blockot hoztak létre, ezzel a reflexes epinephrin és norepinephrin felszabadulást meggátolták, és így sikerült kivédeniük a thyreoidea etetésével kiváltható anyagcsere fokozódást és haemodinamikai változásokat. A kísérletekből levonható az a következtetés, hogy a pajzsmirigy hormonok hatásukat az epinephrinnel és norepinephrinnel együtt fejtik ki, illetve a pajzsmirigy hormonok az epinephrin és norepinephrin hatását potenciálják.

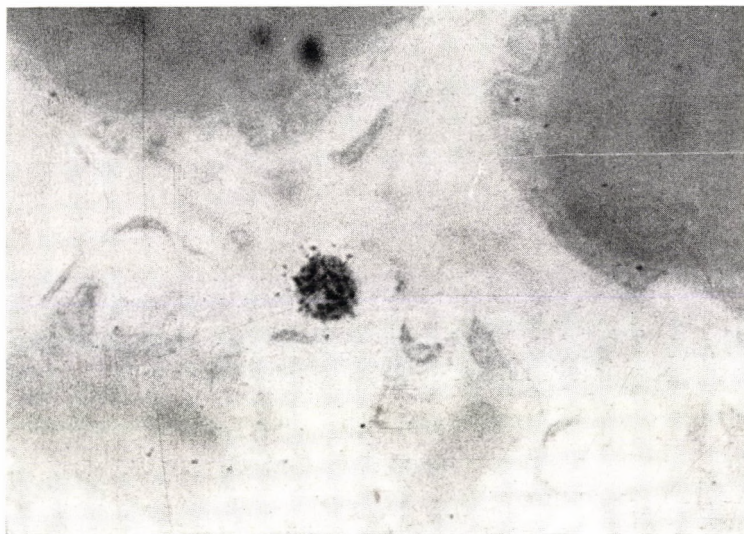
Fenti megfigyelés főleg a perifériás hatásokkal foglalkozik és nem ad választ arra, hogy a catecholaminok és indolaminok milyen hatást váltanak ki a pajzsmirigy hormontermelésére. Az intakt állatokban végzett kísérletek eredményei részben ellentmondóak (1, 58, 62) vagy semmiféle hatást nem mutattak ki (13, 30, 56). Így sokáig úgy tűnt, hogy a biogén aminok főleg vascularis hatásukkal — az átáramló vér mennyiségének szabályozásával — befolyásolják a pajzsmirigy funkcióját (30).

Fordulópontot jelentett a kérdés vizsgálatában, amikor a TSH termelést thyroxinnal, illetve trijódthyroninnal visszaszorították (T_4 ill. T_3 block), vagy pedig hypophysectomiával köszöbölték ki a TSH modifikáló szerepét. Ez az ún. „basal condition” (46), mely alkalmasnak látszik a biogén aminok szerepének izolált vizsgálatára. Ilyen körülmények között az 5-HT, a DA, közvetlen praecursoraik (5-HTP, L-DOPA) emelik a vér ^{131}I és a fehérjéhez kötött jód (PB^{131}I) szintjét. Hasonló hatást vált ki az epinephrin, norepinephrin, az isoprenalin, tryptamin és tyramin (28, 45, 47). A fenti hatások (synthesis és release fokozódása) sok tekintetben hasonlóak voltak a TSH hatásához (28, 47). A biogén aminok aktiváló hatása valószínűleg közvetlenül a pajzsmirigy folliculáris sejteiben érvényesül (46), amit az is igazolni látszik, hogy a fenti paraméterek, illetve az endocytosis, colloid csepp képződés, izolált sejteken is megvalósulnak (43).

A közvetlen hatás bizonyítékeként értékelhetjük, hogy a hízósejtekből normálisan is kiszabaduló 5-HT-t tartalmazó graineik, a follicularis sejtek irányába látszanak elmozdulni az elektronmikroszkópos autoradiográfiás megfigyelések szerint (3. ábra), illetve néhány follicularis sejten serotonin jelenlétére utaló graineik vannak (19) (4. ábra). A serotonin deliberatio polymixin B-vel történő fokozása után a fenti jelenség fokozódik, illetve fluorescens mikroszkóppal is láthatóvá válik (4).

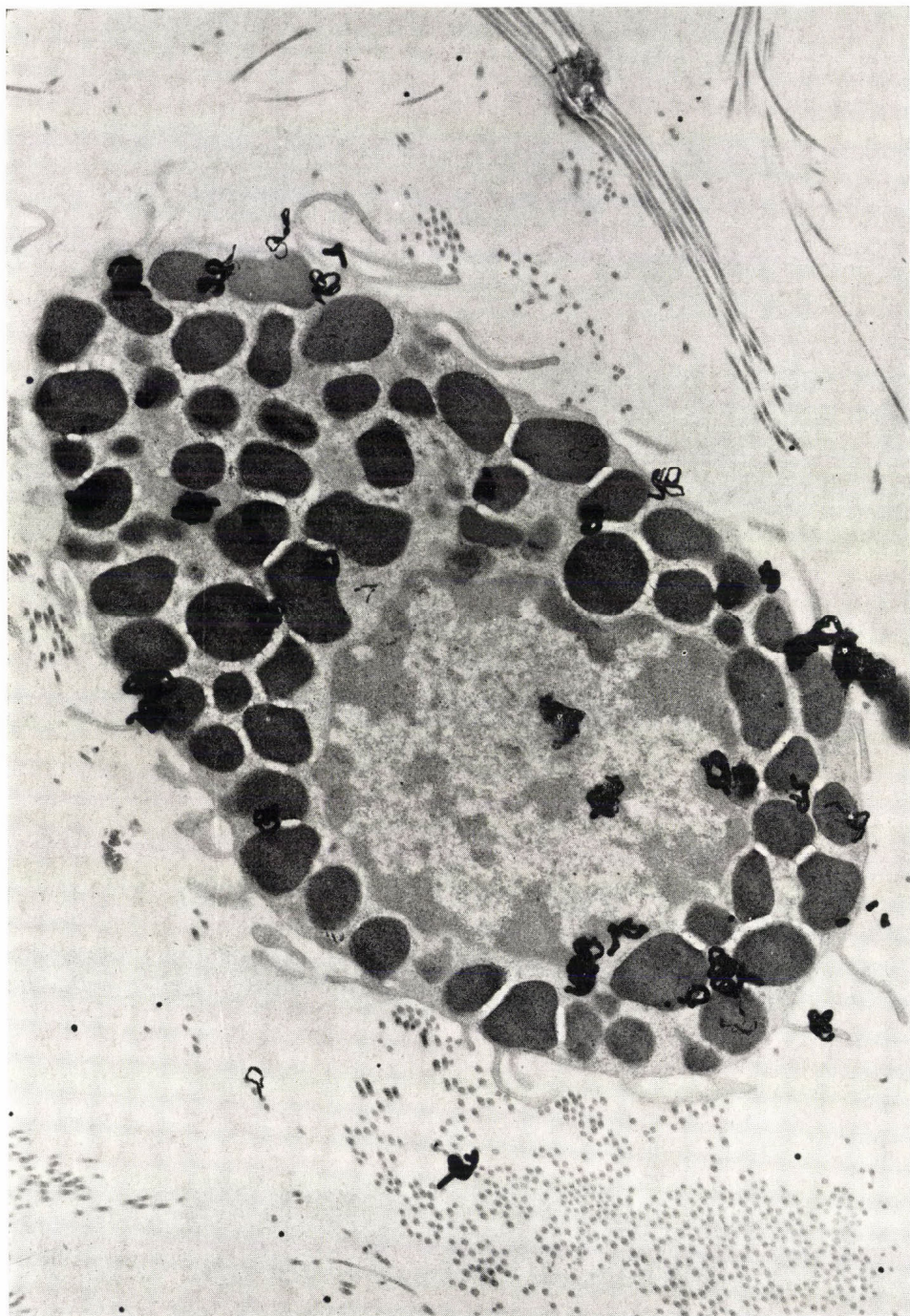
A hatás — a TSH-hoz hasonlóan — valószínűleg cAMP mediációval valósul meg (24, 40). A TSH és az aminok azonos vagy közeli receptorokhoz kötődnek, így egymás hatását antagonizálják, ha két órás intervallumon belül adagolják őket (47). Melander ezzel kapcsolatban felhívja a figyelmet arra, hogy az aminok általában stimuláló hatásúak. Ha a mirigy secernálni kezd, érzékenysége a secretios stimulusokkal szemben fokozatosan csökken, míg a „basal condition” helyre nem áll. Ilyen szempontból a négy fentebb említett biogén amin úgy tekinthető, mint a TSH thyreoidea stimuláló hatásának potenciális inhibitora (46).

Kérdés, hogyan illeszkednek ebbe a rendszerbe a hízósejtek. Tekintettel amintartalmukra, már néhány éve felvetették reguláló szerepüket, főleg a pajzsmirigyen átáramló vérmennyiség változtatásában (16, 30). Amint beigazolódott az aminok közvetlen folliculáris sejtekre gyakorolt hatása, kézenfekvőnek tűnt, hogy ezen aminok, legalábbis részben, a hízósejtekből szabadulnak fel. Alátámasztja ezt az a megfigyelés, hogy a TSH secretiónak propylthio-



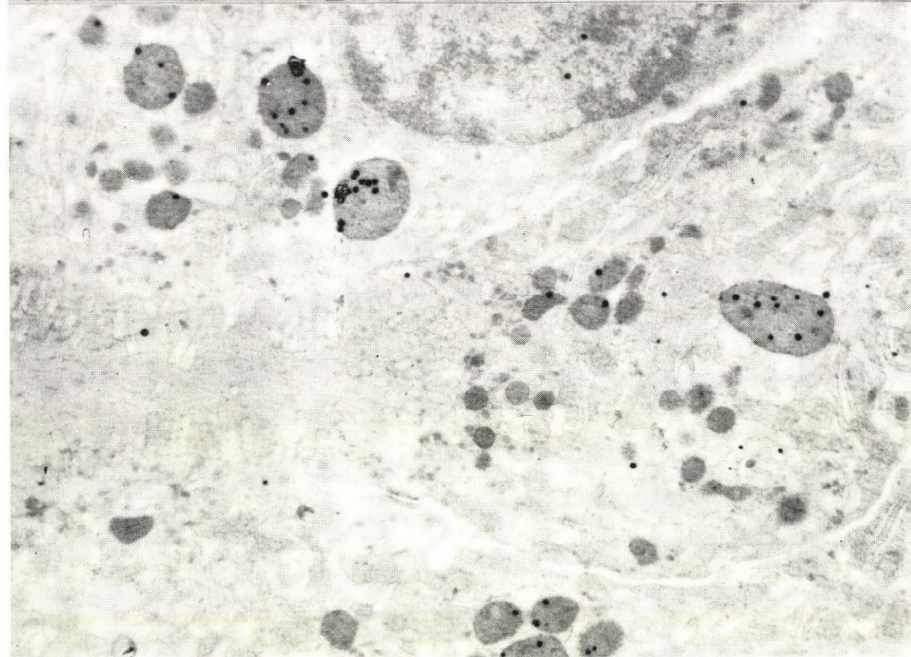
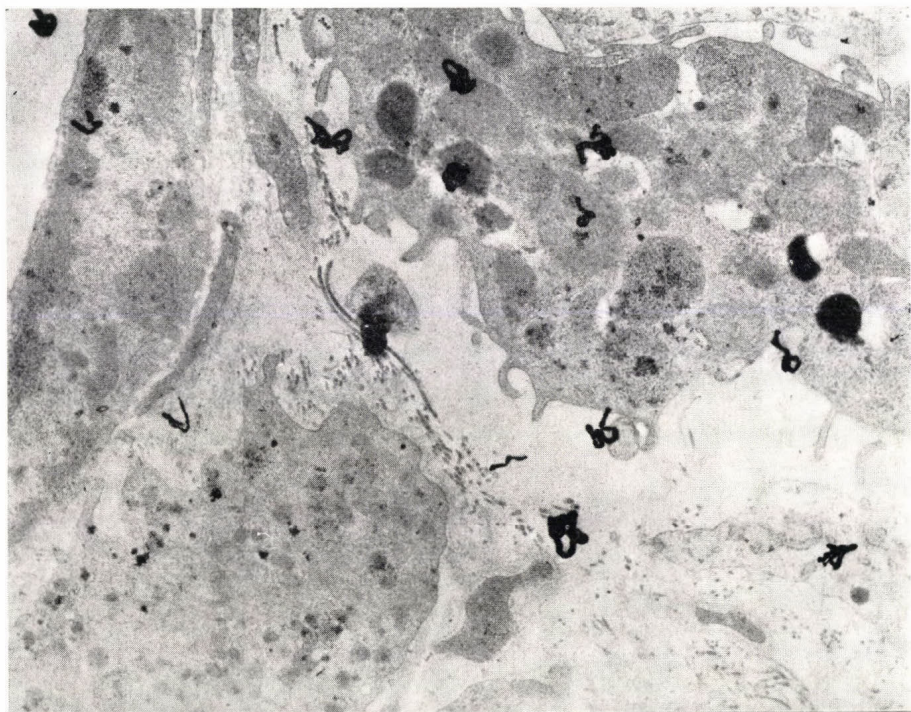
1. ábra: Az intrathyreoideális hízósejtek 5-HT felvétele. Fénymikroszkópos autoradiogramm.
Toluidinkék festés. Nagyítás: 250×

Fig. 1. The 5-HT uptake of intrathyroidal mast cells. Light microscopic radioautogram.
Touidine blue stain. Magnification: 250×



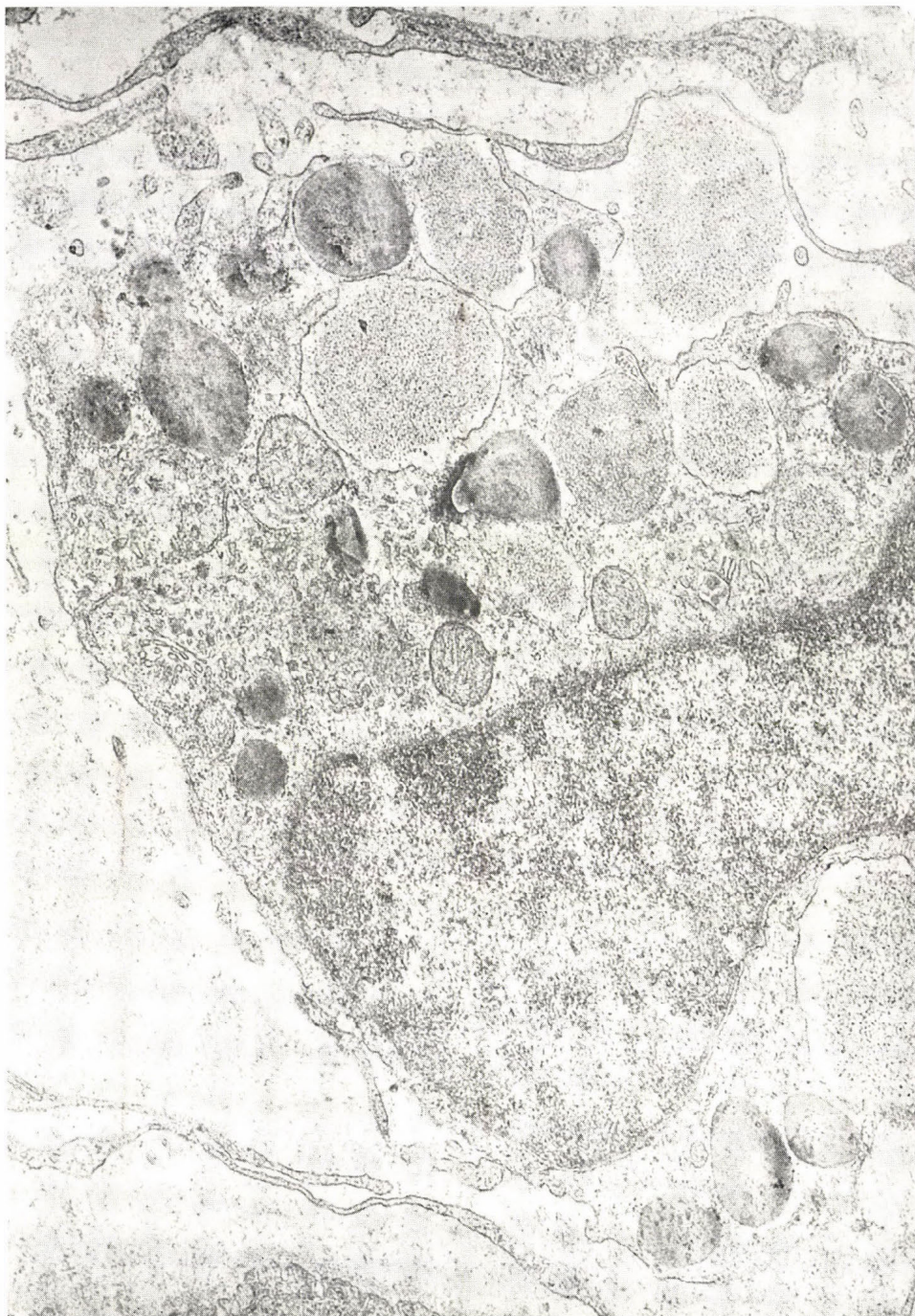
2. ábra: Az intrathyroideális hízósejtek 5-HT felvétele. Elektronmikroszkópos autoradiogramm. Nagyítás: 12 000 $\times$

Fig. 2. The 5-HT uptake of intrathyroidal mast cells. Electrone microscopic radioautogram. Magnification: 12 000 $\times$

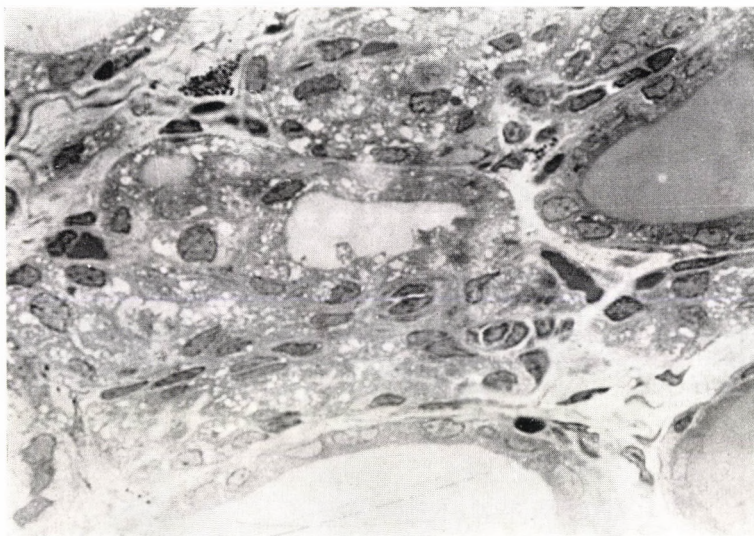


3. ábra: Az 5-HT-t reprezentáló grain átjutása follicularis sejtbe. Nagyítás: $9\,500\times$
 Fig. 3. The 5-HT representing grain invasion into the follicular cells. Magnification: $9\,500\times$

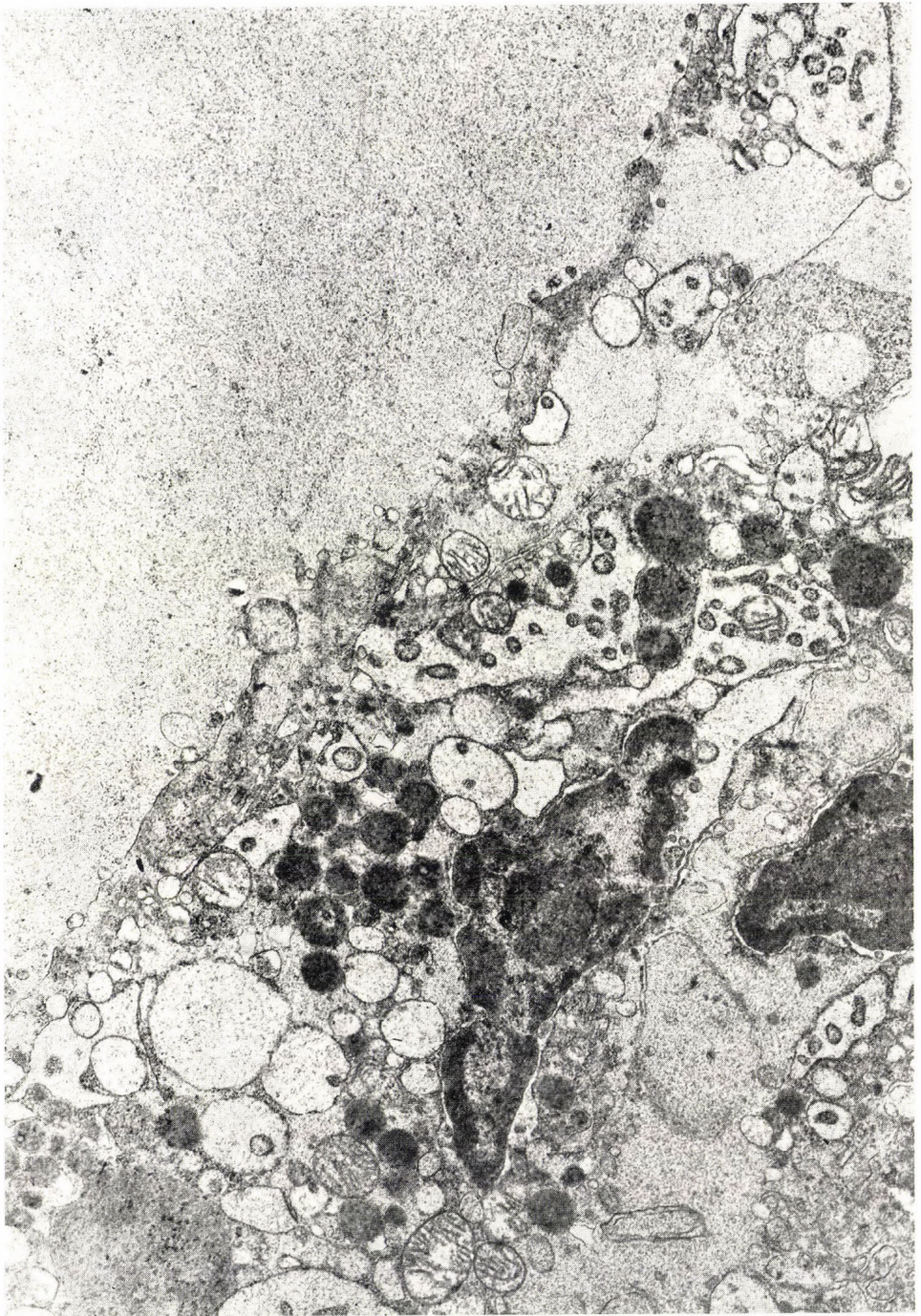
4. ábra: 5-HT-t reprezentáló fizikálisan előhívott graineek a follicularis sejtekben. Nagyítás: $17\,000\times$
 Fig. 4. 5-HT representing grains (physically developed) in the follicular cells. Magnification: $17\,000\times$



5. ábra: A PoB hatása a pajzsmirigy hízósejtjeire. Jól látható a degranuláció. Nagyítás: 32 000 ×
Fig. 5. PoB effect on the mast cells of the thyroid. Well visible degranulation. Magnification: 32 000 ×

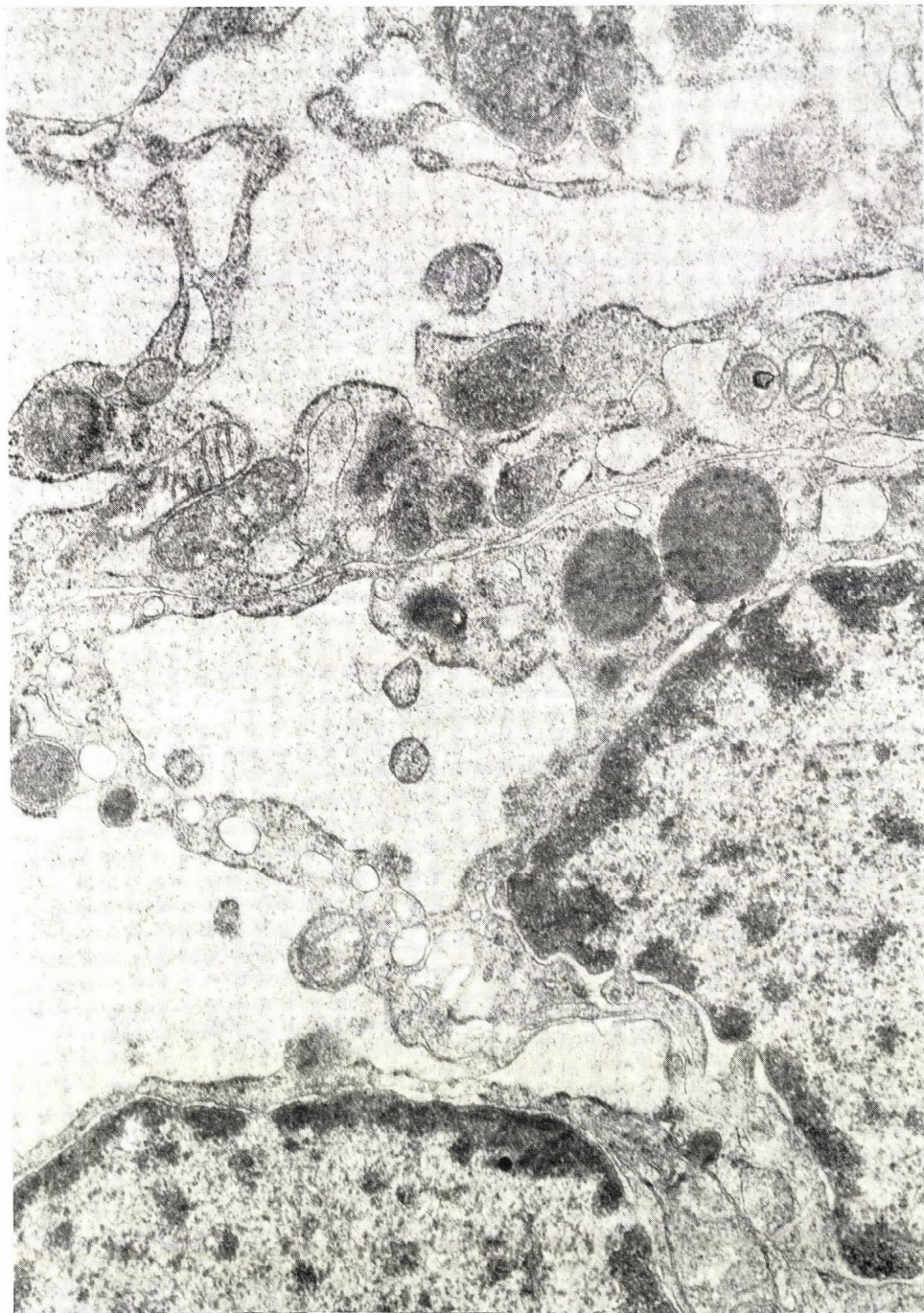


6. ábra: A PoB hatása a follicularis sejtekre. A struktúra felbomlott. Nagyítás: 250 ×
Fig. 6. The PoB effect on the follicular cells. The structure is decomposed. Magnification: 250 ×



7. ábra: A PoB hatása a follicularis sejtek ultrastruktúrájára. Teljesen felbomlott sejtstruktúra. Membránnal körülvett kerek, dense képletek. Nagyítás: 9 500 ×

Fig. 7. The PoB effect on the ultrastructure of follicular cells. Completely decomposed cell structure. Round dense structures surrounded by membrane. Magnification: 9 500 ×



8. ábra: Az intrathyreoideális serotonin injectio hatása a follicularis sejtek ultrastruktúrájára.

A kép hasonló a PoB hatásához. Nagyítás: 25 000 ×

Fig. 8. The effect of intrathyroidal serotonin injection on the ultrastructure of follicular cells.

It is similar to the PoB effect. Magnification: 25 000 ×

racillal való fokozása után egér pajzsmirigyében, ahol normálisan igen kevés hízósejt van, a hízósejt szám megnő (48). Ugyancsak hízósejtszám növekedést láttak LATS hatására (49). Érdekes az a megfigyelés, hogy patkányban, ahol az egerhez viszonyítva a vér TSH szintje magasabb, az intrathyreoideális hízósejtszám is nagyobb (48). Itt visszautalnánk az emberi anyaggal kapcsolatos megjegyzésünkre: lehet, hogy a TSH secretiótól függetlenül toxikus adenomában termelődő hormonok szisztémásan leállítják a TSH secretiót, és ez vezet másodlagosan a hízósejtek eltűnéséhez. Megjegyezzük, hogy a TSH és a LATS hatása a hízósejtek közül kizárólag a pajzsmirigyben levőkön érvényesül.

Közvetlen bizonyítékként azok a kísérletek szolgálnak a hízósejt és a TSH összefüggésére vonatkozóan, melyekben 15 perccel a TSH beadását követően a hízósejtek 5-HT és hisztamin tartalma csökkent (14, 18, 29). A közvetlen bizonyítékok másik csoportját képezik azok a kísérletek, melyekben amindelibérátor (48/80) 150—300 μ g-jának egyszeri iv. hatását vizsgálták a colloidképzésre és a vér ^{131}I szintjére. Mindkettőt emelkedettnek találták (50). A T_4 -gyel előkezelt állatokban igen kevés volt a hízósejt, vagy egyáltalán nem volt, és a vér ^{131}I tartalmát sem találták emelkedettnek 48/80 adását követően.

Magunk a hízósejt degranulációt polymyxinB (PoB) terápiás dózísának egyszeri ip. adásával idéztük elő patkányban. Két perccel a beadást követő fixáláskor a hízósejtek masszív degranulációját észleltük (4., 5. ábra). Emellett a folliculáris sejtek is erősen károsodtak: a sejt struktúrája teljesen felbomlott, kerek, membránnal körülvett képletek keletkeztek, melyek a folliculus belsejébe és az interfollicularis térbe lokalizálódtak (6., 7. ábra). Helyenként colloidot tartalmazó dense testek és secretum retentióra utaló képletek is megjelentek. A fenti jelenségek tíz percnél tetőztek, majd megindult a regeneráció, mely 60 percnél nagyjából be is fejeződött. Az előbb említett elváltozásokat a hízósejtekből lokálisan felszabaduló aminoknak tulajdonítjuk, melyek lokálisan olyan koncentrációt érhetnek el, melyet ha systemásan idézünk elő, az állat pusztulását váltja ki. Felmerült, hogy a PoB membrán aktivitása miatt közvetlenül — hízósejtek közbejötté nélkül is — károsítja a folliculáris sejteket. Elvégeztük a kísérletet egérben is, melynek pajzsmirigyében, mint már említettük, kevés a hízósejt. A PoB az egér follicularis sejtjeiben nem okozott elváltozást. Kérdés, hogy az említett jelenségekért a hízósejt melyik anyaga felelős. Ennek tisztázására a hízósejtekben található amin mennyiségeket közvetlenül, mikrotű segítségével juttattuk a pajzsmirigybe. A tú végének megfelelő területekből készített EM képek szerint a PoB hatásához hasonló elváltozásokat a serotonin okozza (8. ábra), míg a hisztamin semmilyen más anyagtól nem látott euchromatinizációt és egyéb hyperaktivitási jelenségeket hozott létre a follicularis sejtekben (4). A hisztamin más szerzők kísérletei szerint (48) nem fokozza a jódt felvételt és organizációját. Lehetséges, hogy szerepe abban áll, hogy néhány egyéb aromás aminhoz hasonlóan a DNS-hez tud kötődni (34, 49), és ezzel a DNS-t blokkoló hisztonokat képes leszorítani, így a DNS despiralizációját és derepresszióját előidézni. Elképzelésünk igazolására in vitro modell kísérletet végeztünk (4).

A hízósejtekkel kapcsolatban még egy vonatkozásra fel szeretnénk hívni a figyelmet: a hízósejtek alkalikus protease tartalma képes a thyreoglobulin hydrolysisára (57), így a kiszabaduló enzim a thyreoglobulin extracelluláris hydrolysisét fokozza (50).

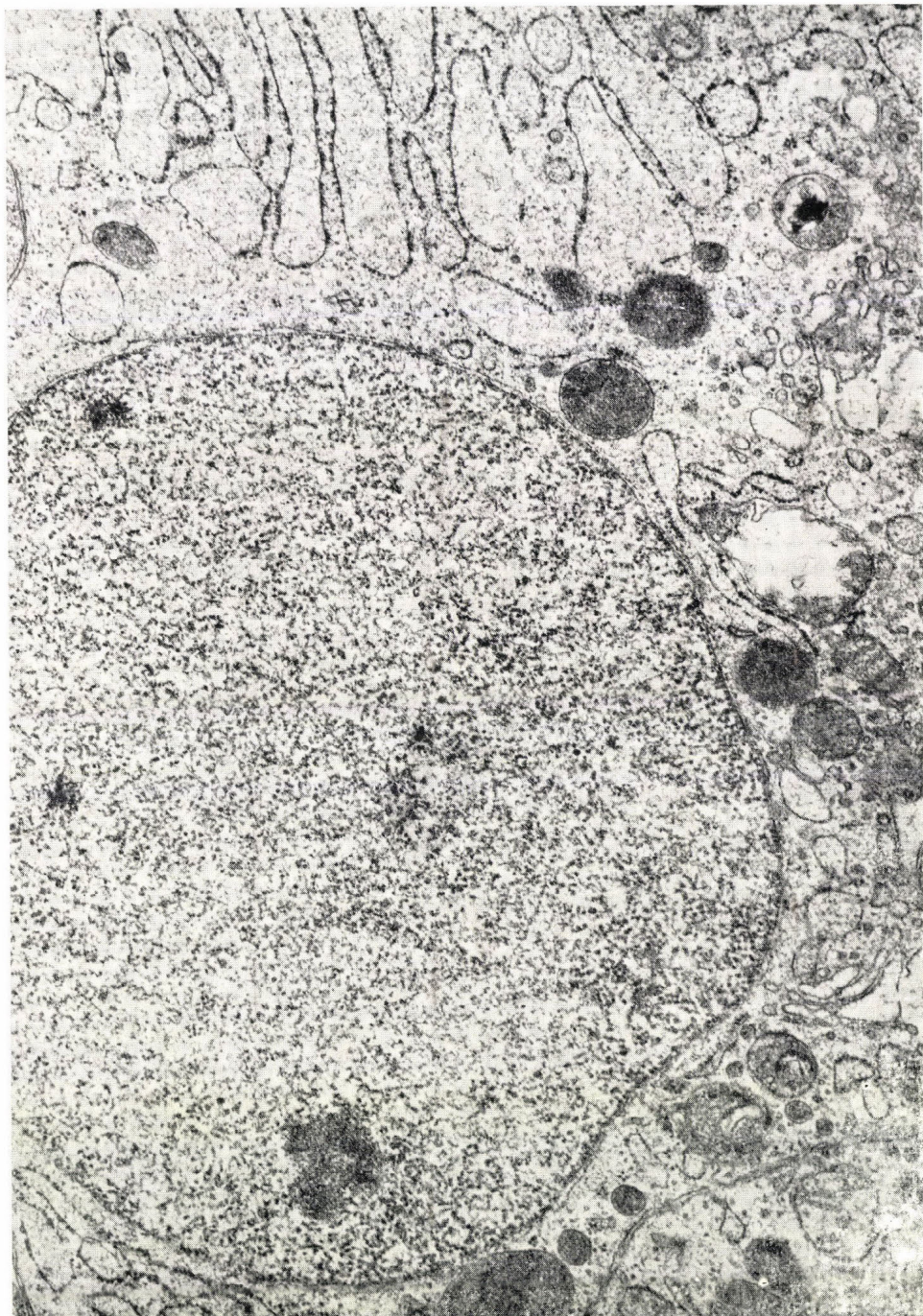
2. A TSH hatás néhány speciális kérdése

a) A TSH mint génaktivátor

A TSH-nak a follicularis sejtek cytoplazmájában lezajló jelenségekre kifejtett hatását többen leírták (24, 35): a hormon hatására a sejtek apikális felszínéről pseudopodiumok nyúlnak a colloidba, bekövetkezik az endocytosis, nő a szabad riboszómák száma, és az endoplazmás reticulum ciszternái kitágulnak. Ugyanakkor kevés szó esik a TSH-nak a follicularis sejtek magjának ultrastruktúrájára kifejtett hatásáról. Feltehető, hogy a TSH nemcsak a hormon release-t fokozza, hanem megindítja az elvesztett hormon resynthesisét is, ez pedig a magstruktúra változását tételezi fel.

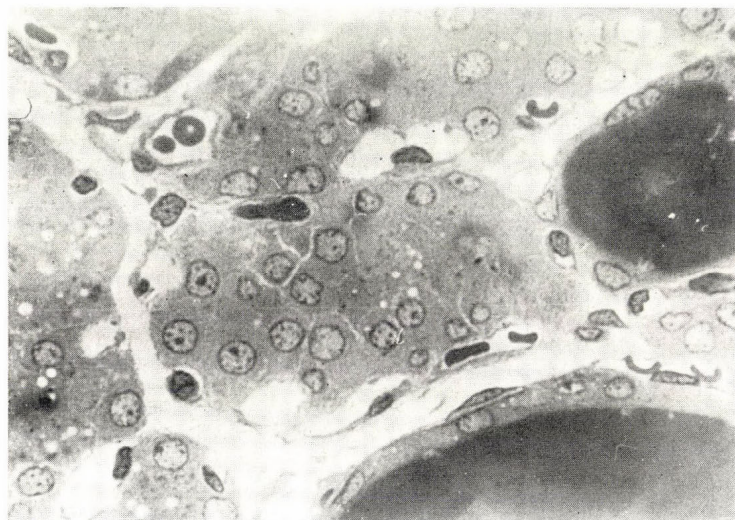
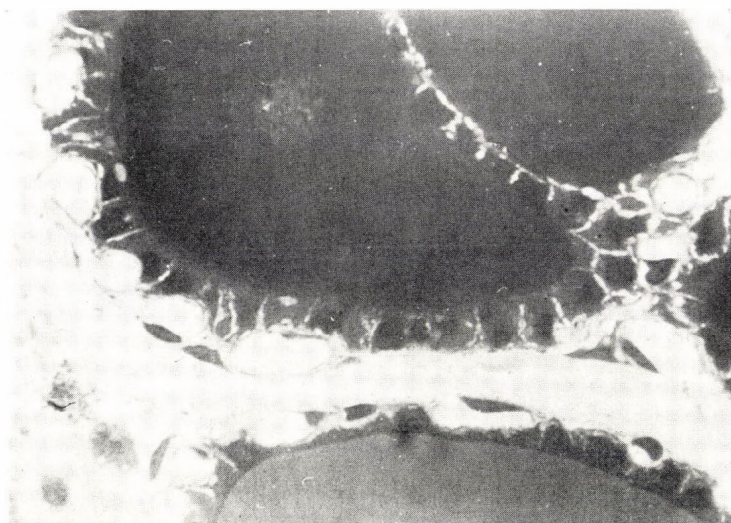
Saját kísérleteinkben a TSH hatását vizsgáltuk a follicularis sejtek magjainak elektronmikroszkópos képére patkányban. Már tíz perccel a TSH iv. beadását követően a magok euchromatinizációja megkezdődik és harminc perc múlva igen kifejezetté válik (10. ábra). A nyugalomban levő follicularis sejtek erősen heterochromatikus és polygonalis magja felvilágosodik, átmérője megnő és kerekké lesz. A perinukleáris rés és a magpórusok kiszélesednek. A sejtekben a hyperaktivitás egyéb jelei (tágult ER cysternák, a Golgi kiterjedésének növekedése) is láthatók. A magban észlelt elváltozásokat az aktivitás jeleként kell értékelnünk (5). Littau és mtársai. (42, 43) megállapították, hogy a lysin-gazdag hisztonok eltávolítása a magból fokozza az RNS synthesisét. Kézenfekvőnek látszik, hogy a mag aktiválásakor szabad hisztonok keletkeznek (65), ebben az esetben ezek Török és Kovács módszerével (65) kimutathatók. Valóban, a szabad hiszton mennyiségét emelkedettnek találtuk 30 perccel a TSH beadását követően (11. ábra). Valószínű, hogy az első lépésben a TSH a DNS despiralizációját okozza, majd felszabadulnak a DNS-hiszton sókötések. Az előbbi megjelenési formája lenne az euchromatinizáció, az utóbbié a szabad hisztonok megjelenése. Jelenleg nem tudunk még választ adni arra a kérdésre, hogy a TSH magaktiváló hatása milyen módon valósulhat meg. Elképzelhető, hogy egy indirekt hatásról van szó, mely úgy jön létre, hogy a hormonok kiürülése jelent ingert a mag aktiválódása számára. A másik lehetőség, hogy a TSH közvetlenül — cAMP mediációval — fejt ki aktiváló hatását a magra. Ez annál inkább elképzelhető, mivel úgy látszik, hogy a TSH morfogenetikus hatású, és mint ilyen kifejezettebben érvényesül hatása a magokon (16).

A fentiekkel kapcsolatosak emberi anyagokon tett megfigyeléseink (6). Már említettük, hogy a hyperfunkciós adenomák valószínűleg a TSH termelés-től függetlenül funkcionálnak. Néhány emberi pajzsmirigy toxikus adenomáját és az azt körülvevő épnek tűnő terület magjait hasonlítottuk össze. Az adenoma területén levő follicularis sejtek minden vonatkozásban hyperaktívak voltak, magjukat erősen euchromatikusnak találtuk. Ezek a magok megjelenésükben igen hasonlóak voltak a TSH-val kezelt follicularis sejtek magjaihoz (12. ábra). A környező épnek látszó terület sejtjeinek EM képén nem láttunk elváltozást, magjuk erősen heterochromaticus volt (13. ábra). A fenti kísérletet szabad hiszton reakcióval egészítettük ki: az adenoma területén igen erős reakciót kaptunk, míg a többi terület — bár normál kontrollnak nem tekinthető — csekély intenzitású reakciót adott (14. ábra). A frissen kivett pajzsmirigy darabokat fél óráig TSH-val inkubálva a különbségek a magokban és a plasmában is eltűntek. Ez utóbbi megfigyelést úgy értékeljük, hogy az adenomában TSH reguláció nélkül termelődő hormonok a feedback révén visszaszorít-



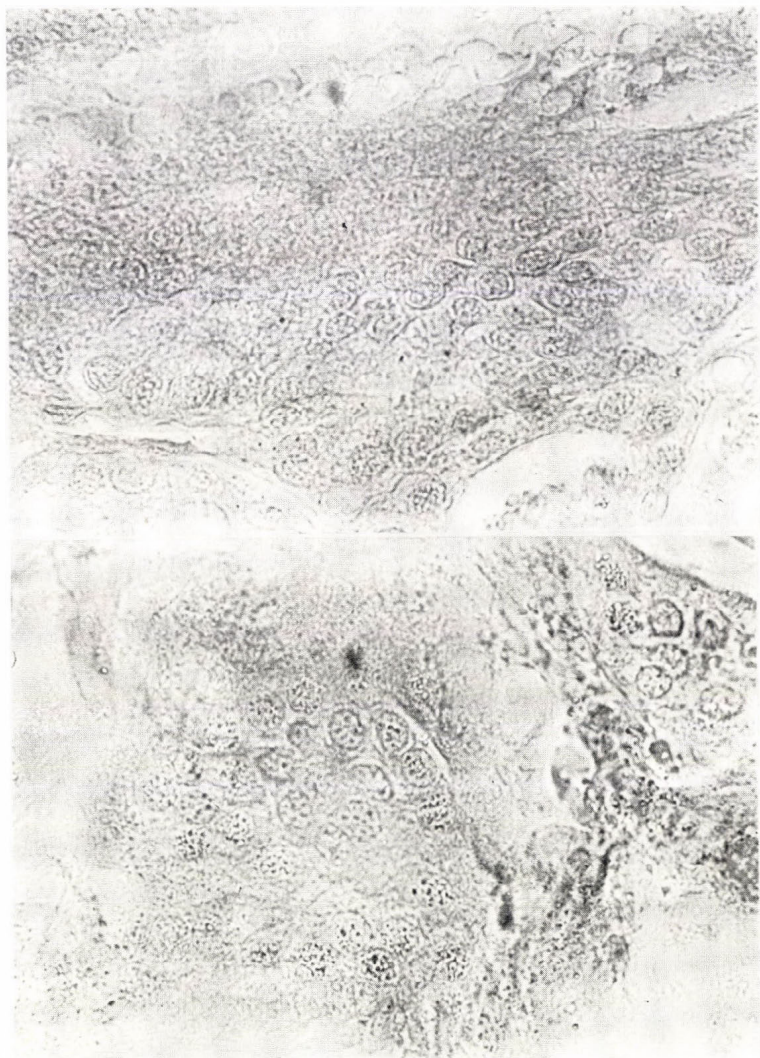
9. ábra: Az intrathyreoideális hisztamin injectio hatása a follicularis sejtek ultrastruktúrájára.
Hyperaktív mag, teljes euchromatinizatio. Nagyítás: 20 000 ×

Fig. 9. The effect of intrathyroidal histamin injection on the ultrastructure of follicular cells.
Hyperactive nucleus, complete euchromatinization. Magnification: 20 000 ×



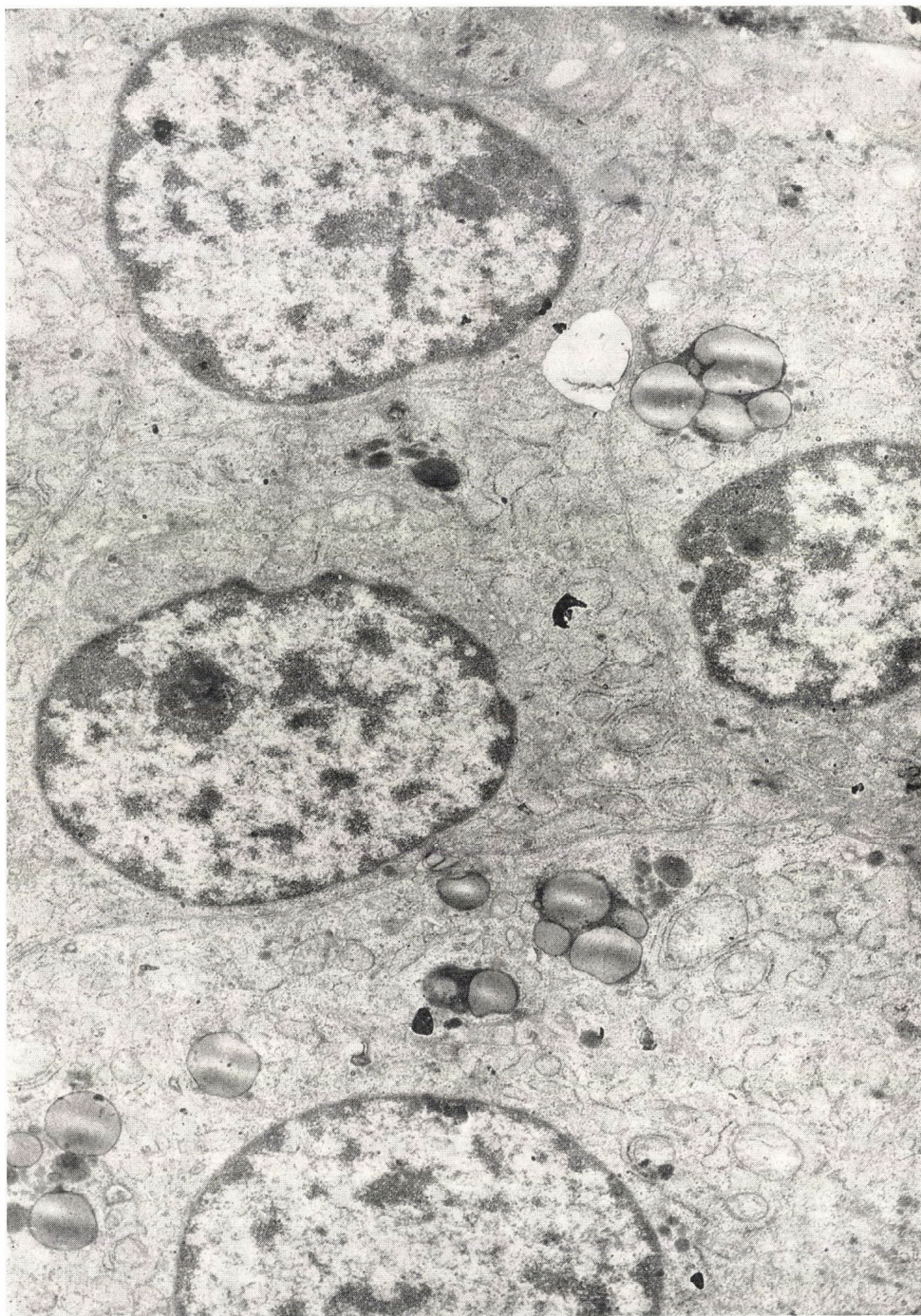
10. ábra: A TSH hatása a magokra. Félvékony metszet, toluidinkék festék a) normál, b) TSH kezelést követő 30. percben. Nagyítás: $280\times$

Fig. 10. The TSH effect on nuclei. Semi-thin section, toluidine blue stain a) normal, b) 30 minutes following TSH treatment. Magnification: $280\times$



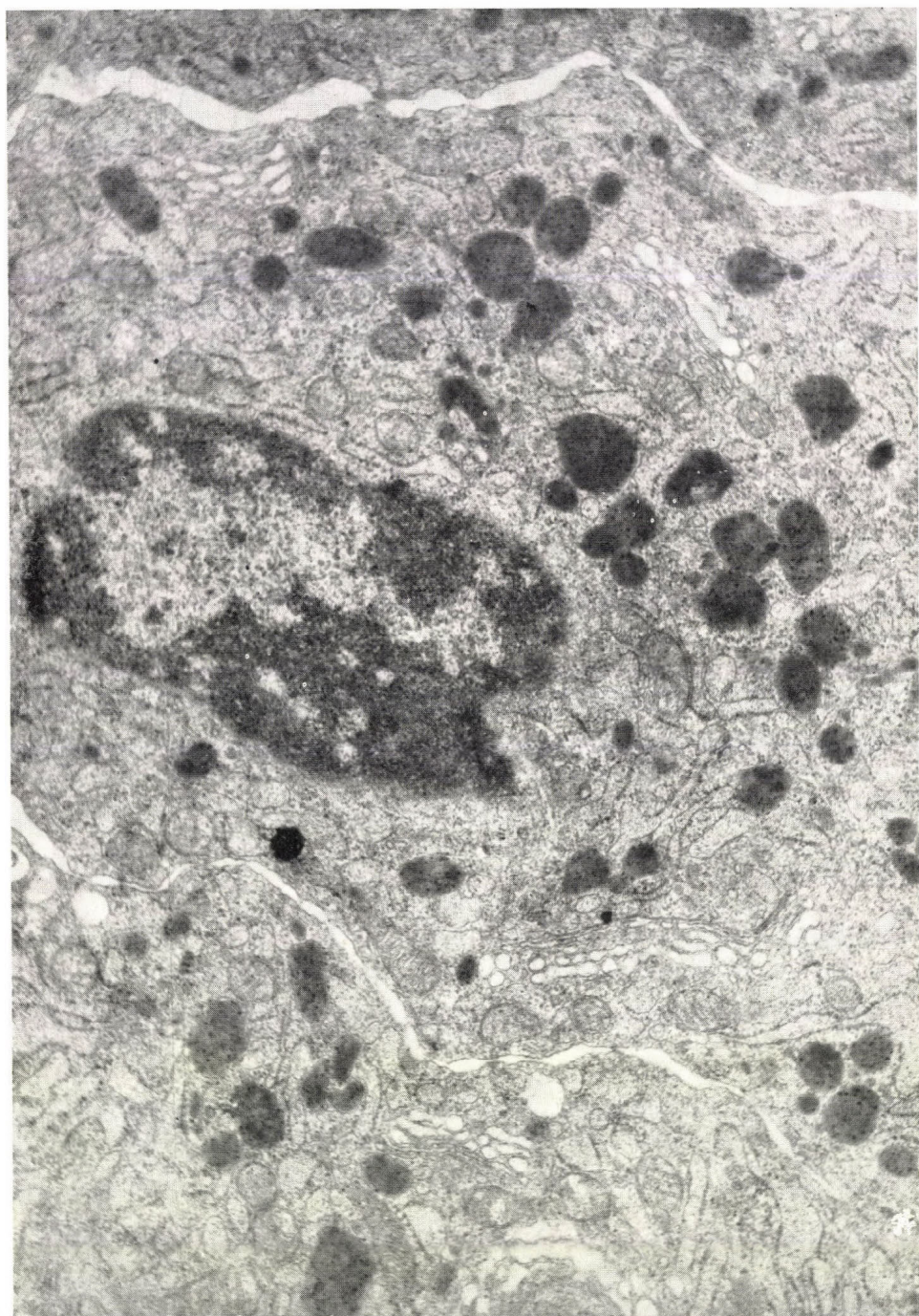
11. ábra: A TSH kezelés hatása a mag szabad hiszton tartalmára. a) normál, b) TSH kezelést követő 30. perc. Nagyítás: 280 ×

Fig. 11. The effect of TSH treatment on the free histone content of the nucleus a) normal, b) 30 min following TSH treatment. Magnification: 280 ×

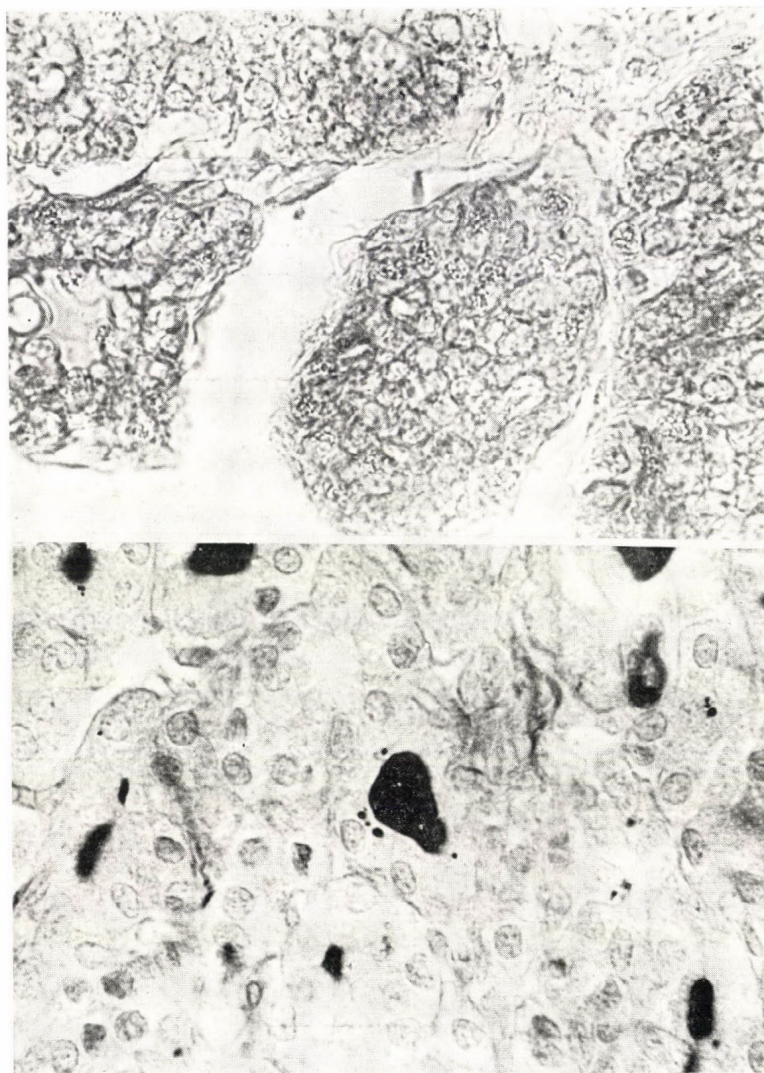


12. ábra: Az emberi pajzsmirigy-göbbsől készült EM felvétel. TSH hatásához hasonlóan erősen euchromatikus mag. Nagyítás: 9 800 ×

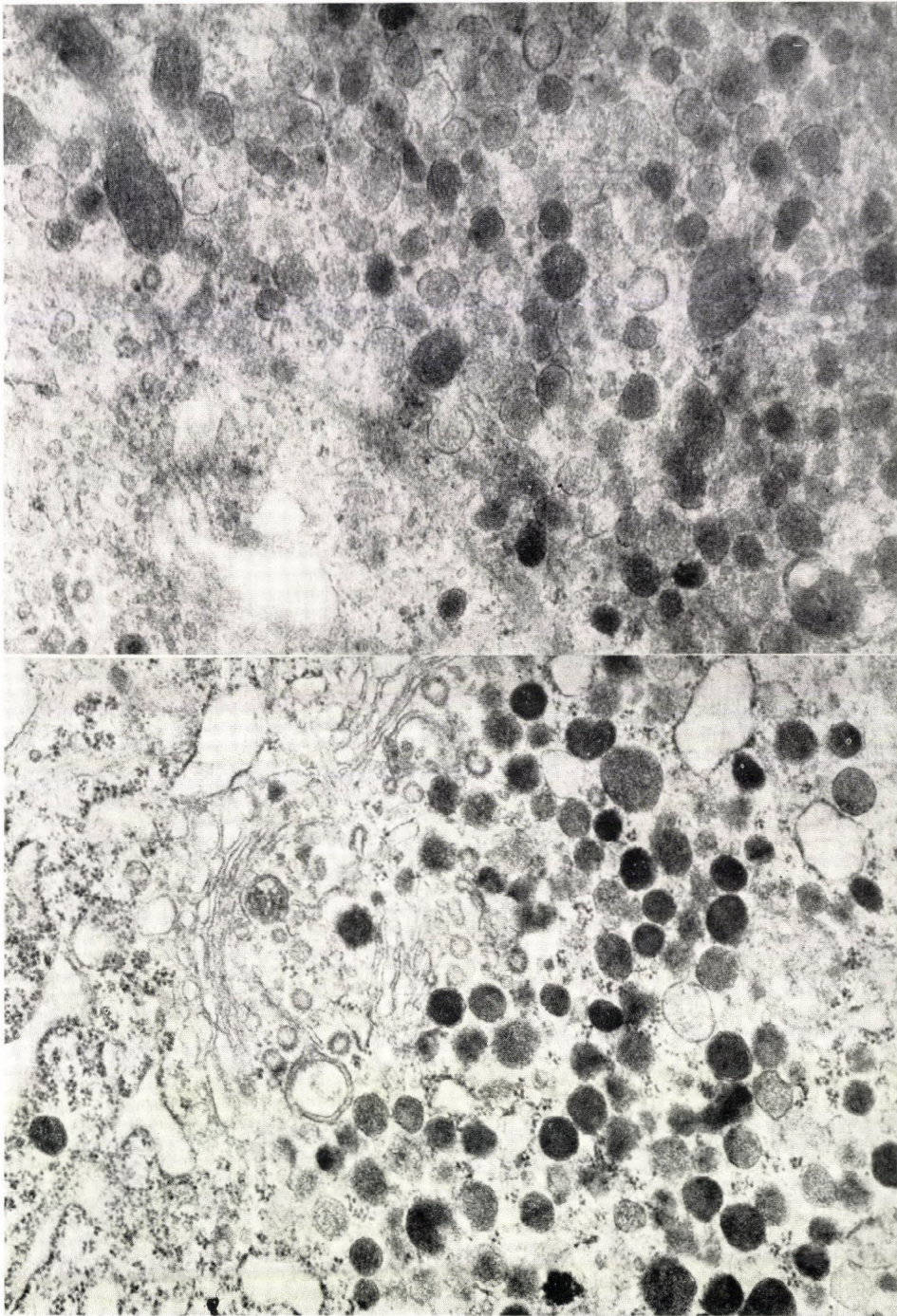
Fig. 12. EM picture of the human thyroid gland knot. Similarly to TSH it is strongly euchromatic nucleus. Magnification: 9 800 ×



13. ábra: A göbön kívüli területen a mag heterochromatikus. Nagyítás: 9 800 ×
Fig. 13. In the area around the knot the nucleus is heterochromatic. Magnification: 9 800 ×



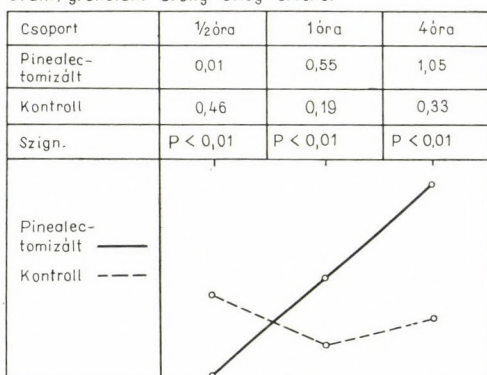
14. ábra: Szabad hiszton reakció a) a göb és b) a göb melletti területből. Nagyítás: 280×
 Fig. 14. Free histon reaction a) in the knot, b) in the normal area. Magnification: 280×



15. ábra: Az epiphysectomia hatása a C sejtek ultrastruktúrájára. a) normál, b) epiphysectomizált. Nagyítás: 18 000 $\times$

Fig. 15. The effect of pinealectomy on the ultrastructure of C cells a) normal, b) pinealectomized. Magnification: 18 000 $\times$

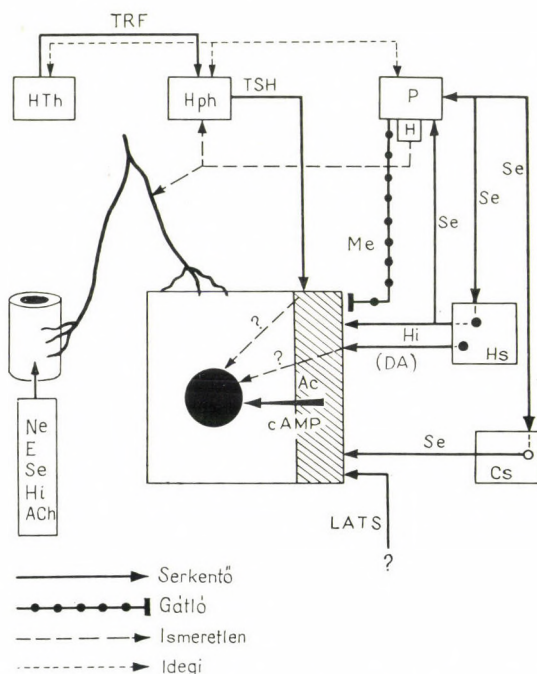
Grain/granulum arány átlag értékei



16. ábra: Az epiphysectomia hatása a hízósejtek serotonin felvételére patkány pajzsmirigyben.

A diagrammon látható, hogy a serotonin felvételben jelentős különbségek vannak

Fig. 16. The effect of pinealectomy on the serotonin uptake by mast cells in the thyroid of the rat. It can be seen on the diagram that there are significant differences in the serotonin uptake



17. ábra: A dolgozatban leírt összefüggések sémás ábrázolása. HTh = hypothalamus, Hph = hypophysis, TRH = thyreotrophormon releasing faktor, TSH = thyreoida stimuláló hormon, P = corpus pineale, H = habenula, Me = melatonin, Se = serotonin, NE = norepinephrin, E = epinephrin, Hi = histamin, Ach = acetylcholin, Hs = hízósejt, Cs = C sejt, DA = dopamin, cAMP = ciklikus adenosin monophosphat

Fig. 17. The schematic description of the relationships in the paper. HTh = hypothalamus, Hph = hypophysis, TRH = thyreotrophormon releasing faktor, TSH = thyreoida stimuláló hormon, P = pineal body, H = habenular organ, M = melatonin, Se = serotonin, NE = norepinephrine, E = epinephrine, H = histamine, Ach = acetylcholine, Hs = mast cells, Cs = C-cells, DA = dopamine, cAMP = cyclic AMP

ják a TSH termelést és tulajdonképpen egy T_3+T_4 block jön létre, mely az előzőekben említett „basal condition”-t jelenti. Tenyészetben a TSH a follicularis sejtek folliculusokká való rendeződését is elősegíti (39), melyet emberi anyagon mi is megfigyeltünk.

b) A TSH mint biogén amin liberátor

Ezt a kérdést már érintettük az előző fejezetben. Itt csak arra térnénk ki, hogy egyes szerzők (29) szerint a TSH hatására létrejövő amin release nem okoz a hízósejtekben ultrastrukturális változásokat. Magunk észleltünk a hízósejtekben degranulációs jelenségeket a TSH adását követően.

3. *A corpus pineale hatása a pajzsmirigy funkciójára*

A pajzsmirigy és a corpus pineale összefüggéseivel több szerző foglalkozott. Baschieri és mtsai (9) szerint 150 $\mu\text{g}/\text{die}$ melatonin adására megváltozik a patkány pajzsmirigyének morphologiai képe és jódfelvétele (53). Pinealectomia egérben növelte a pajzsmirigy súlyát (36). Néhány újabb adat hasonló hatásról számol be: pinealectomia növeli a TSR-t (thyroid hormone secretion rate), a melatonin pedig csökkenti azt (64). Hasonló eredményre jutottunk, a fentieket kiegészítve a serotonin hatásának vizsgálatával a ^{125}I felvételre (23). Indirekt bizonyítékokat is felhoznak a két szerv kapcsolatára. Az RNS/DNS viszony analysise szerint a melatonin gátló hatású és goitrogen (25). Ugyancsak indirekt bizonyíték, hogy a pinealectomia significánsan növelte a ^3H tyrosin felvételét az izotóp beadását követő órában (22).

A fentiekből kitűnik, hogy a corpus pinealenak közvetlen irányító szerepe van a pajzsmirigy follicularis sejtjeire, mely irányító hatás valószínűleg az egyetlen bizonyíthatóan pinealis hormonon, a melatoninon keresztül valósul meg. Ez a hatás gátló jellegű, ahogy arra egyikünk már korábban rámutatott (16), és a pajzsmirigy ősbibb regulációját jelenti. A pinealectomia ennek a gátló hatásnak a megszűnését idézi elő.

A corpus pineale hatása azonban valószínűleg nem csak közvetlenül érvényesül a pajzsmirigy sejtjein. Korábbi vizsgálatainkban megállapítottuk, hogy a pajzsmirigy C sejtjeiben funkció fokozódásra utaló ultrastrukturális változások, sőt számuk növekedése figyelhető meg pinealectomia után (18) (5. ábra). Ugyancsak kimutattuk, a serotonin felvételének megváltozását a pajzsmirigy hízósejtjeiben epiphysectomia után (19) (16. ábra). Az első fejezetben leírtak szerint éppen ez a két sejtípus vesz részt a follicularis sejtek regulációjában szerepet játszó biogén aminok tárolásában, illetve praecursoraiból való előállításában. Feltehető a corpus pineale ilyen irányú reguláló hatása is. Nem hagyható figyelmen kívül az a megfigyelésünk sem, amely szerint pinealectomia után a serotonin szintjét néhány szervben emelkedettnek találtuk (7). Talán az így emelkedett serotonin szint is szerepet játszhat a funkció fokozásában.

Az epiphysealis regulációval kapcsolatban érdemes discutálni a habenularis magok szerepét is az anatómiai közelség miatt. Mess (52) több közleményben foglalkozott a habenularis laesióknak pajzsmirigyet aktiváló hatásával, illetve az ún. sensitizing device-szal, mely szerint az aktiválódás ellenére a laesio után a TSH-pajzsmirigy rendszer érzékenysége a thyroxin szinttel szemben csökken. Ezt a megfigyelést Bogdanov megerősítette (11). A hatás tehát sok tekintetben hasonló az epithalamus egy másik régiójának, az epi-

physisnek az eltávolítása után észlelt elváltozásokhoz. Hogy mégis két különböző rendszerről van szó, arra két tény utal: 1. az epiphysis hormonja, a melatonin, az epiphysectomia pajzsmirigy hatását kivédi, 2. a pajzsmirigy eltávolítása a habenularis magok átmérőjének megnövekedését eredményezi, tehát közvetlen hatással van rá.

Összefoglalás

Szerzők a pajzsmirigy szabályozásának néhány kérdését vetik fel.

Irodalmi adatok és saját kísérleteik alapján tárgyalják a biogén aminoknak a pajzsmirigy különböző struktúráiban való előfordulását. Az idegvégződésekben E, NE, ill. ACh. található. Rágcsálók hízósejtjeiben Hi és Se van. Bizonyos fajok hízósejtjei Se helyett DA-t tartalmaznak. A biogén aminok másik forrása a pajzsmirigyben a C sejt. Ez a legtöbb fajban Se-t tartalmaz. Saját autoradiográfiás kísérleteik szerint patkány pajzsmirigy hízósejtjei csak szerotonint képesek felvenni.

A biogén aminok (Se, DA, E, NE, de nem a Hi) irodalmi adatok szerint a pajzsmirigy működését fokozzák. A hízósejtek Polimyxin B-vel kiváltott degranulációja után a szerzők jellegzetes elváltozásokat találtak a pajzsmirigy follicularis sejtjeiben is. Ezeket a hízósejtekből lokálisan nagy koncentrációban felszabaduló aminoknak (Se, Hi) tulajdonítják. A pajzsmirigybe közvetlenül beadott kis mennyiségű Se a PoB hatásához hasonló elváltozásokat hoz létre, míg a Hi a magokat aktiválja. Az utóbbi magyarázatára felvetik a Hi-nak a DNS-hez való kötődését és a hisztonoknak a DNS-ről való leszorítását.

A TSH stimuláló hatása részben a hízósejt aminjainak felszabadítása révén, részben közvetlenül valósul meg. Ez utóbbi hatást vizsgálva megállapítják, hogy a TSH erősen euchromatinizálja a magokat és hisztonokat tesz szabaddá.

A corpus pineale befolyást gyakorol a pajzsmirigy működésére. Ez a gátló jellegű hatás részben a melatoninon keresztül valósul meg. Más részről a corpus pineale — szerzők vizsgálatai szerint — befolyást gyakorol a pajzsmirigy két biogén amint tartalmazó struktúrájára, a C sejtekre és hízósejtekre. Ez a hatás valószínűleg Se mediációjú, mint azt már korábban felvetették. Tekintetbe véve a biogén aminok szerepét, kézenfekvőnek látszik a corpus pineale-nak a biogén amint tartalmazó struktúrákon keresztül megvalósuló szabályozó szerepe is.

A fentiek alapján egy többszörösen összefüggő rendszer körvonalai bontakoznak ki (17.ábra), melyben mediáló anyagként biogén aminok (Se, Hi, DA, NE) szerepelnek. Ezek az anyagok a pajzsmirigyben levő hízósejtekben és a C sejtekben találhatók. A rendszer központja valószínűleg a corpus pineale, amelyben viszont nagy mennyiségben található szerotonin, illetve melatonin. Az utóbbi anyagra nézve szinte kizárólagos előfordulási helynek tekinthető. A hypothalamo-hypophysealis, ill. habenularis szabályozás és a pinealis szabályozás között részben idegi, részben humoralis kapcsolat van.

Szerzők saját emberi anyagukban a hízósejtek jelenlétét nem tudják megerősíteni, mely tény megkérdőjelezi a fenti rendszer emberre való alkalmazhatóságát. Rámutatnak azonban az analógiák hasznára és fontosságára a humán vonatkozások felderítésében.

IRODALOM

1. ACKERMAN, N. B., ARONS, W. L. (1958): The effect of epinephrine and norepinephrine on the acute thyroid release of thyroid hormones. *Endocrinology* **62**, 723–737.
2. BARÁTH P.: Some electron and light microscopic observations on the surgically extirpated goitrous human thyroid. *Virchows Archiv. Közlésre leadva.*
3. BARÁTH P., CSABA G.: Differences in the amine precursor uptake of the rat and human thyroid gland. *Acta. Biol. Acad. Sci. hung. Közlésre leadva.*
4. BARÁTH P., MINÁROVITS J.: The effect of Polymyxin B induced destruction of the mast cells on the thyroid structure. *Res. Exp. Med. Közlésre leadva.*
5. BARÁTH P., TÖRÖK L. J.: The effect of TSH on nuclei of the thyroid follicular cells. An electronmicroscopic and histochemical study. *Cytobiologie. Közlésre leadva.*
6. BARÁTH P., TÖRÖK L. J.: Some observations on the nuclear activity of human thyroid adenomatous cells. *J. Exp. Path. Közlésre leadva.*
7. BARÁTH P., CSABA G. (1974): Histological changes in the lung, thymus and adrenal two years after pinealectomy. *Acta biol. Acad. Sci. hung.* **25**, 123–125.
8. BARTOLINI, G., BERTI, P. (1963): La mastzellen nella tiroide del feto e del neonato. *Riv. Anat. Pat. Oncol.* **23**, 51–56.
9. BASCHIERI, L., DELUCA, F., CRAMARONA, L., DEMARTINO, C., OLIVERIO, A., NEGRI, M. (1963): Modification of thyroid activity by melatonin. *Experientia* **19**, 15–17.
10. BLOMQUIST, H., E. (1956): Kann eine Anhängung Mastzellen im Grenzgebiet der Schilddrüsenadenome beobachtet werden? *Acta Path. Microbiol. Scand.* **39**, 313–319.
11. BOGDANOVE, E. M. (1962): Regulation of TSH secretion. *Fed. Proc.* **21**, 623–627.
12. BREWSTER, W. R., ISAACS, J. P., OSGOOD, P. F., KING, I. L. (1956): Hemodynamic and metabolic interrelationships in activity of epinephrine, norepinephrine and thyroid hormones. *Circulation* **13**, 1–20.
13. BROWN, J., MUNRO, D. S. (1967): A new in vitro assay for thyroid stimulating hormone. *J. Endocr.* **38**, 439–449.
14. CLAYTON, J. A., SZEGO, C. M. (1967): Depletion of rat thyroid serotonin accompanied by increased blood flow as an acute response to thyroid-stimulating hormone. *Endocrinology* **80**, 689–698.
15. CLAYTON, J. A., MASSNKA, D. T. (1968): TSH induced mobilization of serotonin from perivascular mast cells in the rat thyroid. *Endocrinology* **83**, 263–271.
16. CSABA G. (1974): Az endocrinologia perifériája. *Biológia.* **22**, 3–16.
17. CSABA G., BARÁTH P. (1973): Tritiated 5-hydroxytryptamine uptake of the mast cells in the rat thyroid gland. *Neuroendocrinology* **12**, 67–70.
18. CSABA, G., BARÁTH P. (1974): The effect of epiphysectomy on the rat parafollicular cells. *Acta. Anat.* **88**, 137–146.
19. CSABA, G., BARÁTH P. (1974): Effect of pinealectomy on the ³H-5-HT uptake of mast cells of the thyroid gland of rat. *Acta Anat.* **89**, 442–451.
20. CSABA G., BARÁTH P.: An attempt for verification of the heterogeneity of the mast cells population on amine precursor uptake. *Acta biol. Acad. Sci. hung. Közlés alatt.*
21. CSABA G., BARÁTH P.: ³H-uridine incorporation by mast cells situated in different organs. *Acta biol. Acad. Sci. hung. Közlés alatt.*
22. CSABA G., NAGY S. U. (1973): The regulatory role of pineal gland on the thyroid gland, adrenal medulla and the islets of Langerhans. *Acta biol. med. Germ.* **31**, 617–619.
23. CSABA G., NAGY S. U. (1974): The control function of biogenic amines in regulating the thyroid gland. *Acta biol. med. Germ.* **33**, 241–244.
24. DUMOND, J. E., WILLEMS, C., SANDE, VAN L., NÉVE, P. (1973): Regulation of the release of thyroid hormones: role of cyclic AMP. *Ann. New York. Acad. Sci.* 291–317.
25. DE FRONZO, R. A., ROTH, W. D. (1972): Evidence for the existence of a pineal-thyroid axis. *Acta Endocr. (Kbh)* **70**, 31–42.
26. ERICSON, L. E. (1970): Subcellular localization of 5-hydroxytryptamine in the parafollicular cells of the mouse thyroid gland. An autoradiographic study. *J. Ultrastruct. Res.* **31**, 162–177.
27. ERICSON, L. E. (1972): Quantitative electronmicroscopic autoradiography on the mouse thyroid gland after administration of ³H-l-DOPA. *Z. Zellforsch.* **126**, 182–192.
28. ERICSON, L. E., MELANDER, A., OWMAN, CH., SUNDLER, F. (1970): Endocytosis of thyroglobuline and release of thyroid hormone by catecholamines and 5-hydroxytryptamine. *Endocrinology* **87**, 915–923.
29. ERICSON, L. E., HÅKANSON, R., MELANDER, A., OWMAN, CH., SUNDLER, F. (1972): TSH reduced release of 5-HT and histamine from thyroid mast cells in the rat. *Endocrinology* **90**, 795–801.

30. FALCONER, I. R. (1967): The effect of adrenaline and noradrenaline on hormone secretion and blood flow from the thyroid vein in sheep with exteriorized thyroids. *J. Physiol.* **188**, 425—434.
31. GERSHON, M. D., BELSHAW, B. E., NUNEZ, E. A. (1971): Biochemical, histochemical and ultrastructural studies of thyroid serotonin, parafollicular and follicular cells during development in the dog. *J. Anat.* **132**, 5—19.
32. GRAMON, H. T., WHEELWRIGHT, F., LENZ, M. A., PARIS, H. H. (1955): Distribution of histamine among leucocytes and platelets. *Blood*, **10**, 467—470.
33. HARISON, T. S. (1964): Adrenal medullary and thyroid relationships. *Physiol. Rev.* **44**, 161—185.
34. HÉLÈNE, C., MONTENAY—GERESTIER, T., DIMICOLI, J. L. (1971): Interaction of tyrosine on tyramine with nucleic acids on their components. Fluorescence, nuclear magnetic resonance and circular dichroism studies. *BBA* **254**, 349—365.
35. HERMAN, L. (1960): An electron microscope study of the salamander thyroid during hormonal stimulation. *J. Biophys. Biochem. Cytol.* **7**, 143—150.
36. HOUSSAY, A. B., PAZO, J. H., EPPER, C. E. (1966): Effect of the pineal gland upon hair cycles in mice. *J. Invest. Dermatol.* **47**, 230—234.
37. JAIM-ETCHEVERY, G., ZIEHER, L. M. (1968): Cytochemical localization of monoamine stores in sheep thyroid gland at the electron microscope level. *Experientia* **24**, 593—595.
38. JANES, J., McDONALD, J. R. (1948): Mast cells. Their distribution in various human tissues. *Arch. Path.* **45**, 622—630.
39. KEROV, P. R., LONG, P. J., CHAIKOFF, J. L. (1964): In vitro effects of thyrotropin hormone. I. On the pattern of organization of monolayer cultures of isolated sheep thyroid gland cells. *Endocrinology* **74**, 170—179.
40. LEAK, D.: The thyroid and the autonomic nervous system. Heineman, London, 1970.
41. LITTAU, V. C., ALLFREY V. G., FREMTER, J. H., MIRSKY, A. E. (1964): Active and inactive regions of nuclear chromatin as revealed by electron microscope autoradiography. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.* **52**, 93—100.
42. LITTAU, V. C., BURDICK, C. J., ALLFREY, V. G., MIRSKY, A. E. (1965): The role of histones in the maintenance of chromatin structure. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.* **54**, 1204—1212.
43. MAAYAN, M. L., MILLER, S. L., INGBAR, S. H. (1970): Effect of serotonin on iodide and intermediary metabolism in isolated thyroid cells. *Endocrinology* **87**, 588—595.
44. MELANDER, A. (1969): Amines and mouse thyroid activity. A thyroid stimulating effect of 5-hydroxytryptamine and dopamine. *Acta Endocr.* **62**, 565—576.
45. MELANDER, A. (1970): Amines and mouse thyroid activity: Release of thyroid hormone by catecholamines and indoleamines and its inhibition by adren-energetic blocking drugs. *Acta endocr.* **65**, 371—384.
46. MELANDER, A. (1971): Thyroid hormone secretion. Its regulation by intrathyroidal amines. *Acta physiol. scand. Suppl.* **370**, 1—31.
47. MELANDER, A., SUNDLER, F. (1972): Interaction between catecholamines, 5-hydroxytryptamine and TSH on the secretion of thyroid hormone. *Endocrinology* **90**, 188—193.
48. MELANDER, A., OWMAN, CH., SUNDLER, F. (1971): TSH-induced appearance and stimulation of amine-containing mast cells in the mouse thyroid. *Endocrinology* **89**, 528—533.
49. MELANDER, A., SUNDLER, F. (1973): Appearance of amine-containing mast cells in the mouse thyroid induced by the human long-acting thyroid stimulator (LATS). *Endocrinology* **92**, 1362—1366.
50. MELANDER, A., SUNDLER, F. (1972): Significance of thyroid mast cells in thyroid hormone secretion. *Endocrinology* **90**, 802—807.
51. MELANDER, A., SUNDLER, F., WESTGREN, M. (1973): Intrathyroidal amines and the synthesis of thyroid hormone. *Endocrinology*, **90**, 193—200.
52. MESS B. (1967): The thyroid-regulating habenular mechanism and the thyrotrophic area of the anterior hypothalamus. *Acta biol. Acad. biol. Acad. Sci. hung.* **18**, 129—134.
53. NARANG, G. D., SINGH, D. V., TURNER, C. W. (1967): Effect of melatonin on thyroid hormone secretion rate feed consumption of female rats. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* **125**, 184—188.
54. OWMAN, CH., SUNDLER, F.: Indole metabolism in thyroid C cells of the mouse. Effect of thyrocalcitonin and thiouracil. In: *Calcitonin. Proceeding of the symposium, on thyro calcitonin and C cells* ed. S. Taylor. Heinemann, London, 1968. 110—121.
55. PARROT, J. R., WEST, G. (1957): 5-hydroxytryptamine and tissue mast cells. *J. Physiol. (London)* **137**, 169—178.
56. PASTAN, I., WOLHMAN, S. H. (1967): Colloid droplet formation in dog thyroid in vitro. Induction by dibutyryl cyclic-AMP. *J. Cell Biol.* **35**, 262—266.

57. PASTAN, I., ALMQUIST, S. (1966): Localization of rat thyroid alkaline protease to mast cells. *Endocrinology* **78**, 361—366.
58. PEARSE, A. G. E. (1969): The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone producing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implication of the concept. *J. Histochem. Cytochem.* **17**, 303—313.
59. SELYE, H.: The mast cell. (Butterworths, Washington, 1965)
60. SÖDERBERG, U. (1958): Short term reactions in the thyroid gland. *Acta physiol. scand.* **42**, Suppl. 147—154.
61. SÖDERBERG, U. (1959): Temporal characteristics of thyroid activity. *Physiol. Rev.* **39**, 777—810.
62. SZÁNTÓ L., REVICZKY A. L., GRYNAEUS, T. (1966): Effect of serotonin (5-hydroxytryptamine) on thyroid activity in albino rats. *Acta physiol. Acad. Sci. hung.* **29**, 183—194.
63. SUGIYAMA, S.: The embryology of the human thyroid gland including ultimobranchial body and others related. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. New York. 1971.
64. SINGH, D. V., TURNER, C. W. (1972): Effect of melatonin upon thyroid hormone secretion rate in femal hamsters and male rats. *Acta Endocrinol. (Kbh.)* **69**, 35—40.
65. TÖRÖK, L. J., KOVÁCS L. (1970): Foszfornolibdén-sav-benzidin módszer szabad hisztonok kimutatására. *Biológiai Közlemények* **18**, 3—13.
66. NUNEZ, E. A., GERSHON, M. D. (1973): Species differences in mast cells of the thyroid gland. *Endocrinology* **92**, 152—159.
67. WALDSTEIN, S. S. (1966): Thyroid catecholamine interrelations. *Ann. Rev. Med.* **17**, 123—132.

SEVERAL NEW ASPECTS OF THYROID REGULATION

P. Baráth and G. Csaba

Department of Biology, Semmelweis University of Medicine, Budapest

Several aspects of thyroid regulation are dealt with here.

On the basis of the data of the literature and our own experiments the biogenic amines are discussed with respect to their occurrence in different structures of the thyroid gland. They can be found in nerve endings E, NE, and ACh. In the mast cells of rodents Hi and Se are present.

Instead of Se, DA is contained in the mast cells of certain species. The source of biogenic amines in the thyroid gland is the C cell. This in most species contains Se. According to our own radioautographic experiments the thyroid mast cells of rats is only capable of serotonin uptake.

The biogenic amines (SE, DA, E, NE but not Hi) according to the data of the literature increase the thyroid activity. After deglutination of mast cells discharged by Polymyxin B, the authors found characteristic changes in the follicular cells of the thyroid. These are considered to be amines liberated (Se, Hi) in high concentration locally from mast cells. The small amount of Se added to the thyroid directly causes changes similar to the PoB effect while the Hi activates the nuclei. To explain the latter Hi is to be connected to DNA and the histones are restricted from DNS.

The stimulating effect of THS comes about partly directly. Examining the latter effect it was established that TSH strongly euchromatinizes the nuclei and liberates histones.

The pineal body has an influence on the thyroid function. This inhibitory effect is partly realized through the melatonin. Otherwise the pineal body — according to the investigations of the authors has an effect on two thyroid structures containing two biogenic amines, on the C cells and the mast cells. This effect probably is of Se mediation as that was already taken up earlier. Considering the role of biogenic amines the regulating role of pineal body realized through the biogenic amines containing structure seems to be obvious.

On the basis of the above the outlines of a system connected in many ways emerges (Fig. 17) in which biogenic amines (Se, Hi, DA, NE) play a part as mediators. These materials may be found in the mast cells of the thyroid and in the C cells. The centre of the system probably is the pineal body in which however serotonin and melatonin can be found to a great extent. Considering the latter material it may be almost the only place of occurrence. Between the hypothalamo-hypophyseal and habenular and the pineal regulators there is partly a neural, partly a humoral relationship.

The authors in their own human materials found that the mast cells could not be increased which fact, questions the applicability of the above system to man. However they point out the use and importance of analogues in relation to research on humans.

A CORPUS PINEALE BEFOLYÁSA AZ ULTIMOBRANCHIÁLIS TESTRE CSIRKÉBEN (GALLUS DOMESTICUS)

U. NAGY ZSUZSANNA, WOHLMUTH EDIT és CSABA GYÖRGY
Simmelweis Orvostudományi Egyetem Biológiai Intézete, Budapest

Beérkezett: 1974. szeptember 3-án

Kulcsszavak: corpus pineale, ultimobranchiális test, C sejt, parathyreoidea, szabályozás

Míg a hypophysis elsősorban a steroid termelő mezodermális eredetű endocrin mirigyeket szabályozza, és mintegy kivételként — morphogenetikus jellege miatt — a pajzsmirigyet, addig az utóbbi évek vizsgálatai arra utalnak, hogy a corpus pineale az ecto-entodermális eredetű endocrin mirigyek regulátora (1, 3). A hypophysis egy pontos feedback alapján működő serkentő jellegű funkcióval rendelkezik, ezzel szemben a corpus pineale szabályozása gátló jellegű, mely alól kivételt csak akkor találunk, ha a célmirigyek ellentétes módon szabályoznak azonos funkciót: pl. a parathyreoidea és a C sejtek esetében, itt a corpus pineale a parathyreoidea funkcióját serkenti, és a parafolliculáris sejteket gátolja (2, 3, 6).

Az ultimobranchiális test ősi és meglehetősen differenciálatlan képlet. Az utóbbi években egyre jobban ismertté vált funkciója, amennyiben olyan állatokban, ahol az ontogenetikus fejlődés későbbi fázisaiban nem lehet fel, a pajzsmirigyhez kapcsolódik, és abban a C sejteket adja, míg olyan esetben, ahol felnőtt állatban is önállóan megtalálható, a C sejteknek megfelelő calcitonin termelő funkciót tölti be (5, 7). Ettől függetlenül struktúrája nem egységes, sejttípusai különbözőek, és a korábbi vizsgálatokból úgy tűnik, hogy a parafollicularis és parathyreoider sejtek egyaránt megtalálhatók benne (5, 8). Feltételezhető, hogy mint a többi branchiogén endocrin szervét, ennek működését is befolyásolja a corpus pineale, és ennek vizsgálata különösen érdekesnek tűnik, ha a szerv morfológiai és funkcionális kettősségét figyelembe vesszük.

Anyag és módszer

10 db naposcsibét (Pilch de Calb) pinealectomizáltunk, míg másik 10 állatban álműtétet hajtottunk végre. A műtét után 10 nap múlva, amikor 6—6 állat élt minden állat 35 μCi ^{75}Se -methionint (Amersham, fajl. akt.: 1 mCi(mg) és 100 μCi ^3H -lysint (Amersham, fajl. akt.: 28 Ci/gr) kapott intraperitoneálisan. Az izotópok beadása után egy órával kivettük az állatok thymusát és ultimobranchiális testjét. A szerveket súlyállandóságig szárítottuk, majd súlymérést végeztünk. Ezután 0,6 ml nKOH-t adtunk hozzá és 1^h-ig 80°-os vízfürdőben tartottuk, majd semlegesítettük 0,6 ml nHCl-al.

A ^{75}Se -methionin méréséhez minden mintából 0,5—0,5 ml-t mértünk ki. A mérést Siemens üreges mérőhelyen végeztük el (Typ: GS-DMZ/K 1028). A ^3H -lysine méréséhez minden mintából 0,1—0,1 ml-t mértünk ki Packard

küvetákba, majd 56°-on beszárítás után 0,2 ml Soluen oldatot és 10 ml szcintillációs oldatot mértünk hozzá.

A minták aktivitását Packard tricarb liquid szcintillációs spektrométerrel mértük (Typ: 3375).

Eredmények

A kísérletek eredményeit az 1. és 2. táblázatban foglaltuk össze.

Amint az 1. sz. táblázatban látható a corpus pineale irtott csirkék ultimobranchiális testjeinek ^{75}Se -methionin felvétele az álműtött kontrollokhoz viszonyítva jelentősen csökkent. Ugyanakkor az állatok thymusának ^{75}Se -methionin felvételében nem mutatkozott jelentős különbség.

1. Táblázat

^{75}Se -methionin felvétele corpus pineale irtott csirke thymusában és ultimobranchiális testjében

	Álműtött cpm/mg $\bar{x}$	Műtött cpm/mg $\bar{x}$
Ultimobranchiális test	84 ± 51	56 ± 33
Thymus	55 ± 7,5	63 ± 18

A 2. sz. táblázatban ugyanezen állatok thymusának és ultimobranchiális testjének ^3H -lysin felvételét mutatjuk be. Az eredmények hasonlóak ahhoz, ami az 1. sz. táblázatban látható.

2. táblázat

^3H -lysin felvétel corpus pineale irtott csirke thymusában és ultimobranchiális testjében

	Álműtött cpm/mg $\bar{x}$	Műtött cpm/mg $\bar{x}$
Ultimobranchiális test	283 ± 63	207 ± 68
Thymus	131 ± 23	132 ± 37

Az adatok értékelésénél figyelembe kellett vennünk azt, hogy az általunk használt csirkefajta viszonylag homogén volta ellenére igen nagy volt az egyes állatok egyedi szórása. Az aminosavak beépülésének csökkenése a corpus pineale irtott állatokban minden esetben jelentős különbséget mutatott a kontrollokkal szemben, de a fent említett okok miatt a matematikai statisztikai elemzésnek nem lett volna értelme.

Megvitatás

A vizsgálatokhoz a két aminosavat és a két mirigyet meghatározott céllal választottuk ki. A parathyreoidea hormonjában az aminosavak között nyolc lysin és két methionin is található. A C sejtek hormonjából a calcitoninból a lysin hiányzik, míg a methionin jelen van (4). Ez azt jelenti, hogy a vizsgálatokban három alternatíva állhatott elő:

1. A methionin felvétele nem változik, de a lysiné igen. Ekkor valószínű, hogy az ultimobranchiális test parathyreoidea-szerűen befolyásolódik, de nincs kizárva a C sejtek befolyásolása sem.

2. Ha mindkét aminosav felvétele egyirányúan változik, akkor a szerv kizárólag parathyreoidea jellegű funkciót tölt be és ez szabályozódik.

3. Ha a lysin felvételének szintje nem változik, de a methioniné igen, akkor C sejszerűen befolyásolódik az ultimobranchiális test.

A kísérletek azt mutatták, hogy a corpus pineale kiirtása után a második alternatíva áll elő, azaz a methionin és lysin felvétele egyaránt csökken. Ez azt jelenti, hogy

1. Az ultimobranchiális test a kísérletekben úgy viselkedett, mintha parathyreoidea lenne

2. A parathyreoidea-szerűen viselkedő ultimobranchiális test működése a corpus pineale kiirtása után csökkent. Ez megfelel az emlősökben parathyreoideával kapcsolatban észlelt eredményeknek (6).

Mindez természetesen nem zárja ki azt, hogy az ultimobranchiális test a calcitonin termelésében madárban részt vesz, mindössze azt bizonyítja, hogy a corpus pineale az ultimobranchiális testben a Ca anyagcserét két irányban befolyásoló sejtcsoportok közül a parathyreoidea jellegűt befolyásolja pozitív irányban.

Összefoglalás

A corpus pineale kiirtása után az ultimobranchiális test ^3H -lysin és ^{75}Se -methionin felvétele csökkent. Ez arra utal, hogy az ultimobranchiális test parathyreoider funkciót ellátó sejtjeit befolyásolja a corpus pineale pozitív irányban.

IRODALOM

1. CSABA G., ÁCS T. (1970): Gondolatok az endocrin rendszer néhány biológiai problémájáról. MTA Biol. Oszt. Közl. **13**, 433–445.
2. CSABA G., BARÁTH P. (1974): The effect of pinealectomy on the parafollicular cells of the thyroid gland. Acta Anat. (Basel) **88**, 135–146.
3. CSABA G. (1974): Az endocrinológia perifériája Biológia. **22**, 3–16.
4. GOODMAN, L., GILMAN A. (1971): The pharmacological basis of therapeutics, MacMillan, London.
5. GOULD R. P., HODGES R. D. (1971): Studies on the fine structure of the avian parathyroid gland and ultimobranchial body. In: H. Heller, K. Lederis: Subcellular organization and function in endocrine tissues. Cambridge Univ. Press.
6. KISS J., BÁNHEGYI D., CSABA G. (1969): The endocrine regulation of blood calcium II. Interrelation between the parathyroid and pineal gland. Acta med. hung. **26**, 363–370.

7. MOSELEY J. M., MATTHEWS E. W., BREED R. H., GALANTE L., TSE A., MACINTYRE I. (1968): Ultimobranchial origin of calcitonin. *Lancet* **1**, 108—120.
8. VAN DYKE J. H. (1959): The ultimobranchial body. *Symp. on comparative endocrinology*. Wiley, New York.

THE EFFECT OF PINEAL BODY ON THE ULTIMOBRANCHIAL BODY IN CHICKS (GALLUS DOMESTICUS)

S. U. Nagy, E. Wohlmuth and G. Csaba

Department of Biology, Semmelweis University of Medicine, Budapest

In earlier experiments the authors investigated the regulating effect of the pineal body on the endocrine glands originating from the ecto-endoderm. This generally is of an inhibitory nature with the exception of parathyroid gland on which the pineal body had a stimulating effect. This can be explained by the fact that the parathyreoidea and the C cells affect the same mechanism antagonistically. In these present experiments by measuring ^3H lysine and ^{75}Se methionine in an identical organ they wanted to get an answer to the question how the parathyreoidea and C cell elements containing ultimobranchial body behave during pineal regulation. They established that after the extirpation of the pineal body, the ultimobranchial body decreases the uptake of both amino acids. Knowing the amino acid composition of the hormones this refers to the fact that the cells functioning parathyroid-like cells of the ultimobranchial body are influenced by the pineal body in a positive direction.

KAPCSOLATOK A PTC ÍZÉRZŐKÉPESSÉG, EGYES ÉTELEK KEDVELÉSE ÉS A CARIESINTENZITÁS KÖZÖTT

FORRAI GYÖRGY, BÁNKÖVI GYÖRGY és SEBESTYÉN ÉVA

XIV. ker. Gyermekpoliklinika és OT Számítástechnikai Központja, Budapest

Beérkezett: 1974. augusztus 18-án

„Az ízlést forradalmasítsd! Az embert sehol sem köti annyi előítélet, mint a táplálkozás terén. Ott hárítsd el az akadályt.”

Illyés Gyula: Bölcsék a fán
(Szépirodalmi Könyvkiadó,
Budapest, 1972, 141. old.)

KLÜVER (25) szerint, amit érzékelünk, az sohasem egyedi tulajdonságon alapszik, legfeljebb olyan adottságokon, amelyeken több egyén osztozik. Fox (19) már 30 évvel előbb felismerte, hogy az emberi populáció a phenylthiocarbamid (PTC) anyagának ízlése tekintetében két csoportra osztható („tasters”, akik érezték az anyag keserű ízét, „non-tasters”, akik nem érezték; megoszlásuk aránya általában 2 : 1). A későbbi család- és ikervizsgálatok a tulajdonság örökletességét igazolták. Szintén az emberi érzékelés eltéréseit vizsgálták azok a kutatók, akik ételek és italok favorizálására vonatkozóan gyűjtöttek adatokat. FISCHER és *mtsai* (7, 8, 9, 10, 11) az Egyesült Államok Ohio államában 120 étel nevét sorolták fel listán és kollégistákat kértek fel annak megjelölésére, hogy melyik ételt szeretik és melyiket nem. Emellett a PROP (6-n-propylthiouracil, kémiaiilag a PTC-vel rokon vegyület) és a kinin (eltérő szerkezetű, de szintén keserű anyag) iránti ízérzőképességet is meghatározták. Észlelésük szerint a *jobb ízlélők több étel iránt mutatnak averziót*, mint a gyengébb ízlélőképességűek. GLANVILLE és KAPLAN (20) csak kis számú étel és ital vonatkozásában tett fel hasonló kérdést felnőtteknek és ugyanezt állapította meg. Fiatal koreai felnőtteken KANG és *mtsai* (24) az alkoholos italok kedvelői között — szemben az alkoholt nem kedvelőkkel — alacsonyabb PTC ízküszöbértéket találtak, kávé kedvelői és nem kedvelői között viszont nem észleltek különbséget a PTC ízérzés tekintetében.

A PTC-ízlélőképesség és a civilizáció fejlődésével növekvő mértékben „népbetegségnek” (ÁRKÖVY, 1907, 1, LENHOSSÉK, 1918, 28) számító fogszuvasodás mértéke között az utóbbi 10 évben több kutató is keresett összefüggést. Indítékukat az szolgáltatta, hogy mindkét sajátosság kisebb-nagyobb mértékben genetikusan háttérrel bír. A PTC ízlés vizsgálatát genetikusan „marker”-nek használják, a caries kialakulására nézve pedig kimutatták állatkísérletekben (patkány), valamint emberi iker- és családvizsgálatokban (GRAHNEN, 22, DAHLBERG és DAHLBERG, 5, HOROWITZ és *mtsai*, 23, MANSBRIDGE, 29, GOODMAN és *mtsai*, 21, CALDWELL és FINN, 2, NAKATA és *mtsai*, 30, FINN, 6, KNYCHALSKA-KARWAN és BIEDOWA, 26 stb.), hogy a sokféle környezeti faktor mellett jelentős szerep jut az örökletes tényezőknek. A PTC ízlés és

a carieshajlam közötti kapcsolat tekintetében alig jutottak túl az első kísérleti lépéseken, s az eredmények elég ellentmondóak (CHUNG és *mtsai*, 3, 4, TIBERA-DUMITRU és *mtsai*, 31, LASKER és FERNANDEZ, 27). A cariesintenzitás jellemzésére használatos sokféle index közül a „def” és „DMF”-score alkalmazásával CHUNG és *mtsai* (3) a *non-tasterek* nagyobb carieshajlamát észlelték, de csak a tejfogakra nézve, TIBERA-DUMITRU és *mtsai* (31) viszont felnőtt *tasterek* között találtak több cariest, mint a *non-tasterek* között.

Vizsgálataink során mindhárom (PTC ízlelés, ételek favorizálása és cariesintenzitás) sajátosság megközelítésére vállalkoztunk, hogy esetleges rejtett kapcsolataikat feltárjuk. Tudomásunk szerint a PTC ízlelés és egyes ételek favorizálásának kapcsolatával hazánkban elsőként foglalkoztunk (18), a címben szereplő hármas összefüggés vizsgálata pedig a nemzetközi irodalom szempontjából is új. Az igen bonyolult jelenség magyarázatában jelen munkánk természetesen csak az első lépést jelentheti.

Vizsgálati anyag és módszer

Vizsgálataink céljára 137, 11–18 év közötti, egymással nem rokon, mindkét nemhez tartozó tanulót vizsgáltunk meg válogatás nélkül; ebből 74 általános iskolás, 63 technikumi tanuló, együttesen 71 fiú és 66 leány. A következő három vizsgálatot végeztük el:

1. *PTC-ízlelőképesség megállapítása.* A PTC anyagából 14 különböző koncentrációjú oldatot készítettünk; az oldatok megízleltetése alapján pontosan meghatároztuk a tanulók ízérzőképességét, a jelen dolgozatban azonban csak a durvább „taster”/„non-taster” kategorizálást használtuk fel. A metodika részletes leírását illetően lásd a (12), (14), (16) és (17) dolgozatot.

2. *Különféle ételek kedvelése és elutasítása.* FISCHER amerikai étellistájának hazai adaptációjaként 100, a vizsgált tanulók által feltehetően ismert étel és ital nevét vettük fel kérdőívünkre. A kísérleti személyektől állásfoglalást kértünk az egyes ételek kedvelését illetően (szereti, nem szereti, tartózkodik a döntéstől). Korábbi munkánkban (18) szerepelnek az összeválogatás szempontjai és az ételek pontos felsorolása.

3. *Fogászati vizsgálat.* Megállapítottuk a tanulók nem ép fogainak számát és helyét, valamint az egyes nem ép fogaknak a „DMF” kategóriákba való tartozását.* Ezt a vizsgálatot csak 131 tanulón végeztük el, mert 6 diák (5 fiú, 1 leány) erre a célra nem volt elérhető.

A PTC ízézés és az ételek favorizálásának összefüggéseit előző dolgozatunkban (18) részletesen elemeztük, jelen munkánkban csak a továbbiak megértéséhez szükséges néhány eredményt közlünk és fogalmat tisztázunk.

* A tejfogak jellemzésére használatos „def”-indexet nem regisztráltuk, mert a vizsgált korcsoportban a fogváltás csaknem befejeződött.

A „def”-index a deciduális fogak jellemzésére használatos: *decayed* (szuvaszá vált, de kezeletlen), *carious teeth with extraction indicated* (szuvas fogak, extrakció indikált) és *filled* (tömött).

A „DMF”-indexet a maradó fogak jellemzésére használják; a rövidítések ugyanazt jelentik, kivéve: *missing* (eltávolítás miatt hiányzó).

Megjegyezzük, hogy a „cariesintenzitás” szűkebb és tágabb értelemben vett fogalmát TÓTH K. (32) munkája tárgyalja.

Ezen dolgozatunk főként a 3. alatti vizsgálati eredményeknek az 1. és 2. alatti vizsgálatok eredményével való összevetését tartalmazza. A továbbiak megértése szempontjából szükségesnek látszik, hogy az előző dolgozatunkban (18) foglaltak egyes részleteit rövidítve ismertessük.

A vizsgálati eredmények alapján először a PTC-ízérzésre és az egyes ételek kedvelésére vonatkozó egyszerű statisztikai elemzést végeztünk. A FISCHER és *mtsai* (7, 8, 9, 10) által végzett vizsgálatokhoz hasonlóan megnéztük, hogy az egyes tanulók hány ételt utasítanak vissza és miként viselkednek e tekintetben a tasterek és non-tasterek. Az elutasított ételek számát illetően a teljes populáció homogénnek mutatkozott a taster/non-taster, fiú/leány, általános iskolás/technikumi tanuló bontások szempontjából.

A PTC-ízérzés és az egyes ételek favorizálása közötti esetleges bonyolultabb kapcsolatok vizsgálatára *finomabb statisztikai értékelési módszert* alkalmaztunk (18). Ennek lényege, hogy az egyes ételekre vonatkozó „szeretem”, illetve „nem szeretem” válaszokat ún. *taster tulajdonságra utaló pontszámmal* (továbbiakban: *ttp.*) láttuk el. Ez a pontszám azon válasz esetében pozitív, amelynek előfordulási aránya a tasterek körében nagyobb, mint a non-tasterek körében, míg a pontszám nagysága a fenti arányok egymáshoz való viszonyától függ. Tartózkodó válasz pontértéke nulla. Továbbá a pontszám definíciója olyan jellegű, hogy egy több ételből álló listára vonatkozó *ttp.* természetes módon a lista egyes ételeire vonatkozó *ttp.*-ok összegeként áll elő; így módon minden tanulóhoz hozzárendelhető egy pontérték, amely annak kifejezője, hogy az étellistára adott válaszok alapján a tanuló milyen mértékben sejthető PTC tasternek (illetve non-tasternek). Megjegyezzük, hogy hasonló pontozási módszert alkalmaztunk korábbi munkáinkban (13, 15), amelyekben a balkezességnek a „hand clapping” (kézkulcsolás) és „arm folding” (karok összefonása) végzési módjával való összefüggését vizsgáltuk.

Az előző munkánkban (18) leírt okok miatt az eredetileg 100 ételből álló listát a pontozás szempontjából 36 ételre redukáltuk, majd végül ezekből is csak a PTC ízérzésre nézve legjobban diszkrimináló 15 ételt tartottuk meg. Ezen lista alapján az egyes tanulók *ttp.*-ai — az adott skálázás mellett — a —1500 és +1300 értékhatárok közé estek. Az eredményeket itt nem részletezzük, csak egyetlen érdekességet emelünk ki: a *taster/non-taster arány, amely a mintában kb. 2 : 1, a —900 ttp. alatti egyének körében 2 : 7, a 900 ttp. feletti egyének körében 7 : 1.* Csupán ennek alapján is megalapozottnak látszik az a feltevésünk, hogy a PTC ízérzés és az egyes ételek favorizálása között van sztochasztikus kapcsolat.

A fogászati vizsgálatok eredményeinek az étellistára adott válaszokkal és a PTC ízküszöbértékekkel való összehasonlító elemzésében — amint azt az alábbiak is mutatják — a *ttp.* igen fontos segédeszköz lehet.

Eredmények

A fogászati vizsgálatok eredményei és ezek összefüggései a PTC-ízlelőképességgel és az ételek favorizálásával

A fogászati vizsgálat elsődleges célja nem cariológiai adatok gyűjtése volt, hiszen ilyen felméréseket mind a külföldi, mind a hazai irodalomban számos szerző végzett már, a jelenleginél sokkal nagyobb populációkban. Célnak az volt, hogy a cariológiai eredményeket — elsősorban a DMF indexet — a másik két vizsgálat eredményeivel összehasonlítsuk. Mindamellett közöljük az egész populációra, valamint egyes részpopulációkra vonatkozó „nyers” eredményeket is. Az I. táblázatban összevontan adtuk meg a D, M és F kate-

I. táblázat

A nem ép fogak számának (DMF-indexek) empirikus értékei
Empirical values of DMF scores

Index	Fiúk		Leányok		Tasterek		Non-tasterek		Összes vizsgált	
	Összes	Egy főre jutó	Összes	Egy főre jutó	Összes	Egy főre jutó	Összes	Egy főre jutó	Összes	Egy főre jutó
	előfordulás		előfordulás		előfordulás		előfordulás		előfordulás	
DMF (1—3)	42	0,636	59	0,908	74	0,831	27	0,643	101	0,771
DMF (4—8)	275	4,167	279	4,292	370	4,157	184	4,381	554	4,229
DMF (1—8)	317	4,803	338	5,200	444	4,988	211	5,024	655	5,000

góriákba tartozó adatokat (további részletezés, pl. a D : F arány elemzése inkább a fogászati gondozás mértékét tükrözné). Az eredményeket a fogak helye szerint rögzítettük, és a frontfogakra (1—3) illetve az őrlőfogakra (4—8) nézve közöljük (valamint a két csoportot együttesen is). A fogak helyére vonatkozó utalást az index mögött zárójelben tüntettük fel; így például DMF (1—3) a nem épnek talált maradó frontfogak számát jelöli.

Az egy főre jutó nem ép maradó fogak átlagértékei mellett ezek szórását is meghatároztuk. Ennek alapján különösebb számolás nélkül is látható volt, hogy a részpulációkra vonatkozó átlagértékek eltérései statisztikailag nem szignifikánsak; például a DMF (1—8) mintabeli átlagértékek szórása a fiúk körében 0,443, a lányok körében 0,525, vagyis az átlagértékek különbsége kb. „egy szórásnyi”.

A II. táblázatban közöljük a teljes populáció és egyes részpulációk megoszlását a nem ép maradó fogak száma szerint.

II. táblázat

A populáció megoszlása a DMF (1—8) index nagysága szerint
Frequency distribution of the population according to DMF scores

DMF (1—8)	Fiúk	Leányok	Tasterek	Non-tasterek	Összes vizsgált
0	6	1	4	3	7
1	6	12	14	4	18
2	7	10	10	7	17
3	9	5	9	5	14
4	10	8	12	6	18
5	6	3	7	2	9
6	3	6	7	2	9
7	5	5	6	4	10
8	2	2	4	—	4
9	3	2	3	2	5
10	2	4	5	1	6
11	3	2	2	3	5
12	2	1	1	2	3
13 —	2	4	5	1	6
Összesen	66	65	89	42	131

A DMF-indexet igyekeztünk kapcsolatba hozni — a korreláció- és regressziószámítás alkalmazásával — a PTC-re vonatkozó ízküszöbértékkel, az egyes ételekhez tartozó *ttp.*-mal és az egész étellistához tartozó *ttp.*-mal, valamint az életkorral és a nemmel. Elemeztük nemcsak az egész populációt, hanem az I. táblázatban szereplő részpopulációkat (fiú, leány, taster, non-taster) is.

A regressziós összefüggések megállapításában az „érdektelen” magyarózó (független) változókat negligáltuk (felhasználva egy speciális számítás-technikai lehetőséget), így az egyenletekbe az eredetileg figyelembe vett független változóknak csak egy része került be. A III. táblázatban a regresszió-

III. táblázat

A DMF-indexek és más mennyiségek közötti többszörös korrelációs együtthatók
Multiple correlation coefficients among DMF scores (dependent variable) and several independent variables

DMF-index	Fiúk			Leányok		
	a)	b)	c)	a)	b)	c)
DMF (1—3)	0,22	0,15	0,40	0,17	0,20	0,44
DMF (4—8)	0,42	0,42	0,50	0,36	0,33	0,54
DMF (1—8)	0,43	0,40	0,52	0,27	0,23	0,50

Tasterek			Non-tasterek			Összes vizsgált		
a)	b)	c)	a)	b)	c)	a)	b)	c)
0,27	0,15	0,49	—	0,17	0,57	0,15	0,09	0,35
0,46	0,32	0,50	0,46	0,46	0,66	0,39	0,32	0,46
0,45	0,28	0,53	0,33	0,33	0,57	0,34	0,24	0,44

A független változók:

a) esetben: az egész étellistára vonatkozó *ttp.*, életkor, nem;

b) esetben: PTC ízküszöbérték, életkor, nem;

c) esetben: a 15 ételre vonatkozó *ttp.*-ok külön-külön, életkor, nem.

Independent variables: in case a): taster's tasting points (*ttp.*) referring to the total food chart, age, sex; in case b): taste thresholds for PTC, age, sex; in case c): *ttp.* for the foods separately, age, sex.

Megjegyzés: a „nem” mennyiség (fiú = 1, leány = 0) természetesen nem szerepelt változóként a „fiúk”, illetve „leányok” kategóriáin belül.

számítási eredmények egyik igen fontos jellemzőjére, az ún. *többszörös korrelációs együtthatóra* (DMF-indexek regressziós becslései és empirikus értékei közötti korrelációs együttható) vonatkozóan kapott értékeket közöljük.*

* Megjegyezzük, hogy százelemű minta esetén már 0,2 abszolút értékű empirikus korrelációs együttható alapján 95%-os valószínűséggel el lehet utasítani azt a hipotézist, hogy az elméleti korrelációs együttható értéke nulla. Ezért a 0,3—0,4 körüli értékek valószínűsítik a korreláció fennállásának tényét; természetesen 1-hez közeli korrelációs együttható értékeket az általunk vizsgált jelenségek körében nem is várhatunk.

Ezeknek az értékeknek, valamint egyéb, e helyen nem részletezett eredményeknek alapján az alábbi *minőségi jellegű* megállapításokat tehetjük:

1. A nem ép maradó fogak száma a tanulók vizsgált 11—18 éves korcsoportján belül az életkor növekedésével a várakozásnak megfelelően statisztikailag szignifikánsan növekedett.

2. A DMF-indexeket „magyarázó” regressziós egyenletekbe (egyetlen részpopuláció, a non-tasterek kivételével) az életkor mellé (sőt egyes esetekben „első helyen”) általában szignifikánsan bekerült az *egész étellistához tartozó ttp.*, méghozzá negatív együtthatóval.

3. A PTC-ízküszöbértékek általában jóval „gyengébben magyarázták” a DMF-indexeket, mint a *ttp.* értékek.

4. Az egyes ételekhez tartozó *ttp.*-ok bevonása helyenként elég magas, többszörös korrelációs együtthatókat eredményezett, de az ételek (illetve *ttp.*-ok) egy része nem szignifikánsan került be az összefüggésekbe, és a különböző részpopulációkban más és más ételek szerepeltek (általában negatív együtthatóval). Ez azt mutatja, hogy az egész étellistához tartozó *ttp.*-ok elég jól aggregált jellemzők.

Összefoglalóan megállapíthatjuk, hogy vizsgálataink a cariesintenzitás és a PTC ízküszöbértékek között közvetlen összefüggést nem mutattak ki. *Ugyanakkor feltételezhető, hogy a cariesintenzitás és a PTC-ízlelőkéesség között létezik valamilyen bonyolultabb, rejtettebb kapcsolat.* Erre mutat a DMF-index és a *ttp.* korrelációja; a *ttp.* ugyanis valamilyen PTC ízérzéshez kapcsolódó táplálkozási ízlést fejez ki, amely azonban nem feltétlenül realizálódik az egyes tanulók táplálkozásában).

A regressziószámítás az okság irányának eldöntésére nem alkalmas és a DMF-index „függő változóként” való kezelése nem jelenti azt, hogy a cariesintenzitást a vizsgált jelenségek körében okozatként tekintjük (végeztünk olyan számításokat is, ahol a DMF-index „független változó” volt).

Az eddigi vizsgálat kijelölte a további kutatások irányát; ez irányú eredményeink ellenőrzését és továbbfejlesztését is új, nagyobb és (életkor tekintetében) homogénebb populáció körében lefolytatandó vizsgálatról várjuk.

Összefoglalás

Szerzők egy korábbi munkájukban (18) összefüggést találtak a PTC-ízlelőkéesség és számos étel favorizálása között. A kísérletben 11—18 éves tanulók vettek részt. Ezúttal megállapították a tanulók cariesintenzitásra vonatkozó adatait és összefüggést kerestek a fogak állapota és a fenti két tulajdonság között. A mélyebb elemzés azt mutatta, hogy a három tulajdonság között összefüggés tételezhető fel.

IRODALOM

1. ÁRKÖVY, J. (cit.) TÓTH, K. (32)
2. CALDWELL, R. C., FINN, S. B. (1960): Comparisons of the caries experience between identical and fraternal twins and unrelated children. *J. dent. Res.* **39**, 693—694.
3. CHUNG, C. S., WITKOP, C. J. and HENRY, J. L. (1964): A genetic study of dental caries with special reference to PTC taste sensitivity. *Amer. J. hum. Genet.* **16**, 231—245.
4. CHUNG, C. S., WITKOP, C. J., Jr., WOLF, R. O. and BROWN, K. S. (1965): Dental caries in relation to PTC taste sensitivity, secretor status and salivary thiocyanate level. *Arch. oral. Biol.* **10**, 645—653.

5. DAHLBERG, G., DAHLBERG, B. (1942): Über caries und andere Zahnveränderungen bei Zwillingen. *Uppsala Läkfören. Förh.* **47**, 395—416.
6. FINN, S. (1966): Genetic studies in human dental caries. *The Alab. J. Med. Sci.* **3**, 373—375.
7. FISCHER, R., GRIFFIN, F. and PASAMANICK, B. (1961): Biochemical-genetic factors of tastepolymorphism and their relation to salivary thyroid metabolism in health and mental retardation. *Proc. of the IIIrd World Congress of Psychiatry* (Canada) 542—547.
8. FISCHER, R., GRIFFIN, F. (1961): „Taste blindness” and variations in taste-threshold in relation to thyroid metabolism. *J. Neuropsychiat.* **3**, 98—104.
9. FISCHER, R., GRIFFIN, F. (1964): Pharmacogenetic aspects of gustation. *Drug Res.* **14**, 673—686.
10. FISCHER, R., GRIFFIN, F. and PASAMANICK, B. (1965): The perception of taste: some psychophysiological, pathophysiological and clinical aspects. Reprinted from *Psychopathology of perception*. In: HOCK, P. and ZUBIN, J. (eds.) Grune & Stratton, New York—London, 129—163.
11. FISCHER, R. (1968): Személyes közlés.
12. FORRAI, GY., BÁNKÖVI, GY. (1967): Phenylthiocarbamid-ízlelőképeség vizsgálata budapesti gyermekpopulációban. *Orv. Hetil.* **108**, 1681—1687.
13. FORRAI, GY., BÁNKÖVI, GY. (1968): „Hand clasping” és „arm folding” vizsgálata magyar gyermekpopulációban. *Biol. Közl.* **16**, 99—106.
14. FORRAI, GY., BÁNKÖVI, GY. (1968): Taste sensitivity to PTC in Hungarian school children. *Acta genet.* (Basel), **18**, 137—144.
15. FORRAI, GY., BÁNKÖVI, GY. (1969): Relations of hand clasping and arm folding to handedness in Hungarian children. *Acta genet. med. gemellol.* (Roma), **18**, 166—174.
16. FORRAI, GY., BÁNKÖVI, GY. (1970): Ability to taste phenylthiocarbamide of Hungarian children and adolescents. *Ann. Med. exp. Fenn.* **48**, 191—194.
17. FORRAI, GY., BÁNKÖVI, GY. (1971): Adalékok a PTC ízérzés gyermek- és serdülőkori alakulásához. *Kísér. Orvostud.* **23**, 176—180.
18. FORRAI, GY., BÁNKÖVI, GY. (1973): A phenylthiocarbamid ízlelőképeség és az ételek favorizálásának összefüggése. *Egészségtudomány*, **17**, 360—369.
19. FOX, A. L. (1932): The relationship between chemical constitution and taste. *Proc. Nat. Acad. Sci. Wash.* **18**, 115—120.
20. GLANVILLE, N. V., KAPLAN, A. R. (1965): Food preference and sensitivity of taste for bitter compounds. *Nature*, **205**, 851—853.
21. GOODMAN, H. O., LUKE, J. E., ROSEN, S. and HACKEL, E. (1959): Heritability in dental caries, certain oral microflora and salivary components. *Amer. J. hum. Genet.* **11**, 263—273.
22. GRAHNEN, H. (1962): Hereditary factors in relation to dental caries and congenitally missing teeth. In: WITKOP, C. J. (ed.): *Genetics and Dental Health*. McGraw Hill, New York, **16**, 194.
23. HOROWITZ, S. L., OSBORNE, R. H. and DE GEORGE, V. F. (1958): Caries experience in twins. *Science*, **128**, 300—301.
24. KANG, Y. S., CHO, W. K. and YURN, K. S. (1967): Taste sensitivity to phenylthiocarbamide of Korean population. *Eugen. Quart.* **14**, 1—6.
25. KLÜVER, H. (1962): Psychological Specificity: does it exist? In: SCHMITT, F. O. (ed.): *Macro molecular Specificity and Biological Memory*. Cambridge, M.I.T. Press. 95.
26. KNYCHALSKA-KARWAN, Z., BIEDOWA, J. (1970): Próchnica poszczególnych grup zębów stałych w aspekcie genetycznym. *Czas. Stomat.* **23**, 1048—1052.
27. LASKER, G. W., FERNANDEZ, R. R. (1970): PTC tasting and dental caries. *Social Biology*, **17**, 140—141.
28. LENHOSSÉK, M. (cit.) TÓTH, K. (32)
29. MANSBRIDGE, J. N. (1959): Heredity and dental caries. *J. dent. Res.* **38**, 337—347.
30. NAKATA, M., OHKURA, K., ETOH, K., ONO, H. and YAMASHITA, H. (1967): Genetic study of dental caries in primary dentition. *Proc. Jap. Acad.* **43**, 1003—1008.
31. TIBERA-DUMITRU, M., BERONIADÉ, S. and DRAGHICESCU, T. (1965): Corelatia între frecvența cariei și sensibilitatea la PTC la populație rurală din Regiunea Hunedoara. *Stud. Cercet. Antrop.* **2**, 241—245.
32. TÓTH, K. (1970): A fogszuvasodás megjelenése, elterjedése és a jelenlegi helyzet Magyarországon. *Orv. Hetil.* **111**, 2523—2530.

CONNECTIONS AMONG PTC TASTE CHARACTER, FOOD FAVORITISM AND DENTAL CARIES

Forrai, Gy., Bánkóvi, Gy. and Sebestyén, Eva

The authors found in one of their earlier publications a connection between taste sensitivity to PTC and food favoritism by applying a questionnaire listing 100 different foods. 137 students of Budapest of both sexes aged from 11 to 18 were asked to indicate their „likes” and „dislikes” to each of the foods listed.

In this experiment they also made dental examinations of 131 students for registering DMF scores which were characteristic for caries intensity. On the basis of a more subtle mathematical statistical analysis the authors hypothesize that there is a triple coherence among PTC taste character, food choice and caries intensity.

Corresponding address:
Dr. György FORRAI
1132 Budapest
Alig u. 5.
Hungary

MADARAK TOLLPULPÁJÁN VÉGZETT VIZSGÁLATOKRÓL*

NAGY MÁRIA és HAVASI ANDRÁS

Országos Közegészségügyi Intézet, Budapest és Agrártudományi Egyetem, Gödöllő

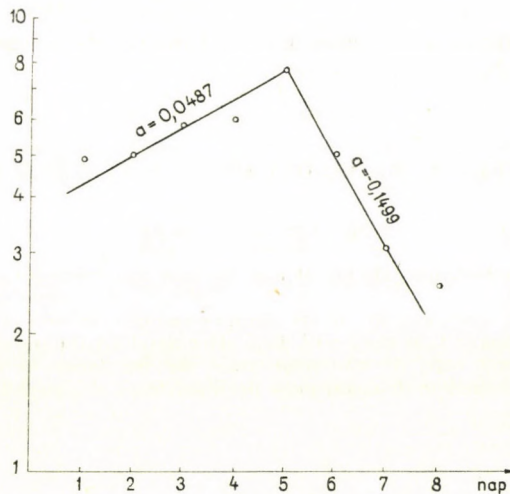
Beérkezett: 1974. július 22-én

Kulcsszavak: sejtosztódás, növekedés, madár, tollpulpa

40 db 0—14 napos, G 33 jelű húshibrid napos csirkék 1., 2., 3. számú, elsőrendű evezőtollak pulpájának méretváltozását vizsgáltuk, ill. figyelemmel kísértük ezen idő alatt a tollpulpában bekövetkezett sejtosztódások számát.

Az egyik oldali szárny pulpáit a hosszmerésekhez, a másik oldaliakat a sejtosztódások számának regisztrálásához használtuk fel. A tollpulpa hosszmeretét milliméter-rácsos papírral mértük. A sejtosztódásokat a pulpából készített hártya-preparátumokon (1 mg/tskg Colchicin sc, hypotonizálás, 1 : 3 jégecet-metanol fixálás, Carr f. festés) követtük nyomon úgy, hogy 600×-os nagyítás mellett, ocular microméter segítségével, 15 800 db sejtet számoltunk meg és megfigyeltük ezeken belül a sejtosztódások %-ának változását.

A fenti módszer több felvetődő kérdés: így a tollpulpa növekedésének, ill. involutiójának trendjét, az involutio közben esetleg fellépő chromosoma aberrációkat, a sejtosztódások napi ritmusát stb. tisztázhatja. A tollpulpa növekedésének, ill. involutiójának a trendje az alábbi:

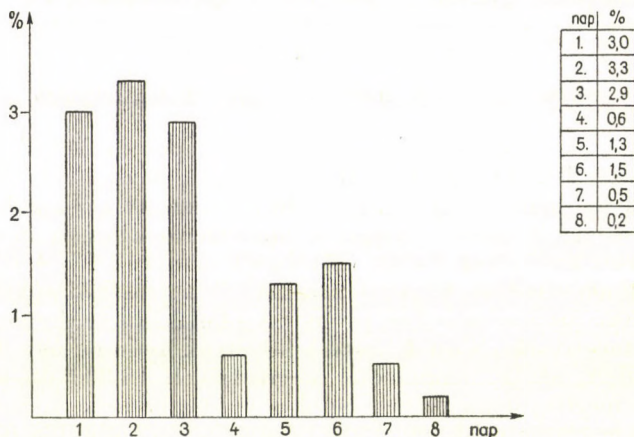


1. ábra: A tollpulpa exponenciális növekedési görbéje
Fig. 1. The exponential growth curve of feather pulpae

* (Rövid közlemény)

A tollpulpa átlagos hossza az első nap: 5,3 mm. Ez a 8. napra csaknem a felére: 2,8 mm-re csökken. A 8—14. nap között további méretcsökkenés már nem jött létre. Az első 5 napon a pulpa mérete egyenletesen nőtt, majd az 5. nap után mérete significans sebességgel csökkenni kezdett (1. ábra).

A sejtosztódások gyakorisága 0—8. nap között 3%-ról 0,2%-ra csökkent úgy, hogy közben két, egy nagyobb (2. nap 3,3%) és egy kisebb (6. nap 1,5%)



2. ábra: A sejtosztódások alakulása a 0—8. napok között, %-ban kifejezve

Fig. 2. The formation of cell division between 0—8 days expressed in %

maximumot, ill. a 4. napon egy 0,6%-os minimumot találtunk (2. ábra). 8—14. nap között a tollpulpa konzisztenciája és tömege olyan, hogy belőle hártya-preparátumot készíteni nem lehetett.

ON INVESTIGATIONS CARRIED OUT ON THE FEATHER PULP OF BIRDS

M. Nagy and A. Havasi

National Health Institute, Budapest and Agricultural Science University, Gödöllő

On the basis of investigations of size changes and cell division of feather pulp of 0 to 8 day-old chicks it was found that the first 5 days after hatching the pulp size grew evenly then declined at a significant rate. At the same time the frequency of cell division besides a higher (2 days) and a smaller (6 days) peak declined from 3% to 0.2%.

KONGRESSZUSI HÍR

1974. október 24—25-én az MTA Biológiai Tudományok Osztálya a Tihanyi Biológiai Kutató Intézetben *etológiai kollokviumot* tartott. A megbeszélés célja az volt, hogy felmérjék a hazai etológiai jellegű kutatások állását, és kapcsolatot teremtsenek a különböző kutatóhelyek között. A kollokviumon jelen voltak az ELTE TTK Genetikai és Állatrendszertani tanszékeinek, a POTE Élettani Intézetének, a JATE Állattani és Genetikai tanszékének, a gödöllői Agrártudományi Egyetem Mezőgazdasági Gépészmérnöki Kar Állattenyésztés Gépei tanszékének, az MTA Szegedi Biológiai Központi Genetikai Intézetének, az MTA Növényvédelmi Kutató Intézetének, a Fővárosi Állat- és Növénykert, valamint a Százhalombattai Temperáltvízű Halszaporító Állomás meghívott kutatói.

A megbeszélésen kialakult kép szerint hazánkban alapvetően kétféle etológiai jellegű kutatás folyik. Az egyik az elméleti vonal, amely főleg élettani és genetikai aspektusból közelíti meg a kérdést, a másik pedig a gyakorlati vonal, ahol a mezőgazdaság különböző területein dolgozó kutatók figyelmét a napi problémák terelték az etológiára.

A tanácskozás résztvevői megállapították, hogy szükséges az etológiával foglalkozó minden kutatóhely között *állandó kapcsolat* létrehozása, hogy egymás eredményeit gyorsabban megismerhessék, problémáik megoldásához kölcsönösen segítséget nyújthassanak, és a jövőben fokozottabban együttműködhessenek. Elhatározták, hogy a jövőben is évente tartanak majd etológiai tudományos találkozót, ahol a hazai tudományos eredményeket ismertetik.

Felkérték Dr. Hardi Róbertet, az ELTE Genetikai Tanszékének munkatársát, hogy ezt a kapcsolatfelvételt és a Biológiai Társaság keretén belül alkalmanként etológiai tárgyú tudományos előadások tartását szervezze meg. Kérjük tehát azokat a kutatókat, akiket a tudományterület érdekel, hogy forduljanak *Dr. Hardi Róberthez*. *Címe: ELTE TTK, Magatartásgenetikai Csoport, Alsógödi Biológiai Állomás, 2131 Alsógöd, Jávorka Sándor u. 14.*

Dr. Csányi Vilmos

VITAROVAT

ANYAGCSERE ÉS ÖRÖKLÉKENYSÉG, AVAGY ŐSZIESÍTÉS MINT MIKROEVOLÚCIÓ

RAJKI SÁNDOR—DÉVAI MÁRTA—RAJKI ERNA

Martonvásár, 1972*

Rajki Sándor és munkatársainak könyve kis terjedelmű. A könyv 37 oldalból áll, angol, magyar és orosz nyelvű szöveggel. Ez arra utal, hogy a szerzők saját tudományos eredményüket széles körű olvasói bírálathoz szándékoznak terjeszteni. A könyv példányszámára nincs utalás. Kiállítása, nyomtatása, papírja első osztályú. A könyv fő feladata — amely annotációjában van megfogalmazva — a következő: „E könyvben — az időközben végzett kutatásaink alapján — kísérlet történt az öröklékenység anyagcsere-biokémiai koncepciója konkretizálására, valamint a molekuláris génkonceptiótól és a micsurini genetikai koncepciótól szükséges elhatárolására.”

Ily módon a szerzők fő feladatukul az öröklődés új elméletének igazolását tűzik ki. Ez az új elmélet, a szerzők szerint, a „micsurini genetika” elveire támaszkodva, de annak továbbfejlesztésével, a mai általános és molekuláris genetika metodológiai helytelenségét kell hogy kimutassa, mely a szerzők szerint a hamis génteórián alapszik.

Rajki Sándor és munkatársai könyve 3 részből áll:

1. a genetika történetének kritikai ismertetése 17 oldalon,
2. az öröklődés új anyagcsere-biokémiai koncepciójának kifejtése 6 oldalon,
3. egy kutatási terv ismertetése, amelyet a szerzők új elméletük helyességének bebizonyítására szándékoznak megvalósítani.

A történeti áttekintés Rajki Sándor könyvében nem érdekes. A történelem a mai tudomány objektivitását és ennek dialektikus keletkezési elveinek komoly metodológiai elemzését követeli. Rajki Sándor könyvében nincs sem az egyik, sem a másik. A szerzők önkényesen, sokszor a lényegét félremagyarázva ismertetik Darwin, Lamarck, Weismann, Micsurin, Crick és mások nézeteit. Artemjev¹ G. V. Rajki Sándor e könyvének hiteles analízise és tévedéseinek bebizonyítása után írja:

„Amennyiben valószínűtlennek tartjuk, hogy a szerzők a valóságot tudatosan meghamisítják, csak azt tételezhetjük fel, hogy nem ismerik eléggé Darwin munkáit.” Ugyanez vonatkozik Weismann nézeteiről alkotott elképzelésükre is. Egyetértve Artemjev érveivel, ugyanezt lehet mondani Rajki Sándor és munkatársainak tévedéseiről Morgan és Crick nézeteinek ismertetésével kapcsolatban is.

A könyv szerzői szerint Morgan azt a gondolatot hangsúlyozta, hogy a gén nem változhat meg a környezet és a test hatása alatt. Valójában Morgan egyike az első genetikusoknak, aki célul tűzte ki a gének megváltoztatását a külső környezet faktorainak segítségével. Morgan már a 20-as években megkísérelt kémiai mutációkat létrehozni. A 30-as évektől kezdve a genetika fejlődése elválaszthatatlan a gén külső környezet hatására történő kísérletes megváltoztatásának kutatásától. A Szovjetunióban, Csehszlovákiában, USA-ban, Európában, Japánban, Indiában és más országokban társaságok alakultak, amelyek tanulmányozzák a környezet mutagén tényezőit. 1974. február 18—21. között Moszkvában és Kievvben tartották „A környezet mutagén faktorai” c. szimpóziumot. E problémának az emberiséget izgató tudományos oldala az experimentális mutagenézis alapján bontakozott ki. A mutációs teória legfontosabb elméleti-gyakorlati oldala a szelekcióval kapcsolatban látszik. A környezet külső faktorai

¹ Г. В. Артемьев. Журн. Общей биологии, т. XXXV, № 1, 1974, стр. 158.

* A szerkesztőség megjegyzése: Az MTA Martonvásári Mezőgazdasági Kutatóintézete recenzio közlése céljából megküldte szerkesztőségünknek Rajki—Dévai—Rajki: *Anyagcsere és öröklékenység, avagy ősziesítés mint mikroevolúció* (Martonvásár, 1972) c. könyvét. Az ismertetést és bírálatot N. P. Dubinyin akadémikus készítette el; mivel azonban recenziojának terjedelme és tartalma eltér a szokásostól, azt ehelyütt, vitarovatunkban adjuk közre. Szerzők választát következő számunkban közöljük.

által megváltozott gének lehetővé tették a mikrobák olyan törzseinek előállítását, melyek hasznos anyagok szuperszintézisének sajátágaival rendelkeznek és amelyek a mikrobiológiai ipar fejlődését tették lehetővé. A különböző mutagén hatások specificitásának kérdését természetesen tanulmányozzák. Napjainkban nemcsak a géneknek a környezet faktorai által történő megváltozásait, hanem a metabolizmus megváltozásait is kimutatták.

Napirenden van a környezeti faktorok hatására bekövetkező irányított mutációk kérdése is. Rajki Sándor és munkatársai ezeket az eseményeket nem veszik észre. Könyvükben megismétlik azt az állítást, amelyet már mindenki unalomig ismer. Hiszen már sok évvel ezelőtt lelepleződött az a hamis álláspont, hogy a gén-koncepció állítólag nem ismeri el a gének megváltozásait a metabolizmus és a környezet tényezőinek hatására.

Rajki Sándor és munkatársai nem veszik észre nehéz helyzetüket a modern mutációs elmélet tükrében. Ebben a helyzetben azok a kérdések, amelyeket Rajki S. és munkatársai a jelen recenzió szerzőjéhez intéznek, valójában komikusak (53. old.). A könyv szerzői az „Általános genetika” c. könyvre hivatkoznak. Minden elfogulatlan olvasó meggyőződhet arról, hogy e könyv sok oldalt szentel annak bizonyítására, hogy a gének az anyagcserére és a környezet faktorainak hatására megváltoznak. Mégis Rajki Sándor és munkatársai e könyv lényegét és az egész genetika fejlődésének útját ignorálva kérdezik: „Lehetséges-e a környezettől, az anyagcserétől független örökítő anyag, a gén koncepciója alapján a genetika szintézise a darvinizmussal” (53. old.) Ugyanígy a mai genetika fejlődése lényegének meg nem értését mutatják a szerzők, amikor azokat az eseményeket tárgyalják, amelyek az utolsó években a molekuláris biológia centrális dogmáját érintették. Crick¹ elmélete szerint az információ a DNS molekuláktól az információs RNS molekulákhoz és tovább a fehérjemolekulákhoz vezet.

A szerzők kijelentik: „Crick F. elismerte, hogy ennek a dogmának nincs bizonyítéka.” Azonban Crick e szavai 1958-ban hangzottak el. Ettől az évszámtól Rajki S. könyvének megjelenéséig 14 év telt el. Ez a molekuláris biológia és a genetika területén nagyfontosságú felfedezések időszaka volt, amelyben a molekuláris biológia centrális dogmájának helyessége bizonyítást nyert. Jelenleg egyetlen komoly tudós sem vonja kétségbe, hogy az információ folyása a fehérje bioszintézise során úgy megy, ahogyan azt Crick megjósolta. Temin² felfedezése — miszerint a DNS molekulák leírása az információs RNS molekulákról is lehetséges — óriási jelentőségű az elméleti genetikában. Mégis a fehérje-bioszintézis folyamatának megértése szemszögéből ez a felfedezés nem semmisíti meg Crick dogmáját, inkább fejlesztte azt. Ez a felfedezés az RNS-ről DNS-re való transzkripcióra mutatott rá. Az információ DNS-RNS-fehérje irányában való haladásának bizonyítékai hatalmas szakirodalmat tesznek ki. Csupán Watson J.³ monográfiájára és Dubinin N. P.⁴ könyvére mutatok rá. Temin felfedezésének az irodalomban megvitatott metodológiai és filozófiai jelentősége óriási.⁵

A molekuláris biológia centrális dogmája nem vette figyelembe az élő sejtben meglevő integrációt. A dogma hangsúlyozta, hogy a gének keletkezésének egyetlen autoreproduktív útja van. Valójában a DNS gén molekulái leírhatók az RNS molekuláiról. A genetika fejlődése arra mutatott, hogy az öröklődés az anyagcserén alapszik, amelyet úgy kell érteni, mint a fehérjék és a nukleinsavak kölcsönhatásának termékét. Kiderült, hogy az információ tárolása a DNS-ben még nem öröklődés, csupán ennek az élő sejtben és az egyed fejlődésében az egyik legfontosabb oka. Mindezen kérdések a modern genetika legfontosabb megközelítésmódját jelentik, bár ezek a könyv szerzőinek érdeklődési körén kívül maradtak. Ezzel együtt elhallgatják azt a sarkalatos tényt, amely gyökeresen megingatja „új” öröklődési elméletüket. Ez a tény abból áll, hogy sem kísérletileg, sem elméletileg senki sem támasztotta alá a fehérje molekuláiról a nukleinsav molekuláira való információ átírásának a lehetőségét. Ez a tény azt mutatja, hogy hiába reménykednek Rajki Sándor és munkatársai abban, hogy a centrális dogma „bukása” a molekuláris biológia elméleti alapjait ingatja meg (60., 61. old.). A DNS-RNS-fehérje irányú információ felfedezése Crick⁶ koncepciójában hatalmas és örökre megállapított tudományos tény. Ezért a DNS-dependens fehérjeszintézis elveinek kétségbevonása meddő kísérlet.

¹ Crick F. H. C. On protein synthesis. Symp. Soc. Exp. Biol. 12, 1958.

² Temin, H., Mizutani, S.: RNA-dependent DNA polymerase in virions of Rous sarcoma virus. Nature, 226, 1970.

³ Watson, J. The biology of gene. N. Y. Sec. ed. 1972.

⁴ Н. П. Дубинин. Общая генетика. М., «Наука», 1970.

⁵ Н. П. Дубинин. О познании сущности явления наследственности. В сб. Ленинская теория отражения и современная наука. «Наука и искусство», София, 1973, стр. 197—204.

⁶ Crick F. H. C. Central dogma of molecular biology. Nature 227, 1970.

A génelmélet sikertelen megsemmisítése után Rajki S. és munkatársai áttérnek az öröklődés általuk felállított anyagcsere-biokémiai koncepciójára (58—62. old.). A szerzők kijelentik, hogy új koncepciójuk Lamarck, Darwin és Micsurin elméletéből indul ki (58. old.). Valójában azonban ilyen elmélet nem létezik. Annak idején T. D. Liszenkó önkényesen vonta össze e szerzőket, mint egy nézetet vallókat. E zászló alatt T. D. Liszenkó saját nézeteit a szerzett tulajdonságok adekvát öröklődéséről micsurini genetikának nevezte ki. Rajki S. és munkatársai teljesen ezt a szemléletet követik, és többször is megemlítik e nem szakszerű nézeteket az élő és nem-élő szerepéről az öröklődésben.

„... a környezetet különféle tényezői adekvát hatást gyakorolhatnak a növényi anyagcsere jellegére. Ez az adekvát hatás mint „információ” áthaladhat az anyagcsereszinteken és interakcióik eredménye mint új DNS — a szervezet új, öröklékeny tulajdonsága rögzülhet az ivarsejtekben.” (61. old.)

Rajki Sándor véleménye szerint az ősziesítés a szerzett tulajdonságok öröklődésének jó példája (43. old.). Van-e ebben a nézetben valami új? Rajki Sándor szerint az újdonság az, hogy míg Liszenkó az ősziesítést mint tényt konstataulta, Rajki Sándor és munkatársai feltárták e „genetikai jelenségek anyagcsere-biokémiai analízisét”. Ebben a kérdésben is nagyon nehéz egyetérteni a szerzőkkel. A konkrét analízis metodikája rendszerint nem határozza meg az elmélet filozófiai metodológiáját. A génelmélet képviselői nagymértékben használják az anyagcsere-biokémia analízist. Ezen az alapon fejlődött ki a mai biokémiai és fiziológiai genetika, az immunogenetika, a fehérjék és antigének populációs polimorfizmusának tanulmányozása stb.

Az emberi genetikai betegségek, az eukarionok és baktériumok bioszintézisének genetikája, a biokémiai mutációk, a gén hatása az egyed fejlődésére, a mutációk molekuláris természetűe és még sok más, mind a biokémiai és anyagcsere-genetikai kutatások hatalmas területei. Állíthatjuk, hogy a mai genetika át van szöve a fejlődési és öröklődési jelenségek biokémiai tanulmányozásával.

Így mindenféle fejtegetés az egy- és kétutas öröklődésmenetről — ami Rajki S. és munkatársai elméletének vesszőparipája — minden jelentőségét elveszítette (43. old.). A mai genetika megállapította, hogy az öröklődés, a környezet és az anyagcsere egymással szorosan összefüggnek. De nem ez a fontos. A lényeg az, hogy a genetikai struktúráknak e jelenségekre nincs adekvát reakciójuk. Rajki S. és munkatársai jól értik a kérdés lényegét, de valamely okból kifolyólag ezt megpróbálják elhomályosítani a kétutas öröklődés fejtegetéseivel, meghamisítván Weismann és a mai mutációs elmélet nézeteit (46. old.).

Ebben az értelemben nem lehet figyelmen kívül hagyni, hogy bár Rajki Sándor és munkatársai az ősziesítés anyagcsere-biokémiai természetének konkretizálását ígérték, könyvükben ennek nem tettek eleget. A könyv tele van jelentéktelen polémiával, az ősziesítés biokémiai és fiziológiai problémáiról nem tartalmaz reális tényeket. Maga az ősziesítés jelensége a gabonafélék nem megfelelő ökológiai körülmények közötti elvetésénél ismert, s már több mint két évszázada vitatják. Mindezen megfigyelések tisztán empirikus jellegűek. Rajki S. könyvében semmit nem találunk, ami biokémiaiilag konkretizálná az ősziesítés természetét. Mindez arra mutat, hogy a lényeg nem az anyagcsere biokémiai folyamata fontosságának szavakkal történő elismerésében van. E kérdést a mai genetika reálisan és mélyen tanulmányozza, és Rajki S. és munkatársai csak a szavakkal ismerik ezt el. E kérdés lényege az alapvető genetika gyökeres filozófiai megértésén alapszik. Az öröklődés anyagi alapjairól (génelmélet) szóló tan a mai filozófiai materializmus alapköve lett, az élet problémáinak tanulmányozásában.⁷ Rajki S. és munkatársai egyetértve Liszenkóval, tagadják a „speciális örökítőanyag, ... gén létezését. Az öröklékenységet az élő test tulajdonságának tekintik”. (48. oldal.)

Ma már a gén létezésének bizonyítása aligha szükséges, individuális géneket kémiaiilag is előállítottak. Az élő sejtől sikerült egyes géneket izolálni. Jelenleg a szervezet bármely génjét enzim szintézissel elő lehet állítani. A genetikai „engineering” korszaka következik, melynek a génekkel — mint fiziko-kémiai és biológiai egyedi realitásokkal való kísérletes manipuláció az alapja. Összegezve Rajki S. és munkatársai könyvének áttekintését, megállapíthatjuk, hogy a szerzők fő törekvése az öröklődés új anyagcsere-biokémiai elméletének létrehozására, megalapozatlan. Artemjev a következőket írja: „Feltételezve, hogy az anyagcsere-biokémiai koncepció a megelőző elképzelések magasabb szintjét jelenti, a szerzők nemcsak szerénytelenek, hanem egyszerűen tévednek.” Valóban Rajki S. és munkatársainak nézetei szó szerint megismétlik Liszenkó téziseit, mely szerint az öröklődés az élő test tulajdonsága, s ezen az alapon a kedvező tulajdonságok adekvát módon átöröklődnek. Ez a nézet tagadja a génelméletet és a mai általános és molekuláris genetika eddig elért legfontosabb eredményeit.

⁷ Н. П. Дубинин. Современная генетика в свете марксистско-ленинской философии, в кн. Ленин и современное естествознание, М., «Мысль», 1969, стр. 227—306.

Valamikor, sok évvel ezelőtt e nézeteknek voltak követői, ez azonban már a múlté⁸ és csupán egyes szerzők, köztük Rajki és munkatársai ismétlik meg ezeket a hibákat. Nagyon naivnak kell ahhoz lenni, hogy ismét elővegyük ezeket a kérdéseket és azt a látszatot keltsük, hogy ezek valami újat tartalmaznak. A szerzők megpróbálják a DNS és RNS megváltozásait összekapcsolni az ősziesséssel (67. old.). E kapcsolat hitelességét nehéz értékelni. Ha ilyen kapcsolat létezik is, ezek a tények semmit sem mondanának a kedvező tulajdonságok adekvát öröklődéséről.

A könyv utolsó részében a szerzők egy munkatervet ismertetnek, melyben az ősziesség anyagsere-biokémiai természetének kutatását modern módszerek felhasználásával ígérik elvégezni. A módszerek felsorolása és ezek tényleges megvalósítása azonban két különböző dolog. A tervezett molekuláris hibridizációval kapcsolatban a szerzők ezt írják: „a tavaszi és az ősziessített tavaszi búzából izolált DNS és RNS-t kívánjuk felhasználni több fokozatban” (68. old.). Három oldalon keresztül ismertetik a DNS molekulák egymás közötti és RNS molekulákkal történő hibridizációjának iskolaanyagát. A lényegeset azonban nem veszik figyelembe. Hiszen ha az ősziesség a DNS struktúra megváltozásával van kapcsolatban, akkor a változás csak helyi jellegű lókuszt megváltozás lehet, és a változásokat nem lehet megfogni a molekuláris hibridizáció általános módszereivel. Nem kell jósnak lenni ahhoz, hogy előre megmondjuk, a szerzőkre nagy csalódás vár az ősziessített és kiindulási formák DNS és RNS hibridizációja során. „Az ősziesség biokémiai analízise az egyes anyagsere szinteken” gyakorlatilag megoldhatatlan (66. old.). Ez a munka szakképzett biokémikusok egész kollektívájának indokolatlan erőfeszítéseit követeli. A jövő kutatások következő két tervezett része sem hangzik jobban.

Meg kell mondani, hogy az ősziesség problémáját egészében a szerzők helytelenül jellemzik. A könyv alcímében és annotációjában a következő mondat áll: „Ősziesség mint mikroevolúció” (43. old.). Ez a gondolat megismétlődik a szövegben is. A „mikroevolúció” kifejezés a genetikában teljesen meghatározott. A mikroevolúció olyan folyamatok összessége, melyek fajkeletkezéshez, illetve a populáció ökológiai-földrajzi, ill. a genetikai differenciációjához vezetnek. Ezek a folyamatok az evolúciós tényezők bonyolult kölcsönhatásain alapulnak úgy, mint a mutáció, a hibridizáció, a gén sodródás és a természetes szelekció. Ha elismerjük, hogy az ősziesség során egy új öröklődő tulajdonság keletkezik, ez még nem mikroevolúciós folyamat. Nem lehet önkényesen bánni a tudományos terminusokkal. Ezek helytelen használata mutatja a szerzők elképzelésének homályosságát.

Rajki S. és munkatársai könyve ezekkel a szavakkal végződik: „Az ősziesség-tavasziesség ... alapjait képező anyagsere-biokémiai genetikai folyamatok egzakt feltárása — alapvető genetikai elvi jelentőségén túlmenően — egyben az említett tulajdonságok irányítása valóban tudományosan megalapozott módszereinek kidolgozását is eredményezi majd a gyakorlati növény-nemesítés érdekében” (72. old.).

A Martonvásári Kutató Intézet nagy és erős centrum. Rajki S. és munkatársai a felpített fitotronban a következőkben is az ősziesség problémáival szándékoznak foglalkozni. Ismeretes, hogy az ősziesség kutatása már kb. 40 éve folyik, ezek hatása a gyakorlati nemesítési módszerek kidolgozására azonban a nullával egyenlő. A kép paradox! A nemesítés reális genetikai módszerei világszerte fejlődnek. A gyakorlatban óriási sikerrel alkalmazzák a távoli fajhibridizációt, a heteróizist, a poliploiditást, az indukált mutagenézist, a citoplazmális hímsterilitási rendszereket és még sok más. Ezek ismeretében Rajki S. és munkatársainak álláspontja anakronisztikusnak tűnik. Ez az álláspont azonban harcias jellegű. A genetika mai fejlődése, valamint a génelméletnek a gyakorlati nemesítéssel való összekapcsolása ellen irányul. Ez már komoly dolog, mert a szerzők a Magyar Tudományos Akadémia egy jelentős kutatóegységét alkotják.

Rajki S. és munkatársai felfogásának tudományos elszigeteltsége s e nézeteknek a modern genetika eredményeivel való kapcsolata nincs reális ellentmondásban. Rajki S. megismétli Liszenkó⁹ hibás nézeteit. Hiszen már sok éve e könyv szerzőinek nézetei lényegében semmi fejlődést nem mutatnak. Ezek a nézetek már meghaltak az új tudomány fontos problémáinak éltető fényében. Sajnos Rajki S. nem fordít elég figyelmet a nézeteiért kritikára. Ezt bizonyítják a 106. és 107. oldalon található válaszai is, melyeket M. G. Agaev¹⁰ 1967-es könyvével kapcsolatos megjegyzéseire adott. Tudományos nézeteiért folytatott harci szellemének feltétlenül párosulnia kellene a tudomány mai szintjének ismeretével, objektivitással és önkritikával is. A filozófiai dialektikus materializmus szemszögéből folytatott metodológiai analízis

⁸ Н. П. Дубинин. «Вечное движение», М., Политиздат, 1973.

⁹ Т. Д. Лысенко. Избранные сочинения. Сельхозгиз, М., 1958.

¹⁰ М. Г. Агаев. К проблеме экспериментального взаимопревращения яровых и озимых растений. Бот. журн., 54, 1969.

feltárja a materializmus és dialektika jelentőségét a gén-teória fejlődésében. A tudományos technikai forradalom biológiai aspektusai, a genetika eredményei a nemesítésben és az ember öröklődő betegségeivel való harcában a génelmélet fejlődésére támaszkodnak. Rajki Sándor e folyamatok megértését elkerüli. Ennek eredményeként az élet komoly kérdéseket állított Rajki Sándor nézetei elé, és nagy bátorság kell ahhoz, hogy a tudomány és gyakorlat előtti felelősséget megértse. Lehetetlen elkerülni e kérdések megválaszolását.

Amint ezt megoldják, a módszertani alapok, valamint a genetika és a nemesítés gyökeres problémái tudományos megközelítésének gyümölcsöző megváltozása következik be a martonvásári kutatóközpontban.

N. P. Dubinin akadémikus
SZ.T.A. Általános Genetikai Kutatóintézete, Moszkva

KÖNYVISMERTETÉSEK

HÁMORI DEZSŐ: *Háziállatok öröklődő alkati hibái és betegségei*. Akadémiai Kiadó, Budapest 1974. 583 oldal, 221 ábra, 31 táblázat. Ára 103 Ft.

A modern ipari-mezőgazdaság egyik legfontosabb feladata a korszerű állattartás és állattenyésztés feltételeinek biztosítása, s e feladat a klasszikus állattartás és állattenyésztés ösztönös vagy tapasztalati szabályaitól, a múltban használt normáktól gyakran messze-menően eltér. Ma már egyáltalában nem hagyhatók figyelmen kívül olyan takarmányozási, állattartási, öröklődési és alkati tényezők, amelyek a múltban talán szóba se jöttek, vagy elhanyagolhatók voltak. Ma az a tény, hogy a mesterséges inseminatio egyetlen apaállattól az utódok ezreit produkálhatja, eleve azzal a veszéllyel jár, hogy esetleg lappangó vagy kis utódszámon a statisztika törvényei szerint kis valószínűséggel felbukkanó örökletes betegséget robbanásszerűen felszínre hoz, vagy olyan genetikai károsodást idéz elő, amelynek utólagos korrekciója szinte lehetetlen. A korszerű állattartás és az állatok termékeinek hasznosítása olyan alkati és genetikai követelményeket támaszthat, amelyek azelőtt egyáltalában nem játszottak szerepet. Dr. Hátori könyve éppen ezért messze túlmenően a benne levő elméleti ismeretanyagtól, ami ma nem nélkülözhető, olyan gazdag tárháza a gyakorlati vonatkozású adatoknak, hogy e könyv értékét a korszerű mezőgazdaság számára a legmagasabbra kell becsülnünk.

A könyv lényegében a tenyésztés-higiene kézikönyvének felel meg és mint ilyen a magyar irodalomban egyedülálló, de a világirodalomban is ebben a formában páratlan. A könyv szemléletén vezérfonalként húzódik végig az az álláspont, amely a konstitúció, az öröklöttség és a környezet megbonthatatlan egységét hangsúlyozza. Az állattenyésztésben az egyedi kóros vagy nem kívánatos jellegek felismerése és azok elterjedésének megakadályozása e jellegek — genetikai, konstitucionális és környezeti tényezők — pontos mérlegelését és ismeretét teszi szükségessé. A mesterséges inseminatio bevezetése óta egyre parancsolóbban lép fel a populatio-constitutio és a populatio-genetika szempontjai szigorú szemmel tartásának szükségessége. Dr. Hátori könyve mindezeket a szempontokat és elvi jelentőségű követelményt nemcsak figyelembe veszi, hanem alapjaiban feltárja. Részletes és konkrét képet ad a nagyüzemi állatorvosnak a feladatairól és mindazokról a szempontokról, amelyek a tenyésztés-higiene halaszthatatlan feladataiként betartandók. E feladatok elsősorban a termelés fejlesztésének irányában jelentkeznek. Mivel azonban a termelés szempontjai is sokfélék lehetnek ezek az egyes szempontok külön-külön is az állattenyésztő és az állatorvos számára komoly feladatokat jelentenek.

A munka nagy érdeme az a csatolt terjedelmes irodalom, amely a kézirat lezárásáig tehát 1971-ig úgyszólván minden jelentős idevonatkozó munkát felsorol.

A könyv 14 főfejezetre tagolódik. Az 1. fejezet az általános alapfogalmakat világítja meg, amelyek a könyv tematikájához tartoznak, beleértve az öröklődés-kórtani, immunológiai, alkati problémákat és a mesterséges termékenyítés szerepét is. A 2. fejezet az alkati rendellenességek cytogenetikai és klinikai összefüggéseit tárgyalja, a 3. a termékenység és a szaporaság kérdéseivel foglalkozik. A 4. fejezet tárgyalja a nőivarú háziállatok öröklődő szaporodászavarait. Az 5. az anyagcsere öröklött rendellenességeit, a 6. a szervek és szervrendszerek öröklődés kórtanát tárgyalja. Jelentőségüknek megfelelően külön fejezetet szentel (7—10.) a szerző a gyomor és bélrendszer betegségeinek, a légzőszervi betegségeknek, a keringési rendszer betegségeinek és a vesebetegségeknek. A 11. fejezet foglalkozik a tejmirigy tenyésztés-higiénijával, a 12. pedig a mozgásszervek problémáit foglalja össze. A 13. fejezet tárgyalja a betegségek iránti fogékonyság és az ellenállóképesség kérdéseit. Végül a 14. fejezet, a függelék a populatio-genetikai számításokat, rendellenességek nyilvántartási módját, állategészség-

ügyi igazgatási és törzskönyvezési szabályokat, a letális terheltség kérdését tárgyalja a különböző háziállatok vonatkozásában.

Komoly értéket jelent az, hogy csaknem minden fejezetben a szerző saját munkáira és tapasztalataira is hivatkozhat, ezáltal a könyv dokumentáló és argumentáló ereje növekszik.

A szerző olyan szemléletben és olyan egységben tárja elénk a címben rejlő problémákat, amely a kérdés sokoldalú megvilágítása mellett mégis teljesen egységes. Ezért a könyv nagyon alkalmas arra, hogy a gyakorlati állattenyésztők és állatorvosok a legkülönbözőbb problémáikban is meríthessenek belőle. Véleményem szerint a könyv a felsőoktatásban is hűzágpótló szerepet tölthet be. Végül ki kell emelnünk, hogy Szerző olyan ismeretanyagot tár elénk, amelynek ismerete hiányában a korszerű mezőgazdaság súlyos károkat is szenvedhet.

Az Akadémiai Kiadó ismét remekelt. A kifogástalan typographia, ábrák, papír stb. megadják azt a keretet, amelyet a mű méltán megérdemel.

Dr. Kiszely György

W. WIESER (ed.): *Effects of Temperature on Ectothermic Organisms*. Springer Verlag, Berlin—Heidelberg—New York, 1973. DM 66.

Az állat és környezete közötti szoros kölcsönhatások és ezen belül a hőmérséklet szerepének tanulmányozása — noha e téren régóta szorgos kutatómunka folyik és rengeteg adat gyűlt össze — ma sem vesztette el aktualitását, hiszen a pusztán leíró jellegű ökológiai megfigyelések és egészen a molekuláris szintre hatoló sejtbiológiai ismeretek között a hőmérsékletváltozás okozta reakciók tekintetében meglehetősen nagy még az űr, s még ma sincs egységes álláspont az e területen működő kutatók között a hőmérséklet-adaptáció mechanizmusáról és hőmérsékletváltozás okozta finomabb ökofiziológiai jelenségekről. Különösen, ha a poikilotherm (ectotherm) állatok hőmérsékleti reakcióinak egy-egy részletkérdése iránt kutatunk, csodálkozva kell tapasztalnunk, hogy milyen keveset tudunk ma még a közvetlen környezet hőmérsékletingadozásainak hatásáról, a hőmérséklet és biológiai aktivitás különböző kapcsolatformáiról, a hőmérsékletnek az ontogenezis során az egyes szervekre, szövetekre gyakorolt hatásáról, a többi ökológiai faktornak (pl. a fénynek) a hőmérséklet által indukált anyagcsere- és viselkedésbeli változásokra gyakorolt hatásáról stb.

Ezért is jelentős az a tudományos összefoglaló munka, amelyet Wolfgang Wieser, az Innsbrucki Egyetem Állatfiziológiai Intézetének vezető professzora szerkesztésében a Springer Verlag jelentetett meg 300 oldal terjedelemben, izléses és korszerű kivitelen. E fenti című könyv annak a 25 előadásnak a szakanyagát tartalmazza, amely 1972-ben az ausztriai Obergurglban megrendezett nemzetközi szimpóziumon hangzott el.

A könyv — W. Wiesernek az ectotherm állatok hőmérsékletviszonyaival foglalkozó elméleti témafelvetését tartalmazó bevezető cikkétől eltekintve — különböző, e témakörbe tartozó részletkérdésekről ad tájékoztatást. A munka első részében a cikkek az ectotherm állatok hőmérséklet-hatásmechanizmusa téma köré csoportosulnak. Itt többek között a *Rana temporaria* hőadaptációjának neurális ellenőrzéséről, a hőmérséklet okozta membrán-folyamatokról és sejtreulációs jelenségekről, az enzim-mechanizmus hőmérsékletadaptációjáról, az ectotherm és heterotherm állatoknál a hőmérsékletadaptáció molekuláris mechanizmusáról vagy a rovarok thermoregulációs mechanizmusáról olvashatunk részletes kísérleti eredményeket.

A könyv második része a hőmérsékletnek mint ökológiai faktornak a szerepét állítja előtérbe. Ennek során előadásra került az ectotherm állatok aklimatizációs reakcióiról, az éhező állat anyagcsereje és a környezet hőmérséklete közötti összefüggésekről, a hőmérsékletnek aktív és pihenő Polichaetákra gyakorolt hatásáról, a rákok és pókok hőmérséklettől függő raktározási anyagcsere-folyamatairól és a különböző hőmérséklet mellett mért ontogenetikus növekedési sebesség jelentőségéről szóló téma is. Nem hiányoznak a témák közül a populációdinamikai vonatkozások sem. Így a könyv e második részében a Rotatoriák periodikusan ingadozó hőmérsékleti befolyás alatt álló populációinak dinamikájáról, a hőmérséklet napi ritmusának hangya-ivadékok fejlődésére gyakorolt szerepéről, a hőmérsékletnek az obligát diapausa ellenőrzésében játszott szerepéről is szó esik.

A könyv befejező részét az ectotherm állatok hideggel szembeni rezisztenciáját vizsgáló cikkek adják. Ezek sorában olvashatunk a Reptiliák kritikus hőmérsékleti minimumáról, tengeri gerinctelenek és halak hideggel szembeni rezisztenciájának adaptációs jellegéről; egy cikk olyan comparatív vizsgálatokról számol be, amely a pókok hideg-rezisztenciájának ökológiai aspektusait tárgyalja, végül a Pulmonaták hidegrezisztenciájáról és fagyhaláláról olvas-

hatunk. A könyvben tárgyalt témák széles skálájában a végén található tárgymutató könnyíti meg az eligazodást.

Nemcsak a témák sokrétűsége, hanem a kongresszus mintegy 60 résztvevőjének a könyv elején felsorakoztatott névsora és címjegyzéke is azt bizonyítja, hogy e tudományos problémakör iránt mily nagy az érdeklődés és milyen intenzív kutatómunka folyik napjainkban is e területen, Európában és Amerikában egyaránt. Sajnálatos, hogy a sokféle nemzetiségű résztvevők között egyetlen magyar kutató nevét sem találhatjuk meg, noha e téren hazánkban is jelentős vizsgálatok folynak és figyelemre méltó eredmények születtek (ezekre a könyv szerzőinek irodalomjegyzéke nem egy helyen utal is).

Érdekes témafelvetése, anyagának sokrétűsége, gazdag szemléltetőanyaga és irodalmi citátuma miatt mindazon zoológusok, cytológusok és ökológia és fiziológia iránt érdeklődők számára ajánlható a könyv, akik ectotherm állatokkal foglalkoznak.

Dr. Székely Pál

SYDNEY SHULMAN: *Tissue specificity and autoimmunity*. (Molecular biology, biochemistry and biophysics, 16.) Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1974. DM 60.

A szerző a problémakör jó ismerője, amit kiterjedt munkássága bizonyít legjobban: a szemmel foglalkozó fejezettől eltekintve mindenütt megtalálhatjuk saját kísérleti eredményeit is. Más, aki nem foglalkozik ilyen széles körben a problémával, talán nem is vállalkozhatott volna egyedül egy ilyen könyv megírására ma, amikor már annyira nagy az autoimmunitás irodalma és olyan nagy fokú szakértelmet követel a különböző szervek aspektusából való megközelítés. A könyvben a pajzsmirigy, a mellékvese, az agy, a reproduktív szisztéma, a szem és a vese autoimmun problémáival foglalkozik a szerző, mintegy kiemelve azokat a szerveket, amelyek betegségei az orvosi gyakorlat szempontjából is elsőrendű jelentőségűek. Nem az a célja azonban, hogy az egyes autoimmun betegségeket klinikailag tárgyalja, hanem hogy ezek immunbiológiai alapjait adja meg. Így foglalkozik általánosságban és minden fejezetben külön is a szövet-specifitás problémájával, jellemezve az egyes szövetek, szervek antigénjeit, az immunogenitás jellegét és mértékét és teret szentel az egyes antigének előállításának leírásának is. Részletesen mutatja be azokat a modelleket, melyek segítségével állatkísérletekben vizsgálhatók az autoimmun kórképek, illetve amelyek révén az autoimmunitás bizonyítást nyer. Külön fejezet foglalkozik az immunpatológiai mechanizmusokkal. A kötetet bőséges irodalomjegyzék egészíti ki, mely nemcsak a legkorszerűbb irodalomban törekszik teljességre, hanem a gyökeret jelentő irodalmi anyagot is bemutatja. A könyv végén a tájékozódást megkönnyítő index található.

A kötetet immunológusok, biológusok, gyakorló orvosok egyaránt haszonnal forgathatják.

Dr. Csaba György

A. A. THAER and M. SERNETZ (ed.): *Fluorescence Techniques in Cell Biology*. (Fluoreszcencia technika a sejtbiológiában.) 420 oldal, 303 ábra. Springer Verlag, Berlin—Heidelberg—New York, 1973. DM 44.

Caspersson megnyitó szavait és 37 előadás szövegét tartalmazza a kötet, melyet „Kvantitatív fluoreszcencia technika alkalmazása a sejtbiológiában” címen a Washingtoni Battelle Seattle Kutatóközpontban 1972-ben rendezett konferencia anyagából állítottak össze a kötet szerzői.

A könyv első részében többek közt a polarizációs fluoreszcencia technikáról van szó. A fluorometria standardizálásáról és a mikroszkópos fluoreszcenciás módszerekről elhangzott előadásokat a második rész tartalmazza. A harmadik rész szerzői a sejteket felépítő anyagok cytofluorometriás meghatározását tárgyalják. A negyedik részben az enzimreakciók és transport mechanizmusok vizsgálata, az ötödik részben fluoreszcencia spektroszkópos vizsgálati eredmények molekuláris biológiai vonatkozásai kaptak helyet.

Ma már senki előtt nem kétséges, hogy a fluoreszcencia technika, a biokémia és a sejtbiológia egyik fontos vizsgáló módszerévé vált. E tény aláhúzza az ebben a témakörben elhangzott előadások fontosságát és a könyv jelentőségét.

Dr. Szabó Dezső

KARL VON FRISCH: *Erinnerungen eines Biologen* (Egy biológus emlékezései) 196 oldal, 40 ábra és egy portré. Springer Verlag, Berlin—Heidelberg—New York, 1973. DM 32.

Immár harmadik, bővített kiadásban jelent meg az 1973-as orvosi Nobel-díjjal kitüntetett etológusok egyikének, Karl von Frisch professzornak vallomása életéről, munkásságáról, sikereiről és nehézségeiről. A most 88 éves neves tudós szakkörökben régóta ismert. Egyik megalapozója és azóta is vezető munkatársa a nálunk is ismert Zeitschrift für vergleichende Physiologie (újabbán Journal of Comparative Physiology) című szakfolyóiratnak, több könyve és közel 150 tudományos publikációja jelent meg, mégis életének és munkásságának leghűbb keresztmetszetét ez a munka tárja az olvasó elé.

A könyv a belelapozók számára csupán részletes önéletrajznak tűnik, hiszen a születéstől és az iskoláskori emlékektől az egyetemi éveken keresztül, végigvezeti a szerző az olvasót egy vérbeli tudós professzor pályafutásán, a kezdő müncheni tanársegéd-korszakon és a rostocki tanárkodáson át az új müncheni Zoológiai Intézet létrehozásáig, annak vezetése után nyugdíjbavonulásáig, majd az ezt követő, szinte napjainkig tartó kutatómunkájáig, miközben két világháború átveszelését és két amerikai tanulmányút élményeit is részletesen taglalja. Tüzetesebb tanulmányozás árán azonban meggyőződhetünk arról, hogy mégsem csupán egy megszokott önéletrajzról van szó, hanem egy mozgalmas pályafutás számos izgalma, eredménye és tanulsága teszi az olvasmányosan megírt könyv mondanivalóját emlékezetessé, maradandóvá. Nem csupán egy tudós kutatópályájának állomásait ismerhetjük meg a sorok között, hanem a természettudomány történetének egy darabkáját is, hisz az ember és munkássága nem választható szét környezetétől és az abban lezajló társadalmi eseményektől sem. Közben a szerző beavatja az olvasót abba a tudományos gondolatvilágba, amely őt magát évtizedeken át foglalkoztatta. Mindenki, aki biológiai kérdésekkel foglalkozik, vagy ilyenek iránt érdeklődik, megtanulhatja e könyvből, hogyan érhet el egy biológus kutató szerénységgel és kitartó szorgalommal kimagasló eredményeket és hogyan adhat át tanítványainak olyan ismereteket, amelyek nemcsak az alap kutatás ügyét szolgálják, hanem jelentős gyakorlati eredményekhez is vezetnek. A sorokból kitűnik, hogyan végezte a szerző a méhek életére irányuló kutatómunkáját korábban egyszerűbb, majd később a legmodernebb vizsgálati módszerek segítségével, anélkül, hogy a méhek ösztönös viselkedésének és környezetükkel való kapcsolatának bonyolult kérdéseit bármikor is szem elől tévesztette volna. Ahogy halad az olvasó a könyv olvasásával, úgy szélesedik érdeklődése a szerző által kifejlesztett, csaknem klasszikusnak vehető érzékelésfiziológiai kérdések iránt és ennek keretében lépésről lépésre egyre közelebb kerül a szerzővel együtt a méhek táncának, a halak hallásának, látásának és színváltozásának megértéséhez. A kutató tudós mellett mindig ott találja az olvasó a főiskolai hallgatókat oktató-nevelő pedagógus gondolatait, véleményét is. Életpályájának csaknem minden mozzanata egyben tanári munkásság is. Még nyugdíjas professzorként is vitába száll — mint kívül álló — az elmúlt években végrehajtott oktatási reformnak azokkal a részletkérdéseivel, amelyekkel nem értett egyet.

Függeléként a könyv végén a szerző verseit olvashatjuk, amelyek gazdag érzésvilágot, szerénységet és tudomány iránti alázatot sugároznak. Közülük nekem személy szerint egy rövid négy soros vers tetszett meg legjobban, amelyet az akkor már nyugdíjas professzor 1967-ben, tehát 81 éves korában írt (Resignation, 183. oldal).

A könyv név- és tárgymutatója nemcsak az abban való eligazodást segíti, hanem a mondanivaló és az emberi kapcsolatok sokrétűségét is igazolja. Meglepő ugyanakkor, hogy azon kortársainak (K. Lorenz és N. Tinbergen) munkája, akikkel egy időben dolgozott az etológia területén és akikkel megosztva kapta meg a szerző — talán éppen e könyv megjelenésével egyidőben — az 1973. évi orvosi Nobel-díjat, nem szerepel a könyvben.

Mindezek alapján a könyvet elsősorban az etológia iránt érdeklődő zoológusok, a kutatómunka szépségeit kereső biológus egyetemi és főiskolai hallgatók, fiatal oktatók és kutatók figyelmébe ajánlhatjuk.

Dr. Széky Pál

HEINZ DAVID: *Wissenschaftsinformation als Ausdruck der Wissenschaftsentwicklung in Biologie und Medizin. 30 Jahre biologische Ultrastrukturforschung 1940—1970.* (Tudományos információ mint a biológiai és az orvostudomány fejlődésének kifejezője. A biológiai ultraszerkezet-kutatás 30 éve.) 242 oldal, 66 ábra, 31 táblázat. VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin, 1974. 28 M.

Napjaink sokat vitatott kérdése, hogy képes-e feldolgozni valamely szakterület művelője azt az információ áradatot, mely naponta számos forrásból érkezik. Dr. Heinz David könyvéből olyan adatokat ismer meg az olvasó, melyek alapján a felvetett kérdésre nemleges választ kell adni. A biológiai és orvosi szakirodalom fejlődésére jellemző, hogy míg 1880-ban 850

folyóiratban mintegy 20 000 közlemény jelent meg, addig 1964-re a folyóiratok száma elérte a 12 000-t, a közlemények száma pedig megközelítette az évi 1 000 000-t.

A könyv adatai szerint a tudományos közlemények mintegy háromnegyede angolul jelenik meg.

Az ultraszerkezet kutatással kapcsolatos közlemények száma csak 1960 körül érte el az évi ezret. Ez a szám azonban nyolc év alatt megnégyszereződött.

Az ultraszerkezet kutatás művelőinek különösen hasznos az a felsorolás, mely az idevonatkozó folyóiratok részletes adatait közli.

Az említetteken kívül még sok hasznos információt tartalmazó könyv, az érintett szakterület minden művelőjének tanulságos és elgondolkasztató olvasmány.

Dr. Szabó Dezső

MARVIN H. HACK and FATMA M. HELMY: *An introduction to comparative, correlative histochemical principles*. (Bevezetés az összehasonlító és kölcsönhatásban levő hisztokémiai alapelvekbe.) VEB Gustav Fischer Verlag, Jena, 1974, pp. 1—90. 28 M.

Amióta a hisztokémiai módszereket nemcsak tapasztalati úton szerzett gyakorlatra, hanem kémiai és biokémiai ellenőrző vizsgálatok eredményeire alapozzák, kiderült, hogy a mikroszkópos morfológia és a biokémia határterületének hisztokémiai módszerekkel való vizsgálata lényeges összefüggéseket tárt fel. Következésképp a hisztokémia polgárjogot nyert a sejtek és szövetek normális és kóros anyagcseréjének kutatásában. Nem kevés azoknak a kutatóknak a száma — ezek közé tartoznak e könyv szerzői is —, akik a hisztokémiát biokémiai diszciplínának tekintik. Hack és Helmy főleg saját tapasztalatuk, de mások lényeges információi alapján is, kiválasztották azokat a hisztokémiai eljárásokat, amelyek biokémiai követelmények szigorú megtartásával a szóban forgó anyag (enzimfehérjék, lipidek, szénhidrátok, nukleinsavak stb.) hű lokalizálását teszik lehetővé. A kiválasztott eljárások pontos receptjeit, a módszerek valószínű hibáit, ezek elhárításának módját, néhány esetben a kiegészítő vagy eredeti biokémiai eljárás (pl. mikroelektroforézis, kromatográfiás lipid-analízis, mikrospektrofotometria) pontos leírását tartalmazza egy-egy fejezet.

A színes és fekete-fehér mikrofotókat, jól szerkesztett táblázatokat tartalmazó könyv (sajnos két képaláírás összecserélődött) a hisztokémiai gyakorlatot folytató szakembereknek melegen ajánlható.

Dr. Rappay György

W. J. BURDETTE: *Invertebrate endocrinology and hormonal heterophyly*. Springer Verlag, Berlin—Heidelberg—New York, 1974. DM 55.70

A gerinctelenek endocrinológiája alatt ma túlnyomórészt a rovarok endocrinológiáját értjük. Ez nemcsak azért van, mert kevés a tudásunk az egyéb gerinctelenek hormonális rendszerének felépítéséről, hanem azért is, mert a filogenezisnek ez a rendkívül fejlett mellékágánya ma mezőgazdasági jelentősége miatt is az érdeklődés előterében áll. Ugyanakkor az ecdyson felfedezése a genetikai programozás morfológiai jeleinek megfigyelését is lehetővé tette a *Drosophyla* nyálmirigyének óriáskromoszómáin, és egy új kutatási irányzatot indított el.

Ez a könyv a biológusok számára egy kissé többet ad a címnél. Igaz, hogy fő tömegét a rovarok endocrinológiája, valamint a gerinctelenekben fellelhető hormonok előállításának és meghatározásának módja alkotja, mégis tartalmaz egy mintegy 90 oldalas részt, mely a hormonok és a fehérjeszintézis kapcsolatával foglalkozik emlősökben. Ez a fejezet, mely hat alfejezetből — cikkből — áll, egymagában is érdemessé teszi a kötetet arra, hogy nemcsak a gerinctelenek hormonjaival foglalkozók, hanem minden endocrinológus, ill. fejlődésbiológia iránt érdeklődő is elolvassa. A könyv utolsó része a hormonális heterophyly — mely elnevezést a szerkesztő, Burdette alkotta meg — a gerinctelen hormonoknak magasabbrendűekben kifejtett hatásaival foglalkozik és annak ellenére, hogy az itt elért eredmények még nem számottevőek, mégis érdekesek és a hormonoknak egy általánosabb jelentőségére hívják fel a figyelmet.

A gerinctelenek hormonjai a kevésbé tisztázott neurohormonális anyagoktól eltekintve ecdyson és juvenilis hormon típusúak. Ezek hatásmódjával, assay-módszerével, előállításával részletesen foglalkozik a könyv éppúgy, mint a növényi eredetű származékokkal. A könyv 45 szerző munkája, akiknek többsége előkelő helyet vívott ki magának a hormon- és szabályozáskutatásban.

A 400 oldal terjedelmű kötet szép kiállítása a kiadót dicséri.

Dr. Csaba György

GERHARD DREBES: *Marines Phytoplankton. Eine Auswahl der Helgoländer Planktonalgen (Diatomeen, Peridineen)*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974, 186 oldal, 151 szöveggözet ábrával. — Ára: 14,80 DM.

A kovamoszatok (Diatomea) és a kétbarázdás moszatok (Peridinea) a tenger fitoplankton állományának döntő részét alkotják. A Diatomeák hazai vizeinkben főként fenéklakók, a Balatonban azonban a planktonban is fontos szerepük van (pl. *Cyclotella ocellata*). Rendszerint csak mikroszkóppal látható egysejtű növények, melyek plazmájára SiO_2 -ből álló, dobozra emlékeztető, egymásbatolt két szilárd kovahéj borul. A Peridineákra hosszanti és harántbarázdák, továbbá a sejteket borító cellulózzalapok a jellemzők. A barázdákban 1—1 ostor figyelhető meg. A Balaton planktonjában nyáron a fecskemoszat (*Ceratium hirundinella*) nagy mennyiségben fordul elő.

A tengerek esetében ez a két algaosztály képezi a tápláléklánc alapját mint a víz elsőleges termelői.

A könyv segítséget nyújt az Északi-tenger több mint 170 planktonalga fajta gazdagságának és biológiájának megismeréséhez. A szerző eltér a fajok szokásos ábrázolási módszerétől, amennyiben könyvében nem találjuk meg a „kovaváz-szisztematikában” használatos és a fajokra jellemző kovahéjak rajzait. Ellenben gyönyörködhetünk a 151 ábrában összefoglalt 140 számozott szép minőségű fényképben. Ezeknek száma a valóságban sokkal több, mivel egy számozáson belül átlagban 2—3 felvétel is szerepel. A képek az egyes fajok fejlődési stádiumait élő állapotban mutatják be. A helgolandi fitoplankton fajok ilyen újszerű bemutatása miatt a könyv érdekes lehet nemcsak a tenger-, hanem az édesvízzel foglalkozó algológus szakemberek számára is.

A 12×19 cm-es kis alakú könyv 1—11 oldalán a bevezetés és a fitoplankton évszakos változásaiával foglalkozó rész után, az alkalmazott módszerek részletes leírása következik. A kovamoszatokat 98 oldalon keresztül tárgyalja. Az alga osztály két rendjéből (Centrales, Pennales) 36 genusszal foglalkozik. A Peridinea fajok tárgyalására 63 oldalt szentel, és a 3 rend (Prorocentrales, Dinophysiales, Peridinales) 29 genuszát tárgyalja. Különösen érdekes a parazita Peridinea fajok bemutatása, melyet a szerző ugyancsak jól dokumentál fényképfelvételeivel.

A 10 oldalas függelékben néhány érdekes tengeri fajt tárgyal, melyek a Chrysophyceae, Haptophyceae, Prasinophyceae és Phycomycetes osztályokba tartoznak.

Az irodalmi jegyzékben a szerző 109 közlemény, könyv címét sorolja fel, melyekre a szövegben is hivatkozik. A glosszáriumban 99 szakkifejezés magyarázatát adja meg, a tárgymutató 6 oldal terjedelmű.

G. Drebes értékes és szép munkájával eggyel gyarapodott a manapság nagyon kedvelt kis alakban megjelenő tudományos könyvek száma. Az igényes könyvecske kiállítása és nyomása gondos és szép, amely a kiadót dicséri.

Dr. Ponyi Jenő

ALLINGER, N. L. és ALLINGER, J.: *Strukturen organischer Moleküle* (Szerves molekulák szerkezete). Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974. 161 oldal, „paperback” kiadás. DM 9.80

Az eredetileg angol nyelven 1965-ben a Prentice-Hall Inc. kiadó gondozásában megjelent könyv, amelyet most németre fordítva olcsó kiadásban is megjelentettek, határterületen dolgozó orvosok, biológusok és más olyan szakemberek számára íródott, akiknek egyetemi tanulmányaik folyamán nem volt lehetőségük megismerkedni a szerves kémiának a molekulaszerkezet területén elért új eredményeivel. Az atomok, molekulák szerkezetével, a telítetlen és ciklikus szénhidrogének, továbbá a különböző funkció csoportot tartalmazó vegyületek

szerkezetével foglalkozó fejezetek a legfontosabb ismeretanyagot viszonylag kis terjedelemben rendkívül szemléltetően tárgyalják. Ennek a fejezetnek egyik része a rotációs izomeriával foglalkozik. A következő két fejezet bevezeti az olvasót a kémiai reakciók kinetikus lefolyásának legfontosabb ismereteibe.

A könyv hasznos olvasmány mindazok számára, akik bár maguk nem dolgoznak a szerves kémia területén, mégis tájékozódni szeretnének az anyagszerkezeti kutatásokban elért új eredményekről.

Dr. Deák Gyula

A. S. BRAGERMAN, D. J. BRENNER, B. P. DOCTOR, A. B. EDMUNDSON, K. R. ELY, M. J. FOURNIER, F. E. HAHN, A. KAJI, C. A. PAOLETTI, G. RIOU, M. SCHIFFER, M. K. WOOD *Progress in molecular and subcellular biology* 3, Springer Verlag, Berlin—Heidelberg—New York, 1973, pp. 1—251. DM 66.

A kötet hat molekuláris biológiai közleményt tartalmaz. Mindegyikben érintik a genetikai információ átírásának és fordításának, valamint a két folyamat produktumainak természetét, prokarioták és eukarioták vizsgálata során szerzett tapasztalatok alapján. A közleményeket 1971-ben írták s a kötet 1973-ban jelent meg. Így az irodalom kiegészítésre szorult majdnem mindegyik közleményben.

Fred E. Hahn rövid cikkében (Reverse transcription and the central dogma) az információ átírásnak a végtermék (fehérje) vagy a köztes termék (RNS) felől kiinduló visszafordíthatóságot tárgyalja. A kísérleti tények alapján elkötelezi magát a Crick-féle „centrális dogma” kulcsfontosságú állítása mellett: ha egyszer az információ a fehérjébe került, sohasem juthat ki onnan. Tizenöt évvel ezelőtt ez az állítás valóban „dogma” volt, ma azonban már majdnem teljesen meggyőző kísérleti érvek támasztják alá. A cikk külön érdekessége a rövid kriptográfiai szótár

Maurille J. Fournier és munkatársai a gén-izolálás problémakörének (The isolation of genes: a review of advances in the enrichment, isolation, and in vitro synthesis of specific cistrons) szenteltek nyolcvan oldalas cikket. Az 1972-ig megjelent idevágó irodalmat alaposan feldolgozták és inkább a gén-izolálásról, mint az izolált génekről írtak. Úgy vélik, hogy az eljövendő gén-izolálási kísérletek három irányban fognak fejlődni: (1) feldolgozzák a meglévő módszereket, (2) új módszereket dolgoznak ki a funkcionáló gének elkülönítésére és (3) kifejlesztnek hatékony transzkripciós rendszereket. Az elkövetkező évtizedben nagy transzkripciós rendszereket. Az elkövetkező évtizedben nagy aratásra lehet számítani ezen a gyümölcsöző tudományterületen.

Akiza Kaji nem kis feladatra vállalkozott, amikor összefoglalta a fehérje bioszintézis akut problémáit (Mechanism of protein synthesis and use of inhibitors in the study of protein synthesis). A terület oly nagy és oly sok fehérje-szintézis gátló szert ismerünk, hogy valóban érdemes „rendet” teremteni. Az ismertetés terjedelme nem engedi meg a részletezést. Mindössze azt említjük meg, hogy a fehérje-szintézis mechanizmusának megismerésére vonatkozó részismereteink (az indító-folyamat, az RNS riboszómákhoz való kötődése, a peptid-kötés kialakulása, a transzlokáció, az elkészült aminosav-lánc felszabadulása, a cisztron végi riboszóma felszabadulása) tekintélyesek és most az inhibitorok (részben antibiotikumok) felhasználása révén finomabb részletek megismerése és a hiányzó ismereteink kiegészítése a cél.

A Bence-Jones fehérje lambda lánc kristályszerkezetének leírása (Allen B. Edmundson és mtsai: Structural features of immunoglobulin light chains) és a Thalassémia szindrómák értelmezése (Albert S. Braverman: The Thalassémia syndromes: genetically determined disorders of the regulation of protein synthesis in eukaryotic cells) jól példázza a modell-kísérletek gyakorlati alkalmazásának lehetőségét és szükségességét

A kötet utolsó cikke Claude A. Paoletti és Guy Riou a mitokondriális DNS (mtDNS) információ-tartalmával foglalkozik (The mitochondrial DNA of malignant cells). Két egymástól független argumentum szól amellett, hogy a mitokondriumok DNS-e genetikailag funkcióképes. (1) Az állati sejtekben átírás történik messengerszerű RNS-be, valamint stabil és diszkrét riboszomális RNS-ekbe. (2) Élesztőben néhány citoplazmikus „petite” mutáció tartalmaz mtDNS-t. Malignus sejtekben fontos vizsgálni a mtDNS aktivitását, hiszen előfordulásuk gyakorisága biológiai jelentőségüket bizonyíthatná. Ma még távol vagyunk azonban attól, hogy végső ítéletet mondjunk a daganatsejtek mtDNS kutatásának bármilyen konkluzív jelentőségéről.

Dr. Rappay György

WAPPLER, S.: *Philosophische Studien zum Problemkreis Genetik und Evolution. Zur Kritik makroevolutionistischer Theorien* (VEB Gustav Fischer Verl. Jena 1973). 116 oldal, 2 ábra.

A mű lényegében vitairat O. H. Schindewolf őslénytani és R. Goldschmidt genetikai evolúciós ugrás-elmélete ellen. A kérdést mind szakmai, mind filozófiai szempontból mélyrehatóan elemzi és szerzők és néhány más szerző álláspontját határozottan elutasítja. Ehhez csak annyit fűzhetünk hozzá, hogy Németországon kívül felfogásuknak alig volt hatása.

Ennek ellenére a könyv ismerete fontos, mert az evolúció filozófiai problémáira általánosságban kitér és nagyon gondolateltető.

A mű négy fejezetre tagolódik. Az első, rövid fejezet dióhéjban tárgyalja az evolúciós gondolat történetét. A második, ugyancsak rövid fejezet ismerteti a mikro- és makroevolúció lényegét és rámutat arra, hogy Schindewolfnak az a felfogása, hogy utóbbi, az előzőektől eltérő ún. nagymutációkra visszavezethető, elvileg más folyamat, éles ellentétben van mind a darwini, mind a korszerű szintetikus evolúciós kutatásokkal és koncepciókkal. A harmadik és legnagyobb terjedelmű fejezetben a szerző részletesen rámutat a helytelen makroevolúciós felfogás idealista és metafizikus gyökereire. Ennek keretében elemzi az oksági és valószínűségi törvényszerűségek sajátos vonásait, a determinizmus és indeterminizmus kérdését. Ezek után rátér az evolúciós faktorok kérdésére. Érdeklődésre tarthat számot magának a „faktor” fogalomnak és a biológiában gyakran félreértett formáinak a kritikája, ami eléggé újszerű és hasznos. Sajnálatos azonban, hogy a szerző — véleményünk szerint — maga is elköveti azt a hibát, hogy az evolúciós faktorok kutatását egyoldalúan kauzal-analitikai problémának tekinti. Ez akaratlanul magával hozza, hogy a genetika és az evolúciótan közé ismét bizonyos szakadékot terem. Noha igazat lehet adni a szerzőnek abban, hogy a mutáció általában csak anyagot szolgáltat az evolúciós tényezők számára, de egyrészt elég sok esetben maga válik evolúciós tényezővé, másrészt a mutációk anyagszolgáltató szerepe az evolúciós faktorok szabályozása alatt áll. Nem ismeri fel teljesen a genetikai és evolúciós folyamatok közötti kapcsolat dialektikus jellegét. Azt viszont helyesen hangsúlyozza, hogy az evolúciós tényezők egymást kölcsönösen befolyásolva mindig komplex módon érvényesülnek.

Ennek a fejezetnek fontos és jól sikerült része a kondicionizmus — nálunk is — napjainkig is érvényesülő irányzatának a tárgyilagos kritikája és pozitívista jellegének a leleplezése. A kritikán túlmenően a szerző megadja az ok és feltétel kategóriák dialektikus értelmezése módszerét. Ugyanígy értékes az alkalmazkodóképesség és alkalmazkodottság kérdésének a megvitatása.

A negyedik fejezetben a szerző még röviden megemlíti az evolúciós és rendszertani koncepciók viszonyát és ezzel kapcsolatban rámutat Schindewolf és mások (pl. Liszenkó) fajfogalmának mind a darwinizmus, mind a korszerű fejlődéstani rendszertanok számára elfogadhatatlan és meghaladott voltára.

Összefoglalóan a munkának biológusok szempontjából van bizonyos fokú egyoldalúsága, majdnem kimerítő vonása, de így is elegendő a fő célkitűzések, az evolúcióval kapcsolatos főbb filozófiai kérdések helyes megvilágítására.

Megfelel előszóval nem lenne érdektelen a magyar nyelven való megjelentetése, különös tekintettel az eredeti német nyelvű voltára.

Dr. Faludi Béla

A. E. NEEDHAM: *The significance of zoochromes*. Springer Verlag, Berlin—Heidelberg—New York, 1974. 429 old., 54 ábra, DM 68.

A szerző könyvével arra vállalkozott, hogy átfogó képet adjon a „kromatológia” most alakuló tudományáról. Az élővilágban előforduló színes anyagok kémiájáról, biológiájáról.

A feladat óriási, hiszen a biokrómmal foglalkozó különböző aspektusú cikkek, tanulmányok száma sok ezer. Összefoglalásukhoz fizikai, kémiai, fiziológiai, etológiai, taxonómiai ismeretek — csak a leglényegesebbeket kiemelve — szükségesek.

Az első fejezetek a különböző biokrómok kémiai tulajdonságaival, taxonómiai eloszlásukkal és a szervezeten belüli lokalizációjukkal foglalkoznak. Ezek a legjobb fejezetei a könyvnek. Aránylag rövid, tömör összefoglalókat nyújt a szerző, amely a tárgyalat témakör minden lényeges aspektusára kiterjed. Külön fejezetek foglalkoznak az egyes jelentősebb vegyületek biokémiájával, amelyek szintén megfelelő színvonalúak. Kevésbé sikerültek azok a fejezetek, amelyek a biokrómok biológiai funkcióit tárgyalják. A szerző nehezen bírkózik meg a rendkívül szerteágazó területtel, az etológiától az egyedfejlődésig terjedő ismeretanyaggal. Kritikai érzelme itt hagyja cserben a leggyakrabban.

Sokszor kerülnek egymás mellé tények, vad spekulációk válogatás, értékelés nélkül.

Csak egy elrettentő példát szeretnék idézni. A gyík abdominális üregét körülvevő melanin réteg lehetséges biológiai szerepéről ezt írja a szerző: „A possible explanation of these screens is that they protect particular structures or even the body-Wall musculature from irradiation emanating from the viscera. Radioactive or other dangerous materials may be acquired in the food or generated during digestion. Also there is a high rate of cell-division in the gut-mucosa and the testes and this gives a small output of u.v. radiation (Barenboim et. al., 1969) a type of chemiluminescence called „mitogenic radiation” (Gurvich, 1959). Alternatively the melanin may speed the radiation of muscular and nervous heat so as to cool these organs and warm the viscera (353 old., hasonló szöveg a 158. oldalon).

Azt hiszem, helyesebb lett volna beérni azzal a kevésbé csillogó megállapítással, hogy ismereteink ezen a területen még nem elegendőek lényeges következtetésekre.

Mindent összevetve, megfelelő kritikai érzék birtokában hasznos kiinduló pont lehet ez a könyv a biokrómok iránt érdeklődőknek.

Dr. Csányi Vilmos

A kiadásért felel az Akadémiai Kiadó igazgatója

Műszaki szerkesztő: Agócs András

A kézirat nyomdába érkezett: 1974. XII. 17. — Terjedelem: 5,6 (A/5) ív
75.1336 Akadémiai Nyomda, Budapest — Felelős vezető: Bernát György

TARTALOM

SALÁNKI J., VADÁSZ I. és VÉRÓ M.: <i>Helix pomatia</i> L. Br-típusú sejtje aktivitás-mintázatának hőmérsékletösszefüggése	145
BARÁTH P. és CSABA GY.: A pajzsmirigy szabályozásának néhány újabb szempontja	161
U. NAGY ZS., WOHLMUTH E. és CSABA GY.: A corpus pineale befolyása az ultimobranchialis testre csirkében (<i>Gallus domesticus</i>)	173
FORRAI GY., BÁNKÖVI GY. és SEBESTYÉN É.: Kapcsolatok a PTC ízérzőképesség, egyes ételek kedvtelése és a cariesintenzitás között	177
NAGY M. és HAVASI A.: Madarak tollpulpáján végzett vizsgálatokról	185

Kongresszusi hírek

Etológiai kollokvium Tihanyban (<i>Dr. Csányi V.</i>)	187
---	-----

Vitarovat

RAJKI S., DÉVAI M. és RAJKI E.: Anyagsere és öröklékenység, avagy ősziesítés mint mikroevolúció (<i>N. P. Dubinin</i>)	189
--	-----

Könyvismertetések

HÁMORI D.: Háziállatok öröklődő alkati hibái és betegségei (<i>Dr. Kiszely Gy.</i>)	195
WIESER, W. (ed.): Effects of temperature on ectothermic organisms (<i>Dr. Székely P.</i>)	196
SHULMAN, S.: Tissue specificity and autoimmunity. (<i>Dr. Csaba Gy.</i>)	197
THAER, A. A. and SERNETZ, M. (ed.): Fluorescence techniques in cell biology. (<i>Dr. Szabó D.</i>)	197
VON FRISCH, K.: Erinnerungen eines Biologen (<i>Dr. Székely P.</i>)	198
DAVID, H.: Wissenschaftsinformation als Ausdruck der Wissenschaftsentwicklung in Biologie und Medizin. 30 Jahre biologische Ultrastrukturforschung 1940—1970 (<i>Dr. Szabó D.</i>)	198
HACK, M. H. and HELMY, F. M.: An introduction to comparative, correlative histochemical principles (<i>Dr. Rappay Gy.</i>)	199
BURDETTE, W. J.: Invertebrate endocrinology and hormonal heterophyly. (<i>Dr. Csaba Gy.</i>)	199
DREBES, G.: Marines Phytoplankton. Eine Auswahl der Helgoländer Planktonalgen. (<i>Dr. Pónyi J.</i>)	200
ALLINGER, N. L. és ALLINGER, J.: Strukturen organischer Moleküle. (<i>Dr. Deák Gy.</i>)	200
BRAGERMAN, A. S. et al.: Progress in molecular and subcellular biology 3. (<i>Dr. Rappay Gy.</i>)	201
WAPPLER, S.: Philosophische Studien zum Problemkreis Genetik und Evolution. Zur Kritik makroevolutionistischer Theorien. (<i>Dr. Faludi B.</i>)	202
NEEDHAM, A. E.: The significance of zoochromes. (<i>Dr. Csányi V.</i>)	202

Ára: 20, — Ft

Évi előfizetési ára: 30, — Ft

BIOLÓGIA (Budapest) 22/2 (1974)

INDEX

SALÁNKI, J., VADÁSZ, I. and VÉRÓ, M.: Temperature dependency of the activity pattern of the Br-type neuron in the snail <i>Helix pomatia</i> L.	159
BARÁTH, P. and CSABA, G.: Several new aspects of thyroid regulation	171
NAGY, S. U., WOHLMUTH, E. and CSABA, G.: The effect of pineal body on the ultimobranchial body in chicks (<i>Gallus domesticus</i>)	176
FORRAI, GY., BÁNKÖVI, GY. and SEBESTYÉN, E.: Connections among PTC taste character, food favoritism and dental caries	184
NAGY, M. and HAVASI, A.: On investigations carried out on the feather pulp of birds ...	186