

BIOKÉMIA

A MAGYAR BIOKÉMIAI TÁRSASÁG TÁJÉKOZTATÓJA
I.évf. IV.szám 1977. december

SZERKESZTŐ Bizottság: ANTONI Ferenc, BAGDY Dániel, GUBA
Ferenc, FONYÓ Attila

Felelős szerkesztő : BAGDY Dániel
Technikai szerkesztő: BÜLÖNI Erzsébet

A TARTALOMBÓL :

D e b r e c e n i h i r a d ó

a DOTE Orvosi Vegytani Intézetéből -
a DOTE Biológiai Intézetéből -
a Kossuth Lajos Tudományegyetem Biokémiai Intézetéből.

+

I d ő s z e r ű k é r d é s e k

Természetes eredetű proteáz-inhibitorok.

Kvantumkémiai módszerek és alkalmazási lehetőségeik a
biokémiai kutatásban.

+

V i t a f ó r u m

Kérdések és válaszok - a hazai biokémikusok egységes
szervezete ügyében.

+

F i g y e l ő

Az MSZMP KB.tudománypolitikai irányelvei megvalósítá-
nak tapasztalatai és időszerű feladatai.

A tudomány és a gyakorlat /Népszabadság interju Márta
Ferencsel, az Akadémia főtitkárával/.

A MTESZ Országos Elnökségi ülése.

+

H i r e k é s e s e m é n y e k

Nukleáz szimpozium Szegeden
Biokémiai jegyzet az ELTE Természettudományi Karáról

E szám szerzői:

BANGA Ilona, a biol.tud.doktora,
BOT György, a biol.tud.doktora, egyetemi tanár
ifj.GÁSPÁR Rezső, a biol. tud.kandidátusa, DOTE Biofizikai I.
GERGELY Pál, a biol.tud.kandidátusa, DOTE Orvosi Vegytani I.
NÁNÁSI Pál, egy.tanár, a kémiai tud.doktora, KLTE Biokémiai I.
SZABÓ Gábor, akadémikus, egy.tanár, a DOTE Biológiai Intézete;
TOLNAY Pál, a biol.tud.kandidátusa Gyógyszerkutató Intézet;
VENETIANER Pál, a biol.tud.doktora, MTA SZBK Biokémiai Intézet;
VEREB György, egy.adjunktus, DOTE Orvosi Vegytani Intézet;
BAGDY Dániel, az orvostudományok doktora, c.egy.tanár

DEBRECENI HIRADÓ

ORVOSI KÉMIAI OKTATÁS - BIOKÉMIAI KUTATÁS
A DEBRECENI ORVOSI VEGYTANI INTÉZETBEN

Oktató-nevelő munkánk

Intézetünk egyik alapvető feladata az orvosi kémia oktatása I. éves orvostanhallgatók számára. A tantárgy tematikáját megszabja /és korlátozza/ az, hogy orvostanhallgatók számára kell előadnunk -meglehetősen rendszertelen középiskolai alapokra támaszkodva - lényegében alapozó és más tárgyakban alapozandó módon. Így azután az általános, szervetlen és szerves kémiának egy év alatt csak az alapjait mondhatjuk el, s ugyanakkor figyelembe kell vennünk a biológia, a biokémia, sőt némileg a közegészségtan és gyógyszer-tan igényeit is. Ezen túlmenően nem mondhatunk le a kémia újabb eredményeinek legalább vázlatos ismertetéséről sem. Nem könnyű megtalálni a helyes arányokat az alapvetően szükséges alapok, a modern szemléletű, atomszerkezeten alapuló fizikai-kémia, továbbá a szerves kémiának a biológiában és a biokémiában hasznosítható részei között. S mindezt lehetőleg úgy, hogy a kémiai tanulmányok is hozzájáruljanak a hallgatók természettudományos gondolkodásmódjának és materialista világnézetének kialakításához.

A kémiának az orvosegyetemen fontos feladata a **BIOKÉMIA MEGALAPOZÁSA**. A DOTE hagyománya és a tanszékek személyi összetétele ezt legjobban úgy teszi lehetővé, hogy az önálló kémiai és biokémiai tanszékek munkája összehangoltan kapcsolódik egymáshoz. A Vegytani Intézet két évtizedes biokémiai kutatási tevékenysége megkönnyíti ezt. Elsősorban a leíró biokémiának jelentős részét építjük be a szerves kémia keretébe. Hagyomány, hogy a leíró biokémia egyes fejezeteinek előadását a Biokémiai Tanszék és Központi Kutatólaboratórium professzora és néhány előadója /az adott téma szakavatott művelői/ látják el. Viszonyképpen az Orvosi Vegytani Intézet kutatói is bekapcsolódnak II. éven a funkcionális biokémia előadásaiba az általuk művelt szakterületen /anyagcsere szabályozás, szénhidrátanyagcsere/.

A kémia oktatásában nagy jelentőséget tulajdonítunk a DIDAKTIKAI ÉS MÓDSZERTANI KÉRDÉSEKnek is. Az előadásokkal párhuzamosan szemináriumokat tartunk, amelyen a hallgatóság aktív részvétele, szóbeli és írásbeli közreműködése, az oktatóval való közvetlen kapcsolat a legfontosabb feladat. Az évközi ellenőrzés és a szigorlati számonkérés megkönnyítésére objektív vizsgáztatási módszereket használunk. Az önellenőrzést és a szemináriumi visszakerdezést megkönnyítik a vizsgatételekbe csoportosított kérdések. Ezek egy-egy kisebb anyagrészt fognak át és a megtanult anyag felidézését kívánják elősegíteni - egymásra épülő formában. Ezek a tételek a hallgatóság rendelkezésére állnak, segítségükkel már évközben ellenőrizhetik felkészültségüket. A számonkérésben különböző tesztek is alkalmazunk.

A hallgatók LABORATÓRIUMI GYAKORLATAI az ÖNÁLLÓ MUNKA ELSAJÁTÍTÁSÁT szolgálják. A laboratóriumi gyakorlatok feladata nemcsak az alapvető kémiai módszerek /és elméleti ismeretek/ elsajátítása, hanem a KLINIKAI- /BIO/KÉMIAI ISMERETEK ALAPJAI-nak a megszerzése is. A hallgató önálló munkát végezve egymásra épülő feladatokon keresztül fokozatosan sajátítja el az ismereteket. Pl. a cukrok kimutatási eljárásán és különböző kvalitatív cukor meghatározásokon keresztül jut el a vér cukortartalmának meghatározásáig. A dialízis megismerését, a fagyáspontcsökkenés meghatározását összekapcsoljuk a haemo-dialízis gyakorlati kivitelével /szimulált körülmények között, de "igazi" művese segítségével/.

Az oktatással szorosan összefügg az OKTATÁSI SEGÉDANYAG biztosítása. Általános és szerves kémiai tankönyv /Bot György 1976, Medicina/ áll a hallgatók rendelkezésére, míg szerves és leíró biokémiából, továbbá gyakorlatokból részben intézetünk, részben a SOTE I. Kémiai- Biokémiai és a DOTE Biokémiai Intézete által írt jegyzetek.

A KUTATÓMUNKA

Kutatómunkánk középpontjában a GLIKOGÉNANYAGCSERE REGULÁCIÓJÁNAK VIZSGÁLATA áll. Ennek gyökerei mélyre nyulnak, a Debrecenben hagyományos szénhidrátkémia területére. A biokémiai kutatások egyik legszebb és legeredményesebb területe volt a szénhidrátok anyagcseréjének, intermedierjeinek felfedezése /többek között TANKÓ-ROBINSON ÉSZTER/. Tisztázták a glikogén lebontásának

és szintézisének csaknem minden lépését. A glikogenolízis tanulmányozása során az anyagcsere szabályozásának számos formáját fedezték fel és igen messze jutottak a hormonális és idegi hatások és az anyagcsere folyamatok kapcsolatának feltárásában.

Ezt tudva önkéntelenül is felvetődik a kérdés, mi újat lehet keresni ilyen sokat kutatott területen? Az Intézetünkben folyó kutatómunkát az a gondolat irányította /és lelkesítette/, hogy A TISZTA ENZIMEKSEL SZERZETT FELISMERÉSEK HOGYAN ÉRVÉNYESÜLNEK ÖSSZETETTEBB RENDSZEREKBE, VÉGSŐ FOKON MILYEN JELENTŐSÉGÜK LEHET IN VIVO. Elsők között voltunk, akik bizonyították, hogy a glikogént bontani és szintetizálni képes foszforiláz enzim in vivo nem szintetizálhatja a glikogént /sajnos a szintetáz enzim felfedezéséről lekéstünk/. Annál nagyobb hévvel vetettük bele magunkat a glikogenolízis szabályozási mechanizmusának vizsgálatába. Részben a téma szépsége /az enzimekaskád egyre bővülő "világegyetemének" rejtelmei/ késztettek erre, részben az a prózai körülmény, hogy ez a terület viszonylag egyszerű laboratóriumi felszereltséggel is művelhető volt.

Az intézetünkben végzett munka során egyre inkább az enzimeknek enzimekkel történő átalakítása, a fehérjék foszforilációjának és defoszforilációjának a kutatása és ezeket a folyamatokat szabályozó mechanizmusok feltárása került előtérbe. Kimutattuk, hogy NEMCSAK AZ ÁTALAKÍTÓ ENZIMEK AKTIVITÁSA SZABÁLYOZZA E FOLYAMATOKAT, HANEM A SZUBSZTRÁTUMKÉNT SZOLGÁLÓ ENZIMFEHÉRJÉK KONFORMÁCIÓS ÁLLAPOTA IS. Így elsőként ismertük fel, hogy a foszforilált foszforiláz tetramer alakjából a foszfát nem hasítható ki sem foszfáttal, sem tripszinnel a megfelelő foszfopeptid formájában. Csak a dimer alakhoz képesek ezen átalakító enzimek hozzáférni. Sikerült kimutatnunk, hogy ez a jelenség in vivo is szerepet játszik a poikiloterm állatok izomzatában alacsony testhőmérsékleten.

In vitro megfigyeléseinket in vivo észlelések követték egy másik területen is, amikor kimutattuk, hogy a foszforilázba történő foszfát beépülés részlegesen foszforilált /hibrid/ foszforilázhoz vezet, amely alloszterikus effektorokkal szemben érzékeny és regulálható AKTIV alakja a foszforiláznak. A tiszta enzimekkel végzett kutatásaink "értelmét" az adta meg, amikor láttuk, hogy az adrenalinnal, vagy az elektromos stimulálással ingerelt állatok izmában is ez a fajtájú aktív foszforiláz képződik - az eddig ismert és elfogadott nézetekkel szemben.

A FIZIOLÓGIA ÉS AZ ENZIMBIOKÉMIA KAPCSOLATÁT mutatják azok a vizsgálataink is, amelyekben a különböző eredetű /sertés, nyul, vázizom és szivizom/ foszforilázok alloszterikus és immunológiai tulajdonságait hasonlítottuk össze. Ez a feladat már a legmodernebb affinitás- és hidrofób-kromatográfiai eljárások alkalmazását tette szükségessé.

Kutatásaink egyik legérdekesebb és korszerű problémája AZ ENZIMRENDSZEREK ÖSSZEHANGOLT SZABÁLYOZÁSÁNAK ÉS EGYMÁSRA GYAKOROLT KÖLCSÖNHATÁSÁNAK A VIZSGÁLATA. A kölcsönhatást először az enzimfehérjék között bekövetkező asszociálódás kimutatásával demonstráltuk: frontálgélszűréssel kimutattuk a foszforiláz, a foszforiláz-kináz és a foszfatáz fehérje-fehérje jellegű összekapcsolódását. De megnyilvánul ez a kölcsönhatás abban is, hogy egyes enzimek asszociálva befolyásolják egymás enzimatis aktivitását. Egész sorát tártuk fel ennek a szabályozási rendszernek; kimutattuk, hogy a foszforproteín foszfatáz aktivitását regulálja a foszforiláz-kináz és pedig úgy, hogy foszforilálatlan állapotban csekély, foszforilált állapotban jelentős gátlást okoz. Igen érdekes módon többféle ún. hőstabil inhibitorfehérje is gátolja a foszfatáz aktivitását és hasonlóan a kinázhoz; foszforilált állapotban erősebben.

Ezen a területen TALÁN LEGJELENTŐSEBB-nek AZT AZ EREDMÉNYÜNKET tartjuk, AMELYBEN A cAMP-DEPENDENS PROTEINKINÁZ ÉS A FOSZFORPROTEIN FOSZPATÁZ KÖZÖTTI KÖZVETLEN KÖLCSÖNHATÁST ISMERTÜK FEL, amikor kimutattuk, hogy a cAMP jelenlétében a disszociált proteinkináz, ill. ennek regulátor alegysége gátolja a foszfatáz aktivitását. Ez annál érdekesebb, mert a regulátor alegységnek eddig csak egyetlen szerepet tulajdonítottak; a katalitikus alegységgel való kapcsolódását.

A glikogénanyagcserében szerepet játszó enzimfehérjék ilyen "szupramolekuláris" szerveződésének felismerésével kibontakozni látszik egy olyan szabályozó mechanizmus, amely a kölcsönhatásban lévő enzimek elkülönítetten való vizsgálatakor nem észlelhető és azok kinetikai paramétereiből előre nem jósolható meg. Ezekre a kölcsönhatásokra, a glikogénanyagcsere enzimeinek szupramolekuláris szerveződésére vonatkozó vizsgálataink aktualitását mutatja, hogy ezek a problémák napjainkban egyre inkább a nemzetközi érdeklődés homlokterébe kerülnek.

KUTATÓGÁRDA KIALAKÍTÁSA, ÖNKÉPZÉS, TOVÁBBKÉPZÉS

A kutatási témák kidolgozásához szükséges az intézetbe kerülő, nagyrészt vegyészdiplomával rendelkező fiatalok biokémiai és biológiai szemléletének kialakítása. Az általuk hozott módszertani ismeretek termékenyítőleg hatnak és nagyon hasznosak egyes problémák új módszerekkel való megközelítésében.

A FIATALOK ÖNÁLLÓ KUTATÓVÁ FORMÁLÓDÁSÁBAN AZ ELSŐ JELENTŐSEBB ÁLLOMÁS A MED;BIOL. DOKTORI FOKOZAT ELNYERÉSE, az ehhez vezető tudományos munka.

A biológiai szemlélet kialakításában igen hasznosak az intézeti referátumok mellett az MTA SZBK Enzimológiai Részlege szervezésében évről-évre megtartott "Kinetikai Klub" és időnként sorra kerülő "Makromolekuláris Kölcsönhatások" rendezvényei. Ezek lehetőséget adnak a problémák korszerű megközelítésére, megismerésére és a hazai tapasztalatok átadására is.

A SZAKMAI TOVÁBBKÉPZÉST szolgálják intézetünkben azok a tudományos összejövetelek is, amelyeken más intézetek kiváló kutatói /meghívott referensként/ a bioreguláció egy-egy területét ismertetik. Ezeknek az összejöveteleknek nemhivatalos jellege, a közvetlen vita lehetősége hasznos segítséget jelent az izombiokémiai enzimkinetikai, modern kromatográfiai és egyéb problémák színvonalas megismeréséhez. Intézetünk szívesen folytatná ezt a már hagyományossá vált rendezvénysorozatot az erre vállalkozó, ifjú kutatók meghívásával.

Debrecen, 1977. október 31.

VEREB GYÖRGY

GERGELY PÁL

BOT GYÖRGY

DEBRECENI ORVOSTUDOMÁNYI EGYETEM BIOLÓGIAI INTÉZETE

AMIG EGY INTÉZET KIALAKUL

A Biológiai Intézet megalapítását megelőzte az az egészségügyi kormányzati intézkedés, amely elrendelte az orvosi biológia kötelező oktatását a magyar orvostudományi egyetemeken.

Az 1950-51. tanévben kötelező szigorlati tárggyá vált az I.évfolyam hallgatói számára az orvosi biológia, s így alapozó tárgyként arra lett hivatva, hogy általános természettudományos ismeretekkel lássa el az orvostanhallgatókat későbbi tanulmányaikhoz. Az új tárgy felölelte az élet keletkezését, az élő anyag, a sejtelmélet és cytológia, az életjelenségek, a rendszertan, az örökléstan, az evolúció legáltalánosabb törvényszerűségeit.

Az egyetem vezetősége - felismerve az általános biológia gyors fejlődését és szoros kapcsolatát a molekuláris szinten történő kutatásokkal - 1959-ben megbízott, /akkor az MTA Kisérleti Orvostudományi Intézetének tudományos munkatársa voltam, s kutatásaim az általános genetika, rendszertan, ökológia, stb. területén folytak/ hogy alakítsak ki az általános biológia oktatására és az oktatást alátámasztó kutatáshoz egy munkacsoportot.

Az 1960-61. tanév kezdetétől az egyetem rektorától az orvosi biológia oktatására kaptam megbízást, majd 1962. október 1-i hatállyal az Egészségügyi Minisztérium Biológiai Intézetet szervezett, és 1963. december 30-ával intézetvezető egyetemi tanárrá neveztek ki. Az Egészségügyi Minisztérium e rendeletét nem követte azonnal új intézet építése, az új Elméleti Tömb épületét, melyben megfelelő oktatási és kutatási lehetőségek nyitak a Biológiai Intézet számára is 1973. augusztus 20-án adták át rendeltetésének.

OKTATÁSI FELADATOK

Az Intézet genetikát az 50-es évek végétől kezdve oktat és a középiskolai tanároknak akkor még e téren hiányos ismereteit pótolandó, továbbképző tanfolyamokat tartott. Az oktatási tananyagban különös súlyt kapnak a cytológiai és a genetikai ismeretek, az előadások és vizsgakérdések összeállításánál azonban nem feledkezünk meg az eredeti célkitűzésről: ÁTTEKINTÉST NYUJTANI AZ ÉLŐVILÁGRA VONATKOZÓ LEGÁLTALÁNOSABB TÖRVÉNYSZERŰSÉGEKRŐL, KÜLÖNÖS

TEKINTETTEL AZ ÉLET KELETKEZÉSÉRE - EVOLUCIÓJÁRA - A BIOLÓGIAI ÉS A TÁRSADALMI TÖRVÉNYSZERŰSÉGEK VISZONYÁRA, AZ ÉLŐVILÁG ÉS KÖRNYEZETE KAPCSOLATÁRA, AZ ÖKOLÓGIÁRA. Nemcsak a hivatalos TANKÖNYV írásában vállaltunk részt, hanem új ismereteket is tartalmazó JEGYZETeket írunk, GYAKORLATI SEGÉDANYAGot állítunk össze. A vizsgákat objektív mérési módszerrel segítjük elő. Ugynevezett "beugró" írásbeli vizsgát tesznek a hallgatók - névtelenül. 60 rövid kérdésre válaszolnak 2 óra alatt, amelyek közül 40 az abszolút nélkülözhetetlen tudás meglétéről nyújt felvilágosítást, 20 pedig az egyes területeken megszerzett tudás minőségét hivatott elbírálni.

A KUTATÓ MUNKA

Intézetünk kutató munkáját az jellemzi, hogy egy-egy problémát a cytomorfológiai, biokémiai, ill. genetikai érdeklődésű és tudású kutatók közösen próbálnak megoldani, a molekuláris biológia szintjén. Bár napjainkban a tudományágak közti együttműködés /az interdiszciplinaritás/, valamint a csoport /team/ munka szükségessége általánosan hangoztatott elv és különböző intézetek közötti együttműködés megvalósítását is tapasztaljuk, mégis viszonylag ritka az egy intézeten belüli problémacentrikus kutatás. A sejt szintjén kutató biológus talán jobban is kényszerül arra, hogy a különböző alaptudományok eredményeit a közös problémára irányítsa, mint a biokémikus, genetikus, cytológus szakember. A komplex megközelítésnek nehézségei, veszélyei is magától értetődőek, ezek elhárítására csupán tehetséges, szorgalmas és hosszabb időn át együttműködni tudó és hajlandó kollektíva lehet képes.

Kutatási objektumként számunkra bacteriumok, a Streptomycesek, a Neurospora crassa, mint eukaryota kísérleti alany és emlős szövettanésznek szolgálnak. Az antibiotikum /streptomycin/ rezisztencia, mint genetikailag determinált tulajdonság keletkezése mechanizmusának, a mutációk létrejöttének tanulmányozását követte annak a problémának a vizsgálata: MI AZ ANTIBIOTIKUM SZEREPE AZ ŐT TERMELŐ TÖRZS ÉLETÉBEN, A SEJTEK MŰKÖDÉSÉBEN ÉS STRUKTURÁJÁBAN?

Napjainkban az antibiotikumok százainak ismeretes már a kémiai szerkezete, közöttük sok a különleges, korábban nem ismert ve-

gyület, BIOLÓGIAI JELENTŐSÉGÜK AZONBAN MÉG FELDERÍTÉSRE VÁR. Az a megállapításunk, hogy egy streptomycint nem termelő *Streptomyces griseus* mutáns tisztított sejtfalában a streptomycin molekula jellemző alkotóit - köztük a streptidint is - kimutattuk, szolgál alapul arra, hogy FELTÉTELEZZÜK: AZ ANTI-BIOTIKUMOK ILL. AZOK RÉSZEI AZ ŐKET TERMELŐ TÖRZS NORMÁLIS METABOLITJAI, AMELYEK KIS KONCENTRÁCIÓBAN INTEGRÁNS RÉSZEI A SEJTET FELEPÍTŐ SZERKEZETNEK, KÜLÖNBÖZŐ FUNKCIÓKNAK. A biokémikus számára új kutatási feladatok sokasága nyílnék meg, ha hipotézisünk általánosíthatónak, ill. igaznak bizonyulna..

A MÁSIK PROBLÉMAKÖR, amely mind elméleti, mind kísérleti szempontból foglalkoztatja a Biológiai Intézet kollektíváját, a differenciálódás szabályozása. Cytológiai és biokémiai jegeket irtunk le a *Streptomyces griseus* különböző mutánsai vizsgálata során, amelyek lehetővé tették, hogy a differenciálódásra ható természetes anyagokat kísérreljünk meg izolálni. A *Streptomyces*ek mint komplex, sok sejtmegequivalenst azonos cytoplazmában tartalmazó baktériumok még elég egyszerűek ahhoz, hogy modellként alkalmazzuk őket, a differenciálódás szabályozásának tanulmányozására. E folyamatra ható anyagok izolálása és hatásmódjának vizsgálata, sok - a molekuláris biológiában használatos - módszer bevezetését, meghonosítását teszi szükségessé. A differenciálódás génszintű szabályozásának lehetősége viszont genetikai szemlélet érvényesülését igényli.

Az utóbbi 5-6 évben alakult ki az a munkacsoportunk, amely tisztított DNS-el kísérli meg a genetikai transzformáció létrehozását *Neurospora crassa*-ban, azaz eukaryota sejtekben. A *N. crassa* genetikai transzformációjának reprodukálható megvalósítására a módszert standardizálni lehetett, de az egy sejt-magra jutó transzformánsok gyakorisága olyan kicsi, hogy a transzformáció létezésének - az idegen DNS integrálódásának - biokémiai módszerrel történő bizonyítása jelenleg nem várható. Genetikai analízis /keresztezési vizsgálatokkal/ és a bevitt DNS által előidézett megváltozott enzimfunkció, ill. enzim-fehérje vizsgálata a transzformáció bekövetkezte mellett szól, ezenkívül az eukaryota szervezet DNS-ének, genetikai szerkezetének és működésének az analízisére is lehetőséget ad.

Az eukaryota transzformáció eredményes tanulmányozását nagymértékben segíti a Biokémiai Intézet munkatársaival való kollaboráció. Az utóbbi két évben -éppen az eukaryota rendszer iránti érdeklődésünkkel összefüggésben, a *Neurospora crassa*-n kívül emlős sejtek tenyésztését vezettük be. A sejttenyésztésre ható prostaglandinok tanulmányozása során a kvantitatív /interferencia-, ill. fluorescens/ mikroszkópia, valamint a cytofotometria módszereit alkalmazzuk. Transzformált egér fibroblaszt sejtek /L-929/ un. "monolayer" tenyésztésében prostaglandin E_1 alkalmazásával sikerült a sejtek proliferációját G₀, vagy G₁ fázisban reverzibilisen felfüggeszteni. A hatásmechanizmusra utaló adatok gyűjtése folyamatban van.

SZABÓ GÁBOR

A KOSSUTH LAJOS TUDOMÁNYEGYETEM BIOKÉMIAITANSZÉKEAZ INJULÁS NEHÉZSÉGEI

A biokémia rohamos fejlődése az elmúlt évtizedek alatt olyan eredményeket mutatott fel, melyek a fizikának századunk első felében létrehozott eredményeivel vethetők csak össze. Ismeretes, hogy az oktatás csak bizonyos késéssel tudja követni a kutatásban elért eredményeket, és így érthető, hogy a biokémia egyetemi oktatásának általánossá válása csak az utóbbi 1-2 évtizedben következett be. E szükségszerűség felismerése vezette a KOSSUTH LAJOS TUDOMÁNYEGYETEM és a TERMÉSZETTUDOMÁNYI KAR vezetőit, amikor 1966-ban a NÖVÉNYTANI TANSZÉK keretein belül életre hívták a BIOKÉMIAI RÉSZLEGET, majd 1970-ben a Művelődésügyi Minisztérium - a hazai tudományegyetemeken elsőként - a BIOKÉMIAI TANSZÉKET, a biológiai tanszékcsoporthoz belül. E döntésekben szerepet játszott az a körülmény is, hogy az oktatásügyi kormányzat a kémia fejlesztését elsősorban Debrecenben támogatta, másfelől pedig szükségesnek látszott a biológiai képzés helyi elmaradott helyzetének gyors javítása is.

A Biokémiai Részleg két oktatóval kezdte meg munkáját, meglehetősen mostoha elhelyezési és felszerelési feltételek között, a Kar Izotóp Laboratóriumában. A tanszékké való alakulással egyidejűleg mind a személyi, mind az elhelyezési körülmények jelentősen javultak, s a három oktatóra emellett létszám mellett két tudományos munkatárs is bekapcsolódott az oktatási, ill. kutatási feladatokba. A tanszék akkor 226 m² alapterületet kapott, amely azóta kiegészült külön hallgatói laboratóriummal, s az eredeti alapterület ma már a kutatás és a szakköri hallgatói munkák ellátását szolgálja. Közben a diplomás létszám fokozatosan 10-re emelkedett, - a kutatói létszám bővítése révén.

OKTATÁSI FELADATOK

E rövid történeti áttekintés után vizsgáljuk meg azokat a feladatokat, melyeket a Tanszéknek el kell látnia. AZ OKTATÁSI CÉLOK megfogalmazásánál több szempontot is mérlegelnünk kellett. A tanszékkal együtt a biokémia tárgya is a biológus tanszékcsoporthoz kötelekébe tartozik. Oktatási tevékenységünket jelentős

részen biológus alapképzettségű és érdeklődésű hallgatóság körében végezzük. De meglepően nagy különbséget találtunk a biológia-földrajz, a biológia-kémia tanárszakos és még nagyobb a szakbiológus és vegyész szakos hallgatók alapképzettsége, szakmai igénye és érdeklődése között. Még az azonos óraszámú és képzési célú tanárszakos hallgatók /biol-kémia, biol-földrajz/ esetében is NAGY PROBLÉMÁT JELENT AZ ALAPKÉPZÉSBEN MUTAKOZÓ KÜLÖNBSÉG /főleg a kémia vonalán/ KIEGYENLITÉSE ahhoz, hogy az előadások együtt hallgathatók legyenek. Ez a kívánság pedig jogos, hiszen a tárgy elmélete és gyakorlata egyaránt a biológiai képzés célkitűzését szolgálja és megalapozza az élet- és mikrobiológia, valamint a genetika, stb. tárgyakat.

Mi lehet tehát előadásaink és gyakorlataink ALAPVETŐ CÉLKITÜZÉSE? Ugy gondoljuk, elsősorban A MOLEKULÁRIS SZEMLÉLET MEGALAPOZÁSA, ÉS A KVANTITATÍV KEZELÉSMÓD ELSAJÁTÍTÁSA A HALLGATÓKKAL. A szakbiológusok képzésében és a vegyész képzésében a tárgy önálló szerepet kap, s ennek folytán programja is lényegesen eltérő. Előadása tehát csak külön történhetik és a fenti képzési célok mellett speciális feladatokat is meg kell oldania.

A DEBRECENI BIOLÓGUS SZAKKÉPZÉS ÖKOLÓGIAI IRÁNYZATU, ennek folytán a szemléletadásnál különös hangsúlyt kell kapnia a környezeti tényezők hatásának. A vegyészképzés szempontjából alapozó és segédtudomány szerepet tölt be a biokémia és különös jelentőségűvé válik az enzimológia és a fermentációs iparhoz kapcsolódó folyamatok tárgyalása.

E sokrétű oktatási feladat megoldása nem volna lehetséges, ha csak alapkollégiumi szinten próbálnánk azt teljesíteni. Ezért kezdettől fogva arra törekedtünk, hogy kialakítsuk a SPECIÁLKOLLÉGIUMOK RENDSZERÉT, amelyben nem csupán saját munkaerőinkre támaszkodtunk, hanem minél szélesebb körben vesszük igénybe a helyi, a vidéki és budapesti szakemberek közreműködését is; ez egyben lehetőséget ad nyitottabb kutatási tematikájú és személyi összetételű kollektiva létrehozására is.

A SPECIÁLKOLLÉGIUMOK között a következők szerepelnek: A biokémia alapjai, Válogatott fejezetek a biokémiából, Enzimológia,

NMR spektroszkópia a biológiában és kémiában. Biofizika, Speciális fejezetek a szénhidrát-kémia területéről, Modern műszeres vizsgálati módszerek a biokémiában, Preparatív eljárások a biokémiai laboratóriumban, Biopolimérek, Ipari biokémia, Gyógyszer biokémia, Ipari fermentációk biokémiai alapjai, Elválasztási eljárások a biokémiában, Speciális biokémiai gyakorlatok.

A speciálkollégiumok tartására a Tanszék oktatói és kutatói mellett külső előadói minőségben megbízást kapnak más szakemberek is. Elsősorban IPARI INTÉZMÉNYEKKEL KIALAKITOTT KAPCSOLATAINK TETTÉK LEHETŐVÉ A MEGFELELŐ SZAKEMBEREK BEKAPCSOLÁSÁT. Ezek tevékenysége nem merül ki az előadások tartásában, hanem egyuttal tudományos együttműködések partnerei is. /pl. KKKI, Chinoín, Biogál/ A hallgatóság elsősorban a Tanszékhez tartozó diákkörös hallgatók, mellettük azonban biológus és vegyész, fizikus és orvostanhallgatók is résztvesznek, sőt oktatók is szívesen látogatják.

EGYÜTTMŰKÖDÉS MÁS INTÉZETEKKEL

A TANSZÉK KÜLSŐ KAPCSOLATAI nem korlátozódnak belföldi intézményekre, hanem kutató-cserés kapcsolatot tartunk fenn a Szovjetunió Orvosi Akadémiájának Orvoscémiai Intézetével, a Szovjetunió Tudományos Akadémia Sjemjakin és Zelinszkij Intézetével, a Szlovák Tudományos Akadémia Szerves Kémiai Intézetével, a Római Egyetem Biokémiai Intézetével, a Müncheni Egyetem Farmakognózi Intézetével, stb. A bel- és külföldi kapcsolatok segítenek abban, hogy az egyébként jónak mondható saját műszerezettségén túl, a legkorszerűbb mérési lehetőségeket is igénybe vehessük.

A TUDOMÁNYOS KUTATÓMUNKA

Megindításánál abból a felismerésből indultunk ki, hogy a kutatás mai technikai igényei mellett nehéz egy kis tudományos kollektívának egyedül saját erejére támaszkodva jelentős eredményeket elérni. Ezért kutatási tevékenységünket nem belterjesen folytatjuk.

A Tanszék magvát képező kis csoport a BOGNÁR Rezső akadémikus vezette Szerves Kémiai Tanszéken nőtt fel, vagy tette meg első lépéseit a tudományos munkában, a szénhidrátkémia területén. A tanszékvezető még korábban TANKÓ Béla professzor laboratóriumában dolgozott a Debreceni Egyetem Orvosi Vegytani Intézetében és szénhidrát származékokhoz kapcsolódó enzimológiai vizsgálatok-

kal foglalkozott. Ez az előzmény meghatározó jelentőségű volt a tudományos tervünk kialakításában. Ugy gondoltuk, célszerű a szénhidrátok területén maradnunk, melynek Debrecenben hagyományai vannak és támaszkodhatunk tapasztalatainkra is. Ha ezt a tevékenységünket a biokémia, ill. enzimológia irányába is kiterjesztjük, olyan tématerületet művelünk, amely beleillik mind a debreceni hagyományokba, mind pedig a jelenlegi kutatási irányzatba.

A témaválasztás időszakában mind elvi, mind gyakorlati szempontból két vegyületcsoport látszott kiemelkedőnek: a poli- ill. oligoszacharidok, valamint a nitrogén tartalmu cukorszarmazékok. Választásunk az előbbi csoportra esett, s ebben lényeges tényező volt az a körülmény is, hogy hazánkban a biopolimérek kutatásán belül a szénhidrátokra viszonylag kevés erőt fordítanak. Ugy gondoljuk, a téma-választásunk nem volt helytelen /azóta nemzetközi szinten is nagyon megerősödött a fenti két kutatási irányzat, sőt a hazai ipar is egyre nagyobb érdeklődést mutat ilyen jellegű termékek kémiai, farmakológiai és biokémiai vizsgálata, valamint felhasználása iránt./

A fehérjék és nukleinsavak szerkezetvizsgálatának alapvető lépése a szekvencia megállapítása, egyik esetben megoldott, sőt automatizált módszerekre támaszkodik, másik esetben legalább a lebontási elvek kidolgozása már megtörtént. Nem ez a helyzet a poliszacharidok körében, s a probléma megoldását sok további tényező nehezíti. Pl. a felépítő monoszacharidok különböző hidroxil csoportjaikkal kapcsolódhatnak egymáshoz, azaz különböző kötéstípusok fordulnak elő. A kapcsolódás α - vagy β - glikozidos lehet. Nem elég tehát a monoszacharidok szekvenciáját megállapítani. Mindezeket a nehézségeket mérlegelve VIZSGÁLATAINK ELSŐ CÉLJA AZ VOLT, HOGY A KÖTÉSTIPUS MEGÁLLAPÍTÁSÁRA AZ EDDIGIEKNÉL EGYSZERÜBB MÓDSZERT DOLGOZZUNK KI./A korábbi módszerek lényege az volt, hogy a poliszacharidot metilezték, majd hidrolízis után a keletkezett monoszacharid metiléterek azonosítása útján következtettek a kötéstípusokra. Egy másik módszer a perjódsavas oxidáció alkalmazásával kapott eredményeket használta fel. Módszerünket a két eljárás kombinációjából fejlesztettük ki, és a kiértékelést gázkromatográfia és radioaktív indikáció alkalmazásával bővítettük. Elkészítettük a szükséges referencia vegyületeket, s ezáltal igen

érzékeny és kis anyagmennyiségekre jól alkalmazható eljárást dolgoztunk ki. Eljárásunkkal JÓ EREDMÉNYEKET ÉRTÜNK EL MIKRO-BIÁLIS ÉS ÁLLATI EREDETŰ POLISZACHARIDOK SZERKEZETVIZSGÁLATA TERÉN. Az eljárás nemcsak homo-, hanem hetero-poliszacharidokra is jól alkalmazható. Érdekes itt egy gyakorlati kérdés kapcsán rámutatni módszerünk alkalmazhatóságára: Ismeretes, hogy a klinikai gyakorlatban kiterjedten alkalmazott dextrans főleg 1-6 kötéseket tartalmazó glukán, s klinikai felhasználásra kizárólagosan ilyen kötés-típusu dextrans alkalmasak. Az ipari előállítás során azonban nagy mennyiségben keletkezik más kötés-típusu anyag is, s ennek ellenőrzése feltétlenül szükséges.

Ehhez a problémakörhöz kapcsolódik egyébként egy ENZIMOLÓGIAI TÉMÁNK is. Az előbb elmondottakból következik, hogy a más kötés-típusokat is tartalmazó, tehát elágazó szerkezetű dextransokat célszerű modifikálni. Ilyen kísérleteink különböző állati eredetű amilázokkal, eredménnyel jártak. Enzimológiai vizsgálataink másik csoportja a glikozidázokkal kapcsolatos. Első kísérleteinkben az emulzin komplexet tanulmányoztuk és 4 izoenzimre bontottuk, melyeket külön-külön tanulmányoztuk. Ezek az enzimek jelentős százalékban tartalmaznak szerkezetükbe épített szénhidrát részt, melynek összetétele és szerkezete ismeretlen. Ezzel a kérdéssel is intenzíven foglalkozunk.

Eddigi tapasztalataink alapján ARRÁ A KÖVETKEZTETÉSRE JUTOTTUNK, HOGY A POLISZACHARIDOK TANULMÁNYOZÁSA JELENLEG EREDMÉNYESEBBEN OLDHATÓ MEG A BELŐLŰK NYERHETŐ OLIGOSZACHARID FRAGMENTEK PONTOS SZERKEZETÉNEK VIZSGÁLATÁVAL, MINT KÖZVETLEN ANALIZISSAL. Különösen alátámasztja ezt az elgondolást az a felismerés, hogy a LEGTÖBB, JELENTŐS BIOLÓGIAI AKTIVITÁSSAL RENDELKEZŐ SZÉNHRÁT SZÁRMAZÉK FELÉPÍTÉSÉBEN ISMÉTLŐDŐ OLIGOSZACHARID SZERKEZETI EGYSÉGEKET TALÁLUNK. Közismert ez az immundetermináns poliszacharidok esetében. Mivel vizsgálatainkat éppen ebben az irányban fejlesztjük tovább, az oligoszacharidok szerkezetvizsgálata és szintézise vonalán igyekeztünk általánosan alkalmazható eredményeket elérni. Ezek között megemlítjük, hogy EREDMÉNYESEN ALKALMAZTUK az NMR-TECHNIKÁT OLIGOSZACHARIDOK INTERGLÜCKOZIDOS KÖTÉS KONFIGURÁCIÓJÁNAK MEGÁLLAPÍTÁSÁRA, ami egyik alapkérdése a szerkezetvizsgálatnak, és az enzimatis eljárással együttesen alkalmazva igen megbízható eredményeket ad.

A szénhidrát- kémiában jól ismert BENZILIDÉN-ACETÁL BLOKKO-
LÁSI MÓDSZER TOVÁBBFEJLESZTÉSÉVEL UJ SZTEREO- ÉS REGIOSZELEKTIV
ELJÁRÁSOKAT DOLGOZTUNK KI, melyeknek segítségével az eddigieknél
sokkal egyszerűbb módon sikerült a természetben előforduló bio-
lógiaailag aktív legkülönbözőbb kötéstípusokat tartalmazó OLIGO-
SZACHARIDOK SZINTÉZISÉT megoldani. Ezek az oligoszacharidok ön-
magukban is érdekesek /talán farmakológiai szempontból is/, de
minden körülmények között építőkövekül szolgálnak majd poliszac-
haridok szintéziséhez.

A tanszék egyik legkorábban kezdett kutatási irányzata a
glikozidok, ezeken belül elsősorban a DIGITÁLIS GLIKOZIDOK BIO-
SZINTÉZISÉNEK TANULMÁNYOZÁSA. Élő növényen, túlélő növényi ré-
szeken és szövetkulturákban radioaktív prekuszurok felhasználá-
sával tanulmányoztuk a különböző fő glikozidokhoz vezető bio-
szintézis utakat. Az eredmények alapján ma már lehetőséget lá-
tunk a reakció utak befolyásolására is, ami gyógyszergyártási
szempontból fontos lehet, hiszen az utóbbi időben egyes termé-
kek iránt jelentősen megváltozott a kereslet a korábbihoz képest.

Ma még tulajdonképpen csak terveinkről beszélhetünk, vagy leg-
feljebb kezdeti lépésekről, az α ÉS β -GLIKOZIDOK MŰKÖDÉSÉNEK,
KÖTŐHELYEINEK ÉS AKTIV CENTRUMÁNAK TANULMÁNYOZÁSÁVAL kapcsolat-
ban. Egyelőre különféle inhibitorok, ill. mesterséges szubsztrá-
tumok elkészítésénél tartunk, de a különböző dezoxi-cukor-gliko-
zidokkal végzett kísérletek eredményei alapján már mutatkoznak
biztató eredmények.

NÁNÁSI PÁL

IDŐSZERŰ KÉRDÉSEK

TERMÉSZETES EREDETŰ PROTEÁZ - INHIBITOROK

Az összetett szerkezetű, fehérje típusú proteáz-inhibitorok nagy információ-tartalmú makromolekulák, s a proteázokkal való kölcsönhatásaik jó példák a fehérje-fehérje kölcsönhatásokra. Azt, hogy kutatásuk a nemzetközi érdeklődés előterében áll, bizonyítja a BAYER-művek által támogatott, kizárólagosan a proteáz-inhibitorokkal foglalkozó két európai konferencia /1970-ben és 1974-ben/ a brüggei hagyományos "Protides of the Biological Fluids" című konferencia egyik szekciója /1975/; a proteázok és inhibitoraik szerepeltek, továbbá a Cold Spring Harbor Symposium 1975-ös, a Miami-beli szimpozion 1976-os napirendjén, s ez volt a tárgya a koppenhágai FEBS találkozó egyik szekciójának is /1977/. A COLOVICK-KAPLAN féle közismert sorozat -METHODS in ENZYMOLOGY - 19. /1970/. és 45. kötete teljes egészében a proteázokkal és inhibitoraikkal foglalkozik.

Általános jellemzés

Peptidvázis proteáz-inhibitorok a növény- és állatvilágban, s az emberi szervezet számos helyén előfordulnak. /Babfajták, borsó, lencse, szójabab, burgonya, gabonafélék; élesztő, csiga és kigyófélek, madártojás, pióca, bélféreg; fehérvérsejtek, clostrum, vizelet, spermium, porcshövet, aorta, vérplazma, nyálmirigy, lép, tüdő, máj, hasnyálmirigy/. Ujabb vizsgálatok alapján - az izoenzim analógiájára - egyre több inhibitorról derült ki az, hogy izoinhibitoroknak a keveréke; a természetes eredetű proteáz-inhibitorok száma tehát nagy.

Ha az enzimeket fajlagos katalitikus hatású fehérjemolekuláknak tekintjük, akkor inhibitoraikat fajlagos antikatalitikus hatású fehérjeként értelmezhetjük.

Előállításuk és tulajdonságaik

A proteáz-inhibitorok 5000 - 60000 molekulaszámu, többé-kevésbé meghatározott izoelektromos pontu, jellemző oldékonyságu és töltésviszonyu fehérjék. Az ismert fehérje kicsapószerekkel /triklórecetsav, perklórsav stb./ általában

A gátló hatás fajlagossága

A különböző állatfajokból, azok megfelelő szerveiből előállított inhibitorok összetétele nem szükségképpen azonos /pl. emberi, marha, sertés, juh pankreász-inhibitorok/; jellemző különbségek vannak a különböző madarak tojásaiból előállított ovomukoidok között is, gátló hatásukban ugyanakkor nincs lényeges eltérés. A proteáz-inhibitorok ritkán abszolút fajlagosak /talán a thrombin-hirudin rendszer jelent ilyen példát/: a legtöbb esetben egy adott inhibitor több proteázt gátl. Sőt egy bizonyos enzim-inhibitor kombinációban különbség mutakozhatik attól függően, hogy milyen szubsztrátumot használunk, pl. tripszin esetében attól függően, hogy valódi peptidázként, észterázként, vagy amidázként működik éppen. Külön variációt jelent a proteázoknál az is, hogy egész sor emlős-proteáz zimogénként /proenzimként/ beiosztintetizálódik, s egy adott inhibitor ennek az aktiválódását is befolyásolhatja. Ujabban mind többen foglalkoznak azzal a kérdéssel is, mi a célenzime /"target enzyme"/, a valóságos biológiai társa egy-egy természetes proteáz-inhibitornak - az ilyen gátlás ugyanis biológiai funkciót jelentene. Pl. a szójabab-inhibitor hogyan hat a szójabab saját proteázaira és a kártevő rovarok proteázaira, stb.?

2. ábra Humán plazma-inhibitorok fajlagossága.

<u>Inhibitorok</u>	Tripszin	Kimo-tripszin	<u>Proteázok</u>					El-asztáz
			Plazmin	Plazma kalikrein	Pan-kreáz kallikrein	Trombin	Cl-inaktivátor	
1. α_1 -anti-tripszin	+	+	+	?	+	-	-	+
2. α_1 -antikimotripszin	-	+	-	?	-	-	-	-
3. Inter-tripszinhibitor	+	gyengén	-	?	-	-	-	-
4. Antitrombin III.	+	-	gyengén	-	-	+	-	-
5. Cl-inaktivátor	gyengén	gyengén	+	+	-	-	+	-
6. α_2 -makroglobin	+	+	+	+	-	+	-	+

inhibitorban kimutatható volt az un. reaktív hatóhely - egy, a kapcsolódáskor felhasadó peptid-kötés jelenléte, amelynek révén szubsztrátumszerű viselkedést tanúsít. Így vetélkedési gátlást mutattak ki a klórketonok és a fehérje-inhibitorok, a szintétikus szubsztrátumok és fehérje-inhibitorok, az SBTI és az NPGB között. A természetes eredetű és szintétikus szubsztrátumok, valamint a természetes eredetű inhibitorok közötti vetélkedés vizsgálataira főleg GREEN közölt alapvető módszereket.

A proteáz-inhibitor kötődés rendkívül erősen eltolt egyensúllyal jellemezhető a komplex irányában : pl. a tripszin-BPTI rendszerben a K_1 értékek 10^{-10} - 10^{11} M nagyságrendűek. Ehhez járul még az is, hogy az asszociációs sebesség több nagyságrenddel túlhaladja a disszociációs sebességet, értelmezés szerint azért, mert a proteáz és inhibitora kitűnően illeszkednek egymáshoz, az átmeneti állapot /transition state/ stabil, ezenkívül az inhibitor molekulák merev strukturájúak. A pH hirtelen változtatásával viszont a komplex gyorsan szétválik. A kötődési reakció sok esetben pillanatszerű, azaz előinkubálás nem szükséges. /Ez alól éppen a BPTI kivétel - 50-10 perces preinkubációs igényével; kivételek továbbá az inhibitor-származékok - hosszú preinkubációs idejükkel./

Érdekes időtől függő jelenség a HOPKINS féle sorrend - jelenség; a rendszerhez utólagosan adott inhibitor a funkcionáló enzim-szubsztrátum rendszerben kisebb gátló hatást fejt ki, mint előinkubálás esetén. A proteáz-inhibitor komplex bizonyos esetekben elkülöníthető; fizikokémiai jellemzői a megfelelő enzim- és inhibitor-adatokból pontosan összegeződnek. Így állították elő kristályosan a tripszin-SBTI, a tripszin-BPTI és a tripszin-colostrum-inhibitor komplexet. Mindezek E_{280} értéke, optikai forgatóképessége, Tyr- és Trp-tartalma megfelel az összetevők érték-átlagának.

MILYEN AMINOSAV-OLDALLÁNCOK FELELŐSEK A PROTEÁZ-INHIBITOR KÖTÖDÉSÉRT?

A kérdés mindkét fehérje-molekulát érinti. Néhány példa:

- a./ A tripszin-BPTI rendszerben a tripszin Trp-csoportjainak gátlása nyomán a kötődés elmarad /WITKOP/.
- b./ A BPTI COOH-terminálisát metileszterré alakítva - függesztődik hatása /AVINERI/.

- c./ A thrombin argininjeinek ciklohexándionnal történő kezelése nyomán az AT III-mal /antithrombin III/ való reakciója megszűnt, megmaradt azonban akkor, ha az AT III. argininjeit kezelték ezzel a reagenssel /MACHOVICH/.
- d./ A BPTI S-S-hidjainak redukálása /ditiotreittal/ nyomán inaktiválódott; reoxidálás /levegő oxigénje/ következtében a molekula újra aktívává vált / CREIGHTON/.

Származék-képzéses kísérletekkel a tripszin-inhibitorokkal kapcsolatban sikerült bizonyítani azt, hogy - a tripszin-szubsztrátumok fajlagosságának analógiájára - ezeknek is ARG, ill. LYS-oldalláncaik felelősek a kötődésért. /FRITZ/

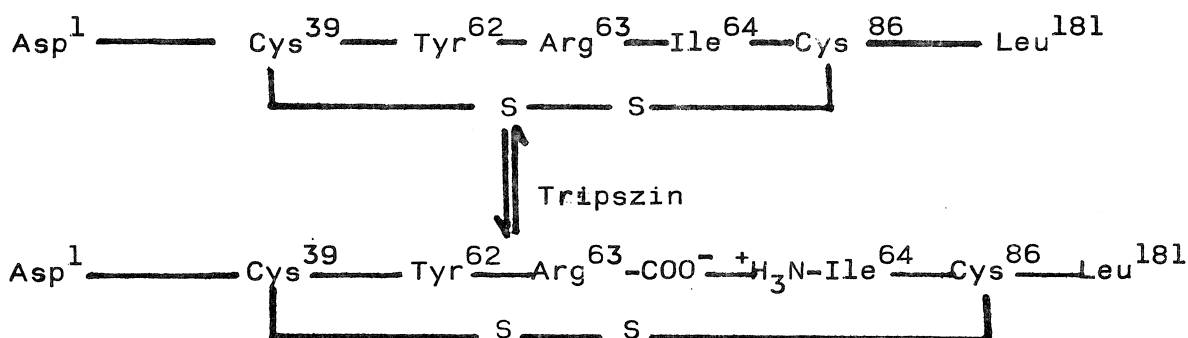
3. ábra: Példák a lizin-, ill. arginin-hatóhelyű
tripszininhibitorokra

LIZIN-hatóhelyű : sertés-, kutya-, macska-pankreász, BPTI, LBTI
 ARGININ-hatóhelyű : PSTI, SBTI, ovomukoid, földdidió, inter-~~a~~
 tripszininhibitor.

Annak felderítésére, hogy melyik Arg- vagy Lys-csoport felelős a kötődésért, az aminosavsorrend ismeretében mélyebbre szükséges hatolni. CHAUVET kimutatta, hogy a szabad BPTI-ben 4 lizin alanilezhető, míg a tripszin-BPTI-komplexben csak 3, a LYS 15 nem, ebből következik, hogy ennek helyét a kombinációs felszínben kellett keresni. Ez a feltételezés aztán bizonyítást nyert a BPTI és a BPTI-tripszin komplex röntgenkrisztallográfiás vizsgálatakor. Más kísérletekben elsősorban a BPTI-t igyekeztek modellezni. CHAUVET ARG-PRO és LYS-PRO dipeptidet készített, ami hatástalannak bizonyult. KASSELL termolizinnel 8 aminosavat hasított le belőle. s a maradvány még aktív volt. Mások az időleges gátlás során képződő inhibitorfragmentumokat is ebből a szempontból vizsgálták. WIEJAK LYS-ALA-ARG-TYR-GLY-GLY ciklusos hexapeptid analógja az aktív centrum utánzására készült. Mindezek azonban csak gyenge hatásúak, vagy eltérő fajlagosságot mutatók voltak.

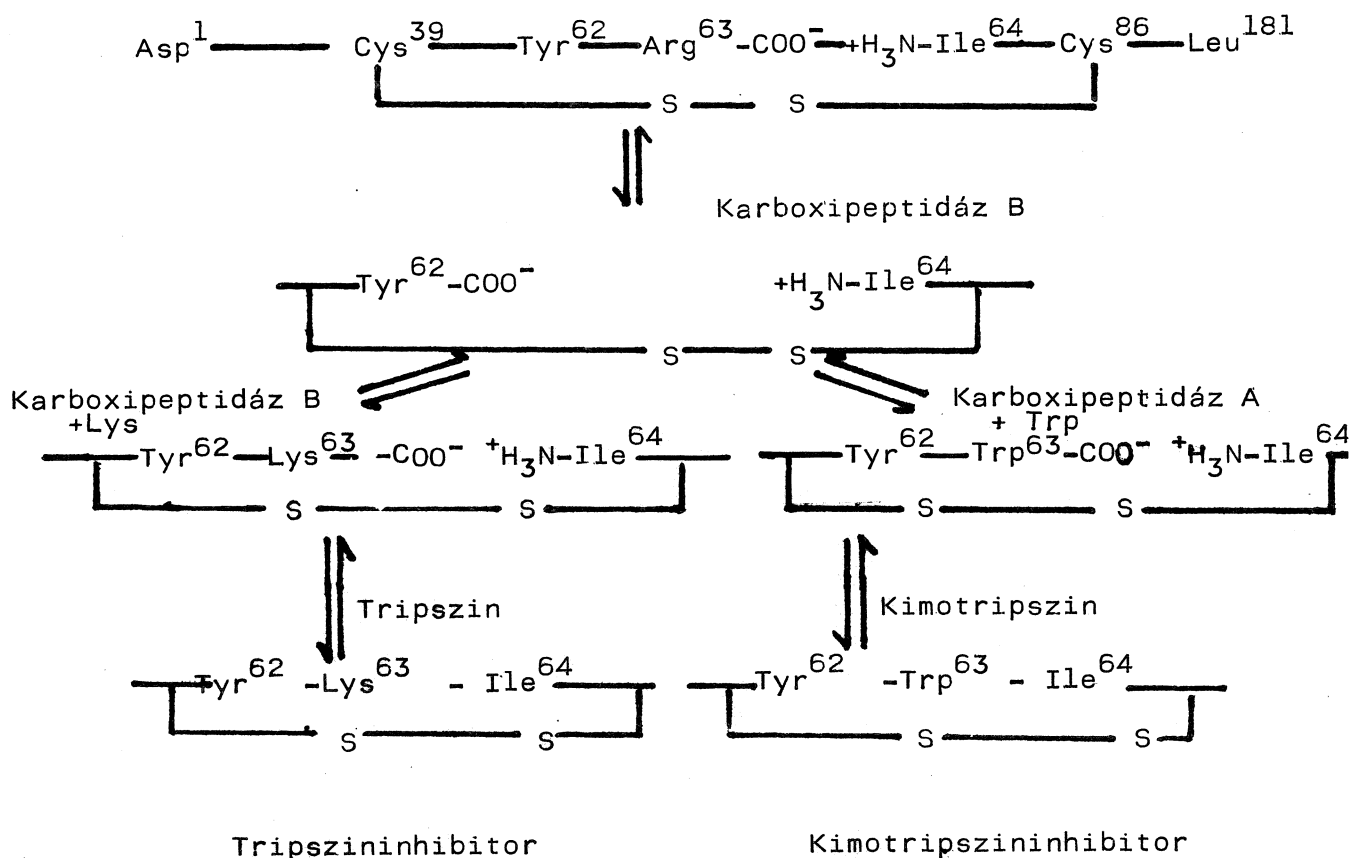
Az utóbbi két évtizedben LASKOWSKI jr. munkacsoportja igen jelentős kísérleteket folytat a proteáz-inhibitor kötődés un.reaktív-hely modellje irányában. Ha az SBTI-t a szokásostól eltérően pH 4-en reagáltatták nem sztöchiometrikus, hanem katalitikus mennyiségű tripszinnel, majd a komplexet szétbontották, azt találták, hogy az eredeti /"virgin"/ inhibitoron kívül egy másik, módosított alak is jelen van, s ez az eredetivel összevetve két új végcsoporttal: Arg és Ile rendelkezik. Szekvencia vizsgálatokkal és gélelektroforézissel kimutatták azt is, hogy az SBTI Arg⁶³ - Ile⁶⁴ peptidkötése hasadt fel és más nem történt. E szerint az inhibitor "kvázi-szubsztrátum"ként viselkedik egyetlen peptid-kötése árán, majd a tripszint inaktívaltán kötve tartja. Ez a bomlás ugyan kismérvű, s a komplexben a "virgin" alak van jelen, de reális tény.

4. ábra: A Laskowski-féle alapkísérlet, szójabab-tripszin-inhibitorral.



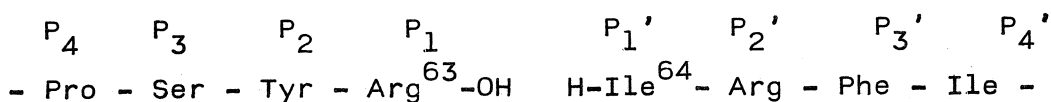
További kísérletekben egyrészt karboxipeptidáz B-vel lehasították az Arg-t, másrészt módosították az új Ile-végcsoportot: az az inhibitor mindkét esetben inaktívvá vált. Az utóbbi időben ezt a módszert is széleskörűen használják egy-egy új inhibítormolekula reaktív helyének felderítésére. LASKOWSKI iskolája további kutatásai során elvégezte a rezintetizálást is, sőt az Arg-nek Lys-re történt kicserélésével új félszintetikus, részben a tripszin-inhibitorhoz, részben - Trp-re való kicseréléssel - kimotripszin-inhibitorhoz jutott az 5. ábrán látható reakciósor segítségével.

5. ábra: Módosított szekvenciájú inhibitorok előállítási vázlata



Mindezek a tények alapozták meg a reaktív hely elmélet-et, amely szerint az inhibitor-jelleg szempontjából nemcsak az adott egy peptidkötésben résztvevő aminosavak fontosak, hanem a szomszédos aminosavak is, a SCHECHTER-BERGER féle számozásnak megfelelően /6.ábra/.

6. ábra : A módosított SBTI reaktív hatóhelye a Schechter-Berger-féle számozással.



A reaktív hely új karboxil-terminálisa tripszinnél Lys, Arg, kimotripszinnél Trp, Phe, Leu, szubtilizinnél Leu, elasztáz-nál Ala. A reaktív hely új N-terminálásánál /P₁'/ a megszorítás már kisebb, s itt valóban proteáz-gátlási fajlagossági átfedések adódnak /Ile, Ala, Leu, Ser stb./ További törvényszerűség : A reaktív hely csaknem mindig egy S-S hurkon keresztül helyezkedik el, negatív töltésű aminosavak nincsenek a közelében, van viszont Pro. - Ezekkel az elméleti megfontolásokkal szemben főként FEENEY és iskolája hoztak fel érveket, elsősorban abszolút általánosíthatóságukkal szemben. Így pl. tényleges komplexek jönnek létre a tripszinogén, a metil-kimotripszin, az anhidro-kimotripszin és bizonyos inhibitorok között, - jóllehet ezek nem aktív enzimek és így enzimes peptidkötéshasadás nem mehet végbe. Ezek a jelenségek emlékeztetnek a zimogénekből történő aktív enzimképződésére /Trg-Tr -/tripszinogén-tripszin/, xtg.kimotripszin/. Vagyis a gátlás a LINDENSTRÖM-LANG féle limitált proteolizissal jön tulajdonképpen létre, a "virgin" inhibitor szubsztrátumként viselkedik, szubsztrátum jellege azonban az enzim kötődésekor megszűnik.

A proteáz-inhibitorokra gyakran jellemző és az előzőtől megkülönböztetendő sajátos jelenség az időleges gátlás /temporary inhibition/ jelensége. Csaknem negyedszázada figyelték meg azt, hogy a tripszinnek PSTI-vel, vagy colostrum-inhibitorral, vagy ovomukoiddal történő elegyítésekor néhány nap elteltével az inkubációs elegyben ismét aktív enzim mutatható ki. Ugyanakkor azonban a reakcióelegyben már nem a natív inhibitor van jelen, hanem bomlástermékei, amelyek elkülönítve alig fejtenek ki gátló hatást. Arról van szó tehát, hogy a komplex létrejötte után egy bizonyos idő elteltével a proteáz hatására további peptidkötések hasadnak fel, azaz az eredeti inhibitor valóságos szubsztrátummá alakult át. Az, hogy a proteáz-inhibitorok valamilyen szabályozó feladatot töltenek be a szervek proteáz: inhibitor egyensúlyának fenntartásában, könnyen elképzelhető. Szabályozási /regulációs/ szempontból igen figyelemreméltó az, hogy egy bizonyos inhibitor egy adott proteázhoz kötődve nemcsak inaktíválni, hanem megváltozott körülmények között reaktiválni is képes a szóbanforgó fehérjebontó enzimet.

Peptidkötés hasadását időleges gátlás esetében is sikerült kimutatni, ez azonban nem a reaktív hely peptidkötése. Az inhibitor peptidláncában nyilvánvalóan egyéb Arg és Lys-csoporthok is vannak, amelyek pl. tripszin vonatkozásában érdekesek. A reaktív helyet ezektől a peptidkötésektől az is megkülönbözteti, hogy a primer reakció pH 3-4 optimumával szemben az időleges gátlásos bontás optima pH 7-8 között van. További eltérés: az időleges gátlás termékei alig gátolnak, az elsődleges reakció terméke, az ún. "modified inhibitor" viszont gátló hatású. Időleges gátlással találkozunk akkor is, amikor afinitás-kromatográfia során a megkötött proteáz, ill. inhibitor hosszabb ideig érintkezik a megfelelő társ-molekulával.

A sertés PSTI peptidkötéseinek felhasadási sorrendjét TSCHESCHE és munkacsoportja határozta meg: a reaktív hely a Lys 18, ezt követi az Arg 44 melletti hasadás.

A proteáz-inhibitorok közül a BPTI és a KUNITZ-féle SBTI a legismertebb. E két, viszonylag kis molekulású gátló anyag teljes szekvenciája felderített a HUBER, valamint BLOW munkacsoportja révén - röntgenkristallográfiával - térszerkezetük is ismertté vált. A BPTI térszerkezete körtealakra emlékeztet: A molekula külső részén helyezkedik el a reaktív Lys-15, a Tyrok, belül az Ala, Phe, Leu hidrofób részletek. A Lys-15 az egyik S-S hid közvetlen közelében van. Kimérték a tripszin-BPTI komplex térszerkezetét is. Kapcsolódáskor a tripszin - Ser-195, His-57, Asp-102 - és a BPTI hatóhelyei - Lys-15 - erősen közelednek, s a Michaelis-komplexben tetraédres szerkezet alakul ki. Az érintkezés folytán a vízmolekulák egy része kiszorul, deacilezés így alig van, s ez NMR-spektroszkópiával követhető. Nemcsak a hatóhelyek összetevői kerülnek azonban egymással kölcsönhatásba, hanem más aminosavak is. A szekvenciák előzetes ismeretében az SBTI és tripszin komplex térszerkezetét is felderítették.

A proteáz: inhibitor kölcsönhatásnak különleges esete az egyik plazmafehérje, az alfa₂-makroglobulin. BARRETT szerint ez kb. 725.000 molekulású fehérje fontos szerepet tölt be

a vérkeringésbe jutó mindenféle proteáznak a kiküszöbölésében, mert a proteáz-felesleget kötött alakban tudja kiüríteni a szervezet a plazmából. A gátlás mechanizmusa eltérő a megszo- kottól: Ez a fehérje 1:1 arányban csaknem körülburkolja az ak- tiv proteázt /kizárólag az aktív enzimet, a zimogént és az in- aktivált enzimet nem!/: ebben a bezárt /irreverzibilisen kötött/ alakban a szóbanforgó proteáz kis molekulású szubsztrátumok- kal /észterek, amidok/ képes ugyan reagálni, nagymolekulájú fehérje szubsztrátumokkal, vagy fehérje-szerkezetű proteáz- inhibitorokkal szemben már nem képes kölcsönhatásba lépni /pl. BAPA-bontóképesége megmarad SBTI jelenlétében is, de DFP jelen- létében már nem/.

A proteáz-inhibitorok élettani és gyógyászati jelentősége

Az eddigi megfigyelések alapján feltételezhető, hogy a proteáz- ok és inhibitoraik a különböző szervezetekben stacionárius állapo- tot igyekeznek fenntartani és a kóros elváltozásokat igyekez- nek kivédeni. Jó példa erre a vérplazma; további érdekes pél- da HOLZER és munkatársai ama felismerése, hogy az élesztősejt citoplazmájában és vakuoláiban 3 különböző proteáz és 3 meg- felelő inhibitor található és az egyes proteázok - kölcsönö- sen - egy másik proteáz inhibitorát is képesek megkötni és viszont, ennek igen bonyolult szabályozás a következménye.

A növényi proteáz-inhibitorok RYAN értelmezése szerint un. allelokemikáliák szerepét töltik be, azaz olyan anyagok, ame- lyek a növényt védik egy másik szervezet /pl.kártevők/ proteo- litikus támadásával szemben. Így pl. a babfajtákban lévő inhi- bitorok a Tribolium ellen védenek /a bab saját proteázát nem gátolják/. A burgonyalevél rovarok által okozott sebzésekor védekezésésképpen inhibitorok gyülemlenek fel, feltehetőleg primitív immunreakcióként. Az Ascaris bélférges inhibitorai védik az emberi emésztőtraktus proteázai ellen /pepszin-, tripszin-, kimotripszin-, elasztáz- és karboxipeptidáz A-inhibi- torok/. A sertésben élősködő Ascaris-fajta inhibitora gátolja a sertés-tripszint, a human tripszint viszont nem.

Ismeretes, hogy az emberi szervezetben bizonyos esetekben proteáz-felesleg lép fel : pl.hasnyálmirigy-gyulladásban /pancreatitis/ fokozott a zimogen-aktiválódás, bizonyos vér- zésekben kimutatható a plazmin fokozott aktivitása, a gyulla- dásokban és az égési sérülésekben fokozott a szöveti proteázok

által kiváltott kinin-hatás. E kóros hatásokért felelős tripszint, ill. kimotripszint, valamint a plazmint és a kininképződésért felelős kininogénázokat /pl. a kallikreint/ - orvosi tapasztalatok szerint - egyaránt gátolja a marhatüdőből, vagy hasnyálmirigyből előállított ún. polivalens proteáz-inhibitor /ami azonos a KUNITZ-féle bázisos tripszin-inhibitorral/BPTI/. Ennek parenterális beadásával eredményesen lehet fékezni a fokozott proteolizissal járó kórfolyamatokat. A BPTI-nek megvan az az előnye, hogy anafilaktogén mellékhatása igen ritka /a monomér molsúlya 6000/. A nagyobb molekulású inhibitorok esetében /SBFI, fürjbab-inhibitor, burgonya-inhibitor/ antigénjellegük az akadályozó gyógyászati alkalmazásuknak.

A polivalens, marhatüdőből előállított inhibitorot elsőként a BAYER-cég hozta forgalomba Trasylol /más országokban Zymofren, Trascolan / néven. Gyógyászati alkalmazása az utóbbi másfél évtizedben széleskörűvé vált : A Szovjetunióban Inhibin, Franciaországban Iniprol, Csehszlovákiában Antilysin, az NDK-ban Contrykal néven hozzák forgalomba, hazánkban Gordox^R a készítmény neve.

A Gyógyszerkutató Intézet 1963-ban tűzte ki célul teljes szabadalmi védettségű eljárás kidolgozását /nem utolsó sorban az akkor már jelentős dollárimportot képviselő Trasylolnak megfelelő minőségű hazai készítménnyel történő helyettesítésére /. Nyolc év kutató munkája során a méretnövelési problémák sok, nem ritkán tudományos és műszakilag is érdekes részfeladatot jelentettek. Alapvetően más ugyanis pl. 1 kg. tüdőből laboratóriumi viszonyok között - a legisztaabb oldószerekkel az inhibitorot előállítani, mint pl. 500 kg. tüdőből kiindulva üzemi körülmények között, folyamatos gyártásban. S mindezt úgy, hogy közben a BAYER-cég is évről-évre fejlesztette termékét. Kutató munkánk végül is eredménnyel járt: a hazai szükséglet teljes kielégítésén kívül /ami évente kb.1 millió dollár értékű volt/ a KŐBÁNYAI Gyógyszerárugyár jelentős tételeket tud exportálni. A BAYER-cégen kívül jelenleg csak hazánkban gyártanak jelentős mennyiségű, exportképes BPTI-t, - igen kedvező mutató számokkal /gazdaságosan/ s a teljes eljárásra kiterjedő, több országban elismert szabadalmi védettséggel.^x

TOLNAY PÁL

^x A Magyar Biokémiai Társaság Táriban 1977. október 10-11-én tartott "Proteázok, természetes és mesterséges proteáz-inhibitorok" című konferenciáján elhangzott előadás alapján.

KVANTUMKÉMIAI MÓDSZEREK ÉS ALKALMAZÁSI LEHETŐSÉGEIK A BIO- KÉMIAI KUTATÁSBAN

A kvantumkémia elvi jelentősége a kémia és a biokémia számára a kémiai kötés igen változatos formáinak feltárásában és értelmezésében rejlik. Enélkül a sok-sok ma ismert vegyület szerkezetének felderítése és a bennük lezajló jelenségek tanulmányozása lehetetlen lett volna.

A kvantumkémia módszereinek gyakorlati alkalmazása először a kémiai, azt követően a biokémiai kutatások területén a nagysebességű digitális számítógépek létéhez kötött. Az elektronikus számítógépek széleskörű elterjedése, valamint az 1962-től nemzetközi méretekben kibontakozó programcsere /QCPE/^a a kifejlesztett kvantumkémiai számítási eljárásokat, valamint azok programváltozatait minden érdeklődő kutató számára hozzáférhetővé tették. E rövid tanulmány célja az olvasók meggyőzése arról, hogy^a viszonylag könnyen hozzáférhetővé vált kvantumkémiai módszerek a biokémiai kutatások területén is hasznosan alkalmazhatók és mind a kísérletes eljárások kiegészítőiként, mind pedig önállóan alkalmazva őket igen értékes információkat szolgáltatnak. Egyben rövid áttekintést kíván adni az általánosan elfogadott módszerekről, valamint azok fontosabb biokémiai alkalmazásairól.

Bevezetésül a főként biokémiában jártas olvasó számára célszerűnek látszik a kvantumkémia alapvető célkitűzéseit röviden meghatározni. A kvantumkémia a kvantummechanika egységes keretbe foglalt fizikai elvei segítségével igyekszik leírni a kémiai jelenségeket. Egyben a molekulák különböző fizikai és kémiai tulajdonságait meghatározó szabályokat keresi úgy, hogy a kvantummechanika elveit alkalmazza a molekulákat felépítő atomokra.

a./ Quantum Chemistry Program Exchange, Department of Chemistry, Indiana University, Bloomington, Indiana, U.S.A.

A kvantummechanikai közelítés a legegyszerűbb atomi rendszer, a hidrogén atom esetében is meglehetősen bonyolult matematikai apparátus felhasználását igényli. Ugyanakkor már itt meg kell jegyeznünk, hogy csak a hidrogén atom, illetve pontosabban az egy elektront tartalmazó rendszerek azok, amelyeknek kvantummechanikai problémái matematikailag jól megoldhatók. Az ennél bonyolultabb, ún. többelektronos rendszerek esetében már csak numerikus számítási eljárások alkalmazásával nyerhetünk megoldásokat. A numerikus számítási módszerek alkalmazása, - esetleg egyszerűnek látszó többatomos molekula esetében is - szinte kilátástalannak tűnő feladat számítógép segítségével nélkül.

A numerikus számítási eljárások bevezetése természetesen egy bizonyos szintű közelítést jelent, azonban ez a közelítés nem fizikai természetű. Tetszőleges számítógép kapacitás és gépidő felhasználásával a numerikus módszerek megengedik, hogy az adott módszeren belül az eredmények pontosságát tetszőlegesen határig növeljük. Az ilyen közelítésben végzett számításokat "AB INITIO" SZÁMITÁSoknak nevezzük.

A matematikai közelítések mellett természetesen fizikai természetű közelítések is előfordulnak egyes kvantumkémiai számításokban. Ennek nagyon praktikus oka van. Az "ab initio" számítások időigénye és bonyolultsága, valamint a rendelkezésre álló számítógép kapacitás korlátozza a vizsgálat tárgyát képező objektum, adott esetben molekula nagyságát. Nem megvetendő szempont, az "ab initio" számítási eljárások költségkihatása sem. A fizikai természetű közelítések rendszerint abból indulnak ki, hogy a problémát pontosan leíró matematikai kifejezés egyes tagjait elhanyagolják, mivel azok meghatározása még egészen nagy számítógépek használata esetén sem tűnik kifizetődőnek. Így azonos méretű számítógép alkalmazása esetén a tárgyalható probléma dimenziói növelhetők a számítások pontosságának rovására. Ez a második szintű közelítés egységes jellemzője az ún. "SZEMI-EMPIRIKUS" ELJÁRÁS-oknak. Természetesen az alkalmazott közelítés természetétől függő mértékben a "szemi-empirikus" módszerek által szolgáltatott eredmények pontossága korlátozott.

BIOKÉMIAI PROBLÉMÁK MEGOLDÁSÁBAN főként a kevésbé megbízható "SZEMI-EMPIRIKUS MÓDSZEREK eredményeire támaszkodhatunk napjainkig.¹ Az "AB INITIO" SZÁMITÁSOK BIOKÉMIAI ALKALMAZÁSA MANAPSÁG MÉG RITKA, azonban egyes kutatócsoportok igen intenzíven használják őket, közvetlenül KLINIKAI FARMAKOLÓGIAI PROBLÉMÁK MEGOLDÁSÁRA.²

MOLEKULÁK KVANTUMKÉMIAI LEIRÁSA

A molekuláris rendszerek kvantumkémiai leírása minden esetben a rendszer kvantummechanikai leírását szolgáló időtől független SCHRÖDINGER EGYENLET megalkotásával kezdődik.³ /Ez parciális differenciál egyenlet, amelynek csak bizonyos energia értékeknél van megoldása. Ezek a megoldások a rendszert alkotó részecskék koordinátáitól függő ugynevezett hullámfüggvények./

Egy egymással kölcsönhatásban álló N atommagból és n elektronnal álló rendszer hullámfüggvénye, ha a magok és az elektronok spinjétől eltekintünk, $3N+3n$ változótól függ. Köztudomásu, hogy a kémiai információk elsősorban a molekuláris rendszer elektronkészletéhez kötöttek. A gyakorlatban ezért az atommagok mozgását elhanyagolhatónak tekintjük és az elektronok mozgását vizsgáljuk az álló helyzetűnek feltételezett magok terében. Ezt az általánosan elfogadott egyszerűsítést BORN és OPPENHEIMER alkalmazta először.⁴

A parciális differenciál egyenlet pontos megoldása csak egy elektron rendszerek esetén lehetséges. A több elektront tartalmazó rendszerek SCHRÖDINGER egyenletének megoldásában a fizika egyik alapvető elve, a variációs elv nyújt segítséget. Különösen előnyösen alkalmazható a variációs módszer, ha ugynevezett közelítő hullámfüggvények használatára térünk át. A kötelező hullámfüggvények bevezetése alapvetően nem fizikai természetű közelítés, hanem numerikus, így a bevezetésben említett első közelítési csoportba tartozik. A legáltalánosabban használt közelítő módszer a HARTREE-FOCK-MÓDSZER, amellyel az M részecskét tartalmazó rendszer hullámfüggvényét az M alkotó részecskék $1, 2, \dots, M$ saját függvényeiből építjük fel. 5,6

Itt különös figyelmet kell szentelnünk az elektronok eddig nem említett egyik tulajdonságának, az elektron spinjének, valamint az ezzel a tulajdonsággal kapcsolatosan az atomi és

molekuláris rendszerekre vonatkozó igen fontos törvényszerűségnek, a PAULI-ELVNEK. A fenti elvnek megfelelően az egy elektron hullámfüggvények antiszimmetrikus függvényeként kell a teljes rendszer hullámfüggvényét előllitanunk. Ennek matematikailag legcélszerűbb kifejezési módja a determináns hullámfüggvény vagy SLATER DETERMINÁNS.⁷ Ebben az esetben minden egyes elektronhoz a térbeli koordináták mellett egy úgynevezett spinkoordinátát is hozzárendelünk. A HARTREE-FOCK közelítésben felírt SCHRÖDINGER EGYENLET ilyen egy- elektron megoldásait atomi rendszerek esetében atomi, molekulák esetében molekulapálya elnevezéssel illetjük.

A dolog kémiai természetét figyelembevéve célszerűnek látszik, hogy az így nyert molekulapályákat valamilyen módon a molekulák kialakításában résztvevő atomok pályáihoz viszonyítsuk. Az LCAO /linear combination of atomic orbitals/ közelítés valósítja meg ezt a gondolatot, amellyel a molekulapályákat a molekulákat alkotó atomok atomi pályáinak lineáris kombinációjaként állítjuk elő.^{8,9} Az LCAO közelítést alkalmazva a HARTREE-FOCK molekulapályákra a ROOTHAAN EGYENLETEket nyerjük. Ezek már algebrai egyenletek szemben a kiindulásként említett differenciál egyenletekkel. A ROOTHAAN egyenletek megoldására általánosan az úgynevezett SCF /self consistent field/ iterációs eljárást használják.¹⁰

Az atomi pályák analitikai leírására két közelítési forma honosult meg általánosan. Az alkalmazott függvény típusnak megfelelően GAUSS illetőleg SLATER típusu pályákról beszélhetünk a továbbiakban.¹¹

Számítási módszerek

Az "ab initio" számítási módszerek részletes ismertetésétől eltekintünk. A kiterjedt szakirodalomra való utalással a továbbiakban csak a jövőbeni biológiai és biokémiai alkalmazások szempontjából igen jelentősnek látszó "AB INITIO" FRAGMENTUM MÓDSZERRE utalunk.^{11,12} Az "ab initio" módszerek legnagyobb hibája az alkalmazások szempontjából az, hogy a tárgyalás szempontjából szöbajöhethő molekulák nagysága erősen

korlátozott. A Fragmentum Módszer kidolgozásának célja az "ab initio" módszerek hatáskörének bővítése kiterjedt méretekkel rendelkező molekulák, így többek között biomolekulák számítására is. Az említett cél érdekében a módszer kidolgozói kémiai megfontolásokat is figyelembevéve, molekula töredékeket, fragmentumokat, definiálnak. Molekula fragmentum alatt olyan atomi együtteseket értenek, melyek nagy molekulák egyes részeinek elektronszerkezeti tulajdonságait magukban hordozzák, illetőleg amelyekből megfelelő eljárással nagyobb molekulák állíthatók elő. A molekula fragmentumok elektronszerkezetét a már korábban kidolgozott FSGO /Floating Spherical Gaussian Orbitals/ "ab initio" eljárással meghatározták.¹³ Az így jellemzett fragmentumok "összeszerelésére" alkalmas eljárás pedig nem más, mint egy speciálisan alkalmazott, korábban már röviden ismertetett, LCAO-MO-SCF típusu számítás, melynek eredményeként a nagymolekula elektronszerkezetére jellemző adatok nyerhetők.

A fenti módszer számítástechnikailag tovább egyszerűsíthető és a vele nyerhető geometriai és energia jellemzők pontossága tovább fokozható, ha az egyes atomi törzsekhez tartozó elektronokat pszeudopotenciálokkal vesszük figyelembe.¹⁴ A módszer ilyen irányú továbbfejlesztése az egyre korszerűtlenebb "szemi-empirikus" számítási eljárások "ab initio" szintű, számítástechnikailag azonban széles körben elérhető, helyettesítését szolgálja.

A "szemi-empirikus" módszerek is a Roothaan féle egyenletekből indulnak ki, azonban ezek a közelítő módszerek durva elhanyagolásokat is megengednek a fenti egyenletekben szereplő integrálok értékeit illetően, sok esetben pedig empirikus uton közelítik az integrálok értékeit.

Az LCAO közelítés első sikereit a HÜCKEL által kidolgozott, a Hartree-Fock közelítéshez képest igen sok elhanyagolást megengedő pi-elektron módszer segítségével aratta.⁸ A módszer pontosabbá tételével többen megpróbálkoztak.^{15,16,17} A pi-elektron módszerek közül a legfejlettebb a PARISER és PARR, továbbá POPLE munkái nyomán született, róluk elnevezett P-P-P-SCF módszer.^{18,19}

A P-P-P módszer már feltétlenül számítógépet igényel, azonban igen kiterjedt rendszerek esetében is kivitelezhető ilyen jellegű számítás viszonylag kis számítógép segítségével. A pi-elektron módszerek jelentősége a digitális számítógépek fejlődésével egyre kisebb. Az "ab initio" módszerek mellett az összvegyértékelektron módszerek kerültek döntően az érdeklődés előterébe. Ez utóbbi módszerek a számítások során az atomok összes olyan pályáját figyelembe veszik, melyek a legmagasabban fekvő betöltött pályával egyező főkvantumszámúak.

Az összvegyértékelektron módszerek esetében a közelítő molekulapálya elmélet alapvetően két nézőpontból indulhat ki.

Az egyik közelítés az energia kölcsönhatási mátrix elemeit alapvetően empirikus megfontolásokkal határozza meg. Ezen az ágon a módszerek fejlesztésére tett erőfeszítések eredményei a HOFFMANN által számítógépre kidolgozott "EXTENDED HÜCKEL MÓDSZER"-ben összegeződnek.²⁰ Később ismeretessé vált ezen módszer számos iteratív változata is, melyek közül a legtipikusabb a REIN és munkatársai által kidolgozott.²¹ Napjainkban vált ismeretessé az "SCF Extended Hückel módszer".²²

A másik közelítés teljes mértékben a ROOTHAAN FÉLE SCF FORMALIZMUS-t követi, azonban a molekuláris intergrálokot illetően elhanyagolásokkal él. Ezt az utóbbi csoportot közelítő SCF elméletek gyűjtőnévvel illetik.¹⁹ A módszer igen alkalmas a számítógépes feldolgozásra és igen sokoldalúan használható. Az SCF elmélet kitűnő összvegyértékelektron szintű változatát, a CNDO /Complet Neglect of Differential Overlap/ módszert POPLE SANTRY ÉS SEGAL hozták nyilvánosságra.²³

A CNDO és a CNDO típusú módszerek alapvetően a differenciális átfedés különböző szintű elhanyagolásában különböznek, így a Hartree-Fock közelítéshez képest különböző szintű elhanyagolásokat tesznek.

A digitális számítógép programok, melyeket speciálisan a fenti jellegű számításokra fejlesztettek ki, több igen magasán szervezett kutatócsoport munkájaként jöttek létre. E kutatócsoportok egy része a QCPE-en keresztül széles körben hozzáférhetővé tette munkáinak eredményét.

ALKALMAZÁSOK

Kérdésként merülhet fel az olvasóban, vajon mi is készítheti a biokémikus kutatót arra, hogy a már ismertetett és meglehetősen bonyolultnak ható kvantumkémiai eljárások valamelyikét segítségül hívja kutatómunkájában. A kvantumkémia elméleti biokémiai vonatkozásu alkalmazásai mellett, amikor a kutatót a felhasznált módszer, jelen esetben a kvantumkémia nehézségei semmiképpen sem riaszthatják vissza annak alkalmazásától, vannak a biokémiai kutatómunkának gyakorlatinak nevezhető területei is, amikor érdemes a fenti módszerekkel élni, azokat alkalmazni.

Ilyen területek a következők:

- Kvantumkémiai módszerek alkalmazása egyes kísérleti technikákkal egyetemben. /UV spektrum, infravörös sávok, dipólusmomentum, NMR csatolási állandók, valamint képződési hő számítása és egybevetése kísérleti adatokkal/.

- Kvantumkémiai módszerek alkalmazása olyan esetekben, amikor nem gazdaságos, vagy egyszerűen lehetetlen kísérletes úton a megkívánt információhoz hozzájutni. /Molekulák töltéselosztásának, reaktív részeinek, kedvező konformációs állapotainak, dinamikájának vizsgálata/.

- Molekulák tervezése. /Adott farmakológiai, biológiai választ létrehozó vegyület megalkotása, kiválasztása/.

A felsorolt gyakorlati alkalmazásokon túl a kvantumkémianak az elméleti biokémiai kutatások területén jelentős alkalmazásai vannak. A legutóbbi években kibontakozó kvantumbiokémiai kutatások élvonalbeli eredményeit az évente megrendezett kvantumbiológiai és kvantumfarmakológiai symposiumok nyomtatásban megjelenő anyagai tartalmazzák.²⁴ Ezek alapján összefoglalva a legfontosabb alkalmazási területek a következők:

- Biomolekulák, biopolimerik konformációs állapotainak, elektronszerkezetének vizsgálata.

- Nukleinsavak alkotórészei, bázispárok kapcsolódása, periodikus DNS modellek vizsgálata

- Peptidek, fehérjék konformációja.

- Foszfolipidek konformációja és dinamikája.

- Biopolimerek sávszerkezetének vizsgálata, töltéstransfer biopolimerekben.

- Farmakonok térszerkezete, elektronszerkezete.
- Környezeti hatások, oldószerek hatása biológiai és farmakológiai szempontból fontos vegyületekre.
- Modell enzimrendszerek vizsgálata, effektor molekulák kvantumkémiai analizise.
- Szerkezet és hatás összefüggés kvantumkémiai vizsgálata.
- A sejtek rákos elváltozásának kvantumkémiai elmélete, elméleti tulajdonságok és a vegyületek rákkeltő hatásának összefüggése.
- Biomolekulák intermolekuláris kölcsönhatásai.
- Fémek biológiai jelentőségének vizsgálata.
- A hidrogén-hid kötés szerepe biológiai rendszerekben.

A fenti témakörök jelentős részében a KGST keretén belül a szocialista országok kutatói között együttműködés jött létre. Az együttműködés koordinátora J.S. KWIATKOWSKI^b. E közlemény szerzője is aktív közreműködője az enzimrendszerek vizsgálatára, valamint az effektor molekulák kvantumkémiai analizisére létrejött együttműködésnek. 25,26,27

IRODALOM

- 1./ Pullman, B., Pullman, A. /1963/ "Quantum Biochemistry, Interscience, New York.
- 2./ Kaufman, J.J./1976/ Int.J. Quantum Chem. QBS3, 187
- 3./ Schrödinger, E. /1926/ Ann. Physik 79. 361
- 4./ Born, M., Oppenheimer, J.R. /1927/ Ann. Physik 84. 457
- 5./ Hartree, D.R. /1928/ Proc. Cambridge Phil. Soc. 24. 89
- 6./ Fock, V. /1930/ Z. Physik 61. 126
- 7./ Slater, J.C. /1929/ Phys. Rev. 34. 1293
- 8./ Hückel, E. /1931./ Z. Physik 70. 204
- 9./ Mulliken, E.S. /1935/ J. Chem. Phys. 3. 375
- 10./ Roothaan, C.C.J. /1951/ Rev. Mod. Phys. 23. 69
- 11./ Cook, D.B. /1974/ "Ab Initio Valence Calculations in Chemistry", Butterworths, London
- 12./ Christoffersen, R.E. Genson, D.W., Maggiora, G.M. /1971/ J. Chem. Phys. 54. 239
- 13./ Frost, A.A. /1967/ J. Chem. Phys. 47. 3707, 3714

^bCime: Institute of Physics. N. Copernicus University, Torun, Poland

- 14./ Gáspár R., Jr. /1977/ "Módszer nagyméretű szerves és biológiai szempontból jelentős molekulák számítására. A pseudopotenciál fragment közelítés". A Magyar Biofizikai, Biokémiai és Élettani Társaságok Közös Vándorgyűlése, Pécs /1977/ előadás.
- 15./ Goepfert-Mayer, M., Sklor, A.L. /1938/ J.Chem. Phys. 6. 645
- 16./ Wheland, G.W. Mann, D.E. /1949/ J.Chem. Phys. 17. 264
- 17./ Streifweiser, A., Jr. /1960/ J.Am.Chem.Soc. 82. 4123
- 18./ Pariser, R., Parr., R.G. /1953/ J.Chem.Phys. 21. 466
- 19./ Pople, J.A. /1953/ Trans. Farad.Soc. 49. 1375
- 20./ Hoffmann, R. /1963/ J.Chem.Phys. 39. 1397
- 21./ Rein, R., Fukuda, N., Win, H. Clarke, G.A., Harris, F., /1966/ J.Chem. Phys. 45. 4743
- 22./ Kalman, B.L., /1973/ J.Chem. Phys. 59. 5184
- 23./ Pople, J.A., Santry, D.P., Segal, G.A./1965/ J.Chem.Phys. 43. 5129
- 24./ Löwdin, P.O. /1974-1976/ Int.Quantum Chemistry, QBS 1-3.
- 25./ Gáspár R., Jr. /1971/ Proc. First.Eur.Biophys.Congress /Baden/ Verlag der Wiener Med.Akademie IV., 215.
- 26./ Gáspár R., Jr. /1972/ Acta Biochim, Biophys.Hung. 7. 275, 285
- 27./ Gáspár R., Jr./1975/ Acta Biochim, Biophys.Hung. 10. 79

ifj.GÁSPÁR REZSŐ

VITAFÓRUM

K É R D É S E K É S V Á L A S Z O K

a magyar biokémikusok egységes szervezete ügyében.

- 1./ Abban az új helyzetben, amely a Magyar Biokémiai Társaság MTESZ tagegyesületévé válásával összefüggésben következett be, helyesnek, ésszerűnek tartja-e a magyar biokémikusok egységes szerveztének megvalósítását a Magyar Biokémiai Társaságon belül?
- 2./ Lát-e akadályokat az egységes szervezet megvalósításának útjában, s ha igen, véleménye szerint melyek azok ?
- 3./ Milyen lépéseket tartana helyesnek az egységes szervezet mielőbbi megvalósításának céljából?

VÁLASZOL: Banga Ilona, a biol.tudományok doktora, a Magyar Biokémiai Társaság alapító és tb.elnökségi tagja

ad 1./ Én a Magyar Kémikusok Egyesülete Biokémiai Szakosztályának alapításától fogva, vagyis az 50-es évek elejétől tagja vagyok. Sok nehézségen keresztül igyekeztünk főleg az iparban, üzemekben és gyakorlati kutatóhelyeken dolgozó kollegáinkat, évenkénti összejövetelekkel, kisebb előadásokkal, továbbképzésekkel, stb. összetartani. Ez annak érdekében történt, hogy érezzék szervezeti hovatartozásukat és azt a gondoskodást, amit vezetőségünk önzetlen munkával értünk tett. Az új helyzetben még nem látom elérkezettnek az időt egy egységes szervezet megvalósításához, amely mindkét fél egyenlő jogait biztosítaná.

ad 2./ Az akadályokat a következőkben látom: A Magyar Biokémiai Társaság vezetősége, az egyes szekciókon belül is, kialakult témákat és összeszokott tagokat képvisel, akik elméletileg magas szinten állnak, Közöttük a Biokémiai Szakosztály tagjai, akik főleg az alkalmazott biokémia kutatásában és gyakorlatában rendelkeznek nagy tapasztalatokkal, idegenül éreznék magukat.

ad 3./ Először közös összejöveteleket kell szervezni és megállapítani, hogy az "elméleti" és "gyakorlati" biokémikusok meg tudják-e találni azt a közös nyelvet, amit mindkettőn értenek és ki tud-e alakulni egy olyan közösség, ahol mindenki egyenlőnek érzi magát a másikkal.

A, közérdekű kérdésekre adott válaszok a következő viszontválaszokat teszik szükségessé - a tárgyra vonatkozóan :

- A Magyar Biokémiai Társaság alapszabályzata nemcsak "mindkét fél"-nek, hanem a Társaság minden egyes tagjának egyenlő jogokat biztosít - függetlenül attól, hogy akadémiai tagsággal rendelkező, vagy friss diplomás tagtáreról van-e szó.

A Társaság rendes tagjairól és a rendes tagok jogairól szóló 5. és 6.§. sem a diploma eredete, kelte, sem a tagok tudományos minősítése, vagy minősítetlensége tekintetében nem tesz különbséget. Ugyanígy természetes az is, hogy az alapszabályzat a Társaság célját és feladatait a biokémia egészére és határterületeire határozza meg, korántsem szűkíti le az alaptudományokra /2.§./

Az egyenlő jogok tehát a Társaság alapszabályzatában rögzítve vannak és minden egyes tagtársunk élhet velük.

- Érzésekről /"idegenül éreznék magukat"/ bárhol és bármilyen témában aligha lehet értelmesen vitázni. Az azonban bizonyosan nem kétséges, hogy az elmélet és gyakorlat egysége kölcsönösen megtermékenyítheti bármely tudományágzat művelőit. Ahogyan a gyakorlat időről-időre vet fel megoldatlan alapkérdéseket egy tudományágzat elméleti művelői számára, ugyanúgy hasznos lehet az alaptudomány újabb eredményeinek megismerése az alkalmazott ágazatok művelői számára. Ha tehát értelemmel tekintjük a kérdést elsősorban és nem szubjektív érzések szintjén, akkor az elméleti és gyakorlati szakemberek nem feltétlenül érzik idegenül magukat egymás társaságában.
- Társaságunk a legteljesebb mértékben egyetért a javasolt közös összejövetelek megszervezésével és ehhez -véleményünk szerint - a "közös nyelv" a biokémiai tudományágzat nyelve adott. A kölcsönös "értés" mai hiánya tehát nem a szakmai nyelv nem ismeréséből, hanem egészen más tényezőkből adódik.

Olyan tényezőkből és nézőpontokból, amelyek szűkkörű csoport-
érdekeknek szivesen alárendelnék a biokémiai tudományágazat
hazai egészségének érdekeit. A tudománypolitikai irányelvek idő-
szerű feladatainak megvalósítása során azonban - meggyőződé-
sem szerint - mindinkább tarthatatlanná válik ilyen állás-
pontok tartása.

BAGDY DÁNIEL

FIGYELŐ

AZ MSZMP KB TUDOMÁNPOLITIKAI IRÁNYELVEI MEGVALÓSÍTÁSÁNAK

TAPASZTALATAI ÉS IDŐSZERŰ FELADATAI c. dokumentum,
amelyet a Politikai Bizottság 1977. június hó 28-i ülésén
megtárgyalt, és elfogadott, megállapítja:

"Az MSZMP Központi Bizottsága által 1969-ben elfogadott tudománpolitikai irányelvek megvalósításának folyamatában fejlődött és jelentős eredményeket ért el a tudományos alkotó munka, növekedett a tudomány társadalmi szerepe, javult a párt- és állami szervek tudományirányító tevékenysége. A tudományos kutatás-fejlesztés következetesebben és tervszerűbben szolgáltatta a szocialista építés gyakorlatát, közvetlenebbül járult hozzá társadalmi, gazdasági céljaink megvalósításához. Az irányelvek kiállták a gyakorlat próbáját és továbbra is alapját képezik pártunk tudománpolitikájának, az előttünk álló feladatok megoldásának.

A következő években az a feladata, hogy meggyorsítsuk a Központi Bizottság tudománpolitikai irányelveinek végrehajtását, és az új igényeknek, a változó követelményeknek megfelelően biztosítsuk a céljaink eléréséhez szükséges feltételeket".

Amikor erre az alapvetően fontos dokumentumra felhívjuk tagtársaink figyelmét /teljes terjedelmében megtalálható a MAGYAR TUDOMÁNY ezévi szeptemberi /9/számában/, egyúttal szükségesnek tartjuk kiemelni a tudományos egyesületekre és társaságokra vonatkozó fejezetét./II.8./

"Tudománpolitikai célkitűzéseink megvalósítása a kutatók, a kutatóhelyek, a termelő vállalatok fejlesztő tevékenysége, a tudományirányító szervek és a tudományos élet területén tevékenykedő különböző szintű pártszervek munkája mellett a széles dolgozó tömegek egyetértését, alkotó munkáját és aktivitását is feltételezi. A tudomány közvetlen termelő erővé válásával a dolgozók általános műveltségének és szakmai kultúrájának emelkedésével a tudományos eredmények gyakorlati alkalmazásába mind szélesebb társadalmi rétegek kapcsolódnak be. Tudománpolitikai céljaink megvalósítása, a tudományos-

technikai forradalom kibontakoztatása hazánkban egyre inkább ösztársadalmi üggyé válik, ezért ARRA KELL TÖREKEDNI, HOGY TOVÁBB SZÉLESEDJEN PÁRTUNK TUDOMÁNPOLITIKÁJÁNAK TÁRSADALMI BÁZISA, ENNEK ÉRDEKÉBEN A TUDOMÁNYOS EGYESÜLETEK ÉS TÁRSASÁGOK, A MTESZ, A TIT, A TÁRSADALMI SZERVEZETEK, TÖMEGSZERVEZETEK MUNKÁJÁT JOBBAN ÖSSZE KELL HANGOLNI, S FOKOZNI KELL SZEREPÜKET TUDOMÁNPOLITIKAI FELADATAINK MEGOLDÁSÁBAN."

A Magyar Biokémiai Társaság vezetősége mindent meg fog tenni azért, hogy a tudománpolitikai irányelvek -" az új igényeknek és a változó követelményeknek megfelelően" - a biokémiai tudományágazat területén is megvalósuljanak - egységes társadalmi szervezet összehangolt munkájában.

A TUDOMÁNY ÉS A GYAKORLAT

- Népszabadság interju MÁRTA Ferencsel, az AKADÉMIA Főtitkárával. /Népszabadság, 1977. november 13. Kovács Dénes/-

A nyolc kérdést és választ adó beszélgetésből a hetediket ragadjuk ki: ..."MIT KELL TENNIE A TUDOMÁNYNAK A KUTATÁSOK NAGYOBB HATÉKONYSÁGÁÉRT, EREDMÉNYESSÉGÉÉRT ?"

"Ha összehasonlítjuk a jelenlegi helyzetet a néhány évtizeddel ezelőtti képpel, akkor ez az egybevetés tükrözi azt a fejlődést, ami a KUTATÓK SZEMLÉLETÉBEN bekövetkezett. De tükrözi azt a változást is, ami a GYAKORLATnak a tudományos eredmények iránti megnövekedett igényében mutatkozik.

Sokak szerint a magyar tudományos életben sokkal több az eredmény, mint amit hasznosítanak, s noha egyre több és több eredményt hasznosítanak, ennek üteme nálunk még mindig nem kielégítő. Az egyik baj az, hogy még a kifejezetten jó kutatási eredmények hasznosítása érdekében is a kutatóknak gyakran Canossát kell járniuk. Az akadémiai intézetekben is több az olyan eredmény, - nem egy kifejezetten ipari vállalatok megrendelésére - amely bevezetésre alkalmas, sőt a nemzetközi piacon is értékesíthető lett volna, ha időben alkalmazzák őket. Megvalósításukra azonban vagy nem került sor, vagy vontottan halad.

Az okok között elsőként arról kell szólni, hogy a KUTATÓHELYEK ÉS A TERMELŐ ÜZEMEK ÉRDEKELTSÉGI RENDSZERE NEM ÖSZTÖNÖZ ELÉGGÉ A KIEMELKEDŐ EREDMÉNYEK ELÉRÉSÉRE.

Közismert az is, hogy egy már másutt kipróbált technológia átvétele gyakran kisebb kockázattal jár, mint egy még ki nem próbáltnak a bevezetése. Ezért sokat azt látják, hogy a vállalatok inkább a megvett technológiák adaptálását igénylik, mint az eredeti, új ötleteken alapuló kutatási eredményeket. Az igazság kedvéért meg kell említeni, hogy előfordul gyenge eredmények "eladásának" kísérlete is. Kétségtelen, hogy sokszor nem könnyű tisztán látni: kinek van igaza - s ez is a kutatási eredmények értékelésének problémájával függ össze."

```

+++++
+ + + + +
  + + +
    +
  
```

A MTESZ ORSZÁGOS ELNÖKSÉGE november 28-i ülésének napirendjén

- a MTESZ cselekvési programjának és
- a tudománypolitikai irányelvek megvalósítását elősegítő MTESZ-feladatok

megvitatása szerepelt.

A Magyar Biokémiai Társaság hivatalos képviselőjében

- mindkét napirendi ponttal a legszorosabb tartalmi összefüggésben - a következő elvi kérdést vetettük fel az Országos Elnökség előtt: Szükséges és indokolt-e egy bizonyos tudományágzatnak a MTESZ-en belüli kettős, két különböző tagegyesület által történő képviselete?

Minthogy a biokémia területén a párhuzamos képviseletre vonatkozó másfélévtizedes tapasztalatok egyértelmően kedvezőtlenek és a kettősség éles ellentétben áll a tudománypolitikai irányelvek időszerű feladataival - a felvetett kérdésben kértük a MTESZ vezetősége és Országos Elnöksége állásfoglalását.

BAGDY DÁNIEL

```

+++++
  + + + + +
    + + +
      +
    
```

HIREK ÉS ESEMÉNYEK

NUKLEÁZ SZIMPOZION SZEGEDEN

A UNDP és az ICRO /Nemzetközi Sejt kutató Szervezet/ támogatásával szeptember 6-8 között jól sikerült nemzetközi szimpoziumot szervezett a Szegedi Biológiai Központ - NUKLEÁZOK, SZERKEZETÜK, MŰKÖDÉSÜK és FELHASZNÁLÁSUK címmel. A találkozón 18 meghívott előadó tartott előadást mintegy 80 hazai és külföldi résztvevő számára. Ezenkívül 19 előadás plakát-formában került bemutatásra. A program meglehetősen pontos képet nyújtott a tudományterület jelenlegi állásáról, feltárva tudásunk hiányosságait is.

Amint azt M.KARPEISZKIJ /Moszkva/ és T.UCHIDA /Tokio/ rendkívül tartalmas előadásai bizonyították, a régen ismert és tisztított nukleázok megismerésében óriási a haladás, a szerkezet és a működési specifitás összefüggései ismertették, illetve megismerhetővé váltak. Ugyanakkor új, nemrég ismert nukleázok, amelyek a tRNS, ill. rRNS érésében játszanak szerepet, még alig jellemezhetők /V.KOLE New Haven és R.CROUCH Bethesda/. A haladás azonban ezen a területen is jelentős, mert J.DUNN és munkacsoportja /Upton/ pontosan meghatározta az RNáz III./szintén érési enzim/ szubsztátum-specifitását. Nagy érdeklődést keltett R.REIN /Buffalo/ filmje, amellyel a fehérje-nukleinsav kölcsönhatás számítógépes szimulációját mutatta be, bár úgy tűnt, hogy ez a megközelítés egyelőre kevesebbet tud nyújtani, mint a hagyományos biokémia. A dezoxiribonukleázokkal foglalkozó ülészak "sztárjai" a restrikciós endonukleázok voltak; a régebben ismert DNázokról egyedül e terület egyik "nagy öreg"-je, M.LASKOWSKI /Buffalo/ beszélt. A restrikciós enzimekkel foglalkozó öt előadás - W.ARBEL - Basel, T.BICKLE - Basel, V.TANYASIN /Pucscino/, VENETIANER P. /Szeged/ és R.ROBERTS /Cold Spring Harbor/ - közül az utolsó emelkedett ki - példamutatóan világos és áttekinthető összefoglalást nyújtva az enzimek legfontosabb tulajdonságairól, ismereteink jelenlegi állásáról.

A molekuláris biológia frontvonalában álló legizgalmasabb kutatásokról - a nukleázok alkalmazásával kapcsolatban - a harmadik ülészakban hallottunk. A kromatin szerkezetkutatás /HÖRZ - München/, az RNS és DNS tumorvírusok szerkezetének vizsgálata /HAGEMAN - Gent és BILLETTER - Zürich/, eukariota génszakaszok szekvenciájának vizsgálata /RUBCOV - Moszkva /, vírus-DNS fizikai térképezése /POLJANOVSKIJ - Moszkva/ - elképzelhetetlenek nukleázok, különösképpen restrikciós endonukleázok alkalmazása nélkül. A szimpozion legnagyobb tudományos szenzációját M. EDGELL /Chapel Hill/ szolgáltatta, aki EMLŐS IMMUNGLOBULIN ÉS GLOBIN GÉNEK KLÓNOZÁSÁRÓL ÉS SZERKEZETVIZSGÁLATÁRÓL SZÁMOLT BE. Elmondotta, hogy AZ ÁLTALUK IZOLÁLT ÉS KLÓNOZOTT GLOBIN-GÉN KÖZEPÉN EGY KB. 500 BÁZISPÁR HOSSZUSÁGU IDEGEN SZEKVENCIA VAN BEÉKELVE, AMELY A GLOBIN MESSENGER-RNS-BEN HIÁNYZIK. EZ AZ EREDMÉNY ALAPVETŐEN MEG KELL, HOGY VÁLTOZTASSA AZ EUKARIOTA GÉNSZERVEZŐDÉSÉRŐL ÉS KIFEJEZŐDÉSÉRŐL KIALAKULT FELFOGÁST.

A szimpozionon elhangzott valamennyi előadást élénk vita követte, a vendégek megismerkedhettek a SZBK-val és annak munkájával és minden bizonnyal gyümölcsöző kapcsolatok alakultak ki a keletről és nyugatról érkezett, összesen 12 országot képviselő résztvevők között.

+++++++
 ++++++
 ++++
 +

BIOKÉMIA JEGYZET az ELTE Természettudományi Karáról.

B I O K É M I A I -II. Szerkesztette BIRÓ Endre, Tankönyvkiadó, Bp. 1977. Kézirat 881.o.

A jegyzet megszerkesztésével az ELTE Biokémiai Intézetének munkatársai /AJTAI Katalin, BÁLINT Miklós, BIRÓ Endre, FÁBIÁN Ferenc, HEGYI György, KELEMEN Gabriella, SZILÁGYI László és WOLF Imre/ olyan anyagot kívántak közreadni, amely mindenféle egyetemi biokémiai oktatás korszerű követelményeinek megfelel - kivéve az orvostudományi egyetemek klinikai biokémiai oktatását. Az igazi kollektív munka eredményeként megjelent jegyzet részletes ismertetésére következő számunkban visszatérünk.

