

BIOKÉMIA

A Magyar Biokémiai Egyesület tájékoztatója
Quarterly Review of the Hungarian Biochemical Society

Szerkesztőbizottság:

ALKONYI ISTVÁN, BÁNFALVI GÁSPÁR, ELŐDI PÁL, FALUS ANDRÁS, FÉSÜS LÁSZLÓ,
GERGELY PÁL, HUDECZ FERENC, NYESTE LÁSZLÓ, SARKADI BALÁZS

Felelős szerkesztő:

SZÉKÁCS ANDRÁS

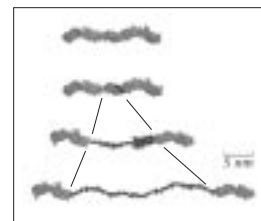
XXII. ÉVF. 1. SZÁM

1998. MÁRCIUS

A tartalomból:

- ◇ Bevezető – *Friedrich Péter*
- ◇ Egyetlen molekula megnyújtása: folding-unfolding átmenetek a titin óriásfehérjében – *Kellermayer Miklós S.Z., Henk L. Granzier, Carlos Bustamante és Steven Smith*
- ◇ Egyesületi hírek
- ◇ Az interleukin-6 citokincsalád jelátvitelének pozitív és negatív szabályozása – *Falus András, Igaz Péter, Szalai Csaba, Holub Marianna Csilla, Varga Valéria Lia és Tóth Sára*
- ◇ Impaktzsonglőr – *Csermely Péter*
- ◇ Környezetbiokémia (könyvismertetés) – *Biacs Péter*
- ◇ 5th IUBMB Conference on The Biochemistry of Health and Diseases / Announcement
- ◇ The 10th Symposium on Signals and Signal Processing in the Immune System / Announcement
- ◇ A formaldehid szerepe a biológiai rendszerekben – Metilezési és demetilezési folyamatok / Tematikus szemelvények a beérkezett előadásokból, posztterekből
- ◇ 2. Nemzetközi Környezetbiokémiai Konferencia / Felhívás
- ◇ Pályázatok / Álláshirdetés

Címlapkép: A titin óriás izomfehérje rövid, öt globuláris (Ig-típusú) doménből álló szakaszának molekuláris modellje. Külső feszítőerő – a molekula mechanikai megnyújtása – hatására a domének kitekerednek, mintegy denaturálódnak. Az ábrán egy domén kitekeredésének lépései követhetők. Az ábrát készítette Kellermayer Miklós (lásd a vonatkozó kutatói közleményt a 2–6. oldalakon).



Contents:

- ◇ Introduction – *Peter Friedrich*
- ◇ Stretching of a single molecule: folding-unfolding transitions in the giant protein titin – *Miklós S.Z. Kellermayer, Henk L. Granzier, Carlos Bustamante and Steven Smith*
- ◇ HBS News
- ◇ Positive and negative regulation of the interleukin-6 cytokin family – *András Falus, Péter Igaz, Csaba Szalai, Marianna Csilla Holub, Valéria Lia Varga and Sára Tóth*
- ◇ Impact juggler – *Péter Csermely*
- ◇ Environmental Biochemistry (book review) – *Péter Biacs*
- ◇ 5th IUBMB Conference on The Biochemistry of Health and Diseases / Announcement
- ◇ The 10th Symposium on Signals and Signal Processing in the Immune System / Announcement
- ◇ The Role of Formaldehyde in Biological Systems – Methylation and Demethylation Processes / Thematic excerpts from the presentations received
- ◇ 2nd International Conference on Environmental Biochemistry / Call for Paper
- ◇ Fellowships / Job Announcements



Kiadja a Magyar Biokémiai Egyesület, 1518 Budapest, Pf. 7.

Felelős kiadó: Dr. Friedrich Péter

Készült a dART studio gondozásában.

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

Tisztelt Tagtársunk!

BIOKÉMIA c. folyóiratunk – és egyben az egész MBKE – történelmének új fejezetéhez érkezett 1998 első negyedévében. A XXII. évfolyamába lépő negyedéves értesítő új főszerkesztő vezetésével, új irányokban nyit, változott világunk kihívásainak megfelelően.

Lezárult egy történelmi korszak és mi, akik részesei vagyunk ezen átmenetnek, megrendüléssel ám egyetértően állunk az események mellett. Leköszön a BIOKÉMIA éléről az a főszerkesztő – Bagdy Dániel, Széchenyi-díjas biokémikus –, aki az Egyesület alapítása óta szívén viselte – tán mindannyiunknál jobban – a magyar biokémiai közösség és hírmondójának ügyét. Aligha túlzás azt állítanom, hogy ilyen elkötelezett, ügyszerető főszerkesztőnk nem lesz többé. Ami korántsem kérdőjelezi meg utódainak feladatvállalását. Bagdy Dániel ifjúkorában a biokémia hazánkban hőskorát élte, élményanyaga telítve van Szent-Györgyi Albertes, szabadelvűen konzervatív, hazafias hagyományokkal. A történelem fintora, hogy ezen ügyszeretet folyamatosságot lelt a „társadalmi munka” oly ritkán önzetlenül értelmezett szlogenjével. Ő e ritka kivételek közé tartozott. Köszönjük Bagdy Dánielnek, amit értünk az elmúlt évtizedekben tett.

A jelen folytatása azonban a jövő, pusztán gyökere a múlt. Az MBKE Elnöksége 1997 decemberében 26 szavazattal 4 ellenében elfogadta, hogy Bagdy Dánielt – érdemei elismerése mellett – a főszerkesztői tisztségből felmentsük és Székács Andrászt e tisztségre kinevezzük. Új főszerkesztőnk, Székács Andrászt bizonyosan kevesebben ismerik mint elődjét. Az MTA Növényvédelmi Kutatóintézet főmunkatársa, kandidátus, lelkes, még fiatal ember, aki elvállalta, hogy továbbviszi a fáklyát. Feladata nem könnyű és közös érdekünk, hogy munkáját megkönnyítsük. Most van ideje előállani mindazon ötlettel, mi korábban nem valósulhatott meg, amit a közérdekű jobbítás, nem pusztán a mást-akarás motivált. Tartalmi és formai kérdésekben az új főszerkesztő és mögötte az IB és az Elnökség várja a javaslatokat. Olyan lapot kell csinálnunk, amely megszólítja tagtársainkat, hasznos, érdekes és alkalmanként szórakoztató információt nyújt. Rohanó világunkban lehetnek, akik vállukat rándítják mondván, „fontosabb dolgokkal vagyunk elfoglalva”. Valóban? Nem vitás, a BIOKÉMIA nem osztogat kutatási támogatásokat, nincs anyagi, csupán szellemi tőkéje. Ám ez sem igaz; számos felhívást közöl ösztöndíj, pályadíj és utazási lehetőségekről, korántsem megvetendő díjtételekkel. Napjaink nyelvén: ha Ön nem olvassa a BIOKÉMIÁT, Ön – vagy ifjabb munkatársa – nem nyer!

Társadalmunk újrafelépítésén fáradozunk országszerte. Az elmúlt fél évszázadban igencsak szétrázódunk. Ugyan kik járjanak élen e folyamatban, ha nem azok, akiket globális természettudományos igazságok tartanak össze?

Ennek szerény eszköze ez az újság. Kérlek Benneteket, olvassátok, támogassátok, szeressétek, írjatok bele.

Budapest, 1998. február 13., péntek

Kollegiális üdvözlettel,

*Friedrich Péter sk.
elnök*

Egyetlen molekula megnyújtása: folding-unfolding átmenetek a titin óriásfehérjében

Kellermayer Miklós S.Z., Henk L. Granzier, Carlos Bustamante és Steven Smith

Pécsi Orvostudományi Egyetem,
Biofizikai Intézet, Pécs, Szigeti út 12. H-7624
Tel.: (72) 324-122/2348 Fax: (72) 314-017
e-mail: kmiklos@apacs.pote.hu
http://indy.pote.hu/~kmiklos

Összefoglalás

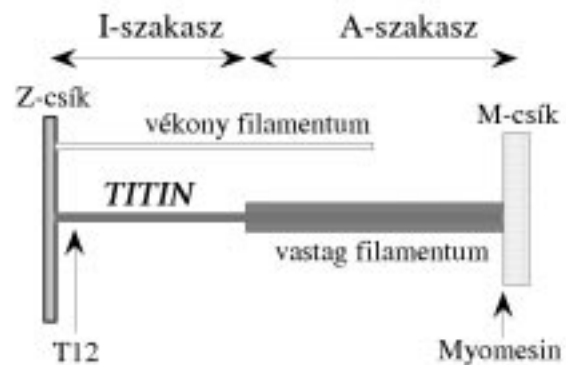
A titin óriási filamentális polipeptid, mely fontos szerepet játszik a harántcsíkolt izom szarkomer szerkezeti integritásának fenntartásában és a relaxált izom megnyújtásakor kifejlődő passzív erő szabályozásában. Egyedi titinmolekulák optikai csipesszel történő megnyújtásakor kifejlődő erők megméréseivel a titin mechanikai tulajdonságait jellemeztük. A molekula nemlineáris, entropikus rugóként viselkedik, melyben a nyújtás során 20–40 pikonewton erőnél kitekeredés (unfolding), majd visszaengedés során ~2,5 pN erőnél visszatekeredés (refolding) zajlik.

Titin: óriás molekuláris rugó a harántcsíkolt izomban

1. A titin passzív izomerőt szabályozó rugó

A titin az elmúlt évtized során felfedezett izomfehérje. Körülbelül 3 millió daltonos molekulatömegével az eddig felfedezett legnagyobb polipeptid. A titin a harántcsíkolt izomra specifikus, bár titinszerű fehérjét leírtak epiteliális sejtekben is. Az izom fehérjetartalmának 10%-át teszi ki, így az egyik legnagyobb mennyiségben előforduló izomfehérje. A titin az izom szarkomerben a Z- és M-csíkok között húzódik, áthidalva ezáltal egy molekuláris méretekben hatalmas, 1–1,5 μm távolságot (1. ábra). Szarkomerben belüli elhelyezkedése a titint tematikailag két szegmensre osztja. A molekula A-szakaszbeli szegmense a vastag filamentumokhoz rögzített (3–6 titin/vastag filamentum), és feltehetően azok szerkezeti szabályozásában játszik fontos szerepet. A titin I-szakaszbeli szegmense molekuláris rugóként működik, mely a

szarkomer hosszváltozásától függően összehúzódhat vagy megnyúlhat. Úgy gondoljuk, hogy a rugószerű funkció révén a titin a passzív (relaxált, nyugalomban levő izomban külső megfeszítésre fellépő) erőt szabályozza.



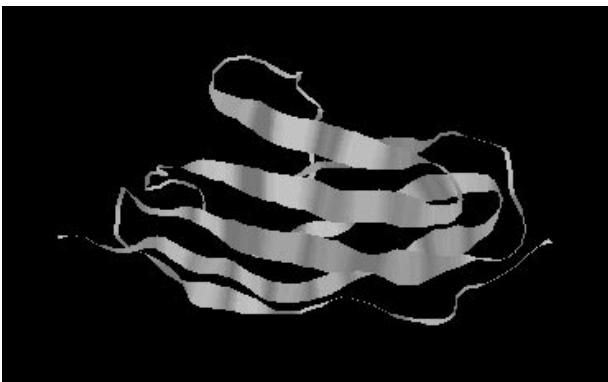
1. ábra. A titinmolekula elhelyezkedése az izom szarkomerben. A T12 anti-titin ellenanyagot és a myomesin titin-asszociált fehérjét, melyek szarkomerben belüli lokalizációja látható, a titinmolekula ellentétes végeinek „megfogására” használtuk.

A titin passzív izomerőt meghatározó szerepét elsősorban elektronmikroszkópos és izommechanikai megfigyelésekre alapozzuk. Különböző hosszúságúra nyújtott izomsejteket anti-titin ellenanyagokkal kezelve a molekula mentén levő építópok helyzetét lehet követni szarkomerhossz függvényében. Ily módon meg lehet vizsgálni, hogy in situ a titin mely része nyújtható, azaz melyik szakasza viselkedik elasztikus elemként. Szívizomsejtekben például, a titinnek csupán egy rövid (75 nm hosszú) I-szakaszbeli része nyújtható, míg a molekula többi része egyéb szarkomerikus elemekhez való rögzítettsége miatt merev. Izommechanikai kísérletekben a titin szelektív degradációját követően lehet mérni a passzív izomerőt. Enyhe tripszines emésztés hatására a titin szelektíven degradálódik nagy proteolitikus érzékenysége miatt, és a passzív izomerő teljesen eltűnik, utalva arra, hogy a titin felelős a passzív izomerő kifejlődéséért. Az izommechanikai munkák alapján kiszámítható az egyedi titinmolekula hossz—rugalmas feszültség görbéje. A feltételezett hossz—

rugalmas feszültség görbe alapján például, egy szívizom titinmolekula 1 μm -ról 5 μm -re nyújtásakor ~ 60 pN (1 pikonewton = 10^{-12} N) erő fejlődik.

2. A molekuláris rugó szerkezete

A titinmolekula alapszerkezete egy hosszú lánc, mely sorba kapcsolt immunglobulin (Ig)- és fibronectin (FN)-szerű egységekből (modulok vagy domének) és közöttük szórványosan elhelyezkedő, változó hosszúságú különleges szekvenciákból áll. A molekula I-szakaszbeli szegmensében egy prolin (P)-, glutamát (E)-, valin (V) és lizin (K)-dús szekvenciát írtak le, mely PEVK doménként vált ismertté. A titin szekvencia-analízise érdekes szövetspecifikus különbségeket is felfedezett. Jóllehet a molekula A-szakaszbeli szegmense mind váz-, mind szívizomban hasonló felépítésű, az I-szakaszban jellegzetes különbségek vannak a két típus között. Amíg a szívizom titin I-szakaszbeli szegmensében 37 Ig egység van, addig a vázizomban 90. Továbbá a szívizom titin PEVK szakasza 163 aminosavból áll, míg a vázizom titiné 2174-ből. A szövetspecifikus szekvenciabeli különbségek, úgy tűnik, összefüggésben állnak a szövetek passzív mechanikai tulajdonságaiban megfigyelhető különbségekkel.



2. ábra. Titinből származó immunglobulin-szerű domén háromdimenziós szerkezete. A rugószerű szerkezet magyarázatot adhat a molekula elasztikus tulajdonságaira. Külső erő hatására, feltevés szerint, a β -lemezek (mint egy rugó lemezei) eltávolodnak egymástól.

Jóllehet a megfigyelések arra utalnak, hogy a titin fontos szerepet játszik a passzív izomerő szabályozásában; az a mechanizmus, mellyel ezt a funkciót ellátja, nem pontosan ismert. Mivel a titin immunglobulin- és fibronectin-szerű globuláris domének tandem sorozatából épül fel, feltételezhető, hogy a molekula rugószerű viselkedését a globuláris

doménekben zajló reverzibilis folding-unfolding határozza meg. A feltételezés szerint az Ig-domén külső erő hatására mintegy felnyílik, és a struktúráját alkotó β -lemezek eltávolodnak egymástól (2. ábra).

A különleges PEVK domén további elméleti lehetőséget ad a titin elaszticitásának magyarázatára. Mivel feltételezhető, hogy a PEVK domén szerkezetileg instabil, egy alacsony rugóállandójú molekulaszakaszként fogható fel. A feltevés szerint a PEVK és a tandem Ig-domén együttesen egy két-fázisú rugóként működik. A szakomer nyúlásával először a PEVK domén nyúlik, majd a tandem Ig-szakasz, unfolding révén. Ahhoz azonban, hogy a titin elaszticitásának hátterében húzódnó molekuláris mechanizmusokat pontosan megismerjük, ideális kísérleti elrendezésben egyetlen titinmolekulát kell mechanikailag manipulálni és megnyújtani, megmérve eközben a molekula hosszúságát és a nyújtás közben kifejlődő erőt.

A titinmolekula mechanikai manipulálása optikai csipesszel

1. Az optikai csipesz

Egyetlen titinmolekula megnyújtására és a nyújtás közben fellépő erők megmérése érdekében az optikai csipesz technikát alkalmaztuk. Az optikai csipesz az utóbbi években kifejlődött technológia, mely segítségével mikroszkopikus részecskéket lehet mechanikailag manipulálni, és a rájuk ható erőt megmérni.

Az optikai csipeszben egy nagy energiájú, közel infravörös (800–1100 nm) lézertény-nyalábot fókuszálunk mikroszkóp objektívlencse segítségével egy diffrakció által limitált pontba. A fókuszpont környékén meredek fényintenzitás grádiensek alakulnak ki, melyek egy fénytörő partikulumra erővel (ún. gradiens erő) hatnak. A mikroszkopikus részecskére ható optikai erők (fénygradiens és fényszóródási erők) megfelelő egyensúlya esetén a részecske mozgása beszűkül, térben rögzül és mintegy „csapdába esik”.

Az optikai csipesz nem csupán mikroszkopikus részecskék mechanikai manipulálására, hanem az azokra ható erők mérésére is alkalmas. Egyensúlyi állapotban a részecske az optikai csipesz által definiált mechanikai potenciálvölgy mélyén (az optikai tengelyen) helyezkedik el. Külső erő hatására a részecske elmozdul az optikai tengelytől, és az elmozdulás mértéke az erővel egyenesen arányos. A részecske pozíciójának megmérésevel tehát

meg tudjuk mérni a rá ható erőt. Az érzékeny pozíciómérést helyzetérzékelő fotodiódával végezzük.

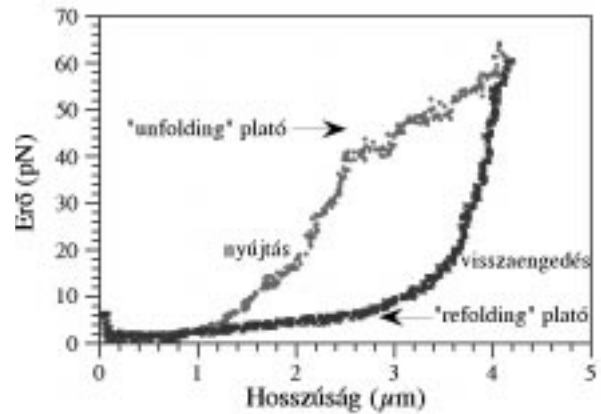
2. A titinmolekula megnyújtása

Ahhoz, hogy egyetlen titinmolekulát megnyújtsunk, végeit különböző mikroszkopikus gömböcskékhez rögzítettük. A titin Z-csík felőli végét egy T12 anti-titin ellenanyaggal bevont, 3 μm átmérőjű polisztirol (latex) gömböcskéhez kapcsoltuk. A molekula M-csík felőli végét a myomesin titin-kötő fehérjével bevont üveggömböcskéhez kapcsoltuk. A Z-csík-specifikus gömböcskét az optikai csipesz segítségével „fogtuk meg”, míg az M-csík-specifikus gömböcskét egy üveg mikropipettával, vákuum segítségével (3. ábra). A mikropipetta piezoelektromos motorokkal történő mozgatásával megnyújtottuk a titinmolekulát. A molekula hosszúságát a két gömböcske közötti távolság digitális képelemző módszerekkel történő megméréseivel kaptuk. A titinben kifejlődő erőt az optikai csipesz segítségével mértük. Miután rendelkezésünkre állt a molekuláris hossz és a hozzá tartozó erő, rekonstruáltuk a molekulára jellemző hossz—rugalmas feszültség görbét.

A titin molekuláris biofizikája: folding-unfolding egy entropikus polimerláncban

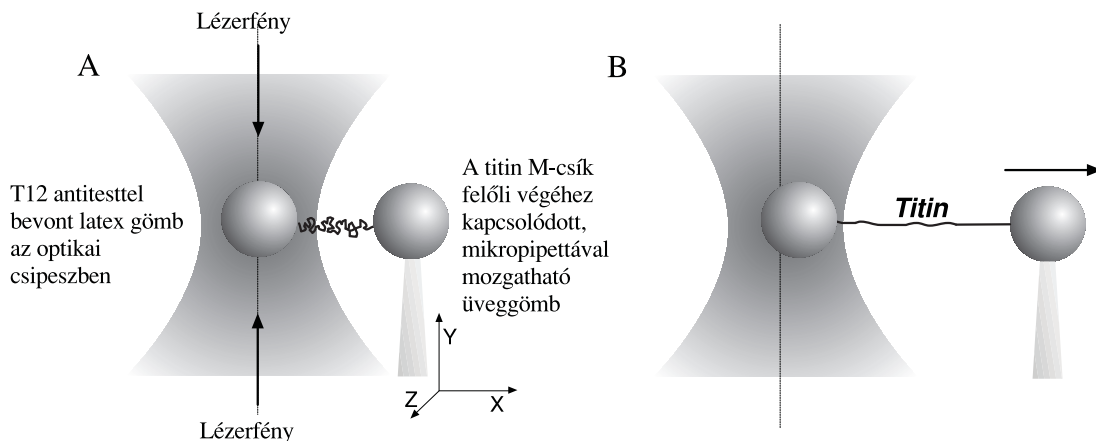
Kísérleteinkben vázizom titinmolekulát nyújtottunk meg optikai csipesz segítségével, mellyel pontosan meg tudtuk mérni a titinmolekula nyújtása közben kifejlődő erőt. Ily módon meg tudtunk állapítani az egyetlen titinmolekulára jellemző hossz—rugalmas feszültség görbét (4. ábra). A gör-

bék analízisével a titin polimer-dinamikai tulajdonságait és a molekulában zajló folding-unfolding folyamatokat tudtuk jellemezni.



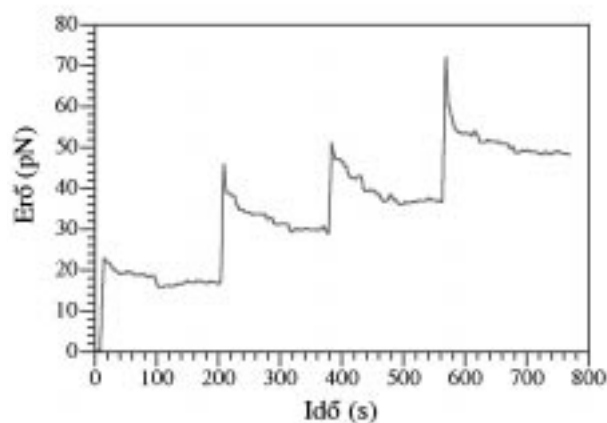
4. ábra. A titin egy reprezentatív hossz—rugalmas feszültség görbéje. Nyújtás során először nemlineáris elasztikus választ tapasztalunk, melyet egy erőátmenet, „unfolding plató” követ. A molekula visszaengedésekor eleinte nemlineáris elasztikus választ mérünk, majd megfelelően alacsony erők mellett egy újabb erőátmenet, „refolding plató” lép fel.

A titinmolekula mechanikai viselkedése jól jellemezhető a „wormlike chain” entropikus polimerlánc modellel. Egy entropikus láncban termikusan gerjesztett „bending” mozgások mennek végbe. A lánc megnyújtásakor a külső erő a bending mozgások ellen és a lánc entrópiájának csökkenése irányában hat. A wormlike chain modell a polimerláncot egy flexibilis kontinuumként írja le, és a lánc flexibilitását az ún. perzisztencia hosszal jellemzi. A perzisztencia hossz az a távolság, melyen belül a bending mozgások korreláltak. Kísérleteinkben a



3. ábra. A titinmolekula megnyújtása optikai csipesz segítségével. A titint a molekula M-csík felőli végéhez kapcsolt üveggömböcskét tartó mikropipetta elmozdításával nyújtottuk, miközben folyamatosan mértük az optikai csipeszben megfogott latex gömböcskére ható erőt.

titin megnyújtása során alacsony és közepes erőknél, illetve visszaengedése során magas és közepes erőknél a mérési eredmények jól illeszkedtek a wormlike chain modellhez. Ezekon a tartományokon túl azonban az eredmények eltértek az elméleti görbétől, jelezve, hogy a molekulában szerkezeti átmenetek, unfolding illetve folding ment végbe.



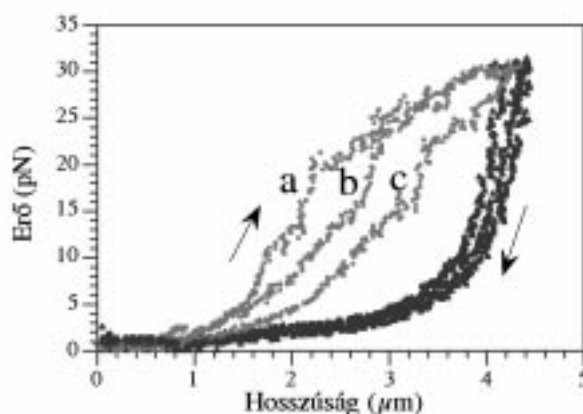
5. ábra. Stressz-relaxáció a titinmolekulában. Az ábrán a titinmolekula repetitív, hirtelen megnyújtása, majd az ezeket követő erőcsökkenés látható.

Eredményeink szerint a vázizom titin egy szakasza nyugalmi állapotban is kitekeredett („unfolded”) állapotban van. Ez a szakasz entropikus polimerláncként viselkedik. Lehetséges, hogy a nyugalmi állapotban kitekeredett szakasz tartalmazza a PEVK domént. A molekula mechanikus nyújtásakor, 20–40 pN külső erőnél unfolding indul be, mely a globuláris egységek kitekeredését eredményezi. A molekula mechanikus visszaengedése közben a titin eleinte kitekeredett láncként viselkedik, és refolding, visszatekeredés nem indul be. Amint a külső erő ~2,5 pN-ra csökken, beindul a refolding folyamata. Az unfolding és refolding folyamatokra jellemző erők különbsége jellemzi a hossz—rugalmas feszültség görbében jelentkező hiszterézist. Úgy tűnik, hogy a hiszterézis az unfolding és a refolding folyamatok kinetikája közötti különbség miatt áll elő. Mivel a titinmolekulában zajló unfolding és refolding sebességi állandókkal jellemezhető (kinetikus) folyamatok, a titin nem ideális elasztikus elem, hanem viszkoelasztikus. Mint viszkoelasztikus elem, jellemző a titinre a stressz-relaxáció jelensége. Ha a titinmolekulát hirtelen nagy erővel (~60 pN) megrántjuk, akkor a kifejlődő erő idő függvényében relaxálódik (5. ábra). A relaxáció időállandójával a kitekeredés (unfolding) kinetikája jellemezhető. A relaxációs görbében gyakran megfigyelhető lépcsők feltevésünk szerint egyedi Ig-domén kitekeredési események.

A titin élettani szerepe: önszabályozó molekuláris rugó?

A titinmolekulában egyfajta fáradásos jelenséget írtunk le. A molekula repetitív nyújtása/visszaengedése során azt tapasztaltuk, hogy nő a nyugalmi állapotban kitekeredett szakasz hossza. A molekuláris fáradás során a nyújtási görbe egyre közelebb kerül a visszaengedési görbéhez (6. ábra).

A fáradásos jelenséget azzal magyarázzuk, hogy a globuláris alegységek β -lemezeinek sarkaiban elhelyezkedő prolin aminosavakban transz→cisz izomerizáció zajlik le. Mivel a titin gyors renaturációja csak az ideális, transz izomer esetében lehetséges, a cisz izomer feldúsulásával lelassul a refolding folyamata, mert a cisz→transz izomerizáció lassú folyamat. Ezt a feltevést alátámasztja az a megfigyelés, hogy a titinmolekula pihentetése után helyreáll az eredeti hossz—rugalmas feszültség görbe. Érdekes módon hasonló fáradásos-regenerációs jelenség az izomban is megfigyelhető.



6. ábra. A titinmolekula mechanikailag indukált kifáradása. Ismétlődő nyújtás / visszaengedés ciklusok (a→b→c) során a nyújtási görbe fokozatosan közelebb kerül a visszaengedési görbéhez. A nyilak a mechanikai ciklus (nyújtás / visszaengedés) során végzett mintavétel irányát jelzik.

Milyen élettani jelentősége lehet a titinmolekula kísérleteinkből megismert mechanikai tulajdonságainak? Vegyük figyelembe, hogy ha az izom szarkomer minden megnyújtásakor a titinmolekula egy szakasza kitekeredik, majd a szarkomer összehúzódása után visszatekeredik, a hiszterézis területével egyenlő energia vész el hő formájában. Ugyanakkor a repetitív nyújtás–visszaengedés ciklusok közben megfigyelt molekuláris fáradás során a titin kitekeredett (unfolded) állapotban maradt szakasza is hosszabbodik. A kitekeredett szakasz hosszabbodásával megnő az a hossztartomány,

melyben a titin reverzibilis, effektív, entropikus elasztikus elemként viselkedik. A titinmolekula kitekeredett szakasza hosszának szabályozásával így beállítható az a szarkomerhossz tartomány, melyben a passzív izomerő válasz reverzibilis. A titin így egy önszabályozó rugónak fogható fel, amely repetitív mechanikai igénybevétel során folding-unfolding folyamatok segítségével a harántcsíktolt izom passzív mechanikai viselkedésének hatásfokát maximalizálja.

Köszönetnyilvánítás

A jelen összefoglaló dolgozat alapja a nemrégiben a *Science* folyóiratban megjelent munkánk (Kellermayer, M.S.Z., Smith, S.B., Granzier, H.L., and Bustamante, C. (1997) *Science*, 276, 1112–1116.). Köszönetemet fejezem ki az Országos Tudományos Kutatási Alapnak a pályázatok formájában történt támogatásért (OTKA F017164, OTKA F025353).

Irodalom

- [1] Eilertsen, K.J. and Keller, T.C.S. (1992) *J. Cell. Biol.*, **119**: 549–57.
- [2] Erickson, H.P. (1994) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **91**: 10114–8.
- [3] Fritz, J.D., Wolff, J.A., and Greaser, M.L. (1993) *Comp. Biochem. Physiol. B*, **105**: 357–60.
- [4] Fürst, D.O., Osborn, M., Nave, R., and Weber, K. (1988) *J. Cell. Biol.*, **106**: 1563–72.
- [5] Granzier, H.L. and Irving, T.C. (1995) *Biophys. J.*, **68**: 1027–44.
- [6] Granzier, H.L.M. and Wang, K. (1993) *Biophys. J.*, **65**: 2141–59.
- [7] Kellermayer, M.S.Z., Smith, S.B., Granzier, H.L., and Bustamante, C. (1997) *Biophys. J.*, **72**: A2.
- [8] Kellermayer, M.S.Z., Smith, S.B., Granzier, H.L., and Bustamante, C. (1997) *Science*, **276**: 1112–1116.
- [9] Kratky, O. and Porod, G. (1949) *Rec. Trav. Chim.*, **68**: 1106.
- [10] Labeit, S., et al. (1990) *Nature*, **345**: 273–6.
- [11] Labeit, S., Gautel, M., Lackey, A., and Trinick, J. (1992) *EMBO J.*, **11**: 1711–1716.
- [12] Labeit, S. and Kolmerer, B. (1995) *Science*, **270**: 293–296.
- [13] Marko, J.F. and Siggia, E.D. (1995) *Macromolecules*, **28**: 8759–8770.
- [14] Pan, K.M., Damodaran, S., and Greaser, M.L. (1994) *Biochemistry*, **33**: 8255–61.
- [15] Plaxco, K.W., Spitzfaden, C., Campbell, I.D., and Dobson, C.M. (1996) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **93**: 10703–10706.
- [16] Soteriou, A., Clarke, A., Martin, S., and Trinick, J. (1993) *Proc. R Soc. Lond. B Biol. Sci.*, **254**: 83–6.
- [17] Svoboda, K. and Block, S. (1994) *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.*, **23**: 247–285.
- [18] Trinick, J. (1994) *Trends. Biochem. Sci.*, **19**: 405–9.
- [19] Trombitás, K., Jin, J.-P., and Granzier, H.L. (1995) *Circ. Res.*, **77**: 856–61.
- [20] Wang, K. (1985) *Cell and Muscle Motility*, **6**: 315–369.

EGYESÜLETI HÍREK

A Magyar Köztársaság Elnöke 1998. március 15. alkalmából a legmagasabb állami elismeréssel,
Széchenyi-díjjal tüntette ki egyesületünk három tagját:

Farkas Tibor akadémikust,

a MTA Szegedi Biológiai Központ Biokémiai Intézete kutatóprofesszorát és igazgatóhelyettesét
a vízi szervezetek sejtélettanának világszerte elismert, iskolateremtő kutatásaiért,
különös tekintettel a membránok szerkezetére

Gráf László akadémikust,

az Eötvös Loránd Tudományegyetem tanszékvezető egyetemi tanárát

a β -lipotropinnal kapcsolatos alapvető munkásságáért, a β -endorfin felfedezéséért, szerkezeti és funkcionális sajátosságainak jellemzéséért és egyes proteázok mechanizmusának feltárásában végzett úttörő munkásságáért

dr. Vigh László -t,

a biológiai tudomány doktorát, a MTA Szegedi Biológiai Központ Biokémiai Intézete igazgatóját
a membránbiokémia terén elért eredményekért, különös tekintettel a sejtmembránok katalitikus hidrogénezésére szolgáló módszerek kidolgozásáért és széles körű gyakorlati alkalmazásáért
(dr. Joó Ferencsel közösen)

A Magyar Biokémiai Egyesület nevében szívből gratulálunk
és további eredményes munkát kívánunk a kitüntetetteknek.

Az „interleukin-6” citokincsalád jelátvitelének pozitív és negatív szabályozása

Falus András, Igaz Péter, Szalai Csaba*,
Holub Marianna Csilla, Varga Valéria Lia,
Tóth Sára

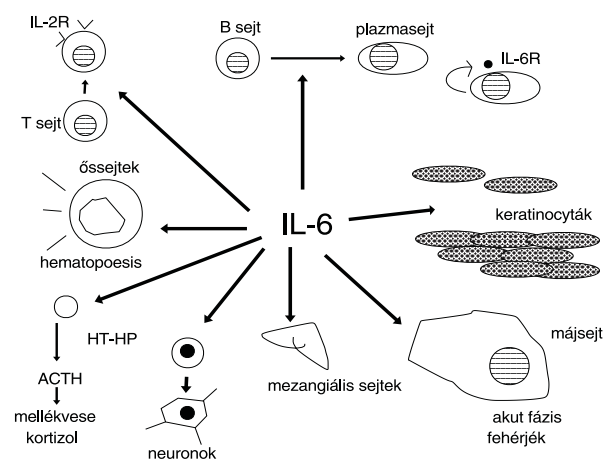
Semmelweis Orvostudományi Egyetem, Genetikai,
Sejt- és Immunbiológiai Intézet

* Heim Pál Gyermekkórház, Központi Laboratórium

AZ INTERLEUKIN-6 (IL-6) CSALÁD ÉS RECEPTORA

Az **interleukin-6 (IL-6) multifunkcionális helikális szerkezetű citokin** [1], amelynek szerepe a szervezetben többek között a hematopoézis, a B-limfociták differenciálódása és a gyulladás szabályozása (1. ábra) [2]. Az IL-6 szintje a szervezetben jelentősen megemelkedik a különböző gyulladásal járó folyamatok során (pl. virális és bakteriális fertőzések, tumor). Az IL-6 termelődését befolyásolják más citokinek (IL-1, TNF a), alapvető mediátorok (pl. hisztamin) és hormonok (pl. ACTH, kortikoszteroidok, GH).

Az IL-6 által indukált akut fázis fehérjék [3] (pl. alvadási komponensek, komplementfaktorok,



1. ábra A multifunkcionális citokin prototípusa, az interleukin-6.

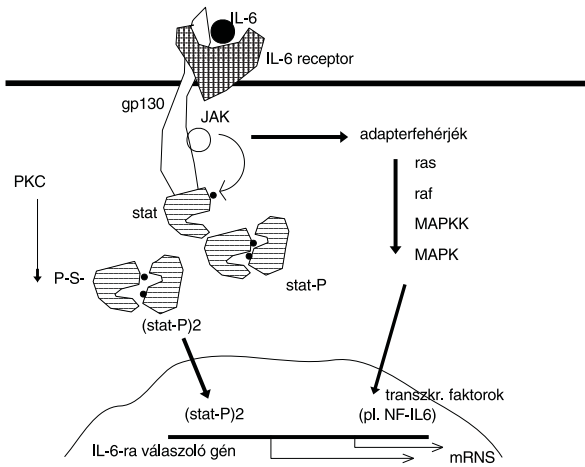
Az interleukin-6 (IL-6) multifunkcionális citokin, mert (többek között) jelentős hatást fejt ki a hematopoézisre, a T- és B-limfociták aktivitására és differenciálódására, a keratinocytá sejtekre, a májsejtek akut fázis fehérje termelésére, a hypothalamus-hypophysis (HT-HP) ACTH termelésére.

antioxidánsok, gyökfogók, antiproteázok) illetve az IL-6 hatására fokozódó kortikoszteroidtermelés révén az IL-6 **hatása a gyulladás** folyamat során a teljes szervezet szintjén **gyulladásgátló**. Ezzel szemben **lokálisan** (pl. az ízületben, bőrben, bélszövetben) az IL-6 erősíti egyes destruktív folyamatokat, tehát helyileg ez a citokin **gyulladásfokozó** hatású.

A molekuláris hatóhelyét illetően feltérképezett IL-6 hatását a több láncból álló **IL-6 receptor komplexen** át fejt ki. Az IL-6 a sejtek (pl. máj, kötőszövet, bőr, bélhali endothel) felszínén egy 80 kD méretű fehérjéhez (IL6R) kapcsolódik. Ezt követően, minden egyes IL-6 molekulával kapcsolódott IL6R két 130 kD méretű membránfehérjével, a **gp130** proteinnel lép kapcsolatba a membránon [4]. Ez a trimolekuláris heterodimer receptorkomplex teszi lehetővé az IL-6 hatásának érvényesülését, amit funkcionálisan szelektív (gp130 valamint IL6R specifikus) antiszenz oligonukleotidokkal történő egyaránt hatékony gátlás is igazol [5]. A gp130 (amelynek genomális klónjáról csak kevés és részleges adat áll rendelkezésre) több más citokinreceptor komplexben („gp130 család”) is előfordul. Így a gp130 membránfehérje az IL-6 mellett több citokinreceptorának kötelezően előforduló, a jelképzésben és annak továbbításában nélkülözhetetlen „második” lánc. Ide tartozik az **összejtek osztódását biztosító leukémia gátló faktor (LIF)**, egy neurokin, a **ciliáris neurotrofikus faktor (CNTF)**, az endotel aktivációt előidéző valamint egyes tumorokat gátló **oncostatin M (OsM)**, a hemopoézisben illetve a B-sejtek differenciálódásában szereplő **IL-11** és a szív-működés szabályozásában szereplő **kardiotrofin-1 (CT1)** is.

JELÁTVITELI PÁLYÁK

A „gp130” családdhoz kapcsolódó citokinek, így az IL-6 kapcsolódása nyomán a receptort hordozó sejt belsejében **jelátviteli folyamatok** indulnak meg. Ismereteink alapján a „gp130 citokinreceptor családnál” két egymásutáni, **kapcsolt** és egy „**elágazó**” jelerősítési folyamat zajlik le (2. ábra).



2. ábra Gp130-al kapcsolt citokinreceptorok általános jelátviteli sémája.

A citokin bekötődése után a citokinreceptor láncok kapcsolódása módosul és többféle intracelluláris jelképzési rendszer aktiválódik. A JAK/TYK tirozinkinázok által foszforilált stat fehérjék homo- vagy heterodimerizált formában a szerinen át is foszforilálódnak, majd bejutnak a magba, és a DNS-hez kötődnek. A ras-raf rendszer MAP kinázon át NF-IL6 termelést indukál.

JAK: Janus kináz, MAPK: MAP kináz

1. JAK tirozin kinázok/stat aktiváció [6]

Az IL-6 aktivációban szereplő JAK1, JAK2 és TYK2 tirozin kinázok eleve kötve, de inaktív állapotban találhatóak a gp130 citoplazmatikus, C-terminális farkán. A ligand (pl. IL-6) indukálta „közelkerülés” nyomán a JAK/TYK enzimek egymást és a gp130 láncok tirozinjait foszforilálják. A foszforilált tirozineket hordozó citoplazmatikus elemek ezután egyéb citoplazmatikus adapter fehérjékkel alkotnak átmeneti komplexeket. Ezek kombinációs mintázata és sejtspecificitása jelentős jelképzési variációs lehetőségeket jelent az egyes gp130-t hordozó sejtekben.

Ezt követően **Stat** (szignál átvivők és transzkripció aktivátorok) molekulák, ezek az egészen eddig inaktív monomer citoplazmatikus DNS kötő proteinek SH2 domainjükkal kapcsolódnak a tirozinon foszforilált gp130-hoz, ahol a jelenlévő JAK kinázok révén maguk is foszforilálódnak saját *tirozinjükon*. Ezután a **stat-P**-k (elsősorban stat1 és stat3) leválnak a gp130-ról és reciprok módon, az SH2 - tirozin-P kölcsönhatás révén hetero-, majd homodimereket alkotnak.

A tirozinfoszforjaik által párosodott stat dimerek ezután *további* (protein kináz C- és protein kináz A-függő) *szerinfoszforiláción* mennek keresztül. Ez teszi lehetővé (máig nem feltárt celluláris mechanizmus-

sal) a stat dimerek magba történő transzlokációját. A stat dimerek a megfelelő gén enhancer elemeihez (pl. akut-fázis-válasz-elem, APRE) kapcsolódnak. IL-6 esetében a folyamat elején a stat1 és a stat3 heterodimer, végén pedig a stat3 homodimerek szerepe a döntő. A stat1-3 hetero-, majd a stat3 homodimer kapcsolódását a specifikus enhancer szekvenciákhoz a gyorsan (pl. junB onkogén) vagy lassabban (pl. akut fázis fehérjék, proteáz inhibitorok stb.) aktiválódó gének transzkripciója jelzi. Az IL-6/IL6R kapcsolódás, más úton a kortikoszteroid (gcR) receptorokkal is kapcsolódni képes (más citokinek és hormonok, pl. IL-2, prolaktin, eritropoetin által is indukált) stat5 aktivációját is előidézi. A nemrég megismert stat5-gcR közvetlen kölcsönhatás gátolja a gcR működését, ami pl. magyarázatul szolgál az IL-2, prolaktin apoptózis-gátló hatására is.

A stat faktorok más transzkripció faktorokkal is „társalognak”, kimutatták az IL-1, TNF a által indukált NFkB és a stat3 közvetlen asszociációját is.

2. A „ras-MAP kináz” út

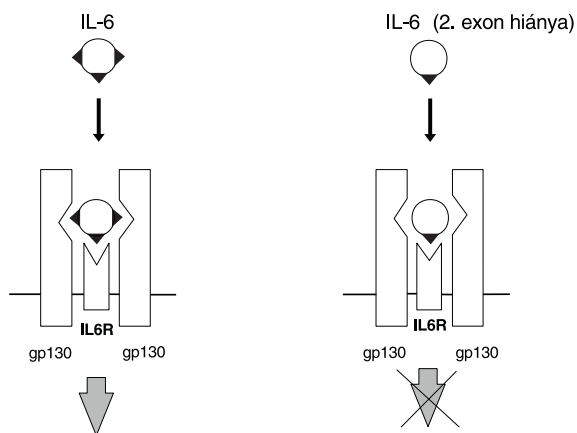
A gp130-on keresztül történő aktiváció során a JAK/stat út mellett a ras-raf-MAP kináz út is aktiválódik [7]. Ennek során is nagyon sok olyan ún. „adapterfehérje” is szerepel, amelyekben esetleg több SH2 (tirozin-P-vel reagál) illetve SH3 (prolinban gazdag fehérjerégiókkal reagál) elem teszi lehetővé az egyes sejtekben és feltehetően különböző aktivációs állapotokban eltérő kombinatív kapcsolódást. Ez azt jelenti, hogy változó összetételű makromolekuláris komplexek keletkezhetnek.

A ras-raf-MAP kináz jelátvitel út végén leucin zippzár jellegű NF-IL6 keletkezik. Ezek a transzkripció faktorok esetleg ugyanazon a „célgénen” más enhancer elemekhez más hatással kötődnek, bár az NF-IL6 hatás legtöbbször más akut fázis fehérjék aktiválódását váltja ki, mint a stat dimerek.

A GP130-ON ÁT TÖRTÉNŐ AKTIVÁCIÓ SZABÁLYOZÁSA

1. Természetes IL-6 analóg

Nemrégem tudjuk, hogy előfordul az IL-6-nak olyan alternatív „splicing” formája, ahol egy exon hiánya miatt a keletkező mutáns IL-6 nem képes a jelátvitel aktivációjához mindenképpen szükséges IL6R-gp130 kölcsönhatás előidézésére (3. ábra) [8]. Így a ligandanalóg mutáns IL-6 a gátló tényező.

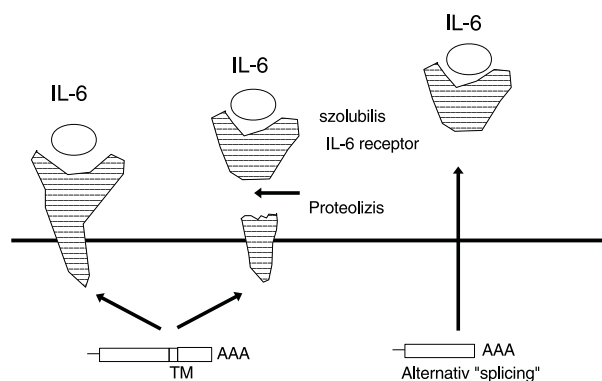


3. ábra Természetes IL-6 mutáns és hatása.
Az alternatív „splicing” útján keletkezett IL-6 analóg gátolja az IL6R és a gp130 kapcsolódását, tehát a jelátviteli aktivációs folyamat beindulását.

2. Szolubilis IL-6 receptor

A citokinreceptorok, így az IL-6 típusú citokinreceptorok (pl. IL6R, LIFR) jelentős része „alternatív splicing” és felszíni metalloproteináz emésztés következtében a sejtek közvetlen környezetében állandóan *szolubilis receptor* formában is megtalálható (4. ábra) [9]. Újabb adatok szerint egy, szintén gp130-on át ható citokin, az oncostatin M közvetlenül fokozza az sIL-6 receptor alternatív „splicing” útján történő folyamatát.

A ligand (pl. IL-6) megkötése után a szolubilis IL6R (sIL6R) sejt felszíni gp130-hoz képes kötödni és agonistaként hatni a sejtre. E tény az elmúlt néhány évben alapvetően megváltoztatta a citokinek (így az IL-6) sejt és molekuláris hatásának, illetve a citokinrecep-



4. ábra Szolubilis citokinreceptorok keletkezése.
Szolubilis IL-6 citokinreceptorok felszíni proteolízissel vagy a transzmembrán régiót nem tartalmazó mRNS-t eredményező alternatív „splicing” útján alakulhatnak ki.

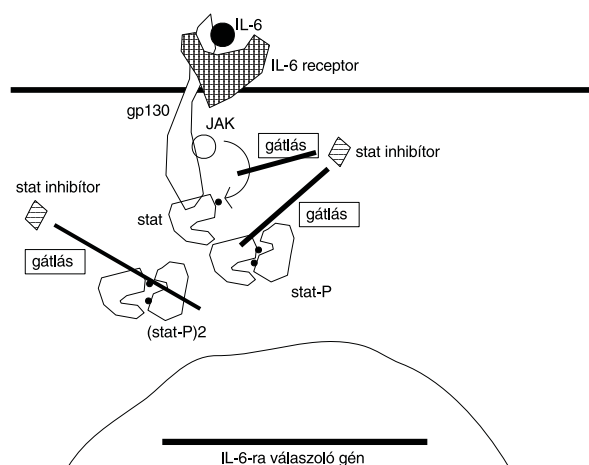
torok sejtbiológiai jelentőségének értelmezését, hiszen az eredetileg IL6R negatív sejtekre (amelyek, mint szinte minden magvas sejt, gp130 pozitívok) is hathat a sIL6R fehérjével komplexben levő IL-6.

Az eredetileg IL6R-t endogén módon expresszáló sejteken, előbbiekkal szemben az sIL6R gátló hatást fejthet ki, hiszen vetélkedik (különösen pl. a gyulladásos folyamat elején) kis koncentrációban előforduló IL-6-ért a membránhoz kötött IL-6 receptorral. Erre a gátlásra a stat dimerizáció és pl. az IL-6 által indukált junB mRNS mennyiségének követésével állnak rendelkezésre bizonyítékok [10].

Kimutatták szolubilis gp130 jelenlétét is a sejtek felülészójában, ami természetesen tovább nehezíti, hogy világosan lássunk a szolubilis receptorok biológiai hatását illetően.

3. Stat-inhibítorok

Ma már több, a citokin-indította folyamat reverzibilitását biztosító, szintén a stat3 által szabályozott **stat-inhibítor** (SSI, SOCS, JAB) is ismerünk, ezek a JAK/stat aktiváció különböző pontjain hatnak (5. ábra) [11]. A gátló hatás legtöbbször kompetitív.

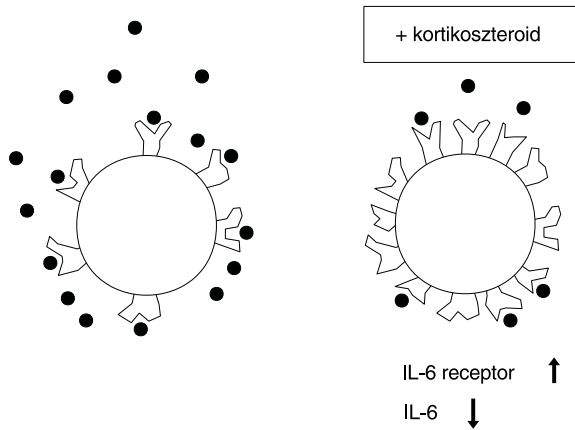


5. ábra Stat-inhibítorok.
A természetes stat-inhibítorok (amelyek szintén stat jellegű transzkripciósfaktorok közreműködésével keletkeznek) több ponton is gátolják a stat faktorok aktiválódását.

4. A kortikoszteroidok kétféle hatása

Nagyon sok targetgén esetében az IL-6 hatását illetően meghatározó jelentőségűek a **GRE** („glukokortikoid response element”) szakaszok is, amelyekhez a **kortikoszteroidok** által aktivált citoplazmatikus kortikoszteroid receptorok, mint transzkripciósfaktorok kapcsolódnak. A kortikoszteroidok hatására emelkedik a receptor (pl. az IL-6

receptor és a gp130-ak) mennyiségi kifejeződése, ugyanakkor csökken a ligand (pl. IL-6) termelődése (6. ábra) [12]. Hosszabb távon ez azt jelenti, hogy ugyan kevesebb IL-6 áll rendelkezésre, de azok elnyújtottabban, hatékonyabban fejtik ki hatásukat a magasabb számban kifejeződő kortikoszteroid receptorokon.



6. ábra A glukokortikoid-szteroidok kettős hatása.

A kortikoszteroidok emelik az IL-6 receptor (és a gp130) expresszióját, ugyanakkor csökkentik a ligand (IL-6) termelődését.

5 Egyéb

Nem kizárható, de még nincs közölt bizonyíték arra, hogy a más jelátviteli rendszerekben igazoltan aktív gátló szerepet játszó **tirozin foszfatáz** rendszer az IL6R/IL-6 rendszerben is az inhibítoros tényezők között szerepel.

ÖSSZEFOGLALÁS

Az IL-6 és egyéb a gp130 családdhoz tartozó receptorok ligandjainak hatására jelátviteli folyamatok sokasága indul meg. Ezek eredményeképpen bonyolult, időben és térben rendezett, pozitív és negatív elemekből, alternatív utakból, változó összetételű intracelluláris makromolekuláris komplexekből álló jelhálózatok hatására alakul ki az adott biológiai szabályozás helyi-, időbeni sorrendi jellegzetességeire jellemző mintázata. A szabályozás finom molekuláris részleteinek megértése elméleti tudásunk és a klinikai felhasználás eredményesebb megvalósításához járul hozzá.

IRODALOM

[1] Bazan JF (1990) Structural design and molecular evolution of a cytokine receptor superfamily. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **87**: 6934-6938.

[2] Kishimoto T (1989) The biology of interleukin-6. *Blood*, **74**: 1-10.

[3] Sehgal PB, Grienger G, Tosato G, Eds. (1989) Regulation of the acute phase and immune responses: interleukin-6. *New York: Ann. NY Acad. Sci.*, **557**: 1-583.

[4] Taga T, Hibi M, Hirata Y, Yamasaki K, Yasukawa K, Matsuda T, Hirano T, Kishimoto T (1989) Interleukin-6 triggers the association of its receptor with a possible signal transducer, gp130. *Cell*, **58**: 573-581.

[5] Varga és mtsai (előkészítés alatt)

[6] Heim MH (1996) The JAK-STAT pathway: specific signal transduction from the cell membrane to the nucleus. *Eur. J. Clin. Invest.*, **26**: 1-12.

[7] Hibi M, Nakajima K, Hirano T (1996) IL-6 cytokine family and signal transduction: a model of the cytokine system. *J. Mol. Med.*, **74**: 1-12.

[8] Kestler DP, Agarwal S, Cobb J, Goldstein KM, Hall RE (1995) Detection and analysis of an alternatively spliced isoform on interleukin-6 mRNA in peripheral blood mononuclear cells. *Blood*, **88**: 4559-4567.

[9] Rose-John S, Heinrich PC (1994) Soluble receptors for cytokines and growth factors: generation and biological functions. *Biochem. J.*, **300**: 281-290.

[10] Igaz P, Tóth S, Rose-John S, Madurka I, Fejér Gy, Szalai Cs, Falus A (1998) Soluble interleukin-6 (IL-6) receptor influences the expression of the protooncogene junB and the production of fibrinogen in the HepG2 human hepatoma cell line and primary rat hepatocytes *Cytokine*, megjelenés alatt.

[11] Aman JM, Leonard WJ (1997) Cytokine signaling: cytokine -inducible signaling inhibitors. *Current Biol.*, **7**: R784-R788.

[12] Falus A, Taga T, Hibi M, Murakami M, Kishimoto T (1992) Regulation of interleukin-6 receptor and gp130 expression in human cell lines of lymphoid and myeloid origin. *Cytokine*, **4**: 495-499.

Egyesületünk honlapja új helyre költözött:

<http://www.korbl.sote.hu/biokemia/biokemia.htm>

A honlap újabb szolgáltatásokkal bővült: mostantól kezdve felhívjuk a figyelmet az aktuális konferenciákra, és folyamatosan megjelentetjük a „Current Contents Life Sciences”-ben jegyzett, 4-esnél magasabb impaktú lapokban magyar kutatóhelyről publikált cikkek jegyzékét. 1997 januárja és október-novembere között 128 ilyen cikk akadt. A cikkek lapok szerinti megoszlását az alábbi felsorolás mutatja:

Nature Genetics (IF: 28,5) – 3	J. Virol. (IF: 6) – 2
Nature (IF: 27,1) – 1	J. Am. Chem. Soc. (IF: 5,3) – 8
Nature Medicine (IF: ?) – 1	J. Mol. Biol. (IF: 5,3) – 2
New England J. Med. (IF: 22,4) – 1	Proteins (IF: 5,2) – 5
Trends Neurosci. (IF: 20) – 1	Q. Rev. Biophys. (IF: 5,2) – 3
Lancet (IF: 17,5) – 8	Biochemistry (IF: 5,1) – 3
Trends Biochem. Sci. (IF: 17,2) – 1	Am. J. Psychiatry (IF: 5,1) – 1
PNAS (IF: 10,5) – 7	AIDS (IF: 4,9) – 1
Plant Cell (IF: 9,8) – 1	Eur. J. Neurosci. (IF: 4,9) – 2
Am. J. Hum. Genet. (IF: 9,3) – 1	J. Cell Sci. (IF: 4,8) – 1
Development (IF: 9,2) – 1	Genes Chromosomes Canc. (IF: 4,8) – 1
Circulation (IF: 8,8) – 1	J. Neurochem. (IF: 4,8) – 1
J. Clin. Invest. (IF: 8,8) – 1	Endocrinology (IF: 4,7) – 4
Blood (IF: 8,6) – 3	Br. J. Pharmacol. (IF: 4,7) – 6
Brain Pathol. (IF: 8,6) – 1	J. Pathol. (IF: 4,6) – 1
Cancer Res. (IF: 8,2) – 1	Anal. Chem. (IF: 4,6) – 4
J. Neurosci. (IF: 8,2) – 1	Thromb. Hemostasis (IF: 4,5) – 1
Oncogene (IF: 8) – 1	Diabetologia (IF: 4,5) – 1
Oncology (IF: 8) – 1	Br. Med. J. (IF: 4,5) – 1
JAMA (IF: 7,6) – 1	Pharmacol. Therapeut. (IF: 4,5) – 1
JBC (IF: 7,4) – 9	Ann. Surgery (IF: 4,4) – 1
Arthritis Rheumatism (IF: 7,2) – 1	Neuroscience (IF: 4,3) – 10
J. Clin. Oncol. (IF: 6,9) – 1	J. Physiol. (IF: 4,3) – 3
Mol. Pharmacol. (IF: 6,6) – 1	Biophys. J. (IF: 4,3) – 6
Plant J. (IF: 6,5) – 4	Biochem. J. (IF: 4,2) – 4
Diabetes (IF: 6,2) – 1	Nucl. Ac. Res. (IF: 4,2) – 3
Med. Res. Rev. (IF: 6,2) – 2	J. Med. Chem. (IF: 4,1) – 2
Prog. Neurobiol. (IF: 6,2) – 1	J. Clin. Endo. Metab. (IF: 4) – 2

A kiemelkedő tudományos eredményeket közlő cikkek nagy száma önmagában igen öröndetes. A kiemelkedő eredményekre való koncentráció napjaink publikációs kényszer szülte cikkuhatagában azt hiszem mindenképpen elfogadható. Jó módszer a kiemelkedő eredmények bemutatására sajnos azonban nincsen. (Ennek egy igen méltánylandó, de sajnos „központilag” nem kezelhető formája az

MTA AKP pályázatok azon pontja, amikor a műveire kapott legjelentősebb hivatkozások szöveges bemutatására kéri a pályázót. Mindannyian tudjuk mekkora különbségeket takarhat az „egyszerű” idézés egészen a „megcáfoltam a ... eredményeit”-től a „... korszakalkotó munkájára alapozva kísérleteinket”-ig.)

A 4-es impaktra alapozó szelekció már önmagában is minden bizonnyal vitát fog kiváltani. Abban bizonyára egyetértés mutatkozik, hogy nem az összesen megjelent, évi több mint 1000 cikket kell felsorolni. Az impaktfaktor, mint szelekciós tényező „többletpublicitáshoz” juttathatja bizonyos „divatosabb”, többet idézett tudományterületek kutatóit. Azonban azt is figyelembe kell venni, hogy ezeken a területeken a verseny is nagyobb. A 4-es impaktnál való „elvágást” két tényező motiválta: 1. a folyóiratok (és a közölt magyar cikkek) száma rohamosan növekszik 4-es impakt alatt; 2. a biokémikusok által nagyra tartott *Biochemical Journal* (amelyet még mindenképpen szerepeltetni kívántam) impaktja 4,2. A szelekcióba a *Current Contents* logikája szerint néhány kémiai

folyóirat (pl. *J. Am. Chem. Soc.*) is bekerült. Ezeket a nem szorosan vett élettudományi cikkeket nem vettem ki a felsorolásból, mert úgy gondoltam, hogy egy magát biokémikusnak valló kutatónak nem árt tisztában lennie a kémiai tudományok hazai legfontosabb eredményeivel sem. A külföldön publikált eredmények szerepeltetése nem biztos, hogy indokolt és technikailag is csak nagy nehézségek árán lenne megoldható.

Végezetül szeretnék elnézést kérni mindazoktól, akiknek hazai munkái esetleg a *Current Contents*, illetve az én hibámból a felsorolásba nem kerültek be. Bármilyen javaslatot illetve megjegyzést szinte korlátlan empátiával a csermely@puskin.sote.hu email címen, illetve a 1444 Bp. pf. 260. levélcímen várok.

Csermely Péter



**European Commission, DG XII
Programme Training and Mobility of Researchers**

Department of Analytical Chemistry. University of Córdoba (Spain)

2nd Euroconference on Environmental Analytical Chemistry

ENVIRONMENTAL ANALYTICAL CHEMISTRY FOR THE
PROTECTION OF SENSITIVE ECOSYSTEMS

**October 31 – November 6, 1998
Córdoba, Spain**

The Second Euroconference on Environmental Analytical Chemistry will discuss the role of analytical measurement processes in providing reliable chemical information with a view to taking pertinent social, economic and legal actions towards the protection of sensitive ecosystems.

40 fellowships covering accommodation with full board will be made available for young researchers from EU members and associated states. 20 researchers from less favoured regions are eligible to receive additionally a contribution to the costs of travel of 40.000 ptas.

Sponsorship: Division of Analytical Chemistry of the FECS

INFORMATION: Dra. Soledad Rubio, Department of Analytical Chemistry, University of Córdoba,
E-14004 Córdoba (Spain) Phone: 34-57-211066 Fax: 34-57-218606
E-mail: qa1rubrs@lucano.uco.es <http://www.uco.es/campus/centros/ciencias/analitica.html>

Környezetbiokémia

Hiánypótló jellegű könyvet jelentetett meg a nyíregyházi Stúdium Kiadásszervező Társaság: *Környezetbiokémia c. kiadványuk – melynek szerzői Egyesületünk Környezetbiokémiai Szakosztályának tagjai, szerkesztője Balogh Árpád, szaklektorai pedig Pais István és Tyihák Ernő voltak – kézikönyvként és oktatási jegyzetként egyaránt forgatható. Az érdeklődők számára közöljük Prof. Biacs Péter recenzióját a kiadványról valamint a könyv által felölelt szakterületeket.*

KÖRNYEZETBIOKÉMIA (Könyvismertetés)

(Szerk.: Balogh Árpád)

STÚDIUM, Nyíregyháza, 1996.

A környezettudomány a főbb természetes elemekben, a vízben, a levegőben, a talajban és az élővilágban lejátszódó jelenségekkel foglalkozik, nem elszigetelten, hanem ezeket összekapcsolva, kölcsönhatásukat figyelembe véve. A „Környezetbiokémia” könyv szerzői a biológiai környezet, az élőlények életfeltételeit megszabó külső tényezők közül a kémiára összpontosítottak és elsősorban a környezet szennyeződésének az anyagcsere-folyamatokra gyakorolt hatását vizsgálták. Táplálékok és mérgező anyagok kerülnek bemutatásra különböző szerzők egymástól eltérő témaválasztásában és felfogásában. Szinte egy „Környezetbiokémiai Dekameront” forgat a könyv olvasója, hiszen a 10 fejezetben változnak a szereplők és a helyszín, de a történet ugyanarról szól, az élet fennmaradását biztosító alkalmazkodásról. Jellemzőek a fejezetcímek: adaptáció, védelem, kölcsönhatás, megválasztás, ökológia, monitoring, stressz, terhelés, korrózió, mérgezés. Harc az életben maradásért, a túlélésért, a környezethez alkalmazkodva, új tulajdonságokat kialakítva, továbbfejlődve. A szerkesztő kiváló szerzőgárdát gyűjtött össze, akik eltérő stílusban, de élvezettel beszélnek szenvedélyükről, elhivatottságukat nem titkolva. Egyikük olvasmányosan, szórakoztatva, másikkal tudományos megfontoltsággal, mindent adatokkal alátámasztva, a harmadik szemléltetve és részletekbe menően, míg mások technikai újításokat ismertetnek. Természetesen a kémia mindig előkerül: számtalan vegyületet ismerünk meg a szerzők jóvoltából, melylyel egyrészt a természet sokarcúságát (növényi toxinok), másrészt a természetidegen anyagok (xenobiotikumok) kifogyhatatlan arzenálját hivatottak bemutatni. Egyik szerző az eligazodás elősegítésére folyamatosan beszámozza és ábrában

bemutatja az újabb és újabb vegyületeket, a másik inkább táblázatokba rendezi őket, hogy rendet teremtsen közöttük. Komoly szellemi kaland e könyv elolvasása, hiszen nincsen két egyforma fejezet, hason-



ló történet. Az élelmiszerkutató számára természetesen a „Táplálékok megválasztása” c. fejezet olvasása jelentett élményt, a madarak, a vadon élő emlősök, a gazdasági állatok és az ember táplálkozási preferenciájának hasonlósága és különbözősége elgondolkasztó írásmű. Érdekes, hogy a fejezet szerzője az ízérzést és a szaglást emelte ki a szenzorikus tulajdonságok közül és alig tulajdonított fontosságot a látásnak, a színek és formák megkülönböztetésének. Ez utóbbiakhoz talán nehezebben kapcsolhatók kémiai-biokémiai folyamatok, de vitathatatlanul szerepük van.

A könyv a Felsőoktatást Fejlesztő Alap (FEFA) támogatásával készült, de a technikai fejezet biofilm és biokorrózió szerzői feltüntetik az OMF B témafinanszírozást is. Minden fejezet végén bőséges irodalomjegyzék igazolja a téma nemzetközi rangját, fontosságát és csak sajnálhatjuk, hogy nagyon kevés még a szerzők által megemlített és hivatkozott hazai kutatási eredmény. Várhatóan ez a könyv is hozzásegíti a környezetvédelem és környezettudomány hazai művelőit, hogy egyre gyakrabban kérjenek nyilvánosságot tudományosan megalapozott eredményeik közlésének.

Dr. Biacs Péter
az MTA doktora

FM Központi Élelmiszeripari Kutató Intézet

A könyv fejezetei

(a szerzők neve zárójelben)

- I. Az élőlények biokémiai adaptációja
(*Balogh Árpád*)
- II. Enzimek és fehérjék a szubcelluláris védelem első vonalában
(*Ábrahám Magdolna*)
- III. Biokémiai kölcsönhatások a növényvilág és a rovarok között
(*Székács András*)
- IV. A táplálékok megválasztása
(*Szilágyi Mihály*)
- V. Növényi toxinok biokémiája és ökológiai jelentősége
(*Duda Ernő*)
- VI. A vízi környezet biomonitoring vizsgálata biokémiai módszerekkel
(*Nemcsók János, Benedeczky István, Láng Gabriella, Kufcsák Oszkár, Ferenczy Judith*)
- VII. A vízi környezet (tartós víztöbblet, elárasztás és oxigénhiány) kiváltotta stressz hatása és tolerálása magasabb rendű növényekben
(*Tuba Zoltán*)
- VIII. A mohák, mint a környezet nehézfém-terhelésének jelzői és mérői
(*Tuba Zoltán*)
- IX. A biofilm és biokorrózió
(*Lakatos Gyula, Kiss Magdolna*)
- X. Xenobiotikumok humán toxikobiokémiai hatásai
(*Nagymajtényi László*)

A 313 oldalon megjelenő, tárgymutatóval és fogalomjegyzékkel is ellátott könyv 900 Ft + ÁFA áron kerül forgalomba. Az érdeklődők az alábbi címen kaphatnak bővebb információt.

Nagyné Kotánszki Éva

4400 Nyíregyháza, Sóstói út 31/B

Tel.: (42) 402-488 / 236 mellék

Fax: (42) 402-605

email: kotansz@ny2.bgytf.hu

Orvostudomány hirdetés



An Invitation to the

5th IUBMB Conference on The Biochemistry of Health and Diseases

Jerusalem, Israel, 18–22 October, 1998

On behalf of the Israel Society of Biochemistry and Molecular Biology and the International Union of Biochemistry and Molecular Biology, you are cordially invited to participate in the 5th IUBMB Conference on the Biochemistry of Health and Diseases on October 18–22, 1998.

The venue of the meeting is the Jerusalem International Convention Center/Holiday Inn Crowne Plaza Complex. The Organizing Committee and the Israel Society of Biochemistry and Molecular Biology are making every effort to ensure that the meeting is scientifically interesting and that your stay with us will be a pleasant one.

Uriel Z. Littauer

Chairperson, Organizing Committee

Scientific Program

The Scientific Program will include Plenary Lectures, Symposia and Poster Sessions. Five main areas will include the following themes:

Human Genome and Gene Therapy

- Gene Vectors and Therapy
- Genome Structure & Imprinting
- Human Genome Project

Proliferation, Differentiation and Apoptosis

- Tumor Suppressor Genes and Oncogenes
- Control of Cell Death (Apoptosis)
- Receptors & Signal Transduction Therapy
- Cytoskeleton and Cancer
- Cell - Matrix Interactions and Diseases
- Angiogenesis
- Nerve Regeneration

Molecular and Metabolic Basis of Pathological Processes

- AIDS & Infectious Viruses
- Muscular Dystrophy
- Alzheimer's Disease, Down's Syndrome & Aging
- Free Radicals, Antioxidants & Ischemia
- Syndrome - X, Diabetes, Obesity & Dyslipoproteinemia
- Biochemical Markers and Risk Factors for Cardiac Damage

- Intracellular Protein Degradation
- Cystic Fibrosis

Drugs and Therapy

- Antisense Oligonucleotide and Ribozyme Therapy
- Neuropeptides and Antagonists
- Biochemistry of Drug Addiction
- Acetylcholinesterases and their Inhibitors
- Chemotherapy
- Plant Therapeutics
- Drug Delivery
- Bioinformatics and Drug Design

Euroconference on Disorders of the Immune System

- Autoimmune Diseases including Multiple Sclerosis
- Hypersensitivity and Allergy
- Cytokines in Health and Diseases
- Vaccines
- Molecular Basis of Genetic Disorders

FELLOWSHIPS

A number of fellowships will be available for EU scientists under the age of 35.

The fellowships will provide partial support for travel expenses and accommodation as well as reduced registration fee.

Deadline for submission of applications:
April 15, 1998

CALL FOR ABSTRACTS

Authors of selected abstracts will be chosen to deliver oral presentations. Please contact the Secretariat if you would like to receive further information and the 2nd Announcement.

FOR FURTHER INFORMATION:

Organizing Committee:

5th IUBMB Conference on The Biochemistry of Health and Diseases

P.O.Box 50006, Tel Aviv 61500, Israel

Phone: +972 3 514 0000

Fax: +972 3 517 5674 / 514 0077

E-Mail: IUBMB@Kenes.ccmil.compuserve.com

<http://bioinformatics.weizmann.ac.il/conf/IUBMB/>

The 10th SYMPOSIUM
on SIGNALS AND SIGNAL PROCESSING IN THE IMMUNE SYSTEM
will be held in BALATONÖSZÖD (Lake Balaton, HUNGARY),
between SEPTEMBER 13–18), 1998.

The meeting is organized on behalf on the Hungarian Society for Immunology by
 Anna ERDEI, Manfred P. DIETRICH and János GERGELY
 and supported by the European Federation of Immunological Societies.

Tentative topics: Signaling mechanism – Signals mediated by TCR, BCR and their co-receptors – Cytokine receptors, Fc and complement receptors – Pattern recognition receptors – Signaling mediated via adhesion molecules – Signal transduction – regulation of cell growth and gene expression.

Information available:

Department of Immunology, Eötvös Loránd University, GÖD, Jávorka S. u. 14. Hungary H-2131
 Phone: (36) 273 31839, Fax: (36) 273 45147,
 e-mail: erdann@alfa.elte.hu or gergely@alfa.elte.hu
 Updated information will be also available through the homepage of the
 Department in the world wide web: <http://alfa.elte.hu/signal>

Tentative topics of the 10th Symposium:

- Signaling mechanisms
- Signals mediated by TCR, BCR and their co-receptors
 - Cytokine receptors
 - Fc receptors
 - Complement receptors
 - Pattern recognition receptors
- Signaling mediated via adhesion molecules
- Signal transduction – regulation of cell growth and gene expression

LECTURERS

(Preliminary list)

Cambier, J. (USA)	Klein, E. (Sweden)
Capel, P. (Netherlands)	Knapp, W. (Austria)
Colten, H. (USA)	Lynch, R.G. (USA)
Daeron, M. (France)	Medzhitov, R. (USA)
Damjanovich, S. (Hungary)	Melchers, F. (Switzerland)
Dietrich, M.P. (Austria)	Pecht, I. (Israel)
Eichmann, K. (Germany)	Rajnavölgyi, E. (Hungary)
Erdei, A. (Hungary)	Reth, M. (Germany)
Falus, A. (Hungary)	Rolink, T. (Switzerland)
Fridman, W.H. (France)	Sándor, M. (USA)
Heyman, B. (Sweden)	Sarkadi, B. (Hungary)
Hogarth, P.M. (Australia)	Sármay, G. (Hungary)
Hogg, N. (England)	Sautes, C. (France)
Jefferis, R. (England)	van de Winkel, J. (Netherlands)
Kaempfer, R. (Israel)	Witz, I. (Israel)
Kazatchkine, M. (France)	Yodoi, J. (Japan)

Posters will be on display throughout the meeting.

A FORMALDEHID SZEREPE A BIOLÓGIAI RENDSZEREKBE – METILEZÉSI ÉS DEMETILEZÉSI FOLYAMATOK

4. Nemzetközi Konferencia Budapest, 1998. július 1–4. Aquincum Termál Hotel

Az eddig beérkezett legérdekesebb előadások (poszterek) címei
angolul, első szerzői és eredete, előzetes tematikus csoportosításban

DNA METHYLATION AND DEMETHYLATION

Mammalian Cells Bear a Bona Fide mdCpdG Demethylase Activity, S.K. Bhattacharya and M. Szyf, Montreal, Canada

Eucaryotic DNA Methylation and Gene Mutation, C.Q. Liu, Kunming, China

PROTEIN METHYLATION

Molecular Identification of Protein- Arginine N-Methyltransferase, S. Kim, Seoul, Korea

Ribulose-1,5-Bisphosphate Carboxylase/Oxygenase Large Subunit Ne-Methyltransferase and Small Subunit N-Terminal Na-Methyltransferase Are Related Enzymes, R.L. Houtz, Lexington, USA

ESSENTIAL METHYLATED SUBSTANCES

L-Carnitine as Essential Methylated Compound in Animal Metabolism M. Szilágyi, Herceghalom, Hungary

Effects of Dietary L-Carnitine Supplementation on Poultry Performances M.H. Rabie, Mansoura, Egypt.

The Relation of the Level of Formaldehyde to its Precursors in Tissues of Teeth Determined by TLC and OPLC, T.K. Rozyłó, Lublin, Poland

THEORETICAL ASPECTS OF FORMALDEHYDE

A Theoretical Analysis of Reductive Amination, E.M. Evleth, Paris, France

Theoretical Investigation of the Reaction of CH₂O with Various Systems Containing =NH and/or NH₂ Groups, C. Kozmutza, Budapest, Hungary

An Evolutionary Role of Formaldehyde, M.P. Kalapos, Budapest, Hungary

FORMALDEHYDE IN BIOSPHERE

Formaldehyde in Plant Kingdom, G. Blunden, Portsmouth, United Kingdom

Relationship between Dimedone Concentration and Formaldehyde Captured from Plant Tissues, É. Sárdi, Budapest, Hungary

PHOTOSYNTHESIS, FORMALDEHYDE, METHYLATION

Determination of Endogenous Formaldehyde in Plants (Fruits) Bounded to L-Arginine and its Relation to the Folate Cycle, Photosynthesis, L. Trézl, Budapest, Hungary

Plant Tissue Culture as a Model for Study of Diversity in Formaldehyde Bounding, I. László, Budapest, Hungary

FORMALDEHYDE CYCLE

Some New Observations for Fundamental Biological Functions of Formaldehyde Cycle, E. Tyihák, Budapest, Hungary

Implication of Formaldehyde in Methylation Processes of Actino- and Basidiomycete Cultures, E. Malarczyk, Lublin, Poland

FORMALDEHYDE CYCLE AND STRESS SYNDROME

The Increase of Formaldehyde Level in Some Pathological Cases of Teeth Determined with the Use of Quantitative TLC, T.K. Rozyłó, Lublin, Poland

Effect of the Heat Shock on Formaldehyde Cycle in Germinating Accorns of European Turkey Oak L. Albert, Sopron, Hungary

Change of Formaldehyde and Some Betaines in the Germinating Accorns of *Quercus cerris* L. at Low Temperature Stress Conditions, Zs. Németh, Sopron, Hungary

Change of Biotransformation Steps of Formaldehyde Cycle in Water-Melon Plants after *Fusarium oxysporum* Infection, É. Sárdi, Budapest, Hungary

Drought Stress, Peroxidase Activity and Formaldehyde Metabolism in Bean Plants, É. Stefanovits-Bányai, Budapest, Hungary

Formaldehyde as the Proof and an Answer of Various Kinds of Stress in Some Basidiomycete Cultures, A. Wilkoeazka, Lublin, Poland

MONOAMINE OXIDASE AND OTHER OXIDASES (DEMETHYLASES)

Implication of Endogenous Formaldehyde in Vascular Disorders; the Role of Semicarbazide – Sensitive Amine Oxidase, P. Yu, Saskatchewan, Canada

Determination and Characterization of TMAOase of Gadoid Fishes, H. Rehbein, Hamburg, Germany

N-Demethylation as *in situ* Formaldehyde Generation H. Kalász, Budapest, Hungary

Relationship Between Demethylase Activity and Formaldehyde and Oxygen Level during Incubation of *Rhodococcus erythropolis* with Veratrate
M. Pazdziuch-Czochra, Lublin, Poland

INTERACTIONS OF FORMALDEHYDE

The Role of Formaldehyde and Glutathione in the Cytotoxic Mechanism of Doxorubicin and Daunorubicin, D.J. Taatjes, Colorado, USA

Reaction of Formaldehyde with Hemoglobin Molecules R. Farbiszewski, Bialystok, Poland

Interaction of Formaldehyde with Cathepsin D, E. Skrzydlewska, Bialystok, Poland

Synergic Reactions between Molecules of HCHO, Guajacol, H₂O₂ and C₂H₂ in Model Systems
E. Malarczyk, Lublin, Poland

HYPERHOMOCYSTEINEMIA AND FOLATE CYCLE

Effect of Folates and Vitamin B12 on the Metabolism of Homocysteine and Nucleotides
K. Pristoupilová, Prague, Czech Republic

The Aminoguanidine as a Hydrazine Derivative Inhibits the Reaction of Tetrahydrofolic Acid with Hydroxymethylarginine Biomolecule, L. Hullán, Budapest, Hungary

FORMALDEHYDE AND APOPTOSIS

Some New Aspects of Apoptosis and Formaldehyde Metabolism, B. Szende, Budapest, Hungary

The Role of Formaldehyde Generators in the Apoptotic Process of HIV Infected Lymphocytes
J. Bocsi, Budapest, Hungary

BIOCHEMICAL IMMUNIZATION OF PLANTS (INDUCED RESISTANCE)

Are the Reductions in Nematode Attack on Plants Treated with Seaweed Extracts the Result of Stimulation of the Formaldehyde Cycle?, T. Jenkins, Portsmouth, United Kingdom

Double Immune Response of Wheat Plants to Pathogens after Pre-Treatment with N-Methylated Substances, K. Manninger, Budapest, Hungary

Effect of 1⁻-Methylascorbigen on the Immunization Potential of Plants to Pathogens, Gy. Kátay, Budapest, Hungary

MICROBIOLOGICAL ASPECTS OF FORMALDEHYDE METABOLISM

Formaldehyde Condensation Products - Effective Regulator of Microbiological Processes
N. Medvedeva, Saint-Petersburg, Russia

Study on the Mechanism of Non Toxic Binding of Gram-Positive Bacteria to Polymer Matrices via Formaldehyde, M. Krysteva, Sofia, Bulgaria

Rate of Appearance of Formaldehyde Resistant Mutants of *Methylobacterium* Strains Isolated from Radioactively Polluted Ecosystems,
V. Romanovskaya, Kiev, Ukraine

TOXICOLOGY OF FORMALDEHYDE

Urea-Formaldehyde Resins and Free Formaldehyde Content, V. Vargha, Budapest, Hungary

Formaldehyde Detoxification in Indoor Plants, G. Schuh, München, Germany

EXCITED FORMALDEHYDE, SINGLET OXYGEN AND OTHERS

Analogies and Differences in the Excited Reactions of Formaldehyde and Reducing Sugars (e.g. D-Glucose), T. Szarvas, Budapest, Hungary

Effect of HCHO, H₂O₂ and L-Lysine and their Combinations on Biotrophic and Necrotrophic Fungi (*in vitro* Experiments), E. Füstös, Budapest, Hungary

Aki részt kíván venni a konferencián, a következő címen kérhet 2. körlevelet:

COOPCONGRESS 1371 Budapest, 5, Pf. 434
T.: 209-4876 Fax: 166-9051

Részvételi díj a magyar kollégák részére:
25.000 Ft,

amely magában foglalja a regisztrációt, az abstract kötetet, a fogadást, az ebédjegyet, kávéét.

Tudományos levelezés:

Tyihák Ernő 1525 Budapest Pf. 102
T.: 155-8722/315 Fax: 156-3698
E-mail: etyih@planta.nki.hu



M E G H Í V Ó

2. Nemzetközi Környezetbiokémiai Konferencia

Szeged, 1998. november 8–11.

A Magyar Biokémiai Egyesület Környezetbiokémiai Szakosztálya és az MTA Szegedi Biológiai Központ – az MTA Mikroelem Bizottság közreműködésével – 1998. november 8. és 11. között szakmai kiállítással egybekötött Nemzetközi Környezetbiokémiai Konferenciát szervez.

A konferencia célja az, hogy megismerjük a környezet élőlényekre gyakorolt biokémiai hatásainak kutatása terén elért legújabb eredményeket, továbbá a biológiai környezetvédelem lehetőségeit, eredményeit. A konferencia hivatalos nyelve angol.

A tervezett szekciótémakörök a következők (a szervező elnökök neve zárójelben):

1. A sejtszintű stresszválasz molekuláris vonatkozásai

Szabályozás, génexpresszió, genetikai hatások, sejtfolyamatok, immunválasz, stresszfehérjék
(Duda Ernő, Vigh László)

2. A nehézfémek környezetbiokémiája

(Szilágyi Mihály, Kiss Ferenc)

3. Környezeti toxikológia és ökológiai biokémia

Környezeti xenobiotikumok biotranszformációja/toxikológiája, vízi rendszerek toxikológiája, mikrobiológiai toxikológia
(Ábrahám Magdolna, Nagymajtényi László)

4. Tavak és folyók vízminősége környezeti szempontból, talaj- és levegőszennyezettségi problémák

(Nemcsók János)

5. Innovatív módszerek a környezeti analitikában

Műszeres analízis, immunanalízis, bioassay rendszerek/bioindikátorok (Székács András)

6. Biotechnológia a környezetvédelemben

(Kovács Kornél)

7. Kutatás és képzés kapcsolata a környezetbiokémiában (kerekasztal-megbeszélés)

(Balogh Árpád, Kiss Ferenc, John Smith)

A program november 8-án este plenáris előadással kezdődik, melyet fogadás követ. A szekcióüléseket november 9-én és 10-én délelőtt és délután, valamint 11-én délelőtt tartjuk. A fenti témakörökön kívül – kellő érdeklődés esetén – egyéb szekciók is szervezhetők. Az előadások 20 percesek beleértve a

vitára szánt 5–5 percre. Az előadásokat a beküldött összefoglalók közül a konferencia szervezőbizottsága választja ki. A szakmailag alkalmas poszterek száma korlátlan. A részletes programot a jelentkezőknek a konferencia előtt megküldjük.

A konferencia kiemelt célja, hogy az ország különböző egyetemeken működő doktori iskolák érintett hallgatói is minél nagyobb létszámban, aktívan vegyenek részt a rendezvény munkájában. A szakmai zsüri által a három legjobbnak ítélt hallgatói poszter szerzőjének a SIGMA-ALDRICH Kft. 50.000 – 35.000 – 25.000 Ft értékű vegyszert ajánlott fel jutalomként. Támogatásukat ezúton is köszönjük.

A **részvételi díj** szeptember 16. előtt magyar résztvevőknek 13.500 Ft, hallgatóknak 9.500 Ft, külföldi résztvevőknek 250 USD. Szeptember 16. után: 16.000 Ft illetve 12.000 Ft, külföldieknek 300 USD. A részvételi díj tartalmazza a regisztrációs költséget, a konferencia részletes programját, az előadás illetve poszter összefoglalókat, a fogadáson való részvételt, napi háromszori étkezést november 9–11-én délig.

A **konferencia helye** a Szegedi Biológiai Központ, 6726 Szeged, Temesvári krt. 62.

A konferencia titkárság **levelezési címe**:

JATE Biokémiai Tanszék, 6701 Szeged, Pf. 533.

Tel/Fax: (62) 432-481

e-mail: am@biocom.bio.u-szeged.hu

http://www.nki.hu/envbioch

A konferencia utolsó napján, november 11-én délután megfelelő számú jelentkező esetén 13–17 óráig fakultatív kirándulást szervezünk Ópusztaszerre, a Feszty körkép megtekintésére, amelynek részvételi díja 900 Ft. Részvételi szándékát a jelentkezési lapon jelezze.

Kérjük a résztvevőket, hogy **szállásfoglalásról egyénileg** gondoskodjanak, **1998. szeptember 6-ig**.

Tájékoztatásul felsoroljuk az alábbi címetek:

a) *Hotel Petro*, 6726 Szeged, Kállay Albert u. 6-10. (1–3 ágyas szobák reggeli nélkül, 3300–5200 Ft/éj, 10 perc járásra az SzBK-tól) Információ és szobafoglalás: tel.: (62) 431-428, fax: (62) 431-429;

kérjük, szíveskedjenek a Környezetbiokémiai Konferenciára hivatkozni.

b) *Hotel Forrás*, 6726 Szeged, Szent-Györgyi Albert u. 16/24. (1–2 ágyas szobák reggelivel, 7200–9200 Ft/éj, 10 perc járásra az SzBK-tól) Információ és szobafoglalás: tel./fax: (62) 430-130.

c) *SzBK vendégszobák* (1–2 ágyas szobák fürdőszobával, 2500–3500 Ft/éj, korlátozott számban) Szobafoglalás a konferencia titkárságán keresztül intézhető.

d) *JATE Károlyi Mihály Kollégium*, 6724 Szeged, Kossuth L. sgt. 72/b. (2–3 ágyas szobák fürdőszobával, 3200 Ft/éj, 10 perc gépkocsival az SZBK-tól)

Az **előadás-/poszterkivonat**ot kérjük angol nyelven kinyomtatva és mágneslemezen is beküldeni. A szöveget kérjük 10,5 x 15,5 cm formátumban, Times Roman betűtípussal, 10 pontos betűméret-

ben, 1-es sorközzel kinyomtatni a következő sorrendben: előadás/poszter címe (NAGYBETŰVEL); új sorba: szerzők neve (előadó neve aláhúzva), intézmény neve, rövid címe. Utána egy sor kihagyásával kezdődik a szöveg. A 3,5 mágneslemezen a szöveg a WORD for Windows valamilyen formájában (abstract.doc) legyen.

A poszterállványok mérete: 100 x 200 cm.

Az előzetes jelentkezéseket **1998. május 31-ig**, az előadás/poszter kivonatokat pedig **1998. szeptember 15-ig** kérjük a JATE Biokémia Tanszék Titkársága részére elküldeni.

A rendezvényre minden kollegát és érdeklődőt szeretettel várunk.

Budapest, 1998. március

A Szervezőbizottság

2. Nemzetközi Környezetbiokémiai Konferencia JELENTKEZÉSI LAP

Név:..... Hallgató Nem hallgató

Értesítési cím:.....

Telefon: () Fax: () E-mail:

Részvétel: előadás poszter nem kívánok előadást/posztert bemutatni

Előadásom/poszterem legjobban a bekarikázott számú témához kapcsolódik:

1 2 3 4 5 6 egyéb:

(A Szervezőbizottság fenntartja a jogot a megjelölt részvételi forma és témakör megváltoztatására.)

Részvételi díj (tartalmazza a részvételt a kongresszuson és a fogadáson, az étkezéseket/frissítőket, valamint az előadás /poszterkivonatokat tartalmazó kiadványt):

	szept. 16. előtt	szept. 16. után
magyar résztvevőknek	13.500 Ft	16.000 Ft
hallgatóknak	9.500 Ft	12.000 Ft
külföldi résztvevőknek 2	50 USD	300 USD

Étkezés az SzBK-ban. Kérjük, tájékoztatásul közölje, mely alkalmakkor kér étkezést:

november 9.: reggeli ebéd vacsora
 november 10.: reggeli ebéd vacsora
 november 11.: reggeli ebéd

A részvételi díjat **1998. október 15-ig** átutalom a Magyar Biokémiai Egyesület MHB 323-13033 sz. számlájára „Környezetbiokémiai Konferencia” megjelöléssel és a befizetett résztvevő(k) nevének/neveinek feltüntetésével.

Tájékoztatásul közlöm, hogy a Hotel.....-ban 1998. november 8 , 9 , 10 -e éjszakára névre / nevekre szállást foglaltam.

Kelt:

Aláírás:

FEBS ADVANCED COURSES PROGRAMME 1998

98-01: New Strategies and Methods in Protein Research

Practical and Lecture Course (20 lecturers/tutors, 32 students)

Urbino, Italy; September 14–20, 1998

Dr. Vilberto Stocchi, Università degli Studi di Urbino, Istituto di Chimica Biologica "Giorgio Fornaini", via A. Saffi, 2 - 61029 Urbino (PS) (Italy)

Tel. +39-722-305262; fax: +39-722-320188;

email: vstocchi@info-net.it

Deadline for applications: March 14, 1998

98-02: Molecular Mechanisms of Transcellular Signaling - From

Membrane Receptors to Transcription Factors

Lecture Course (18 lecturers, 100 students)

Island of Spetsai, Greece; August 16–28, 1998

Dr. Jean Paul Thiery, UMR 144 CNRS and Institut Curie, Paris (France). Correspondence to: Dr. K.W.A. Wirtz, Centre for Biomembranes and Lipid Enzymology, Utrecht University, Padualaan 8, 3584 CH Utrecht (The Netherlands)

Tel. +31-30-2532546; fax: +31-30-2533151;

email: chem_bl@chem.ruu.nl

Deadline for applications: May 1, 1998

98-03: Protein Export and Assembly in Bacteria

Lecture Course (15 lecturers, 60 students)

Lunteren, The Netherlands; April 25–May 1, 1998

Dr. Jan Tommassen, Dept. of Molecular Cell Biology, Utrecht University, Padualaan 8, 3584 CH Utrecht (The Netherlands)

Tel. +31-30-2532999; fax: +31-30-2513655;

email: j.p.m.tommassen@biol.ruu.nl

Deadline for applications: January 1, 1998

98-04: Cytoskeleton Dynamics

Practical Course (13 lecturers/tutors, 16 students)

Salzburg, Austria; July 6–16, 1998

Prof. J.V. Small, Austrian Academy of Sciences, Inst. of Molecular Biology, Dept. of Cell Biology, Billrothstrasse 11, A-5020 Salzburg (Austria)

Tel. +43-662-63961-11; fax: +43-662-63961-40;

email: jvsmall@edvz.sbg.ac.at

Deadline for applications: April 1, 1998

98-06: Microbial Physiology and Pathogenesis

Lecture Course (24 lecturers, 125 students)

Island of Spetsai, Greece; August 30–September 12, 1998

Dr. Marianne Grunberg-Manago, Institut de Biologie Physico-Chimique, 13 rue Pierre et Marie Curie, 75005 Paris (France)

Tel. +33-1-43 25 26 09; fax: +33-1-40 46 83 31

Deadline for applications: April 15, 1998

98-07: Cytochrome P450 Systems: from Structure to Application

Lecture Course (11 lecturers/tutors, 40 students)

Gozd Matuljek, Slovenia; May 17–21, 1998

Prof. Dr. Katja Breskvar, University of Ljubljana, Faculty of Medicine, Inst. of Biochemistry, Vrazov trg 2, 61000 Ljubljana (Slovenia)

Tel.: +386-61 1320019; fax: +386-61 1320016;

email: breskvar@ibmi.mf.uni-lj.si

Deadline for applications: January 15, 1998

98-08: Young Scientists View's of Molecular Biotechnology 5:

From the understanding to the design of biological function

Lecture Course (3 lecturers, 60 students)

Goslar, Germany; March 21–29, 1998

Claus Stefan Vortler, Max-Planck-Institut für Experimentelle Medizin, Hermann Rein Str. 3, D-37075 Göttingen (Germany)

Tel. +49-551-3899 326; fax: +49-551-3899 388;

email: vortler@mail.mpiem.gwdg.de

Deadline for applications: December 31, 1997

98-10: RNA: Biochemistry and Biotechnology

Practical & Lecture course (15 lecturers, 60–80 students)

Poznan, Poland; October 11–17, 1998

Dr. Jan Barciszewski, Institute of Bioorganic Chemistry of the Polish Academy of Sciences, Noskowskiego 12/14, 61-704 Poznan (Poland)

Tel.: 48-61-528503; fax: +48-61-520532;

email: jbarcisz@ibch.poznan.pl

Deadline for applications: July 1, 1998

98-15: Molecular Motors

Practical & Lecture Course (17 lecturers, 30 students)

Oxted, UK; September 7–11, 1998

Dr. Robert A. Cross, Marie Curie Research Institute, The Chart, Oxted, Surrey RH8 0TL (UK)

Tel. +44-1883-722306; fax: 44-1883-714375;

email: r.cross@mcri.ac.uk

Deadline for applications: June 1, 1998

98-16: Membrane Receptors and Transporters

Practical & Lecture Course (15 lecturers, 40 lect./25 pract. students)

Debrecen, Hungary; August 16–29, 1998

Prof. Dr. Sándor Damjanovich, Dept. of Biophysics and Cell Biology, University Medical School of Debrecen, Nagyerdei krt. 98, H-4012 Debrecen (Hungary)

Deadline for applications: March 31, 1998

98-17: Structural and Functional Glycobiology

Practical & Lecture Course (18 lecturers/tutors, 25–30 students)

Villeneuve d'Ascq, France; September 7–19, 1998

Prof. Dr. André Verbert, Univ. des Sciences et Technologies de Lille, Lab. de Chimie Biologique & UMR 111, CNRS/USTL, 59655 Villeneuve d'Ascq Cedex (France)

Tel. +33-0320434883; fax: +33-0320436555;

email: andre.verbert@univ-lille1.fr

Deadline for applications: April 15, 1998

98-19: The Immune System: Genes, Receptors and Regulation

Lecture Course (20 lecturers, 100 students)

Ionian Village, Greece; September 7–14, 1998

Prof. Dr. M. Papamichail, Center for Immunology, St. Savas Cancer Hospital, 171, Alexandras Ave., Athens 11522

(Greece)
Tel. +30-1-6430083; fax: 30-1-642 0146/1022;
email: papmail@netor.gr
Deadline for applications: July 10, 1998

98-20: Electronmicroscopy and Stereology in Molecular Cell Biology

Practical & Lecture Course (7 lecturers/3 tutors, 20 students)
Oslo, Norway; June 3–12, 1998
Prof. Dr. Norbert Roos, Electronmicroscopical Unit for Biological Sciences, University of Oslo, Postboks 1062, Blindern, N-0316 Oslo (Norway)
Tel. +47-22856191; fax: +47-22854726;
email: norbert.roos@bio.uio.no
Deadline for applications: April 15, 1998

98-21: In Vitro Practical Techniques for Neuroscience

Practical Course (15 lecturers, 18 students)
Bristol, UK; July 13–24, 1998
Dr. Laurence Haynes, School of Biological Sciences, University of Bristol, Woodland Rd., Bristol BS8 1UG (UK)
Tel. +44-117-9288656; fax: +44-117-9257374;
email: l.haynes@bris.ac.uk
Deadline for applications: April 9, 1998

The Federation of European Biochemical Societies will support Advanced Courses on relevant, current scientific topics in biochemistry, biophysics, molecular, cellular and developmental biology. The FEBS Advanced Courses Committee would welcome suggestions from scientists willing to organize practical courses. These courses are meant to familiarize the participants with new and advanced techniques. In addition, FEBS will support lecture courses. These courses are given by a limited number of lecturers (15–20) and are characterized by a strong interaction with the participants (poster sessions, oral presentations, round-table discussions). A combination of practical and lecture courses is possible. FEBS does not support meetings or workshops. Persons wishing to contribute to the FEBS Courses Programme should contact the Chairman of the FEBS Advanced Courses Committee. FEBS will also cosponsor courses that are supported by other grant giving institutions (e.g. EMBO, NATO, IUBMB, ESF, etc.).

Applications

Through the application form the potential organizer(s) will be asked the following items:

Title, date and precise location of the Advanced Course.

Proposed attendance (lecturers, tutors, number and type of students). Experience has shown that greatest benefit is obtained from courses with a ratio of students versus lecturers around 5:1.

Detailed scientific programme/course calendar. An adequate programme should be developed for a

duration of usually 5 to 6 working days. Proposed course budget in Deutsche Mark and amount requested from FEBS. Normally, the maximum award is DM 60,000 for a practical course and DM 50,000 for a lecture course.

Applications should reach the Chairman at least one year prior to the date of the proposed course. Deadlines for submission of applications are set for the end of February and August; decisions will be made in the meetings of the Advanced Courses Committee shortly after these deadlines. The applicant will then be informed immediately. The Advanced Courses Committee will nominate one of its members to provide liaison with the organizer(s)

Youth Travel Fund

Attention of the course organizers is drawn to the possibility that students (under the age of 31) may apply for financial support from the FEBS Youth Travel Fund (YTF) to participate in a FEBS Course. These grants will provide substantial support towards travel, registration and accommodation. YTF grants may be awarded to all participants of practical courses and to a maximum of 25% of the participants of lecture courses. The course organizer(s) should select appropriate candidates (for details, see below).

Advertisement

After approval, FEBS Advanced Courses will be advertised through FEBS posters and announced in the FEBS bulletin, the European Journal of Biochemistry, in FEBS Letters, and at the FEBS WorldWideWeb site

(<http://ntbiomol.unibe.ch/febs/>).

Financial matters (including the YTF grants) will be handled by the FEBS Treasurer.

Present Addresses

Chairman: Prof. Dr. Karel Wirtz, Centre for Biomembranes and Lipid Enzymology (CBLE), Utrecht University, P.O. Box 80.054, NL-3508 TB Utrecht, The Netherlands.

Tel.: +31-30-2532546/2533443; Fax: +31-30-2533151; e-mail: cble_bl@chem.ruu.nl. (cble_bl@chem.ruu.nl)

Treasurer: Professor Dr. John Mowbray, Department of Biochemistry, University College London, Gower Street, London WC1E 6BT, England. Telephone and fax: +44-171-387 1831.

Youth Travel Fund Applications

The Course organizers will be asked to help select appropriate candidates. They will receive application forms corresponding to the number of YTF grants allocated to that particular FEBS Course and to be forwarded to the candidates.

PÁLYÁZATI FELHÍVÁS

A Magyar Biokémiai Egyesület pályázatot hirdet a

„25th Silver Jubilee FEBS Meeting” (July 5–10, 1998, Copenhagen)

kongresszuson való részvétel támogatására.

Pályázhatnak: graduális vagy posztgraduális képzésben részt vevő fiatal biokémikusok

A támogatás összege: 60.000.-Ft

Feltételek:

- legalább egyéves egyesületi tagság, befizetett tagdíj
- igazoltan befizetett regisztrációs díj
- 1 db beküldött abstract, ahol a pályázó első szerző
- az abstract-ban magyarországi intézmény neve is szerepel

A pályázathoz mellékelni kell:

- a beküldött abstract másolatát
- publikációs jegyzéket

Beküldési határidő: 1998. április 30.

A pályázatokat a Magyar Biokémiai Egyesület címére (1113 Budapest, Karolina út 29.) kérjük beküldeni.

További felvilágosítás: Bíró Éva, Tel./fax: 166-5856, E-mail: biro@enzim.hu

Budapest, 1998. február 20.

Friedrich Péter sk.
elnök

Csermely Péter sk.
főtitkár

Kvalitex hirdetés

Ph.D. munka iránt érdeklődők figyelmébe

A Semmelweis Orvostudományi Egyetem Élettani Intézetének Leukocytá Laboratóriuma sejtélettan iránt érdeklődő, **orvos, gyógyszerész, biológus vagy vegyész** alapképzettséggel rendelkező hallgatókat keres kutatómunkára a Celluláris és Molekuláris Élettan doktori program (vezető: Dr. Spät András egyetemi tanár) keretében.

A kutatási téma fehérvérsejtek (elsősorban neutrofil granulociták) effektor válaszainak szervezésében szereplő szignál transzdukciós utakra koncentrálnak, ezen belül kiemelten foglalkozunk:

- kis molekulású G-fehérjék (Rac, Rap1) szerepével a szuperoxid-termelő NADPH enzim szabályozásában
- G-fehérjéket reguláló proteinek (Rac-GAP, exchange factor) azonosításával és sejtélettani szerepének vizsgálatával
- tirozin-kináz enzimek szerepével a degranuláció szervezésében.

A téma iránt érdeklődők **jelentkezését** várjuk:

Dr. Ligeti Erzsébet egyetemi tanár, témavezető
email: Ligeti@puskin.sote.hu

Dr. Geiszt Miklós egyetemi tanársegéd,
tel.: 266 2755/4109 email: Geiszt@puskin.sote.hu

Dr. Mócsai Attila egyetemi tanársegéd,
tel.: 266 2755/4109 email: Mocsai@puskin.sote.hu

A kutatási téma további részleteiről tájékozódni lehet az alábbi **közleményeinkből**:

K. Káldi, Szászi, K., Koncz, G., Suszták, K. and Ligeti, E. (1996) Arachidonic acid activatable electrogenic H⁺ transport in the absence of cytochrome b₅₅₈ in human T lymphocytes *FEBS Letters*, **381**: 156-160.

Wöfl, J., Dagher, M.C., Fuchs, A., Geiszt, M. and Ligeti, E. (1996) In vitro activation of the NADPH oxidase by fluoride. Possible involvement of a factor activating GTP hydrolysis on Rac. *Eur. J. Biochem.*, **239**: 369-375.

K. Suszták, A. Mócsai, E. Ligeti and A. Kapus (1997) The electrogenic H⁺ pathway contributes to the stimulus-induced changes of internal pH and membrane potential in intact neutrophils: the role of cytoplasmic phospholipase A2 *Biochem. J.*, **325**: 501-510.

A. Mócsai, B. Bánfi, A. Kapus, Gy. Farkas, M. Geiszt, L. Buday, A. Faragó and E. Ligeti (1997) Differential effect of tyrosine kinase inhibitors and an inhibitor of the mitogen-activated protein kinase cascade on degranulation and superoxide production of human neutrophil granulocytes *Biochem. Pharmacol.*, **54**: 781-789.

M. Geiszt, A. Kapus, K. Német, L. Farkas and E. Ligeti (1997) Regulation of capacitative Ca²⁺ influx in human neutrophil granulocytes *J. Biol. Chem.*, **272**: 26471-26748.

Foundation LOUIS-JEANTET de Médecine

EMBL

The Louis-Jeantet Foundation announces a new programme of 4-year fellowships for

Ph.D. students from East Europe

to be held at EMBL laboratories in Heidelberg, Grenoble, EBI Hinxton, Hamburg and Monterotondo.

The topic must be related to biomedicine in the areas of

Molecular, Cellular, Developmental, Structural, Computational Biology or Instrumentation.

Further information:

Dean of Graduate Studies, European Molecular Biology Laboratory
Postfach 10 22 09, 69012 Heidelberg, Germany
Tel: 49-6221-387 430 Fax: 49-6221-387 306
email: predocs@embl-heidelberg.de
internet: <http://www.embl.heidelberg.de>