

BIOKÉMIA

A Magyar Biokémiai Egyesület
tájékoztatója

Quarterly Review of the
Hungarian Biochemical Society

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

Felelős szerkesztő : Bagdy Dániel
Technikai szerkesztő : Bölöni Erzsébet

A tartalomból : A metilglioxál és a glioxalázok lehetséges szerepe a diabetes mellitusban kialakuló komplikációk patobiokémiájában
Vírusstratégiák a gazdaszervezet immunrendszerének szuppresszáálására
The Metabolic Clockwork
Három pillér : oktatás, kutatás, nevelés
Riport az International Cell Research Organization budapesti rendezvényéről
Egyesületi élet : tájékoztató az elnökség üléséről és a Tankó Béla díj ezévi kitüntetettjéről
Napjaink lapjainkban
A tudományos kutatás és közlés etikai kérdései
Hírek és események

Contents

Possible Role of Methylglyoxal and Glyoxalases in the Pathobiochemistry of Complications Developing in Diabetes Mellitus
Virus-Strategies for Suppressing Immunsystems of the Host
The Metabolic Clockwork
Three Pillars : Teaching, Research, Education
Membrane Transporters and Channels -
ICRO Advanced Course and International Symposium Budapest, May 22-24, 1995
News and events

E számunk szerzői : Bánfalvi Gáspár, Kalapos Miklós Péter, Krajcsi Péter, Hidvégi Egon, Sarkadi Balázs és Tyihák Ernő

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

Felelős kiadó : dr. Guba Ferenc

Készült a Semmelweis Orvostudományi Egyetem Házinyomdájában

1088 Budapest, Diószeghy Sámuel u. 21

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

A metilglioxál és a glioxalázok lehetséges szerepe a diabetes mellitusban kialakuló komplikációk patobiokémiájában

Kalapos Miklós Péter

Jelen dolgozat rövid történeti áttekintés és anyagcsere összefoglaló után számbaveszi mindazon kísérleti eredményeket, melyek arra mutatnak, hogy a metilglioxál és a glioxalázok szerepet játszhatnak a diabetes mellitusban kialakuló komplikációk patobiokémiájában. A cikk elemzi az α -oxoaldehidek lehetséges patofiziológiai hatását és beilleszti a már ismert elméletek közé.

Történeti visszatekintés és bevezető

1913-ban egymástól függetlenül két munkacsoport felfedezett egy nagy aktivitású enzimet, mely az α -oxoaldehideket D-hidroxi-karbonsavakká alakította át (1,2). Az enzim, amelyet glioxaláznak illetve ketoaldehyd mutáznak neveztek el, katalizálta a metilglioxál (piruvaldehyd) \Rightarrow D-tejsav átalakulást is (1,2). Mivel a századelőn már ismert volt, hogy a glukóz fermentációja során tejsav keletkezik (3), feltételezték, a metilglioxál a glukóz \Rightarrow tejsav átalakulás köztterméke (4). A vizsgálatok során kimutatták, hogy az enzim minden vizsgált szövetben, speciéstől függetlenül, megtalálható (1,5). Jóllehet a glioxaláz aktivitás B₁-vitamin hiányában csökkent, azt találták, hogy a vitamin az enzimnek nem koenzime (5), ellenben az enzim működése redukált glutationt igényelt (6,7). Utóbb kiderült, a glioxaláz két enzimből - glioxaláz I és II - áll és az enzimrendszer a metilglioxál \Rightarrow D-tejsav átalakulást két lépésben, S-D-laktoilglutacion köztterméken keresztül katalizálja (8) (1. ábra e, f, g reakciók).

A metilglioxál-glioxaláz utat a húszas években a glikolízis integráns részének tartották (9-11), bár Foster már 1925-ben - nyúl izommal végzett kísérletek alapján - feltételezte, valószínűtlen, hogy a metilglioxál lenne a glikolízisben termelődött tejsav prekürzora (12). A glikolízisben L-, míg a glioxaláz enzimrendszer működése eredményeképpen D-sztereoizomér keletkezett, mely bár nem volt döntő érvnek tekinthető, mivel a körülményektől függő tejsav

racemizáció nem volt kizárható, de a felmerült gyanút erősítette. Emellett szólt az is, hogy a D-tejsavval szemben a szövetek az L-tejsavat jól fel tudták használni (13). A metilglioxál útnak mint fontos glikolízis részlépésnek az elvetéséhez Lohman azon megfigyelése vezetett, hogy a dializált izomkivonat glikolítikus aktivitását inkább NAD^+ adása állította helyre, s nem a redukált glutation (6). 1932-39 között végülis kialakult az a glikolízis séma, melyet ma is tanítunk és amelyben a metilglioxál nem szerepel (3). Az ötvenes években a glikolízis inhibitorokkal végzett kísérletek azonban ismét felvetették a metilglioxál és a glikolízis közötti összefüggés vizsgálata szükségességét (14), melyhez további lökést adott, hogy sikerült bizonyítani, a triózfoszfátok (glicerin-aldehid 3-foszfát, dihidrox-aceton-foszfát) nem enzimatis reakcióban metilglioxállá alakulhatnak (15, 16). Ezzel párhuzamosan az enzimatis átalakításra is sikerült bizonyítékokat találni (17-19). A metilglioxál kutatásnak új fejezetét nyitotta meg az aceton anyagcsereútjainak felfedezése és azonosítása (20).

Jóllehet a metilglioxál kutatás semmiképp sem tekinthető magyar territóriumnak, magyar kutatók is fejtettek illetve fejtenek ki aktivitást ezen a területen. A hatvanas évek elején Szent-Györgyi Albert és munkatársai thymus kivonatokat vizsgálva sejtosztódást gátló és serkentő frakciókat állítottak elő s az egyik kivonat - mely α -oxoaldehyd származéknak bizonyult - részleges azonosítására is sor került (21, 22). A kivonatokkal - promin és retin - végzett kísérletek indították Szent-Györgyi Albertet szubmolekuláris rákelmélete kidolgozására (23, 24). Az elmélet szerint a sejtosztódás szabályozásában a fehérjék szaturáltsági állapota fontos szerepet játszana (25, 26). Az elmélet bizonyítása azonban még várat magára. Patthy az aldoláz reakcióban képződő elektrofil α -oxoaldehydeknek szerepet tulajdonított az aldoláz inaktiválásában (27), Fésűs és munkatársai az aktin polimerizációját vizsgálták metilglioxál jelenlétében (28), Kósa és munkatársai a glioxaláz I enzim izoenzim-polimorfizmusát és ennek származás-megállapításban történő felhasználhatóságát elemezték (29). Újabban Kalapos és munkatársai a metilglioxál anyagcserét, különös tekintettel annak a glukózanyagcserével kapcsolatos összefüggéseire, vizsgálták izolált májsejteken (30, 31) illetve a

metilglioxál toxicitás lehetséges mechanizmusainak feltárására in vivo és in vitro rendszerekben dolgoztak (32-34).

A metilglioxál anyagcsere és toxicitás vizsgálatának érdekes, klinikailag is fontos aspektusa ezen α -oxoaldehid és a glioxaláz-enzimrendszer lehetséges szerepének feltárása a diabetes mellitusban kialakuló komplikációk patomechanizmusában. Jelen dolgozat ezen eredmények áttekintését tűzi ki célul, annál is inkább, mert ezen irányban meglehetősen intenzív és perspektívikus kutatások folynak.

A metilglioxál anyagcsere

Az emberi szervezetben a metilglioxál termelés a következő reakcióúton keresztül valósul meg:

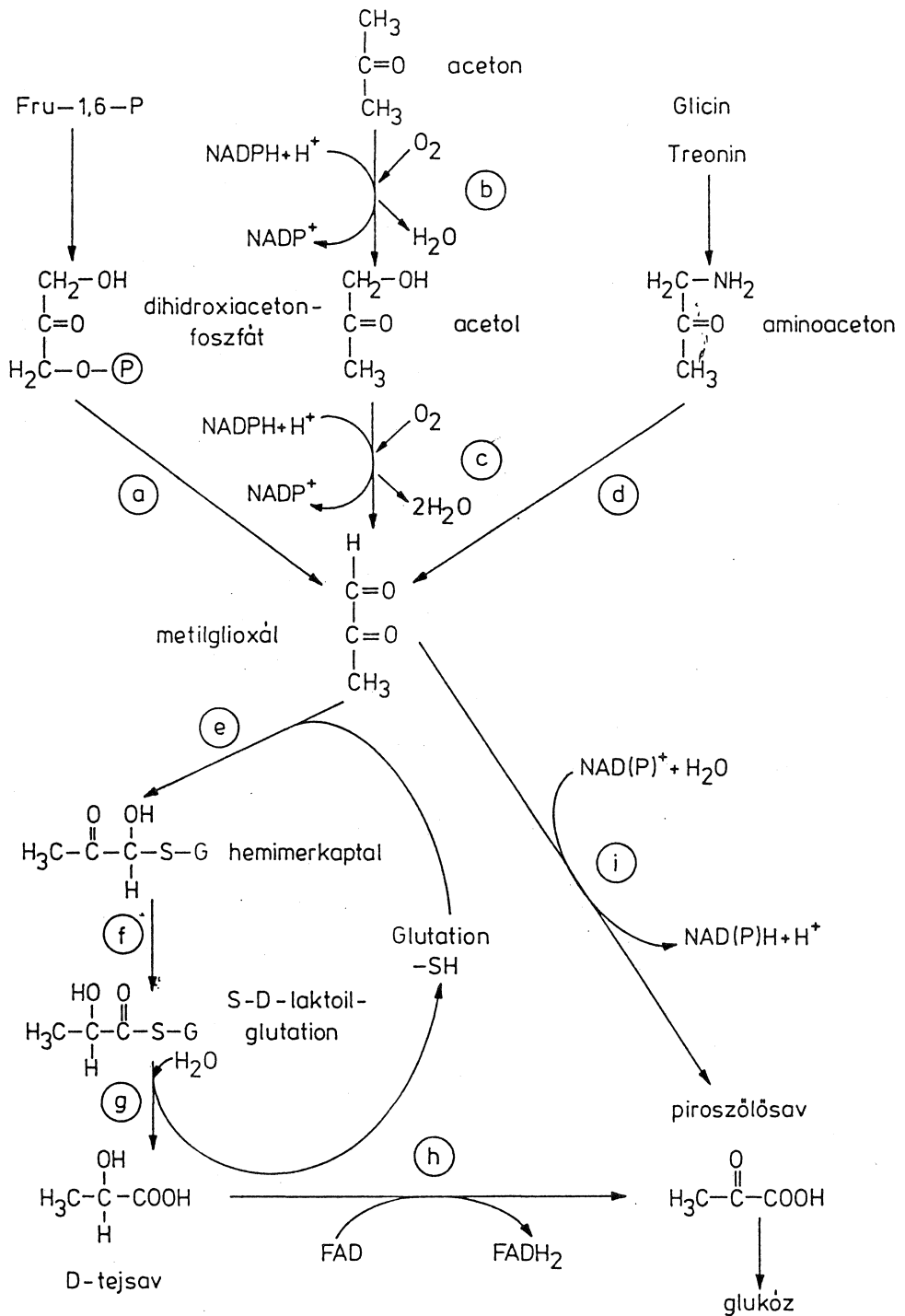
- (i) az ún. glikolízis-bypass (1. ábra a reakció),
 - (ii) az aceton anyagcsere (1. ábra b és c reakciók) és
 - (iii) az aminosav lebontás (1. ábra d. reakció)
- (összefoglalásként lásd 35-39).

Mindazon állapotokban, amelyekben a vérplazma aceton koncentrációja emelkedik (pld. éhezés, diabetes mellitus) az aceton \Rightarrow metilglioxál átalakulást katalizáló és a citokróm P450 IIE1 gén alcsaládhoz tartozó izoenzimiek indukálódnak (40, 41) s így acetonémiában ezen reakcióút jelentősége növekszik. Hiperglikémiában a triózfoszfátok koncentrációja is megemelkedik és így az autooxidatív úton keletkező α -oxoaldehid termelődést szintén megnövekedett jelentőségű forrásként kell számbavenni (42, 43).

A metilglioxál eliminálására döntően két reakcióút áll rendelkezésre (35-39):

(i) a glioxalázok és a D-2-hidroxisav dehidrogenáz katalizálta út (1. ábra e-h reakciók) és

(ii) az α -oxoaldehid dehidrogenázok katalizálta út (1. ábra i reakció). Mindkét reakcióút piroszőlősav termelődéshez vezet. Jóllehet a glioxalázok működése redukált glutationt igényel, a tripeptid redukált formája a reakciók révén változatlan formában rendelkezésre áll (1. ábra e-g reakciók). Mint látható, a glioxaláz I enzim szubsztrátja a metilglioxál és a glutation közötti spontán



1. ábra. A metilglioxál anyagcsere reakciútjai

a., metilglioxál szintáz b., aceton monooxygenáz c., acetol monooxygenáz d., aminoaceton oxidáz e., spontán kondenzáció f., glioxaláz I g., glioxaláz II h., D-2-hidroxisav dehidrogenáz i., α -ketoaldehyd dehidrogenázok / (69) irodalom alapján a szerk. engedélyével/

kölcsönhatás eredményeként keletkezett hemitioacetál (1. ábra e reakció). A glioxaláz-enzimrendszer megjegyzésre érdemes sajátossága, hogy a glioxaláz I enzim V_{max} -értéke 4-5-ször nagyobb, mint a glioxaláz II enzimé (1. ábra f és g reakciók).

A fent tárgyalt főbb reakcióutak mellett, mind a metilglioxál keletkezése, mind annak lebontása végbemehet más, kevésbé jelentős reakciók során is. Minthogy a cikk témája szempontjából ezen reakcióutak - jelen tudásunk szerint - másodlagos jelentőségűek, tárgyalásukkal nem foglalkozunk, hanem utalunk az irodalomra (38, 39).

Miért van szükség új elméletekre a diabetes mellitus komplikációival kapcsolatosan?

Miután 1889-ben von Mering és Minkowski (44) közleményükben arról számoltak be, hogy pancreas extirpált kutyákban diabetes mellitus alakult ki, tudománytörténetileg rövid idő alatt sikerült a pancreas szerepének tisztázása. Alig több mint három évtized múlva - 1922-ben - Banting és Best előállított egy antidiabetikus pancreas kivonatot és 1926-ban már az első kristályos inzulin is rendelkezésre állt. A felfedezésért Banting és MacLeod 1923-ban Nobel-díjat kaptak, az inzulint pedig bevezették a klinikai gyakorlatba.

Sokáig úgy tűnt, az inzulin terápiás vonatkozásban a diabetes mellitus kérdéskört nagyrészt megoldotta, mert a diabetes mellitusos betegek "csupán" 1 %-a hal meg diabeteses kómában (45). Az évtizedek során azonban kiderült, hogy - a betegség fennállásának éveitől kezdve - a kialakuló szövődmények további betegségek kialakulásához és korai halálhoz vezetnek (elsősorban szívinfarktus, veseelégtelenség és agyi ischaemiás történések miatt), ezért a diabetes mellitus komplikációinak kutatása, azok kialakulásának megértése, elsőrendű feladattá vált. Ezirányú erőfeszítéseket az is szükségessé teszi, hogy a diabetes mellitus előfordulási gyakorisága növekszik és egyre fiatalabb korosztályok számára jelent súlyos problémát (46), másrészt pedig kiderült, az ún. szoros vércukorkontroll sem előzi meg teljes biztonsággal a komplikációk kialakulását (47). Ezért is kívánatos ezen a területen a problémák új

szemléletű megközelítése, mely vélhetően lehetővé teszi a patobiokémiai történések pontosabb megértését és így ésszerű terápiás módosítások bevezetését.

Diabetes mellitus és az α -oxoaldehydek

Az α -oxoaldehydeknek a diabetes mellitusban kialakuló komplikációkban játszott lehetséges szerepére döntően az alábbi kísérleti eredmények utalnak:

(i) hiperglikémia során a glukózból és a triózfoszfátokból eredő α -oxoaldehydek mennyisége növekszik és in vitro hiperglikémia esetén a vörösvértestekben α -oxoaldehydek akkumulálódnak, a triózfoszfát \Rightarrow D-tejsav átalakulás mértéke négyszeresére nő (38, 48, 49);

(ii) a monoszacharidok autooxidációja reaktív oxigénszármazékok termelődéséhez vezet és a H_2O_2 termelődés mellett stimulálja az oxihemoglobin \Rightarrow methemoglobin átalakulást is (48);

(iii) vörösvértestekben in vitro hiperglikémiában a glioxaláz I enzim aktivitása és a redukált glutation mennyisége csökkenő tendenciát mutat, miközben a metilglioxál és az S-D-laktoilglutacion koncentrációk növekednek (49);

(iv) diabetes mellitusos betegek vérplazmájában a metilglioxál, az S-D-laktoilglutacion és a D-laktát koncentrációk növekednek (50, 51);

(v) a diabeteszes komplikációk (retinopátia, nefropátia, neuropátia...) kialakulása pozitívan korrelál az emelkedett S-D-laktoilglutacion koncentrációval és negatív logisztikai összefüggést mutat a D-laktát koncentrációval (38, 51);

(vi) kísérleti diabetes mellitusban átmenetileg csökken a szérum redukált glutacion koncentrációja és a máj glutation tartalma is csökken, de a plazma glutacion koncentráció diabetes mellitusos betegek esetében nem változik (51, 52);

(vii) állatkísérletekben mind az aceton, mind a metilglioxál csökkenti a máj glutacion tartalmát (30, 32, 53);

(viii) diabetes mellitusban az E-vitamin igény megnő és a tiobarbitursavval reagáló anyagok koncentrációja szintén növekszik, ami fokozott mértékű lipidperoxidációra utal (52);

(ix) kísérletes diabetes mellitusban a citokróm P450 IIE1 gén alcsaládkhoz tartozó izoenzimiek indukálódnak (41, 54, 55);

(x) diabetes mellitusban a fehérjék glikozilálódnak és a nem-enzimatikusan glikozilálódott fehérjék részt vesznek a szuperoxid és az α -oxoaldehid termelésben (56, 57);

(xi) a szorbitol-út sebessége növekszik és más reakcióutakkal kompetál a NADPH + H⁺-ért, s emellett hozzájárul a triózfoszfát termeléshez is (37);

(xii) a vörösvértetek glioxaláz I és II aktivitása magasabb diabetes mellitusos betegekben, mint az egészséges kontroll populációban (51);

(xiii) azon diabeteszes betegek vörösvérteteiben, akikben valamilyen komplikáció kialakult, a glioxaláz I enzimaktivitás magasabb, míg a glioxaláz II enzimaktivitás alacsonyabb volt, mint komplikációtól nem szenvedő betegtársaikban (49-51);

(xiv) összefüggés van a GLO¹ allélfrekvencia (a glioxaláz I enzimet kódoló egyik allél a GLO¹) és a kialakuló komplikációk (döntően retinopátia, nefropátia) között inzulin-függő diabetes mellitusos betegek esetében, klinikai komplikációktól nem szenvedő betegek esetében a homozigóta GLO¹ allél előfordulási gyakoriság nagyobb, mint az egészséges kontroll populációban illetve mint a komplikációktól szenvedő betegek csoportjában (58);

(xv) jöllehet a kapcsolat a HLA és a glioxaláz I illetve HLA antigének és az inzulin-függő diabetes mellitus előfordulása között ismert, az inzulin-függő diabetes mellitus és a GLO allélek közötti összefüggésre nincs bizonyíték (59-62);

(xvi) kísérleti körülmények között a sejtkultúrához adott metilglioxál hatására H₂O₂ termelés mérhető (34);

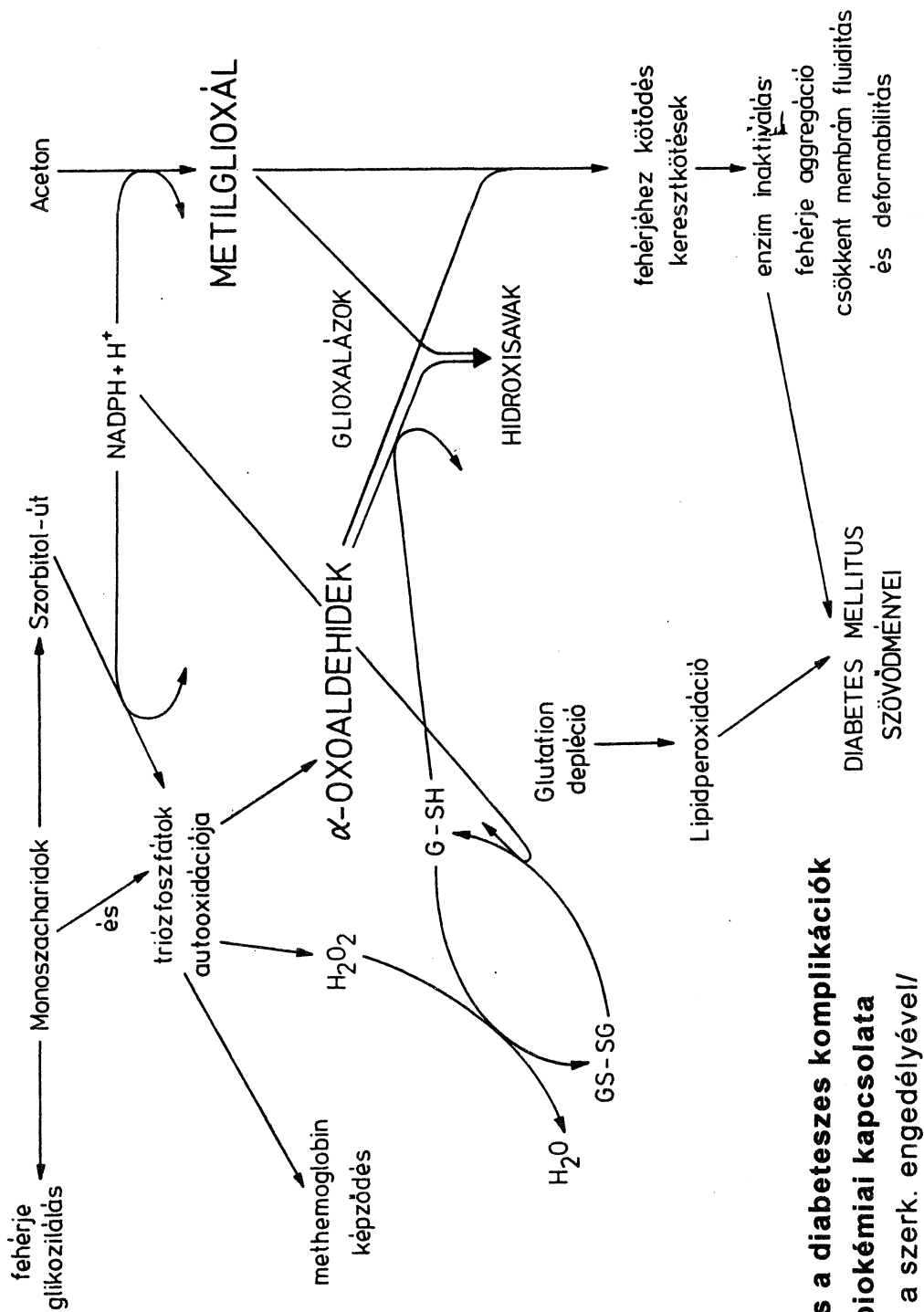
(xvii) a metilglioxál a fehérjék között keresztkötéseket létesít és több enzimet inaktivál (39, 63);

(xviii) a metilglioxál a fehérjékhez kötődve nem triptofán eredetű fluoreszcenciát hoz létre (64, 65) és

(xix) diabetes mellitusban általánosan ismert, hogy a fehérjék barna színt mutatnak s a metilglioxállal kezelt fehérjék esetében is megfigyelhető a barna szín kifejlődése (66).

A fenti adatok valószínűsítik, hogy az α -oxoaldehydekek szerepet játszhatnak a diabetes mellitusban kialakuló komplikációk patomechanizmusában s ezen szerep két fontos biokémiai mechanizmuson keresztül valósul meg, egyrészt a glutation deplécióról, másrészt a fehérjemódosításon keresztül (2. ábra). Ezért érdemes megvizsgálni, miként vezethet a megnövekedett α -oxoaldehyd termelődés a fent jelzett következmények kialakulásához és miként integrálódik az α -oxoaldehyd metabolizmus a már eddig is jól ismert elméletekbe (protein-glikáció, oxidatív stressz...)

Kiinduló pontként a diabetes mellitus két markáns biokémiai jellemzőjét, a hiperglikémiát és az emelkedett ketontest képződést választjuk (2. ábra). Az aceton termelődéshez vezető ketontestképzés oka a megemelkedett lipolitikus aktivitás és a képződött acetyl-CoA-t metabolizáló kapacitás közötti diszkrépancia, mely különösen igaz a diabeteszes keto-acidotikus állapotra. Hiperglikémia során mind glukózból, mind a lebontásakor keletkező megemelkedett koncentrációjú triózfoszfátokból megnövekszik az autooxidációval keletkező α -ketoaldehydekek mennyisége. A sorbitol-út, mely maga szintén NADPH + H⁺-t igényel, ugyancsak fokozza a triózfoszfát termelést, s így végső soron az α -oxoaldehyd termelést. A triózfoszfátok autooxidációjakor keletkező α -ketoaldehydekek és a H₂O₂ metabolizálásában a glioxalázok illetve a glutation peroxidáz játszanak szerepet. Ezen enzimek azonban működésük során redukált glutationt használnak fel. Az aceton koncentráció emelkedése (acetonémia) a citokróm P450 IIE1 gén családdhoz tartozó izoenzimek indukcióján és a jobb szubsztrát ellátáson keresztül fokozza a metilglioxál termelést. A reaktív metilglioxál eliminálása a glutation igényes glioxaláz enzimrendszer működése során valósul meg. Amennyiben a detoxikálás inszufficiens, akkor a képződött α -oxoaldehydekek a fehérjékhez kötődve inaktívalják az enzimeket illetve keresztkötik, aggregálják azokat (ez különösen a hosszú életidejű strukturális fehérjékre illetve az albuminra igaz). Mindemellett a proteinglikáció és -glikoxidáció reaktív oxigén szabadgyökök (szuperoxid anion illetve hidroxil-gyök) termeléséhez is vezet. Ezen reaktív gyökök semlegesítése szintén glutation igényes folyamat. Tehát látható, hogy a fenti állapotban a glutation iránti igény megnő s emellett a NADPH + H⁺ igény is nő, ami tekintettel arra, hogy az oxidált glutation redukciója is ezen redukált



2. ábra.

Az α-oxoaldehidek és a diabeteszes komplikációk kialakulásának patobiokémiai kapcsolata

//(69) irodalom alapján a szerk. engedélyével//

dinukleotid kofaktort igényli, elvezet a glutation deplécióhoz s annak egyik következményéhez a lipidperoxidációhoz. Összefoglalva, mindezen változások abnormális sejtmembrán-tulajdonságokhoz, lipidperoxidációhoz, methemoglobin képződéshez, fehérjemódosításhoz s következményes klinikai komplikációkhoz vezetnek (2. ábra). A komplikációk kialakulásáért felelős folyamatok döntően két mechanizmuson keresztül fejtik ki hatásukat: csökkent oxigén ellátás a periférián (elsősorban a fehérjemódosítások miatt) és a sejt- illetve bazálmembrán tulajdonságainak változásai (főleg endotelsejtek és a vörösvértestek szerepe emelendő ki) s ezek együttesen vezetnek komplikációkhoz (retinopátia, vese elváltozások, arterioszklerózis, katarakta).

Térjünk vissza a kiinduló ponthoz, a hiperglikémiához és a hiperacetonémiához! Mindkét változás α -oxoaldehyd terheléshez vezet, mely a metilglioxál és más α -ketoaldehydek reaktív tulajdonságai miatt veszélyes a sejtekre, ezért eliminálásuk vitális jelentőségű. Az α -oxoaldehydeket döntően a glioxalázok detoxikálják és így nem meglepő, hogy a glioxaláz genotípusok, a glioxaláz enzimaktivitások és a diabetes mellitusban kialakuló komplikációk között összefüggés van.

Néhány kérdés egyelőre válasz nélkül

Bár a diabetes mellitus két nyilvánvaló biokémiai elváltozásából kiindulva a kísérleti eredményeket felhasználva sikerült a folyamatokat rendszerbe illeszteni, több kérdés maradt nyitva, melyekre a válasz ma még nem ismeretes:

(i) mi ezen folyamatok súlya a különböző szervekben, szövetekben;

(ii) van-e ezen folyamatok között valamiféle sorrendiség;

(iii) megállja-e a további bizonyítási kísérletek próbáját az az állítás, hogy a glioxaláz genotípusok és a diabetes mellitusban kialakuló komplikációk előfordulása között összefüggés van;

(iv) ha az előbbi állítás kétségen kívül bizonyítást nyer, érdemes-e a diabeteszes betegek glioxaláz genotípusát megállapítani (cost - benefit) és végül

(v) a fentiek tükrében milyen terápiás beavatkozási lehetőségek vannak?

A kérdések egy része nem biokémiai természetű, de talán felvetésük e cikk keretében is indokolt.

Összefoglaló megjegyzések

A diabetes mellitus komplex anyagcserezavar, melyből adódóan a betegség komplikációi kialakulásának okai is sokfélék. Jóllehet a dolgozatban az α -oxoaldehydelek szerepét kiemeljük a többi faktor sorából, a 2. ábrában az α -ketoaldehydelek lehetséges patológiai szerepét a glikoxidáció, fehérjeglikoziláció és a szorbitol-út mellé illesztjük be. Természetesen nem térhettünk ki olyan patobiokémiai mechanizmusokra mint például a magas glukóz koncentráció hatása a génexpresszióra, vagy mint a diszlipidémiák szerepére, melyeknek kapcsolata az α -oxoaldehyd anyagcseréhez ma még nem feltárt. A fent említett folyamatokat illetően utalunk a szakirodalomban fellelhető áttekintő tanulmányokra (pld. 67, 68).

Az α -oxoaldehydelek lehetséges szerepe bizonyos kórállapotokban (éhezés, beri-beri, diabetes mellitus) izgalmas kutatási téma, de mellett igen érdekes az a kérdés is, van-e és ha van, akkor mi a metilglioxál és a glioxalázok szerepe az anyagcserében. Azonban erre a kérdésre a válasz még nem ismeretes.

Köszönetnyilvánítás. Köszönetet mondok mindazon munkatársaimnak, akik az évek során kísérletes munkámban támogattak.

Irodalomjegyzék

1. Neuberg, C. (1913) *Biochem. Zeitschr.* 49, 502-506.
2. Dakin, H. D. and Dudley, H. W. (1913) *J. Biol. Chem.*, 14, 155-157.
3. Meyerhof, O. (1948) *Experientia* 4, 169-176.
4. Findlay, G. M. (1921) *Biochem. J.*, 15, 104-106.
5. Dakin, H. D. and Dudley, H. W. (1913) *J. Biol. Chem.*, 14, 423-431.
6. Lohmann, K. (1932) *Biochem. Zeitschr.*, 254, 332-354.
7. Jowett, M. and Quastel, J. H. (1933) *Biochem. J.*, 27, 486-498.
8. Racker, E. (1951) *J. Biol. Chem.* 190, 685-696.
9. Dudley, M. W. (1926) *J. Biol. Chem.* 20, 314-320.
10. Toenissen, E. und Fischer, W. (1926) *Biochem. Zeitschr.* 161, 254-264.
11. Ariyama, N. (1928) *J. Biol. Chem.*, 77, 395-404.
12. Foster, D.L. (1925) *Biochem. J.*, 19, 357-360.
13. Cori, C. F. and Cori, G. T. (1929) *J. Biol. Chem.*, 81, 389-403.
14. McKinney, G. R. and Martin, S. P. (1956) *Blood* 11, 455-459.
15. Riddle, V. and Lorenz, F. W. (1968) *J. Biol. Chem.* 243, 2718-2724.
16. Richard, J. P. (1990) *Biochemistry*, 30, 4581-4585.
17. Grazi, E. and Thrombetta, G. (1978) *Biochem. J.* 175, 361-365.
18. Knowles, J. L. (1991) *Nature (London)*, 350, 121-124.
19. Ray, S. and Ray, M. (1981) *J. Biol. Chem.*, 256, 6230-6233.
20. Casazza, J. P., Felver, M. E. and Veech, R. L. (1984) *J. Biol. Chem.*, 259, 231-236.
21. Hegyeli, A., McLaughlin, J. A. and Szent-Györgyi, A. (1963) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 49, 230-232.
22. Szent-Györgyi, A. (1965) *Science (Washington D. C.)*, 149, 34-37.
23. Szent-Györgyi, A. (1968) *Science (Washington D. C.)* 161, 988-990.
24. Szent-Györgyi, A. (1973) *Bioenergetics*, 4, 533-562.
25. Szent-Györgyi, A. (1973) *Acta Biochim. Biophys. Acad. Sci. Hung.*, 8, 117-127.
26. Kalapos, M. P. (1993) *Orv. Hetil.*, 134, 2707-2710.

27. Patthy, L. (1978) *Eur. J. Biochem.*, 88, 191-196.
28. Fésűs, L., Muszbek, L. and Laki, K. (1981) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 99, 617-622.
29. Kósa, F., Csete, K. és Földes, V. (1982) *Morph. Ig. Orv. Szemle*, 22, 21-26.
30. Kalapos, M. P., Garzó, T., Antoni, F. and Mandl, J. (1991) *Biochim. Biophys. Acta*, 1092, 284-290.
31. Riba, P., Garzó, T., Mandl, J. and Kalapos, M. P. (1992) *Int. J. Biochem.*, 24, 1721-1724.
32. Kalapos, M. P., Schaff, Zs., Garzó, T., Antoni, F. and Mandl, J. (1991) *Tox. Letters*, 58, 181-191.
33. Kalapos, M. P. and de Groot, H. (1992) *Acta Morph. Hung.* 40, 87-94.
34. Kalapos, M. P., Littauer, A. and de Groot, H. (1993) *Arch. Toxicol.*, 67, 369-372.
35. Cooper, R. A. (1984) *Ann. Rev. Microbiol.*, 38, 49-68.
36. Carrington, S. J. and Douglas, K. T. (1986) *IRCS Med. Sci.*, 14, 763-768.
37. Taylor, R. and Agius, L. (1988) *Biochem. J.*, 250, 625-640.
38. Thornalley, P. J. (1993) *Med. Asp. Med.*, 14, 287-371.
39. Kalapos, M. P. (1994) *Tox. Letters*, 73, 3-24.
40. Koop, D. L., Crump, B. L., Nordblom, G. D. and Coon, M. J. (1985) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 82, 4065-4069.
41. Gonzalez, F. J. (1988) *Pharmacol. Rev.* 40, 243-288.
42. Thornalley, P. J. (1990) *Biochem. J.*, 269, 1-11.
43. Richard, J. P. (1993) *Biochem. Soc. Trans.* 21, 549-553.
44. von Mering, J. and Minkowski, O. (1889) *Arch. für Exp. Path. und Pharm.*, 26, 371-387.
45. Marmo, E. (1987) *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 9, 51-560.
46. DERI Study Group (1988) *World Hlth. Statist. Quart.* 41, 179-189.
47. DCCT Research Group (1988) *N. Engl. J. Med.*, 318, 246-250.
48. Thornalley, P. J. (1985) *Environ. Health Perspect.*, 64, 297-307.
49. Thornalley, P. J. (1988) *Biochem. J.*, 254, 751-754.
50. Thornalley, P. J., Hooper, N. I., Jennings, P. E., Florkowski, C. M., Jones, A.F., Lunec, J. and Barrett, A. H. (1989) *Diab. Res. Clin. Proct.*, 7, 115-120.

51. McLellan, A. C., Thornalley, P. J., Benn, J. and Sonksen, P. H. (1994) *Clin. Sci.*, 87, 21-29.
52. Oberley, L. W. (1988) *Free Rad. Biol. Med.*, 5, 113-124.
53. Kalapos, M. P., Garzó, T., Antoni, F. and Mandl, J. (1992) *Biochim. Biophys. Acta*, 1135, 159-164.
54. Kato, R., Onoda, K. I. and Takanaka, A. (1970) *Jap. J. Pharmacol.*, 20, 546-553.
55. Reinke, L. A., Stohs, S. J. and Rosenberg, H. (1978) *Xenobiotica*, 8, 611-619.
56. Sakurai, T. and Tsuchiya, S. (1988) *FEBS Lett.*, 236, 406-410.
57. Wolff, S. P., Jiang, Z. Y. and Hunt, J. V. (1991) *Free Rad. Biol. Med.*, 10, 339-351.
58. McCann, V. J., Davis, R. E., Welborn, T. A., Constable, I. J. and Blake, D. G. (1981) *Aust. N. Z. J. Med.*, 11, 380-382.
59. Moens, H., Payne, B., Carter, N. D. and Farid, N. B. (1980) *Hum. Hered.*, 30, 62-64.
60. Tokunaga, K., Omoto, K., Juji, T. and Itoh, T. (1982) *Hum. Genet.*, 62, 86-88.
61. Cambon-de Mouzon, A., Ohayon, E., Hauptmann, G., Sevin, A., Abbal, M., Sommer, E., Vergnes, H. and Ducos, J. (1982) *Tissue Antigens*, 19, 366-379.
62. Thornalley, P. J. (1991) *Heredity*, 67, 139-142.
63. Lee, T. H., Park, J. B., Han, H. J. and Lee, J. Y. (1989) *Korean J. Biochem.*, 21, 75-80.
64. Vander Jagt, D. L., Robinson, B., Taylor, K. K. and Hunsaker, L. A. (1992) *J. Biol. Chem.*, 267, 4364-4369.
65. Lo, T. W. C., Westwood, M. E., McLellan, A. C., Selwood, T. and Thornalley, P. J. (1994) *J. Biol. Chem.*, 169, 32299-32305.
66. Bone, S., Lewis, T. J., Pething, R. and Szent-Györgyi, A. (1978) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 75, 315-318.
67. Lorenzi, M. (1992) *Diab. Metab. Rev.*, 8, 85-103.
68. Bierman, E. L. (1992) *Arterioscler. Thromb.*, 12, 647-656.
69. Kalapos, M. P. (1992) *Orv. Hetil.*, 133, 587-591.

VIRUSSTRATÉGIÁK A GAZDASZERVEZET IMMUNRENDSZERÉNEK SZUPPRESSZÁLÁSÁRA

Krajcsi Péter

SOTE, II. Kémiai-Biokémiai Intézet

A vírusok korábbi definíciója, amely úgy írja le ezeket a parányi élősködőket, mint önmaguk reprodukálására képtelen, a gazdasejt makromolekula szintézisét kisajátító parazitákat, bár helytálló, mégis túlegyszerősített képet ad ezekről a piciny nukleinsav-fehérje komplexekről. A vírusok a kezdetektől a molekuláris biológusok kedvenc médiumai voltak, elévülhetetlen érdemeket szerezve e tudományág fejlődésében. Közben fény derült arra is, hogy a vírusok lényegesen intelligensebbek, mint korábban hittük. A gazdasejttel eltöltött "hosszú együttélés alatt kiismerték" a gazda leglényegesebb funkcióinak hatásmechanizmusait. A makromolekula szintetizáló apparátus kisajátítása mellett tökéletes biztonsággal uralják a gazdasejt teljes regulációs apparátusát. Thomas Schall (Genentech) szerint a "vírusok végzik a kutatás nehezét azzal, hogy megmondják nekünk, mi a fontos" (1). Különösen nagy fejlődésen ment át az utóbbi években azon vírusstratégiák mechanizmusának molekuláris szintű jellemzése, amelyek a gazdaszervezet immunrendszerét igyekeznek "lefejezve". Sürgető aktualitást adnak a problémának a herpeszvírusok és retrovírusok, köztük is a humán immundeficiencia vírus által okozott, sokszor halálos kórok. A kutatásterület legújabb eredményeit több kiváló összefoglaló (1-4) tárgyalja.

A vírusok replikációjának feltételei

A vírusok a fertőzés korai szakaszában kettős feladattal állnak szemben. Egyrésztől gátolniuk kell a gazdaszervezet antivirális elimináló mechanizmusait. Másrésztől a gazdasejt metabolikus apparátusát saját reprodukciójuk szolgálatába kell állítani. Mindkét funkció esetében igen fontos, hogy a gátlás nem lehet olyan mértékű, hogy a gazda ebbe vagy az immunszuppresszió következményeként valamely más mikroorganizmus általi fertőzésbe belepusztulna, mielőtt a vírus befejezné saját replikációs ciklusát. A csak akut fertőzést okozó vírusok stratégiája itt véget is ér. A látens vagy perzisztens fertőzést okozó vírusoknak azonban biztosítaniuk kell a gazda továbbélését, mialatt

folyamatosan "féken kell tartaniuk" a gazda antivirális elimináló mechanizmusait.

Vírus génfunkciók a gazdaszervezet antivirális mechanizmusai ellen

A vírusok repertoárjában találunk példákat az immunrendszer szinte minden ágának gátlására (1. táblázat).

1. táblázat

NEMSPECIFIKUS IMMUNITÁS

VIRUS/GÉN

KOMPLEMENT RENDSZER

vaccinia virus / VCP⁵
 rabbitpox²⁹
 herpes simplex I/II / gC-1⁶
 herpes samiri / CCPH⁷

MAKROFÁG

TNF- α

adenovirus / E3-14.7K⁸
 adenovirus / E3-10.4/14.5K⁹
 adenovirus / E1B-19K¹⁰
 Shope fibroma/myxoma / T2¹¹

IL-1

vaccinia/cowpox / B15R¹²
 cowpox / crmA¹³

INTERFERON α/β

adenovirus / VA RNS¹⁴
 Epstein-Barr / EBER RNS¹⁵
 HIV / TAR¹⁶
 myxoma virus / M-T7³⁴

SPECIFIKUS IMMUNITÁS

ANTIGÉN BEMUTATÁS

adenovirus / E3gp19K¹⁷
 adenovirus 12 / E1A¹⁸
 cytomegalovirus / ?¹⁹
 herpes simplex / ICP 47²⁰

CD8 T-SEJTEK

HIV / ?²¹

CD4 T-SEJTEK

Epstein-Barr / BCRF₁²²
 HIV / gp 120²³

ANTITEST

herpes simplex / gE-gI²⁴

A gazdaszervezet nemspecifikus védőmechanizmusainak előnye, hogy gyorsan indukálhatók. A komplement rendszer percekben belül aktiválódhat (25), de az interferon termelés és az ennek következtében fellépő vírus replikáció gátlás is kevesebb mint egy napot igényel (26). A komplement rendszer ugyanakkor, aspecifikusságának köszönhetően, szövetkárosító hatással is rendelkezik. A komplement enzimek inaktiválását szöveti, valamint szérumproteázok végzik (27-28). A specifikus elimináló mechanizmusoknak nincsenek ilyen "káros mellékhatásai". Hátrányuk ugyanakkor, hogy aktiválódásuk lényegesen lassúbb. Megfelelő titerű ellenanyag termelés kialakulása legalább egy hetet igényel (29), de napokat vesz igénybe a virusspecifikus citotoxikus T-sejt válasz kialakulása is, (30).

Az akut fertőzés haditerve

Azok a vírusok, mint például a poxvirusok (vaccinia, cowpox, Shope fibroma/myxoma vírusok), melyek általában akut fertőzést okoznak, a gazda immunrendszerének nemspecifikus, ám gyorsan aktiválódó funkciói ellen fejlesztettek ki védekező mechanizmusokat. A vaccinia vírus VCP fehérjéje nagy affinitással kötődik a C4 komplement fehérje C4b fragmenséhez, gátolva ezzel a komplement fixálás klasszikus útvonalát (5). A rabbitpox vírus kódol olyan fehérjét, ami homológ a komplement C5 komponensével (29). Ennek expressziója feltehetően gátolja a komplement aktiválás klasszikus és alternatív útvonalát is.

A nemspecifikus elimináló mechanizmusok egyik leggyorsabban aktiválódó és legfontosabb fegyvere a makrofág rendszer. Aktivált monociták, makrofágok infiltrációja a fertőzött tüdő epitéliumba az egyik első következménye az adenovírus fertőzésnek. A makrofágok által szekretált TNF citotoxikus a virussal fertőzött sejtekre (30-31). A Shope fibroma/myxoma vírus által kódolt T2 fehérje oldható TNF receptor, mely kompetitíven gátolja a TNF célsejtekhez való kötődését (11). A gén deléciója jelentősen csökkenti a mutáns vírus replikációját. A vaccinia és cowpox vírusok hasonló stratégiával gátolják egy másik, a makrofágok által szekretált citokin, az IL-1 hatását. A B15R jelű vaccinia fehérje és a homológ cowpox protein nagy affinitással kötődik az IL-1-hez (12). A cowpox vírus egy másik funkcióval is rendelkezik az IL-1 útvonal gátlására. A crmA egy serpin típusú fehérje, ami gátolja az

interleukin 1 konvertázt, azt az enzimet (13), amely az IL-1 proteolitikus érését katalizálja. A TNF és IL-1 a gyulladáshoz tartozó citokinek családjába tartozik. Úgy a TNF (32), mint az IL-1 (33) arachidonsav felszabadulást, s ennek következményeként megnövekedett arachidonsav metabolizmust eredményez. A felszaporodó arachidonsav származékok által mediált gyulladáshoz vezető reakció a vírusfertőzés hatékony eliminálásához vezethet. A B15R deléciós mutánsok sokkal gyorsabb lefolyású, halálos kimenetelű fertőzést okoznak. Feltehető tehát, hogy az IL-1 válasz gátlásának másik célja is lehet: a kórlefordulás lassításával elegendő időt nyerni a vírus replikációjának befejezésére (12).

A korai antivirális válasz további ága az interferon rendszer. Ezt a mechanizmust gátolják a myxoma vírusok a már jól bevált stratégiával: olyan fehérjét kódolnak (M-T7), amely az interferon- γ receptor homológja (34). Az interferon- γ az antivirális immunvédelem kulcsfontosságú molekulája (35). Stimulálja a makrofágok és NK sejtek citotoxicitását és szinergizál a TNF-el a vírus replikáció gátlásában. Ezeket túlmenően potencirozza a specifikus immunválaszt is.

A perzisztens fertőzés haditerve

A vírusok egy jelentős része az akut fertőzésen túlmenően perzisztens vagy látens fertőzést is okoz. Olyan jelentős patogenitású vírusok tartoznak ebbe a csoportba, mint a herpeszvírusok és a retrovírusok. Ezek a vírusok az előbb tárgyaltakhoz hasonló mechanizmusokat fejlesztettek ki a gazda antivirális elimináló mechanizmusainak gátlására. A vaccinia VCP proteinjével homológ herpeszvírus protein CCPH (7) feltehetően a vaccinia vírushoz hasonló mechanizmussal gátolja a komplement fixálás klasszikus útvonalát. A herpes simplex gC-1 fehérjéje a komplement C3b komponensével képez komplexet, gátolva ezzel a komplement aktiválódás klasszikus és alternatív útvonalát is (6).

A TNF funkció fontosságát hangsúlyozza az a tény, hogy az adenovírusok, a perzisztens vírusok prototipusai négy génfunkciót kódolnak, melyek három egymástól független útvonalon gátolják a TNF citotoxicitást (35). Mindhárom hatásmechanizmusban közös a TNF indukálta cPLA₂ aktiválódás és az ennek következtében fellépő citotoxicitás gátlása (36). Vírus mutánsok, melyekben az említett gének delécióra kerültek, fokozott gyulladáshoz vezető választ váltottak ki (37). Mivel e gének deléciója nem volt hatással a vírus replikációjára, feltehető, hogy az említett génfunkciók feladata a vírusfertőzés hatására fellépő gyulladáshoz vezető reakció szuppresszálása.

A perzisztáló vírusok esetében is találunk példát az interferon rendszer gátlására. Az interferonok antivirális hatásaiban központi szerepe van a kétszálú RNS által aktivált protein kinázoknak (DAI, PKR). Ez a kináz foszforilációval inaktiválja az eukariota iniciációs faktor 2 fehérjét, leállítva ezzel a fehérjeszintézis iniciációját. Az adenovírus VA RNS gátolja a DAI autofoszforiláció által történő aktiválódását, gátolva ezzel az interferon hatást (14). Hasonló mechanizmus szerint szuppresszálják az interferon rendszer hatását a HIV (16) és Epstein-Barr vírusok (15).

A perzisztens és látens fertőzések kialakulásának feltétele, hogy a gyorsan aktiválódó aspecifikus antivirális mechanizmusok gátlásán túlmenően a vírusok képesek legyenek hosszú távon szuppresszálni a lassan aktiválódó, azonban nagy specificitású és hatékonyságú specifikus immunitást. A celluláris citotoxicitás gátlásának egyik mechanizmusa a CD8 sejteknek történő antigén bemutatás gátlása. A legjobban az adenovírus E3-gp19K fehérje hatásmechanizmusa ismert. Az E3-gp19K az endoplazmás retikulumban rezidens, transzmembrán fehérje, amely nagy affinitással köti az MHC-I. osztályú antigént, gátolva ezzel az MHC-I sejt felszíni transzportját és az antigén-bemutatást is (17). Az adenovírus 12 szerotípusban az E1A fehérje a transzkripció szintjén gátolja az MHC-I. expressziót (18). A citomegalovírusok által fertőzött sejtekben az MHC-I. osztályú antigén stabilitása csökken jelentősen, s ennek tudható be a virusspecifikus sejt citotoxicitás gátlása (19), míg a herpes simplex vírusok ICP47 jelű korai fehérjéje a prezentálásra kerülő, antigén sajátosságú víruspeptid termelést, és azoknak az endoplazmás retikulumba történő transzlokációját gátolja (20). A HIV sokkal "kevésbé kifinomult eszközöket" használ: a CD8 T-sejtek apoptózisát indukálja (21). A celluláris citotoxicitás elkerülésének egy további lehetőségét ismerték fel a herpes simplex vírusok azzal, hogy a neuronokban "rejtőzködnek", ahol rendkívül alacsony az MHC-I. expresszió.

Napjaink egyik legtöbbet vizsgált jelensége a CD4 T-sejtek apoptózisa a HIV pozitív betegekben (23). Ezzel a jelenséggel magyarázható az AIDS-es betegekben mérhető drasztikus T-helper sejtszám csökkenés. Az Epstein-Barr vírusok BCRF₁ fehérjéje az IL-10 analógja (22). Az IL-10-hez hasonlóan gátolja az interferon γ és a TNF szintézist, hatékonyan szuppresszálva ezzel az immunrendszer T-helper és makrofág ágát is.

Több vírus is kódol olyan fehérjét, amely az immunoglobulin G fehérjék Fc régióját ismeri föl, Fc receptorként funkcionál (38). A legjobban a herpes

simplex gE-gI fehérjekomplexe karakterizált. Ez a membránfehérje komplex az IgG kötés révén gátolja a komplement aktiválódás klasszikus útvonalát, valamint az Fc mediált fagocitózist (24).

A látens/perzisztens fertőzés gyakran limitált vírusreplikációval jár együtt. A HSV esetében a virusexpressziót aktiváló VP16 jelű fehérje neuronokban funkcióképtelen. Ennek oka, hogy neuronokban a koaktivátor Oct-1 celluláris fehérje expressziója alacsony, másrészt celluláris VP16 antagonistá alakul (39-42). A perzisztens adenovírus termelés fő forrásai a limfoid szövetek, amelyek nem- illetve szemipermisziók az adenovírus replikációra nézve (43). A HIV esetében a replikáció gátlása a nef génhez köthető. Ennek a génnek a deléciója a vírus magas titerű replikációjához vezetett (44).

Bcl-2 - a vírusfertőzés mechanizmusát befolyásoló celluláris fehérje

A vírusok egy jelentős része szövettől függően képes lítikus vagy perzisztens fertőzésre. A perzisztencia kialakulásának megértésében jelentős eredményként könyvelhető el Levine és munkatársainak eredményei (45). Azt találták, hogy az apoptózis szuppresszor bcl-2 fehérjével transzfektált prosztata adenocarcinoma sejtek Sindbis vírussal való fertőzése perzisztens mechanizmusú volt, míg a kontroll sejtek lítikus fertőzésen mentek át (45). A bcl-2 expresszió a vírusfertőzés titerének jelentős csökkenéséhez is vezetett. Ez a megfigyelés azért is érdekes, mert a látens fertőzést okozó Epstein-Barr vírus BHRF₁ fehérje homológja (46), míg a perzisztens fertőzést okozó adenovírusok E1B-19K (47) fehérjéje funkcionális homológja a bcl-2-nek. Az Epstein-Barr vírus egy további funkcióval rendelkezik a magas celluláris bcl-2 expresszió biztosítására. Az LMP1 membránfehérje indukálja a celluláris bcl-2 expressziót (48). Úgy tűnik, hogy a bcl-2 fehérje központi szabályozója lehet a vírusok replikációs sajátságainak.

A vírus-praktikák természetesen nem korlátozódnak az immunrendszer elleni harcra. Ahogy egyre többet értünk meg azokból a mechanizmusokból, ahogyan a vírusok a celluláris metabolizmust saját szolgálatukba állítják, ahogyan a sejtciklus szabályozását felborítva celluláris transzformációt okoznak, úgy válik egyre nyilvánvalóbbá, hogy Jane és Peter Medawar vírus-definíciója a legáltalóbb, miszerint "a vírus egy csokor rossz hír fehérjébe csomagolva" (49).

Rövidítések jegyzéke:

AIDS acquired immunodeficiency syndrome, HIV human immunodeficiency virus, IL interleukin, MHC major histocompatibility antigen, NK natural killer, TNF: tumor necrosis factor

Hivatkozások:

- 1 Edgington, S.M. (1993) Molecular Crosstalk, *Biotechnology* **11**, 465-468
- 2 Gooding, L.R. (1992) Virus Proteins That Counteract Host Immune Defences, *Cell* **71**, 5-7
- 3 Oldstone, M.B. (1991) Molecular Anatomy of Viral Persistence, *J. Virology* **65**, 6381-6386
- 4 Marrack, P. és Kappler, J. (1994) Subversion of the Immune System by Pathogens, *Cell* **76**, 323-332
- 5 Kotwal, G.J. és mtsai. (1990) *Science* **250**, 827-830
- 6 Harris, S.L. és mtsai. (1990) *J. Infect. Dis.* **162**, 331-337
- 7 Albrecht, J.-C. és Fleckenstein, B. (1992) *J. Virol.* **66**, 3937-3940
- 8 Gooding, L.R. és mtsai. (1988) *Cell* **53**, 341-346
- 9 Gooding, L.R. és mtsai. (1991) *J. Virol.* **65**, 4114-4123
- 10 White, E. és mtsai. (1992) *Mol. Cell. Biol.* **12**, 2570-2580
- 11 Smith, C.A. és mtsai. (1992) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **176**, 335-342
- 12 Spriggs, M.K. (1992) *Cell* **71**, 145-152
- 13 Ray, C.A. (1992) *Cell* **69**, 597-604
- 14 Mathews, M.B. és Shenk, T. (1991) *J. Virol.* **65**, 5657-5662
- 15 Bhat, R.A. és Thimmappaya, B. (1983) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **80**, 4789-4793
- 16 Gunnery, S. és mtsai. (1990) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **86**, 8687-8691
- 17 Burgert, H.-G. és mtsai (1987) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **84**, 1356-1360
- 18 Sawada, Z. és mtsai. (1985) *Virology* **147**, 413-421
- 19 Yamashita, Y. és mtsai. (1994) *J. Virol.* **68**, 7933-7943
- 20 York, I.A. és mtsai. (1994) *Cell* **77**, 525-535
- 21 Meyaard, L., és mtsai. (1992) *Science* **257**, 217-219
- 22 Hsu, D.-H. és mtsai. (1990) *Science* **250**, 830-832
- 23 Laurent-Crawford, J. és mtsai (1991) *Virology* **185**, 829-839
- 24 Bell, S. (1990) *J. Virol.* **64**, 2181-2186
- 25 Pagburn, M.K. (1986) *Immunobiology of the Complement*

System (New York: Academic Press)

- 26 Müller, U., és mtsai. (1994) *Science* **264**, 1918-1921
- 27 Seya, T., és mtsai. (1986) *J. Exp. Med.* **163**, 835
- 28 Medolf, M.E. és mtsai. (1984) *J. Exp. Med.* **160**,
1558-1578
- 29 Bloom, D.C. és mtsai (1991) *J. Virol.* **65**, 1530-1542
- 30 Paya, C.V. és mtsai. (1988) *J. Immunol.* **141**, 1989-1995
- 31 Koff, W.A. és Fann, A.V. (1986) *Lymphokine Res.* **5**, 215
- 32 Hoeck, W.G. és mtsai. (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*
90, 4475-4479
- 33 Schalkwijk, C.G. és mtsai. (1992) *Eur. J. Biochem.*
210, 169-176
- 34 Upton, C. és mtsai. (1992) *Science* **258**, 1369-1372
- 35 Wold, W.S.M. és Gooding, L.R. (1991) *Virology* **184**, 1-8
- 36 Krajcsi, P. és mtsai. (1995) Közlemény előkészületben
- 37 Ginsberg, H.S. és mtsai. (1989) *Proc. Natl. Acad. Sci.*
USA **86**, 3823-27
- 38 Thale, R., és mtsai. (1994) *J. Virol.* **68**, 7757-7765
- 39 Stevens, J.C. (1989) *Microbiol. Rev.* **53**, 318-322
- 40 He, X. és mtsai. (1989) *Nature* **340**, 35-42
- 41 Garcia-Blanco, M.A. és Cullen, B.R. (1991) *Science*
254, 815-820
- 42 Sears, A.E. és mtsai. (1991) *J. Virol.* **65**, 2929-2935
- 43 Horvath, J. és Weber, J.M. (1988) *J. Virol.* **62**,
341-345
- 44 Luciw, P.A. és mtsai. (1987) *Proc. Natl. Acad. Sci.*
USA **84**, 1434-1438
- 45 Levine, B., és mtsai. (1993) *Nature* **361**, 739-742
- 46 Taródi, B. és mtsai. (1994) *Virology* **201**, 404
- 47 White, E., és mtsai. (1991) *J. Virol.* **65**, 2968-2978
- 48 Henderson, S. és mtsai. (1991) *Cell* **65**, 1107-1115
- 49 Oldstone, M.B.A. *Sci. American* **August 1989**, 42-48

BIOTECHNOLOGY
APPROACHES
THE THIRD MILLENNIUM
EIGHTH EUROPEAN CONGRESS ON
BIOTECHNOLOGY: ECB8
Budapest, 18 – 22 August 1997

SCIENTIFIC PROGRAM

The Congress will feature general lectures, symposia, workshops and round tables. Poster sessions will be open to all aspects of biotechnology.

- Scientific Fundamentals
Microbial Physiology and Genetics
Protein Engineering
- Biochemical Engineering
- Agro- and Food-biotechnology
- Environmental Biotechnology
- Healthcare Biotechnology
- Biometallurgy
- Industry, Commerce and Economics
- Education and Training
- Public Perception and Bio-Ethics
- Biosafety
- Sustainability
- European Co-operation
- Young Scientist's Forum

CONGRESS SECRETARIAT:

For suggestions or inquiries on any aspect of ECB8, please contact:

General Secretariat:
IBUSZ Travel Congress Dept.

H-1053 Budapest V.
Ferenciek tere 10.
Phone: 361-1175-212
Fax : 361-1189-161

Scientific Secretariat:

Prof. László Nyeste
Dept. of Agricultural Chemical
Technology
Technical University, Budapest
H-1121 Budapest XI. Gellért tér 4.
Phone/Fax: 361-463-1220
Fax : 361-463-2598

The Metabolic Clockwork

GASPAR BANFALVI

*Institute of Biochemistry Department I
Semmelweis University Medical School
1444 Budapest PO Box 260, Hungary*

Introduction

At least three metabolites are necessary to form a cycle, but in extended cycles the number of components may be more than ten. The combination of cycles in a so-called metabolic clockwork generates new cycles which may not have been described earlier. The central metabolic wheel is the citrate cycle and most of the secondary cycles are coupled to this circle.

Our whole life runs in a cyclic manner. Just think of the cyclic chemical balance between the atmosphere, the continents and the oceans, other processes viewed on a worldwide scale such as the hydrologic cycle, carbon and nitrogen cycles, the change of seasons, hours of the day, life cycles, hormonal cycles, cell cycles, regulatory cycles, metabolic cycles etc. In this paper I deal with metabolic cycles.

A common feature of metabolic cycles is that they contribute to the efficiency of the chemical work which maintains the thermodynamic steady state and help to minimize the increase of entropy (molecular randomness) in living cells. Metabolic cycles are among the most important biochemical pathways which provide a continuous supply of metabolites for anabolic and catabolic processes. Probably the best known among the metabolic cycles are the citrate cycle (also referred to as tricarboxylic acid, TCA, or Krebs cycle) and the urea cycle.^{1,2}

Other metabolic cycles may be less familiar, although, from a metabolic point of view they are also important.³⁻⁵ Much less attention has been paid to those metabolites which link different cycles to one another and in this way may form new cycles. Those who are familiar with biochemical pathways may recall the relationship between citrate-urea, citrate-glyoxylate or citrate-purine cycles.⁶

The Metabolic Clockwork

The compilation of the skeletal models of metabolic cycles as commonly described results in a cyclic network which I call the 'metabolic clockwork' (Fig 1). The citrate cycle occupies a central position and role in this metabolic clockwork. The term clockwork sounds rather mechanical and is used mainly to describe the idea of an interwoven network of cyclic metabolic pathways which do not proceed as isolated systems. The citrate cycle itself is believed to have evolved from two major segments involving tricarboxylates and dicarboxylates.⁷ Fig 1 shows an 'ideal' clockwork with cycles not all of which may be present in each cell. Obviously some of the cycles are unique to certain organisms, eg the Calvin cycle is found only in photosynthetic cells, the propionate cycle in ruminants and microorganisms, the glyoxylate cycle in certain plant seedlings and microbes. The function of purine nucleotide

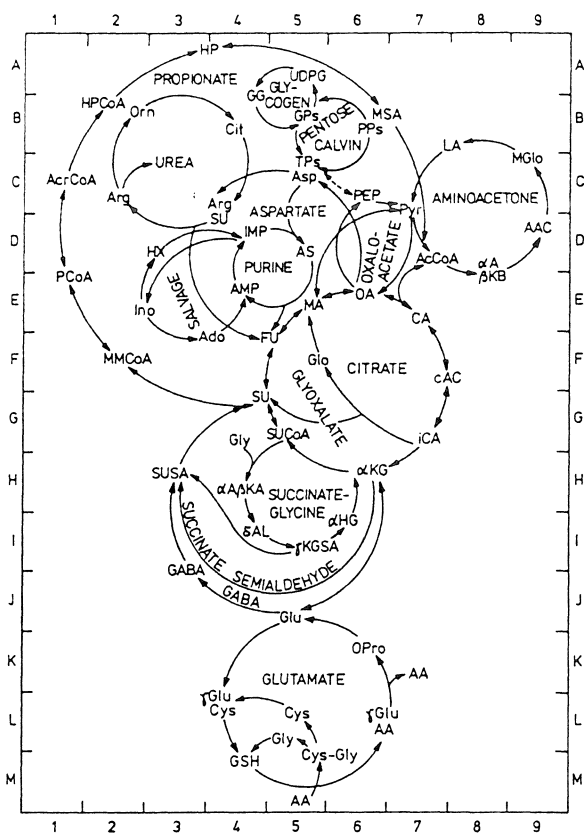


Figure 1 Schematic view of the metabolic clockwork. Metabolic cycles contain the names of their metabolites in alphabetical order are listed below. Abbreviations and cycles in alphabetical order are listed below. Position of cycles are indicated in parentheses. Note: not all intermediates in a cycle may be shown. One-headed arrows indicate unidirectional, two-headed arrows bidirectional reactions. Adenylosuccinate cycle: AS, adenylosuccinate; FU, fumarate; MA, malate; OA, oxaloacetate; Asp, aspartate (C-F, 5-6). Aminoacetone cycle: AcCoA, Acetyl Coenzyme A; α -A β -KB, α -amino- β -ketoadipate; AAC, aminoacetone; MGlo, methyl-glyoxale; LA, lactic acid; Pyr, pyruvate (C-D, 7-9). γ -Aminobutyrate cycle: α -KG, α -ketoglutarate; Glu, glutamate; GABA, γ -aminobutyrate; SUSA, succinate semialdehyde; SU, succinate; FU, fumarate; MA, malate; OA, oxaloacetate; CA, citrate; cAC, cis-aconitate; iCA, isocitrate (G-J, 3-6). Aspartate cycle: OA, oxaloacetate; Asp, aspartate; ArgSU, argininosuccinate; FU, fumarate; MA, malate (C-F, 3-6). Aspartate-purine cycle: Asp, aspartate; AS, adenylosuccinate; FU, fumarate; MA, malate; OA, oxaloacetate (C-F, 5-6). Calvin cycle: PPs, pentose phosphates; TPs, triose-phosphates (B-C, 5-6). Citrate cycle: OA, oxaloacetate; CA, citrate; cAC, cis-aconitate; iCA, iso-citrate; α -KG α -ketoglutarate; SUCoA, succinylCoA; SU, succinate; FU, fumarate; MA, malate (E-G, 5-7). Glutamate (Meister) cycle: Glu, glutamate; γ -GluCys, γ -glutamyl cysteine; GSH, glutathione; Cys,

cysteine; Gly, glycine; AA, aminoacid; OPro, 5-oxo-proline (K-M, 4-6). Glycogen cycle: GPs, glucose phosphates; UDPG, UDP-glucose; GG, glycogen (A-B5). Glyoxylate cycle: OA, oxaloacetate; CA, citrate; cAC, cis-aconitate; iCA, iso-citrate; Glo, glyoxylate; SU, succinate; FU, fumarate; MA, malate (E-G, 5-7). γ -Ketoglutarate semialdehyde cycle: γ -KGSA, γ -keto-glutarate semialdehyde; SUSA, succinate semialdehyde; SU, succinate; SUCoA, succinylCoA; Gly, glycine; α -A β -KA, α -amino β -ketoadipate; δ AL, δ -aminolevulinic acid (H-I, 3-5). Oxaloacetate cycle: OA, oxaloacetate; PEP, phosphoenolpyruvate; Pyr, pyruvate (C-E, 6-7). Pentose cycle: GPs, glucose phosphates; PPs, pentose phosphates; TPs, triose phosphates (B5-6). Propionate cycle: SU, succinate; MMCoA, methylmalonylCoA; PCoA, propionylCoA; AcrCoA, acrylylCoA; HPCoA, hydroxypropionylCoA; HP, hydroxypropionate; MSA, malonate semialdehyde; AcCoA, acetylCoA; CA, citrate; cAC, cis-aconitate; iCA, isocitrate; α -KG, α -ketoglutarate; SUCoA, succinyl CoA (A-G, 1-7). Purine (nucleotide) cycle: IMP, inosine-5'-monophosphate; AS, adenylosuccinate; AMP, adenosine-5'-monophosphate (D-E, 4-5). Pyruvate (pyruvate - malate) cycle: Pyr, pyruvate; OA, oxaloacetate; MA, malate (C-E5-7). Salvage cycle I: AMP, adenosine-5'-monophosphate; IMP, inosine-5'-monophosphate; Ino, inosine; Ado, adenosine (D-E, 3-4). Salvage cycle II: IMP, inosine-5'-monophosphate; Ino, inosine; HX, hypoxanthine (D-E, 3-4). Succinate-glycine cycle: SUCoA, succinylCoA; Gly, glycine; α -A β -KA, α -amino β -ketoadipate; δ -AL, δ -aminolevulinic acid; γ -KGSA, γ -keto-glutarate semialdehyde; α -HG, α -hydroxyglutarate; α -KG, α -ketoglutarate (H-I, 5-6). Succinate semialdehyde cycle: α -KG, α -ketoglutarate; SUSA, succinate semialdehyde; FU, fumarate; MA, malate, OA, oxaloacetate; CA, citrate; cAC, cis-aconitate; iCA, isocitrate (G-J, 3-6). Urea cycle: Orn, ornithine; Cit, citrulline; ArgSU, argininosuccinate; Arg, arginine (B-C, 3-4).

cycle is to remove ammonia from brain and skeletal muscle in the absence of the urea cycle typical of liver cells. Although, the central and major driving force, ie the citrate cycle is common to most cells, the number of cycles associated with it may vary depending on cell type. Extended cycles typically bypass certain components of the citrate cycle and create new cycles. Among these new cycles are the γ -ketoglutarate semialdehyde, γ -aminobutyrate and the aspartate-purine cycles. Other series of reactions are included here as part of cycles, such as the aspartate, oxaloacetate, pyruvate, glycogen, pentose, and propionate cycles (Fig 1). The combination of cycles such as propionate, aminoacetone, pyruvate, and citrate cycles results in new routes interwoven in a cyclic manner.

It is interesting to note that in the citrate cycle (Fig 1) all of the compounds of the dicarboxylate hemicycle can be bypassed and metabolic demand for them can be satisfied by alternative sources. In contrast the tricarboxylate segment responsible for the conversion of citrate to isocitrate cannot be replaced or bypassed by other cycles.

A logical explanation to the isomerization of citrate to isocitrate is that citrate as a tertiary alcohol is resistant to mild oxidation, while strong oxidation would disrupt the chain, and consequently the cycle also. However, *iso*-citrate is a secondary alcohol which is readily oxidized.⁸ Extensions, side loops contribute to the supply of basic metabolites and generate new cycles. An intercycle interaction can occur through one or more intermediates. I propose that one metabolite common to two cycles provides more independence to these cycles than two or more common intermediates if they are to be driven by the clockwork (like teeth of a cogwheel). This intimately interwoven, dynamic network is constantly drained by the utilization of biosynthetic precursors and continuously fed by linear biochemical pathways (eg glycolysis, gluconeogenesis, lipid and amino acid metabolic routes) which are not indicated in the Figure. For the sake of clarity, these pathways are not indicated in Fig 1 and for the same reason the names of metabolites have been abbreviated and some details of the cycles have been omitted. Information on the enzymatic reactions of these cycles can be found in *Enzyme Nomenclature*,⁹ detailed description of citric acid cycle in an earlier paper of this Journal,¹⁰ other cycles in biology,¹¹ molecular biology¹² and biochemistry textbooks¹³⁻¹⁶ and in metabolic maps.¹⁷⁻¹⁹

In this paper only intracellular cycles are dealt with. Intercellular cycles such as carbon dioxide fixation by the C₄-pathway in plants, regulatory cycles, control points involving cycles of phosphorylation and dephosphorylation, unchecked substrate (futile) cycles, the regeneration of coenzymes, enzymes and protein factors are not regarded as parts of the clockwork. None of the inter-organ exchanges of fuel molecules are elements of the clockwork. Examples of such inter-organ exchanges include the glucose-alanine cycle, the glucose-lactate or Cori cycle which occur mostly between skeletal muscle and liver, and the amino acid exchange cycles between organs like liver, muscle, gut, kidney and brain.

Conclusion

This paper describes a metabolic clockwork which: (1) relates a variety of metabolic cycles that occur in cells, (2) contains the citrate cycle as the central element of the clockwork, (3) permits the description of new cycles, (4) considers the tricarboxylate hemicycle to be the most conserved part of the citrate cycle since the conversion of citrate to isocitrate cannot be shunted by alternative loops, and (5) indicates that the number of cycles may vary with cell type.

The presence of this network of cycles provides thermodynamic stability and safety for the cell and metabolic versatility among different cells. Furthermore, the network of cycles contributes to the rapid accommodation of cells to their metabolic needs and to changing nutritional conditions. Many of the cycles and bypasses shown in the Figure have not been reported. Several known series of reactions are discussed here in terms of cycles. These include the aspartate, oxaloacetate, γ -aminobutyrate,

glycogen, γ -ketobutyrate semialdehyde, oxaloacetate, propionate, pyruvate-malate, succinate semialdehyde cycles. Based on the idea that cycles generate cycles one can find further extensions by combining cycles such as pyruvate and citrate, propionate and citrate, pyruvate and glyoxylate, propionate and glyoxylate, or the combinations of the succinate-glycine-glyoxylate, GABA-glyoxylate, γ -ketoglutarate semialdehyde-glyoxylate cycles.

Acknowledgement

The critical reading of the manuscript by Professors Henry Paulus and Miklos Toth is gratefully acknowledged

References

- ¹ Krebs, H A and Johnson, W A (1937) *Enzymologia* 4, 148-156
- ² Holmes, F L (1980) *Fed Proc* 39, 216-225
- ³ Horecker, B L (1976) in *Unravelling the Pentose Phosphate Pathway* edited by Kornberg, A, Cornudella, L, Horecker, B L and Oro, J, Pergamon Press, pp 65-72
- ⁴ Wood, T (1985) *The Pentose Phosphate Pathway*, Academic Press
- ⁵ Meister, A and Anderson, M E (1983) *Ann Rev Biochem* 52, 711-760
- ⁶ Baldwin, J E and Krebs, H A (1981) *Nature* 291, 381-382
- ⁷ Balch, W E, Fox, G E, Magrum, L J, Woese, C R and Wolfe, R S (1979) *Microbiol Rev* 43, 260-296
- ⁸ Hemming, A and Blotvoege, K H (1985) *Trends Biochem Sci* 10, 198-200
- ⁹ Webb, E C (1992) *Enzyme Nomenclature, 1992*, Academic Press, San Diego, CA
- ¹⁰ Banfalvi, G (1991) *Biochem Education* 19, 24-26
- ¹¹ Curtis, H (1986) *Biology* (Fourth edition), Worth, New York, pp 225-227
- ¹² Alberts, B, Bray, D, Lewis, J, Raff, M, Roberts, K and Watson, J D (1983) *Molecular Biology of the Cell*, Garland, New York, p 73
- ¹³ Watson, J D, Hopkins, N H, Roberts, J W, Argetsinger Steitz, J and Weiner, A M (1983) *Molecular Biology of the Gene* (Fourth edition), Benjamin/Cummings, Menlo Park, pp 38-39
- ¹⁴ Stryler, L (1988) *Biochemistry*, Freeman, New York
- ¹⁵ Murray, R K, Granner, D K, Mayes, P A and Rodwell, V W (1988) *Harper's Biochemistry* (21st edition), Prentice-Hall International, Sydney, pp 317, 338, 341, 351
- ¹⁶ Zubay, G (1988) *Biochemistry* (2nd edition) MacMillan, New York, London, pp 456, 500, 589, 592, 621
- ¹⁷ Michal, G (1982) *Biochemical Pathways*, Boehringer Mannheim GmbH, Biochimica
- ¹⁸ Holldorf, A W, Krahl-Mateblowski, V, Mateblowski, M and Wüttrich, S (1989) *Pathways of Metabolism in Liver* (Scheme A1: 8th edition), Ruhr Universität, Bochum
- ¹⁹ Nicholson, D E (1990) *Metabolic Pathways Map*, 19th edition, Sigma Chemical Co, St Louis, MO

HÁROM PILLÉR: OKTATÁS, KUTATÁS, NEVELÉS

A Kormány betérjesztette az Országgyűlésnek határozati javaslatát a felsőoktatás fejlesztéséről. Az irányok kijelölésekor figyelembe kívánja venni azokat az elveket, amelyeket - tekintettel csatlakozási szándékunkra - az Európai Unió és az OECD elvár. A javaslat tervezetben azonban lényeges koncepcionális hiányok találhatók.

Bár a javaslat részletesen tárgyalja a felsőfoku képzés oktatási vonatkozásait, érdemben nem foglalkozik a kutatással. Pedig, a felsőoktatási intézményekben a kutatás az oktatással egyenrangú feladat: egyike a jó felsőoktatást jellemző három pillérnek. Egyetlen rövid szakasz foglalkozik a kutatással, de ez csak a kutató intézetek és az egyetemek kapcsolatáról, együttműködéséről szól. Ezzel szemben a javaslatban azt az elvet kellene leszögezni, hogy az egyetemek egyik legfontosabb feladata a tudományos tevékenység. Ezt kellene elismernie az Országgyűlésnek a javaslat elfogadásával, a Kormánynak pedig a kutatást elősegítő egyetemi atmoszféra kialakításán kellene munkálkodnia, és biztosítani a szükséges feltételeket. Az a tény, hogy a javaslatban a kutatás nem a korszerű nyugati egyetemeken elismert súlynak megfelelően szerepel, az ötvenes évek szemléletét idézi, amikor az egyetemeket - szovjet mintára - tanító intézményekké degradálták.

A korszerű egyetemeken nemcsak az oktatóktól várják el a magasszintű tudományos munkásságot, hanem már a hallgatókat is bevonják a kutatásokba, hogy elsajátíthassák az új ismeretek megszerzése iránti készséget és szemléletet. Ennek egy jól bevált formája a hallgatók tudományos diákköri (TDK) tevékenysége, amely meg sem jelenik a javaslatban. Új megoldásokon önállóan gondolkodó, azt megvalósítani képes fiatal szakemberek igen előnyösen járulnak hozzá az ország gazdagításához.

*A cikk a Szerkesztőség által rövidített formában megjelent a Magyar Nemzet 1995. május 12-i számában.

Az oktatás azonban csak egy részét jelenti a tanításnak. Az ismeret átadásán kívül a hallgatót fel kell készíteni szakmája gyakorlására, hogy olyan emberként lépjen ki az életbe, aki képes eligazodni a felmerülő problémák között, mérlegelni a lehetőségeket, átlátni a buktatókon, és, aki készséggel rendelkezik a feladatok megoldására. Fel kell vértézni választott hivatása művelésére. Mindannyian emlékezünk fejlődésünket alapvetően meghatározó egyetemi tanárookra: Pattantyús Géza, Haynal Imre, Bruckner Győző, Buzágh Aladár, Szentágothai János - és szerencsére ezt a sort bárki tapasztalatai szerint bővítheti. Nekik köszönhetően széles látókörű, hivatástudattal rendelkező szakemberek generációi hagyták el az egyetemeket, és emellett belénk oltották a szakma becsülete iránti elkötelezettséget is.

Aki látott híres nyugati egyetemet, azt bizonyára megfogta a sokfajta kultúrális program és az élénk sportélet ("campus"-élet). Nemcsak kiállításokat, előadásokat, sporteseményeket, hangversenyeket rendeznek, hanem a hallgatók maguk is tevékenyek valamelyik művészetben, és rendszeresen sportolnak. (Az olimpikonok szinte kizárólag főiskolákról kerülnek ki.) Ez a későbbi életvitelt is döntően kialakítja, mert a kultúra iránt fogékonyak maradnak, és rendszeresen sportolnak. (Ennek következtében az Egyesült Államokban drasztikusan csökkent a dohányosok száma, valamint a szív- és érrendszeri betegségekben szenvedőké is.) Összegezve: a jó felsőoktatási intézmények nemcsak hivatástudattal felvértezett, jól képzett szakembereket bocsátanak ki, hanem értelmiségi életformára is nevelnek.

Különleges feladatot látnak el az orvosegyetemeken azzal, hogy gyógyító- és megelőző tevékenységet is folytatnak. A klinikák oktatói a betegellátás során naponta szembesülnek súlyos emberi problémákkal, amelyek megoldásának, levezetésének óhatatlanul részeseivé válnak. Az oktatók nemcsak a diagnózis felállítására és gyógyításra tanítanak, hanem arra is, hogy a szenvedő ember (egyéni és családi) problémáit miként kell kezelni. Ez is az orvossá neveléshez tartozik, amely az oktató részéről felkészültséget, tapasztalatot és hivatástudatot igényel.

nyel. Egyébként a klinikák oktatóinak feladata még új gyógyító eljárások kikísérletezése, kifejlesztése és bevezetése is.

Ezekben a hetekben az egyetemi dolgozók létszámának a Minisztérium által elhatározott csökkentésénél hivatkoznak egyes nyugat-európai egyetemek hallgató-oktató arányára. Akik ezt állítják, egyrészt tájékozatlanok. Valószínűleg, nem dolgoztak nyugati egyetemeken, nem ismerik belülről azokat. Másrészt, nem differenciálnak az oktató-hallgató aránynál szintek szerint. (A szerző tanított olyan egyetemen, ahol egy oktatóra egyetlen doktorandusz jutott, és az oktató csak havonta két órás előadást tartott. Köztudomásúan ennél is kevesebbet oktató életében a Nobel-díjas F. Sanger - Nobel-díja előtt is - a Cambridge-i Egyetemen.) Harmadjára. Ezeket a kijelentéseket azok teszik, akik szovjet rendszerű képzésben nőttek fel. Olyan egyetemen, amelyről erőszakkal le akarták választani a kutatást, a nevelést pedig ideológiai szervezetekre és tanszékekre bízta. Sajnos, ezek a gyökerek fellelhetők a javaslatot készítő munkájában.

Mivel a javaslat a korszerű felsőoktatás három egyenrangú pillére közül csak az oktatással foglalkozik, egy lábön áll, ezért félő, hogy fel fog dőlni. Mivel a jó koncepciók hiányoznak - sommásan úgy is vélekedhetnénk a javaslatról, hogy a hegyek egeret szültek. Mégis, a sorok mögötti szándékot gyanítva, ez elhamarkodott, téves következtetés is lehet. Talán a javaslat sokkal inkább egy trójai faló, melynek országgyűlési határozattá emelésével törvény módosításokat lehet beterjeszteni, rendeleteket alkotni, sőt, csoport érdekeknek megfelelően piacósítani a felsőoktatást.

Milyen "jövőkép" vázol fel a javaslat? A nyugat-európai felsőoktatási intézményekben a kutatás az oktatással egyenrangú szerepet kap, és minél rangosabb az egyetem, annál inkább hivatásra nevel. A jövő értelmiségét, az ország vezetőit képezik. Ha így nézzük a javaslatot, akkor az nem Nyugat-Európa felé mutat.

International Cell Research Organization (ICRO)

Advanced Course and International Symposium

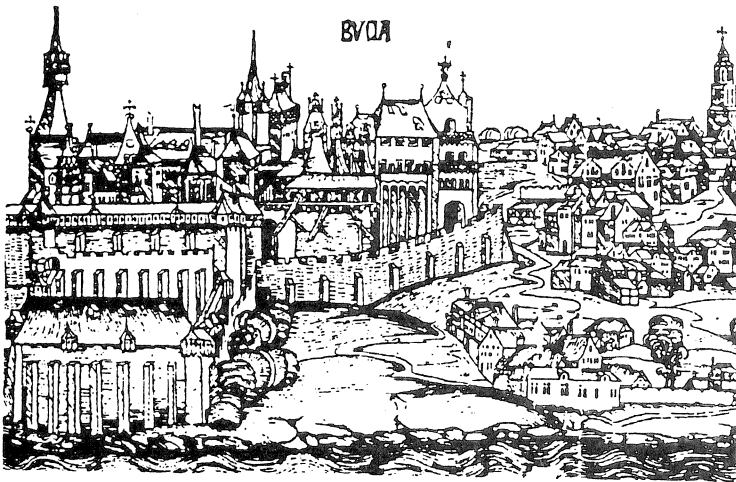
on

“Membrane Transporters and Channels”

(the Symposium honours the achievements of Prof. G. Gárdos)

May 22-24, 1995

Congress Center of the Hungarian Academy of Sciences,
Budapest I., Országház u. 30, Hungary

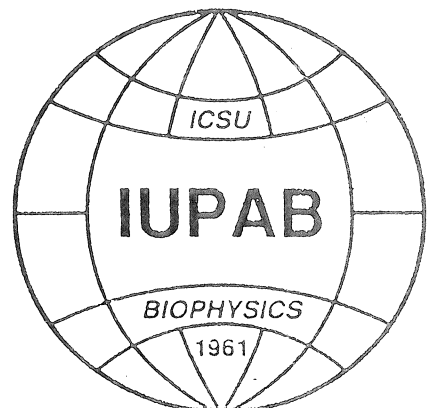
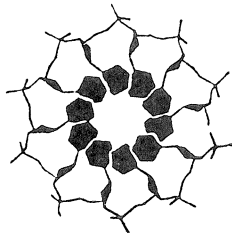


Organized by:

László Dux, Erzsébet Ligeti and Balázs Sarkadi;

on behalf of the

Hungarian Biochemical Society, Hungarian Academy of Sciences



A short biography of Prof. George Gárdos

George Gárdos was born in Budapest in 1927. He finished his studies at the Pázmány Péter University in Budapest in 1949, and obtained his Ph.D. in 1958. From 1949 to 1964 he was working under the guidance of Prof. Bruno Straub at the Medical Chemistry Institute of the Budapest Medical University, as an assistant professor, and later as an associate professor. From 1964 he became the head of the Department of Cell Metabolism at the National Institute of Haematology and Blood Transfusion. He obtained his "Doctor of Biological Sciences" degree at the Hungarian Academy of Sciences in 1969. Since 1972 he has been full professor of the Eötvös Lóránd University, Budapest, and from 1980 he became the Scientific Director of the Institute.

The main research area of Dr. Gárdos has been on the borderline of biochemistry, cell biology and biophysics, dealing with the mechanism of membrane transport and the related cellular metabolism. In the 1950-es, working with human red cells, he was first to show a direct connection between ATP metabolism and the function of the Na,K pump, and also, to demonstrate the calcium-requirement for the opening of specific K channels (this effect was later called in the literature as "Gárdos phenomenon"). Both transport pathways became basic mechanisms in the regulation of cellular ion contents and distribution, thus these results were widely exploited in the examination of cellular communication, in the treatment of haematological diseases and in the development of new blood products or various pharmacological agents.

The number of scientific papers of Dr. Gárdos until today is 177, with a cumulated impact factor of 165.16, and with over 2500 citations in international journals. Dr. Gárdos has been the author and editor of several Hungarian and international scientific books and book series, and member of the editorial boards of international scientific journals. He participated as invited lecturer at numerous international conferences, and as organizer at major scientific meetings, such as the FEBS Meeting in 1972, the International Congress of Physiology in 1980, or the International Congress of Haematology in 1982. He was invited as visiting professor to several Universities in the U.S. and in Europe.

In his department Dr. Gárdos has established an internationally acknowledged school of membrane biochemistry, and in the past 30 years more than 20 research associates were trained under his guidance. He headed the Membrane Biochemistry section of the Hungarian Biochemical Society and gave courses and special seminars in the area of membrane transport for numerous years. He was awarded by the Scientific Research Award of the Hungarian Academy of Sciences in 1982.

With best regards
 May '55
 P. F.

ACTA. PHYSIOLOGICA
 ACADEMIAE SCIENTIARUM HUNGARICAE
 AKKUMULATION DER KALIUMIONEN DURCH
 MENSCHLICHE BLUTKÖRPERCHEN

Von
 G. GÁRDOS

CHEMISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST
 (Eingegangen am 2. Dezember 1953)

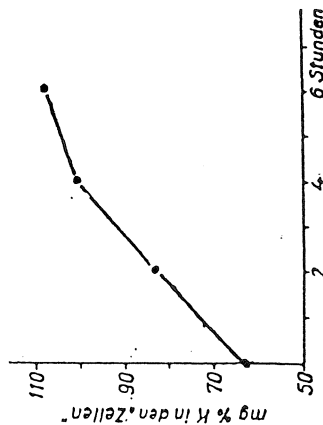


Abb. 1. K-Akkumulation der von ATP-angereicherten Zellen. Die Kurve stellt die K-Akkumulation der von ATP-angereicherten Zellen während der Inkubation bei 37° dar. Das Medium enthält 0,147 M NaCl, 0,008 M KHCO₃ und 100 mg% Glukose. ATP-Gehalt der Suspension vermindert sich im Laufe des Versuches von 1860 µg/ml auf 760 µg/ml.

Zusammenfassung

- Wir stellten menschliche Blutkörperchen her, deren ATP-Gehalt das 5–10fache des normalen Wertes erreicht.
- Das Studium der K-Ionen-Akkumulation dieser an ATP angereicherten Zellen zeigte, dass die Akkumulation ein ATP beanspruchender, mit Mg-Ionen aktivierbarer Prozess ist, welcher mit der Glykolyse oder mit irgendeinem Teilprozess derselben nicht identisch ist.

The function of calcium in the potassium permeability
 of human erythrocytes

The energy needed for the maintenance of the unequal distribution of ions between human erythrocytes (RBC) and plasma is supplied by glycolysis. Experiments *in vitro* have proved that as soon as glycolysis is inhibited, a process of equilibration of ions between RBC and plasma sets in. This process is extremely rapid in the presence of 0.015–0.04 M NaF, NaF + Na₂HAsO₄ and iodoacetic acid (IA) + adenosine; the velocity of the K outflow from the RBC amounts to 70 to 170 mg K/100 ml RBC/h. On the other hand the velocity of the physiological exchange of K is only 6 mg/100 ml RBC/h.

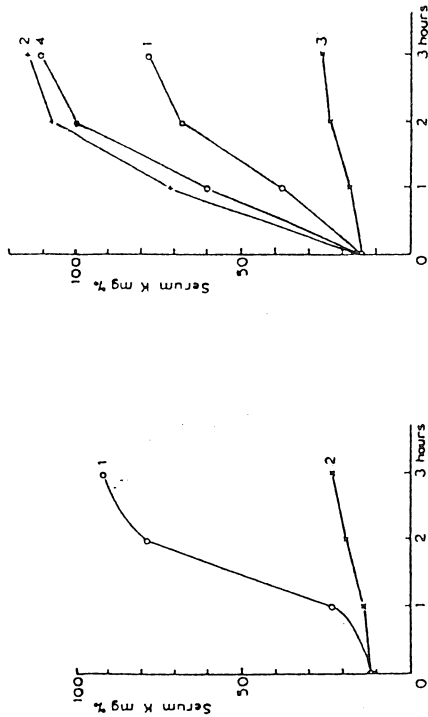


Fig. 2. Effect of CaCl₂ on the K permeability of blood containing IA + adenosine. (37°). 1: 10⁻³ M IA + 10⁻³ M adenosine; 2: 10⁻³ M IA + 10⁻³ M adenosine + 5 · 10⁻³ M CaCl₂; 3: 10⁻³ M IA + 10⁻³ M adenosine + 2 · 10⁻³ M EDTA; 4: 10⁻³ M IA + 10⁻³ M adenosine + 2 · 10⁻³ M EDTA + 5 · 10⁻³ M CaCl₂.

Fig. 1. Effect of EDTA on the K permeability of blood treated with NaF. (37°). 1: 1.6 · 10⁻³ M NaF; 2: 1.6 · 10⁻³ M EDTA.

Thus the two effects of glycolytic inhibitors, viz. on glycolysis and on K permeability can be separated by the addition of EDTA. The experiments justify the conclusion that no K outflow occurs unless Ca⁺⁺ is contained in the system. It is probable that Ca⁺⁺ plays an important part also in the maintenance of the blood's physiological ion balance.

v. G. GÁRDOS

Institute of Medical Chemistry, University of Budapest (Hungary)

Advanced Course and International Symposium
on
"Membrane Transporters and Channels"
Advanced Course: Budapest and Szeged, May 22-June 3, 1995
Symposium: Budapest, May 22-24, 1995

(Beszámoló nemzetközi tudományos konferenciáról)

1995 május 22 és június 4-e között a Magyar Biokémiai Egyesület védnökségével "Membrane Transporters and Channels" címmel nemzetközi szimpóziumot és gyakorlati tanfolyamot rendeztünk. A május 22-24-ig zajló szimpóziumot az Akadémia kongresszusi termében Dr. Gárdos György professzor tiszteletére, iskolateremtő munkásságának elismeréseként, nyugalomba vonulása alkalmából szerveztük. Gárdos professzor úrnak az egész világon ismert és megbecsült tudományos eredményei alapvetően járultak hozzá a membránbiológia fejlődéséhez, hiszen az ő nevéhez fűződik az aktív Na/K transzport ATP-függésének kimutatása, és a (Gárdos-jelenségnek is nevezett) kalcium-függő kálium transzport felfedezése. Nem csoda hát, hogy a világ minden tájáról a szakma legismertebb képviselői (saját költségükön is) szívesen jöttek el erre a rendezvényre, amely végül is egy háromnapos intenzív tudományos-szakmai fórummá alakult.

A mintegy 60 külföldi és 50 magyar résztvevő összesen 30 előadásban és 35 posterben számolt be a membrán-biokémia és biofizika legújabb eredményeiről. A legtöbb résztvevő különlegesen jó szakmai-személyes találkozási lehetőségként értékelte a konferenciát, ahol néhány egészen új és érdekes megközelítésről, ill. felismerésről is értesülhettünk. Nehéz lenne most bármelyik előadást külön kiemelni, de talán érdemes elmondani, hogy Carlo Brugnara (Harvard Medical School) nagy érdeklődéssel fogadott kitűnő előadása szerint a "Gárdos effektus", a kalcium-függő kálium kiáramlás specifikus gátlása a sarlósejtes anémiában ígéretes új terápiás lehetőséget kínál.


A szimpóziumhoz szorosan kapcsolódva rendeztük meg a Nemzetközi Sejtbiológiai Társaság (ICRO) és a Nemzetközi Biofizikai Társaság (IUPAB) támogatásával a fiatal kutatók képzését és továbbképzését szolgáló tíznapos nemzetközi gyakorlati tanfolyamot. A szimpóziumon is aktívan résztvevő (többnyire poszttert bemutató) 25 diák, valójában fiatal kutató, a laboratóriumi gyakorlatokon a membrán-transzport enzimek szerkezetének és működésének

felderítésére alkalmas kísérleti módszerekkel ismerkedhetett meg. A gyakorlati oktatás részben az Országos Haematológiai, Vértranszfúziós és Immunológiai Intézet Izotóp Osztályán, részben pedig a SOTE Élettani Intézetében (Dr. Ligeti Erzsébet vezetésével), az SZBK Enzimológiai Intézetében (Dr. Váradi András vezetésével), és Szegeden a SzOTE Biokémiai Intézetében (Dr. Dux László vezetésével), ill. a Szegedi Biológiai Központ Biofizikai Intézetében (Dr. Ormos Pál és Dr. Horváth László vezetésével) zajlott. A gyakorlatok a molekuláris biológia, a biokémia és a biofizika modern módszereit egyaránt felölelték, néhány esetben (pl. a mikroszkópos fluoreszcenciás vizsgálatok, az ESR mérések, vagy az in vitro expressziós rendszerek esetében) kifejezetten világszínvonalú újdonságok is bemutatásra kerültek.

Igazából a csaknem két héten keresztül, naponta három-négy "diákkal" közösen végzett kísérleti munka a leghasznosabb, és persze a legkimerítőbb a gyakorlati oktatást közvetlenül végző fiatal kollégáinknak és a szakasszisztenseknek volt. Nem csekély munkát jelentett a gyakorlati kézikönyv részletes receptjeinek összeállítása, vagy a kísérletek háttérének folyamatos biztosítása, és igen fontos volt a gyakorlati oktatást támogató cégek hozzájárulása az anyagi és technikai feltételek megteremtéséhez. A reggeltől estig, és a hétvégeken is folyamatos munkanapot tartó lelkes fiatal kollégák, a fáradságot nem ismerő szakasszisztensek és műszakiak segítségével nélkül nem sikerülhetett volna ez a rendezvény, amelynek fő gyakorlati szervezői és ügyintézői Bíró Éva (MBKE) és Schiller Annamária (OHVII) voltak.

Az eddig kapott visszajelzések alapján mind a szimpózium, mind a gyakorlati képzés igen sikeresnek volt mondható - a résztvevők szakmailag hasznosnak és egyben nagyon kellemesnek ítélték a rendezvényeket. Ehhez alapvetően hozzájárultak a többségében kitűnő előadások, a jól szervezett gyakorlatok, no meg egy nagyszerűen sikerült dunai sétahajós vacsora egy csodálatosan kellemes és szép tavaszi estén. Úgy érezzük, hogy mind a szimpózium, mind az ennél sokkal nagyobb háttérrel követelő gyakorlati oktatás sikeres megszervezése a Magyar Biokémiai Egyesületnek, a résztvevő intézeteknek, és a hazai membrán-biokémiai kutatásnak egyaránt fontos, további kapcsolatokat teremtő eredménye lehet.

Budapest, 1995. július 17.


Sarkadi Balázs

EGYESÜLETI ÉLET

Tájékoztató a Magyar Biokémiai Egyesület elnökségi üléséről ('95.júl.4.)

A következő napirendi pontok foglalták keretbe az ülés programját:

- 1) Beszámoló az elmúlt 5 évről
 - a) Elnöki összefoglaló(Friedrich Péter)
 - b) Az egyesület rendezvényei, eseményei (Tyihák Ernő)
 - c) Az egyesület gazdálkodása (Szajáni Béla)
 - d) Merre tovább egyesület?
Hozzászólások, vita, szavazás a beszámolókról.
- 2) A tisztújító közgyűlés előkészületei, alapszabály (Lengyel Zoltán)
- 3) A Tankó-dijra jelölés és szavazás.
- 4) Egyebek

Friedrich Péter elnöki beszámolójában emlékeztetett az 1990-ben Budapesten általunk szervezett 20. FEBS Kongresszus szakmai és anyagi sikerére. Az anyagi siker a rendszerváltozással együttjáró nehézségek ellenére a mai napig az egyesület talpon maradásának, eredményes működésének az alapja lett. Bár az utóbbi években a tartalékaink lassú felélése is elkezdődött, ami nagyrészt a nagyszabású rendezvény(ek) hiányával, s a központi támogatás zsugorodásával magyarázható.

Fontos láncszem volt az egyesület tevékenységének stabilizálásában a titkárság racionális átszervezése, a létszám csökkentése, s a titkárság átköltöztetése az SzBK Enzimológiai Intézete által rendelkezésre bocsájtott helyiségbe. Az egyesület pénzügyeinek rendbetétele után a folyamatos szakszerű ügyintézés biztosított.

Tudomásul kell vennünk, hogy megváltozott körülmények között dolgozunk, a bevételeink egy részét pályázatok útján teremthetjük elő. Az ilyen lehetőségekkel eddig is éltünk és a jövőben igyekezzünk kihasználni minden lehetőséget.

Az egyesület szakmai tevékenysége- az intéző bizottság koordinálásával- a szakosztályok munkáján alapszik. Megállapítható, hogy egyes szakosztályok tevékenysége jónak és eredményesnek tekinthető, másoknál új erők bevonásával, aktivizálásával, főleg fiatalok bevonásával lehet a szakosztályi

munkát javítani. Mindezekre az új vezetőségnek majd külön figyelmet kell fordítani.

Az egyesület különös gondot fordított - a lehetőségek határain belül - a fiatal biokémikusok támogatására, ami a TDK konferenciák legjobb fiatal biokémikus szereplőinek díjazásában (6 db első díj, ill. külön díj), valamint nagy nemzetközi rendezvényeken való részvételük (mintegy 23 fő) támogatásában, továbbá ifjúsági pályázatok kiírásában nyilvánult meg.

Nagyon jó a kapcsolatunk a többi alaptudományi egyesülettel, résztveszünk közös problémáink (pl. költségvetési támogatás mérséklődése) megvitatásában. Rendszeresen ott van képviselőnk a MTESZ szövetségi tanácsülésen, s szükség szerint képviseli érdekeinket.

A 20. FEBS Kongresszus szervezésének lehetőségét az egyesület jó nemzetközi kapcsolatai alapozták meg. Több magyar biokémikus az elmúlt években a FEBS vezetésében ill. bizottságaiban tevékenykedett eredményesen. Mára ez mérséklődött, ezért lobbiznunk kell, hogy új személyek kerüljenek be a fontos FEBS-bizottságokba.

Tyihák Ernő beszámolójában megemlítette, hogy az elmúlt 5 évben mintegy 18 nagyobb rendezvénye volt az egyesületnek, nagyrészt szakosztályi szervezésben és nemzetközi részvétellel. Külön hangsúlyozta, hogy a biokémiai vándorgyűlés átalakítása nemzetközi rendezvénné, sikeresnek bizonyult. Ez évben már a 2. nemzetközi konferencia szervezésére kerül sor Szegeden. Megjegyezte, hogy csupán egy rendezvény bizonyult veszteségesnek.

A jövő rendezvényeinek szervezésénél a következő megoldások látszanak sikerre vezetőnek: rendezvényindítóként szponzorok szervezése, közös szervezés több egyesülettel ill. társasággal (nagy rendezvények). A nemzetközi részvételű nemzeti rendezvény még sikeresebbé tételéhez a következő feltételeket jelölte meg: a körlevelek időben való elkészítése és szétküldése, más rendezvényekkel való jó koordinálás, a kiadvány

egységesítése, a környező országok biokémikusainak hatékonyabb aktivizálása.

Említést tett arról, hogy az Expo 96 elmaradása a BioExpo '96 füzérrendezvény elmaradását is magával hozta. A 6 rendezvényből álló füzér 4 egyesület ill. társaság által került előkészítésre. Jelenleg három nemzetközi rendezvény van előkészületben:

a 8. Nemzetközi Biotechnológiai Kongresszus, Budapest, 1997
az 1. Stressz Világkongresszus (több egyesület ill. társaság szervezésében), Budapest, 1997

a 4. Nemzetközi Konferencia "A formaldehid szerepe biológiai rendszerekben", Budapest, 1996.

Sikeresnek nevezte az egyesület céges rendezvényeit is, melyek számát célszerű lenne növelni.

Szajáni Béla az egyesület megbízott gazdasági vezetőjével, Wágner Máriaval együtt részletes pénzügyi beszámolót tett az elnökség asztalára, mely magában foglalta az 1990-1994 mérleg-tételek összehasonlítását, a pénzkészlet összetételét, az 1990-1994 tevékenységek összehasonlító adatait és egyéb bevételek összefoglalását. Ez utóbbi esetben jól kivehető volt, hogy a jogi tagdíjak minimálisra zsugorodtak, de az utóbbi két évben a tagdíj-fizetési fegyelem jelentősen javult.

Szajáni Béla is említette, hogy az egyesület tartalékainak felhasználása elkezdődött. Igyekeznek követni a deviza árfolyamváltozásokat és a pénzügyi szabályváltozásokat is, hogy az egyesület számára legkedvezőbb megoldásokat választhassák.

A hozzászólások elsősorban a szakosztályi munka javításával, a fiatalok vezetésbe való bevonásával, valamint az egyesület "vagyonának" lehető legjobb kamatoztatásával (pl. alapítványi forma) foglalkoztak.

Az elnökség a beszámolókat egyhangúlag elfogadta.

Ez évben lejár az egyesület vezetőségének a mandátuma. Lengyel Zoltán főtitkárhelyettes vezetésével, a szakosztályok vezetőivel kiegészítetten, elkezdte munkáját a jelölő bizott-

ság. Lengyel Zoltán az 1995. évi tisztújító közgyűlésre beérkezett személyi javaslatokat összesítetten -tájékoztatásul - az elnökség elé terjesztette. Az elnökség tagjai észrevételeket tettek, s a jelölő bizottság bizonyára ezeket is figyelembe veszi a hivatalos jelöléseknél. A jelölő bizottság azt is közölte, hogy a tervezett küldött közgyűlésre a szakosztályok mintegy 108 küldöttet jelöltek.

Lengyel Zoltán arra is felhívta a figyelmet, hogy eljött az ideje a többször módosított, sokat bírált alapszabály elfogadásának is, s erre a küldött közgyűlés alkalmas forum lehet.

Az elnökségi ülés programja szerint és a Tankó Béla Alapítvány alapszabálya értelmében, az elnökség - a publikációs listák áttekintése után - a 8 jelölt közül, titkos szavazással Sarkadi Balázst jelölte a Tankó-dijra.

Az egyéb témák között Tyihák Ernő főtitkár beszámolt a prof. P. Campbell koordinálta SARS (Scientific Apparatus Recycling Scheme) program keretében hazai intézeteknek érkezett használt műszerekről, eszközökről. E szerint 1992-ben e jótékonyági akcióban több mint 30 műszert osztottunk szét, főleg egyetemi intézeteknek. 1994-ben néhány újabb műszer érkezett, míg ez év júliusában újabb 14 nagyobb csomag érkezik Angliából, bennük használt spektrofotométerek, frakciószedők stb. jutnak el, főleg debreceni egyetemi intézeteknek.

TYIHÁK ERNŐ



MÁSODIK SZENT-GYÖRGYI NAPOK

Szeged

1995. szeptember 13 - 15.

SZOTE, Oktatástechnikai Központ
(Szeged, Dóm tér 13.)

TÁJÉKOZTATÓ

a Tankó Béla Alapítvány Kuratóriumának üléséről

(1995. július 4.)

A Kuratorium tagjai a következő napirendi pontokat fogadták el:

- 1) A Tankó Béla díj odaitélése
- 2) Megemlékezés Dr. Tankó Béla egyetemi tanárról, születésének 90. évfordulója alkalmából
- 3) Egyebek

Az ülés az alábbiak szerint zajlott le:

- 1) Dr. Friedrich Péter előterjesztette az MBKE Elnöksége javaslatát, hogy a Kuratorium a Dr. Tankó díjat 1995-ben Dr. Sarkadi Balázsnak ítélje oda. A Kuratorium 5 igen szavazat és 1 tartózkodás mellett a javaslatot elfogadta.

Dr. Tankó Attila, a Tankó-család képviselője, a Kuratorium tagja bemutatta a díjhoz tartozó oklevél grafikai tervét, amelyet a résztvevők módosításokkal elfogadtak és megbízták Dr. Tankó Attilát a tervezővel történő egyeztetéssel.

- 2) A Kuratorium tagjai meghallgatták Dr. Szajáni Béla, a Kuratorium elnökének megemlékezését Dr. Tankó Béla egyetemi tanárról.
- 3) Dr. Tankó Attila, Dr. Fésüs László és Dr. Sugár János tájékoztatást adtak a DOTE Baráti Kör ez év őszén esedékes emlékülésének előkészületeiről és egyben kérték, hogy az MBKE képviselője az emlékülésen méltassa Dr. Tankó Béla tudományos közéleti tevékenységét. Dr. Friedrich Péter az MBKE nevében ígéretet tett a közreműködésre.

Budapest, 1995. július 26.

Tyihák Ernő főtitkár

**Sarkadi Balázs tudományos közleményei
(1989-94)**

Áttekintő cikkek és könyv-fejezetek:

Sarkadi, B., and Gárdos, G.:

Drug actions on potassium fluxes in red cells.

In: *The Red Cell Membrane: A Model For Solute Transport*, (B.U. Raess and G. Tunncliffe, eds.), Humana Publ. Co, (1989)

Sarkadi, B., Parker, C.:

Activation of ion transport pathways by changes in cell volume.

Biochim. Biophys. Acta, Reviews on Biomembranes, 1071: 407-427, (1991)

Eredeti közlemények:

Papp, B., Sarkadi, B., Enyedi, A., Caride, A.J., Penniston, J.T., and Gárdos, G.:

Functional domains of the *in situ* red cell membrane calcium pump revealed by proteolysis and monoclonal antibodies. Possible sites of regulation by calpain and acidic lipids.

J. Biol. Chem., 264:4577-4582 (1989)

Tordai, A., Sarkadi, B., Görög, Gy., Gárdos, G.:

Inhibition of the CD3-mediated calcium signal by protein kinase C activators in human T (Jurkat) lymphoblastoid cells.

Immunol. Letters, 20:47-52 (1989)

Magócsi, M., Sarkadi, B., Kovács, T., Gárdos, G.:

Thrombin-induced activation of calcium transport pathways and their role in platelet functions.

Biochim. Biophys. Acta 984:88-96 (1989)

Kovács, T., Szász, I., Sarkadi, B., Brezanoczi, F., Gárdos, G.:

Volume regulatory mechanisms of human granulocytes in hypoosmotic media.

Acta Biochim. Biophys. Hung. 24:83-99 (1989)

Enouf, J., Bredoux, R., Bourdeau, N., Sarkadi, B., Levy-Toledano, S.:

Further characterization of the plasma membrane- and intracellular membrane-associated platelet Ca-transport systems.

Biochem. J. 263:547-552 (1989)

Kovács T., Tordai, A., Szász, I., Sarkadi, B., Gárdos, G.:

Depolarization inhibits thrombin-induced calcium influx in human platelets.

FEBS Letters, 266: 171-174 (1990)

Sarkadi, B., Tordai, A., Gárdos, G.:

Membrane depolarization selectively inhibits receptor-operated calcium channels in human T (Jurkat) lymphoblasts.

Biochim. Biophys. Acta 1027:130-140 (1990)

Sarkadi, B., Tordai, A., Müller, M., Gárdos, G.:

Regulation of stimulus-induced calcium transport pathways in human T (Jurkat) lymphoblasts.

Mol. Immunol. 27:1297-1306 (1990)

Sarkadi, B., Tordai, A., Homolya, L., Scharff, O., Gárdos, G.:

Calcium influx and intracellular calcium release in anti-CD3 antibody-stimulated and thapsigargin-treated human T lymphoblasts.

J. Membrane Biol. 123:9-21 (1991)

Papp, B., Enyedi, A., Kovács, T., Sarkadi, B., Wuytack, F., Thastrup, O., Gárdos, G., Bredoux, R., Levy-Toledano, S., Enouf, J.:

Demonstration of two forms of calcium pumps by thapsigargin inhibition and radio-immunoblotting in platelet membrane vesicles.

J. Biol. Chem. 266:14593-14596 (1991)

Sarkadi, B., Bauzon, D., Huckle, J.R., Earp, H.S., Berry, A., Suchindran, H., Price, E.M., Olsen, J.C., Boucher, R.C., Scarborough, G.A.:

Biochemical characterization of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in normal and cystic fibrosis epithelial cells.

J. Biol. Chem. 267:2087-2095 (1992)

Sarkadi, B., Price, E.M., Boucher, R.C., Germann, U., Scarborough, G.A.:

Expression of the human multidrug resistance cDNA in insect cells generates a high-activity drug-stimulated ATPase.

J. Biol. Chem. 267:4854-4858 (1992)

Olsen, J.C., Johnson, L.G., Stutts, J.M., Sarkadi, B., Yankaskas, J.R., Swanstrom, R., Boucher, R.C.:

Correction of the apical membrane chloride permeability defect in polarized cystic fibrosis airway epithelia following retroviral-mediated gene transfer.

Human Gene Therapy 3: 253-266 (1992)

Johnson, L.G., Olsen, J.C., Sarkadi, B., Moore, K.L., Swanstrom, R., Boucher, R.C.:

Efficiency of gene transfer for restoration of normal airway epithelial function in cystic fibrosis.

Nature Genet. 2: 21-25 (1992)

Papp, B., Enyedi, Á., Pászty, K., Kovács, T., Sarkadi, B., Gárdos, G., Magnier, C., Wuytack, F., Enouf, J. :

Simultaneous presence of two distinct endoplasmic reticulum type calcium pump isoforms in human cells. Characterization by radio-immunoblotting and inhibition by 2,5-di-(t-butyl)-1,4-benzohydroquinone.

Biochem. J. 288: 297-302 (1992)

Yankaskas, J.R., Haizlip, J.E., Conrad, M., Koval, D., Lazarowski, E., Paradiso, A.M., Rinehart, C.A., Sarkadi, B., Schlegel, R., Boucher, R.C.:

Papilloma virus immortalized tracheal epithelial cells retain a well-differentiated phenotype.

Am. J. Physiol, Cell Physiol. 264: C1219-C1230, (1993)

Papp, B., Pászty, K., Kovács, T., Sarkadi, B., Gárdos, G., Enouf, J., and Enyedi, Á:

Characterization of the inositol trisphosphate-sensitive and -insensitive calcium stores by selective inhibition of the endoplasmic reticulum type calcium pump isoforms in isolated platelet membrane vesicles.

Cell Calcium, 14: 531-538, (1993)

Homolya, L., Holló, Zs., Germann, U.A., Pastan, I., Gottesman, M.M., and Sarkadi, B. :

Fluorescent cellular indicators are extruded by the multidrug resistance protein.

J. Biol. Chem., 268: 21493-21496 (1993)

König, T., Kapus, A., Sarkadi, B. :

Effects of equisetin on rat liver mitochondria: evidence for inhibition of substrate anion carriers of the inner membrane.

J. Bioenerg. Biomembr. 25: 537-545 (1993)

Kovács, T., Corvazier, E., Papp, B., Magnier, C., Bredoux, R., Enyedi, Á., Sarkadi, B., Enouf, J.:

Controlled proteolysis of Ca-ATPases in human platelet and non-muscle cell membrane vesicles.

J. Biol. Chem. 269: 6177-6184 (1994)

Stutts, M. J., Gabriel, S.E., Price, E.M., Sarkadi, B., Olsen, J.C., and Boucher, R.C.:

Pyridine nucleotide redox potential modulates cystic fibrosis transmembrane regulator chloride conductance.

J. Biol. Chem. 269: 8867-8874 (1994)

Holló, Zs., Homolya, L., Davis, C.W., and Sarkadi, B. :

Calcein accumulation as a fluorometric functional assay of the multidrug transporter.

Sarkadi, B., Müller, M., Homolya, L., Holló, Zs., Sepródi, J., Germann, U.A., Gottesman, M.M., Price, E., and Boucher, R.C. :

Interaction of bioactive peptides with the human multidrug transporter.

FASEB Journal, 8: 766-770 (1994)

BIOCHEMICAL CHARACTERIZATION OF THE HUMAN MULTIDRUG TRANSPORTERS, MDR1 AND MRP

B. Sarkadi¹, M. Müller¹, É. Bakos², E. Welker¹, K. Szabó², Zs. Holló¹, L. Homolya¹, A. Váradi²

¹National Institute of Haematology, Blood Transfusion and Immunology, and ²Institute of Enzymology, BRC Hung. Acad. Sci., Hungary

In cancer chemotherapy a large number of tumors show primary or secondary (acquired) resistance to various therapeutic agents. This multidrug resistance phenotype is often associated with the expression of P-glycoprotein (Pgp, MDR1), or of the recently discovered multidrug resistance related protein (MRP) in the plasma membrane of the tumor cells. Both proteins are members of the so called ABC transporters, characterized by homologue ATP binding domains and several transmembrane helices, and perform an ATP-dependent drug extrusion from the tumor cells. We have developed and applied two basic methods for the characterization of MDR1 and MRP. The first method is based on the expression of these human proteins in a baculovirus-Sf9 insect cell system, which allows the production of large amounts of functional membrane proteins with the expected molecular mass, proper immunoreactivity, and correctly inserted into the membrane. The biological activities of the wild type and of the *in vitro* mutagenized MDR1 variants are characterized by measuring vanadate inhibitable, drug-stimulated ATPase activity in isolated membrane preparations. The other basic method is the measurement of fluorescent dye (Calcein) accumulation in intact cells. We have demonstrated that hydrophobic AM esters (but not the free acids, produced by cellular esterases) of fluorescent dyes are substrates of MDR1 and MRP, and the functioning of these transporters greatly reduces dye accumulation in multidrug resistant cells. The combination of these sensitive, relatively simple and fast ATPase and transport methods allows the detailed characterization of the specificity of drug interactions with the two different multidrug transporters and can be used for structure-function studies in their native membrane environment.

A TUDOMÁNYOS KUTATÁS ÉS KÖZLÉS ETIKAI KÉRDÉSEI

című tanulmányában *Beck Mihály* akadémikus - a teljesség igénye nélkül - elsősorban azért tekintette át a gyakran felvetődő kérdéseket, hogy a tapasztalatok, a különböző nézetek és vélemények megismerése nyomán - remélhetőleg nem a távoli jövőben (szerk) - kialakítható legyen olyan tudományetikai kódex, amely iránymutatóul szolgál a hazai kutatók számára.

Tanulmányának három részletét közöljük az alábbiakban.

A kísérletes kutatások etikai kérdései

Az egyik legfontosabb kérdés a szakmai hozzáértéshez kapcsolódik. Ugyanis etikai vetülete is van annak, hogy egy adott kérdést adekvát módszerrel, illetve módszerekkel vizsgáljunk. Természetesen figyelembe veendők az anyagi lehetőségek is. Nem kérhető számon egy szegény ország kutatójától, hogy egy adott kérdés tanulmányozásakor nem a legmodernebb és legköltségesebb műszereket alkalmazza, de az igen, hogy a felhasznált módszerek alkalmasak legyenek a tudományos igényű vizsgálatokra.

Természetesen minden kísérlet elé valamilyen várakozással tekintünk. A kísérlet alapvető célja, hogy eredményétől függően egy hipotézist megerősítsünk vagy elvessünk. Nagy veszély, hogy az óhatatlan *feltevés preconcepcióvá válik*, amit mindenáron bizonyítani kívánunk. A *wishful thinking*, az *óhajtvá sejtés*, az egyik legveszedelmesebb csapda, mely - ha nem sikerül elkerülnünk - szükségképpen tévútra vezet. Minden kísérlettel kapcsolatban a *reprodukálhatóság* az alapvető követelmény. Ha egy kísérlet nem reprodukálható, akkor vagy meg kell keresni ennek okát, vagy - ha ez nem sikerül - be kell látni, hogy hipotézisünk - legalábbis egyelőre - nincs alátámasztva. Az etikai vétség abban jelentkezik, hogy eltekintünk a negatív eredményektől, és azokat a későbbi közlés során meg sem említjük. Nem független értékelésünk a kísérleti hibától sem. Hajlamosak vagyunk a kísérleti hiba értékét lebecsülni, az átlagosnál nagyobb hibával terhelt adattól eltekinteni. Az etikus kutatói magatartást az igazság feltétlen tisztelete jelenti. Bármennyire szép is egy elképzelés, a kutatónak nem bizonyítására kell törekednie, hanem annak eldöntésére, hogy jó volt-e a hipotézis.

Alapvető követelmény minden kísérletes kutatás esetében a pontos jegyzőkönyvvezetés. Egy kutatómunka színvonalát és az adatok helytálló voltát természetesen nem határozza meg a jegyzőkönyv külalakja. Végtelen esetben az is elképzelhető, hogy nemlétező kísérletekről tetszetős, ámde hamisított feljegyzések készülnek. A jegyzőkönyveknek azonban feltétlenül tartalmazniuk kell az eredeti adatokat és minden olyan körülményt, ami fontos lehet a reprodukálás szempontjából. Az olyan nagy vihart kavart Imanishi-Kari ügyben döntő szerepet játszott a jegyzőkönyv vizsgálata az amerikai Secret Service szakemberei által, akik egyértelműen bizonyították egyes adatok meghamisítását. [3]

A vak-kísérletek nem csupán a tudományos megbízhatóság szempontjából lényegesek. Különösen érvényes ez a humán kísérletek esetében, amikor is egyértelmű eredményt csak az ún. dupla vak-kísérletektől remélhetünk. (A dupla vak-kísérletek esetében a kísérletet végző nem tudja, hogy kik jelentik a kontrollt, a kísérlet alanyai pedig azt sem tudják, hogy van kontroll. Ez ugyanis csökkenthetné a placebo hatást.)

Az alkalmazott kutatások néhány etikai kérdése

Nyilvánvaló, hogy a legkülönbözőbb tudományos eredmények gyakorlati alkalmazásával kapcsolatban ugyanolyan igényességgel kell a vizsgálatokat elvégezni, mint az alapkutatások esetében. Amikor azonban közvetlen gyakorlati érdek fűződik egy kutatás eredményéhez, akkor a kutatót más kísértések is fenyegetik, mint a tudományos felfedezés dicsőségének vágya és az azzal kapcsolatos egzisztenciális következmények. Nehezen lehet elképzelni, hogy a dohányzás rákkeltő hatásával kapcsolatos ellentétes eredményeket hozó kutatásokban nem játszott szerepet egyes cigarettagyárak anyagi támogatása. Etikai követelmény, hogy az ilyen természetű kutatásokban nyilvánosan és egyértelműen legyen deklarálva, hogy kik, illetve milyen intézmények járultak hozzá anyagilag a kutatások elvégzéséhez. Abból következően, hogy az ilyen kutatások esetében is azonosak a kutatási normák, elfogadhatatlan az, hogy a megbízó határozza meg a követendő metodikát.

Az orvosi kutatások számos további etikai problémát vetnek fel, melyek részben az emberi jogokkal kapcsolatosak. Például nem lehet a pácienseken tudtuk és beleegyezésük nélkül gyógyszerekkel kísérleteket végezni. Etikai megfontolások miatt nem lehet placebo alkalmazni ott, ahol valamely már bevált gyógyszer rendelkezésre áll, de természetesen ilyenkor a placebo terminus használata is tilos.

Bármilyen kutatásra érvényes, hogy azzal nem szabad senkinek sem kárt okozni. Természetesen ez sokszor nehéz választás elé állítja a kísérletezőt. Egyre gyakoribb az állatvédő szervezetek tiltakozása az állatkísérletek ellen. Ez annyiban feltétlenül jogos, hogy nem szabad feleslegesen állatkísérleteket végezni, de mérlegelni kell, hogy egy sor betegség ellen csak állatkísérletek segítségével lehet a gyógyítás módját megtalálni, vagy éppenséggel a gyógyszereket előállítani.

A nem tudományos fórumokon való közlés

Természetesen minden jelentős tudományos eredményről a széles közvéleményt is tájékoztatni kell. Ennek a tájékoztatásnak azonban hitelesnek és mértéktartónak kell lennie. Elsődleges közlés pedig megengedhetetlen a nem tudományos fórumokon. A sajtóértekezletre csak akkor kerülhet sor, ha a felfedezést tudományos folyóiratban már közölték, sőt, igazán jelentős eredmények esetében célszerű az eredmények független megerősítését is megvárni. A prioritás megőrzése nem lehet ok a médiában való közlésre, a felfedezés időpontját a folyóirathoz való beérkezés jelenti. A gyakorlati jelentőséggel bíró felfedezések esetében pedig az illetékes hatósághoz (Magyarországon az Országos Találmányi Hivatal) való bejelentés pontos ideje számít. (Van arra példa, hogy a szabadalmi oltalom megszerzése órákon múlt.)

(3) Marshall, E.: Secret Service Probes Lab Notebooks. Science 244, 644 (1989).

Magyar Tudomány 1992; 244:644.

„Az alapvető etikai kérdés tulajdonképpen DEÁK FERENC egymondatos sajtótörvényének : hazudni nem szabad - betartása, mert a tudomány számára elsődleges az igazság feltétlen tisztelete.”

NAP JAINK

LAP JAINKBAN

Editorial

Citing the literature

I write this month about the responsibilities of authors to cite the relevant literature in their research articles. The Ethical Guidelines to Authors (see the January 1 issue) state: "An author is obligated to perform a literature search to find, and then cite, the original publications that cite closely related work."

Are these guidelines being followed? I think the overwhelming majority of authors fully understand the need to provide proper literature citations, not because our guidelines are framed on their office walls, but because they are honest scholars and can draw on the ample illustration of the existing literature of what is expected. Many authors, generous in giving credit and recognition, even overdo their citations, which (within reason and journal space) is their prerogative. It is a tribute to our system of scientific education and communication that this is so commonly the case.

Articles don't always arrive in my in-box with adequate references provided, however. During peer review, it is not uncommon for reviewers to remark on the need to cite a certain precedent experiment, concept, or theory. Sometimes these omissions are minor, but sometimes they are substantive. Authors thus reminded almost always comply with appropriate references, and when they do not their explanations or rebuttals receive close scrutiny. Our reviewers provide an invaluable service to the journal and scientific community in spotting deficiencies in referencing.

Occasionally, readers write to complain that citations in the published paper are incomplete. Such comments are welcome. My usual practice (when the omission is substantive) is to send a copy of the complainant's letter (name removed, generally) to inquire as to the author's opinion, offering to print a brief correction to note the missed literature citation. Responses from authors vary. Some (with embarrassment) agree with the complaint and send in a correc-

tion or tell me they intend to cite the reference in a forthcoming related paper in preparation. Others disagree; they have a different view of the significance or relevance of the disputed reference. This system is generally effective, and other editors follow similar practices.

Why do authors fail to cite relevant literature in the first place? I believe that the vast majority of such cases are simple, honest mistakes. In spite of powerful literature-searching technology, the literature is vast, and important work can be missed. In my eyes, the actions of authors in correcting missed citations in some manner, or by cogent rebuttal, are significant indicators in this regard. A few occurrences are less obviously mistakes. Sometimes a failure of referencing appears to be based on a genuine disagreement between authors as to the significance or priority of previous publications, and one author chooses to ignore the existence of another. This is a disservice to the reader and borders on the unethical. Finally, a small number of cases do appear to cross onto unethical grounds, and the Editor pays special attention, with sometimes special actions, to these. They include not referencing a similar paper in press elsewhere (duplicate publication) and obviously or repeatedly ignoring a competitor. These often are pointedly brought to light by reviewers.

I believe the problem of inadequate literature citations is a minor one, overall, but even the minor instances deserve our concern. The accuracy of our publications lies at the very heart of our system of communicating scientific progress. The reviewer community provides an enormous service in preserving it. Not every case of failing to cite a reference is identified, but most are.



Is science policy in the doldrums?

Science policy is in the doldrums, having run out of intellectual steam and strong political commitment. It needs shaking up if it is to support and guide science and technology in a global, knowledge-based economy.

Policy-makers throughout the Organization for Economic Cooperation and Development (OECD) are faced with a serious dilemma. On the one hand, science, technology and innovation are clearly in the ascendancy, broadly seen as essential to the comparative advantage of nations and becoming mainstream activity generously supported by governments — to the tune of nearly \$150 billion a year. On the other hand, focused science and technology policy — the nest of government programmes and policies designed to support research, development and innovation — seems to be in the doldrums, having run out of intellectual steam and strong political commitment. Governments are struggling to maximize the returns to society from investing in research but have not demonstrated an understanding of how best to work with a changing scientific community. How did this situation arise and how might it be resolved?

One reason is that while science and technology have succeeded in moving from the periphery to the centre of government and policy, these creative enterprises have exposed themselves to an array of evaluative criteria not germane to science itself. Political, economic, distributive, military and geopolitical considerations have all become increasingly important in the formulation of science policy without regard to the real needs of science. It is now a question of "science policy for what?" rather than "science policy for science's sake". Scientists need to understand this. Whether or not the United States decides to participate in CERN (European Laboratory for Particle Physics), Russia in the Space Station, Japan in the International Thermonuclear Experimental Reactor or any of the G-7 nations in national information infrastructure programmes (such as

information highways) often has more to do with non-scientific strategic considerations than research priorities. The same is true for other countries. Moreover, in recent years deficits and debts have greatly reduced the freedom that politicians have in public spending generally, with government budgets — determining social, military, industrial as well as science spending — now being capped, consolidated and reduced. As a result, political rhetoric designed to elicit funds through international cooperation in science and technology is increasing.

This erosion of funding should come as no surprise. The scientific community — whose members have come to view research grants as an entitlement rather than a privilege — has for decades promised the public and politicians far more than it could deliver. The "endless frontier" of science has not managed to translate itself into an "endless solution". Science has therefore become a target for mainstream spending cuts along with every other government portfolio (see figure). The effect on science policy is that control on spending in science and technology is passing from the hands of research administrators to bureaucrats in departments of finance, commerce and industry. With it comes the trend of setting priorities and developing so-called "performance measures" for innovative work.

A second reason for politicians' ennui with science policy is that the rapid growth of science budgets from the late 1950s until the mid-1980s was an anomaly, not the norm. A whole generation of young scientists trained in the aftermath of the Second World War expected this upward trend to continue. Yet expansion of science was as much a result of the postwar baby boom and the chilled nerves of post-Sputnik policy hysteria as it was of any power inherent in human technical

proress. Indeed, it was no coincidence that public science policy arrived on the scene (in the guise of technology assessment, technology forecasting and so on) roughly when the public consequences of the fruits of research were being felt or perceived. It was a growth curve that just had to flatten. Otherwise, as the sociologist Derek de Solla Price noted in 1969, if science budgets and science enrolments did indeed keep going up, by 2001 "every man, woman, child and dog would be a scientist". Or, as D. Allan Bromley, a former US presidential science adviser, recently argued, the past 40 years has been as unnatural blip, and scientists will have to get used to that. Science funding has entered a protracted steady state.

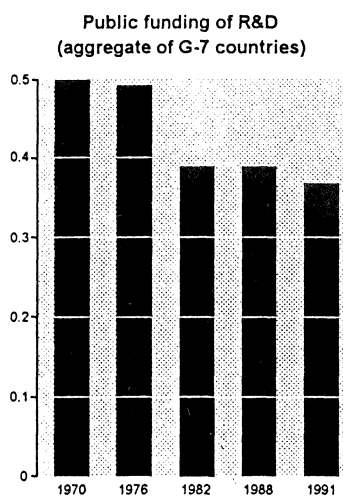
A third reason is that science policy has stopped being about science and is now principally about economic growth, job creation and industrial development. The focus on the development of conditions for the knowledge-based economy — which most OECD governments are desperate to develop (though not to define) — has brought a flurry of attention by (mostly) governments to the content and orientation of trade, investment, industrial and research activities. Thus, interest in a country's technological balance of payments, GERD/GDP ratio (gross expenditure on research and development as a percentage of gross domestic product), foreign direct investment, tax credits for research, the creation of clusters of small high-tech companies and so on has mesmerized policy-makers into a narrow quest for *the* economic indicator that will reveal their techno-economic future. This has led to a plethora of new programmes in which university researchers work with companies, participate in networks and collaborate with researchers in other disciplines. And to get funding,

researchers concoct an array of economic benefits that might flow from their efforts. These range from new jobs for both researchers and nonresearchers to the shoring-up of failing companies and industries, as well as the creation of new businesses.

Implicit in much of this is a confusion within bureaucracies about the extent to which governments should intervene in the workings of the economy. One type of policy economist sees economic growth as a function of company-level activities in which the government has little or no role except to provide a stable fiscal environment. In this world, grants for research distort the market and artificially boost the salaries of researchers. What is more, science and technology policy — however defined — means to these economists a form of "picking winners" (something that most people agree governments are ill-equipped to do and which is anathema to the private-sector free-trade mantra). In this model, governments are often seen as surrogates for industrial research and development. A second type of policy economist, however, agrees on the importance of companies but also sees cooperation between government and business as a key to a successful competition in a global economy. In this particular world, science policy is not just about grants but is also about "strategic trade", "strategic technologies" and attracting investment into research and development. But for this type of policy view to work, a government must know where its science-based strategic interest lie. Many countries, however, have no clear idea about what these are. And scientists haven't helped. At one level, this might be easier for the United States, but it is far from obvious for those in countries such as Sweden, the United Kingdom, the Netherlands, Canada or Australia. At another level, the whole character of "strategic interest" is being utterly re-defined in the context of the post-Cold War world. Scientists must help in this definition.

A fourth reason is that some governments do not know how to

delineate clearly their goals for science and technology or how to orchestrate their activities to achieve the most effective use of public money. They may also lack the political will to reallocate public funds across the science portfolios. Although priority setting is *de rigueur*, it is rarely accompanied by action plans and recommendations that can be implemented (eloquent White Papers and other policy statements notwithstanding). Given that billions of research dollars are spent annually by each of the OECD governments, it is hardly surprising that research administrators act less in the public interest than as members of the tribe, protecting their own budgets and programme mandates much as they would if they were protecting territory.



Ratio of public funded R&D to GERD
(estimate for 1991).

SOURCE: OECD data

Science policy is not just about funding and delivering the goods, and science-policy ideologies should not be involved in managing science budgets. Effective science policy is possible only when governments organize themselves in ways that allow them to receive sound advice on their science and technology activities. Every country has at some time benefited from (and been damaged by)

charismatic advisers who gain access to the corridors of power by virtue of their political contacts and experience. Such people will always be available and consulted. But they are not sufficient. Questions need to be asked about whether a government can really afford to be without an independent chief science adviser, an office of science and technology policy, an office of technology assessment, an effective national academy of sorts, or an independent science-policy research unit. At the moment, only a few OECD countries are puzzling over these questions. Pluralistic structures for policy advice are not only more democratic; they can also help to shape effective policy. Governments should be asking whether it would be worth their while training their own interdisciplinary teams of people competent in the evaluation of research. And science communities must ask themselves whether it is good enough to act or to be perceived as acting as a mere lobby group to government for physics, biology or engineering, or for a space station or an information highway — rather than in the broad public interest.

Science and technology are serious activities. They must not be diminished by accountants' pens or by politicians seeking unrealistic goals, or should they be distorted by scientists' lurid claims or promises. Science and technology are important to advanced economies, but they clearly cannot replace the entrepreneur, the shrewd financier or the crafty mechanic. Science and technology are about creativity and insight, so all they can do is inspire and help to provide the tools of capitalist development. They cannot be held responsible for next year's products or the next quarter's bottom-line. Nor can the institutions of research be expected to change overnight to conduct missions for which they were never designed.

If science policy is to emerge from its current doldrums, it must focus on what it does best. In the 1950s and 1960s, science policy helped to build impressive science infrastructures throughout the OECD. In the 1970s

and 1980s, science policy helped democracies to come to grips with the public impact of technology and assisted in the development of national competitive advantages. Today, science should not fall prey to industrial or trade policy theorists. Instead, it should extend its responsibilities to serving the global common ground and solving social ills, while maintaining its obligations to the advancement of knowledge.

The practitioners of science and the managers of science policy have some major challenges before them. First, they must learn to develop a stronger and clearer partnership with government in developing the future direction of research and science

policy. This partnership must recognize the changing nature of the scientific enterprise itself, where innovation and scientific research are increasingly interrelated. Second, the research enterprise (and there is more than one) must become more sophisticated in delivering its messages, priorities and needs to the public policy process. Scientific practitioners can indeed provide solid advice in the shaping of national policy for research, but this must be done in a way that is realistic to the task at hand. The need for performance measures, indicators and state of research policy/foresight reports will increase as governments seek to demonstrate accountability and transparency to the public. The

scientific community can help in these efforts. Finally, the public dimension of the interface between science and government will be tested with new pressures, as we are seeing with issues related to ozone depletion, persistent organic pollutants, new reproductive technologies and research problems associated with ageing. The ability to respond to new demands from more knowledge-thirsty societies and truly global issues will strain the bond between national politicians and international scientists. Good science policy is needed as never before. It must be shaken out of its doldrums.

*J. de la Motte, P. Dufour,
Nature, 374:209-210, 16 March 1995*



MAGYAR BIOKÉMIAI EGYESÜLET KÖRNYEZETBIOKÉMIAI SZAKOSZTÁLY

1113 Budapest, Károlyina út 29.

tel/FAX: 166-5856

FELHÍVÁS

A Magyar Biokémiai Egyesület Környezetbiokémiai Szakosztálya felhívja minden érdeklődő figyelmét, hogy 1995. augusztus 21-én délelőtt, ½ 11 órakor Szegeden tartja

tisztújító közgyűlését,

amelyre ezúton hívja meg a Szakosztály teljes tagságát és valamennyi további érdeklődőt. A közgyűlésre a Magyar Biokémiai Egyesület II. Nemzetközi Konferenciájának első napján, a Környezetbiokémiai Szekció (elnök: Dr. Nemcsók János) rendezvényéhez kapcsolódóan kerül sor. A rendezvény helye: **JATE Újszegedi Biológiai Épülete, I. em. Tanterem, Szeged, Középfasor 52.** (Megközelítése: a vasútállomásról az 1-es villamossal a Széchenyi térig, onnan a tér déli oldaláról induló 17-es busszal a harmadik megálló.)

A tudományterület szakértőit tömörítő Környezetbiokémiai Szakosztály célja, hogy a tudományterület fejlődését színvonalas tudományos rendezvények, konferenciák, ankétok szervezésével segítse elő, hogy környezetbiokémiai vizsgálatokhoz és felmérésekhez megbízható szakértői véleményeket biztosítson, s hogy közreműködjön az ország több egyetemén induló környezetvédelmi oktatásban.

Szakosztályi tagságra a Magyar Biokémiai Egyesület valamennyi tagja jogosult, a Szakosztályba történő belépéshez az éves egyesületi tagdíjon felül további befizetés nem szükséges.