

BIOKÉMIA

1994 XL. évfolyam

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, Sarkadi Balázs

Felelős szerkesztő : Bagdy Dániel
Technikai szerkesztő : Bölöni Erzsébet

A tartalomból : 1994.évi XL.törvény a Magyar Tudományos
Akadémiáról
Székfoglaló előadások a Magyar Tudományos Aka-
demián és a Debreceni Orvostudományi Egyetemen
- Biokémia az ezredforduló küszöbén
- A memória molekuláris megőrzése
Egy enzimológus emlékezete
- Egy cukor, egy peptid, egy fehérje...
Két kationtranszportáló fehérje szubmolekuláris
szerkezete
Fehérjekristályok röntgendiffrakciós vizsgálata
az ELTE TTK-n
A Szent-Györgyi Albert gimnázium és Szakközép-
iskola bemutatkozik
Hírek és események

Contents : Law XL.1994 on the Hungarian Academy of Sciences
Inaugural lectures at the Hungarian Academy of Sci-
ences and at the University Medical School, Debrecen
- Biochemistry at the threshold of 21st century
- Molecular approach to memory - Memory of an enzymologist
- One carbohydrate, one peptide, one protein...
Submolecular structure of two enzymes in cation-transport
X-ray diffraction studies on protein crystals
Gymnasium and special grammar school at Győr denomi-
nated A.Szent-Györgyi presents itself
News and events

E számunk szerzői :

Böcskei Zsolt, Fésüs László, Friedrich Péter, Fuxreiter Mónika,
Gergely Lajos, Gráf László, Joó Ernő, Lévai Tibor, Menyhárt Dóra,
Náray-Szabó Gábor, Szabolcs Márton, Szabó Erika, Szabó Zoltánné,
Varga Sándor

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/SZI/397/1977 HU ISSN 01338455

MAGYAR KÖZLÖNY

A MAGYAR KÖZTÁRSASÁG HIVATALOS LAPJA

44. szám

Törvények

Budapest,

1994. április 26.,

kedd

**1994. évi XL.
törvény**

a Magyar Tudományos Akadémiáról*

A Magyar Tudományos Akadémiát a nemzet a magyar nyelv ápolására, a tudomány szolgálatára hozta létre.

Jogos társadalmi igény, hogy a magyar tudományosság nagy múltú nemzeti intézményének működési és tevékenységi szabadsága — a tudományt művelő és képviselő más intézmények autonómiáját nem csorbítva — önkormányzati jogainak törvényi megerősítésével kiszélesedjék, belső életének demokratizmusa erősödjék.

Ennek érdekében az Országgyűlés a következő törvényt alkotja:

A Magyar Tudományos Akadémia jogállásáról

1. § (1) A Magyar Tudományos Akadémia (a továbbiakban: Akadémia) önkormányzati elven alapuló, jogi személyként működő köztestület. Köztestületként a tudomány művelésével, támogatásával és képviselésével kapcsolatos közfeladatokat lát el.

(2) E köztestületet a 9. § szerinti akadémikusok, valamint a tudomány olyan más képviselői alkotják, akik tudományos fokozattal rendelkeznek, és tudományos tevékenységükkel a magyar tudomány feladatainak megoldásában részt vesznek.

* A törvényt az Országgyűlés az 1994. március 28-i ülésnapján fogadta el.

Napjaink – lapjainkban

Nincs többé „államosított” testület

Képviselet a minősített kutatóknak

Az új akadémiai törvény *autonóm köztestületként határozza meg* a Magyar Tudományos Akadémiát. Ezzel véget ért a pártállami időkben működő „államosított” Akadémia. Meg kell azonban jegyezni, hogy a Magyar Tudományos Akadémia a legnehezebb időszakban is *megpróbálta* saját autonóm, tudományos meggyőződését érvényesíteni.

Igen fontos az, hogy az akadémiai törvénnyel *teljessé vált a tudományos minősítés új rendszerének kialakítása*. Csakis ezzel a törvénnyel lehetett a *korábbi kettősséget* (egyetemi minősítés és TMB-minősítés) megszüntetni. Megnyugtatónak tartom, hogy az Akadémia *joga* az arra érdemeknek (véleményem szerint, tudományos fokozattal már rendelkező tudósoknak) *akadémiai doktori címet adományozni*. Ezzel a címmel a *tartós és kiemelkedő tudományos teljesítmények* jutalmazhatók. Ez rendkívül fontos, mert az Akadémia létszáma 200 főben korlátozódott, és így számosan,

bár megérdemelnék, *nem kerülhetnek be* a tudós testületbe.

Rendkívül fontosnak és döntőnek érzem a törvényben a „nagy” Akadémia létrehozását, amely abban testesül meg, hogy a közgyűlésen a tudományos minősítéssel rendelkezők (több mint 10 ezer kutató és egyetemi oktató) is *elküldhetik* a maguk 200 képviselőjét. Persze ennek a 200 képviselőnek a kiválasztása és megválasztása *rendkívül nagy feladat*.

A törvény támogatja az Akadémia és az egyetemek *mindenfajta együttműködését*, ami az egyetemek életében igen nagy támaszt és segítséget jelenthet, hiszen az új doktori fokozat egyetemi meghonosításával kapcsolatban *rengeteg feladat hárul az egyetemek vezetésére*. Úgy érzem, hogy az Akadémia nagy nemzetközi tapasztalatokkal rendelkező tagjai és természetesen szakbizottságai, munkabizottságai *rendkívül sok segítséget tudnak nyújtani* az egyetemi doktori képzésnek. Nagyon nagy jelentőségűnek tartom azt is, hogy ez az együtt-

működés nemcsak az Akadémia testületeire, hanem a kutatóintézetekre is kiterjedhet, így az egyetemeknek módjuk lesz a doktori képzésben a kutatóintézetek berendezéseit, műszereit is használni. Természetesen ennek megvalósítását, véglegesítését külön *szerződéseknél* kell majd szabályozni. Ugyancsak fontosnak tartom azt, hogy az MTA az egyetemeken olyan akadémiai kutatócsoportokat finanszírozzon, melyekben a doktori fokozatot elnyert fiatal kollégák három-öt éves további kutatómunkával, mintegy poszt-doktori ösztöndíjasként felkészülnek a vezető oktatói (docensi, tanári) feladatokra. Úgy érzem, hogy a kutatóintézetek is örülni fognak a fiatal, friss doktorok szerződéses átmeneti foglalkoztatásának. A tudományos életben ez a friss, pezsgő, fiatalos szellem a magam mérnöki területén, de az élettelen természettudomány minden területén rendkívül fontos az eredményes kutatás érdekében.

Dr. Michelberger Pál
a BME rektora

A köztestület közérdekű célokat szolgál
Egy vitás korszak vége

Megnő a kutatóhelyek képviseltsége
Jobb későn, mint soha

A nyertes a magyar tudományos élet
A reform fel fog gyorsulni

Az Akadémia feladatairól

3. §

- (1) Az Akadémia joga és kötelezettsége, hogy
- a) támogassa a tudományok művelését és a tudományos kutatások végzését; támogassa a tudományos könyv- és folyóiratkiadást;
 - b) őrködjék a tudományos közélet tisztaságán, a tudományos kutatás és véleménynyilvánítás szabadságán;
 - c) rendszeresen értékelje a tudományos kutatás eredményeit, szorgalmazza és segítse azok közzétételét, terjesztését és felhasználását;
 - d) feladatainak megfelelő körben képviselje a magyar tudományt a hazai közéletben és a nemzetközi tudományos fórumokon.

(2) Az Akadémia

- a) a tudományok művelésére kutatóintézeteket, valamint feladatainak ellátására egyéb intézményeket (könyvtár, levéltár, informatikai rendszer stb.) létesít és tart fenn, e tevékenysége keretében más szervezeteket is támogat, tudományos programokat szervez;
- b) a tudományos szakmai követelmények hatékonyabb érvényesítése érdekében az Alapszabályban meghatározott módon tudományos osztályokat, illetve tudományos bizottságokat szervez;
- c) kapcsolatot tart tudományos társaságokkal, tudományos kongresszusokat, üléseket szervez;
- d) a tudományterületek fejlesztése érdekében pályázatokat ír ki, pályadíjakat ítél oda;
- e) más államok tudományos intézményeivel, tudományos szervezeteivel kapcsolatokat tart fenn, megállapodásokat köt;
- f) „Magyar Tudományos Akadémia Doktora” tudományos címet adományozhat; e tudományos cím adományozásának feltételeit az Akadémia szabályzatban állapítja meg;
- g) a felsőoktatási intézményekkel kötött megállapodás alapján közreműködhet az oktatásban és a doktori (PhD) képzésben.

(3) Az Akadémia elnöke kétévenként beszámol az Országgyűlésnek az Akadémia munkájáról, valamint a magyar tudomány általános helyzetéről.

(4) Az Akadémia elnöke évente tájékoztatja a Kormányt az Akadémia munkájáról.

4. §

(1) Az Akadémia — feladatai ellátása során — együttműködik a felsőoktatás és a tudományos kutatás más intézményeivel, a minisztériumokkal és országos hatáskörű szervekkel. Képviseletti magát a Felsőoktatási és Tudományos Tanácsban.

(2) Az Akadémia törvényben rögzített feladatai ellátáshoz szükséges adatokat önkéntes adatszolgáltatáson alapuló saját adatgyűjtés és más szervektől való adatátvétel útján szerzi be. Személyes adat átvételére csak az érintett személy előzetes hozzájárulásával kerülhet sor.

Három székfoglaló előadásra kaptunk meghívót kora tavasszal. Mindhárom jó alkalom arra, hogy a székfoglalók pályafutását és munkásságát egyesületünknek azok a tagjai is megismerjék, akik nem voltak jelen az előadásokon.

Dr. FÉSŰS LÁSZLÓ

A Debreceni Orvostudományi Egyetem
Biokémiai Intézetébe kinevezett egyetemi tanár

1994. március 4-én, délelőtt 11 órakor
az Elméleti Tömb előadótermében tartja

tanszékfoglaló előadását

BIOKÉMIA AZ EZREDFORDULÓ KÜSZÖBÉN címmel

A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA
Biológiai Tudományok Osztálya
rendezésében

1994. március 8., kedd 15 óra

FRIEDRICH PÉTER
az MTA levelező tagja

A MEMORIA MOLEKULÁRIS MEGKÖZELÍTÉSE
(Egy enzimológus emlékezete)

címmel

AKADÉMIAI SZÉKFOGLALÓT TART

1994. április 19., 15,30 óra

GRÁF LÁSZLÓ
az MTA levelező tagja

EGY CUKOR. EGY PEPTID. EGY FEHÉRJE...

címmel

AKADÉMIAI SZÉKFOGLALÓT TART

Az ülés helye:

MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA DÍSZTERME
Budapest V., Roosevelt tér 9. I. em.

BIOKÉMIA AZ EZREDFORDULÓ KÜSZÖBÉN

részletek Fésüs László tanszékfoglaló előadásából, amely 1994 március 4.-én hangzott el a Debreceni Orvostudományi Egyetemen

Hol tart, mit jelent napjainkban a biokémia, az élet molekuláris működésének megismerését szolgáló tudomány? A választ három részre bonthatjuk:

1. Az alapvető biológiai folyamatok kémiai és szerkezeti alapjai ismertek; gondoljunk az anyagcserefolyamatokra, az energiakonverzió mechanizmusaira, a DNS és a fehérje szerkezetre, a géntől a funkcionális fehérjéig vezető információs útra. Századunkban a biokémia ezen nagy teljesítményeihez hazánk biokémikusai is jelentős mértékben hozzájárultak, kutatva, az adott korszak nemzetközi színvonalának megfelelő technikákkal és módszertannal, kezdetben az anyagcserefolyamatok kémiáját és enzimológiáját, majd a makromolekuláris szerkezeteket. A debreceni biokémiában először mindez Tankó Béla professzor (Bognár János Orvosi Vegytan professzor tanítványa, 1937-ben a biokémia magántanára, a DOTE Biokémiai Intézet első igazgatója 1950 és 1973 között) kezdetben cukorfoszfát (Tankó-Robison észter), majd nukleinsav kutatásaiban jelentkezett. A nukleinsavkutatási tradíciókat tanítványa Zsindely Attila folytatta, az napjainkban Aradi János munkacsoportjának kutatásaival él tovább. Elődi Pál professzor (a Straub iskola jeles képviselője, 1966-tól a biológiai tudomány doktora, intézetünk igazgatója 1973 és 1993 között) munkacsoportja Debrecenben az anyagcserebetegségek enzimdefektusaival, a sejtproliferációval járó anyagcsereváltozásokkal, proteáz kutatással foglalkozott. Tózsér József munkacsoportjának tevékenységével a proteáz kutatások sem szakadnak meg intézetünkben.

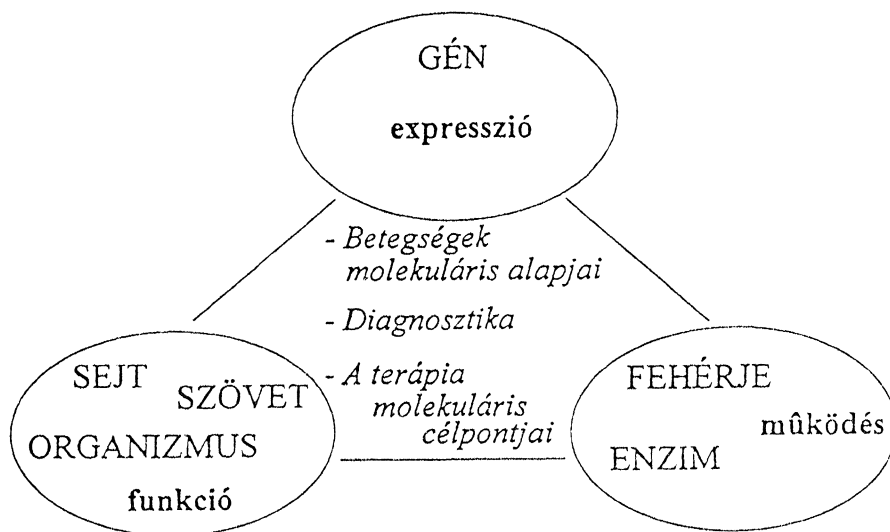
2. A biokémia igen nagy mértékben hat az orvostudományra. Nagy számú betegség molekuláris alapjai váltak ismertté, a klinikai biokémiai diagnosztika óriási ütemben fejlődik (enzimdiagnosztikától a DNS szondáig, a PCR-ig), a terápiában megjelentek a biotechnológiai úton előállított fehérjék, modern gyógyszertervezés ma elképzelhetetlen a makromolekuláris szerkezetanalízis és kölcsönhatások megismerése nélkül.

3. Új koncepciók, a sejt- és molekuláris biológia jelenlegi technikái lehetővé tették/teszik, hogy a biokémia a biológia és az orvostudomány legnagyobb és legújabb kihívásai felé fordulhasson. Ilyenek: a sejtek és a szövetek komplex molekuláris működése (génexpresszió, szignálrendszerek, stb), az embriogenezis molekuláris alapjai, a betegségének megismerése, a biokémiai funkció visszaállítása génterápiával, a sejtproliferáció és a malignus transzformáció biokémiája, a memória biokémiai alapjai és mások.

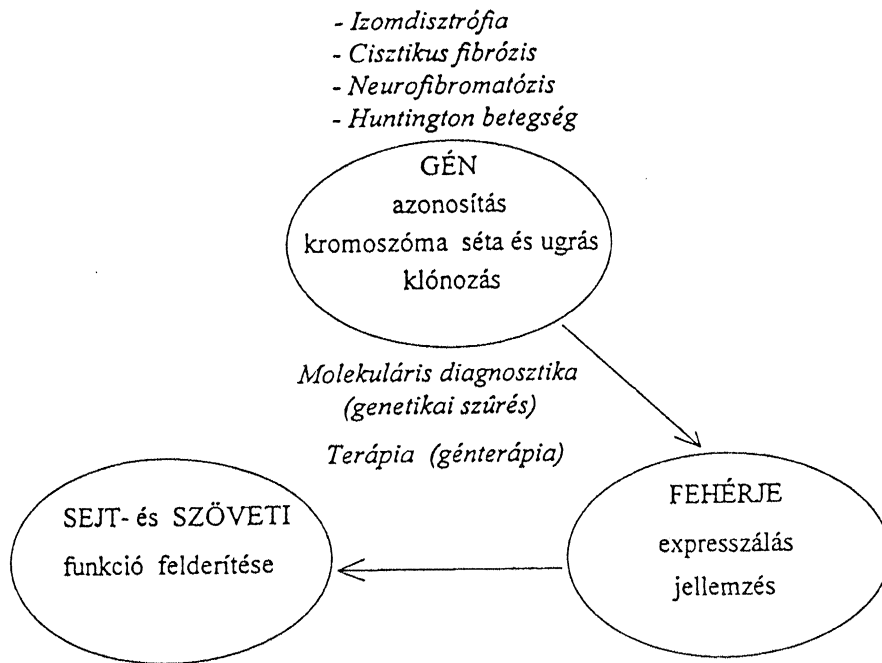
Hogyan tudunk itthon mi megfelelni a biokémia mai kihívásainak? Eleget tud-e tenni a mi generációnk is annak a tradíciónak, hogy századunkban a sokszor nehéz körülmények ellenére is a hazai biokémia kutatások és az egyetemi biokémiai oktatás lépést tudott tartani a nemzetközi színvonallal? Saját eddigi szakmai tevékenységem (beleértve, hogy közleményeim 95%-ában a fejlécen debreceni cím szerepel), amelyet

részletesen előadásom korábbi részében mutattam be, talán választ ad erre a kérdésre. A hetvenes évek elején Muszbek László munkacsoportjába kerülve a véralvadás és az immunológia határterületén mozogva és biokémiai módszereket alkalmazva tártam fel a trombocita aggregáló faktor (PAF) meghatározó szerepét az anaphylaxiás shock kialakulásában. Ezt követően kerültem inspiráló, egész pályafutásomra meghatározó módon kiható szakmai kapcsolatba Laki Kálmánnal, a Szentgyörgyi iskola legendás alakjával és rajta keresztül magávak Szentgyörgyi Alberttal. Kezdeti közös munkáink vezettek a fehérjéket kovalensen keresztkötő transzglutaminázok vizsgálatához; kezdetben az enzimfehérjék és szerkezetük, majd génjeik, végül a természetes sejtthalálban, apoptózisban játszott szerepük vizsgálatához.

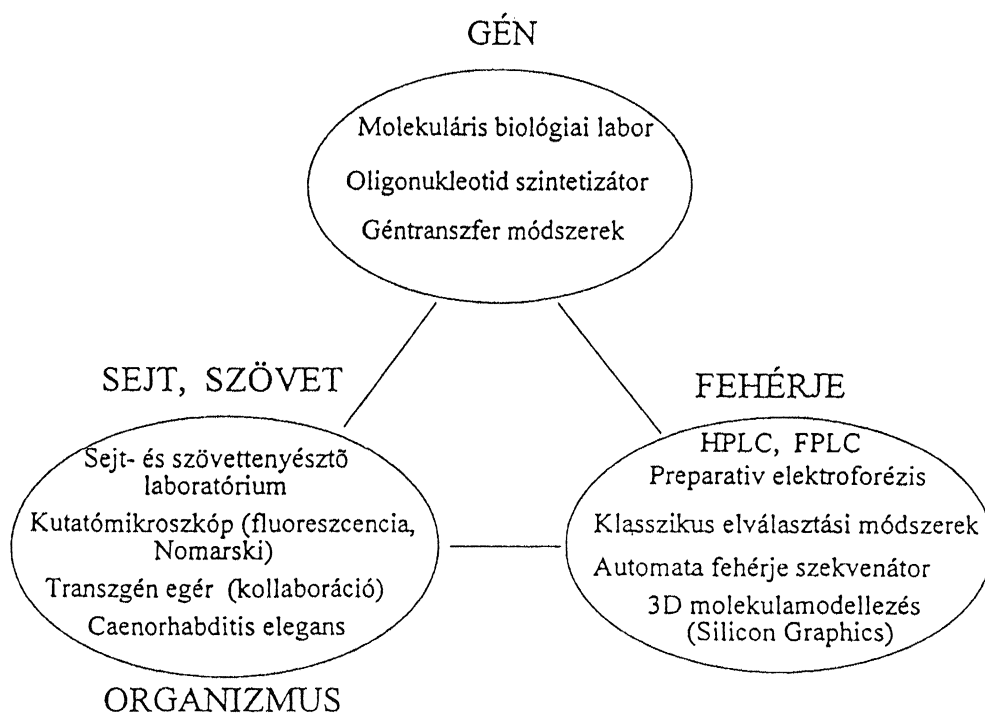
Kutatásaim és a nemzetközi trendek alapján a biokémiai alatt ma olyan, a biológia és az orvosbiológia jelenségeket tanulmányozó molekuláris tudományt értek, amely három egymást kiegészítő és feltételező megközelítési módon nyugszik:



Ezen hármás egység alkalmazása vezet a betegségek molekuláris alapjainak tanulmányozásához, a klinikai biokémiai diagnosztikához, a terápia molekuláris tervezéséhez. Napjaink kutatásaiban talán sehol nem nyilvánul ez meg világosabban mint a betegséggének természetének felderítésében. A következő ábrán látható példák esetén az ún. reverz biokémia működik és fog működni a sok száz még ismeretlen molekuláris magyarázatú genetika eredetű betegség esetén a jövőben is. A gén kromoszómális lokalizációja és klónozása után lehet a fehérjét biotechnológiai úton előállítani, klasszikus módszerekkel jellemezni, majd az ellene készült antitestekkel a sejtben, szövetben lokalizálni. Az ismeretlen fehérje funkciójának kereséséhez (ha a szekvencia azonosság nem vezet nyomra) ezután sok esetben igénybe kell venni az antiszensz gátlási technikákat, a transzgén és knock-out egereket. Az így előállított molekuláris biológiai eszközök segítségével lehet molekuláris diagnosztikáról, a biokémiai funkciót visszaállító génterápiáról szó. Mindez nem futurisztikus álom, hanem napjaink biokémiájának nemzetközi színvonala.



Ennel végiggondolása után egyértelmű volt hogy a mindhárom megközelítési módot lehetővé tevő fejlesztéseket kell intézetünkben megvalósítani; a 3. ábra az elmúlt években a DOTE Biokémiai Intézetben megvalósított, vagy éppen befejezés előtt álló új laboratóriumokat, műszereket mutatja:



Az ábrához a fehérjevizsgálómódszerekhez hozzáteendő a DOTE Mikrobiológiai Intézetben működő peptidszintetizátor és a szomszédos KLTE-n beszerzett nagy teljesítményű NMR, amelynek segítségével 15 kD-ig, a kis méretű fehérjék/modulok tiszta, tömény fehérjeoldataiból három dimenziós szerkezetanalízis végezhető. A sejt- szöveti és organizmus szintű kutatásaink fő irányait a természetes sejthalál molekuláris analízisén túl Szondy Zsuzsa szignálbiokémiai kutatásai, Punyiczki Mária stresszfehérje vizsgálatai, Balajthy Zoltán génexpressziós kísérletei is jelzik. Érdemes néhány szót szólni a *Caenorhabditis elegans* programunkról is, hiszen ez a nematóda szolgál a humán genom projekt modelljéül (néhány éven belül várható a teljes genom szekvencia elkészülte és a komplett géntérkép), az organizmus mintegy ezernyi sejtjének eredete és funkciója tökéletesen ismert, genetikai módszerekkel tetszés szerinti sejt és szöveti funkció mutáns variánsa előállítható; mindez és az alapbiokémiai funkciókat hordozó fehérjék közismert konzervatív természete alkalmassá teszi bonyolult biokémiai funkciók in vivo vizsgálatára.

Az egyetemi biokémiai oktatás is meg kell feleljen a fenti hármas megközelítési módnak, hiszen csak ennek segítségével érhetjük el amit az exponenciálisan növekvő biokémiai oktatása kell jelentsen: a hallgatókat arra kell megtanítani hogyan igazodjanak el a jövő molekuláris információözhónében, amiben ráadásul az egyetlen biztos dolog a kiszámíthatatlanság és megjósolhatatlanság. Az sem kétséges, hogy csak a korunknak megfelelő modern kutatást folytató intézet tudja eredményesen képezni a jövő diplomásait. Intézetünk esetében mindehhez hozzátehető, hogy ezekben az években megvalósulóban van az Európa nyugati felében évtizedek óta kialakult és gyakorolt oktatási struktúra, amit az alábbi ábra mutat be.

A DOTE BIOKÉMIA INTÉZETÉNEK OKTATÁSI

FELADATAI

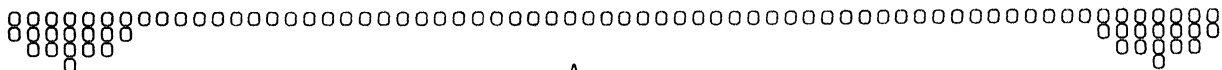
9	<i>Ph. D.</i>		
8	<i>"Sejt- és Molekuláris Biológia - Sejtek és szövetek molekuláris működésének tanulmányozása ép és kóros körülmények között"</i> című akkreditált <i>Ph. D.</i> program		
7	<i>MD</i>		
6	TDK		
5	<i>M. Sc.</i>		
4	TDK	<i>Molekuláris Biológiai Program (3 egy., 17 tsz.)</i>	TDK
3	TDK	BIOKÉMIKUS GENETIKUS MIKROBIOLÓGUS ORVOSBIOLÓGUS	TDK
2	TDK	<i>Alternáció : Betegségek molekul. mágyarázata Géntherápia Apoptosis Retrovírus biokémia</i>	<i>TDK</i>
1	ORVOSI BIOKÉMIA		AGRÁRKÉPZÉS
1	ORVOSKÉPZÉS		TTK VEGYÉSZ BIOLÓGUS

Oktatási feladataink középpontjában természetesen a magyar és angol nyelvű orvosképzés van, amelynek keretében évente közel 300 másodéves orvostanhallgatónak oktatunk biokémiát a fentiekben részletezett komplex alapokon, a tradicionális biokémiától egyre jobban távolodó, a molekuláris biológia, a sejt és szöveti biokémia felé egyre jobban elmozduló kurrikulummal. Az orvostanhallgatók a 3. és 4. évben további ún. alternációs kurzusokat (bizonyos számú ilyen felvétele a több intézet által nyújtott választékból kötelező) vehetnek intézetünktől (ezek témáit az ábra mutatja). A legtehetségesebbek az intézet tudományos diákkörében dolgoznak több éven át. Emellett az orvostanhallgatók, a KLTE biológus/vegyész hallgatói és az agrárképzésben résztvevő hallgatók közül az erre ambíciót érzők a második év elvégzése után átléphetnek a Debreceni Universitas újonnan indított interdiszciplinális molekuláris biológiai programjába, ahol további három év után szerezhethetnek diplomát mint biokémikusok, genetikusok, mikrobiológusok vagy orvosbiológusok. A biokémikusok képzésében intézetünk jelentős részt vállal, beleértve a diplomamunkák elkészítésének lehetőségét. Mind az M.Sc. mind az orvosi diplomával rendelkező tehetséges fiatalok beléphetnek az elmúlt évben indult Ph.D. programba; az általam irányított Sejt- és Molekuláris Biológiai program keretében jelenleg 16 Ph.D. hallgató dolgozik az Universitas három egyetemének különböző tanszékein. Mindezzel tehát megvalósult a régóta áhított teljes egyetemi oktatási vertikum, amelyben hosszú évek állnak rendelkezésre ahhoz, hogy a legtehetségesebb hallgatókat bevonjuk a kutatásba, együtt dolgozzunk velük, neveljük a minket követő egyetemi oktató-kutató tudósgenerációkat.

Az eddig ismertetett feladatok intézetünk valamennyi tagjától jelentős erőfeszítéseket igényelnek. **Mi kell ahhoz, hogy ma Magyarországon egy egyetemi intézet a magasszintű követelményeknek megfeleljen?** Az első hogy legyen jó csapat. A DOTE Biokémiai intézetében, ha időnkénti "összeállítási gondok" mellett is, van jó csapat, amelyben szerencsésen ötvöződik az idősebb generáció tapasztalt megfontoltsága a fiatalos lendülettel. A következő a kollaboráció szükségszerűsége. Saját szakmai tevékenységem soha nem teljesedhetett volna ki, ha nem találtam volna meg a hazai és nemzetközi együttműködés lehetőségeit sokszor nagyon kritikus időszakokban (kezdetben Gergely János, Sándor Mátyás, Falus András, Erdei Anna, más időszakban Jack Folk, So Il Chung, Kyong No Lee, Paul Birckbichler, majd Szegedi Gyula és Damjanovich Sándor, végül a legutóbbi években Thomázy Vilmos, Hársfalvi Jolán, Peter Davies, Mauro Piacentini). Intézetünk három munkacsoportjának ma is intenzíven zajló "kollaborációs vonalai" Houstontól, Buffalótól, az NIH-től az MIT-től Rómán, Párizson, Edinburgh-n át Prágáig, Szegedig, Budapestig húzódnak, az egyetemen belül számos klinikát és elméleti intézetet érintenek. A harmadik dolog, hogy legyenek itthonról elérhető, pályázattal elnyerhető olyan pénzforrások, amelyek biztosítani tudják intézetünk kutatómunkájának nemzetközi szintjét. A fentiekben részletezett fejlesztések többségét pályázat úton nyertük el és a hazai intézetekhez hasonlóan szinte havonta írjuk az újabb is újabb pályázatokat. Amíg ezeknek a pályázatoknak az elbírálása kiszámíthatóan fair és következetes, nincs aggodalomra okunk, hiszen akkor a pályázatok sikere rajtunk múlik. Végül az utolsó feltétel az igényes, stimuláló társadalmi környezet. Nos, ezzel kapcsolatban vannak leginkább ambivalens érzéseim, hiszen míg az egyik oldalon áll az a nagyszerű érzés hogy tevékeny részesei lehetünk annak a folyamatnak, amelyik új,

igazán európai pályára állítja a hazai egyetemeket, a másik oldalon ott van a valós tudományok értékvesztésének folyamata, az áltudományok és a modernizálódott kuruzslók befolyásának növekedése, az egyetemi oktatók, kutatók kétségbeejtő fizetése. Ez utóbbi orvoslása nem halasztható, mert elmaradása esetén néhány éven belül kiürülnek az elméleti intézetek, a most adódó felzárkózási esély elszáll, akár be is zárhatjuk az egyetemeket.

Mindent összevetve azonban optimistán nézek **az ezredforduló** elé és tovább, a következő évezredbe, ameddig a mi életpályánk alapján ellátok, amit képzeletem befog. Ott van például a 2005. év, a humán genom projekt befejezésének feltételezett éve, amikor kiderül van e közel 100 ezer génünk; akárhogy is alakul, látva hogy ma még csak kb. 4000 humán gén termékének biokémiai funkcióját ismerjük, lesz mivel foglalkoznia a biokémikusoknak a következő évszázadban is. Az is egyértelmű hogyan tudunk kapcsolatot teremteni a következő évezred biokémikusaival, biokémiai kutatásaival. Elsősorban természetesen saját kutatási eredményeinkkel; bízom benne, hogy generációknak azon tagjai akik itthon akarunk dolgozni, fogunk maradandó eredményeket elérni és talán nem kell megbánnunk majd, hogy nem követtük, nem kellett kövessük a 20. század magyar tudósgenerációnak exodusban kiteljesedő szakmai útját. Másrészt a tanítványainkkal. Az elmúlt 6-7 évben munkacsoportomhoz rövidebb-hosszabb időre csatlakozó fiatalok (Tarcza Edit, Scholer Béla, Oláh László; Vékony László, Nagy László, Kedei Noémi, Susán Edit, Piros Pálma, Káposzta Rita, Ács Péter, Wikonkál Norbert, Uray Iván, Nemes Zoltán, Mádi András, Endes Györgyi, Hoffer Gábor, Papp Zoltán) bizonyára kaptak valamit a molekuláris biokémia szemléletéből és megközelítési módzataiból, valamit, amit klinikán, kórházban, kutatóintézetben, egyetemi pályán a 2000 utáni évtizedekben is hasznosíthatnak. Talán lesz közöttük olyan is, akinek neve vastag betűvel kerül majd a tudomány történetébe.



A

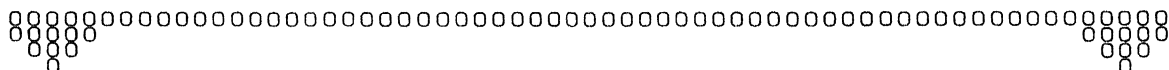
PRO RENOVANDA CULTURA HUNGARIAE

Alapítványnak

a Műszaki és természettudományi kultúráért szakalapítvány

elfogadta egyesületünk pályázatát és lapunk támogatására ebben az évben 100.000 Ft támogatást ítelt meg.

Így a BIOKÉMIA XVIII.évfolyama számainak megjelenésében része van a hazai természettudományos kultúra megújítását szolgáló alapítvány is.



FÉSÜS LÁSZLÓ tanszékfoglaló előadásának rektori megnyitó beszéde
DATE Elméleti Tömb, 1994. március 4.

Tisztelt Hölgyeim és Uraim!

Az egyetem mindenkori rektorának egyik kedves és hálás feladata közé tartozik, hogy a tanszékfoglaló előadás elnökeként ismertesse egy-egy újonnan kinevezett tanszékvezető egyetemi tanár életútját az egyetemi katedráig. Különösen hálás és kellemes feladat ez akkor, ha az egyetem új professzora a Debreceni Orvostudományi Egyetem eminens hallgatójaként ért el az egyetemi oktatói karrier csúcsára.

Ezért öröm számomra, hogy Dr. Fésüs László egyetemi tanár életrajzát ismertethetem.

Fésüs László 1947-ben Hernádnémetiben született, a középiskolát a Sárospataki Gimnáziumban végezte. Egyetemi tanulmányait 1966-tól a Debreceni Orvostudományi Egyetemen folytatta, ahol 1972-ben "summa cum laude" minősítéssel avatták orvosdoktorrá.

A diploma megszerzése után egyetemünk Kóréletteni Intézetébe nyert kinevezést, ahol 1977 végéig dolgozott. 1978 januárjától az akkor szervezett Központi Klinikai Kémiai Laboratóriumba került, s részt vett annak a szervezésében, szakmai profiljának a kialakításában. 1985-től egy évig adjunktusi státuszban a Biofizikai Intézetben dolgozott, 1986 szeptemberétől a Biokémiai Intézetbe nyert kinevezést, ahol 1987-ben egyetemi docenssé, 1991. december 1-től pedig a Magyar Köztársaság elnöke egyetemi tanárrá nevezte ki. 1993. július 1-től kapott megbízást egyetemünk Biokémiai Intézetének a vezetésére.

1975-ben orvosi laboratóriumi vizsgálatokból szakorvosi képesítést szerzett, s 1978 szeptemberében nyerte el az orvostudomány kandidátusa, 1988-ban pedig a biológiai tudományok doktora címet.

1974-ben nősült. Felesége Dr. Szűcs Éva a Hajdú-Bihar Megyei Önkormányzat Dr. Kenézy Gyula Kórházának gyermek-kardiológus adjunktusa. Három gyermekük van (László, Gabriella, Márton).

Rendkívül színes, tartalmas és eseményekben gazdag szakmai életrajza a következőkben foglalható össze:

A tudományos és oktatói tevékenység iránti érdeklődése már medikus korában kibontakozott. Egyetemi évei alatt 1967-68-ban az Orvosi Vegytani Intézet, - majd 1968-72-ig a Kóréletteni Intézet - tudományos diákkörében dolgozott, ahol 3 díjazott pályamunkát írt az anaphylaxiás jelenségek pathomechanizmusa tárgyában. Demonstrátorként már ekkor bekapcsolódott a hallgatók oktatásába.

A Kóréletteni Intézetbe történt kinevezését követően lehetősége nyílt a kutatómunkában való elmélyülésre. Muszbek Lászlóval együtt dolgozva vizsgálta az anaphylaxiás jelenségek során kialakuló, biokémiailag jellemezhető haemostasis zavarok pathogenetikai jelentőségét. Vizsgálataik eredményeit összegezve 1977-ben benyújtotta "A haemostasis zavarai patkányok anaphylaxiás shockjában" című kandidátusi értekezését.

1976-77-ben egy éves tanulmányúton vett részt az Egyesült Államokban Laki Kálmán laboratóriumában, ahol a fehérjéket kovalensen keresztköti transzglutaminázok sejtfelszíni hatásait és strukturális sajátosságait vizsgálta. Ezt az időszakot tudományos pályája meghatározó szakaszának érzi, amennyiben hazatérése után ezen a területen dolgozott és dolgozik lényegében ma is, kutatva a transzglutaminázok biológiai funkcióját, jelentőségét.

Ezt követően több ízben járt az Egyesült Államokban, többek között ismételtén Laki Kálmán laboratóriumában, a Szent-Györgyi Albert tudományos igazgatásával működő National Foundation for Cancer Research néhány laboratóriumában. 1983-85 között az NCFR NIH-ban létrehozott munkacsoportot vezette, amely alap kutatások mellett biokémiai mechanizmusokra épülő tumor

ellenes szerek tervezését, szintézisét és állatkísérletes vizsgálatát végezte.

Külföldi tanulmányútjáról hazatérte után transzglutaminázokkal foglalkozó munkacsoportot szervezett és részben már elnyert, illetve újonnan kapott hazai támogatásokkal, valamint hazai és nemzetközi kollaborációk igénybevételével itthon is eredményesen folytatta kutatásait.

Eddig 80 közleménye jelent meg nemzetközi folyóiratokban vagy könyvekben, melynek kumulatív impakt faktora: 195, citációs indexe: 860.

A széleskörű nemzetközi kapcsolatokon és gazdag tapasztalatokon alapuló, mintaszerű céltudatossággal szervezett, eredményes tudományos kutatási tevékenységébe számos munkatársát vonja be kollaboránsként, akik közül négyen szereztek egyetemi doktori vagy Ph.D. fokozatot. 17 TDK dolgozatban vállalt témavezetői feladatot, akik közül többen nyertek országos díjat, hárman pedig elnyerték a "Pro Scientia" aranyérmét és egyikük a Weszprémi díjat. Az Országos Tudományos Diákköri Tanács Fésüs professzor urat a TDK mozgalomban kifejtett eredményes tevékenységéért 1993-ban a diákkörös iskolákat kialakító mesterek közé választotta.

Aktívan részt vesz mind a hazai, mind a nemzetközi tudományos közéletben, tudományos kongresszusokon (beleértve a Gordon és Cold Spring Harbor konferenciákat, biokémiai és sejtbiológiai vilá kongresszusokat), amelyeknek gyakran meghívott előadója.

Kiemelt feladatának tekinti az oktatást, amelyet minden szinten alkotó módon, rendkívül igényesen, megújulásra törekedve végez. Oktatói tapasztalatait külföldi egyetemeken is alkalma volt kamatoztatni, illetve bővíteni, amennyiben a houstoni orvosegyetem, majd a római egyetem vendégprofesszorának kérték fel. Mindkét egyetemen sok oktatási tapasztalatot szerzett, beleértve a tantervek, a képzési formák, a posztgraduális képzés, az egyetemek működésének megismerését.

Egyetemünk közéletéből aktívan kiveszi a részét, s készséggel működik közre a Debreceni Universitas keretében szervezett akciókban is, ez utóbbi felkérésére szervezte meg a négy új diplomát adó (biokémikus, genetikus, mikrobiológus, orvosbiológus) többfokozatú molekuláris biológiai oktatási programot. Az Országos Akkreditációs Bizottság által jóváhagyott egyetemi Ph.D. program, a Sejt- és molekuláris biológia c. program vezetője, tagja az egyetem Habilitációs Bizottságának, a Doktori Bizottságnak, az Országos Akkreditációs Bizottság Biológiai Szakbizottságának. Az MTA Biológiai Osztályának tanácskozási jogú tagja.

Fésüs László professzor vázlatosan ismertetett gazdag életpályája egy tehetséges, a hivatásra céltudatosan, elhivatottan készülő ambiciózus ember, orvos-pedagógus példaértékű modellje, aki tehetségével és szorgalmával jól sáfárkodva, s kihasználva a modern idők által felkínált fejlődési lehetőségeket, töretlen ívű egyetemi oktatói karriert futott be. Nagy érdeme, hogy kiemelkedő tudományos kutatói pályája során önzetlen kollaborációs tevékenységével lehetőséget nyújtott számos kutatónak és klinikus kollégának korszerű módszerek alkalmazására, az alap kutatás új, a biokémia új eredményeinek a hasznosítására, súlyt helyezve és teret adva a kutatói utánpótlás nevelésére.

Fésüs László eddigi sikeres életpályája ígéretes garancia arra, hogy tanszékvezető egyetemi tanárként gazdag nemzetközi tapasztalatait és kutatói, oktatói adottságait, eredményeit bőségesen kamatoztatva biztosítja a jövő orvosnemzedék korszerű képzését, az európai szellemnek megfelelő nevelését.

Kutatói, oktatói pályájának új szakaszához kívánunk Fésüs professzornak töretlen ambíciót, eredményes alkotó tevékenységet, egyéni, családi életében sok örömet, elégedettséget.

Dr. Gergely Lajos
rektor

A memória molekuláris megközelítése

Egy enzimológus emlékezete

Friedrich Péter (MTA SZBK Enzimológiai Intézet)

A gimnázium első osztályában ragadott meg a biológia, a növények élete. A harmadikban döntöttem el, hogy biokémikus leszek. Így lettem orvos. (Érettségim évében nem indult biológia-kémia szak az ELTE-n.) Másodévtől hatodév végéig serénykedtem a budapesti Orvosi Vegytani Intézetben (vezetője: Straub F. Brunó professzor), mint externista, majd díjas demonstrátor. Az E. coli b-galaktozidáz induktív enzimszintézis vizsgálatába kóstoltam bele, nyertem hallgatói pályadíjakat és nevemhez fűződik az irodalomban egyedülálló tűzpiros DNS előállítás. (Az élesztő-kivonatba beletettem az intézet egész kongóvörös-készletét.)

Egyéves, labor-orvosként eltöltött "konceptiós számkivetettségemből" Straub professzor mentett ki, aki álláshoz juttatott a MTA Biokémiai - ma Enzimológiai - Intézetében, a budapesti Karolina-úton. Szabolcsi Gertrud csoportjába kerültem. Első munkámban, amit egyenesen a Nature-nek küldtünk be, kimutattuk, hogy a GAPD enzim aktív centrumában az SH-csoport mellett egy His-nek is kell lennie. Ezt később a rtg-diffrakciós vizsgálat egyértelműen igazolta. Aztán az enzimek negyedleges, aleggységes szerkezete kezdett érdekelni. Kidolgoztunk Hajdu Jánossal és Bartha Ferencsel egy vizsgálati technikát, a bifunkciós keresztkötesés analízist, ami tipikusan magyar vállalkozás volt, mert szinte semmi sem kellett hozzá, csak az általunk szintetizált reagensek és egy egész csomó kérdésre lehetett válaszokat kapni; egyszerű gélelektroforetikus képek kvantitatív kiértékeléséből el lehetett dönteni, hogy pl. egy tetramér fehérje izológ vagy heterológ szerkezet-e, ami azért fontos, mert ez különböző szabályozási lehetőségeket jelent. Vizsgáltunk más tagszámú oligoméereket is, az asszimmetrikus dimértől a szimmetrikus dodekamérig.

A negyedleges szerkezet után az enzimek szupramolekuláris szerveződése foglalkoztatott, vagyis az a jelenség, hogy az élő sejtben az enzimek egymással és más sejtalkotókkal, pl. membránokkal, közvetlen kontaktusba léphetnek, ami új szabályozási jelenségeket tesz lehetővé: kompartmentalizációt, az enzimhatás célra irányítását. Ez már némi devianciát jelentett a kitaposott úttól, lépést a sejtbiológia felé, ami az enzimológiában újszerű volt. A 80-as évek elején írtam ezért e témáról egy könyvet (*Supramolecular Enzyme Organization: Quaternary Structure and Beyond*), ami a Pergamon Press és Akadémiai Kiadó gondozásában két kiadást ért meg.

Mindezek közben mégis egyre inkább nyugtalanított, hogy ideje lenne nekilátni első Nobel-díjammal. Szent-Györgyi Albert járt a fejemben, aki lelkes horgász volt, akárcsak én, és zsinórára mindig hatalmas horgot kötött, mondván: Izgalmasabb nem kifogni egy nagy halat, mint kifogni sok kicsit. És mi lehet nagyobb hal, mint a tán legbonyolultabb életjelenség - a tanulás és memória - molekuláris mechanizmusa?? Ugy tűnt, hogy e téren még hasznosíthatom is azon megfontolásokat, amelyeket az enzimek szupramolekuláris szerveződése kapcsán tettem. Fogtam hát kopott damilomat, felkötöttem a nagy horgot és bedobtam a mélyvízbe, ahol a molekuláris emléknymok tanyáztak.

A tanulást és memóriát különböző szinteken lehet vizsgálni. A pszichológia és etológia más jellegű kérdéseket vet fel, mint a sejtbiológiába ágyazott molekulárbiológia. Az utóbbi csak egyszerű, elemi tanulási folyamatok biokémiai eseményeit rögzítheti, ám ezt abban a hitben teszi, hogy ezek képezik alapját összetett, bonyolult ideghálózatokat igénylő memória-folyamatoknak. A molekuláris oldal felől közelítők fő kérdése ez: mi az emléknym, az engram? Az elmúlt 30 év során különböző válaszok születtek. A hatvanas -hetvenes években sokan úgy hitték, hogy az emléknym egy specifikus RNS vagy fehérje, ami akár át is vihető egyik egyedről a másikra. Iskolák virágoztak, majd hervadtak el, amint lassanként rájöttek, hogy ez nincs így. E korai erőfeszítések fő baja az volt, hogy a kutatók nem tudták, mit is keressenek és miből jönnek rá, hogy megtalálták. Áttörés akkor következett be, amikor elemi tanulási folyamatokat kezdtek vizsgálni jól definiált készítményeken: ekkor kiderült, hogy az emléknym jőszerűvel semmi különös, hanem szerkezetváltozás meglévő neuronális fehérjékben ill. átrendeződés szinaptikus szerkezetekben. A talán legtöbbet vizsgált jelenség egy tengeri csiga, az *Aplysia californica* kopoltyúösszehúzási reflexének módosítása volt, Eric Kandel és mások laborjaiban. E csiga idegsejtjei igen nagyok, mintegy mini-kémcsövek, amibe anyagok fecskendezhetők és egyetlen szinapszis működését lehet tanulmányozni. Azt találták, hogy habituáció során az érdezőidegvégződésből a szokottnál kevesebb NT szabadul fel, szenzitáció során viszont több, kondicionálás, vagyis

a feltételes reflex-szel analóg jelenség bekövetkeztekor még több. A szenzitáció mechanizmusa az, hogy az érzékenyítő inger aktiválja a receptoron keresztül az adenilátcikláz enzimet, így a cAMP szint megemelkedik, ami viszont disszociáltatja és aktiválja a protein kináz A-t. A szabad C alegység foszforilál egy K-csatorna fehérjét, mire a csatoma bezárul; több Ca áramlik a végződésbe, s ezért több NT ürül ki. Kondicionáláskor az idegsejtre két inger egyidőben, vagy közvetlenül egymás után érkezik, mire a válasz erősebb és hosszabb lesz. Kandel és mt. szerint ez az adenilátcikláz enzim kétoldali, mintegy szendvics-szerű aktiválásának eredménye: a receptor-G-fehérje mellett a Ca-calmodulin kötődik az enzimhez és abban tartós, aktivitás-fokozódással járó szerkezetváltozást indukál. Ez a cAMP-kaszkádon át tartósan zárva tartja a K-csatornát. Hol van e tanulási mechanizmusban az emlénytóm? Mondhatnánk, hogy a K-csatornába épült P-csoport az, hiszen amíg ezt a protein foszfatáz enzimek le nem hasítják, a megválatozott magatartás fennmarad. Az elsődleges emlénytóm azonban mégis inkább az adenilátciklázban indukált szerkezetváltozás. Ebben a tanulási folyamatban tehát a jelek - a két inger - az adenilátciklázon konvergál.

Nekünk nincs se tengerünk, se nagy tengeri csigánk, vannak viszont muslicáink. Ezekkel kezdünk dolgozni. E szerény és olcsó jószágok könnyen tenyészthetők, amellet okosak, hamar megtanulják, hogy pl. valamilyen szagot elkerüljenek, ha azzal kellemetlen ingert társítunk. A *Drosophila melanogaster* a genetika klasszikus állata, ezért óriási háttérinformáció áll rendelkezésünkre, ha a gének felől közelítünk. A neurogenetikai megközelítés abban áll, hogy a vizsgált tulajdonságban - így a memóriában - károsodott, hiány-mutánsokat állítunk elő. Ez a *Drosophila*-nál viszonylag könnyen megy. A sérült gének ill. géntermékek azonosításával megismerhetjük a molekuláris mechanizmus szereplőit, az egyes lépéseket. Munkánk kezdetekor vált ismertté S. Benzer (Caltech) laboratóriumából, hogy két, korábban már ismert memória-deficites mutánsban tulajdonképpen mi a baj: a rutabaga törzsben az adenilátcikláz egy Ca aktiválható formája sérült, míg a dunce törzsben egy cAMP-specifikus foszfodiészteráz (PDE) hiányzik. A *Drosophila*-ban is központi szerepet játszik tehát a cAMP-kaszkádnak a tanulási folyamatban. Zavarbajtó volt viszont, hogy bár a rutabaga-ban alacsonyabb, a dunce-ban pedig magasabb a cAMP alapszintje, mint a vad típusban, a tanulási károsodás gyakorlatilag azonos. Korai *Drosophila* munkáinkban a dunce mutánszt jellemztük biokémiai szempontból. A vad törzshöz képest a dunceMII törzsben az össz- cAMP szint mintegy 6-szoros, a fehérjéhez kötött cAMP szint pedig 3-szoros emelkedést mutat. Ez a kötőhely jószerivel csakis az A kináz lehet, amiből következik, hogy a dunce-ban az elvárásnak megfelelően az A kináz fokozottan aktivált. Dévay Pirocska fedezett fel egy 53 kD-os fehérjesávozt radioaktív foszforiláltság alapján a *Drosophila* agy-homogenizátumban, amely a dunce-ban gyorsan defoszforilálódott, a vad törzsben (CS) pedig jóval lassabban; a vad típusnál is elő lehetett azonban ezt idézni, ha az elegyhez teofillint - egy PDE-gátlót - adtunk. E fehérjéről sikerült bebizonyítani, hogy az A-kináz R-alegységével azonos. E görbék azért voltak érdekesek, mert jellegükben hasonlítottak e törzsek memória, pontosabban felejtési görbéire. Asztalos Zoltán mérései szerint a tanulási index a CS-nél lassan, a dunce-nál gyorsan csökken a tanítás után. A dunce mutáns tehát tanul, de gyorsan felejt. A tanulási indexet egy szag-áramutési készülékben mértük, aminek tervrajzát a Brandeis Egyetemről, Tim Tully-tól kaptuk. Akárcsak a dunce törzs R-alegységének gyors defoszforilálását, a dunce gyors felejtését is elő lehetett idézni teofilinnel vagy koffeinnel. Felállítottuk azt a munkahipotézist, hogy a rövidtávú emlénytóm gyors eltűnése a dunce mutánsban fokozott defoszforilálás következménye.

Hogyan lehet egy ilyen hipotézist ellenőrizni? Úgy, hogy előállítunk egy, a megfelelő protein foszfatázban (PP-ban) hiányos mutánszt. Foszfatázokról lévén szó, szövetkeztünk a DOTE Orvosi Vegytani Intézetével, amely a hazai protein foszfatáz kutatás fellegvára, korábban Bot György, majd Gergely Pál vezetésével. Elsősorban Dombrádi Viktorral együttműködve jellemeztük a *Drosophila* PP izoformáit, megállapítván, hogy az idegszövetben az 1. típusú enzim van túlsúlyban. Ennek katalitikus alegységében mutáns törzset kívántunk előállítani. Dombrádi Viktor P. Cohen laborjában (Dundee) emlős cDNS próbákkal hamar talált pozitív klónokat *Drosophila* könyvtárakban; szemmel láthatóan a PP-ok evolúciósan igen konzerváltak. Azonban nem egy, hanem legalább négy gén van a musclicia genomban, amely 1. típusú foszfatáz kódol. Most aztán melyiket módosítsuk?? S ekkor jött a szerencsés véletlen, amire oly nagy szükség van a kutatásban. A 87B enzim, amely az aktivitás zömét adta, a 3. kromoszómán abba a régióba esett, amelyet az SZBK genetikusai, elsősorban Gausz János és mt. már régóta vizsgáltak, egészen más okból és volt számos mutánsuk e területről. A két vonalat könnyű volt rövidre zárni: a Su-var⁶⁰¹ mutánsok PP-1 enzimaktivitás-csökkenése egyértelműen igazolta, hogy a Su-

var törzs a PP-1 katalitikus alegység génjében sérült. Megvolt hát a PP mutáns! A sors iróniája, hogy e törzs már akkor - sok évvel korábban - szaporodott Szegeden amikor az ottani genetikusokkal még csak terveket szóttunk előállítására. A mutáns gyengébben tanult, és felejtési görbéjéből hiányzott a dunce-ra jellemző gyors kezdeti csökkenés. Ez összhangban van említett munkahipotézisünkkel, miszerint a gyors felejtést enzimatis defoszforilálás okozná. A Su-var mutáns egyébként anomáliákat mutatott más tanulási módokban is, egy vizuális asszociatív tanulásban és egy reflex-habituációban.

Térjünk át most egy másik enzimre, amely szerepet játszhat a memória-folyamatokban, Drosophilánál és emlősöknél egyaránt. Ez az enzim a calpain, a Ca-aktivált neutrális tiol proteáz, amelynek emlősökben két alakja fordul elő: a u és m-calpain, eltérő Ca-érzékenységgel. Amikor foglalkozni kezdtünk vele, 1987 táján, a calpain egyáltalán nem volt Drosophila-enzim, sőt - japán kutatók - a calpainok névadói és lefőbb tudói - azt állították, hogy Drosophilában nincs is, csak a gerincesekre jellemző. Pintér Marianna munkatársam azonban megtalálta, mikor eltávolította mellőle endogén gátlófehérjét, a calpastatint. Az aktivitás úgy viselkedett, ahogy egy Ca-aktivált tiolproteáz aktivitásához illik. Amikor az enzimet megtisztítottuk, némi meglepetéssel tapasztaltuk, hogy egy, 94 kD-os polipeptidláncot kaptunk, szemben a kanonikus calpainok heterodimér jellegével, ahol is egy 80 és egy 30 kD-s alegységből áll az enzim. A Drosophila enzim rekombináns humán calpastatinnal 1:1 molaránynál gyakorlatilag teljesen gátolható. Van tehát a muslicában calpain, mégha kissé nagyobb is a megszokottnál. (Nemrég találtak 94 kD-os, egyláncú calpait nyúl vázizomban.) Freiburgi együttműködőinkkel (H. Ch. Spatz és Uli Müller) érdekes megfigyelést tettünk: Drosophila agyban (homogenizátumban) a calpain le tud vágni egy darabot az A-kináz R alegységből, a heterotetramér heterodimérré esik szét, a csonka dimér pedig érzékenyebb cAMP-ra. Ez és néhány más, itt nem részletezendő enzimológiai sajátosság alapján kidolgoztunk egy modellt a Drosophila asszociatív tanulási mechanizmusára. Emlékezetbe idézem, hogy Aplysianál a cAMP jelet az adenilátcikláz tartós aktiválásának tudták be Kandel és mt. A mi javaslatunk az, hogy a jelkonvergencia a PKA szintjén is bekövetkezhet; a cAMP és Ca-calpain együttes hatására létrejövő módosított kináz a lecsengő cAMP szint mellett hosszabb ideig aktív marad. Aszódi András munkatársam elvégezte e rendszer kinetikai szimulációját. Az így konstruált modell cAMP és Ca közel egyidejű adására "tanult". Az ilyen számítógépes modellezés persze nem bizonyít semmit, csupán arra jó, hogy egy intuitive át nem látható rendszerről megtudjuk, hogyan viselkedik. Esetünkben a modell tehát egy reális lehetőséget vet fel. A számítógépes modell sokféle vonása közül kiemelném az u.n. kontiguitási összefüggést, ami a két inger között eltelt idő függvényében mutatja a választ, amit tekinthetünk a modell "tanulóképességének". A vad típusú muslica mellett behelyettesítve a rut és dunce-ra jellemző paramétereket, ill. a kettőt együtt, az egyes "mutánsok" jóval gyengébben teljesítettek, mint a vad, a kettős "mutáns" pedig szinte egyáltalán nem. Ez azért érdekes, mert közben Margery Livingstone az Egy. Áll.-ban a valóságban, genetikai rekombinációval is létrehozta a rut, dunce kettős-mutánst. A várakozásnak megfelelően e törzsben a cAMP szint normalizálódott, a tanulási teljesítményét tekintve azonban a kettős mutáns butább volt, mint bármelyik szülője, vagyis olyasféle, mint amit a szimuláció jósol. Mi ebből a tanulság? Annyi mindenesetre, hogy a cAMP szint nem használható intelligencia-hányadosként; ezt azonban naivság is lett volna várni. A kísérlet és modellünk éppen arra mutatnak rá, hogy a rendszer kellő dinamikája nélkül az emléknemnek megfelelő foszforilációs állapot nem tud létrejönni, vagy ha valamelyest keletkezik is, nagyon instabil.

A fentiekben a rövidtávú memóriáról szóltam. Mindennapi tapasztalatunk azonban, hogy van hosszútávú memória (HTM) is, mely az egyén élete során akár végig kitart. Mi ennek a molekuláris alapja? Két általános megállapítást tehetünk: a HTM tartós átrendeződésekkel jár a szinaptikus szerkezetekben és kialakulásához fehérjék szintézise szükséges. Hogy ezek a fehérjék mik, azt aktívan kutatják világszerte. Nem feltétlenül "új" fehérjék ezek, a szónak abban az értelmében, hogy korábban az adott neuronokban nem fejlődtek ki - bár ilyen is lehetséges - többségükben valószínűleg megszokott sejtalkotók, amelyekből a "tanult" állapotban a sejtben, a szinapszisban több kell. A posztzinaptikus oldal eseményeit úgy képzeljük, hogy a naivból a "tanult" - így pl. nagyobb aktív zónájú - szinapszishoz egy olvadt közti állapoton át vezet az út, ami biokémiaiilag a citoskeletont összetartó keresztkötések felhasadását jelentené. E felszakadozást a keresztkötő fehérjék, főként a MAP2 foszforilálásával és/vagy calpains hasításával lehetne elérni.

A nagymólsúlyú **MAP2** a neuronok érésekor jelenik meg, szubsztrátja számos protein kináznak és igen érzékeny calpains hasítással szemben. Újabb munkánkból - amiket Tompa Péter, Alexa Anita,

Baki Andrea végeznek - úgy tűnik, hogy a MAP2 foszforilálása PKA-val v. PKC-vel jelentősen véd a calpain bontással szemben, a teljes defoszforilálás foszfatázzal pedig jelentősen érzékenyít. E két kináz együttes alkalmazásával nem lehet nagyobb hatást elérni, mint külön-külön, ami a MAP2 szerkezetében valamely kritikus átmenetre utal. Érdekes módon a MAP2 is visszahat a calpainra: ennek autolízisét elősegíti. Az autolízis abban áll, hogy a 80 kD-os katalitikus alegység önmérsztéssel 78-ra, majd 76 kD-ra csökken. A MAP2 ezt a folyamatot gyorsítja és ezzel mintegy "bekapcsolja" a calpaint, amely natív, nem autolizált állapotában inaktív proenzim: ha a MAP2 bontás sebességi állandóját a 76 kD forma százalékában ábrázoljuk az autolízis során, az egyenes 0-ba tart. Mivel az autolízis Ca igénye jóval magasabb, mint a későbbi szubsztrátbontásé, a calpain úgy működik, mint egy molekuláris kapcsoló, amely csak egy küszöbérték feletti Ca koncentrációnál kapcsol be, de aztán jóval alacsonyabb Ca-nál is aktív. Ez e jelenség emlékeztet arra, amit a Drosophila A-kinázánál tapasztaltunk, éppen a calpains hasítás után: az enzim egy darabig "emlékezett", hogy látott már magasabb aktivátor koncentrációt is.

A hosszútávú emléknym kialakulásának lehetnek olyan biokémiai összetevői is, amelyek a szinaptikus fehérje-szerkezetek rögzítése útján hatnak. Ilyen lehet a **transzsglutamináz** (TG) enzim, amely fehérjék Gln és Lys oldalláncái között kovalens kötést, egy izopeptidkötést képez, amit semmilyen proteáz nem tud elhasítani. A vérplazmában lévő TG a véralvadás 13. faktora, az idegsejtekben található szöveti TG funkciójára azonban csak feltevések vannak. Az emlős hosszútávú memória legjobb modelljének tekintett u.n. long-term potentiation-t (LTP) vizsgálva patkány hippocampusz szeletben, Fésüs Lászlóval (DOTE Biokémiai Intézet) és Czéh Gáborral (POTE Élettani Intézet) együttműködésben, azt találtuk, hogy az LTP rögzülése során ez az enzim igen fokozottan működik. Az LTP-t elfogadottan a posztzinaptikus Ca indukálja; többféle Ca-aktiválható enzimet hoztak eddig gyanúba, így a calpait is. Mi e tentatív listához a TG-t adtuk, amely szintén Ca-függő enzim. Szerepe az lehet, hogy a szinaptikus citoskeletont stabilizálja, lassítva a fehérjemegújulás emléknymkitörő hatását. További, in vivo kísérletekre van azonban szükség ahhoz, hogy a TG szerepét az LTP mechanizmusában kritikusan értékelhessük.

A kutató, ha memória-mechanizmusokat vizsgál, élete során előbb-utóbb eljut odáig, hogy az Alzheimer kórral (AH) foglalkozzon: vagy a máséval, vagy a sajátjával. Az AK a civilizált világ megnyomorító betegsége, amely hazánkban is súlyos problémákat okoz, és különösen okoz majd, ha várható élettartamunkkal (is) felzárkózunk Nyugat-Európához. Az AK-ban két jellegzetes patológiai elváltozás van: az amiloid plakkok és a neurofibrilláris gubanc, amely u.n. páros helikális fonalakból áll, amelyek fő alkotórésze egy mikrotubulus-asszociált fehérje, a **tau**. Az Alzheimeres gubancban a tau "túlfoszforilált" állapotban van, méghozzá olyan kinázok által, melyek prolinok melletti Ser v. Thr oldalláncot jelölnek. Az Alzheimeres túlfoszforiláltság azonban nem okvetlenül kináz túltengésből fakad, hanem eredhet a megfelelő protein foszfatáz csökkent működéséből. Feltettük hát a kérdést: melyik PP típus tudja az Alzheimeres foszforilációs mintázatot eltüntetni? Ismét társultunk a debreceni Orvosi Vegytani Intézet kutatóival, továbbá Jesus Avila és mt-val (Madrid), akiknek specifikus monoklonális ellenanyagaik vannak az Alzheimeres tau foszfo- és defoszfo-alakjaival szemben. Azt találtuk, hogy a 2A típusú PP kitüntetetten aktív e helyeken, amit a két ellenanyaggal kapott reciprok válasz mutat. Az Alzheimeres patológiában tehát ezen protein foszfatáz csökkent működésének szerepe lehet.

Zárszó

Mondanivalóm szerteágazó volt, két okból is. Az egyik objektív, a molekuláris memória-kutatás inherens nehézsége: a molekulától a magatartásig hosszú az út és kitaposatlan, sokféle megközelítést igényel, az egyes megfigyelések között nem állítható fel mindig az ok-okozat szigorú logikája, ami egy diszciplinán belül elvárható. A másik ok szubjektív, bennem rejlik. Ez pedig az a makacs eltökéltségem, hogy Magyarországon dolgozva ne csontosodjunk bele a lehetőségek Prokruszeszi agyába, hogy a fejlett világ kutatásával vívott egyenlőtlen harcunkban legalább meglepőket tudjunk kérdezni, mégha a válaszok gyümölcsét fejlett technikákkal nagyrészt ők aratják is le. Dehát a tudomány egyetemes és bár fontos, hogy miben van primátusunk, még fontosabb, hogy ott legyünk az eszmék születésénél és értsük, ami van. Mi, a munkatársaink, hallgatóink és megfelelő áttételekkel az ország.

Köszönetnyilvánítás

Számos munkatársamnak, kollégának tartozom köszönettel hozzájárulásaiért. Kiemelt köszönet jár titkármömnek Bíró Évának, a Magyar Biokémiai Egyesület ügyvezető titkárának, akinek áldozatos munkája nélkül sokrétű feladataimat aligha tudtam volna ellátni.

CURRICULUM VITAE FRIEDRICH PÉTER

- Születési hely és dátum: Budapest, 1936 június 15
- Családi állapot: nős (1969, Várady-Szabó Mária)
- Gyermekek: Balázs (1970), Ádám (1974)
- Lakcím: 1037 Budapest, Mátyáshegyi út 15/B.
T.: 1687-370
- Munkahelyi cím: MTA SzBK Enzimológiai Intézet
1113 Budapest, Karolina út 29.
T: 1665-856; Fax: 1665-465
- Iskolai képzés:
- 1950-54: Árpád Gimnázium, Budapest
- 1954-60: Budapesti Orvostudományi Egyetem
- 1960: "Summa-cum-laude" általános orvosi diploma
- Munkahely és beosztás:
- 1960-61: Miskolci Városi Kórház, központi gyakornok
- 1962-67: MTA Biokémiai Intézet tudományos segédmunkatárs majd tudományos munkatárs
- 1967-68: EMBO ösztöndíj (12 hónap)
Biochemistry Department, University of Oxford, U.K.
- 1969-82: MTA Szegedi Biológiai Központ
Enzimológiai Intézet, Budapest, tudományos főmunkatárs
- Közben:
- 1975 és 1976 UNESCO Konzultáns, Alexandriai Egyetem, Egyiptom (2 + 1 hónap)
- 1983-85: MTA SzBK Enzimológiai Intézet, tudományos tanácsadó
- 1986-89: igazgatóhelyettes
- 1990- igazgató
- Tudományos fokozat:
- 1967: Biol. tud. kandidátusa
Értekezés: "A gliceraldehyd-3-P-dehidrogenáz aktiv centrumainak vizsgálata"
- 1982: Biol. tud. doktora "Supramolecular Enzyme Organization: Quaternary Structure and Beyond" monográfia, Akadémiai Kiadó - Pergamon Press, 1982
- Nemzeti funkciók és kitüntetések:
- 1972-82: Előadó, TIT Szabadegyetem
- 1976-86: Speciál Kollégiumi előadó, JATE Biokémiai Tanszék, Szeged
- 1984: Címzetes egyetemi tanár, JATE, Szeged
- 1983: Akadémiai Díj
- 1986: Akadémiai Kiadó Nívódíja "Supramolecular Enzyme Organization" c. monográfiáért
- 1986-90:
és
- 1990- MTA Biokémiai Bizottság elnöke
- 1986-90: Tudományos Minősítő Bizottság Biológiai Tudományok II. Szakbizottság tagja

Önéletrajz - Friedrich (folyt. 1)

- 1991-92: Tudományos Minősítő Bizottság Biol. Tud. II. Szakbizottság titkára, majd elnöke
- 1979-86: Magyar Biokémiai Egyesület (MBKE) elnökségi tag, Nemzetközi Kapcsolatok Bizottságának elnöke
- 1986-90: MBKE alelnöke
- 1990: MBKE elnöke
- Nemzetközi tevékenység:
- 1974-: Editorial Advisory Board of Int. J. Biochem. tagja
- 1974: 9. FEBS Meeting, Budapest, 1974, Tudományos Program Bizottság titkára
- 1978-: Biochim. Biophys. Acta, szakmai bíráló
- 1987-88: Multienzymes, Nomenclature Committee of IUB tagja
- 1989-92: FEBS Publications Committee tagja
- 1990: 20. FEBS Meeting, Budapest, 1990, Tudományos Program Bizottság elnöke
- 1990-92: FEBS elnöke
- Felkért előadások:
- 1978: - Subunit arrangements in oligomeric enzymes. 12th FEBS Meeting, Dresden
- 1984: - Protein phosphorylation in dunce memory-mutant *Drosophila*. 5th Meeting of Eur. Soc. Neurochem., Budapest
- 1985: - Supramolecular enzyme organization and metabolic compartmentation. 16th FEBS Meeting, Moscow
- *Drosophila* mutants with memory deficit. 2nd Internat. Workshop on Phospho-proteins in Neuronal Function, Utrecht
- 1986: - An overview of supramolecular enzyme organization. The Biochemical Society Meeting, London
- Protein phosphorylation in heads and brains wild type and dunce memory-mutant *Drosophila*. 15th Aharon Katzir-Katchasky Conference on Molecular Neurobiology, Maidstone, U.K.
- Molecular models of associative learning in *Drosophila*. 1st European Meeting of *Drosophila* Neurogenetics, Simonwald, F.R.G.
- 1987: - Biochemical aspects of memory and memory-mutant *Drosophila*. "Modulation of Synaptic Transmission and Plasticity in Nervous Systems", NATO Advanced Research Workshop, Il Ciocco, Italy
- Microtubule-associated protein kinase in wild type and memory-mutant *Drosophila*. Joint Meeting of Italian CNR and Hungarian NKI on Biotechnology, Brescia, Italy
- 1988: - Molecular mechanisms of learning and memory. 1st Marmara Medical Days, Istanbul
- 1989: - On the microtubular adherence of protein kinases. Round Table, 12th Internat. Soc. Neurochem. Biennial Meeting, Algarve
- Microtubule-bound protein kinase A delocalized in dunce memory-mutant *Drosophila*. Research Workshop, Freiburg i. Br.
- 1990: - Protein modifications in learning and memory. 20th FEBS Meeting, Budapest
- Protein structure and neuronal plasticity. 3rd European Congress on Cell Biology, Firenze

Önéletrajz - Friedrich (folyt. 2)

- 1991:
- Covalent protein modification in memory. 15th Internat. Congress of Biochemistry, Jerusalem
 - MAP2 - a protein engineered to subserve neuronal plasticity Israeli-Hungarian Workshop, Rehovot
 - Pharmacological and genetic interference in protein phosphorylation leads to memory deficit in Drosophila. Workshop on Neuromodulation, Learning and Memory in Invertebrates. Freie Universitat Berlin, Germany
- 1992:
- Calcium-dependent proteolysis and isopeptide bond formation: calpains and transglutaminases. IUPAC-NOST International Symposium on Enzymes in Organic Synthesis, New-Delhi, India
 - Enzyme specificity in vivo: multiple forms and compartmentation. International Conference on Modern Enzymology: Problems and Trends, St Petersburg, Russia
 - The calpain system and its physiological functions. University of Siena Days, Siena, Italy

Főbb előadó körutak:

Szovjetunió (1972); Német Szövetségi Köztársaság (1974 és 1985); Nagy Britannia (1978); Amerikai Egyesült Államok (1980 és 1990); Japán (1991); India (1992); Spanyolország (1992)

**EasyJect™ Electroporator: A Compact Unit
for Accurate, Consistent Electroporation**

STRATAGENE

The new Stratagene EasyJect™ electroporator integrates a complete electroporation system into a single unit that delivers accurate, consistent results at the laboratory bench, without wasting valuable benchtop space. This system is comprised of an electroporation chamber, a single high-voltage capacitor, a remote keyboard, and three programmable RAM cards for creating, running and storing customized protocols. The EasyJect electroporator offers two voltage ranges and nine resistor settings to produce optimal pulse lengths that are ideal for use with all cell types. The high-voltage range is suitable for recalcitrant bacteria, the low-voltage range for plant and mammalian cells. The unique double-pulse mode is used to increase the life of electropores. All programming parameters can be input directly using the remote control keyboard on the benchtop. The compact main unit fits conveniently beneath the lab bench and rolls out for easy access.

GRÁF LÁSZLÓ: EGY CUKOR. EGY PEPTID. EGY FEHÉRJE...

Akadémiai székfoglaló előadásom filozófiájának és címének ihletője egyik diákkori kedvenc olvasmányom, Carson McCullers "Egy fa. Egy szikla. Egy felhő..." c. novellája volt (Mai Amerikai Elbeszélők, Európa Könyvkiadó, 1963). A néhányoldalas írás színhelye egy amerikai éjszakai kávézó, ahova ismeretlen öregember tér be egy korsó sörre. Beszédbe elegyedik a helybeli újságkihordó fiúval, akinek a szeretet tudományáról beszél:

"-Az emberek a rossz végén fognak a szerelemhez. A csúcsonl kezdik. Lehet csodálkozni rajta, hogy olyan nyomorult rosszul sül el? Tudod, hogy kellene az embereknek szeretni?"

Az öregember átnyúlt, és megmarkolta a fiú bőrkabátjának a gallérját. Gyengéden megrázta, zöld szeme komolyan nézett rá.

-Tudod, fiam, hogy kellene a szerelemnek kezdődnie?

A fiú összehúzódva, figyelmesen és csendben ült. Lassan megrázta a fejét. Az öregember közelebb hajolt, és suttogva mondta:

-Egy fa. Egy szikla. Egy felhő..."

Előadásomban, életpályám egy-egy mozzanatát érintve (Egy cukor. Egy peptid. Egy fehérje...), a kutatás örömeiről, a tudomány szeretetéről kívántam szólni. Merthogy manapság ebben van a legnagyobb hiány... Azt igyekeztem sugallni, hogy a tudomány szépsége a részletekben rejlik, melyek megismerése és szeretete nélkül aligha juthatunk el a csúcra, melyről Carson McCullers mesélt.

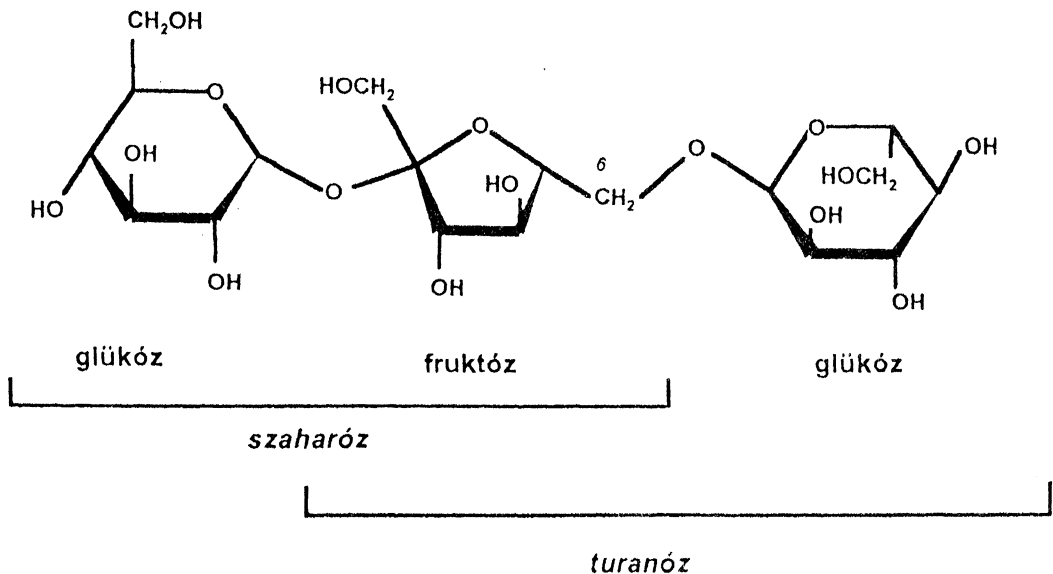
Egy cukor (1937-39).

A tudomány szeretetét Apámtól tanultam. Egy korai cukorkémiai munkáját felidézve (Pacsu, Wilson és Gráf, 1939, *J. Am. Chem. Soc.* 61, 2675) Édesapám fanatikus tudományos szeretete és haláláig alkotó szelleme előtt tisztelegtem. A 1. ábra mutatja a nyárfa és hársfa mézharasztjában előforduló triszacharid, a melezitóz 1926-ban proponált szerkezetét (Zemplén és Braun, 1926, *Ber.* 59, 2230), melyet az Eugene Pacsu professzor irányítása mellett dolgozó Gráf László (1937-38-ban a Királyi Magyar Tudományegyetem II. Kémiai Intézete tanársegédje) revideált (2. ábra). Ennyit a gyökerekről, s arról, hogy a 30-as évek végén hol tartott a magyar cukorkémia.

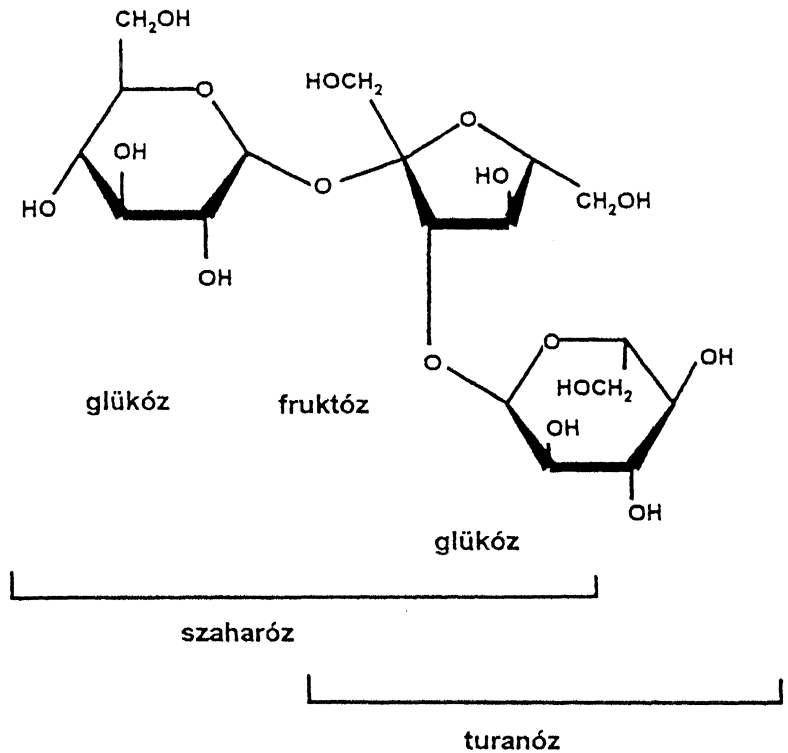
1. ábra

A MELEZITÓZ FELTÉTELEZETT SZERKEZETE

(Zemplén és Braun, 1926)



2. ábra **A MELEZITÓZ HELYES SZERKEZETE**
(Pacsu, Wilson és Graf, 1939)



Egy peptid (1968-72).

A 60-as évek végén a Gyógyszerkutató Intézetben behatóan foglalkoztunk az akkor még ismeretlen szerkezetű prolaktin (az emlő tejelválasztását serkentő polipeptid hormon) elektroforetikus heterogenitásának kérdésével. Klasszikus peptidanalitikai módszerek segítségével tisztáztuk, hogy a szarvasmarha prolaktin heterogenitását dezamidálódás okozza, s hogy ebben kitéüntetett szerepe van a 6-7 lánchelyzetű Asn-Gly dipeptidrészetnek (Gráf, Cseh, Nagy és Kurcz, 1970, *Acta Biochim. Biophys. Acad. Sci. Hung.*, 5, 299). Megfigyeltük továbbá, hogy az ugyancsak adenohipofízisből izolált, ezúttal sertés adrenokortikotrop hormon (ACTH) a szarvasmarha prolaktinnal megegyező sebességgel dezamidálódik. A jelenség összeegyeztethetetlen volt az ACTH 1956-ban publikált aminosavsorrendjével (Shepherd et. al., 1956, *J. Am. Chem. Soc.* 78, 5067), ezért úgy a sertés, mint az emberi ACTH szerkezetét felülvizsgáltuk. Megállapítottuk, hogy a korábban javasolt szekvenciáktól eltérően mindkét ACTH, a 25-26 pozícióban (csakúgy, mint a prolaktin a 6-7 lánchelyzetben) Asn-Gly dipeptidrészt tartalmaz (Gráf, Bajusz, Patthy, Barát, Cseh, 1971, *Acta Biochim. Biophys. Acad. Sci. Hung.* 6, 415; 3. ábra)

Az Asn-Gly szerkezet kiemelkedően nagy dezamidálási készségét, az irodalomban elsőként, azzal magyaráztuk, hogy az aszparagint a peptidláncban követő glicin sztérikusan és kémiaailag ideális partnere az aszparaginnak egy energetikailag kedvező gyűrűs imid szerkezet spontán kialakulásához. A hidroxil ion sztérikus gátlás nélkül férhet a Gly amidcsoportjához, melyről - ezt elektronikus tényezők is könnyítik - protont hasít le, és a nitrogén nukleofil támadást intéz az aszparagin béta-szene ellen (4. ábra). A gyűrűs imid, a reakció intermedierje, instabil képződmény. Lúg hatására kétféleképpen nyílik fel, részben az eredeti alfa-aszpartil kötés regenerálódása, nagyobb részben egy béta-aszpartil kötést tartalmazó termék keletkezése közben (4. ábra). Székfoglaló előadásom összeállításában tudatosult bennem, hogy az aszparaginilglicin kötés dezamidálódási és egy peptidkötés proteolitikus hasítási mechanizmusai közt kézenfekvő hasonlóság van (5. ábra). Az Asn-Gly peptidrészet esetében a szerin proteáz katalitikus szerinjének szerepét a glicin amidcsoportja, a protonakceptor hisztidin szerepét a hidroxil ion tölti be. Az Asn-Gly-nél a "katalitikus csoport" és a "szubsztrát" hasadó kötése ugyanazon peptidlánc szekvenciálisan szomszédos, térbelileg közeli elemei. A közelség és a peptidlánc flexibilitása együttesen feltételei a reakció lejátsszódásának.

3. ábra

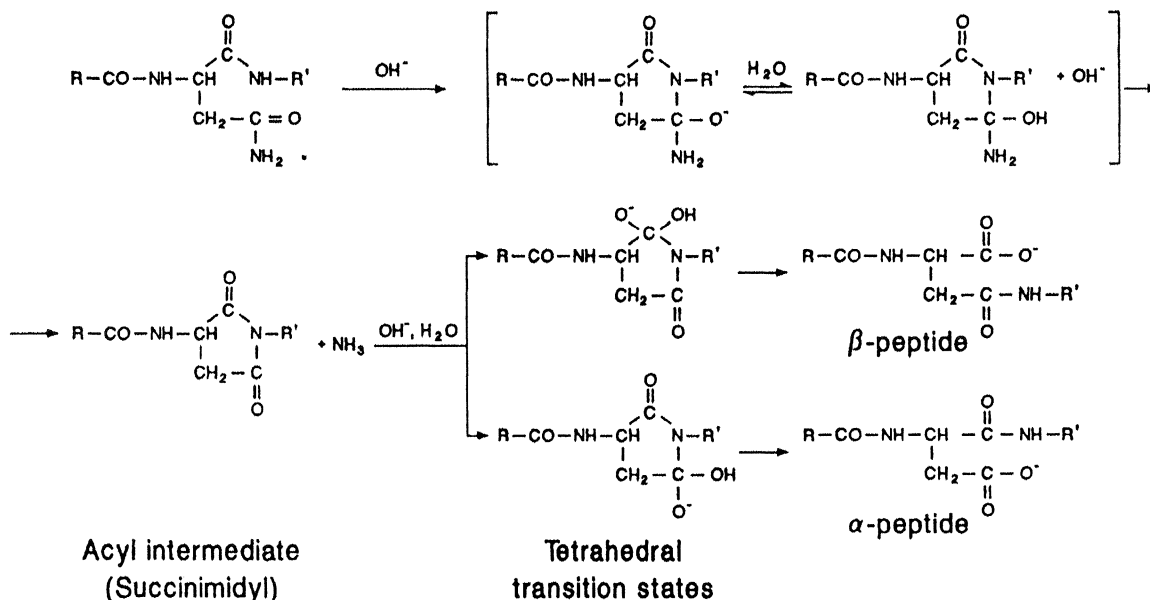
AMINO ACID SEQUENCES OF PORCINE AND HUMAN ADRENOCORTICOTROPIC HORMONES

1
Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val-Gly-Lys-
20
Lys-Arg-Arg-Pro-Val-Lys-Val-Tyr-

	25	30
Porcine (Shepherd et al., 1958)	-Pro-Asp-Gly-Ala-Glu-Asp-Gln-Leu-	
Porcine (Graf et al., 1971)	Asn	Glu
Human (Lee et al., 1966)	-Pro-Asp-Ala-Gly-Glu-Asp-Gln-Ser-	
Human (Graf et al., 1971, Riniker et al., 1972)	Asn-Gly-Ala	Glu

32
-Ala-Glu-Ala-Phe-Pro-Leu-Glu-Phe
39

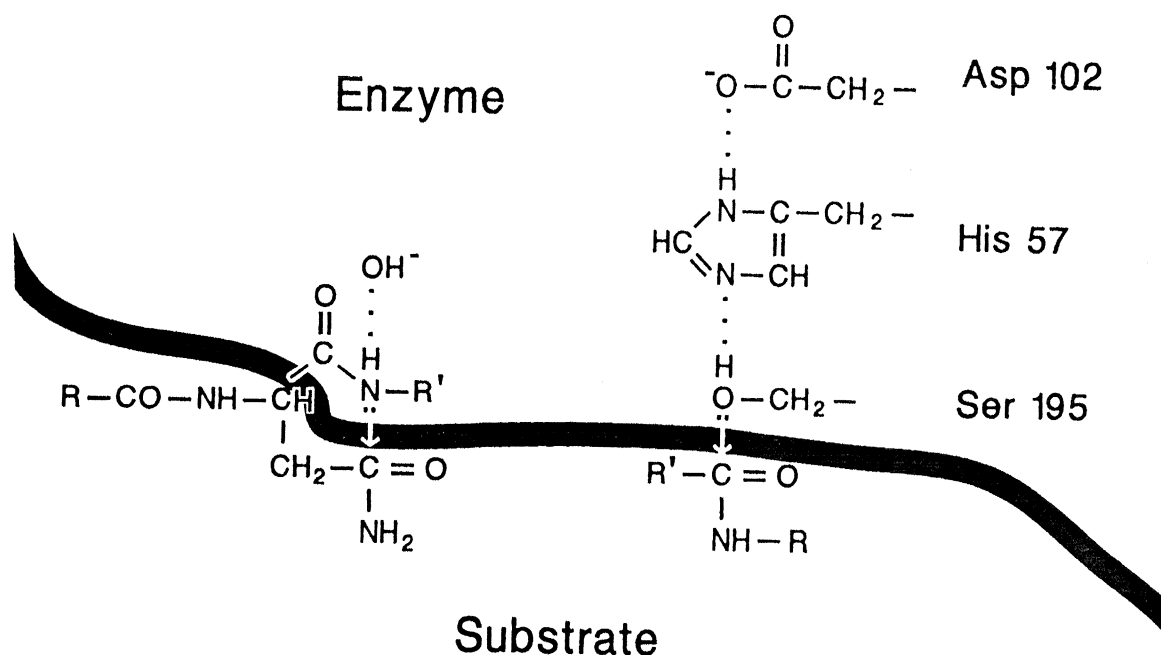
4. ábra



Egy fehérje (1986-)...

A valóságos enzim működésének alapja az enzimmolekula precízen felépített térszerkezete. Többfajta ábrázolásban is bemutattam a tripszin röntgendiffrakcióval meghatározott szerkezetét. A computer-szimulált térkitöltési modell kapcsán feltettem a kérdést, hogyan működhet ez a látszólag sziklaszilárd szerkezet, hogyan ismeri fel szubsztrátját, s hogyan hasítja azt? Az enzimológia és fehérjetudomány részleteiben és lényegében mindmáig megválaszolatlan kérdései ezek.

5. ábra

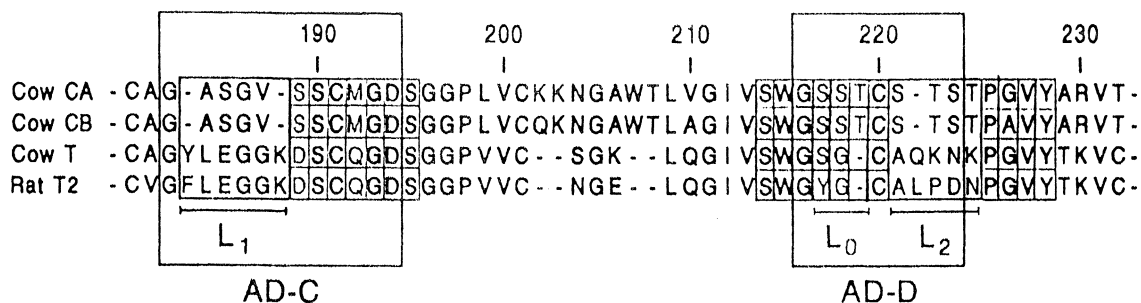


A tripszin a szerkezeti biokémia feltehetően legintenzívebben kutatott és legjobban ismert objektuma. Könyvtárnyi irodalom foglalkozik az enzim katalitikus apparátusát alkotó három aminosavnak, a 195-ös szerinnek, az 57-es lánchelyzetű hisztidinnek és az 102-es aszpartátnak a szerepével (5. ábra). A fehérje térszerkezete az, ami ezt a három, szekvenciálisan távoli aminosav-oldalláncot kapcsolatba hozza egymással. A kölcsönhatás a H-hidakon keresztül valósul meg. Ennek az irányított H-hidas rendszernek köszönhető a 195-ös szerin rendkívüli reaktivitása, az, hogy a szubsztrát kötődésekor a szerin alkoholos hidroxiljának H-je a hisztidin egyik imidazol N-jére helyeződik át, s az alkoholos oxigén nukleofil támadást intéz a szubsztrát megfelelően pozicionált hasadó kötése, ezen belül a karbonil szén ellen.

A szubsztrátspecifitás szerkezeti okainak tárgyalását olyan computergrafikai ábrákkal vezettem be, melyeken fedésbe hoztuk a tripszint, és az azzal közeli szerkezeti rokonságban álló kimotripszin katalitikus triádjait és a két peptidgerinc szubsztrátkötő zsebeket alkotó elemeit. Ezekre a molekularészekre vonatkozóan a térszerkezeti homológia szinte tökéletes. Összhangban ezzel, a hagyományos felfogás szerint a tripszin és kimotripszin markánsan eltérő szubsztrátspecifitását (a tripszin a töltéssel rendelkező bázikus, a kimotripszin a töltéssel nem rendelkező hidrofób aminosavak mentén hasítja a szubsztrát peptidláncát) az magyarázza, hogy a tripszin kötőzsebének alján elhelyezkedő negatív töltésű, 189-es helyzetű, aszpartátot a kimotripszinben egy neutrális szerin helyettesíti. A két kötőzseb közt további különbség mutatkozik a 192-es pozícióban (Gln-Met csere) és a zsebeket alkotó egyik lánccszakasz (L₀ hurok) méretében (6. ábra).

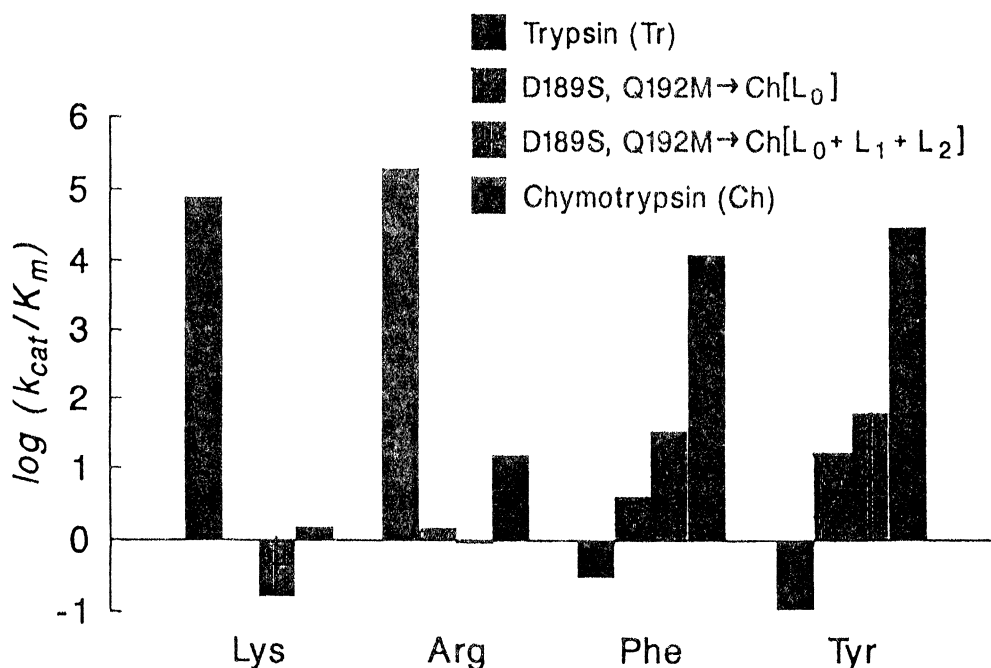
1986-ban, William Rutter professzorral (Hormone Research Institute, University of California, San Francisco) közösen írt pályázatunkban azt a célt tűztük ki célul, hogy a tripszint kódoló gén irányított mutagenézisével korrigáljuk ezeket a különbségeket. A 189-es aszparaginsavat szerinnel, a 192-es glutamint metioninnal helyettesítettük, és beépítettük a tripszin szerkezetébe (az L₀ hurokba) azt az extra aminosavat, melynek hiánya a két zseb geometriája közti szerény eltérést okozhatja (Gráf, Jancsó, Szilágyi, Hegyi, Pintér, Náray-Szabó, Hepp, Medzihradsky és Rutter, 1988, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85, 4961; Gráf, Boldogh, Szilágyi és Rutter, 1990, in: *Protein Structure-Function*, 49). Mivel ezek a próbálkozások, a várakozással ellentétben, nem vezettek a tripszin kimotripszinné történő átalakításához, pusztán intuitív alapon kiterjesztettük a mutagenézis kísérleteket két olyan peptidlánc hurokra (L₁ és L₂, 6. ábra), melyek ugyan nem szerves részei a kötőzsebeknek, ezekhez közeli, s velük szerkezeti kapcsolatban álló elemek (Hedstrom, Szilágyi és Rutter, 1992, *Science* 255, 1249).

6. ábra. Kimotripszin (C) és tripszin (T) szekvenciárészek összehasonlítása. A térhálóval jelölt három láncszakasz alkotja a proteázok szubsztrátkötő zsebeit, melyek része az L_0 hurok. Az L_1 és L_2 láncchurkok a szubsztrátkötő zsebet határolják, az AD-C és AD-D az aktivációs domén két eleme.



A 7. ábra hat év kemény munkájának adatszeű összefoglalása.

7. ábra. A tripszin, két tripszin mutáns és a kimotripszin katalitikus aktivitása ($\log k_{cat}/K_m$) Suc-Ala-Ala-Pro-X-AMC ($X=Lys, Arg, Phe, Tyr$) szubsztráton mérve.



A lényegi eredmény az, hogy a tripszin szubsztrátkötő zsebének kimotripszinszerű zsebbé történő átalakítása szükséges, de nem elégséges a specificitás megváltoztatásához. A zsebeken kívüli két elem, az L_1 és L_2 hurkok átszabása ugyan jelentősen járul hozzá a kimotripszinszerű specificitás kialakulásához, az így kapott tripszin mutáns aktivitása azonban még nagyságrendekkel elmarad a vad típusú, natív kimotripsziné mögött (7. ábra).

Az izgalmas kérdés ezen a ponton az, hogy a katalitikus apparátuson és szubsztrátkötő zseben kívüli szerkezeti motívumok, ha ezek hozzájárulása nem tükröződik a katalízisben ténylegesen résztvevő elemek kristályszerkezetében (amerikai kutatók közlés alatt lévő krisztallográfiai munkái erre mutatnak), akkor ezek a szerkezeti motívumok miképpen befolyásolják a szubsztrátspecifikus katalízist? Véleményem szerint ez a kérdés nem vizsgálható tovább az enzimszerkezet statikus szemlélete alapján. A tripszin és kimotripszin eltérő szubsztrátspecifitása eredményeink fényében csak annak feltételezésével értelmezhető, hogy az egyes enzimek a specifikus szubsztrátokkal való interakció és katalízis során specifikusan eltérő konformációváltáson mennek keresztül. Ezt a differenciális konformációváltást nem maga a szubsztrátkötő zseb, hanem az azt magában foglaló kiterjedtebb molekulárisz mediálja (Gráf, 1992, *Faraday Discuss. Chem. Soc.* 93, 135). Ez a domén, hipotézisem szerint az u.n. aktivációs domén (Huber és Bode, 1978, *Acc. Chem. Res.* 11, 14), amely az L_0 , L_1 és L_2 lánchurkokon kívül további, az előbbiekkal kommunikáló szerkezeti elemekből áll (6. ábra). A tripszin és kimotripszin aktivációs doménjei autonóm "folding" egységek, melyekben mintegy beagyazódva helyezkednek el a kötőzsebek. Ezek éppenséggel lehetnek közel azonosak is; az igazi különbség feltehetően a kötőzsebekkel H-hidas és más kölcsönhatásban álló domének eltérő flexibilitásában rejlik. Utalhatok ismét az aszparaginilglicin dezamidálódási mechanizmusára (5. ábra), mely befagyasztott szerkezetben nem játszódhat le. Ez a tripszin és kimotripszin esetében sem lehet másképp.

Végül köszönetet mondtam mestereimnek, munkatársaimnak és barátaimnak, akik meghatározták pályám alakulását, s akik munkával, tanáccsal, hittel és megértéssel álltak mellettem jó és rossz időszakokban: *Bajusz Sándor, Barabás Éva, Bíró Endre, Bruckner Győző, Cseh György, Énekes Vilmosné, Egervári Márta, Choh Hao Li, Patthy András, William Rutter, Sajgó Mihály, Závódszky Péter.*

Előadásomat Carson McCullers novellájának befejező részével zártam (az öregemeber, miután elmondta történetét arról, hogy hogyan kellene egyszerű dolgokat szeretni, elhagyta a kávézót):

"A fiú hosszú ideig nem szólt. Aztán anélkül, hogy Leóra nézett volna, megkérdezte:

-Részeg volt?

-Nem - mondta Leó kurtán.

A fiú felemelte hangját.

-Hát akkor kokainista?

-Nem.

A fiú felnézett Leóra, lapos kis arca kétségbeesett volt, hangja sürgető és éles.

-Bolond volt?

Az újságosgyerek hangja egyszerre kétkedve lehalkult.

- Leó! Vagy nem?

De Leó nem akart felelni neki. Leó tizennégy éve vezetett egy éjjeli kávézót, és szakértőnek tartotta magát elmezavarokban. Ott voltak a városbeliek és az átutazók is, akik betódultak az éjszakából. Ismerte mindnek a rögeszméjét. De nem akarta kielégíteni a várakozó gyerek kíváncsiságát. Szigorú arcot vágott és hallgatott.

A fiú lehúzta hát sapkája fülvédőjét, s amikor megfordult, hogy elmenjen, egyetlen megjegyzést mert tenni, amit nem lehetett kinevetni és kigúnyolni:

-Az biztos, hogy sok útat bejárt."

Tudományos életrajz

1965-ben szereztem vegyész diplomát az Eötvös Loránd Tudományegyetemen (ELTE). 1986-ig a Gyógyszerkutató Intézet biokémiai osztályának munkatársa, majd vezetője voltam. 1986-tól az ELTE Biokémiai Tanszékének tanszékvezető professzora vagyok. 1972-88 között ösztöndíjas kutatóként, majd vendégprofesszorként számos alkalommal dolgoztam az Egyesült Államok különböző intézeteiben: Hormone Research Institute, University of California, San Francisco; Center for Neurochemistry, New York; National Institute of Health, Bethesda.

Tudományos munkásságom 1965-76 között az adenohipofízis peptidhormonjainak izolálására, szerkezetfelderítésére és biológiai funkciójának tisztázására irányult. Munkatársaimmal elsőként izoláltuk a sertés és emberi lipotropinokat, és meghatároztuk ezek pontos aminosavsorrendjét (Gráf és Cseh, 1968, *Acta Biochim. Biophys. Acad. Sci. Hung.* **3** 175; Gráf és mtsai, 1971, *Biochim. Biophys. Acta* **229** 276 [*Ezekre a közleményekre 1993-mal bezárólag 128 idegen hivatkozás történt*]. Ugyanebben az időszakban tisztáztuk a prolaktin és adrenokortikotrop hormon (ACTH) dezamidálódásának kémiai mechanizmusát, továbbá revideáltuk a sertés és emberi ACTH korábban publikált aminosavszekvenciáit (Gráf és mtsai, 1971, *Acta Biochim. Biophys. Acad. Sci. Hung.* **6** 415) [*79 hivatkozás*].

1976-84 között, a lipotropin téma természetes folytatásaként, érdeklődésem középpontjába az endogén opioid peptidek kerültek. Munkacsoportom két külföldi laboratóriumtól függetlenül, és azokkal egyidőben izolálta és jellemezte a sertés beta-lipotropin 61-91 aminosavaiból álló, analgetikus hatású polipeptidet, a beta-endorfint (Gráf és mtsai, 1976, *Acta Biochim. Biophys. Acad. Sci. Hung.*, **11** 121; Gráf és mtsai, 1976, *Nature* **263** 240) [*228 hivatkozás*]. Munkatársaimmal tanulmányoztuk a beta-endorfin analgetikus aktivitásáért felelős elsődleges és másodlagos szerkezeti tényezőket (Gráf és mtsai, 1977, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **297** 63; Hollósi és mtsai, 1977, *FEBS Lett.* **74** 189) [*77 hivatkozás*], és jelentős eredményeket értünk el a polipeptid bioszintézisében, valamint metabolizmusában szerepet játszó peptidázok kutatása terén (Kenessey és mtsai, 1979, *Life Sci.* **25** 473; Barát és mtsai, 1979, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **76** 6120; Gráf és mtsai, 1979, *Arch. Biochem. Biophys.* **193** 101) [*95 hivatkozás*].

1984-86-ban W.J. Rutter professzor laboratóriumában (University of California, San Francisco) ismerkedtem meg a géntechnológiai módszerekkel. Részt vettem az emberi inzulin receptorát kódoló gén klónozásában és szerkezetfelderítésében (Ebina és mtsai, 1985, *Cell* **40** 747) [*749*

hivatkozás], és bekapcsolódtam a tripszin szubsztrátspecifitásának a gén irányított mutagenézisével történő vizsgálatába.

Az ELTE Biokémiai Tanszék vezető professzorává való kinevezésem és Amerikából történő hazatérésem után tanszékemen a géntechnológiai kutatások technikai és személyi feltételeinek megteremtésén fáradoztam. A tanszék fő kutatási profilja ma már a "protein engineering" munka, mely nagyrészt a tripszin és kimotripszin működésmechanizmusának jobb megértését célozza. Ennek a kutatásnak a legfontosabb konklúziója az, hogy a szerin proteázok szubsztrátkötő zsebébenél kiterjedtebb szerkezeti egység, feltehetően az enzimek u.n. aktivációs doménje felelős a katalízis szubsztrátspecifitásáért (Gráf és mtsai, 1987, *Biochemistry* **26** 2616; Gráf és mtsai, 1988, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **85** 4961; Gráf, 1992, *Faraday Discuss.* **93**, 135) [*69 hivatkozás*]. Ezeket az eredményeket számos új biokémia tankönyv citálja.

129 tudományos közleményemet - közülük hét külföldi felkérésre írt review - több, mint háromezer-ötszázán idézték a szakirodalomban. 1976-93 közt 18 külföldi felkérést fogadtam el nemzetközi konferenciákon és szimpóziumokon való előadás tartására. Ezek közül feltehetően az a plenáris előadás volt a legjelentősebb, melyet az American Protein Society 5. Szimpóziumán (1991, Baltimore) tartottam, s mely jelenlegi munkacsoportomnak a szerin proteáz témában addig elért eredményeit összegezte.

1986-ban kapcsolódtam be az ELTE Biokémiai Tanszékének oktató munkájába. Tanszékemen az oktató és kutató munka összehangolására törekszem. 1992-ben és 1993-ban a "Molekuláris biológia: a fehérjék világa", ill. "Budapest-Gödöllő-Göd háromszög: kísérlet a modern molekuláris biológiai és immunológiai oktatás hazai központjának megteremtésére" címmel új graduális és posztgraduális képzési programot terjesztettem elő, melyeknek megvalósításához tanszékemmel és más közreműködő intézményekkel elnyertük a Felzárkózás az Európai Felsőoktatáshoz Alap támogatását. 1993-tól az ELTE "Szerkezeti biokémia" című doktori programját vezetem.

A Magyar Biokémiai Egyesület Elnökségének, az International Union of Biochemistry magyar delegációjának, az American Protein Society-nak és a Kitasato Medical Society-nak (Japán) vagyok tagja. 1979-ben Akadémiai Díj-jal tüntettek ki. 1993-ban a Magyar Tudományos Akadémia levelező tagjává választott. 1980-83 között a PEPTIDES, 1980 óta a NEUROPEPTIDES nemzetközi szakfolyóiratok szerkesztőbizottságainak voltam, ill. vagyok tagja.

Budapest, 1994 május 15.-én

KÉT KATIONTRANSPORTÁLÓ MEMBRÁNFÉHÉRJE: a Ca^{2+} -ATPáz és a Na^+, K^+ -ATPáz SZUBMOLEKULÁRIS SZERKEZETE

Varga Sándor és *Szabolcs Márton

Verzár F. Nemzetközi Kísérletes Gerontológiai Kutató Csoport és

*Központi Kutató Laboratórium, DOTE, 4012 Debrecen

A P-típusú kationtranszportáló ATPázok egy vagy több alegységből álló integráns membránfehérjék, amelyek az ionok membránon keresztül történő "szállításához" szükséges energiát az ATP hidrolíziséből nyerik, s a reakció-ciklus során egy foszforilált enzim-intermediert képeznek (innen ered a P-típus elnevezés) [1]. E csoportba tartoznak az eukarióta sejtek plazma-membránjának (Na^+, K^+), Ca^{2+} - és H^+ -transzportáló, ill. a szarkoplazmás és endoplazmás retikulum Ca^{2+} -ATPázai, valamint az *E. Coli* és *Streptococcus faecalis* K^+ -transzportáló enzimjei.

A csoport két legrészletesebben tanulmányozott tagja a vázizom szarkoplazmás retikulum (SR) Ca^{2+} -ATPáz és a főként emlős veséből származó plazmamembrán Na^+, K^+ -ATPáz. Ez az összefoglaló csak e két enzim szubmolekuláris szerkezetének vizsgálata során, főként elektronmikroszkópos (EM) módszerekkel kapott legújabb eredményeket tárgyalja. Ennek egyik oka, hogy az összefoglalás egyben magyar kutatók e területen elért és nemzetközileg elismert kutatási eredményeinek bemutatása is.

A két enzim ATP-függő iontranszportjának általános kinetikai leírása -- a terület ismert kutatói szerint -- mára közel teljesnek tekinthető [2-5, 6-9]; további előrelépés a transzport részfolyamatainak megismerésében csak a pumpa-fehérjék térbeli (3-dimenziós) szerkezete atomi feloldású térképeinek ismeretében várható [10,11].

A két enzim izoenzimjei aminosav sorrendjének meghatározása [12-14, 15-17], valamint a másodlagos és harmadlagos szerkezetekre vonatkozó adatok [18] jelentős lépést képviselnek ebben az irányban. A harmadlagos szerkezetekre vonatkozó hipotetikus modellek [10,13], és a közöttük mutatózó nagyfokú hasonlóságra alapozott "egységesített kation-pumpa modell" [20] ma már 3 fő szerkezeti egységet különböztet meg (ld. [12] 4.ábráját):

1. A citoplazmatikus térbe kiemelkedő feji rész, amely a transzport-ciklus kitüntetett részfolyamatai molekulán belüli helyének megfelelő nukleotid-kötő és foszforilációs tartományt, ill. az energia-áttevődésben szerepet játszó (transzdukciós) tartományt foglalja magába [10,12,13,20]. A három tartomány főleg egymást váltó α -helixekből és β -lemezekből épül fel [18,19,20]. A ciklus során bekövetkező (és sok módszerrel igazolt) konformációs változásban szerepet játszó "forgási domén" szintén e szerkezeti egység fontos része. A P-típusú ATPázok szekvenciáinak összehasonlításakor ezek a domének mutatják a legnagyobb fokú azonosságot (45-58 %, [20]).
2. Valószínűleg mindkét fehérjénél egy pentahelikális "nyaki" rész köti össze a (három funkcionális egységet magába foglaló) feji részt a membránon belüli fehérje tömeggel [10,12,13,20]. Ca^{2+} -ATPáznál ezen a nyaki részen helyezkednek el (a lipid kettősréteg közelében, vagy abba merülve) a nagy affinitású Ca^{2+} -kötőhelyek [12,20]. A (Na^+, K^+)-ATPáznál ezeket az ionkötő helyeket még nem sikerült egyértelműen lokalizálni [10,21].
3. A membránt teljesen áthidaló helixek tartománya, amelyek az ionok membránon való átjutásához szükséges, és (valószínűleg) a membránon átvezető csatornákat alkotják, s az egész molekulát lehorgonyozzák a lipid kettősrétegben [13,20,22,23]. A transzmembrán domének száma Ca^{2+} -ATPáznál 10 [12,13,22], míg (Na^+, K^+)-ATPáznál ez a szám bizonytalan: 8+1 [10], 7+1 [24], ill. 8-10 [21].

Régen ismert, jelentős szerkezeti különbség a két enzim között, hogy míg a Ca^{2+} -ATPáz egyetlen, 1001 aminosavból felépülő, 109 kDa molekulatömegű polipeptidláncból áll, addig a (Na^+, K^+)-ATPáz egy 112 kDa tömegű α -alegységből és egy 58 kDa tömegű glikoprotein (fehérje tömege: 35 kDa) β -alegységből épül fel, melynek a transzport folyamatban (eddig) nincs ismert szerepe [21,22].

A hidrofobicitási vizsgálatok a α -alegységnél egyetlen transzmembrán tartományt igazoltak [10,21,24]; s az N-terminális részt a membrán citoplazmatikus, míg a C-terminális részt az extracelluláris oldalra helyezték.

Míg a $(\text{Na}^+, \text{K}^+)$ -, (H^+, K^+) -, Ca^{2+} - és K^+ -pumpák katalitikus alegységei teljes szekvenciájára vonatkozó azonosságok csak mérsékeltnek mondhatók (17-24 % [10], ill. 25-30 % [20], kivéve a (H^+, K^+) - és $(\text{Na}^+, \text{K}^+)$ -ATPázok közötti 63 %-ot [10,20]); figyelemre méltó az összes ATPázok harmadlagos szerkezetében mutatkozó nagyfokú hasonlóság [20], amely elsősorban az ATP-kötő és a foszforilációs domének transzmembrán szegmensekhez viszonyított hasonló térbeli elhelyezkedésében nyilvánul meg [10,20].

A membránhoz viszonyított tömegeloszlás szempontjából mindkét fehérje nagyfokú aszimmetriát mutat: Ca^{2+} -ATPáznál a citoplazmatikus térbe emelkedő feji rész a teljes tömeg 53% [4] - 67% -át [25] teszi ki, míg a $(\text{Na}^+, \text{K}^+)$ -ATPáznál ez a feji rész az $\alpha\beta$ -protomer tömegének 58%-át [10] képviseli. A transzmembrán szegmensek által képviselt tömeg -- figyelembe véve az extracellulárisan elhelyezkedő tömeget (+ β -alegységet) is-- $(\text{Na}^+, \text{K}^+)$ -ATPáznál egy $\alpha\beta$ -protomer teljes tömegének csak 27%-át [10] teszi ki. Hasonló érték (23-33%) adódott a Ca^{2+} -ATPáznál is [4,25].

A szerkezetre vonatkozó fenti kép megszületésében ill. kialakításában jelentős szerepet játszottak a pumpa-fehérjék natív membránban indukált 2-dimenziós kristályairól elektronmikroszkópos (TEM, diffrakció) módszerekkel nyert adatok, és a kristályok EM-képeinek számítógépes analizisével nyert (a molekulák térbeli szerkezetére vonatkozó) további információk.

A $(\text{Na}^+, \text{K}^+)$ -ATPáz 2-dimenziós kristályosítását az Aarhus-i egyetem kutatói (professzor J.C.Skou és tanítványai) közölték elsőként 1981-ben [26]. Ezt követően számos más, $(\text{Na}^+, \text{K}^+)$ -ATPázzal foglalkozó laboratóriumban is megindult az enzim szerkezetének EM-vizsgálata [27-32].

Megfelelő közegben, különböző ligandok (vanadát vagy foszfát és magnézium) jelenlétében, a $(\text{Na}^+, \text{K}^+)$ -ATPáz molekulák monomer [26,27,30,42], vagy dimer [27,29,30,31, 42] láncokból álló sík-kristályokat képeznek az eredeti lipid kettősrétegen belüli újrendeződés révén [42]. A p1 szimmetria csoportba tartozó monomer kristályok egységcellái egyetlen $\alpha\beta$ -protomer egységet tartalmaznak, míg a p21 szimmetria-csoportba sorolható dimer kristályok mindkét típusánál (I. és II.típus) az egységcellák két-két $\alpha\beta$ -protomert tartalmaznak, különböző egységcella adatok mellett. A monomer kristályok (sok szerző által mért) egységcella adatai: $a=53-70 \text{ \AA}$, $b=51-59 \text{ \AA}$, $\varphi = 105-120^\circ$; míg a kétféle dimer kristályra: $a=120-166 \text{ \AA}$, $b= 44-56 \text{ \AA}$, $\varphi = 91-108^\circ$ ill. $a= 118-126 \text{ \AA}$, $b= 66-76 \text{ \AA}$, $\varphi = 97-108^\circ$ adatokat mértek. A kristályok vetületi képeinek számítógépes analizisével kapott, a fehérje-molekulák konturját ábrázoló molekulatérképek a dimer kristályokban már a molekulák különböző térbeli állásából adódó különbségeket is meg tudták mutatni [42]. A közelmúltban jelent meg Skriver és mtsai. [34] közleménye, amelyben egy ATP-analóggal (kobalt-tetrammine-ATP) indukált p4 tércsoportú, tetragonális szerkezetű 2-dimenziós kristályról számolnak be [29,34]. E kristály egységcellán belüli szerkezeti alegységét egymással kapcsolatban álló kettős dimerek képezik [$2(\alpha\beta)_2$], amelyek az $\alpha\beta$ -protomerek --membránon belüli-- oligomerizációs szerveződésének egy új típusát képviselik [34].

Az SR- Ca^{2+} -ATPáz különböző ligandokkal SR-membránban történő 2-dimenziós kristályosításáról először magyar kutató, Dux és Martonosi [35-38] számolt be 1983-ban. Ebben az év-ben jelent meg Castellani és Hardwicke közleménye is a kagyló izom SR-ben spontán képződő 2-dimenziós kristályokról [39].

A Ca^{2+} -ATPáz Ca^{2+} vagy lantanidák jelenlétében az E- Ca^{2+} vagy E- La^{3+} konformációban (korábbi nevén E1) [40], míg Ca^{2+} -mentes közegben vanadát vagy foszfát hozzáadásával az E-V ill. E- P_i konformációban (korábban E2) képez kristályokat [35-38]. Az előbbieket egységcellái p1-es tércsoportú monomerekből, míg az utóbbiak p2-es tércsoportú dimer egységekből épülnek fel. A Ca^{2+} -ATPáz monomer típusú (kalciummal vagy lantanidákkal indukált) kristályainak egységcella adatai: $a= 62-72 \text{ \AA}$, $b= 50-55 \text{ \AA}$, $\varphi = 103-114^\circ$; míg a (vanadáttal indukált) dimer kristályoké: $a= 66 \text{ \AA}$, $b= 114 \text{ \AA}$, $\varphi = 78^\circ$ [25].

A számítógéppel generált vetületi képek az ATPáz molekulák térbeli eloszlásának alapvető különbségeit mutatják a két kristályformánál [25]. Ugyanakkor az egyedi ATPáz molekulák citoplazmatikus részének körtére emlékeztető kontúr-képe (kb. 25 Å feloldás mellett) mindkét kristálytípusnál hasonló [4,25,33] (lsd. [25] 12.A.B. ábráit).

A kristályok negatív festéssel készült preparátumainál a fehérje molekulák lipid kettősrétegbe merülő részei és az azok között kialakuló (a kristályt stabilizáló) különféle összeköttetések a felszint lefedő festékréteg miatt nem láthatók [25]. A kristályok gyorsfagyasztással készült "nedvesen fagyasztott" mintáin azonban már ezek a lipiddel fedett tartományok is láthatóvá tehetők [25]. Ezzel a technikával preparált E-V típusú Ca^{2+} -ATPáz kristályok denzitás-térképein az ATPáz molekulák közötti kapcsolatok 3 jól látható szerkezeti elemét lehet azonosítani (lsd. [33] 5.ábráját):

1. A dimer szerkezeti egységet egy masszív fehérje-híd stabilizálja [33], amely a két ATPáz-molekula citoplazmatikus feji részét köti össze egy antiparallel dimerré. Mikromoláris koncentrációjú Ca^{2+} ezt a hidat megszünteti, ami az ATPáz molekulák újrendeződését okozza: egy p1 típusú Ca^{2+} -mal stabilizált kristályformát hozva létre [33].

2. A dimer láncokban egymáshoz közel fekvő, parallel állású ATPáz molekulák közötti fej-farok típusú összeköttetések, amelyek az ATPáz dimereket egy hosszabb dimer-lánccá kapcsolják össze.

3. Az egymás mellett futó dimer-láncok ATPázai közötti, a lipid kettősrétegben elhelyezkedő összekötő-nyúlványok, amelyek a kristályrácsot stabilizálják [33]. Enyhe detergenses kezelést követően ezek az E-V típusú kristályok szétesnek [37], ami jól magyarázható azzal, hogy a detergenses kezelés hatására ezek a kristályrácsot stabilizáló összeköttetések megszűnnek.

A dimereket alkotó molekulák membránon belüli részei a luminális oldal felé haladva egyre inkább eltávolodnak egymástól (lsd. [33] 6.ábráját), ami azt sugallja, hogy az ioncsatornák nem a dimert formáló két ATPáz molekula között helyezkednek el. A képek és az erre vonatkozó egyéb adatok alapján sokkal valószínűbb, hogy az ioncsatornát az egyedi ATPáz molekulák transzmembrán szegmensei alkotják [41].

A 2-d membránkristályok analizálásánál és az ezen alapuló 3-dimenziós képrekonstrukciónál, a minták és az alkalmazott technikák sajátosságaiból adódóan csak 20-25 Å maximális feloldóképesség érhető el. További akadályozó tényező ezen kristályok adatgyűjtésre alkalmas felületének erősen korlátozott volta [42].

A fenti okok miatt jelentős, az atomi feloldású szerkezet analízist megalapozó munkának tekinthetjük Dux és mtsai. 1987-ben megjelent közleményét [43,44], melyben elsőként számolnak be a Ca^{2+} -ATPáz detergenssel szolubilizált rendszerben növesztett 3-dimenziós (I.típusú) mikrokristályairól. Ugyancsak a Martonosi munkacsoport közölte elsőként az új kristályok egységcella adatait és a molekuláris elrendeződés első modelljét, 1988-ban [45].

A "biológiai molekulák" 3-dimenziós kristályainak két típusát különböztetjük meg [46,47]. Az I. típusú kristályok 2-dimenziós sík kristálylapok spontán asszociációjával jönnek létre. A kristályok szerveződését irányító, meghatározó jellegű erő hiányában a 2-D kristályok harmadik dimenzióban mutatott rendje változó [47], és sok esetben rácshibákat tartalmaz. A II. típusú kristályok -- a vízőldékony fehérjék kristályaihoz hasonlóan -- tökéletes molekuláris elrendeződést mutatnak [47,48]. Az ilyen tökéletes rendezettségű és alkalmas méretű (mm nagyságrendű) kristályok Rtg- és neutron-diffrakciós ill. elektronmikroszkópos vizsgálatait már atomi (2-3 Å-ös) méretű szerkezeti elemeket is feltártak [47,48].

A vázizom SR-Ca^{2+} -ATPáz detergenssel oldott molekulái megfelelő közegben I.típusú 3-dimenziós kristályokba rendeződnek [43,44]. Az egyedi kristálylapok a kevert lipid/detergens kettősrétegbe mindkét oldalról szimmetrikusan belemélyedő ATPáz molekulák laterális asszociációja révén alakulnak ki [43]. E szerveződés "irányítója" a detergens/lipid gyűrűvel körülvevett fehérje molekulák közötti hidrofób kölcsönhatások. A harmadik dimenzióbeli rendeződést (valószínűleg) az -- egymáshoz közeli kristálylapokban elhelyezkedő -- ATPáz-molekulák membránból kiemelkedő feji részei között fellépő hidrofíli kölcsönhatások irányítják [45,49,50].

Az első leírásban [43] bemutatott kristályok kis méretüknél és rendezetlenségüknél fogva még csak kb. 20-25 Å feloldású szerkezeti analízist tettek lehetővé. A kapott egységcella adatok: $a=164.4$ Å, $b=55.5$ Å, $\beta=90^\circ$ voltak [45]. A 9200 Å² egységcella méret elég nagy ahhoz, hogy a (C12 sík-csoportnál megkövetelt) 4 ATPáz molekula számára egy sűrű (de mégis elfogadható) elrendezést adjon (ld. [45] 7. és 8. ábráit). A kristályosítási feltételek módosításával nyert nagyobb méretű és jóval rendezettebb kristályok már 8 Å feloldású elektron-diffrakciót eredményeztek, változatlan denzitás-térképek mellett [51]. Még teljesebb kristálytani leírást adtak Stokes és Green [49,50], akik elektron- és Rtg-diffrakciós analízissel már 4.1 Å-ös fel-oldást értek el, és a kombinált Fourier amplitudó (diffrakció) és fázis (EM-képek) adatokból egy 151 x 51 x 158 Å-ös egységcella méretet határoztak meg a C2-es, 3-dimenziós tércsoportú kristályra, $\beta = 90^\circ$ értékkel. Hidratált, festetlen kristályok Rtg-diffrakciós analízise kicsit különböző, 166 x 58 x 164 Å-ös egységcella méreteket eredményezett [49]. A két fő vetület képeinek számítógépes átlagolásával készített (2-dimenziós denzitástérképeken alapuló) molekuláris elrendeződés új, finomított modelljét is bemutatták. Ebben a molekulák citoplazmatikus feji része és a transzmembrán helixek tartománya egymáshoz viszonyított térbeli elhelyezkedésére is javaslatot tettek. Ez utóbbi szerkezeti elrendeződésre vonatkozó elképzelést megerősíteni látszik Toyoshima és mtsai. 1993-ban megjelent közleménye [41]. Vanadátal indukált két-dimenziós Ca²⁺-ATPáz kristályok "nedvesen-fagyasztott" mintáin végzett (14 Å feloldású) analízisük az ATPáz molekulák membránon belüli részének -- a 10 transzmembrán helix -- térbeli elrendeződésére, és ezeknek a citoplazmatikus résszel való kapcsolódására ad eddig nem ismert adatokat [41].

A (Na⁺,K⁺)-ATPáz molekuláris szerkezetének számos laboratóriumban folyó kiterjedt vizsgálata ellenére hosszú ideig váratott magára e fehérje 3-dimenziós kristályosításáról szóló beszámoló. Pedig a 2-dimenziós kristályok analízisének tapasztalt, 20-25 Å-re korlátozódó feloldóképességi határ már az analízisek korai szakaszában megmutatkozott [26-32].

A (Na⁺,K⁺)-ATPáz molekuláris szerkezete atomi feloldású analízisének alapjául szolgáló 3-dimenziós kristályok előállítására magyar szerzők hazai munkásságának eredménye [52]. Noha a kezdetben kisméretű (1-2 μm) és sok lemezből álló (kb. 20-30) kristályok nagyfeloldású analízis céljaira még nem voltak alkalmasak, az új kristályok EM-os képeinek analízise a Ca²⁺-ATPáz 3-dimenziós kristályaihoz teljesen hasonló [45,51] kristályszerkeződést és szerkezetet mutattak [52,53]. A kristályosítási feltételek javításával sikerült mind a kristályok gyakoriságát, mind pedig azok méretét jelentősen (4-5 μm-re) növelni [53], míg az egymáshoz tapadó kristálylapok számát jelentősen csökkenteni (3-8 lap/kristály). Az így kapott kristályok előzetes kristálytani analízise, egy a Ca²⁺-ATPázéval majdnem azonos egységcella méreteket szolgáltatott: $a=166.2$ Å, $b=54.2$ Å, $\beta=90^\circ$ [54]. A két enzim katalitikus egységei közel azonos molekulatömegeire [4,8] a kristálytani adatok és a vetületi képek nagyfokú azonosságára [54], ill. más, a két kristály szerkezete közötti további hasonlóságra alapozva [45,52,53,54] a szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy a (Na⁺,K⁺)-ATPáz 3-dimenziós kristályai (az αβ-protomerekből) csak a katalitikus α-alegységeket tartalmazzák [54]. A kristályok vetületi képeinek számítógépes analízisével generált denzitástérképek megkülönböztethetetlenül azonos molekuláris elrendeződést mutatnak mindkét enzimre, kb. 20 Å feloldás mellett. Bár ez még messze van a Ca²⁺-ATPáznál elért 4.1 Å-től [50], az új kristályforma további analízise ugyanolyan, atomi feloldású szerkezeti képek elérésére ad reményt.

Az ATPáz típusú membránfehérjék 3-D kristályosításában eddig szerzett, és egyre növekvő tapasztalatok, és az ilyen kristályok analízisében tapasztalt -- elsősorban a bakteriális eredetű membránfehérjék sikeres vizsgálatával összefüggő [46,47], és az utóbbi évtizedben elért rendkívüli fizikai/technikai, számítástechnikai -- fejlődés, amely már a legújabb vizsgálati lehetőségeket is kihasználja (atomic force microscopy [55]), reményt adnak arra, hogy a nem túl távoli jövőben választ kapunk az iontranszport mechanizmusa ma még megválaszolhatatlan kérdéseire.

Hivatkozások

1. Pedersen, P.P., Carafoli, E.: TIBS, 12, 146-150, 1987.
2. Tanford, C.: CRC Crit. Rev. Biochem., 17, 123-151, 1984.
3. Inesi, G., de Meis, L.: in: The enzymes of biological membranes. Vol.3. Ed: Martonosi, A. Plenum Publ. Co., N.Y., pp:157-191, 1985.
4. Martonosi, A., Taylor, K.A., Varga, S., Ting-Beall, H.P.: in: Electron microscopy of protein. Vol.6. Eds: Harris, J.R., Horne, R.W., Academic Press., London, pp:255-376, 1987.
5. Martonosi, A.N., Jona, I., Molnar, E., Seidler, N.W., Buchet, R., Varga, S.: FEBS Lett., 268, 365-370, 1990.
6. Jorgensen, P.L.: Biochem. Biophys. Acta, 694, 27-68, 1982.
7. Glynn, I.M.: in: The enzymes of biological membranes. Vol.3., Ed: Martonosi, A. Plenum. Publ. Co., N.Y., pp:35-114, 1985.
8. Skou, J.C.: FEBS Lett., 268, 314-324, 1990.
9. Skou, J.C.: Esmann, M. J. Bioenerg. Biomembr., 24, 249-261, 1992.
10. Jorgensen, P.L.: in: The Na⁺, K⁺-pump. Part A. Eds: Skou, J.C., Norby, J.G., Maunsbach, A.B., Esmann, M., Alan R. Liss, Inc., N.Y., pp:19-38, 1988.
11. Stein, W.D.: in: The ion pumps. Ed: Stein, W.D., Alan R. Liss, Inc. N.Y., pp:15-24, 1988
12. MacLennan, D.H., Brandl, C.J., Bozena, K., Green, M. Nature, 316, 696-700, 1985.
13. Brandl, C.J., Green, M., Korszak, B., MacLennan, D.H.: Cell, 44, 597-607, 1986.
14. Brandl, C.J., deLeon, S., Martin, D.R., MacLennan, D.H.: J. Cell Biol., 262, 3768-3774, 1986.
15. Kawakami, K., Noguchi, S., Noda, M., Takahashi, H., Otha, T., Kawamura, M., Nojima, H., Nagano, T., Inayama, S., Hayashida, H., Miyata, T., Numa, S.: Nature, 316, 733-736, 1985.
16. Shull, G.E., Schwartz, A., Lingrel, J.B.: Nature, 316, 691-695, 1985.
17. Shull, G.E., Lane, L.K., Lingrel, J.B.: Nature, 321, 429-431, 1986.
18. Wallace, B.A., Elstein, D.E., Salon, J., DiNolfo, T.: mint [10], pp:121-128, 1988.
19. Andersen, J.P., Vilsen, B.: mint [10], pp:603-622, 1988.
20. Green, N.M., Taylor, W.R., MacLennan, D.H.: mint [11], pp:15-24, 1988.
21. Shull, G.E., Young, R.M., Greeb, J., Lingrel, J.B.: mint [10], pp:3-18, 1988.
22. Kawamura, M., Noguchi, S.: mint [10], pp:93-98, 1988.
23. Pullman, A.: mint [11], pp:113-120, 1988.
24. Arzamazova, N.M., Arystarkhova, E.A., Gevondyan, N.M., Luneva, N.M., Efremov, R.G., Aldanova, N.A., Nesmeyanov, V.A., Modyanov, N.M.: mint [10], pp:57-64, 1988.
25. Taylor, K.A., Dux, L., Varga, S., Ting-Beall, H.P., Martonosi, A.: Meth. in Enzymol., 157, 271-289, 1988.
26. Skriver, E., Maunsbach, A.B., Jorgensen, P.L.: FEBS Lett., 131, 219-222, 1981.
27. Zampighi, G., Kyte, J., Freytag, W.: J. Cell Biol., 98, 1851-1856, 1984.
28. Hebert, H., Jorgensen, P.L., Skriver, E., Maunsbach, A.B.: Biochem. Biophys. Acta, 689, 571-574, 1982.
29. Skriver, E., Maunsbach, A.B., Hebert, H., Scheiner-Bobis, G., Schoner, W.: J. Ultrastruct. Res., 102, 189-195, 1989.
30. Mohraz, M., Smith, P.R.: J. Cell Biol., 98, 1836-1841, 1984.
31. Ovchinnikov, Yu, A., Denim, V.V., Barnakov, A.N., Kuzin, A.P., Lunev, A.V., Modyanov, N.N., Dzhandzhugazyan, K.N.: FEBS Lett., 190, 73-76, 1985.
32. Misra, M., Beall, H.C., Taylor, K.A., Ting-Beall, H.P.: J. Struct. Biol., 105, 67-74, 1990.
33. Taylor, K.A., Dux, L., Martonosi, A.: J. Mol. Biol., 187, 417-427, 1986.
34. Skriver, E., Kaveus, U., Hebert, H., Maunsbach, A.B.: J. Struct. Biol., 108, 176-185, 1992.
35. Dux, L., Martonosi, A.: J. Biol. Chem., 258, 2599-2603, 1983.
36. Dux, L., Martonosi, A.: J. Biol. Chem., 258, 10111-10115, 1983.
37. Dux, L., Martonosi, A.: J. Biol. Chem., 258, 11896-11902, 1983.
38. Dux, L., Martonosi, A.: J. Biol. Chem., 258, 11903-11907, 1983.
39. Castellani, L., Hardwicke, P.M.D.: J. Cell Biol., 97, 557-561, 1983.
40. Dux, L., Taylor, K.A., Ting-Beall, H.P., Martonosi, A.: J. Biol. Chem., 260, 11730-11743, 1985.

41. Toyoshima, C., Sasabe, H., Stokes, D.L.: *Nature*, **362**, 469-471, 1993.
42. Maunsbach, A.B., Skriver, E., Söderholm, M., Hebert, H.: *mint* [10], pp:35-56, 1988.
43. Dux, L., Pikula, S., Mullner, N., Martonosi, A.: *J.Biol.Chem.*, **262**, 6439-6442, 1987.
44. Pikula, S., Mullner, N., Dux, L., Martonosi, A.: *J.Biol.Chem.*, **263**, 5277-5286, 1988.
45. Taylor, K.A., Mullner, N., Pikula, S., Dux, L., Peracchia, C., Varga, S., Martonosi, A.: *J.Biol.Chem.*, **263**, 5287-5294, 1988.
46. Michel, H.: *TIBS.*, **8**, 56-59, 1983.
47. Kuhlbrandt, W.: *Quart.Rev.Biophys.*, **21**, 429-477, 1988.
48. McPherson, A.: *Eur.J.Biochem.*, **189**, 1-23, 1990.
49. Stokes, D.L., Green, N.M.: *Biophys.J.*, **57**, 1-14, 1990.
50. Stokes, D.L., Green, N.M.: *J.Mol.Biol.*, **213**, 529-538, 1991.
51. Varga, S., Taylor, K.A., Martonosi, A.: *Biochem.Biophys.Acta.*, **1070**, 374-386, 1991.
52. Varga, S.: *Acta Physiol.hung.*, **81**, 409-424, 1993.
53. Varga, S., Szabolcs, M.: *Acta Physiol.hung.*, **82**, in press, 1994.
54. Taylor, K.A., Varga, S.: *J.Biol.Chem.*, accepted, 1993.
55. Lacapere, J., Stokes, D.L., Chatenay, D.: *Biophys J.*, **63**, 303-308, 1992.



9th International Conference on the Biochemistry of Exercise,
Aberdeen, Scotland, 21-26 July 1994
 Info: Dr R J Maughan, University
 Medical School, Foresterhill,
 Aberdeen AB9 2ZD, Scotland.

Molecular Modelling in Genetics and Protein Engineering,
Sopron, Hungary, 15-17 June 1994
 Info: Hungarian Chemical Society,
 Fö u 68, 1027 Budapest, Hungary.

IVth International Conference on the Molecular Biology of Hydrogenases,
Noordwijkerhout, The Netherlands, 14-19 August 1994
 Info: Dr S P J Albracht, E C Slater Institute,
 Biochemistry F/S, Plantage Muidergracht 12,
 NL-1018 TV Amsterdam, The Netherlands.

4th European Congress of Cell Biology,
Prague, Czech Republic, 26 June – 1 July 1994
 Info: Dr Z Drahotá, Institute of Physiology,
 Vídeňská 1083, 142 20 Prague 4,
 Czech Republic.

8th European Bioenergetics Conference,
Valencia, Spain, 12-17 September 1994
 Info: EBEC-94, Viajes El Corte Inglés,
 C/Hermosilla, 112,
 28009 Madrid, Spain.

IUMS Congresses:

7th International Congress of Bacteriology and Applied Microbiology Division;
7th International Congress of Mycology Division,
Prague, Czech Republic, 3-8 July 1994

Info: Secretariat IUMS Congresses '94,
 Institute of Microbiology,
 Vídeňská 1083, 142 20 Prague 4,
 Czech Republic.

16th International Congress of Biochemistry and Molecular Biology,
New Delhi, India, 19-24 September 1994
 Info: The Secretary General, XVI IUBMB Congress
 Indian Institute of Science, Bangalore 560 012,
 India.

IIIrd European Congress of Endocrinology,
Amsterdam, The Netherlands, 17-22 July 1994
 Info: Mrs F Wittebol, Kaizersgracht 782,
 NL-1017 EC Amsterdam, The Netherlands.

26th Congress of the Italian Society of Clinical Biochemistry (SIBioC),
Montecatini Terme, Pistoia, Italy, 9-12 October 1994
 Info: Emmezeta Congressi,
 Via C Farini 70, 20159 Milano,
 Italy.

Fehérjekristályok röntgendiffrakciós vizsgálata az ELTE TTK-n

Az alábbi cikkben rövid ismertetés adunk az ELTE TTK-n ez év elején felállított Röntgendiffrakciós Laboratórium működéséről, az ott elvégezhető vizsgálatokról és egyben felhívjuk a hazai biokémikus társadalom figyelmét az együttműködés lehetőségére.

A laboratóriumban fehérjemolekulák kristályosítása, szerves kismolekulák és fehérjék röntgendiffrakciós vizsgálata, molekulamodellézési tanulmányok, illetve egyetemi hallgatók rendszeres és speciális oktatása folyik négy munkatárs részvételével.

A központi készülék egy modern Rigaku RAXIS IIC típusú térdetektorból, egy nagyteljesítményű forgóanódos röntgensugárgenerátorból és a kristály pozicionálását lehetővé tevő goniméterből áll. A diffraktométer vezérlését, az adatok feldobozását valamint a molekulamodellézési vizsgálatokat egy Silicon Graphics R4000 típusú számítógépen hajtjuk végre.

A térdetektor széles dinamikus érzékenységi tartománnyal rendelkezik, ami lehetővé teszi nagyon intenzív és nagyon gyenge reflexiók (szórt röntgensugár nyalábok) egyidejű detektálását. (Ez más hasonló célra használt detektorokkal szemben erősen diffraktáló kismolekulák ilyen módszerrel történő rendkívül gyors, teljes szerkezetmeghatározására is módot ad.) A fehérjekristályok vizsgálata a gyakorlatban több tízezer reflexió intenzitásának pontos mérését teszi szükségessé. Míg a korábbiakban ezt részben az ilyen mérések egyenkénti elvégzésével (hagyományos diffraktométerek) vagy több száz reflexió egyidejű, filmen történő, munkaigényes detektálásával hajtották végre, ma a filmek helyett olyan elektronikus filmeket használunk, melyek gyakorlatilag végtelen sokszor exponálhatók, olvashatók és törölhetők. Ezért a fehérjekristályok diffrakciós képének detektálása - csakúgy mint az esetleg szükséges nehézatomszámazékok tesztelése - gyorsan (néhány nap alatt) megvalósítható.

Az adatok értékelésére több, a nemzetközi gyakorlatban jól bevált programcsomag áll rendelkezésünkre.

A készülék felállítása óta számos szerves kismolekula teljes szerkezetvizsgálatát végeztük el (mely munkák publikálása folyamatban van). Tripszinkristályokon végzett mérésekkel fehérjékre is teszteltük már a készüléket, majd - Polgár Lászlóval együttműködve - megkezdtuk a sikeresen kristályosított prolil-oligopeptidáz szerkezetvizsgálatát. Mérésre vár továbbá két már korábban kikristályosított glükóz-izomeráz mutáns (Gödöllői Mezőgazdasági Biokémiai Kutatóközpont - Asbóth Bencével együttműködésben) valamint calmodulinfragmensek CaM antagonistákkal alkotott komplexeinek kristályosítása is folyamatban van.

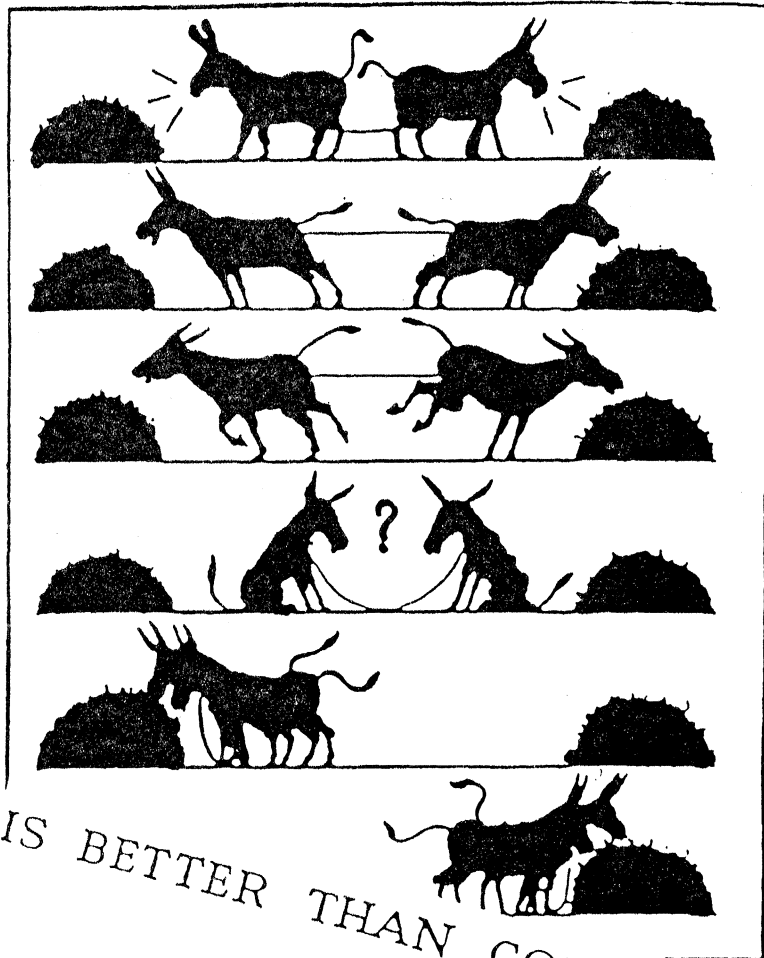
Sikerrel kecsegtető fehérjeszekezetvizsgálatra nagy tisztaságú, homogén fehérjeminták adnak lehetőséget. A kristályosítási próbákhoz rendszerint legalább 10 mg/ml koncentrációjú fehérjeoldatok szükségesek, lehetőség szerint egy, az izoelektromos pont körüli pH-jú pufferben oldva. A liofilizálást a fehérje preparálása során kerülni kell.

A röntgendiffrakciós vizsgálatokhoz rendszerint legalább néhány tized mm lineáris méretű kristályokra van szükség. Kristályosításokat magunk is végzünk, de az ilyen tesztek elvégzését szívesen be is mutatjuk, tekintettel arra, hogy a szerkezetvizsgálatnak gyakran ez a legmunkaigényesebb és így leghosszabb ideig tartó része.

Befejezésül elmondható, hogy a hazai szerkezeti biokémiai kutatás egy hatékony, modern eszközzel gyarapodott, mely a jövőben jelentősen hozzájárulhat az itthon végzett vizsgálatok kitejesítéséhez.

Fuxreiter Mónika, Menyhárt Dóra, Szabó Erika, Böcskei Zsolt, Náray-Szabó Gábor ELTE TTK Elméleti Kémiai Laboratorium

CO-OPERATION



IS BETTER THAN CONFLICT

P Á L Y Á Z A T I F E L H Í V Á S

A Mezőgazdasági Biotechnológiai Kutatóközpont Növénybiotechnológiai és Állatbiotechnológiai Intézete pályázatot hirdet tudományos segédmunkatársi munkakör betöltésére biológusok, biotechnológusok, mezőgazdasági-, kertész-, ill. vegyészmérnökök, biológia szakos tanárok részére.

A jelentkezés feltételei: Érdeklődés a biotechnológia, molekuláris és sejtbiológia, génszabályozás, növényi szövettenyésztés és a transzgenikus növények és állatok előállítására. Ezen területeken végzett diplomamunka vagy diákköri munka, angol nyelvtudás, valamint számítógépes gyakorlat a pályázat elbírálásakor előnyként jön számításba.

Kezdőfizetés: A Közalkalmazotti törvény szerint + lakhatási lehetőség vagy utazási költségtérítés.

A pályázat tartalmazza:

- a pályázó személyi adatait,
- önéletrajzát,
- szakdolgozatának ill. diákköri munkájának összefoglaló ismertetését,
- egyetemi tanulmányi eredményeit (vizsga és szigorlati jegyeit),
- angol nyelvtudást igazoló okmány másolatát,
- egyetemi oktatójának vagy diákköri témavezetőjének ajánlólevelét.

Benyújtási határidő: **1994. június 30.**

Elbírálási határidő: **1994. július 20.**

Munkába lépés időpontja: **legkésőbb 1994. szeptember 1.**

Cím: MBK Gödöllő, Szent-Györgyi A. u. 4. Szászné Szigeti Katalin

Részletes felvilágosítás: a (28) 330 600/106 vagy 108 telefonszámon.

Gödöllő, 1994. május 10.

Szászné Szigeti Katalin
személyügyi előadó

A SZENT-GYÖRGYI ALBERT GIMNÁZIUM ÉS SZAKKÖZÉPISKOLA

bemutatkozik

Iskolánkban a nyolcvanas évek közepén vetődött fel először az a gondolat, hogy a képzési struktúra átalakításával egyidejűleg - a Győr városában is alig ismert Mayer Lajos neve helyett - új névadót kellene választanunk.

Az új névadó személyére a tantestület tagjai és az iskola diákközösségei tettek javaslatot. Hosszas töprengés és vita után született az a döntés, hogy a XX. századi magyar természet-tudomány egyik legkiemelkedőbb személyiségének, Szent-Györgyi Albertnek nevét választja iskolánk közössége névadónak.

Szent-Györgyi Albertnek az egyetemes emberi értékek iránt egész életén át elkötelezett, sokszínű, gazdag személyisége, a Nobel-díjas tudósok panteonjában elfoglalt helye egyaránt példaként szolgálhat iskolánk mindenkori diákjai számára

Szabó Zoltánné

Szolgálat és tisztesség

Névadóünnepség a gimnáziumban

Tegnapról Szent-Györgyi Albert nevét viseli a győri Mayer Lajos Gimnázium és Szakközépiskola. A délelőtti megtartott névadóünnepségen Kolozsváry Ernő polgármester méltatta a világhírű magyar tudós életét, emberi példáját. A meghívott vendégek és az iskola tanulóifjúsága előtt hangsúlyozta: nem lehet közböcs, milyen szellemiséget követ egy iskola. Szent-Györgyi Albert végigjárt életpályáját megismerni és megbecsülni kötelessége az itt tanuló ifjúságnak. Szolgálat és tisztesség a tudós üzenete - mondta.

Az iskola igazgatója, Dongóné dr. Barkóczi Margit arról szökött, hogy új fejezetet szeretnének nyitni az iskola törté-

netében. Az intézmény szerkezeti változásaival együtt megújodást a névváltozással is jelzik. Dr. Szalay-Máczó Lászlóné, a Környezetvédelmi és Területfejlesztési Minisztérium osztályvezetője (Központon) elismeréssel szökött az iskola névváltoztatásáról. Hangsúlyozta a Nobel-díjas tudósnak a rákkutatás területén elért eredményeit, s figyelmeztetett arra, hogy a betegségek többnyire a környezeti ártalmak okozzák.

Ezután a résztvevők megtekintették a korszerű környezetvédelmi laboratóriumot és az iskola volt növendékeinek - Csizmadia István, Borbély Károly és Joó István festőművészek - alkotásaiból rendezett kiállítást.

KISALFÖLD

A CSALÁD NAPILAPJA

1993.március 25.

SZENT-GYÖRGYI ALBERT MUNKÁSSÁGÁNAK BEMUTATÁSA KÖZÉPISKOLÁNK BIOLÓGIA OKTATÁSÁBAN

Iskolánkban a második, harmadik és negyedik évfolyamos diákok tanulnak biológiát. A harmadik évfolyamon a tananyag megfelelő részeihez kapcsolódva ismertetjük Szent-Györgyi munkásságának nemzetközi elismerést kiváltott eredményeit.

Először a szénhidrátok anyagcseréjének tárgyalásakor említjük Szent-Györgyi professzor úr nevét, legfontosabb életrajzi adatait, kihangsúlyozva 1937-ben elnyert Nobel-díját a „Biológiai égési folyamatok terén tett felfedezése miatt, különösen a C-vitamin, valamint a fumársav katalízis vonatkozásában.” Ekkor ismertetjük azt a felismerését, amely szerint egyes szerves dikarbonsavak - borostyánkősav, fumársav, oxálecetsav - katalitikusan fokozzák a szövetlégzést. Rámutatunk arra, hogy e felismerés nélkül H.A.Krebs aligha fedezhette volna fel a citrát-kört, az intermedier anyagcsere egyik leglényegesebb folyamatát.

Az élőlények táplálkozásának tárgyalásakor említjük meg munkásságából F.G.Hopkins Cambridge-i laboratóriumában 1928-ban tett felfedezését : a mellékveséből izolált és hexuronsavnak elnevezett anyagot, amely könnyen adott le és vett fel hidrogén atomot. A német és amerikai laboratóriumokban egyidejűleg folyó kutatásokkal összhangban bizonyosodott be erről az anyagról - Szent-Györgyi és Haworth professzor tudományos együttműködése nyomán, hogy C-vitamin (mindketten 1937-ben kaptak Nobel-díjat). Megemlítjük azt is, hogy Szent-Györgyi és munkatársai szegedi paprikából először állítottak elő több kiló C-vitamint a világon (ami akkor igen nagy mennyiség volt) és bocsátották a nemzetközi kutatás rendelkezésére.

A tanév végén a mozgás szerveinek és rendszerének tárgyalásakor felhívjuk tanulóink figyelmét arra, hogy Szent-Györgyi szegedi és budapesti intézetének kutatócsoportja alapvető felfedezést tett az izomműködés molekuláris mechanizmusának felderítésében, az izomfehérjék - miozin és aktin - kölcsönhatásainak megismerésében. Idézzük 1947-ben megjelent „Chemistry of Muscular Contraction” c. tanulmányát, amelyben összefoglalta a negyvenes években elért eredményeket.

Ezek az órák mondjuk el azt is, hogy Szent-Györgyi Albert nemcsak tudósként, hanem közéleti emberként is példaadó : síkra szállt a világbéke ügye mellett és harcolt az atomháború fenyegetése ellen. Magyar nyelven is megjelent műveit (Egy biológus gondolatai, 1970., Az élő állapot, 1973) diákjaink figyelmébe ajánljuk. Iskolánk névadója életének és munkásságának megismerésére buzdítjuk tanulóinkat.

KÖRNYEZETVÉDELMI SZAKEMBERKÉPZÉS A GYŐRI SZENT-GYÖRGYI ALBERT GIMNÁZIUM ÉS SZAKKÖZÉPISKOLÁBAN

A környezetvédelem jelentősége az utóbbi években „felértékelődött”, mert nyilvánvalóvá vált, hogy a társadalom léte és működése alapvetően függ a környezeti viszonyok javításától mind a természeti, mind az épített környezet tekintetében. Jelentős szerep jut ezért a környezetvédelmi szakembereknek. Ez a tény, valamint az oktatás területén várható változások indokolták azt, hogy iskolánkban bevezessük a környezetvédelmi képzést az 1991/92. tanévtől kezdődőleg.

Iskolánk névadója életével, munkásságával és emberi nagyságával kimeríthetetlen kincsesháza szakmai oktató és nevelő munkáknak. Számunkra különösen megszívlelendő következő gondolata:

„A TERMÉSZET HATALMAS, AZ EMBER PARÁNY.”

Mindíg ezzel a gondolattal, alázattal fürkészte a világot. Mi azzal adhatjuk meg neki a legnagyobb tiszteletet, ha megértjük és tanítványainkkal megértetjük gondolatait.

Célunk olyan képzés megvalósítása, amelynek során tanulóink a környezet egészére vonatkozó ismeretanyagot és szemléletmódot sajátíthatnak el :

- megértik a természet, a környezet és az emberek között fennálló sokrétű és egymással összefüggő kapcsolatokat és tudatosan bennük a környezet állapotáért viselendő felelősség;
- képessé válnak a globális gondolkodásra és a helyi cselekvésre;
- össze tudják egyeztetni a gazdasági tevékenységet az ökológiai következményekkel;
- megismerik a terület- és településfejlesztési feladatokat;
- jártasságot szereznek a környezeti elemek ökológiai szemléletű vizsgálatában és értékelésében;
- megismerik a környezet-technikai eszközöket, eljárásokat, azok üzemét, működésüket és ellenőrzését;
- áttekintő ismereteket szereznek gazdasági-szervezési kérdésekről, valamint a környezetvédelem jogi szabályozásának rendszeréről.

Képzésünk egyedülálló ebben a régióban, ezért Győr-Moson-Sopron-, Fejér-, Komárom-, Veszprém- és Vas-megyéből is tanulnak iskolánkban, illetve érdeklődnek képzésünk iránt.



Szakmai nevelésünk nem korlátozódhat csak a tanítási órákra, gyakorlatokra. Ha nem szervezzük meg a rendszeres szembesülést a gyakorlati élet és a természet valójával, akkor mit sem ér az egész tudományos szóáradatunk. A közvetlen érzékelés, tapasztalás hallatlanul fontos, semmi mással nem pótolható.

Ökológiai nevelésünk csak akkor tekinthető sikeresnek, ha ki tudjuk alakítani a gyerekekben a biokomhoz (a legmagasabb életközösség-egységek neve) ragaszkodó erős érdeklődést. Ha e mel-

lett egészséges lokálpatriotizmust is sikerül kialakítanunk munkánk továbbél tanítványainkban.

A Természetbúvár Kör (TBK) 1992-ben hoztuk létre iskolánkban a fenti célok megvalósításáért. A TBK önképzőkörként működik. Tagjai: diákok, tanárok, szülők, akik

- önként vállalják a tagsággal járó többletmunkát;
- aktív, cselekvő részesei a programoknak;
- elhivatottságot éreznek arra, hogy példamutató hírnökei, szóvivői legyenek az iskolában és lakóhelyükön is közös céljainknak, a természeti és épített környezetünk jobb megismerésének és védelmének.

A TBK tevékenységét a tagság által megválasztott diákvezetőség - a diákelnökkel és a segítséget adó tanárelnökkel - fogja össze. A TBK tagjai érdeklődésüknek megfelelő munkacsoportokban tevékenykednek. Munkájukhoz tanár és szülő ad segítséget, de működik önálló diákszekció is. A javasolt, illetve már működő csoportok :

- Akció (felderítő) csoport
- Őko - csoport
- vízminőségvédelmi csoport
- Levegő csoport
- Környezetkémiai csoport
- Természetbúvár csoport
- Zaj csoport.

A szakcsoportok évente változó, a TBK pedig ötéves programmal működik. Az egyes csoportok foglalkozásait témájukkal összhangban alakítják. Évente legalább egy alkalommal önálló faliújságot (kiállítást) készítenek és anyagot adnak a diákújságba.

A TBK hat hetente sorra kerülő közös összejövetelein a szakcsoportok röviden beszámolnak tevékenységükről, majd a program szerinti diák, tanár vagy meghívott vendég előadása következik.

A Természetbúvár kör szakcsoportjai bekapcsolódnak az iskola által koordinált hazai és nemzetközi szakmai programokba. Működő programjaink : Kék Európa, Kék Duna, Savas esők. Péri halastavak ökológiai vizsgálata.



A győri Szent-Györgyi Albert iskola természetbúvár körének diákjai szaktanáruk vezetésével részesei a „Schöne Blau Donau” programnak, amelynek keretében havi rendszerességgel vízminőt vesznek a Dunából az 1800-as folyamkilométernél. A víz hőmérsékletét, pH-értékét, oldott oxigéntartalmát, ammónia-, nitrit-, nitrát- és foszfát-tartalmát vizsgálják és ezek alapján minősítenek. A programba 3 hónapja kapcsolódtak be, és a mért eredményeket azóta rendszeresen küldik Stuttgartba.

A TBK címerállata a jégmadár. Az évente három alkalommal megjelenő JÉG MADÁR című kiadványunkat diák-bizottság szerkeszti.

Ez a kiadvány egyúttal a TBK naplója is. Az egyre népszerűbb új-

Vendégségben Franciaországban Megemlékezés a Föld napjáról

A Reflex Környezetvédő Egyesület, valamint a győri Szent-Györgyi Albert Gimnázium és Szakközépiskola együttműködése eredményeként az iskola tanulóit nemrégiben Franciaországba kaptak meghívást.

A francia út célja az Európa Tanács által indított környezetvédelmi Friss Víz programban részt vevő különböző francia és külföldi iskolák találkozója, és cse-reprogram kialakítása volt. Magyarországról 5 iskola dolgozik a Friss Víz programban. A megjelenteket a franciaor-

szági Tarn megye tanácsa és iskolái fogadták. A programba több európai ország, mint például Dánia, Lengyelország, Észak-Írország, Anglia, Hollandia, Portugália iskoláit is bevonták. A győri gimnázium lengyel csoportokkal találkozott és vett részt közös fogadáson a Tarn megyei tanácsnál. Az ünnepélyes találkozón kiállítási anyagot és videofelvételt kaptak a tanulók.

A környezetvédelmi világnapról a győri iskolában csütörtökön emlékeztek meg. A Franciaországból hazaérkezett tanulók a termé-

szetbúvárkör ünnepélyes ülésén élménybeszámolót tartottak, bemutatták a hazahozott kiállítási anyagot és videofilmet. A fentieket hagyományteremtő faültetés követte, ahol Lévai Tihor, a természetbúvárkör vezetője beszélt a Föld napjáról. Földről szóló verset szavalt Kovács Adrienn 1. B osztályos tanuló és ünnepi beszédet mondott Dongóné dr. Barkóczy Margit igazgatónő. Erre az alkalomra Görözdí Attila igazgatóhelyettes irányításával adták ki a Jégmadár új-ság második, ünnepi számát is.

ság diákok és tanárok írásait, pályamunkáit, szakdolgozatait, aktuális ismeretterjesztő cikkeit közli.

A Természetbuvár Kör tagjainak összetartozását, közös élmények szerzését szolgálja a tavasszal és ősszel rendezett expedícióink, amelyeknek célpontjai a Szigetköz, Hanság, Kis-Balaton, valamint nemzeti parkjaink.

A TBK iskolai rendezvények szervezését is magára vállalja. Így az évente visszatérő ünnepi események közül :

- június 5-én a Környezetvédelmi Világnap,
- szeptember 16-án Szent-Györgyi Albert születésnap megemlékezését és a „Vízipókok” avatását.

Iskolánk biztosítja a Természetbuvár Kör működésének tárgyi és személyi alapfeltételeit.

A szakcsoportok megerősödésük után nemcsak az iskolai szakmai oktatásban játszanak fontos szerepet, hanem bekapcsolódnak a beiskolázási propagandába is. Ezt követően gondolhatunk arra, hogy Győr város Környezetvédelmi oktatóbázisát létrehozzuk általános és középiskolák érdeklődő tanulói és tanárai számára.

Lévai Tibor
szaktanár

— JÉGMAVÁR —



KÖRNYEZETVÉDELMI VILÁGNAP
Június 5.

SCHÖNE BLAUE DONAU



HÍREK ÉS ESEMÉNYEK

Fourth

INTERNATIONAL CONFERENCE on

TRANSGLUTAMINASES and

PROTEIN CROSSLINKING REACTIONS

August 28 - August 31, 1994

Debrecen Hungary

The Conference is an official meeting of the
International Union of Biochemistry and Molecular Biology

INVITATION TO THE CONFERENCE

It is a great pleasure to extend my cordial invitation to colleagues from laboratories all over the world to come to the city of Debrecen and attend the Fourth International Conference on Transglutaminases and Protein Crosslinking Reactions. When Peter Davies, Paul Birckbichler and myself started to organize the First Conference (Miami, 1987) there were some uncertainties about the future of a conference series on a seemingly narrow field of transglutaminases. However, the success of the first meeting, the encouraging help of colleagues and the continuous support of the Samuel Roberts Noble Foundation resulted in the memorable 2nd and 3rd meetings in Cannes (1990) and in Ardmore (1992). For the Fourth Conference in 1994 the challenge is to keep up the established tradition and to deal with the rapid expansion of this exciting research area. The meeting is planned to have as many presentations with new data as possible and to provide a relaxed and friendly atmosphere for discussions, exchanging informations and future planning.

It is also my hope that you will take some time to enjoy the recreation facilities around the conference site, the unique atmosphere of the historical city and the nearby Hortobágy National Park.

We will do our best here to make your visit in Debrecen pleasant, and wish you an enjoyable and scientifically rewarding stay.

Laszlo Fesus

PRELIMINARY SCIENTIFIC PROGRAM

Several longer and shorter sessions will be held around the following topics: Structure and evolution of transglutaminases; Regulation of transglutaminase genes; Secretion of transglutaminases; Cornification; Apoptosis; Transglutaminases in Neuroscience; Therapeutic application of FXIII and other transglutaminases; Fibrinolysis and proteolytic degradation of crosslinked proteins; Lens proteins and transglutaminases; Wound healing and the extracellular matrix; Skin diseases; Tumor Growth, Progression and Metastasis; AIDS. Further topics will be selected based on the submitted abstracts. The plan is to have many fresh data and new results presented in these sessions and to give the opportunity to speak for more colleagues than usual. It is our hope that this way we'll be able to cover most of the challenging issues and new initiatives of the field. There will be 20 minutes talks with discussions following 2-4 related presentations; the speakers have been asked to concentrate on their most recent results. In addition, 5-6 longer presentations will be given during the three days of the conference by some of the invited speakers focusing on developments in some special areas (e.g. retinoids, crystallins, biochemistry and assembly of the cornified envelope, apoptosis, intracellular function of FXIII, assembly of the extracellular matrix) of the field. The timing of the sessions is not final except the one on the extracellular matrix (to be held on Monday) because of some time overlap between our conference and the XVIIth Meeting of the Federation of European Connective Tissue Society.



ORSZÁGOS MŰSZAKI FEJLESZTÉSI BIZOTTSÁG

1374 BUDAPEST, 5 PF. 565.

AZ OMFB

A HANNOVERI VÁSÁRON

Tájékoztatási Iroda

1994. április 20-27.

Igen nagy elismerésben részesül az idén Magyarország: partnerlandként szerepelhet az 1994. évi Hannoveri Vásáron – április 20-27. között A hannoveri ipari seregszemle egyike a legnagyobbaknak a világon. Ebben az évben 262 ezer négyzetméteren 2400 kiállító mutatja be csúcstermékeit az ide várt 380 ezer látogatónak. Egy ilyen óriási rendezvény partnerlandjának lenni olyan ipari nagyhatalom után mint Franciaország, vagy korábban az ipari kézművesség hazája, Svájc és Hollandia után, szinte kitüntetésként fogható föl. Az idei vásár jelszava: **Találkozóhely a jövő számára.**

MAGYARORSZÁG - PARTNERORSZÁG

Az előkészületek egy éve folynak, a főbb tennivalókról kormányhatározat született és a kiállítással kapcsolatos előkészítő és koordináló munkát egy tárcaközi szakbizottság végezte **Geleji Frigyes**, OMFB elnökhelyettes vezetésével, tagjai az érdekelt tárcák és intézmények képviselői voltak. Országos pályázat alapján választották ki a 200 pályázatból azt a 78 pályázatot, mintegy 120 témával, melyek 5 szekciót képeznek:

- ipari termelés,
- ipari K+F,
- felsőoktatás,
- tudomány,
- innovációt segítő ún. hídképző szervek.

OMFB kiállítás

Az OMFB, mint az alkalmazott kutatást és a műszaki fejlesztést segítő kormány szerv, immár ötödik alkalommal jelenik meg önálló kiállítással a Hannoveri Vásár Kutatás és Technológia Pavilonjában.

Kiállításunk válogatás az OMFB anyagi támogatásával született kiemelkedő kutatási és műszaki fejlesztési eredményekből. Ezek bemutatása mellett tájékoztatjuk az érdeklődőket az OMFB tevékenységéről:

- nemzetközi tudományos és technológiai együttműködésekről,
- az alkalmazott kutatást és műszaki fejlesztést serkentő és támogató pályázati rendszereiről,
- a közelmúltban létrejött - a világhírű magyar tudósról - Bay Zoltánról elnevezett Alapítványról és intézeteiről,
- a hazai kutatási eredmények külföldi felhasználásának elősegítését végző Technológia Értékesítő Szolgálat munkájáról, témáiról.

TÁJÉKOZTATÓ A NEMZETI SZABVÁNYOSÍTÁSRÓL VALAMINT AZ AKKREDITÁLÁSRÓL SZÓLÓ ÚJ JOGI SZABÁLYOZÁSRÓL

I. A NEMZETI SZABVÁNYOSÍTÁS

A szabványosítás európai, piacgazdasági ismérvei

A piacgazdaságban, illetve a nemzetközi gyakorlatban

- a szabványosítás alapvetően önkéntes, közhasznú tevékenység;
- a közmegegyezésen alapuló önkéntes szabványok kidolgozásában, a közigazgatás és a gazdálkodói szféra egyaránt, érdekeltiségének arányában résztvesz, azt anyagilag támogatja;
- a szabványosítással foglalkozó szervezetek nonprofit szervezetek.

Törvény a nemzeti szabványosításról

A hazai jogi szabályozás és a fenti elveket, intézményi és működési rendet veszi alapul.

Az alapelvek, a tevékenység ellátásának keretei törvényben rendezhetők, amit a szabványosítással kapcsolatos szabályozás keretjellege lehetővé tesz. Ez azért is szükséges, mert a szabvány státuszának a megváltozása két törvény megváltoztatását is igényli (a jogalkotásról és a szerzői jogról szóló törvény), továbbá a legmegfelelőbb szervezeti forma, a köztestület is törvényi szabályozást kíván meg. A Ptk. 65. § (1) bek. szerint ugyanis ilyen típusú szervezetet csak törvény hozhat létre.

A szervezet alapszabálya és az egyéb ügyrendek tartalmazzák az eljárás részletes szabályait.

A régi és az új szabályozás között az a leglényegesebb különbség, hogy a szabvány jogszabály jellege megszűnik és a jövőben nem mint a jogalkotásról szóló törvény szerinti "állami irányítás eszköze" funkcionál. Ebből következik, hogy a nemzeti szabványosítással összefüggő fogalmak

A törvény átveszi az ISO, a Nemzetközi Szabványügyi Szervezet által alkotott - és az európai szabványügyi szervezetek által is használt - fogalommeghatározásokat, úgymint:

Szabványosítás: olyan tevékenység, amely általános és ismételten alkalmazható megoldásokat ad fennálló vagy várható problémákra azzal a céllal, hogy a rendező hatás az adott feltételek között a legkedvezőbb legyen.

Szabvány: elismert szervezet által alkotott vagy jóváhagyott, közmegegyezéssel elfogadott olyan műszaki (technikai) dokumentum, amely tevékenységre vagy azok eredményére vonatkozik és olyan általános és ismételten alkalmazható szabályokat, útmutatókat vagy jellemzőket tartalmaz, amelyek alkalmazásával a rendező hatás az adott feltételek között a legkedvezőbb.

A törvény meghatározza a nemzeti szabvány fogalmát, miszerint " a nemzeti szabvány olyan szabvány, amelyet a nemzeti szabványügyi szervezet alkotott meg vagy fogadott el, illetve tett a nyilvánosság számára hozzáférhetővé", a nemzeti szabvány jele: MSZ (Magyar Szabvány), a nemzeti szabvány nem lehet jogszabállyal ellentétes.

A törvény egyik alapvető rendelkezése, hogy a nemzeti szabvány alkalmazása önkéntes, kivéve ha jogszabály kötelezően alkalmazandónak nyilvánítja. A jogi szabályozás szempontjából kiemelt területeken (élet-, egészségvédelem, környezetvédelem, fogyasztók védelme, stb.) ugyanis az európai szabályozásból adódóan szükséges, hogy a jogszabály által betartani rendelt követelményeket szabványokban határozzák meg. Ez esetben a szabvány alkalmazását jogszabállyal kell kötelezővé tenni.

A törvény a szervezeti kérdésekről is intézkedik. A Magyar Köztársaság kizárólagos joggal felruházott nemzeti szabványügyi szervezete, a Magyar Szabványügyi Testület, amely a Ptk. 1994. január 1-től hatályos módosítása értelmében köztestületként fog működni.

A Ptk. 65. § (1) bekezdése szerint: "A köztestület önkormányzattal és nyilvántartott tagsággal rendelkező szervezet, amelynek létrehozását törvény rendeli el. A köztestület a tagságához, illetőleg a tagsága által végzett tevékenységhez kapcsolódó közfeladatot lát el. A köztestület jogi személy."

II. AZ AKKREDITÁLÁS

Az akkreditálás európai ismérvei és szerepe

Európában az egyes országokban létrehozott akkreditálási rendszerek teremtik meg a vizsgálati eredmények és tanúsítványok kölcsönös elfogadásának, ezáltal a termékek és szolgáltatások szabad áramlásának, az ismételt vizsgálatok kiküszöbölésének és az ezzel összefüggő költségek csökkentésének lehetőségét.

Az akkreditálás ugyanis annak hivatalos elismerése, hogy egy intézmény, szervezet felkészült bizonyos tevékenységek (vizsgálat, tanúsítás, kalibrálás, ellenőrzés) meghatározott feltételek szerinti végzésére.

Törvény az akkreditálásról

Az akkreditálásról szóló törvényjavaslat szerkezetében és felépítésében megegyezik a nemzeti szabványosításról szóló törvényjavaslattal.

A törvényjavaslat szerint az akkreditálás célja a termékek és szolgáltatások hazai és nemzetközi versenyképességének támogatása a vizsgálatukat, a tanúsításukat és az ellenőrzésüket, valamint a személyzet tanúsítását végző szervezetek felkészültségének akkreditálással való igazolása által. Az akkreditálásban főbb alapelveként érvényesül a nemzetközi és az európai akkreditálási követelmények alapulvétele, a közérdek képviselése és az önkéntesség.

A nemzeti akkreditálás szervezete a nonprofit szervezetként, köztestületként (Ptk. 65. §) működő Nemzeti Akkreditáló Testület, a NAT tagságát az államigazgatási intézmények, szakmai érdekképviselői és érdekvédelmi szervezetek és az akkreditált szervezetek képviselői alkotják, egyéni tagság nincs. Az akkreditálási eljárásokba bevont egyéni minősítők személyes jogon nem tagjai a nemzeti akkreditáló szervnek.

A szervezeti felépítés megfelel az európai gyakorlatnak, tartalmazza a működés szempontjából meghatározó szerveket, úgymint a közgyűlést, az Akkreditálási Tanácsot, a pénzügyi ellenőrző bizottságot, a fellebbviteli bizottságot, a szakmai akkreditáló bizottságokat és az adminisztratív, ügyviteli tevékenységeket ellátó ügyintéző szervezetet.

Az akkreditálás eljárási rendjét a harmonizált európai szabványokat honosító nemzeti szabványok, a nemzeti akkreditáló szerv alapszabálya és eljárási szabályai rögzítik. Az ezekkel kapcsolatos főbb követelményeket a törvény meghatározza.

Marxizmus

NAPLÓ

1958–1967

AKADÉMIAI KIADÓ
HELIKON KIADÓ

Marx azt jósolta, hogy a kapitalista gazdasági rendszer menthetetlenül egy tőkés csoport birtokába harácsol össze minden gazdasági értéket, és az így bekövetkezett tarthatatlan helyzet forradalomhoz vezet, amelynek következménye elsősorban a proletariátus diktatúrája, később az osztálynélküli társadalom. Száz év megcáfolta ezt a jóslást. A kapitalizmus fejlődése azt mutatja, hogy az újkori gazdasági rendszereken belül a termelt javak és a tőke nem egyes nagykapitalisták, hanem a termelő, dolgozó tömegek birtokába mennek át – nem a szocialista országokban, mint ezt az orosz, kínai vagy a magyar stb. példa bizonyítja, hanem a szabad gazdálkodás rendszereiben belül. Marx nem látta előre, hogy a kapitalizmus a reálbérek és a reáladók rendszerével meg tudja akadályozni a tőke akkumulációját, és nagy tömegek birtokába tudja adni a termelőerőket, mint ezt a nyugati részvényvagyon újkori eloszlása is bizonyítja. Marx nem látta előre, hogy jóslásának legfontosabb szakaszát megcáfolja a valóság: szerinte a kapitalizmusról a szocializmusra való áttérés csak az iparilag fejlett országokban következhet be, holott a valóságban nem ott következett be, hanem az elmaradott agrárbirodalmakban, Oroszországban és Kínában. És végül tökéletesen megbukott, amikor azt ígérte, hogy a proletariátus diktatúrája csak átmeneti időszak az osztálynélküli társadalom megvalósulásáig. Ez sem történt meg, és nemcsak Gyilasztól tudjuk, miért nem. De Spengler és Toynbee pesszimista jóslásait is megcáfolták – eddig – az évtizedek: válságok vannak Nyugaton, de a „Válság” elmaradt. A technológia forradalma tökéletesen megváltoztatta a Tőke és a Munka viszonyát – Marx mindezt nem látta előre. A marxizmus elméleti csődje száz év alatt bekövetkezett. De a marxista immanens vallás papjai ma is forgatják az imamalmokat . . . és ha egy vallás papjai között elszaporodnak a hamis papok, nemcsak a papok emberi minőségét kell megvizsgálni, hanem a dogmát is.