BIOKÉMIA

A Magyar Biokémiai Társaság tájékoztatója
III.évf.4.szám 1979 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 :

In memoriam TANKÓ Béla

I d ő s z e r ü k é r d é s e k

Ligandok hatása a foszforilázra
Proteázok vizsgálata kromogén tripeptid-p-nitroanilid szubsztrátumokkal

O k t a t á s é s t o v á b b k é p z é s

Tanfolyam a fermentációs iparban dolgozó középkádereknek
Hogyan lehet az egyetemi hallgatókat a biokémiai irodalom olvasására megtanitani ?
Biokémiai gyakorlatok a DOTE Biokémiai Intézetében

F Ó R U M

Az egyesülés utján
Az egységes szervezetért
Az Akadémia és a MTESZ együttmüködése

F i g y e l ő

Mit is jelent a kompetitiv gátlás ?
A magyar tudománypolitika alapdokumentuma

H i r e k é s e s e m é n y e k

A Szteroidbiokémiai Szakosztály munkaértekezlete
International Symposium on Growth Hormone and Other Biologically Active Peptides
Az Enzimkinetikai Klub 7.találkozója
Dr.Tóth János a MTESZ uj főtitkára

E szám szerzői :

ANTONI Ferenc akadémikus,egy.tanár,SOTE I.Kémiai-Biokémiai Intézet
DOMBRÁDI Viktor egy.tanársegéd, DOTE Orvosi Vegytani Intézet
GARZÓ Tamás egy.adjunktus, SOTE I.Kémiai-Biokémiai Intézet
GRÁF László a biol.tud.kand.tud.oszt.vez.,Gyógyszerkutató Intézet
GUBA Ferenc a biol.tud.doktora,egy.tanár,SZOTE Biokémiai Intézet
KALMÁR Dezső üzemmérnök, REANAL Finomvegyszergyár
POZSGAY Marianne egy.tanársegéd, DOTE Biokémiai Intézet
SZENTIRMAI Attila a biol.tud.kand.,tud.oszt.vez.Gyógyszerkutató Int.
TOLNAY Pál a biol.tud.kand.,tud.főmunkatárs,Gyógyszerkutató Intézet
ZETELAKI Zoltánné a kémiai tud.kand.,tud.oszt.vez,KÉKI
ZSINDELY Attila a biol.tud.kand.,egy.docens,DOTE Biokémiai Intézet
BAGDY Dániel az orvostud.doktora,c.egyetemi tanár,Gyógyszerkutató I.

In memoriam T A N K Ó B É L A

/ 1905 - 1974 /

TANKÓ BÉLA az erdélyi Szászvárosban született. Tanulmányait a debreceni Református Kollégium majd a Tudományegyetem diákjaként végezte. A kémia-fizika szakos tanári diploma megszerzése után tudományos pályafutását az Egyetem Orvosi Vegytani Intézetében BODNÁR JÁNOS professzor munkatársaként kezdte meg. 1930-ban elnyerte a bölcsészdoktori cimet, 1939-ben egyetemi magántanárrá habilitálták. Tudományos érdeklődése középpontjában a szénhidrát-anyagcsere hat- és három-szénatomos foszforilált köztitermékeinek vizsgálata állt. Tanulmányutasként hosszabb időt töltött Berlinben majd Londonban, ahol ROBISON mellett dolgozott és felfedezte a fruktóz-1-foszfátot, ami a szakirodalomban TANKÓ - ROBISON észterként vált ismertté /1935/. E vegyület szintézisét később szabadalmi eljárással is megoldotta. A trióz-foszfátokra vonatkozó vizsgálataival alátámasztotta a glicerinsav foszforilált származékainak intermedierekként való képződését, majd eljárást dolgozott ki ipari méretekben történő előállitásukra.

1945-ben tevékeny részt vállalt az egyetemi élet ujjászervezésében : a debreceni Természettudományi Kar létrehozásában és a vegyészképzés alapvető feltételeinek megteremtésében. Kiváló szervező készségének és áldozatkész munkájának elismeréseként 1947-ben a szerves kémia professzorává nevezték ki, majd 1950-ben az akkor különvált Orvostudományi Egyetem Biokémiai Intézetének igazgatójává. Figyelme ebben az időben fordult a nukleinsavak kémiája felé. Nehézséget nem ismerő szorgalommal és kitartással hazánkban elsőként rakta le e létfontosságu makromolekulák preparativ és analitikai vizsgálatának alapjait, iskolát teremtve maga körül. Magyar nyelven ő irta az első összefoglaló és rendszerező munkát a nukleinsavak biokémiájáról /1959/. Nagyobb terjedelmü szakirodalmi publikációival együtt mintegy 70 tudományos közleménye jelent meg nemzetközi és hazai szakfolyóiratokban.

Emberként erős akaratu, céltudatos, fáradságot nem ismerő, humánus szemléletü, puritán egyéniség volt. Mint egyetemi oktatót

szakmai igényesség, előadásait tisztán logikus gondolatmenet, a lényeget közérthetően kiemelő stilus jellemezték. Sokat olvasott s az uj eredményeket élvezettel tette közkinccsé munkatársai és az egyetemi hallgatóság körében. Ugyanilyen igényesség, körültekintő és kitartó alaposság jellemezték a laboratoriumi munkában. Végtelen türelemmel és következetességgel nevelte munkatársait igényes, kritikus kutató munkára és őszinte örömmel töltötték el tanitványai későbbi sikerei.

Lelkes hive volt a hazai biokémikusok összefogásának. A Magyar Biokémiai Társaság megalakulásától, 1962-től, annak első elnökeként aktiv szerepet vállalt a szervezésben, irányitásban és a nemzetközi képviselet területén mindaddig, amig egészségi állapota megengedte. Tevékeny életének emlékére családja alapitványt létesitett s ezt Társaságunk alapszabályzatában rögzitette. A pályadijat kétévenként elnökségi döntés itéli oda - semleges biráló bizottság értékelése és javaslata alapján - a legjobb pályamunkát benyujtó 30 éven aluli tagtársunknak. Ez egyuttal feljogosit az emlékelőadás megtartására is.

Ezévben először került meghirdetésre a TANKÓ-pályadij. Az előadás megtartásának jogát és a pályadijat DOMBRÁDI Viktor / DOTE Orvosi Vegytani Intézet / és POZSGAY Marianne / DOTE Biokémiai Intézet / nyerték el. Emlékelőadásukat - közlemény formájában - a következő oldalakon adjuk közre.

ZSINDELY Attila

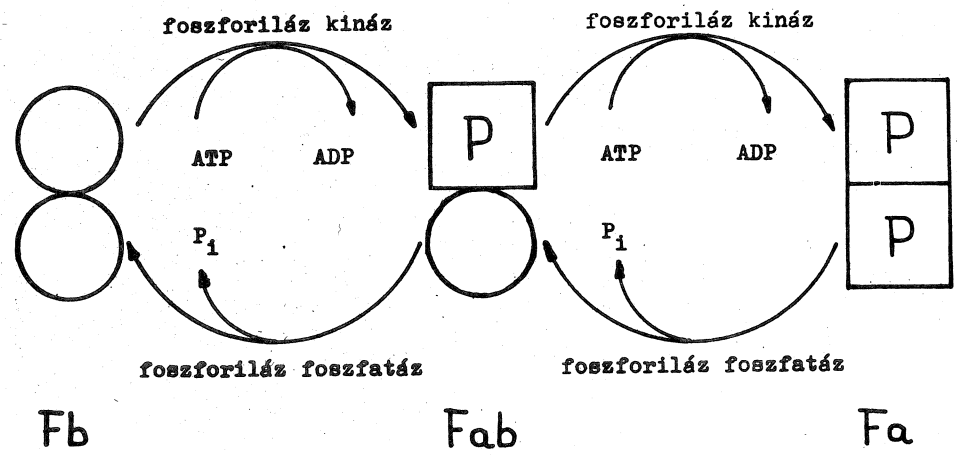
IDŐSZERŰ KÉRDÉSEK

LIGANDOK HATÁSA A FOSZFORILÁZRA

A foszforiláz szerkezete

A foszforiláz a glikogén lebontását katalizálja, és igy kulcsszerepe van a magasabb rendü élőlények energiatartalékának mobilizálásában.

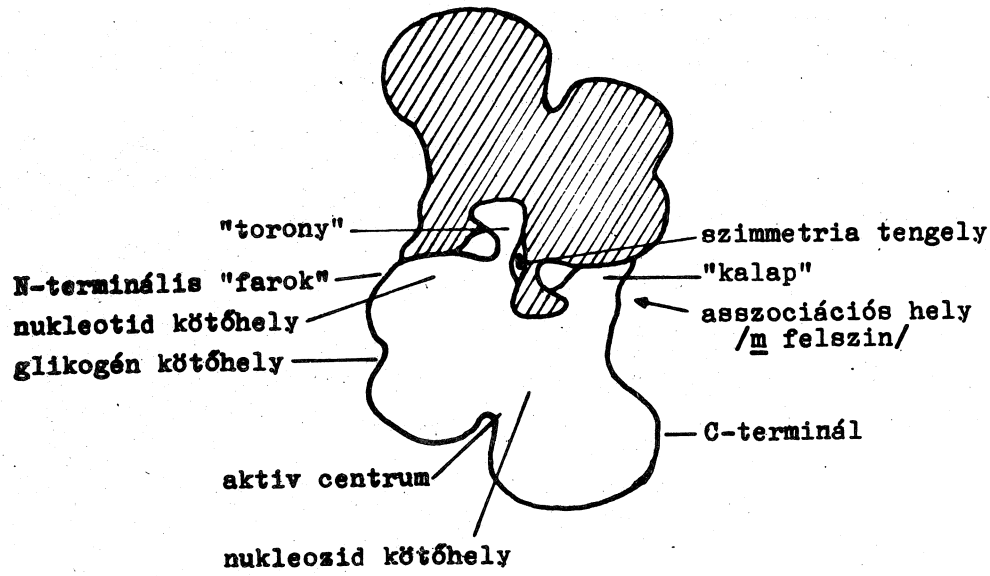
Emlős szövetekben a foszforiláz három egymásba átalakitható, különböző mértékben foszforilált formában fordulhat elő.



1. ábra. A foszforiláz különböző mértékben foszforilált formái.

Az 1. ábra a foszforiláz fiziológiásan jelentős dimer alakjait tünteti fel. A nem foszforilált foszforiláz b /Fb/ önmagában inaktiv, csak AMP vagy IMP jelenlétében mutat enzimaktivitást, és aktivitása érzékenyen befolyásolható kis molekulasúlyú metabolitokkal, ligandokkal. A teljesen foszforilált foszforiláz a /Fa/ aktiv, aktivitása kisebb mértékben érzékeny ligandok jelenlétére. E két forma foszforilációs-defoszforilációs folyamatok során alakul át egymásba, miközben - átmenetileg - egy részlegesen foszforilált, foszfo-defoszfo hibrid keletkezik /amely megfelelő módszerekkel tisztán is előállitható/. A hibrid önmagában aktiv, de aktivitása AMP-vel kétszeresére fokozható, és jelentősen befolyásolható más ligandokkal is. Mivel tulajdonságai átmenetet mutatnak a Fa és Fb között, foszforiláz ab-nek /Fab/ nevezték el /1/.

A nyúl vázizom foszforiláz alloszterikus sajátságai ismeretesek /2/, azonban keveset tudunk az alloszterikus átmenetekkel kapcsolatos szerkezetváltozásokról. A szerkezet és funkció közti kapcsolat megállapitása érdekében az utóbbi években két nagy lépést tettek: megállapitották a 841 aminosavmaradékból álló foszforiláz protomer teljes aminosav szekvenciáját /3/, és röntgendiffrakciós mérésekkel meghatározták a dimer enzim szerkezetét három Å feloldásban /4, 5/.



2. ábra. A foszforiláz szerkezete és ligandkötő helyei /5/ alapján.

A foszforiláz ligandkötő helyei

A 2. ábra szerint egy foszforiláz alegységen 4 lényeges ligandkötő helyet különböztethetünk meg. Egy hibrofób zsebben található az aktiv centrum, ahová a szubsztrátok /Pi és glikogén/ a termék /glukóz-1-foszfát: G-1-P/ valamint a szubsztráttal kompetitiv inhibitorok /pld. glukóz/ kötődnek. Az aktiv centrumtól mintegy 30 Å távolságban található az enzim alloszterikus helye, a nukleotid kötőhely. Ez a foszforilálható Ser 14-et is tartalmazó N-terminális peptidszakasz közelében, a két alegység kapcsolódási felszine mellett helyezkedik el. Ide kapcsolódnak a foszforiláz legfontosabb aktivátorai: AMP és IMP, illetve inhibitorai: az ATP és a glukóz-6-foszfát /G-6-P/. Legujabb adatok

szerint a foszforiláznak egy második alloszterikus helye, a nukleozid kötőhely is megfigyelhető, az aktiv centrum közelében. Ez gátló hatású nukleozidokat és nukleozid analógokat /pld. koffeint/ képes megkötni. Végül meg kell emliteni, hogy az aktiv centrumtól távol egy erős glikogén kötőhelyet fedeztek fel, amelyen keresztül a foszforiláz a protein-glikogén komplexhez kapcsolódik /5, 6/.

A ligandok kötődését és a kötőhelyek egymáshoz való viszonyát affinitás kromatográfia segitségével tanulmányoztuk. Megállapitottuk, hogy a nyúl vázizom foszforiláz b nukleotid kötőhelyénél fogva kapcsolódik az AMP Sepharose-hoz és a nukleozid kötőhelyénél fogva kapcsolódik a Blue Dextrán Sepharosehoz. A két különböző kötődési mód lehetővé tette, hogy megvizsgáljuk az enzim regulációja szempontjából jelentős ligandok eluáló hatását, és ezzel az immobilizált AMP, illetve Blue Dextran és az oldatban lévő ligandok közti vetélkedést az enzim nukleotid, illetve nukleozid kötőhelyéért. Az aktiv centrumhoz kapcsolódó ligandok eluáló hatása alapján negativ heterotróp kooperativ kölcsönhatást mutattunk ki az enzim aktiv centruma és nukleozid kötőhelye között /7/. A ligandok specifikus eluálóképessége felhasználhatónak bizonyult nehezen tisztitható foszforilázok pld. sertés vázizom és sziv tipusú Fb affinitáskromatográfiás tisztitására /8, 9/.

A foszforiláz kontakt felszinei

A foszforiláz dimer két alegysége /a két monomer/ az ún. m felszin mentén kapcsolódik össze /2. ábra/. A két alegység három jól elkülönithető peptidszakasz révén érintkezik egymással. Az egyik "torony"ként nyúlik ki az alegységből, a másik mintegy "kalap" letakarja a szemben lévő alegység nukleotid kötőhelyét, és az enzim mozgékony, röntgen diffrakcióval nem lokalizálható, N-terminális "farka" is kapcsolatba léphet a szomszéd alegységgel.

Ismeretes, hogy a foszforiláz bizonyos körülmények között tetramer képzésére hajlamos. A két dimer összekapcsolódásakor egy új kontakt felszin alakul ki, amit d felszinnek neveztünk el.

A nyúl vázizom foszforiláz két kontakt felszinének szerkezetét és ligandok hatására bekövetkező szerkezetváltozásait egy új módszerrel, bifunkciós reagensekkel végzett keresztkötés segitségével vizsgáltuk.

Az általunk alkalmazott bifunkciós reagensek /diimidátok/ két funkciós csoportja specifikusan reagál a fehérjék Lys ε NH_2 csoportjaival, igy kovalens keresztkötést létesithet a foszforiláz alegységei között. A kovalensen összekapcsolt alegységek SDS jelenlétében sem válnak szét, tehát a keresztkötések kialakulása SDS gélelektroforézissel követhető /10/. Különböző /3-15 Å/ maximális effektiv reagenshosszal rendelkező bifunkciós reagenseket használva mintegy molekuláris colostokkal lemérhetjük a keresztkötésben résztvevő Lys-ek ε NH_2 csoportjainak távolságát és a sávok felhasadásából következtethetünk a keresztkötésben résztvevő Lys párok számára is.

A foszforiláz m felszine mentén a legközelebbi Lys pár ε NH_2-csoportjainak távolsága kb. 3 Å /11/. A röntgendiffrakciós eredményekkel összevetve megállapitható, hogy az egyik alegység Lys 191 és a másik alegység "kalapjának" Lys 41' NH_2 csoportjai között alakulhat ki keresztkötés /Johnson, személyes közlés/, és feltételezhető, hogy a mozgékony N-terminális "farok" Lys-jei is résztvesznek a keresztkötés kialakitásában /12/. A tetramer foszforiláz d kontakt felszine mentén a két dimer legközelebbi Lys-párjának ε NH_2 csoportjai kb. 8 Å távolságban találhatók /11/.

A foszforiláz szerkezetváltozásai

Várható, hogy a ligandok kötődése következtében végbemenő konformációváltozások megváltoztatják a keresztkötésben résztvevő Lys ε NH_2 csoportok távolságát és/vagy reaktivitását is, és ezáltal a keresztkötési képet. Keresztkötéssel tehát követhető a ligandok okozta szerkezetváltozás. A keresztkötések elsősorban az enzim kontakt felszinei mentén bekövetkező szerkezetváltozásokat tükrözik. Mivel a homotróp kooperativ kölcsönhatások nyilvánvalóan a kontakt felszinek szerkezetváltozásai révén terjednek egyik alegységről a másikra, vizsgálatainkkal

betekintést nyerhettünk a foszforiláz alloszterikus átmeneteinek mechanizmusába.

Bifunkciós reagensekkel a tetramer foszforiláz kettő, három vagy négy alegysége között alakitható ki keresztkötés, mig a dimer enzimben csak két alegység között jöhet létre kovalens kapcsolat. Igy SDS gélelektroforézis után a trimer és tetramer sávban megjelenő fehérje mennyiségből a foszforiláz dimer $\rightleftharpoons$ tetramer egyensúlyának állapotára, és közvetve az enzim d felszinének szerkezetváltozására következtethetünk. A d felszin megváltozását a C_d paraméterrel jellemeztük, ami nem más, mint a trimer és tetramer sávokban lévő fehérjemennyiség, az összes /denzitometrálható/ fehérje százalékában kifejezve.

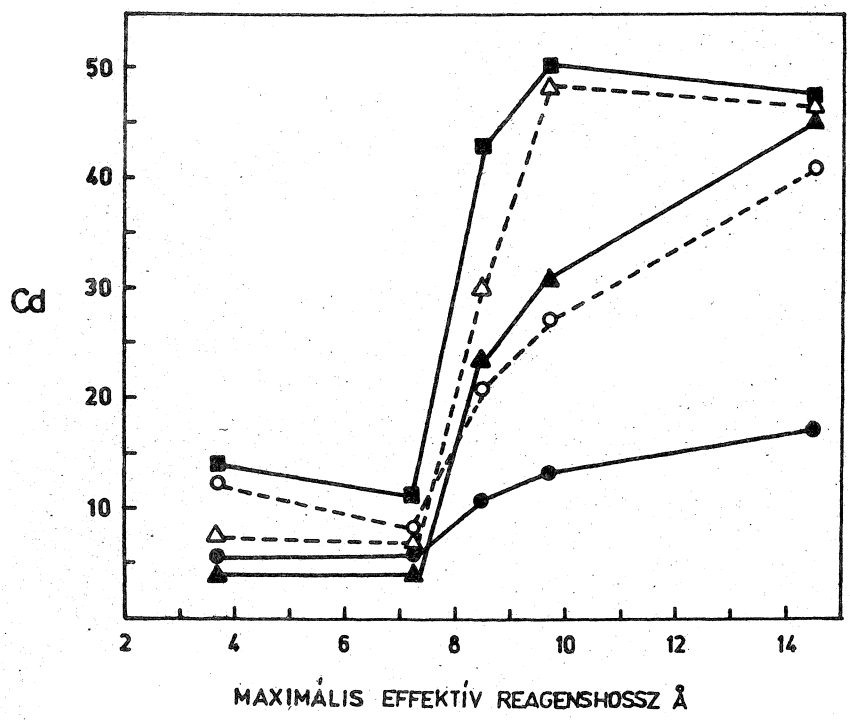
Az m és d felszin szerkezetének együttes megváltozását az r_k sebességi állandó arány segitségével adtuk meg:

$$r_k = \frac{k_L}{k_O}$$

ahol k_L és k_O a keresztkötés látszólagos elsőrendü sebességi állandója egy adott ligand jelenlétében /L/, illetve ligand nélkül mérve /O/. Mivel az összehasonlitandó minták keresztkötését azonos körülmények között végeztük r_k kiszámitható a denzitometriás adatok alapján /11/.

Dimer $\rightleftharpoons$ tetramer egyensúly

Kisérleteinkben először a foszforiláz különböző mértékben foszforilált formáit hasonlitottuk össze.



3. ábra. A foszforiláz különböző mértékben foszforilált formái: Fb ●,○; Fab ▲,△ és Fa ■, /□/ összehasonlitása AMP nélkül /kihúzott vonal/ és 0,3 mM AMP jelenlétében /szaggatott vonal/.

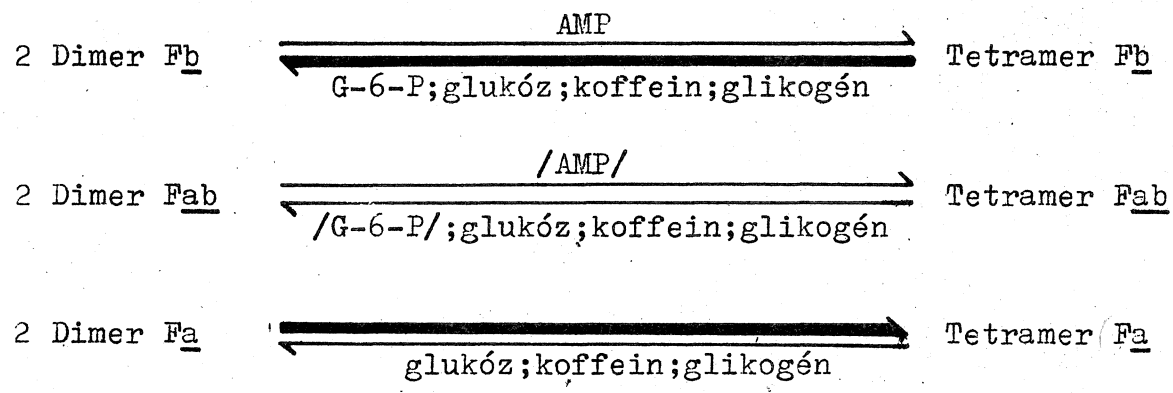
A 3. ábrán a Cd paramétert a maximális effektiv reagenshossz függvényében ábrázoltuk. A pontokat összekötő egyenesek /amelyek nem rendelkeznek fizikai tartalommal/ csak a jobb szemléltetést szolgálják. A várakozásnak megfelelően a 8 Å-nél "rövidebb" reagensekkel mérve a Cd értéke alacsony, mivel ezek nem érik át a d felszin mentén elhelyezkedő Lys ε NH_2 csoportok távolságát. A "hosszabb" reagensekkel észlelt változásokat a foszforiláz dimer $\rightleftharpoons$ tetramer egyensúlya alapján magyaráztuk.

Az irodalmi adatokkal összhangban /2/ kimutattuk, hogy a Fb kisérleti körülményeink között elsősorban dimer, mig a Fab közepes, a Fa pedig kifejezetten erős hajlamot mutat tetramer képzésére. Látható, hogy az AMP a Fb dimer $\rightleftharpoons$ tetramer

egyensúlyát jelentős mértékben tolja el, a Fab dimer ⇌ tetramer egyensúlyát csak kisebb mértékben tolja el a tetramer irányába, viszont a Fa tetramerképző hajlamát nem tudja fokozni /az AMP nélkül és AMP jelenlétében mért Cd értékek a hiba határon belül egybeesnek/.

Eredményeink alapján úgy tünik, hogy a Fb aktiválásához vezető foszforiláció, illetve AMP kötés azonos jellegü változást okoz az enzim d felszinének szerkezetében, de mint azt az r_k paraméter analizisével kimutattuk, az m felszin konformációváltozása a kovalens módositás /foszforiláció/ és a ligand /AMP/ kötés esetében különböző /13/!

A 8 Å-nél hosszabb reagensekkel kapott Cd paraméterek alapján következtettünk a ligandok dimer ⇌ tetramer egyensúlyra kifejtett hatására. Eredményeinket a 4. ábra foglalja össze.



4. ábra. Ligandok hatása a foszforiláz dimer ⇌ tetramer egyensúlyára.

Kimutattuk, hogy a glukóz, a koffein és a glikogén a foszforiláz mindhárom formájára azonos módon hat; az egyensúlyt a dimer irányába tolja el. Az AMP "asszociáló" és a G-6-P "disszociáló" hatása a foszforiláz foszforiláltságának mértékétől függ. E két, nukleotid kötőhelyhez kötődő, ligand jelentősen befolyásolja a nem foszforilált Fb és kisebb mértékben módositja a részlegesen foszforilált Fab dimer ⇌ tetramer egyensúlyát, de nem hat a Fa-ra /vö. 3. ábra/!

Konformáció változások

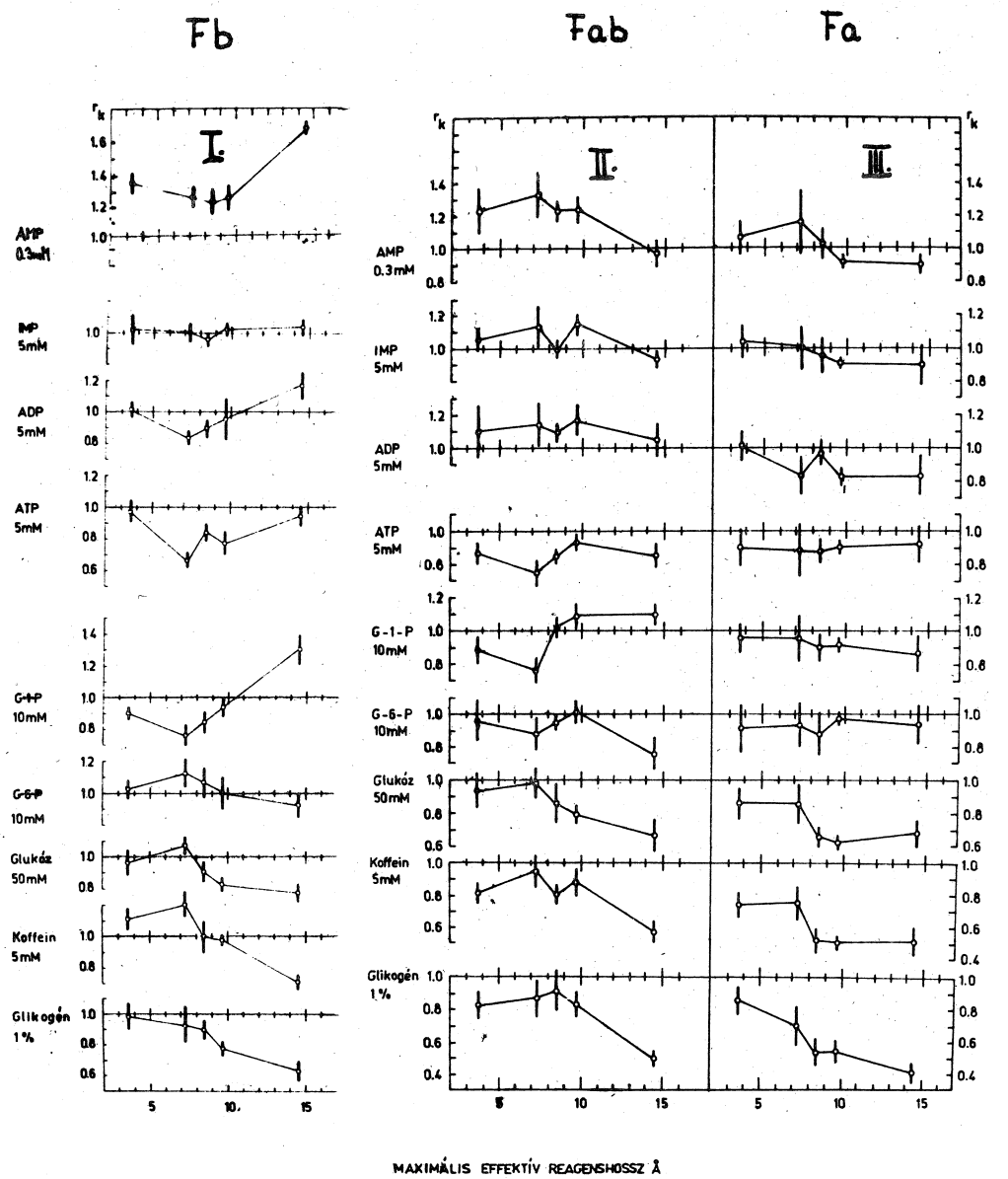
A továbbiakban az r_K paraméter segitségével részletesen tanulmányoztuk, hogy különböző ligandok hogyan módositják a foszforiláz különböző formáinak keresztkötési reakcióját, és ez alapján következtettünk a ligandok okozta konformációváltozásokra.

Eredményeinket az 5. ábra foglalja össze. A nagyszámú diagramm közül csak néhányat emeljünk ki. Az 5/I. ábrán látható, hogy a Fb két aktivátorának az AMP-nek és az IMP-nek a hatása különböző távolságdiagrammokkal jellemezhető. Hasonló módon a gátlószerek közül az ATP, a G-6-P, a koffein és a glukóz hatását más-más, egymástól eltérő távolságdiagramm fejezi ki. A szubsztrátok: a G-1-P és a glikogén is különböző módon befolyásolták a keresztkötési képet.

A diagrammok sokfélesége arra utal, hogy az alloszterikus effektorok által okozott konformációváltozások sokfélék lehetnek. A foszforiláz aktiválása vagy gátlása több, egymástól különböző szerkezeti változáson keresztül valósulhat meg, tehát az alloszterikus átmenetek két konformációval /T és R/ való klasszikus leirása a valóság leegyszerüsitett modelljének felel meg.

Hasonló módon elemeztük a ligandok hatását a Fab-re /5/II. ábra/ és a Fa-ra /5/III. ábra/. Azt tapasztaltuk, hogy az enzim nukleotid helyéhez kötődő ligandok /AMP, ADP, ATP/ a Fab keresztkötési képet a Fb-hez képest kisebb mértékben befolyásolták, mig a Fa keresztkötési képére gyakorlatilag hatástalanok voltak. A más kötőhelyekhez kapcsolódó ligandok: glukóz, koffein, glikogén hatását a foszforiláció nem befolyásolta; a távolságdiagrammok hasonlóságát a fenti ligandok foszforiláz tetramert dimerré disszociáló képességével magyarázhatjuk.

Eredményeink alapján feltételezzük, hogy a nukleotid kötőhely közelében lévő Ser 14 foszforilálása mereven rögziti a nukleotid kötőhely környezetét, és ezáltal meggátolja, hogy az ide kötődő ligandok megváltoztassák a kontakt felszinek szerkezetét /11, 13/.

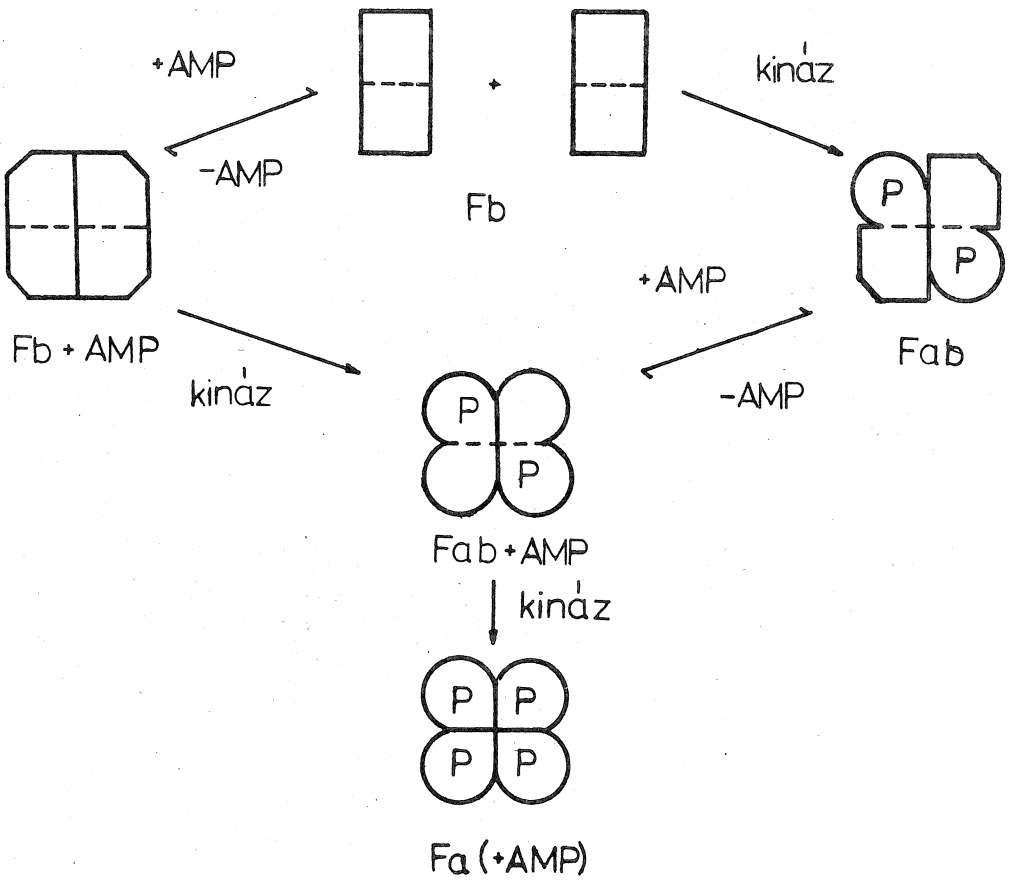


5. ábra. Ligandok hatása a foszforiláz szerkezetére.

Az ábrán a nyul vázizom foszforiláz b-re /I/, foszforiláz ab-re /II/ és a foszforiláz a-ra /III/ vonatkoztatott r_K paramétert és a mérések hibáját tüntettük fel "távolságdiagrammok" formájában. A pontokat összekötő egyenesek csak a jobb szemléltetést szolgálják.

Összefoglalás

Keresztkötéssel kapott legfontosabb eredményeinket a 6. ábrán foglaltuk össze.



6. ábra. A foszforiláz alapvető szerkezetváltozásai keresztkötéses vizsgálatok alapján /13/.

A dimer alakban lévő Fb AMP vagy részleges foszforiláció hatására tetramerré alakul, azonban a két tetramer szerkezete különböző. A részleges foszforiláció és az AMP kötés együttesen egy Fa szerü tetramert eredményez. A teljesen foszforilált Fa AMP nélkül és AMP jelenlétében nagymértékben hasonló szerkezetü, az m felszin merev, nukleotidokkal nem befolyásolható. A 6. ábrán bemutatott alapvető szerkezeteket egyéb ligandok többé-kevésbé képesek megváltoztatni, és igy jönnek létre azok a konformáció változások, amelyek az enzim aktivitását bonyolult módon szabályozzák.

DOMBRÁDI Viktor

Irodalom

1. Busby, S.J.W., Radda, G.K. /1976/
Curr. Top. Cell Regul. 10 89-160
2. Graves, D.J. Wang, J.H. /1972/
The Enzymes 7 435-482
3. Titani, K., Koide, A., Hermann, J., Ericsson, L.H., Kumar, S., Wade, R.D., Walsh, K.A., Neurath, H., Fischer, E.H. /1977/
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 74 4762-4766
4. Fletterick, R.J., Sygusch, J., Semple, M., Madsen, N.B. /1976/
J. Biol. Chem. 251 6142-6146
5. Weber, I.T., Johnson, L.N., Wilson, K.S., Yeates, D.G.R. Wild, D.L., Jenkins, J.A. /1978/
Nature 273 433-437
6. Kasvinsky, P.J., Madsen, N.B., Sygusch, J., Fletterick, R.J. /1978/ J. Biol. Chem. 253 9102-9106
7. Dombrádi, V., Vereb, G., Bot, G. /1979/
Int. J. Biochem. /nyomdában/
8. Vereb, G., Dombrádi, V., Bot, G. /1978/
Int. J. Biochem. 9 13-16
9. Dombrádi, V., Vereb, G. /1978/
Acta Biochim. Biophys. ASH 13 7-12
10. Hajdu, J., Bartha, F., Friedrich, P. /1976/
Eur. J. Biochem. 68 373-383
11. Hajdu, J., Dombrádi, V., Bot, G., Friedrich, P. /1979/
Biochemistry /nyomdában/
12. Gusev, N.B., Hajdu, J., Friedrich, P. /1979/
Biochem, Biophys. Res. Commun. /nyomdában/
13. Dombrádi, V., Hajdu, J., Bot, G., Friedrich, P. /1979/
Közlés alatt

Irodalom

1. Busby, S.J.W., Radda, G.K. /1976/
Curr. Top. Cell.Regul. 10 89-160
2. Graves, D.J., Wang, J.H. /1972/
The Enzymes 7 435-482
3. Titani, K., Koide, A., Hermann, J., Ericsson, L.H., Kumar, S., Wade, R.D., Walsh, K.A., Neurath, H., Fischer, E.H./1977/
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 74 4762-4766
4. Fletterick, R.J., Sygusch, J., Semple, M., Madsen, N.B. /1976/
J. Biol. Chem. 251 6142-6146
5. Weber, I.T., Johnson, L.N., Wilson, K.S., Yeates, D.G.R., Wild, D.L., Jenkins, J.A. /1978/ Nature 273 433-437
6. Kasvinsky, P.J., Madsen, N.B., Sygusch, J., Fletterick, R.J. /1978/ J. Biol. Chem. 253 9102-9106
7. Dombrádi, V., Vereb, G., Bot, G. /1979/
Int. J. Biochem. /nyomdában/
8. Vereb, G., Dombrádi, V., Bot, G. /1978/
Int. J. Biochem. 9 13-16
9. Dombrádi, V., Vereb, G. /1978/
Acta Biochim. Biophys. ASH 13 7-12
10. Hajdu, J., Bartha, F., Friedrich, P. /1976/
Eur. J. Biochem. 68 373-383
11. Hajdu, J., Dombrádi, V., Bot, G., Friedrich, P. /1979/
Biochemistry /nyomdában/
12. Gusev, N.B., Hajdu, J., Friedrich, P. /1979/
Biochem. Biophys. Res. Commun. /nyomdában/
13. Dombrádi, V., Hajdu, J., Bot, G., Friedrich, P. /1979/
Közlés alatt

PROTEÁZOK VIZSGÁLATA KROMOGÉN TRIPEPTID-p-NITROANILID SZUBSZTRÁTOKKAL

A különféle eredetü és müködésü proteolitikus enzimek vizsgálata a harmincas évek klasszikus eredményeit követően néhány éve reneszánszát éli. Tanulmányozása az elméleti problémák területén és a laboratóriumi diagnosztikai alkalmazásban rendkivüli mértékben kiterjedtté vált /1/. A megnövekedett érdeklődés oka az, hogy megállapitották, hogy több alapvető biológiai védekező mechanizmus, mint pl. a véralvadás és a komplement rendszer bekapcsolása proteázok útján, limitált proteolizis segitségével történik. Ez a felismerés szükségessé tette a bonyolult szabályozási folyamatok individuális lépéseinek részletes felderitését. Erre specifikus proteáz szubsztrátok és inhibitorok alkalmazása révén nyilt lehetőség.

Kezdetben a proteázok katalitikus tulajdonságainak vizsgálatára fehérjéket: hemoglobint, kazeint alkalmaztak. Ezek a szubsztrátok azonban a reakciómechanizmus felderitésére kevéssé alkalmasak, mert

- a proteázok egy része specificitásukból adódóan nem, vagy alig mérhető sebességgel bontja ezeket a fehérjéket,
- a fehérjemolekula minden egyes peptidkötés elhasitása után megváltozik.

E problémák megoldására vezették be később a különféle kis molekulasúlyú szintetikus szubsztrátok alkalmazását. Ilyen vegyületek pl. az aminosavak észterei és amidjai. Ezek egyetlen hasitható kötést tartalmaznak, jól definiált vegyületek. Bonthatóságuk, katalitikus sajátságaik azonban elmaradnak a fehérjékben lévő peptidkötésekétől.

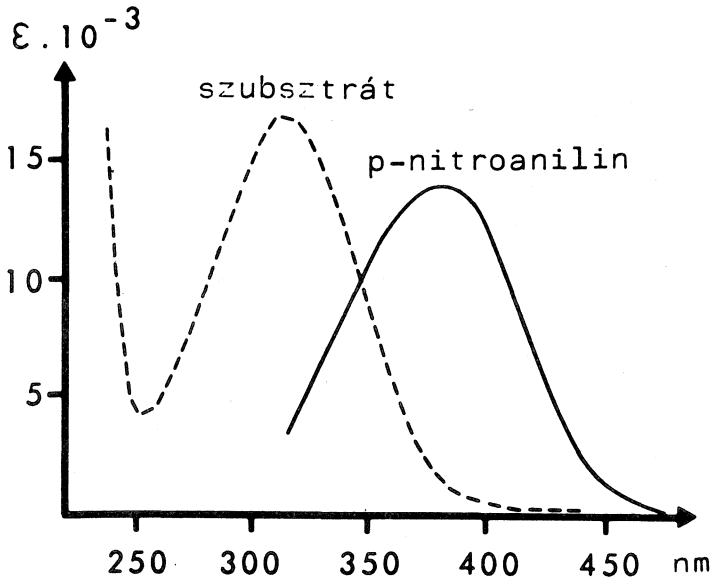
A fehérjék és az emlitett peptidszármazékok előnyös tulajdonságait egyesitik magukban a kromogén peptid szubsztrátok /2-5/, melyek a rövid peptidláncon kivül enzimek által hasitható

kromogén csoportot pl. p-nitrofenil, p-nitroanilid csoportot is tartalmaznak.

A kromogén szubsztrátok:

- a fehérjékhez hasonlóan peptidvázat tartalmaznak,
- affinitásuk megközeliti a valódi szubsztrátokét,
- kis molekulasúlyú, definiált vegyületek,
- kitüntetett sebességgel csak egy kötésük hasad,
- a hidrolizis során szines termék keletkezik.

1. ábra



Az 1. ábrán a tripeptid-p-nitroanilidek és a p-nitroanilin abszorpciós spektriuma látható. 405 nm hullámhosszon a szubsztrátok már gyakorlatilag nem abszorbeálnak. Ezen a hullámhosszon a p-nitroanilin koncentrációjának változása spektrofotométerrel egyszerüen és kényelmesen nyomonkövethető.

A proteázok iránti fokozott érdeklődésből származik az a reális igény, hogy minél több specifikus szubsztrát álljon a kutatás és a diagnosztika rendelkezésére. Az elmúlt 3 évben ilyen többé-kevésbé testreszabott szubsztrátok előállitásával és különböző proteázokkal való kinetikai vizsgálatokkal foglalkoztunk.

Kinetikai állandókat határoztunk meg szubtilizinekkel, humán trombinnal, marha pankreász tripszinnel, elasztázzal és kimotripszinnel /6-8/.

A reakciókat szerves oldószert nem tartalmazó, vizes közegben végeztük minden esetben. Az abszorpcióváltozást 3 percig folyamatosan regisztráltuk. Egy-egy enzim esetében 10-40 tagú szubsztrátsorozatokra határoztuk meg a kinetikai állandókat. A vegyületek egy részét a Gyógyszerkutató Intézetben Dr. Bajusz Sándor és munkatársai állitották elő, más részét a svéd KABI Peptide Research /Mölndal, Sweden/ bocsátotta rendelkezésünkre, s kb. egyharmada intézetünkben készült. Ilymódon közel 100 szubsztrát került vizsgálatra.

A kinetikai méréseket és számitásokat a következő problémák megoldása céljából végeztük el:

1. Van-e kvantitativ korreláció a szubsztrátok szekvenciája és a kinetikai paraméterek között, s az valamilyen szabályszerüség szerint változik-e?

2. A specificitásnak megfelelő aminosav oldallánenak /P_1/ van-e kitüntetett szerepe a produktiv kötődés során?

3. Az ismert, igen munkaigényes "trial and error" helyettesithető kevesebb szintetikus munkán alapuló módszerrel?

4. Az enzimek topográfiájának felderitése. A szubtilizin és kimotripszin u.n. aromás szubsztrátkötő helye Kraut és mtsai röntgendiffrakciós vizsgálatai nyomán ismert /9-13/. Atlas kisérletei szerint az elasztázban feltehetően nem szomszédos oldalláncok képezik a kötőhelyet /14/, a többi vizsgált proteáz szubsztrátkötőhelyének szekvenciáját még nem irták le. E kérdésekre a választ a kinetikai adatok Free-Wilson féle analizise útján kerestük. A 2. ábra a szubtilizin Carlsberg és 12 védett tripeptid-

p-nitro-anilid szubsztrát kinetikai állandóit mutatja be.

2. ábra Kinetikai paraméterek p-nitroanilid szubsztrátokkal

	P_4 P_3 P_2 P_1	$1/K_M$ mM^{-1}	k_{cat} s^{-1}	k_{cat}/K_M M^{-1} s^{-1}
1.	Z-Asp-Nle-Nle-	41.60	30.10	1 250 000
2.	Bz-Phe-Val-Arg-	10.00	0.30	3 000
3.	Z-val-Pro-Arg-	7.14	0.03	229
4.	Z-phe-Pro-Arg-	3.30	0.16	536
5.	Z-Phe-Pro-Arg-	2.00	0.82	1 640
6.	Z-Nle-Pro-Arg-	1.54	0.92	1 410
7.	Z-Lys-Nle-Arg-	1.43	16.87	24 100
8.	Z-Asp-Pro-Leu-	1.25	229.00	286 000
9.	Z-Phe-Val-Arg-	1.00	4.42	4 420
10.	Z-Arg-Pro-Arg-	0.70	3.40	2 360
11.	Z-Asp-Pro-Arg-	0.58	2.34	1 370
12.	Z-Lys-Pro-Arg-	0.25	2.70	665

/50 mM Trisz-HCl pufferben, pH 8.1, 37°C-on/

A Michaelis állandók értéke három nagyságrenden belül változik, 0.2 és 41.6 mM^{-1} értékek között, a katalitikus és proteolitikus állandók öt nagyságrenden belül változnak, tehát a kinetikai állandókat illetően változatos sorozat áll rendelkezésünkre.

Az adatokat a Free-Wilson féle regressziós analizissel vizsgáltuk. Az analizist ezidáig gyógyszertervezésre, pl. különböző szubsztituált aromás vegyületek biológiai aktivitásának vizsgálatára alkalmazták /15/.

A Free-Wilson módszer alkalmazásának feltételei:

1. A vegyületsorozat tagjai szerkezetileg közel hasonlóak legyenek, hogy állandó hatásmechanizmust lehessen feltételezni.

2. A jellemző aktivitás értékek pontosan, kvantitative és állandó körülmények között mérhetők legyenek.

3. A vizsgált sorozaton belül molekuláról-molekulára változó részek /oldalláncok/ az aktivitás értékhez additive járuljanak hozzá.

4. Kivánatos, hogy a vizsgált vegyületek száma elég nagy legyen az ismeretlenek /oldalláncok hozzájárulásai/ számához képest szignifikáns eredmények előállitása céljából.

3. ábra p-Nitroanilid szubsztrátok oldalláncainak hozzájárulása a kinetikai paraméterekhez

Alhely	Szubsztituens	Hozzájárulások $1/K_M$ mM^{-1}	k_{cat} s^{-1}	k_{cat}/K_M M^{-1} s^{-1}
P_1	a Nle	36.52	- 6.96	637 652
	a Leu	- 2.72	206.69	200 958
	a Arg	- 3.38	-19.97	- 83 861
P_2	b Nle	1.15	1.21	4 825
	b Pro	- 0.03	- 0.93	- 1 485
	b Val	- 1.03	2.53	1 115
P_3	c phe	2.05	- 1.47	- 703
	c Phe	0.72	- 0.78	457
	c Nle	0.39	- 0.72	167
	c Val	0.15	- 1.54	- 1 123
	c Arg	- 0.57	1.74	1 097
	c Asp	- 0.69	0.70	113
	c Lys	- 1.03	1.11	- 573
P_4	d Bz	8.25	- 3.69	- 1 238
	d Z	- 0.75	0.34	113
Átlagos hozzájárulás /μ/		5.44	22.21	86 497
Korrelációs koefficiens /C/		0.9899	0.9969	0.9876

A 3. ábra a szubtilizinre vonatkozó Michaelis állandók reciprok értékeinek analizis eredményeit mutatja. A vizsgált szubsztrát sorozat P_1 alhelyen háromféle, P_2 alhelyen szintén háromféle aminosavat tartalmazott. A P_3 alhely a legváltozatosabb, a hétféle helyettesitő között különböző konfigurációjú aromás,

hidrofób, savas és bázikus oldallánc is van, továbbá kétféle védőcsoport: benzoil és benziloxikarbonil. Ennyiféle aminosavval illetve a négy alhellyel összesen 126 féle kombináció képzelhető el, s additivitást feltételezve a 12 vegyület vizsgálata útján a 126 vegyület bármelyikének kinetikai állandója megadható. A hozzájárulási értékek azt jelentik, hogy valamely oldallánc az átlaghozzájáruláshoz, a μ-höz képest milyen irányban befolyásolja annak a vegyületnek a kinetikai állandóját, amelyben az illető oldallánc szerepel. Ha minden alhelyen a legnagyobb értékeket vesszük figyelembe és azokat összegezzük, megkapjuk az adott sorozat alapján legjobb paraméterrel rendelkező szubsztrát állandóját és szekvenciáját. $1/K_M$-re Bz-D-Phe-Nle-Nle-pNA látszik optimálisnak, melynek állandója 53.4. A vegyület azonban vizben oldhatatlan, előállitását követő méréssel a jósolt állandó helytállóságát nem tudnánk a többi, vizoldható szubsztráthoz mérhetően igazolni. Előállitottunk azonban egy másik kombinációt, a Z-Arg-Nle-Nle-pNA-t, amely vizoldható, a proteolitikus állandóra jósolt optimális szubsztrát. $1/K_M$ értéke a számitások szerint 43.5, a kisérletileg meghatározott érték 40.0. A k_{cat}/K_M értékek 7.3×10^5 $M^{-1}s^{-1}$, illetve 11.1×10^5 $M^{-1}s^{-1}$. Tehát igen jól egyeznek.

4. ábra Tervezett szubsztrátok számitott és mért $1/K_M$ értékei

Enzim	Vizsgált szubsztrátok száma	Szekvencia P_4 P_3 P_2 P_1	$1/K_M$, mM^{-1} szám.	mért	Korrelációs koefficiens a sorozatban
Szubtilizin	12	Z-Arg-Nle-Nle-	43.5	40.0	0.9899
Tripszin	13	Z-Nle-Val-Arg-	52.6	40.0	0.9848
Trombin	20	Bz-phe-Pro-Arg-	56.1	66.7	0.8326
	10	phe-Pro-Arg-	95.6	110.0	0.9516
Elasztáz	18	Suc-phe-Pro-Ala-	71.0	66.6	0.9860
	15	phe-Pro-Ala-	50.6	50.0	0.9684

A fenti ábra néhány további példát tartalmaz a számitott és mért állandók egyezésére, amelyet számos esetben a többi vizsgált proteázzal is igazoltunk. Az ábrából néhány fontos következtetés vonható le.

- Mindegyik szubsztrát számitás alapján tervezett szekvenciájú vegyület, a szubtilizinnél a proteolitikus állandóra, a többinél $1/K_M$-re. Ezeknek a vegyületeknek a számitott, majd a szintéziseket követően kisérletileg meghatározott állandói jól egyeznek.

- A korrelációs koefficiensek a sorozat méréséből származó és az analizissel számitott állandók korrelációját mutatják.

- P_1 alhelyre az enzimek szubsztrátspecificitásának megfelelő oldalláncok szükségesek.

- P_2 alhelyre hidrofób oldallánc, főként prolin a megfelelő.

- P_3 alhelyen több izben D-Phe szerepel.

- A szubsztrátok tulajdonságait trombin kivételével, előnyösen befolyásolták az N-védőcsoportok. Trombinnál a védetlen szubsztrát $1/K_M$-je kétszerese a védettnek. Ez nem meglepő annak ismeretében, hogy a P_4-nek megfelelő alhelyen a trombin természetes szubsztrátja, a fibrinogén a legkisebb térkitöltésü aminosavat, a glicint tartalmazza. A trombin számitott legjobb szubsztrátja a D-Phe-Pro-Arg-pNA. Ezt a szekvenciát a trombin kitünő aldehidinhibitoraként irták le Bajusz és munkatársai /16/.

Az 5. ábrán az egyes szubsztrát alhelyek $1/K_M$-hez való százalékos hozzájárulása olvasható ki. Érdekes, hogy a specifitásnak megfelelő P_1-re legjobb esetben is csak 25 % jut, többnyire ennél kisebb a hozzájárulások aránya. Hasonlóképpen a P_4 alhely sem meghatározó. Ezzel szemben a P_3 alhelyek hozzájárulása

60-80 %, mely az általunk vizsgált valamennyi enzimre érvényes.

5. ábra Alhelyek hozzájárulása az $1/K_M$-hez

Alhely	Trombin		%	Tripszin		%
P_4	Bz	2.2	3.8	Z	3.6	3.9
P_3	phe	45.3	77.9	Asn	63.8	70.2
P_2	Pro	9.1	15.7	Ile	20.4	22.5
P_1	Arg	1.5	2.6	Arg	3.0	3.4
		58.1	100.0		90.8	100.0
	Elasztáz		%	Szubtilizin		%
P_4	Suc	6.3	10.8	Bz	2.1	1.6
P_3	phe	36.5	62.9	Gly	82.5	63.1
P_2	Pro	9.9	17.0	Val	12.9	9.9
P_1	Ala	5.4	9.3	Nle	33.3	25.4
		58.1	100.0		130.8	100.0

Összefoglalva tehát a célkitüzéseinket több vonatkozásban sikerült megközeliteni.

- Regressziós analizissel kvantitative jellemeztük a peptid szubsztrát alhelyek és az enzim kölcsönhatását.

- Megállapitottuk azt is, hogy az egyes alhelyek nem egyenértéküek.

- A regressziós analizissel változatos összetételü szubsztrátsor alapján a vizsgált állandót tekintve jobb szubsztrátot tudunk tervezni.

- Az adott készletből felépithető összes szekvencia kombináció állandóit megjósolhatjuk.

- A Michaelis, katalitikus és proteolitikus állandókra érvényesült az additivitás.

- A legkevésbé tisztázott probléma az enzimek szubsztrátkötő helyének definiálása.

A szubsztrát oldalláncok különböző fizikai jellemzői, mint pl. a térkitöltés, a hidrofobicitás, termodinamikai adatok és a katalizis hatékonyságához való hozzájárulások közötti összefüggés tervbevett vizsgálatával e kérdésben is további felvilágositásokra számitunk.

IRODALOM

1. Blombäck, M. /1978/ Haemostasis, 7, 61-188
2. Svendsen, L., Blombäck, B., Blombäck, M. and Olsson, P.I. /1972/ Thromb. Res. 1, 267-278
3. Bergström, K. and Blombäck, M. /1974/ Thromb. Res. 4, 719-724
4. Teien, A.N., Lie, M. and Abildgaard, U. /1976/ Thromb. Res. 8, 413-419
5. Claeson, G., Aurell, L., Karlsson, G. and Friberger, P. /1977/ in Topics in Hematology /Seno, S., Takaku, F. and Irino, S., eds./ pp. 381-384, Excerpta Medica, Amsterdam, Oxford.
6. Pozsgay, M., Gáspár, R., Elődi, P. and Bajusz, S. /1977/ FEBS Lett. 74, 67-70
7. Pozsgay, M., Gáspár, R., Bajusz, S. and Elődi, P. /1978/ Acta Biochim. Biophys. Acad. Sci. Hung. 13, 184-187
8. Pozsgay, M., Gáspár, R., Bajusz, S. and Elődi, P. /1979/ Eur. J. Biochem. 95, 115-119
9. Matthews, D.A., Alden, R.A., Birktoft, J.J., Freer, S.T. and Kraut, J. /1975/ J. Biol. Chem. 250, 7120-7126
10. Coggins, J.R., Kray, W. and Shaw, E. /1974/ Biochem. J. 138, 579-583

11. Poulos, T.L., Alden, R.A., Freer, S.T., Birktoft, J.J. and Kraut, J. /1976/ J. Biol. Chem. 251, 1097-1103
12. Powers, J.E., Lively, III. M.O. and Tippett, T.T. /1977/ Biochim. Biophys. Acta, 480, 246-261
13. Lindquist, R.N. and Terry, C. /1974/ Arch. Biochem. Biophys. 160, 135-144
14. Atlas, D. /1974/ Isr. J. Chem. 12, 465
15. Free, S.M., Jr. and Wilson, J.W. /1964/ J. Med. Chem. 7, 395-399
16. Bajusz, S., Barabás, É., Tolnay, P., Széll, É. and Bagdy, D. /1978/ Int. J. Peptide Protein Res. 12, 217-221

Pozsgay Marianne

OKTATÁS
ÉS
TOVÁBBKÉPZÉS

A Magyar Biokémiai Társaság kezdeményezésére és szakmai irányitásával az 1979. évre elfogadott Cselekvési Programnak maradéktalan teljesitéseként a Budapesti Müszaki Egyetem Mezőgazdasági Kémiai Technológiai Tanszékével együttmüködve a Nehézipari Minisztérium Továbbképző Központ Vegyipari Osztályának szervezésében a biológiai iparban foglalkoztatott középfokú végzettségü szakemberek számára szóbeli és irásbeli vizsgaköteles továbbképző tanfolyam indult október 3.-án 32 hallgatóval. A tanfolyam két félévben 280 óra elfoglaltságot jelent, melyből 100 óra laboratóriumi gyakorlat. Az elméleti órák kedden és csütörtök délután folynak. A laboratóriumi foglalkozásra a Bpesti Müszaki Egyetem Mezőgazdasági Kémiai Technológiai Tanszék laboratóriumaiban januárban és júniusban kerül sor. A tantervben az általános biológiai, biokémiai és mikrobiológiai témákon kivül mikrobiológiai és biokémiai gyakorlatok is szerepelnek. A résztvevők a hazánkban alkalmazott biokémiai technológiákkal, a biológiailag aktiv anyagok és enzimek előállitásával, valamint az ipari és laboratóriumi gyakorlatban használt szabályzókörökkel, az automatizálási alapismeretekkel és müszerekkel is megismerkedhetnek.

A tanfolyam szervezését indokolta az a tény, hogy a hazai mikrobiológiai és biokémiai ipar az oktatási intézményektől megfelelően képzett munkaerőt nem kap. A vegyipari technikumokban és szakközépiskolákban a biológiai oktatást az elmúlt időszak tanügyi reformjai minimálisra csökkentették. Igy az onnan ki-

kerülő munkaerőt csak hosszabb gyakorlati idő és egyéni továbbvábbképzés után lehetett teljes értékü munkaerőnek tekinteni. Ugy véljük, hogy az elmúlt hónapban indult tanfolyam lényeges segitséget nyújt majd a biológiai ipar és biológiai jellegü laboratóriumok képzett munkaerőkkel való ellátásában.

A tanfolyamon résztvevők számát a müegyetemi laboratóriumi lehetőség határozta meg, mivel alapvető jelentőségünek tekintettük azt, hogy a gyakorlat valóban egyéni tevékenységet, élményt jelentsen, ne a vezető tanár által elvégzett kisérlet puszta szemlélését. A nagy érdeklődésre, a túljelentkezésre való tekintettel a NIM.T.K. a tanfolyam megismétlését tervezi az 1980-81-es tanévben.

SZENTIRMAI Attila

HOGYAN LEHET AZ EGYETEMI HALLGATÓKAT A BIOKÉMIAI IRODALOM OLVASÁSÁRA MEGTANITANI ?

A cimben feltett kérdés - számos hasonló és érdeklődésre számot tartó más kérdéssel együtt a BIOCHEMICAL EDUCATION c.folyóirat 7.kötetének első számában / 1979 január/ olvasható. Érdemes mindenekelőtt magára a folyóiratra felhivni a figyelmet : hetedik éve - kéthavonként - valósággal ontja a felsőfoku biokémiai képzéssel összefüggő problémákat. Vajon hány egytemi intézetünkbe jár és hányan olvassák ? Ugy vélem, érdemes és hasznos lesz időről időre egy-egy közleményét ismertetnünk s ezzel olvasásához vagy éppen a vitatkozáshoz kedvet ébresztenünk.

a gyakorlott szakember rendszerint el tudja képzelni, hogy az adott következtetéseket milyen kisérleti rendszerekben végzett munka előzte meg, a gyakorlatlan olvasó azonban képtelen erre.

A szerzők azt ajánlják, hogy a hallgatóknak átadott cikkekről kérjenek kisebb csoportokban megvitatandó beszámolót. Ennek elkészitéséhez viszont a hallgató a következő kérdések köré csoportositsa mondanivalóját :

1/ Miért végezték el az adott publikációban közölt kisérletes munkát ? Mit akartak megalapozni, bizonyitani, esetleg cáfolni ? Hogyan vetődött fel a szóbanforgó probléma ? Miért érdemes vagy szükséges ezzel a problémával foglalkozni ?

- Ezek valóban a legfontosabbnak látszó kérdések, a szerzők azonban felhivják a figyelmünket arra, hogy sok esetben nem könnyü megválaszolni ezeket. / Hozzátenném, hogy erről nem mindig a hallgató tehet, de ne rosszmájuskodjunk. / A beszámoló megtartásakor a hallgatónak feltétlenül kell legyen véleménye e kérdéscsoportról. Lehetséges azonban az, hogy nézeteit csak a következő kérdésekre adott válaszai segitségével tudja majd megfogalmazni.

2/ Mik voltak a kisérletek és hogyan hajtották végre azokat ? Milyen adatokat, mennyiségeket mértek meg ? Hogyan ? Milyen adatokat számitottak ki ? Az egyes számitott adatokhoz milyen mért adatok szolgáltak kiindulásként ? A számitásokat milyen elgondolások alapján végezték / ismert eljárások ezek vagy maguk dolgozták ki, hivatkozva más cikkre, összefoglalóra / ?

- Ennek a kérdésnek a megválaszolása döntő lehet az előző kérdés megértésében és a következők helyes értelmezésében is.

3/ Milyen eredményeket kaptak ?

4/ Mit jelentenek az eredmények ?

Ez a két utobbi kérdés nagyon összefügg,mégis helyes a szétválasztásuk. A 3.kérdés ugyanis csak arra vonatkozik, meg tudja-e fogalmazni, szavakba tudja-e önteni a hallgató azt, amit a görbék és táblázatok adatai tartalmaznak. Ha például a hallgató az ötvenes évek elejéről BORSOOK vagy ZAMECNIK és munkatársainak a fehérjeszintézisre vonatkozó kisérleteit olvassa, amelyekben pl.

A BIOCHEMICAL EDUCATION-re az jellemző, hogy az oktatásnak nemcsak azokat a kérdéseit feszegeti, amelyeket hagyományosan meg szoktak vitatni - tematika, ellenőrzés, vizsga-módszerek - ,hanem olyanokat is, amelyekről még intézeten, tanszéken belül is ritkán beszélgetnek. Például arról, hogy egy-egy problémát, kérdéscsoportot hogyan, milyen pedagógiai, didaktikai fogások segitségével lehet jól megértetni. A folyóirat ezévi 3.számában például arról jelent meg cikk, hogy általában milyen zürzavarosan, semmitmondóan oktatják az egyszénatomos töredékek anyagcseréjét, holott egy-két ügyes sémával világos, áttekinthető képet rajzolhatunk erről / Biochem.Education 7, 52,1979 /.

Visszatérve a cimben olvasható kérdésre, ugy hiszem, ez is a a tabu témák közé tartozik. Nagyon sok egyetemi oktató osztja a cikk szerzőinek /1/ azt a nézetét, hogy bizonyos szinten tul a hallgatók többet tanulnak egyes eredeti közlemények elolvasából, mint a tankönyvek összefoglalásaiból. Másfelől pedig a gyakorlat az, hogy az egyetemi oktatás ehhez nagyon kevés segitséget nyujt. Az "irodalmazni tanitás" rendszerint arra korlátozódik, hogy megtanitják / ha megtanitják ! / a hallgatót arra, hogyan kell a könytárat használni, de sohasem vagy szinte sohasem adunk segitséget ahhoz, hogyan kell kezdőknek a megtalált irodalmat észszerüen olvasniuk. Az emlitett cikk szerzőinek az a tapasztalata, hogy felsőéves hallgatóik rendszerint nem értik meg az eredeti biokémiai közleményeket. Ennek fő oka az, hogy a tankönyvekből a hallgatók csak eredményeket és következtetéseket ismernek meg, nem tudják azonban annak a módját, hogyan kell a kisérleti tényekből kiindulni, továbbá nagyon rosszul tudják elképzelni, hogyan kell kisérleteket tervezni egy adott kérdéssel kapcsolatban. Ezért a cikk iróinak az a véleménye, a hallgatókat elsősorban arra kell megtanitani, hogy a tudományos közlemények "Kisérleti rész" c.alfejezetét megértsék. Azzal a módszerrel, amivel a legtöbb gyakorlott szakember olvas - t.i. először átfutja az "Összefoglalás"t,azután belelapoz a "Kisérleti eredmények megbeszélése" részbe, esetleg bepillant az "Előzmények"be és csak ezután szánja rá magát arra, ha érdemesnek látja, hogy az ábrákat megnézze, a "Módszerek"-et pedig csak akkor olvassa el, ha hozzá egészen közelálló próblémáról van szó - nos ezzell a módszerrel a kezdő nem jut semmire. Ugyanis a

jelzett aminosavaknak a fehérjében való megjelenését mérték különböző subcelluláris sejtfrakciókban, a 3.kérdésre azt kell válaszolnia, hogy rövid kisérleti idő után a mikroszomális fehérjék specifikus radioaktivitása nagyobb, mint a mitokondrium és a sejtmag fehérjéinek jelöltsége. A 4.kérdésre pedig az lehet a válasza : a kisérletek azt bizonyitják, hogy a fehérjék szintézise nagy valószinüséggel nem a sejtmagban, hanem egyes citoplazmatikus sejtfrakciókban történik. A kétféle válasz - sok esetben - minőségi különbséget jelent a téma megértésében. A 3.kérdésre a dolgozat elolvasása után feltétlenül felelni kell tudni. A 4.kérdésre nem ritkán - csak számos, a problémakörhöz tartozó közlemény ismerete és összevetése alapján adható válasz.

A szerzők még egy további kérdésre is választ várnak hallgatóiktól s ez nagyjából a következőképpen fogalmazható meg :

5/ Mindaz, ami a cikkben szerepel, korrekt-é ? Nem követtek el módszertani hibát a mérések során ? Szabad-e a kisérleti eredményekből a megtett következtetést levonni ?

- Ez nyilvánvalóan a legigényesebb kérdés. Aki erre választ tud adni, már nem egészen kezdő az adott területen. Ezért, ha megválaszolatlan marad ez a kérdés, ez nem jelent eredménytelenséget. Mindenesetre érdemes a hallgatót ebből a szempontból is "megszondázni", állásfoglalását kérni.

A leirtakon lehet vitatkozni és lehet egyet nem érteni a fenti nézetekkel. Egy azonban bizonyos : abban az oktató intézetben, ahol megpróbálnak segitséget adni az irodalom olvasásához és értékeléséhez, bizonyosan komolyan veszik az oktató felelősségét. És én ugy gondolom, ez a legfontosabb.

GARZÓ TAMÁS

1/ MOWSHOWITZ,D.,FILNER,B.:
Biochem.Education 7,4-5/1979/.

B I O K É M I A I G Y A K O R L A T O K

DOTE Biokémiai Intézet. Kézirat, Debrecen 1979. Terjedelem: 6 A/5 iv.
Készitették : Dr.Aradi János, Bardócz Zsuzsa, Dr.Hauck Mátyás, Dr.Karsai Tamás, Dr.Kiss Ákos, Dr.Teichmann Farkas és Dr.Zsindely Attila.

A legegyszerübb és mégis izléses formában elkészitett oktatási segédkönyvecskének már az első átlapozása kedvező benyomást kelt az olvasóban. A világos szerkesztésü és jól válogatott ismeretanyag bevezetőjében a szerzők a biokémiai laboratoriumok munkavédelmi szabályait foglalják össze röviden, majd mindazokat az általános tudnivalókat, amelyek előfeltételei a gyakorlati anyag és azon keresztül az orvosi biokémia jó elsajátitásának./ 1/A gyakorlat rendje. 2/ A laboratoriumi jegyzőkönyv vezetése. 3/ A gyakorlatok során alkalmazott vizsgáló módszerek elvi alapjai. 4/ A gyakorlatok során használt müszerek,készülékek kezelési utasitása. / Mindezt példamutató tömörséggel, a lényegre törő szabatos megfogalmazásban. Az igen gondos válogatást tükröző 10 gyakorlat tematikája :

1. Az aminosavak reakciói.
2. Szérumfehérjék meghatározása és frakcionálása.
3. Lizozim izolálása tojásfehérjéből gélszüréssel.
4. Proteolitikus enzimek vizsgálata. /tripszin,kimotripszin/.
5. és 6. Kisérletek foszfatázzal.
   / A reakcióidő hatása az enzimreakcióra; a pH hatása az enzimaktivitásra; a hőmérséklet hatása a reakciósebességre; a szubsztrátkoncentráció hatása a reakciósebességre; kompetitiv gátlás ortofoszfáttal; nem kompetitiv gátlás NaF-dal/.
7. Glikolitikus enzimek vizsgálata.
   / Aldoláz meghatározása szérumban; laktát-dehidrogenáz meghatározása szérumban; LDH izoenzimek elválasztása elektroforézissel./
8. Transzaminázok és az urea szintézis vizsgálata.
   / GOT és GPT aktivitásának meghatározása szérumban és szövetkivonatban; urea meghatározása. /
9. Nukleinsavak vizsgálata.
   / Kivonásuk élesztőből; mennyiségi meghatározásuk; a nuklein-

komponensek kromatográfiája./

10. Anyagcseretermékek a vérben.
/ Koleszterin meghatározása szérumban; szérum bilirubin meghatározás; haptoglobin-tipizálás cellulózacetát-membrán elektroforézissel; haptoglobin tipizálása poliakrilamid-gél elektroforézissel /.

A gyakorlati témák kiválasztását általában mindenütt döntően befolyásolják a helyi adottságok és lehetőségek / - jó és hasznos lenne egy adott téma, de nincs rá lehetőségünk, ezért mást adunk helyette, ami nem mindig egyenértékü a mellőzöttel - /. Néha annyira, hogy a helyes elképzelések és jó szándék meg a megvalósitás között áthidalhatatlanná válik a szakadék. A DOTE Biokémiai Intézetének oktatói munkaközössége tudatosan kerülte a provinciális gátak ismert buktatóit és olyan igényes gyakorlati anyagot dolgozott ki, amely a hallgatóknak nemcsak a kezét, hanem az agyát is foglalkoztatja. Olyan ésszerüen válogatott gyakorlati anyagot adtak közre és vettek használatba, amelynek minden egyes része, összetevője biokémia és ugyanakkor közvetlenül vagy közvetve orvosi ismeretekhez kapcsolt. A tárgyi anyag tehát egyuttal az érdeklődés felkeltését is jól szolgálja, ami egyáltalában nem elhanyagolható szempont és tényező. Ugyanis a korszerü orvosbiológiai szemlélet kialakitásának alapvetően fontos összetevője a biokémiai szemlélet s ennek nyilvánvalóan egyik meghatározó tényezőjét képviselik a biokémiai gyakorlatok.

ELŐDI professzor intézetének oktatói hasznos munkát végeztek a kis kötet közreadásával. Véleményem szerint nem volna helyes, ha munkájuk kizárólagosan csak a debreceni orvostanhallgatók javát szolgálná. A jó példa mindig követésre érdemes, különösen akkor, ha azzal valóban közösségi érdeket és célt, az egymásután felnövő uj orvosnemzedékek helyes biokémiai szemléletének kialakitását szolgálhatjuk.

BAGDY Dániel

FÓRUM

AZ EGYESÜLÉS UTJÁN

Gondos és széleskörü előkészitő munka előzi meg a Magyar Biokémiai Társaság és a Magyar Kémikusok Egyesülete Biokémiai Szakosztályának egyesitését. Nemcsak a vezetőség kijelölt megbizottai tárgyalnak, hanem minden mozzanatról mindkét szervezet tagsága is vitát folytatott : a Biokémiai Szakosztály az ezévi vándorgyülésén tartott fórumon, a Magyar Biokémiai Társaság pedig a szegedi kibővitett elnökségi ülésén. Jóllehet a két szervezet életkora különböző, célkitüzéseiben mindkettő a hazai biokémiai tudomány fejlődésének, nemzetközi kapcsolatainak előmozditását tekinti feladatának. Az eltérő szervezeti forma, az egyesületi szabályokban megnyilvánuló különbségek ezért legfeljebb adminisztrativ gátjai az egyesülésnek. Erősebb választófalat jelentenek és igy nagy türelmet igényelnek az egyesüléshez vezető uton a két különböző fejlődési irányból adódó eltérések. Mig a Szakosztály tevékenysége elsősorban az alkalmazott biokémia hazai területeire terjedt ki, addig a Társaság elsősorban az alapkutatásra összpontositotta munkáját. A Szakosztály korán felismerte a gyakorlati igényeket és a határterületek interdiszciplináris együttmüködésének jelentőségét. Alig van olyan területe a hazai alkalmazott biokémiának, amely ne szerepelt volna a Szakosztály programjában / ipar, mezőgazdaság, klinikai orvostudomány /. A hazai biokémia fejlődéséhez módszertani tanfolyamok és bemutatók megrendezésével is hozzájárult. A Társaság szakosztályainak tevékenysége a biokémiai alapkutatások számos,nemzetközi vonatkozásban is fő iránynak ismert területére kiterjed - jó összhangban azok gyakorlati, ipari jelentőségével. Jelentős eredménye a Társaságnak az Európai Biokémiai Társaságok Szövetsége / FEBS / budapesti kongresszusának megrendezése. Mind a Szakosztály, mind a Társaság ápolja a magyar biokémiai tudomány jeles képviselőinek emlékét : emlékérmek alapitásával és emlékelőadások tartásával nemcsak emlékezni akarnak, hanem a haladó hagyományokat ápolni, az elődök példájából tanulni s példájukkal lelkesiteni is.

Az egyesülés számos szervezeti és szervezési kérdést vet fel. Ezek megoldása azonban a könnyebb feladat. Az igazán nagy feladat az, hogy a két szervezet egyesitése ne torpantsa meg az egészséges fejlődés folyamatát. A hazai biokémikusok egységes szervezetben való tevékenysége nyilvánvalóan elősegiti majd azt, hogy nemzetközi kapcsolataink jelentősen fejlődjenek. Nagy szerepet játszik bizonyosan abban is, hogy a hazai biokémiai kutatás a nemzetközi biokémiai kutatások munkamegosztásában rangos helyet foglaljon majd el. Az uj Egyesület minden bizonnyal hatékony segitséget nyujt ahhoz is, hogy tudatosabb és határozottabb fejlesztés- és kutatáspolitikát tudjunk megvalósitani a biokémia területén. Az eddigieknél jobb és hatékonyabb irnformációcserét mind hazai, mind nemzetközi vonatkozásban.

Az uj BIOKÉMIAI EGYESÜLETben a tagságnak fokozottan kell éreznie az Egyesület támogatását, erejét; az Egyesületnek pedig a tagság támogatásával igazán a hazai biokémiai tudomány társadalmi bázisává és fórumává válnia. Az egyesület minden tagjának éreznie kell, hogy az egységes szervezet segiti munkájában és fejlődésében; az egyesület vezető testületének pedig azt a felelősséget kell éreznie, amit a magyar biokémia irányitásában, szervezésében és fejlesztésében végzett munkája jelent.

Az egyesüléssel összefüggő uj szervezeti szabályzat kidolgozása már folyamatban van. Ennek lényeges része az, hogy mind a Szakosztály, mind a Társaság tagjai megőrzik folyamatos tagságukat akkor, amikor az uj egyesület megalakulásával azok tagjaivá válnak. Néhány hét mulva sor kerül a magyar biokémikusok "összeirására", amelyben - éppen a folyamatos tagság megőrzése érdekében - a következő kérdés is szerepel : Kiván-e az uj egyesület tagja lenni ? Ezzel is azt a demokratizmust kivánjuk szolgálni, hogy mind a Szakosztály, mind a Társaság tagjai ne "automatikusan", formálisan váljanak az Egyesület tagjaivá, hanem saját maguk fejezzék ki az ezzel összefüggő döntésüket.

Bizonyosak vagyunk abban, hogy az egységre való törekvésben a Szakosztály és a Társaság képviselői között az elmult években nem ritkán kiéleződött, "pattogósabb" párbeszédet - alkotó módon együttmüködő Egyesület váltja fel.

Őszintén reméljük, hogy az uj egyesület elnöksége és vezetősége azzal fogja majd kiérdemelni a tagság, az egész hazai biokémikus társadalom támogatását és elismerését, hogy az Egyesület tevékenységét - a letünt időkhöz mérten - szervezettebben és dinamikusabban fogja irányitani. Ehhez természetesen elengedhetetlen a a tagság aktiv támogatása. Ezért - és közös céljaink és feladataink minél jobb megvalósitásáért - minden hazai biokémikus tevékeny együttmüködésére számitunk.

GUBA Ferenc
a MBKT elnöke

ANTONI Ferenc
az MKE Biok.Szakoszt.
elnöke

AZ EGYSÉGES SZERVEZETÉRT ...+

Többen vagyunk itt olyanok, akik mind a MKE Biokémiai Szakosztályában, mind a Magyar Biokémiai Társaságban igyekszünk tevékenykedni, azok rendezvényein részt venni.

GUBA elnök ur emlitette, hogy a rövid időn belül egymást követő két magyar biokémiai vándorgyülésből semleges külföldi szemlélők azt a következtetést vonhatják le, hogy nagyon sokan vannak a magyar biokémikusok. Attól tartok, hogy következtetésük más is lehetne és sokkal inkább negativ jellegü.

Hazai és külföldi példák egyaránt és egyértelmüen a mellett szólnak, hogy a kisebb létszámu - és nem Budapesten tartott tudományos találkozók a hasznosabbak, az összezártság ugyanis már önmagában élénkitőleg hat a vitaszellemre. Jól ismert az is, hogy egy-egy tudományos előadásba általában sok munkát, időt és energiát fektetnek a kutatók. Ezért mindig lehangoló és egy cseppet sem ösztönző az, ha a maroknyi hallgatóság elvész az üres padokban és az előadást érdektelenség kiséri / mint ahogyan az utobbi években

---

+ Elhangzott a MKE Biokémiai Szakosztálya ezévi, budapesti vándorgyülésének f ó r u m án, a Technika Házában.

ismételten előfordult/. A tudományos találkozóknak élénk vitákkal, gondolatébresztő javaslatokkal kellene segiteniük a hazai kutató munkát. Minél nagyobbszámu a hallgatóság, annál nagyobb a biokémia közeli,ill.távolabbi területéről az olyan érdeklődők száma, akik hasonló problémát más nézőpontból közelitenek meg, más módszerrel dolgoznak s igy ezeken tulmenően más munkahipotézisre is felhivhatják figyelmünket.

K ö z ö s rendezvények és k ö z ö s fórumok tennék lehetővé az erők összefogását, a tudományos előadások nagyobb publicitását. Az országos jellegü nagy találkozókon is kivánatos a témakörök számának csökkentése és a párhuzamos ülésszakoknak a lehető legkisebbre való korlátozása. C s a k a k ö z ö s t u d o m á n y o s r e n d e z v é n y e k révén válna igazán lehetővé a különböző kutatóhelyek munkáinak, munkalehetőségeinek jobb megismerése, a müszerezettség hazai helyzetének figyelemmel kisérése és mindezzel összefüggésben hasznos együttmüködések kialakitása. Ugy gondolom, hogy talán még sohasem volt olyan nagy szükség hazánkban a kutató munkával foglalkozók összefogására és arra az együttes törekvésre, hogy a kutatási eredmények mielőbb megvalósuljanak, mint napjainkban.

Az anyagi lehetőségek korlátozott volta miatt egyre inkább szükségessé válik az alapkutatásra és ipari kutatásra berendezett kutatóhelyek szoros együttmüködése, összhangban a tudománypolitikai irányelvekkel. Pl. szerkezetkutatásra, izotóptechnikára,ill. élelmiszeripari fermentációs munkára alkalmas felszerelésekkel, berendezésekkel rendelkező kutatóhelyek feltehetően hasznos és gyümölcsöző együttmüködésének tárgya lehetne fontos, ipari kutatóhelyen előállitott és az iparban alkalmazott enzimek, fehérjék szerkezetkutatása.

A hazai elméleti kutatások nem kis hányaga gyakorlati vonatkozásaiban gyógyászati jellegü. Ugy gondolom, célszerü lenne hazánkban is több energiát és objektiv megismerést célzó alapkutatást fektetni,ill.végezni az ország egyik fő exportáló iparágába, az é l e l m i s z e r i p a r b a. A csak alapkutatással foglalkozó kutatóhelyek igy közelebb kerülhetnének az ipari gyakorlathoz, a szerényebb müszerezettségü kutatóhelyek pedig foglalkozhatnak

olyan alapkutatásokkal, amelyre - megfelelő berendezések hiányában - egyébként nem volna lehetőségük.

ZETELAKI Zoltánné

AZ AKADÉMIA ÉS A MTESZ EGYÜTTMÜKÖDÉSE

A Magyar Tudományos Akadémia, valamint a Müszaki és Természettudományi Egyesületek Szövetsége, illetve az MTA osztályai és a MTESZ érdekelt tagegyesületei között kialakult jó együttmüködés megszilárditása és továbbfejlesztése, a tudomány eredményeinek a népgazdaság területén való minél szélesebb körü felhasználása érdekében együttmüködési megállapodást irt alá október 23-án SZENTÁGOTHAI János elnök, MÁRTHA Ferenc főtitkár az MTA, Illetve AJTAI Miklós elnök és TÓTH János főtitkár a MTESZ részéről.

Az együttmüködés elvei

A MTESZ és tagegyesületei a tudomány és a gyakorlat minél szorosabb együttmüködésének megvalósitása céljából gondoskodnak arról, hogy az iparban és a mezőgazdaságban dolgozó szakembereket minél eredményesebben vonják be a tudomány- és gazdaságpolitikai kérdések és a velük kapcsolatos döntések előkészitésébe, elbirálásába és a tudománypolitikai irányelvek végrehajtásába. Ennek érdekében állandó vagy alkalmi bizottságokat hoznak létre mindkét fél bevonásával.

A megállapodás értelmében az Akadémia és a MTESZ - szakmai publikációs tevékenységükről széles körü tájékoztatást nyujtanak egymásnak; összehangolják tevékenységüket a nemzetközi kapcsolattartás területén, különös tekintettel a nemzetközi szakmai konferenciákra / rendezés, program, külföldi előadók meghivása /. Indokolt esetben közös konferenciákat is szerveznek, koordinálják a kormányközi és nem kormányközi szervezetekben való külföldi részvételt / nemzeti bizottságok létesitésével is /, az azokban való magyar képviselettel összefüggő kérdéseket. Szoros együttmüködést alakitanak ki a szocialista országok tudományos szervezeteiben történő közös állásfoglalások szakmai-politikai koncepciója

kérdésében; szorosan együttmüködnek a szakemberszükségletnek megfelelő oktatási, továbbképzési rendszer kialakitásában és továbbfejlesztésében.

M u n k a k a p c s o l a t o k

A két szervezet munkakapcsolatainak összehangolása céljából testületi üléseiknek programját, munkatervét rendszeresen megküldik egymásnak, ugyanigy a konferenciák és nagyrendezvények tervét, valamint olyan előterjesztéseket, tájékoztatásokat és tanulmányokat, amelyekre nézve az együttmüködő fél véleményét helyes kikérni. A két szerv és az osztályok, valamint a megfelelő tagegyesületek vezetői időszakonként együttmüködési megbeszéléseken találkoznak, amelyeken -előzetesen megküldött irásos jelentés alapján - tájékoztatják egymást eredményeikről és felhivják a figyelmet a következő időszak fontos feladataira.

A müszaki-tudományos kérdések széles körü ismertetésére,közéleti kérdésekben állásfoglalásra az Akadémia intézményei az egyesületekkel közös fórumot hoznak létre. A két szervezet közös erőfeszitést tesz a közmüvelődés fejlesztése érdekében, együttmüködési lehetőségeket teremt a müszaki feladatoknak a társadalomtudományi oldalról való megközelitésére.

Az együttmüködők felhasználják azt a tényt, hogy a MTA mint a PUGWASH-mozgalom, a MTESZ pedig mint a TMV tagja aktuális tudománypolitikai kérdésekben véleményt tud nyilvánitani hazai és nemzetközi fórumokon. Célszerü lehet a közös fellépés a harmadik világ országaiban. Lehetőség van arra, hogy összehangolt tevékenységet folytassanak a szakmai sajtó fejlesztésében.

A MTESZ lehetővé teszi az akadémiai szintü döntések előkészitésében a széles társadalmi fórumon történő megvitatást,a MTA viszont arra nyujt lehetőséget, hogy a különböző tudományterületeken müködő szakemberek, főleg a gyakorlati és a tudományos intézeti dolgozók minél többször találkozhassanak. A MTA müszaki-tudományos és gazdasági információs anyag átadásával segiti a MTESZ központi lapjainak munkáját.

/ MÜSZAKI ÉLET 34 /22/2,1979 /

FIGYELŐ

MIT IS JELENT A KOMPETITIV GÁTLÁS ?

Erre a kérdésre ad választ a TRENDS in BIOCHEMICAL SCIENCES ezévi novemberi számában Nicholas C. PRICE - a "Tan - könyvi tévedések" c.rovatban.

Felhivja a figyelmet arra a számos biokémiai tan - könyvben megtalálható és félreérthető értelmezésmódra, amely szerint a kompetitiv gátlók szerkezetükben az enzim természetes szubsztrátumához hasonló vegyületek és az enzim aktiv helyéhez való kötődésben a gátló anyag a szubsztrátummal verseng. Ezek a megállapitások - bár plasztikussá teszik a kompetitiv inhibitorok szerepét - nem általános érvényü igazságok. N.C.PRICE szerint helyesebb volna a DIXON-WEBB féle "Enzymes" c.tankönyvben olvasható korlátozott,de kinetikailag támadhatatlan definició : egy adott enzim esetében azok az anyagok kompetitiv inhibitorok, amelyek az enzimes reakció V_{max} értékét nem érintik, módositják viszont a K_M értékét.

A lazább, pontatlan definició ellen szólnak a következő példák : 1/ A szubsztrátum és a kompetitiv inhibitor egészen eltérő szerkezetü is lehet. Pl. a szalicilátok több, NADH-val müködő dehidrogenáznak és több, ATP-vel müködő kináznak az inhibitorai éppen a koenzim vonatkozásában. 2/ Nem szükséges, hogy a szubsztrátum és az inhibitor ugyanarra a helyre kötődjék az enzimmolekulában. Pl. az -kimotripszinben az indol kompetitiv módon gátolja a nikotinil-L-triptofánamid bomlását, de nem kompetitiv módon gátolja az N-acetil-N-tirozinetilészter hidrolizisét. Ismeretes az E.coli eredetü treonindeamináz allosztérikus enzim esete is, ahol a szubsztrátum és az L-izoleucin inhibitorkötő hely között megkülönböztetés tehető az inhibitor-érzékenység hőkezeléses felfüggesztésével, de ahol azért nagy treonin-töménységgel wissza lehet szoritani a gátlást. 3/ Valójában igen nehéz annak a bizonyitása,hogy egy adott enzim szubsztrátuma,ill.kompetitiv inhibitora ugyanarra a helyre kapcsolódik. A legkomolyabb bizonyiték a Rtg-krisztallográfiás módszerrel adódnék,de még itt is adódhatnak bizonytalan pontok.

Mindezek alapján N.C.PRICE azt javasolja, hogy az enzimes

reakció K_M -értékét befolyásoló, de V_{max}-értékét nem érintő anyagokat tekintsük kompetitiv inhibitoroknak - s ezen belül lehetnek szerkezeti analogiák vagy azonos kötőhelyek is. Hasonló kritikus értelmezésmód található KELETI Tamás : Az enzimkinetika alapjai c.egyetemi jegyzetében is.

TOLNAY Pál

+‡+
+++++++
+‡+

A MAGYAR TUDOMÁNYPOLITIKA ALAPDOKUMENTUMA - cimen SZÁNTÓ Lajos irt bevezető tanulmányt a Magyar Tudomány ezévi októberi számában. / Akadémiai Kiadó,Bp./ Ebből idézzük a következő gondolatokat.

„ Tiz évvel ezelőtt alkotta meg és adta közre az MSZMP Központi Bizottsága tudománypolitikai irányelveit, a hazai tudományos élet fejlődését hosszabb távra orientáló, a tudományos kutatás és a müszaki fejlesztés minden lényeges kérdésében állásfoglalást tartalmazó dokumentumot. E korszakos jelentőségü határozat végrehajtásának tapasztalatait 1977-ben a Politikai Bizottság, majd az akkor született döntések realizálásának első eredményeit a közelmultban az Agitációs és Propaganda Bizottság tekintette át. Az irányelvek közreadásának évfordulója és a pártszervek állásfoglalása számunkra is kinálja a számvetés lehetőségét és jó alapot nyujt arra, hogy ahhoz segitséget meritsünk belőlük."

„A következő években - a tudományos kutatás és fejlesztés szektorában is - a társadalmi igények felerősödésével és szigorubbá válásával, továbbá a feltételrendszer tekintetében gyorsan változó körülményekkel és szükösebb gazdasági lehetőségekkel indokolt számolni. A társadalmi, gazdasági, kulturális fejlődés a korábbinál komplexebb, nehezebben megoldható problémákat vet fel, és igényli a választ a kutatástól, az ismeretek "megtermelésétől" azok tömeges méretü alkalmazásáig. Számolnunk kell azzal is,hogy drágul a tudományos ismeretek"termelése". Mindezek a körülmények

arra kényszeritenek, hogy meglévő anyagi és szellemi erőinkkel célszerüen, takarékosan gazdálkodjunk, mert csak ezen az uton tárhatunk fel fejlesztési tartalékokat."

„A hazai tudományos kutatás korszerüsitett hosszu és középtávu stratégiájára alapozva minden bizonnyal bátrabb és több eredményt hozó intézkedést tudunk tenni a kutatás-fejlesztés feltételrendszerének kialakitásában, elsősorban az irányelvekben megfogalmazott területeken és szemponzok szerint.

A kutatóbázis kellő alapot biztosit a tudományra háruló egyre nagyobb feladatok megoldásához, arculatának kialakitása tekintetében azonban sokkal céltudatosabban az intenziv és szelektiv jellegü fejlesztést kell érvényre juttatni. Ennek érdekében a kutatóhelyeket felügyelő szervek bázisfejlesztési és átalakitási tervek kidolgozásán munkálkodnak, és sor kerül a kutatóintézetek tevékenységének elemzésére és értékelésére, egyes kutatóintézetek fejlesztését, szintentartását, ill.visszafejlesztését előiró konkrét döntésekre.

Az irányelvekben megfogalmazottaknak megfelelően következetesebben kell érvényesiteni a káderpolitikai alapelveket. Tudomásul kell vennünk, hogy a foglalkoztatottak összlétszáma a társadalmi tevékenység kutatás-fejlesztési szektorában sem növelhető tovább, annál is inkább nem, mert a legtöbb kutatóhelyen a munkaerőállomány a ma ismert feladatok ellátásához elegendő. Az ujonnan jelentkező feladatokat az erők és eszközök átcsoportositása utján, a nagyobb mértékü kutatási mobilitás révén kell és lehet is megoldani.

A szabályozási rendszer szintén napirenden lévő továbbfejlesztése arra irányul, hogy - a jelenlegi kereteken nem változtatva - a szabályozók fokozatosan növeljék a kutatás-fejlesztés érzékenységét a társadalmi, gazdasági kérdések iránt, ösztönözzenek ezek megoldására, járuljanak hozzá a kutatás, termelés, értékesités kapcsolatainak megteremtéséhez, az innováció feltételeinek kialakitásához.

A következő időszakban a kutatás-fejlesztés rendelkezésére álló erőforrások akkor lesznek elegendők céljaink elérésére, ha minden eddiginél hatékonyabban tudjuk azokat felhasználni. A kutató tevékenység hatékonysága nemzetközi összehasonlitásban alacsony, e téren számottevő tartalékaink vannak. Különösen fontos lenne elő-

re lépni a kutató-fejlesztő tevékenység kritikai megitélésében, értékelésében, a tudományos eredmények elbirálásában. Ugy véljük, ebben a munkában növelni lehetne a hazai tudományos fórumok szerepét és felelősségét.

Az MSZMP KB tudománypolitikai irányelvei további végrehajtásának társadalmi, gazdasági feltételei alapvetően továbbra is kedvezőek. A tudomány csorbitatlan társadalmi megbecsülése, a gazdaság intenziv vonásainak előtérbe kerülése, a kutatók tenniakarása és nem kevésbé a kutatás és a gyakorlat minden korábbinál szélesebbkörü együttmüködése - többek között ezek azok a kedvező, egészséges alapok, amelyekre a további fejlődés épülhet. Az, hogy jelenleg és várhatóan a következő ötéves terv időtartama alatt is számolnunk kell a társadalmi, gazdasági feltételek számos ellentmondásos hatásával, a fejlődés hajtóereje is lehet, ha tudománypolitikánkban, a hazai tudományos élet arculatának formálásában bátrabban és következetesebben támaszkodunk a szocialista tudománypolitika elveit összegező, stratégiáját megfogalmazó és a mában is eligazodást nyujtó tudománypolitikai irányelvekre."

o-o-o-o-o-o-o-o-o-o
o-o-o-o-o-o-o-o-o
o-o-o-o-o
o-o
o

HIREK ÉS ESEMÉNYEK

A M.B.K.T. Szteroid Biokémiai Szakosztálya október 31.-én gazdag programmal rendezte a szteroid receptor kutatással foglalkozók egésznapos találkozóját 49 résztvevővel.

Az elhangzott előadások:

"Receptor vizsgálatok az antiosztrogének kutatásában"

Hermann Ilona, Gyógyszerkutató Intézet

"Patkány vesicula seminalis androgén receptorainak jellemzése"

Tóth Miklós, SOTE I. Biokémiai Intézet

"Anabolikus szteroidok hatásmechanizmusának magyarázata az androgén receptorok müködésének alapján"

Tóth Miklós, SOTE I. Biokémiai Intézet

"Glükokortikoid érzékenység tanulmányozása egér fibroblast, hepatoma és egérnyirokcsomók segitségével"

Venetianer Anikó, Gál András, Pintér Zsolt, MTA SZBK Genetikai Intézet

"Patkánymáj glükokortikoid receptor tisztitása egy új affinitás kromatográfiás eljárással"

Grandics Péter, Horváth István, SOTE II. Biokémiai Intézet

"Oestradiol hypothalamikus hatásmechanizmusa"

Vértes Marietta, POTE Élettani Intézet

"Receptor vizsgálatok jelentősége az endokrin farmakológiai és a klinikai farmakológiai kutatásban"

Borvendég János, Gyógyszerkutató Intézet

A konferencián elhangzott új megállapitások részletekbe menő vitákat eredményeztek, ami a témák továbbfejlesztése szempontjából mindannyiunk számára hasznos volt.

SZENTIRMAI Attila

INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON GROWTH HORMONE AND OTHER BIOLOGICALLY ACTIVE PEPTIDES - Milánó, 1979 szeptember 17-19.

A négyévenként -immár hagyományosan - megrendezésre kerülő milánói növekedési hormon konferenciák sorában a fenti szimpozion a negyedik volt. A kezdeményezés C.H.LI professzoré / San Francisco, USA /, ő volt valamennyi szimpozion elnöke is. Ugyancsak C.H.LI javasolta azt, hogy az ezévi szimpozionnak korábban a növekedési hormonra és a prolaktinra korlátozott programját terjesszék ki egyéb biológiailag aktiv peptidekre is. Ez a témabővités egyuttal a peptidkutatók érdeklődési körében bekövetkezett változásnak a mutatója : a szimpozion legizgalmasabb előadásai valóban nem növekedési hormon témájuak voltak.

A növekedési hormonnal foglalkozó szekciók programjából említésre méltó D.W.GOLDE / Los Angeles, USA / előadása, aki a hormon in vitro hatásait áttekintve arról számolt be, hogy az szövettenyészetben specifikusan serkenti az erythroleukemia sejtek szaporodását. GOLDE eredményei azért keltettek feltünést, mert ma már általánosan elfogadott az a nézet, hogy a növekedési hormon in vivo anabolikus aktivitását a májból a hormon hatására felszabaduló peptidek, a szomatomedinek - korábbi elnevezés szerint szulfációs tényezők közvetitik.

Nagy várakozás előzte meg a szomatomedinnel foglalkozó ülésszakot : ebben csaknem valamennyi munkacsoport képviseltette magát. Kitünt, hogy bár a jelenlegi helyzetet a szomatomedinek biológiájában és biológiai módszertanában / radioreceptor- és radioimmunassay,stb. / történt jelentős előrehaladás jellemzi, a peptidanalitikai munka még mindig adós a biológiai hatásokért felelős peptidek primer szerkezetével. Kissé jellemző, hogy a három szomatomedin féleség közül / A, B és C / csak a B-nek a szekvenciája ismert, amely nem rendelkezik a szomatomedinek legjellemzőbb biológiai sajátságaival; ismertté vált viszont az a sajátsága, hogy gátolja a tripszin proteolitikus aktivitását. Más vizsgálatok alapján biológiai rokonságot találtak az ismeretlen szerkezetü szomatomedin A és C, valamint a már felderitett szekvenciáju "insulin-

like growth factor"-ok / IGF I és IGF II / között : valamennyien rendelkeznek inzulinszerü hatásokkal, fokozzák a szulfát beépülését a csontba, továbbá a DNS, RNS és a fehérje bioszintézisét is.

A legnagyobb sikert a "Hipofizis peptidjei és peptiderg neurotranszmitterek" c.ülésszak aratta. C.H.LI csaknem 50,szilárdfázisu szintézissel előállitott beta-endorfin analóg biológiai sajátságait foglalta össze. Kitünt, hogy a peptidanalógok beta-endorfin antisavó iránti affinitása / immunoreaktivitása / és analgetikus hatása között egyfajta összefüggés van. GRÁF és munkatársai előadása / KENESSEY Á.,PÁLDI-HARIS P.,BARÁT E.és PATTHY A. / a beta-lipoprotein beta-endorfinná történő enzimatikus átalakitására vonatkozó eredményeket foglalta össze. V.ERSPAMER /Roma/ két uj peptidcsaládot izolált egy délamerikai békafajta bőréből /philo medusa sauvagi/. A"sauvagine-k" csökkentik a vérnyomást, fokozzák az ACTH és endorfin, gátolják a TSH, növekedési hormon és prolaktin felszabadulást a hipofizisből; a"dermorphine-ok" izolált szerven és in vivo is morfinszerü hatást mutatnak. A biológiailag érdekes hatások ismertetésekor azonban nem közölt adatokat a vegyületek szerkezetére vonatkozólag. S.W.J.LAMBERTS / Utrecht / szerint a gamma-endorfin - az egy aminosavval rövidebb alfa-endorfinnal szemben - fokozza a dopaminnal gátolt prolaktin szekréciót in vitro kisérletben. Meglepő felismerésről számolt be A.PECILE /Milano/ : a növekedési hormon 31 - 44 lánchelyzetü aminosavait tartalmazó fragmentum / szintétikus peptid / intracerebroventricularis adás utján gátolja a morfin analgetikus aktivitását. L.TERENIUS / Uppsala / ujabb klinikai eredményeket közölt arra nézve, hogy a liquorban radioreceptor teszttel kimutatott un. "Frakció I" / nem azonos az ismert szerkezetü endogen opioidokkal / szintje és a fájdalomküszöb, továbbá a különböző mentalis zavarok megjelenése között összefüggés van.

GRÁF László

Az ENZIMKINETIKAI KLUB Sopronban tartott 7. találkozójának napirendjén a következő kérdések kerültek megvitatásra :

GUCZI L.: „Transient labeling" módszer a kémiai kinetikában.

SIMONYI M., KARDOS J., MAKSAY G. és MAYER I.: A GABA-receptor kinetikai jellemzése.

CSEKE E., BISZKU É. és SZABOLCSI G.: Enzimológiai módszer vörösvérsejt-membrán molekulaszűrő tulajdonságainak kimutatására.

FRIEDRICH P. és SOLTI M.: Mikrokompartmentáció vizsgálata metabolitbontási kinetikák segitségével.

DARVAS F.: Biológiai hatás és kémiai szerkezet közti kapcsolat kvantitativ vizsgálata.

GÁSPÁR R., POZSGAY M., BAHUSZ S., ELŐDI P.: Peptid szubsztrátumok tervezése kinetikai paraméterek felhasználása alapján.

MÁTRAI Gy., DARVAS F., KELETI T.: Dehidrogenázok közös szerkezeti jellemzőinek vizsgálata számitógépes módszerekkel.

SZENTENDREI T., GAÁL J.: Gyógyszerjelöltek és metabolitok enzimgátló hatásának kinetikai vizsgálata.

PATTHY L.: Öngyilkos enzimek és enzimgyilkosok. Jelentőségük uj gyógyszerek tervezésében.

FITOS I., HEREMANS, K.: Glutamát dehidrogenáz önasszociációjának tanulmányozása T-jump módszerrel nagy nyomáson.

+ +

A Kinetikai Klub programját követően a MTA Biokémiai Bizottságának rendezésében a FEHÉRJÉK SZERKEZETI MOTILITÁSÁNAK FUNKCIONÁLIS SZEREPÉről folyt kerekasztal beszélgetés. Ennek vitaindító előadásai a következők voltak :

ZÁVODSZKY Péter : A fehérjék szerkezetének dinamikus tulajdonságai.

KESZTHELYI Lajos : Makromolekulák térszerkezeti fluktuációinak kimutatása és kisérleti vizsgálata.

DAMJANOVICH Sándor : A fehérjeszerkezet dinamizmusának funkcionális szerepe.

Dr.TÓTH János a MTESZ uj főtitkára

Az Országos Elnökség október 16-i ülésén választotta meg az uj főtitkárt,aki bemutatkozó beszédében igéretet tett arra, hogy akaraterejét és lelkesedését, továbbá eddigi tapasztalatait a szövetségben folyó alkotó munka szolgálatába állitja. Munkájában természetesen számit az Országos Elnökség és a tagegyesületek támogatására is.

„ Az élet nem akkor kezdődik, amikor valaki uj funkcióba kerül és nem akkor fejeződik be,amikor valaki onnan eljön mondotta az uj főtitkár - . Nagyon fontos,hogy egymás értékeit megőrizzük, azokra támaszkodjunk, mert az emberi életnek, az alkotó munkának csak igy van értelme."

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

ENERGIAGAZDÁLKODÁSI KORMÁNYPROGRAM KIALAKITÁSA cimmel a MTESZ tagegyesületei részére előadást tartott JUHÁSZ Ádám elvtárs, a Nehézipari Minisztérium államtitkára. Előadásában ismertette a jelenlegi helyzetet és kérte a Szövetségben tömörült tagegyesületek vezetőit : javaslataikkal, észrevételeikkel járuljanak hozzá a megalapozott, racionális energiagazdálkodási kormányprogram elkészitéséhez.

KALMÁR Dezső

O-o--o-o-o-o-o-o--o-O
o--o--o
o-o-o
O

A MTA BIOKÉMIAI BIZOTTSÁGA november 19-én Szegeden, a SzBK-ban tartotta évzáró ülését. A tanácskozás napirendjén a SzBK Biokémiai Intézetének beszámolója került megvitatásra, majd ELŐDI Pál elnök foglalta össze röviden a Bizottság eddigi müködését, hangsulyozván a Magyar Biokémiai Társasággal való müködési kapcsolatok fontosságát - a jövőre nézve is.

Minden kedves olvasónknak

Kellemes Ünnepeket és Boldog Uj Évet kiván

a SZERKESZTŐSÉG

123/ 1981