BIOKÉMIA

A Magyar Biokémiai Társaság tájékoztatója
II. évf. 4. szám 1978 december

SZERKESZTŐ BIZOTTSÁG: ALKONYI István, ANTONI Ferenc, BAGDY Dániel, GARZÓ Tamás, GERGELY Pál, GUBA Ferenc, NAGY Ágnes és SZÁSZ Ilma

Felelős szerkesztő: BAGDY Dániel

Technikai szerkesztők: BÖLÖNI Erzsébet és JURÁCSIK János

A TARTALOMBÓL:

Időszerű kérdések

A biokémia feladatai és lehetőségei Magyarországon.
Cselekvési programunk a megvalósulás utján.
A Semmelweis Orvostudományi Egyetem I.sz. Kémiai-Biokémiai Intézetének oktató és kutató munkájáról.

+

Vitafórum

Mi a szerepe a membránnak a transzport-folyamatokban?

+

Könyvismertetés

Vincze János: A biofizika nagy fejezetei.

+

Hirek és események

+

E szám szerzői:

ANTONI Ferenc akadémikus, egyetemi tanár, a SOTE rektora
CSUZI Sándor egyetemi docens,
FARAGÓ Anna egyetemi adjunktus,
GARZÓ Tamás egyetemi adjunktus,
NAGY Zsolt egyetemi adjunktus,
SOLYMOSSY a biol.tud. doktora,
SOMOGYI János egyetemi tanár,
STAUB Mária egyetemi adjunktus,
T.SZABÓ Mária egyetemi docens,
TÓTH Miklós egyetemi adjunktus és
VINCZE István egyetemi adjunktus, valamennyien a SOTE I.sz.Kémiai-Biokémiai Intézetének munkatársai.
ELŐDI Pál egyetemi tanár, DOTE Biokémiai Intézet,
GÁRDOS György a biol. tud. doktora, OHVI,
OVÁDI Judit a biol.tud.kandidátusa, MTA Enzimológiai Intézet,
STRAUB F.Brunó akadémikus, MTA Enzimológiai Intézet,
SZÁSZ Ilma a biol.tud. kandidátusa, OHVI és
BAGDY Dániel c.egy.tanár Gyógyszerkutató Intézet

IDŐSZERŰ KÉRDÉSEK

A BIOKÉMIA FELADATAI ÉS LEHETŐSÉGEI MAGYARORSZÁGON+

Amikor az országban sok helyen foglalkoznak azzal a kérdéssel, hogyan fog alakulni a tudományos kutatás a VI.ötéves tervben és a távlati tervekben, helyes, ha ezekről a kérdésekről - saját szakmájuk szempontjából - a biokémikusok is vitatkoznak. A Magyar Biokémiai Társaságnak,mint a MTESZ önálló tagegyesületének, felelőssége és feladatai vannak ezzel kapcsolatban. Mielőtt ezekre rátérnék, célszerü azzal kezdenem, mik a lehetőségei és perspektivái a tudományos kutatásnak Magyarországon ? Erről azért is érdemes beszélni, mert nyugaton a tudományellenes szemléletnek,a tudományos kutatással szembeni állásfoglalásoknak megnyilvánulásaival az utobbi időben nem ritkán találkozunk. Igy néhány évvel ezelőtt Brüsszelben nyugati tudományos kutatók kérték a szocialista államokból érkezett kollégáik segitségét olyan közös állásfoglalás kialakitásához, amely megvédi a tudomány munkásait a sajtó és a tömegek tudományellenes álláspontjától. Széles körben terjesztették azt a felfogást is, hogy a tudomány csak olyan kérdésekkel foglalkozzék, amelyeknek közvetlen gyakorlati haszna a társadalom számára nyilvánvaló. Ennek következménye az is, hogy aki pénzt ad a tudományra, megkövetelheti : mondják meg a tudományos kutatók, hogy ezért a pénzért másnap mit tesznek le az asztalra. A nyugati tudományellenes irányzatok tükröződtek a "genetic engineering" körül kialakult nem tudományos jellegü vitákban is. Legujabban pedig Ausztria elkészült atomreaktorának üzembehelyezéséről lefolytatott népszavazás, a törvény leszavazása mutatja azt, hogy a tudomány és technika ellenes állásfoglalásoknak nem szakadt meg

+ A Magyar Biokémiai Társaság 1978 november 8-án tartott Közgyülésén elhangzott előadás nyomán /röviditett kivonat/.

"Az előadásban foglaltak az előadó egyéni véleményét fejezik ki, amelyeken jogában áll változtatni."

a sora. Mindezek nálunk is„begyürüznek" s ennek több formája van : eszköze pl.néha a magyar sajtó is, amely szintén "megfelelő" felelőtlenséggel kezeli a tudományos kérdéseket és valóban megdöbbentő, amit időnként olvashatunk. Pl.ezév tavaszán egy nyugatnémet lapnak a génsebészetre vonatkozó cikkéből kiollózott részei alapján ugy állitották be a magyar olvasók előtt az ilyen kérdésekkel foglalkozó tudományos szakembereket, mint„a modern idők Frankenstein"-jeit. Más vonatkozásban a tudománypolitikai irányelveket nem ritkán összetévesztik a nyugati tudományellenes állásfoglalásokkal, különösen ami a tudomány gyakorlati, társadalmi hasznosságának kérdését illeti. Az, hogy vélemény szabadság van és hogy a magyar sajtó helyt ad az olvasók véleményének, természetes. Ugyanakkor azonban elképesztő és megdöbbentő az a tájékozatlanság, ahogyan a tudományos kutatás és a gyakorlat összefüggéseinek kérdéseiben napjainkban már mindenki nyugodtan nyilatkozik.

A Magyar Tudomány legujabb számában FARKAS János idézi MARX : Értéktöbblet elmélet cimü könyvéből, hogy MARX leszögezte : a tudomány közvetetten termelőerő és sohasem közvetlen ! Szocialista tudománypolitikánk kérdéseinek elemzésekor nem szabad elfelejtenünk, hogy MARX megállapitása ma is érvényes, napjainkban azonban a tudománynak a termelésre kifejtett közvetett hatása meggyorsulva érvényesül ahhoz képest, ami volt pl.MENDEL apát ur idejében. A tudományos kutatóknak tisztában kell lenniük ezzel és gondoskodniuk kell arról, hogy az átadást megkönnyitsék; másfelől pedig a tudományos kutatás témáinak megválasztásakor ugy kell eljárnunk, hogy elősegitsük ezt a lerövidülést.

A Magyar Biokémiai Társaságnak, mint szakmai egyesületnek egyaránt foglalkoznia kell a szakma helyzetének kérdéseivel, a biokémia oktatásának és a biokémiai kutatásoknak problémáival. Nagyon sajnálatosnak tartom azt, hogy a MTESZ-en belül még ma is két egyesület képviseli a biokémiát. Ez példája annak, hogy e tekintetben a mult században élünk és nem vagyunk képesek figyelembe venni, hogy ebben a században csak együtt lehet dolgozni, nincs értelme erőink szétforgácsolásának. Ezzel a helyzettel szorosan függ össze az az elvi kérdés : mire támaszkodik inkább a biokémia, a kémiára vagy a biológiára ? Nagyon határozott véleményem az,

hogy a biokémia a biológiai tudományok része és nem a kémiának valami ujabb kis mellékága. Kétségtelenek ugyan szoros kapcsolatai a kémiával és a fizikával is, de ugyanilyen fontosak az élettannal - beleértve a növényélettant is - és az orvostudomány más ágaival való összefüggései is. Alapjában véve a biológiához tartozó tudományág.

Örvendetes, hogy hazánkban a felszabadulás óta bekövetkezett fejlődésben a biokémia is jelentős szerepet kapott. Az Akadémia Biokémiai Intézetének megalakitásával egyidejüleg egymás után létesültek biokémiai tanszékek az egyetemeken, majd a Szegedi Biológiai Központban szervezett Biokémiai Intézettel kiszélesedtek az akadémiai biokémiai kutatás alapjai. Több kutatóintézetben és gyári kutatóhelyen müködnek - elsősorban alkalmazott és fejlesztési feladatokkal foglalkozó - biokémiai osztályok vagy csoportok. Megnövekedtek a korszerü biokémiai kutatások lehetőségei.

A biokémia hazai helyzetének elemzésekor három, egymástól nem elválasztható tevékenység összefüggését kell vizsgálnunk : a tudományos kutatás, a képzés és a gyakorlattal való kapcsolat helyzetét. Bármilyen kutatóhelyről van is szó, akadémiairól, egyetemiről, kutatóintézetiről vagy gyáriról, e három tevékenységnek - természetesen más-más arányban - jelen kell lennie. Ahogyan az akadémiai intézetnek alapkutatás ugyan a fő feladata, de részt kell vállalnia a képzésben és ki kell épitenie a gyakorlattal való kapcsolatát, ugyanugy az alkalmazott és fejlesztési tevékenységet folytató biokémiai kutatóhelyek csak akkor tudnak jól eleget tenni a gyakorlat követelményeinek, ha ismerik a tudományos haladás uj eredményeit és résztvesznek a képzésben is.

A hazai biokémikus képzés kérdéseiről szólva ismert, hogy biológus képzés Budapesten és Szegeden folyik és a szakbiológusok egyik hányada nyer biokémikus képzést. Sürgető feladat lenne annak vizsgálata, mennyire eredményes ez a képzés, betölti-é feladatát és ha nem, hogyan kellene változtatni, javitani. Ezzel szoros összefüggésben merül fel egy fontos feladat. A közelmultban sok szó esett arról, hogy a hazai gyógyszer- és növényvédőszer kutatást uj alapokra kell helyezni és jelentős fejlesztését

megtervezni. A terv teljesitése -véleményem szerint- nem kis részben azon mulik majd, megfelelően fog-e érvényre jutni a jövőben a biológiai szemlélet. Tény, hogy az Egyesült Államok gyógyszeripari kutatásában foglalkoztatottaknak - egy 10 évvel ezelőtti statisztikai felmérés alapján - 40 %-a /!/ vallotta magát biokémikusnak. Nálunk viszont rendkivül alacsony a gyógyszeripari kutatásban résztvevők között a biokémikusok aránya. Ezen a helyen is kifejezésre juttatom azt a véleményemet, hogy amig a kutatás vezető emberei között nem lesznek biológusok, akiknek ismereteik és áttekintésük van a biokémiáról, genetikáról, molekuláris biológiáról, biofizikáról, addig a hazai gyógyszeripari kutatásból hiányozni fog a biológiai szemlélet és addig ezen a területen nem várható változás. Félreértés ne essék : tisztelem az orvosképzést, biológus-képzésemet én is,mint sokan mások, ott kaptam, az orvosi képzés azonban nem azonos a biológus képzéssel.Mi azt, amivel rendelkezünk, folyamatos képzéssel, továbbtanulással értük el. De, ha egyszer lehet modern módon biológusokat képezni, akkor ezt meg kell valósitanunk ! A magyar gyógyszeripar fejlesztésének tervezett programja csak akkor válik sikeressé, ha abban biológusok és köztük biokémikusok is tevékenyen kiveszik a részüket.

Az egyetem utáni képzés / posztgraduális képzés / fogalmát ideje volna már tisztázni szélesebb körökben : lényege az, hogy egy egyetemet végzett ember megtanulja a tudományos kutatás elemeit, megpróbálja az alkotó munkát 3-4 éven át és utána munkahelyet választ. A kandidátusi cim elnyerése nem a lényeg, a kutatásban való jártasság a fontos. Sajnos,nálunk az a helyzet, ha valakinek kedve támad a tudományos cim megszerzése után ipari kutatóhelyre menni, általában nem fogadják szivesen, mert - az ipari kutatás is van olyan okos, hogy"kitanitja" a maga számára a kádereket; az is akadály, hogy a "jövő" embereknek cimük van, a fogadóknak pedig nincs, igy jobb a nem kivánatos feszültségeket eleve kikerülni. Ezért válik a valódi posztgraduális képzés értelmetlenné : ne mondjuk azt, hogy képzünk szakembereket, ha egyszer nem tudjuk őket áthelyezni, és nem ugy képezzük őket, hogy el is tudjuk helyezni !

A különböző területeken dolgozó biokémikusok a körülményekhez képest igyekeznek megfelelni a követelményeknek : az alapkutatással foglalkozók uj tudományos megismerésre törnek,a főhivatásu oktatók alkalmazzák az ismeret-átadás legujabb módszereit és a gyakorlati célu kutatóhelyeken dolgozók is azon vannak, hogy megtegyék,ami szükséges. A három fő feladat azonban nálunk még mindig egymástól "gondosan" elválasztva -három külön helyre van letéve s nemcsak a szervezeti elválasztás jelent akadályt, hanem a bennünk lévő individualizmus is, amelynek eredménye az, hogy nemigen állunk szóba egymással. Igy éppen az a transzmisszió, az a közeg nagyon gyenge vagy éppenséggel hiányzik, ami feltétlenül szükséges ahhoz, hogy a tudományból termelőerő legyen.

A biokémia alkotó müvelésének előfeltétele az interdiszciplinaris kutatás. Nincs olyan külön biokémia, ami független más tudományágak haladásától; ellenkezőleg : a biokémia fejlődése döntően a biológia haladásával függ össze. A legérdekesebb témák ma a genetikával, a fejlődéstannal és morfológiával függnek össze. Az interdiszciplinaritás szükségessége nemcsak az akadémiai intézetekre, hanem az egyetemi tanszékekre és a többi kutatóhelyre is vonatkozik. Moszkvában, a Lomonoszov Egyetemen interfakultáris kutatóintézetben gyüjtik össze a különböző tanszékeken dolgozó oktatókat. Más egyetemek példája nyomán nekünk is arra kell törekednünk, hogy egymással való kapcsolatainkat a biológián belül és az orvosi, mezőgazdasági tudományos kutatásokkal kiszélesitsük és elmélyitsük.

A tudománynak sokkal közelebb kell kerülnie a gyakorlathoz. Saját intézeti munkánkat hozom példának : a buzafehérje értéke nemcsak elméleti jelentőségü kérdés; nemsokára eljöhet az idő, amikor már csak abban az esetben lehet buzát eladni, ha fehérjétartalma magas és azon belül jó az aminosavösszetétele is. A hazai szakembereket erről mindeddig még nem sikerült meggyőzni. A haszonállatokat "tankönyvből" etetik, a könyv adatai alapján, tekintet nélkül arra, hogy mi a tápkálék tényleges összetétele. Mindenképpen a gyakorlat és azon keresztül a társadalom érdekeit szolgálná,

ha az uj tudományos eredmények alapján tett javaslatokra a gyakorlat emberei felfigyelnének és megfelelő előkészités után - ha azok megfelelőek és időszerüek - alkalmazásba is vennék őket.

A biokémiai kutatások hazai irányai közül az izom-, membrán- és enzimológiai kutatásoknak vannak komoly hagyományai. Ezeknek továbbfejlesztése nemzetközi szinvonalon egyik fontos feladatunk. Ugyancsak hagyományos kutatási irányunk a növénybiológiai, növénybiokémiai témák müvelése. Ezek mellett nagyon fontos volna a módszertani fejlesztés kérdéseivel is foglalkozni, hiszen az uj módszerek előfeltételei az uj megismeréseknek. Hazai vonatkozásban az utóbbi 30 évben erre nagyon kevés példát ,találunk. Minthogy a kutatások jelentős része ma világszerte két nagy biológiai kérdés, a sejtosztódás és a differenciálódás problémakörébe tartozik, helyes, ha - a multtal szemben - sokkal nagyobb erővel foglalkozunk mi is a nukleinsavak biokémiájával. Kiemelten fontos a nitrogénfixálás kérdése is, hiszen itt nemcsak néhány enzimről van szó, hanem az anyagcsere enzimes szabályozásának problémáiról is. Végül, de nem utolsó sorban, különösen fontos a neurokémia uj módszerekkel való müvelése - a gyógyszeripari fejlesztés szempontjából is.

Gondolataimat a következő három tézisben foglalom össze:

1/ Meg kell valósitanunk a kutatás, oktatás és a gyakorlat kölcsönhatásait - figyelembe véve azt, hogy az intézményeknek, kutatóhelyeknek mi az elsődleges feladata.

2/ A biokémia fejlődése - a biológiához kapcsolódva - interdiszciplináris kutatás részeként fog bekövetkezni.

3/ A biokémián belül a sajátos /kémián tuli/ módszerek fejlesztése és ismeretek megszerzése jelenti a jövő utját : a makromolekulák kölcsönhatásait szükséges leirni és elemezni.

A biokémiai tudomány müvelése igy járulhat hozzá hazánkban is a gazdasági potenciál növeléséhez.

STRAUB F.Brunó

CSELEKVÉSI PROGRAMUNK A MEGVALÓSULÁS UTJÁN+

A három év előtti őszön Debrecenben tartott Közgyülésünk felhatalmazást adott Társaságunk vezetőségének : munkálkodjék azon, hogy Társaságunk a Müszaki és Természettudományi Egyesületek Szövetségének önálló tagegyesületévé váljék. Ezt a felhatalmazást széleskörü helyzetelemzés és közvéleménykutatás előzte meg s az 1975 évi Közgyülés döntése sok vitában érett meg a MSZMP tudománypolitikai irányelveivel jó összhangban lévő célkitüzéssé : Társaságunk csak a MTESZ önálló tagegyesületeként tudja megvalósitani a magyar biokémikusok szervezeti egységét, azt a belső egységet, amely nélkül nem képzelhető el tudományágazatunk társadalmi fejlődése. Nyilvánvaló, hogy Társaságunk tevékenysége a biokémia egész területére kiterjed és sem az eddigi életében, sem a jövőben nem kiván az alaptudomány területére korlátozódni. Ilyenféle megosztás ugyanis egyértelmüen antidialektikus és haladásellenes volna. Cselekvési programunkban a hazai biokémikusok összeségének jelöltük meg azokat a feladatokat,amelyeknek megvalósitása előfeltétele az egészséges fejlődésnek.

A fejlődésnek az emberi tevékenység minden területén mennyiségi és minőségi jellemzői vannak és csak ezek jó összhangja nyujthat jó eredményt. A jó szándék és a tenni-akarás önmagában is dicséretes ugyan, önmagában azonban nem elég. A tudományos rendezvények számának növelése statisztikailag lehet mutatós,ha azonban a szinvonal még a hazai átlagost sem haladja meg és meg sem közeliti a jó nemzetközi szinvonalat, bizonyosan nem hasznos tevékenységet folytat a társadalmi egyesület vagy annak bármely szakosztálya, csoportja. Sőt, ha az egészséges önkritika is hiányzik, az egyébként jószándéku akarásnak tudományos selejt-termelés lesz a következménye, ami már nagyon közeli rokonságban van a BECK akadémikus által megfogalmazott áltudományos tevékenységgel. A tudományos társaságok tevékenységében tehát alapvetően fontos tényező az igényesség. Ha bármely tudományágazat hazai

---

+A Magyar Biokémiai Társaság 1978 november 8-án tartott Közgyülésén elhangzott főtitkári beszámoló

művelői nem veszik figyelembe a nemzetközi haladás irányait és minden erejükkel nem törekszenek lépést tartani a fejlődéssel, ennek megállás, a megállásnak pedig visszafejlődés lesz a következménye. A Magyar Biokémiai Társaság csak akkor szolgálhatja jól a biokémia hazai fejlődését, ha a legjobb hazai hagyományok, a SZENT-GYÖRGYI iskola szellemi örökségének továbbadásával és továbbfejlesztésével munkálja azt. Igényesség és magas mérce nélkül nincs fejlődés a tudomány társadalmi életében sem és ezt a mércét -meggyőződésünk szerint- egyedül a Magyar Biokémiai Társaság,mint a MTESZ önálló tagegyesülete hivatott meghatározni a a biokémia társadalmi mezőin. Beszámolóm a Társaság müködésének legutóbbi Közgyülésünk óta eltelt éveit ennek az igényességnek a jegyében kivánja elemezni. A letünt évek eseményei ma már csak annyiban fontosak számunkra, amennyiben elősegitik a jövőt.

A szakosztályok élete

Szakosztályaink egészen a legutóbbi évekig általában negyedévenként tartottak munkaértekezleteket és ezeken 20-30-an találkoztak; a találkozók napirendjén két-három téma került megvitatásra s a viták jól szolgálták egymás munkájának megismerését és kritikai értékelését. A MSZMP tudománypolitikai irányelveinek közzététele és a Tudománypolitikai Bizottság határozatai azonban a tudomány fejlődésének uj hazai utjait jelölték meg : országos és tárcaszintü kutatási főirányokat jelöltek ki, amelyek közül tudományágazatunk művelői elsősorban a BIOREGULÁCIÓ és a BIOLÓGIAILAG AKTIV VEGYÜLETEK KUTATÁSA cimü országos főirányokban dolgoznak. Szakosztályaink munkájában igy bizonyosan nem véletlenül éppen az utobbi 3 évben alakult ki az a szervezési forma, amely országos hatókörü tudományos szimpozionok keretében néhánynapos találkozók révén nyujt lehetőséget az országos szinten kiemelt kutatási főirányok témaköreiben elért eredmények megvitatására. Igy rendezte meg Fehérjekémiai Szakosztályunk „A proteázok, természetes és mesterséges proteáz-inhibitorok" cimü szimpozionját Tahiban, a Nukleinsav és Fehérje-biozintézis Szakosztály országos találkozóit Siklóson /1976/ és Keszthelyen /1978/; ez az inditéka a Funkcionális Biokémiai Szakosztálymunkájának is, amikor

a MTA "Biomembrán plénum"ával együttmüködve évenként egy alkalommal megrendezett konferenciákon méri fel a membrán-transzport kutatások helyzetét; és ugyanez a cél vezeti a Szteroidbiokémiai Szakosztály tevékenységét is, amikor találkozóira a szakterület valamennyi munkását meghivja, azokat is, akik még nem tagjai Társaságunknak. Ezek a tudományos találkozók minden bizonnyal hatékonyabbak a korábbiaknál, mert a sokkal szélesebbkörü kölcsönös tájékozódás és tájékoztatás lehetőségén tul sokkal nagyobb, jobb lehetőséget nyujtanak a vitára, a szakmai helyzetfelmérésre és érkelésre. Ugyanakkor lehetővé teszik a legkülönbözőbb kutatóhelyeken dolgozók közvetlen találkozását. Örvendetes, hogy a szakosztályok életében bekövetkezett fejlődés nem központi utasitás következménye, hanem a szakosztályok titkárainak kezdeményezése eredménye. Neurokémiai Szakosztályunk megalakulásával egy sajátosan interdiszciplináris terület nyert társadalmi fórumot. Müködése és a nemzetközi tudományos szervezetekbe történő bekapcsolódása bizonyosan hozzájárul majd a neurokémia hazai fejlődéséhez.

Az elért eredmények jelentősek, tennivalónk azonban bőven van a következő években is. Több olyan területe van a biokémiának, amelyet ma még korántsem mindenben karol fel Társaságunk. Elsősorban a gyakorlati élettel közelebbi kapcsolatban álló ágazatok, a növény- és élelmiszerbiokémia, nemkülönben az ipari biokémia különböző területei azok, amelyekre a jövőben szakosztályi szinten sokkal nagyobb figyelmet kell forditanunk.

Hazai és nemzetközi nagy biokémiai találkozók

Társaságunk életének jelentős eseményei a kétévenként megrendezésre kerülő hazai vándorgyülések / szakmailag indokolatlan minden évben országos találkozót szervezni /. Önálló vándorgyüléseink sorába ezután is szivesen iktatunk be közös országos találkozókat a biofizikusokkal vagy az élettant müvelőkkel, ha kiemelten fontos témaköröket szélesebb alapokon tudunk megtárgyalni. A tudományos találkozók uj szervezési formái elsősorban a plakát /poster/ előadások révén nyujtanak kitünő lehetőséget gyümölcsöző interdiszciplináris vitákra. Más tudományos egyesületekkel is bármikor készek vagyunk az együttmüködésre, ha közösen fontosnak tar-

tott témák összehangolt megvitatására igény merül fel. Nem tartjuk azonban ésszerünek, ha biokémiai országos találkozót más egyesület a Magyar Biokémiai Társaság megkérdezése nélkül tervez és rendez. A MTESZ 1978 szeptember 12.-i főtitkári értekezletén született javaslattal értünk egyet : „a jövőben még fokozottabb figyelmet kell forditani a munkatervek és a nagyrendezvények kölcsönös összhangjára az átfedések kiküszöbölése érdekében." Meggyőződésünk szerint a párhuzamos biokémiai rendezvények ideje rég lejárt és az az egység, amellyel a Magyar Biokémiai Társaság mind az európai szövetségben /FEBS/,mind a világunióban /IUB/ képviseli hazánkat, nem megosztottságot,hanem valódi belső egységet is kell,hogy jelentsen, szervezeti formában is.

Nemzetközi kapcsolataink fejlődtek ugyan, ezzel a fejlődéssel azonban nem lehetünk elégedettek. Cselekvési programmunkban azt tüztük ki célul, hogy elsősorban a szocialista államok biokémiai társaságaival épitjük majd ki jobb kapcsolatainkat. Előadók kölcsönös meghivásán kivül közös rendezvények tervezésében és lebonyolitásában is kivánatos részt vennünk - természetesen jó együttmüködésben mindazokkal a szervekkel, amelyeknek szintén feladata e kapcsolatok fejlesztése. A MTESZ támogatására éppen ugy számitunk ebben a munkánkban, mint Társaságunk aktiváinak segitségére.

Oktatás és továbbképzés

Társaságunk eddigi ilyen irányu tevékenységének eredményeit / nyári iskola, tanfolyamok, előadás-sorozatok / kedvező visszajelzések igazolják. Igazán elégedettek mégsem lehetünk, mert bár sokféle lehetőséget teremtettünk egyetemi végzettségü tagtársaink továbbképzésére,mindeddig nem foglalkoztunk a biokémiai kutatóhelyeken és a biokémiai iparágakban dolgozó középkáderek továbbképzési kérdéseivel. Országosan ez a kérdés éppen ugy megoldatlan, mint a diplomásoké, és nem kevésbé fontos.Nemrégiben éppen az iparban dolgozó tagtársainktól kaptunk jelzést: megoldatlan a fermentációs ipar szakmunkásainak és technikusainak képzése és továbbképzése. A jelzést tett követte : kétéves -munka melleti - tanfolyam szakmai előterve készült el és ezt Társaságunk előterjesztette a MIM-nek. Az előkészitő megbeszélé-

sek tisztázták az együttműködés járható utjait s igy az első ilyen tanfolyam megindítására 1979-ben sor kerül. A szervezést és lebonyolitást a NIM Továbbképző Intézet végzi, a tanfolyam tantervét Társaságunk tagjai készitik és valósitják meg. A jóváhagyásra kerülő uj alapszabályunk az Oktatási Bizottság létrehozásával az eddiginél jobb lehetőséget teremt az oktatási-továbbképzési feladatok megvalósitására. Szegeden a jövő évben sorrakerülő vándorgyülésünkön a természettudományi karokon folyó biokémiai oktatás problémáinak megvitatását tüztük napirendre.

Tájékoztatás

Tagságunk rendszeres tájékoztatásának ügye a Szövetség tagegyesületévé válásunkkal egyidőben oldódott meg. A B I O K É M I A lapjain nemcsak tagtársainkat, hanem a tudományágunk iránt érdeklődő más szakembereket is rendszeresen tájékoztatjuk a biokémia nemzetközi és hazai eseményeiről, a hazai kutatóhelyek helyzetéről, kutatási terveiről és uj tudományos eredményeiről. A 2.évfolyam lezárásakor jóleső érzéssel állapithatjuk meg, hogy a BIOKÉMIA kedvező fogadtatásra talált : mind tagtársaink köréből, mind külsőbb körökből biztató visszajelzéseket kaptunk. Kiadványunkat megküldjük a MTA Biológiai, Kémiai és Orvosi Osztálya rendes és levelező tagjainak tagjainak is, nemkülönben mindazoknak a minisztériumoknak, amelyeknek felügyelete alatt biokémiai kutatóhelyek müködnek. Az első szám megjelenése óta -olvasóink véleménye szerint - mind formai,mind tartalmi vonatkozásban sikerült előbbre lépnünk. A lap utján tagságunk és a vezetőség kapcsolata folyamatosabbá és sokrétübbé vált. Az iparral való kapcsolatunkat éppen ugy elősegiti időszakos kiadványunk, mint a fiatalokkal történő kapcsolatok felvételét. Az egyetemi tudományos diákkörökben dolgozó, a biokémia iránt érdeklődő fiataloknak a tanszékvezető professzorok utján jutatjuk el a lapot.

A következő évek munkáját a MSZMP tudománypolitikai irányelvei szellemében készitett cselekvési programunk határozza meg. Társaságunk elnöksége mindent megtesz azért, hogy az irányelvekből következő feladatainkat jól megoldjuk. Azon munkálkodunk, hogy a hazai biokémikusok társadalmi munkája összehangolt legyen, a megosztottság megszünjék, programunk maradéktalanul valósággá váljék.

BAGDY Dániel

A SEMMELWEISS ORVOSTUDOMÁNYI EGYETEM I.sz.KÉMIAI-BIOKÉMIAI INTÉZETÉNEK OKTATÓ ÉS KUTATÓ MUNKÁJÁRÓL

ANTONI Ferenc

A Semmelweis Orvostudományi Egyetem I.sz. Kémiai-Biokémiai Intézete értékes örökséget kapott az Intézet korábbi vezetőjétől, Straub professzortól és munkatársaitól. Ez az örökség tankönyveket jelentett, a kémia oktatás tananyagának adaptálását az orvostanhallgatók igényeinek megfelelően és egy korszerü és hazai vonatkozásban uttörő vizsgáztatási rendszernek az alkalmazását.

Az orvosi kémia-oktatás 1949-ben vált ki a tudományegyetem bölcsészkarának keretei közül. Igy ha az Intézetről, annak oktatásáról kell irni, akkor nem mulaszthattam el az Intézet születésének történetét. Ezzel az örökséggel és azzal a lendülettel, ahogy az elöd és munkatársai fejlesztették a tanszéket,várt ránk a feladat a továbbfejlesztésre.

Két területen, ugy érezzük, megértésre talált egyetemi szinten a kezdeményezésünk: a kémia-biokémia egységes oktatási rendszerben kétéves tantárgyként került bevezetésre és ezzel oktatási-nevelési szempontból továbbfejlesztettük a továbbképzési rendszert.

A vizsgarendszerben is továbbvittük a kérdés-, illetve feleletválogatási rendszer irásbeli részét, de ragaszkodunk a szóbeli vizsgához, a személyes kapcsolatokhoz a diákokkal.

Kémiai-biokémia képzésünket az orvosképzés irányába fejlesztettük tovább. Szeretnénk érzékeltetni és megértetni a diákokkal a kémia-biokémia jelentőségét az orvostudományban, hogy erre az ismeretre az élettani, kórélettani, gyógyszertani és klinikai tanulmányaik során biztosan támaszkodhassanak és mint pályakezdő

orvosok igényeljék és megértsék az emberi szervezet kémiai-biokémiai fontosabb jellemzőit, amelyek segitik az orvost a beteg - nem beteg döntés kialakitásában. A molekuláris biokémia korszerü ismereteiből a diákoknak annyit nyujtunk, amennyi hozzátartozik az orvosi müveltséghez, és arányosan, de jóval többet adunk előadásainkban, gyakorlatainkban a szervek biokémiájáról, az egész szervezet biokémiájáról. A biokémiai modellek extraktumok, homogenizátumok, ezekből az orvosnak vissza kell jutni a sejthez, a szervhez és a szervezethez. Ebben látjuk oktatási feladatunknak azt a részét, amelyet ugy fogalmazunk, hogy orvosi biokémiát kötelességünk oktatni és nem általános biokémiát.

Oktatásunkban Bot. professzor ÁLTALÁNOS ÉS SZERVETLEN KÉMIA tankönyvét használjuk, a bioorganikus kémia oktatásában az általunk több éve használt és jól bevált jegyzetet, amely tulajdonképpen a leiró biokémia anyaga. Elkészitettük a BIOORGANIKUS KÉMIA c. tankönyv kéziratát. Reméljük, hogy ez hamarosan nyomdába jut, és végül diákjaink és oktatóink kezébe kerül.

A biokémia oktatásban az I.sz. és II.sz. Kémiai-Biokémiai Intézet közösen készitett jegyzetei és nem utolsó sorban a biokémiai vegyületeket és folyamatokat szemléltető könyvünk segitik a diákok felkészülését. Ez uj tipusu kisérlet arra, hogy oktatásunk hatékonyságát tovább növeljük. Oktatóink számára belső használatra készittettünk monográfiákat, hogy a biokémia egy-egy fontosabb uj területét és annak klinikai vonatkozásait ne csak előadásokon tanitsák, hanem a gyakorlatokon is alkalmazni tudják.

Oktatási feladatunk méreteit jól tükrözi, hogy csaknem 700 diákot oktatunk évente és ugy érezzük, hogy diákjaink és oktatóink között a tanár és diák közötti egészséges jó kapcsolat a jellemző.

Az előzőekből következik, hogy oktatási tevékenységünk átszervezése - Kémiai-Biokémiai Intézet lettünk - határozta meg kutatási feladatainkat is. Orvosegyetemi intézetnek a profilja - ugy érezzük - az ember és környezete. Mi ebből a humán biokémiát választottuk, humán biokémiai problémák megoldását tüztük ki célul: jól megismerni az embert, többet megtudni az ember biokémiájáról, ezzel is segiteni a klinikai és orvosi ellátás gyakorlatát. A biokémikusok lényegesen többet tudnak az E.coliról, a patkányról, mint az emberről és ez érthető, hiszen modellkisérletekben ezek kedvező objektumok. De ez nem jelentheti azt, hogy az emberrel kapcsolatos biokémiai ismereteinket kizárólag a patkányról, az egérről extrapoláljuk az emberre. Az eukarióta és elsődlegesen az emberi sejt tanulmányozása képezi fő célkitüzéseinket, a humán biokémia.

- - - Az emberre vonatkozó biokémiai ismereteink a kisérleti és egyéb körülmények miatt rendkivül szegényesek, holott mindent,amit teszünk, amit környezetünkben átalakitunk, önmagáért az emberért tesszük. A humán limfocita, amelyet perifériás vérből, a tonzilla palatinából és tejből nyerünk, képezi biokémiai vizsgálataink objektumát. Vizsgálataink és jövendő terveink az alábbi területeket foglalják magukba:

1. humán limfociták in vitro életben tartása, rövid tenyésztési idejü kulturák előállitása, a sejtek tárolása;
2. DNS szintézis, DNS szintézissel kapcsolatos enzimek, /polimeráz, letekerő enzimek/;
3. DNS-repair, a helyreállitó folyamatok tanulmányozása, genotoxikológiai vizsgálatok;
4. in vitro ellenanyagszintézis, a szintetizált ellenanyagok diagnosztikai és terápiás célokra való felhasználása;
5. a limfociták közötti kölcsönhatások in vitro tanulmányozása, allogén tipusu kölcsönhatásokkal kapcsolatos biokémiai folyamatok;
6. limfociták kölcsönhatása xenogen sejtekkel kapcsolatban;

7. limfociták és mikroorganizmusok, prokarióták közötti kölcsönhatása;
8. a foszfoproteinkináz rendszer, ezzel kapcsolatban a ciklikus nukleotidok szerepe;
9. sejtmembránok, receptorok tanulmányozása.

A limfocitákkal kapcsolatos vizsgálataink aktualitását külön kiemeli az a tény, hogy kérdésessé vált, vajon az emberi populáció limfoid rendszere degenerálódik-e. Az ember antibiotikumok védelme alatt él, limfoid rendszere kezdi elfelejteni, hogyan kell elpusztitania a szervezetbe jutott patogén baktériumokat, virusokat. A kritikus szakaszban az orvosi beavatkozás eredményeképpen antibiotikumok végeznek a mikroorganizmusokkal és nem emberi szervezet limfoid rendszere.

A limfoid sejtek emberben kb. 1 kg sulyt képviselnek. Számuk 2×10^{12}. Más sejtektől eltérően disszeminálton a szervezet különböző részeiben egyaránt megtalálhatók.

A limfocita-funkció gazdagsága, a felismerés, a felismerésre a válaszreakció, ellenanyagszintézis és a specifikus és nemspecifikus faktorok szekréciója ezen faktorok izolálása, előállitása végső fokon óriási terápiás lehetőségeket nyujt a sejtek helyettesitésére, ha szükséges. A limfocitákat in vitro "tanitani" lehet arra, hogy milyen célsejtet pusztitsanak el. Ez az utóbbi tulajdonsága a limfocitáknak a daganatkutatás, a transzplantáció, a szervezet adaptativ képességének a kialakitásában jelentős szerepet játszik. Az ellenanyagszintézis szabályozása, idiotip immun hálózatrendszer, sejt - sejtközötti kölcsönhatás, egészen uj szemléletet és lehetőséget nyujtana az immunrendszer biokémiai uton történő szabályozására.

Az Intézetben ezenkivül nem humán, de eukarióta rendszerekkel is folynak vizsgálatok, ezeket modelleknek tekintjük. Közéjük tartozik az izolált májsejtek előállitása, a sejteknek in vitro kulturákban történő vizsgálata. A hepatociták még más reményre is feljogositanak. A májsejt infuzió, májsejtek betelepitése humán rendszerekbe a távlati célunk.

Vizsgáljuk az androgén vegyületek szerepét a szabályozásban, citoplazmatikus receptoraik tulajdonságait.

A szemlencse esetében egy olyan szervnek a biokémiájával foglalkozunk, amelynek nincs közvetlen vérellátása, tehát csak diffuzióval folytat anyagcserét.

A következőkben néhány munkatárs eredményeit részletesebben is bemutatjuk, elsősorban azzal a céllal, hogy egymás munkáját jobban megismerjük. Büszkék vagyunk arra, hogy ezek a munkatársaink részben már egy uj nemzedék képviselői, akik folytatni fogják a mai tapasztalt kutatónemzedék munkáját és biztosak vagyunk abban, hogy az idősebb és a fiatalabb generáció egészséges összeötvöződése lehetővé teszi, hogy teljesitsük az Egyetem iránti kötelezettségünket: szinvonalas oktatói tevékenységet folytatni és utódainkat is erre inspirálni. Meggyőződésünk, hogy az egyetemi oktatás szinvonalát az egyes intézetekben, klinikákon folyó gyógyitó és kutató munka szinvonala határozza meg. Ez alapfeltétele annak, hogy az oktatás tartalmi része a kor ismeretei alapján a prognosztikai elemeket is beépitse a képzés-nevelés ránkháruló felelősségteljes munkájába.

Vannak adósságaink: az orvosi biokémia tankönyv; tovább kell emelni a tudományos diákkörösök számát; jobban kell koncentrálni a kutatási erőket, de nem szükitve az egyéni kezdeményezés, ötlet megvalósulásának a lehetőségét.

Végül, de nem utolsó sorban meg kell emlitenem az Intézetünkben müködő MTA Kutató Csoportot. Ők a legfiatalabb generáció a peptidkémia, a peptidek biokémiai funkciójának kutatói, akik, ugy érezzük, potenciális letéteményesei a következő 25 év biokémiai kutatásának és - nem tulozva - farmakológiájának, amely - merjük remélni - gyógyszergyári termékeket is eredményez majd.

- o - o - o -
o - o
o

1. Biokémiai vizsgálatok limfocitákkal

1.1 A limfociták DNS-szintézisével foglalkozó munkacsoportok

A limfociták biokémiai vizsgálata során az intézet több munkacsoportja kezdett el foglalkozni a DNS-szintézis mechanizmusával és az ezzel kapcsolatos folyamatokkal. Egyik kutatócsoportunk elsősorban a nukleotid-transzport és a DNS-polimeráz vizsgálatát tüzte ki célul, egy másik csoport a szintetikus folyamatban és a rekombinációban résztvevő enzimekét, végül egy harmadik csoport a repair folyamataival foglalkozik. Ezek a kisérletek rendkivül érdekesek, hiszen a prokarióta DNS-replikáció többé-kevésbé felderitett folyamatai után az eukarióta-modellnek tekinthető limfociták DNS-szintézisének tisztázására irányulnak, másrészt a limfocita, mint immunkompetens sejt makromolekula-bioszintézisének vizsgálatával szeretnének hozzájárulni az orvosi profilu, tehát elsősorban emberi eredetü sejtekkel végzett immunológiai kutatás sikeréhez.

1.1.1 DNS szintézis és nukleotid transzport

Staub Mária , Sasvári Mária és Ágoston Ferencné

A limfociták egyik legjellemzőbb tulajdonsága, hogy proliferációs képességüket egész életen át megtartják, lehetőséget kinálva a DNS szintézis tanulmányozására nem transzformált eukarióta sejtekben is. Humán tonzilla limfocitákban az izolálás után aktiv DNS szintézis folyik, ami arabinosil-citozin érzékeny, eukariotákra jellemző DNS szintézis. Sejttenyészetben ez a DNS szintézis csökken, husz óra után a kiindulási érték 1-5 %-át éri csak el. Közben a sejtek "resting" állapotba jutnak kis limfocitákká alakulnak. A sejtek in vitro átalakulását az ujonnan szintetizált DNS leadása kiséri, miközben a jelzett fehérjék és RNS a sejtekben maradnak. A leadott DNS kettős szálu, molekulasulya 10^6-10^8 dalton. Mitogénekkel stimulált vér limfociták esetében is megfigyelték az ujonnan szintetizált DNS leadását, szerepéről gyakorlatilag semmit nem tudunk.

Az elmult években kimutatták, hogy az immunválaszért felelős gének diszkontinuusan helyezkednek el a DNS-en. Feltehető, hogy ezen génszakaszok amplifikációjának terméke a leadott DNS és nem replikációra készülő sejtekből származik. Az immunválasz gyors realizálódása érdekében a leadott DNS más sejtekben - - kerülhet átirásra. Nem szabad azonban figyelmen kivül hagynunk egy virus aktiválódásának lehetőségét sem.

A limfociták DNS szintézisének változását azok DNS polimeráz aktivitásának mérésével is követtük. A DNS-polimeráz aktivitása később csökken, mint a jelzett timidin beépülése. A kiindulási sejt populációban a DNS-polimeráz aktivitás 80-90 %-a az alfa-, 10 %-a a béta- és 1-5 %-a a gamma-DNS-polimerázból származik. Hasonlóan más eukariotákhoz a tonzilla limfocitákban is stimuláció hatására az alfa DNS-polimeráz aktivitása nő meg. Frissen izolált és mitogénekkel stimulált limfocitákból izolált polimerázok kromatográfiásan azonosak az enzimek aránya is közel azonos.

A sejtek nukleinsav és fehérje szintézisének mérésére csaknem kizárólag a jelzett prekurzorok beépülését használják. Ez a módszer azonban sok ellentmondásos eredményt hozott elsősorban az RNS szintézis mérésénél, amely 100-szor magasabb koncentrációju poolból folyik, mint a DNS szintézis. Igy például azt találtuk, hogy emelve a tápoldatban levő uridin koncentrációt nő a jelzett uridin beépülése, miközben az RNS szintézis sebessége állandó. Szükségszerüen merült fel az RNS szintézis közvetlen pooljának, a rNTP pool specifikus radioaktivitásának mérése. Kidolgoztunk egy specifikus és érzékeny módszert, amely alkalmas a tenyészetekben használt 10^6 sejt rNTP tartalmának mérésére. RNS polimeráz core enzim segitségével a limfociták savoldékony felüluszójának az ATP, UTP, GTP, és CTP tartalmát sikerült meghatározni, amely szoros összefüggést mutatott a sejtciklussal. Tenyésztés során, miközben a sejtek "resting" fázisba jutnak az rNTP pooljuk ötödére csökken, mitogén stimuláció hatására ujra emelkedik. A legnagyobb változást a CTP tartalom mutatja. Párhuzamosan mértük a jelzett prekurzorok foszforilációját is. Megállapitottuk, hogy tonzilla limfociták esetében a prekurzor beépülése növekedése nem az RNS szintézis növekedéséből származik, hanem az UTP pool specifikus radioaktivitásának növekedéséből.

1.1.2 A DNS-szintézisben résztvevő enzimek izolálása és funkciójuk vizsgálata

Csuzi Sándor, Ohlbaum Adél, Bánfalvi Gáspár

Munkacsoportunk eukariotában a DNS unwinding enzim, baktériumokban mind az unwinding enzim, mind a vele feltételezett kapcsolatban lévő ATP-dependens DNáz szerepét és tulajdonságait vizsgálja.

A bakteriális rekombináció enzimének tekintett ATP-dependens DNáz tisztitása, szubsztrát specificitásának és enzimológiai sajátságainak vizsgálata volt munkánk egyik célja. Feltételeztük, hogy az ATP-dependens DNáztól a DNS-dependens ATPáz elkülönithető. Az izolált, tisztitott ATP-áz unwinding aktivitását bizonyitottuk. Az ATPáz és különböző denaturált DNS-re specifikus nukleázok kooperációjának eredményeképpen müvi uton "ATP-dependens nukleáz" aktivitásokat váltottunk ki. Kisérleti eredményeink azt mutatják, hogy az ATP-dependens DNáz aktivitás két enzim, egy DNS-dependens unwinding ATPáz és egy nukleáz kooperációjának eredménye. Az együttmüködés mechanizmusa további kutatási programot jelent.

DNS-dependens ATPázt eukariotában is leirták az utóbbi években. Célunk az volt, hogy ezen enzim lokalizációját és enzimológiai sajátságait meghatározzuk humán tonsillából nyert limfocitákban. Az enzimet sikerült jelentős mértékben megtisztitani. A sejtpartikulák vizsgálata azt mutatja, hogy az enzim elsősorban a kromatinban fordul elő. Kromatográfiás eljárással két DNS-től függő ATPázt mutattunk ki. Vizsgálatainkat az enzim unwinding funkciójának és a DNS szintézisben játszott regulációja irányában folytatjuk.

1.1.3 DNS repair

Vincze István, Csuka Ildikó

A különböző DNS sérüléseket kijavitó ugynevezett DNS repair folyamatok részletesen ismertek a baktériumoknál. Az emlős sejtek esetében több analóg folyamatot deritettek fel, azonban jelenleg is két fő kérdés megválaszolatlan:

1/ van e valamelyik polimeráznak kitüntetett szerepe a repair szintézisben
2/ a DNS nukleosomákba szerveződött szerkezete befolyásolja-e a DNS sérülést, illetve a repair folyamatokat.

Ez utóbbi kérdéshez kapcsolódó vizsgálataink során megállapitottuk, hogy az UV fénnyel kiváltott DNS sérüléseket a limfociták közel azonos sebességgel állitják helyre a nukleosomális és az internukleosomális DNS szakaszokon. Kisérleteink során néhány olyan adatot kaptunk, amelyből arra lehet következtetni, hogy a sérült nukleosomális DNS szakaszok kijavitásában jelentős szerepet játszik a fehérje-DNS komplex disszociációja majd a repair befejeződése után reasszociációja.

1.2 Celluláris kölcsönhatások vizsgálata limfocitákon

Fontos helyet kapott vizsgálatainkban a sejtek közötti kölcsönhatások kutatása. Egyik munkacsoportunk elsősorban az allogén limfocita-kulturák reakcióival foglalkozik, különös tekintettel az ezek által termelt oldható faktorokra és a plazma membrán frakciók szerepére. Végeztünk kisérleteket xenogén sejtek kölcsönhatásaival kapcsolatban is, és ennek különleges esete a limfociták és mikroorganizmusok kölcsönhatása, ahol az egyik reagáló sejt prokariota.

1.2.1 Sejtkölcsönhatások allogén limfocita kulturákban, limfocitákból származó fehérjék, plazmamembrán frakciók kölcsönhatása sejtekkel

T. Szabó Mária, Hrabák András

Az exogén eredetü, idegen strukturák, oldható és celluláris antigének felismerésében és a kiküszöbölésükre irányuló humorális és celluláris immunreakciókban fontos szerepük van a különböző tipusu limfociták közötti kölcsönhatásoknak.

A kölcsönhatások felléphetnek közvetlenül a sejtek között, de közvetithetik őket mediátorok is.

A sejtkölcsönhatások mechanizmusának tanulmányozása céljából, limfocitákból származó, különböző módon oldatba jutó fehérjék, fehérjefrakciók hatását vizsgáljuk limfociták és más sejtek makromolekula szintézisére.

Humán tonzilla sejtek membránjából olyan glikoprotein frakciót izoláltunk detergensek segitségével, amely ^{51}Cr-jelzett sejtekből a krómfelszabadulást fokozza. Egy másik membránfrakció jelentősen csökkenti a mitogénekkel /PHA,Con-A/ stimulált limfocitákban a DNS-szintézist. A membránkomponenseket plazmamembrán markerekkel és szénhidrát összetételükkel jellemeztük, és kromatográfiás módszerekkel tisztitottuk.

Aktiválás nélkül, rövid ideig /4 óra/ inkubált sejtek médiumából három fehérjefrakciót izoláltunk. Ezek közül az egyik /ms 50,000/ jelentős mértékben csökkenti a jelzett aminosavak inkorporációját limfocitákban és Hep_2 sejtekben, ill. fokozza ^{51}Cr-jelzett sejtekből a krómfelszabadulást.

Egy másik fehérjefrakció nagymértékben gátolja limfocitakulturákban a mitogénnel aktivált DNS szintézist.

Nylon gyapoton szeparált adherens /B/ és nem-adherens /T/ sejtek alkalmazásával a fehérjefrakciók eredetére is tudunk következtetni.

Véleményünk szerint kisérleti modellünk alkalmas a sejtek közötti kölcsönhatások tanulmányozására.

A limfocitá membránból ill. a tenyészmédiumból izolált, és a "célsejtek"-re ható "faktoraink" nem stimulált sejtekből származnak. Ennek ellenére olyan hatásuk van, mint az aktivált sejtekből származó egyes limfokineknek. Másrészről hasonlithatók a limfocita chalonokhoz is.

Vizsgálataink alapján feltehető, hogy egyes limfokinák és a limfocita chalonok egymással szoros rokonságban vannak, esetleg egymással azonosak, és a sejtkölcsönhatásokat közvetitő, a sejtek makromolekula szintézisét befolyásoló funkcióval rendelkeznek.

1.2.2 Emlős sejtek és mikroorganizmusok közti kölcsönhatás tanulmányozása

Nagy Zsolt, Solymossy Magdolna

Az emlős szervezet baktériumok elleni védekező rendszerének egyik fontos celluláris eleme a limfocita. A különböző - vér, tonzilla, lép, nyirokcsomó - eredetü limfociták in vitro tenyészeteiben közvetlenül lehet mérni a baktériumok jelenléte vagy azok termékei hatására megváltozó anyagcserét ill. a limfocita termelte produktumok megjelenését. Ezek a celluláris és molekuláris események a limfocita és a mikróba felszin strukturái között létrejövő időleges kölcsönhatással indulnak el. E hatás biokémiai

mechanizmusáról azonban ma még nem sokat tudunk mondani. Intézetünkben igy célul tüztük ki a kétféle sejt /eukarióta és prokarióta/ felszin néhány funkciójának és struktur elemeinek az in vitro együttes jelenlét alatt bekövetkező változását.

Első lépésként megállapitottuk, hogy klinikai beteg anyagból izolált baktériumok közül egyeseket /Staphylococcusokat és Escherichiákat/ tonzilla limfociták in vitro körülmények között, képesek a felszinükön megkötni. E funkcióban résztvevő limfociták számát humán szérummal, a baktériumok hőkezelésével vagy bizonyos hexózokkal lehet csökkenteni, mig antiimmunglobulin-G-vel vagy -M-kezeléssel lehet emelni.

Azt is sikerült kimutatni, hogy azok a Staphylococcusok, amelyek nagy számban kötődnek a limfocitákhoz, velük együtt tenyésztve a 24 - 48. órára a limfociták inaktiválódását - / ^{14}C-leucin ill. ^{3}H-timidin inkorporációval mérve / majd a negyedik-ötödik napon lizisét eredményezik.

Jelen időszakban egyrészt keressük a limfocita inaktivációért felelőssé tehető baktérium eredetü anyagot /mely lehet exoenzim vagy felszini struktur elem vagy citoplazma része/. Másrészt ezzel egyidejüleg tonzilla limfocita tenyészetekben vizsgáljuk a limfocita membrán néhány funkciójának/pl. 5'-nukleotidáz aktivitás, kismolsulyu anyagok transzport-sebességének/ megváltozását melyek korai jelzői lehetnek a sejt toxikus állapotának.

Későbbi terveinkben szerepel egyéb emlős sejtféleség /leukocita, makrofág/ és mikróbák tesztként való szerepeltetése.

/Témánk az Eü.M. tárcaszinten támogatott 4.sz. kutatási főirányhoz tartozik./

1.3 Limfocita - mint a humán, illetve eukariota sejt modellje

A limfocitát, mint kisérleti objektumot, felhasználja intézetünk két további munkacsoportja. Az egyik - itt a humán limfocitán kivül más eukariota sejtek, szövetek is szerepelnek kiinduló anyagként - a ciklusos nukleotidok molekuláris hatásmechanizmusát vizsgálja, a Genotoxikológiai Laboratórium pedig humán anyagon igyekszik kidolgozni mutagén-tesztelési módszereket.

1.3.1 Ciklusos nukleotidok molekuláris hatásmechanizmusának vizsgálata

Faragó Anna

Az 1960-as évek végére kiderült, hogy eukariota sejtekben a cAMP szerteágazó biológiai hatásai visszavezethetők egyetlen reakcióra, nevezetesen a cAMP kapcsolódására a cAMP dependens proteinkináz regulátor alegységéhez. Valószinünek látszott, hogy a kulcsenzim szerepét játszó cAMP dependens proteinkináz sajátságos szerkezetének, müködésének, szubsztrátspecifitásának és lokalizációjának a vizsgálata a cAMP molekuláris hatásmechanizmusának a megismeréséhez vezethet. Munkacsoportunk /amelyik 1971 óta müködik/ /Takáts Attila, Romhányi Tibor, Phan le Hang, Mészáros György/ a fenti kérdéscsoport vizsgálatát tüzte ki célul. Vizsgálati objektumként elsősorban a humán tonzilla-limfocitát választottuk. Egyrészt azért, mert tonzillából olyan mennyiségben izolálható limfocita amelyik lehetővé teszi a humán eredetü

cAMP dependens proteinkináz enzimológiai vizsgálatát, másrészt azért, mert a limfocita mint sejttipus alkalmas lehet arra, hogy in vitro nyert adatainkat a későbbiek során összevethessük az élő sejtben zajló folyamatokkal.

Kimutattuk, hogy humán limfocitában a cAMP dependens proteinkinázon kivül cAMP independens hisztonkináz aktivitással rendelkező enzim is van. Megállapitottuk, hogy a kétféle enzim által katalizált hiszton-foszforiláció helye különbözik. Ez arra utal, hogy a kétféle enzim által katalizált hisztonfoszforiláció biológiai szerepe eltér egymástól.

A H2b hiszton cAMP dependens foszforilációjának a helyét meghatároztuk, és ezáltal hozzájárultunk annak felderitéséhez, milyen aminosavszekvenciát ismer fel a cAMP dependens proteinkináz szubsztrátjain.

A legutóbbi évekig vitatott kérdés volt, hogy megtalálható-e egyáltalán a cAMP dependens proteinkináz a sejtmagban. Kimutattuk a holoenzimet, illetve a disszociált regulátor alegységet izolált sejtmagok kivonatában.

Megállapitottuk, hogy a tonzilla limfocita specifikus cAMP kötő fehérjéinek kb. 40 %-át egy kismolekulasulyu fehérje teszi ki, amely csak a plazmában található, a magban nem. A fehérje, kromatográfiás képe alapján, a II. tipusu cAMP dependens proteinkináz izoenzim regulátor alegységéből származik /feltehetőleg in vivo keletkező proteolitikus fragment/. További vizsgálatokat végzünk e fehérje szerepének, illetve a disszociált regulátor alegység esetleges önálló funkciójának felderitésére.

A limfocitában található cAMP dependens enzim-populáció egy része relative nagy affinitással köt cGMP-t is, az enzim cGMP kötő sajátosságait az enzim pillanatnyi negyedleges szerkezete erősen befolyásolja, és a cAMP illetve cGMP kötést érintő változások nem párhuzamosak egymással. Hasonló eredményre jutottunk

marha szemlencséből izolált cAMP dependens proteinkináz ciklikus nukleotid kötő képességének vizsgálata alapján is. Elképzelhető, hogy ez a mechanizmus szerepét játszik a cAMP-cGMP ellentétes irányu müködésében.

A szemlencse magvas /osztódó/ epithel sejtjei és magvatlan rostsejtjei ugyanazon sejttipus kevésbé és erősen differenciálódott formáit jelentik. Az epithel sejtekből és a corticalis rostokból izolált cAMP dependens proteinkináz összehasonlitó vizsgálata módot nyujt annak felderitésére, mi történik a proteinkinázzal a differenciálódás során. A szemlencse proteinkinázon végzett vizsgálatok Takáts Attila vezetésével /Kertész Pálma részvételével/ folynak.

1.3.2 Genotoxikus anyagok hatásának vizsgálata limfocitákon, különös tekintettel a bioszférát szennyező mutagének tesztelésére alkalmas biokémiai módszer kidolgozására

Solymosy Ferenc, Fedorcsák Imre, Tóth Éva

Az Intézet legfiatalabb laboratóriuma, a Genotoxikológiai Laboratórium azzal a közvetlen gyakorlati céllal indult, hogy humán anyagon megfelelő, hazai körülmények között rutinszerüen alkalmazható módszer/eke/t dolgozzon ki a bioszférát szennyező cito-, és genotoxikus anyagok, elsősorban mutagének tesztelésére. A témaválasztást a probléma akut időszerüségén kivül két tényező motiválta: 1. A laboratóriumnak jelenleg helyet adó ELTE Genetikai Tanszék munkatársaival való termékeny kollaboráció reális lehetősége és 2. az Intézet többéves tapasztalata humán limfociták biokémiai tulajdonságai és tenyésztése területén.

A Genotoxikológiai Laboratóriumban a mutagének tesztelésére világviszonylatban is ujkeletü sister chromatid exchange /SCE/ kimutatására szolgáló citológiai technikát sikerrel adaptáltuk stimulált limfocitákra, mutagénként etil-metánszulfonátot, egy közismert alkiláló ágenst használva. Kidolgozás alatt van egy olyan gyors biokémiai módszer, amellyel genotoxikus anyagok DNS-károsító hatása rutinszerüen kimutatható. Megállapitottuk, hogy mind az uretán, mind a hidroxiuretán SCE-t indukál humán periferiális limfocitákban. Ez az első adat, amely e két vegyület mutagenitását közvetlenül humán anyagon bizonyitja. E vizsgálatok során megerősitettük azt az irodalomban egyre többet hangoztatott kételyt, amely szerint az Ames által bevezetett metabolikus aktiválás /a célsejt és mutagén inkubálása poliklorinált bifenilszármazékokkal aktivált patkánymáj riboszómakivonatok jelenlétében/, nem alkalmazható minden esetben valamely előmutagénnek közvetlen mutagénné való átalakitására. Az uretán és hidroxiuretán SCE-indukáló hatását a "metabolikus aktiválás" ugyanis éppenhogy csökkentette. Ez a megfigyelés kiindulási pontjául szolgálhat a metabolikus aktiválást befolyásoló tényezők biokémiai analizisének, különös tekintettel humán limfociták metabolikus aktiválóképességére.

2. Hormonreceptorok és biomembránok vizsgálata

Intézetünk három munkacsoportja végez kisérleteket hormonreceptorokkal, hormonok hatásmechanizmusával kapcsolatban. Az egyik munkacsoport biomembránokon végez vizsgálatokat, az ő munkájuknak egyik része karrier-mechanizmusok vizsgálata, ezzel kapcsolatosan herbicidek és hormonok hatását is vizsgálják. Az MTA Kutatócsoport a peptidhormonokkal kapcsolatos kémiai vonatkozásu kisérleteket végez, szintetikusan állit elő rádioaktiv oligopeptideket. A harmadik kutatócsoport az androgén hormonok citoplazmatikus receptorait kutatja.

2.1 Biomembránok karrier mechanizmusainak és receptorainak tanulmányozása

Somogyi János

A $Na^+ + K^+$-ATPáz müködésének tanulmányozása:

A munkacsoport egyes tagjai már korábban is behatóan tanulmányozták ennek az enzimrendszernek a müködését. Ujabban az ATP-bontás egy eddig tisztázatlan kérdésének tanulmányozása során megállapitottuk, hogy a defoszforilációs részreakció sebességét a bomlatlan ATP-nek az enzim effektor helyéhez történő kötődése fokozza. Az aktivitást fokozó hatáshoz azonban nem szükséges az ATP molekula bomlása. Adatokat nyertünk továbbá az ATP fehérje oldalláncai között fellépő kölcsönhatásokról, s felhivtuk a figyelmet az enzimrendszer SH-csoportjainak reverzibilis gátlását követő hőmérséklet- és idő-függő irreverzibilis konformáció változások jelentőségére.

Jelentősnek látszik, hogy sikerült agyszövetből olyan szolubilis ATPázt előállitanuk, melynek specifikus aktivitása eléri az eddig közölt legtisztább enzimnek, a vese eredetü ATPáznak a specifikus aktivitását.

Jellemeztük továbbá a különböző speciesek myometriális plazmamembránjának ATPáz enzimeit, igy leirtuk a $Na^+ + K^+$-aktiválható, sziglikozid gátolható ATPáz mellett egy csak Na^+-al aktiválható, szivglikozid érzékeny ATPázt is. Összehasonlitó vizsgálatokat végeztünk továbbá a myometriális membrán Ca^{++}-kötő képességére, illetve Ca^{++}-transzportjára a terhesség különböző szakaszában.

Membrán enzimek és hormonrepeptorok kölcsönhatásának tanulmányozása:

Humán tonzillákból származó limfociták membránja különböző ATP-bontó enzimeket tartalmaz. Megállapitottuk, hogy ezek közül a Mg^{++}-ATPáz inzulinnal aktiválható, a Ca^{++}-ATPáz pedig glukagonnal gátolható. Bár az inzulin önmagában nem hat a Ca^{++}-ATPázra és a glukagon hatástalan a Mg^{++}-ATPázra, az antagonista hormonok egymás hatását képesek felfüggeszteni.

Tisztáztuk, hogy az ATPázokra gyakorolt hormonhatások csak akkor mutathatók ki, ha a membránon a megfelelő receptor működőképes. A membránreceptoroknak detergensekkel történő eltávolitása után a fenti hormonok nem befolyásolják az ATPázokat.

Herbicidek emlős sejtekre gyakorolt hatásainak vizsgálatai

Kimutattuk, hogy különböző klórfenoxi-tipusu herbicidek jelentékenyen gátolják a mitochondriális oxidációt, az oxidativ foszforilációt, valamint a különböző szubsztrát karrierek működését. Tisztáztuk, hogy az egyik támadáspont az elektrontranszportláncon belül az un. Antimicin A érzékeny hellyel azonos. Kimutattuk továbbá, hogy ezek a herbicidek szintén gátolják a plazmamembrán $Na^+ + K^+$-ATPáz aktiválását és annak részreakcióit. Az egyes herbicidek által okozott gátlások tipusainak analizise alapján, illetve mesterséges lipid membránokon végzett vizsgálataink segitségével egy általános érvényü modellt dolgoztunk ki a herbicidek, ill. pesticidek hatásmódjának elemzésére.

Neurokémiai vizsgálatok:

Tisztáztuk, hogy az agyszövetben a gamma-glutamil-transzpeptidáz aktivitás szubcelluláris lokalizációját tekintve részben a plazmamembrán- részben pedig a kapilláris-frakcióhoz kötött. Az enzim kinetikai paramétereinek tisztázásán tulmenően azt is sikerült megállapitanuk, hogy a gamma-glutamil-transzpeptidáz nemcsak a gamma-glutamil-aminosavak, hanem gamma-glutamil-

noradrenalin, - hisztamin, stb. szintézisére is képes. Feltehetően ez az enzim az idegrendszerben nemcsak az aminosavak, hanem a neurotranszmitterek transzmembranális transzportjában is szerepet játszik.

Jelentékeny haladást értünk el eddig ismeretlen kis tagszámu neuropeptidek izolálásában, aminosav összetételük tisztázásában, illetve fiziológiás szerepük felderitésében.

2.2 Peptidhormonok hatásmechanizmusának vizsgálata különös tekintettel peptidkémiai

Nikolics Károly

1970-óta a csoport fő aktivitási területe különböző, triciummal jelzett peptidek előállitása volt. Ennek során többféle módszert is alkalmaztunk a cél megvalósitása érdekében. Korábban triciummal jelzett aminósavakból kiindulva állitottuk elő a triciummal jelzett peptideket. Később uj jelzési módszert dolgoztunk ki, amelyet azóta is elterjedten alkalmazunk, az un. prekurzoros jelzési módszert. Ennek során triciummal redukálható aminósavszármazékokkal /pl. dibrómtirozin, p-klórfenilalanin, ciano-aminósavak, dehidro-aminósavak/ szintetizáljuk a jelezni kivánt peptideket. A szintézis végén nyert "prekurzor" peptidek végül egy lépésben, katalitikus triciálással átalakithatók nagy fajlagos rádióaktivitásu specifikusan jelzett peptidekké. Ezzel a módszerrel előállitottuk az angiotenzin-II., bradikinin, vazopresszin, gonadoliberin, melanotropin, néhány kortikotropin fragmens hormonális hatásu peptideket. Az utóbbi 3 év során behatóbban tanulmányoztuk a gonadoliberin hipotalamikus peptidhormon szerkezet-hatás összefüggéseit. A gonadoliberin/gonatotropin releasing hormon, Gn-RH/a hipotalamuszból felszabaduló lineáris dekapeptid, amely a hipofizisben a két gonadotrop hormon, a luteinizáló hormon

és a follikulusz stimuláló hormon, felszabaditását serkenti. A peptidhormon módositott szerkezetü analógjainak tervezése, szintézise kétirányu: a./ elnyujtott hatásu vegyületek előállitása, elsősorban D-aminósavak korporációja által, b./ antagonista, inhibitor hatásu vegyületek előállitása, bizonyos mértékben random szubsztituciók révén.

Az előbbi vegyületek bizonyos tipusu terméketlenség terápiájára kerülnek alkalmazásra, mig az utóbbiak potenciális kontraceptiv ágensek lennének.

Az eddigi munka már nagyon aktiv /a gonadoliberinnél 60-70-szer aktivabb/ származékokat eredményezett, igy ezen a területen lecsökkent az uj származékok keresése.

Az inhibitorok terén még nem sikerült gyakorlati alkalmazásra megfelelő származékokat előállitani, igy itt intenziv munka folyik uj vegyületek keresésében. Számos vegyületet előállitottunk, amelyek relative jó inhibitorok voltak. Igy a D-PHe^{2}, D-Trp^{3}, D-Phe^{6}-Gn-RH volt az első olyan inhibitor, amely biztató állatkisérletek után klinikai kipróbálásra került, és ez volt az első emberben is ható inhibitor. Az alkalmazandó magas dózis /20-40 mg/ miatt azonban a gyakorlati alkalmazástól még nagyon messze áll. Ezekből az alapvegyületekből kiindulva azonban sikerült olyan dimer és két N-terminális pentapeptiddel rendelkező elágazó láncu vegyületeket elpállitani, amelyek lényegesen jobb inhibitor sajátságuak.

Jelenlegi munkánkban is uj analógokat tervezünk és szintetizálunk, amelyekben részben a meglevő vegyületek inhibitor aktivitásainak figyelembevételével, részben random változtatásokkal kivánjuk javitani az inhibitorok hatását. A vegyületeket részben in vitro hipofizis sejtkulturán az LH felszabadulás gátlásának mértékével, részben in vivo ovuláció gátló hatásuk mértékével jellemezzük.

Ugyancsak receptorkötődés és enzimatikus lebomlási vizsgálatokat végzünk rádioaktivan jelzett származékokkal, amelyek fontos segitséget nyujtanak az ujabb vegyületek tervezésében.

2.3 Androgén és anabolikus szteroidok hatásainak molekuláris mechanizmusa

Tóth Miklós, Zakár Tamás

Az androgén hormonok biokémiai hatásmechanizmusával kapcsolatos kutatások legelterjedtebb objektuma a patkány prosztata. Ez az androgén dependens járulékos nemi mirigy kiválóan alkalmas a tesztoszteron célsejteken belüli metabolizmusának és transzportjának, valamint az intracelluláris androgén kötő fehérjéknek /köztük az androgén receptornak/ a tanulmányozásához. Az androgének specifikus fehérjék szintézisét szabályozó hatásának felderitéséhez azonban a prosztata már nem volt ennyire szerencsés kisérleti objektum, mert a legutóbbi időkig nem sikerült kimutatni benne nagyobb mennyiségben olyan specifikus fehérjéket, melyek szintézisét a tesztoszteron irányitja.

A patkány másik androgén dependens járulékos nemi mirigye, a vesicula seminalis éppen az utóbbi szempontból kinált előnyöket, mert androgének hatására sulyához képest igen sok fehérjedus váladékot termel. Ezt felismerve fordult figyelmünk fokozottan a vesicula seminalis, mint kisérleti rendszer felé. 1971-ben elsőként sikerült a mirigy szövetéből ott nagy mennyiségben keletkező, szekréciós fehérjéket kivonni, és segitségükkel bizonyitani, hogy a tesztoszteron target szövetre specifikus fehérjék szintézisét szabályozza. A vesicula seminalis szekréciós fehérjéinek vizsgálata ujabban ismét egyik fő munkaterületünkké vált.

Másik fontos témánk az androgén és anabolikus szteroidok sorsa a vesicula seminalisban. A témaválasztást több szempont is indokolta. Egyrészt a vesicula seminalisnak, mint kisérleti rendszernek előtérbe kerülésével nyilvánvalóvá vált, hogy e területen hiányos ismeretinket gyarapitani kell. Másrészt ismere-

tes, hogy a vesicula seminalis androgénekre érzékenyebb, mint a prosztata, és ezért feltételezhető, hogy a vesicula seminalis-androgén kölcsönhatás érdekes sajátosságokkal rendelkezik.

In vitro, szövetvagdalékkal végzett kisérletekben kimutattuk, hogy a vesicula seminalisban a tesztoszteron metabolizmusa során keletkező 5 α dihidrotesztoszteron /DHT/ az u.n. "aktiv" /hormonhatásért felelős/ metabolit, amely citoplazmatikus receptorfehérjéhez kötődik. A keletkező DHT-receptor komplexet felveszi és megköti a sejtmag, ahol /feltehetőleg/ a hormon primer támadáspontja található. A sejtmaghoz tesztoszteron is képes kötődni, de eltérően a DHT-tól ez a kötődés viszonylag rövid ideig tartó, átmeneti jellegü.

Megállapitottuk, hogy az anabolikus hatásu 19-nortesztoszteron csökkent androgenitását részben az magyarázza, hogy csak viszonylag kis affinitással képes kötődni a citoplazmatikus receptorhoz, és következésképpen a maghoz is.

A receptor DHT kötését sejtmentes körülmények között is vizsgáltuk. A munkát nehezitette a szabad receptor más szteroid receptorokhoz képest is feltünő labilitása. Tanulmányoztuk a DHT-kötési reakciót kinetikailag, és megállapitottuk a DHT-receptor komplex néhány fizikokémiai jellegzetességét. Kisérleteink jelenleg a receptor szteroid specifitásával és az androgének intracelluláris transzportjával kapcsolatosak.

3. A máj anyagcsere vizsgálata izolált hepatocitákon

Garzó Tamás, Mészáros Károly, Mandl József

A munkacsoport a máj anyagcsere folyamatainak szabályozását vizsgálja. Fő területe az elmult időszakban a D-galaktózaminnak, mint jellegzetes májkárosodást előidéző szernek a tanulmányozása volt. In vitro rendszerekben, /vékony májszeletekben, és kollegenázzal izolált májsejtekben, továbbá szubcelluláris májsejt-

frakciókban/ vizsgáltuk a D-galaktózamin hatására bekövetkező korai elváltozásokat és kerestük azok biokémiai mechanizmusait.

Megállapitottuk, hogy 10mM D-galaktózamin jelenlétében májszeletekben és izolált májsejtekben a D-galaktózamin adását közvetlenül követően a fehérjeszintézis 60-70 százalékos gátlása lép fel. A gátlás uridinnel nem, a D-galaktózaminnal versengő galaktóz segitségével felfüggeszthető. A D-galaktózamin jelenlétében igen kicsire zsugorodó UTP pool mérésére módszert dolgoztunk ki, s ennek alapján valószinüsitettük, hogy azok az irodalomból ismert elképzelések, melyek szerint a fehérjeszintézis zavarai az RNS szintézis gátlására lennének visszavezethetőek, nem kielégitőek.

A D-galaktózamin jelenlétében a májban abnormális köztitermékként nem acetilezett UDP-glukózamin halmozódik fel, melyből glukózamin tartalmu glikogén keletkezik. Kimutattuk, hogy ilyen körülmények között a durva endoplazmatikus retikulum szedimentációja változik, az anomáliák poliszaharidokat emésztő enzim /amiláz/ jelenlétében megszüntek. Izoláltuk és tisztitottuk a bázisos glikogént és vizsgáltuk kölcsönhatásait máj-riboszómákkal. Utóbbiakat a bázisos glikogén kicsapta, ugyanakkor a riboszómák endogén messenger, illetve poli-U jelenlétében mért aminosav inkorporációja igen erősen gátolt volt.

Kollagenázzal izolált májsejtekben 10^{-5}M adrenalin, illetve 10^{-7}M glukagon mintegy harmadára csökkentette a D-galaktózamin beépülését glikogénbe, ugyanakkor mintegy 50 százalékos hatásfokkal felfüggesztette a fehérjeszintézis gátlását.

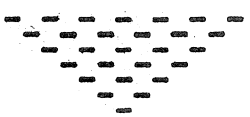
A kisérletek alapján a D-galaktózaminnak a máj anyagcserét gyökeresen átalakitó, patológiás hatása legalábbis részben uj tipus molekuláris szintü zavarra, nevezetesen egy anomális töltésü makromolekula /-NH_3^+-t tartalmazó glikogén/ által okozott fizikai-kémiai kölcsönhatásra vezethető vissza.

+

Az Intézetben végzett kisérleteket részben a Magyar Tudományos Akadémia /ciklusos nukleotidok vizsgálata, genotoxikológiai, biomembránnal kapcsolatos és peptidkémiai vizsgálatok/ részben az Egészségügyi Minisztérium /lymphocyta DNS-szintézis, celluláris kölcsönhatások, máj biokémiájával és androgen receptorokkal kapcsolatos vizsgálatok/ anyagi támogatásával végeztük.

A 2.1 munkacsoport tagjai : Hatfaludi Ferenc, Varga Vince, Szamel Márta, Vér Ágota, Varró Andrea, Török Katalin, Csató Zsuzsa és Turi Ágnes.

A 2.2 MTA Kutatócsoport vezetője : Teplán István.
Tagjai : Mező Imre, Nikolics Károly, Seprődi János, Kéri György, Érchegyi Judit és Szabó Zsolt.



VITAFÓRUM

MI A SZEREPE A MEMBRÁNNAK A TRANSZPORT FOLYAMATOKBAN ?

A Trends in Biochemistry /TIBS/ 1977 októberi számában vitát inditott az ion- és viztranszport mechnizmusáról. A két vitaindító : Freeman COPE /Naval Air Development Center,Warminster,PA/ és Ian M.GLYNN / University of Cambridge,England /. COPE álláspontja röviden ez : A kation-pumpa termodinamikai képtelenség; GLYNNé: A Na^+-K^+-pumpa nemcsak lehetséges, hanem létezik is.

COPE ugy látja, hogy nukleáris magrezonancia /NMR/ vizsgálatai LING, TROSHIN és DAMADIAN elképzeléseit erősitik meg. Hozzájuk hasonlóan a sejtet„ioncserélő szemcsé"nek tekinti, amelynek negativ töltésü helyeihez főként K^+, kismértékben Na^+ kapcsolódik. /-asszociációs elmélet-/ - A„szemcse" réseiben strukturált viz található,aamelyben az ionok oldhatósága igen alacsony. Igy a kationkoncentrációgrádiens és a kationcsere kation pumpák nélkül is kialakulhat. Ugyanakkor bizonyos izomrost kisérletekben a Na-ionok elektrokémiai potenciál grádiens ellenében történő kiáramlása olyan mértékü, hogy a sejt energiaháztartása ezt nem képes fedezni. COPE ebből azt a következtetést vonja le, hogy vagy az energia megmaradásának elvét vagy a pumpák létezését kell elvetni. Utobbi az ésszerübb már csak azért is, mert a pumpákat még senki sem izolálta.

GLYNN nem foglal állást abban a kérdésben, vajjon membránnal körülzárt zacskó-e a sejt -benne vizzel és oldott ionokkal-, ahogyan azt a klasszikus membrán-elmélet állitja. Csak utal arra, hogy diffuziós, elektroforetikus és ion-szelektiv elektródokkal végzett mérések inkább arra engednek következtetni, hogy a sejt K^+ zöme "szabad". Az NMR-vizsgálatok eredményei pedig különféle módon értékelhetők. A K^+ - Na^+ pumpa molekulák létezése mellett viszont lándzsát tör -azzal a megengedő félmondattal- ,hogyha nem a sejt felszini membránjában helyezkednének el, akkor a sejt

mélyebb rétegeiben kellene feltételeznünk őket. GLYNN igen jelentős felismerése az, a K^+-Na^+-pumpának legalább ötféle müködési módozata van - igy lebonyolithat Na^+- Na^+-cserét, sőt koncentráció grádiens irányában történő K^+ - Na^+-mozgást is. Utóbbi esetben ATP-t termel. Ezek a müködési módozatok megmagyarázzák az izomkisérletekben észlelt Na^+-kiáramlás mértékét és feloldják a „termodinamikai képtelenség" vádját. GLYNN iskolája tovább megy : az aktiv és passziv transzportot magyarázó pumpa-pórus modellel szemben felvetik az u.n. „all pump" hipotézist. E szerint mind a koncentráció grádiens felépitését, mind szétszórását ugyanaz a molekuláris egység végezné - különböző müködési módozatai szerint. Ezért bevezették a passziv szerepet betöltő pórus elnevezés helyett - a „disszipátor" fogalmát.

A vita jelenleg is folyik. Mivel hazánkban a transzportkutatásoknak jelentős hagyományai és eltérő irányzatai vannak, ugy gondoltuk, hasznos lesz lapunk hasábjain felsorakoztatni a különböző véleményeket. Először két biofizikus álláspontját közöljük.

Strukturált viz vagy pumpa ?

A természettudományok alapját csakis a vitathatatlan kisérleti tények, összefüggések és ezek gyakorlati alkalmazása jelentheti. Az ezeken tulmenő feltételezések, elméletek és következtetések - bár elengedhetetlenül szükségesek a tudomány fejlődéséhez - és annak részei is, egyéni elfogultságokkal is terheltek. Egy adott elméletre vonatkozó tárgyilagos viták hasznosak és szükségesek, de a döntést csak ujabb kisérleti tények adhatják meg. Ha a vita olyan kérdésfeltevéshez vezet, amelynek alapján a döntést lehetővé tévő kisérleti tények megszületnek, volt értelme. A feltevésekhez való merev ragaszkodás különben nem sokban különbözik a meddő hitviták-tól, azok minden káros következményével együtt.

Szükebb szakterületem a viztranszport alapösszefüggéseinek vizsgálata. Reális rendszerek / akár fizikai-kémiai modellek, akár biológiai objektumok / ozmotikus és duzzadási folyamatainak dinamizmusát csak a membrán-viz-oldott és kolloid anyagok többoldalu kölcsönhatását figyelembe vevő összefüggésekkel lehet jellemezni. Indokolt esetben egyik vagy másik kölcsönhatás esetleg elhanyagolható.

Pl. a vakuolizált növényi sejt vagy a vörösvérsejt bizonyos esetekben és közelitésben egyszerü ozmometernek tekinthető, ezzel szemben a vizbe kerülő légszáraz növényi mag tipikusan kolloidális duzzadt rendszer. Állati hártyán / disznóhólyag / viz megy át az alkoholba, de kaucsuk /gumi/ hártyán forditva, az alkohol megy a vizbe : itt tehát a membrán a meghatározó; ezzel szemben ideálisan szemipermeábilis hártyán a membrán /és oldat/ minőségétől függetlenül mindig a viz áramlik a töményebb oldatba /izoterm rendszerben/. Továbbá pl. szaharóz-oldattal egy bizonyos hártyán nem mutatható ki termoozmózisos hatás, viszont ugyanazon a hártyán urea-oldattal jelentős hidegből-melegbe történő áramlás mérhető, azaz itt az oldat minősége a döntő, stb. Általánosságban tehát csak annyit mondhatunk, hogy az u.n. passziv transzportfolyamatoknál is minden kölcsönhatásra figyelni kell, általában sem a membrán szerepe, sem a "bulk" fázis és összetevőinek szerepe nem elhanyagolható.

Ami az u.n "aktiv pumpá"kat illeti, véleményem az irodalmi tájékozódás nyomán alakult ki. Számomra az aktiv, tehát az élő sejtek anyagcserefolyamatai által létrehozott anyagtranszport nem vitás. Pl. a kutya beléből a saját vérplazmája felszivódik; a bélfal, békabőr epehólyag-oldatot transzportál; a vesecsövecskék lumenükben fenolvörös festéket képesek felhalmozni; egyes albatroszok, növények sómirigye sót választ ki; alga-sejtek óriás vakuoluma egyes ionokat akkumulál, stb. A kiüritett axon és kiforditott vörösvérsejt-membránokon végzett kisérletek arra utalnak, hogy erre nemcsak sejtek, hanem ép membránok is képesek. A fő kérdés a mechanizmus problémája. Hogyan kapcsolódnak a biokémiai reakciók / elektronfolyamatok ! / az egyéb fizikai-kémiai, termodinamikai hajtóerőkhöz és mi mindebben a szerves molekulák-ionok-strukturált viz alkotta komplexeknek a szerepe ? Előttem az u.n. "membrán" és "asszociációs" elméleteknek nem a vagy-vagy alternativája áll fenn, hanem a kisérleti tényekre épitett valóban uj is-is szintézis szükségessége. Ehhez a szintézishez azonban - az élő rendszereken nyert további adatok mellett - valószinüleg csak a mindinkább összetett modellrendszerek egzakt kisérletes megismerésén keresztül juthatunk el. A megfelelő modellek összetettségének növelésével

/ a természet adta mintát követve / jelenhetnek meg azok az uj összefüggések és kölcsönhatások, amelyek az élő anyag müködésének megértéséhez vezetnek / viz, vizes oldatok, megfelelő térbeli rendezettség, membrán-szerkezet, szerves makromolekulák, fémionok és viz kolloidális komplexei, aktiv enzimek és szubsztrátumok, oldott anyagok rendszere, stb. /. Az élő anyag nemcsak szilárd test és nemcsak egyszerü oldat, hanem mindkettő bizonyos tulajdonságaival rendelkező sokkal bonyolultabb biokolloid-rendszer. Ezért mindkét mai modell tulzott leegyszerüsités és önmagában egyik sem ad teljes magyarázatot.

VETŐ Ferenc

A dinamikus membránszerkezet jelentősége a membránmüködésben

Véleményem szerint a membrán olyan összetett rendszer, amely dinamikus szerkezeténél fogva -anyagcserefolyamatok energiájának felhasználásával - molekuláris kölcsönhatások révén fenntartja és szabályozza a rajta keresztül, ill. a felületén végbemenő folyamatokat. Ez a meghatározás a müködő membrán legfontosabb jellemvonásait foglalja röviden össze -természetesen nem a teljesség igényével.

1. A membrán összetett rendszer.

Egyre több kisérleti adat és elméleti meggondolás szól a mellett, hogy a membrán bármelyik pontján lezajló folyamat minőségi és mennyiségi jellemzőit /pl.szelektivitás, transzport-sebesség/ az egész membránnak vagy legalábbis egy nagyobb kiterjedésü részének fizikai állapota szabja meg. Az "összetett" jelző itt tehát a kooperativitásra utal, a membrán ama tulajdonságára, hogy a felépitésében résztvevő molekulák közötti specifikus kölcsönhatások miatt már az igen kis energiaváltozással járó átalakulások is viszonylag nagy környezetre terjednek ki. A Na^+ és K^+ aktiv transzportjának fenntartásában pl. a /Na^+-K^+/ATPáz molekulán kivül,és vele együtt, a környezetében lévő egyéb, főként foszfolipid molekulák is résztvesznek, amelyek nemcsak a megfelelő mozgékony közeget biztositják az ATPáz térszerkezet-változás számára, hanem

feltehetően aktiv szerepet játszanak az ezzel járó szerkezeti és töltéseloszlás változásokban is. Az ATPáz tehát csak környezetével együtt aktiv, amit számos kisérleti eredmény igazolt.

2. A membrán dinamikus szerkezetü.

Ismeretes, hogy folyadék-kristályok átmenetet képeznek a teljesen rendezett, nagy mechanikai szilárdsággal rendelkező kristályos szilárd testek és a nagymértékben rendezetlen, gyenge kölcsönhatásokkal biró folyadékok között. A tér egy vagy két irányában rendezettséget mutatnak, ugyanakkor a molekulák közötti kis erőhatások miatt rendezettségük könnyen változtatható. Ugyanez mondható el a biológiai membránok vázát képező lipid-kettősrétegről is. A folyadék-kristályos viselkedésből következő dinamikus szerkezet ebben az esetben azt jelenti, hogy az amfipatikus tulajdonságu foszfolipid molekulák poláris fejei és a vizmolekulák, továbbá az apoláris jellegü szénhidrogénláncok közötti kölcsönhatás egyrészt elég erős ahhoz, hogy az elsődleges szerkezetet fenntartsa / a membrán mechanikai stabilitása viszonylag nagy /, másrészt azonban - éppen a gyenge kölcsönhatások miatt - már kis erőhatások lényeges funkcióváltozással járó szerkezeti változásokat hozhatnak rajta létre. Másként megfogalmazva : a membrán több közel egyenlő szabad entalpiáju /energiáju/, egymással dinamikus egyensulyban lévő strukturális állapottal rendelkezik, az egyes állapotok közötti átmeneteket pedig az anyagcsere-folyamatokhoz kapcsolt térszerkezet-változások, a membrán-potenciál megváltozása, az elektromos töltéssürüség eltolódása, stb. hozhatják létre.

3. A membrán molekuláris kölcsönhatások révén szabályozza a transzport-folyamatokat

Az előzőekben közöltek alapján egy adott membrán transzportot szabályozó funkcióját ugy kell elképzelnünk, hogy a folyadék-kristály tulajdonságu lipid-réteg szénhidrogén láncainak állandó mozgása, átrendeződése, valamint az ebbe benyuló fehérjék térszerkezet-változása miatt a membránban üregek, csatornák alakulnak ki, amelyek lehetővé teszik a legkülönbözőbb

tipusu molekulák, ionok átjutását. A membrán felületének egy pontján, ill. a membránban kialakuló üreg /kötőhely/ tulajdonságait / méret és töltés /, azaz a szabályozó funkciót a membrán kémiai összetétele, állapota, a fehérje- ill. lipidmolekulák egymás közötti ill. a felületen levő molekulákkal - pl. viz - létrejövő kölcsönhatás szabja meg. A dinamikus membrán-szerkezetről alkotott képpel nem fér össze a "fix" csatorna, az egy ponthoz kötött "carrier" léte, a transzport - folyamatok lebonyolitásában és szabályozásában az egész membrán, mi több, a közvetlen környezete is résztvesz.

- Hogyan irhatjuk le szemléletesen - az eddig összefoglalt ismeretek alapján - egy ion vagy molekula membránon történő átjutását ?

A molekula vagy ion a Brown mozgás szabályait követve véletlenszerüen közel kerül a membránhoz. A membrán és a molekula között kialakuló kölcsönhatások / van der Waals, elektromos / elegendően nagyok ahhoz, hogy a membránban a molekula környezetében helyi térszerkezet-változás következzék be. A molekula ilymódon könnyebben fog belépni a membránba és azon keresztül jutni.

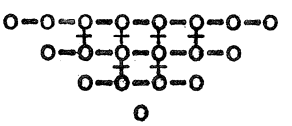
- Mi a helyzet a sokat vitatott aktiv Na^+ és K^+ transzport esetében ?

Ha igaz az, hogy a transzportot tulnyomórészt az ATP lebomlásakor felszabaduló energia tartja fenn - ez pedig sok oldalról bizonyitott - , akkor a nem egyensúlyi termodinamika elmélete alapján az energiatermelő kémiai reakció és a koncentrációgrádiens ellenében folyó transzport csatolásához / a kereszt-effektushoz / szerkezeti anizotropia, azaz a membrán jelenléte szükséges. A csatolás a membránon, pontosabban a membránban lokalizált ATPáz enzimrendszer közvetitésével jön létre. A molekuláris mechanizmust nem ismerjük, jóllehet az utóbbi két évtizedben ezzel kapcsolatban is számos elképzelés, modell született.

A mai helyzetkép alapján valószinünek látszik az, hogy az ATPáz foszforilációjakor és defoszforilációjakor végbemenő konformáció-változás, töltéssürüség-eltolódás a fehérje és a vele szorosabb kapcsolatban lévő foszfolipid-molekulák felületi csoportjait és ezzel együtt a membrán közvetlen közelében lévő oldott és vizmolekulákat ugy szabályozza, hogy a felületi struktura, a felületi töltéseloszlás csak egyfajta ion, pl. a Na^+ vagy a K^+ kötődését teszi lehetővé. Egyuttal a membránnak ebben a részében megnő az átjutást - esetleg szelektiven - elősegitő üregek száma is. Az ionok szelektiv megkötése, átjutása és disszociációja tehát a membrán /és nem egy molekula/ meghatározott állapotához rendelhető.

GYÖRGYI Sándor

Rovatvezető : SZÁSZ Ilma



KÖNYVISMERTETŐ

VINCZE JÁNOS : A BIOFIZIKA NAGY FEJEZETEI. Dacia Könyvkiadó, Kolozsvár-Napoca,1975. 256 oldal, 110 ábra és 35 táblázat. Ára: 9.50 lei.

A magyarországi biokémikus, ha jócskán megkésve is, őszinte elfogódottsággal olvassa a Romániában kiadott magyarnyelvü biofizika könyvet és örömmel számol be róla a Biokémia hasábjain, mert ugy gondolja, hogy a két szakterület érdeklődési köre, módszertana és nem utolsó sorban az objektum sok közös vonást mutat. Sajnálatos körülmény, hogy a kitünő kötet csak véletlen személyes kapcsolat utján jutott birtokába, jó egynéhány évvel megjelenése után. A hazai könyvpropaganda nem tájékoztatta róla a közönséget, és bár a Romániában megjelenő magyarnyelvü szépirodalom, a közös kiadások nagy számban jutnak el hozzánk, a szakmai kiadványokról szinte semmit sem tudunk. Feltehető, hogy a könyvterjesztők sem szereztek tudomást e kötet megjelenéséről.

Bizonyos, hogy a biológiai kutatás egzakt irányzatai iránt érdeklődő szakemberek, egyetemi hallgatók VINCZE kötetét nálunk is nagy haszonnal forgathatnák. A természettudományi karokon tanuló biológusok és fizikusok számára segédkönyvként is hasznos olvasmány lehetne, ugyanis a magyar nyelven közelmultban megjelent kézikönyvek / ERNST és TARJÁN / tartalmához és felfogásához képest VINCZE kötete több tekintetben más. Igen hasznos, különösen a fiatalok számára, ha ugyanazt a területet többféle nézőpontból közelithetik meg.

VINCZE János kötete a biofizika területéről nyolc nagyobb fejezetet emel ki. Az első kettő a molekuláris szintről illetőleg a bioenergetikáról szóló, a biológiában használt fizikai alapfogalmak bevezetése, mig a sejtről szóló harmadik fejezet néhány fontos ,a biológiai szerkezetről és biológiai alapjelenségekről szóló tudnivalót tárgyal. Természetesen ezekben a fejezetekben is érvényesül a biofizikusnak a szakmából eredő sajátos szemlélete,

de az igazi biofizikai tárgyalás a negyedik fejezettel kezdődik, amely a szállitási /nem transzport!/ jelenségekkel foglalkozik. Megkapó a szöveg tömörsége és fegyelmezettsége, amivel a rendkivül összetett /komplex/ jelenségeket érthetővé teszi.

A szervrendszerek biofizikáját tárgyaló ötödik fejezetben az ideg-,izom- és csontrendszert ismerteti. Lényegében a szervek és szervrendszerek biofizikájával foglalkozik a "készülékek és analizátorok biofizikáját" tárgyaló hatodik fejezet is,amelyben a légzés, kiválasztás, emésztés, látás, hallás és izlelés problémáiról esik szó.

A két utolsó fejezet egy-egy független problémakört elemez : a hetedik a környezet és az élő szervezetek kapcsolatáról szól és három szempontot emel ki, a sugárzást, az élő-élő kölcsönhatást és az idő jelentőségét; az utolsó pedig a biokibernetika sokatigérő fejlődését ismerteti.

A kötet terjedelme nem teszi lehetővé a biofizika körébe tartozó minden probléma tárgyalását. Bizonyára ez nem is volt a szerző törekvése. Ennek ellenére a munka jó áttekintést nyujt a "nagy fejezetekről" és az olvasóban mindenképpen kialakulhat valamiféle benyomás arról, hogy milyen kérdések tartoznak a biofizikusok érdeklődési körébe.

Külön tanulság a magyarországi olvasó számára VINCZE törekvése a magyar szakmai nyelv kialakitására /annak ellenére,hogy oktató munkáját román nyelven végzi/. Kötete jó példa arra,hogy meg lehet találni a helyes arányt a magyar nyelv igényei és a szakmai érthetőség követelményei között. VINCZE nem magyarit erőszakoltan és mindenáron,de ahol a fogalmat megfelelően fedő magyar kifejezés alkalmazható,ezt használja. A magyarországi szerző más szempontból is irigyli kissé VINCZE Jánost : Őt ugyanis nem kötik a kémiai helyesirás hazánkban több kötetbe foglalt prokruszteszi szabályai. Szabadon szárnyal,saját felelősségére és lelkiismeretére hagyatkozva alkot jót vagy követ el hibát.Ez utobbi akkor következik be,amikor -valamilyen okból- a megszokott kifejezések helyett másokat használ.

VINCZE könyve kapcsán még egy gondolat merül fel.Jó lenne szorosabbra füzni az összeköttetést mindazok között,akik a szakmát magyarul is müvelik,esetleg meghivni a Társaság vándorgyülésére,de legalábbis az információcserét lehetővé tenni.Ehhez Társaságunk is segitséget nyujthat.

ELŐDI PÁL

HIREK ÉS ESEMÉNYEK

Beszámoló az „Enzimek szerkezete" és müködése cimü továbbképző tanfolyamról

Társaságunk Oktatási Bizottsága a fenti cimmel tanfolyamot szervezett fiatal, de nem kezdő kutatók számára / 1978 augusztus 30 - szeptember 8 /, a MTA SzBK Enzimológiai Intézetében. A tanfolyam iránt megnyilvánult nagy érdeklődést csak részben tudtuk kielégiteni a gyakorlati helyek korlátozott volta miatt. A délelőtti elméleti előadásokat ugyanis délután 4 órás gyakorlatok követték. Ez utobbiakat az Enzimológiai Intézetben, az Országos Hematológiai és Vértranszfuziós Intézet Sejtanyagcsere Osztályán és a Semmelweiss Orvostudományi Egyetem I.sz.Kémiai-Biokémiai Intézetében tartottuk meg. A gyakorlatok szervezésével igyekeztünk lehetőséget adni egyrészt arra, hogy a résztvevők konkrét gyakorlati példákon keresztül ismerkedjenek meg az enzimológia néhány legmodernebb módszerével, másrészt pedig olyan müszerek használatával, amelyeket eddig talán csak tudományos cikkekből ismertek. A gyakorlatvezetők nagy gonddal készitették elő a bemutatásra kerülő kisérleteket és a lehetőségeknek megfelelően a hallgatókat is bevonták a kisérleti munkába.

Az elméleti előadások az enzimológia széles területét ölelték fel : Korszerü elválasztástechnikai módszerek az enzimkémiában. Affinitáskromatográfia. Fehérje-szerkezetek kialakulása és stabilitása. Fehérjék termodinamikai vizsgálata. Enzimek kinetikai analizise. Az enzimmüködés szerveskémiai alapjai. A fehérjék térszerkezet vizsgálatának módszerei és eredményei. A fehérjeszerkezet motilitása. Az aktiv centrum felderitésének módszerei. A fehérjék negyedleges szerkezete. Multienzim-komplexek. Membránenzimek. Az enzimreguláció kritikai értékelése. Az izomszövet funkcionális sokféleségének enzimológiai alapjai. A szénhidrát-anyagcsere enzimeinek szabályozása.

A forgószinpadszerüen megtartott gyakorlatok témái a következők voltak : "Inside out vesiculum" preparálása. Az enzimreakció gyors kinetikai analizise és számitógépes értékelése. Affinitáskromatográfia. cAMP-kötő fehérjék vizsgálata. Nagynyomásu kromatográfia és vékonyréteg elektroforézis. Fehérje-asszociátumok szerkezetvizsgálata bifunkciós keresztkötéssel. Kvantitativ vékonyréteg-kromatográfia, videodenzitometria.

A tanfolyam résztvevőinek megoszlása munkahelyük alapján a következő volt: egyetemi intézetben 13, kutatóintézetben 5, az iparban 6 fő dolgozik. Arra a kérdésre, hogy hasznos volt-e a tanfolyam a résztvevők számára, a közvéleménykutatás - névtelen véleménykérő-lapok alapján - igennel válaszolhatunk. A hallgatók 95%-a hasznosnak vagy nagyon hasznosnak, 5%-a részben hasznosnak itélte meg részvételét.

OVÁDI Judit

Membrán-szimpozion Szegeden

A szocialista országok membránkutatói "Energetic Aspects of Membrane Transport" cimmel a MTA Biológiai Központjában rendeztek szimpoziont szeptember 4-8 között Szegeden. A találkozón 40 külföldi - szovjet, lengyel, csehszlovák, keletnémet és bolgár kutató és a terület 40 hazai szakembere vett részt. A mitokondriális és plazma-membránok, továbbá a modell-membránok transzport folyamatairól, -valamint matematikai és fizikokémiai vonatkozásu elméleti problémáikról 10 nagy referátum és 21 kis előadás hangzott el. 21 plakát-előadás egészitette ki a tudományos programot. A rendezvény jó lehetőséget nyujtott arra, hogy a szocialista államok membránkutatói ujabb eredményeiket kölcsönösen megismerjék. A következő találkozó 1979 őszén Csehszlovákiában kerül sorra.

GÁRDOS György

133 / 1981.