BIOKÉMIA

A MAGYAR BIOKÉMIAI TÁRSASÁG tájékoztatója
III.évf.2.szám 1979 junius

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 JURACSIK János

A TARTALOMBÓL :

I d ő s z e r ü k é r d é s e k

Fluorescencia mérések és thiobarbitursav-reakció jelentősége az érrendszeri megbetegedések vizsgálatában.

+

L á t o g a t á s biokémiai kutatóhelyeken

Az Eötvös Lóránd Tudományegyetem Biokémiai tanszéke
A József Attila Tudományegyetem Biológiai Izotóp Laboratoriuma

+

U j m ó d s z e r e k

Immunologia és enzimológia "házassága" - az ELISA módszer

+

I p a r i b i o k é m i a

Az ipari biokémia multja, jelene és jövője a Kőbányai Gyógyszerárugyárban

+

H i r e k és e s e m é n y e k

+

E szám szerzői :

BANGA Ilona, a biológiai tudományok doktora
BIRÓ Endre, egy.tanár, a biol.tud.doktora, ELTE TTK
DIVALD András, tud.munkatárs, Gyógyszerkutató Intézet
MATKOVICS Béla egy.docens, JATE Biol.Izotóp Laboratoriuma
MOLNÁR János egy.tanár, SZOTE Biológiai Intézet
ROSDY Béla, kutatási csoportvezető,Kőbányai Gyógyszerárugyár
STAUB Mária, egy.adjunktus,SOTE I.sz.Kémiai-Biokémiai Intézet
VARRÓ Rudolf, müszaki fejl.laborvezető, HUMAN Oltóanyagterm.Kut.Int.

IDŐSZERŰ KÉRDÉSEK

Fluoreszcencia mérések és thiobarbitursav-reakcio jelentősége az érrendszeri megbetegedések vizsgálatában

Banga Ilona

Az érfal elemeinek spektrofluorimetriás vizsgálatát a legutobbi időkig csak teoretikus fontosságunak vélték. Az aortafal egyik scleroproteinje, az elasztin jellegzetes fluoreszcenciával rendelkezik /1,2/, amelynek Loomeijer /3/ szerint Szent-Györgyi /4/ felfogásából kiindulva, az energia átvitelben és igy közvetve az anyagcsere folyamatokban is szerepe lehet. Az érrendszeri megbetegedésekben, közelebbről az atherosclerosisban a fluoreszcencia vizsgálatok akkor kezdtek az érdeklődés előterébe kerülni, amikor kimutattuk /5/, hogy az arteriosclerotikus aorták elasztolizátumaiban a specifikus fluoreszcencia többszöröse a fiatal, egészséges emberekben találtakénál. Már akkor rámutattunk arra, hogy kétféle fluoreszkáló anyagot lehet találni az atherosclerotikus aorták elasztolizátumaiban: az egyik vizben oldódik, a másik pedig csak kloroform-metanol elegyében. Később sikerült ez utobbit az atherosclerotikus aortákból izolálni és gélszüréssel eléggé tisztán előállitani. Ezt neveztük atherofluoreszcens komponensnek / AFC/, mivel mennyisége az atherosclerotikus aortákban 3-4-szerese volt annak, amit egészséges aortákban találni lehet /6,7,8/. Az AFC mennyisége emelkedik mind a korral, mind az atherosclerosis sulyosságával.

Több mint száz aorta spektrofluorimetriás vizsgálata alapján, azt a következtetést vontuk le, hogy az atherosclerosis kezdeti fázisában- a WHO nomenklaturája alapján, 20-25%-os atherosclerosisnál - az AFC hirtelen emelkedik, majd a menynyisége változatlan marad az 50-75%-os atherosclerosis szintjén és a kórfolyamat legsulyosabb fázisában ismét nő. Mivel vizsgálataink kiterjedtek /5,6/ az atherosclerotikus kadaverek arteria carotisaiban a rugalmasság vizsgálatára is, szoros összefüggést találtunk a rugalmasság hirtelen csökkenése,

amely 20-25%-os atherosclerosisnál bekövetkezik és a fluoreszcencia intenzitásának hirtelen emelkedése között. Feltételezhető, hogy az atherosclerosis kezdeti stádiumában éppen az AFC megszaporodása okozza az érfal rugalmasságának csökkenését is. Az AFC analizise azt mutatta, hogy lipidet és fehérjét, továbbá mukopoliszaharidokat és Ca^{++}-t tartalmazó komplexről van szó, amely szudanofil és Schiff-pozitiv.

Mivel az AFC-t az atherosclerotikus kadaverek aorta elasztolizátumaiból izoláltuk, felmerült a kérdés, hogy vajon olyan lipoprotein-komplexről van-e szó, mely már lipid oldószerekkel is kioldható az aortából, vagy pedig az AFC erős kötésekkel kötődik az elasztinhoz és csak az elasztázzal való emésztés során válik szabaddá /9/?

Atherosclerotikus aorták plakkjait elasztolizis előtt és után különböző apoláros oldószerekkel vontuk ki és megállapitottuk, hogy habár a plakkokból a száraz anyag 25-30%-a oldódik lipid oldószerekben, ebben az összes fluoreszkáló anyag A:F=350:405 tipusu fluoreszcenciájának csak a 13%-a van jelen. Az A:F=380:450 tipusu fluoreszcenciának pedig a 18%-a található az apoláros oldószerekben.[++] A maradék fluoreszcencia abban az elasztin tartalmu komplexben volt, amelyet csak elasztázzal lehetett oldani. A zsirtalanitott plakkanyagnak csak a 40-50%-a oldódott elasztáz kezelés hatására és ennek is csak a fele volt elasztin / tisztitott elasztin fehérjére készitett Folin kalibrációs-görbén leolvasva /. Ennek alapján az atherosclerotikus plakkok 30%-ban lipidből, 15%-ban elasztinból és 15%-ban egy eddig nem definiált fehérje természetü anyagból állnak, mely utóbbi oldatba vihető elasztázzal. A fennmaradó rész enzimatikusan oldhatatlan. A nem definiált fehérje tartalmazta az AFC-t és ennek a specifikus fluoreszcenciája 2-3-szor volt intenzivebb az elasztinénál. Ez a komplex anyag thiobarbitursavval sárgás-barna elszine-

---

[++] A = aktiválási hullámhossz, F = emissziós, vagy fluoreszcencia hullámhossz.

ződést adott piros szemcsék egyidejü megjelenésével, amit a bennelévő lipidek peroxidációs termékének, a lipofuscinnak és egyéb ceroid anyagoknak tulajdonitottunk /9/.

Az oxidációs folyamatok és a lipid-peroxidok szerepe az érrendszeri megbetegedésekben

Az elasztin egyik jellegzetes tulajdonsága, hogy a szokásos savas hidrolizis alatt sárgás-barna anyaggá alakul, amelynek spec. fluorescenciája az A:F=380:450 tipusnál a háromszorosára növekszik. Ezzel szemben, mint azt Thornhill/10/ is kimutatta, ha a savas hidrolizist redukáló körülmények között, ónklorid /$SnCl_2$/ jelenlétében végzik, ugy nem képződik a magas fluoreszcencia intenzitást mutató anyag. Ebből következik, hogy ez a termék az elasztin oxidációja révén jön létre. Thornhill /10/ megfigyelését az emberi és állati aortákból, valamint a marha ligamentum nuchae-jából izolált és tisztitott elasztinok elasztolizátumai eseteiben megerősitettük /11/. Ugyanis, ha az elasztolizátumokat HCl-val többször bepároljuk, ugy az oldat barna szinü lesz és a fluoreszcencia a kiindulásinak a háromszorosára növekszik, ami $SnCl_2$ jelenlétében nem következik be. További többszöri sósavas bepárlás után pedig az anyag egy része oldhatatlanná válik. Az autooxidáció alatt nézetünk szerint előbb lipofuscin-szerü anyag keletkezik, ami fluoreszkál és thiobarbitursavval fentebb ismertetett szinreakciót ad. További oxidálódás során ez oldhatatlan komplexé alakul.

Ismeretes az irodalomból, hogy a zsirok, de főleg a telitetlen zsirsavak peroxidációja következtében reaktiv aldehidek, főleg malondialdehid keletkeznek, amelyek aminosavakkal és peptidekkel reagálva fluoreszkáló lipofuscin-szerü pigmenteket hoznak létre /12,13,14/. Ezek kárositják a szöveteket, és megváltoztatják pl. a membránok permeábilitását /15/, labilizálják a lizoszomákat /16/, továbbá reakcióba lépnek a mitokondriumokkal /17/.

A következő kérdés tehát az volt, hogy vajon atherosclerosisban az aortákban és atheromás plakkokban talált AFC előfordul-e más szövetekben is, vagyis a lipofuscin-szerü anyag megjelenése általános jelenség-e az érrendszeri megbetegedésekben? Különböző sulyosságu atherosclerosisban elhunyt kadaverek discus intervertebrális annulus fibrosus-ának és nucleus pulposus-ának vizsgálata /18/ azt mutatta, hogy ezekben a kloroform-metanolban oldodó apoláros peptideket tartalmazó kivonatokban, mind az AFC-re jellemző fluoreszcencia tipus, mind pedig a lipofuscin-szerü anyag az atherosclerosis sulyosságával arányosan emelkedik. Ez azt jelenti, hogy az érrendszeri megbetegedésekben a scleroproteinekhez kötött fluoreszkáló anyag megjelenik az elasztinon kivül a strukturális glikoproteinben is /12/, továbbá a thiobarbitursavval pozitiv reakciót adó lipofuscin-szerü anyagok általánosan felhalmozódnak a kötőszövetben.

Mivel az AFC lipoprotein természetü anyag, amelyet az elasztinból elasztáz emésztéssel, mint kloroform-metanol oldodó peptidet lehet izolálni, felmerült a kérdés, hogy vajon a szérum lipid frakcióiban megtalálható-e? A kisérletek pozitiv eredménnyel jártak /19/, mivel mind a nativ szérumban, mind az izolált összlipid frakcióban megtalálható az AFC-re jellemző fluoreszcencia. Mig a fiatal embereknél csak kis mértékben volt jelen, addig idős embereknél szignifikánsan magasabb volt a mért fluoreszkáló anyag. Tárolás során az autooxidáció következtében nő az intenzitása. A szérumokból izolált összlipid frakció thiobarbitursavval sárgás alapon piros elszineződést mutatott és ez a reakció az idős hyperlipémiás embereknél volt a legerősebb /19/.

A hyperlipémia, mint rizikófaktor nagy szerepet játszik az atherosclerosis előidézésében. Feltételezhető volt, hogy az atherosclerotikus plakkokban kimutatható AFC előanyaga már valamelyik lipoprotein frakcióban megjelenik és az autooxidáció során károsító hatást fejt ki a szövetekre és sejtekre.

Érdekesnek látszott megvizsgálni, hogy a szérum melyik lipoprotein frakciójában halmozódik fel a fluoreszkáló lipofuscin-szerű anyag. Ehhez a vizsgálathoz nem volt elégséges a thiobarbitursavval kapott színreakció szemikvantitativ megitélése, hanem kvantitativ módszerre volt szükség. Az irodalomban leirt módszerek bonyolultak és széria vizsgálatokra alkalmatlanok voltak.

Már a különböző scleroproteinek vizsgálatánál /11/ és a sclerotikus plakkoknál /9/ kidolgoztunk egy, a lipidek peroxidációja során keletkezett malondialdehid mérésén alapuló gyors módszert. Óraüvegen 3-5 mg vizsgálandó anyagot 1 ml-ben oldva, 0.1 ml telitett thiobarbitursav /TBS/ és 0.1ml 0.1 N HCl jelenlétében elektromos lapon 2.5-3 perc alatt bepároltunk. Pozitiv reakció esetében narancsszinü alapon piros pontokat kaptunk. A kvantitativ módszernél a kapott szines anyagot, a lipid oldószerben oldódóknál kloroform-metanolban oldottuk, de a későbbiek során izolált frakcióknál sok esetben oldhatalan termékkel álltunk szembe. Gutteridge /20,21/ megfigyelései alapján sikerült a TBS-al kapott reakciós terméket 28%-os forró triklorecetsavban oldani. Ebben az oldatban, mely 24^{h} alatt tisztult fel a piros szin malondialdehidnek felel meg, az abszorpciós maximuma pedig 530 nm-nél van. Az alább ismertetendő kisérleteink során az 530 nm-nél kapott abszorpciós maximumon kivül egy 450 nm-nél abszorbeáló sárgás-barna anyagot is találtunk, amelyet az irodalmi adatok alapján /14/ a malondialdehid aminosavakkal és peptidekkel képzett komplexének tartunk.

Hyperlipémiás idős emberek izolált lipoprotein frakcióinak vizsgálata

További kisérleteink során 10 fiatal egészséges, továbbá 15 idős / 65 éven felöli / és 15 idős hyperlipémiás egyén szérumából izolált beta-lipoprotein /beta-LP/ és alfa-lipoprotein / alfa-LP/ vizsgálatát végeztük el. A beta-LP-t

amely tartalmazta az angol nomenklatura szerint a VLDL /very low density lipoprotein/ és az LDL /low density lipoprotein/ frakciót Stokes és mtsai módszerével /23/ izoláltuk. Az alfa-lipoproteint, HDL /high density lipoprotein/ Burstein és mtsai /24/ módszerével nyertük. Ezenkivül egy általunk kidolgozott módszerrel az alfa-lipoproteint szétválasztottuk lipid és fehérje komponenseire /22/.Ezekben a frakciókban mértük meg a fluoreszcenciát és a fent leirt módszerrel határoztuk meg a malondialdehidet 530 nm-n mérve, továbbá a 450 nm-nél maximális abszorbciót mutató anyagot is.

A beta-LP spec. fluoreszcenciája a fiatal kontrolhoz viszonyitva az időseknél nem mutatott szignifikáns emelkedést. De az alfa-LP lipid frakciójának spec. fluoreszcenciája az A:F 380:450 tipusnál szignifikáns emelkedést mutatott a fiatalokéhoz képest. Ebben a frakcióban autooxidáció hatására tovább emelkedett a spec. fluoreszcencia.

A TBS reakció során kapott malondialdehid /MDA/ érték, amelyet MDA-val készitett kalibrációs görbén olvastunk le, az idős emberek beta-LP-ben mérsékelten, az idős hyperlipémiásoknál szignifikánsan emelkedett. Az alfa-LP esetében a szignifikáns emelkedés már az idős embereknél is kimutatható volt és a hyperlipémiásoknál, az idős nem hyperlipémiásokéhoz viszonyitva is szignifikánsan nagyobb volt.

Az alfa-LP fehérje komponense oldodott metilalkoholban. Ezt a frakciót III. proteinnek neveztük, mivel a szérum lipoproteinek izolálása során az I. protein frakció volt az, amit az összlipidek izolálása során nyertünk, a II. protein frakció volt, ami 2:1 kloroform-metanollal még oldodott, de tiszta kloroformban már nem. Ez a III. protein frakció volt az, amelyet beta-LP mentes szérumból, mint kloroformban nem, de metanolban oldodó fehérjét izolálni lehet. Idős embereknél ez a frakció a TBS reakció során, mint sárgás-barna anyag 450 nm-nél szignifikánsan nagyobb abszorbciós maximumot mutatott, mint a fiatalokból izolált frakció, az idős hyperlipémiásoknál pedig ez a háromszorosára növekedett. Ennek

a tulajdonságai voltak leginkább hasonlók az atherosclerotikus aortákból és sclerotikus plakkokból izolált AFC-hez. Sósavval történő bepárlások során mindig nagyobb mértékben alakult át barnás-fekete anyaggá, amely nem oldódott sem vizben, sem hig savakban. Ezen kisérletek alapján feltételezhető, hogy idős hyperlipémiás emberekben a beta-LP-ben található MDA, de főleg az alfa-LP-ben kimutatható és TBS-al sárgás-barna szineződéssel reagáló termék, előanyagai lehetnek már a szérumban, de a sclerotikus plakkokban is megjelenő oldhatatlan, lipidet és Ca^{++}-t tartalmazó anyagnak.

Amikor ezt a munkát /22/ lezártuk, akkor jelent meg egy japán szerző K. Satoh közleménye /25/, aki a "Hirosaki Egyetem Cerebrovascularis Betegségek Intézet"-éből közölte, hogy a "szérum lipid peroxid"-ot ugyancsak thiobarbitursavval határozta meg és azt malondialdehiddel felvett görbe alapján értékelte. Időseknél az általa kapott értékek is szignifikánsan magasabbak a normál fiatalokéhoz viszonyitva. De ezenkivül 80 esetben infarktuson átesett egyéneken és 30 esetben cerebrovascularis megbetegedésnél talált szignifikánsan magasabb értékeket. Hangsulyozza a reakció jelentőségét az érrendszeri megbetegedéseknél. Satoh /25/ a szérum triklorecetsavval kicsapott fehérje frakcióban vizsgálta a TBS reakció pozitivitását és nem különitette el az egyes szérum lipoprotein frakcióit egymástól, mint ahogy mi tettük ezt munkánk /22/ során, mégis érdekes, hogy ebben a kevésbé tiszta és aránylag kevés lipidet tartalmazó frakcióban is ki tudta mutatni a szignifikáns különbséget az atherosclerotikus egyéneknél.

Atheromás plakkok keletkezésének elmélete

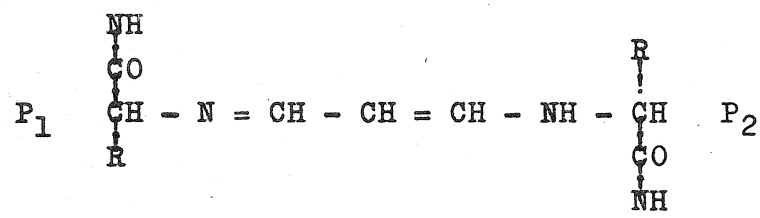
Elképzelésünk szerint, amelyek az eddigi vizsgálatokkal is összhangban vannak, az oldhatatlan lipid és Ca^{++} tartalmu atheromás plakkok képződése a következőképpen jön létre:

Öregkorban, főleg hyperlipémiában, de egyéb rizikófaktorok hatására is, erősen felszaporodnak a peroxidált lipidek, köztük a reaktiv aldehidek és a malondialdehid, hasonlóan a Chio és Tappel /12,13,14/ által igazolt feltételezésekhez. Ezeknek károsító hatása van az érfal elasztinjára, amelyet igy a jelenlévő szöveti elasztázok /26/ könnyen megbontanak. Ezen enzimek hatására az integer elasztinban lévő, keresztkötéseket képző aminosavak /desmosin, izodesmosin, lizinonorleucin/ lehasadnak /22/ és lizin, továbbá allizin oldalláncokat tartalmazó peptidek válnak szabaddá. A desmosinok helyét abnormális keresztkötések foglalják el, amelyek a malondialdehid és az elasztin lizin és allizin oldalláncai közötti reakciók során keletkeznek.

Az ép elasztinban Partridge /27/ szerint négy peptidláncot Gray és mtsai /28/ modelljében két peptidláncot kötnek össze a desmosinok. A mi teoriánk szerint két peptidlánc között alakul ki az az abnormális keresztkötés, amely

lizin + malondialdehid + allizin

reakciója során két molekula viz kilépésével jöhet létre:



Ezek fluoreszkáló peptidek, amelyeknek a fluoreszcencia maximuma 450 mu körül van. A keresztkötésben lévő két kettőskötés révén autooxidáció és polimerizálódás során többféle polimer keletkezhet, amelyek TBS-al barna szinnel reagálnak /20/. Az atherosclerotikus aortákban és sclerotikus atheromákban található lipofuscin-szerü anyagok /9/, továbbá a patologusok által hyalinnak nevezett fehérje és valószinüleg a ceroid is, mind az abnormális keresztkötéseket tartalmazó elasztinból keletkeznének ennek az elméletnek az értelmében.

I r o d a l o m

1/ Loomeijer, F.J.: Nature 182 182 /1958/
2/ Kärkelä, A.,E. Kulonen: Acta Chem. Scand. 13 814 /1959/
3/ Loomeijer, F.J.: Atheroscler Res. 1 62 /1961/
4/ Szent-Györgyi, A.: Bioenergetics Acad. Press Inc. New York /1957/
5/ Banga, I.: Structur and Function of Elastin and Collagen Akadémiai Kiadó Budapest 1966
6/ Banga, I.: Acta morph. Acad. Sci. hung. 16 '23 /1966/
7/ Banga, I.: Intern. Symp. Biochem. of the Vascular Wall Fribourg /1968/ Part II. 18-92
8/ Banga, I.: 9th Internat. Cong. Geront. Introductory Lectures 1 115 /1972/
9/ Banga, I., M. Bihari-Varga: Connective Tissue Res. 2 237 /1974/
10/ Thornhill, D.P.: Connective Tissue Res. 1 21 /1972/
11/ Banga, I.: Acta physiol. Acad. Sci. hung. 43 205 /1973/
12/ Chio, K.S., A.L. Tappel: Biochemistry 8 2821 /1969/
13/ Chio, K.S., U. Reiss, B. Fletcher: Science 166 1535 /1969/
14/ Chio, K.S., A.L. Tappel: Biochemistry 8 2827 /1969/
15/ Hauquard, A.: Physiological Revues 48 313 /1968/
16/ Desai, I.D., A.L. Tappel: Biochim. Biophys. Acta 86 277 /1964/
17/ Horton, A.A., L. Packer: J. Geront. 25 199 /1970/
18/ Banga, I.: Atherosclerosis 22 533 /1975/
19/ Banga, I.: akt. geront. 8 569 /1975/
20/ Gutteridge, J.M.C.: Anal. Biochem. 69 518 /1975/
21/ Gutteridge, J.M.C., T.R. Tickner: Anal. Biochem. 91 250 /1978/
22/ Banga, I., É. Lengyel: akt. geront. sajtó alatt
23/ Stokes, R.P., A. Jacobson, K.W. Walton: J. Atheroscler. Res. 7 187 /1967/
24/ Burstein, M., H.R. Scholnick, R. Morfin: J. Lipid Res. 11 583 /1970/
25/ Satoh, K.: Clin. chim. Acta 90 37 /1978/
26/ Robert, B., J.C. Derouette, L. Robert: Comtes Rendus Hebdomadaires des Séances de l'Académie des Sciences /D/ 278 3251 /1974/
27/ Partridge, S.M.: Fed. Proc. 25 1023 /1966/
28/ Gray, W.R., L.B. Sandberg, J.A. Foster: Nature 246 461 /1973/

L Á T O G A T Á S biokémiai kutatóhelyeken

AZ EÖTVÖS LÓRÁND TUDOMÁNYEGYETEM BIOKÉMIAI TANSZÉKE

A Tanszék kerek 25 évvel ezelőtt, 1953-ban alakult. Alapitását a biologus képzés korszerüsitésének igénye indokolta, de a természettudományi karok általában igen szerény körülményei miatt, a hagyományos nagy tanszékekkel (vegyész, fizikus, matematikus, geologus) egyáltalán összevethető jelentőségre csak a 6o-as évek közepe felé fejlődött. Az első 1o évben a tanszék többnyire csak két diplomás oktatóból és némi segédszemélyzetből állt. A tudományos kutatómunka nagyrészt diákkörösök, szakdolgozatosok munkájának felhasználásával folyt. Ennek ellenére a körülményekhez képest sikeres volt, amint azt az 1953-1964 között megjelent 28 közlemény mutatja.

A tanszék diplomás állománya jelenleg a professzorral együtt 1o fő, ebből kettő kutatói álláson (segédkutatói beosztásban). A professzornak doktori , három oktatónak kandidátusi fokozata van, a többieknek (a két legfiatalabb, nem egész egy éves dolgozó segédkutató kivételével) egyetemi doktorátusa.

A mostoha körülmények ellenére a Tanszék jelentős szerepet játszott a mai népes biologus-biokémikus káderállomány kinevelésében. Ezt jól mutatja egy 1977-ben elvégzett számlálás, amely szerint:
A tanszék oktatói közül: aspiranturán kivül kandidátusi fokozatot nyert 3 fő (ebből 2 jelenleg is a Tanszéken van). Egyetemi doktorátust szerzett 9 fő (ebből jelenleg is a Tanszéken van 6 fő).

A Tanszéken szakdolgozati munkájukat végzett hallgatók szinte kivétel nélkül kiemelkedő kutatóhelyek munkatársai, jelenleg három közülük munkahelyén aspiranturán kivül kandidátusi fokozatot nyert.

A Tanszék oktató munkája.

Örvendetes tény, hogy ma a biokémia tantárgy központi szerepe minden biologiai irányu képzésben teljes elismerést élvez. Ugyanakkor ez azt jelenti, hogy a végre megfelelő oktató létszámra vergődött Tanszéknek az oktatási feladatai - a kutató munkát veszélyeztető mértékben - megnövekedtek. Jelenleg a Biokémiai Tanszék a következő képzések alapozó biokémia oktatását látja el:

Biologus,
Biologia-Kémia és
Biologia-Földrajz tanár szakok
Biologus-mérnök képzés (a Budapesti Müszaki Egyetem és TTK közös képzése)
Fizikusok biofizikai szakágazata,
Vegyészek gyógyszervegyész szakágazata

E sokféle képzés számára legalább háromféle , esetleg négyféle főkollégiumot kell tartanunk (ez még kialakulóban van), de mindegyikhez szükségszerüen külön-külön gyakorlat tartozik.

Sokoldalu oktató munkánkat jól megalapozza az 1977-ben megjelent (1978-ban változatlanul lehuzott) két kötetes, közel 9oo oldalas jegyzet. Ez a jegyzet igen rövid idő alatt, igazi kollektiv munkával készült. A Tanszék minden dolgozója (a tehnikai munkálatokban a laboránsok is) résztvett készitésében. A jegyzet sikere - keresettségét tekintve - rendkivülinek mondható, de ezt jelentős részben annak tulajdonitjuk, hogy jelenleg nincs magyar nyelvü modern biokémiai anyag. Mi magunk épen oktatási gyakorlatunk során jól látjuk fogyatékosságait. Ezek - a számos tehnikai hiba, elirás mellett (amelyeket a készülő harmadik levonatban kijavitottunk), egyrészt didaktikaiak, másrészt abból adódnak, hogy a biologiai információ-feldolgozás biokémiája jelenleg olyan szédületes iramban fejlődik, hogy a jegyzet megfelelő fejezetei már megjelenésükkor elavultak voltak.

A jegyzet javitásán, modernizálásán,-a tanitási gyakorlatunk során nyert tapasztalatok alapján-folyamatosan dolgozunk. Ezért ezuton is kérünk minden biokémikus kollegát, hogy bármilyen kritizálni való momentumot - géphibáktól a téves beállitásig, szerkezeti aránytalanságig , tematikai hiányosságig terjedve - felfedeznek, ne legyenek restek ezt irásban vagy szóban velünk tudatni.

Tudományos munkánk.

(A zárójelbe tett számok az irodalom jegyzékre vonatkoznak.)

Tudományos munkánk a magyar izombiokémiai hagyományok nyomán - a Tanszék létesitése óta - az izom mio - fibrilláris fehérjeinek vizsgálata területén mozog. Jelenleg elfogadott tudományos tervünk, (amely a bioreguláció OTTKT részét képezi) összefoglaló cime:
" A miofibrilláris fehérjék és nem-izom analógjaik."
E keretszerü cim alatt ma meglehetősen szerteágazó kutatások folynak a Tanszéken:

1. A miozin proteolitikus szubstrukturája.
2. A sziv-miozinok kutatása.
3. Az aktin szerkezete és funkciója.
4. A sima izom, közelebbről uterus kontrakciójának regulációja.
5. A nem-izom aktomiozin tipusu fehérjék funkciója.

A 2.4. és 5. sz. témákban a kutatás csak az utóbbi két-három évben indult be.

A legrégebben kutatott téma a miozin proteolitikus szubstrukturája . A nagyon nagy miozin molekula vizsgálata limitált proteolizissel,a meromiozinok felfedezésével kezdődött 1953-ban. Ebbe a kutatási irányba 1963-ban kapcsolódtunk be. A kezdeti kiegészitő jellegü eredmények után az első, lényegesen uj eredményt 1968-ban értük el, amikor a miozin helikális rudjából származó light meromiozin (LMM) három uj, addig nem ismert szubfragmentjét fedeztük fel , melyek a helikális nyél jól definiált kisebb darabjait képviselik. (4) A továbbiakban ennél is termékenyebbnek

bizonyult az a megállapitásunk, hogy ellentétben az irodalomban elfogadott nézettel, a meromiozinok nem állnak kis (5ooo-1oooo Dalton) peptidekből u.n. protomiozinokból. Kimutattuk, hogy a protomiozinok mütermékek, nincsenek jelen az eredeti fragmentumokban. (7) A meromiozinok készitéséből visszamaradt tripszin-tripszin inhibitor szennyezés a "protomiozinok" kimutatásánál alkalmazott urea hatására disszociál s a protomiozinok az ureával való denaturálás után, tripszin hatására keletkeznek. Ha proteolizist elkerülő körülmények között, SDS-szel disszociáltatjuk a meromiozinokat alkotó peptidláncaikra, nem a protomiozinokra,hanem csak kevésszámu és jól definiált molekulasulyu peptid darabra disszociál. Ez más szóval azt jelenti,hogy a meromiozinokban a miozin nehéz láncai közel intakt állapotban vannak jelen: a heavy meromyosinban (HMM) mindössze négy helyen, az LMM-ban mindössze három övezetben lehet proteolitikus beszabdalás. (31)/A feltételes mód annak szól, hogy a lehetséges sérülések megléte vagy hiánya az egyes molekulákban a proteolizis idejétől függ./

A protomiozinok mütermék voltának, a tripszines fragmentálás ilyen nagyfoku limitáltságának felismerése, lehetővé tette a nehéz lánc "anatomiájának " kidolgozását. (12) Ma ezen a vonalon definitiv eredmények kezdenek kialakulni.Igy pl. a nehéz lánc HMM - ra eső szakaszának 9 határozott egységes N-terminálissal rendelkező (31) darabját definiáltuk. Ezek keletkezési sorrendjét,genealógiáját az emésztés során valamint a nehéz láncban való sorrendjüket egyértelmüen definiáltuk. (14, 31.) Affinitás jelöléssel meghatároztuk , hogy melyik peptid szakasz van az enzimatikus centrumba bekötött ATP közvetlen közelében, (32) hogy melyik szakaszban található az enzimaktivitásban szerepet játszó kitüntetett reaktivitásu két SH csoport. (28) Folyamatban van az aktinkötésben közvetlenül szerepet játszó peptidszakaszok és a könnyü láncok kötésében szerepet játszó peptid-szakaszok megkeresése keresztkötési kisérletekkel.

A fentiekhez hasonló értelemben vett "anatomiai" vizsgálatok a miozin helikális nyélre vonatkozólag is elkezdődtek. (33)

A helikális részből nyerhető, általunk leirt uj fragmentumok vizsgálata tette lehetővé a nehéz lánc (a helikális nyél végén elhelyezkedő) C-terminálisának a helyes meghatározását. (26)

Ezeknek a "molekuláris anatomiai" vizsgálatoknak számos érdekes perspektivája van:

Több nagy laboratóriumban folyik a miozin nehéz láncának a szekvenálása. A mi kis (2oooo-15o.ooo Dalton) fragmentumainknak nehány N-terminális aminosava könnyen meghatározható "kisipari" módszerekkel. Ez a jelenleg javában folyó munka továbbá a kis fragmentumok sorrendjének egyértelmü megállapitása a szekvenálás előrehaladásával, jelentősen előre fogja vinni a teljes szekvencia összeállitását.

Egy további perspektiva funkcionális irányu : tervezzük a fragmentumok elleni antitest készitését. Ezek felhasználásával meglehetne határozni egyes peptidszakaszoknak a különböző funkciókban (ATP-áz aktivitás, munkavégzés, aktin-kötés, a miozin szerveződése) játszott szerepét.

Ennek a kutatási iránynak a beérlelésében nagy szerepet játszott a Boston Biomedical Research Institutetal, J. Gergely csoportjával való együttmüködésünk, közelebbről Bálint Miklós 1972 évi tanulmányutja Bostonba (12,14) de ezek a munkák azóta is szoros kooperációban folynak.

2. A szivizom miozinnal kapcsolatos vizsgálatok Fábián Ferenc 1977-ben, Davis-ben (California) tett tanulmányutjához füződnek. A Wikman-Coffelt laboratóriumában végzett munkák célja a sziv miozin könnyü láncoknak , az ATP-áz aktivitásban és a Ca kötésben játszott szerepüknek a mélyebb megismerése volt. A miozinok strukturális heterogeneitására vonatkozó ismereteinket annak a kimutatásával bővitették e munkák,hogy a sziv pitvar izmában más (könnyü láncaiban eltérő)miozin izozim található. (21) Megállapitották, hogy a miozin könnyü láncok jelentős része eltávolitható ATP jelenlétében, alacsony fehérje koncentráció mellett történő inkubálással. Ilyenkor a miozin nem denaturálódik és a könnyü láncok jelentős hányadának el - vesztése ellenére az ATP-áz aktivitás gyakorlatilag nem

változik. (27) Ezekből az alapvetően uj, de igy még további alátámasztást igénylő kisérletekből ugy látszik, hogy a miozin könnyü láncok csak a nativ térszerkezet fenntartásában esszenciálisak, de nem nélkülözhetetlenek magában az enzimatikus folyamatban. Kimutatták továbbá, az LC-2 könnyü lánc szerepét a Ca-kötésben. Ennek eltávolitásával korrelációban csökken a nagy affinitásu Ca-kötő-helyek száma.)23,27)

3. Az aktin szerkezete és funkciója. Az aktin kutatása alapitása óta folyamatosan témája volt a Tanszéknek. Eredményeinkből csak a jelentősebb, az irodalomban rendszeresen idézett munkákat, továbbá a legujabb, megjelenés alatt álló vagy előkészületben lévő munkákat emlitjük.

Az aktin három a polimerizációhoz esszenciális aminosav gyöke közül az egyiket a 4o his-t Tanszékünkön mutattuk ki. (1) Ennek a munkának előzménye az azóta elterjedten alkalmazott specifikus his reagenseknek, a dietilpirokarbonátnak a Tanszékünkön történt bevezetése. (2)

Hegyi György egy éves tanulmányutja alatt , a Brookhaven National Laboratory-ban (USA) Elzinga osztályán végzett munkái során sikeresen elvégezte az aktin ATP kötő centrumának affinitás jelölését. A jelölt peptid(ek) sikeres izolálása megtörtént, szekvenálásuk és a szekvencián belüli helyük megállapitása folyamatban van.

A SZUTA Pusctchinoi fehérjekutató intézetével folyó kooperációban végzett kisérleteink szerint, ellentétben az irodalomban általánosan elfogadott nézettel , az aktin polimerizációját nem kiséri a polipeptid váz konformációjának kimutatható változása. Ezek az IR differencia spektrum és nagy pontosságu CD méréseken alapuló eredmények meggyőzőbbek mint az irodalomban elfogadott , sok értelmezési nehézséggel terhelt ultraibolya differencia spektrumra alapozott nézetek. (3)

Az aktin polipeptid vázának nagy konformációs stabilitására lehet következtetni egy másik,a poshtchinoi laboratóriummal közösen végzett kisérleti sorozatból(3o) amely az aktinnak alkaliföldfém kloridokkal való reverzibilis depolimerizációját vizsgálta. Ugyanebből a munkából

az is leszürhető, hogy az aktin polimerizációban az apoláros kölcsönhatások alárendelt szerepet játszanak.

4. A sima izom regulációjának a kérdése az irodalomban tisztázódóban van, azonban lényeges funkcionális különbségek várhatók a különféle funkcióju sima izom féleségek között. Az uterus izom off-on regulációját elsősorban a prosztaglandinok hatásmechanizmusa szempontjából kezdtük tanulmányozni. Ez a téma biztató előkisérletek stádiumában van.

5. Az aktomiozin tipusu citoszkeletális fehérjék vizsgálata uj keletü téma a Tanszéken. Kidolgoztunk egy egyszerü és kényelmes eljárást aktin előállitására thymus szövetből.(29) Ennek az aktinnak a karakterizálása közben a citoszkeletális aktinok egyik alap problémája szempontjából érdekes adatokat kaptunk. Az eljárásunkkal nyert aktin nem polimerizál a szokásos körülmények között , noha kétségtelenül nativ. Ezt teljes mértékü DN-áz inhibitoraktivitása, valamint az a körülmény mutatja, hogy Heavy meromiozin hatására könnyen felpolimerizál. Mint ismeretes in vivo a celluláris aktinok jelentős hányada, az izom aktinnal ellentétben, monomér állapotban van. Ennek kielégitő magyarázata mindeddig nincs. A thymus aktin különös (de nem példa nélkül álló!) ilyen viselkedésének okát szeretnénk további kisérleteinkkel felderiteni, remélve, hogy ez fényt vethet a celluláris aktinok in vivo állapotával kapcsolatos fenntebb emlitett megoldatlan problémára.

A celluláris kontraktilis fehérjék témakörében tervezett munkák része az az egyszerü uj eljárás, amit vázizom alfa-aktinin előállitására kidolgoztunk.[34] Az alfa-aktinin segtiségével, amely az aktint igen specifikusan kicsapja szolubilizált membrán preparátumokból szándékozunk aktint izolálni, a hozzája kötődő receptor fehérjékkel együtt. Az ELTE Immunológiai Tanszékével megindult kooperációban elsősorban a felületi immun receptorok jobb megismerése irányában folynak ezek a kisérletek.

Az ELTE Biokémiai Tanszékének publikációi

/A jegyzék a Tanszék jelenlegi munkatársainak közleményeit 1972-től kezdve akkor is feltünteti, ha a beszámolóban nem történt hivatkozás rájuk. Kongresszusi előadások csak abban az esetben szerepelnek, ha közlemény formájában még nem jelentek meg./

1. Mühlrad A.,Hegyi Gy.,Tóth G. : Effect of diethylpyrocarbonate on proteins. I. Reaction of diethylpyrocarbonate with amino acids. Acta Biochim.Biophys.Acad.Sci. Hung. 2 /1967/ 19.

2. Hegyi Gy.,Premecz G.,Sain B.,Mühlrad A. : Selectiv carbethoxilation of the histidine residues of actin by diethylpyrocarbonate. Eur.J.Biochem. 44 /1974/ 7.

3. G.Hegyi and S.Yu.Venyaminov : Absence of fundamental changes of the actin secondary structure at D-F transition. Proc. of the 6th Meet.Eur.Muscle Club.1977.Saclay.

4. Bálint M.,Szilágyi L.,Fekete Gy.,Blazsó M.,Biró N.A.: Fragmentation of light meromyosin by trypsin. J.Mol.Biol. 37 /1968/ 317.

5. Szilágyi L.,Bálint M.,Biró N.A. : Specific reassociation of the polypeptide subunit chains of helical myosin fragments. FEBS Letters 21 /1972/ 149.

6. Biró N.A.,Szilágyi L.,Bálint M.: Studies on the helical segment of the myosin molecule. Cold Spring Harbour Symposion 37 /1972/ 55.

7. Bálint M.,Schaefer A.,Biró N.A.,Menczel L.,Fejes E. : Characterization of the helical fragments derived from heavy meromyosin. Physiol.Chem.and Phys.4/1972/88.

8. Bálint M.,Menczel L.,Fejes E.,Szilágyi L.: Digestion of myosin by dissolved papain. Acta Biochim.Biophys.Acad.Sci. Hung. 7 /1972/ 215.

9. Kurennoy I.,Bálint M.,Szilágyi L. : Proteolytic fragmentation of HMM in the presence and absence of ATP. Abstr. 9th FEBS Meeting,Budapest.1974.

10. N.Garamvölgyi, K.Váczy, N.A.Biró : Microscopic observations on the interaction of heavy meromyosin-S-1 and actin in myofibrils. Acta Biochim.Biophys.Acad.Sci.Hung. 10 /1975/ 267.

11. A.Faragó,T.Romhányi,F.Antoni,A.Takáts,F.Fábián : The phosphorylated site of calf thymus F2b histone by the cyclic AMP-dependent protein kinase. Nature 254 /1975/ 88.

12. M.Bálint, F.A.Sréter, J.Gergely : Fragmentation of myosin by papain - Studies on myosin from adult fast and slow skeletal and cardiac and embryonic muscle. Arch.Biochem.Biophys. 168 /1975/ 557.

13. L.Szilágyi, I.Kurennoy, M.Bálint, N.A.Biró : Influence of ions and of ATP on the conformation of myosin - proteolytic studies. FEBS Symposia 31 /1975/ 47.

14. M.Bálint, F.A.Sréter, I.Wolf, B.Nagy and J.Gergely : The structure of heavy meromyosin. The effect of Ca

24. N.S.Panteleeva, N.A.Biró, E.A.Karandasov, F.Fábián, I.E. Krasovskaya, N.V.Kuleva, E.G.Skortsevich : ^{18}O-exchange catalysed by myosin, heavy meromyosin, heavy-meromyosin subfragment-1 and their complexes with actin. Acta Biochim.Biophys.Acad.Sci.Hung. 12 /1977/ 37.

25. L.Szilágyi, M.Bálint, E.Vándor, F.Jólesz and F.A.Sréter : The role of DTNB light chain on the Ca induced conformational changes of rabbit and human myosin molecules. Abstr.12th FEBS Meeting, Dresden. 1978.

26. F.Fábián, L.Szilágyi : Isolation of the C-terminal peptides of rabbit skeletal myosin. Acta Biochim.Biophys. Acad.Sci.Hung. 13 /1978/ 317.

27. Higuchi M., Fábián F., Wnadzilak T., Mason D.T., Wikman-Coffelt: Dissociation of light chains from cardiac myosin. Eur.J.Biochem. 92 /1978/ 317.

28. M.Bálint, I.Wolf., F.A.Sréter, J.Gergely : Localization of the functional SH groups in the head portion of the myosin molecule. Arch.Biochem.Biophys. 190 /1978/793.

29. Ajtai K., Dankó S., Biró E.N.A.: Isolation and characterization of thymus actin. Acta Biochim.Biophys.Acad. Sci.Hung. /Közlés alatt/

30. E.N.A.Biró and S.Yu.Venyaminov : Depolymerisation of actin in concentrated solutions of bivalent metal chlorides. Acta Biochim.Biophys.Acad.Sci.Hung. /Közlés alatt/.

31. Moócz G., Szilágyi L., Sréter F., Biró E.és Bálint M.: A nehéz meromiozin szubmolekuláris szerkezetének további jellemzése. / Cikk előkészületben, előadás bejelentve a Magyar Biokémiai Társaság 1979.évi kongresszusára. /

32. Szilágyi L., Bálint M., Gergely J. and Sréter F.: Photo - affinity labelling of HMM by an azido-ATP reagent. /Előkészületben/.

33. Moócz G., Szilágyi L., Sréter F. and Bálint M.: Nyul és human vázizom miozin helikális szegmenseinek tripszines fragmentálása. /Cikk előkészületben, előadás bejelentve a MBKT 1979.évi kongresszusára./

34. Pintér Katalin, Jancsó Ágnes és Biró Endre : Egyszerü eljárás elektroforetikusan homogén alfa-aktinin előállitására. /Cikk előkészületben; előadás bejelentve a MBKT 1979.évi kongresszusára./

A JÓZSEF ATTILA TUDOMÁNYEGYETEM BIOLÓGIAI IZOTÓP LABORATORIUMA

Kutatócsoportunk korábban a kémiai és biokémiai /enzimes/ hidroxilezés problémáival foglalkozott /1/. Innen tértünk át uj kutatási területünkre, a "peroxid anyagcsere" enzimeinek vizsgálatára. Az enzimek e csoportjába a szuperoxid-dizmutázt - SOD, EC 1.15.1.1 -, a katalázt -K-áz, EC 1.11.1.6- ,a peroxidázt -P-áz, EC 1.11.1.7 -,és a glutathion peroxidázt - GPx, EC 1.11.1.9 - soroljuk, amelyek közül a GPx-re vonatkozó méréseink ma még viszonylag kisszámuak. Kutatásaink ujabban kiterjednek a lipid peroxidáció /LP/ és a citokróm P-450-/c.P-450/ vizsgálatára is.

Kezdetben kiemelten foglalkoztunk a SOD-dal és első közleményeink a SOD aktivitás-mérés kidolgozásáról /adaptálásáról/, továbbá az enzim tisztitásáról és az aktivitás változások összehasonlitásáról számoltak be /2-6/. A téma-érdekességéből kifolyólag hosszabb időn át lekötötte figyelmünket. Később részletes és összehasonlitó vizsgálat tárgyává tettük a többi peroxid anyagcsere enzimet /4,5/. Kisérleteink alapján azt a következtetést vontuk le, hogy a peroxid anyagcsere enzimek közül a SOD /7/ az u.n. "front"enzimek csoportjába tartozik, azok közé az enzimek közé, amelyek különböző külső hatásokra elsőként reagálnak. A peroxidázok ilyen jellegü tulajdonságát már korábban /8/ felismerték. Ez azt jelenti, hogy ezek az enzimek a biológiai védekezés legaktivabb komponensei /9/. A védőhatás önvédelmet is jelent, mert szubsztrátumaik vagy a termék - felszaporodásuk esetén - magukra az enzimekre nézve is toxikusak /10/.

Összefüggést állapitottunk meg a normális emberi placenta SOD és P-áz aktivitása, valamint különböző kóros állapotu placenták enzimeinek aktivitása között. Behatóan tanulmányozzuk a kisérletesen kiváltott, továbbá human diabetesben mutatkozó SOD és más peroxid anyagcsere enzimek változásait /11,12/, nemkülönben peroxid-itatás hatását az enzimekre /13/. Gyakorlati vonatkozásainál fogva is fontosnak tartjuk a paraquat és organofoszfá-

tok hatásainak vizsgálatát a peroxid anyagcsere enzimekre állatkisérletekben. /14/

A közeljövőben a SOD gyakorlati alkalmazásában kivánunk előrehaladni, mivel ezt az enzimet Orgotein^{R} néven humen és állatgyógyászati célra egyaránt forgalomba hozták /15/.

Kislétszámu csoportunk / 4 diplomás 2 segédszemélyzet / oktató és kutatási tevékenysége mellett a társadalmi munkában is folyamatosan és összehangoltan résztvesz.

MATKOVICS Béla

I r o d a l o m :

1. Matkovics B.és Göndös György : Hidroxilezések ferro-aszkorbáttal. Biol.Közl. 15 /1967/ 23.
2. Pham Van Hien, Katalin Kovács és B.Matkovics B.: Properties of enzymes. I. Study of SOD activity change in human placenta of different ages. Enzyme 18/1974/3
3. Pham Van Hien,Katalin Kovács and B.Matkovics : Properties of enzymes. II.Comparative study of SOD activity in rat tissues. Enzyme 19 /1975/ 1.
4. B.Matkovics,R.Novák,Hoang Duc Hanh,L.Szabó, Sz.I.Varga and G.Zalesna : A comparative study of some more important experimental animal peroxide metabolism enzymes.Part VIII/A.Comp.Biochem.Physiol.,56B /1977/ 31.
5. B.Matkovics,R.Novák, Hoang Duc Hanh,L.Szabó and Sz.I.Varga : A comparative study of some more important experimental animal peroxide metabolism enzymes.Part VIII/B.Comp.Biochem.Physiol.,56B /1977/ 397.
6. L.M.Simon,Zs.Fátray,D.E.Jónás and B.Matkovics : Study on peroxide metabolism enzymes during the development of Phaseolus vulgaris. Biochem.Physiol.Pflanzen 166 /1974/ 387.

7. I.Fridovich : Superoxide radical and superoxide dismutase. Accts.Chem.Res. 5 /1972/ 321.

8. B.Haliwell : Superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase : Solutions to the problems of living with oxygen. New Phytol. 73 /1974/ 1075.

9. B.Matkovich : Superoxide and superoxide dismutases.Ed.by A;M. Michelson et al.Acad.Press,London. 1977.

10. E.M.Fielden,P.B.Roberts,R.C.Bray and G.Rotilio : Mechanism and inactivation of superoxide dismutase. Biochem. Soc.Trans. 1 /1973/ 52.

11. Katalin Kovács,D.G.Szőnyi and B.Matkovics : Purification and properties of human placental SOD and total peroxidase activities in normal and pathological cases. Acta Biol.Szeged, 21 /1975/ 99.

12. B.Matkovics, R.Novák,L.Szabó and Sz.I.Varga : The effect of experimentally induced diabetes on the peroxide metabolism enzyme activies of rat organs. Experient., /közlés alatt/.

13. B.Matkovics and R.Novák : The effect of chronic peroxide intake on the peroxide metabolism enzyme activities of rat organs. Experient.,33 /1977/ 1574.

14. B.Matkovics, M.Ember, M.Marik,L.Mindszenty and É.Bolgár : Some new data on molecular mechanism of action organophosphates insecticides. IV.Internat.Congr. of Pesticide Chemistry /IUPAC/,Zürich.Abstracts. 1978.IV-435.

15. S.Carson,E.E.Vogin, W.Huber and T.L.Schulte : Safety tests for Orgotein, an antiinflammatory protein. Toxicol.Appl.Pharmacol.,26 /1973/ 184.

ÚJ MÓDSZEREK

Immunológia és enzimológia "házassága" - az ELISA módszer

A HUMÁN Oltóanyagtermelő és Kutató Intézet a biokémiai analitika egyik, egyre fontosabbá váló határterületén, az immunkémiai módszerek alkalmazásában végez fejlesztő munkát. Az immunkémiai tradició néhai Dr. BACKHAUSZ Richárd nevéhez füződik, aki iskolát teremtő tudományos pályafutása során az immundiffuziós és immunelektroforetikus módszerek elterjesztésével és továbbfejlesztésével végzett uttörő munkát.

Az antigén-antitest reakció részletes megismerése, az antitestek szerkezetének felderitése, az elválasztástechnikai módszerek gyors fejlődése és egyes fehérjemodifikálási eljárások bevezetése képezte alapját az ELISA vizsgálatokhoz alkalmas reagenscsalád kifejlesztésének.

A nagy érzékenységü és specifikus kvantitativ immunológiai módszerek közül a radioimmunoassay /RIA/ terjedt el széles körben. A mind a kutatás, mind a gyakorlat számára fontos eljárás hátránya, hogy kivitelezéséhez speciális felszerelés, különleges előirásoknak elegettevő laboratórium szükséges; a méréshez felhasználandó reagensek egy része csak korlátozott ideig őrzi meg aktivitását. Az évtizedünkben kidolgozott enzim-immunológiai módszerek /EIA - Enzyme immunoassay; ELISA - Enzyme linked immuno sorbent assay; EMIT - Enzyme multiplied immuno test/ ezt a hátrányt igyekeztek kiküszöbölni, az ultraszenzitiv módszerek előnyeinek megtartása mellett. A továbbiakban az ELISA módszer ismertetésére szoritkozom.

Az ELISA eljárás kombinálja az immunreakció specificitását az enzimkimutatás érzékenységével. Indikátor reagensként antigén vagy antitest molekulából és alkalmas enzimből kémiai reakcióval kialakitott konjugátumot használnak. Az ELISA módszerrel minden olyan biológiailag aktiv anyag koncentrációja meghatározható, mely ellen valamilyen állatfajban, megfelelő immunizálási eljárással antitest termelhető. Jelenlegi ismereteink szerint a környezetünkben található anyagok többsége - a kismolekuláju ható-

anyagoktól kezdve a virusokig - viselkedhet antigénként, igy a módszerrel ezen anyagok komplex keverékekben meghatározhatók. Fontos alkalmazási terület a bakteriális, virus ill. parazitafertőzések és autoimmun megbetegedések diagnozisa a megfelelő antigének ellen keletkezett antitestek kimutatása és kvantitativ meghatározása révén. A vizsgálandó anyagok fenti, két csoportra bontása azt tükrözi, hogy az ELISA eljárás az immunreakción alapul, és a két reagáló partner közül vagy az antitest, vagy az antigén koncentrációja határozható meg.

Az ELISA módszerek a RIA eljárásokkal analóg elvek alapján valósithatók meg. A szabad és antigén-antitest kötésben lévő vizsgálandó anyagrészek elválasztása tágabb értelemben vett immunszorbens módszerrel történik. A vizsgálat mikrotitrátor lemez mélyedéseiben történik, igy egy lemezen nagyszámu minta analizálható. A müanyag /polisztirol, PVC, stb./ lemez mélyedései fizikai kölcsönhatás révén megkötik az antigént ill. antitestet, miközben azok immunológiai reakcióképessége nem vész el. Ez a nagy affinitásu kötés teszi lehetővé, hogy egymást követő inkubálási és kimosási lépések során a szabad és kötött anyagokat elválasszuk.

Antitestek koncentrációjának meghatározására az <u>indirekt ELISA módszer</u> alkalmas. A fertőzést okozó organizmusból előállitott antigén készitményt a mikrotitrátor lemez tartályai megkötik. A nem kötődött antigén kimosása után a tartályba a vizsgálandó szérumminta kerül, melyből az immobilizált antigén a specifikus antitestet megköti. A felesleg kimosása után a tartályba enzimmel konjugált anti-antitest kerül /pl. tetanusz elleni emberi antitestek vizsgálatakor enzimmel konjugált anti-humán immunglobulin/, melyből a minta specifikus antitest tartalmával arányos mennyiség kötődik az antigén-antitest komplexhez. A kialakult terner komplex kimosás után a megkötött antitest mennyiségével arányos enzimaktivitással rendelkezik, melyet fotometriásan meg lehet határozni.

A <u>szendvics ELISA módszer</u> antigének koncentrációjának meghatározására szolgál. Polipeptidek és fehérjék, mikroorganizmusok

és több antigén determinánst tartalmazó /nagyobb molekulasulyu/ biológiailag aktiv anyagok mutathatók ki ezzel az eljárással. A lépések hasonlóak az indirekt módszer kivitelezésénél ismertetett vizsgálati menethez. A mikrotitrátor lemez tartályai a specifikus antitestet kötik meg, igy jön létre az "immunszorbens". A vizsgálandó mintából az immobilizált antitest megköti az antigént, mely egy következő inkubálási lépésben mennyiségével arányos enzimmel konjugált specifikus antitestet köt meg. /Virus kimutatásakor pl. az első réteg a virus elleni antitest, a második a minta, a harmadik pedig az enzimmel konjugált virus elleni antitest./ A kialakult terner komplex enzimaktivitása arányos a vizsgált minta antigén koncentrációjával.

Kismolekuláju hatóanyagok /gyógyszerek, vegyszerek, hormonok, stb./ mennyiségi meghatározására a kompetitiv ELISA módszer használható. A mikrotitrátor lemez tartályai által megkötött specifikus antitest kötőhelyeiért a mintában található specifikus antigén és enzimmel konjugált referencia antigén molekulák versengenek. A kialakult komplex enzimaktivitása forditottan arányos az eredeti minta antigén koncentrációjával.

Mindhárom módszer standardizálható alkalmas pozitiv és negativ referencia minták segitségével. A minták hatóanyagtartalma jellemezhető a fotometriásan mért szinintenzitás /extinkció/ értékkel, vagy megfelelő kalibrációs görbe segitségével koncentráció értékben is megadható. Az ismertetett eljárások viszonylag egyszerü felszerelés birtokában nagyszámu minta gazdaságos vizsgálatát teszik lehetővé. Szemikvantitativ vizsgálatként használva az ELISA eljárás vizuálisan is értékelhető, igy helyszini vizsgálatok céljára, laboratóriumi felszerelés hiányában is alkalmas.

A HUMÁN Intézet profiljának megfelelően a fertőző betegségek gyors és szürő jellegü diagnosztikus vizsgálatának céljára fejlesztettük ki az enzimmel jelzett antitest család első tagjait. A különböző fertőző ágensek ellen létrejött antitestek ugyanazzal az alapreagenssel detektálhatók. Az emberi szérumminták vizsgálatához a peroxidázzal konjugált anti-humán immunglobulint /an-

ti-IgG+IgA+IgM/, a kisérletes modellekhez peroxidázzal konjugált anti-nyul IgG-t állitottunk elő. Több lehetőség közül választottuk a torma peroxidáz enzimet - detektálhatóság, hozzáférhetőség és gazdaságossági megfontolás alapján. Az antiszérumokat standard immunizálási módszerrel állitottuk elő, a szérumok immunglobulin frakcióit sókicsapással izoláltuk. Az enzim és antitest közötti kovalens kötést bifunkciós vegyületekkel /glutáraldehid, p-benzokinon/ és perjódsavas oxidációs módszerrel hoztuk létre. Összehasonlitó vizsgálatok szerint az utóbbi módszerrel a bevitt enzimnek 15-20 %-a konjugálódott, mig bifunkciós vegyületekkel csak 1-2 %-os enzimvisszanyerést lehet elérni. A melléktermékeket és kiindulási komponenseket gélkromatográfiás módszerrel távolitottuk el.

A peroxidázzal konjugált anti-immunglobulin reagensek alkalmasak indirekt ELISA vizsgálatok kivitelezéséhez. /A kipróbálásban közremüködő POTE Mikrobiológiai Intézetnek ezuton is köszönetet mondunk./ Baktériumok /tetanusz/ és virusok /CMV, rubeola, herpesz/ ellen keletkezett antitestek mennyiségi meghatározására a konjugátumok jó eredménnyel alkalmazhatók. Reprodukálható eredményeket akkor lehet nyerni, ha a mikrotitrátor lemezre adszorbeált antigén mennyiségét, a vizsgálandó szérumminták higitását és az enzim-antitest konjugátum higitását minden antigén-antitest rendszerre optimalizáljuk. Az optimalizálást kereszttitrálással végezzük, referencia pozitiv és negativ szérummintát alkalmazva. A mikrotitrátor lemez vizszintes soraiba az antigén higitási sorának tagjai kerülnek, igy alakul ki a változó koncentrációju immobilizált fázis. A függőleges oszlopok mentén a referencia pozitiv és negativ szérumminták higitási sorának tagjait mérjük be. Ezzel a módszerrel biztositható, hogy a koncentráció tartományon belül valamennyi antigén és antitest kombináció szerepeljen. Az igy előkészitett lemezekre az enzim-antitest konjugátum higitási sorának tagjait mérjük rá, egy-egy lemez egy-egy konjugátum higitásnak felel meg. A mosási és inkubálási lépések után a megkötött peroxidáz enzim aktivitást hidrogén peroxid szubsztrát és o-fenilén diamin hidrogén donor alkalmazásával kolorimetriásan határozzuk

meg. A tartályokban végbemenő enzimreakciót 30 perc elteltével kénsavval leállitva a kialakult barnás szin a megkötött antitest mennyiségének mértéke. Az egyedi minták extinkcióit 492 nm-en mérjük, majd az összetartozó pozitiv és negativ referencia minták szinintenzitás arányát a higitás függvényében ábrázoljuk. Azt az antigén és szérumminta higitást alkalmazzuk további vizsgálatoknál, melyek esetében a szinintenzitás aránya a legnagyobb. A forgalmazott enzim-antitest konjugátumok a vizsgált bakteriális és virus rendszerekben legalább 500-szoros higitásban használhatók.

A kifejlesztett reagensek diagnosztikus szempontból lényeges szürővizsgálatokhoz használhatók fel. Nagy jelentőséget tulajdonitunk az antigének /neoantigének, fertőző ágensek, hormonok, stb./ meghatározásának, igy további fejlesztő munkánk céljául a szendvics és kompetitiv ELISA eljárások kidolgozását tüztük ki.

Varró Rudolf

AZ IPARI BIOKÉMIA MULTJA, JELENE ÉS JÖVŐJE A KŐBÁNYAI GYÓGYSZERÁRUGYÁRBAN

Manapság a tudományok egyike sem engedheti meg magának azt a luxust, hogy izolálja önmagát, saját "elefántcsonttornyában" más tudományágaktól elhatároltan törekedjék eredmények elérésére. A kooperáció nélkülözhetetlen eszközzé vált, ez jellemzi az alapkutatásokat és az alkalmazott kutatásokat is, de ez tapasztalható a tudományos-társadalmi szervek, egyesületek munkájában is. Röviden ennek oka az egymásrautaltság. Részint egy-egy probléma megoldásához az eddiginél igényesebb - és értékesebb - müszerek szükségesek, részint pedig a problémák komplex volta miatt a megoldásokhoz is komplex szellemi tevékenység szükséges, amely az esetek többségében olyan munkacsoportok formájában valósul meg, ahol a problémát más-más megvilágitásban látó szakemberek dolgoznak együtt.

Fokozottan érvényes ez a néhány megállapitás az ipari kutatásokra, a gyógyszerkutatásra, és az azon belül dolgozó ipari biokémikusokra is, akik azon fáradoznak, hogy gyógyszereinknek a szervezetre gyakorolt biokémiai hatásait minél alaposabban leirják, és olyan biokémiai módszereket találjanak, amelyek segitségével uj, az eddigieknél minőségileg hatékonyabb gyógyszereket lehet keresni. A gyógyszerkutatáson belül tehát a gyógyszeripari biokémia nem önálló tudomány, nem is lenne jó, ha az lenne. Különösen fontosak a kapcsolatok a kémia különféle ágaival, és a farmakológiával. Itt a biokémikus együtt dolgozik a farmakológussal, a szintetikus vegyésszal, a fiziko-kémikussal, analitikussal, hogy csak néhány példát emlitsünk. Az együttmüködés, ha jó, időt takarit meg. Az ipari kutatást pedig éppen az jellemzi, hogy egyáltalán nem mindegy az, mennyi idő alatt érhetünk el bizonyos részeredményeket.

Egy-egy gyógyszer átfutási ideje, attól számitva amikor egy uj vegyületről kiderül állatkisérletben a hatékonysága, addig, amig az első adag forgalomba kerül, világviszonylatban 6-8 évre

becsülhető. A tendencia egyértelmüen növekvő, 10 évvel ezelőtt még 4-5 éves átfutásról beszéltünk. Ennek az átfutási időnek indokolatlan tovább nyujtása bün lenne, ezért a munka előrevitelének érdekében végzett kooperáció szigoru szükségszerüséggé válik másként egyszerüen nem lenne becsületes, még ha esetleg kényelmesebb is lenne.

Mi a szerepe a biokémiai kutatásoknak hazánk legrégebbi, és ma legnagyobb gyógyszergyárának, a Kőbányai Gyógyszerárugyárnak munkájában? Hogyan illeszkedik a biokémia a gyógyszerkutatás egészébe? Ezeket a kérdéseket tárgyalja röviden ez a cikk, visszatekintve a 75 éves multra, és körvonalazva a jövő célkitüzéseit.

A Richter Gedeon Vegyészeti Gyár R.T.-t, mai népszerü nevén a Kőbányai Gyógyszerárugyárat névadója, Richter Gedeon gyógyszerész /1872-1944/ alapitotta 1901-ben. A vállalat 1976-ban ünnepelte fennállásának 75. évfordulóját, ma több mint 5000 embert foglalkoztató hatalmas szervezet, mely a magyar gyógyszeripar termelési értékének több mint 30 %-át adja. Richter Gedeon kezdeményezése a maga idejében uttörő jellegü volt, szemlélete, tevékenysége még ma is hatással van a vállalat életére. Richter,aki kiváló eredményekkel, neves professzorok keze alatt vált kitünő szakemberré, 1897-ben megkezdett négyéves külföldi tapasztalatcseréjén szakértelemmel tanulmányozta a fejlődés kezdetén tartó európai gyógyszeripart, és - saját szavaival - "ezen belül is elsősorban a belső szekrécióról szóló tudományt, az organotherápiás gyógyszerek előállitásának kérdését, valamint az évszázadok óta használt drogok tiszta állapotban való előállitására irányuló tudományos müködés fejlődését". Az organotherápia, mely a század elején sokat igérő gyógyszerkutatási terület volt és ma is része a vállalat tevékenységének, kimondottan biokémiai - izolálástechnikai és elválasztástechnikai - feladatokat old meg.

Az 1901-ben a mai Üllői ut 105 sz. alatti "SAS" patkában és a hozzákapcsolt vegyészeti laboratóriumban létesült és 1907-től már a mai gyár területén müködött vállalkozást kezdettől fogva sikerek kisérték. A TONOGEN Suprarenale néven 1902-ben

forgalomba hozott első megbizható magyar hormonkészitmény /standardizált mellékvese-kivonat/ hazai és nemzetközi körökben általános elismerést váltott ki. Az uj vállalat, a fejlődő endokrinológia jelentőségét felismerve, és az orvostársadalom - uj gyógyszerek iránti - érdeklődését felkeltve uj és uj organotherápiás készitményekkel jelentkezett, ezek száma a huszas években már a százat is meghaladta. A szervkombinációs készitmények HORMOGLAND gyógyszercsalád-néven váltak ismertté. Ha ma már az organotherápia általános elve - minden endokrin funkció pótolható szervkivonat adásával - nem is érvényes minden területen, az e téren szerzett tapasztalatok kétségtelenül hozzájárultak olyan hormonok ipari gyártásának korszerüsitéséhez, mint az adrenalin, oxitocin, inzulin, ACTH, stb.

A mai vállalat örökölte és továbbfejlesztette Richter Gedeon korszerü szemléletét az ipari kutatás fontosságáról. Az egykori gyárban a huszas években megkezdte munkáját a magyar gyógyszeripar első korszerü biológiai kutató laboratóriuma, mely később a jelentős tudományos kutatás alapjául szolgáló farmakológiai laboratóriummá fejlődött. /Ma a biokémiai kutatás jelentős részben a Farmakológiai Laboratórium keretében folyik a vállalatnál./

Az organotherápia mellett a gyárban hamarosan uj területek, igy a növényi hatóanyagok izolálása, uj chemotherapeuticumok gyártása is kifejlődtek. Ezek eredményei voltak a megbizható, standardizált digitalis glükozid és anyarozs-alkaloid készitmények, valamint a Hyperol és Kalmopyrin gyártása. Jelentős eredmények születtek a szteroidhormonok gyártása terén is. Ha a gyár mai kutatási és gyártási profilját áttekintjük, nyilvánvalóvá válik, hogy a mai fejlődés alapjait részben megtalálhatjuk a hajdani Richter gyár koncepciókban gazdag kibontakozási szakaszában. A vállalat fejlődése töretlen volt a második világháboru kezdetéig.

Ebben a szakaszban, a két világháboru között alakult ki szoros kapcsolat a gyár és az egyetemi tanszékek között, ahol e periódusban neves professzorok világszinvonalu gyógyszerkutatásokat folytattak. 1923-ban a gyár magántulajdonból részvénytár-

sasággá alakult. Richter Gedeon felismerte, hogy Magyarországon a versenyképes ipari gyógyszergyártás feltétele a jelentős exportértékesités. A harmincas években a széleskörü nemzetközi kapcsolatok eredményeként a gyár mind az öt földrészt behálózó képviseleti szervezettel rendelkezett, és tiz külföldi leányvállalata volt. A negyvenes évek elején hivatalosan a Richter gyárat minősitették a második hazai legjelentősebb exportáló vállalatnak az Egyesült Izzó után.

A gyár már 1927-ben mai szemmel is korszerü kutatási hálózattal rendelkezett, mivel volt kémiai, farmakológiai laboratóriuma, kisérleti üzeme, analitikája, könyvtára és dokumentációs szolgálata.

Sajnos a második világháboru igen komoly pusztitást végzett a gyár épületeiben, de személyi állományában is. Richter Gedeon maga is, akit vezérigazgatói státusából a fasiszta vezetés már 1942-ben eltávolitott, a nyilas terrorakciók áldozata lett 1944-ben. A háboru utáni első időszakban a vállalat legfontosabb célkitüzése az volt, hogy a sulyos veszteségeket szenvedett ország lakosságának gyógyszerekkel való ellátását biztositsa. Az 1948-ban történt államositás után az ujjáépités és az iparág szervezése kötötte le az erőket, ekkor alakult ki a gyár ma is meglévő kutatási szervezetének alapja, az akkori idők követelményeinek megfelelően müszerezett, elhatárolt profilu kutatólaboratóriumok létesitésével. Ezek a szerves kémia különféle területein, a növénykémia, mikrobiológia, biokémia, fizikai kémia, gyógyszertechnológia területein kezdték meg kutatási tevékenységüket. A vállalat fejlődésével egyidőbe esett a magyar orvostudományi és kémiai kutatás jelentős fejlődése az egyetemi és akadémiai kutatóintézetekben, ez időszakban váltak ütőképessé jelentős ipari kutatóintézetek, a Gyógyszerkutató Intézet és a Gyógynövénykutató Intézet is. A vállalat vezetősége kezdettől fogva felismerte, hogy saját kutatóapparátusának fejlesztése mellett erős szakmai külső kapcsolatok szükségesek ahhoz, hogy a fokozódó nemzetközi követelményeknek eleget tehessen. Ezek a kapcsolatok ma a vállalatot mintegy 150 vállalaton kivüli orvo-

si, kémiai és egyéb kutatóhelyhez kötik.

1957 és 1965 között nyilt lehetőség a nemzetközi gyógyszeripar fejlődésébe való intenziv bekapcsolódásra. Kezdetben a kutatás és fejlesztés külföldön már ismert készitmények gyártására szoritkozott. A korszak végén azonban már évente 12-14 uj gyógyszert hozott a vállalat forgalomba, amelyek között már eredeti molekulák is voltak; igy a Mydeton nevü izomrelaxáns és perifériás értágitó, a Spiractin /Karion/ nevü légzésfokozó hatásu szer és a Devincan növényi eredetü vérnyomáscsökkentő gyógyszer. Nemzetközi viszonylatban az 1935 és 1965 közötti periódusban, az un. "aranykorban" több hatékony gyógyszert hoztak forgalomba a világon, mint azt megelőzően összesen. Hazánkban számos uj készitmény forgalombahozatala tolódott át az ezt követő időszakra /1965-1975/, amikor a gyár termelését több mint tizszeresére emelte, jórészt intenziv fejlesztés eredményeképpen.

Az utóbbi 15-20 évben a vállalat kutatási és termelési tevékenysége négy fő területen folyt, igy a biokémiai készitmények, szintetikus termékek, növénykémiai és mikrobiológiai uton nyerhető termékek területén. Emlitsünk meg néhány készitményt, melyek hatástani szempontból vagy termelési volumen szempontjából a legjelentősebbek. Biokémiai készitményekként tartjuk számon a Sirepar injekciót, mely a krónikus májbetegségek hatékony gyógyszere, az akut pancreatitisben és mütéteknél alkalmazható Gordox injekciót és a véralvadásgátló Heparint. Szintetikus készitmények a fent emlitetteken kivül az elméleti kutatások eredményeként forgalombahozott Phlogosam nevü lokális gyulladásgátló, valamint a gyár kutatói által prednisolonból előállitott N-metilpiperazinil származék, a Depersolon, mely fizikokémiai tulajdonságai révén hatástanilag is kedvezőbb több ismert kortikoszteroidnál. A vállalati kutatás és a kutatási kooperáció igen jelentős eredménye volt a szintetikus humán 39 tagszámu ACTH totálszintézise, - együtt az Eötvös Lóránd Tudományegyetem és a Gyógyszerkutató Intézet szakembereivel -, mely egyben a humán strukturáju peptidhormonok világviszonylatban első szinté-

zise volt.

A fitokémiai kutatások igen jelentős eredménye volt a Vinca minor nevü Magyarországon is honos gyógynövény alkaloidjainak izolálása és a szerkezet továbbfejlesztése félszintetikusan és ujabban totálszintézisek utján is. E kutatások eredménye a fent emlitett Devincanon kivül a Cavinton nevü agyértágitó főhatásu uj gyógyszer, mely klinikailag és a therápiás gyakorlatban messzemenően igazolta a várakozásokat. Ugyancsak növénykémiai munka eredménye a Vinca rosea citosztatikus alkaloidjainak előállitása: a vincristin és a kifejlesztés alatt álló formylleurozin rákellenes hatóanyagok. A digitalis glükozidok hagyományokon alapuló, de egyre korszerübb gyártása is ennél a területnél emlitendő. A mikrobiológiai eredetü készitmények sorában nagy jelentőségü volt a B_{12} vitamin metano-fermentációs uton végzett nagy volumenü gyártása, valamint az anyarozs-alkaloidok direkt fermentációs előállitása, melyek közül emlitsük meg az Ergometrint, Ergocornint és Ergokryptint.

Ma a vállalat kutatási területen több mint 500 embert foglalkoztat, akiknek közel egyharmada diplomás. A kutatás fejlesztése közismerten a fejlődés biztositéka, ez a koncepció kezdettől fogva érvényesült a vállalat életében. A vállalati kutatási munka igen sokrétü, gondoljunk csak arra, hogy a vállalat a gyógyszergyártás mellett ma uj profilokkal is foglalkozik, igy növényvédőszerekkel, állatgyógyászati készitményekkel, kozmetikai készitményekkel és állattakarmányozási célra gyártott keverékek, un.premixek gyártásával /utóbbiakkal a Bábolnai Állami Gazdasággal és a Chinoinnal közös BCR Müvek elnevezésü uj vállalat keretein belül/. A vállalat Dorogi Gyáregysége közel tiz éve kapcsolódik a munkába, szintén fejlesztés alatt álló kutatógárdával. Ha figyelembe vesszük a vállalat mai szerteágazó nemzetközi kapcsolatait, leányvállalatait, tartós együttmüködési tevékenységét külföldi cégekkel /pl. a Janssen Pharmaceutica nevü dán céggel/, valamint azt a tényt, hogy jelenleg a termelés csak nem 80 %-a exportértékesités utján járul a népgazdaság fej-

lesztéséhez, nyilvánvalóvá válik, hogy a vállalaton belüli müszaki tevékenység, beleértve a kutatói tevékenységet is, rendkivül komplex, és ugyanakkor nagy felelősséggel járó munkát jelent, folyamatos továbbképzést és hatékony vezetést igényel.

Mi a biokémikusok szerepe ebben a fejlődésben? Kétségtelen, hogy az utóbbi tiz év során a biokémikusok jelentősebb szerepet kaptak a gyógyszerkutatás egészében, mint azelőtt. Ennek okait az alábbiakban foglalhatjuk össze:

1. A biokémiai farmakológia fejlődése következtében mind több olyan kutatási terület lesz, ahol a biokémiai történésekből a gyógyszerhatásra vonatkozó direkt vagy indirekt következtetések vonhatók le.
2. Az uj gyógyszerek forgalombahozatalának feltételei igen lényegesen változtak az utóbbi időben, és a szigorubb feltételek miatt több területen fokozottabb biokémiai jellegü munka elvégzése válik szükségessé.

A fentiek miatt az ipari biokémia szerepe és jelentősége a Kőbányai Gyógyszerárugyárban is nő, és ez nem korlátozódik a fentiek során "biokémiai készitményeknek" nevezett gyógyszerek előállitására és vizsgálatára.

A követelmények fokozódása, tulmenően azon, hogy az eddigieknél egyre több ártalmatlanági vizsgálat /toxikológiai, teratológiai, mutagenitási, karcinogenetikai ellenőrző vizsgálat/ szükséges a forgalombahozatalhoz, abban is érvényesül, hogy a gyógyszerek szervezeten belüli sorsának követése először állatkisérletesen, később humán anyagon is /klinikofarmakológiai vizsgálatok/ mind tökéletesebb kell legyen. Sokszor a radioaktivan jelzett gyógyszer farmakokinetikai vizsgálatához is, még inkább a nem jelzett eredeti molekula kinetikai vizsgálataihoz, de különösen a képződött metabolitok izolálásához, identifikálásához kifejezetten biokémiai technikák alkalmazására van szükség. Márpedig ma már szükséges, hogy egy uj gyógyszerrel a beadás után legalább 70-80 %-ban teljesen "elszámoljunk", le tudjuk irni, hol és mi lesz belőle, és a metabolizációnak nincsenek-e

káros következményei a szervezetre. Teljesen nyilvánvaló, hogy az ilyen munkához magas szintü biokémiai és müszeres analitikai kémiai felkészültség szükséges. Ugyanakkor a toxikológiai vizsgálatok értékeléséhez gyakorlatilag a klinikai kémia és biokémia teljes repertoárjára szükség van.

A kérdés másik oldala, hogy uj készitmények forgalombahozatalánál ma már igen fontos szempont azok hatásmódjának ismerete. Fontos szempont ugyanis, hogy az uj gyógyszer ne csak egy ujabb legyen egy esetleg már hosszu sor végén, hanem hatásában minőségileg is előnyösebb legyen a régebbieknél, és ennek kutatása farmakológiai, igen sokszor biokémiai farmakológiai munka.

Mivel egyre több olyan terület van a gyógyszerkutatásban, ahol biokémiai vizsgálatok vezethetnek gyógyszerhatások felismeréséhez vagy alaposabb értékeléséhez, felvetődik az a kérdés is, használhatók-e biokémiai mérési technikák olyan szürővizsgálatok elvégzésére, melyeknek az a célja, hogy nagyobb számu célzott vagy nem célzott szintézisből származó vegyületből a leghatékonyabbakat kiválogassuk részletes vizsgálatok céljára. A gyakorlat azt mutatja, hogy ilyen vizsgálatoknak már ma is van létjogosultsága, és a tendencia az, hogy mind inkább lesznek ilyen vizsgálatok a jövőben. Például a központi idegrendszeri stimulánsok és exogén depressziókban hatékony anyagok vizsgálhatók a neurotranszmitterek bioszintézise turnoversebességének és a monoaminoxidáz gátlásának mérésével. Antidepressziv hatásu vegyületek vizsgálhatók a differenciálcentrifugálással izolált agyi szinaptoszómák jelzett noradrenalin, dopamin illetve szerotonin felvételének gátlása révén in vitro kisérletekben. A máj kevert funkcióju mikroszomális oxidációs enzimrendszerének indukciója és gátlása vizsgálható éppugy a fiziológiai funkció mérésével, mint in vitro a citokróm P-450 mennyiségének követése utján.

Az ipari biokémia feladatainak növekedését mutatja a gyár kutatási szervezetében, hogy a Farmakológiai Laboratórium keretében jelenleg közel 40 fő foglalkozik biokémiai jellegü felada-

tokkal, azaz farmakokinetikai, metabolizmuskutatási és biokémiai farmakológiai kutatási profillal. Természetesen a biokémiai készitmények gyártásfejlesztésével a technológiai kutatási és üzemi kutatási területeken, valamint a fermentációs fejlesztéssel és fermentációszabályozási kérdésekkel a Mikrobiológiai Kutató Laboratóriumokban és fermentációs üzemi laboratóriumokban ugyancsak foglalkoznak biokémikusok.

Kissé részletesebben tárgyalva a biokémiai farmakológiai kutatási területeket, azok elsősorban a központi idegrendszerre ható, a szivre és keringési rendszerre ható anyagok, a máj mikroszómális enzimrendszereire ható anyagok és a lipidanyagcserére ható anyagok biokémiai hatásaival foglalkoznak. Más szempontból nézve az itt folyó kutatások célja kettős: egyrészt a gyógyszerek és gyógyszernek tervezett anyagok biokémiai hatásmódjának minél alaposabb tisztázása, másrészt pedig biokémiai screen-eljárások kidolgozása és felhasználása hatékony anyagok keresésére.

Néhány jelentősebb eredményt érdemes megemliteni. A központi idegrendszer legfontosabb neurotranszmitter anyagainak és fő metabolitjaiknak endogén szintjét, valamint azok bioszintézisének dinamikáját vizsgálva sikerült tisztázni az Origen reszerpin-depléciót potencirozó hatását, melyből a membránpermeabilitás megváltoztatása utján létrejövő idegingerület-fokozódásra, enyhe antidepresszív, psychostimuláns hatásra lehetett következtetni. A Sydnocarb nevü, a Szovjetunióban kifejlesztett és a gyár által forgalombahozott psychostimulánsról ezekkel a módszerekkel sikerült bizonyitani, hogy a strukturális hasonlóság ellenére hatásspektruma elkülönithető az amphetaminétől. A vizsgálatok azt bizonyitották, hogy a vegyület elsősorban a szerotonin turnoverét fokozza, és az ujrafelvétel gátlása révén elsősorban a dopaminerg agyterületeket aktiválja. Ezekhez a vizsgálatokhoz az agy különféle régióiból izolált szinaptoszómákat kellett felhasználni.

A gyár régi készitményének, a Devincannak alapanyagából, a vincaminból félszintetikusan előállitott apovincaminsavas

etilészter a Cavinton nevü uj hatékony agyértágitó alapanyaga. Az uj gyógyszer a vérnyomás jelentősebb befolyásolása nélkül az agyi véráramlást fokozza specifikusan. A Cavintonról, annak fő hatásairól és a biokémiai hatásmódra vonatkozó vizsgálatokról az Arzneimittel-Forschung külön számában /1976/ megjelent közlemények számolnak be. A biokémiai hatások vizsgálata során tisztázódott, hogy a központi idegrendszeri catecholaminerg aktiváció, valamint szerotonin turnoverfokozódás mellett a gyógyszer gátolja a ciklikus AMP foszfodiészteráz enzim aktivitását patkány és borju agyban, valamint az agyi erekben is. Valószinüleg a cAMP rendszer aktiválásának indirekt hatására, az agyban termelődő ATP mennyisége is szignifikánsan nő a gyógyszer adása után. A vizsgált hatások összefüggésbe hozhatók, és az agy energetikai állapotának kedvező változásait eredményezik, a véráramlás javulása és szöveti oxigénellátás fokozódása mellett.

A központi idegrendszeri neurotranszmitter-kutatás mellett igéretes terület a cAMP rendszer vizsgálata, valamint a jelzett adenozinfelvétel vizsgálata is erithrocytákon, a cAMP rendszer aktivációja ill. az adenozin felvételgátlás ugyanis kapcsolatba hozhatók a koronária-tágitással és az agyi értágitással. A szív- és érrendszeri megbetegedések megdöbbentően nagy számaránya, az ilyen irányu hatékony szerek utáni kutatás fontossága adja ezeknek a vizsgálatoknak a jelentőségét. A cAMP mediátor szerepe azonban többféle gyógyszerhatásban bizonyitott, ezért a gyári biokémiai farmakológiai kutatás ezt a területet tovább igyekszik fejleszteni. Ma már folynak az első vizsgálatsorozatok a noradrenalinnal stimulált cAMP akkumuláció gyógyszeres befolyásolásának mérésére.

A farmakológiai-biokémiai kutatások fejlesztésének eredménye az a munka, amely nagyszámu vegyület vizsgálata után olyan származékokhoz vezetett, amelyek a máj nemspecifikus mikroszómális oxidációs enzimrendszerét más farmakológiai hatásoktól mentesen indukálják. Ugyanerre az enzimrendszerre gátló hatást kifejtő vegyületek is kikerültek a vizsgálatokból. Mindkét hatásnak therápiás jelentősége lehet, a kifejlesztés alatt álló

indukáló hatásu vegyület például az eddigi vizsgálatok alapján elvileg uj mechanizmussal széles körben alkalmazható lesz egyes máj és epebetegségek, továbbá bizonyos hormonális diszfunkciók kezelésére, nagyjelentőségü lehet az ujszülöttkori időszakos bilirubinémia kezelésében is.

A biokémiai farmakológiai kutatómunka keretében egyrészt a már emlitett 3'-5'-cAMP foszfodiészteráz különféle forrásokból való izolálása, tisztitása és az enzimkészitménnyel végzett in vitro gátlásvizsgálatok, másrészt a noradrenalin-bioszintézis egyik enzimével, a dopamin-béta-hidroxilázzal történő hasonló vizsgálatok szolgálnak alapul biokémiai screen-vizsgálatokhoz. A dopamin-béta-hidroxiláz központi idegrendszerben ható gátlószerei a Parkinson-kór elleni hatékony vegyületek keresésénél lehetnek jelentősek, ebben az esetben a dopaminerg agyrégiókban szelektiven ható vegyület keresése a cél. Másrészt az enzim perifériás gátlása a noradrenalintermelés csökkentése utján vérnyomáscsökkentő vegyületekhez vezethet. Ilyen igéretes vegyületek kifejlesztése folyik jelenleg, együttmüködve a Növényvédelmi Kutató Intézettel.

Érdemes megemliteni, hogy a gyárban folyó biokémiai kutatómunka olyan területekre is kiterjed, amelyek látszólag klasszikus farmakológiai problémákat foglalnak magukban. Igy például bizonyos gyulladásgátló gyógyszerek kombinációja esetén nagyon kedvezően lecsökken a gastrointestinális mellékhatás, és dózistól függően lecsökken az egyik komponens aktuális vérszintje is. Biokémiai feladat annak eldöntése, hogy a jelenség magyarázható-e a szérumfehérjékhez való kötődés befolyásolásával, vagy a felszivódásban történő interakcióval.

A korábban emlitett, központi idegrendszeri transzmitterek /biogén aminok/ vizsgálatával végzett kisérletek vezettek el a vincamin másik félszintetikus származéka, a vincanol központi idegrendszeri hatásának felismeréséhez. Ebben a szerotonin-turnoverre kifejtett hatás, és feltehetően membránhatás is szerepet játszik, a vegyület reszerpin-antagonista és a szerotonin-felvételt is gátolja. Részben ilyen feltételezett membránhatások

felismerése, részben citosztatikus vinca-alkaloidokkal kapott korábbi eredmények vezettek ahhoz a kooperációhoz, amelyet a vállalat biokémiai farmakológiai kutatócsoportja és az Onkopathológiai Kutató Intézet szakemberei folytatnak. A munka célja a különböző tipusu izolált membránfrakciókhoz történő gyógyszerkötődés vizsgálata fluoreszcens spektrofotometriás technikával, olyan vegyületek felhasználásával, amelyek a membránhoz kötődve a közeg apolárosabb karaktere miatt intenzivebb fluoreszcenciát mutatnak, mint pl. az 1-anilino-8-naftalinszulfonsav. A munka magában hordozza annak lehetőségét is, hogy membránaktiv anyagok screenvizsgálatához vezessen, de segitséget nyujthat membránra ható Vinca-alkaloidok hatásmódjának további tisztázásában is.

E néhány kiragadott példa talán képet nyujtott arról, milyen természetü problémákkal találkoznak az ipari biokémikusok a Kőbányai Gyógyszerárugyárban. Az itt folyó biokémiai kutatásokhoz szükséges jelentősebb müszerek egyrészt LKB biokémiai elválasztástechnikai készüléksorok, OPTON spektrofluoriméter, MSE ultracentrifuga, Hewlett-Packard gáz- és folyadékkromatográf, Packard folyadékszcintillációs spektrométer, Edwards liofilező berendezés, és metabolizmusvizsgálatok esetén tömegspektrográf, amely kooperációs együttmüködés révén áll kutatóink rendelkezésére.

Ha a jövő célszerü fejlesztési irányait áttekintjük, elsősorban a meglévő kutatási irányok továbbfejlesztésére gondolunk. A központi idegrendszeri hatásu anyagok biokémiai vizsgálatait célszerü kiegésziteni a bioszintetikus kulcsenzimek /tirozin- és triptofánhidroxiláz/ direkt aktivitásméréseivel, valamint a GABA rendszer részletesebb vizsgálataival. Célszerü a cAMP aktuális endogén szintjeinek direkt mérését megoldani, ennek jelenleg még technikai akadályai vannak. Kivánatos olyan technikai fejlesztés elérése, hogy a központi idegrendszeri neurotranszmitterek receptorfehérjéivel-részlegesen tisztitott formában - gyógyszerkötődési vizsgálatokat lehessen végezni és ezzel a biokémiai screening-vizsgálatokat a gyógyszer-receptor

interakció szintjén tökéletesiteni. Indokolt továbbá fejleszteni azokat a biokémiai technikákat, melyekkel a szivizomra és a keringési rendszerre ható anyagok jellemezhetők. Mindezek alapot nyujthatnak a kutatások szinvonalának emeléséhez a következő szempontok alapján:

1. Szelektiv gyógyszerhatások felismerése biokémiai technikákkal a központi idegrendszerben és a sziv és keringési rendszerben.
2. Gyógyszer-membrán kölcsönhatások vizsgálata in vitro rendszerekben, membránpermeabilitásra és membránfluiditásra ható anyagok vizsgálata.
3. Gyógyszer-receptor kölcsönhatás vizsgálata, specifikusan receptorokhoz kötődő vegyületek jellemzése.
4. Biokémiai regulációs tényezőkre kifejtett gyógyszerhatások vizsgálata.
5. A fenti szempontok alapján a természetes eredetü és szintetikus gyógyszerhatóanyagok biokémiai hatásmódjának jellemzése.
6. Az eddiginél szélesebb körü biokémiai screenvizsgálati eljárások kifejlesztése.

A Kőbányai Gyógyszerárugyár kutatásirányitási koncepciója a gyári kutatótevékenység további fejlesztése, emellett azonban a belföldi és külföldi hatékony kutatási együttmüködések maximális kihasználása is. Az együttmüködések alapfeltétele egymás munkájának megismerése, egymás problémáinak feltárása, és erre a legmegfelelőbb alkalmat általában a tudományos-társadalmi szervek rendezvényein, konferenciáin való részvételek adják.

Példaként emlitsünk meg néhány számadatot arról, hogyan kapcsolódnak be a Kőbányai Gyógyszerárugyár kutatói a hazai tudományos-társadalmi életbe. A Magyar Farmakológiai Társaság hazai kongresszusain általában a gyár 20-30 kutatója vesz részt és az előadások száma 10-12 között van. Kiemelkedő esemény volt a gyári kutatók életében a második nemzetközi kongresszus, amelyen a gyár szervezésében szimpóziumot tartottak a Vincaszármazékok fejlesztésében elért farmakológiai, biokémiai és klinikai eredményekről. Ezt követően a vállalat 75 éves évfordulóján a Magyar Tudományos Akadémián 1976-ban Cavinton tudomá-

nyos ülésszakot rendeztek, és ugyanebben az évben a gyár jubileuma alkalmából Tudományos Ülést tartottak, ahol a vállalat szakemberei egyéb kutatási területeikről tartottak előadásokat.

A Kőbányai Gyógyszerárugyár és a Magyar Kémikusok Egyesülete kapcsolatának igen mélyek a gyökerei. Ennek magyarázata egyrészt az, hogy hazánkban a gyógyszeripar a nehéziparon belül a vegyipar egyik legfontosabb ágazata. Másrészt a gyár vezetői hosszu évek óta vezető szerepeket töltöttek és töltenek be az Egyesületben is. A gyárban évtizedek óta területi csoport müködik, amelynek munkája 1975-től példamutatóan aktiv, és ez kitünő hatással van a gyáron belüli kutatói szellemre. A Magyar Kémikusok Egyesülete Vegyészkonferenciáin, melyek rendszeresen foglalkoznak szerves- és gyógyszerkémiai kutatásokkal, az 1975-79 periódusban átlagosan 50-60 szakember, a Biokémiai Szakosztály XV.-XIX.Biokémiai Vándorgyülésein 30-40 szakember képviselte és képviseli a gyári kutatókat. Jelentős a részvétel a Kromatográfiás Vándorgyüléseken /20-30 fő/ és Gyógyszertechnológiai Konferenciákon /20-30/fő/ is. A Biokémiai Vándorgyüléseken és Kromatográfiás Vándorgyüléseken, ahol leginkább szerepelnek a biokémiai farmakológiai és biokémiai elválasztástechnikai kérdések, általában évente 20-30 előadás hangzik el a Kőbányai Gyógyszerárugyár kutatóinak eredményeiről.

A Magyar Népköztársaság 15 éves távlati fejlesztési célkitüzéseiben jelentős szerepet kap a magyar gyógyszeripar. Ez fokozott feladatokat jelent a gyógyszeriparban dolgozó biokémikusok számára is, és mindenképpen kivánatos az erőket formai kérdések helyett ezeknek az igen nagy feladatoknak megoldására, ez érdemi munkára koncentrálni. A Kőbányai Gyógyszerárugyár vezetősége e feladatok feltételeinek biztositása érdekében döntött ugy, hogy a farmakológiai, és ezen belül a biokémiai és metabolizmuskutatást jelentősen fejleszti az 1979-1981 közötti időszakban.

ROSDY Béla

HIREK ÉS ESEMÉNYEK

NAGYJELENTŐSÉGŰ TANÁCSKOZÁSra került sor a Technika Házában március 27-én. A dr.Ajtai Miklós, a MTESZ elnöke, dr.Kovács Sándor, a MTESZ főtitkára, dr.Turi Istvánné és Prockl László, a MTESZ főtitkárhelyettesei, továbbá Mezey Barna, a Magyar Kémikusok Egyesülete elnöke, dr.Preisich Miklós,a MKE főtitkára, dr.Antoni Ferenc, a MKE Biokémiai Szakosztálya elnöke, dr.Rosdy Béla a MKE Biokémiai Szakosztálya titkára, továbbá dr.Guba Ferenc és Bagdy Dániel, a Magyar Biokémiai Társaság elnöke és főtitkára jelenlétében lefolyt megbeszélés célja : az egységes hazai biokémiai társadalmi szervezet megvalósitásával összefüggő legfontosabb teendők meghatározása volt. A tárgyalás résztvevői egyetértettek az elnöklő Ajtai elvtárs előterjesztésével : a kitüzött cél megvalósitása két fő lépésben történik meg.

A MKE Biokémiai Szakosztálya megváltoztatja elnevezését : Biológiailag aktiv vegyületek szakosztálya - lesz uj neve. Ez a névváltozás azontul, hogy formailag megszünteti a kettősséget, tartalmilag -nemzetközi vonatkozásban is - elkerülhetővé teszi a további félreértéseket. Az uj nevü szakosztály fuzionál a Magyar Biokémiai Társasággal : "a végső cél olyan fuzió létrehozása, ahol a Magyar Biokémiai Társaság jelenlegi tagsága és a Magyar Kémikusok Egyesület nevezett szakosztálya közös egyesület keretében fejti ki tevékenységét."„A fuziónál szükséges a Magyar Kémikusok Egyesülete tradicióinak, valamint korábban az Akadémia keretében müködő Magyar Biokémiai Társaság tradicióinak megőrzése az uj szervezet keretén belül is, igy az uj szervezet a jelenleg müködő két szervezeti egység jogutódjának tekinthető majd."

A kitüzött cél megvalósitásán négytagu koordinációs bizottság munkálkodik." A Koordinációs Bizottság feladata az együttmüködés tartalmi meghatározásán tul a szervezeti feltételek kialakitása a fuzió érdekében."

A Koordinációs Bizottság első ülésére,amelyen Ajtai elvtárs elnököl, e számunk nyomdába adása után kerül sor. Napirendjén a fuzió tartalmi és szervezeti kérdéseinek fő kérdései szerepelnek.

BAGDY Dániel

Felhivás a nukleinsav kutatókhoz.

Az 1978. májusban Keszthelyen rendezett nukleinsav munkaértekezlet 27 előadásából 15-nek a szerzője szegedi. Öten Budapestről, négyen Pécsről és ketten Debrecenből hoztak előadást. A 2 évvel korábban Siklóson rendezett találkozón valamivel nagyobb arányban szerepeltek budapesti kutatók, de a vidék részesedése ott is egészen magas volt. A nukleinsavakkal foglalkozó munkahelyek és kutatók többsége tehát vidéken található.

Mindkét értekezlet megbeszélései, és személyes konzultációk tapasztalata alapján is az a véleményem alakult ki, hogy a többnyire Budapesten megrendezésre kerülő szakosztály ülések iránt nem mutatkozik általános érdeklődés. Ennek egyik oka bizonyára a kutatók fent vázolt területi megoszlásában keresendő. Az érdeklődök nagyobb részének vidéki volta, az utazás nehézségei, költségei, stb. miatt sem szivesen mozdulnának az emberek. Az utazási gondok fokozottabban lépnek előtérbe, ha ilyen rendezvényeket valamely vidéki városban rendszeresitenénk.

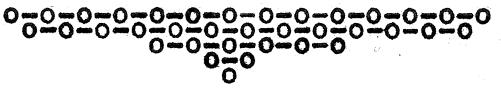
Az érdekeltek többsége úgy látja, hogy a szakma képviselőinek országos találkozójára évente 1 alkalom elegendő. Ezek egyike a kétévente rendezett nukleinsav munkaértekezlet, mely a jövőben is elsősorban az egyes kutatóhelyeken folyó kisérletes munkákat kivánja bemutatni, a másik pedig a Társaság országos találkozója, szintén kétévenként.

Hasznos lenne viszont - és ezzel is egyetértett a megkérdezettek többsége - ha lapunkban, a Biokémiában állandó rovat indulna a hazai nukleinsav kutatásról. Az eddigiek során megjelentek már az egyes intézetek, munkacsoportok tevékenységét bemutató összefoglalók. A leendő rovatnak más jelleget szeretnénk adni. Szivesen látnánk eredeti kisérletes anyagot, a szokásos módon dokumentálva. Kérünk olyan munkákat is, mely egyes teamek, laborok ujabb eredményeinek bemutatásán túl a szükebb terület nemzetközi helyzetét is elemezné, abban helyünket, lehetőségeinket,

a fejlődést várhatóan korlátozó tényezők szerepét vizsgálná, rámutatva bizonyos munkák gyakorlati alkalmazásának, ipari felhasználásának lehetőségeire, stb. Egyszer talán még vitafórum is lehetne a rovatból.

Kérem tehát azokat a tagtársakat és kollégákat, akik a nukleinsav kutatás területén dolgoznak és mondanivalójuk van, irásukat küldjék el cimemre /SZOTE Orvosi Biológiai Intézet, Szeged, Somogyi u.4. 6720/. Addig is amig a spontaneitás ebben a dologban nem alakul ki, személyes felkérés alapján szeretnám a rovat anyagát biztositani. A felkérések sorrendje természetesen nem fontossági sorrendet jelent és szives elnézést kérek Mindazoktól akiknél még nem kopogtattam.

Molnár János



Az Osztrák Mikrokémiai és Analitikai Kémiai Társaság 1980 aug.25-30 közt Graz-ban rendezi meg a VIII.Nemzetközi Mikrokémiai Szimpoziont. Érdeklődni lehet Prof.Dr.A.Holasek cimén : Inst.für Medizinische Biochemie Universität Graz, Harrachgasse 21 A-8010 GRAZ, Austria. -

FEBS Advanced Course "Modern Micromethods of Protein Sequencing"-1980 julius 6-12,Prága. Érdeklődés : Dr.V.Kostka, Inst.of Organic Chemistry and Biochemistry Czechoslovak Academy of Sciences, Flemingovo 2 166 10 Praha 6, Czechoslovakia. -

A MAGYAR BIOKÉMIAI TÁRSASÁG IFJUSÁGI CSOPORTJÁNAK MEGALAKULÁSA ÉS MUNKATERVE 1979-re

A MTESZ cselekvési programjában kitüzött feladatokkal és a MTESZ Végrehajtó Bizottságának az ifjuságí munka továbbfejlesztéséről hozott határozatával összhangban -

1/ Létrehozzuk a Magyar Biokémiai Társaság ifjuságí csoportját - a fiatal szakemberek egyesületi tevékenységének szervezettebb formában történő gyakorlása céljából. Az ifjuságí csoport a MTESZ Ifjuságí Koordinációs Bizottságának / IKOB / képviselőjén keresztül más egyesületek ifjuságí szervezetével is kapcsolatban áll.

2/ Az ifjuságí munkában résztvenni kivánó tagtársaink és leendő tagtársaink / a tudományos diákkörökben munkálkodó, valamint diplomamunkájukon dolgozó fiatalok / együttmüködésével tájékoztató hálózatot szervezünk meg, amely egyfelől összeköti a különböző helyi csoportokat, másfelől pedig kapcsolatot nyujt az azonos tématerületen dolgozó fiatalok számára.

3/ A fiatalok és az oktatás,valamint továbbképzés kapcsolatának erősitésére Társaságunk Oktatási Bizottságának munkájában az Ifjuságí Csoport képviselője rendes tagként vesz részt.

4/ A Társaság fiatal tagságáról helyzetfelmérést készitünk : a/ szakmai érdeklődésük irányairól; b/ az ifjuságí munkába való bekapcsolódási szándékukról; c/ munkahelyi beilleszkedésük problémáiról; d/ munkahelyi továbbképzésük lehetőségeiről és igényeiről. Ezen tulmenően folyamatosan kérjük közérdekü észrevételeiket és javaslataikat.

5/ A Társaság szakosztályainak életében megkülönböztetett fontosságunak tartjuk részvételüket és ezt pályázatok kiirásával is elő fogjuk segiteni.

6/ A BIOKÉMIA lapjain keresztül állandó lehetőséget nyujtunk publikációs tevékenységükhöz.

DIVALD András

A FEBS speciális enzimkonferenciája Dubrovnik-Cavtatban

A Jugoszláv Biokémiai Társaság az Adria egyik legszebb öblében fekvő Cavtatban rendezte meg április 17-21 között a FEBS ezévi konferenciáját. Az április 15-i sulyos földrengés sokakat elrettentett ugyan a részvételtől, megkimélte azonban Dubrovnik-Cavtatot és a találkozót is. Az átmeneti szükségintézkedések a földrengés -helyére, Crnagora államra korlátozódtak és igy a 650 résztvevő munkáját nem zavarták. A szocialista országok közül - a Szovjetunió után - hazánkból érkezett a legtöbb résztvevő, annak ellenére, hogy többen itthon maradtak a jelentkezők közül.

A kongresszus programja hét szekció keretében folyt : Enzimaktivitás szabályozás - A nukleinsav és fehérjeszintézis enzimei - Proteolitikus enzimek - Parasita enzimek - Klinikai enzimológia - Enzimek az iparban -és Szabad témák. A nagyobb témákat felölelő előadások két- , a posterek pedig három teremben folytak egyidejüleg. Nagy érdeklődés kisérte a Nukleinsav szekció előadásait, különösen azokat, amelyek a human tumorok virus-eredetével foglalkoztak, igy R.C.GALLO / NIH,Bethesda / :„A normál emlős sejtek és a leukémiás sejtek DNS szintézisének enzimeiről"-tartott irodalmi összefoglalóját. P.CHANDRA /Frankfurt/ „A reverz transzkriptáz és a human tumorok virus-eredete" cimmel a klinikai szekcióban tartott referátumot.

A Sir Hans Krebs emlékérmet P.DESNUELLE professzor kapta ezévben.Előadásának cime :„A vékonybél és a vese csillósejtek membránhidrolázai, mint transzmembrán fehérjék." / A földrengés károsultjainak megsegitésére DESNUELLE professzor kezdeményezésére indult gyüjtés a kongresszus résztvevői között./ KORNBERG professzor előadása - A DNS replikáció mechanizmusa - sajnálatosan elmaradt.

A Dubrovnik-Cavtat-i találkozó jó példája volt annak, hogy kevesebb témát felölelő, kisebb létszámu konferencia kellemesebb légköre tevékenyebb szakmai vitákra nyujt lehetőséget, mint azok, ahol többezer résztvevő tolong az uj információkért.

Az előadások szünetében huszonkét kiállitó cég szakkönyveivel, müszereivel és vegyszereivel ismerkedhettek a részvevők, köztük a MEDIMPEX termékeivel is.

STAUB Mária