

BIOKÉMIA

A Magyar Biokémiai Egyesület
tájékoztatója

Quarterly Review of the
Hungarian Biochemical Society

Szerkesztő bizottság : Alkonyi István, Bagdy Dániel, Bánfalvi Gáspár, Elődi Pál, Falus András, Fésüs László, Gergely Pál, Huszti Zsuzsanna, Nyeste László és Sarkadi Balázs

Felelős szerkesztő : Bagdy Dániel
Technikai szerkesztő : Bölöni Erzsébet

A tartalomból : Beszámolók a Magyar Biokémiai Egyesület Első Nemzetközi Konferenciájának

apoptózis, biotechnológiai, neurobiokémiai, a gén expresszió szabályozása, a fehérjék poszttranszlációs módosítása, a biokémia oktatása, analitikai és alkalmazott biokémiai szimpoziumairól

Immuno-endokrin kölcsönhatások a pajzsmirigy autoimmun betegségeiben

Miozin - Egy molekuláris motor működésének és szabályozásának szerkezeti alapjai

STRAUB F. BRUNÓ 80 éves

A Magyar Biokémiai Egyesület 1993.évi tevékenysége

Hírek és események

Contents Reports on the Symposia of the 1st Int. Congress of the Hungarian Biochemical Society

Biochemistry of Cell Death

Biotechnology : DNA Techniques and Antisense Approach

Neurobiochemistry : from Receptors to Neuronal Morphogenesis

Regulation of Gene Expression

Posttranslational Modification of Proteins

Biochemical Education : New Trends and their Introduction in Central-Eastern Europe

Analytical and Applied Biochemistry

Immuno-Endocrine Interactions in the Autoimmune Diseases of Thyroid Gland

Myosin - Molecular Bases of the Function and Regulation of a Molecular Motor

Greeting to Professor F.B. Straub on his 80th birthday
Hungarian Biochemical Society in 1993

News and Events

Kiadja a Magyar Biokémiai Egyesület, 1372 Budapest, Pf. 451

Felelős kiadó : dr. Guba Ferenc

Készült a Semmelweis Orvostudományi Egyetem Házinyomdájában
1089 Budapest, Diószeghy Sámuel u. 21

Az engedély száma : III/SZT/397/1977 HU ISSN 01338455

1st INTERNATIONAL CONFERENCE

of the

HUNGARIAN BIOCHEMICAL SOCIETY

BESZÁMOLÓ A BIOKÉMIAI EGYESÜLET I. NEMZETKÖZI KONFERENCIÁJÁNAK APOPTÓZIS SZEKCIÓJÁRÓL

A Biokémiai Egyesület I. Nemzetközi Konferenciájának keretében hazánkban először került megrendezésre tudományos ülés a programozott sejtelhalás kutatásának területéről. Bár Andrew Whyllie már kb. 20 éve felhívta a figyelmet arra, hogy a necrosisként ismert sejtelhalás mellett más, szövettanilag is elkülöníthető, fiziológias sejtelhalási forma is létezik, amit apoptózisnak keresztelt el, a programozott sejtelhalás biokémiai mechanizmusainak intenzív kutatása az utóbbi 10 évben indult meg és napjainkban reneszánszát éli.

A folyamat felismerése, és több, a programozott sejtelhalással kapcsolatos élettani és biokémiai folyamat leírása európai kutató laborokban történt meg. Ebből a munkához intézetünk is hozzájárult, felismerve, hogy a szöveti transzglutamináz aktiválódása az apoptózis programjának részjelensége lehet. Talán ezek a korai sikerek ösztönzik az európai kutatókat arra, hogy a jól finanszírozott amerikai kutató laborokkal szemben folytatott versenyben kollaborációs munkát folytatva próbáljanak helytállni. Ezért is volt jelentős ez a szekció, amely összetételében felvonultatta az apoptózis kutatásában résztvevő jelentősebb európai laborok képviselőit, színes palettát mutatva a jelenlegi apoptózis kutatás főbb irányvonalairól.

A képbe a fő színt Andrew Whyllie jelenléte hozta, aki elsőként ismerte fel az apoptózis jelenségét, vetette fel az endonukleáz szerepét a programban, s gondolatai, ötletei ma is ott vannak számos új kutatási eredmény mögött. Bevezető előadásában vázolta az apoptózis kutatásának történetét az első szövettani megfigyelésektől a mai molekuláris biológiai ismereteinkig. Modelljében a G_0 állapotból kilépő sejt egy átmeneti "high turnover" állapotba kerül a sejtet érő szignálok hatására, amelyet bizonyos olyan gének aktiválódása jellemez, amelyekről eddig úgy gondoltuk, hogy csak a sejtproliferáció szabályozásában vesznek részt (pl. c-myc). Ebből az állapotból a sejt tovább léphet a proliferáció, differenciáció, vagy a sejthalál felé. Mindegyik irányt meghatározott reguláló gének aktiválódása vagy inaktiválódása jellemez. Így pl. az rb a differenciáció felé, a p53 a sejtelhalás felé tolhatja el a sejtet. De pl. a bcl-2 gátolhatja a sejtelhalást. Az egyes géneket aktiváló, a programozott sejtelhaláshoz vezető szignálok egyéni szignálút vonalakat használnak. Így pl. tímusz sejtekben az DNS törés indukálta sejtelhalás p53 függő, más szignálok p53 hiányában is képesek beindítani az apoptotikus programot.

A Whylliet követő kutatók ezt a modellt egészítették ki újabb olyan génekkel, amelyek az apoptózist szabályozhatják, így egér emlő epitheliális sejtjeiben a sejtelhalást a cFos/JunD indukciója vezeti be, számos tumorban a magas c-myc fokozza, a magas abl gátolja az apoptózist, neuroblastoma sejtekben pedig a c-myb down regulációja indukál sejtelhalást.

Az apoptózis beindító szignálok nagyon sokfélék lehetnek, így tumorok különféle hormonok, táplálékmegevonás, máj epitheliális sejtjei TGF β , T sejtek a fejlődés különböző stádiumaiban adenzin, glükokortikoid, illetve HIV vírus hatására halhatnak el. A T sejtek szelekcióját a T sejt receptor is szabályozza, de úgy tűnik nem egyedül, hanem az APO-1 receptorral együtt,

amelynek fiziológiás ligandja még nem ismert. A hatást tovább vivő secunder messengerek között szerepel az intracelluláris Ca^{2+} emelkedése, a protein kináz A1 illetve a protein kináz β 1 aktiválódása. Ez utóbbi nem a sejtmembránba, hanem a sejtmagba transzlokálódik, s ott valószínűleg közvetlenül foszforilál transzkripciót reguláló fehérjét.

A beindult apoptotikus program biokémiai elemei között a 28S RNS lebomlásáról számoltak be, amely szerepet játszhat a fehérje szintézis leállításában, valamint több előadó taglalta az endonukleáz és a transzglutamináz enzimek szerepét. Az apoptózis morfológiai jellemzője a sejtmag darabolódása, amelyet egy speciális endonukleáz aktiválódásának tulajdonítottak, s az apoptózis markerének tekintették. Ma már látszik, hogy nem minden programozott sejtelhalást kíséri az endonukleáz aktiválódása, s úgy tűnik, hogy az endonukleáz nem is különlegesen specifikus, hanem azonos a már régen ismert DNáz I-el. Ez utóbbira számos szép bizonyítékot mutattak be a szerzők.

A transzglutamináz fontos szerepet tölthet be a fehérje kereszkötések létrehozásával abban, hogy megakadályozza az elhaló sejt tartalmának kijutását a sejtközötti térbe, de ugyanakkor a kísérleti adatok tanúsága szerint fontos lehet az új felszíni markerek kialakításában is, amelyek lehetővé teszik a makrofágok számára, hogy az elhaló sejteket felismerjék és fagocitálják. Bár a transzglutaminázt és az endonukleázt az apoptotikus program effektor elemének tekintjük, az enzimek overexpressziója önmagában is programozott sejtelhaláshoz vezetett.

Az előadások mindegyike utalt a programozott sejtelhalás jelentőségére a differenciáció, a sejturnover és a tumorok növekedésének a szabályozásában. E folyamatok megértése és követése döntő lehet a tumorok, az AIDS és az autoimmun kórképek kezelésében.

A szekció késő estébe nyúlóan, közös, hajnalig tartó vacsorával fejeződött be, ahol a résztvevők vidáman, a magyar ízeztől eltelve, további együttműködési lehetőségeiket beszéltek meg.

A színvonalas konferencia nem jöhetett volna létre megfelelő anyagi támogatás nélkül. A szervezők ezúton is megköszönik az EC Phare-Accord Program (OMFB) és a DOTE Apoptózis Kutatási Alapítvány segítségét.

Biotechnológiai Szimpózium a Magyar Biokémiai Egyesület Első Nemzetközi Konferenciáján

Amikor modern módszerek sorozatának alkalmazásával kapunk választ egy egy alap kutatásban feltett kérdésre, biotechnológiai módszerek sorozatát alkalmazzuk. A biotechnológia, éppúgy része az alap kutatásnak mint ahogy új biotechnológiai eredmények elképzelhetetlenek alap kutatási eredmények nélkül. Ezért is szerencsés döntésnek tűnt (és utólag láttuk, bizonyult) a szervezők részéről, hogy az Egyesület Első Nemzetközi Konferenciájára egy biotechnológiai szimpóziumot is beiktattak: "Biotechnology: DNA Techniques and Antisense Approaches" címmel. A szimpózium témájának megállapítása során nem csak a helyi adottságok és érdeklődés vezérelték a szervezőket, hanem az a tény is, hogy több hazai kutatócsoport elkezdett foglalkozni új típusú antisense oligonukleotidok kifejlesztésével. A szimpózium természetesen más biotechnológiai témájú kutatás számára is nyitott volt.

A szimpózium Dr.Lengyel Péter (Yale University, New Haven, CT, USA) előadásával kezdődött, mely az interferon biokémiájával foglalkozott. A biotechnológiai üzletág egyik legvirágzóbb területe éppen az interferon előállítása és forgalmazása, így az előadás, mely jelentős, új alap kutatási eredményeket is bemutatott, nagyon jól illett a szimpózium témájába. Ezen a helyen külön meg kell köszönnünk Dr.Lengyel professzornak, hogy fáradságot, költséget nem nézve, kizárólag a Magyar Biokémiai Egyesület és a hazai biokémia iránti megbecsüléstől indítva eljött közénk és színvonalas előadásával hozzájárult a szimpózium és az egész konferencia sikeréhez.

A következő előadásban Dr.Ádány Róza (DOTE) az oligonukleotidok alkalmazásának egyre szélesedő területét, a diagnosztikai alkalmazást mutatta be saját érdekes eredményeik tükrében.

A harmadik előadásban Dr.Aradi János (DOTE) a polimerázokat gátló antitemplátokról és módosított antisense oligonukleotidokról beszélt.

Dr.Botka Sándor (SzBK) előadásában egy hasznos módszert ismertetett, mely kitűnően alkalmazható új típusú antisense oligomerek nagy sorozatban való tesztelésére.

Színvonalas előadásban, nagymennyiségű kísérleti eredményt bemutatva számolt be munkájáról Dr.Marcsek Zoltán (SOTE). Előadásának címe: "Mapping with Functional

S4: Neurobiochemistry: from Receptors to Neuronal Morphogenesis

Szervezők: Friedrich Péter és Ádám Veronika

Az idegrendszer molekuláris szintű vizsgálata olyan szerteágazó tudomány, hogy abból félnapos, átfogó szimpóziumot összeállítani nem lehet. A szervezők ezért Neurobiokémia címszó alatt néhány hazai, és ezekkel együttműködő külföldi laboratórium munkáját kötötték laza csokorba.

Kétféle receptorról esett részletesen szó.

Erdő Sándor (Chinoin, Budapest) az izgató aminosav-receptorok eddig összekapcsoltnak tartott két funkcióját választotta szét. A glutamát amellet, hogy ezen receptorok fő transzmittere, bizonyos körülmények között az agysejteket károsítja. Patkány agykérgi sejtek primér kultúrájában a farmakológiai hatás (GABA felszabadulás) időben jelentősen megelőzte a toxikus hatást; utóbbit inzulin fokozta, előbbi nem. A toxikus hatás szérum-mentes közegben nem is jelentkezett. Úgy tűnik tehát, hogy az izgató aminosav-receptorral nincsenek obligát összeköttetésben azok a jelfeldolgozó reakcióutak, melyek a sejtek pusztulását okozzák.

A SZBK Biokémiai Intézetében hosszú ideje folyó, eredményes opioid receptor kutatás újabb fejleményeiről számolt be **Borsodi Anna**. A három receptor altípus (mű, delta, kappa) közül a kappa tisztításában és jellemzésében léptek előre. Kimutatták, hogy a kappa receptor-populáció heterogén, további altípusokra osztható. Itt is érvényes az, amit szinte minden fehérje esetén észlelünk: egyre több izoformáját ismerik fel, melyek külön génekről vagy egy génről alternatív átírással készülnek, esetleg poszt-transzlációs módosítás termékei. A receptorok tipizálásához elengedhetetlen a magasszínvonalú peptidkémiai és izotópkémiai háttér. Ezzel rendelkezvén a kutatócsoport mű-specifikus ligandokat állított elő - triciált enkefalin-származékok klórmetilketonjait - amelyekkel lehetővé vált a receptormolekula méretének megállapítása. A kevesebb mellékhatást kiváltó delta receptor altípusok további jellemzésére is rendelkezésre állnak jelzett ligandok. Mivel külföldi szerzők nemrég leírták a delta-receptor elsődleges szerkezetét, várhatóan felgyorsul az opioid receptorok szerkezet-funkció kutatása.

A legbehatóbban vizsgált neurotranszmitter rendszer a kolinerg. Az acetilkolint bontó acetilkolinészteráz (AKÉ) többféle molekuláris formája ismert, amelyek a transzmitter-hidrolitikus enzimfunkción túl, lokalizációjuk, egyéb kölcsönhatásaik révén szerkezeti-trofikus szerepet is játszhatnak. **Rakonczay Zoltán** és mt. (SZOTE Közp.Kut. Lab.) újszülött patkányok agyába az idegi AKÉ elleni monoklonális ellenanyagokat fecskendeztek be, mire a kolinerg rendszerre specifikus károsodások fejlődtek ki. Nemcsak az AKÉ molekuláris formáinak mennyisége csökkent és arányuk változott, hanem a kolinacetiltranszferáz enzim mennyisége is, ami a kolinerg preszinaptikus végződés sérülésére utal. Ez a modellrendszer alkalmas lehet neuropatológiás folyamatok, pl. az Alzheimer-kór kolinerg összetevőinek analízisére.

A szimpózium második része az idegsejtfejlődés, a morfogenezis molekuláris mechanizmusainak azon kérdéseire irányult, amelyek a mikrotubulusokhoz kötött fehérjékkel, a MAP-ekkel kapcsolatosak. A MAP-ek fonalszerű alakjai elsősorban idegrendszeri sejtekben fordulnak elő, integráns részei a citoskeletonnak: rögzítik a mikrotubulusokat és keresztkötéseket képeznek más sejtalkotókkal. **Friedrich Péter** (SZBK Enzimológiai Intézet) összefoglaló előadásában a MAP-ek, elsősorban a MAP2 és tau, morfogenetikus szerepeit taglalta. E fehérjék kitűnő szubsztrátjai sokféle protein kináznak és feltehető, hogy *in vivo* térszerkezetük, és

BESZÁMOLÓ A FEHÉRJÉK POSZTTANSZLÁCIÓS MÓDOSÍTÁSI SZIMPÓZIUMÁRÓL

A Magyar Biokémiai Egyesület első nemzetközi konferenciáját 1993. nyarán rendezték meg Debrecenben, amelynek egyik szimpóziuma a *fehérjék poszttanszlációs módosítása* volt. A tudományterület nagyon szerteágazó: a biokémiai, sejtbiológiai és molekuláris biológiai kutatások jelentékeny hányadát magába foglalja, ezért a szervezők nem is gondolhattak arra, hogy a téma sokoldalú részleteit bemutassák. Céljuk csak az lehetett, hogy néhány hazai kutatócsoport nemzetközi érdeklődésre is számottartó eredményeit összegyűjtsék, ill. felhasználják a magyar kutatók nemzetközi kapcsolatait rangos külföldi előadók meghívására. A szimpóziumhoz két plenáris előadás is csatlakozott. Dr. L.M.G. Heilmeyer (Bochum) a foszforiláz kináz jelátviteli szerepének molekuláris mechanizmusait mutatta be. A négy különböző alegységből álló hexadekamer enzim primer szerkezete ismert, ezek közül az α - és a β -alegységek szekvenciáját Bochumban határozták meg. A kalcium-függő foszforiláz kináz példája kitűnő alapot szolgáltat a foszforilációs kovalens módosítás és a kalcium-szignál integrálására. A másik plenáris előadásban E. Kun (San Francisco) az aszimmetrikus cinkujj sejtbiológiai jelentőségét ismertette. A retrovirális gag fehérjékben és a poli(ADP-ribóz) polimerázban található aszimmetrikus cinkujj hisztidin oldallánca aromás C-nitrozo molekulákkal szelektíven oxidálható, amely lehetőséget teremt a cink eltávolítására és a tumorsejtekben az apoptózis elindítására.

A szimpóziumi előadásokat J. Downward (London) *ras* fehérjékkel kapcsolatos munkája nyitotta meg. Összefoglalta a protein kinázok kölcsönható regulációs mechanizmusát (crosstalk), bemutatva a MAP kináz kaskád szabályozását. Dudits D. (Szeged) a növényi sejtekben lévő *cdc2* kinázok szerepét elemezte a sejtciklus szabályozásában. A *cdc2* gének transzkripcióját hormonális hatás indítja be és a sejtciklus különböző szakaszaiban a kinázok foszforilációs mechanizmussal regulálódnak.

M. Szamel (Hannover) a protein kináz C izoenzimek szerepét mutatta be a jelátviteli folyamatokban. Saját adatai alapján a T limfocita aktiválásában a protein kináz C α - és β -izoenzimek eltérő szerepére hívta fel a figyelmet. Nemcsak a foszforilációs szignál, hanem a defoszforilációs folyamatok is szabályozó szereppel bírnak, amelyet okadainsavval végzett kísérletei igazoltak.

Csermely P. (Budapest) a 90 kDa hőszokk fehérje autoregulációjáról számolt be. Biokémiai és biofizikai módszerekkel kimutatták, hogy a fehérje ATP-t is köt, továbbá hármas enzimekkel rendelkezik: autofoszforilációs kináz, proteáz és ATPáz. A fehérje chaperone funkcióját elsősorban foszforiláció módosítja.

Dombrádi V. (Debrecen) a *Drosophila* protein foszfatáz 1 család molekuláris biológiai tanulmányozásáról számolt be. Négy gént ismertek fel, amelyek igen hasonló szekvenciájú fehérjéket kódolnak. Mutációs vizsgálatokkal kimutatták, hogy a domináns gén terméke szükséges a mitózishoz, a kromatin kondenzációhoz és a kifejlett légy asszociatív tanulásához.

A fehérjék specifikus oldalláncainak zsírsavval történő módosítása két előadásban is szerepelt. Muszbek L. (Debrecen) a trombocita fehérjék telített és telítetlen zsírsavmolekulákkal való tioészter kötését ismertette. A palmitil vagy arachidonil oldalláncok kapcsolódása a fehérjék hidrofób kölcsönhatását és ezáltal fiziológiai funkciójukat jelentősen befolyásolhatja. L.M.G. Heilmeyer (Bochum) plenáris előadáson bemutatta, hogy a foszforiláz kináz α - és β -alegységeinek C-terminális része farnezil-maradékot tartalmaz, amely magyarázhatja az enzim sejtorganellumokhoz (terminális cisztterna, szarkoplazmatikus retikulum) való kötődését.

A BIOKÉMIA OKTATÁSA

Szimpózium a "First International Conference of the Hungarian Biochemical Society"
Debrecenben, 1993. augusztus 29-szeptember 1. között tartott összejuvetelén

A nemzetközi biokémiai szervezetek -IUBMB és FEBS- sokéves hagyománya, hogy egy-egy félnapot szentel a biokémia oktatásával kapcsolatos kérdések megvitatásának. Ezeken szó esik didaktikai, pedagógiai, metodikai és más kérdésekről, a korszerű technika felhasználásáról és egyebekről. A Biochemical Education szekciónak van egy harminc-negyven tagú stabilis magja, akik rendszerint minden alkalommal jelen vannak a váltakozó létszámú, más hallgatón kívül. Az IUBMB oktatási szekciójának emellett némi anyagiak állnak rendelkezésre, hogy fiatal oktatók kongresszusi részvételének költségeit részben fedezzék, vagy hozzájáruljanak oktatócserék költségeinek részleges fedezéséhez. Továbbá az IUBMB negyedévenként kiadja a Biochemical Education című igen színvonalas lapját.

Ehhez a hagyományhoz kívánt hozzájárulni a MBkE, amikor első -nemzetközi részvételt is figyelembe vevő- konferenciáját rendezte. De az Egyesületnek volt más, talán nem fennhangoztatott célja is. Elő kívánta volna segíteni, hogy minél több, az egykori keleten élő kolléga jusson olyan lehetőséghez, hogy a mieinknél fejlettebb országok kutatóival, oktatóival eszmecserét folytathasson, felmérjék saját munkásságuk színvonalát az európai országokéhoz képest, felismerjék az esetleges hiányosságokat, esetleg segítséget kapjanak azok korrigálására. Sajnálatos módon a célkitűzés nem volt igazán eredményes, pedig az Egyesület igyekezett segítséget nyújtani a kollégáknak a költségek csökkentése vagy részleges fedezése útján.

Ugyanígy, a két nemzetközi szervezet nem csupán jószóval támogatta az oktatási munkát, hanem jónéhány tankönyvvel is, amelyek közül néhány bizonyára már eljutott a hazai egyetemek biokémiai intézeteibe.

A megbeszélés résztvevőinek száma a megszokottnál nagyobb volt, kb. 60 kollégát érdekeltek a viták és előadások. Cseh, román, bolgár, egykori szovjet kollégák aktívan nem vettek részt. A szervezők -Punyiczki Mária és magam- az összejuvetelnek a következő címet adtuk: "Biochemical Education: New trends and their introduction in Central-Eastern Europe".

A bevezető előadást Prof. E. Wood, az oktatás egyik "apostola" tartotta. Részleteire itt nem térünk ki, mert ígérte, hogy előadása szövegét in extenso elküldi a lapnak. Ebben az oktatás problem based kérdéseit elemezte.

Bánfalvi Gáspár professzor a tőle megszokott módon, a különféle technikai lehetőségeket tárgyalta a DNS szerkezetének oktatásával kapcsolatban, a modellek és a video lehetőségeit ismertetve.

Igen nagy érdeklődést keltett a kongresszus ideje alatt folyamatosan zajló, majd a szekció szünetében Clair Sansom (Leeds) által tartott, demonstrációval egybekötött Biosym szoftver bemutató. Ebben kiváló példákat láthattunk az Insight II program gyakorlati alkalmazására, melyeket a Leeds-i egyetemen már az undergraduális képzésben is felhasználnak.

Elgondolkozva hallgattuk Prof. Bergendi L. (és Halčak) beszámolóját a pozsonyi egyetem biokémikusainak tevékenységéről. Oktatóik tanítják az orvosi kémiát, a biokémiát, az orvosi- és patológiai kémiát, továbbá a graduate studenteket. Intézetük létszáma nem nagyobb, mint a mi átlagos intézeteinké. Több egyetem (kar) iránt vannak kötelezettségeik. Beszámolója alatt azon medítettünk, hogyan képesek a diplomások ennyiféle oktatást -több felsőoktatási intézmény keretein belül- ellátni, emellett saját ismereteiket annyira karban tartani, hogy az megfelelhessen a korszerű igényeknek. Mint kiderült, kapcsolatuk külföldi társintézményekkel igen szerény, sem idejük nincs, sem elegendő anyagi feltétel nem áll e célra rendelkezésükre. A pozsonyi egyetemen az oktatás két fázisban zajlik. Először az alapismereteket közlik, majd a biokémiai "ínyencségeket" külön speciál kollégiumokon tárgyalják.

Fésüs László professzor a debreceni egyetem új kezdeményezéséről (Universitas program) számolt be. Ebben az 1993-1994 tanévtől mindhárom egyetem (KLTE, DOTE és DATE) közösen vesz részt. Ez annyit jelent, hogy két év alapképzés után a három egyetem volt hallgatói közös programban működnek együtt, aminek oktatóit a három felsőoktatási intézmény közösen biztosítja. A cél molekuláris biológiai képzés, melynek keretén belül biokémikus, genetikus, orvosbiológiai és mikrobiológiai képzettségű hallgatók nyerhetnek alapfokú szakképesítést. A képzésbe mindhárom egyetem volt hallgatói beléphetnek a második év elvégzése után, és céljaiknak megfelelően jónéhány különféle kurzuson szerezhetik meg ismereteiket. A három felső évfolyam során jelentékeny laboratóriumi ismereteket szerezhhetnek, melyeknek birtokában számos szakterületen helyezkedhetnek el. Akik biokémiára szakosodnak (kb. 20 hallgató, kb. egy negyede) sejtbiokeimiai, makromolekuláris kéimiai, modellezés, enzimológia, elválasztási- és analitikai technikák, élelmiszer- és takarmány biokémia és orvosi biokémia területén szerezhhetnek alapos ismereteket. Közülük a jobbak továbbképzésben (graduate course) vehetnek részt, hogy tudományos fokozatot szerezhessenek az egyes intézmények oktató laboratóriumaiban. Az oktatási célkitűzés hazai körülmények között kezdeményező jellegű és sok tekintetben közelít nyugati országok oktatási rendszereihez.

Prof. W.S. Ostrowski beszámolt a krakkói oktatás nehézségeiről. Ezek lényegében nem különböznek hazai problémáinktól. A megfelelő feltételek hiánya, az oktatás iránti érdektelenség, a kiképzett fiatalok jövőjének nem igazán vigasztaló körülményei a lengyeleket csakúgy nyomasztják, mint bennünket. Náluk is megvan a brain power, de kihasználására a feltételek nem igazán sok lehetőséget nyújtanak. A tapasztalatok szerint nem ártana, ha az hallgatók az első két évben több fizikát és matematikát hallgatnának, és csak ezután kezdenének az intenzív biokémiai tanulmányokhoz. Ezt a törekvésüket rövid időn belül meg kívánják valósítani.

Prof. T.C. Bøg-Hansen (Koppenhága) az európai felsőoktatás színvonalával kapcsolatban a dánok segítőkészségét hangoztatta. Ösztönözte egyetemeink együttműködésének fejlesztését a TEMPUS program útján a különféle országok egyetemei közreműködésével.

A szimpóziumot a vacsoraidőbe nyúló TEMPUS előkészítő megbeszélés követte. Itt az a vélemény alakult ki, hogy nem jó taktika össz-keleutópai TEMPUS programmal jelentkezni, célszerűbb kisebb csoportokban pályázni.

Beszámoló az Analytical and Applied Biochemistry szimpóziумról

A szimpóziум szervezése során arra törekedtünk, hogy minél szélesebb körben bemutassuk azokat a legújabb analitikai és alkalmazott biokémiai módszereket, amelyeket az élelmiszeriparban, a klinikai diagnosztikában és a biokémiai analitika más területein alkalmaznak, illetve a közeljövőben bevezetésre kerülnek. Ennek megfelelően ez a szimpóziум elsősorban nem biokémiai alaputatásokról számolt be, hanem azokról a kutatási eredményekről, amelyeket a modern biokémiai analitikai módszerek kutatása során értek el.

Dr. BARDÓCZ (Aberdeen, Skócia, UK) különböző élelmiszerek (gyümölcsök, zöldségek, hús és tejtermékek) poliamin tartalmának HPLC-módszeres analíziséről számolt be. Előadásában foglalkozott a poliaminoknak (spermidin, spermin, putrescin) az anyagcserében betöltött szerepével is.

Dr. PUSZTAI (Aberdeen, Skócia, UK) a hóvirág gumójából izolált mannóz-specifikus aglutinin figyelemre méltó hatásáról számolt be : ez a lektin specifikusan megakadályozza a Type-1 E.coli baktériumok szaporodását a vékonybélben. Ennek a gátlásnak - a kutatási eredmények sikeres továbbfejlesztése esetén gyógyászati vonatkozásai is lehetnek.

Dr. BOROSS László (Budapest) az oldható és az immobilizált enzimek szerepét taglalta a biokémiai analitikában. Elsősorban multienzim rendszerek hasznosíthatók ilyen vonatkozásban. Tapasztalataik szerint az immobilizált enzimek az egyszerű esetekben tűnnek a leginkább alkalmasnak analitikai célokra, míg a több lépcsős enzimes analízisekben az oldható és immobilizált enzimek kombinációja ad megfelelő és flexibilis rendszereket.

Dr. TYIHÁK Ernő (Budapest) az OPLC és a HPLC biológiai minták analízisében való alkalmazásáról tartott előadást, amelyben a formaldehid biológiai jelentőségét is összefoglalta.

A szimpóziум második részében dr. SZÉKÁCS András (Bu-

dapest) új immunoassay módszer, az affinity-amplified immunoassay (AAIA) specifikus alkalmazását ismertette. Az AAIA igen kis mennyiségű enzimek (5-10 µg) kimutatását és mennyiségi meghatározását tette lehetővé különböző biológiai mintákban (rovarszövetben, szövettenyészetben) észteráz enzimek esetében.

Dr.KONDRA Lili (Debrecen) a biokémiai analitikának a szacharóz zsírsavészterek bioszintézisének tanulmányozásában történő alkalmazásáról beszélt. Vizsgálataiban kimutatta, hogy az elágazó szénláncú zsírsavak bioszintézise az elágazó aminosavakéval közös reakcióúton történik. Ezt igazolta az is, hogy a szulfonilurea típusú herbicidek, amelyek az elágazó szénláncú aminosavak bioszintézisének kulcsenzimét, az aceto-laktát szintetáz gátolják, csökkentik és módosítják az acilező savak bioszintézisét is.

Dr.BENEDEK Ágnes (Debrecen) a gabonafehérjék HPLC technikával történő vizsgálatáról számolt be, amely igen alkalmasnak bizonyult a búzafehérjék _ gliadin, glutenin - komponenseinek elválasztására és analízisére. A monomer frakció analízise sikerrel használható genetikai vizsgálatokban, tenyésztési programokban szelekcióra, valamint minőségellenőrzésre. A polimer frakció vizsgálata a búzaliszt sütőipari alkalmosságának meghatározásában a legfontosabb.

A szimpózium záró előadásában Dr.FELKE (Uppsala, Svédország) a Pharmacia LKB által kifejlesztett új, mikropreparatív kromatográfiás rendszer, a "Smart System" alkalmazási lehetőségeiről és területeiről adott áttekintő összefoglalást.

Úgy gondolom, hogy az analitikai és alkalmazott biokémiai kutatások területéről jó színvonalú, elsősorban a hazai kutatók által elért eredményeket bemutató szimpóziumot sikerült szerveznünk. A szimpóziumot a PHARMACIA BIOSYSTEM Kereskedelmi Kft (Budapest) támogatta.

Dr.KISS László
KLTE Biokémiai Intézet

Immuno-endokrin kölcsönhatások a pajzsmirigy autoimmun betegségeiben

Balázs Csaba dr.

Kenézy Oktató Kórház III.sz.Belgyógyászat és Immunológiai Laboratórium,

Debrecen

A szervezet egyensúlyának (homeosztázisának) fenntartásában döntő a neuro-endokrin és az immunrendszer sokirányú kölcsönhatása. Napjainkban célszerű egységes szabályozási rendszerről beszélnünk, amelyben az idegi-hormonális- és immunológiai reguláció csak didaktikai szempontból különíthető el (1,2,3). A pajzsmirigy autoimmun pathogenesisű betegségei modellként szolgáltak mind a fiziológiás, mind a patológiás kölcsönhatások megértéséhez. Witebsky és Rose a pajzsmirigy egyik komponensével, a thyreoglobulinnal nyulakat immunizálva gyulladást tudtak kiváltani, amely hasonló volt az emberben leírt Hashimoto thyreoiditishez (4). Kimutatták, hogy a betegek savójában thyreoglobulin elleni antitest van jelen. A pajzsmirigy másik, túlműködéssel járó megbetegedésében, a Basedow-Graves (B-G) kórban a betegek savójában olyan immunoglobulin típusú anyagot ("Long Acting Thyroid Stimulator-t, LATS-t") mutattak ki, amely képes volt az egerek pajzsmirigyének serkentésére (5).

Az utóbbi évek intenzív immunológiai-, immunogenetikai-, endokrinológiai-, molekuláris biológiai kutatásai az alábbi kérdéseket igyekeztek tisztázni:

- I. A thyreoidea komponensei közül melyek játszanak szerepet a szerv fizioológiás és patológiás működésében?
- II. A pajzsmirigy antigénei elleni autoimmun folyamatok (humorális és celluláris) mennyiben felelősek a thyreoiditis és a B-G kór kialakulásáért?
- III. A hormonális hatások befolyásolják-e az antigén-bemutatás ("prezentáció") folyamatát és az autoimmun reakciókat?

I. A thyreoidea fontosabb komponenseinek felépítése, képződésüknek szabályozása

A pajzsmirigy aktív hormonjai a trijódthyronin(T3) és a thyroxin(T4) a thyreocyták u.n. folliculusaiban található thyreoglobulinban képződnek. A hormonok képződésében fontos az anorganikus jód felvétele és oxidációja, amely a pajzsmirigy peroxidáz enzim (TPO) nélkül

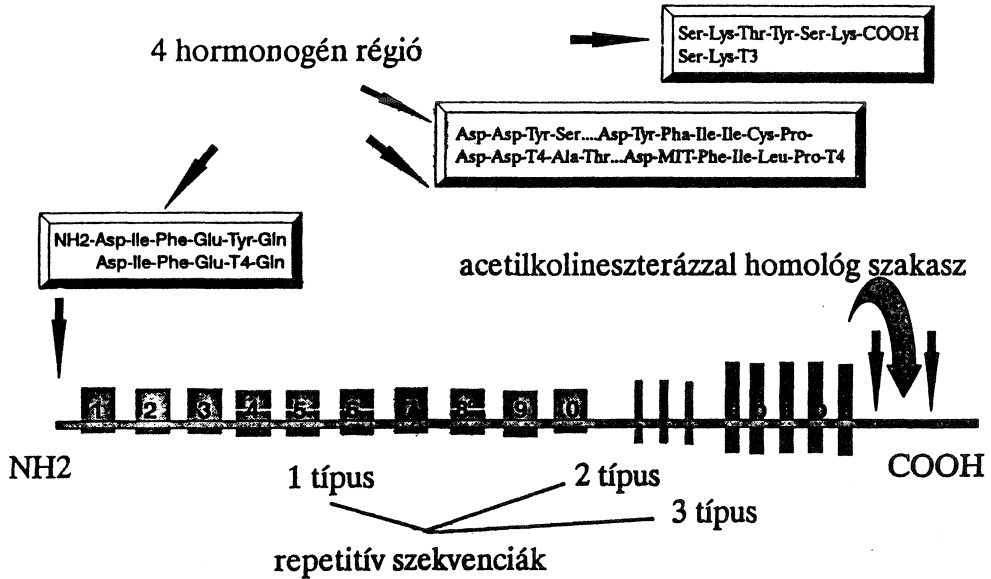
nem jön létre. A thyreocyta fiziológias stimulátora a hypophysis által termelt thyreotropin, a TSH, amelynek receptora a membrán integráns része. Nyilvánvaló, hogy a thyreoglobulin, a TPO és a TSH receptor (TSH-R) strukturájának megismerése vihet bennünket közelebb a pajzsmirigy fiziológias és patológias működésének megértéséhez.

A thyreoglobulinról (Tg-ról) bebizonyosodott, hogy a kódoló gén a 8. kromoszóma hosszú karján, a c-myc lókusztól disztálisan helyezkedik el (6,7). A human Tg monomer 2748 aminosavból épül fel(1.ábra). Meglepő, hogy a molekula csak három autoantitest kötőhellyel rendelkezik, ugyanakkor a heterológ antitestek negyvennél több antigéndeterminánshoz kötődhetnek (8). Tg-ből emésztéssel preparált peptidláncokkal végzett kísérletek azt erősítették meg, hogy az autoantitestek a molekulának viszonylag nagy fragmentjeit ismerik fel, ugyanakkor a T sejtek kisebb darabokat is képesek azonosítani (9).

A TPO gén a 2. kromoszóma rövid karján helyezkedik el és napjainkban teljes nukleotid szekvenciája ismert. A TPO enzim cDNS 3048 bázispárból áll, amely 933 aminosavat kódol (2.ábra). Igazolták, hogy alternatív hasítással ("splicing") két TPO enzim (105 és 110 kD nagyságú) szintetizálódik (10.). A TPO enzim elleni antitestek egy része képes a peroxidáz aktivitás gátlására, amelynek szerepe lehet a pajzsmirigy gyulladásos betegségeit kísérő csökkent hormontermelésben. Jelen ismereteink szerint a TPO-nek hat epitópja ismert (11). A TSH-R szám a thyreocyták felületén 10^3 - 10^4 /sejt. A TSH mindkét alegysége kapcsolódik a receptorhoz. Eltérő módszerekkel bizonyították, hogy a TSH-R két alegységből áll, amelyet diszulfid híd köt össze (3.ábra). Az "A" alegység (msúly 50 kD) vízdékony és nagyobbik részét képezi a thyreocyták lipid kettősrétegén áthaladó receptor extracelluláris doménjének (12). A "B" alegység (30 kD) kisebbik része extra-, nagyobbik része intracellulárisan található. A jelátvitel szempontjából lényeges a TSH-R keresztkötése, amely mind a TSH, mind a TSH-R elleni antitestek jelenlétében létrejön. Miután a TSH kötődött a TSH-R "A" alegységéhez egy megnyúlt komplex keletkezik. A jelátvitel pontos mechanizmusa még nem tisztázott, azt azonban tudjuk, hogy a "B" alegység intracelluláris része kötődik a Gs proteinhez és az adenil-cikláz aktiválódását, a cAMP intracelluláris koncentrációjának növekedését váltja ki (13). Ma még kevésbé tisztázott az inozitol kaszkád szerepe a thyreocyták aktiválásában. A TSH-R gén a 14.kromoszóma hosszú karján található (14). A receptor extracelluláris részét 398, a membránon áthaladó, ill. intracelluláris darabját 346 aminosav alkotja. Az extracelluláris rész csak egyetlen TSH-kötőhellyel rendelkezik. Ujabban a TSH-R első két epitópját és azok aminosavszekvenciáját sikerült meghatározni(14,15). A

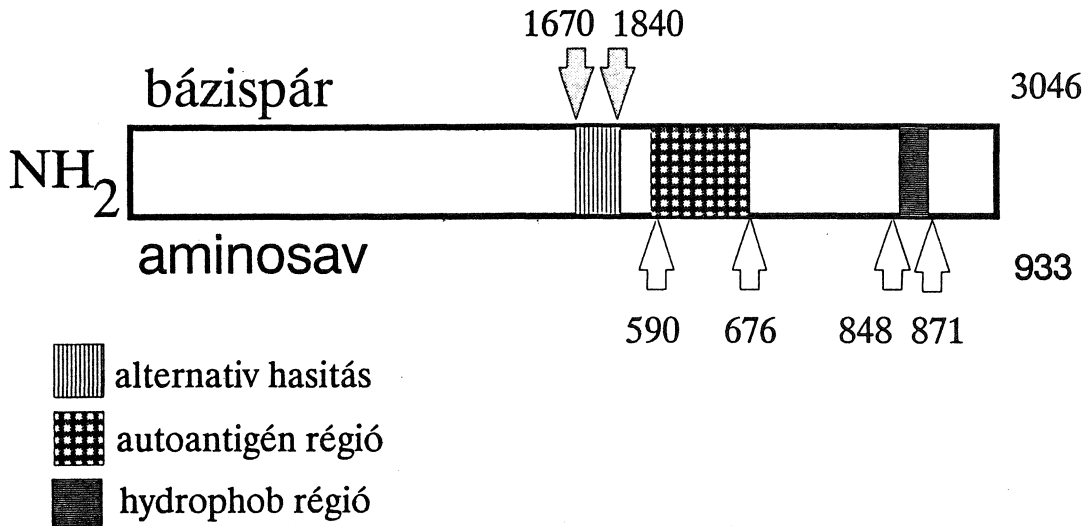
1. ábra

A humán thyreoglobulin felépítése

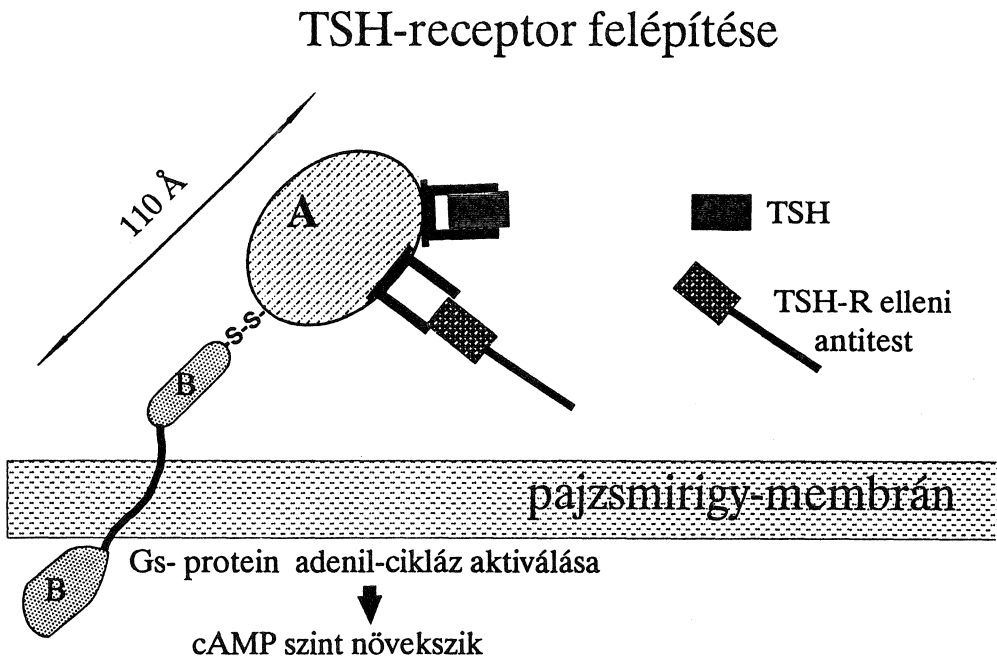


2. ébra

A pajzsmirigy peroxidáz (TPO) enzim felépítése

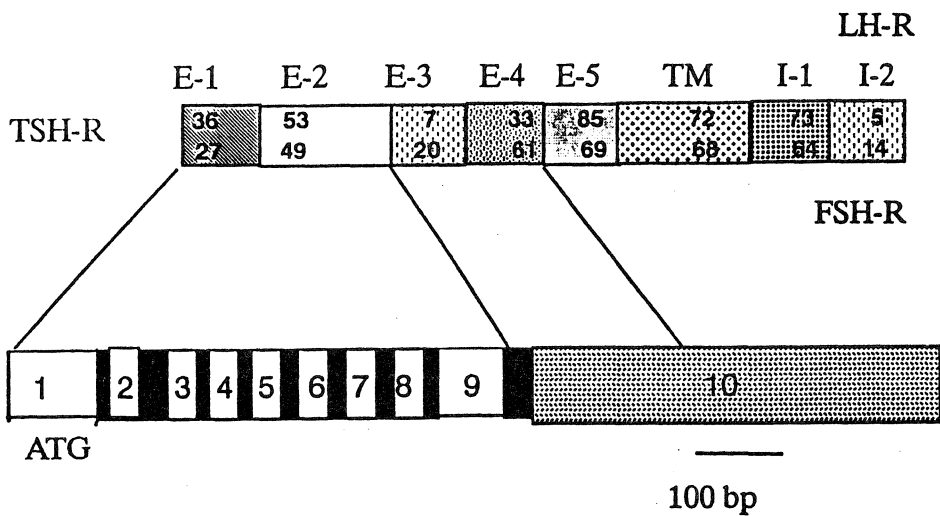


3. ábra



4. ábra

A humán TSH-receptor gén exon/intron organizációja



TSH-R öt extracelluláris doménje (E1-E5), a membránon áthaladó (TM) és intracelluláris (I1-I2) része nagyfokú homológiát mutat a luteinizáló- és a folliculus-stimuláló hormon receptoraival (4.ábra). Érdekes, hogy kilenc exon kódolja a TSH-R extracelluláris N-terminális részét, a membránon áthaladó és az intracelluláris domének meghatározásában egyetlen hosszú exon vesz részt (16,17). A legújabb kutatások eredményei azt mutatták, hogy a ciszteinek meghatározó szerepe van a TSH-R strukturájában. Ugyanis amikor 41-494-569 helyzetű ciszteint szerinnel helyettesítették akkor az elveszítette TSH-kötő képességét (18). A TSH-R regulációjának tisztázása több elméleti és gyakorlati kérdés megoldásához vinne közelebb. A thyreocyták TSH-R számának csökkenését sikerült kimutatni dibutiril-cAMP jelenlétében, amely a gátló szabályozás ("down-regulation") fiziológiás szerepe mellett szól. Nem tisztázott azonban még, hogy a stimuláló típusú antitestek képesek-e a receptorok számának fokozására ("up-regulation")(16).

II.A pajzsmirigy egyes komponensei elleni autoimmun folyamatok

1.Autoantitestek:

A pajzsmirigy betegségei szempontjából a leginformatívabb az autoantitestek funkciójuk szerinti csoportosítása . Bottazzo és mtsai destruktív, stumuláló és gátló típusú autoantitesteket különböztettek meg (19). A destruktív antitestekhez a Tg- és a TPO enzim elleni antitesteket sorolják. Ezek diagnosztikus értéke abban rejlik, hogy jelezhetik a fennálló gyulladást. A Tg elleni antitestek jelentőségét az utóbbi években többen kétségbevonták. Ennek egyik oka az volt, hogy ezek az antitestek nem kötnek komplementet és az egészséges populációban is viszonylag gyakran kimutathatóak. Az álpozitív eredmények egy része abból adódik, hogy a rendelkezésre álló kitek nem human Tg-t tartalmaznak, így a heterológ autoantitestek is kimutathatókká válnak. A Tg elleni antitesteknek szerepet tulajdonítanak az antitest-dependens celluláris cytotoxikus mechanizmusban(ADCC), s így a pajzsmirigy destrukció létrejöttében (20). A TPO elleni antitestek komplementet kötnek, másrészt az enzim aktivitásának gátlásával csökkentik a thyreocyták funkcióját (11,20).

A TSH-R elleni antitestek egyik csoportja stimulálja (Thyroid stimulating antibodies, TSAb) a thyreocytákat, a másik viszont gátolja. A TSAb-ról bebizonyosodott, hogy poliklonálisak, 98%-uk az IgG₁ alosztályba tartozik, s aktivitásuk az IgG F_{ab} fragmentjéhez kötött (21). A blokkoló típusú TSH-R elleni antitestek hatását sztérikus gátlással magyarázzák. Érdekes, hogy ezek a gátló típusú antitestek stimulálónak válnak anti-humán IgG adása után (22). Ennek a jelenségnek az oka nem ismert, lehetséges azonban, hogy a gátló típusú antitestek megakadá-

lyozzák a TSH-R keresztközvetítését, s az anti-humán IgG éppen ezt a funkciót pótolja.

Az immunglobulinok egyedi antigén-determinánsai és az azok ellen képződött antitestek kimutatása bizonyítékul szolgál Jerne idiotípus-antiidiotípus elméletéhez. A humán TSH elleni antitest (Ab_1) ellen a nyulakban termelt anti-TSH idiotípus antitest (Ab_2) hasonló tulajdonságokkal rendelkezett, mint a TSH ("internal image")(23). Ez az antitest ugyanis gátolta a TSH kötődését a TSH-R-hoz, stimulálta a thyreocyták jódfelvételét, cAMP termelését és kolóniaképződését. Ezen kísérleti adatok alapján joggal tarthatjuk a TSH-R elleni antitestet TSH elleni antiidiotípus antitestnek (24).

Celluláris folyamatok:

A celluláris immunológiai történéseket a kézikönyvek külön fejezetben tárgyalják. Ezt a módot azonban csak didaktikai okokkal magyarázhatjuk, mivel az elmúlt évtized kutatásai meggyőző bizonyítékokat szolgáltattak a celluláris és a humorális folyamatok szoros kölcsönhatásaira a pajzsmirigy autoimmun betegségeiben is (25). A B-G kóros betegek perifériás vérében a CD8 pozitív sejtek számának jelentős csökkenését, az MHC II. osztály pozitív T sejtek számának emelkedését írták le (25,26,27). Ez utóbbi jelenség összefüggésben van azzal a kísérleti adattal, hogy a betegek keringésében megemelkedett a szolubilis IL-2 receptor szintje (28,29). Hasonló szolubilis IL-2 receptor szint emelkedést figyeltek meg a transzplantációt követő rejeckció előtt, ill. más autoimmun betegségeiben.

Az autoreaktív lymphocyták által termelt cytokinek közvetlen módon hatnak a pajzsmirigyre. A TNF alpha (tumor necrosis factor alpha) direkt cytotoxikus hatása igazolt. Érdekes, hogy az IL-1 gátolja a TPO gén expresszióját (30). A gamma interferonról (gamma IFN) kimutatták, hogy képes a thyreocyták felszínén az MHC II osztály antigénjeinek, továbbá az intercelluláris molekulák (ICAM-1) fokozott expressziójára. Ez utóbbi folyamatoknak jelentős szerepet tulajdonítanak az antigén bemutatás (prezentáció) révén az autoimmun folyamat kialakulásában. Az eddigi kísérleti (in vitro) adatok azt erősítik meg, hogy a pajzsmirigy autoimmun betegségeiben használt gyógyszereknek (Methotyrin, Cyclosporin A, szteroidok) egyik fő hatása éppen az MHC II. osztály antigénjei (HLA-DR), ill. az ICAM-1 expressziójának gátlása (31,32,).

III.A TSH és a pajzsmirigy hormonjainak hatása az (auto)immun folyamatokra

A TSH hatásai:

Az utóbbi évek tisztázták, hogy a TSH és a TSH-R elleni antitestek jelentősen befolyásolják a thyreocyták HLA-DR antigénjeinek expresszióját. Kiderült, hogy a gamma-interferonnal

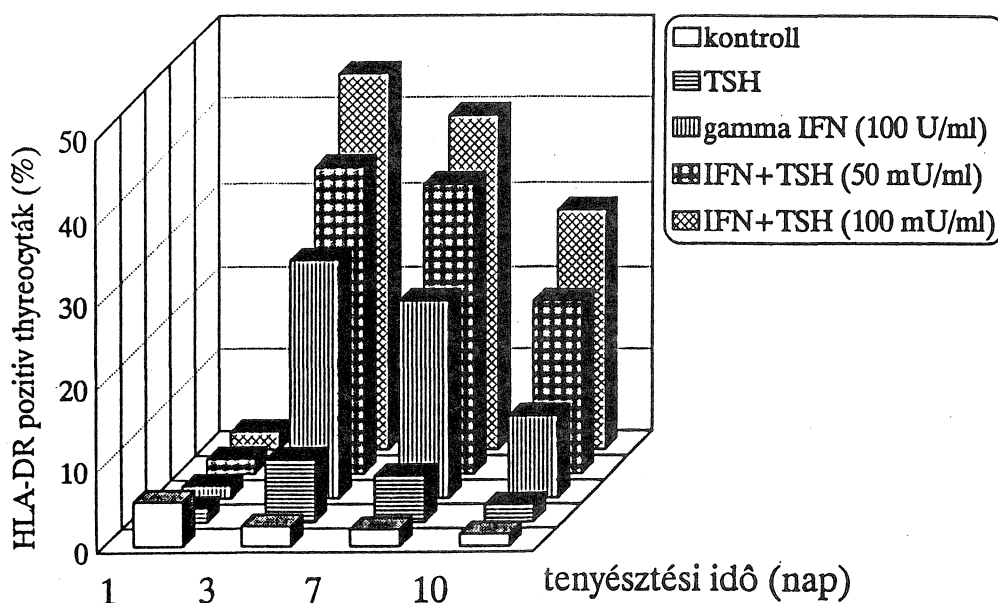
indukált HLA-DR expresszót a TSH dózis-dependens módon képes növelni(31)(5.ábra).A TSH ezen hatása nem csupán a gamma-interferon, hanem egyik másik cytokin: a GM-CSF (granulocyt-macrophag kolónia stimuláló faktor) jelenlétében is megfigyelhető (33).

Érdekes, hogy a TSH-R elleni antitestek önmagukban is képesek a HLA-DR expresszió kiváltására és dózis-dependens fokozására (31). Ennek a jelenségnek lényeges szerepe lehet az autoimmun folyamat perpeúálásában.

A TSH és a TSH-R elleni antitestek hatásainak másik szféráját az extrathyreoideális sejtek, ill. szövetek képezik.Kimutatták ugyanis, hogy a human granulocyták, lymphocyták és macrophagok felületükön TSH-kötőhellyel rendelkeznek (34,35). A sejtek aktiválódása után ezen kötőhelyek száma jelentősen csökken. Kiderült, hogy a granulocyták és macrophagok metabolikus aktivitását mind a TSH, mind a stimuláló típusú TSH-R elleni antitestek gátolták (36). Ezzel összhangban áll, hogy a leukocyták intracelluláris cAMP tartalma mind a TSH, mind a TSH-R elleni antitestek jelenlétében lényegesen növekedett.

5. ábra

TSH hatása a thyreocyták gamma interferonnal kiváltott HLA-DR expressziójára



A T3 és T4 hatásai:

A pajzsmirigy hormonjainak hatását mind állatkísérletekben, mind in vitro human sejtenyészetekben kiterjedten vizsgálták (37,38). Bebizonyosodott, hogy a T3 és T4 fokozza a lymphocyták PHA-nal indukált jelzett timidin felvételét. A T3 dózis-dependens módon fokozta az antitest-függő celluláris cytotoxicitást és a granulocyták, macrophágok phagocytá képességét. A pajzsmirigy hormonjainak hatásai az immunológiai történésekben résztvevő sejtek T3 receptorával vannak összefüggésben. A pajzsmirigy hormonjainak adagolásával "deszenzitizáció" érhető el, amely a T3 receptorának csökkenésével ("down-regulation") függ össze. A T3 receptor hatásainak molekuláris biológiai alapjairól az utóbbi években egyre több adat vált ismertté(39). Ezek részletes taglalása meghaladná ezen összefoglaló kereteit. Azt azonban meg kell említenem, hogy a T3 magreceptor 49kD méretű és megoszlása az egyes sejtek magjain eltérő. Egy gram vesére számolva a T3 receptor relatív sűrűsége a májban 0,2-nek, a lépben 1,6-nak, az agyban 42,3-nak adódott (40). A lymphocyták egyes populációiban is eltérő a T3 receptorok megoszlása, élettartama (a fiziológiás élettartam 2-6 óra között van). Tovább komplikálja a helyzetet, hogy a T3 receptor legalább 2 fő formája (alpha és beta), ill. ezek különböző alléljai (genetikai polimorfizmus) figyelhető meg a lymphocyták és granulocyták magjain (41). A T3 receptor vizsgálata egyrészt választ ad arra a kérdésre, hogy miért eltérő az egyes egyének lymphocytáinak reaktivitása T3 jelenlétében, másrészt felhívja a figyelmet az u.n. T3 rezisztencia elméleti és gyakorlati kéréására. A T3 rezisztencia generalizált formáinak két fő oka ismert. Az egyik azért könnyű létrejött, mert a betegek keringésében T3 receptor elleni autoantitestek jelennek meg, a másik oka pedig az, hogy genetikailag eltérő, "csökkent" biológiai értékű, T3-kötőképességgel rendelkező T3 receptor mutatható ki a betegek lymphocytáin. Erre példa az, amikor a T3 beta receptor 340. helyén a glicin helyett arginin van, amely a T3 receptor affinitásának közel tizedére való csökkenését eredményezi (42). Az újabb kutatások a T3 béta receptor gén több exonjában írtak le deléciókat, amelynek recesszív öröklődését is bizonyították (43). Ezek a molekuláris biológiai eredmények magyarázatul szolgálhatnak arra, hogy a T3 és a T4 mind fiziológiás, mind pathológiás körülmények között eltérő mértékben szerepet játszanak az autoimmun folyamat kialakulásában és fennmaradásában.

Köszönetnyilvánítás: Jelen munka az ETT támogatásával jött létre (T-539/1990).

I r o d a l o m

1. Blalock J.E., Bost K.L. Neuro-immunoendocrinology (1988) Progress in Allergy 43:37.
2. Plaut M. Lymphocyte hormone receptors (1987) Ann. Rev. Immunol. 5: 621.
3. Falus A. Immunológia. Élettani és molekuláris alapok (1993) Tempus ITC, Budapest.
4. Witebsky E., Rose N.R. (1956) Studies on organ specificity. The production of rabbit thyroid antibodies in rabbit. J. Immunol. 76:408.
5. Adams D.D., Purves H.D. (1956) Abnormal response in the assay of thyrotropin. Proc. Univ. Otago. Med. Sch. 34: 11.
6. Baas F., Van Ommen G.J.C., Bikker H., Arnberg A.C., de Vijlder I.J.M. (1986) The human thyroglobulin gene is over 300 Kb long and contains introns of up to 64 Kb. Nucleic Acid Res. 14: 5171.
7. Malthiery Y., Lissitzky S. (1987) Primary structure of human thyroglobulin deduced from the sequence of its 8448 base complementary DNA. Eur. J. Biochem. 165: 491.
8. Kondo Y., Inoue K., Kotani T., Ohtaki S. (1988) Immunoelectronmicroscopy of the hormonogenic sites of the thyroglobulin molecule. Mol. Cell. Endocrinol. 57: 261.
9. Dong Q., Ludgate M., Vassart G. (1989) Towards an antigenic map of human thyroglobulin: identification of ten epitop-bearing sequences within the primary structure of thyroglobulin. J. Endocrinol. 122: 169.
10. Kimura S., Hong Y.S., Kotani Kikkawa F. (1989) Structure of the human thyroid peroxidase: complete cDNA and protein-sequence, chromosome mapping and identification of two alternatively spliced mRNA. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84: 5555.
11. Ruf, J. Toubert M.E., Czarnoczka B., Durand-Gorde J.M., Ferrand M., Carayon P. (1989) Relationship between immunological structure and biochemical properties of human thyroid peroxidase. Endocrinology 125: 1211.
12. Furmaniak J., Rees-Smith B. (1990) The structure of thyroid autoantigens. Autoimmunity 7:63.
13. Damante G., Foti D., Catalfamo R., Filetti S. (1987) Desensitization of the thyroid cAMP response to thyroid stimulating immunoglobulin: comparison with TSH. Metabolism 36: 768.
14. Parmentier M., Libert F., Maenhaut C., Lefort A., Gerard C., Perrert J., Sane J.V., Doumont J.E., Vassart G. (1989) Molecular cloning of thyrotropin receptor. Science 246: 1620.
15. Murakami M., Mori M. (1990) Identification of immunogenic regions in human thyrotropin receptor for immunoglobulin G of patients with Graves' disease. Biochem. Biophys. Res. Com. 171:512.

16. Akamizu T., Ikuyama S., Saji M., Kosugi S., Kozak C., McBridge O.W., Kohn L.K (1990) Cloning, chromosomal assignment and regulation of the rat thyrotropin receptor: expression of the gene is regulated by thyrotropin, agents that increase cAMP levels and thyrotropin autoantibodies. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA* 87: 5677.
17. Gross B., Misrahi M., Sar S., Milgrom E.(1991) Composite structure of the human thyrotropin receptor gene. *Biochem. Biophys.Res.Com.* 177: 679.
18. Kosugi S., Ban T., Akamizu T., Kohn L.D.(1992) Role of cysteine residues in the extracellular domain and exoplasmic loops of the transmembrane domain of TSH receptor: Effect of mutation to serine on TSH receptor activity and response to thyroid stimulating autoantibodies. *Biochem.Biophys.Res. Com.* 189: 1754.
19. Bottazzo G.F. Todd I., Mirakian R., Belfiore A., Pujol-Borell R.(1986) Organ-specific autoimmunity. A 1986 overview. *Immunol. Reviews* 94: 137.20.
20. Scherbaum W.A.(1987) On the clinical importance of thyroid microsomal and thyroglobulin antibody determination. *Acta Endocrinol.(Copenh) Suppl.* 325.
21. Wortington J., Byfield P.G.H., Himsworth R.L.(1991) Heterogeneity of circulating TSH-receptor antibodies in thyroid disease demonstrated directly by chromatography. *Clin.Endocrinol.* 34: 147.
22. Amino N., Watanabe Y., Tamaki H., Iwatani Y., Miyai K.(1987) In vitro conversion of blocking type anti-TSH receptor antibody to the stimulating type by anti-human IgG antibodies. *Clin.Endocrinol.* 27:615.
23. Islam M.H., Pepper B.M., Briones-Urbina R., Farid N.R.(1983) Biological activity of anti-thyrotropin anti-idiotypic antibody. *Eur.J. Immunol.* 13: 57.
24. Farid N.R., Lo T.C.(1985) Antiidiotypic antibodies as probes for receptor structure and function, *Endocr.Rev.* 6:1.
25. Mariotti S., Pinchera A.(1990) Role of the immune system in the control of thyroid function. In: *The Thyroid Gland*, Ed. Greer M.A. Raven Press, New York, pp. 147.
26. Volpe R.(1986) Autoimmune thyroid disease- a perspective. (1986) *Mol.Biol.Med.* 3: 25.
26. Balázs Cs., Lévai M., Stenszky V., Farid N.R.(1986) Identification of lymphocyte subsets in peripheral blood and thyroid gland in Graves' disease by alpha-naphthyl-acetate-esterase reaction. *Acta Med.Acad. Sci.Hung.* 43: 31.
27. Farid N.R., Bodolay E., Balázs Cs., Stenszky V.(1987) Activated lymphocyte subsets in Graves' disease. *N.Engl.J.Med.* 317:248.

28. Balázs Cs. (1991) Increased level of soluble interleukin-2 receptor in sera of patients with Graves' disease. *Biomed. Pharmacother.* 45:311.
29. Balázs Cs., Farid N.R. (1991) Soluble interleukin-2 receptor in sera of patients with Graves' disease. *J. Autoimmunity* 4: 681.
30. Tominaga T., Yamashita S., Nagayama Y., Morita S., Yokoyama N., Izumi M., Nagatki S. (1991) Interleukin-6 inhibits human thyroid peroxidase gene expression. *Acta Endocrinol. (Copenh)* 124: 290.
31. Bodolay E., Szegedi Gy., Surányi P., Juhász F., Stenszky V., Balázs Cs., Farid N.R. (1987) Expression of HLA-DR antigens by thyroid cells: the effect of Graves' IgG. *Immunology Letters* 15: 77.
32. Bodolay E., Surányi P., Juhász F., Stenszky V., Balázs Cs., Farid N.R. (1988) Methimazole blocks Graves' IgG but not interferon-gamma HLA-DR expression by thyroid cells. *Immunology Letters* 18:167.
33. Balázs Cs., Bokk A., Bodolay E., Farid N.R. (1991) Effect of GM-CSF on HLA class II antigen expression on thyrocytes. *Lancet* 338: 1344.
34. Blalock J.E., Smith E.M. (1985) A complete regulatory loop between the immune and neuroendocrine systems. *Federation Proceedings* 44: 108.
35. Molnár I., Balázs Cs. (1992) TSH binding site structures in human muscle fractions by using covalent-crosslinking. *Biomed. Pharmacother.* 46: 121.
36. Balázs Cs., Bokk A., Kiss E. (1992) Inhibition of metabolic activity of polymorphonuclear granulocytes by thyroid stimulating antibodies. *J. Endocrinol. Invest.* 15:465.
37. Haddad E.E., Mashaly M.M. (1991) In vivo effects of TRH, T3 and cGH on antibody production and T- and B- lymphocytes proliferation in immature male chickens. *Immunol. Invest.* 20: 557.
38. Balázs Cs., Leövey A., Kovács L., Bakó Gy. (1980) Stimulating effect of triiodothyronine on cell mediated immunity. *Europ. J. Clin. Pharmacol.* 17: 19.
39. Hodin R., Lazar M.A., Witman B.I., Darling D.S., Koenig R.J., Larsen P.R., Moore D.D., Chin W.W. (1989) Identification of a thyroid hormone receptor that is pituitary specific. *Science* 244: 76.
40. DeGroot L.J., Nakai A., Sakurai A., Macchia E. (1989) The molecular basis of thyroid hormone action. *J. Endocrinol. Invest.* 12: 843.
41. Nakai A., Seino S., Sakurai A., Szilak I., Bell G., DeGroot L.J. (1988) Characterization of a thyroid hormone receptor expressed in human kidney and other tissues. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 85. 2781.
42. Franklyn J.A. (1991) Syndromes of thyroid hormone resistance (1991) *Clin. Endocrinol.* 34: 237.

MIOZIN

Egy molekuláris motor működésének és szabályozásának szerkezeti alapjai

A közelmúltban több olyan térszerkezeti modell készült el, amelyek korszakos áttörést eredményeztek az "aktomiozinológia" ötven éves történetében. (Emlékezzünk: ez a történet Magyarországon kezdődött a negyvenes évek elején Szent-Györgyi Albert és tanítványai munkásságával, és azóta is sok magyar kutató ért el jelentős eredményeket ezen a területen.) A nyitány 1990-ben történt: Holmes és mtsi megoldották a G-aktin atomi szerkezetét [1] és ez alapján modellezték az aktin filamentumot [2]. A tavaly nyári nagyhírű Gordon Konferencia résztvevői (köztük e cikk szerzője) pedig mindjárt két miozin térszerkezeti kép megszületésének tapsolhattak: Rayment és mtsi több mint tíz éves odisszea után meghatározták a csirke vázizom miozin szubfragmentum-1 röntgendiffrakciós szerkezetét 2,8 Å felbontásban [3], míg Cohen és Szent-Györgyi a fésűskagyló miozin regulációs domén szerkezetét ismertették [4].

Az alábbiakban azt kívánom felvázolni, hogy miután "felnyílt a motorháztető", mit tudunk ma a miozin, egy molekuláris motor működéséről és szabályozásáról. A téma alap kutatáson túli izgalmasságát kiemelő, álljon itt egyetlen összehasonlító adat - a *machina carnis* az izomban több mint 40%-os hatékonysággal dolgozik, ellentétben az ember készített masinériák maximum 15%-ával.

A motor fehérjék kiterjedt családja.

A kémiai energiát mechanikai munkává alakító "molekuláris motorok" számos típusát ismerjük. Ide tartoznak például a processzív polimeráz enzimek, a makromolekula transzlokátorok, a bakteriális flagellum, de kétségkívül a legismertebbek a sejt motilitásért felelős fehérjék. Ez utóbbiak három, gyors ütemben gyarapodó supercsaládba sorolhatók: az aktin filamentumokat mozgató miozinok, valamint a mikrotubulusok mentén mozgó ill. terhet szállító dineinek és kinezinek. A miozin supercsaládba azokat a fehérjéket soroljuk, amelyek egy vagy két konzervatív, ATPáz aktivitással és aktinkötő képességgel bíró globuláris "fejből" és változatos felépítésű "farok" doménből állnak. A supercsaládon belül jelenleg már kilenc családot különböztetnek meg szekvencia analízis alapján [5]; ezek közül a továbbiakban kizárólag az ún. konvencionális vagy kétfejú miozinról lesz szó. Ez a miozin valószínűleg minden eukarióta sejtben megtalálható, de a legtöbbet tanulmányozott izoformája a harántcsíkt izomból származik, ahol a főszerepet játssza - M. Reedy szavaival - a biológia egyik leggrandiózusabb balettjében, az izomkontrakcióban. A többi miozin, a kinezinek és a dineinek jellemzése egy másik összefoglaló írás témája lehet.

Mit tudunk a miozinról a térszerkezet megismerése előtt?

Természetesen sokat, hiszen kutatócsoportok tucatjainak szellemi és kísérleti kapacitását köti le évtizedek óta ez a molekula. Nézzük röviden a ma már tankönyvi tényeket. A

miozin kb. 520 kD molekulatömegű, aszimmetrikus felépítésű hexamer molekula. A két ún. nehéz lánc (220 kD) N-terminális fele alkotja az ide kapcsolódó két-két könnyű láncsal (≈ 20 kD) együtt a két globuláris "fejet"; a két nehéz lánc α -helikális szerkezetű másik fele pedig egymás köré tekeredve a szuperhelikális (coiled-coil) "rudat" képezi. A fejek (szubfragmentum-1, S1) limitált proteolízis után izolálhatók, enzimaktivitásukat és aktinkötő képességüket megtartják.

Limitált proteolízis és hagyományos fehérjekémiai módszerek segítségével sikerült az S1 úgynevezett "funkcionális anatómiáját" (Bálint M.) feltárni, lokalizálni az elsődleges szerkezeten belül a funkció szempontjából fontos régiókat, aminosav oldalláncokat. (Ezen eredmények közül sokat az ELTE Biokémiai Tanszék kutatói értek el.) Az S1 három tripszines fragmentumával (az N-terminális felől 25 kD, 50 kD, 20 kD) kapcsolatban felmerült, hogy strukturális/funkcionális egységek (domének?) [pl.6] - a térszerkezet majd bizonyítja, hogy nem azok. Az egyedüli, proteolízissel előállított és bizonyítottan funkcionális egység az S1-gyen belül az ún. regulációs domén (RD), a két könnyű lánc és a nehéz lánc 8 kD-os C-terminális fragmentumának komplexe, amelyet A.G. Szent-Györgyi laboratóriumában sikerült izolálnunk [7].

Az elmúlt évtized során egy sor közelítő térbeli adat született elektronmikroszkópos (EM) jelölésekből és fluoreszcens rezonancia energia-transzfer (FRET) mérésekből. Ezek szerint a miozin fejek körte alakúak, az ATP- és aktin-kötőhely a molekula két ellentétes oldalán, egymástól elég messze helyezkedik el. Vajon hogyan kommunikál a két funkcionális kötőhely? Ne feledjük, a kontrakciós ciklus során szoros összefüggés kell hogy legyen az aktin-kötőhely állapota és az ATP hasító hely enzimátikus történései között. Ezek szerint ahhoz, hogy az energiatranszdukció mechanizmusát megértsük, a szubsztrát és az aktin kötődése kiváltotta konformációváltozásokat kell először tanulmányoznunk. Ehhez még hozzátehetjük, hogy a közvetlenül regulált miozinok szabályozása ezen felül további intramolekuláris "távolhatáson" keresztül valósul meg (ld. később). Feltételezések szerint a működést és szabályozást biztosító konformációváltozások elsősorban domének közti átrendeződések [8]. Biokémiai és fizikai módszerekkel (pl. keresztkötés, FRET, spektroszkópia, röntgendiffrakció stb.) sikerült ugyan konformációs átmeneteket detektálni [9,10], ezek azonban nem adtak egyértelmű magyarázatot a Huxley-féle "tankönyvi" modelltől következő 5-10 nm-es fejmozgásra [11,12]: a modell további finomításához elengedhetlenné vált a térszerkezet ismerete.

A G-aktin térszerkezete (ld. ábra) - hosszú menetelés I.

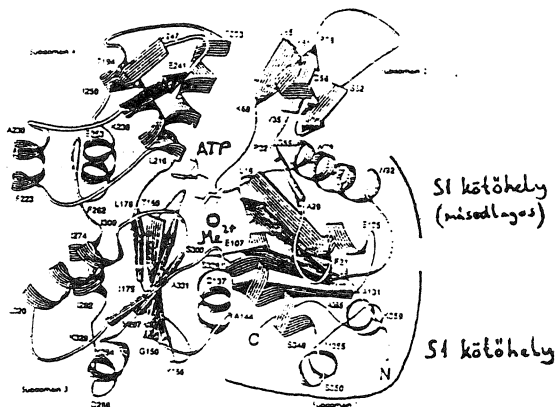
Valószínűleg egyetlen fehérje röntgendiffrakciós szerkezetének a meghatározása sem igényelt olyan hosszú időt, mint az aktiné. Az alapvető nehézség, hogy a mikrofilamentumok monomerjét, a G-aktint csak valamilyen aktinkötő fehérjével komplexben lehet kristályosítani; az első esetben ez a DNáz I enzim volt. Az aktin-DNáz I térszerkezetén [1] túl ma már ismerjük az aktin-profilin [13] és az aktin-gelsolin [14] atomi szerkezetét is, amelyek jól kiegészítik egymást.

A 43 kD-os aktin háromdimenziós szerkezete két "lebenyre" (a korábbi "kis" és "nagy" domén) illetve négy szubdoménra osztható. A molekula középvonalában egy mély hasíték van, ennek az alján ül egy ATP vagy ADP és vele komplexben egy szerkezet stabilizáló kétértékű

kation. (A polimerizációval együtt járó ATP hidrolízis szerepét még ma sem ismerjük pontosan [pl.15]). Az S1 kötőfelszín az 1. szubdoménben ("kis" domén) van, felszíni hurkok és hélixek, valamint a polipeptidlánc N- és C-terminális régiója alkotják. A filamentumon belül minden monomer négy másik aktinnal van kapcsolatban - ezekben az interakciókban mind a négy szubdomén részt vesz.

Az aktin szerkezetével kapcsolatos igen érdekes tény, hogy nagyfokú térbeli homológiát mutat a hexokináz enzimmel és méginkább a hsp70 hősokk protein ATPáz doménjével - annak ellenére, hogy aminosav sorrendjükben elenyésző a hasonlóság. Ezek alapján feltételezhető, hogy az ATP hidrolízis mechanizmusa a három fehérjében azonos lehet.

G-aktin
tér szerkezete
(/1/ nyomán)



G-aktin → F-aktin → aktomiozin komplex: modellépítés.

Hogyan lehetett meghatározni a filamentum térszerkezetét a G-aktin atomi szerkezete alapján? Holmes és mtsi a következőképpen jártak el: orientált F-aktin gélekről röntgen-diffrakciós felvételt készítettek, majd G-aktinokból filamentumot modelleztek (a korábbi ismert hélix-paraméterek felhasználásával), arról diffrakciós képet szimuláltak, majd a modell filamentum monomerjeit addig forgatták, amíg a két diffrakciós kép a legjobban fedte egymást [2]. A modell jól beleilleszthető az aktin filamentumról készült krio-EM felvétel képanalízise alapján kijelölt, ≈ 30 Å felbontású háromdimenziós térképbe [16].

A nyúl vázizom ill. *Dictyostelium* (egy nyálkagomba) S1-gyel dekorált aktin filamentum (amely az ATP-mentes, ún. rigor komplexnek felel meg) képanalízisével készült "térhálóba" pedig az S1 atomi modelljét építették be. Az aktomiozin komplex modellezése során a megfelelő illeszkedéshez az S1 térszerkezetét kissé módosítani kellett; ebből az aktin kötődésekor bekövetkező konformációváltozásra lehet következtetni, ami a működés egyik kulcsmozzanata [17,18] (lásd alább). A modellépítés külön erénye, hogy a kisfelbontású EM képet a függetlenül meghatározott G-aktin és S1 atomi koordinátákkal mintegy 5 Å pontosságúvá lehetett "feljavítani".

Az aktin filamentum, mint "erőgenerátor"?

Mielőtt tovább lépünk, röviden szeretnék kitérni arra a kérdésre, hogy az aktin betöltheti-e az "erőgenerátor" szerepét az izomkontrakció során. A számos ezt állító hipotézis közül most csak egyet említek, a "legvidámabbat", a Lindberg-félet. (Svéd kollegánk ugyanis a European

csak egyet említek, a "legvidámabbat", a Lindberg-félét. (Svéd kollegánk ugyanis a European Muscle Society legutóbbi összejövetelén "humoristaként" is előadta az elméletét.) A modellben a relaxált állapotnak a helikális aktin filamentum kitekeredett, kétszálú szalag formája felel meg, a kontrakciót pedig a miozin fejek erős kötődése kiváltotta progresszív helikalizáció okozza [19]. A teória ugyan frappáns, de eddigi ismereteink zöme nem támasztja alá. Ennek ellenére nem kizárható, hogy az F-aktin az erőgenerálásban közvetve részt vesz, pl. a kontrakciós ciklus egyes lépéseiben időlegesen tárolja az ATP-ből származó szabadenergia egy részét.

Az S1 a molekuláris motor.

A Huxley-féle "kereszt hídd"-modell alapján a miozin fejek a vastag filamentumban individuális erőgenerátorként szerepelnek [11,12] - de van-e erre nézve kísérleti bizonyítékunk? Előrebocsájtva az igent, először hadd vázoljam fel egy mondatban a talán legeredetibb alternatívát, a Harrington-modellt. Ezek szerint a kontrakcióért nem a fejek mozgása felelős, hanem a miozin rúd ún. "hinge"-régiója, amelyben az ATP hidrolízis hatására hélix-coil konformációs átmenet következik be: s mivel a random szerkezet "rövidebb" mint a helikális, bekövetkezik a kontrakció [20]. Ugyan az elmélet az eredeti formájában nem reális, de e régió fontosságára, a kontrakciót esetleg moduláló szerepére utal például az a tény, hogy egyes miozinokban alternatív splicing-gal szövetspecifikus módon többféle "hinge" szekvencia expresszálódik [21,22].

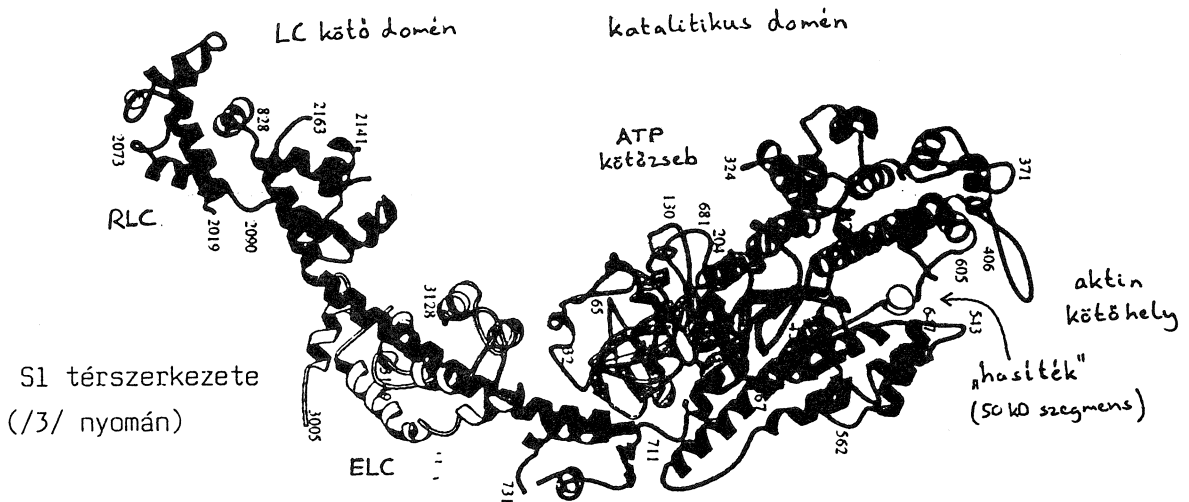
Azt a megállapítást, hogy a miozin molekulák a vastag filamentumtól függetlenül is, sőt az izolált fejek is képesek mozgásra - *in vitro motility assay*-vel bizonyították. A leggyakrabban alkalmazott módszerben [23] vastag filamentumokat, izolált miozint, vagy S1-et immobilizálnak egy tárgylemezen, majd fluoreszcensen jelölt aktin filamentum oldatot csöppentenek fölé. Video-enhanced fluoreszcens mikroszkópban követve az eseményeket, az F-aktinok Brown-mozgása ATP hozzáadására egyes helyeken - ahol a letapadt motor molekulákkal interakcióba lépnek - rendezetté válik. Nem akármiről van szó: egy molekuláris motor működését tudjuk "szabad szemmel", kvantitatíve követni! A mozgás sebessége jól korrelál a miozin forrásul szolgáló izom kontrakciós sebességével; azonfelül maga az S1 is jól funkcionál - a fej elégséges az erőgeneráláshoz [24].

Az S1 kristályosítása - hosszú menetelés II.

Rayment és mtsi először 1984-ben kristályosították az S1-et, majd az elkövetkezendő évek során mintegy 1 kg (!) izolált miozin felhasználása után született meg a várva várt térszerkezet [3]. Mik a nehézségek? Problémát okozhat az S1 több flexibilis régiója (ami a szabályos kristályosodás ellen hathat) és a proteolitikus hasításból eredő heterogenitás is. További nehézség, hogy a papainos S1 az ún. esszenciális könnyű láncra (ELC) nézve két izoforma keveréke. A végül sikerre vezető stratégia a molekula Lys oldaláncainak a kristályosítás előtti teljes redukzív metilálása volt. Kérdés, hogy a metilálás nem változtatja-e meg túlzottan a natív konformációt? A szerzők válasza nem, mivel a kontrollként meghatározott metilált lizozim térszerkezete gyakorlatilag azonos a natív molekuláéval. Az más kérdés, hogy a módosított S1 enzimatikusan csak mintegy 10% aktivitással bír.

Valószínűsíthető, hogy a másodlagos szerkezeti elemek azonosak a natív szerkezetével, de esetleg a domének egymás közti viszonyát a metilálás kissé megváltoztatja.

A végső konklúzió kimondásához egy nem módosított miozin fej szerkezetét is meg kellene határozni. Erre a célra alkalmas lehet a fésűskagyló harántcsíktolt izmából származó miozin S1, amelyet Szent-Györgyi és Cohen laboratóriumában sikerült kristályosítani és az elektron-denzitási térképe készüléfében van [személyes közlés]. Ráadásul ez a molekula egy regulált miozinból származik, "többet tud", mint a közvetett módon szabályozott gerinces vázizom miozin (ld. később).



Az S1 háromdimenziós szerkezete (ld. ábra).

A miozin fej alakja erősen aszimmetrikus, dimenziói kb. 16,5 x 6,5 x 4,0 nm. Egy vastagabb disztális régióra és egy keskenyebb, a natív molekulában a rúdhoz kapcsolódó régióra osztható. Az előzőt az új nomenklatura szerint "katalitikus doménnek" az utóbbit pedig "könnyű lánc kötő doménnek" (a regulált miozinok esetén "regulációs domén") hívjuk. A másodlagos szerkezetet tekintve az α -hélix dominál, a modellbe épített 1072 aminosav maradék közül 48 % ebben a konformációban van. Néhány rövidebb peptidszakasz hiányzik a szerkezetből, ezek a régiók nyilván mobilisak a kristályon belül: ezért láthatatlanok.

Az egyik legérdekesebb szerkezeti elem az a 8,5 nm hosszúságú (a fehérjékben eddig leírt leghosszabb) α -hélix, amely a molekula közepétől a nehéz lánc C-terminálisáig húzódik és köréje tekeredik tandem módon a két könnyű lánc. Ez utóbbiak nyilvánvalóan stabilizáló szerepet töltenek be.

A komplex szerkezetű katalitikus domén "magját" egy nagy, hét-lánccú vegyes β -lemez alkotja. A hét lánchoz mindhárom, korábban már említett tripszines fragmentum hozzájárul - mindjárt magyarázatot is adva arra nézve, hogy azok miért nem diszkrét szerkezeti domének. A β -lemez középső lánc (GESGAGKT) a szubsztrát kötőzseb alját alkotja; ez a konszenzus szekvencia megtalálható számos fehérje nukleotida-kötő motívumában (adenilát-kináz, Ras-protein, RecA fehérje). A kötőzseb bejáratánál van a 25 kD és 50 kD fragmentumokat elválasztó hurok

(junkció), amely a modellből hiányzik. A különböző miozinokban erősen eltérő szekvenciájú flexibilis hurok érdekes módon specifikusan befolyásolja az ATPáz reakció sebességét [22,25].

A működés szempontjából minden bizonyosan legfontosabb szerkezeti elem az a hosszú hasíték, amelyik az 50 kD fragmentumot alsó és felső doménra osztja. A hasíték tetejénél van az 50 kD/20 kD proteolitikus junkció is. Erről a felszíni, mobilis régióról is elmondható, hogy funkcionális szereppel bír: részt vesz az aktin kötésben (ld. később) és az ATPáz aktivitás mértékét is befolyásolja [Ruppelt, személyes közlés].

Végül szólnom kell a két "leghíresebb" S1 aminosav oldallánc, az ún. SH-1 és SH-2 térbeli helyzetéről. Az egymástól 10 aminosavra lévő két reaktív Cys-ről tudnunk kell, hogy: 1) módosításuk erősen befolyásolja az ATPáz aktivitást; 2) ATP jelenlétében keresztkötettké válnak; 3) fotoreaktív keresztkötéssel mindkettő környezetében nukleotida- és aktin-kötés indukálta konformációváltozásokat lehet detektálni [9,26]. Meglepetésre a két oldalláncot az ATP kötőzseb alatt, egy stabil α -hélixben találjuk - ezek szerint az enzim ciklus során jelentős változásoknak kell ebben a régióban bekövetkezni (hélix olvadás?). Feltehető, hogy a kérdéses SH-k a két funkcionális hely közötti "kommunikációs út" mentén helyezkednek el.

A többarcú aktin kötőhely.

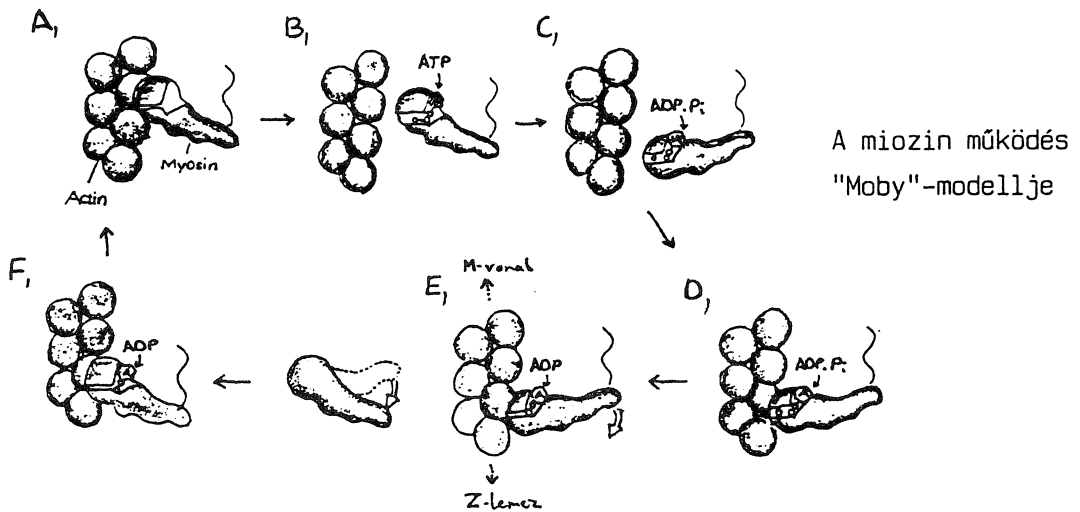
Az akto-S1 komplex háromdimenziós rekonstrukciója [17,18] az mutatja, hogy egy miozin fej két szomszédos aktin monomerrel lép interakcióba. A kötőfelszín magában foglalja az 50 kD/20 kD proteolitikus helyet valamint az 50 kD szegmens belüli nagy rész két oldalán elhelyezkedő szerkezeti elemeket. A térszerkezet alapján felállított hipotézis szerint a kötődés legalább három lépésben történik. Először egy nem-specifikus ionos kötés alakul ki az 50 kD/20 kD junkció lizil oldalláncai és az aktin N-terminálisa közelében lévő negatív oldalláncok között - ez az állapot felelhet meg a kinetikai és kontrakciós modellekben szereplő "gyenge" aktin kötésnek. A kötés sztereospecifikussá akkor válik, amikor két-két miozin és aktin hélix között, főként hidrofób jellegű interakció jön létre. Az S1 kötőrégió (az 50 kD szegmens alsó doménjából) akkor illeszhető legjobban az F-aktinhoz, ha az 50 kD szegmenst kettéosztó hasítékot csukott állapotba hozzuk. A kölcsönhatást tovább erősíti egy, a felső doménban lévő hurok bekapcsolódása a kötésbe, végül egy második kötőfelszín kialakulása az alsó domén és az aktin filamentum következő monomerje között. Ezzel eljutottunk a rigor állapotnak megfelelő nagy affinitású kötéshez. A felső doménban lévő hurok fontos szerepét jelzi, hogy egy Arg→Gln pontmutáció szívizom miozinban familiáris hipertrófiás kardiomiopátiához vezet [27].

A "Moby"-miozin modell - az erőgenerálás egy plauzibilis mechanizmusa (ld. ábra).

Rayment és Holmes modelljében a miozin fejet többen Melvill bálnája után Moby-nak keresztelték át [pl.28]. Nézzük milyen események zajlanak le bálnánk életében egy kontrakciós ciklus során. (Emlékeztetőül: a térszerkezeti adatok a nukleotida nélküli fejre vonatkoznak, a többi egyelőre "educated guess".) Az ATP kötődése a rigor komplexhez (A) két lépésben történik: a terminális foszfát bekötése a zseb aljáról elinduló olyan konformációváltozást indukál, ami az 50 kD szegmens hasítékát kinyitja - ennek következtében az aktin affinitása

erősen lecsökken (B). A második fázisban a nukleotida kötőzseb bezárul, majd az ATP hidrolizál (C). A zseb záródás a "bálna farkvégének" ≈ 6 nm-es elmozdulását jelenti: a kötési és hidrolízis energia hatására megtörtént a fej "energizálása" ("cocking"). Az S1 .ADP.P_i intermediér ezután sztereospecifikusan kötődni kezd az aktinhoz (D). Miközben becsukódik a hasíték, a P_i valahogy kiszabadul a még zárt kötőzsebből (E) (kiesik egy "lyukon", valahol a reaktív SH-k környékén?); egyúttal az aktin kötés affinitása tovább növekszik, a nukleotida zseb kezd kinyílni, a fej "kisül" - bekövetkezik az aktin filamentum elmozdulása (F). Végül az ADP disszociál az aktív helyről és kezdődhet a ciklus előlről.

A modellt sok kísérleti bizonyíték támasztja alá, ennek ellenére csak munkahipotézisnek tekinthető. Nincs például elképzelésünk a kontrakciós lépést iniciáló foszfát kiszabadulás mechanizmusáról. Leghamarabb az ATP indukálta konformációváltozásról várhatunk szerkezeti adatokat - az S1-et sikerült kristályosítani egy nukleotida analóg jelenlétében is, a diffrakciós kép kiértékelése folyamatban van [Fisher & Rayment, személyes közlés].



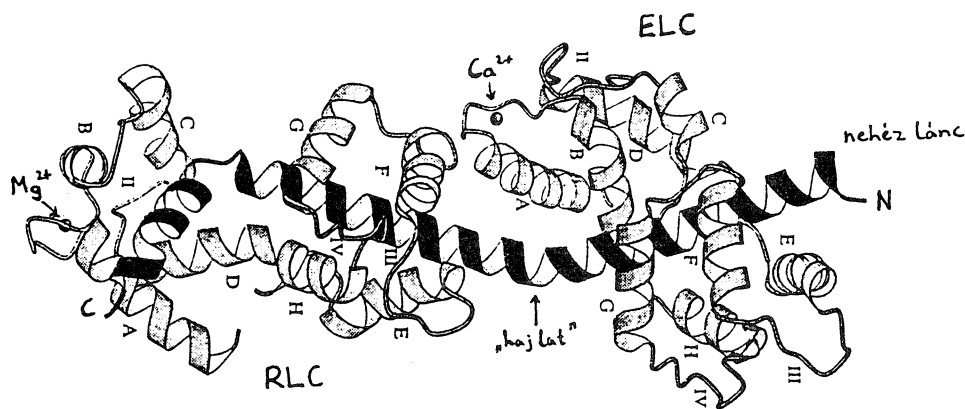
A könnyű lánc (LC) kötő régió: I. passzív erőkar.

A Moby-modell alapján az LC kötő régió szerepe csupán az, hogy erőként meghosszabbítja a fejeket, ezáltal amplifikálja a nukleotida kötőzsebnél bekövetkező konformációváltozásokat. Mi történik, ha reverzibilisen eltávolítjuk az LC-eket? Az ATPáz aktivitás megmarad, a motor funkció viszont erősen lecsökken - feltehetően az LC kötő α -hélix destabilizálódása miatt [29]. Ha viszont "protein engineering" technikával (amely pillanatnyilag csak *Dictyostelium* miozinnal megvalósítható) az S1 C-terminálisához közelebbi ún. regulációs LC (RLC) kötő régióját távolítjuk csak el - a felére csökkent erőkarral a mutáns molekula félsebességgel mozgat F-aktint *in vitro* [30]. Sőt, a motor funkció megmarad az LC kötő domén teljes hiányában is - feltéve, ha az izolált katalitikus domént a C-terminális végénél fogva egy, az erőkar szerepét átvevő fehérjén keresztül üvegfelülethez rögzítjük [31]. Tehát a katalitikus domén egyúttal a motor domén is.

A könnyű lánc kötő régió: II. regulációs domén (RD).

A gerincesek váz- és szívizmában a Ca^{2+} -ionok kontrakciót szabályozó szerepe a vékony filamentumhoz kötött troponin-tropomiozin rendszeren keresztül valósul meg. Ezzel szemben a gerinces simaizomban és a legtöbb gerinctelen izomban a regulációs komponensek a miozin LC-k. Puhatestűekben a Ca^{2+} -ionok közvetlenül a miozin regulációs doménjéhez kötődve kapcsolják be a kontrakciót, míg a többi regulált miozinban az RLC reverzibilis foszforilációja a szabályozás alapja [32]. Annak ellenére, hogy a miozin aktivitását bekapcsoló jel a kétféle reguláció esetén különböző, a intramolekuláris szabályozás szerkezeti alapja valószínűleg nagyon hasonló [33].

Az RD-t, ami ezek szerint a regulált miozinokban megegyezik a könnyű lánc kötő doménnal, több miozinból is sikerült izolálni [7,34]. A kagyló RD nagy affinitású, specifikus Ca^{2+} -kötőhelyét az ún. esszenciális LC-ban (ELC) lokalizáltuk. A kötőhely stabilitásához az RD mindhárom polipeptidlánca szükséges [7].



A regulációs domén térszerkezete (/4/ nyomán)

A regulációs domén térszerkezete (ld. ábra).

A proteolízissel előállított kagyló RD térszerkezetét egy év alatt sikerült megoldani 2,8 Å felbontásban [4]. Első ránézésre az RD nagyon hasonlít a csirke S1 könnyű lánc kötő doménjéhez; különbség, hogy az RLC-hez kötött kétértékű kationon kívül az ELC-hez is kötődik egy Ca^{2+} -ion. (A két modell részletes összehasonlításra még nem kerülhetett sor). Az ELC az α -helikális nehéz lánc fragmentum N-terminális felét, míg az RLC a C-terminális felét stabilizálja, egymással csak egy ponton érintkeznek.

A két LC topológiája hasonlít a kalmodulinéhoz - nem véletlenül, hiszen mindhárman az ún. "EF-hand"-fehérjék kiterjedt családjába tartoznak. Az "EF-hand" egy hélix-hurok-hélix motívum, amely a kalcium-modulálta fehérjékre univerzálisan jellemző [35]. A kalmodulin négy Ca^{2+} -ot köt, az LC-kben viszont a négy "EF-hand" doménből csak egy-egy funkcióképes: az ELC első doménjéhez köt a miozint aktiváló Ca^{2+} -ion, míg az RLC N-terminális doménje egy nem-specifikus kétértékű kation kötőhely (amelyhez fiziológiásan minden miozinban Mg^{2+} -ot köthet). A két LC kötőhely a nehéz láncon hidrofób jellegű; hasonlítanak egymásra és a kalmodulin targetfehérjék szintén α -helikális kötőrégiójához [36,37] is.

Az ELC specifikus kötőhelye különbözik minden eddig leírt Ca^{2+} -kötőhelytől: az iont koordináló ligandumokat szolgáltató hurok egy aminosavval rövidebb mint a kanonikus kötőhely; a stabilitásához a nehéz láncsal és az RLC-vel kialakított hidrogén-híd rendszer elengedhetetlenül szükséges (az izolált ELC nem köt Ca^{2+} -ot). *In vitro* mutagenézissel sikerült kimutatni, hogy a kötőhely stabilizálásához az RLC harmadik doménjében egy Gly a legkritikusabb: Cys-re cserélve a Ca^{2+} -kötés megszűnik. Ha viszont a csirke vázizom RLC-ben a homológ pozícióban lévő Cys-t Gly-re változtatjuk, hibrid kagyló miozinban (kagyló RLC-t más miozinok RLC-jére könnyű kicserélni [32]) az egyébként nem funkcióképes csirke RLC stabilizálni tudja a Ca^{2+} -kötőhelyet [38].

A reguláció lehetséges mechanizmusa.

A regulált miozinok aktivitásátó gátló alegység az RLC. Eltávolítása megszünteti a regulációt, mivel destabilizálódik az ELC Ca^{2+} -kötőhelye [32]. Viszont *in vitro* mutagenézissel a Ca^{2+} -kötőhely megmaradása mellett is megszüntethető az ATPáz gátlása, pl. az RLC Me^{2+} -kötőhely vagy a C-terminális "EF-hand" megváltoztatásával [39]. Ebből azt a következtetést vonhatjuk le, hogy az RLC és a nehéz lánc közti valamilyen speciális interakció lehet felelős a "off" konformációért. Erről a konformációról azonban még nincs információnk, mivel az RD kristályszerkezetét pillanatnyilag csak Ca^{2+} -ion jelenlétében ismerjük, amely az aktivált állapotnak felel meg (a csirke S1 permanensen ebben a konformációban van).

Mi lehet az a szerkezeti változás, ami a szabályozással kapcsolatos információt eljuttatja a katalitikus doménbe? Az RD nehéz lánc közepe táján van egy 40° -os hajlat, aminek a reverzibilis elmozdulása kommunikálhat a katalitikus és regulációs domén határa közelében lévő reaktív SH-régióval, ahonnan már "egyenes az út" az aktív helyhez és az aktinkötő régióhoz (ld. fentebb). Molekuláris dinamikai szimulációk alátámasztják ezt a hipotézist [Likó & Nyitray, nem publikált eredmény].

A továbblépést az RD Ca^{2+} nélküli kristályszerkezetének megoldásán túl a kagyló S1 "protein engineering" vizsgálatától várjuk, amely munka első fázisa, a megfelelő expressziós rendszer kidolgozása a szerző munkacsoportjában - kollaborációban Szent-Györgyi Andrással - folyamatban van.

Zárszó.

Azt hiszem nem kell hangsúlyoznom, hogy messze vagyunk még a miozin minden titkának megfejtésétől. Sőt, ahogy megvilágosodik egy homályos pont, úgy vetődik fel egy sor új kérdés. Úgy vélem mégis elmondhatjuk, hogy nagy lépést tettünk egy alapvető biológiai jelenség, a kemomechanikai energiátranszdukció megértése felé.

Nyitray László

HIVATKOZÁSOK:

1. Kabsch, W., et al., & Holmes, K.C. (1990) *Nature*, 347:37.
2. Holmes, K.C., et al. & Kabsch, W. (1990) *Nature*, 347:44.
3. Rayment, I., et al., & Holden, H.M. (1993) *Science*, 261:50
4. Xie, X., et al., & Cohen, C. (1994) *Nature*, in press.
5. Cheney, R.E., Riley, M.A., & Mooseker, M.S. (1993) *Cell Motil. Cytoskeleton*, 24:215.
6. Nyitray, L., et al., & Gergely, J. (1986) *Biophys. J.*, 49:252.
7. Kwon, H., Nyitray, L., et al., & Szent-Györgyi, A.G. (1990) *PNAS*, 87:4771.
8. Vibert, P., & Cohen, C. (1988) *J. Musc. Res. Cell Motility*, 9:296.
9. Botts, J., Thomason, J.F., & Morales, M.F. (1989) *PNAS*, 86:2204.
10. Wakabayashi, K., et al., & Amemiya, Y. (1992) *Science*, 258:443.
11. Huxley, H.E. (1969) *Science*, 164:1356.;
Huxley, A.F. & Simmons, R.M. (1971) *Nature*, 233:533.
12. Cooke, R. (1990) *Curr. Opin. Cell Biol.*, 2:62.
13. Schutt, C.E., et al., & Lindberg, U. (1993) *Nature*, 365:810.
14. McLaughlin, P.J., et al., & Weeds, A.G. (1993) *Nature*, 364:685.
15. Pollard, T.D., Goldberg, I., & Schwarz, W.H. (1992) *J. Biol. Chem.*, 267:20339.
16. Milligan, R.A., Whittaker, M., & Safer, D. (1990) *Nature*, 348:217.
17. Rayment, I., et al., & Milligan R.A. (1993) *Science*, 261:58.
18. Schröder, R.R., et al., & Spudich, J.A. (1993) *Nature*, 364:171.
19. Lindberg, U. (1992) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*,
20. Ueno, H. & Harrington, W.F. (1984) *J. Mol. Biol.* 180:667.
21. George, E.L., Ober, M.B., & Emerson, C.P., Jr. (1989) *Mol. Cell. Biol.* 9:2957.
22. Nyitray, L., et al., & Szent-Györgyi, A.G. (1994) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, in press.
23. Kron, S.J., et al., & Spudich, J.A. (1991) *Methods in Enzymology*, 196:399.
24. Toyoshima, Y.Y., et al., & Spudich, J.A. (1987) *Nature*, 328:536.
25. Kelley, C.A., et al., & Adelstein R.S. (1993) *J. Biol. Chem.* 268:12848.
26. Nyitray, L.A., Lu, R.C., & Gergely, J. (1994) *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, submitted.;
Lu, R.C., Nyitray, L., & Gergely, J. (1987) *J. Biophys.* 51:318a.
27. Cuda, G., et al., & Epstein, N.D. (1993) *J. Clin. Invest.* 91:2861.
28. Reedy, M.K. (1993) *Structure*, 1:1.
29. Lowey, S., Waller, G.S., & Trybus, K.M. (1993) *Nature*, 365:454.
30. Uyeda, T.Q.P. & Spudich, J.A. (1994) *Science*, in press.
31. Itakura, et al., & Sutoh, K. (1993) *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 196:1504.
32. Szent-Györgyi, A.G. (1987) *Acta Biochim. Biophys. Hung.*, 22:377.
33. Nyitray, L., Goodwin, E.B., and Szent-Györgyi, A.G. (1991) *J. Biol. Chem.* 266:18469.
34. Kalabokis, V.N., et al., & Szent-Györgyi, A.G. (1994) *J. Biol. Chem.*, submitted.
35. Strynadka, N.C.J. & James, M.N. (1991) *Curr. Opin. Struct. Biol.*, 1:905.
36. Meador, W.E., NMeans, A.R., & Quioco, F.A. (1992) *Science*, 257:1251.
37. Ikura, M., et al., & Bax, A. (1992) *Science*, 256:632.
38. Jancsó, A. & Szent-Györgyi, A.G. (1994) submitted.
39. Goodwin, E.B., Leinwand, L., & Szent-Györgyi, A.G. (1990) *J. Mol. Biol.*, 216:85.

Straub F. Brunó 80 éves

Bár kezdettől a nagyfőnöknek, "a Prof"-nak kijáró tisztelettel tekintettem fel rá, amit kellően indokolt a köztünk lévő életkor- és szakmai rangkülönbség, most mégis idegenkedve nézem az általam leírt címet. Mi az, hogy Straub F. Brunó 80 éves? A Prof már fiatalon is "öreg" volt és korosodván is megmaradt fiatalnak. Számomra - és alighanem sok pályatársam számára - Ő volt a kortalan szakmai autoritás. Nem illik neve mellé életkor.

Pedig igaz, 1994. január 5-én töltötte be 80. évét. A MTA Biológiai Osztálya e napon Szegeden, a Szegedi Biológiai Központba kihelyezett Osztályülés keretében ünnepelte. Az ünnepi ülésnap délelőttjén volt tanítványai és munkatársai szóltak arról, mit jelentett pályafutásukban Straub F. Brunó személyisége. Az emlékezők (Venetianer Pál, Wollemann Mária, Csányi Vilmos, Friedrich Péter, Závodszy Péter, Hajdu János, Patthy László, Láng István) sok érdekes, megrázó-megható élményről számoltak be, felvillantva egy nagy formátumú tudós és tudománypolitikus portréjának különböző tükröződéseit.

E rövid írásnak nem lehet célja Straub F. Brunó életművének részletes taglalása. Az életrajzi tényekből álljon itt annyi, hogy első tíz évét Nagyváradon, a következő huszonötöt Szegeden, a többi Budapesten töltötte. Bár utóbbi csak részben áll, hiszen a budapesti évekre esett a Szegedi Biológiai Központ élén töltött időszak (1970-78).

A már nem egészen fiatal biokémikus korosztálynak felesleges Straub F. Brunót bemutatni. (Hetvenedik születésnapja alkalmából a "BIOKÉMIA" 1984. márciusi számát egészében neki szentelte.) A most egyesületünk tagjainak sorába lépett vagy lépő ifjaknak azonban el kell mondani, hogy Szent-Györgyi Albert tanítványként olyan alapvető fehérjék felfedezése ill. izolálása fűződik a nevéhez, mint a diaforáz (ma: liponsavdehidrogenáz), tejsavdehidrogenáz, almasavdehidrogenáz, alanintranszamináz, és a szegedi iskola egyik csúcspontjaként az aktin. Már budapesti intézetében ismerték fel az ATP közvetlen szerepét a vörösvérsejt kálium-felhalmozásában, a SS-izomeráz enzim jelentőségét a diszulfidokat tartalmazó fehérjék szerkezetének kialakulásában. Úttörő elképzelései voltak a fehérje-szerkezet motilitása (fluktuációja) és az enzimműködés kapcsolatában.

Harmincegy éves korában lett egyetemi tanár, 32 évesen akadémiai levelezőtag, három év múlva rendes tag. Volt tanszékvezető, intézeti igazgató, főigazgató, a MTA alelnöke, a Nemzetközi Atomenergia Ügynökség alelnöke, az ICSU elnöke, stb. stb. - végül magyar államelnök... Egyszer, úgy a 70-es évek közepén, egy intézeti vidám műsor alkalmával összeírtuk összes funkcióját: a felsorolás három gépelt oldalt tett ki. Mi, intézetének kutatói titokban sokallottuk

BESZÁMOLÓ

a Magyar Biokémiai Egyesület 1993. évi tevékenységéről

Szervezeti élet

Az egyesület Intéző Bizottsága havonta rendszeresen ülésezett. A napirendi pontok az ügyvitel és működés állandó feladatai mellett a témák széles körét ölelték fel. Egyesületünk taglétszáma folyamatosan nő, jelenleg már 927 fő. (Tavaly ilyenkor 865 fő volt.) Az új tagok zöme pályakezdő fiatal biokémikus. Egyébként Intéző Bizottságunk folyamatosan adott igazolásokat ill. támogató nyilatkozatokat fiatal biokémikusok számára, külföldi pályázatok-ösztöndijak elnyeréséhez.

Egyesületünk elnöke vagy főtitkára rendszeresen résztvett a MTESZ Szövetségi Tanács ülésein, képviselve az egyesület érdekeit, s egyben segítettek észrevételeikkel egyes országos jelentőségű állásfoglalások kimunkálását. Egyesületünk képviselője résztvett a MTESZ Érdekvédelmi Bizottságának munkájában. Ez a most induló tevékenység a MTESZ kamarai jellegéből következik, tehát a szakszervezetek érdekvédelmi feladataitól eltér, s aktív részvételünk ebben a munkában tagságunk jelen és távlati érdekeit egyaránt szolgálja.

A főtitkár résztvett az EXPO '96 MTESZ-ben tevékenykedő bizottságának a munkájában és folyamatosan tevékenykedett az általunk kezdeményezett BioExpo '96 "füzérrendezvény" sokoldalú előkészítésében. Eddig a következő egyesületek csatlakoztak a BioExpo '96 keretében tartandó rendezvénysorozathoz: Magyar Biofizikai Társaság, Magyar Kémikusok Egyesülete, Magyar Élelmiszeripari Tudományos Egyesület, Magyar Növényélettani Társaság. A következő nemzetközi rendezvények előkészítése van folyamatban: BioSep '96, BioStress '96, BioFood '96, "A formaldehid szerepe a biológiai rendszerekben", "A szabad és kötött C vitamin és származékaik kémiája és biológiája". A "füzérrelv" értelmében további csatlakozásokra és rendezvények bejelentésére számítunk. Az esetleges

javaslatokat és bejelentéseket a főtitkárhoz lehet eljuttatni (Budapest II. Herman O. ut 15. Pf. 102, MTA NKI, 1525, tel.: 1-558-722/15, fax:(1) 156 3698).

Az ügyvezető titkárság állandó kapcsolatban van a budapesti és vidéki tagtársakkal, kéréseiket lehetőség szerint igyekezett kielégíteni. A Debrecenben az 1. Nemzetközi Biokémiai Konferencia keretén belül tartott Közgyűlés megszavazta azt a javaslatot, hogy az egyesület az eddigi szakosztályi tagozódás mellett regionálisan is szerveződjék. Ennek előmozdítása végett első lépésként három vidéki egyetemi központunktól (Debrecen, Pécs, Szeged) - az ottani kollégák jelölése alapján -egy-egy állandó tagot kooptáltunk az Intéző Bizottságba.

A szervezeti élet jelentős megújulását várjuk a tényleges területi szervezetek megalakulásától. Ez várhatóan kedvezően hat a szakosztályok munkájára is, amely egyes esetekben elég sok kivánni valót hagy maga után: egyes szakosztályok tevékenysége megújításra vár. Ezt 1994-ben kezdeményezni fogjuk. A BioExpo'96 szervezési munkájának kiterjesztése ebben a szervezeti megújulásban is sokat fog segíteni.

A BIOKÉMIA c. lapunk negyedévenként megjelent, bő szakmai és szervezeti információkkal. A legfrissebb kongresszusi vagy egyéb információkat szórólapokon, vagy másolatok formájában juttatjuk el tagtársainkhoz.

Rendezvények

1993. augusztus 29. és szeptember 1. között Debrecenben került megrendezésre a Magyar Biokémiai Egyesület 1. Nemzetközi Konferenciája (angol nyelven), amit a korábbi 2 éves rendszerességgel szervezett magyar nyelvű biokémiai vándorgyűlések korszerűsített változatának tekintünk. A biokémiai vándorgyűlések immár korszerűtlen "belterjességét" ezzel sikerült megszüntetnünk. Fontos cél az új stílusú rendezvény-nél az is, hogy a szomszéd országokban, s általában külföldön

élő és dolgozó magyar származású biokémikusokat körünkbe vonjuk. Ez a törekvésünk még nem járt teljes sikerrel, de e nemes célt továbbra is szemünk előtt kell tartani. Ujabb rendezvényeinken már bizonyára egyre többen vesznek részt magyar származású biokémikusok is. Másik fontos cél az új stílusú rendezvénynél, hogy meghívott neves külföldi szakemberek előadásaiból új információkhoz jussanak hazai biokémikusaink, különösen a fiatalok, megtakarítva ezzel a sokkal drágább külföldi kongresszuson való részvételt. Az első nagy siker igazolja eredeti elképzelésünket, s a magas szakmai színvonal, a pénzügyi támogatások széles körének előteremtése, valamint a lebonyolítás nagyvonalúsága a helyi szervezők munkáját dicséri. A szerzett tapasztalatok felhasználásával legközelebb hasonló rendezvényre Szegeden kerül sor 1995-ben.

Az újonnan alakult Környezetbiokémiai Szakosztály Szegeden tavasszal tartotta az I. Környezetbiokémiai Szimpoziумot, amely az ország különböző területein a témával foglalkozók széles körű seregszemléje volt. Tagtársaink és egyesületünkön kívül e téren tevékenykedők egyaránt igénylik az ilyen jellegű rendezvényeket. A legérdekesebb előadások anyaga az Acta Biologica-ban angolul fog megjelenni.

Ugyanez a szakosztály az ősszel a herceghalmi Takarmányozási és Állattenyésztési Kutatóintézetben "Környezet-szennyező mikroelemek hatása az állati anyagcserében" címmel egy napos előadássorozatot szervezett, s ezzel elkezdődött e fontos terület szakembereinek együttes tevékenysége.

A Membránbiokémiai Szakosztály szervezésében Balatonaligán rendeztük meg a "Biochemistry of Membrane Transport" című elméleti tanfolyamot 1993. szeptember 5-12. között, amely egyben a 93.02 számú FEBS Advanced Course címet viselte. A rendezvényen 78 külföldi résztvevő mellett mintegy 20 fiatal, magyar szakember költségtérítés nélkül vett részt. A rendezvény elérte célját, lehetővé tette e fontos területen az

új eredmények elvi-módszertani elsajátítását. Az előadók neves hazai és külföldi (19 fő) szakemberek voltak.

Külföldi kapcsolatok

A Federation of European Biochemical Societies (FEBS) 1993-ban Stockholmban rendezte meg nagy nemzetközi kongresszusát, immáron 22. alkalommal. 31 magyar biokémikus vett rajta részt, új eredményeik bemutatásával. 8 fiatalnak pályázat útján adtunk pénzügyi támogatást a részvételhez. Elnökünk résztvett a kongresszus ideje alatt megrendezett Council ülésen, amelyen a nagy európai szervezet feladatait, pénzügyeit vitatták meg, különös tekintettel a biokémiai világszervezettel (IUBMB) való kapcsolat kérdésére. Egyik alelnökünk a FEBS Ösztöndíj Bizottságának munkájában vett részt az év folyamán.

Röviden gazdálkodásunkról

A korábbiakhoz képest jóval nagyobb figyelmet kell fordítani gazdálkodásunkra, működésünk gazdaságosságára. Ahhoz, hogy céljainkat megvalósíthassuk, külső támogatókat kell találnunk és gondoskodni kell a tagdíj-fizetési fegyelem megszilárdításáról. Az új rendezvények kezdeményezése és sikeres lebonyolítása is ezt a törekvést kell, hogy szolgálja. Erőforrásainkból (tartalékainkból) az optimális minimumot szabad működésre fordítani. E téren jelentős javulást értünk el: míg 1991-ben kiadásunk 25 %-át fordítottuk működésre, addig 1993-ban ez 20 % volt és 1994-re 17 %-ot tervezünk. 1993. évi költségvetésünk - parlamenti költségvetési és alapítványi támogatással - megvalósult.

Budapest, 1994. február 14.

Tyihák Ernő
főtitkár

HÍREK ÉS ESEMÉNYEK

MOLEKULÁRIS BIOLÓGIAI GYAKORLATI KURZUS DEBRECENBEN

A Debreceni Orvostudományi Egyetem a társegyetemekkel (KLTE és DATE) együttműködve szakbiológus képzési programot indított be Debrecenben. Erről korábban már beszámoltunk a Biokémia 1993. szeptemberi számában. A FEFA által támogatott programnak egyik jelentős célja a Ph.D. képzés beindítása volt a molekuláris és sejtbiológia területén. Az 1992. őszén megkezdett posztgraduális képzés kellő alapot teremtett arra, hogy a minősített oktatók akkreditációt nyerjenek el az országos Ph.D. pályázaton és beindíthattunk két olyan alap kutatási programot, amelyek jelentős mértékben molekuláris biológiai szemléleten alapulnak. A posztgraduális Ph.D. képzés iránti érdeklődést jelzi az is, hogy a két programra 1993. őszén mintegy 26 hallgató jelentkezett. A Ph.D. képzésünk – összhangban az országosan megfogalmazott célokkal – döntően a témavezető melletti kutatómunkára alapozódik, azonban jelentősnek tartjuk a metodikai ismeretek bővítését is, ezért lehetőséget teremtünk ilyen jellegű kreditpontok megszerzésére is.

A Debreceni Orvostudományi Egyetem Orvosi Vegytani és Biokémiai Intézetei sikeresen pályáztak a Magyar Hitelbank felsőoktatást támogató pályázatán, ami a most megrendezésre került tanfolyam egyik anyagi bázisa volt. A másik támogató a FEFA Molekuláris Biológia Többfokozatú Oktatási Programja volt. Az egyhetes intenzív tanfolyam (40 óra) célja a molekuláris biológia alapvető módszereinek megismertetése volt. Úgy érezzük, hogy a területtel most ismerkedő fiatal Ph.D. hallgatók számára a molekuláris biológiai módszertani skálának különösen nagy jelentősége van. Megismerésük és felhasználásuk a kutatómunkájukban új távlatokat nyithat, elősegítve a módszerek elterjedését pl. az orvosbiológiai diagnosztikában is. A tanfolyamunkra 30 hallgató iratkozott be és ismerkedett meg a DNS-sel kapcsolatos alapvető technikákkal. Dr. Dombrádi Viktor (DOTE Orvosi Vegytan) a DNS szekvenálás elméletét ismertette és a hallgatók gyakorlatban is végeztek DNS szekvenálást és az autoradiográfiás film kiértékelését. Dr. Csontos Csilla (DOTE Orvosi Vegytan) a restrikciós endonukleázok és a DNS agaróz gélelektroforézis területére vezette be a hallgatókat. A Southern hibridizáció technikáját Dr. Bíró Sándor (DOTE Biológia) mutatta be. Az oligonukleotid szintézissel és a termék tisztításával kapcsolatos elméleti és gyakorlati ismertetőt Dr. Aradi János (DOTE Biokémia) tartotta. A PCR elméletével és egyik lehetséges gyakorlati alkalmazásával Dr. Semsei Imre (DOTE VILEG) foglalkozott. A tanfolyam sikerére jellemző az, hogy jelentős számú résztvevőt kellett visszautasítanunk a debreceni egyetemekről a gyakorlatok végzéséhez szükséges hely hiányában. A szervezők egyúttal kötelezettséget vállaltak arra is, hogy kellő anyagi támogatást találva újra megrendezik a tanfolyamot az alkalmazott biológiai és orvosi kutatási területen dolgozó érdeklődők számára is. Egyúttal tervezik a tanfolyam folytatását az RNS-sel kapcsolatos technikák bemutatására, expressziós kísérletekre és klónozásra.

Hungary's academy fights to build a new role

Budapest. A new law redefining the responsibilities of the Hungarian Academy of Sciences as it steers basic research into the post-communist era is still awaiting approval by the parliament, nearly three years after it was introduced.

The bill would give legal backing to the academy's status as a politically independent learned society with a more democratic structure than in the past, and with control over its 39 research institutes. The academy wants this status confirmed as soon as possible to help it negotiate for more funds; its budget has been cut so drastically in recent years that research is almost at a standstill.

But politicians remain divided on the academy's future, partly because many want its power to be reduced, and partly because basic science is not a priority in Hungary's troubled economy. As a result, it now seems unlikely that the bill will be accepted before elections due in May.

The academy was founded as a learned society in 1825. In the 1920s and 1930s, it set up the country's first independent research institutes. But extensive reorganization took place along the lines of the Soviet Academy of Sciences after the communists came to power in 1949.

At the time, 122 members of the academy were expelled, its political autonomy was abolished — the academy acted as a ministry of science, with control over the allocation of public funds for basic research — and an extensive network of research institutes was established.

Since the election of a post-communist government in 1990, the academy has not been represented in the government, and its grant-giving section, the Hungarian Science Research Fund (OTKA) has been made independent.

The academy has been quietly introducing its own democratic reforms. For example, it is creating two different levels of scientific board, which include scientists from universities and industry, but exclude institute directors, to decide how money should be divided between its institutes. But political problems remain.

During the four decades of communist rule, for example, the academy provided a research environment that was much richer and freer than that of the universities. It also offered shelter for scientists considered 'politically unfit' for university teaching posts.

Despite this, it now finds that it is having to defend itself against charges that it is perpetuating the influence of communism,

despite the election of the anti-communist Domokos Kosáry as president.

Kosáry, a well-known historian who spent four years in jail as a dissident, immediately proclaimed that there would be no 'witch-hunt' against former communists in the academy. But this angered the more zealous reformers in parliament.

He also immediately rehabilitated all of the academy members expelled by the communists in the early 1950s apart from one who was judged to have actively helped the fascists during the Second World War.

But this move has also backfired. Two weeks ago a small far-right party, the Foundation of Victims of Communism, rekindled arguments about whether communists still hold power in the academy by claiming that this exception was made because of the scientist's anti-Stalinist politics. The academy vigorously denied the allegation, but in doing so displayed its hypersensitivity to charges of communist sympathies.

Controversy over the academy bill is also being fuelled by Hungary's economic difficulties. Industrial output has been falling steadily since 1989, and many feel that the country cannot afford the academy's demand to run its research institutes along the lines of Germany's Max Planck Society, where the state foots the bill but has no influence over the direction of research.

Many politicians favour spending any money available on short-term applied research to help Hungary out of its current crisis. Others believe that the research institutes should be handed over to universities.

But scientists in the research institutes wish to remain under the academy's umbrella, says Pál Venetianer, director of the academy's Biological Research Centre in Szeged, south Hungary. They have welcomed the academy's internal reforms, and believe it is now well placed to protect their interests.

The academy is working hard to protect the future of its institutes. But this means negotiating realistic funding, which in turn requires an accepted legal status. "The finance minister does not take us seriously at the moment," says László Keviczky, the academy's secretary general.

The academy's annual budget has fallen sharply, from 5.15 billion Hungarian forint in 1992 to Ft4.86 million (US\$49 million) in 1994, at a time when inflation has been running at between 20 and 30 per cent. "We barely have enough money to cover running

costs of our institutes," says Keviczky.

Project money distributed by OTKA has also fallen dramatically; this year for example saw a cut of more than 20 per cent, from Ft2.44 billion to Ft1.92 billion. The academy would like to be able once again to provide project money of its own, says Kosáry, something he will fight for once the academy law is passed.

Between 1990 and 1992, the academy organized international evaluations of its institutes. A common criticism was that institutes were overstaffed yet individual research groups were too small. Staff numbers have fallen by nearly a third, from 7,580 in 1990 to 5,440 now. But this has mostly been the result of scientists leaving the country or going into industry, and by the retirement of many ageing staff.

The main problem now facing the academy is how to keep the remaining staff during the current period of uncertainty and economic difficulties. The average wage of a scientist at group leader level is only US\$300 a month, a quarter of the equivalent salary in industry. A postdoc earns between US\$180 and \$200, a research director, US\$400. Even the 250 academy members have seen their previous privileged salaries reduced to US\$850 a month.

Low wages and scarce research funds are taking their toll of scientists, many of whom have spent long periods working in the West and are frustrated by the near-impossibility of their situation at home. "There has never been more pressure on us," says Pál Ormos, a 40-year-old director of research at the Biological Research Centre in Szeged. He is, however, determined to ride out the storm.

Allison Abbott



Venetianer: pleased with reforms.



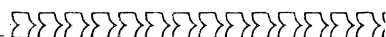
Kosáry: healing old wounds.



AZ ÚJSÁGCIKKEK IGAZSÁGSZABÁLYA

1. Minél közelebb voltál egy esemény tényeihez, annál nyilvánvalóbbak számodra az újságcikkek tévedései.
2. Minél távolabb voltál egy esemény tényeitől, annál jobban hiszel a róla szóló újságcikkeknek.

(Murphy törvénykönyvből
Gondolat Kiadó Bp.1985.



Napjaink – lapjainkban

10 KISALFÖLD

1993. szeptember 22., szerda

Értékes relikviák

Szent-Györgyi-emlékkiállítás Csornán

A 100 esztendeje született Nobel-díjas biokémikus, *Szent-Györgyi Albert* nevét – remélhetően – minden olvasni tudó magyar felnőtt és diák hallotta már. E napokban hazánkban és a nagyvilágban sokféle megemlékezés regénybe illő pályájáról, világra szóló tudományos felfedezéseiről (C- és P-vitamin, biológiai égésfolyamatok, izomösszehúzóadás), Felidézük varázslatos egyéniségét, rokonszenves emberi tulajdonságait (egyszerűség, közvetlenség, derűs határozottság) és rendíthetetlen, igaz magyar hazafiságát.

A csornai *Csukás Zoltán Mezőgazdasági Szakközépiskola* kollégiumának nevelőtestülete az elmúlt két évtizedben számos dokumentum értékű anyagot gyűjtött össze Szent-Györgyi Albert életútjáról, munkásságáról, melynek ritka darabjait most emlékkiállításon tarták a növendékek, pedagógusok és más érdeklődők elé; olyan tudós és közéleti szellem emi-ke előtt tisztelve, aki századunkban (Bartók Béla zeneszerző mellett) világhírben a legmagasabbra emelkedett a magyarok közül.

Az emléktárlaton 42 tárgy dokumentum látható. Nyitódarabjai Szent-Györgyi első publikációi közül mutatnak be néhányat, melyek során rangos ismeretterjesztő folyóiratában, a Természettudományi Közönlönyben jelentek meg 1912 és 1914 között.

Ugyancsak a Természettudományi Közönlönyben (1937., 12. szám) olvashatjuk annak az – október 18-án 20 óra 20 perc kor Stockholmban feladott – német nyelvű táviratnak a magyar fordítását, melyben Szent-Györgyit értesíti a Karolinska Intézet rektora (Gunnar Holmgren) az élettani és orvosi Nobel-díj odaítéléséről. Korabeli fotók idézik föl a december 10-i díjátadás ünnepélyes pillanatait (a svéd uralkodó nyújtotta át), a



Osváth Mária Szent-Györgyi-érme. 1974.

Nobel-érmét és -diplomát, továbbá szegedi intézetében, az íróasztalánál ülő és gratuláló levelek százait rendezgető professzort.

Egyik vitrint megtöltik tudósunk magyar folyóiratokban publikált (1970-es évek) tanulmányaiból, valamint a vele készült interjúkból (közöttük a Népszport 1973. október 18-i számában megjelent híres beszélgetés) és az őt köszöntő cikkek közül összegyűjtött válogatásokat. Amerikában megjelent két angol nyelvű könyve (*The Crazy Ape – Az örült majom*, 1970; *What next? – És most?!*, 1971) mellett láthatjuk magyarországi és romániai magyar kiadók-nál napvilágot látott kötetet, Psalmus humanus (Emberi zsol-tár) című gyönyörű versciklú-sában (!) „a szépség, igazság, becsület, jóakarát, béke és szeretet” iránti vágyakozását, szüntelen szomjúhozását vetette papírra. A hat zsol-tárt először a Vigília 1977., 12. száma közölte.

Egy emléktárlat bensőséges hangulatát nagyban emeli, ha a rendezők személyes relikviákkal is elő tudnak rukkolni. Ezúttal több ilyen, immár becses tudománytörténeti ritka-

ságot is kiállítottak. Az élet jellege (1973) című Szent-Györgyi-könyv címlapján láthatjuk tudósunk névaláírását. A hetvenes évek elején készült arcképfotóján szintén ott van lendületes betűvel rótt autogramja. S a tárlat talán legnagyobb meglepetése az a sajátkezűleg, Woods Hole intézetének fejlesztésével papírjára írott (1977. július 20-án kelt) levele, melyet egy magyarországi tisztelőjéhez intézett. Szintén a ritkaságok közé sorolható az az eredeti színes fényképfelvétel, amely farmernadrágban, intézetének előszobájában örököltette meg (1984 nyarán) a 91 éves professzort. (A fotót az időközben elhunyt dr. Szám István professzor készítette.)

Az emlékkiállítás záró darabjai között láthatjuk Osváth Mária remek Szent-Györgyi-érmét, s a Nobel-díj 50. évfordulójára a szegedi orvostudományi egyetem által készített (Lapis András műve) emlékérmét és a Hungaroton 1982-ben kibocsátott hanglemezt, melyen az 1973-as emlékeztetés televízióinterjú-ból hallhatunk részleteket.

Lélekszámunkhoz képest sok kiemelkedő tudós szellemet adtunk a nagyvilágnak. Életútjuk, tudományos sikereik megismerése, megbecsülése az egészséges nemzeti tudat pótolhatatlan része. Ezért nem csupán szűk szakmai körök „belügye” a róluk való megemlékezés. A csornai fiúkollégiumban rendezett emlékkiállítás azért jött létre, hogy minél többben, minél többet tudjanak meg Szent-Györgyi Albert eszményképül is szolgáló alakjáról. Egy-szersmind azt is példázza e tárlat, hogy egy kis nevelési intézmény is össze tud gyűjteni becses kultúrtörténeti kincseket, ha az ilyenek iránt fogékony pedagógusok dolgoznak falai között.

Kálmán Gyula

KUTATÁS- SZERVEZÉSI TÁJÉKOZTATÓ

1993. 4.

Új folyam 3. (11.) kötet

NAPJAINK
LAPJAINKBAN

Kiadja a
Magyar
Tudományos
Akadémia
Könyvtára



És Önök hogyan értékelik kutatásukat?

Strasbourg számos jelentős intézménynek ad otthont, így mi sem természetesebb annál, hogy tudományos életét is a nemzetek fölötti gondolkodás és a nemzetközi együttműködés jellemzi. A három helyi egyetem, továbbá Mulhouse, Karlsruhe, Freiburg és Basel egyetemei alkotják a Felső-Rajna-vidék egyetemeinek konföderációját, az EUCOR-t. Így ez volt a legalkalmasabb hely a CRNS legutóbbi éves plénumának a megrendezésére, melynek egyetlen témája „Európa” volt.

Multinacionális elégedettség tölti el a hallgatóságot, mikor a Kongresszusi Palota auditoriumában a CERN főigazgatója, a Nobel-díjas fizikus Carlo Rubbia professzor arról beszél, hogyan röpködnek a közeli és távoli országokból érkező ifjú kutatók a laboratóriumok között, miközben az atomfizika mellett Európát is a szívükbe fogadják. Mikor azonban vevőkészüléküket bekapcsolják, a következőket hallják: 1. csatorna: a konferencia eredeti nyelven, 2. csatorna: angol szimultán fordítás, 3. csatorna Carlo Rubbia beszéde németül, 4. csatorna: ugyanaz olaszul vagy talán spanyolul. A többi csatornán adásszünet. Már az, hogy egyáltalán angol szimultán fordítás van, forradalmi jelentőségű a CNRS Nemzeti Bizottsága szemében. Ez szöveget üt annak fejében, aki a program 9. tézisét olvassa: *soknyelvűség*. Minden tudós számára három nyelv, amilyen gyorsan csak lehet.

Természetesen a CRNS főigazgatójának nem csak ez a tézis volt a tar-solyában, mikor a szekciók találkozóját bevezette.

Ezek közül a 2. tézist érdemes kiemelni. A „Nemzeti Bizottság”, mely a kutatás „minőségét és kéréllhetetlenségéért” biztosítja a CRNS-ben egy platformot kíván létrehozni az *európai tudomány értékelésére*, amelynek székhelye az egyik európai alapítványnál lenne. Könnyen felismerhető működésének modellje: a francia gyakorlat. A Nemzeti Bizottság 40 szekciójának képviselőjében 21–21 (14 választott és 7 kinevezett) tag évente kétszer összeül a *francia kutatók outputjának értékelésére*. Az értékelőket négy évenként cserélik. A 40 szekcióhoz 2 interdiszciplináris bizottság tartozik: „A kutatás gazdasági, társadalmi és kulturális értékelése”, ill. „A kutatás irányítása” feladatkörrel és elnevezéssel.

Ezek a „minőségi körök” nemcsak a francia kutatási programokat értékelik, javaslatokat tesznek új laboratóriumok alapítására is, azok előrelátható pénzügyi

és személyzeti szükségleteire. Speciális zsűrik döntenek a kutatók toborzásáról. További feladatot jelent a távlati perspektívák kialakítása, beleértve a helyzetjelentések megfogalmazását is. Mivel ezzel a módszerrel „fent” meglehetősen sok adat összefut, a Nemzeti Bizottságnak egy állandóan aktualizált lista áll rendelkezésére, tudja, hol mennyire haladtak és ennek alapján új szemléletmódot alakíthat ki. A CNRS szerint ez a folyamatos értékelés jó alapul szolgál az egész szervezet tudománypolitikája számára.

A francia kutató, akinek tevékenysége ebben a kerékvágásban folyik, felteheti a német látogatónak a kérdést: És Önök hogyan értékelik kutatásukat? A válasz: Hát, mondjuk *peer group review* útján. A jó kutatás elvben jó támogatást kap; a DFG-nek azonban már régen nincs annyi anyagi eszköz birtokában, hogy minden jónak jusson belőle valami. Különben a kutatók teljesítményének értékelése most divatos téma Németországban, de nem csak ott. Jean Dreux de Nettancourt az *EK Humánútké és Mobilitás* programjainak igazgatója is tudna erről mesélni. 3 358 pályázatból csak 911-et fogadhattak el. Akik kimaradtak, az elutasítás szövegéből olvashatnak ki egyet és más. Ez vagy tömören így hangzik „sajnos kérelme nem teljesíthető”, vagy „nagyon sajnáljuk, hogy anyagi helyzetünk nem teszi lehetővé az Ön kiváló projektjének elfogadását.” Ez utóbbi olyan megfogalmazás, mely az igény ismételt benyújtására bátorít.

Noha az EK-n belül a preferált témák kiválasztása a francia elv alapján működik, a Közösségnek komoly érdeke fűződik továbbfejlesztéséhez. Az alap-probléma röviden megfogalmazva: *magas fokú specializálódás* egyfelől, megkövetelt *interdiszciplinaritás* másfelől. Hogyan lehet az értékelést a tudomány területén továbbfejleszteni, különösen a tudományterületek érintkezési pontjain és egyúttal az egymástól eltérő kísérletezési technikákra is tekintettel lenni? – tették fel a kérdést a plenáris ülés egyik kerekasztal beszélgetésén. Hogyan tudják a különféle európai intézmények, pénzügyi támogatást nyújtók vagy szolgáltatók az értékelési rendszert egy európai koherencia szellemében alakítani, természetesen anélkül, hogy nehézkessé tennék, vagy uniformizálnák azt?

A súlyos kérdésekre a strasbourg-i ülésen sem találtak választ. Azért egy meglepő ötlet mégis akadt, amely egy dán vendég szájából hangzott el. Eszerint mindenféle menedzsment (program-, értékelés-, fejlesztés-, mobilitásmenedzsment) egyaránt tévút. Végiggondolva a problémát, ipari menedzsment sincs, mert végső fokon mindent a piac szabályoz, különösen a most szabadabbá váló belső piac. „Több piacot a tudománynak és termékeinek” – szólta a dán angolul. Amennyiben a CRNS felelős képviselői megértették, már van is egy szép témájuk a következő teljes ülésre: milyen mértékig adhatja el magát a tudomány? Hogy európai keretek között vagy világviszonylatban, az teljesen mindegy.

Schmitz, U.: Wie evaluieren Sie denn Ihre Forschung? = DUZ /Bonn/, 1993.10. no. 26–28.p.

Sz. Gy. né

A VII Nemzetközi Magnézium Kongresszus 1994. okt. 4–9

Portugália - Lisszabon mellett

Jelentkezés : a Magyar Magnézium Társaság elnökénél : dr. Kiss Sándor
6720 Szeged, Főfasor 734/2. Tel.: 62-432-298.

Ipari kutatás – piacközlelben

Az ipari kutatás nemzetközi hírei arra mutatnak, hogy valamiféle változás van kialakulóban. Kutatásaikra büszke óriáscégek – mint az IBM vagy az AT+T – jelentős összegeket vonnak el a K+F-től. Vajon arról van-e szó, hogy az iparvállalatok kétségbe vonják a K+F fontosságát és takarékoskodási igyekezetüket a K+F részlegek leépítésében élük ki? A *Business Week* minden évben megjelenő kimutatása mássra utal. A felmérésben szereplő 900 amerikai cég 1992-ben reálértékben 4,3 %-kal emelte kutatási-fejlesztési költségvetését, ami az utóbbi három év legmagasabb növekedési aránya volt. A magas és növekedő K+F ráfordítások azonban keveset mondanak arról, vajon az azokból finanszírozott tevékenységeket hatékonyan végzik-e el. Az ipari kutatási szektort átható változás gyökereit és kiváltó okát tehát másutt kell keresni.

A 173 tagot számláló, Párizsban székelő *EIRMA* (European Industrial Research Management Association) éves ülései a kutatásvezetők klubjának tekinthetők, hiszen ott azok nyilvánítanak véleményt, akik az ipari kutatásnak a tényleges „csinálói”. Az *EIRMA* ülésén egyértelművé vált, hogy a vállalatok *hatékonyságnövelő* törekvései – ami a termelésben és az adminisztrációban a nyolcvanas évek közepe óta nem kevés sikert eredményezett – most a kutató-fejlesztő laboratóriumokat vették célba. Az ülés központi témája az *innováció felgyorsítása* volt – ez is arra mutat, hogy a K+F tevékenység hatékonysága stratégiai szükségzerűséggé vált. A résztvevők számos példával illusztrálták a „simultaneous engineering”-ben rejlő lehetőségeket, az ötlet megszületése és a fogyasztóhoz való leszállítás közötti átfutási idő csökkenthetőségét. Feltűnő volt, hogy minden iparág – legyen az vegyi, elektronikai, vagy közlekedési – ugyanerről a tendenciáról számolt be, holott azt hihetnénk, K+F munkáik jellege erősen különbözik.

Az ipari kutatásvezetők nemcsak a kutatási-fejlesztési folyamat megváltoztatásától remélik a hatékonyság növekedését, hanem *szervezési* újításoktól is. A nagy vállalatok mindinkább *megszüntetik a központosított struktúrákat*. A korábban a konszern közös kasszájából finanszírozott központi kutatóintézetek újabban arra kényszerülnek, hogy az egyes vállalati részlegektől szerezzenek kutatásaikra megbízást. Egyes cégek a központi intézeteket felosztották és az érdekelt vállalati részlegek irányítása alá helyezték, mások teljesen felszámolták a központi labort.

A megváltozott szervezeti keretek alapvetően befolyásolják a kutatás *prioritásait* és a K+F projektek *kiválasztási kritériumait*. Korábban a kutatókat megpróbálták megóvni az üzleti élet hektikus eseményeitől, hogy alkotó tehetségüket a viszonylagos nyugalom és béke szigetein bontakoztassák ki – ma már erről szó sincs. A kutatóintézet is vállalatszerűen működik, saját maga gondoskodik a kutatástól a fejlesztésen és a termelésen át a piacradobásig terjedő egész folyamat lebonyolításáról. A kutatókra ezzel olyan feladatok hárulnak, amelyek ellátására eredetileg nem voltak kiképezve, de a jelek szerint jól boldogulnak. Természetes, hogy a megváltozott helyzetnek hátrányai is vannak: a hosszú távú projektek, a tudományos alapozó kutatásokat is igénylő projektek nem sok jóra számíthatnak. A konszernnek sem támaszkodnak stratégiai célkitűzéseik elérésében a központi kutatóintézetekre, kénytelenek abban bizni, hogy az egyes részlegek saját stratégiai elképzeléseik megvalósításával az összérdeket is szolgálják.

Az *EIRMA* ülésén igen sokszor kapott hangot az a követelmény, hogy a cégek csak a valóban *releváns* területekkel foglalkozzanak, azokra koncentráljanak és mondanak bücsút minden olyan tevékenységnek, ami csak távolabbi összefüggésben áll központi érdeklődésükkel. Ennek következményét a kutatók is megtapasztalják: nyilván nem kapnak zöld utat olyan kutatási elképzelések, amelyek távolosnak a fő profiltól.

Az alapkutatás védelmében – Németországban

A német *politikások* újabban hajlanak arra, hogy a gazdasági nehézségekre hivatkozva a kutatás támogatását az eredmények gyakorlati alkalmazásától tegyék függővé. Az alapkutatás két legfőbb szervezetének a DFG-nek és az MPG-nek az elnökei kemény kritikával illetik ezt a tendenciát. Zacher, a DFG elnöke három, a kutatást veszélyeztető jelenségre hívta fel a figyelmet. Az egész *kutatási rendszert* károsítja, hogy az óriási oktatási kötelezettségek miatt az egyetemek kutatási lehetőségei csökkennek, az ipar leépíti kutatóhelyeit, az új tartományokban pedig „szuboptimális” kutatási struktúrák kapnak megerősítést. Korlátozza a kutatást a *tudomány és a társadalom* közötti egyre romló viszony, amit szigorú jogi előírások és bürokratikus praktikák is kifejeznek. A harmadik jelenség világméretű: míg Európában és Észak-Amerikában a termeléshez közeli kutatást és az iparpolitikai célok köré csoportosított kutatási programokat részesítik előnyben, *Japán* az alapkutatás értékeire helyezi a súlyt. A kutatás azonban új tudásból és új lehetőségek-ből áll: ha csupán eszköznek tekintik konkrét célok elérésére, elveszíti képességét a lehetőségek megteremtésére.

Még sarkosabban fogalmazott az MPG elnöke, Frühwald: az alapkutatást a revolúcióval, az alkalmazott kutatást az evolúcióval azonosította. Óriási politikai baklövés lenne tehát az alapkutatást megnyirbálni és közben munkahelyteremtésben és növekvő életszínvonalban reménykedni. Németország legfontosabb erőforrása a kutatók fantáziája és munkaereje, a gazdaság csak akkor virágozhat, ha a tudomány megfelelő támogatással tovább fejlődik.

A *keleti tartományok* kutatási struktúráinak integrálásával kapcsolatos kritikákat a két elnök jogosulatlanak tartja. A DFG valamennyi kutatástámogatási

eljárását adaptálta az új tartományokra, így volt elkerülhető a „kutatási katasztrófa”. Az öt keletnémet különleges kutatási terület, a már létrehozott 11 (és a tervezett 23) tudományos továbbképzést nyújtó kollégium egyértelműen a természettudományokra helyezi a súlyt. Némileg gyengébb a bio- és a mérnöki tudományok helyzete, a szellem- és a társadalomtudományokra pedig még nem terjedt ki a program. A keletnémet kutatók azonban vonakodnak a DFG segítségét elfogadni, érthetően nehezükre esik a határozatlan időre szóló biztos állást felcserélni a határozott idejű megbízatásokkal.

Az MPG a kilenc új tartományban 39 kutatási egységet létesített: egyetemi munkacsoportokat, nyugatnémet MP intézetek külső kutatóhelyeit, szellemi tudományi kutatási súlypontokat és három új MP intézetet. További négy MP intézet megalakítására is határozat született: Berlinben infektóbiológiai, Potsdam környékén molekuláris növényfiziológiai, Jénában gazdasági rendszerek kutatásával, elsősorban a tervgazdaságról a piacgazdaságba való átmenet problémáival foglalkozó intézet létesül a közeli jövőben. A negyedik intézet tudománytörténettel foglalkozik, a tudományt mint a kultúra részrendszerét vizsgálva. Az 1995-ös tervek között szerepel még neuropszichológiai, elméleti biológiai, gravitációfizikai, peptidkötésekkel kapcsolatos enzimológiai, valamint az európai felvilágosodást kutató intézet létrehozása.

DFG und MPG kämpfen für die Grundlagenforschung. = Naturwissenschaften /Heidelberg/, 1993. 9.no. 436–438.p.