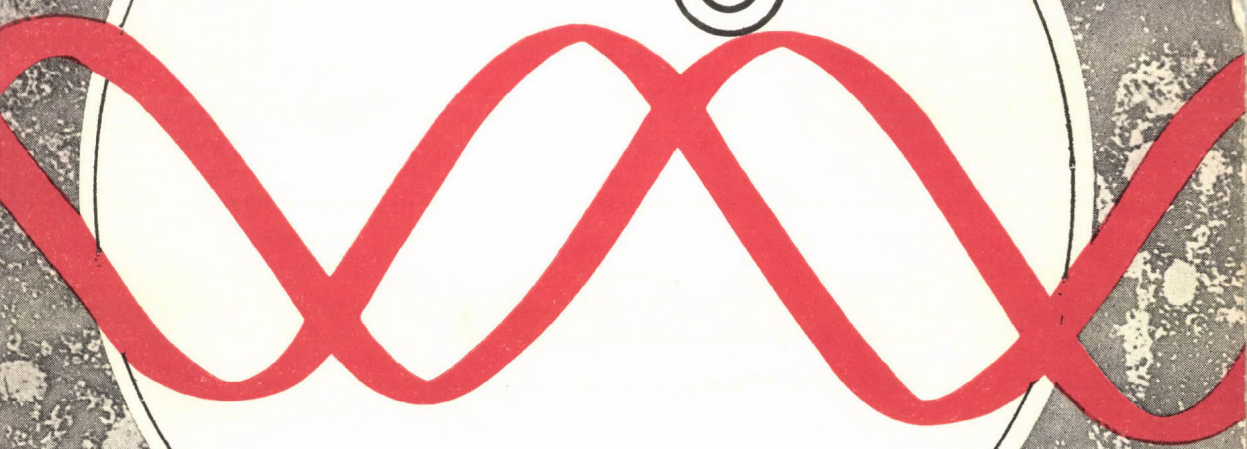


304 441

27  
1979

# biológia



27, 1979/1

AKADÉMIAI KIADÓ, BUDAPEST

## SZERZŐINK SZÍVES FIGYELMÉBE

1974-től a **BIOLÓGIA** (korábban: *Biológiai Közlemények*) tartalmilag és technikailag korszerűsített alakban jelenik meg. Kötetszámozása folyamatos (1974: 22. kötet), évente két füzetet tartalmaz. Elsősorban az *elméleti és molekuláris biológia, a sejttan, öröklés tan, kísérletes onto- és filogenetika* tárgyköréből közöl cikkeket. A dolgozatok következő típusait részesítjük előnyben:

- *teoretikus* cikkek
- valamely *munkacsoport* kísérletekre alapozott *elméletének* ismertetése, elsősorban a koncepció bővebb kifejtése
- a biológia valamely részterületének legújabb irodalmát *összefoglaló (review)* munkák
- az adott formában másutt nem publikált *kísérleti* beszámolók.

A lap ezenkívül *vitákat indító* vagy azokhoz *hozzászóló* cikkeket, valamint *könyvismertetések*et és *kongresszusi beszámolókat* is közöl.

A kéziratokat gépelve, két példányban, a mellékleteket (rajzokat, fényképeket) egy példányban — az intézmény vezetőjének jóváhagyása után — a következő címre kérjük beküldeni:

**BIOLÓGIA Szerkesztősége**  
Dobozy Ottó techn. szerkesztő  
1445 Budapest, Nagyvárad tér 4.

A dolgozatok fejléce tartalmazza a címet, a szerző(k) teljes nevét, az intézet és a város megnevezését, valamint a kulcsszavakat. A lapban megjelenő dolgozatokat a legfontosabb külföldi *referáló folyóiratok* angol nyelvű összefoglalójuk, illetve címük alapján *ismertetik*. Ezért célszerű a külön angol fordítás céljára készült összefoglalók szövegének informatív, szabatos megfogalmazása. A dolgozat végén jelöljük meg a *szerző nevét* és munkahelyének pontos címét (irányítószámmal). A kéziratok elkészítéséhez a szerkesztőség — előzetes kérésre — *Útmutatót* bocsát a szerzők rendelkezésére. Folyóiratunk egységes technikai kivitelezése érdekében *kizárólag az Útmutató figyelembevételével készült munkákat fogadhatunk el*.

Szerzőinket a megjelent cikkekért az Akadémiai Kiadó által szabályozott ívhonorárium illeti meg, és — amennyiben előzetesen nem rendelkeznek másként — térítés ellenében 100–100 különlenyomatot bocsátunk rendelkezésükre.

### Terjeszti a Magyar Posta

Előfizethető a hírlapkézbesítő postahivataloknál és a Posta Központi Hírlap Irodánál (PKHI 1900 Budapest V., József nádor tér 1.) közvetlenül vagy postautalványon, valamint átutalással a PKHI 215-96162 pénzforgalmi jelzőszámra. Előfizetés bejelenthető az Akadémiai Kiadónál (1363 Budapest V., Alkotmány utca 21. Telefon: 111–010).

Példányonként beszerezhető: az Akadémiai Könyvesboltban (1368 Budapest V., Váci utca 22. Telefon: 185–881), a PKHI Hírlapboltjában (1055 Budapest V., Bajcsy Zsilinszky út 76. Telefon: 116–269) és minden nagyobb árusítóhelyen.

Előfizetési díj egy évre: 42 Ft

1 szám ára: 21 Ft

Index szám: 26 073

Külföldön terjeszti a KULTURA Külkereskedelmi Vállalat,  
H-1389 Budapest, Pf. 149.

# BIOLÓGIA

ELMÉLETI ÉS KÍSÉRLETI BIOLÓGIAI  
FOLYÓIRAT

Főszerkesztő:  
CSABA GYÖRGY

Szerkesztő bizottság:

BALÁZS ANDRÁS

CSÁNYI VILMOS

DOBOZY OTTÓ  
(technikai szerkesztő)

GUBA FERENC

KISZELY GYÖRGY

TÖRÖK LÁSZLÓ

VIDA GÁBOR



AKADÉMIAI KIADÓ, BUDAPEST



## VÍRUSRENSZERTAN, 1978\*

NÁSZ ISTVÁN ÉS LENGYEL ANNA

Semmelweis Orvostudományi Egyetem Mikrobiológiai Intézete, Budapest

Beérkezett: 1978. december 15-én

*Kulcsszavak:* vírusrendszertan, vírusok klasszifikációja, vírustaxonómia

A vírusok osztályozásának és egységes nomenklatúrájuk kialakításának szükségessége már régen — több mint 30 évvel ezelőtt — felmerült. Az első próbálkozások azonban csekély eredményt hoztak [15] és a gyakorló virológusok ellenállásába ütköztek. Ennek oka abban keresendő, hogy az akkori időben a vírusokra vonatkozó ismeretanyag még eléggé szűkkörű és felszínes volt. Az elmúlt negyedszázad folyamán a mikrobiológiai, biokémiai, genetikai módszerek tökéletesedése, igen nagyszámú vírus felfedezése és ezek tulajdonságainak mélyreható feltárása vetette csak meg az alapját egy valóban reális, jól használható, egzakt kísérleti eredményeken nyugvó vírusrendszertan kidolgozásának.

A Nemzetközi Baktérium Nomenklatúra Bizottságnak a vírusok elnevezésére alakult albizottsága (Subcommittee on Virus Nomenclature) már 1950-ben leszögezte, hogy az ismertebb víruscsoportok elnevezése sokkal inkább a morfológia, kémiai összetétel, fizikai tulajdonságok és antigénszerkezet alapján kell, hogy történjék, semmint a gazdaspektrum, a szöveti affinitás, a patológia vagy a tünettan alapján. Ezen elvek érvényesültek a vírusok rendszerezésére vonatkozó első reális javaslatban [21], mely megfelelő kiegészítésekkel még ma is érvényes. A javaslat szerint az összes vírus osztályozása a virion négy alapvető tulajdonsága szerint történhet:

- a) a nukleinsav kémiai természete (DNS vagy RNS),
- b) a nukleokapszid szimmetriája (helikális, kubikális vagy binális),
- c) külső burok (peplon) jelenléte vagy hiánya és
- d) a nukleokapszid szál átmérője (helikális vírusoknál) vagy a háromszögelési szám és a kapszomerek száma (kubikális vírusoknál).

Rövid idővel a javaslat megjelenése után a Mikrobiológiai Társaságok Nemzetközi Szövetsége önálló Nemzetközi Vírusnomenklatúra Bizottságot hívott életre, melynek azután megalakultak a gerincesek, a gerinctelenek, a növények és a baktériumok vírusaival foglalkozó albizottságai. Később a Bizottság nevét Nemzetközi Vírustaxonómiai Bizottságra (International Committee for the Taxonomy of Viruses = ICTV) változtatták. E Bizottság kidolgozta a vírusok egységes, nemzetközi elnevezésének és osztályozásának szabályait [42].

A későbbiek során az említett jellemzők közül a háromszögelési számot kihagyták, viszont kiegészültek néhány más tulajdonsággal és adattal. Ilyenek:

\* A Nemzetközi Vírustaxonómiai Bizottság 1978-ban Hágában tartott ülésén hozott határozatok alapján.

a virion mérete, a vírusgenom molekulásúlya, a vírustermelés helye a sejtben (sejtmag vagy -plazma), a peplon kialakulásának helye (sejtmembrán, maghártya vagy intracitoplazmatikus membrán) [24, 28].

Mielőtt rátérnénk a vírusok jelenleg elfogadott részletes rendszertanára, vázlatosan ismertetjük a virionok azon legfontosabb tulajdonságait, melyek e rendszertan kidolgozásának alapjául szolgálnak. Az itt közöltek a rendelkezésre álló idevonatkozó információknak csak kis hányadát képezik, a részleteket illetően utalunk a szakirodalomra [1, 2, 4, 26, 27, 30].

## A vírusnukleinsav

Ismeretes, hogy a vírusok két alapvető összetevője nukleinsav és fehérje. Ezeken kívül tartalmazhatnak még lipoidokat és szénhidrátokat is, ezek jelenléte azonban nem szükségszerű.

A nukleinsav — mely vagy dezoxiribonukleinsav (DNS), vagy ribonukleinsav (RNS), de minden esetben csak egyik fajta a kettő közül — tartalmazza a vírus reprodukciójához szükséges összes genetikai információt, vagyis a *vírus genomját* képezi.

A *DNS-tartalmú vírusok* nukleinsava lehet egyszálú vagy kétszálú, lineáris vagy cirkuláris konfigurációjú molekula. A jelenleg már klasszifikált vírusok között 17 csoport (család) genomját képezi DNS (*I. táblázat*), ezek közül négy csoporté *egyszálú*: háromé *cirkuláris*, egyé pedig *lineáris*. Ez utóbbi család egyes genusairól megállapították, hogy a virionok egy része +, másik része pedig komplementer, — DNS szálat tartalmaz és ezek megfelelő körülmények között kettős szállá tudnak egyesülni. Az egyszálú DNS genomú víruscsoportok nukleinsavának molekulásúlya 1—1 virionban 1,5 és 2 millió dalton között van. A többi 13 DNS-vírus csoport genomja *kettős szálú* és ezek közül szintén háromnak cirkuláris a konfigurációja. A legkisebb kettősszálú DNS genom molekulásúlya 3 (papovavírusok), a legnagyobbé 240 (poxvírusok) millió dalton.

E vírusok szaporodásának megindulásához szükséges egy DNS-függő RNS polimeráz enzim, mely „átírja” a DNS-t messenger-RNS (mRNS)-re. Az ilyen enzimeket e funkciójuk miatt transzkriptázoknak is szokták nevezni. A poxvírusok virionjukban tartalmaznak ilyen polimerázt, más csoportoknál sejteredetű enzimek végzik ezt a funkciót [2]. A DNS-vírusok szaporodása leggyakrabban a sejtmagban megy végbe, mindössze három csoport kivétel ez alól (*I. táblázat*).

Az *RNS-tartalmú vírusoknak* — melyek között eddig 31 rendszertani csoportot állítottak fel (*II. táblázat*) — a természetben egyedülálló módon RNS a genomja. Ez is lehet egyszálú vagy kétszálú, bár az utóbbi összesen két víruscsaládra jellemző. Ezek genomja 10—16 millió dalton molekulású, míg az *egyszálú* RNS genomoké 1,2 (Leviviridae) és 10 (Retroviridae) millió dalton határok közé esik. A vírusok genomját képező RNS molekulák általában lineárisak, de újabban egyes bunyavírusokban és arenavírusokban cirkuláris konfigurációjú RNS molekulákat is kimutattak [31, 41].

Az RNS genom állhat *egyetlen molekulából*, de sok esetben *több*, 2—12, többnyire *különböző* méretű és molekulású RNS szükséges a vírus replikációjához (*II. táblázat*). Ezek az RNS molekulák elhelyezkedhetnek *egyetlen virionban* (pl. reovírusok vagy orthomyxovírusok), vagy *több*, esetleg nem is

## I. táblázat

## DNS-tartalmú víruscsaládok (-csoportok) tulajdonságai

Table I. Properties of DNA viruses

CSALÁD (csoport) neve	DNS		Szapo- rodás helye <sup>3</sup>	Nagyság (nm)	Morfológia	Pep- lon	Gazda <sup>4</sup>	Megjegyzés
	sz. <sup>1</sup>	k. <sup>2</sup>						
PARVOVIRIDAE	1	l.	sm	18—26	kubikális	—	V I	+ és — DNS szálak
Geminivirus	1	c	sm	18	kubikális	—	N	kettesével találhatók
MICROVIRIDAE	1	c		25—30	kubikális	—	B	csúcsi gömbök
INOVIRIDAE	1	c		800×6	helikális	—	B	flexibilis
BACULOVIRIDAE	2	c	sm	40—70× 250—400	helikális	+	I	3 rétegű pep- lon
IRIDOVIRIDAE	2		sp	130—300	kubikális	—	I V	
POXVIRIDAE	2	l.	sp	300—450× 170—260	komplex	k <sup>5</sup>	V I	tégla vagy ovoid alak
Caulimovirus	2		sp	50	kubikális	—	N	
ADENOVIRIDAE	2	l.	sm	70—90	kubikális	—	V	csúcsi projek- ciók
HERPESVIRIDAE	2	l.	sm	120—150	kubikális	+	V	I? F?
PAPOVAVIRIDAE	2	c	sm	45—55	kubikális	—	V	
CORTICOVIRIDAE	2	c		60	kubikális	—	B	3 rétegű kap- szid: 2 fe- hérje, 1 li- poid, csúcsi gömbök
TECTIVIRIDAE	2	l.		60	kubikális	—	B	kétrétegű kap- szid, belső- ben lipoid
MYOVIRIDAE	2			Fej: 110×80 farak: 110	binális	—	B	kontraktilis farak
PEDOVIRIDAE	2			65	binális	—	B	rövid, nem kontraktilis farak
STYLOVIRIDAE	2			fej: 60 farak: 150	binális	—	B	hosszú, nem kontraktilis farak
PLASMAVIRIDAE	2			52—125	pleomorf	+	B	nincs kapszid

<sup>1</sup> sz. = szálak száma.<sup>2</sup> k. = konfiguráció: l. = lineáris, c = cirkuláris.<sup>3</sup> sm = sejtmag, sp = sejtplazma.<sup>4</sup> rövidítések: V = gerinces, I = gerinctelen, N = növény, B = baktérium, A = alga,  
F = gomba.<sup>5</sup> k = komplex burok.

azonos méretű vagy morfológiájú *virionban* (egyes növényi vírusok). Ilyenkor csak abban az esetben indul meg a vírusreplikáció, ha ugyanazon sejtbe az összes RNS molekula, illetve különböző virion együttesen kerül be.

Azoknál a vírusoknál, melyek genomja + RNS szál maga a vírus-RNS szolgál mRNS-ként, ilyen pl. a picorna-, a togavírusok, számos növényi vírus- és valószínűleg a coronavírusok csoportja [40]. Ezeknek a vírusoknak a nukleinsava *infektív*. A többi víruscsoport replikációjához szükséges egy RNS-függő RNS polimeráz enzim, mely a — szárlól + szálat „ír át” s ily módon lehetővé

## II. táblázat

## RNS-tartalmú víruscsoportok (-csoportok) tulajdonságai

Table II. Properties of RNA viruses

CSALÁD (csoport) neve	RNS		Nagyság (nm)	Morfológia	Peplon	Gazda <sup>3</sup>	Megjegyzés
	sz. <sup>1</sup>	m. <sup>2</sup>					
REOVIRIDAE	2	10—12	70	kubikális	—	V I N	2 rétegű kapszid, csúcsi projekciók
CYSTOVIRIDAE	2	3	73	kubikális	+	B	
LEVIVIRIDAE	1	1	25	kubikális	—	B	
PICORNAVIRIDAE	1	1	20—30	kubikális	—	V I	
TOGAVIRIDAE	1	1	40—70	kubikális	+	V I	
RHABDOVIRIDAE	1	1	130—380×60—95	helikális	+	V I N	
CORONAVIRIDAE	1	1 (több?)		100	helikális	+	
BUNYAVIRIDAE	1	3	90—100	helikális	+	V I	
ORTHOMYXOVIRIDAE	1	8	80—120	helikális	+	V	
PARAMYXOVIRIDAE	1	1	150	helikális	+	V	
RETROVIRIDAE	1	1 (2—3)	100	helikális	+	V	DNS provírus riboszómaszerű képletek
ARENAVIRIDAE	1	5—8	50—300	pleomorf	+	V	
Luteovirus	1	1	25	kubikális	—	N	RNS nélküli üres partikulák
Tombusvirus	1	1	30	kubikális	—	N	
Tymovirus	1	1	30	kubikális	—	N	
Tobanecrovirus	1	1	28	kubikális	—	N	
Tospovirus	1	számos	70—80	kubikális	—	N	
Bromovirus	1	4	25	kubikális	—	N	
Cucumovirus	1	4	30	kubikális	—	N	
Penamovirus	1	2	28	2 kubikális	—	N	
Comovirus	1	2	30	3 kubikális	—	N	
Nepovirus	1	2	30	3 kubikális	—	N	
Ilarvirus	1	4	26—35	3 kubikális	—	N	háromféle virionban négyféle RNS
Almovirus	1	4	18	1 kubikális	—	N	
			18×36—58	3 helikális	—	N	genom a 3 nagyobb partikulában
Tobravirus	1	2	200+1—2 kisebb	2 helikális	—	N	
Hordeivirus	1	2—3	20—25×110—160	3 helikális	—	N	egyenes
Carlavirus	1	1	620—690	helikális	—	N	
Closterovirus	1	1	600—2000	helikális	—	N	kisfokú flexibilitás
Potexvirus	1	1	480—580	helikális	—	N	nagyfokú flexibilitás
Potyvirus	1	1	680—900	helikális	—	N	flexibilis
Tobamovirus	1	1	300	helikális	—	N A	flexibilis
							egyenes

<sup>1</sup> Szálak száma<sup>2</sup> RNS molekulák száma<sup>3</sup> Rövidítések: I. I. táblázat.



teszi a mRNS előállítását. A kétszálú RNS-t tartalmazó vírusokról, valamint több egyszálú —RNS genomú csoportról is kimutatták, hogy a *virionjuk* tartalmaz is *RNS polimeráz* enzimet, mely biztosítja a vírusreplikáció megindulását. Az ilyen vírusok nukleinsava magában nem infektív, de a nukleo-proteinjük (1. később), mely tartalmazza az enzimet, már az lehet.

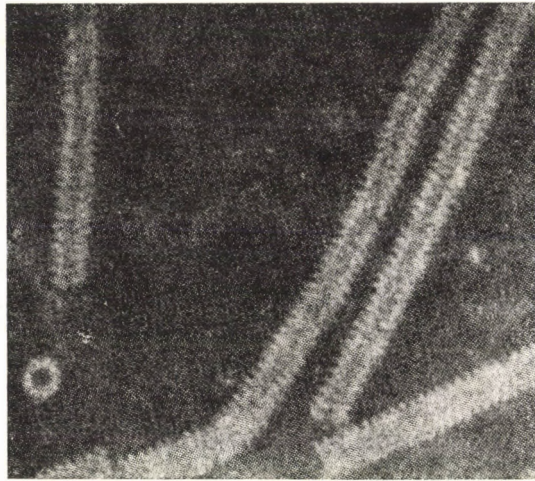
Egyedülálló mechanizmus szerint replikálódnak a *Retroviridae* családba tartozó vírusfajok: a vírus-RNS-ről kettősszálú DNS-t szintetizál először egy RNS-függő DNS polimeráz. Ez az enzim a virionban található, és mivel fordítottan működik, mint a már említett transzkriptázok, „*reverz transzkriptáz*”-nak is nevezik. Az általa szintetizált DNS szolgál templatként a mRNS előállításához, s innen kezdve a replikáció a többi RNS-víruséval azonos lépéseken át történik [2]. Az RNS-vírusok kivétel nélkül a sejt plazmában szaporodnak, ezért ezt a II. táblázatban nem tüntettük fel.

### A virion morfológiája

A vírus-nukleinsavat fehérjeréteg, a *víruskapszid* veszi körül, mely egyrészt védelmet jelent a vírusgenom számára, másrészt a vírus és gazdasejt közti kapcsolat létrehozásában van fontos szerepe. A kapszid alakja, elrendeződése, a vírus-nukleinsavhoz való viszonya jellemző az egyes vírusfajokra. Ennek alapján tudjuk a vírusokat morfológiailag megkülönböztetni s ezáltal nagyobb taxonómiai csoportokba besorolni. A vírusok legnagyobb része két alapvető morfológiai csoportba tartozik: virionjuk vagy helikális, vagy kubi-kális szimmetriát mutat.

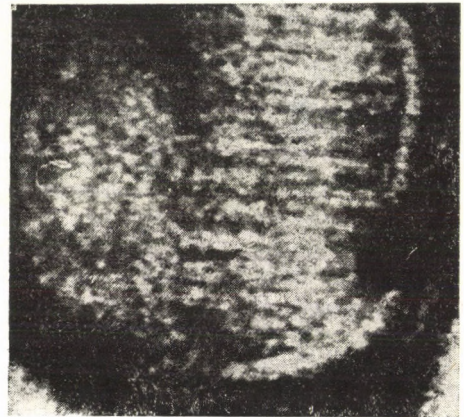
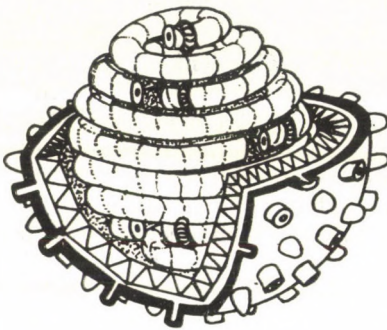
A *helikális* vírusok kapszidjának fehérjemolekulái egyenként épülnek hozzá a spirális nukleinsav nukleotidáihoz, s ezáltal egy fehérjével borított nukleinsav helix alakul ki, a *nukleokapszid szál*. Ennek átmérője jellemző az egyes vírusfajokra s ennek alapján szintén megfelelő taxonómiai csoportokba sorolhatjuk őket. A legrégebben ismert helikális szimmetriájú vírust, a dohány mozaik vírusát mutatja az *1. kép*. Ez a vírus pálcika alakú. Ilyen morfológiát több taxonómiai csoport tagjai is mutatnak [17], elsősorban a növényi vírusok közül (*II. táblázat*). DNS-vírusok között ritka az ilyen morfológia, mindössze két víruscsoportra jellemző, gerincesekből még nem mutattak ki hasonló szimmetriájú DNS-vírusokat (*I. táblázat*). A helikális nukleokapszid szál *másodlagos csavarulatokat* is képezhet, ez elsősorban olyankor következik be, amikor a vírus külső burokkal, peplonnal rendelkezik. A másodlagos csavarulatok lehetnek *szabályosak*, példa erre az influenza vírusa (*1. ábra*), vagy *szabálytalan* gombolyaghoz hasonló, pl. a mumps vírusa ilyen (*2. ábra*). Ezek mértanilag nem teljesen szabályos, de megközelítőleg gömb alakú virionok. Az is előfordul azonban a helikális vírusok között, hogy a peplon felvétele után a virion alakja *lövedékhez* hasonló, egyik végén legömbölyített, hosszúkás formát mutat. Ilyen a rhabdovírusok morfológiája (*2. kép*). Más vírusok esetében a helikális nukleokapszidot szabályos, ikozahedrális, egy- vagy kétrétegű core-membrán veszi körül (retrovírusok), s ezt burkolja még kívülről a vírus peplonja. Ezeket a morfológiai alakzatokat mind az RNS-vírusok között találjuk (*II. táblázat*).

A másik alapvető vírusalak a *kubikális* szimmetriatípus. Ilyen esetben a vírusnukleinsav (és az ún. belső fehérjék) egy szabályos sokszögű mértani testnek megfelelő alakú, illetve szimmetriájú, fehérjéből felépülő képlet — *kapszid*



1. kép. Helikális szimmetriatípusú növényi vírus, a dohány mozaik vírus elektronmikroszkópos képe

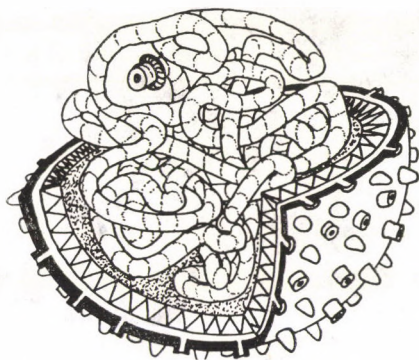
Fig. 1. A helical plant virus: electron micrograph of tobacco mosaic viruses



1. ábra. Az Orthomyxovirus szerkezete és elektronmikroszkópos képe

Fig. 1. The structure and electron micrograph of Orthomyxovirus

— belsejében foglal helyet. Az így felépülő nukleokapszid alakja leggyakrabban a 20 egyenlőoldalú háromszögű lap által határolt szabályos mértani test, az *ikosaéder* alakjának felel meg. Az ilyen felépítésű virionok kapszidjában az egyes molekulák kisebb (3, 5 vagy 6 tagú) csoportokat képeznek, ezek a *kapszomerek*. Minthogy mértanilag szabályos testet alkotnak, a kapszomerek száma nem lehet tetszőleges, hanem csak bizonyos meghatározott mennyiség. A legkisebb kubikális virion 12 kapszomerből áll (3. kép), a következő 32-ből é. i. t., ennek szabályainak részleteit illetően utalunk a szakirodalomra [26]. Az eddig ismert legnagyobb kubikális virion kapszomerjeinek száma 1500 körül



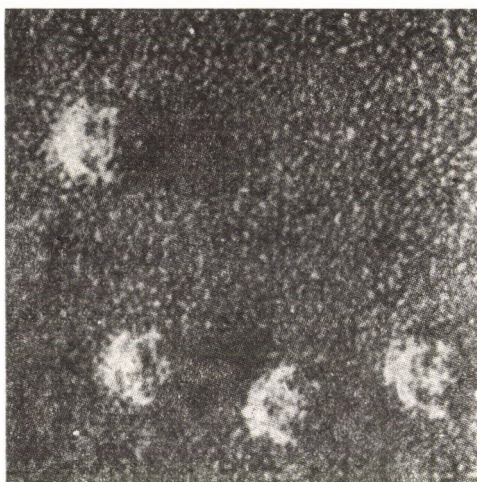
2. ábra. A Paramyxovirus szerkezete  
 Fig. 2. The structure of Paramyxovirus



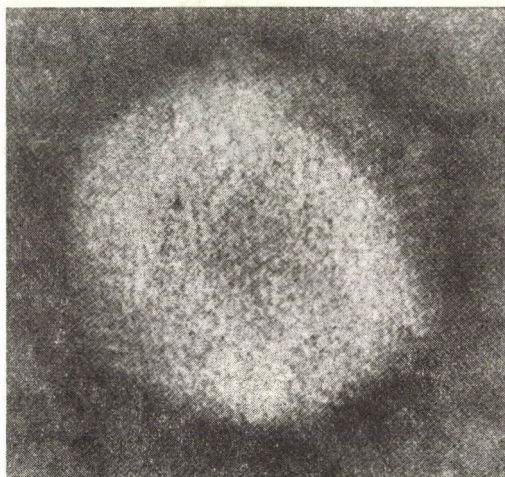
2. kép. Rhabdovírusok elektronmikroszkópos képe  
 Fig. 2. Electron micrograph of rhabdoviruses

van (4. kép). A kapszomerek, illetve a kapszidot alkotó protein alegységek száma szintén mindig jellemző a vírusfajra, s így felhasználható adatot jelent az osztályozásban.

A kubikális vírusok között léteznek olyanok, amelyeknek kettős fehérje-réteg képezi a kapszidját (reovírus), ilyenkor külön *külső* és *belső kapszidról* beszélünk. Egyes növényi és bakteriális vírusok pedig lipoidot is tartalmaznak többrétegű kapszidjukban (tospovírus, corticovírus, tectivírus). Olyan kubikális szimmetriájú fágokat is ismerünk, melyek csúcsain kis gömbök helyezkednek el (micro- és corticovírus), az adenovírusok csúcsain pedig egy vagy esetleg két radiális nyúlvány található, mely szintén kis gömbben végződik (5. kép). Hasonlóképpen nyúlványokat találtak egyes reovírusokon is.



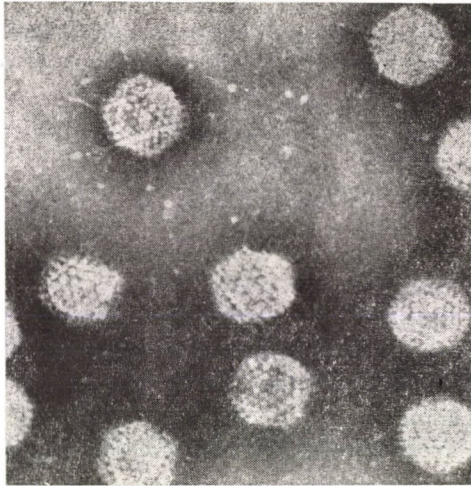
3. kép. 12 kapszomerből felépített bakteriofág elektronmikroszkópos képe  
Fig. 3. Electron micrograph of a bacteriophage with 12 capsomeres



4. kép. Kb. 1500 kapszomerből felépült virion (iridovírus) elektronmikroszkópos képe  
Fig. 4. Electron micrograph of a virion with approx. 1500 capsomeres (iridovirus)

A prokarióták vírusainak, a fágoknak nagy részét a *binális* szimmetria-típus jellemzi. Ezek a vírusok egy szabályos vagy megnyúlt ikozahedrális szimmetriájú *kubikális fejből* és egy hosszabb vagy rövidebb, flexibilis vagy merev, kontraktilis vagy nem kontraktilis *helikális farokból* állnak. A nukleinsav a fejben helyezkedik el és fertőzéskor a farok csatornáján keresztül jut be a baktériumba.

Ismeretesek olyan vírusok, melyek a felsorolt morfológiai csoportok egyikébe sem sorolhatók be. Ilyen pl. a *komplex* morfológiát mutató poxvírusok



5. kép. Csúcsi projekciókkal rendelkező human adenovirionok elektronmikroszkópos képe  
 Fig. 5. Electron micrograph of human adenovirions with vertex projections

családja, mely téglá vagy ovoid alakú virionnal rendelkezik. Ennek külső felszínét egy lipoidból és tubuláris vagy globuláris proteinből álló *komplex burok* alkotja, ennek belsejében foglal helyet 1 vagy 2 ún. laterális test és a vírus magja (core), amely tartalmazza a vírusgenomot és a belső fehérjét. Vannak továbbá ún. *pleomorf* vírusok, melyek igen változatos alakot és nagyságot mutatnak s morfológiájukat pontosan nem sikerült definiálni.

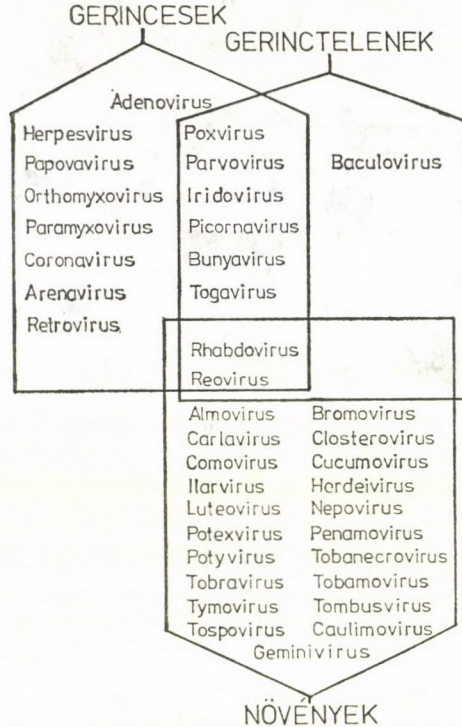
Mind a helikális, mind a kubikális, mind pedig a pleomorf vírusok között vannak olyanok, melyeket kívülről egy *burok*, *peplon* is körülvesz (*I.* és *II. táblázat*). Ez fehérjéből, gliko- és lipoproteinből áll. A peplon fehérjetermészetű alkotóelemeit *peplomereknek* nevezik. A peplon külső felszínén egyes vírusoknál jellegzetes kis nyúlványokat, tüskéket (*spike-okat*) találhatunk (pl. orthomyxovírus, rhabdovírus). A burokkal rendelkező vírusok étterrel és hasonló szerves oldószerekkel szemben érzékenyek, ugyanígy azok a vírusok is, melyek kapszidjában lipoid található.

Az ismertetett tulajdonságok hasonlósága alapján a vírusokat az *I.* és *II. táblázatban* felsorolt családokba, illetve csoportokba sorolták be. Meg kell jegyezni azonban, hogy e csoportok távolról sem tartalmazzák az összes ismert vírusfajt és nagy számú vírust magába foglaló csoportok rendszertani besorolása még várat magára. Számos olyan vírus ismeretes még pl., amely kétszálú RNS genommal rendelkezik [43]. Ezek az élő világ különböző fajaiban találhatóak, így többek között pl. ilyen genomja van a gombák számos vírusának is [14, 20]. Nem szerepel a besorolásban a kék algák vírusainak, a cyanophagoknak a csoportja sem [5, 33]. Felfedeztek olyan vírusokat, melyek morfológiája eltér az eddig ismert alakzatoktól, pl. az *Entamoeba histolytica* egyik vírusa egészen sajátos, 14 tagból álló gyöngysorhoz hasonló elektronmikroszkópos képet mutat [8, 23].

A családok, csoportok jellemzése során a felsorolt tulajdonságokon kívül még leírják (amennyiben már ismert) a vírus úszósűrűségét CsCl-ban, a nuklein-

III. táblázat

Eukariótákban szaporodó víruscsaládok és -csoportok gazdaszervezet szerinti megoszlása  
Table III. Host range distribution of viruses replicating in eukaryotic cells



sav G+C tartalmát, a virionban található polipeptideket, glikopeptideket, lipidokat (zsírdúsítószerekkel szembeni érzékenységet), esetleges hemagglutináló tulajdonságokat, antigéncsoportokat és gazdaszervezetet, bár az utóbbi kettő olyan tulajdonság már, melynek alapján e csoportok további kisebb alcsoportokra oszthatók. Az I. és II. táblázatban feltüntettük az egyes családok és csoportok gazdaspektrumát is. Kitűnik, hogy egyesek csak gerinceselekben, csak gerinctelenekben, csak növényekben vagy csak baktériumokban szaporodnak. Az eukarióta sejtekben szaporodó vírustaxonok gazdaspektrumát vizsgálva (III. táblázat) azt találjuk, hogy a gerinceselek vírusait magába foglaló 16 víruscsalád fele gerinctelenekben is szaporodik, s kettő ezek közül a növényekben is. Csak gerinctelenekben egyetlen víruscsalád szaporodik, míg a növények vírusai az említett két családon kívül egyedül csak növényekben replikálódnak. Így jogosnak látszik, hogy a vírusok phylumát három nagy csoportban tárgyaljuk, hangsúlyozva azonban, hogy ez nem jelent rendszertani felosztást, mert az I. és II. táblázat csoportjai a rendszertani hierarchiában a *familia* (család) fokozatát jelentik és a magasabb taxonok (classis, ordo) megállapítása még nem történt meg. E három csoport klasszifikációja sem áll azonos szinten. Az állatok (gerinceselek és gerinctelenek) vírusainak speciestit már családokba (*familia*), alcsoportokba (*subfamilia*), nemzetségekbe (*genus*), alnemzetségekbe (*subgenus*) sorolták (IV. és V. táblázat), bár itt is vannak még „lehetséges”

IV. táblázat  
Az állatvilág vírusainak rendszertana  
DNS vírusok

Table IV. Systematics of animal viruses. DNA viruses

Familia (-VIRIDAE)	Subfamilia (-VIRINAE)	Genus (-virus)	Subgenus vagy alcsoport	Gazda <sup>1</sup>	Típus-species (legismertebb species)
ADENOVIRIDAE		<i>Mastadenovirus</i> <i>Aviadenovirus</i>		V V	Adenovirus 2-es típus CELO vírus
BACULOVIRIDAE		<i>Baculovirus</i>	A alcs. B alcs. <sup>2</sup> [C alcs.	I I I(G?)	<i>Bombyx mori</i> nuclearis polyhedrosis virus <i>Choristoneura fumiferana</i> granulosis virus <i>Oryctes</i> vírus]
HERPESVIRIDAE	ALPHAHERPESVIRINAE BETAHERPESVIRINAE GAMMAHERPESVIRINAE			V V V	Human herpesvirus 1 (Herpes simplex 1) Human herpesvirus 5 (Cytomegalovirus) Human herpesvirus 4 (Epstein—Barr vírus)
IRIDOVIRIDAE		<i>Iridovirus</i> ?		I V I	<i>Tipula</i> iridescent vírus (I. típus) (African swine fever vírus)
PAPOVAVIRIDAE		<i>Papillomavirus</i> <i>Polyomavirus</i>		V V	Nyúl (Shope) papilloma vírus Polyoma vírus (egér)
PARVOVIRIDAE		<i>Parvovirus</i> „Adeno-asso- ciated vírus” csoport <i>Densovirus</i>		V V I	Latent rat vírus (Kilham) AAV 1-es típus  <i>Galleria mellonella</i> densovirusa
POXVIRIDAE	CHORDOPOXVIRINAE  ENTOMOPOXVIRINAE	<i>Orthopoxvirus</i> <i>Avipoxvirus</i> <i>Capripoxvirus</i> <i>Leporipoxvirus</i> <i>Parapoxvirus</i> <i>Suipoxvirus</i> <i>Entomopoxvirus</i>		V V V V V V V A subg. B subg. C subg.	<i>Vaccinia</i> vírus Fowl pox vírus Sheep pox vírus Myxoma vírus Orf vírus Swinepox vírus <i>M. melolontha</i> entomopoxvirus (Coleopt.) <i>Amsacta moorei</i> entomopoxvirus (Lepidopt.) <i>Chironomus luridus</i> e.p.vírus (Diptera)

<sup>1</sup> Rövidítések l. I. táblázat

<sup>2</sup> Ideiglenes besorolás

## V. táblázat

Az állatvilág vírusainak rendszertana  
RNS vírusok

Table V. Systematics of animal viruses. RNA viruses

Familia (-VIRIDAE)	Subfamilia (-VIRINAE)	Genus (-virus)	Gazda <sup>1</sup>	Típus-species (legismertebb species)
ARENAVIRIDAE		<i>Arenavirus</i>	V	Lymphocytás choriomeningitis (LCM) vírus
BUNYAVIRIDAE		<i>Bunyavirus</i> ?	V I V I	Bunyamwera vírus (Uukuniemi vírus)
CORONAVIRIDAE		<i>Coronavirus</i>	V	Avian infectióos bronchitis vírus (IBV)
ORTHOMYXOVIRIDAE		<i>Influenzavirus</i>	V	Influenza vírus A(WS)33 (HON1)
PARAMYXOVIRIDAE		<i>Paramyxovirus</i> <i>Morbillivirus</i> <i>Pneumovirus</i>	V V V	NDV (Newcastle vírus) Kanyaró vírus Respiratory syncytial (RS) vírus
PICORNAVIRIDAE		<i>Enterovirus</i> <i>Rhinovirus</i> <i>Aphthovirus</i> <i>Cardiovirus</i>	V I V V V	Human poliovirus 1 Human rhinovirus 1A Száj- és körömfájás vírus Encephalomyocarditis vírus
REOVIRIDAE		( <i>Ortho</i> ) <i>reovirus</i> <i>Orbivirus</i> <i>Rotavirus</i> <sup>2</sup> <i>Cypovirus</i> [ <i>Phytoreovirus</i> <i>Fijivirus</i>	V V I V I N I N I	Reovirus 1. típus Blue-tongue vírus Borjú diarrhoea vírus <i>Bombyx mori</i> cytoplasmic polyhedrosis vírusa] Wound tumor vírus (növényi)] Cukornád Fiji-betegség vírusa]
RETROVIRIDAE	ONCOVIRINAE SPUMAVIRINAE LENTIVIRINAE	? ?	? ?	1. külön: VIII. táblázat V V (Human foamy vírus) (Visna vírus)



RHABDOVIRIDAE		<i>Vesiculovirus</i> <i>Lyssavirus</i> [Sigmavirus <i>Növényi rhabdo-</i> <i>virus csoport</i>	V I V I I N I	Vesicularis stomatitis virus (Indiana törzs) Rabies virus Drosophila $\sigma$ virus] Saláta nekrotikus sárgaság virus
TOGA VIRIDAE		<i>Alphavirus</i> <i>Flavivirus</i> <i>Rubivirus</i> <i>Pestivirus</i>	V I V I V V	Sindbis virus Sárgaláz virus Rubeola virus Mucosal disease virus

<sup>1</sup> Rövidítések: I. I. táblázat

<sup>2</sup> I. IV. táblázat

genusok és specicsiek és be nem sorolt vírusok (pl. hepatitis, scrapie, stb.). A bakteriofág családok elnevezésére tett javaslatok közül eddig hétnek a klasszifikációját fogadták el, a farkos fágok családjainak elnevezése még nem tekinthető véglegesnek. A növényi vírusokkal foglalkozó szakemberek még korainak tartják a családokba és genusokba való besorolást, így ezeknél csak csoportokról beszélhetünk. Mind a fágok, mind a növényi vírusok között vannak ún. *monotípusos* családok, ill. csoportok, ilyen pl. a pseudomonas fajok  $\phi 6$  fágja (Cystoviridae), a penamovírus, a tospovírus és az almovírus csoport, bár az utóbbiakhoz hasonló vírusokat újabban a gombákban is találtak [14].

Az ICTV határozata alapján a családok elnevezése mindig *-viridae* végződésű (pl. Adenoviridae), az *alcsaládoké -virinae* (pl. Oncovirinae), a *genusoké -virus* (pl. Influenzavirus), ez utóbbiak még egyes esetekben *subgenusokra* vagy pedig *alcsoportokra* oszlanak (1. IV. és V. táblázat), melyeket rendszerint az abc nagy betűivel jelölnek.

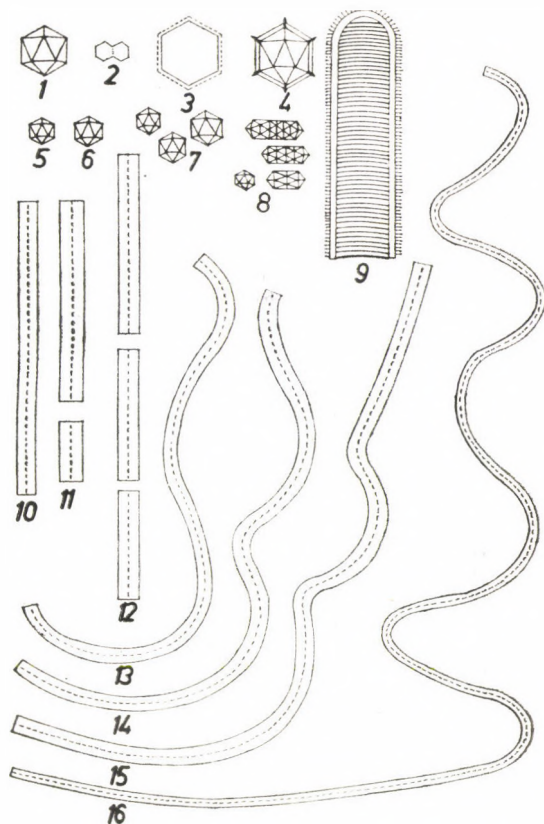
Mind a családok, mind a genusok jellemzése során előfordulnak „valószínű” és „lehetséges” genusok, ill. vírusok, melyek besorolásához még nem áll elegendő adat rendelkezésre, de eddig megismert tulajdonságaik alapján valószínűsíthető, illetve feltehető, hogy az illető családba, ill. genusba fogják őket besorolni.

A genusokba tartozó fajok közül a legjobban tanulmányozott, legalapabbban megismert speciést rendszerint külön kiemelik és ez a rendszertani leírásban mint *típus-species* szerepel. Ez ugyanazon taxonon belül változhat is, éppen a vonatkozó ismeretanyag alapján. Így pl. az adenovírusok esetében először az 5-ös típus, később az 1-es típus, jelenleg pedig a 2-es típus a típus-species.

A víruscsaládok, illetve csoportok jellemzésére mintegy tíz éven át használták az ún. *kriptogramot* is [12], mely tartalmazta betű-, ill. számjelzéssel a nukleinsav típusát és szálainak számát, a nukleinsav molekulásúlyát (millió daltonban) és százalékos arányát az infektív partikulában, a partikula és a nukleokapszid alakját, valamint a fertőzhető gazda természetét (gerinces, gerinctelen, stb.) és az átvitel módját, továbbá az esetleges vektorokat. E kriptogramokat a legutóbbi rendszertani összefoglalásban [10] még megtaláljuk. Az ICTV Végrehajtó Bizottságának 1977-ben tartott ülésén azonban megállapították, hogy a kriptogram betöltötte hivatását és a továbbiakban már nem fogják alkalmazni, így az egyes családok leírásánál mi sem ismertetjük ezeket a jelpárokat.

## Növényi vírusok

Minthogy e vírusok rendszertani besorolása — kivéve a *Reo-* és *Rhabdoviridae* családba tartozó fajokat — nem történt még meg, e vírusokról csak összefoglaló áttekintést adunk. A fentieket leszámítva további 21 víruscsoport leírása történt meg [10] és 1978-ban még további három csoport elnevezésére tettek javaslatot (sobemovírus, machlovírus és coswovírus). Ezek általában a magasabbrendű növények vírusai, de ismeretesek e növényekben más, eddig még rendszertanilag nem jellemzett vírusok, pl. a kisméretű, egyszálú RNS-t tartalmazó szatellita növényi vírusok. Az alacsonyabbrendű növények, a gombák és moszatok, az eukarióta mikroorganizmusok vírusainak rendszerezése sem történt meg. A gombák vírusai között található két szálú RNS genommal



3. ábra. A növényi víruscsoportok, ill. -genusok sematikus morfológiája.

Fig. 3. Morphology of plant virus groups or genera.

1. Caulimovirus; 2. Geminivirus; 3. Tospovirus; 4. Phytoreovirus; 5. Bromo- és Luteovirus; 6. Como-, Cucumo-, Nepo-, Penamo-, Tobanecro-, Tombus- és Tymovirus; 7. Ilarvirus; 8. Almovirus; 9. Rhabdovirus; 10. Tobamovirus; 11. Tobravirus; 12. Hordeivirus; 13. Potexvirus; 14. Carlavirus; 15. Potyvirus; 16. Closterovirus

rendelkező fajok, de herpesvírusnak megfelelő, iridovírushoz hasonló, caulimovírusra emlékeztető, valamint a binális bakteriofágokhoz hasonló morfológiájú vírusok is előfordulnak [14, 19, 20, 43]. Az algák vírusai is heterogén csoportot képeznek. Egy faj közülük a tobamovírus csoportba került, a többiek rendszerezése azonban még nem történt meg. Vannak közöttük növényi vírusokhoz hasonló helikális és kubikális vírusok, némelyik a phytoreovírusokhoz hasonló morfológiájú, előfordul iridovírushoz hasonló nagyméretű kubikális vírus, számos közülük pedig a különböző farkos vagy kubikális bakteriofágokhoz hasonló morfológiát mutat [5, 19].

A növényi vírusok csoportjainak elnevezése gyakran a csoport legjellegzetesebb képviselője nevének rövidítése. Pl.: tobamo = tobacco mosaic (dohány mozaik), potex = potato virus X (burgonya X vírus), de utalhat a vírus

VI. táblázat

Családokba még be nem sorolt növényi víruscsoportok tulajdonságai

Table VI. Properties of plant viruses not yet classified into taxonomic families

Csoport neve	Tiposus vírustörzs neve*	További	„Lehet- séges”	Vektor
		törzsek száma		
CAULIMOVIRUS	Karfiol mozaik vírus	2	3	ízeltlábú
GEMINIVIRUS	Kukorica csíkosság vírus	3		ízeltlábú
LUTEOVIRUS	Árpa sárga törpülés vírus	6	12	ízeltlábú
TYMOVIRUS	Tarlórépa sárga mozaik vírus	15		ízeltlábú
COMOVIRUS	Telénborsó mozaik vírus	9		ízeltlábú
BROMOVIRUS	Rozsnok mozaik vírus	2		ízeltlábú
CUCUMOVIRUS	Uborka mozaik vírus	2	1	ízeltlábú
CARLAVIRUS	Szegfű latens vírus	9	8	ízeltlábú
CLOSTEROVIRUS	Répa sárgaság vírus	5	2	ízeltlábú
POTYVIRUS	Burgonya Y-vírus	34	11	ízeltlábú
ALMOVIRUS	Lucerna (alfalfa) mozaik vírus	—		ízeltlábú
TOSPOVIRUS	Paradicsom bronzfoltosság vírus	—		ízeltlábú
PENAMOVIRUS	Borsó enációs mozaik vírus	—		ízeltlábú
NEPOVIRUS	Dohány gyűrűsfoltosság vírus	8	1	nematoda
TOBRAVIRUS	Dohány rattle vírus	1		nematoda
TOBANECROVIRUS	Dohány nekrozis vírus (A törzs)	1	1	gomba
TOBAMOVIRUS	Dohány mozaik vírus	9	2	— (gomba?)
TOMBUSVIRUS	Paradicsom bokros satnyulás vírus	4		—
ILARVIRUS	Dohány csíkosság vírus	A:5 B:7	2	—
HORDEIVIRUS	Árpa csíkos mozaik vírus	2		—
POTEXVIRUS	Burgonya X-vírus	7	5	—

\* HORVÁTH [16] szerint

bizonyos tulajdonságaira (pl. ilar = isometric labile ringspot), vagy az általa okozott tünetekre (pl. luteo = sárga).

A csoportok közül kettő DNS tartalmú (*I. táblázat*), a többi egyszálú + RNS genommal rendelkezik. Ez utóbbiak közül (*II. táblázat*) 10 csoport kisméretű (25—35 nm átmérőjű) kubikális szimmetriát mutató virionnal rendelkezik, ezek közül némelyiknek több molekulából álló genomja van és 4 csoportnál ezek az RNS molekulák külön-külön virionokban helyezkednek el. Az osztott genomú vírusok közt van olyan csoport, melynek szaporodásához a 4 RNS molekula közül a három nagyobb molekulásúlyú szükséges (bromo- és cucumovírus), másíknál a négyféle nukleinsav molekula háromféle virionban található (ilarvírus), és olyanok is vannak, melyek háromféle virionja közül csak kettő tartalmaz RNS-t (como- és nepovírus). Osztatlan genomú vírusok némelyike is produkál nukleinsav nélküli jellegzetes „üres” partikulákat (tymovírus), amint ezt a *II. táblázat* „Megjegyzés” oszlopában feltüntettük.

Peplonja egyik csoportnak sincs, egyetlen csoport azonban tartalmaz lipoidot (tospovírus).

Hét csoportnak helikális a szimmetriája, itt is előfordul szegmentált genom s a két csoport közötti átmenetet jelenti az alfalfa mozaik vírus (almo-vírus), mely 1 kubikális és 3 különböző hosszúságú bacilliform virionban elosztva tartalmazza az RNS genomot. A 3. ábra sematikusan mutatja a különböző növényi víruscsoportok morfológiáját.

A növényi vírusok terjedésében igen nagy szerepet játszanak a vektorok. Ezek nem csak ízeltlábúak, hanem nematodák (pl. nepovírus, tobravírus) és gombák (pl. tobanecrovírus) is lehetnek [10, 16]. Összesen négy csoport terjedésében nem játszik vektor szerepet. Egyes vírusok a vektorban hosszabb időn át perzisztálhatnak (pl. tospovírus), mások csak 1—2 órán át. A vírusok ezenkívül a növény magvaival, porával, mechanikus úton terjedhetnek s egyesek a növény nedvével vihetők át. A VI. táblázatban összefoglaltuk a kizárólag növényekben szaporodó vírusok csoportjait, a csoport jellegzetes képviselőjének magyar nevét [16], a csoportba tartozó vírustörzsek, valamint a „lehetséges” odatartozó vírustörzsek számát és a vektorokat.\*

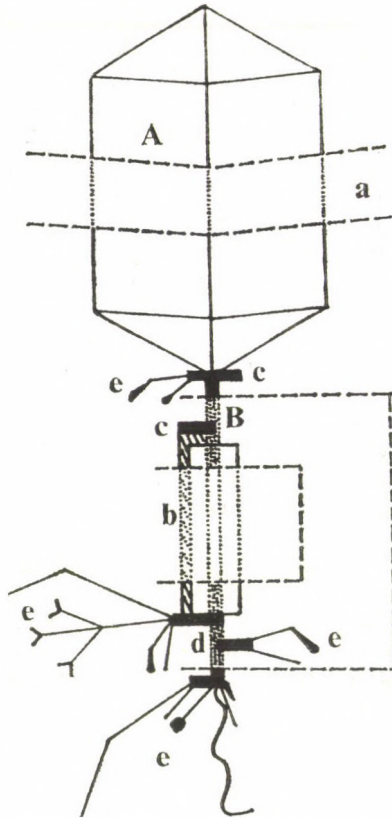
### A baktériumok vírusai

A vírusoknak népes és sokat tanulmányozott csoportját képezik a baktériumok vírusai, a bakteriofágok. Tanulmányozásuk nemcsak morfológiai és biokémiai tulajdonságaik sokfélesége miatt széleskörű, hanem azért is, mert nagyon alkalmas — s ugyanakkor aránylag egyszerű — eszközt jelentenek a genetikai kísérletekhez.

Fágokat nemcsak az ún. „valódi” baktériumokban, hanem azoknál még egyszerűbb mikrobákban, mycoplaszmákban is kimutattak [22, 33, 36], ez utóbbiak klasszifikálása azonban még csak részben történt meg. A nem lítikus fonális és pleomorf morfológiájú mycoplasma-fágok az Inoviridae, ill. a Plasmaviridae családba kerültek (I. táblázat), a binális szimmetriájú, lítikus hatású mycoplasma-fágok klasszifikálása azonban még nem valósult meg. Ugyancsak ismeretesek más prokariótáknak (alacsonyabb rendű moszatok) és alacsony rendű növényeknek (algák, gombák) vírusai [19], melyek rendszertani besorolást még nem nyertek. A mycovírusok egy részének morfológiája a farkos fágokéhoz hasonló [14]. Az algák vírusai között — mint említettük — a növény-, gerinctelen- és gomba-fajokban található vírusokhoz hasonló törzsek mellett binális vagy kubikális fágoknak megfelelő morfológiájú fajok is vannak [5, 19, 20, 33]. Ezek egy része minden bizonnyal a fágok közé kerül majd, ha rendszerezésük megtörténik, egyes csoportjaik elnevezése is (cyanophagok, nocardiofagok) erre utal.

A bakteriofágok rendszertani besorolása sem tekinthető véglegesnek. Az egyes családok elnevezésére történt javaslatok közül hétnek, a kubikális, a filamentózus és a pleomorf fágok családjainak elnevezését fogadták el, bár a nagyobb kubikális, peplon nélküli DNS fágok hiányoznak közülük. A binális szimmetriájú fágokat ideiglenesen három családba sorolták, az elnevezésükre tett javaslatokat azonban az ICTV még nem fogadta el. Ezek a családok önmagukban is eléggé heterogének, részben a fej szabályos vagy elnyúlt, esetenként hosszúkás alakja, részben a fark hosszúsága, flexibilis vagy merev volta, kontraktilitása, a gallér, bazális lemez, talpi fonalak és nyúlványok jelenléte vagy hiánya szerint (4. ábra). E három család minden bizonnyal számos genus-

\* Legújabbban még további két új növényi víruscsoportot fogadtak el, elnevezésük azonban még nem történt meg. A csoportok jellegzetes képviselőinek neve alapján javasolják, hogy ezek a sobemovírus (southern bean mosaic = déli babmozaik vírus) és machlovírus (maize chlorotic streak = kukorica klorotikus csikosság vírus) nevet kapják. Mindkét csoportba egy-egy RNS-t tartalmazó kubikális növényi vírusok tartoznak.



4. ábra. A farkos fágok morfológiája.

A: *kubikális fej*, szabályos, izometrikus, vagy különböző hosszúságú, elongált (*a*) alakú. B: *helikális farkok*, ez jelentős hosszúságbeli eltéréseket mutathat (a szaggatott metszésvonalakkal jelölt szakaszok hiányozhatnak). A merev vagy flexibilis, összehúzódásra képes, vagy nem kontraktilis farkok központi részét egy- vagy kétrétegű *cső* veheti körül (*b*). A farki rész, vagy a kontraktilis külső cső olykor egy gallérből, vagy *nyaki alaplemezből* (*c*) indul ki. A farkok legvégén, vagy a kontraktilis rész perifériás határán, esetleg a kettő között *talpi alaplemez* (*d*) helyezkedhet el. Az alaplemezekből vagy a farkok végeiből változatos szerkezetű, egyedi vagy többszörös *farki*, ill. *nyaki rostok* és *nyúlványok* (*e*) eredhetnek.

Fig. 4. The morphology of tailed phages. A: *cubical head*, isometric or (*a*) elongated. B: *helical tail*, the length of which display considerable differences (segments indicated by dotted lines may be absent). The rigid or flexible, contractile or non-contractile tail core may be surrounded by a (*b*) *tube* (single or double). The tail or the contractile external layer of the tube is occasionally separated from the head by a (*c*) *basal plate*, or collar. At the peripheral end of the tail or the contractile tube a (*d*) *distal basal plate* may be present. Single or multiple (*e*) *cervical* or *tail fibres* or *spikes* of diverse structure may be attached to the basal plate or to the end of the tail.

ra, sőt, lehetséges, hogy még több további családra is oszlik majd a jövőben.

A fágok e tíz csoportjának egyes tulajdonságait az I. és II. táblázatban feltüntettük. Nyolc közülük DNS-t tartalmaz, 2 egyszálú cirkuláris DNS-t, 6 pedig kétszálút. A két RNS-tartalmú fág família közül az egyik monotípusos, ez a kétszálú nukleinsavat tartalmazó Cystoviridae (II. táblázat), a másik, a régebben ribofág csoportnak nevezett Leviviridae család RNS-e egyszálú.

A fágok több mint 100 különböző gazdasejtben fordulnak elő, közülük eddig mintegy 1900 izolátumot vizsgáltak meg elektronmikroszkóppal. Legnagyobb számú (kb. 1800) közülük binális szimmetriájú farkos fág.

Az eddig megismert és rendszerezett fágokat négy nagyobb csoportba sorolhatjuk, ezek jellemzőit foglalja össze a *VII. táblázat*.

### VII. táblázat

#### A bakteriofágok rendszertana

Table VII. The systematics of bacteriophages

#### 1. Farkos fágok

##### a) MYOVIRIDAE

**Genus: T páros fág csoport:** 110×80 nm átmérőjű fej, komplex, kontraktilis, 110 nm hosszú farkok, gallér, bazális lemez, 6 nyúlvány (spike)

**Genom:** kétszálú DNS, 120×10<sup>6</sup> dalton

**Típus-species:** T2 colifág

**Speciések száma:** kb. 60

**Gazda:** enterobaktériumok

Lehetséges tagok: a) izometrikus fej: 14 faj (enterobakt., bacillus, clostridium, staphylococcus, streptococcus fágok)

b) megnyúlt fej: 5 faj (enterobaktérium fágok)

##### b) STYLOVIRIDAE

**Típus genus: Lambda-fág csoport:** kb. 60 nm átmérőjű, izometrikus fej, kb. 150 nm hosszú, flexibilis, nem kontraktilis farkok. Temperált fágok

**Genom:** kétszálú DNS, 33×10<sup>6</sup> dalton

**Típus-species:** Lambda colifág

**Speciések száma:** 4, lehetséges, hogy 5

**Gazda:** enterobaktérium

Lehetséges tagok: a) izometrikus fej: kb. 20 faj (enterobakt., bacillus, clostridium, micrococcus, staphylococcus és streptococcus fágok)

b) megnyúlt fej: 5 faj (enterobakt., clostridium, staphylococcus és streptococcus fágok)

##### c) PEDOVIRIDAE

**Genus: T7-fág csoport:** 65 nm átmérőjű, izometrikus fej, rövid farkok

**Genom:** kétszálú DNS, 25×10<sup>6</sup> dalton

**Típus-species:** T7 fág

**Speciések száma:** kb. 10

**Gazda:** enterobaktérium

Lehetséges tagok: a) izometrikus fej: 7 faj (enterobakt., clostridium, micrococcus fágok)

b) megnyúlt fej: 4 faj (enterobakt., bacillus, streptococcus fágok)

#### 2. Kubikális fágok

##### a) MICROVIRIDAE

**Genus: φX fág alcsoport:** 25–30 nm átmérőjű, ikozahedrális partikulák, a csúcsokon jellegzetes gömbökkel

**Genom:** egyszálú DNS, 1,7×10<sup>6</sup> dalton

**Típus-species:** φX174 colifág

**Speciések száma:** kb. 23

**Gazda:** enterobaktérium

b) Csupasz DNS fágok (kb. 60 nm átmérőjűek) provizórikus, valószínűleg heterogén csoportja

##### c) CORTICOVIRIDAE

**Genus: PM2 fág csoport:** ikozahedrális, kb. 60 nm átmérőjű virion, kis gömbökkel a csúcsokon, vastag (10nm), komplex, lipoid tartalmú kapszid

**Genom:** kétszálú DNS, kb. 5×10<sup>6</sup> dalton

**Típus-species:** PM2 fág

**Gazda:** tengeri Pseudomonas

d) TECTIVIRIDAE

Genus: **PRD1 fág csoport:** ikozahedrális, kb. 60 nm átmérőjű virion, kétrétegű kapszid, belső rétegben lipid. DNS ejekciókor farok-ekvivalens jelenik meg  
Genom: kétszálú DNS  
Típus-species: PRD1 fág  
Gazda: Pseudomonas

e) LEVIVIRIDAE

Genus: **Ribofág csoport:** ikozahedrális, kb. 25 nm átmérőjű virion. A baktérium fimbrák oldalához adszorbeálódik  
Genom: egyszálú RNS,  $1,2 \times 10^6$  dalton  
Típus-species: R17 colifág  
Speciések száma: kb. 20  
Gazda: enterobaktérium  
Lehetséges tagok: Caulobacter, Pseudomonas és Bdellovibrio fágok

f) CYSTOVIRIDAE

**Monotípusos család:** ikozahedrális, kb. 73 nm átmérőjű kubikális virion, lipidtartalmú peplonnal. A virionban RNS-függő RNS polimeráz. A fimbrák oldalához adszorbeálódik  
Genom: kétszálú RNS, 3 részből áll,  $13 \times 10^6$  dalton (összesen)  
Típus-species:  $\phi 6$  fág  
Gazda: pseudomonasok

3. Fonális fágok

INOVIRIDAE

Genus: **fd fág csoport:** hosszú,  $800-1950 \times 8$  nm méretű, peplon nélküli, flexibilis fonalak, hím enterobaktériumok fimbráihoz tapadnak, nem litikusak  
Genom: egyszálú, cirkuláris DNS,  $1,9 \times 10^6$  dalton  
Típus-species: fd colifág  
Valószínű speciések száma: 6  
Gazda: enterobaktérium  
Genus: **MV-L1 csoport:** rövid,  $88 \times 15$  nm méretű, legömbölyített végű pálcák  
Genom: egyszálú, cirkuláris DNS,  $2 \times 10^6$   
Típus-species: MV-L51 mycoplasma fág  
Speciések: kb. 50 izolátum mycoplasmákból  
Gazda: mycoplasmák  
Lehetséges tagok: 3 faj (enterobakt., pseudomonas és xanthomonas fágok)

4. Pleomorf fágok

PLASMAVIRIDAE

Genus: **MV-L2 csoport:** kétszálú DNS-t tartalmazó pleomorf partikulák, lipid-tartalmú peplonnal, kapszid nem mutatható ki  
Típus-species: MV-L2 mycoplasma fág  
Speciések száma: 3 izolátum  
Gazda: mycoplasmák

\*

A következőkben az állatvilág víruscsaládjainak osztályozási szempontból jellegzetes tulajdonságait ismertetjük röviden, a családok nevének betűrendjében.



## ADENOVIRIDAE

A családba tartozó virionok peplon nélküli, ikozahedrális szimmetriájú, 70—90 nm átmérőjű kubikális partikulák, kapszidjukat 252, 7—9 nm átmérőjű kapszomer alkotja [10]. A csúcsi kapszomerek antigéntulajdonsága a többitől eltér és egy, vagy ritkán két fonalas projekció nyúlik ki belőlük. Az úszósűrűség CsCl-ban 1,33—1,35 g/cm<sup>3</sup>, 795S. A virion számos (legalább 12) polipeptidet tartalmaz, molekulasúlyuk 5000—120 000 dalton határok közé esik.

A genom egyetlen lineáris, kettőszálú DNS molekula, súlya 20—30 millió dalton\*, G + C tartalma 48—61%. A vírus a sejtmagban épül össze.

Számos species állatokban — bizonyos körülmények között — onkogén. Az emlősök adenovírusai a többi között közös antigénnel is rendelkeznek, ennek alapján sorolták őket egy nemzetségbe (Mastadenovirus), ez különbözik a szárnyasok adenovírusainak közös antigénjétől, ezek így külön genust (Aviadenovirus) alkotnak.

A **Mastadenovirus** genus az emlősök adenovírusait foglalja magába. Ezek csúcsi kapszomerjein egy-egy projekció található (5. kép), melynek hosszúsága fajonként (típusonként) különböző. A genom molekulasúlya 20—25 millió. Számos faj rendelkezik hemagglutinációs tulajdonsággal, s mindegyikük tartalmazza a genusra jellemző közös csoportspecifikus antigént. A típus-species a humán 2-es típusú adenovírus. A nemzetségbe tartozik a humán adenovírusok 35 típusa [3, 13, 39], továbbá a szarvasmarhák, lovak, sertések, juhok, kutyák, egerek és az oposszum adenovírusai mellett a simian adenovírusok népes (24 szerotípus) csoportja. Az adenovírusok emberben hurutos légúti- és szembetegségeket, mesenterialis adenitist, haemorrhagiás cystitist okoznak, némely típus latens módon hosszú ideig jelen lehet a szervezetben [26], némelyről pedig nem mutattak ki eddig kórokozó képességet.

Az **Aviadenovirus** genus az avian adenovírusokat tartalmazza. Ezek csúcsi kapszomerjein 2—2 nyúlvány található, DNS-ük molekulasúlya 30 millió dalton, G + C tartalma 54—55%. A virion úszósűrűsége 1,35 g/cm<sup>3</sup>. Ezek nem okoznak hemagglutinációt. Közös csoportspecifikus antigént tartalmaznak, mely eltér a mastadenovírusok csoportspecifikus közös antigénjétől. A genus típus-species a csirkékben előforduló *CELO vírus*, a nemzetségbe tartozik a GAL és még hat más avian adenovírus szerotípus.

## ARENAVIRIDAE

A családba tartozó vírusok pleomorf vagy szférikus, 50—300 nm átmérőjű, peplonnal rendelkező virionok [10]. A peplon kétrétegű lipid membrán, mely a riboszóma-szerű partikulákat tartalmazó core-t zárja magába. A virion tartalmaz 2 polipeptidet és 2 glikopeptidet. A genom osztott, 4 nagyobb és 1—3 kisebb egyszálú RNS molekulából áll, ezek molekulasúlya 2,1, 1,7, 1,1, 0,7 és 0,3 millió dalton. A vírusok valószínűleg tartalmaznak RNS-függő RNS polimerázt, mely a genom mintájára RNS-t szintetizál, s ez valószínűleg mesengerként szolgál. A legtöbb vírushajnak megvan a maga rágcsháló gazdája,

\* Minthogy megállapították, hogy a DNS molekula hossza kb. 2 millió daltononként 1  $\mu$ m, az adenovírus genom hossza 10—14  $\mu$ m.

melyben perzisztens fertőzést okoz viraemiával, ill. viruriával. A természetes terjedés más emlőse vagy emberre ritka.

A családnak egyetlen genusa az **Arenavirus**, melynek típus-speciése az *LCM* (lymphocytás choriomeningitis) *vírus*. A nemzetség másik jelentős tagja a *Lassa vírus*, mely az azonos elnevezésű, nagy mortalitású, Afrikában előforduló lázat okozza. Ez emberről emberre is terjed s így erősen veszélyezteti a gyógyintézeti ápoló személyzetet. A genusba tartozik még az ún. *Tacaribe complex* 8 vírusa, melyek haemorrhagiás lázat okozhatnak.

## BACULOVIRIDAE

Az egyetlen olyan víruscsoport, melynek tagjai kizárólag gerinctelenekben szaporodnak [10]. A partikulák pálcika alakúak,  $50-70 \times 300-400$  nm méretűek. Háromrétegű külső membrán veszi körül az elektron-denz core-t. A genom kétszálú, cirkuláris DNS, 40–100 millió dalton molekulásúlyú, legnagyobb az ilyen topológiájú vírusgenomok közül. A vírus a sejtmagban szaporodik. A családnak több mint 200 tagja ismeretes, nagyrészt rovarokból izolálták őket, újabban azonban rákókból és gombából is kimutattak hasonló vírusokat [9]. A család gazdaspektruma miatt javasolták környezetvédelmi felhasználásra [7], insecticid célra való alkalmazása ugyanis számos haszonnövény rovarélszűréssel szembeni védelmét tenné lehetővé.

A családnak egyetlen genusa ismeretes, a **Baculovirus** nemzetség, mely további 3 alcsoportra oszlik. Az *A* alcsoport a nukleáris polyhedrosis, a *B* alcsoport a granulosis vírusokat foglalja magába. E két alcsoportra jellemző, hogy fehérjetermészetű parakristályos zárványtesteket képeznek a fertőzött sejtben, melyek nagyszámú (*A* csoport) vagy egy (*B* csoport) víriont tartalmaznak. Az ideiglenes *C* alcsoport a zárványokat nem képező baculovírusokat foglalja magába. Az *A* alcsoport típus-speciése a selyemlepke, a *Bombyx mori* nukleáris polyhedrosis vírusa, és több mint 200 különböző hasonló vírus tartozik ide, melyeket rovarokból és rákókból izoláltak. Több tagja e csoportnak hemagglutinációs tulajdonsággal rendelkezik [34]. A *B* alcsoport típus-speciése a *Choristoneura fumiferana granulosis vírus*, melyhez hasonlókat mintegy 50 rovarfajból (Lepidopterákból) izoláltak. A család „valószínű” tagjai közé a *C* alcsoport típus-speciése, az *Oryctes vírus* és a hozzá hasonló, atkákból és rákókból kimutatott vírusok tartoznak. A család különböző nemzetségekre való esetleges felosztásának kérdése a jövőben fog csak eldőlni.

## BUNYAVIRIDAE

A családba szférikus, peplonnal rendelkező, 90–100 nm átmérőjű vírusok tartoznak [10]. A peplon tartalmaz lipidet és legalább egy vírusspecifikus glikopeptidet. A helikális nukleokapszid, mely egyes speciésekben cirkuláris konfigurációt mutat [31] 2–2,5 nm vastagságú szálakból áll. A genom 3 különböző méretű, egyszálú, valószínűleg negatív polaritású RNS molekulából áll, mely szintén cirkuláris lehet némely speciésnél. A teljes genom molekulásúlya 6–7 millió dalton. A vírus a sejtplazmában szaporodik és a Golgi régió, továbbá az endoplazmatikus retikulum membránjain való bimbózás után válik éretté. A család minden tagja szaporodik ízeltlábúakban, s ezek közvetítésével jutnak a gerincesekbe. Régebben az arbovírus csoportba sorolták őket emiatt.

A családnak eddig egy genusa van, a **Bunyavirus** ez azonban nem foglalja magába a családba tartozó összes vírusfajt. A Bunyavirus genus tagjait (mintegy 85 faj) szerológiai tulajdonságok alapján 10 csoportba osztják és vannak csoporton kívüli vírusspecíesek is. A fajok legnagyobb részét szúnyogok terjesztik, néhányat (a Tete csoport 4 tagját) kullancsok. Előfordul transzovariális átvitel is. A genus típus-specíese a *Bunyamwera vírus*. A bunyavírusok haemorrhagiás lázat, agyvelőgyulladását okoznak különböző gerincesekben, egyes fajok emberben is. A genusba tartozó fajok között van pl. a California encephalitis és a La Crosse vírus. A Bunyaviridae család „lehetséges” tagjai közé sorolnak még mintegy 50 más vírust, melyek még legalább két további genust képezhetnek. Ezek morfológiailag nem térnek el az előbbiektől és másik 10 szerológiai csoportba sorolhatók, valamint további 8 csoporton kívüli vírus is ismeretes köztük. Egyes csoportokat kullancsok, másokat szúnyogok, megint másokat Phlebotomusok terjesztenek. Az egyik csoport tipikus képviselője az *Uukuniemi vírus*, egy másiké a *krími haemorrhagiás láz vírusa*, egyik csoportot képezik a *phlebotomus* lázak okozói, a csoportba nem soroltak között pedig, többek között, a *Rift Valley-i láz vírusát* találjuk.

## CORONAVIRIDAE

A családba tartozó vírusok pleomorf, peplonnal rendelkező, átlag 100 nm átmérőjű, RNS-t és lipidet tartalmazó partikulák [40]. Jellegetes kiszélesedő, bunkó alakú felszíni nyúlványaik alapján nevezték el őket. Genomjuk egyetlen, vagy több [40] egyszálú RNS molekula, mely a típus-species esetében infektív, molekulásúlya 5,6—9 millió dalton. A nukleokapszid helikális morfológiájú.

A virion 4—7 polipeptidet, lipidet és szénhidrátot is tartalmaz, a polipeptidek molekulásúlya 15 000 és 200 000 közötti. A proteinek között hemagglutinin is található némely specíesben. A vírus a sejtplazmában szaporodik és érése az endoplazmatikus retikulumon át történő bimbózással fejeződik be.

A családba tartozó vírusok antigénszerkezetük alapján bizonyos mértékig csoportosíthatók, a rágesálók coronavírusainak 3 csoportja között szerológiai rokonság mutatható ki, feltehetően van a családra jellemző közös antigénkomponens. A családba tartozó vírustörzsek nagy részénél 3 különböző antigénmolekulát mutattak ki a virionban.

A családnak egyetlen genusa van, a **Coronavirus**. A típus-species a szárnyasok *infekciós bronchitis vírusa* (IBV). Ezen kívül még további 11 specíest sorolnak ide jelenleg, ezek között két emberi (náthát okozó légúti és hasmenést okozó enterális), továbbá borjú, disznó, sertés, kutya, macska, egér, patkány és pulyka coronavírusok szerepelnek. Némelyiknek számos különböző szerotípusa van, és enterális, légúti betegségeket, egyesek encephalitist okoznak. A típus-species a csirkék gonádjait is megbetegíti és nemcsak horizontálisan, hanem vertikálisan is fertőz. Az emberi coronavírusok szerotípusai két csoportra oszthatók: az egyik csoportot szövettenyésztésben, a másikat szervkultúrában izolálták.

## HERPESVIRIDAE

A családba tartozó virionok kapszidja 100—110 nm átmérőjű, s ezt lipid-tartalmú peplon veszi körül [10]. A virion úszósűrűsége CsCl-ban 1,27—1,29 g/cm<sup>3</sup>. Az ikozahedrális kapszidot 162, részben üregek kapszomer alkotja. A kap-

szid belsejében található core-t fehérjegyombolyaggal körülvett DNS alkotja. A virionban mintegy 33 különböző fehérje található, molekulásúlyuk 290 000-ig terjed.

A genom lineáris kétszálú DNS, terminális reiterációval és a terminális szekvenciák belső ismétlődésével. Molekulásúlya 92—102 millió, G+C tartalma 33—74%.

A víruszaporodás a sejtmagban kezdődik és a vírusnak a maghártya belső glikoprotein-lipoid rétegén át az endoplazmatikus retikulumba való jutásával fejeződik be. A kromatin marginációja és magzárványok megjelenése jellemző a herpesvírussal fertőzött sejtekre.

A gerincesek herpesvírusainak számos faja létezik, ezek osztályozása azonban sok nehézségbe ütközik. A herpesvírusokkal foglalkozó munkacsoport javasolja, hogy a vírusokat a gerinces természetes gazda taxonómiai egységének megjelölésével (család vagy alcsalád), ezen belül pedig arab számokkal nevezék el [37], a szakirodalomban azonban még mindig inkább a régebbi néven találjuk őket (pl. HSV = herpes simplex vírus, EBV = Epstein—Barr vírus, stb.). 1978-ban javasolták, hogy három alcsaládot alakítsanak ki, elsősorban biológiai tulajdonságok (gazdaspektrum, fertőzhető sejtek) alapján, de az alcsaládok valójában különböznek szerkezeti tulajdonságaik és DNS szekvencia szerint is, és lehetséges, hogy a végső klasszifikálás a struktúra és a genom genetikai rokonsága alapján történik majd meg. Ehhez azonban még sok, különböző eredetű herpesvírus törzs tulajdonságainak alapos analizisét kell elvégezni. A családot alkotó vírusfajokat emiatt csak a későbbiekben fogják genusokba sorolni.

Az *Alphaherpesvirinae* alcsalád prototípusa az emberi *herpes simplex vírus 1-es típusa*, a javasolt új nomenklátúra szerinti nevén *human (alpha) herpesvirus 1*. Az alcsalád többi tagjait (eddig 10 fajt soroltak ide) a *herpes simplex vírus 2-es típusa* (human herpesvirus 2), a bányahimlő és övsömör kórokozója, a *varicella-zoster vírus* (human herpesvirus 3), valamint különböző állatok herpesvírusai alkotják. Utóbbiak között van a régebben Aujeszky-vírus néven ismert suid herpesvirus 1, a sertések *pseudorabies vírusa*. Az alcsalád tagjaira jellemző, hogy a gazdaspektrumuk széles és szűk határok között mozoghat, erős cytopathogen hatásúak, a fogékony sejteket gyorsan elpusztítják, replikációs ciklusuk aránylag rövid. Gyakran mutatható ki latens fertőzés a ganglionokban. DNS-ük molekulásúlya 65 és 106 millió dalton közötti, és két, egymással kovalens kötésben levő komponensből áll.

Az előbbiekkal szemben a *Betaherpesvirinae* alcsalád tagjaira az aránylag lassú replikatív ciklus és a lassan kifejlődő cytopathogen hatás jellemző, gazdaspektrumuk pedig szűk. A fertőzött sejtek *in vivo* és gyakran *in vitro* is megnagyobbodnak (cytomegalia). Gyakori a latens fertőzés a nyálmirigyekben és más szövetekben is. A vírus-DNS molekulásúlya 130—150 millió dalton. Az alcsalád prototípusa a *human cytomegalovírus*, a *human (beta) herpesvirus 5*. Az alcsaládba különböző állatok cytomegalovírusai tartoznak még.

A harmadik, *Gammaherpesvirinae* alcsalád prototípusa az *Epstein—Barr vírus*, a *human (gamma) herpesvirus 4*. Az idesorolt vírusokra jellemző a szűk gazdaspektrum, a limfoblasztikus sejtekben való szaporodóképesség, némelyikük pedig lítikus infekciót okoz bizonyos hám- és kötőszöveti jellegű sejtekben. A vírusok vagy a B, vagy a T limfocitákra specifikusak, s gyakran perzisztálnak a limfocitákban a sejtkárosító hatás létrejötte előtt (lymphocrypticus fertőzés), vagy az után. Gyakori a limfoid szövetek latens fertőzése az ide-

sorolt vírusokkal. A DNS molekulásúlya 85—105 millió dalton. Az alcsalád tagjai közé sorolták a szárnyasok *Marek-féle betegségének vírusát* (phasianid herpesvírus 2), nyulaknak és majmoknak (Herpesvírus saimiri, Herpesvírus ateles) egyes herpesvírusait.

Az alcsaládok szerinti osztályozás sem tekinthető még távolról sem teljesnek, számos emlős, madár, de halak és békák herpesvírusai sem szerepelnek jelenleg az alcsaládok tagjainak sorában. A Herpesviridae családot eddig a gerincesek víruscsaládjai között tárgyalták, de újabban felfedeztek puhatestűekben és gombákban is herpesvírusokat [14], így lehetséges, hogy ezek is a későbbiekben a családot alkotó fajok közé kerülnek és a herpesvírusok még szerzteágazóbb rendszertani egységet képviselnek, mint eddigi ismereteink alapján feltételeztük.

## IRIDOVIRIDAE

A családba nagy, 130—300 nm átmérőjű, ikozahedrális vírusok tartoznak, melyek kapszidja mintegy 1500 kapszomerből áll [10] (4. kép). A vírus nukleoidját egyrétegű, szabályos struktúrájú membrán veszi körül. A virion sok különböző fehérjét, köztük számos enzimet tartalmaz. Lipidet a gerincesek iridovírusainak peplonjából, de a peplon nélküli Iridovírus genus tagjaiból is ki tudtak mutatni.

A vírusgenom egyetlen kettősszálú, 130—160 millió daltonos molekulású DNS molekula, melynek G+C tartalma 30—58% között lehet. A vírus a sejt plazmájában szaporodik. A családba tartozó fajokat még csak részben sikerült rendszertanilag csoportosítani.

Az *Iridovirus* genusba arthropodákban szaporodó, peplon nélküli vírusfajok tartoznak, ezek genomja 130 millió körüli molekulású, G+C tartalma mintegy 30%. A nemzetségbe az *iridescens* vírusok nagyszámú faja tartozik, melyek közül a *Tipula iridescent vírus 1. típusa* a típus-species és mintegy tucatnyi különböző ízeltlábú faj hasonló vírusai képezik a nemzetség többi tagját, de egyes vírusfajok puhatestűekben, gyűrűsférgekben vagy protozoonokban (*Entamoeba histolytica*) [8] szaporodnak.

A család „valószínű” tagjai közé szintén sok különböző vírusfaj tartozik, melyeket még nem klasszifikáltak, ezek között számos, gerincesekben található species is lehet. Ezek nagyobbak, mint az Iridovírus genus tagjai és mintegy 15% lipidot tartalmaznak a virion peplonjában. Közéjük tartozik valószínűleg az *afrikai sertéspestis vírusa*, mely kullancsokban is képes szaporodni és azokban transzovariálisan is terjed, a kételtűek számos vírusa (pl. a *frog vírus* különböző típusai), valamint a több mint 50 halfajtában megtalálható *lymphocystis vírus*.

## ORTHOMYXOVIRIDAE

Peplonnal rendelkező, 80—120 nm átmérőjű gömb- vagy hosszúkás alakú, esetleg pleomorph vírusok [10]. A burok felszínén 10—14 nm hosszú és 4 nm átmérőjű glikoprotein nyulványok, peplomerek találhatóak, melyek kétféle típusúak: egy részük hemagglutinin, a többi neuraminidáz. A virion tartalmaz RNS-függő RNS polimerázt.

A vírusgenom — RNS, egyszálú, 8 molekulából áll [2], melyek összsúlya mintegy 4 millió dalton. A helikális nukleoprotein szabályos másodlagos csava-

ulatokat képez a virion belsejében (1. ábra). Rekombináció fajon belül gyakran előfordul, de fajok között, vagy genusok között nem.

A családnak egy genera és egy további „valószínű” nemzetsége van. Az **Influenzavírus** genus specifikus nukleoprotein (NP) és matrix (M) fehérjéket tartalmaz. Természetes fertőzést okoz emberben, sertésben, lóban, madarakban és ritkábban egyéb állatokban (majom, kutya, szarvasmarha). A fajon belül az antigéntípusokat, illetve a típusokon belüli variánsokat a hemagglutinin és a neuraminidáz antigéntulajdonságai alapján különböztetik meg. A hemagglutinin alapján 15 típust (H0—H3 humán, Hswl sertés, Heq1—Heq2 ló, Hav1—Hav8 szárnyas influenza vírusok), a neuraminidáz tulajdonságai szerint 9 típust N1—2 humán, Neq1—2 ló, Nav1—5 szárnyas) ismerünk eddig. A különböző állatfajok influenza törzsei közös felszíni antigén-komponenseket tartalmazhatnak. Az átvitel horizontális és a vírusok az emberi járványos influenzát, valamint a felsorolt állatok légúti vagy generalizált megbetegedését okozzák. A típus-species az *influenza vírus A(WSN)33 (H0N1)* törzse, a genus többi tagjai pedig az influenza vírus többi A-típusú törzse, valamint az *influenza vírus B(Lee)40* törzs. A B típus szintén tartalmaz NP és M protein antigéneket és a fajon belüli variánsok a hemagglutinin és a neuraminidáz antigéntulajdonsága alapján különböztethetők meg. Eddig csak emberből mutatták ki, járványos vagy sporadikus influenzát okoz.

A család „valószínű” második genera az **Influenza C típus**. Ez specifikus NP (és esetleg M) antigént tartalmaz. A genuson belüli antigén variánsok a hemagglutinin alapján különböztethetők meg. A strukturális polipeptidek az influenza A és B típuséhoz hasonlóak számukban és méretükben. Eltérő viszont a C típus úszósűrűsége, alacsonyabb mint az A és B típusé (1,17—1,19 g/cm<sup>3</sup>). A hemagglutininnal reagáló sejtreceptorok nem tartalmaznak szialsavat és a vírus receptorbontó enzime nem neuraminidáz természetű. Emberi fertőzést okoz, mely sporadikus, enyhe légúti megbetegedés formájában zajlik le.

## PAPOVAVIRIDAE

A családba tartozó vírusok 45—55 nm átmérőjű, peplon nélküli, kubiális morfológiájú partikulák [10]. A kapszidot 72 kapszomer alkotja, melyek ferde elrendeződésűek balos, ill. jobbos felépítés szerint [26]. Fonális alakok is előfordulnak [17].

A genomot egyetlen kétszálú, cirkuláris DNS molekula képezi, molekulásúlya 3—5 millió dalton, G+C tartalma 41—49%. A virion úszósűrűsége CsCl-ban 1,34 g/cm<sup>3</sup>. A szaporodás a sejtmagban történik. A legtöbb faj általában vagy potenciálisan onkogén. Számos faj hemagglutinál, a vörösvértettek neuraminidáz-érzékeny receptoraival reagálva. Az infektivitás éterrezisztens, sav- és hőstabil. A virion 5—6 polipeptidet tartalmaz, ezek molekulásúlya 11 000 és 115 000 között van.

A családba tartozó fajokat két genusba csoportosítják. A **Papillomavírus** nemzetség vírusainak átmérője 55 nm, DNS-ük 5 milliós molekulásúlyú, G + C tartalmuk 41—45%. Természetes gazdáikban papillomát okoznak. A vírusokat izeltlábú vektorok is átvihetik mechanikus úton. Szövettenyésztetben eddig nem sikerült tenyészteni az idesorolt vírusokat. A típus-species a *nyúl (Shope) papilloma vírus*, a genus többi tagja pedig az emberi és számos állati (tehén, szarvas, kutya, kecske, ló, juh, hörcsög) papilloma vírusa. Újabban madárból is izoláltak papilloma vírust [32].

A család másik genusa a **Polyomavirus**. Az idetartozó vírusok átmérője 45 nm, DNS-ük molekulásúlya 3 millió dalton. Számos törzs hemagglutinál. A fajok között általában nem mutatható ki szerológiai keresztreakció. A legtöbb gazdában inapparens fertőzést okoznak és a természetes gazdától eltérő fajú állatban (főleg immundeficiens hörsőgben) onkogének. A vírus-DNS integrálódik a transzformált sejtek kromoszóma állományába. A típus-species az egér *polyoma vírusa*. A genusha tartozik az emberből izolált BK és JC vírus, az egerek K vírusa, a nyúlból származó RKV vírus és az igen széles körben kutatott SV40 majomvírus.

## PARAMYXOVIRIDAE

A család tagjai peplonnal rendelkező, pleomorf virionok, helikális, megnyúlt nukleokapsziddal, mely egyszerű, — RNS genomot tartalmaz [18]. A virion alakja (2. *ábra*) gyakran sferikus, 120—300 nm átmérőjű, de fonalas alak is előfordul. A kétrétegű, lipidtartalmú peplon felszínén nyúlványok találhatók, melyek hemagglutinin és neuraminidáz funkciójú glikopeptideket tartalmaznak egyes genusok fajaiban. A fajok nagyrésze tartalmaz ezen kívül hemolizáló és syncytiumképzésért felelős (F) proteint is.

A genom molekulásúlya 5—6 millió dalton. A nukleokapszid szál átmérője a Paramyxo- és Morbillivirus genus fajaiban 17—18, a Pneumovirusban 12—15 nm. A virionok 6—7 polipeptidet tartalmaznak, melyek 25 000 és 200 000 közötti molekulásúyak. A Paramyxovirus genus tagjainak virionjában RNS-függő RNS polimeráz enzim található, mely a vírusgenomról mRNS-t ír át és a virion tartalmazhatja a mRNS molekulákat is. A szaporodás a citoplazmában történik és a sejtmembránon át való bimbózással fejeződik be a vírusérés. A virionok legalább 3 különböző antigént tartalmaznak.

A **Paramyxovirus** genusha tartozó fajok tartalmaznak hemagglutint, neuraminidázt, valamint hemolizáló F glikoproteint. A felszíni nyúlványok 8 nm hosszúak és 8—10 nm távolság van közöttük. A nemzetség típus-species a *Newcastle vírus (NDV)*, a baromfipestis kórokozója. Ide tartozik a kizárólag emberpathogen *mumps vírus* és a *parainfluenza vírusok* 4 típusa, melyek ember- és állatpathogének (1-es típus = Sendai vírus; egér; 2-es: kutya; 3-as: szarvasmarha), továbbá egyéb házi- és vadállatok, valamint madarak parainfluenza vírusai.

A család **Morbillivirus** genusha tartozó fajok nem tartalmaznak neuraminidázt, amivel a Paramyxovirus nemzetség tagjai mind rendelkeznek. A genus tagjai között antigénrokonság mutatható ki, mely a nukleokapszid antigéneknél közelebbi, a hemagglutininnek keresztreakciója kevésbé kifejezett. A típus-species a *kanyaró vírus*, mely kizárólag emberpathogen, további idetartozó species a kutyák szopornyicájának okozója, a *canin distemper vírus*, a keleti marhavészt okozó *rinderpest* vírus, valamint a kiskérődzők „pestis”-ének okozója.

A Paramyxoviridae család harmadik nemzetsége a **Pneumovirus**, melynek szintén nincs neuraminidáza és a nukleokapszid mérete és más strukturális tulajdonságok alapján különbözik a másik két genustól. Az idetartozó fajok közül csak az egérpneumonia vírusnak van hemagglutininje. A felszíni projekciók 10—12 nm hosszúak. A genus szaporodási mechanizmusa még nem tisztázott, enzimeket eddig nem tudtak kimutatni egyik fajból sem. A genus típus-species a human *respiratory syncytial (RS) vírus*, további tagjai a *bovin RS*

*vírus*, mely a szarvasmarhán kívül juhokat is megbetegíthet, valamint az *egér-pneumonia vírus*, mely más rágcsőkre (hörcsög, gyapotpatkány, nyúl) is patogén. Erről a genusról még aránylag kevés adatunk van és az sem lenne meglepő, ha később átkerülne valamely más taxonba, főleg a nukleokapszid méretének a másik két genustól való eltérése alapján [18].

## PARVOVIRIDAE

A családba kisméretű, 18—26 nm átmérőjű, peplon nélküli, ikozahedrális szimmetriájú vírusok tartoznak, melyek kapszidját valószínűleg 32 kapszomer alkotja, ezek átmérője 2—3 nm [10]. Az úszósűrűség CsCl-ban 1,38—1,46 g/cm<sup>3</sup>. A vírusgenom egyetlen egyszálú, lineáris, 1,5—2,2 millió molekulasúlyú DNS molekula, melynek G+C tartalma 41—53%. A csoport egyes genusaiban a virionokban található DNS láncok egymás komplementerjei és a vírusból való kivonás után kettős szállá tudnak egyesülni. Az infektivitás éterrezisztens és hőstabil. A parvovírusok 2—4 különböző polipeptidet tartalmaznak, melyek molekulasúlya 46 000 és 87 000 között van. A fehérjék különböző antigéntulajdonságúak.

A vírusszaporodás a sejtmagban történik és vagy a gazdasejt bizonyos funkciói, vagy pedig valamilyen más, „helper” vírus jelenléte szükséges hozzá. Számos faj hemagglutináló tulajdonsággal rendelkezik. A családba tartozó vírusokat 3 genusba csoportosították:

A **Parvovirus** genus tagjai helper vírus nélkül képesek szaporodni. Az érett virionok csak +DNS szálát tartalmaznak. A típus-species a *latens patkány (Kilham) vírus*. A nemzetségbe a rágcsősek különböző parvovírusai és a libák hepatitis vírusa tartozik. A rágcsősek parvovírusainál transzplacentáris átvitel is lehetséges. A vírusok egy része betegséget okoz a gazdaállatban (haemorrhagiás encephalopathia, enteritis), egyesek pedig latens fertőzést okoznak. Lehetséges, hogy az emberi gastroenteritis vírus és a kutyák parvovírusa is ide fog majd besorolást nyerni.

A második genusba az **Adeno-associated víruscsoport (AAV)** tartozik, melynek elnevezésére az *Adenosatellovirus* javaslatot tették. Az idetartozó vírusok szaporodása csak helper adenovírusok jelenlétében megy végbe. A vírusok egyes komponensei herpesvírusok jelenlétében is termelődnek, de érett víruspartikula nem. Az érett partikulák vagy + vagy — DNS szálát tartalmaznak, melyek egymás komplementerjei és *in vitro* kettős szálát tudnak alkotni egymással. A nemzetség tagjai közé tartozik a human adenovírusok jelenlétében szaporodó *adeno-associated vírus* 4 típusa, melyek közül az *1-es típus* a genus típus-speciése, valamint a bovin adeno-associated vírus. A „lehetséges” fajok közé sorolható az avian és a canin adeno-associated vírus, melyek a megfelelő állati adenovírusok jelenlétében képesek szaporodni. A genus tagjainak közös fluoreszcens antigénje van.

A család harmadik genusa, a **Densovirus**, gerinctelenekben szaporodik, de L-sejteknben is létrehoz bizonyos cytopathiás elváltozásokat. A fajok szaporodásához helper vírus nem szükséges. Genomjuk + és —, komplementer DNS molekula, melyek *in vitro* kettős szálát tudnak alkotni, az adeno-associated vírusokhoz hasonlóan. Az idetartozó fajok (6 izolátum) ízeltlábúakban szaporodnak, a típus-species egy lepkefaj, a *Galleria mellonella densovirusa*, a faj pedig más lepidoptera species densovírusa és lehetséges, hogy kétszár-lábúakban talált densovírusokat is ide fognak még csoportosítani.



A legutolsó rendszertani összefoglalás [10] a család „lehetséges” tagjaként említi a hepatitis A vírust. Az újabb irodalmi adatok azonban arra utalnak, hogy a vírus RNS tartalmú s így inkább a picornavírusokhoz hasonló [38], viszont a nyércek aleuti betegségének vírusa lehetséges, hogy a Parvoviridae családba kerül (MATTHEWS, R. E. F. (1979) *Intervirolog.*, 12, 129.).

## PICORNAVIRIDAE

A családba tartozó vírusok 22—30 nm átmérőjű, csupasz, ikozahedrális kapsziddal rendelkező, kubikális vírusok [6]. A kapszidot számos, a különböző fajokban egymástól eltérő polipeptid alkotja, melyek aggregátumának molekulásúlya 80 000 és 120 000 dalton között változik. Tipikus esetben négy fő kapszid polipeptid (három 20—24, egy 5—10 ezer dalton molekulású) azonos mennyiségei mutathatók ki, melyek mindegyikéből 1—1 molekula képezi egy strukturális egységét a kapszidnak. A kapszid 60 ilyen strukturális egységből áll.

A víruspartikula egyetlen lineáris egyszálú RNS molekulát tartalmaz, melynek súlya kb. 2,5 millió dalton. Az RNS infektív és messengerként szolgál a protein translációhoz. A vírusszaporodás a citoplazmában megy végbe és a funkcionális proteinek nagyrészt prekursorokból képződnek. Az egyedüli víruskördolta gén-funkciók — eddigi ismeretek szerint — a strukturális protein és egy vagy két RNS-replikáz faktor termelése.

A családba tartozó fajok genusokra való felosztása a savérzékenység, a virion úszósűrűsége CsCl-ban és a fertőzött gazdáknak létrehozott klinikai tünetek alapján történt. A családnak jelenleg négy genusa ismeretes:

Az **Enterovirus** nemzetség savanyú pH-val szemben nem érzékeny, úszósűrűsége CsCl-ban 1,33—1,34 g/cm<sup>3</sup> és a béltraktusban okoz fertőzést. Típus-speciése a *human poliovírus 1*. A genus fajai, ill. alcsoportjai a következők: *human poliovírus 1—3*, *human coxsackievírus A1—22* és 24, valamint *B1—6*, *human echovírus 1—9*, 11—27 és 29—34 típusok, *human enterovírus 68—71*, murin poliovírus, simian (18), porcín (8, köztük a Teschen vírusok) és bovin (7) enterovírusok, továbbá 3 *insectákban* található vírusspecifitás. Hasonló vírusokat már eddig is több mint 20 rovar és rákféle ízeltlábúból izoláltak, de ezek közül mostanáig csak hármat soroltak be a családba.

A **Rhinovirus** genusba tartozó fajok pH 5—6 alatt labilisak, úszósűrűségük CsCl-ban 1,38—1,41 g/cm<sup>3</sup> és a légutakat betegítik meg. Tagjai közé a *human rhinovírusok 1—113* típusa és 2 bovin rhinovírus típus tartozik. A lovakból izolált 2 rhinovírus törzs rendszertani helye még bizonytalan, mert bár morfológiájuk nem tér el a picornavírusokétól, egyéb tulajdonságok alapján nem sorolhatók a rhinovírusok közé, ezért egyelőre nem klasszifikálták még őket. A genus típus-speciése a *human rhinovírus 1A* törzs.

A **Cardiovirus** nemzetség úszósűrűsége az enterovírusokéhoz, savérzékenysége a rhinovírusokéhoz hasonló. Számos állatfajban okoznak inapparens vagy manifeszt, egerekben és hörsögökben gyakran letális fertőzést. Típus-speciess az *encephalomyocarditis (EMC) vírus*, ide tartoznak még a murin encephalomyelitis és a mengo vírusok, melyek szerológiailag nem különíthetők el egymástól.

A Picornaviridae család negyedik genusa az **Aphthovirus**. Az idetartozó fajok savérzékenyek, úszósűrűségük 1,43—1,45 g/cm<sup>3</sup> és elsősorban állatok vesiculáris vagy lázzal és izomlázokkal járó, magas mortalitású betegségeit okozzák. A genus képviselője a *száj- és körömfájás vírusa*, melynek hét különböző törzse

ismerjük eddig. Ezek a különböző háziállatok és patás vadállatok mellett emberben is okozhatnak lokális megbetegedést.

Meg kell említeni, hogy az 1976-ban kiadott vírusrendszertan [10] még „lehetséges” genusként ismerteti a *calicivírusokat*, melyek legtípusosabb képviselője a sertések *vesicularis exanthema vírusa*, ismeretesez ezen kívül felin (macska) calicivírusok is. A rendelkezésre álló adatok azonban arra mutatnak, hogy mind morfológia, virionszerkezet, mind pedig a genom működése tekintetében eltérnek a picornavírusoktól, s további vizsgálatok fogják majd a jövőben eldönteni, hogy esetleg külön családot (caliciviridae) alakítsanak az ide tartozó fajokból [6], vagy más módon klasszifikálják őket.

## POXVIRIDAE

Ez a család az eddig ismert vírusok közül a legnagyobb méretű és legösszetettebb szerkezetű vírusfajokat tartalmazza [10]. Komplex morfológiájú 300—450 × 170—260 nm méretű, téglalakú vagy ovoid virionok. A virion külső rétege lipidet és tubularis vagy globuláris protein struktúrákat tartalmazó komplex burok, mely 1 vagy 2 laterális testet és a genomot tartalmazó core-t zárja magába. A virion több mint 30 strukturális proteint és számos vírusenzimet tartalmaz, köztük DNS-függő RNS-polimerázt is.

A genom egyetlen, 130—240 millió dalton molekulásúlyú, kétszálú, lineáris DNS molekula. A G+C tartalom a gerincesek poxvírusaiban 35—40%, a gerinctelenekében 26%. A genusokon belül genetikus rekombináció előfordul, nem-genetikus reaktiváció pedig mind a genusokon belül, mind a gerincesek vírusait magába foglaló genusok között. A virionban mintegy 10 nagyobb antigén található, melyek közül egyik keresztreakciót ad a legtöbb chordopoxvírusal. Ezek genusain belül pedig további kiterjedt szerológiai rokonság mutatkozik.

A víruszaporodás a citoplazmában történik, A és B típusú zárványok egyaránt kialakulnak. Az érett partikulák vagy a mikrobolyhokon keresztül, vagy sejtszétérés útján szabadulnak ki. Az infektivitás egyes genusoknál éterrezisztens, másoknál éter-érzékeny. A viriontól elválasztható hemagglutinin termelése csak az Orthopoxvírus genusra jellemző.

A család két alcsaládból áll, a gerincesek poxvírusait magába foglaló *Chordopoxvirinae*, és az ízeltlábúak hasonló vírusait tartalmazó *Entomopoxvirinae* subfamiliákból.

A Chordopoxvirinae hat genus tartalmaz jelenleg. Az **Orthopoxvírus** nemzetség emlősökben rendszerint kiütéssel járó, generalizált fertőzést okozó fajokból áll. Az infektivitás éterrezisztens. A fajok között kiterjedt szerológiai keresztreaktivitás és nukleinsav homológia található. A fertőzött sejtekben szerológiailag specifikus, a viriontól szeparált hemagglutinin termelődik, lipidban gazdag, 50—65 nm átmérőjű pleomorf partikulák formájában. A genus típus-speciése a *vaccinia vírusa*, a fajok közé tartozik az emberi himlő, a *variola*, továbbá a *tehénhimlő vírus*, a majomhimlő, mely embert szintén megbetegíthet, a bőlény-, teve-, nyúlhimlő okozói és az egerek *ectromelia vírusa*.

Az **Avipoxvírus** genus a szárnyasok himlővírusaiból áll, ezek is éterrezisztensek és szerológiai rokonságot mutatnak egymással. Az A-típusú zárványtestek nagymennyiségű lipidot tartalmaznak, hemagglutinin termelés nincsen. A vírusokat mechanikus úton ízeltlábú vektorok közvetítik általában. A típus-speciése a *fowl pox vírus* és további 7, különböző madarakra pathogen (pulyka, galamb, kanári, veréb stb.) vírusfaj tartozik ide.

A **Capripoxvirus** nemzetség a patások poxvírusainak csoportja, virionjuk hosszabb és keskenyebb, mint az orthopoxvírusoké és éter-érzékeny. A fajok között itt is szerológiai keresztreaktivitás található. Itt is előfordul vektorok útján való mechanikus átvitel. A típus-species a *sheep pox vírus*, a bárányok himlővírusa. Ide tartozik az ún. „lumpy skin” betegségnek, valamint a kecskék himlőjének vírusa.

A **Leporipoxvirus** a nyulak és mókusfélék vírusait tartalmazza, tulajdonságai a Capripoxvirus genus tagjaiéhoz hasonlóak. Típus-species a *myxoma vírus*, a nyulak myxomatosis betegségének okozója, és további három faj tartozik ide, köztük a nyulak *fibroma vírusa* (Shope).

A **Parapoxvirus** genusba tartozó fajok szintén patások vírusai, de ezek embert is megbetegíthetnek. Virionjuk ovoid alakú,  $220-300 \times 140-170$  nm méretű, külső rétege vastagabb és szabályosabb szerkezetű, mint az orthopoxvírusoké. A típus-species az *Orf vírus*, mely juhok és kecskék hólyagos megbetegedését okozza, de az állatok gondozóin is létrehozhat lokális megbetegedést. Ide tartozik a *tehenészcsomó vírusa* és még két másik állati kórokozó.

A Chordopoxvirinae legutóbb kialakított hatodik nemzetsége a **Suipoxvirus**, melynek típus-species a sertések himlővírusa, a *swinepox vírus* s ide tartozik a vele szerológiai rokonságban levő emberi *Tanapox vírus*, valamint a majmok egyik tumorvírusa, a *Yaba vírus*.

Nem került még pontosabb besorolásra egy emberi poxvirus, a *molluscum contagiosum vírusa*, bizonyos eltérő tulajdonságok miatt.

Az **Entomopoxvirinae** alcsaládba, melyet 1978-ig **Entomopoxvirus** genus néven foglaltak össze, mintegy 30 különböző, insectákból izolált poxvirus tartozik. Ezek gerincesekben valószínűleg egyáltalán nem képesek szaporodni. Ugyancsak tartalmaznak mintegy 4, a Chordopoxvirinae-ben találtakhoz hasonló virionenzimet. Morfológiai különbségek alapján 3 alnemzetségre osztják az entomopoxvírusokat:

Az *A subgenus* virionjai ovoidak, nagyságuk  $250 \times 400-500$  nm és csak egy laterális testet tartalmaznak, a core pedig egyik oldalán homorú. A subgenusba a bogarak (Coleoptera) 9 poxvirus speciese tartozik, típus-species közülük a *Melolontha melolontha entomopoxvirus*.

A *B subgenus* szintén ovoid, de kisebb ( $350 \times 250$  nm) vírusfajokból áll, egy elnyúlt alakú laterális testtel és cilindrikus core-ral. A felszínen — az *A* alnemzetséghez hasonlóan — ezeknél is globuláris egységek találhatóak, de míg amazok 22 nm átmérőjűek, ezek mérete 40 nm. A subgenusba 8 lepidoptera és 1 orthoptera faj poxvirusai tartoznak, közülük az *Amsacta moorei* (Lepidoptera) *entomopoxvirus* a típus-species.

A *C subgenus* virionjai téglalakúak, két laterális testtel és bikonkáv core-ral, tehát ezek hasonlítanak leginkább a gerincesek poxvirusaihoz. A csoportba tartozó vírusfajokat a dipterák 6 különböző fajából izolálták, a típus-species a *Chironomus luridus entomopoxvirus*.

## REOVIRIDAE

A családba tartozó vírusok kubikális, ikozahedrális szimmetriájú, 60—80 nm átmérőjű, rendszerint peplon nélküli virionok, bár leírnak pseudomembrán burkot is egyes esetekben, ami valószínűleg gazdasejt eredetű [10]. A virion úszósűrűsége CsCl-ban  $1,31-1,38$  g/cm<sup>3</sup>, 630S. A vírusok kétrétegű kapsziddal

rendelkeznek. Zsíroldószerekkel szemben rezisztensek. A virion tartalmaz RNS-függő RNS polimerázt.

A genom 10—12 kettősszálú RNS molekula, egyetlen kapszidban, súlya összesen 10—16 millió dalton, G+C tartalma 42—44%.

A virion RNS polimeráza a kettősszálú vírusgenomot egyszálú RNS-re írja át, mely mRNS-ként tud működni. A családra egyedülállóan jellemző, hogy a fertőző víruspartikulák nem dekapiszidálódnak az új vírusok termelésének megindításakor.

A vírusszintézis és -érés a sejtplazmában történik, ahol zárványtestek keletkeznek, melyek néha kristályszerű elrendeződésű víruspartikulákat tartalmaznak. Genetikai rekombináció genusokon belül előfordul. A család két genera csak gerincesekben, egy gerincesekben és gerinctelenekben, egy csak gerinctelenekben, kettő pedig növényekben és gerinctelen vektorokban szaporodik. A nemzetségekre az alábbi tulajdonságok jellemzőek:

A **Reovirus**, vagy újabb javaslat szerint **Orthoreovirus** genus belső, ikozahedrális kapszidjában a csúcsokon rövid nyúlványok helyezkednek el. A külső kapszid chymotrypsin hatására elbomlik. Az így szabaddá váló core RNS-függő RNS polimeráz aktivitást mutat, az enzim működésének hőmérsékleti optimuma 45 °C. A genom 10 RNS molekulából áll, melyek 0,5 és 3 millió közötti, együttesen 15 millió dalton molekulasúlyúak. A nemzetség csak gerincesekben szaporodik, gerinctelenekben nem. Típus-species a *reovirus 1-es típus*, a többi idetartozó faj a human reovírus 2-es és 3-as típusa, valamint kutyák, szárnyasok és majmok reovírusainak különböző szerotípusai.

A **Rotavirus** genus tagjai szintén csak gerincesekben fordulnak elő, újszülöttek diarrhoeáját okozzák emberben és borjakban. Nevüket a kettős kapszid kerékküllökre emlékeztető elektronmikroszkópos képe miatt kapták. A kapszid külső rétegének proteinjei hemagglutininként funkcionálnak [11].

Az **Orbivirus** genus külső kapszidja nem mutat szerkezetet, a belső 32 gyűrű alakú kapszomerből áll. A genom 10 db, 0,3—2,7 millió dalton molekulasúlyú RNS molekulából áll, összsúlya 12 millió. A nukleokapszid (a belső kapszidréteggel körülvett core) RNS polimeráz aktivitásának hőmérsékleti optimuma 28 °C. A genus minden tagja szaporodik ízeltlábúakban, számos közülük gerincesekben is, de sokat eddig csak insectákban találtak meg. A típus-species az állati megbetegedést okozó *blue-tongue vírus*, a nemzetség tagjai között van többek között a Colorado kullancs-láz, az afrikai lópestis és még más vírusok, melyeket régebben az arbovírusok közé soroltak.

Az ízeltlábúak reovírusainak genusát a legújabb javaslat szerint **Cypovirus** néven sorolják be a família genusai közé. A virion 50—60 nm átmérőjű, szintén kettős kapszidja van, projekciókkal az ikozahedron csúcsain. A genom mintegy 10 részből áll, molekulasúlya 13—16 millió dalton. A vírus a lepkék és kétszárnyúak bélhámsejtjeiben szaporodik, ahol a vírusok nagy, parakristályos fehérje zárványtestekben találhatóak. A típus-species a selyemlepke, a *Bombyx mori cytoplasmic polyhedrosis vírusa*, melyhez hasonló vírusokat még mintegy 150 más insecta- és rákfajban kimutattak, ezek alkotják a genus fajait.

Reovírusokat növényekben is találtak, ezeket két genusba javasolják besorolni. Egyik a **Phytoreovirus** nemzetség, melybe a rizs törpeség és a wound tumor vírus [16] tartozik, másik pedig a **Fijivirus**, melybe a névadón kívül (a cukornád Fiji-betegségének vírusa) még két másik növényi vírusfaj tartozik. Mindkét javasolt genus fajai ízeltlábú vektoraikban is szaporodnak.

## RETROVIRIDAE

A lipoprotein peplonnal körülvett virionok átlag 100 nm átmérőjűek, a helikális nukleokapszidot egy- vagy kétrétegű ikozahedrális szimmetriájú fehérjeburok borítja, ezek alkotják a core-t [10]. A családra jellemző biokémiai tulajdonság a reverz transzkriptáz (RNS-függő DNS polimeráz) jelenléte a virionban. A genom egyszálú, 7–10 millió dalton molekulásúlyú + RNS molekula, mely könnyen disszociál 2 vagy 3 részre.

A vírus-RNS először kovalens kötéssel zárt, cirkuláris kétszálú DNS-re (provírus) íródik át, s utóbbi a sejt-DNS-be integrálódik. Erről az integrálódott DNS-ről történik azután a virális mRNS, valamint az új partikulákba beépülő vírus-RNS transzkripciója. A vírusszaporodás a fertőzés utáni első 6 órában érzékeny a DNS-szintézis inhibitoraira, actinomycin D-re pedig minden időpontban. A vírusérés a citoplazma hártán át való bimbózással fejeződik be. A fertőzött sejtekből kivont provírus-DNS fertőző.

A családot rendszertani szempontból 3 alcsaládra osztották. A legnépesebb közülük az *Oncovirinae* subfamília (régebben Oncorna- vagy Leukovírusok), melybe a gerincesek RNS tumorvírusai tartoznak. Ezek legtöbbszörnek peplonja, core-burka és nukleokapszidja koncentrikus elrendeződésű (5. ábra). A virion 6 fehérjét tartalmaz, melyből kettő glükoprotein és a burok peplomerjeit képezi. Az emlősök és szárnyasok core-burkát alkotó proteinek egyaránt fajok közötti közös antigenitásúak s így fontos alapjai a subgenusok kialakításának. A vírus-RNS 7 millió molekulásúlyú és két részre disszociál, amelyek valószínűleg egy-egy komplett genomnak felelnek meg és azonos genetikai információkat tárolnak. Az oncovírusok nukleinsava a gazda species DNS-ével homológiát mutat.

Az alcsalád igen nagy és komplex víruscsoportot képvisel (VIII. táblázat). Sok tagja okoz neoplazmás megbetegedést, főleg leukémiát és szarkómát számos állatfajban. Sok állatfaj normál sejteiben megtalálhatók a megfelelő oncovírus faj génjeinek integrált másolatai. Ezek nem mindig kerülnek kifejeződésre, de fizikai vagy kémiai behatással, vagy pedig más oncovirussal történő felülfertőzéssel aktiválhatók. Gyakran fordulnak elő defektív vírusok, melyek helper vírussal való komplementáció útján szabadíthatók fel.

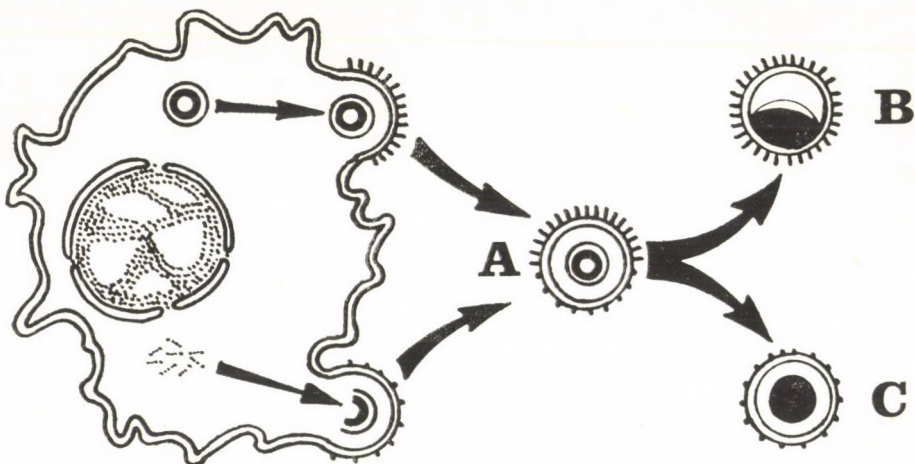
Az alcsaládnak két genusa van, melyek további subgenusokra oszlanak.

A **C-típusú oncovírus** (5. ábra) csoport tagjai által képviselt genus egyik alnemzetsége az *emlősök C-típusú oncovirusait* foglalja magába (VIII. táblázat). A subgenus tagjaiban a már említett interspecies antigén közös. Ezen kívül a vírusfajoknak azonos a természetes gazdájuk, ez a két kritérium határozza meg, mely vírus-speciesek tartoznak az alnemzetségbe. Az idesorolt *murin sarcoma és leukemia vírus* speciesnek három subspeciese van. Egyikük az *ecotrop<sup>1</sup> murin C-típusú vírusok* csoportja, melyek egymással kölcsönös vírusinterferenciát mutatnak. Tagjai közé 9 vírust sorolnak, köztük a Friend- és a Rauscher erythro-leukemia, a Graffi, a Gross és a Moloney leukemia és szarkóma vírusokat. A második subspecies a *xenotrop<sup>2</sup> murin C-típusú vírusoké*, a harmadik pedig az *amphitrop<sup>3</sup> murin C-típusúaké*. A subgenus második speciese a *macskák sarcoma*

<sup>1</sup> Az ecotrop vírusok csak a gazda species sejteiben képesek szaporodni.

<sup>2</sup> A xenotrop vírusok csak a gazda speciesétől eltérő fajú sejtekbe vihetők át, az eredeti gazda species sejtei nem fertőzhetők velük.

<sup>3</sup> Az amphitrop vírusok mind a gazdasejtrel homológ, mind pedig heterológ faj sejteiben képesek szaporodni.



5. ábra. A különböző oncovírus partikula-típusok kialakulása.

Az éretlen A-típusú partikulákból vagy excentrikus elhelyezkedésű core-ral rendelkező B-típusú, vagy centrális elhelyezkedésű core-ral rendelkező C-típusú partikulák alakulnak ki a vírusérés befejeződésével

Fig. 5. Development of the different types of oncovirus particles. The immature A-type particles may develop into B-type ones with an eccentric core, or C-type ones with a core located symmetrically by the end of virus maturation

és leukemia vírusait foglalja magába. A speciesnek szintén három alfaja van, melyek a vírus peplon tulajdonságai alapján mutatnak kölcsönös interferenciát, ezek a *felin leukemia vírusok* A, B és C alcsoportjai. A subgenus többi speciesét más emlősök (szarvasmarha, tengerimalac, patkány, sertés, különböző majmok stb.) C-típusú oncovírusai képezik.

A C-típusú oncovírus genus második subgenusa (VIII. táblázat) az *avian C-típusú oncovírusok* csoportja. Ezek közös jellemzője, hogy csak madarakban fordulnak elő természetes körülmények között, bár kísérletesen képes némelyikük emlősöket vagy emlős sejteket fertőzni. A subgenus két fajból áll, melyek közös antigént tartalmaznak a core-burokban. Az egyik a *csirke leukosis és sarcoma vírusok* speciere, mely számos subspeciesből áll, ezek besorolása a közös peplon tulajdonságok (gazdaspektrum, vírusinterferencia, antigenitás) alapján történt. Ezeket az abc nagybetűivel jelölik és az irodalomban A, B, C, stb. alcsoport néven találhatjuk meg őket. Összesen 7 ilyen alcsoport van, melyekbe a Rous sarcoma vírusok és a Rous-associated vírusok különböző típusai tartoznak legnagyobb részben. A subgenus második speciere az *avian reticuloendotheliosis vírus*, melynek különböző madárfajokban (csirke, kacs, pulyka) előforduló törzseit sorolják ide.

A harmadik subgenust a *hüllők C-típusú oncovírusai* alkotják (VIII. táblázat), a besorolás alapját az képezi, hogy ezek reptiliákban találhatóak. Ide egyelőre egy species tartozik, a *vipera C-típusú vírusa*.

Az Oncovirinae család második genusa a **B-típusú oncovírusok** csoportja (5. ábra). Ezek annyiban különböznek a C-típusúaktól, hogy a fertőzött sejtek plazmájában kettősburkú „A” partikulák találhatóak és az extracelluláris viri-

## VIII. táblázat

## Az ONCOVIRINAE alcsalád rendszertana

Table VIII. Classification of the subfamily Oncovirinae

Genus	Subgenus	Species	Subspecies
C típusú oncovírus csoport	Emlősök C típusú oncovírusainak csoportja	Murin sarcoma és leukemia vírus	Ecotrop murin C típusú vírusok Xenotrop murin C típusú vírusok Amphitrop murin C típusú vírusok
		Felin sarcoma és leukemia vírus	Felin leukemia vírus A alcsoport Felin leukemia vírus B alcsoport Felin leukemia vírus C alcsoport
	Pávián endogén C típusú oncovírus Bovin C típusú oncovírus Tengerimalac C típusú oncovírus Porcín C típusú oncovírus Patkány C típusú oncovírus Felin endogén C típusú oncovírusok Gyapjas és gibbon majmokból izolált sarcoma és leukemia vírusok		
B típusú oncovírus csoport	Avian C típusú oncovírus csoport	1. Csirke leukosis és sarcoma vírusok	A alcsoport B alcsoport C alcsoport D alcsoport E alcsoport F alcsoport G alcsoport
	Hüllők C típusú oncovírusainak csoportja	2. Avian reticuloendotheliosis vírus Vipera C típusú oncovírus	
		Egér emlőtumor vírus Tengerimalac emlőtumor vírus	

onban a core lokalizációja excentrikus. A genusba *emlőtumor vírusok* tartoznak, ilyen species az *egerek* és a *tengerimalacok* emlőtumor vírusai és esetleg más állatok hasonló kórokozói.\*

\* Morfológiai szempontból megkülönböztetnek még D-típusú oncovírusokat is, ezek annyiban különböznek a B-típusúaktól, hogy a burok felszínén nincsenek tüskék. Ilyen D-típusú partikulákat izoláltak a majmok emlőtumorából (Mason-Pfizer vírus), valamint egyes humán sejtenyészetekből (HeLa, stb.). Ezek rendszertani helye még tisztázatlan.

A retrovírusok második alcsaládja a *Spumavirinae*. Ezek morfológiai és kémiai szempontból hasonlóak a család többi tagjához, de nem indukálnak tumort és nem okoznak malignus sejtttranszformációt. A természetes vagy kísérletes gazdaállatban tünetmentes, perzisztens fertőzést, a sejtkultúrákban pedig syncytiómképzést hoznak létre (utóbbi az elnevezésük alapja). Az alcsalád genusait még nem határozták meg. A speciestek: human és simian „foamy” vírusok különböző szerotípusai, továbbá bovin, felin és hörsög syncytialis vírusok.

A család harmadik subfamíliája a *Lentivirinae*. Morfológiailag ezek sem térnek el a többi retrovírustól, de nem okoznak tumort. A vírus-core közvetlenül a peplon felől alakul ki a plazmamembránon át való bimbózás során és a partikuláknak nincs második belső virális membránjuk. Természetes fertőzést csak juhokban okoznak. Az alcsaládba tartozó speciest a panleukoencephalitist okozó *visna vírus*, továbbá az intersticiális pneumoniát okozó, szerológiai rokonságban levő vírusok, melyeket a különböző országokban *maedi*, *progresszív pneumonia* vagy *Zwoegerziekte* néven ismernek. E megbetegedések lefolyása alapján kórokozóikat az ún. „slow” (lassú) vírusok közé soroljuk [25, 29], innen származik az alcsalád neve is.

## RHABDOVIRIDAE

A családba tartozó virionok helikális szimmetriájúak, peplonjuk van, lövedék (hosszúak, egyik végén legömbölyített, másik végén ellapult, 1., 2. kép, vagy pálca alakúak [10]). Hosszúságuk 130—380, szélességük 60—95 nm. A virion külső rétegét lipoprotein membrán alkotja, melyet 5—10 nm hosszúságú nyúlványok borítanak. A hosszú tubuláris nukleokapszid spirálisan felcsavarodott, mintegy 50 nm átmérőjű. A virion úszósűrűsége CsCl-ban 1,20 g/cm<sup>3</sup>, 5 fő protein alkotórészt tartalmaz, melyek között RNS-függő RNS polimeráz is van.

A genomot egyetlen egyszálú, 3,5—4,6 millió molekulású, — RNS molekula képezi. A genom-RNS-t a nukleokapszidban található RNS polimeráz több, a strukturális proteineknek megfelelő méretű mRNS-re írja át. A nukleokapszid fertőző. A vírusok morfológiailag eltérő defektív-interferáló (T) partikulákat is produkálhatnak.

Az aránylag egységes fizikokémiai tulajdonságokkal ellentétben a családba tartozó fajok ökológiai és biológiai tulajdonságai nagyon eltérőek: némely genus fajai gerincesekben vagy magasabb rendű növényekben és ízeltlábúakban egyaránt képesek szaporodni, van azonban csak rovarokban szaporodó nemzetség is közöttük.

A *Vesiculovirus* genusba lövedék alakú virionok tartoznak, hosszuk 170, átmérőjük 70 nm. Gerincesekben és rovarokban egyaránt képesek szaporodni. A virionok a liba-vörösvértesteket agglutinálják. Számos faj között szerológiai rokonság van. A típus-speciest a *vesicularis stomatitis vírus* (Indiana szerotípus). A genus tagjai közé a típus-speciesszel zömmel szerológiai rokonságban levő, különböző földrajzi előfordulású vesicularis stomatitis vírusok, továbbá emberből, szünyögből, denevérből és opossumból izolált hasonló tulajdonságú speciestek tartoznak. A genus „lehetséges” tagjai között különböző halak, valamint denevérek vírusai mellett bovin kórokozót is találunk.

A *Lyssavirus* genus morfológiája hasonló az előbbi genuséhoz, de antigén-rokonság nem mutatható ki közöttük. Gerincesekben és insectákban egyaránt



szaporodnak az idetartozó vírusfajok. A virion peplonja a sejtplazma mátrixban alakul ki, de a plazmamembránon át való bimbózás is előfordul. A virionok agglutinálják a liba-vörösvértesteket. A genuson belül a fajok antigénrokonságot mutatnak. A genus típus-speciése a veszettség kórokozója a *rabies vírus*. További 5 vírusfajt sorolnak ide, ezeket emberből, gerincesekből, illetve szünyögből izolálták.

A *Sigmavirus* genus a legutolsó rendszertani összefoglalás [10] szerint még csak „lehetséges” genera a Rhabdoviridae családnak. Ún. monotípusos nemzetség, tehát eddig egyetlen faj ismeretes, ennek alakja hasonló a vesiculovírusokéhoz, csak kisebb azoknál. Az idetartozó *Drosophila vírus* az ízeltlábúakban congenitális transzmisszió útján terjed és a CO<sub>2</sub>-érzékenység tulajdonságot viszi át, nem pathogen.

A növényi rhabdovírusok genusának elnevezésére még nem történt javaslat. A partikulák inkább pálcika, mint lövedék alakúak, hosszabbak a többi rhabdovírusnál: 200—300 × 50—80 nm méretűek. A virion proteinjei hasonlóak a vesiculovírusokéhoz, RNS-függő RNS polimerázt is tartalmaznak. Rovarokban és növényekben egyaránt szaporodnak. Némely faj agglutinálja a liba-vörösvértesteket. A genus típus-speciése a *saláta nekrotikus sárgaság vírus* [16], másik idetartozó vírusfaj a burgonya sárga törpülés vírus. További 5 növényi vírusfajt mint „valószínű”, hatot pedig mint „lehetséges” fajt szintén ebbe a genusba csoportosítanak.

A rhabdovírusok ismertetése nem lenne teljes két igen súlyos emberi megbetegedést okozó vírus említése nélkül. Ezek taxonómiai helyét még nem határozták ugyan meg, de meglehet, hogy ebbe a családba fogják őket besorolni. Ezek: az *Ébola* és a *Marburg vírus*, utóbbit javasolták külön „Torovírus” csoportba osztályozni. Mindkét vírus Afrikában fordul elő és súlyos, gyakran halálos haemorrhagiás lázat okoz. Ezek is lövedék alakú virionok, de hosszuk igen tág határok között változhat, a partikulák hossza még a 4000 nm-t is meghaladja. Egyik végük rendszerint lekerekített, másik pedig egy nagy, membranos hólyagban végződik. Peplonnal rendelkeznek, melyen felszíni nyúlványok vannak, a core struktúra pedig, mely mintegy 45 nm átmérőjű, keresztcsíkolatot mutat, ami spirálisan felcsavarodott helikális nukleokapszidra utal. Hasonló struktúrák a fertőzött sejtek plazmájában szabadon, vagy zárványtestekben is előfordulnak. Megfelelő elektronmikroszkópos technikával vizsgálva, ezek a core struktúrák a prototípus rhabdovírusétól eltérőek. E vírusok érése az ilyen preformált core struktúráknak a plazmamembránon át történő bimbózásával fejeződik be. Indirekt bizonyítékok szerint a genom RNS. A két vírus érzékeny hővel és zsírolószerekkel szemben. A vírusokkal való munka nagy veszélyessége erősen hátráltatja tulajdonságaik pontosabb felderítését, s ennek következménye jelenleg taxonómiai helyzetük pontos meghatározásának hiánya.

## TOGAVIRIDAE

A családba tartozó vírusok egyszálú, lineáris, kb. 4 millió molekulasúlyú RNS-t tartalmazó, ikozahedrális nukleokapsziddal rendelkező virionok, melyeket kívülről lipoprotein peplon borít [35]. A peplon gazdasejt eredetű lipidet és vírusspecifikus polipeptideket tartalmaz, utóbbiak között egy vagy több glikopeptid is van. A virion infektív RNS-t tartalmaz. Átmérője 40—80 nm a különböző genusok szerint. Az alphavírusok kapszidját 32 kapszomer (240 protein

alegység) alkotja, a többi genushal a kapszomer-szám nem ismeretes. A peplon felszínén nyúlványok találhatóak. A virion 4—5, a rubeola vírus esetében több, 8000 és 59 000 közötti molekulasúlyú polipeptidet tartalmaz. Az antigének száma 2—5. A víruszaporodás a citoplazmában történik és a sejtmembránon át való bimbózással fejeződik be. A családnak négy genusa ismeretes.

Az **Alphavirus** genusha jellemző: 20—40 nm átmérőjű nukleokapszid 40—70 nm átmérőjű peplonban. Az utóbbi részben hemagglutininként funkcionál. A genus tagjai egymással szerológiai rokonságot mutatnak, de más togavírusokkal nem. A genusha tartozó fajok nagyszámú gerinces és gerinctelen (szúnyog) gazdával rendelkeznek, az ízeltlábúak vektorként szerepelnek. A létrehozott kórképek között különböző lázas állapotok, encephalitis és arthritis található. A típus-species a *Sindbis vírus*. A genusha további 19 faj tartozik, köztük pl. a Semliki Forest, Chikungunya, keleti-, nyugati- és venezuelai löencephalitis, O'Nyong-Nyong vírus.

A **Flavivirus** nemzetségbe tartozó vírusok 45 nm átmérőjűek, a peplon nyúlványain 2 nm átmérőjű gömbök helyezkednek el. A genus tagjai egymással mind szerológiai rokonságot mutatnak, más togavírusokkal nem. Némely törzshöz szúnyog, másoknak kullancs a gerinctelen gazdája, ezeknél transzovariális átvitel is előfordul, egyesek pedig csak a gerinces gazdában képesek szaporodni. Típus-species a *sárgaláz vírusa* (*Flavivirus febricis*). A genusha tartozó fajok három alcsoportot alkotnak a gerinctelen gazda (szúnyog vagy kullancs), illetve a vektor hiánya alapján. A szúnyog által hordozottak között van pl. a dengue vírus 1—4 típusa, a japán encephalitis, a Murray Valley encephalitis, a St. Louis és a West Nile vírus, a kullancs csoportban az orosz tavaszi—nyári encephalitis, a „louping ill” és az omszki haemorrhagiás láz vírusa.

A **Rubivirus** genus egyetlen eddigi speciose a *rubeola vírus*, mely a család többi tagjával nincs szerológiai rokonságban, nincs gerinctelen gazdája, egyedül az embert betegíti meg, s a fertőzés átvitele mind horizontálisan, mind pedig vertikálisan lehetséges. A virion felszínén 6 nm hosszú, kiszélesedett végű projekciók találhatóak. A virion hemagglutinál és neuraminidázzal rendelkezik.

A család negyedik nemzetsége a **Pestivirus** 40—60 nm átmérőjű, gömbalakú, valószínűleg kubikális szerkezetű vírusokat tartalmaz. A fajok különböző szerológiai csoportot képeznek és nem mutatnak más genus vírusaival antigénrokonságot. Szintén hiányzik a gerinctelen gazda, de a gerincesek között több faj (szarvasmarha, sertés, juh és kecske) szerepel. Vertikális és horizontális átvitel egyaránt gyakori. Típus-species a *Pestivirus diarrhoeae* (bovin mucosus betegség vírusa). A genusha még két fajt sorolnak jelenleg, a sertéspestist okozó cholera és a juhok magzati károsodását előidéző border disease vírust.

A Togaviridae családnak genusha még nem besorolt tagja az *equin arteritis* és a *laktát dehidrogenáz vírus*. „Lehetséges” tagok a *simian haemorrhagiás láz*, valamint a *CFA* (cell fusing agent) vírusok [35].

Az itt ismertetett genusok közül az első kettő régebben az ún. *arbovirus* (arthropode borne = ízeltlábúak hordozta) csoport egyik jelentős részét alkotta. Ugyanide tartozott a Bunyaviridae család összes tagja, valamint még egyes reo- és rhabdovírusok is. Az ilyen járványtani jellegű csoportosítás a rendszerben nem állja meg a helyét, ezért az újabb szakkönyvek már legfeljebb csak vissza utalásként említik.

\*

A vírusrendszertan e rövid ismertetése 1978-as adatokat tartalmaz. Mint azt több helyen hangsúlyoztuk, számos taxon helyzete még bizonytalan, provizórikus, és nem kevés azoknak a vírusoknak a száma sem, amelyek még egyáltalán nem kerültek be a rendszertanba. Nagyon valószínű, hogy már a legközelebbi jövőben is történnek változások, kiegészítések, átsorolások, s a virológia tudományának fejlődése új jelenségek, eddig ismeretlen vírusok megismerésére vezet, melyek a rendszertan módosítását vonhatják maguk után. Szükségesnek látszik, hogy mielőbb kidolgozzák a familiánál magasabb taxonok rendszerét is. A vírusrendszertannal foglalkozó kutatókra tehát még igen sok feladat vár. Ha azonban meggondoljuk, hogy a jelenlegi növény- vagy állatrendszertan kialakulása több évszázad munkájának eredménye, a vírusrendszertan pedig mindössze mintegy másfél évtizedes múltra tekinthet vissza, úgy az itt összefoglalt eddigi eredményekkel nem lehetünk elégedetlenek.

Az ábra- és képanyag elkészítésében nyújtott segítségükért köszönetünket fejezzük ki DR. BERENCSEI GYÖRGYNEK, DR. ÁDÁM ÉVÁNAK és BALÁZS ISTVÁNNAK.

#### IRODALOM

1. ALFÖLDY, Z. és NÁSZ, I. (1978) *Mikrobiológia*. Medicina, Budapest.
2. BACHRACH, H. L. (1978) Comparative strategies of animal virus replication. In: LAUFFER, M. A., BANG, F. B., MARAMOROSCH, K. and SMITH, K. M. (ed.): *Advances in Virus Research*, **22**, Academic Press, New York, 163—186.
3. BÉLÁDI, I. (1972) Adenoviruses. In: MAYER, M. and PLOTKIN, S. A. (ed.): *Strains of human viruses*. Karger, Basel, 1—19.
4. BÉLÁDI, I., KÉTYI, I., NÁSZ, I. és VÁCZI, L. (1978) *Orvosi mikrobiológia — immunitástan — parazitológia*. Medicina, Budapest.
5. BROWN, R. M. (1972) Algal viruses. In: SMITH, K. M., LAUFFER, M. A. and BANG, F. B. (ed.): *Advances in Virus Research*, **17**, Academic Press, New York, 243—277.
6. COOPER, P. D., AGOL, V. I., BACHRACH, H. L., BROWN, F., CHENDON, Y., GIBBS, A. J., GILLESPIE, J. H., LONBERG-HOLM, K., MANDEL, B., MELNICK, J. L., MOHANTY, S. B., POVEY, R. C., RUECKERT, R. R., SCHAFER, F. L. and TYRRELL, D. A. J. (1978) Picornaviridae: Second Report. *Interviol.*, **10**, 165—180.
7. DAVID, W. A. L. (1978) The granulosis virus of *Pieris Brassicae* (L.) and its relationship with its host. In: LAUFFER, M. A., BANG, F. B., MARAMOROSCH, K. and SMITH, K. M. (ed.): *Advances in Virus Research*, **22**, Academic Press, New York, 111—161.
8. DIAMOND, L. S. and MATTERN, C. F. T. (1976) Protozoal viruses. In: LAUFFER, M. A., FREDERIK, B. B., MARAMOROSCH, K. and SMITH, K. M. (ed.): *Advances in Virus Research*, **20**, Academic Press, New York, 87—112.
9. FEDERICI, B. A. and HUMBER, R. A. (1977) A possible baculovirus in the insect-parasitic fungus, *Strongwellsea magna*. *J. gen. Virol.*, **35**, 387—391.
10. FENNER, F. (1976) Classification and nomenclature of viruses. *Interviol.*, **7**, 1—115.
11. FLEWETT, T. H. and WOODE, G. N. (1978) The Rotaviruses. *Arch. Virol.*, **57**, 1—23.
12. GIBBS, A. J., HARRISON, B. D., WATSON, D. M. and WILDY, P. (1966) What's in a virus name. *Nature*, **209**, 450—454.
13. HIERHOLZER, J. C., ATUK, N. O. and GWALTNEY, J. M. Jr. (1975) New human adenovirus isolated from a renal transplant recipient: description and characterization of candidate adenovirus type 34. *J. clin. Microbiol.*, **1**, 366—376.
14. HOLLINGS, M. (1978) Mycoviruses: viruses that infect fungi. In: LAUFFER, M. A., BANG, F. B., MARAMOROSCH, K. and SMITH, K. M. (ed.): *Advances in Virus Research*, **22**, Academic Press, New York, 1—53.
15. HOLMES, F. O. (1948) *The filtrable viruses*. Supplement of Bergey's Manual of Determinative Bacteriology. Williams and Wilkins, Baltimore.
16. HORVÁTH, J. (1972) *Növényvírusok, vektorok, vírusátvitel*. Akadémiai Kiadó, Budapest.

17. HULL, R. (1976) The structure of tubular viruses. In: LAUFFER, M. A., FREDERIK, B. B., MARAMOROSCH, K. and SMITH, K. M. (ed.): *Advances in Virus Research*, **20**, Academic Press, New York, 1—32.
18. KINGSBURY, D. W., BRATT, M. A., CHOPPIN, P. W., HANSON, R. P., HOSAKA, Y., ter MEULEN, V., NORRBY, E., PLOWRIGHT, W., ROTT, R. and WUNNER, W. H. (1978) Paramyxoviridae. *Intervirology*, **10**, 137—152.
19. LEMKE, P. A. (1976) Viruses of eucaryotic microorganisms. In: STARR, M. P., INGRAHAM, J. L. and RAFFEL, A. (ed.): *Ann. Rev. Microbiol.*, **30**, 105—146.
20. LEMKE, P. A. and NASH, C. H. (1974) Fungal viruses. *Bact. Rev.*, **38**, 29—56.
21. LWOFF, A., HORNE, T. W. and TOURNIER, P. (1962) Virologie — un système des virus. *C. R. Acad. Sci. Paris*, **254**, 4225—4227.
22. MANILOFF, J., DAS, J. and CHRISTENSEN, J. R. (1977) Viruses of mycoplasmas and spiroplasmas. In: LAUFFER, M. A., BANG, F. B., MARAMOROSCH, K. and SMITH, K. M. (ed.): *Advances in Virus Research*, **21**, Academic Press, New York, 343—380.
23. MATTERN, C. F. T., KEISTER, D. B., DANIEL, W. A., DIAMOND, L. S. and deLEVA KONTONIS, A. (1977) Viruses of *Entamoeba histolytica* VII. Novel beaded virus. *J. Virol.*, **23**, 686—691.
24. MELNICK, J. L. (1975) Taxonomy of viruses, 1975. *Progr. med. Virol.*, **20**, 208—211.
25. MEULEN, V. ter and HALL, W. W. (1978) Slow virus infections of the nervous system: virological, immunological and pathogenetic considerations. *J. gen. Virol.*, **41**, 1—25.
26. NÁSZ, I., BÉLÁDI, I. és LENGYEL, A. (1967) *Az adenovírusok és kórokozó szerepük*. Akadémiai Kiadó, Budapest.
27. NÁSZ, I. és LENGYEL, A. (1975) A vírusok biológiája. In: CSABA, Gy. (ed.): *A biológia aktuális problémái*, **5**, Medicina, Budapest, 9—67.
28. NÁSZ, I. és LENGYEL, A. (1977) A gerincesek vírusainak rendszertana. *Orv. Hetil.*, **118**, 627—635.
29. NÁSZ, I. és ÁDÁM, É. (1978) Lassú (slow) vírusok. In: CSABA, Gy. (ed.): *A biológia aktuális problémái*, **13**, Medicina, Budapest, 63—90.
30. NÁSZ, I. és LENGYEL, A. (1978) A vírus fogalma és a vírusok természete. In: LAPIS, K. (ed.): *Az orvosi virológia aktuális kérdései*. Medicina, Budapest, 19—34.
31. OBJESKI, J. F. and MURPHY, F. A. (1977) Bunyaviridae: recent biochemical developments. *J. gen. Virol.*, **37**, 1—14.
32. OSTERHAUS, A. D. M. E., ELLENS, D. J. and HORZINEK, M. C. (1977) Identification and characterization of a papillomavirus from birds (Fringillidae). *Intervirology*, **8**, 351—359.
33. PADAN, E. and SHILO, M. (1973) Cyanophages — viruses attacking blue-green algae. *Bact. Rev.*, **37**, 343—370.
34. PETERS, J. E. and DICAPUA, R. A. (1978) Immunochemical characterization of *Lymantria dispar* NPV hemagglutinin: protein-carbohydrate interaction. *Intervirology*, **9**, 231—242.
35. PORTERFIELD, J. S., CASALS, J., CHUMAKOV, M. P., GAIDAMOVICH, S. Ya., HANNOUN, C., HOLMES, I. H., HORZINEK, M. C., MUSSGAY, M., OKER-BLOM, N., RUSSEL, P. K. and TRENT, D. W. (1978) Togaviridae. *Intervirology*, **9**, 129—148.
36. RAZIN, S. (1978) The mycoplasmas. *Microbiol. Rev.*, **42**, 414—470.
37. ROIZMAN, B., BARTHA, A., BIGGS, P. M., CARMICHAEL, L. E., GRANOFF, A., HAMPAR, B., KAPLAN, A. S., MELENDEZ, L. V., MUNK, K., NAHMAS, A., PLUMMER, G., RAJCANI, J., RAPP, F., TERNI, M., de THE, G., WATSON, D. H. and WILDY, P. (1973) Provisional labels for herpesviruses. *J. gen. Virol.*, **20**, 417—419.
38. SIEGL, G. and FRÖSNER, G. G. (1978) Characterization and classification of virus particles associated with hepatitis A. II. Type and configuration of nucleic acid. *J. Virol.*, **26**, 48—53.
39. STALDER, H., HIERHOLZER, J. C. and OXMAN, M. N. (1977) New human adenovirus (candidate adenovirus type 35) causing fatal disseminated infection in a renal transplant recipient. *J. clin. Microbiol.*, **6**, 257—265.
40. TYRRELL, D. A. J., ALEXANDER, D. J., ALMEIDA, J. D., CUNNINGHAM, C. H., EASTERDAY, B. C., GARWES, D. J., HIERHOLZER, J. C., KAPIKIAN, A., MACNAUGHTON, M. R. and McINTOSH, K. (1978) Coronaviridae: second report. *Intervirology*, **10**, 321—328.
41. VEZZA, A. C., CLEWLEY, J. P., GARD, G. P., ABRAHAM, N. Z., COMPANS, R. W. and BISHOP, D. H. L. (1978) Virion—RNA species of the arenaviruses Pichinde, Tacaribe, and Tamiami. *J. Virol.*, **26**, 485—497.
42. WILDY, P. (1971) Classification and nomenclature of viruses. *Monographs in Virology*, **5**, Karger, Basel.
43. WOOD, H. A. (1973) Viruses with double-stranded RNA genomes. *J. gen. Virol.*, **20**, 61—85.

## VIRUS TAXONOMY '78

*I. Nász and Anna Lengyel*

Institute of Microbiology, Semmelweis University Medical School, Budapest, Hungary

The main aspects of the taxonomic classification of viruses are summarized, and the characteristic properties of the final or provisional taxa of animal, plant and bacterial viruses are reviewed with regard to the resolutions issued by the International Committee for the Taxonomy of Viruses in den Haag in 1978.



## AZ EUKARIÓTA SEJTMEMBRÁN-KÉPZŐDMÉNYEK NÉHÁNY SAJÁTOSSÁGA

KAPA ESZTER

Semmelweis Orvostudományi Egyetem Biológiai Intézete, Budapest

Béérkezett: 1979. március 23-án

*Kulcsszavak:* membrán működés, vakuolumok, mikrotubulusok

### Adatok az eukarióta sejt és funkciója megismerésének történetéhez

A sejt elnevezést (görögül kytos=sejt, latinul cella=üreg) először ROBERT HOOKE használta 1665-ben „*A parafa szerkezete nagyító lencsékkel vizsgálva*” c. munkájában. Vizsgálataiban — amelyeket többek között GREW és MALPIGHI különböző növényeken megismételtek — még csak cellulóz fallal körülvett üregeket (vesiculák vagy ulticulusok) figyelt meg, LEEWENHOEK 1674-ben fedezte fel a szabad sejteket. Ezen túlmenően bizonyos organizációt is megfigyelt a sejtekben, így egyes vörösvérsejtekben a sejtmagot. Több, mint egy évszázadon keresztül ez volt minden, amit a sejtről tudtak. A XIX. század közepén a sejtelmélet kialakulása után, amely a XIX. század elején megindult kutatások eredménye volt, megindultak a sejtbiológiai kutatások is (MIRBEL 1802, OKEN 1805, LAMARCK 1809, DUTROCHET 1824, TURPIN 1826, SCHLEIDEN 1838, SCHWANN 1839). Általános biológiai szempontból nagy jelentőséggel bírtak a következő vizsgálatok: WAGNER 1832-ben felfedezte a nukleoluszt, ezt megelőzően BROWN 1831-ben megállapította a sejtmagról, hogy az minden sejt alapvető és állandó komponense. Megkezdődött a sejttartalom, a protoplazma vizsgálata, ezen a területen tevékenykedtek DUJARDIN, SCHULTZE, PURKINJE, VON MOHL. Erre az időre átalakult a kezdetleges sejtfogalom és most már sejten, a sejtmembránnal határolt és maggal rendelkező protoplazma tömeget értették. Miután tisztázódtak az alapvető fogalmak és elméletek, rendkívül felgyorsult a citológiai ismeretek gyarapodása is. REMAK által ismertté vált az amitózis. FLEMMING az állatokban, STRASSBOURGER a növényekben fedezte fel az indirekt sejtosztódást. A kromoszómák felfedezése WALDEYER nevéhez fűződik (1890). VAN BENEDEN, BOVERI a citoplazmában felismerték a sejtközponot, a mitokondriumokat ALTMANN és BENDA mutatták ki elsőnek, a Golgi hálózatot pedig GOLGI.

A figyelem egyre jobban a sejtekben lezajló biológiai jelenségek felé fordult. O. HERTWIG 1892-ben kiadta a „*Die Zelle und das Gewebe*” c. monográfiáját. Ebben a művében megkísérelte a biológiai jelenségek általános szintézisét nyújtani a sejt jellegzetességeinek, szerkezetének és működésének alapján. 1899-től kezdve egyre inkább az élő sejt tanulmányozása került az érdeklődés középpontjába. FISCHER és HARDY ebben az időben a sejten a különböző mozgástípusokat vizsgálták. Felfedezték a citoplazma áramlásokat, az amöboid mozgást, a csillós- és ostoros mozgást, tanulmányozták az izomkontrakciót is.

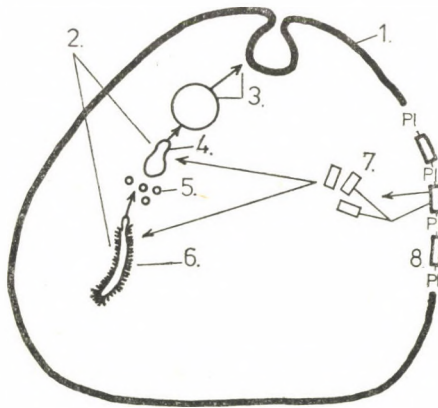
OVERTON a XX. század első éveiben fogalmazza meg elméletét, mely szerint a sejtmembrán lipoid film. Előtérbe kerül a sejtkomponensek funkcionális vizsgálata. MICHAELIS membrán modelleket állít elő az anyagok áthatolásának tanulmányozására. ERLICH 1881-ben leírja a vitalis festési módszert. MIESCHER (1869) és KESSEL (1791) régebbi vizsgálataik eredményeként előállították a nukleinsavakat, ehhez madarak hemolizált vörösvérsejtjeit, spermiumot, gennysejteket analizáltak. Mikor ALTMANN leírta a mitokondriumokat, már megsejtette köztük és a sejtoxidáció közötti összefüggést. WIELAND (1903) és WARTBURG (1908) nevéhez fűződik a sejt-szinten zajló oxidációs folyamatok fő típusainak felfedezése, az alapvető mechanizmust KEILIN jóval később, 1934-ben írta le. Az enzimek szerepével kapcsolatban 1912-ben BATELLI és STERN kimutatták, hogy a légző fermentek bizonyos citoplazmatikus részecskékben foglalnak helyet. 1934-re BENSLEY és HOERR homogenizálás és differenciál-centrifugálás segítségével nagymennyiségű mitokondriumot tudtak előállítani, lehetővé vált ezen sejtalkotók kémiai és fiziko-kémiai analízise. Bizonyossá vált más kiegészítő vizsgálatok alapján, hogy a sejtoxidáció centrumát a mitokondriumok alkotják.

A sejtstruktúra szerveződésére vonatkozó újabb ismereteink a biokémiai és sejtélettani kutatásokra is nagy hatást gyakoroltak, világosan kitűnik a struktúra és funkció szoros kapcsolata. Ma már nem vélekedhetünk úgy a sejtről, mint enzimeket, ribonukleinsavakat (RNS), dezoxiribonukleinsavat (DNS) és különböző oldatokat tartalmazó zsákról. A sejt életfontosságú működéséért számos membránnal határolt rekesz — kompartment — felelős. Ezek magukba foglalják, illetve elválasztják a különböző enzimrendszereket, diffúziós barriert képeznek, résztvesznek a membrán-potenciál szabályozásában, fenntartják az ion-grádienseket és biztosítják a sejt különböző részeinek jellemző pH-értékeit is. Így alakul ki a sejtek belső összetettsége. A sejt belső membrán vázán belül az enzimek a térben szerveződve multienzimrendszereket alkotnak. Ez utóbbi biztosítja többek között a legáltalánosabb sejt-működést a szekréciót is, hiszen a szekréció lényege a kémiai transzformáció; a sejtbe nyersanyagok — a jövőző szekréció alkotórészei — érkeznek és a sejtől, mint „kész termékek” távoznak el. A két esemény között mennek végbe azok az intracelluláris folyamatok, amelyek során a termékek előállításuk történik. Az eukarióta sejtek szerkezetéről, működéséről összegyűlt igen nagymennyiségű anyag értékelése még újabb és újabb ismeretekhez vezet el. Az eukarióta sejtek organellumainak eredetével kapcsolatban igen változatosak az elképzelések. Pl. a mitokondriumok és kloroplasztiszok eredetét tekintve két elmélet terjedt el napjainkban. Az egyik elképzelés szerint a fejlődő ún. protoeukariótákban a DNS-kompartimentalizációja révén jönnek létre a mitokondriumok és a kloroplasztiszok. A másik hipotézis szerint az említett sejtorganellumok szabadon élő képletekből keletkeznek és szimbiózist alakítanak ki a gazdasejttel. Ezt az elméletet részletesen 1970-ben LYNN MARGULIS foglalta össze. Elképzelése szerint bizonyos prokarióta sejtek — és itt előnyben részesíti az aktív membránmozgást végrehajtó amöboid típusú sejteket — képesek voltak arra, hogy membrán-tevékenység révén — fagocitózis — felvegyenek más hasonló sejteket. A felvett sejtek, bár fagocitózissal kerültek a gazdasejtbe, ott nem bomlottak le, hanem még adott ideig, autonómiájukat fokozatosan elvesztve, működtek. Ez az elképzelés ma endoszimbionta elmélet néven vált ismertté.



## A citoplazma membránok néhány funkcionális sajátossága

A membrán legvilágosabban definiálható változásai a különböző típusú vakuolumok és vezikulumok kialakítása. A plazmamembrán, a Golgi-komplex, az endoplazmás retikulum és feltehetően a maghártya is szerepet játszanak egyes vakuolumok és vezikulumok képzésében. A vezikulumok közül a lizoszómákra hidrolitikus enzim tartalmuk jellemző, ezek közül legismertebb a savanyúfoszfatáz. A szekunder lizozóma kapcsolatban állhat az endocitózis során képződő vakuolumokkal, mely a plazmamembrán származéka. Ezt az állítást kísérletes adatok is bizonyítják, mely szerint ezek a vezikulumok olyan citokémiai sajátosságokkal is rendelkeznek, mint az external coat [112]. Ezek a képletek képesek intracellulárisan anyagokat lebontani, emészteni, az ehhez szükséges enzimeket a Golgi-komplexből származó primer lizozómáktól nyerik. A Golgiból származó vezikulumok, illetve a membránjuk és a plazmamembrán összehasonlítható dimenziók (1. ábra). NOVIKOFF és mtsai [93, 94, 95] leírtak egy általuk GERL-nek nevezett rendszert, amelybe beletartoznak a Golgi-komplex, az endoplazmás retikulum és a lizoszómák; a belőlük származó vakuolumok mind savanyú hidroláz aktivitást mutatnak. A NOVIKOFF-féle GERL-rendszerben savanyúfoszfatáz aktivitást a ciszterna típusú képletek mutatnak, ezek a Golgi-komplexxel állnak genetikai kapcsolatban, de feltételeznek ilyen irányú kapcsolatokat a simafelszínű endoplazmás retikulummal is. A lizoszómák lehetnek a sejtnak olyan „emésztő szervei”, amelyek mindent kiküszöbölnék a sejtéből, még olyan organellumokat is, mint a mitokondriumok. Ennek a folyamatnak a végeredményeként nem minden marad meg a sejtben. Felkerülhetnek a „végtermékek” a sejtben belüli transzport eredményeként a sejtmembránhoz, majd membránfúzió révén kerülhetnek a sejtéből.



1. ábra. Membrán kapcsolatok a Golgi vezikulumok és a pinocitotikus vakuolumok kialakulása, működése során.  
 1. Revers pinocitózis:  $\text{Ca}^{++}$  dependens, 2. Membrán képződés:  $\text{Ca}^{++}$  független, 3. Zimogén szemcse, 4. Prozimogén szemcse, 5. Golgi vezikulum, 6. Durvafelszínű endoplazmás retikulum, 7. Membrán alegységek, 8. Membrán alegység

Fig. 1. Membrane involvement in the formation and function of Golgi vesicles and pinocytotic vacuoles. 1. Reverse pinocytosis —  $\text{Ca}^{++}$ -dependent; 2. Membrane formation —  $\text{Ca}^{++}$ -independent; 3. Zymogenic granule; 4. Pre-zymogenic granule; 5. Golgi vesicle; 6. Rough-surfaced endoplasmic reticulum; 7. Membrane subunits; 8. Membrane subunit

A multivezikuláris testekről megjegyezzük, hogy azok különböző, a Golgi-komplexből is származó vezikulumokat tartalmaznak, enzimaktivitásukat illetően lehetnek a GERL származékai. HOLTZMAN és DOMNITZ [55], valamint FRIEND [40] kimutatták az exogén peroxidáz felvételét a multivezikuláris testekbe. A peroxidáz inkorporáció, amely az endocitózis mutatója, jelzi, hogy a multivezikuláris test membránja a sejtmembrán származéka. Ezek a képletek lehetnek a lizoszómák specializált formái és ilyen minőségben részesei a membrán turnoverknek. A lizoszomális aktivitás, amely a sejtekre általában jellemző, különösen jelentős pl. a degenerálódó sejtekben. Az endocitózis során pl. nyomon követhetők a membrán változásai. Így a moszkító oocitájában a kortikális bemélyedések, valamint a tüskés vezikulumok kialakulása nyomon követhető (2. ábra).

Halakban vizsgálva a sziket körülvevő membrán átalakulását, úgy vélik, hogy az részben a plazmamembrán származéka, részben pedig a Golgi-komplexből ered. Mindkét helyről származó membrán részlet fő feladata a nagyobb szik-partikulumok képzése, illetve kompartmentalizációja. A különböző eredetű, de sziket tartalmazó membránrészletek fúziója az említett membránok aktivitását bizonyítja.

Egyes organelumok, mint pl. a lizoszóma rendszer és a mikroboddy speciális, jellegzetes enzimeikkel sajátos sejtfunkcióhoz kapcsolódnak. A sejtre a fejlődés adott szakaszában sajátos kémiai és funkcionális állapotú vezikulumrendszer jellemző. Ami a vakuolumok és vezikulumok membránját illeti, ezek képesek átalakulni és a citoplazmában képesek teljesen „új” képleteket kialakítani. A lizoszomális rendszer olyan specializálódott alkotó része, mint a multivezikuláris test, funkcionális szabályozója lehet ennek az egész,



2. ábra. A tüskés vezikulum kialakulása a plazmamembránból. A plazmamembrán invaginációja. A citoplazmába lefűződött membránt tüskék borítják (2), kialakult a tüskés vezikulum. Ezek a vezikulumok elvesztik tüskéiket és hasonló méretű denz vezikulumokat képeznek (4), ezek azután fuzionálnak a denz testekkel (5). A nagyobb cseppekhez lapos zsákocskák is kapcsolódhatnak (7). A nagyobbak összenőnek (6) és képezik az oocita szikállományát tartalmazó vakuolumokat (8)

Fig. 2. Formation of spiky vesicles from the cytoplasmic membrane. Note invagination of the cytoplasmic membrane. The invaginated membrane portion is surrounded by spikes (2). Fully established spiky vesicle. The spikes are later shed and form themselves dense vesicles of similar size (4), which finally fuse with the dense bodies (5). Larger dense bodies may associate with a flat saccule (7), and finally fuse (6) to form the vacuoles comprising the oocytic yolk substance (8)

a plazmamembránból származó rendszernek, a képződéstől az átalakuláson keresztül egészen a megszűnésig.

A membrán molekuláris anyagforgalma (turnover) általánosan ismert. A membrán átalakulás alapja: a felismerési képesség, amely nélkülözhetetlen a membránfuzióhoz, és az inkorporált részecskék módosulása, amely az új funkció ellátásához szolgáltat alapot. A módosulás, amely a molekuláris komponensek anyagforgalmához szükséges, kiváltja helyben a speciális komponensek szintézisét, ami együtt jár a sejtekben végbemenő változással. Ezekben a folyamatokban jelentős helyet foglal el a Golgi-komplex és a lizoszóma rendszer, elsősorban a membránrendszer átrendezésével kapcsolatban. Mind lokális aktivitásukkal, mind pedig reakciófelszínként a membránok „kulcsai” az élő struktúrának. Ezért a membránokat nem lehet különválasztani a sejt-speciálizációjától, funkciójától, hisz mindennek a membránok képezik anyagi alapját.

### A citoplazmában előforduló vakuolumok

Néhány kivételtől eltekintve a citológusok nem sok figyelmet fordítottak az állati sejtekben található vakuolumokra. Már vitális festéssel szelektíven el tudtak különíteni elzárt területeket a citoplazmában [89]. Ezekről a képletekről úgy vélték, hogy „szekrétum szemcsék”, néha nagyok vagy pedig kicsik, mert bennük a váladék koncentráltott [4, 89], de tartották olyan képletnek is, amely a Golgi származéka [103]. PARAT és PAINLEVÉ [104] kimutatták, hogy ezek a neutrál-vörössel festődő képletek mindig a Golgi zónában helyezkednek el, és számuk összefügg a sejt anyagcsere-aktivitásával. Összehasonlítva a vitális festéssel, valamint az ozmium- és ezüstimpregnációval kapott eredményeket, a szerzők arra a véleményre jutottak, hogy a Golgi-komplex és a vakuolumok homológ képletek olyan értelemben, hogy az utóbbiak a Golgiból válnak ki. Ezek tartalmazhatják a legkülönbébb anyagokat, ideértve a lipideket is. A vakuolumok aggregációja, kiválása a sejtől csoportosulás révén valósul meg. Az újabb elektronmikroszkópos vizsgálatok a kérdést teljesen más megvilágításba helyezték. Ami a korábbi koncepcióból megmaradt az az, hogy a Golgi-komplex neutrál-vörössel festődő részei a diktioszómák származékai. A legújabb kutatások tükrében ezek az eredmények új értelmezést kaptak, mivel mind hisztokémiailag, mind elektronmikroszkóposan bizonyítást nyert, hogy az állati sejtek hidrolázban gazdag hidrofíl zárványokat tartalmaznak.

#### *A Golgi vakuolumok*

A diktioszómákban végzett morfológiai és citokémiai vizsgálatok alapján arra az eredményre jutottak, hogy a Golgi-komplexnek ezek az elemei jól kifejezett polaritással rendelkeznek. A Golgi szakkuluszok proximálisan folyamatosak, míg disztálisan apró vezikulumokra tagolódnak [12, 95]. Ezt a polaritást a citoenzimológiai vizsgálatok is alátámasztják. Számos kísérleti adatunk van arra, hogy a szakkuluszok, a vezikulumok savanyúfoszfátáz aktivitással rendelkeznek [43, 94]. A Golgi vakuolumok hidrolitikus enzimek mellett savanyúfoszfátázt is tartalmaznak.

A DEDUVE által 1959-ben leírt „Golgi-szerű” vakuolumokat FRIEND és FARQUAR [39] 1967-ben már lizoszómaként említi.

## A lizoszómák

A patkány máj homogenizátumából differenciál-centrifugálással kivont frakcióban DE DUVE [31] a mitokondriumok mellett különböző egyéb komponenseket is talált. Ezek a részecskék 40—70 Å átmérőjűek voltak, plazmamembránnal határoltak, többé vagy kevésbé elektronenz anyagokat tartalmaztak és különösen gazdagok voltak savanyú hidrolázokban. Ezt az enzimet elsősorban az endoplazmás retikulum szintetizálta. A hidrolitikus enzimeket izolálta a lizoszómamembrán és ilyen módon, mint primer lizoszómák nem funkcionáltak [12, 33, 106]. A vakuolumok a továbbiakban vagy fuzionálhattak a fagoszómákkal és ezen a módon szállíthatták az enzimeket, hogy azzal megemésszék a bekebelezett részecskéket, vagy pedig egy közös plazmamembrán burokba záródva a részecske lebontását biztosították. Az első esetben emésztő (digeratív) vakuolumokról van szó, a második esetben pedig autofág vakuolumokról (citolizoszómáról) beszélünk. Az utóbbi képes enzimikus úton teljesen lebontani a mitokondriumokat, a diktioszómákat, az endoplazmás retikulumot. Tehát az autofág vakuolumok pusztító, lebontó rendszert képeznek és működésükkel kompenzálják a protoplazmában permanensen végbemenő új rendszerek kialakulását. Az egész folyamat turnover-t biztosít, vagyis az élő anyag állandó megújulásának soha be nem fejeződő körfolyamatát. Az emésztő és autofág vakuolumok a szekunder lizoszómához tartoznak [33]. Amikor már minden, ami lehetséges hidrolizálódott ebben a két vakuolum típusban, és csak a sejt által nem hasznosítható anyag maradt meg, akkor az, az úgy nevezett reziduális testekkel eltávozik a sejtből.

A lizoszómák és tulajdonságaiknak felismerése új koncepciókat vetett fel a korábban egyszerűen vakuolumnak leírt képletek eredetével és fiziológiai szerepével kapcsolatban. Már messze nem úgy tekintünk rá, mint az anyagcsere során keletkezett termékek tárolójára, legyen ez hasznos vagy káros anyag. A lizoszóma komplex olyan rendszere a sejtnek, amely elsőrendű fontosságú a biokémiai folyamatokban és amely kontrollálja az élő sejt folyamatosan végbemenő, a struktúrát megújító anyagcserefolyamatait. Így pl. a patkány hipofízis első lebenyében az LH hormont termelő sejtekben a lizoszómák és a Golgi vezikulumok perforálják és megszüntetik a szekrénum-szemcséket, valamint az azokat szintetizáló struktúrákat, így az endoplazmás retikulumot és a riboszómákat, amikor az állat posztlaktáló periódusba kerül. Ebben és hasonló folyamatokban jelentős szerepet játszanak a tüskés vezikulumok is, amelyek tárgyalására később még visszatérünk.

Valóban ezek a vakuolumok tartalmazhatják az összes enzimet, amely a sejt teljes lebontásához szükséges. Az enzimek „agresszivitását” gátolja az azokat beburkoló membrán. Ennek az 5 nm vastagságú membránnak bármilyen változása a sejtre nézve végzetes lehet.

## A peroxiszómák

Ezeket a citoplazma komponenseket szintén vékony plazmamembrán határolja. Először májsejtekben találták meg és microbody-nak nevezték; elsősorban a regenerációs folyamatok során figyelhetők meg nagyszámban [125]. Rendszerint sűrű, néha kristályos masszát tartalmaznak. Peroxiszómákat találtak a vese hámsejtekben, de ciliátákban is kimutatták (Tetrahymena). Kétségtelen tény, hogy enzimaktivitásuk alapján különböznek a li-

zoszómáktól. A különböző oxidázokon kívül a peroxiszómák katalázt is tartalmaznak, azonban a lizoszómákra jellemző hidrolázok nem fordulnak elő bennük [9, 32, 71].

#### *A pinocitotikus vakuolumok*

LEWIS már a harmincas években mikrokinematográfias módszerrel kimutatta, hogy a sejtthártya segítségével az extracelluláris térből folyadék-cseppek juthatnak a citoplazmába. A folyamatot pinocitózisnak nevezte. A kis, idegen folyadékcseppeket plazmamembrán-szerű membrán határolja, bejuttatja a citoplazma belső régióiba a perinukleáris tér felé, közben térfogata csökken és az sem lehetetlen, hogy más vakuolumokkal egybeolvadjon. A fagoszómáktól abban különböznek, hogy nincsenek benne nagyobb részecskék. Kialakulásuk úgy megy végbe, hogy felületükön abszorbeálnak folyékony vagy nagyon magas fokon diszpergált anyagokat úgy, hogy ezek a pinocitózis objektumai lehetnek. Csak kivételes esetben, nagyon ritkán figyelték meg a pinocitotikus vakuolumok kialakulását. Ismert pl., hogy a bélbolyhok hámsajtjei az emulgeált lipidcseppeket pinocitózis révén veszik fel [102]. Sok esetben a hasznos anyagokat a pinocitotikus vakuolumok abszorbeálják, lebontják és a maradék, amelyet a sejt már nem használ fel anyagcserefolyamataiban, exkréció révén távozik el. Ez utóbbiban a Golgi anyagnak van jelentős szerepe.

#### *A pulzáló vakuolumok*

A lüktető vakuolumok komplex és nagyon sajátos alkotó elemei a citoplazmának, kétségtelen, hogy természetük egészen más, mint a többi vakuolumé.

Megtalálhatók a legtöbb egysejtűben, különösen a flagellátákban (pl. *Euglena* sp.), ciliátákban stb. A ciliátákban általában a csillók bázisánál a sejtszáj környékén helyezkednek el. Ezek a vakuolumok képesek megduzzadni, amikor környezetükből folyadékot vesznek fel és képesek összehúzódní, amikor leadják tartalmukat. Elektronmikroszkópos vizsgálatokkal pontosabban meghatározhatók ezek a komplex képződmények, amelyek különbözőek a különböző állatcsoportokban, a rendszer azonban úgy működik, mintha a „sejt veséje” lenne. A vakuolum körül van véve csatornácskák rendszerével, amelyeket vékony plazmamembrán határol, időnként ezek anasztómizálnak, illetve a szélesebb vezikulumokkal lépnek kapcsolatba. Ez utóbbiak az exkretált folyadékot befogó központi vakuolum körül lokalizálódnak, feladatuk a folyadék szállítása [19]. A pulzáló vakuolumok eredete nem eléggé vizsgált kérdés a különböző rendszertani csoportokban. Úgy tűnik, hogy a „citonefrosz” megkettőződik, amikor az egysejtű osztódik, de ez a megkettőződés nem eléggé tisztázott folyamat. A *Vacuolaria virescens*ben a pulzáló vakuolum a plazmában a Golgi ciszternák fúziója révén alakul ki, és eltűnik minden szisztolés-kor, tehát nem állandó struktúra.

#### *Az állati sejtek vakuolumainak eredete, kapcsolatuk a Golgi-komplexszel*

A legtöbb szerző elsődleges szerepet tulajdonít a Golgi-komplexnek az állati sejtekben előforduló különböző vakuolumok kialakításában, tartalmaznak ezek szekré tumot, vagy hidrolitikus enzimet. Autoradiográfias módszer-

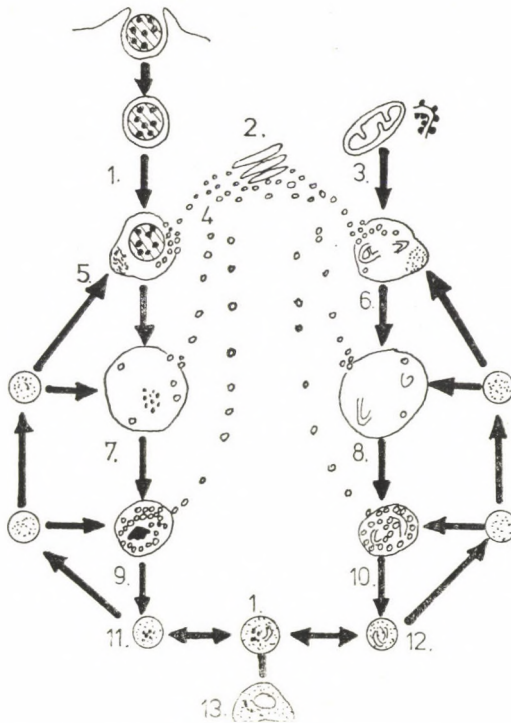
rel CARO és PALLADE [20] kimutatták, hogy a hasnyálmirigy-sejtek endoplazmás retikulumában szintetizált zimogén szemcsék a Golgi-komplexben halmozódnak fel és koncentrálnak. Patkány máj- és lép-sejtekben, neuronokban a Golgi disztális ciszternáiban és a diktioszómbákban savanyúfoszfátot mutattak ki [74]. Lepidopterában protein zárványt találtak a Golgi-komplexből származó vakuolumokban. Ezek a kettős membránnal határolt képletek, nem riboszóma jellegű tiszta protein tartalmú vakuolumok. GORDON, MILLER és BENSCH [47] *in vitro* körülmények között vizsgálták a fagocitáló vakuolumok fejlődését. Az emésztendő anyagot (protein+DNS) kolloidális arannyal jelölték. Megfigyelték a „fagoszóma” vándorlását a Golgi-komplex felé, ahol a lízis elkezdődött. Az intenzív fagocitózis alatt a Golgi nagyon aktívvá vált, ez az aktivitás a szakkuluszokat körülvevő vezikulumok számának jelentős megnövekedésében nyilvánult meg. Néhány vezikulum körülveszi a fagoszómákat és egyesek a fagoszómákkal fuzionálnak. Amikor a Golgi vezikulumok megjelennek a fagoszómákban az jelenti a lízis kezdetét. Az abszorbeált vezikulumokkal tartalmuk koncentrálnak, átalakulnak denz testekké (dense body). A vakuolumok savanyúfoszfátot tartalmaznak, eszteráz aktivitásuk a lízis kezdetétől észlelhető. GORDON, MILLER és BENSCH kimutatták, hogy a denz testek képesek új fagoszómákkal fuzionálni, amelybe így bejuttatják enzim állományukat (3. ábra). A fagoszóma membránja a plazmamembrán része, ez pedig, amely Golgi eredetű, vagy a denz testekből származó képletekkel kapcsolódik. Végül pedig a szekréció a reziduális testekkel valósul meg. Bár GORDON, MILLER és BENSCH munkája a fagoszómákra koncentrálnak, meg kell jegyezni, hogy a pinocitotikus vakuolumokat illetően is hasonló a helyzet.

#### *A vakuolumok kapcsolata az endoplazmás retikulummal*

A lizoszóma legjellegzetesebb enzimeit a hidrolitikus enzimeket pl. a savanyúfoszfátot, a durvafelszínű endoplazmás retikulum szintetizálja, bár ő maga ritkán mutat savanyúfoszfátot aktivitást [43, 94].

PALLADE és munkatársai [99, 100, 101] autoradiográfiai módszerrel kimutatták, hogy a pankreász enzimeit az exokrin sejtekben lévő durvafelszínű endoplazmás retikulum szintetizálja, az belekerülve a Golgi-komplexben koncentrálnak szekréciószerűvé. Más vizsgálatok szerint a durvafelszínű endoplazmás retikulum enzimeit bekerülhetnek a simafelszínű endoplazmás retikulumból származó vakuolumokba, ezek pedig a Golgi-komplexben. Kétségtelen tény, hogy a Golgi vezikulumok vagy vakuolumok és a simafelszínű endoplazmás retikulum egyes állatfajokban teljesen elválaszthatatlannak tűnnek.

A primer lizoszómáktól eltérően az endoplazmás retikulum az iniciátor szerepét is betöltheti a Golgi vakuolumok képződésében. Lepidopterában (*Calpodis ethilus*) zsirtesteket lehet megfigyelni, amelyeket a Golgi-komplexből származó kettős membrán határol. A primer lizoszómákat és az autofág vakuolumokat határoló membrán eredete bizonytalan, azonban enzimentartalmuk alapján feltételezhetjük a genetikai kapcsolatukat a Golgi apparátus vezikulumáival. Ezeknek a vakuolumoknak enzimeit az endoplazmás retikulum szintetizálja és onnan kerülnek át a Golgi-komplexben.



3. ábra. A különböző vakuolumok és zárványok egymáshoz való kapcsolódása és a membrán turnover. 1. Fagoszóma (fagocitáló vakuolum), 2. Golgi apparátus, 3. Sejtorganelumok, 4. Proto-lizoszómák (Golgi vezikulumok), 5. Korai fago-lizoszómák (emésztő vakuolumok), 6. Korai auto-lizoszómák (autofág vakuolumok), 7. Fago-lizoszómák (emésztő vakuolumok), 8. Auto-lizoszómák (autofág vakuolumok), 9. Késői fago-lizoszómák (multivezikuláris testek), 10. Késői auto-lizoszómák (multivezikuláris testek), 11. Telo-lizoszóma (dense body), 12. Telo-lizoszóma, 13. Reziduális test (lipofuscin, stb.)

Fig. 3. Association of different vacuoles and inclusion bodies and membrane turnover. 1. Phagosome (phagocytic vacuole); 2. Golgi complex; 3. Cytoplasmic organelles; 4. Proto-lysosomes (Golgi vesicles); 5. Early phago-lysosomes (digestive vacuole); 6. Early auto-lysosomes (autophagous vacuoles); 7. Phago-lysosomes (digestive vacuoles); 8. Auto-lysosomes (autophagous vacuoles); 9. Late phago-lysosomes (multi-vesicular bodies); 10. Late auto-lysosomes (multi-vesicular bodies); 11. Telo-lysosome (dense body); 12. Telo-lysosome; 13. Residual body (lipofuscin, etc.)

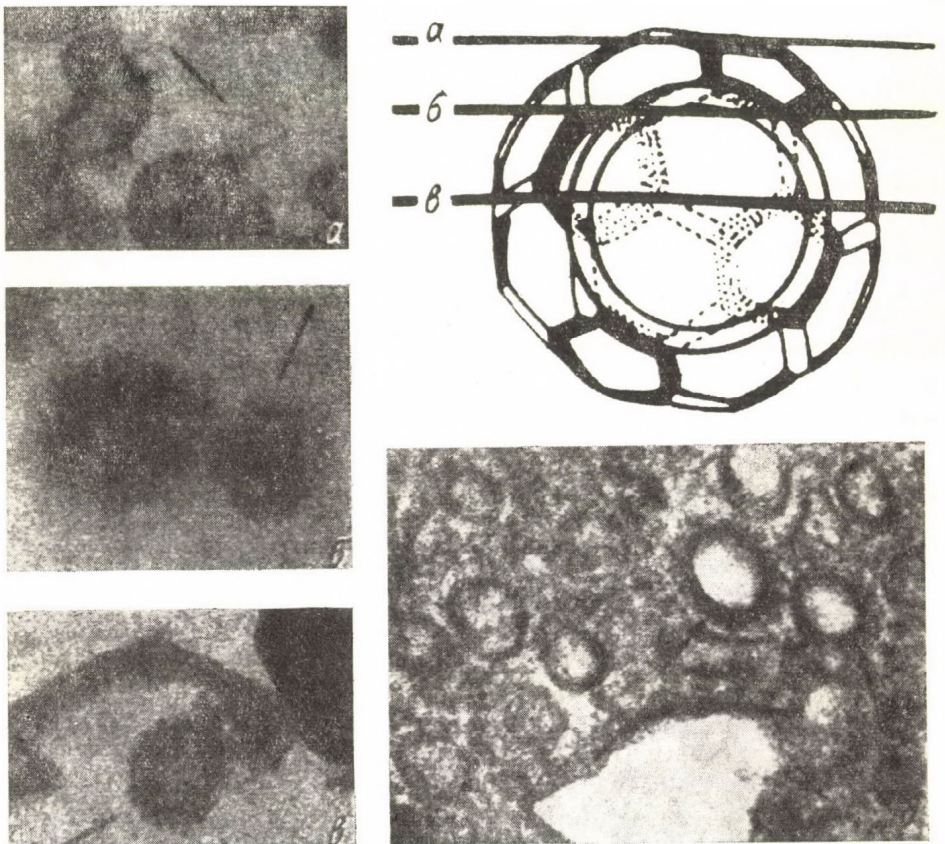
### Kapcsolat a plazmamembránnal

A fagoszóma és a pinocitotikus vakuolumok kétségtelenül a plazmamembrán származékai. Az nem teljesen tisztázott, hogy a membránszakasz korábbi helyéről kiválva, vakuolumokat képezve milyen változásokon megy keresztül. Megfigyelhető, hogy az ilyen módon kialakult vakuolumok képesek fuzionálni a Golgiból származó vakuolumokkal, vagy a szekunder lizoszómából származó dense testekkel. Különböző állati sejtekben a vakuolumok még számos kis vezikulumot is magukba foglalnak — multivezikuláris testek. Ez rendszerint

növekedési tendenciát jelent, ezek a vezikulumok a diktioszó mákból származnak és enzimeiket a fagoszó mákba vagy pinocitotikus vakuolumokba viszik (3. ábra).

*A tüskés vezikulumok fejlődése, kialakulása, destrukciója, részvétele a sejt metabolizmusában különböző emberi és állati sejtekben*

A tüskékről a korábbiakban úgy vélték, hogy azok radiálisan elhelyezkedő fonalak, amelyek proximális vége a vezikulum felé tekint [40, 111]. Később KANASEKI és KADOTA [62] vizsgálatai fényt derítettek arra, hogy a fonalak nem a vezikulumhoz, hanem elsősorban egymáshoz kapcsolódnak és ennek eredményeként zárt hálózatot képeznek a vezikulum körül (4. ábra). A tüske-képződés teljességét csak komplementer replikák alapján lehet rekonstruálni.



4. ábra. A tüskés vezikulum finom szerkezete. Az ábrán apró pontokkal jelöltek azok a helyek, ahol a fonalak a vezikulumhoz simulnak

Fig. 4. Fine structure of the spiky vesicle. The dots indicate the sites where the filaments cling to the vesicle



A tüskés vezikulum átmérője általában 100 nm, a vezikulum átmérője 50 nm, a vezikulum és a tüskék közötti távolság 15—20, a tüskeszegély vastagsága 7—8, az egyes fonalak hossza 24 nm. A japán kutatóknak a tengerimalac májsejtjeire, valamint az idegvégződésekre vonatkozó eredményeit igen sokan megerősítették más fajokkal kapcsolatban is [29, 30, 50, 51, 88, 90]. A vezikulum membránját általában úgy tekintik, mint más intracitoplazmatikus plazmamembránt, amelyből vezikulum képződhet. A plazmamembrántól elszakadó, abból leváló vezikulumok belső felületén elkülönítenek egy elektronenz amorf vagy filamentózus réteget, amelynek szerkezete megegyezik a glikokalix felépítésével [101, 135]. A vezikulum belseje tele van mérsékelt elektronenzitású finom szemcsés anyaggal. Néha benne apró vezikulumok is találhatóak, melyek nagysága megegyezik a multivezikuláris testekben található hólyagokéval. Nem teljesen tisztázott ezek szerepe. A hisztokémiai vizsgálatok során az enzimek közül savanyúfoszfátáz és más lizoszomális hidroláz mutattak ki. A madarak tollának képződése során a toll papillahámjában található pigmentsejteket, valamint az emberi melanoszómából készített szövettényezetben tirozináz enzimet mutattak ki. Más szerzők a patkányban a ductus deferens hámsejtjeiben a tüskés vezikulumban tiraminpirofoszfátáz találtak [14, 25, 79, 80].

Meg kell jegyezni, hogy az említett enzimek más, nem tüskés vezikulumokban is kimutathatók. KADOTA és KADOTA [59] az idegvégzésekben található tüskés vezikulumokban kolint mutattak ki, akkor amikor a szinaptikus vezikulumokban acetilkolint találtak.

#### *A tüskés vezikulumok mozgása a citoplazmában*

KANASEKI és KADOTA [59] szerint a tüskés vezikulum minden tüskéje további 7—8 nm átmérőjű alegységekből áll. Egyelőre nincs tudomásunk arról, hogy mi a citoplazmatikus eredete ezeknek a fonaloknak, nem ismeretes egyelőre az sem, hogyan egyesülnek fonalakká, azok pedig hálózattá. Az említett szerzők véleménye szerint a citoplazma membrán alatti rétegében állandóan megtalálható a hálózatnak megfelelő rajzolat, a hálózat kialakításához szükséges energiát az ATP szolgáltatja; a tüskés vezikulum „prekurzora” a coated pit (tüskés mélyedés), amely a membránból fokozatosan válik le. Természetes, hogy néha az így kialakult tüskés vezikulumban megfigyelhető, hogy annak tartalma is van, pl. Golgi maradványok vagy anyagok az extracelluláris térből (2. ábra).

Tehát a tüskés vezikulumot úgy tekintik, mint citoplazma tartalmú zárt üreget. Ami kérdéses, hogyan történik a tüskés vezikulumok mozgása, és mi határozza meg a mozgás irányát. Többben [16, 50, 51] kimutattak az idegvégzésekben tüskés vezikulumot és azt, hogy hólyag szabadul ki belőlük, ez pedig megfelel a szinaptikus hólyagnak. A szétesett tüskés vezikulum fragmentumai részt vesznek a szinaptikus résben lévő mediátor anyag kialakításában [50, 51].

Az idegvégzésekhez hasonlóan a perikarionban és más sejtek citoplazmájában a tüskés vezikulumok a plazmamembrán képződményei. A szekretáló sejtekben a tüskés vezikulumok a Golgiból válnak le, hasonlóan szerepet tulajdonítanak a simafelszínű endoplazmás retikulumnak (sER) is a tüskés vezikulumok képződésében. A kapillárisok endothel sejtjeiben a tüskés vezikulumok a citoplazmában más vakuolumokkal olvadnak egybe. Ilyen esetben

tartalmuk kijuthat az extracelluláris térbe, a lizoszómába, az autofagoszómába, a multivezikuláris testbe, a szekrétum-szemcsébe. A tüskés vezikulum tüskéi azon az érintkezési ponton válnak le, ahol az adott membránhoz kapcsolódik.

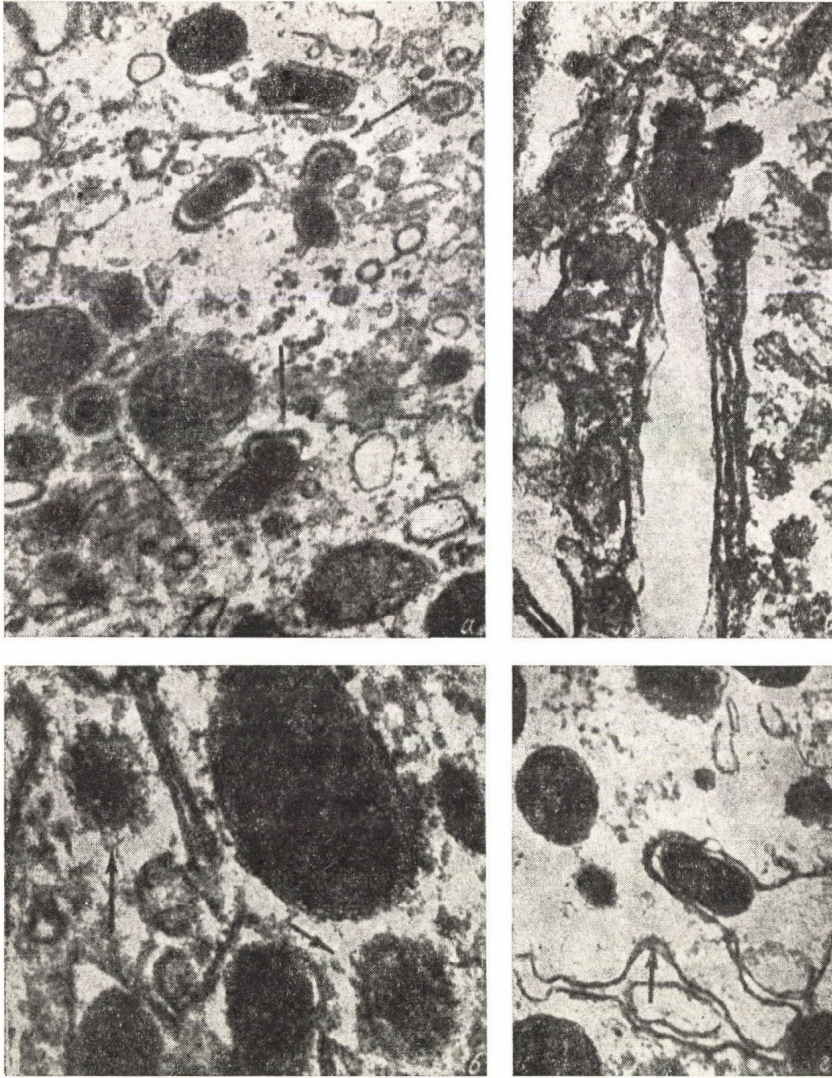
#### A tüskés vezikulum funkciója

Fiziológiás szerepe: különböző szubsztanciák szegregációja és transzportja a sejt citoplazmájában. Különböző állatfajokban kimutatták torma-peroxidáz- és ferritin-reakciókkal, hogy a proximális vesecsatornácskákban, a ductus deferens hámsejtjeiben, az oocitákban, limfocitákban a tüskés vezikulumok az extracelluláris térből fehérjéket szállítanak a multivezikuláris testekhez és vakuolumokhoz, ez utóbbiakban megy végbe az anyagok lebontása [63, 81, 82, 132]. Ebben az esetben a tüskés vezikulum a heterofagoszómával azonos. A Golgiból és más simafelszíni vakuolumból képződött tüskés vezikulumok hisztokémiai tulajdonságuk alapján a lizoszómákhoz sorolhatók, mivel lizoszomális enzimeket is tartalmaznak. *In vitro* körülmények között — szövettényezetben — a perikarionban, a ductus deferensben laboratóriumi rágszálóknál, de emberben is kimutattak a tüskés vezikulumban lizoszomális eredetű enzimeket [14, 25, 33]. A tüskés vezikulumok a lizoszomális enzimet elszállítják a hetero- és autofág vakuolumokhoz, valamint a multivezikuláris testekhez, ennek eredményeként a fagoszómákban megtörténik a lebontás és az átalakul szekunder lizoszómává.

Az exokrin- és endokrin mirigyek sejtjeiben a tüskés vezikulumok részt vesznek a krinofágiában [32], vagyis a szekrétumok feldolgozásában. Ezeknek, mint heterofagoszómáknak vagy primer lizoszómáknak szerepét fehér patkányban mutatták ki [53, 91, 133]. A tüskés vezikulumok lizoszóma természetéről az első feltételezések a 60-as évekből származnak.

#### Szerepük a szekréción és a neuroszekréción

Macska és nyúl glomus caroticumában a Golgiból lefűződő, szekrétum-szemcséket tartalmazó képletek a tüskés vezikulumokra jellemző sajátosságokkal bírnak. A *Hydra littoralis*-ban a perikarionban hasonló képleteket írt le WESTFALL [151]. A patkány májsejtjeiben a kis elektrondenztitású lipoprotein granulumban tüskés vezikulum jelenlétéről írnak [35], ezt valódi szekréciónak tartják [40]. A nőstény patkány hipofizisének elülső lebenyében a laktogén sejtokban a szekrétum szemcsék többsége, elsősorban azok, amelyek a mag körül található citoplazmában, körül vannak véve a tüskés vezikulumokra jellemző tüskéekkel. Ez elektronmikroszkópos felvételeken is jól megfigyelhető, látni a Golgiból leváló vezikulumokon is a tüskék megjelenését a kialakulás folyamatában (*1. kép*). A korábbiakban írtak a tüskés vezikulumok jelenlétéről a külső- és belsőelválasztású mirigyekben; azonban nem tárgyalták, hogy mi a képlet funkciója az említett sejtokban [7, 26, 68, 72, 113, 116, 140].



1. kép. Elektronmikroszkópos felvételek a tüskés vezikulumok tüskéinek megjelenéséről  
 Plate 1. Electron micrographes showing vesicles acquiring spikes

### A tüskés vezikulumok az idegvégződéseken

Amint már említettük ezek a képletek az idegvégződéseken „tüskéik” elvesztése után szinaptikus vezikulumokká alakulnak át. KADOTA és KADOTA adataiból kiindulva a két vezikulum populáció kémiai természetét illetően feltételezhető, hogy a tüskék elvesztésével a tüskés vezikulum tartalma acetilkolinná alakul át. A mediátorokra vonatkozóan további vizsgálatok folynak.

## A tüskés vezikulum és a vitellogenezis

Ismeretes, hogy a tüskés vezikulum a gerinctelenek, továbbá a halak és a patkány petesejtjében a vitellogenezisben jelentős szerepet tölt be [92]. KANG [63] adatai szerint a tüskés vezikulumok „megragadják” a proteint és azután rögtön megtörténik a lebontása lizoszomális enzimekkel. Tehát itt a tüskés vezikulum kettős funkciójáról van szó, egy lizoszomálisról, melynek során megtörténik a protein befogása, a másik pedig melynek eredményeként a petesejtet ellátja a proteinszintézis termékével, ez a vitellogenezis (2. ábra).

### A tüskés vezikulumok egyéb funkciói

A melanintermelő sejtekben a legkülönbözőbb eredetű tüskés vezikulumok kapcsolódnak a tirozinázzal, mely a Golgiból származik és elszállítják a premelanoszómához [46]. Ezekben a sejtekben a tirozináz mellett a savanyúfoszfátáz transzportja is a tüskés vezikulumokhoz kapcsolódik.

Juhokban a vázizom differenciálódása során olyan tüskés vezikulumok képződnek a szarkolemmából, amelyek kialakulásuk után is egy T-alakú csatornán keresztül közvetlen kapcsolatban maradnak a kiindulásul szolgáló membránnal. Ez identikus a miogenezis során megfigyelhető hasonló elnevezésű képletekkel [10, 41, 84]. Az erek endotheljében a tüskés vezikulumok a közösleges pinocitotikus vakuolumokkal együtt kétoldalú transzport tevékenységet fejtenek ki a vér és az intracelluláris állomány között [15, 101]. RODEWALD [116] szerint az újszülött patkányban a vékonybél proximális szakaszának adszorbeáló hámsajtjeiben feltehetően a tüskés vezikulumok végzik az immunglobulinok transzportját a bélsatorna lumenéből a sejtközi állományba.

Meg kell jegyezni, hogy a tüskés vezikulumokra jellemző tüskéket más struktúrákon is megfigyelhetjük. Mivel a Golgi részecskéken, a sER-en, a multivezikuláris testeken található tüskék csak szakaszosan vannak jelen, fel lehet tételezni, hogy ezek a képletek a kialakuló vagy ellenkezőleg a már lebomló tüskés vezikulumokat reprezentálják [36, 67].

Egyáltalán nem fordul elő tüske a mitokondriumok vagy a dER membránjain. GRAY a tüskés vezikulumokat a rögzítés során keletkező műterméknek tartja [49, 50]. Ennek az elképzelésnek ellentmond, hogy a sejt metabolizmus változásától függően jelentősen változik a tüskés vezikulumok nyújtotta kép, ami egyértelműen bizonyítja ezen sejtalkotók résztvételét számos intracelluláris folyamatban.

*Összegezve* a citoplazma különböző vakuolumtípusait, az állati sejtekben kilenc-féle vakuolumot különböztetünk meg.

1. Golgi vakuolum: ez a Golgi szakkuluszok származéka, oly módon, hogy a diktioszómák disztális pólusánál válik le.

2. Fagocitáló vakuolum vagy fagoszóma: ez a képlet plazma-membrán eredetű határfelületet tartalmaz, benne táplálék részecskékkal, melyeket megemészt.

3. Pinocitotikus vakuolumok: az előbbiekhöz hasonlóak szerkezetüket illetően, kivételt képez az a tény, hogy folyadékot vagy mikrocseppeket tartalmaznak és nem nagy partikulumokat.

4. Primer lizoszómák koncentrált tartalommal, lehetséges, hogy ez identikus a más szerzők által sokkal korábban leírt „szekrétrum szemcsék”-kel.

5. Emésztő vakuolumok, melyek esetleg úgy alakulnak ki, hogy a fagoszómákon keresztül hidrolitikus enzimeket szereznek.

6. Autofág vakuolumok: ezek aktív részei a részleges citoplazma-lízisnek.

7. Reziduális testek: két fajta emésztési folyamat eredményeként jönnek létre.

8. Peroxiszómák: ezeket enzimtartalmuk jellemzi, egyedülállóan fordul elő bennük oxidáz és kataláz.

9. A tuskés vezikulumok, amelyek a különböző anyagok szekrécióját és transzportját biztosítják a citoplazmában.

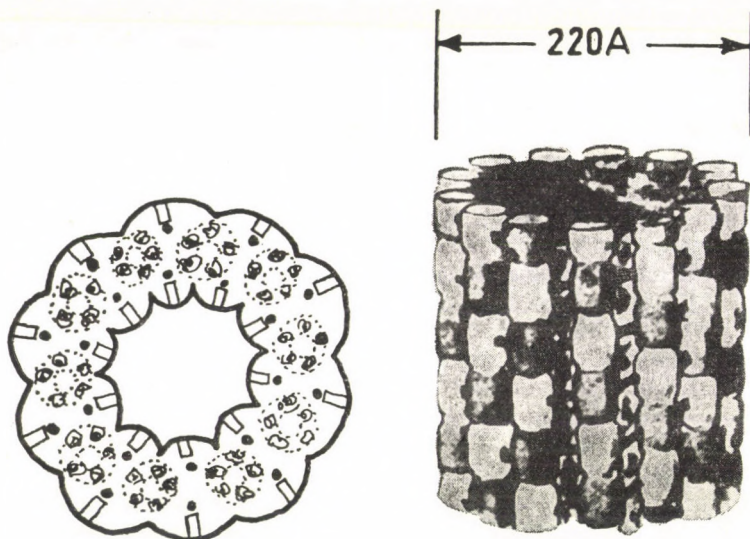
Ide tartoznak még a pulzáló vakuolumok, ezek a sejtek sajátos kiválasztó apparátusát alkotják. A vakuolumok az életfolyamatokat jelezve jelennek meg a sejtekben. Ezért logikus ezeket a sejt olyan rendszereivel is összevetni, mint pl. a mitokondriumok, annak ellenére, hogy számos vakuolum akár el is tűnhet a sejtől reszorpciós, exkréció vagy fúzió útján, anélkül, hogy valami nyoma maradna folyamatosságának. Valószínű, hogy vakuolum a citoplazmában *de novo* nem keletkezik. Rendszerint membránrendszerből különül el, pl. endoplazmás retikulumból. Képződhet azonban különböző eredetű membránrészekből összekapcsolódásából is. Mindezekre a sejtmembrán rendkívüli plaszticitása szolgáltatja az alapot.

### A mikrotubulusok eredetéről és fejlődéséről

A legtöbb sejtben a differenciálódás első jele az aszimmetrikus sejtforma. Példaként ide sorolható a csilló és ostor, vagy egy sejtészlet megnyúlása, mint azt az izomsejtek vagy az idegsejtek fejlődése során észlelhetjük. Összevonva ezeket a jelenségeket a morfológiai változásokkal, az eredmény a sejt-alkotók megváltozása; az organellumok és zárványok organizáltakká válnak, a citoplazmában megfigyelhető a kompartmentalizáció megjelenése. Az alakban, a fejlődésben vagy a mozgási mechanizmusban végbemenő változások inkább a belső szervezettség megváltozásának követelményei, mint a sejtosztódási ráta módosulásának. Amióta a plazmamembránt nem, mint rigid formát ismerik, amely a mozgás struktúráját és mechanizmusát is adja, fokozott figyelem irányul az intracelluláris struktúrák elkülönítésére, mint a forma és mozgás letéteményeseire. Az egyik ilyen intracelluláris képlet, amely megfelel ennek a követelménynek, a mikrotubulus.

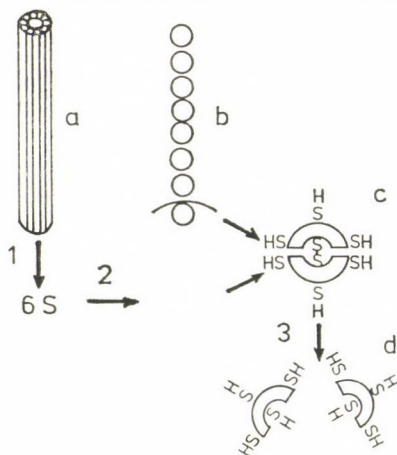
A mikrotubulusokat csak néhány éve ismerjük úgy, mint az eukarióta sejtek általánosan megfigyelhető alkotó elemét. SABATINI, BENSCH és BARNETT 1963-ban növényi sejtek enzimaktivitását vizsgálva írták le ezt az organelumot [128]. Ámbár mikrotubulusokról korábban is történt említés, de úgy találták, hogy azok többek között az ozmium-fixálás hatására elvesztették struktúrájukat. Ha a sejteket alacsony hőmérsékleten tartották, akkor a mikrotubulusok depolimerizálódtak [123, 144, 145].

A mikrotubulusokat először morfológiájuk alapján definiálták: hosszú, nem elágazó cső, melynek átmérője kb. 21–25 nm. A tubulus fala globuláris alegységekből áll, amelyek egyenkénti átmérője kb. 4 nm. Ezekből az egységekből 11–13 helyezkedik el egymás mellett egyvonalban (5. és 6. ábra).



5. ábra. a) A citoplazmatikus mikrotubulus modellje (keresztmetszet). A filamentumok és a membránhoz asszociált lipid molekulák elhelyezkedése. A lipid molekulák nem poláros csoportjai a filamentumok közé nyúlnak be. A folyamatos denz vonal jelöli az externál coatot, ami nem feltétlen van jelen. b) Mikrotubulus hosszsmetszetben a fekete-fehér területek az alegységeket reprezentálják (HEINZ DÁVID után módosítva)

Fig. 5. a) Model of the cytoplasmic microtubule (cross section). Topographic distribution of filaments and membrane-associated lipid molecules. The non-polar groups of the latter extend between the filaments. The continuous dense line represents the external coat, which may be absent b) Longitudinal cross section of a microtubule. The black-and-white areas represent the subunit (modified depiction after Heinz David)



6. ábra. A mikrotubulus és alegységeinek változásai a) mikrotubulus, b) alegységek, c) egy alegység. 1. A mikrotubulusok 6 S-re (subunit = alegység) különülnek, 2. H-hidak bomlása tubulin monomerek kialakulásához vezet, 3. Redukcióval tovább osztható az alegység

Fig. 6. Changes of the microtubule and its subunits. a) microtubule, b) subunits, c) one subunit. 1. The microtubules subdivide into 6 subunits. 2. Breakdown of the H-bridges results in tubular monomer formation. 3. Further subdivision of the subunit is possible by reduction

A csillókban a mikrotubulusok a jól ismert  $9 \times 2 + 2$  szerkezetet adják, de ez található az ostorban, az idegszövetben is.

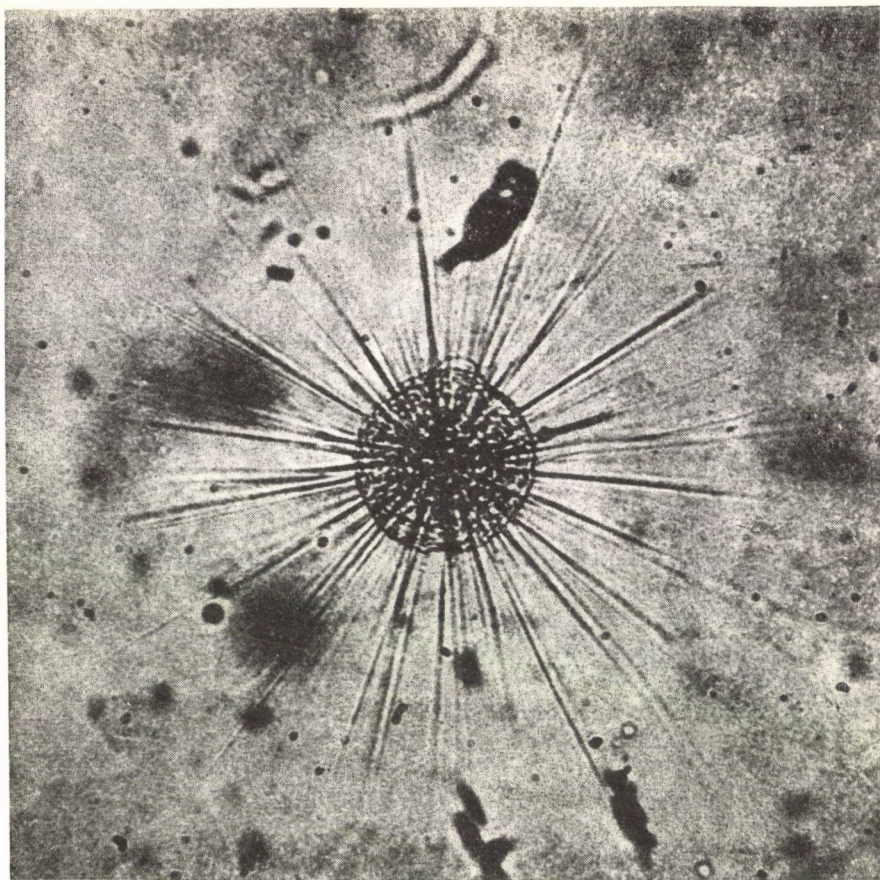
A mikrotubulusok proteint tartalmaznak, alkotó elemeik a monomerek és polimerek — a közöttük lévő egyensúly az intertubuláris interakciók során alakul ki —, amelyek összekapcsolódó hidak révén jönnek létre. Ezek a hidak nem csak a mikrotubulusok szükséges stabilitását biztosítják, hanem a tubulusokhoz kapcsolódó mozgást is.

### *A mikrotubulusok funkciója*

Az első elképzelések a mikrotubulusok működésére vonatkozóan a sejten, illetve a sejtrészecskékben történt kimutatásukon alapultak. Áttekintjük előfordulási helyeit a sejten, illetve annak egyes sejtrészleteiben; 1. csilló és ostor; 2. idegsejtnyúlvány; 3. mitotikus apparátus; 4. növényi merisztéma sejt kortikális része [70]; 5. sejtmegnyúlás alkalmával pl. a szemlencse kialakulása során [18], vagy egyes rovarok spermatogenezisében; 6. a protozoa bizonyos képletei pl. az axostyl parazita flagellátákban [52], az axonema az *Echinospaerium*-ban [145], a *Stentor fibrillaris* rendszere [7]. A felsorolt előfordulási helyeken a mikrotubulusok egymás mellett párhuzamosan helyezkednek el. Ezenkívül az összes aszimmetrikus sejtnyúlványban is párhuzamos lefutásúak, ezáltal mintegy meg is támasztják azt. Természetes az is, hogy a két funkció a támasztás és a mozgás egymástól nem választhatók el; vegyük mindjárt példának egy sejtnyúlvány kialakulását, itt is párhuzamosan van jelen a két funkció. Az említett két funkción kívül a mikrotubulusok működésével kapcsolatban egyéb adatok is ismeretesek. A harántesíktolt izomban a T-rendszer, a transzverzális tubulusok rendszere, a miofibrillumok felületéhez vezet az ingerképviselő depolarizációs hullámokat [10]. Az információk többségét protozoonon (*Echinospaerium nucleophilum*) végzett kísérletek eredményei adják. Ez az élőlény modellként szolgál a mikrotubulusok együttesének vizsgálatára. A szétterült *Echinospaerium* pszeudopódiumainak hossza elérheti a 400  $\mu\text{m}$ -t is, míg az átmérőjük mindössze 5–10  $\mu\text{m}$  (2. kép).

A csillós vagy ostoros szervezet a táplálékot ezekkel az axopódiumokkal szerzi meg, majd átviszi a sejt felületére. Ezt követően ismét axopódiummá alakul, amelyben most emésztő vakuolum is megjelenik. Minden axopódiumon belül található egy külső „kéreg”- és egy belső „velő”-állomány, amelyben az összefűződő mikrotubulus tekercs helyezkedik el. A mikrotubulusok száma a maximumot az axopódium bázisánál éri el, míg a csúcs felé számuk csökken.

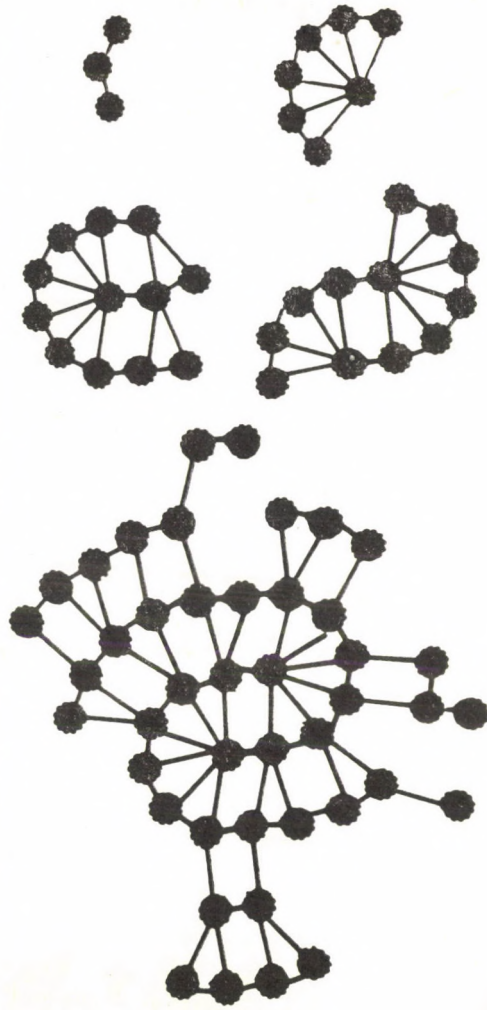
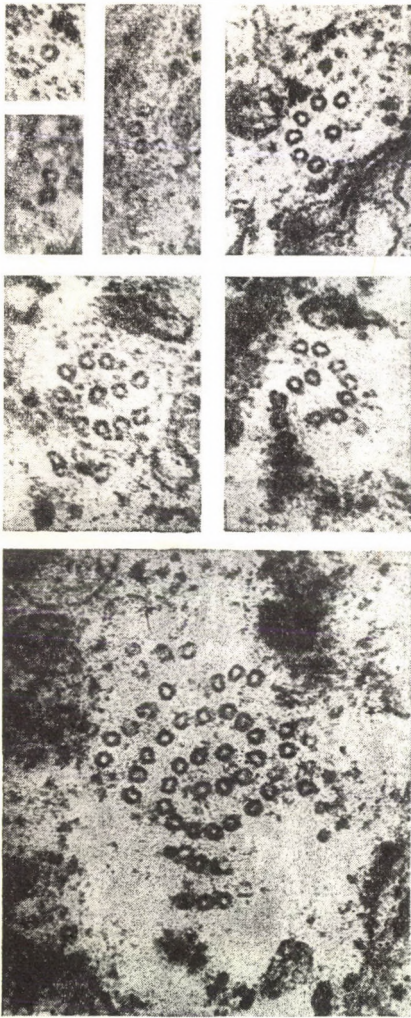
Az axopódiumon belül szabályosan sorban történik a mikrotubulusok elrendeződése, az egyes sorok közötti távolság 300 Å. Az *Echinospaerium* pszeudopódiumában párhuzamos lefutású mikrotubulusok vannak, perifériásan elektronenz granulumok találhatók. Kísérletes körülmények között kolhicin, hidrosztatikus nyomás és alacsony hőmérséklet hatását [143, 144, 145] vizsgálták. A kolhicin és az alacsony hőmérséklet hatására a mikrotubulusok gyöngyszerűen széttöredeztek, majd pedig ha ugyanazt az állatot hidrosztatikus nyomásnak tették ki, az axopódiumok a sejt belsejébe húzódtak vissza. Metazoákban *Arbacia* ektodermális sejtjeiben a kolhicin és a hidrosztatikus nyomás mellett a kalcium-mentes tengervíz is hat az intracelluláris mikrotubulusokra. Ebben az esetben nem csak arról van szó, hogy a sejt alakját befolyásolja, hanem az extra- és intracelluláris képződmények kialakításában is részt vesz.



2. kép. Echinospaerium nucleophilum  
Plate 2. Echinospaerium nucleophilum

Jelentős szerepe van a mikrotubulusoknak az amphibiумok vázrendszerének kialakításában. Halak pikkelyében a hámsejtek között nyúlványos melanofórák találhatók. Ezekben a csillag alakú sejtekben kb.  $1 \mu\text{m}$  nagyságú pigment szemcsék a sejt centruma felé vándorolnak. Ez a folyamat akkor megy végbe, amikor a hal a sötét háttér színéhez alkalmazkodik. A szemcsék elvándorlása után a nyúlványok változatlanok maradnak (4. kép). A pigment szemcséknek a sejt centruma felé történő vándorlását hidrosztatikus nyomással is ki lehet váltani. Ebben az esetben a pigment szemcsék vándorlását nem gátolják bizonyos sávok a sejten belül. A kolhicin a pigment szemcsék vándorlását váltja ki, ha más sejt típusoknál alkalmazzuk. Előfordulhat, hogy megszűnik a pigment áramlás, mint pl. a fejlődő szemlencse esetében [3]. In körülmények között a mikrotubulusok és mikrofilamentumok szerepet játszanak a sejtek motilitásában [38, 56, 64, 66]. Vannak vizsgálatok arra néz-

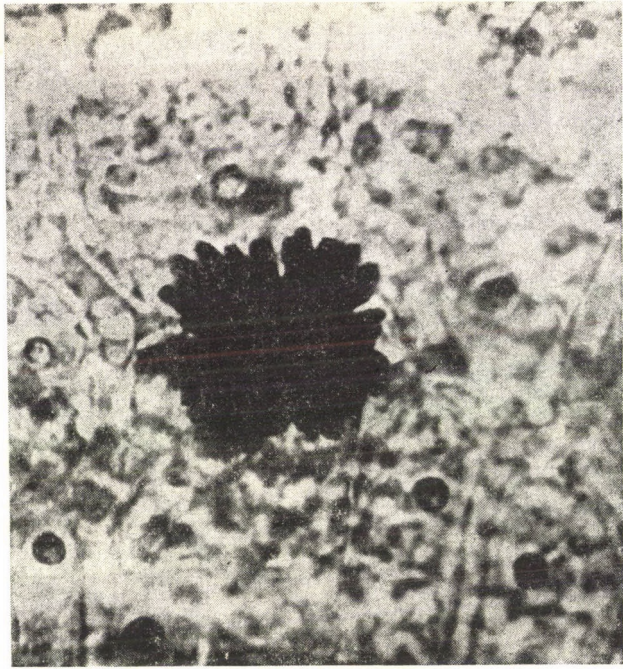




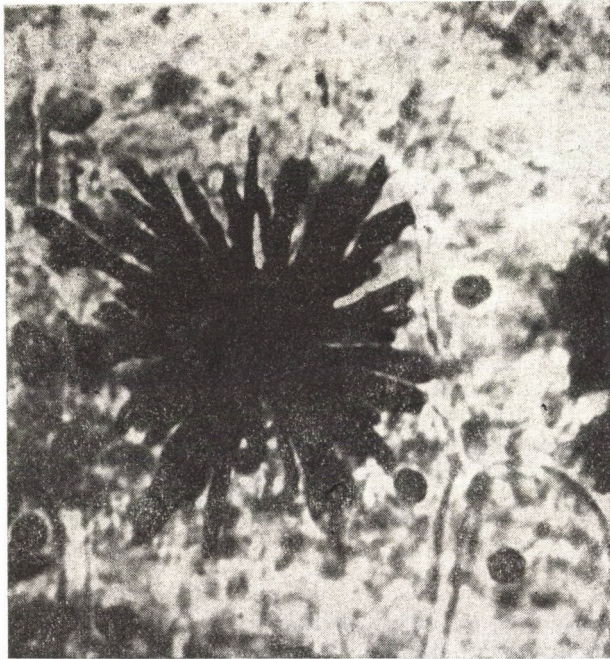
3. kép. 3 órán át 0 °C-on tartott Echinospaerium mikrotubulusai és az őket összekapcsoló hidak. 3 óra elteltével szobahőmérsékletre tették az állatokat. A felső két kép a kísérlet alatti, az alsó képsor pedig a kísérlet befejezése utáni állapotot mutatja. Látható, hogy a kísérlet befejezése után a mikrotubulusok az őket összekapcsoló hidak segítségével plasztikusabban felépített tubulusrendszereket alakítanak ki

Plate 3. Microtubules and their connecting bridges in an Echinospaerium cell incubated for 3 hours at 0 °C, and subsequently returned to room temperature. Top: appearance of microtubules during exposure. Bottom: Microtubules after exposure. The tubular system with its bridges was obviously rendered more plastic by experimental treatment

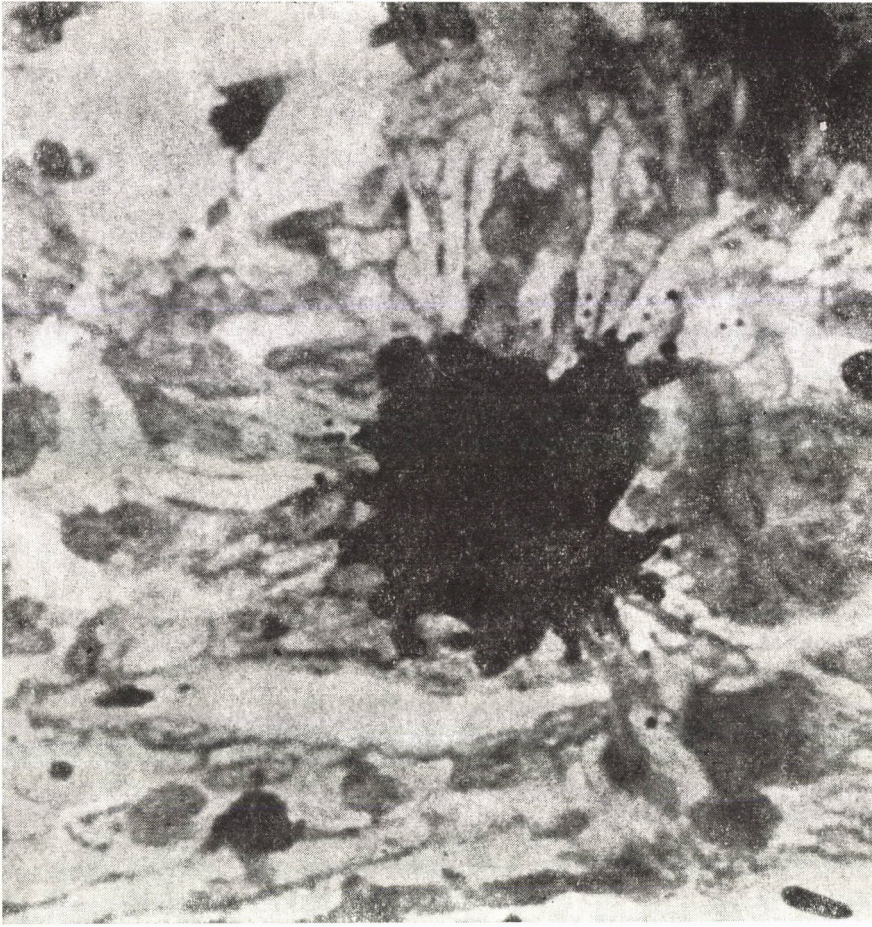
ve, hogy a kolchicin és a hidrosztatikus nyomás kiváltja, illetve fokozza a kromoszómák mozgását a mitotikus apparátusban, bár írnak arról is, hogy az amőbában az említett behatásokra a pseudópódiumok mozgása nem változott.



*a*



*b*



c

4. kép. Pigmentsejtek nyúlványaik behúzásával és szemcsevándorlással  
Plate 4. Pigment cells with retracted processes and migrating granules

#### *Különbségek a mikrotubulusok stabilitásában*

Annak ellenére, hogy morfológiájuk alapján, valamint kémiaileg is a mikrotubulusok hasonlóknak tűnnek, nem teljesen tisztázott a stabilitásukban meglévő esetleges különbség. Mivel eltérő módon viselkedtek az ozmiumos fixálás során, tisztázódott, hogy a stabilabb mikrotubulusok nem reagálnak a kolchicinre, a hidrosztatikus nyomásra és az alacsony hőmérsékletre [11]. Azt is megállapították, hogy a csillókban a két középső mikrotubulus kevésbé stabil, mint a periférián elhelyezkedő 9 pár [137].

### *A mikrotubuláris protein komponens újrafelhasználása*

Több állatfajra vonatkozóan leírták, hogy pl. a csillókból izolált proteint újból szerkezethez lehet vinni [137]. *In vivo* viszonyok között is megfigyelhető a monomerek újrafelhasználása protein szintézis inhibitorainak közreműködésével, pl. az *Echinospaerium* hideg hatása után cikloheximid kezelést követően szobahőmérsékleten ismét visszanyeri axopódiumát.

A mikrotubulusok kialakulásához GTP-re van szükség, az ATP nem hatásos. Kísérletesen igazolták, hogy 1 M guanin nukleotid szükséges minden molekula 60 000 mol. súlyú protein összekapcsolásához. Az oxidatív foszforiláció inhibitorai (ciánok, dinitrofenol) blokkolják az axonema újraképződését akkor, hogyha előzőleg hideg hatást alkalmaztak. A mitotikus apparátus dinitrofenollal reverzibilisen blokkolható.

Teljesen általános jelenség a mikrotubulusok turnover, de még mikrotubuláris részletekben is megfigyelték ezt a jelenséget.

Ha csökken a hőmérséklet a tubulusok depolimerizálódnak. ROSENBAUM, MOULDER és RINGO [122] vizsgálataiból azt a következtetést lehet levonni, hogy a kolchicin nincs hatással a fehérje szintézisére, ellenben meggátolja a mikrotubulusok összerendeződését. Úgy tűnik, hogy a kolchicin erősen kötődik a mikrotubulusok monomerjeihez és ezáltal akadályozza meg az újbóli összerendeződésüket.

Az a tény, hogy a kolchicin *in vitro* is kapcsolódik a mikrotubuláris prekurzorokkal, megegyezik az előbbi okfejtéssel [141]. Kb. 30 perc szükséges az axopódium rendeződésére, ez az idő megegyezik a monomer-polimer átalakulás idejével. A folyamatnak nagy az oxigén igénye is. Poikiloterm állatokban — halakban — kolchicin és hideg kezelés együttesen depolimerizálják a mikrotubulusokat azáltal, hogy biztosítják a kolchicin és a tubulin alegységek kapcsolódását, ezzel mintegy megelőzve, megakadályozva a mikrotubulusok újraképződését [130].

Ha az *Echinospaerium*ot alacsony hőmérsékletre helyezzük, találunk olyan mikrotubulus populációt, ahol a tubulusok átmérője 340 Å. Ezek minden valószínűség szerint a 220 Å átmérőjű mikrotubulusokból alakultak ki. A sejtek többségében két populációt lehet megfigyelni: 40–50 Å átmérőjű és 100 Å átmérőjű filamentumot.

### *A mikrotubulus mintázat kontrollja a sejtekben*

Az első következtetés, amit levontunk, hogy a mikrotubulusok megadják a fejlődő sejt formáját — mintegy belső vázulszolgálnak — bizonyos mozgások, mint pl. a kromoszómák mozgata és bizonyos partikulumok transzlokációja is hozzájuk kapcsolódik. A mikrotubulusokból a sejtekben csatorna-rendszerek is kialakulhatnak. Mindezek a működések is bizonyítják, hogy fontos szerepük van a sejt differenciálódásában, sőt ez mint irányító rendszer szerepel.

### *A mikrotubulusok kialakulásának központja*

Elvileg a mikrotubulusok elrendeződésének kontrollja úgy a legkönnyebb, hogy megállapítjuk a mikrotubuluscsoport kiindulási helyét. Ezt a helyet a sejtben talán legkönnyebben úgy lehet megállapítani, hogy analógiába hoz-

nánk a *baktériumok* flagellumának kialakulásával. Ez lehetne a mikrotubulus prototípusa is. Ennek a tubuláris struktúrának a polimerizációja fiziológiai körülmények között úgy mehetne végbe, hogy a monomereket tartalmazó oldat, amiben a flagellumok elemi részecskéi is megtalálhatók, képezne a kiindulási alapot.

Nyilvánvalóan ellenpéldául szolgál az eukarióta sejtekben a ciliaris vagy flagellaris axonéma kialakulása. Az axonéma rendszer nem csak a bazális-test származéka, hanem abból is nő ki [112, 115, 118]. Mindazonáltal a bazális-testet úgy kell tekinteni, mint központi elhelyezkedésű képletet a sejtben.

Más helyek is vannak a sejtben, amelyekkel számos mikrotubulus kapcsolatot tart, ilyenek pl. a centriolumok felszíne [42], kis denzitású a centriolumhoz asszociált részecskék [119], a citoplazmában levő testecskék, a membránhoz asszociált részecskéket osztódó sejtek esetében a maghártya részeiként is fel lehet fogni [10]. A kinetochor és mikrotubulusok kapcsolatáról írtak [13], az állati sejtek midbody-jában helyenkénti sűrűsödés formájában jelenik meg. Azt a tényt, hogy a mikrotubulusok az említett sejtalkotókkal kapcsolatban vannak, többen úgy értékelik, hogy ez lehet a mikrotubulusok képződésének elősegítője, szabályozója; ezáltal mintegy helyettesíti a „szabályos” képződési központokat [142, 143].

A mikrotubulusok képződésének megindulása megkapó jelenség. Megfigyelhetők 220 Å, de ritka esetben 340 Å átmérőjű tubulus kezdemények is, valamint ezek növekedésének iránya. Ahol a mikrotubulusok kialakulásának folyamata megindul, ott a tubulust képző partikulumok egyirányú mozgását tapasztalják hasonlóan ahhoz, ahogy ez a kromoszómák mozgásakor is megfigyelhető. A polaritás nagyon fontos a tubulusok megnyúlásának (növekedésének) nyomkövetéséhez. A polaritás indikálja természetesen azt is, hogy a monomerek kapcsolódása vagy leválása csak a tubulus egyik végéről történhet. A baktérium ostor *in vitro* növekedésének tanulmányozásával megállapították, hogy flagellin hatására — ez a flagellum képződéséhez szükséges fehérje prekursor — kis flagellum darabkákból ostor képződik és a növekedés egyirányú [5]. Ez a növekedés ép sejtekben az ostor disztális vége felől indul meg [4, 122]. Ezeket a vizsgálatokat autoradiográfiai módszerrel végezték. Elképzelhető, hogy a mikrotubulusok depolimerizációja is a disztális csúcs felől történik, ámbar amikor a depolimerizáció gyors, mondhatni drasztikus, akkor ez egyszerre a tubulus teljes hosszában végbemegy. Az *Echinospaerium* axonémájának megrövidülését figyelték meg kolhicin hatására [143].

A sejt alakjának, funkciójának megváltozása szoros kapcsolatban van a mikrotubulusok programozott összerendeződésével, illetve „szétszóródásával”. Így pl. a mitózis során a mikrotubulusok a citocentrum, illetve a kinetochor körül csillag alakú formációt alakítanak ki, azonban amikor a sejt interfázisos állapotban van, ezt a képletet a citoplazmában nem láthatjuk. Más esetben a tubulusok a citoplazmában különböző részecskékhez asszociálódnak, és ez a kapcsolódás aszerint változik, hogy a sejt a differenciálódás melyik stádiumában van. Így pl. a primer mezenchima sejtek esetében (*Arbacia* sp.) változik a mikrotubulusok helyzete. Először a sejtekben a mikrotubulusok konvergálódnak és a bazális testhez kapcsolódnak. Az újonnan képződött mezenchima sejtekben a mikrotubulusok direkt kapcsolatot létesítenek a központi helyzetet elfoglaló centriolumokkal és ahhoz viszonyítva radiálisan helyezkednek el. Végezetül a mezenchima sejtek fuzionálnak, vázat

kezdenek képezni és ekkor már a mikrotubulusok nincsenek kapcsolatban a centriolummal. Tehát a primer mezenchima sejtek kialakulása és differenciálódása során a mikrotubulusok a sejt különböző területeihez kapcsolódnak.

Az eddigiek alapján feltételezik, hogy a bazális-testben DNS van jelen, és arra is kell gondolnunk, miszerint a mikrotubulusok kialakulása a citoplazmának azokon a területein történik, ahol DNS található. Ebből a szempontból érdekes összehasonlítani a testeket más mikrotubulus képző helyekkel. A felhasználható információkat az összehasonlító morfológia szolgáltatja. A legtöbb terület, ahol mikrotubulus képződik nem pontosan meghatározható, azonban a közös jellemvonás az, hogy ezek a helyek elektrondenzek, és a citoplazmában találhatóak. A centriolum és a bazális-test hasonlóak, csak itt található a 27 kis mikrotubulus szegmentum (a 9 triplet). Az uterus vagy a trachea hámjában, vagy a protozoákban [27] ez a denz anyag mindig henger alakú és 9 pár mikrotubulusból áll, amelyek egymáshoz kapcsolódnak [60].

Még nagyok a technikai nehézségek az elektronmikroszkópos technikában, hogy megállapítsák az ultravékony metszetekben, hol figyelhető meg a tubulus képződés kezdeti stádiuma.

### *A tubulusokat összekapcsoló hidak*

A tubulusokat vékony fibrilláris szerkezetű hidak kapcsolják össze. A fixálás során ezek nagyon könnyen roncsolódnak. Ezeket a hidakat csillósokban, ostorosokban egyaránt megfigyelték. Elhelyezkedésükkel összekötetést teremtenek a perifériásan és centrálisan elhelyezkedő tubulus párok között. A madarak spermátidáinak sejtmagját is mikrotubulusok veszik körül [83], melyek között a hidak megfigyelhetők. Ilyen kapcsoló hidak találhatóak a mikrotubulus apparátus tubulusai között is [75] az *Echinospaerium axonémájában* [142, 143, 144].

A hidak működése, szerepe, jelentősége még nem teljesen ismert, azt azonban minden bizonnyal elfogadhatjuk, hogy lehetőséget nyújtanak a mikrotubulusok összekapcsolására, és így ezek a mozgásban nagyobb szerepet képesek betölteni.

Az *Echinospaeriummal* végzett kísérletek eredményeivel igazolják azt az elképzelést, miszerint a mikrotubulusok közötti kapcsolat a hidak útján valósul meg. A korábbiakban említettük, hogy a mikrotubulusok egymástól 7 nm, illetve 30 nm távolságra helyezkednek el. A mikrotubulusok egymástól való távolságát a fehérje polimerizációjának mértéke szabja meg, ez pedig nagymértékben függ a hőmérséklettől (3. kép). Kísérletes körülmények között a hidak tubulusonkénti számában szignifikáns különbséget találtak. Ciliaris vagy flagelláris axonémában a mikrotubulusok növekedésével, amely a bazális-testek felől indul ki, együtt jelentkeznek a hidak is az axonéma teljes hosszában [21, 142, 143, 144].

### *A környezeti befolyás*

A mitotikus apparátus tubulus rendszerét vizsgálva megállapítható, hogy az nagy mértékben függ a környezet pH-jától [44]. Így pl. ha a mitotikus apparátus izolálása pH 6,1 mellett történik, akkor az szerkezetét még néhány hétig is megőrzi. Míg, ha ezt a műveletet pH 6,3 mellett végzik el, akkor az egész rendszer instabillá válik és az a megszokott szerkezet felbomlásához is

vezethet. Savas pH és nagy magnézium ion-koncentráció eredményeként megmarad az egyensúly a polimerek között, nem alakulnak át monomerekké, és így az izolált mitotikus apparátus stabil marad.

Élő sejtben úgy tűnik a belső milió érzékeny szabályozója a tubulus rendszer egyensúlyának, amely jelenti mind a mikrotubulusok hosszát, mind pedig a sejt alakját. Ez az egyensúly akkor jelentkezik, ha megfelelő mennyiségű prekursor van jelen (monomerek, hidak és energiaforrásként GTP). Természetes, hogy a sejteket és sejtnyúlványokat körülvevő mikrokörnyezet befolyásolja a belső környezetet is, amely indirekt vagy direkt módon visszahat az egyensúlyi állapotra is. Magától értetődő az is, hogy a sejthártya viszonylagosan állandó belső citoplazma környezetet biztosít. Az  $O_2$ -nyomás csökkenése, a kis  $O_2$ -nyomás stimulálja a mikrotubulusokban gazdag nyúlványok megjelenését, ezt a rovarok tracheájában lehet észlelni [110]. Ugyanilyen körülmények között a mezenchima sejtek nyúlványai megrövidültek, az idegsejtek nyúlványainak gyors növekedése tapasztalható [73]. Különböző zsírolédkony anyagok, mint pl. a nembutál, befolyásolják mind a mitotikus apparátus, mind az axopódiumok integritását [1]. Ezek az anyagok nem fiziológiások, de alkalmasnak látszanak arra, hogy a belső környezetet szabályozzák, mely a monomerek és polimerek egyensúlyát befolyásolja. Tehát, ha megkezdődött a mikrotubulusok polimerizációja, ez szabályozza a tubulusok növekedését, hosszát és megszabja a hidakat körülvevő környezeti tényezőket.

#### *A mikrotubulusok mozgásmechanizmusa, a tubulusokat összekapcsoló hidak részvétele ebben a folyamatban*

Ismeretes, hogy a csilló és ostor alapvázát a  $9 \times 2 + 2$  mikrotubulus adja. Vannak egysejtűek, ahol ez a váz változik  $9 + 1$ , illetve  $9 + 2$  pár mikrotubulus [108, 109]. Mindegyikre jellemző azonban, hogy a mikrotubulusokat hidak kötik össze. Ha jelen van a központi tubulus pár, akkor ezt is híd kapcsolja a többihez. Más a helyzet akkor, ha a tubulusok közötti hidak csak időlegesen vannak kapcsolatban a mozgással. Pl. a csirke spermatida magjának elongációjakor a sejtmagot a perifériára juttatja.

Ismét másfajta citoplazma mozgás a szaltatórikus mozgásforma, amely szintén mikrotubulusokhoz van kötve, ez szintén a mikrotubulusok és a hidak közötti interakciókon alapul. Ennek során citoplazmában lévő részecskék mozgása következik be. Ezt az intracelluláris mozgástípust még fokozottabban lehet kolchicinnel befolyásolni.

Mindezt összevetve úgy tűnik a hidak révén megvalósult citoplazma és partikulum interakció nem egyedüli alapja a mozgásnak, hanem egy, a megfigyelhető mozgásstruktúrák között [17].

Összegezve: a mikrotubulusok alapvető funkciója a sejt alakjának és motilitásának befolyásolása. A sejtekben a mikrotubulus képződése, azok működése a monomerek és polimerek egyensúlyán alapul. A citoplazmatikus mikrotubulusokkal — amelyek változóak — szemben, vannak konstans „stabil” mikrotubulusok csillóban, axostyl-ben. A kolchicin hat a sejtekre: összekapcsolja a monomereket és kiemeli a rendszerből. Mint a dinamikus egyensúly fenntartója a monomer újra felhasználható, mivel a sejtben marad megfelelő mennyiségű ebből az anyagból és van energiaforrása: a GTP.

A meglévő mikrotubulusok hosszában történt változásokat a sejtben belül, a monomerek és polimerek közötti egyensúlyon keresztül lehet szabályozni.

Ez egyáltalán nem jelenti azt, hogy, ha a monomerekhez hozzáadunk vagy elveszünk belőlük, akkor megváltozik a belső mechanizmusa ennek a képletnek, azonban ez valóban egy „élő” komponens, mint pl. ez a kromoszómáknak a pólus felé történő mozgása során is meglátszik.

A mikrotubulusok kialakulási központját illetően ez lehet: a bazális test, a centriolum, a bazális test vagy a centriolumok mellé asszociált szatelliták, a kinetochor vagy más, a membránhoz asszociált denz testecskek. A specifikus helyek aktiválása vagy repressziója révén a sejt kontrollálja a mikrotubulusok képződését, megteremti a belső egyensúlyt az e célra első-sorban felhasználandó molekulák között.

A differenciálódás során feltételezhetően ezeknek a helyeknek turnover figyelhető meg, melynek során a tubulus képződés is jelen lehet. Ez állandóan változtathatja a sejt alakját is annak kialakulása és differenciálódása során. Lehetséges, hogy ezek azok a citoplazmarészletek, amelyek a sejt formájának kialakulásakor autonómiával bíró egységként szerepelnek.

A hidak, amelyek összekötik a mikrotubulusokat jelentőséggel bírnak mind a mikrotubulusok megjelenésében, mind pedig motilitásukban. A mikrotubulusokat összekötő hidakat megtalálták az *Echinospheerium*-ban, a mitotikus apparátusban, a fejlődő spermatidában, csillóban, ostorban, az axostylben és a protozoák legkülönbözőbb struktúráiban. Helyenként (*Echinospheerium*) a hidak két formája van jelen mint a mikrotubulus alapegysége, és az egyensúly eredményeként az energetikai folyamatok stabilizálója. Hidakat találtak még más, a mikrotubulusokhoz asszociált mozgási képletekben. Feltételezzük, hogy a mikrotubulusok mozgási, mozgatási képességének a hidak aktív részesei.

#### A lizozómák és mikrotubulusok szerepe a sejtes proliferáció megindításában

A lizozómák szerepéről a sejtosztódásban az első utalást ALLISON és MALLUCCI [1] cikkében találjuk. Azóta ezt az állítást nagyszámú utánvizsgálat talal megerősítették.

Ismeretes, hogy a lizozóma-membrán labilizátorai — a membrán át-eresztő képességének fokozói (A vitamin, bakteriális toxinok, dimetil-szulfoxid, stb.) — egyúttal növelik a sejt proliferációs készségét [69, 85, 87, 131, 134]. A lizozóma-membrán stabilizátorai (katekolaminok, glukokortikoidok) meghatározott kísérleti körülmények között kiváltják a DNS szintézist és a mitotikus aktivitást [9, 58, 61, 97, 98].

A lizozómák szerepének bizonyítására a sejtes proliferációban MIYAMOTO [87] vizsgálta a savanyú és neutrális proteázok különböző inhibitorainak szerepét. Az intracelluláris proteolízis inhibitorainak (pl. pepsztatin) hatását vizsgálva kimutatták, hogy míg ezek szelektíven fokozzák a lizozomális B és D katepszin aktivitását, meggátolják a regenerálódó patkánymájban a DNS- és RNS-szintézis fokozódását, továbbá növelik a mitotikus aktivitást is. Az aminokaprónsav, amely bizonyos savanyú és neutrális proteázok speciális inhibitora, meggátolja a limfocita transzformációját, amit fitohemagglutinin-nal idéztek elő. Ezt a jelenséget kíséri az RNS-, a fehérje-, valamint a DNS-szintézisének fokozódása. Analóg hatást fejtettek ki a proteolízis inhibitorai a heterokarionták magjának reaktivációjára. Igen elterjedt az a nézet, mely



szerint a különböző proteázokat a sejt, a mag-kromatin aktiválására használja fel [23, 24, 54].

Hosszú ideig a kutatók többsége úgy vélte, hogy az autofagocitózis a potenciális regulátor, amely szabályozza a sejtben az átmenetet a DNS-szintézis szakaszába. Részleges hepatektómia után a citoplazmában nagyszámú vakuolum tűnt fel, úgy vélték, hogy ezek a vakuolumok — lizoszómák — a felelősek bizonyos citoplazma organelumok szegregációjáért, ezért vizsgálták savanyúfoszfátok aktivitásukat. A lizoszómák kialakulását nyomon követve [107] megállapították, hogy részleges hepatektómia után a patkány májban a hepatocitákban csak 30%-ban találhatók, ezek pedig később kezdenek oszódni, mint a máj sejtpopulációjának többi tagja.

Az éppen nem osztódó sejtek fokozott funkcionális megterhelése is vezethet autofagocitózishoz. Kétségtelen tény az is, hogy a hepatektómia következtében csökkent máj-állomány oka lehet a szénhidrát anyagcsere hormonális szabályozása megváltozásának is. A regenerálódó májban pl. a glukagon hatására lényegesen kevesebb vakuolum kialakulását figyelték meg, mint az intakt májban [146]. Számos, szövettenyészetben végzett kísérlet eredményével is bizonyítást nyert, hogy nem az autofagocitózis a leglényegesebb mechanizmus a mag kromatin aktiválásának, amikor a sejt viszonylagos nyugalmi állapotából az aktív proliferáció szakaszába kerül [22, 76, 86, 147]. Az autofág vakuolumok felhalmozódhatnak a sejttenyészetben a kultúra előregedésével és a táptalaj elhasználódásával párhuzamosan is. Friss táptalaj bejutása esetén az autofág vakuolumok gyorsan eltűnnek. Úgy tűnik, hogy az autofág vakuolumok rendszere a sejt adaptációs mechanizmusának része, melyek segítségével anyagcserefolyamataiban alkalmazkodik a megváltozott energia forgalomhoz. Tehát teljesen nem lehet kizárni a lizoszómákat a DNS-szintézis indukciójából. A regenerálódó májban [28, 105, 146], továbbá a fitohemagglutininallal transzformált emberi limfocitákban [54], mind pedig a petefészekhám hormonnal stimulált sejtjeiben [138, 139] megfigyelték a szabad hidroláz aktivitás változását, szabályszerűen először a citoplazmában, azután a magban. SZEGO és mtsai vizsgálatai jelentősen tisztázták a helyzetet a reproduktív szervek mitogén szteroidokkal történt stimulálása után. A hormon és a membrán receptorok kölcsönhatása a membrán struktúra átrendeződéséhez vezet, ez számos különböző változást idéz elő; a membrán depolarizációját az áteresztő képesség megváltozását elsősorban a nukleinsav prekurzorok és egyes aminosavak számára is. Hormon hatása az adenilcikláz aktiválása is, mely ATP cAMP-vé alakulását katalizálja, továbbá előidézi egyes, a periférián elhelyezkedő lizoszómák „beolvadását”, a plazmamembrán és primer lizoszóma kialakulását, kapcsolódást a membrán receptorokkal, mely utóbbiak a hormon transzportálói is lehetnek. A következő lépésben a hormon mediátor szerepét a primer lizoszóma tölti be, mely a citoplazmán keresztül a mag felé vándorol. A lizoszóma és a magmembrán összeolvadása az utóbbi struktúrájának helyi destrukciójához vezet, a lizoszóma hidrolitikus enzimeit és a glikoprotein matrix savanyú fehérjéit a magba jutva a kromatinnal kerülnek kapcsolatba. A lizoszóma matrixának savanyú fehérjéi hasonlatosságot mutatnak a nem hisztontípusú regulációs fehérjékkel, ez utóbbinak a genomra jelentős szabályozó szerepe van [8]. A sejtanyagcsere során a lizoszóma-membrán speciális kontroll alatt áll, így szabályozva van a hidrolitikus enzimek kijutása és felhasználása a sejt metabolizmusában. Ez a kontroll-rendszer kapcsolatban van a lizoszóma citoplazmatikus vándorlását irányító rendszerrel, amelynek igen fontos kom-

ponensei a mikrotubulusok és mikrofilamentumok [37, 77, 119]. Az a tény, hogy meghatározott koncentrációjú kolchicin blokkolja a blasztos transzformációra készített limfocitákban a DNS-szintézist [34, 84, 148] és a világos összefüggés a kolchicin adás és a reakció között olyan formában, hogy csökkentik a DNS blokkolását, szintén arra utalnak, hogy a mikrotubuláris rendszer működik közre abban, hogy a sejt felületéről a jelzés a citoplazmába kerüljön. Az intracelluláris cAMP vagy cGMP koncentráció hatással van mind a mikrotubuláris rendszerre, mind pedig a lizoszóma-membránra [45, 57, 127, 136, 149, 153]. IGNARRO és mtsai [56] a lizoszóma-membránban adenileiklázot mutattak ki. A ciklikus nukleotidok hatása a mikrotubulusokra, amelyeknek képződéséhez szükség van a tubulin alegységek foszforilációjára feltehetően kapcsolatos a cAMP és esetleg a cGMP dependens proteinkinázal [44].

A citokalazin B-vel végzett kísérletek közvetett bizonyítékai annak, hogy a lizoszóma komplex és a mikrotubulusok részesei a mitotikus ciklus szabályozásának. Mint ismeretes a citokalazin B hatással van a különböző mechanikai sejtaktivitások megnyilvánulásokra, pl. csökkenti sejtelmoldulást és a plazmamembrán mozgását [2, 150, 152] a sejt alakváltozását is okozhatja. A citokalazin B a mikrotubulusokra gyakorolt hatásával befolyásolja a lizoszómák rendezett mozgását, ami feltétlen fontos a fagocitózisban. Mindezek a hatások az interfázisos sejt mikrotubulusaira érvényesek és nem pedig az osztódó sejt mitotikus apparátusában résztvevő mikrotubulusokra, mivel a citokalazin B a citokinézist befolyásolja és nem a mag osztódását. A citokalazin B hatása a sejt DNS szintézisére a mikrotubuláris rendszerrel kapcsolatos. Kis dózísú citokalazin B hatására (0,1—1,0  $\mu\text{g/ml}$ ) a limfocitákban a konkanavalin A-val és perjodáttal indukált DNS-szintézis fokozódása tapasztalható [92]. A citokalazin B limfocitákra gyakorolt DNS-szintézist fokozó hatása csak akkor tapasztalható, ha a fitohemagglutinint, amivel a limfocitákat proliferációra készítették a citokalazin B-t megelőzően 2 órával adták [84].

### Összefoglalás

A referátum az eukarióta sejtek egyik lényeges alkotó elemét, a membránt, illetve annak módosulásait tárgyalja, funkcionális morfológiai szempontból. Foglalkozik a különböző citoplazmatikus vakuolumokkal és a citoplazmában található mikrotubulusokkal. Hangsúlyozza, hogy a sejtes organizáció funkcionális létfeltétele az a kompartmentáció, melynek révén a membránok és membránszarmazékok kialakítják a differenciált működést fenntartó képleteket.

A citoplazma vakulumrendszerét csoportosítva megállapítja, hogy az állati sejten kívülféle vakuolumot lehet megkülönböztetni: 1. Golgi vakuolum, 2. fagocitáló vakuolum, 3. pinocitotikus vakuolumok, 4. primer lizoszómák, 5. emésztő vakuolumok, 6. autofág vakuolumok, 7. reziduális testek, 8. peroxiszómák, 9. tüskés vezikulumok; említést tesz még a sejtek sajátos kiválasztó apparátusát alkotó pulzáló vakuolumokról is. Ismerteti azokat az összefüggéseket, amelyek ezeket egymáshoz fűzik: biokémiai, ultrastrukturális és funkcionális alapon egyaránt, valamint esetleges kapcsolatukat a plazmamembránnal.

Elemzi a mikrotubulusok szerepét a sejt differenciálódásának folyamatában.

A különböző kísérletek eredménye alapján rámutat arra, hogy mi a lizoszómák és mikrotubulusok szerepe a sejtes proliferáció megindításában.

#### IRODALOM

1. ALLISON, A. C. and MALLUCCI, L. (1964) Lysosomes in dividing cells, with special reference to lymphocytes. *Lancet*, **2**, 1371—1373.
2. ALLISON, A. C. and NUNN, J. F. (1968) Effects of general anaesthetics on microtubules. A possible mechanism of anaesthesia. *Lancet*, **2**, 1326—1329.
3. ARNOLD, J. (1914) *Über Plasmakulturen und ihre funktionelle Bedeutung*. Gustav Fischer, Jena.
4. ARNOLD, J. M. (1966) Squed lens development in compounds that affect microtubules. *Biol. Bull.*, **131**, 383.
5. ASAKURA, A., EGUCHI, G. and IINO, T. (1964) Reconstitution of bacterial flagella *in vitro*. *J. molec. Biol.*, **10**, 42—56.
6. BANNISTER, L. H. and TATCHELL, E. C. (1968) Contractility and the fibre systems of *Stentor coeruleus*. *J. Cell Sci.*, **3**, 295—308.
7. BARGMANN, W. and WELSCH, U. (1969) On the ultrastructure of the mammary gland. In: BARGMANN, W. (ed.): *Lactogenesis: The initiation of milk secretion at parturition*. Philadelphia, Univ. Pennsylvania, 43—52.
8. BASERGA, R. and STEIN, G. (1971) Nuclear acid proteins and cell proliferation. *Federat. Proc.*, **30**, 1752—1759.
9. BAUDHUIN, P., BEAUFAY, M. and DE DUVE, C. (1965) Combined biochemical and morphological study of particulate fractions from rat liver. Analysis of preparations enriched in lysosomes or in particles containing urate oxidase, d-amino-acid oxidase and catalase. *J. Cell Biol.*, **26**, 219—243.
10. BÁLINT, M. (1978) *Az izomműködés molekuláris alapjai*. Medicina.
11. BEHNKE, O. and FORER, A. (1967) Evidence for four classes of microtubules in individual cells. *J. Cell Sci.*, **2**, 169—192.
12. BERKALOFF, C. (1963) Les cellules méristématiques d'*Himantalia lorea* (L.). *J. Microscopy*, **2**, 213—228.
13. BRINKLEY, B. R. and NICKLAS, R. B. (1968) Ultrastructure of the meiotic spindle of grasshopper spermatocytes after chromosome micromanipulation. *J. Cell Biol.*, **39**, 16A.
14. BRUNK, U. and ERICSSON, J. L. E. (1972) Electron microscopical studies on rat brain neurons. Localization of acid phosphatase and mode of formation of lipofuscin bodies. *J. Ultrastr. Res.*, **38**, 1—15.
15. DE BRUYN, P. P. and CHO, Y. (1974) Contractile structures in endothelial cells of splenic sinusoids. *J. Ultrastr. Res.*, **49**, 24—33.
16. BUNT, A. H. (1969) Formation of coated and „synaptic” vesicles within neurosecretory axon terminals of the crustacean sinus gland. *J. Ultrastr. Res.*, **28**, 411—421.
17. BYRES, B. and ABRAMSON, D. (1968) Cytokinesis in HeLa: post-telephase delay and microtubule-associated motility. *Protoplasma*, **66**, 413—435.
18. BYERS, B. and PORTER, K. R. (1964) Oriented microtubules in elongating cells of the developing lens rudiment after induction. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **52**, 1091—1099.
19. CARASSO, N., FAURÉ-FREMIET, E. and FAVARD, P. (1962) Ultrastructure de l'appareil excréteur chez quelques péritriches. *J. Microscopy*, **1**, 455—468.
20. CARO, L. G. and PALADE, G. E. (1964) Protein synthesis, storage and discharge in the pancreatic exocrine cell. An autoradiographic study. *J. Cell Biol.*, **20**, 473—495.
21. CARTER, S. B. (1967) Effects of cytochalasin on mammalian cells. *Nature*, **213**, 261—264.
22. COMINGS, D. E. and OKADA, T. A. (1970) Electron microscopy of human fibroblasts in tissue culture during logarithmic and confluent stages of growth. *Exper. Cell Res.*, **61**, 295—301.
23. DARZYNKIEWICZ, Z. and ARNASON, B. (1974) Suppression of RNA synthesis in lymphocytes by inhibitors of proteolytic enzymes. *Exper. Cell Res.*, **85**, 95—104.
24. DARZYNKIEWICZ, Z., CHELMICK-SZORC, E. and ARNASON, B. (1974) Chick erythrocyte nucleus reactivation in heterokaryons suppression by inhibitors of proteolytic enzymes. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **71**, 644—647.
25. DECKER, R. S. (1974) Lysosomal packing in differentiating and degenerating anuran lateral motor column neuron. *J. Cell Biol.*, **61**, 599—612.
26. DIRKSEN, E. R. (1968) Observations on centriole formation in developing ciliated epithelium of the mouse oviduct. *J. Cell Biol.*, **39**, 34A.
27. DIRKSEN, E. R. and CROCKER, T. T. (1966) Centriole replication in differentiating ciliated

- cells of mammalian respiratory epithelium. An electron microscopic study. *J. Microsc. copy*, **5**, 629—644.
28. DOLBEARE, F. A. (1973) Rapid increase in nuclear hydrolase following partial hepatectomy in the rat. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, **142**, 645—649.
  29. DOUGLAS, W. W., NAGASAVA, J. and SCHULZ, R. (1971) Electron microscopic studies on the mechanism of secretion of posterior pituitary hormones and significance of microvesicles („synaptic vesicles“): evidence of secretion by exocytosis and formation of microvesicles as a by-product of this process. In: WILDE, DE (ed.): *Subcellular organization and function in endocrine tissues*. Cambridge Univ. Press. Cambridge, 355—378.
  30. DOUGLAS, W. W., NAGASAVA, J. and SCHULZ, R. (1971) Coated microvesicles in neurosecretory terminals of posterior pituitary gland shed their coats to become smooth „synaptic” vesicles. *Nature*, **232**, 340—341.
  31. DE DUVE, C. (1959) The lysosomes in retrospect. In: DINGIE, J. T. (ed.): *Lysosomes in Biology and pathology*. North Holland, Amsterdam—Oxford, **1**, 3—40.
  32. DE DUVE, C. and BAUDHIN, P. (1966) Peroxisomes. *Physiol. Rev.*, **46**, 323—357.
  33. DE DUVE, C. and WATTIAUX, R. (1966) Function of lysosomes. *Ann. Rev. Physiol.*, **28**, 435—492.
  34. EDELMAN, G. M., YAHARA, I. and WANG, J. L. (1973) Receptor mobility and receptor-cytoplasmic interactions in lymphocytes. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **70**, 1442—1446.
  35. EHRENREICH, J. H., BERGERON, J. J. M., SIEKEVITZ, D. and PALADE, G. E. (1973) Golgi fractions prepared from rat liver homogenates. I. Isolation procedure and morphological characterization. *J. Cell Biol.*, **59**, 45—72.
  36. FAWCETT, D. W. and MC NUTT, N. S. (1969) The ultrastructure of the cat myocardium. I. Ventricular papillary muscle. *J. Cell Biol.*, **42**, 1—45.
  37. FREED, J. J. and LEBOWITZ, M. M. (1970) The association of a class of saltatory movements with microtubules in cultured cells. *J. Cell Biol.*, **45**, 334—354.
  38. FREED, J. J., BHISEY, A. N. and LEBOWITZ, M. M. (1968) The relation of microtubules and microfilaments to motility of calculated cells. *J. Cell Biol.*, **39**, 46A.
  39. FRIEND, D. S. (1969) Cytochemical staining of multivesicular body and Golgi vesicles. *J. Cell Biol.*, **41**, 269—279.
  40. FRIEND, D. S. and FARQUHAR, M. G. (1967) Functions of coated vesicles during protein absorption in the rat vas deferens. *J. Cell Biol.*, **35**, 357—376.
  41. FORBES, M. S. and SPERALAKIS, N. (1974) Spheroidal bodies in the junctional sarcoplasmic reticulum of lizard myocardial cells. *J. Cell Biol.*, **63**, 602—615.
  42. GIBBINS, J. R., TILNEY, L. G. and PORTER, K. R. (1969) Microtubules in the formation and development of the primary mesenchyme in *Arbacia punctulata*. I. The distribution of microtubules. *J. Cell Biol.*, **41**, 201—226.
  43. GOLDFISCHER, S., ESSNER, E. and NOVIKOFF, A. B. (1964) The localization of phosphatase activities at the level of ultrastructure. *J. Histochem. Cytochem.*, **12**, 72—95.
  44. GOLDMAN, R. D. and REBHUN, L. I. (1969) The structure and some properties of the isolated mitotic apparatus. *J. Cell Sci.*, **4**, 179—209.
  45. GOODMAN, D. B. P., RASMUSSEN, H., DIBELLA, F. and GUTHROW, C. E. (1970) Cyclic adenosine 3', 5'-monophosphate-stimulated phosphorylation of isolated microtubule subunits. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **67**, 652—659.
  46. CORBUONOVA, M. P. and SZTROJEVA, O. G. (1972) Elektronno mikroszkópiceszkoje issledoványije diferencirovki kletok pigmentnovo epiteliya szetsatki v ontogeneze u krüsz. *Citology*, **14**, 1076—1083.
  47. GORDON, G. B., MILLER, L. R. and BENSCH, K. G. (1965) Studies on the intracellular oligestine process in mammalian tissue culture cells. *J. Cell Biol.*, **25**, 41—55.
  48. GRAY, E. G. (1972) Are the coats of coated vesicles artifacts? *J. Neurocytol.*, **1**, 363—382.
  49. GRAY, E. G. (1975) Synaptic fine structure and nuclear, cytoplasmic and extracellular networks. The stereoframework concept. *J. Neurocytol.*, **4**, 315—339.
  50. GRAY, E. G. and PEASE, H. L. (1971) On understanding the organization of the retinal receptor synapses. *Brain Res.*, **25**, 1—15.
  51. GRAY, E. G. and WILLIS, R. A. (1970) On synaptic vesicles, complex vesicles and dense projections. *Brain Res.*, **24**, 149—168.
  52. GRIMSTONE, A. V. and CLEVELAND, L. R. (1965) The fine structure and function of the contravile axostyles of certain flagellates. *J. Cell Biol.*, **24**, 387—400.
  53. HAND, A. R. (1971) Morphology and cytochemistry of the Golgi apparatus of rat salivary glands. Acinar cells. *Amer. J. Anat.*, **130**, 141—157.
  54. HIRSCHHORN, R., BRITTINGER, V., HIRSCHHORN, K. and WEISSMANN, G. (1968) Redistribution of acid hydrolases in human lymphocytes stimulated by phytohemagglutinin. *J. Cell Biol.*, **97**, 412—423.

55. HOLTZMANN, E. and DOMNITZ, R. (1968) Cytochemical studies of lysosomes Golgi apparatus and endoplasmic reticulum in secretion and protein uptake by adrenal medulla cells of rat. *J. Histochem. Cytochem.*, **16**, 320—336.
56. IGARRRO, L. J. (1972) Lysosome membrane stabilization *in vivo*: effects of steroidal and nonsteroidal antiinflammatory drugs on the integrity of rat liver lysosomes. *J. Pharmacol. Exper. Therapy*, **182**, 179—188.
57. IGARRRO, L. J., KRASSIKOFF, N. and SLYWKA, I. (1973) Release enzymes from a rat liver lysosome fraction: inhibition by catecholamines and cyclics 3', 5' adenosine monophosphate stimulation by cholinerg agents and cyclic 3', 5'-guanosin monophosphate. *J. Pharmacol. Exper. Therapy*, **186**, 86—99.
58. JONES, R., IRVIN, L. (1972) Effect of hydrocortisone on the synthesis of DNA and histones and acetylation of histones in regenerating liver. *Arch. Biochem. Biophys.*, **152**, 828—832.
59. KADOTA, K. and KADOTA, T. (1973) Isolation of coated vesicles, plain synaptic vesicles and flocculent material from a crude synaptosome fraction of guinea pig whole brain. *J. Cell Biol.*, **58**, 135—151.
60. KALNINS, V. I. (1968) Centriole replication during ciliogenesis in the chick tracheal epithelium. *J. Cell Biol.*, **39**, 70A.
61. KALUZEWSKI, B. (1975) Influence of prednisolone on mitotic index of synchronized lymphocytes culture. *Hormone Metab. Res.*, **7**, 196—197.
62. KANASEKI, T. and KADOTA, K. (1969) The „vesicle in a basket”. A morphological study of the coated vesicle isolated from the nerve ending of the guinea pig brain, with the special reference to the mechanism of membrane movements. *J. Cell Biol.*, **42**.
63. KANG, I. H. (1974) Development of the zone pellucida in the rat oocyte. *Amer. J. Anat.*, **139**, 535—566.
64. KAPA, E., RADOS, I. and CSABA, G. (1976) Cilia forming potentials of endocrine organs originating from the foregut. *Acta anat. (Basel)*, **95**, 444—451.
65. KAPA, E. and SZALKÓ, A. (1978) A biogén aminok szerepe a melanogenezis szabályozásában. Magyar Biológiai Társaság XIII. Biológiai Vándorgyűlése. (Előadás)
66. KAPA, E. (1979) A pigmentsejtek biológiája. In: CSABA, GY. (szerk.): *A biológia aktuális problémái*. 16, 77—112. Medicina, Budapest
67. KERJASCHKI, D. (1974) The anterior medial gland in the mouse nasal septum: an uncommon type of epithelium with abundant innervation. *J. Ultrastr. Res.*, **46**, 446—482.
68. KLINICK, G. H., OERTEL, J. E. and WINSHIP, T. (1970) Ultrastructure of normal human thyroid. *Lab. Investig.*, **22**, 2—22.
69. KRISHNARAJ, R. and TALWAR, G. P. (1973) Role of cyclic AMP in mitogen induced transformation of human peripheral leucocytes. *J. Immunol.*, **111**, 1010—1017.
70. LEDBETTER, M. C. and PORTER, K. R. (1963) A „microtuble” in plant cell fine structure. *J. Cell Biol.*, **19**, 239—250.
71. LEIGHTON, F., POOLE, B., BEAUFAY, H., BAUDHUIN, P., COFFEY, J. W., FOWLER, S. and DE DUVE, C. (1968) The large scale separation of peroxisomes mitochondrial and lysosomes from the livers of rats injected with triton WR-1339. *J. Cell Biol.*, **37**, 482—513.
72. LESTER, K. (1970) On the nature of fibrils and tubules in developing enamel of the opossum, *Didelphis marsupialis*. *J. Ultrastr. Res.*, **30**, 64—77.
73. LEVI-MONTALCINI, R. (1965) The nerve growth factor: its mode of action on sensory and sympathetic nerve cells. *Harvey Lectures*, **60**, 217—259.
74. LOCKE, M. and COLLINS, J. V. (1965) The structure and formalin of protein granules in the fat body of an insect. *J. Cell Biol.*, **26**, 857—884.
75. LU, B. D. (1967) Meiosis in *Coprinus lagopus*: A comparative study with light and electron microscopy. *J. Cell Sci.*, **2**, 529—536.
76. MACIERA-COELHO, A., GARCIA-GIRALT, F. and ADRIAN, M. (1971) Changes in lysosomal associated structures in human fibroblasts kept in resting phase. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, **138**, 712—718.
77. MALAWISTA, S. E. (1971) Colchicine-like effects on human blood leucocytes during phagocytosis. *Blood*, **37**, 519—529.
78. MARGULIS, L. (1970) *Origin of Eucaryotic Cells*. Yale University Press, New-Haven and London.
79. MAUL, G. G. and BRUMBAUGH, J. A. (1971) On the possible function of coated vesicles in melanogenesis of regenerating fowl feather. *J. Cell Biol.*, **48**, 41—48.
80. MAUL, G. G. and ROMSDAHL, M. M. (1970) Ultrastructural composition of two human malignant melanoma cell lines. *Cancer Res.*, **30**, 2782—2786.
81. MAUNSBACH, A. B. (1966) Absorption of <sup>125</sup>J-labelled homologous albumin by rat kidney proximal tubule cells. A study of microperfused single proximal tubules by electron microscopic autoradiography and histochemistry. *J. Ultrastr. Res.*, **15**, 197—241.

82. MAUNSBACH, A. B. (1966) Absorption of ferritin by rat kidney proximal tubule cells: electron microscopic observations of the initial uptake phase in cells of microperfused single proximal tubules. *J. Ultrastr. Res.*, **16**, 1—12.
83. McINTOSCH, J. R. and PORTER, K. R. (1967) Microtubules in the spermatids of the domestic fowl. *J. Cell Biol.*, **35**, 153—173.
84. MEDRANO, E., PIRAS, R. and MORDON, I. (1974) Effect of colchicine, vinblastine and cytochalasin B on human lymphocyte transformation by PHA. *Exper. Cell Res.*, **86**, 295—300.
85. MISCH, D. W. and MISCH, M. S. (1975) The effect of dimethyl sulfoxide on a lysosomal membrane. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **243**, 54—59.
86. MITCHENER, J. S., HAWKINS, H. K., BRADFORD, W. D. and SHELBURNE, J. D. (1975) Autophagocytosis in serum and amino-acid-starved HeLa cells. *Amer. J. Pathol.*, **78**, 44A.
87. MIYAMOTO, M., TERYAMA, H. and OHNISHI, T. (1973) Effects of protease inhibitors on liver regeneration. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **55**, 84—90.
88. MORTON, D. J. and ROWE, R. W. D. (1974) Development of ovine skeletal muscle: the occurrence of a sarcolemmal process in fetal myotubules. *J. Ultrastr. Res.*, **47**, 142—152.
89. MÖLLENDORF, W. (1918) Zur Morphologie der vitalen Granulfärbung. *Arch. Mikr. Anat.*, **90**, 463—502.
90. NAGASAWA, J., DOUGLAS, W. W. and SCHULZ, R. A. (1971) Mikropinocytotic origin of coated and smooth microvesicles („synaptic vesicles“) in neurosecretory terminals of posterior pituitary glands demonstrated by incorporation of horseradish peroxidase. *Nature*, **232**, 341—342.
91. NEVOROTIN, A. I., HOHLOV, Sz. E., VASKINEL, V. K. and DUBOVSKAJA, V. F. (1975) Nekotorie primeru uszpesnogo iszpolzovanija morfometrii dlja elektronmikroszkopicseskie iszledovanija. *Tetradi Leningr. Naucs. Obsesztva*, **16**, 305—306.
92. NØRREANG, A. (1968) Electron microscopic morphology of oogenesis. *Intern. Rev. Cytol.*, **23**, 113—186.
93. NOVIKOFF, A. B. (1967) Enzyme localization and ultrastructure of neurons. In: HYDEN, H. (Ed.): *The Neuron*. Elsevier, Amsterdam—London—New York, 255—318.
94. NOVIKOFF, A. B., ESSNER, E. and QUINTANA, N. (1963) Relations of endoplasmic reticulum Golgi apparatus and lysosomes. *J. Microscop.*, **2**, 3.
95. NOVIKOFF, A. B. and SHIN, W. Y. (1964) The endoplasmic reticulum in the Golgi zone and its relations to microbodies Golgi apparatus and autophagic vacuoles in rat liver cells. *J. Microscop.*, **3**, 187—206.
96. OLSEN, R. W. (1975) Filamentous protein model for cyclic-AMP-mediated cell regulatory mechanisms. *J. Theoret. Biol.*, **49**, 263—287.
97. ONO, M. and HOZUMI, M. (1973) Effect of cytochalasin B on lymphocyte stimulation induced by concanavalin A or periodate. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **53**, 342—349.
98. ONO, T., TERYAMA, H., TANAKU, H., TANAKU, F. and NAKAO, K. (1969) Hydrocortisone effect upon the phytohemagglutinin-stimulated acetylation of histones in human lymphocytes. *Biochim. Biophys. Acta*, **179**, 214—220.
99. PALADE, G. E. (1956) The endoplasmic reticulum. *J. Biophys. Biochem. Cytol.*, **2**, 85—98.
100. PALADE, G. E. (1960) Secretory process of the pancreatic exocrine cell. Symposium „Electron Microscopy in Anat.“, *Anat. Soc. of Great Britain*, Arnold, London, 176—206.
101. PALADE, C. F., BRUNS, R. R. (1968) Structural modifications of plasmalemmal vesicles. *J. Cell Biol.*, **37**, 633—649.
102. PALAY, S. L., and KARLIN, L. J. (1959) An electron microscopic study of the intestinal villus. II. The pathway of fat absorption. *J. Biophys. Biochem. Cytol.*, **5**, 373—384.
103. PARAT, M. (1928) Contribution á l'étude morphologique et cytologique du cytoplasme. *Arch. Anat. Micr.*, **24**, 73—357.
104. PARAT, M. and PAINLEVÉ, J. (1924) Appareil reticulaire de Golgi, trophosponge de Holmgren et vacume. *C. R. Acad. Sci. (Paris)*, **179**, 844—846.
105. PARIS, J. E. (1972) Effect of whole-body irradiation and puromycin on hydrolytic enzymes activation in regenerating rat liver. *Radiat. Res.*, **50**, 592—599.
106. PELLETIER, G. (1973) Secretion and uptake of peroxidase by rat adenohypophyseal cells. *J. Ultrastr. Res.*, **43**, 445—459.
107. PETROVICSEV, H. H. and JAKOVLEV, A. Ju. (1975) Nekotorie osobennosti processza obrazovanyija autofagicseszkih vakuolej v hepatocitah regenerirujusej pecsenyi krusz. *Citology*, **17**, **9**, 1087—1089.
108. PHILLIPS, D. M. (1966) Substructure of flagellar tubules. *J. Cell Biol.*, **31**, 635—638.
109. PHILLIPS, D. M. (1969) Exceptions to the prevailing pattern of tubules (9+9+2) in the sperm flagella of certain insect species. *J. Cell Biol.*, **40**, 28—43.

110. PORTER, K. R. (1966) Cytoplasmic microtubules and their function. In: WOLSTENHOLME, G. E. W. and O'CONNOR, M. (eds.): *Principles of Biomolecular Organization*. Churchill, London. pp. 308—345.
111. PORTER, K. R., KENYON, K. and BADENHAUSEN, S. (1967) Specializations of the unit membrane. *Protoplasma*, **63**, 262—274.
112. RAMBOURG, A., HERNANDEZ, W. and LEBLOND, C. P. (1969) Detection of complex carbohydrates in the Golgi apparatus of rat cells. *J. Cell Biol.*, **40**, 395—414.
113. RANDOR, C. J. P. (1972) Myoepithelial cell differentiation in rat mammary glands. *J. Anat.*, **111**, 381—398.
114. REBHUN, L. (1972) Polarized intracellular particle transport: saltatory movements and cytoplasmic streaming. *Intern. Rev. Cytol.*, **32**, 93—137.
115. REINERT, J. and URSPRUNG, H. (1971) *Origin and Continuity of Cell Organells*. Springer-Verlag, Berlin—Heidelberg—New York.
116. REITH, E. J. (1970) The stages of amelogenesis as observed in molar teeth of young-rats. *J. Ultrastr. Res.*, **30**, 111—151.
117. RENAUD, F. L. and SWIFT, H. (1964) The development of basal bodies and flagella in *Allomyces arbusculus*. *J. Cell Biol.*, **23**, 339—345.
118. RENAUD, F. L., ROWE, A. J. and GIBBSON, I. R. (1968) Some properties of the protein forming the outer fibers of cilia. *J. Cell Biol.*, **36**, 79—90.
119. ROBBINS, E. R., JENTZSCH, G. and MICALI, A. (1968) The centriole cycle in synchronized HeLa cells. *J. Cell Biol.*, **36**, 329—339.
120. ROBINOW, C. F. and MARAK, J. (1966) A fiber apparatus in the nucleus of the yeast cell. *J. Cell Biol.*, **29**, 129—151.
121. RODEWALD, R. (1973) Intestinal transport of antibodies in the newborn rat. *J. Cell Biol.*, **58**, 189—211.
122. ROSENBAUM, J. L., MOULDER, J. E. and RINGO, D. L. (1969) Flagellar elongation and shortening in *Chlamydomonas*. The use of cyclohexamide and colchicine to study the synthesis and assembly of flagellar proteins. *J. Cell Biol.*, **41**, 600—619.
123. ROTH, L. E. (1967) Electron microscopy of mitosis in amoeba. III. Cold and urea treatments: a basis for test of direct effects of mitotic inhibitors on microtubule formation. *J. Cell Biol.*, **34**, 47—59.
124. ROTH, T. F., PORTER, K. R. and BREESE, S. S. (1964) Yolk protein uptake in the oocyte of the mosquito. *Aedes aegypti*. *J. Cell Biol.*, **20**, 313—332.
125. ROULLER, C. and BERNHARD, W. (1965) „Microbodies” and the problem of mitochondrial regeneration in liver cells. *J. Biophys. Biochem. Cytol.*, **2**, suppl. 355—360.
126. RÖHLICH, P. (1975) A sejtmembrán szerkezete. In: CSABA, GY. (szerk.): *A biológia aktuális problémái*. **5**, 69—142 Medicina, Budapest.
127. RUBIN, R. W. and FILNER, P. (1973) Adenosine 3', 5'-cyclic monophosphate in *Chlamydomonas reinhardtii*. Influence of flagellar function and regeneration. *J. Cell Biol.*, **56**, 628—635.
128. SABATINI, D. D., BENSCH, K. and BARNETT, R. J. (1963) Cytochemistry and electron microscopy. The preservation of cellular ultrastructure and enzymatic activity by aldehyde fixation. *J. Cell Biol.*, **17**, 19—58.
129. SATIR, P. and STUART, A. M. (1965) A new apical microtubule-associated organelle in the sternal gland of *Zootermopsis nevadensis*. *J. Cell Biol.*, **24**, 277—283.
130. SCHLIVA, M. and ENTER, U. (1978) A mikrotubulo independent component, may be involved in granule transport in pigment cells. *Nature*, **272**, 556.
131. SEDWICK, J. A., BAIRD, W. M. and BOUTWELL, R. K. (1971) Effects of phorbol on the incorporation of triated precursors into DNA, RNA and protein in mouse epidermis. *Cancer Res.*, **31**, 1434—1439.
132. SELJELID, R. (1976) Endocytosis in thyroid follicle cells. III. An electron microscopic study of the cell surface and related structures. *J. Ultrastr. Res.*, **18**, 1—24.
133. SELJELID, R., REITH, A. and NAKKER, K. F. (1970) The early phase of endocytosis in rat thyroid follicle cells. *Lab. Invest.*, **23**, 595—605.
134. SIVAK, A. (1972) Induction of cell division: role of cell membrane sites. *J. Cell Physiol.*, **80**, 167—174.
135. SKELDING, J. M. (1973) The fine structure of the kidney of *Achantia achantia*. *Z. Zellforsch.*, **147**, 1—29.
136. SOIFER, D. and HECHTER, O. (1971) Adenyl cyclase activity in rat liver nuclei. *Biochem. Biophys. Acta*, **230**, 538—542.
137. STEPHENS, R. E. (1968) On the structural protein of flagella outer fibres. *J. molec. Biol.*, **32**, 277—283.
138. SZEGO, C. M., SEELAR, B. J., STEADMAN, R. A., HILL, D. F., KIMURA, A. K. and ROBERTS,

- J. A. (1971) The lysosomal membrane complex: focal point of primary steroid hormone action. *Biochem. J.*, **123**, 523—538.
139. SZEGO, C. M., STEADMAN, R. A. and SEELER, B. J. (1974) Intranuclear concentration of lysosomal hydrolases in steroid target cells. Acute response to administration of gonadal hormones *in vivo*. *Europ. J. Biochem.*, **46**, 377—386.
140. TANDLER, B. and ERLANDSON, R. A. (1972) Ultrastructure of the human submaxillary glands. IV. Serosus granules. *Amer. J. Anat.*, **135**, 419—433.
141. TAYLOR, E. W. (1965) The mechanism of colchicine inhibition of mitosis. I. Kinetics of inhibition and the binding of <sup>3</sup>H-colchicine. *J. Cell Biol.*, **25**, 145—160.
142. TILNEY, L. G. (1968) The assembly of microtubules and their role in the development of cell form. *Devel. Biol.*, **2**, 63—102.
143. TILNEY, L. G. (1968b) Studies on the microtubules in Heliozoa. IV. The effect of colchicine on the formation and maintenance of the axopodia of *Actinosphaerium nucleofilum* (Barrett). *J. Cell Sci.*, **3**, 549—562.
144. TILNEY, L. G., HIRAMOTO, Y. and MARSLAND, D. (1966) Studies on the microtubules in Heliozoa. III. A pressure analysis of the role of these structures in the formation and maintenance of the axopodia of *Actinosphaerium nucleofilum* (Barrett). *J. Cell Biol.*, **29**, 77—95.
145. TILNEY, L. G. and PORTER, K. R. (1965) Studies on the microtubules in Heliozoa. I. Fine structure of *Actinosphaerium* with particular reference to axial rod structure. *Protozoologia*, **60**, 317—344.
146. VERITY, M. A., TRAVIS, G. and CHEUNG, M. (1975) Lysosome-vacuolar system reactivity during early cell regeneration. *Exper. Molec. Pathol.*, **22**, 73—84.
147. VLADUTIN, G. D. and ROSE, N. R. (1974) Giant lysosomes in cultured monkey kidney cells. *J. Histochem. Cytochem.*, **22**, 203—205.
148. WANG, J. L., GUNTHER, G. R. and EDELMAN, G. M. (1975) Inhibition by colchicine of the mitogenetic stimulation of lymphocytes prior to the S phase. *J. Cell Biol.*, **66**, 128—144.
149. WEISSMANN, G., ZURIER, R. and HOFFSTEIN, S. (1972) leukocytic proteases and the immunologic release of lysosomal enzymes. *Amer. J. Pathol.*, **68**, 539—559.
150. WESTERMARK, B. (1973) Induction of a reversible G1 block in human glia-like cells by cytochalasin B. *Exper. Cell Res.*, **82**, 341—350.
151. WESTFALL, J. A. (1973) Ultrastructural evidence for a granule-containing sensory motor-interneuron in *Hydra littoralis*. *J. Ultrastr. Res.*, **42**, 262—282.
152. WESSELS, N. K., SPOONER, B. S., ASH, J. F., BRADLEY, M. O., LUDUENA, M. A., TAYLOR, E. L., WREUN, J. T. and YAMADA, K. M. (1971) Microfilaments in cellular and developmental processes. *Science*, **171**, 135—143.
153. ZURIER, R., HOFFSTEIN, S. and WEISSMANN, G. (1973) Cytochalasin B: effect on lysosomal enzyme release from human leukocytes. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **70**, 844—848.
154. ZURIER, R., HOFFSTEIN, S. and WEISSMANN, G. (1974) Mechanisms of lysosomal enzyme release from human leukocytes. *J. Clin. Invest.*, **53**, 297—309.

## SOME MEMBRANACEOUS STRUCTURES OF THE EUKARYOTIC CELL

*Eszter Kapa*

Department of Biology, Semmelweis University Medical School, Budapest, Hungary

The report deals with the functional morphologic aspects of the eukaryote cell membrane and its modifications. Various types of cytoplasmic vacuoles and the cytoplasmic microtubules are analyzed for functional importance. It is concluded that the functioning of the cellular organisation is based on compartmentalisation of the membranes and membrane derivatives, which serve as structures responsible for differentiated functions.

The cytoplasmic vacuoles of the animal cell can be divided into nine types as follows: 1: Golgi vacuoles; 2. phagocytic vacuoles; 3. pinocytotic vacuoles; 4. primary lysosomes; 5. diestive vacuoles; 6. autophagous vacuoles; 7. residual bodies; 8. peroxisomes; 9. spiky vesicles. Mention is also made of the pulsating vacuoles involved in the cell's own elimination system. The cytoplasmic vacuoles form a system through biochemical, ultrastructural or functional relationship of the different types with one another and occasionally with the cytoplasmic membrane.

The microtubulus play a role in the cellular differentiation process.

Experimental observations on the importance of the lysosomes and microtubules in the cell proliferation process are described.



# PUHATESTŰEK (MOLLUSCA) FELHASZNÁLHATÓSÁGA A KÍSÉRLETES GERONTOLÓGIAI, NEUROBIOLÓGIAI KUTATÁSOKBAN

TÓTH SÁNDOR

Semmelweis Orvostudományi Egyetem, Gerontológiai Központ, Budapest

Beérkezett: 1979. február 14-én

*Kulcsszavak:* puhatestűek, neurobiológia, gerontológia

## Bevezetés

Általános biológiai és élettani szempontból az öregedés lényege — az adaptációs képesség csökkenése a szervezet minden szintjén, kezdve a szervezettől, mint egységes egésztől, a szervek rendszerétől egészen a sejtszintű anyagcseréig, a sejt molekuláris mechanizmusáig. Adaptációs képesség alatt itt azon mechanizmusok összességének működését értjük, melyek az anyagcsere alapvető folyamatait szabályozzák és a belső környezet paramétereinek állandóságát, a homeosztázist tartják fenn.

A törzsfjlődés során a biológiai szervezetség növekedésének mértékében a sejt saját öregedési folyamatát egyre nagyobb mértékben befolyásolják azok a programozott mechanizmusok, melyek megszabják a szervezet öregedési ütemét és az élettartamot. A szervezet nem úgy öregszik mint a sejtek összessége, hanem mint egy bonyolult rendszer.

Az élővilágban a magasabbrendűség egyet jelent a magasabb biológiai szervezettséggel. A nagyobb fokú szervezetség többrétűbb, változatosabb alkalmazkodást tesz lehetővé, a magasabb szervezetségű élőlény környezete nagyobb számú tényezőjével lép kapcsolatba. A magasabb biológiai szervezetség egyben nagyobb viszonylagos önállóságot is jelent, a környezettől való nagyobb függetlenséget. Ennek megfelelően kifejezettebbek és szélesebb körűek a szervezet homeosztázisának mechanizmusai, többrétűbb és fejlettebb a szabályozás. A fejlődés mértékében a szervezet homeosztázisát biztosító mechanizmusok nemcsak a szervezet egésze és rendszerei szintjén, hanem sejt és molekuláris szinten is tökéletesedtek. Így a fejlődéssel csökkent a környezet közvetlen genetikai hatása (mutagén) szerepe is. A nagyobb fokú szervezetség, a tökéletesebb szabályozás megnyilvánul az öregedés folyamatában is, és végső soron hatással van az élettartamra.

A törzsfjlődéssel a szervezetben a nem osztódó sejtek egyre nagyobb szerephez jutnak. Ennek oka: maradandó strukturális felépítésük, öröklődő hálózati szervezetségük, egymás közötti tartós kapcsolati rendszerük, és mindenekelőtt, mert képesek információt tartósan tárolni és felhalmozni. Az élővilág fejlődésének kezdeti szakaszában a sejtosztódás volt a regeneráció fő formája. Később kialakultak, és tökéletesebbé váltak a reparáció sejten belüli formái, és a sejt szervezetségét, valamint a genetikai apparátust védő mechanizmusok. A posztmitotikus sejtek esetében az idegi szabályozás nagyobb

szerepet játszik, míg az osztódó sejtek számára a humorális szabályozás a jelentősebb.

A bioreguláció kutatásának eredményei a kísérletes gerontológiában az érdeklődést következtesen a nem osztódó posztmitotikus sejtek felé fordítják. Az utóbbi időben egyre nagyobb figyelemben részesítik a nem osztódó posztmitotikus sejteket, és természetesen mindenekelőtt a neuront [8].

Az idegsejt irányába megnyilvánuló növekvő érdeklődést magyarázza egyrészt az a körülmény, hogy az öregedés lényegét képviselő, a szervezet különböző szervezetségi szintjén jelentkező adaptációs *változás* egyik vezető mechanizmusa az idegi szabályozás, továbbá, hogy a szervezet homeosztázisának *fenntartása* az idegi és a neuro-hormonális szabályozás révén történik. Másrésztől a neuron egyre növekvő érdeklődésre tart számot, mert „valóban öregedő sejt”. A szervezet olyan időszakos, ahány évesek az idegsejtjei. Nagy a valószínűsége annak, hogy a posztmitotikus sejtek sejt szintű és molekuláris vizsgálata derítheti ki, melyek az öregedés és a funkció-romlás, pontosabban a genetikai program által megszabott törvényszerű öregedési folyamat elsődleges *transzmissziós* mechanizmusai [2].

### A kísérleti objektum adekvátságának kérdése

A kísérletes gerontológia tárgykörébe tartozó kutatások eredményességének egyik előfeltétele, megfelelő kísérleti objektum megválasztása. Ismeretes, hogy a klasszikus gerontológiai objektumok köre ma már, elismert hasznossággal, olyan — klinikusok számára talán kissé szokatlan — modell-objektumokkal bővült, mint pl. a fonálférgék (Nematoidea), az egysejtűek (Protozoa) közül a papucsállatka (Paramecium), a lepkefélék (Lepidoptera), stb. [10, 14, 16]. E modell-objektumoktól két dolgot követel meg a tudomány: 1. A velük végzett vizsgálatok gyarapítsák az öregedés folyamata általános törvényszerűségeire vonatkozó ismereteinket. 2. A modell egy bizonyos összefüggésben adatokat szolgáltatasson a humán gerontológia számára.

A fentiek alapján 1972-ben, a *membrán elektrofiziológia klasszikus objektumai*, a puhatestűek (Mollusca) közül a mocsári csigát (*Lymnaea stagnalis*) kezdtük tenyésztetni és gerontológiai objektumként hasznosítani. A kitenyésztett PROMONTOR törzset szigorúan azonos körülmények között tartjuk, és szabványosított módszer szerint tenyésztjük. E munkába 1976-ban bekapcsolódott a kievi Gerontológiai Intézet is. Jelenleg már folyamatosan 1—2 ezer pontosan ismert különböző életkorú állat áll rendelkezésünkre. Választásunk azért esett a *Lymnaea*-ra, mert csupán két évig él, és óriás neuronokkal is rendelkezik, melyekbe sértés nélkül két vagy több mikroelektrodót szúrhatunk. Ganglionjairól neurontérképek készültek és így *identifikált neuronon* dolgozhat a kutató, vagyis kísérletről kísérletre a különböző életkorú állatoknál ugyanazt az idegsejtet vizsgálhatja. Jelenleg a gerontológia lényegében nem rendelkezik még egy ilyen objektummal, melynél a modern mikroelektrodos intracelluláris elektrofiziológia teljes fegyvertárát alkalmazni lehetne *identifikált neuronokon*.

Ez egy döntő momentum. Ugyanis a neuronok funkcionálisan annyira különbözőek, hogy ha nem egy és ugyanazon neuronnal regisztráljuk az életkori változásokat, sohasem lehetünk meggyőződve arról, hogy a megállapított eltérés a funkcionális különbség, vagy az öregedés számlájára írható-e.

A Lymnaeánál a neuronok pigmentáltak, többségükben narancssárga színűek, kivételt képeznek a neuroszekréciós sejtek, melyek fehérek, e színzettség következtében a sejtpopuláció vizuálisan is jól kezelhető. Nem okoz különösebb nehézséget izolált idegsejt készítése sem. Mindezen körülmények következtében a Lymnaeán a legkorszerűbb elektrofiziológiai metodikák sikeresen alkalmazhatók.

Szeretném megismételni, a puhatestűek sorában a Lymnaea már eddig is a membrán-neurofiziológia klasszikus objektumai közé tartozott. Amit ma a tudomány COLE, MARMONT, HODGKIN, HUXLEY és KATZ óta a neuronműködés *finomabb sejt szintű mechanizmusairól* tud, azt nagyjából részben puhatestűeknek köszönheti. Az eredmények olyan *elemi s egyben általános* törvényszerűségekre vonatkoznak, melyek az emberi szervezet neuronjai működésére is alkalmazhatók. Természetesen e mellett az emberi idegrendszer neuronjai működésbeli sajátossággal is rendelkeznek. Azonban pl. a Lymnaeán egy sor alapvető gerontológiai neurobiológiai probléma egzaktabban és eredményesebben vizsgálható, mint más gerontológiai objektumon.

Nem elhanyagolható a pontos életkor ismeretén túlmenően az az előny, amit a vadon begyűjtött állatokkal szemben a tenyésztet nyújt. Ugyanis nagyobb mennyiséget csigából nem mindig sikerül ugyanarról a helyről begyűjteni. A különböző helyről begyűjtött állatok viszont morfológiailag és funkcionálisan is igen különbözőek lehetnek. Mint ismeretes, a neuronok reakciója különbözik az életkortól, a populációtól, az évszaktól és a neuron típusától, jellegétől függően. Az azonos körülmények közötti tenyésztés 10—15 nemzedék után genetikailag viszonylag tiszta vonalat ad, és ily módon minimalizálni lehet a populációs szórás. Egyugyanazon évszakban, a különböző életkorú csoportokkal egyidőben és azonos körülmények között végrehajtott kísérletekben ki lehet küszöbölni a szezonális és az egyedi életkori szórás. Végül, a neurontérkép szerinti pontos identifikálás lehetővé teszi, hogy „tisztá”, viszonylag szórásmentes életkori különbségeket regisztrálhassunk. Vadon begyűjtött állatoknál a fentebb elemzett szórások teljesen átfedhetik az életkori változásokat.

Nem felesleges itt még egy-két szót ejteni a kísérleti objektum adekvátságának kérdéséről, és körülhatárolni azt a területet, ahol a puhatestűekkel folytatott vizsgálatok *általános, s így az emberi idegrendszer működésére is alkalmazható ismeretekhez vezetnek és vezetnek*. Ugyanis a kísérletes orvostudományban kevésbé tájékozott gerontológus kutatók és klinikusok hajlandók lebecsülni az experimentális gerontológiába (mindenekelőtt az élettanból, biofizikából, biokémiából és farmakológiából) újonnan bekerülő és számukra szokatlan kísérleti objektumok szerepét és jelentőségét.

A Lymnaeára vonatkoztatva ez a terület mindenekelőtt az *ingerelhető membránok általános élettana*.

Az objektum megfelelésének bizonyítására történelmi tényre hivatkozhatunk. Ismeretes, hogy az ingerelhető sejtek működését magyarázó elektromos feszültség az ún. sértési potenciál (a mai nyugalmi potenciál) eredetét, a múlt században két egymásnak ellentmondó elmélet próbálta magyarázni: Egyfelől MATEUCCI (1838) és DU BOIS REYMOND (1843) elmélete szerint ez a kimutatható potenciálkülönbség „eredendően jelen van” a képletben. Másfelől HERMAN elmélete szerint pedig (1879) e potenciál ellenkezőleg a sértés során bekövetkező fiziko-kémiai változások terméke. A vita eldönthetetlen volt egész addig, amíg JUNG (1936) fel nem fedezte a tintahal óriás-idegrostját,

és HODGKIN, HUXLEY (1939) majd COLE és CURTIS (1940) közvetlenül intraxonális elektróddal ki nem mutatták a nyugalmi potenciál eredendő, valóságos, a membrán sértésétől független létezését.

A „döntő” kísérletet tehát puhatestű állaton végezték el, és mégis általában a sejtműködés megértésének egyik sarkalatos tényét tárták fel, általános érvényű következtetést vontak le.

Hasonlóképpen a puhatestűeken végzett vizsgálatok vezető szerepet játszottak a neurobiológia alábbi fejezetei tudományos megismerésében: A neuron nyugalmi állapotában a sejtben belüli és kívüli ion-koncentrációk különbségének szerepe; az elektrotonikus potenciál és a helyi válasz-, a membrán átjárhatóságának-, a membránáramoknak-, az akciós potenciálnak-, az akkomodációnak-, a spontán aktivitásnak ionmechanizmusai. Az ingerületvezetéssel, az elektromosan ingerelhető membránok szelektív átjárhatóságának molekuláris mechanizmusai-, az ionszűrő funkcionális felépítésével-, az ionszűrő aktivációjának és inaktivációjának molekuláris mechanizmusaival kapcsolatos kérdések [9].

Ezen túlmenően az idegmembrán-fiziológia eredményei jelentős mértékben felhasználhatók az izommembrán fiziológiában, és általában az ingerelhető membránok élettanában.

Aki az idegmembrán-fiziológia irodalmát nyomon követi, annak számára kétségtelen, hogy a puhatestűeken tervezett gerontológiai vizsgálatok a fenti témakörben a tudomány legkorszerűbb vizsgálataihoz kapcsolódnak, és a gerontológia központi problémáinak megoldását segítik elő.

### Mire hasznosítható a *Lymnaea* a kísérletes gerontológiában?

A korszerű elektrofiziológia lehetővé teszi *in vivo*, avagy túlélő központi idegrendszeri preparátumon az intracelluláris elvezetést, az intracelluláris elektromos ingerlést, tetszés szerinti anyagok bevitelét a sejtbe, tehát mindazon vizsgálatokat, melyek a neurobiológia fentebb felsorolt fejezeteivel kapcsolatosak.

*Lymnaea*-ből készíthető izolált központi idegrendszeri preparátum, izolált ganglion, izolált identifikált neuron preparátum. Jól vizsgálhatók a különböző funkcionális típusokhoz tartozó neuronok aktivitása, az egyes neuronok szómamembránjának elektromos tulajdonságai. Farmakológiai módszerrel jól elkülöníthetők az elektromosan ingerelhető szómamembrán egyes csatornái, feszültségfixálási módszerrel regisztrálhatók az egyes csatornák ionáramai. *Lymnaea* preparátum alkalmas a neuron szómamembrán strukturális és funkcionális felépítésének vizsgálatára, a transzportmechanizmusok, membránreakciók hormonális stimulációjának, a membrán strukturális és funkcionális defektusainak tanulmányozására. Alkalmas általában az idegsejtmembrán-funkció életkori változásainak, elektromos paraméterek útján történő vizsgálatára [17].

A *Lymnaea*, mint kísérleti objektum alkalmas az idegi, valamint a humorális, hormonális, ill. neuroszekréciós szabályozás életkori változásainak vizsgálatára különböző szervezetségi szinteken.

*Lymnaea* neuronok sejttestén csak elvétve találni szinaptikus végződéseket. Ezért a perikarion főleg az óriásneuronok esetében kiválóan alkalmas a membrán felületi receptorainak tanulmányozására, különböző receptorok mennyiségi és minőségi változásának kutatására.

Az öregedés során megváltozhat a DNS szerkezete, s ez végső soron hibás enzimek és egyéb fehérjék keletkezéséhez vezet. Hiba nemcsak a DNS károsodásából eredhet, hanem a DNS-től a fehérje bioszintéziséhez vezető mechanizmus is sérülhet. Több vizsgálat igazolja, hogy az öregedéssel járó változások során a DNS-ről való információátvitel romlik, a DNS-hez kötődő kis molekulájú savanyú fehérjék — a nonhisztonok — mennyisége csökken, változik a DNS-ről másolható fehérjék mennyisége és minősége, s csökken a fehérjeszintézis üteme, és megváltozik a sejtmag és a citoplazma részaránya. A változások elsősorban a kromatin szerkezetét érintik, s ezáltal a DNS működését befolyásolják [7]. E változásoknak öregedésszerű szerepe elektronmikroszkópos, biofizikai, biokémiai módszerekkel és a sejtfunkció egyidejű részletes elektrofiziológiai elemzésével igen előnyösen vizsgálható *Lymnaea* neuronokon.

A DNS és RNS strukturális változásai, szintézisük, a fehérjékkel való kölcsönös kapcsolatuk módosulása, a genetikai apparátus stimulálhatóságának, a fehérje bioszintézisnek életkori változása, öregedéssel összefüggő sejtorganelum (mindenekelőtt riboszóma) és membránstruktúra változások vizsgálata többek között *Lymnaea* neuronok felhasználásával folyik [12]. Hazai kutatók közül NAGY V. Zs. és munkatársai számoltak be [11] idegsejt-mag funkciójának csökkenéséről és a csökkenés mitogén stimulálással (fitohemagglutinin P) való megfordíthatóságáról. Hasonló reaktivációs effektust lehet kimutatni *Lymnaea* neuronokon is.

Az egyik legnagyobb gerontológiai intézet, a Szovjet Orvostudományi Akadémia kijevi intézete, több más intézettel együttműködve intenzíven elkezdte, többek között *Lymnaea* neuronok felhasználásával a daganatos megbetegedések, mitotikus stimuláló és gátló anyagok, valamint az öregedés alapvető mechanizmusai összefüggésének kutatását. Több tekintélyes nemzetközileg elismert tudós véleménye szerint (az amerikai BUTLER R. N. legutóbbi tanulmányára [2] hivatkozom) ezek a problémakörök szervesen összefüggnek és a molekuláris biológia eredményei egyidőben hozhatnak döntő felfedezést mindhárom területen.

A *Lymnaea*-at felhasználják analizátorok felépítésének és működési elveinek kutatására. Egyes Gastropodák központi idegrendszerének, valamint perifériás receptor szerveinek megismerése eléggé előrehaladt, ezért ezeken a viszonylag egyszerűbb modelleken könnyebben kutathatók analizátor rendszerek felépítésének és működésének alapelvei, és természetszerűen ezzel kapcsolatban az életkori változások is [15].

Eléggé ismert öregedési jelenség az, hogy az idegsejtekben és a szív izomrostjaiban felhalmozódik az úgynevezett *öregedési pigment*. Ezeknek az oldhatatlan, a sejt anyagcseréje szempontjából salaknak mondott makroképleteknek a felhalmozódása gátolhatja a sejtműködést, ronthatja a sejtmembrán áteresztőképességét. Mindaddig azonban nem sikerült egyértelműen bizonyítani, hogy az öreg sejtben mérgező anyagok halmozódnak fel, vagy hogy az öregedési pigment valóban gátolja a sejtek működését [13].

A *Lymnaea* idegsejtjeiben is egy lipofuszcín-szerű öregedési pigment halmozódik fel életkora előrehaladtával. Több elektrofiziológiai paraméter felhasználásával ki lehet mutatni, hogy a nagymértékű pigment-felhalmozódás milyen mértékben befolyásolja a funkciót. Másrészt, hogy pl. a centrofenoxin-nal gátolt pigment-felhalmozódás hogyan tükröződik a funkció változásában.

Az öregedéskor *Lymnaea* esetében is *neuronpusztulás* figyelhető meg.

Mivel itt a központi idegrendszer ganglionjai mindössze 300-tól 1000 vizuálisan is jól megszámálható neuront tartalmaznak, közvetlen megbízható módszerrel nyomon lehet követni e neuronpusztulás folyamatát. Az összes neuront le lehet számlálni és kimutatni, milyen típusú neuronok, milyen funkcionális rendszer tagjaként, milyen mértékben, miért és mikor pusztulnak el. Mint ismeretes jelenleg a gerontológiának erre vonatkozó tényei ellentmondásosak, közvetett és extrapolált adatokból származnak [1].

Ezen túlmenően egyre több kutatónak az a véleménye, hogy a neuronok számszerű pusztulása nem befolyásolja lényegesen az öregedési folyamatot. Lényegesebb a neuronok funkcionális állapotának változása, és a neuron endogén életkori változásában kell keresni az öregkori funkcionális romlás okát. A Lymnaea lehetővé teszi, hogy e két összefüggés gerontológiai aspektusát, a számszerű csökkenést és a képlet (adott ganglion) elemi funkcionális állapotának változását egyidőben, egymással összevetve vizsgáljuk.

A Lymnaea neuronjainak anyagcseréje, nagyobb részben a glia sejtek közvetítésével az egész szóma felületén történik, tágas extracelluláris térben, ahol a cirkulációt nem zavarhatják a szállítórendszer *sclerotikus* elváltozásai. Ezért itt a neuron öregedési funkcióváltozásának, valamint a keringési elégtelenség összefüggésének problémáját, az ok-okozati összefüggést újszerűen lehet vizsgálni.

A Lymnaea neuronjai a funkció ellátása követelményeinek megfelelően változnak méretben és szervezetségben. Az óriásneuronokat tekinthetjük egy bizonyos összefüggésben hipertrofizált neuronoknak is. Adatokat gyűjtünk arra vonatkozóan, milyen körülmények között válik egy neuron óriás méretűvé. Ezek az óriásneuronok tipikus öregedési jegyeket mutatnak. Ezért az óriásneuronok esetében kivételes lehetőség nyílik, hogy a morfológiai változásokat a funkció változásaival együtt vizsgáljuk, egészen az egyes membránsatornák működésének változásáig.

Értékes munkák jelentek meg Lymnaea neuronok és glia sejtek funkcionális egységéről, együttműködéséről, arról, hogyan elégítik ki a glia sejtek a neuron metabolikus igényeit [3, 4]. Nagy érdeklődésre tarthat számot a gerontológia részéről e neuron—glia funkcionális egység, kölcsönhatás öregedési változásainak részletes kísérletes végigkísérése.

Ebből a rövid felsorolásból is látható, hogy a Lymnaeán végzett vizsgálatok a gerontológia kardinális problémáinak megoldását segíthetik elő. Egyes hipotéziseknél akár a döntő kísérlet szerepét is játszhatják.

Több területen a Lymnaea neuronok vizsgálata közvetlen gyakorlati problémák megoldását segítheti elő. Mivel az idegsejtfunkció, az egyes membránsatornák elkülönített működése elektrofiziológiailag jól vizsgálható, lehetőség nyílik új farmakonok pl. neuropeptidek, hormonális vagy neurotranszmitter anyagok hatásának, e hatás sejtszintű mechanizmusainak tanulmányozására.

A Lymnaea neuronok többsége barrierrel van védve, vannak azonban neuronok (pl. a neuroszekréciós sejtek) melyek közvetlenül kapcsolódnak az extracelluláris térhez. Így ezen a modellen vizsgálható a barrier szerep, mezőgazdasági vegyszereknek, pl. rovarirtó szereknek az idegsejtekre kifejtett közvetlen és barrieren keresztüli hatása, illetve e hatás változásának elemzése az életkor függvényében.

Nem kétséges, hogy a Lymnaea hasznos gerontológiai objektumnak ígérkezik. Tenyésztése viszonylag egyszerű, szaporasága igen nagy, pontosan is-

mert életkorú egyedekkel lehet dolgozni; maga az objektum igen olcsó, s ezért szerteágazó nagyméretű kísérleteket lehet velük végezni, kezdve a genetikai kísérletektől, sejtenyészettől, a membránfiziológiától, egészen az érzékszervek fiziológiájáig.

Végezetül a *Lymnaea* felhasználhatóságának konkrét példjaként meg szeretném említeni azt a munkát, amit a Semmelweis Orvostudományi Egyetem Gerontológiai Központ elektrofiziológiai laboratóriuma végez.

Van a gerontológiában egy jólismert hipotézis, mely a kutatások során felhalmozódott nagy tényanyagmennyiséget talán legátfogóbban magyarázza és foglalja egységbe, és ezért központi gerontológiai elmélet szerepére tarthat igényt. E hipotézis szerint az öregedés ütemét, a genetikailag informatív periódusban, döntő módon a genetikai program határozza meg. Mechanizmusai, a sejt ill. a magasabb szervezetszintek szabályozó mechanizmusai, a szervezetnek mint egésznek a szintjén pedig a neuro-hormonális szabályozás [6]. Ebben az összefüggésben FRANKS elképzelése szerint, szervezeti szinten, a biológiai óramechanizmus esetleges láncszemei a *pacemaker neuronok* és a *neuroszekréciós sejtek* játszhatnak fontos szerepet [5]. Mint ismeretes, gerinctelenekben a neuroszekréciós sejtek az endokrin mirigyrendszert helyettesítik, és a gerincesekben is szerepük van az idegrendszer endogén szabályozásában.

A *Lymnaea* megfelelő objektumnak ígérkezik a fenti hipotézis vizsgálatára. Ezzel kapcsolatban elgondolásunk a következő: A szabályozó rendszernek, az öregedés ütemét vezérlő és az élettartamot megszabó mechanizmusoknak elvben sokkal védettebbeknek kell lenniök (legalább is a genetikailag informatív egyedfejlődési szakaszban) a véletlen hatásokkal szemben, mint e rendszerhez nem tartozó neuronoknak. Így ezeknek az elemeknek, vagy nem szabad öregedési változásokat mutatniok, vagy a bekövetkező változásoknak igen szabályos, folyamatos és az *egész rendszerre érvényes egynemű jelleget* kell mutatniok. Ha ez nem így történne, nem létezne fajspecifikus öregedési folyamat és fajspecifikus élettartam.

A *Lymnaea* izolált központi idegrendszerében a funkció alapján szekréciós neuronok, hallgató és spontán aktivitást mutató neuronok különíthetők el. A spontán aktivitás periódusossága lehet szabályos vagy szabálytalan, egyes impulzusokat vagy impulzussorozatokat tartalmazó spontán aktivitás. A neuron lehet endogén vezérlésű (*pacemaker*), külső vezérlésű, valamint e két típusnak a keveréke.

Vizsgálatainkban a munkahipotézisünknek megfelelően első lépésként sejt szinten a különböző típusokhoz tartozó neuronok életkori funkcióváltozását próbáljuk nyomon követni és összehasonlítani. Azonban függetlenül a hipotézis használhatóságától kétségkívül érdeklődésre tarthat számot a különböző funkcionális típusokhoz tartozó neuronok működésében bekövetkező, életkori változásokra vonatkozó elektrofiziológiai tényanyag, hiszen ilyen sejt szintű adatokkal a gerontológia ezideig nem rendelkezik.

### Összefoglalás

Az experimentális gerontológia tárgykörébe tartozó kutatások eredményességének egyik előfeltétele, megfelelő kísérleti objektum megválasztása. Ismeretes, a klasszikus gerontológiai objektumok köre ma már az állatvilág több olyan új képviselőjével bővült, melyek elismert hasznossággal gyarapí-

tották az öregedés folyamata általános törvényszerűségére vonatkozó ismereteinket és modellként egy bizonyos összefüggésben adatokat szolgáltatottak a humán gerontológia számára is.

A fentiek alapján 1972-ben, a *membrán elektrofiziológia klasszikus objektumai*, a puhatestűek (Mollusca) közül a mocsári csigát (*Lymnaea stagnalis*) kezdtük tenyésztetni és megpróbáltuk gerontológiai objektumként hasznosítani. A kitenyésztett PROMONTOR törzset szigorúan azonos körülmények között tartjuk és szabványosított módszer szerint tenyésztjük. Jelenleg már folyamatosan 1—2 ezer pontosan ismert különböző életkorú állat áll rendelkezésünkre. Választásunk azért esett a *Lymnaeára*, mert csupán két évig él, és óriás neuronokkal is rendelkezik, melyekbe sértés nélkül két vagy több mikroelektródot szúrhatunk. Ganglionjairól neurontérképek készültek és így *identifikált neuronon* dolgozhat a kutató, vagyis kísérletről kísérletre a különböző életkorú állatoknál ugyanazt az idegsejtet vizsgálhatja. Jelenleg a gerontológia lényegében nem rendelkezik még egy ilyen objektummal, melynél a modern mikroelektrodos intracelluláris elektrofiziológia teljes fegyvertárát alkalmazni lehetne identifikált neuronokon.

#### IRODALOM

1. BONDAREFF, W. (1976) The neural basis of aging. In: FINCH, C. F., HAYFICK, L. (ed.): *Handbook of the biology of aging*. Norstrand Reinhold, New York, London, 157—175.
2. BUTLER, R. N. (1978) Aging research in the 20th century. In: CHEBOTAREV D. F. (ed.): *Modern problems of gerontology*. Polygraph, Kiev, 26—34.
3. DYAKONOVA, T. L., VEPRINTZEV, B. N. (1969) Radioautographic study of RNA synthesis in giant neurons of *Lymnaea stagnalis* during their electrical activity. In: SALÁNKI J. (ed.): *Symposium on memory*. Akadémiai Kiadó, Budapest.
4. DYAKONOVA, T. L. (1972) Activation of RNA synthesis in glial satellite cells during electrical activity of neuron. *Citologia*, **14**, (9) 1147—1153.
5. FRANKS, L. M. (1970) Cellular aspects of ageing. *Exp. Geront.*, **5**, 281—289.
6. FROLKIS, V. V. (1976) Aging of the autonomic nervous system. In: FINCH, C. F., HAYFICK L., (ed.): *Handbook of the biology of aging*. Norstrand Reinhold, New York, London, 177—189.
7. FROLUIS, V. V. (1977) Gene-regulatory hypothesis of aging. In: CHEBOTAREV, O. F., (ed.): *Genetic mechanism of aging and longevity*. Gerontology and Geriatrics. Polygraph, Kiev, 7—18.
8. HAHN, H. P. von (1978) State and perspectives in development of the leading problems of experimental gerontology. In: CHEBOTAREV, D. F. (ed.): *Modern problems of gerontology*. Polygraph, Kiev, 44—50.
9. HILLE, B. (1977) Ionic basis of resting and action potentials. In: KANDEL, E. R. (ed.): *Handbook of physiology*. The nervous system. I. Amer. Physiol. Soc., Maryland, 99—136.
10. LOCKSHIN, R. A. Programed cell death: Final collapse of cells. In: ORIMO, H. (ed.): *The XIth International Congress of Gerontology*. Abstracts for Sectional Sessions. Scimed, Tokyo, 17.
11. NAGY, V. Zs., NAGY, I. Zs., PIERI, C., DEL MORO, M. (1977) On the reversibility of some cytological ageing parameters of rat brain cells by phytohemagglutinin. *Aktuel. Gerontol.* **7**, 19—22.
12. PRICE PETERSON, R., KERNELL, D. (1970) Effects of nerve stimulation on the metabolism of ribonucleic acid in molluscan giant neurone. *J. Neurochemistry.*, **17**, 1075—1085.
13. SHOCK, N.W. (1976) Biological theories of aging. In: FINCH C. F., HAYFICK L. (ed.): *Handbook of the biology of aging*. Norstrand Reinhold, New York, London, 103—115.
14. SMITH-SONNEBORN, J. (1978) Paramecium: A model system of cellular aging. In: ORIMO, H. (ed.): *The XIth International Congress of Gerontology*, Abstracts for Sectional Sessions. Scimed, Tokyo, 17.
15. S.—RÓZSA, KATALIN (1977) Idegi integráció-mechanizmusainak kutatása. *Annal. Biol. Tihany*, **44**. 99—122



16. SUZUKI, K., HIODO, M., ISHII, N., MORIYA, Y. (1978) A strain of nematode for aging research. In: ORIMO, H. (ed.): *The XIth International Congress of Gerontology. Abstracts for Sectional Sessions*. Scimed, Tokyo, 15.
17. TANIN, S. A., TÓTH, S. (1978) Electric reactions of molluscan neurones and rat's spinal motoneurones in aging. In: CHEBOTAREV, D. F. (ed.): *Modern problems of gerontology*. Polygraph, Kiev, 86—91.

## THE USE OF MOLLUSCS IN GERONTOLOGIC NEUROBIOLOGICAL RESEARCH

S. Tóth

Gerontology Centre, Semmelweis University Medical School, Budapest, Hungary

The success of gerontologic experimental studies depends among others on the use of suitable experimental subjects. Recently the classical range of animals used in gerontologic research has been greatly expanded and as a result, much new information has been derived on the general laws of ageing, part of which also apply to humans.

In this institute breeding of the snail *Lymnaea stagnalis*, a traditional subject of membrane electrophysiological studies, were set up in 1972 with the aim of utilizing this species in gerontologic studies as well. Since then our laboratory strain, designated as Promontor, has been maintained and bred under strictly standardized conditions. At present one to two thousands specimens of known age are available for observation. Choice of this particular species was motivated by the circumstance that its life span is two years, and moreover, it possesses giant neurons into which two or more micro-electrodes can be inserted without causing injury. The ganglial system of the species has been mapped to make possible investigations on *identified neurons*, i.e. the study of the same nerve cell in specimens of different ages. As far as we are informed, apart from *Lymnaea stagnalis* no other species suitable for the use of the complete „armoury” of up-to-date intracellular electrophysiology has as yet been employed in gerontologic research.



## A GLANDULA ALBUMIFERA HOMOGENIZÁTUMÁNAK HATÁSA A *HELIX POMATIA* GAMETOGENEZISÉRE

BIERBAUER JÓZSEF

Semmelweis Orvostudományi Egyetem Biológiai Intézete, Budapest

Beérkezett: 1979. március 1-én

*Kulcsszavak:* gametogenezis, csiga hormonális szabályozás

A tüdős csigák érdekes szervezetek, amennyiben a gametogenezisük egyetlen gonádban, a hímnős ivarmirigy (glandula hermaphroditica seu oovestis) follikulusaiban zajlik le.

Megelőző munkáinkban a téli nyugvás alatt, az ún. téli álom időszakában, majd sokkal később, tavasszal a természetes felébredés idején, valamint a peterakás előtti időszakban végzett vizsgálataink alapján megállapítottuk, hogy a szemtapogatónak, az opticus tentaculumnak az eltávolítása után egy-két hét múlva a kontrollhoz viszonyítva az ovogenezis sejt típusainak a száma a hímnős ivarmirigy follikulusaiban jelentősen nőtt [3, 7].

Amennyiben az intakt éti csigákat intramuscularisan az opticus tentaculum homogenizátumával injekcióztuk, a kontroll csoporthoz viszonyítva a spermiogenezis jelentősen emelkedett [4]. Ezen eredményeink után az opticus tentaculumot endokrin szervnek tartjuk, amely részt vesz a gametogenezis szabályozásában [1—9, 22].

Azt is megállapítottuk, hogy a cerebrális dúc homogenizátuma ugyancsak hatással van a gametogenezisre a peterakás előtti élekciklusban, ezért fontos endokrin centrumnak tekinthetjük.

### Anyag és módszer

Az első csoportban kontrollként 40 intakt állat szerepelt, míg a kísérleti csoportban a glandula albumifera homogenizátumával intramuscularisan ugyancsak 40 *Helix pomatiát* kezeltünk. A második csoportban kontrollként 40 db, a fej felett extirpált tapogatójú állat, a kísérleti csoportban pedig 40 db, szintén közvetlenül a fej felett extirpált tapogatójú állat volt, amelyeket intramuscularisan a glandula albumifera homogenizátumával kezeltünk. Csigáinként a glandula albumifera homogenizátuma 1 mg/ml volt.

A glandula albumifera homogenizátumát üveg Potter homogenizálóval készítettük, majd 4 °C-on 20'-ig 10 000g-vel centrifugáltuk és a felülúszót bidesztvízben hígítottuk.

Az állatokat a kezelés után egy héttel dekapitáltuk és a kiboncolt hímnős ivarmirigyeket Bouin-oldatban fixáltuk, majd parafin beágyazás után belőlük 5 µm vastagságú sorozatmetszeteket készítettünk. A metszeteket hematoxilín-eozinnal festettük meg. Az egyes hímnős ivarmirigyekből készített met-

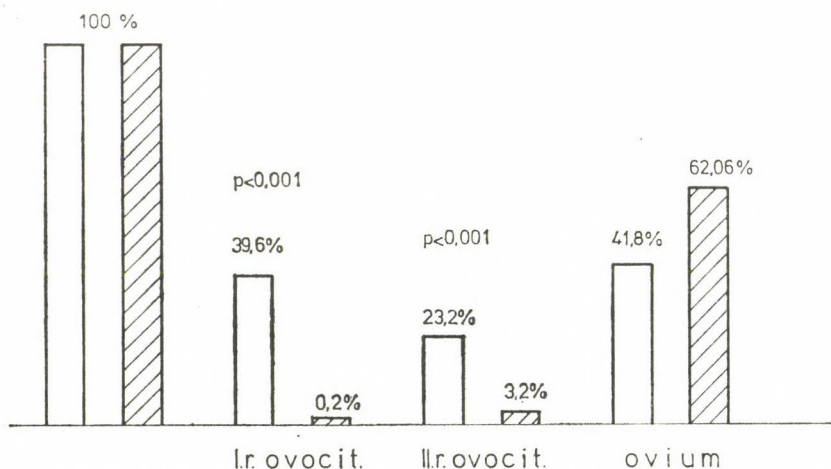
szetsorozat átlag 120 metszetének 1/4 részét értékeltük, a megfigyelt ivarsejt fejlődési alakokat illetően.

Ilyen módon az egyes follikulusokban a gametogenezis, nevezetesen az ovogenezis és a spermiogenezis következő fázisát értékeltük számszerűen: a petesejteket, az I. és II. rendű ovocitákat a spermatogoniumokat, az I. és II. rendű spermocitákat, valamint a follikulusonkénti „sok spermiumot”. A „sok spermium” azt jelenti, hogy a spermiumok mennyisége follikulusonként a kontrollhoz viszonyítva legalább hatszoros.

A mikroszkópos megfigyelés után nyert abszolút számérték alapján %-os értékekhez jutottunk, amelyek azt fejezik ki, hogy a leszámolt follikulusok hány %-ában volt megtalálható a keresett sejtípus. A kapott számértékek alapján a számításokat a Semmelweis OTE Gépi Matematikai Csoportja végezte el.

### Eredmények

Amikor az első kísérleti csoportban az intakt állatokat a glandula albumifera homogenizátumával kezeltük, úgy látszott, hogy ez az ovogenezisre gátlólag hatott (1. ábra). A kísérleti csoportban a kontroll csoportéhoz viszonyítva az I. és II. rendű spermociták fokozott osztódást mutatnak. Különösen szembeűnő, hogy a glandula albumifera homogenizátumával injektált szervezetek esetén a glandula hermaphroditica follikulusaiban 23,68 %-ban volt jelen a „sok spermium”, míg a kontroll csoportban egyáltalán nem volt látható (2. ábra).

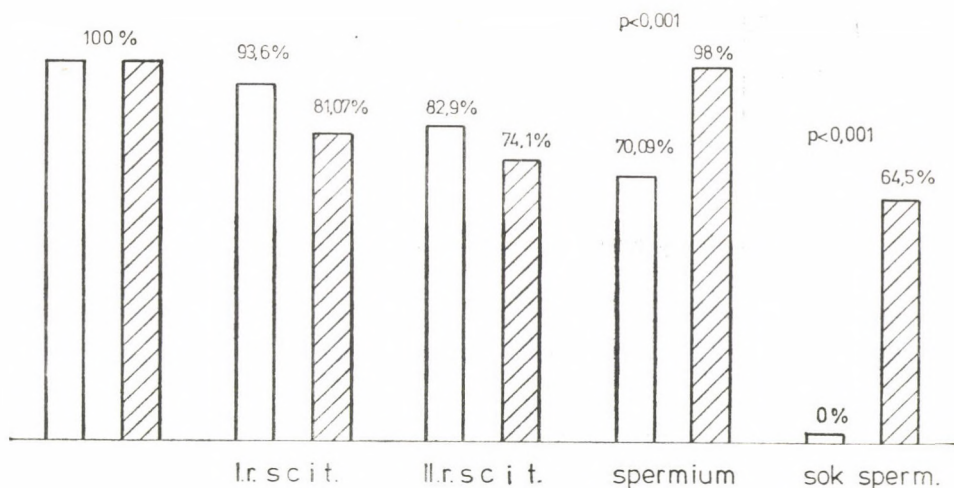


1. ábra. Ovogenezis

- Kontroll (intakt opticus tentaculummal rendelkező állatok, glandula albumifera-homogenizátumot nem kapott csoportja)
- ▨ Kísérleti csoport (intakt opticus tentaculummal rendelkező állatok glandula albumifera-homogenizátummal kezelt csoportja)

Fig. 1. Ovogenesis

- Control group (untreated snails with intact optic tentacles)
- ▨ Experimental group (homogenate-treated snails with intact optic tentacles)



2. ábra. Spermiogenesis  
(Jelölések: I. 1. ábrán)

Fig. 2. Spermiogenesis  
(same designations as in Fig. 1)

### 1. táblázat

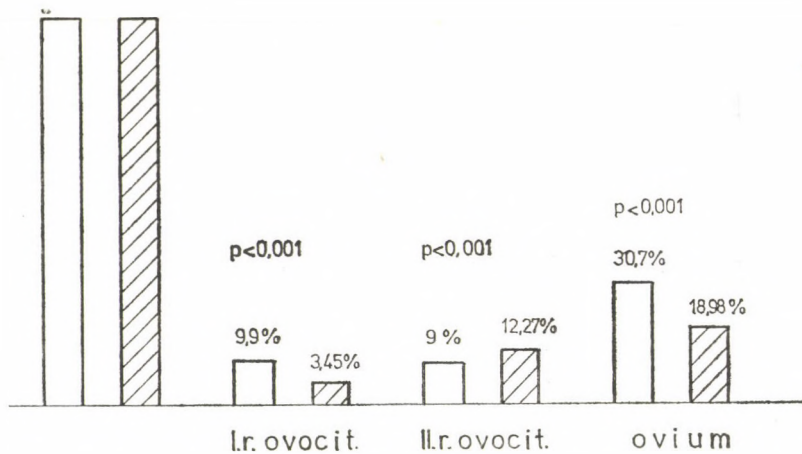
Ovogenesis az intakt opticus tentaculummal rendelkező állatokban  
Table 1. Ovogenesis in *Helix pomatia* snails with intact optic tentacle

Az összes folliculus száma		A folliculusok száma csoportonként					
		I. rendű ovocita		II. rendű ovocita		Ovium	
E	K	E	K	E	K	E	K
1043	1606	36	149	128	114	198	480
Összehasonlító matematikai módszer							
100%	100%	3,45%	9,28%	12,27%	7,10%	19%	29,89%

K = Kontroll csoport: Intact opticus tentaculummal rendelkező, glandula albumifera homogenizátumával nem kezelt állatok

E = Experimentalis csoport: Intact opticus tentaculummal rendelkező, a glandula albumifera homogenizátumával kezelt állatok csoportja.

Az exstirpált tapogatójú csoport állataiban a glandula albumifera homogenizátuma egy hét után az ovogenesis folyamatát igen nagy mértékben megátolta, amit az I. és II. rendű ovociták rendkívül kis számértéke jelez. A petesejtek nagy számát, mint az eddigi vizsgálatainkból ismeretes, az opticus tentaculum exstirpálása, vagyis annak a hiánya idézi elő (3. ábra). Ugyanakkor a glandula albumifera homogenizátumának a beadása után a kísérleti csoportban egy hét után a spermiogenesis fokozódott, amit a kontrollhoz viszonyítva a folliculusonkénti „sok spermium” megnövekedett mennyisége igazolt (4. ábra).

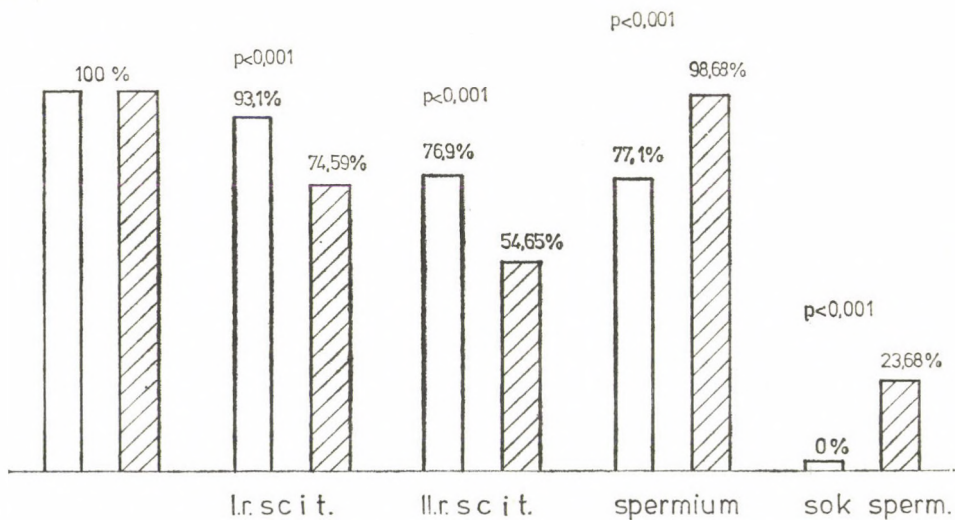


3. ábra. Ovogenesis

- Kontroll (exstirpált tapogatójú állatok, glandula albumifera homogenizátumot nem kapott csoportja)
- ▨ Kísérleti csoport (exstirpált tapogatójú állatok, glandula albumifera homogenizátummal kezelt csoportja)

Fig. 3. Ovogenesis

- Control group (untreated snails with the optic tentacles extirpated)
- ▨ Experimental group (homogenate-treated snails with optic tentacles extirpated)



4. ábra. Spermogenesis  
(Jelölések: l. a 3. ábrán)

Fig. 4. Spermogenesis (designations as in Fig. 3)

2. táblázat

Spermiogenezis az intakt opticus tentaculummal rendelkező állatokban

Table 2. Spermiogenesis in *Helix pomatia* snails with intact optic tentacle

Az összes folliculus száma		A folliculusok száma csoportonként							
		I. rendű spermocita		II. rendű spermocita		Spermium		Sok spermium	
E	K	E	K	E	K	E	K	E	K
1043	1606	788	1490	570	1225	847	1254	247	—

Összehasonlító matematikai módszer

100%	100%	75,55%	92,78%	54,65%	76,28%	81,21%	78,08%	23,68%	—
------	------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	---

K = Kontroll csoport. Intact opticus tentaculummal rendelkező a glandula albumifera homogenizátumával nem kezelt állatok csoportja

E = Experimentalis csoport. Intact opticus tentaculummal rendelkező a glandula albumifera homogenizátumával kezelt állatok csoportja.

3. táblázat

Ovogenezis az exstirpált tapogatójú állatokban

Table 3. Ovogenesis in *Helix pomatia* snails with optic tentacles extirpated

Az összes folliculus száma		A folliculusok száma csoportonként					
		I. rendű ovocita		II. rendű ovocita		ovium	
E	K	E	K	E	K	E	K
1152	1585	3	629	38	368	715	663

Összehasonlító matematikai módszer

100%	100%	0,26%	39,68%	3,30%	23,22%	62,07%	41,83%
------	------	-------	--------	-------	--------	--------	--------

K = Kontroll csoport. Az opticus tentaculum exstirpációját után homogeniztumot nem kapott állatok

E = Experimentalis csoport. Az opticus tentaculum exstirpációját után a glandula albumifera homogenizátumot kapott állatok csoportja.

4. táblázat

Spermiogenezis az exstirpált tapogatójú állatokban

Table 4. Spermiogenesis in *Helix pomatia* snails with optic tentacles extirpated

Az összes folliculus száma		A folliculusok száma csoportonként							
		I. rendű spermocita		II. rendű spermocita		Spermium		Sok spermium	
E	K	E	K	E	K	E	K	E	K
1152	1585	932	1485	854	1315	1131	1110	745	—

Összehasonlító matematikai módszer

100%	100%	80,90%	93,69%	74,13%	82,97%	98,18%	70,03%	64,67%	—
------	------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	---

K = Kontroll csoport. Az opticus tentaculum exstirpációját után homogenizátumot nem kapott állatok

E = Experimentalis csoport. Az opticus tentaculum exstirpációját után a glandula albumifera homogenizátumát kapott állatok csoportja.

## Diszkusszió

Több szerző foglalkozott a Molluscák neuroszekrécíós problémáival [10, 11, 18, 19, 21], néhányan a Molluscák gametogenezisét vizsgálták [12—17, 20].

Megelőző vizsgálataink igazolták, hogy a tüdős csigák leglényegesebb életciklusában (a téli álom alatt, tavasszal a természetes felébredés idején, később a peterakás előtti időpontban) a szemtapogató eltávolítása után 1—2 héttel az ovogenezisre jellemző sejttípusoknak, az I. és II. rendű ovocitáknak és a petesejteknek a folliculusonkénti számaránya igen nagy mértékben nőtt. További vizsgálataink igazolták, hogy amikor intramuscularisan az opticus tentaculum homogenizátumát adtuk az intakt, tehát nem exstirpált tapogatójú éti csigáknak, akkor a spermiogenezis aktiválódott [5, 8].

E vizsgálataink alapján az opticus tentaculumot olyan endokrin centrumnak tartjuk, amely a gametogenezis regulációjában részt vesz. Ezt támasztják alá azok az elektronmikroszkópos vizsgálataink is, amelyek a ganglion tentacularében az elemi neuroszekrétum granulumokat kimutatták [9].

A glandula albumifera homogenizátuma az intakt éti csigák esetében a spermiogenezist serkentette, ezt támasztja alá, hogy a folliculusok 23,68%-ban sok spermium van. Úgy tűnik, hogy a glandula albumifera homogenizátuma az intakt éti csigákban az ovogenezist gátolja, amit az I. rendű ovocitáknak és a petesejteknek a rendkívül alacsony mértéke bizonyít.

Az exstirpált szemtapogatójú éti csigák esetében a glandula-albumifera homogenizátumának a hatása a spermiogenezist serkenti, amit a sok spermiumot tartalmazó folliculusok magas aránya bizonyít.

A petesejtek magas aránya már eddig is ismerten a szemi tapogató eltávolításával magyarázható, a glandula albumifera homogenizátuma ugyanakkor az I. és II. rendű ovocitákra gátlólag hatott.

A gametogenezis irányításában kétségtelenül a glandula albumiferának is szerepe lehet.

## Összefoglalás

Munkánk eredménye azt bizonyítja, hogy a glandula albumifera homogenizátuma az intakt és az exstirpált tapogatójú éticsigák esetében a spermiogenezist nagy mértékben serkenti s úgy tűnik, hogy az ovogenezisre gátlólag hat.

## IRODALOM

1. BIERBAUER, J. (1967) Examination on the tentacular ganglion system of pulmonates. *Gen. comp. Endocrinol.*, **9**, 433—434.
2. BIERBAUER, J. (1974) Experimental study on the regulation of the gametogenesis in *Helix pomatia* (Gastropoda) in the period foregoing the oviposition. *Gen. comp. Endocrinol.*, **22**, 393.
3. BIERBAUER, J. (1974) Regulation of gametogenesis in *Helix pomatia* in the period of natural awakening after hibernation. *Acta biol. Acad. Ssi. hung.*, **25**, 147—150.
4. BIERBAUER, J. (1977) Az opticus tentaculumnak, mint endokrin szervnek összefüggése a gametogenesis regulációjával. *Állattani Közl.*, Közlés alatt
5. BIERBAUER, J., FEHÉR, S. (1976) Effect of cerebral ganglion homogenate on the gametogenesis in *Helix pomatia*. *Zentralblatt für Vet. Med. R.; C. C. Anat. Hist. Embryol.*, **5**, 98—99.



6. BIERBAUER, J., KISS, J., VIGH, B. (1967) Autoradiographic examination of the distribution of  $^{35}\text{S}$ -cysteine in special and secretory cells of the optic tentacle and tentacular ganglion of Pulmonata. In: Symposium on Neurobiology of Invertebrates, 1967, Publ. House of Hung. Acad. Sci., Budapest.
7. BIERBAUER, J., MOLNÁR, J. (1972) Gametogenesis regulációjának kísérletes befolyásolása tüdőscsigákon a téli álom idején. *Allattani Közl.*, **59**, 1–4.
8. BIERBAUER, J., TÖRÖK, L. J. (1967) Histophysiological study of the optic tentacle in pulmonates. I. Histological examination of the optic tentacle with special regard to morphology of the collar and lateral cells. *Acta biol. Acad. Sci. hung.*, **19**, 133–143.
9. BIERBAUER, J., VIGH-TEICHMANN, I. (1970) Histophysiological examination of the optic tentacle of pulmonates. II. Cytochemistry of the special and secretory cells. *Acta biol. Acad. Sci. hung.*, **21**, 11–24.
10. GABE, M. (1954) La neurosécrétion chez les Invertébrés. *Ann. biol. Fr.*, **30**, 6–62.
11. GABE, M. (1966) *Neurosecretion*. Pergamon Press, Oxford.
12. GOMOT, L. (1970) Analyse expérimentale du déterminisme du cycle de la gonade chez les mollusques. *Bull. Sci. Zool. Fr.*, **95**, 429–451.
13. GOMOT, L., GUYARD, A. (1964) Evolution en culture in vitro de la glande hermaphrodite de jeunes escargots de l'espèce *Helix aspersa* Müll. *C. R. Acad. Sci. Paris*, **258**, 2902–2905.
14. GOTTFRIED, H., DORFMAN, R. I., FORCHIELLE, E., WALL, P. E. (1967) Aspects of the reproductive endocrinology of the giant land slug *Ariolimax californicus*. *Gen. comp. Endocrinol.*, **9**, 454–462.
15. GRIFFOND, B. (1969) Survie et évolution, en culture in vitro, des sexes séparés. *C. R. Acad. Sci. Paris*, **268**, 963–965.
16. GUYARD, A. (1967) Féminisation de la glande hermaphrodite juvénile d'*Helix aspersa* Müll. associée in vitro au ganglion cérébroïde d'escargot adulte ou de paludine femelle. *C. R. Acad. Sci. Paris*, **265**, 145–149.
17. JOOSE, J., BOER, M. H., CORNELISSE, C. J. (1968) Gametogenesis and oviposition in *Lymnaea stagnalis* as influenced by X-ray-irradiation and hunger. *Symp. Zool. Soc. (London)*, **22**, 213–235.
18. KUHLMANN, D., NOLTE, A. (1967) Spermiogenese, Eireifung und Neurosekretion. Untersuchungen an der Weinbergschnecke *Helix pomatia*. *Z. Wiss. Zool. A. Dtsch.*, **176**, 271–286.
19. LANE, N. J. (1964) The fine structure of certain secretory cells in the optic tentacles of the snail *Helix aspersa*. *Quart. J. Micr. Sci.*, **105**, 33–47.
20. LANE, N. J. (1964) Localization of enzymes in certain secretory cells of *Helix* tentacles. *Quart. J. Micr. Sci.*, **105**, 49–60.
21. PELLUET, D., LANE, N. J. (1961) The relation between neurosecretion and cell differentiation in the ovotestis of slugs. *Canad. J. Zool.*, **39**, 789–804.
22. RÖHLICH, P., BIERBAUER, J. (1966) Electronmicroscopic observations on the special cells of the optic tentacle of *Helicella obvia*. *Acta biol. Acad. Sci. hung.*, **17**, 359–373.

#### EFFECT OF GLANDULA ALBUMINIFERA HOMOGENATE ON THE GAMETOGENY OF *HELIX POMATIA*

J. Bierbauer

Department of Biology, Semmelweis University Medical School, Budapest, Hungary

The homogenate of *Glandula albuminifera* enhanced spermiogenesis, but seemed to depress oogenesis in *Helix pomatia* snails with optic tentacles intact or extirpated.



## HOZZÁSZÓLÁS GÁNTI TIBOR: „ÉLETKRITÉRIUMOK ÉS AZ ÉLŐ RENDSZER DEFINÍCIÓJA” CÍMŰ TANULMÁNYÁHOZ\*

A tanulmány igen figyelemreméltó kísérlet arra, hogy az élet lényeges ismérveit világos rendszerbe foglalja, tekintetbe véve az utóbbi évtizedek megismerésének eredményeit. Egy ilyen nagylélekzetű vállalkozás természetesen szintén „nyílt rendszer”-ként fogható fel, amely a „környezettel” folytatott véleménycsere útján állandóan fejlődik, tökéletesedik. Az alábbiakban szeretnék — a fenti értelemben — a tanulmány egyes megállapításaihoz néhány megjegyzést fűzni.

1. Nem hiszem, hogy a szaporodásnak, mint életkritériumnak kizárása valóban indokolt lenne. A Szerző által említett nem szaporodó élőlények vég-eredményben az élő világ nem nagy százalékát teszik ki, illetve csak az élet bizonyos szakaszában vesznek el szaporodásképeségüket. Így vitatható, hogy miattuk az élet olyan gyakorlatilag általános ismérvét, mint a szaporodást, kizárjuk az ismérvek sorából. Tegyük hozzá, hogy — ha tényleg általános ismérvekről van szó — úgy a DNS szemikonzervatív reduplikációja is szaporodásnak fogható fel s ez, a sejtszinten történő szaporodással együtt, ezeknél az élőlényeknél is jelen van.

2. A Szerző véleménye szerint az egyedfejlődés (ontogenezis) sejtszinten azonosnak tekinthető a növekedés és szaporodás folyamatával, s így nem szükséges külön kritériumként tárgyalni. Ez a megállapítás két szempontból is vitatható. Elsősorban nem hiszem, hogy a sejtontogenezis csupán növekedésre és szaporodásra redukálható. Ha egyáltalán beszélhetünk sejtszinten egyedfejlődésről, úgy az nem csak egy sejt életeciklusait jelenti, hanem a (máj-, kötőszövet- stb.) sejt fejlődési útját az éretlen, nem differenciált embrionális sejtől a differenciált, morfológiai és funkcionális szempontból teljesértékű sejtig. Márpedig ennek az „érés” folyamatnak a keretében sokminden más is történik, így például a sejtorganellumok megszerveződése, különböző vegyi és fiziko-kémiai változások a sejtthártya, a magthártya, a sejt plazma stb. struktúrájában, és így tovább.

Még inkább vitatható, lenne (ami a tanulmányban nem történik) az egyedfejlődés azonosítása a növekedéssel és szaporodással szervezeti szinten. A növekedés (jórészt de nem mindig sejtosztódás útján) csupán egyik összetevője az egyedfejlődés igen bonyolult folyamatának. Mellette, vele legalábbis egyenértékűen, ott találjuk a differenciálódás sokrétű folyamatait (a vegyi, molekuláris szinten történő ún. predifferenciálódástól az érett, funkcionális

\* Biológia, 25, 1977, 91—107.

sejtstruktúra kialakulásáig). Ugyancsak az egyedfejlődés szerves része a tulajdonképpeni morfogenezis, a maga bonyolult szerveződési folyamataival (szubmikroszkópikus, mikroszkópikus, mikro-makroszkópikus és makroszkópikus szinten), induktív típusú kölcsönhatásokkal, különböző mozgás és érintkezési jelenségekkel stb. stb. Az egyedfejlődés ilyenformán több elválaszthatatlanul összefüggő összetevő révén valósul meg.

Egyedfejlődés alatt a Szerző meghatározása szerint „a soksejtű organizmusoknak a genetikai állományba programozott individuális fejlődését értjük” . . . „vezérelt folyamat, amelyben az egyes események bekövetkezésének sorrendje és ideje valószínűleg a genetikai állományban van kódolva” (98—99. oldal). Legyen szabad a fenti meghatározáshoz néhány megjegyzést fűzni. Elsősorban: az ontogenezis *semmiesetre sem* csupán az előre kódolt genetikai információ alapján megy végbe. Ismeretes, hogy — amint azt fentebb érintettem — az egyedfejlődés rendkívül bonyolult, sokrétű folyamatkomplexum, amelynek során igen jelentős *epigenetikus* tényezők hatnak. A szervezdemények kölcsönhatásai, a közvetlen és távolabbi környezetben ható anyagok, így például hormonhatások (lásd pl. a nem meghatározásának ilyen vonatkozásait), egyszóval igen nagyszámú és jórészt még ismeretlen tényező járul hozzá a kódolt információ mellett és után ahhoz, hogy a normális egyedi fejlődés végbemenjen. Sőt, tovább mennék. Maga a „kódolt genetikai információ” sem fogható fel leszűkítve kizárólag a nukleinsavak, kromoszómák és fehérjeszintézis sejtmag — sejtplazma összefüggéseire. Csak mellesleg említeném meg az extrakromoszómális öröklődés egyre terebélyesedő területét, a plazmagének szerepét stb. Még fontosabb talán, hogy az egyedi fejlődés programja távolról sem csak a „genetikai állományban” látszik betáplálva lenni. Az ontogenezis alapvető jelenségei, mint a polaritás, a gradiensek, a szimmetria, a metaméria stb. szintén részei (és egyúttal eredményei) a programozott információnak, hordozói és meghatározói a fejlődés mikéntjének. Világos, hogy ezen jelenségek egyes összetevői (mondjuk egy gradiens anyagkoncentrációi) a génaktivitás mennyiségi és minőségi helyzetétől is függenek. Alig hihető azonban, hogy például az összelvények kialakulása vagy a „szürke félhold” létrejötte kizárólag a „genetikai állomány”-nak tudható be.

3. A halállal mint az élettal dialektikus kölcsönhatásban levő jelenséggel kapcsolatos fejtegetés margójára talán nem érdektelen megemlíteni, hogy a sejthalál, legalább a többsejtű élőlények esetében általános, az egyedi fejlődés szempontjából igen jelentős összetevő. A gerincteleneknél (pl. a rovaroknál) és egyes alsóbb rendű gerinceseknél (pl. a farkatlan kétéltűeknél) igen kiterjedt sejtpopulációk halnak el, ami előfeltétele a metamorfózis bizonyos szakaszainak. A magasabb rendű gerinceseknél (madaraknál, emlősöknél és az embernél is) egyes sejtek illetve sejtcsoportok halála szerves alkotórésze a születés előtti fejlődésnek. Ennek a „programozott” sejthalálnak döntő része van egyes testrészek, szervek és szervrendszerek kialakításában (lásd pl. a végtagok fejlődését, a gerincevelő és a csigolyaközi dúcok morfogenezisét, egyes lumenek kialakulását stb.). Speciális vizsgálati módszerekkel kimutatható, hogy az embrionális szervezetben gyakorlatilag minden fejlődő szerv vagy szövet tartalmaz — a fejlődés bizonyos szakaszaiban — több-kevesebb, meghatározott topográfiát mutató elhalt sejtet. Meg kell mondani, hogy ennek a „normális sejthalálnak” mechanizmusa még igen kevésbé vagy egyáltalán nem ismert. Mindazonáltal, a fentiek figyelembe vételével talán a sejthalál is besorolható volna a potenciális életjelenségek kategóriájába.

4. A tanulmányban ismételten tárgyalásra kerül az élő rendszer egységének kérdése. Mellesleg szólva ez a kérdés, illetve az egész és rész dialektikája az élő szervezet, különösen a fejlődő szervezet keretében egyike az elméleti biológia legizgalmasabb, leglényegesebb problémáinak. Itt csupán két, egymást kiegészítő megállapításhoz szeretnék néhány gondolatot hozzáfűzni. Az első: „... az élőlény egész egység, amely nem osztható két részre úgy, hogy mindkét fél élő legyen” (92. old.). A második: „Egy rendszert akkor tekintünk egységnek (egésznek), ha ... az egész nem osztható úgy részekre, hogy a részek hordozzák az egész tulajdonságait”. Nos, legalább az egyedi fejlődés vonatkozásában, az élő egész semmiesetre sem követi ezt a perceptumot. Már Hans Driesch megteremtette (amint ismeretes) a prospektív potencia és prospektív jelentőség fogalmait. Utána számos, immár klasszikus kísérlet és ma is folytatódó kutatások bizonyították, hogy elsősorban az embrionális fejlődés kezdetén a részből (például kettévágott kacsacsíralemezből, „társától” elválasztott blasztomerából stb. stb.) valóban teljes vagy majdnem teljes értékű egész alakulhat ki. Márpedig nehéz volna a két vagy nyolc blasztomerából álló fiatal embriórt vagy az említett csíralemezt nem élő rendszernek tekintenünk (még ha történetesen nem is rendelkezik „információs alrendszerrel”). Ugyanígy cáfolja az élő rendszer fentebbi kritériumát többek között a kísérletes poliembriónia, az ikerképződés bizonyos válfajai stb. Igaz, hogy a részek, amíg az egész keretében maradnak, nem fejtik ki meglévő, „latens” képességeiket, de ez nem változtat a lényegen.

5. Néhány szó az élet szintjeiről. Ez a „szintprobléma” — a szintenként létező és megnyilvánuló specifikus törvényszerűségek ismerete és tekintetbevétele — egyik előfeltétele az élőlények, az élet vizsgálatának. Azzal is teljesen egyetértek, hogy a sejtszint és a szervezeti szint alapvető szintjei az életnek. Az azonban, hogy „élő egységrendszer tehát a sejt és a szervezet, a közötte levő szintek csak osztható rendszerek, külön saját minőség, külön élet nélkül” (106. oldal) mindenképpen vitatható megállapítás. Nem tudok egyetérteni azzal sem, hogy „... a makroszkópikus rendszernek nincsenek új, egységrendszerre jellemző tulajdonságai az elemi egységrendszer tulajdonságaihoz képest” (106. oldal). A szervek és szervrendszerek nem tekinthetők egyszerűen (morfológia és működés szempontjából) az őket alkotó sejtek „összességének”. Ez, különösen a fejlődő, embrionális és magzati szervezet esetében, de a születés után is nyilvánvaló. A máj esetében például (hogy a Szerző által említett egyik példánál maradjunk) a *szerv* távolról sem csupán a tulajdonképpeni májsejtek összessége: a sokrétű funkcióval rendelkező májsejteken kívül, a máj, *mint szerv* specifikus funkciókkal felruházott érrendszert, kötőszövetet, retikuloendotél sejteket, epeútrrendszert stb. tartalmaz, s ezek valamennyien együtt alkotnak egy integrált rendszert. Ugyanez vonatkozik a tüdőre, vesére, agyra, gyakorlatilag bármely szervre. Ismeretes, hogy a fejlődés során, a különböző szervezdemények mezenchimája csak látszólag azonos szövet, a valóságban azonban kísérletesen kimutatható funkciókülönbségeket mutat. Az utóbbi időben igen erősen fejlődő szervtenyésztés szintén ilyen értelmű adatokat szolgáltat. A tenyésztetben fejlődő végtagkezdemény, szem, petefészkek stb. stb. nem csak „az őket alkotó sejtek életjelenségeinek összegeződéséből” (106. oldal) származó életjelenségeket mutat, hanem — ha valóban sikerült tenyészetéről van szó — integrált, a folyamatok, térhatások, kölcsönhatások bonyolult, térben és időben szigorúan meghatározott rendszereként kialakuló egységet képvisel, amely mindenképpen élő rendszernek tekinthető. „In orga-

nismo” e szervek és szervrendszerek kialakulása és működése az „információs alrendszerek”-nek is alá van rendelve. Ez az alárendelés azonban csak viszonylagos és csak az önszerveződéssel együtt határozza meg a fejlődést. (A tenyésztett végtag részei a szervezeten kívül is „program” szerint fejlődnek, a korai stádiumban „lefejezett” csirkeembrió szinte a kikelésig normálisan fejlődhet, a beidegzésmentes chorionallantois hártán egyes szervekdemények „organotipikusan” fejlődnek tovább stb.)

A szerv és szervrendszer szintjén mindenestre az élet egyik fontos szintje, rá is vonatkozik a Szerző igen megszívlelendő megállapítása: „... nem lehet az élő rendszerek szerveződési törvényeit *általánosságban* kutatni, pedig ezt a hibát szinte minden kutató elkövette ...”.

Sándor István

a temesvári Közegészségügyi Központ  
Fejlődéstani Laboratóriuma

## AZ INDIVIDUALITÁSI PARADOXON\*

Mindenekelőtt köszönöm a kitűnő hozzászólást és kiegészítéseket. Különösen értékesek számomra a sejtpopulációknak a soksejtű szervezet differenciálódása által programozott pusztulásával kapcsolatos adatok. Röviden reagálnék a hozzászólás 1. és 2. pontjára és szeretném kissé részletesebben diszkutálni a 4. pontot, azaz az individualitás kérdését.

*ad 1.)* A szaporodóképesség nálam is életkritérium, de potenciális. Az abszolút életkritériumok az élő állapotban levő rendszereket különítik el a nem élő állapotban levőktől, vagyis kivétel nélkül minden élőlényre életének minden időpontjában érvényesek. Ez a szaporodóképességre nézve nem áll fenn. A sejtek szaporodása egy soksejtű élőlényen belül csak a sejtek élő voltát mutatja, nem a soksejtűét, hiszen annak halála után is folytatódhat sejtjeinek szaporodása.

*ad 2.)* Az egyedfejlődés kérdésében álláspontunk azonos, csak megfogalmazásban térünk el egymástól. Az ontogenezis nálam is abszolút kritérium, csak hogy a programvezéreltség kritériumába van beépítve. Azzal is teljesen egyetértek, hogy soksejtű szinten „az ontogenezis semmiesetre sem csupán az előre kódolt genetikai információ alapján megy végbe”, illetve talán úgy fogalmaznám, hogy a genetikai információk nem közvetlenül, hanem közvetve, sok lépcsőn keresztül hatnak az ontogenezisre. Amiről a genetikusok szívesen elfeledkeznek, s amire SÁNDOR ISTVÁN utal, a program kódolt formájában mindössze egy sortrendet jelent, ez egy makromolekula térbeli struktúráját szabja meg, ez annak (vagyis a makromolekulának) egy funkcióját, ami még mindig nem több, mint egyetlen kémiai reakció. A kémiai reakció és egy soksejtű szervezet megfigyelt makroszkópikus tulajdonságai (nagyság, alak, szín, viselkedés stb.) között a szerveződés és kölcsönhatások sokféle szintje és szövevénye helyezkedik el, s egy-egy makroszkópikusan megnyilvánuló tulajdonság végül is nem egyetlen gén, hanem sok-sok gén által közvetetten determinált folyamatok és struktúrák közötti kölcsönhatások eredménye.

Itt mindössze másként fogalmaztam csupán, de semmiesetre sem mondtam többet SÁNDOR ISTVÁNNÁL. Hogy mégis megkíséreltem másként fejteni

\* Válasz Sándor István hozzászólására.

ki magam, annak az az oka, hogy itt a jelenségeknek és kölcsönhatásoknak egy olyan szintjéről van szó, amelyet a klasszikus biológusok észrevettek, az ő nyelvezetüket használja SÁNDOR ISTVÁN, s amelyről a „mai” biológia jobbra nem akar tudomást venni. Pedig a jelenség létezik, s a „molekuláris” szemlélettel is el kell és el lehet jutni majd hozzá mint erre egyes szinergetikai munkák eredményeiből következtetni lehet.

ad 4.) Amire hosszabban kívánnék reflektálni, az megjegyzéseinek 4. pontja, amely azonban az 5. ponttal is szoros összefüggésben van.

SÁNDOR ISTVÁN ellenpéldákat hoz fel azzal szemben, hogy az élő rendszer oszthatatlan egység. Példái az embriológia köréből valók: az ontogenezis elején a citotipikus szakaszban a regulációs petékből fejlődő embriókezdemények két vagy több olyan részre választhatók szét, amelyek mindegyikéből teljes értékű egyedek fejlődnek ki. E kísérleti tények látszólag ellentmondásban vannak az oszthatatlanság kritériumával.

A jobb érthetőség kedvéért vegyünk egy teljesen konkrét és tiszta példát: a tengeri sün pete fejlődését. A tengeri sün soksejtű állat, s mint soksejtű egység él; maga a sejtekből, mint elemekből felépült rendszer képez olyan egységet, amelyet az élő volta jellemez. A tengeri sün életét meg lehet szüntetni sejtjei életének egyidejű fenntartása mellett. A tengeri sün élete tehát nem azonos jelenség sejtjeinek életével.

A megtermékenyített tengeri sün pete nem soksejtű, nem tengeri sün. Nem lelhető fel benne azok a tulajdonságok, amelyek a tengeri sün életére jellemzők, csak azok, amelyek a sejt életére. Nem lelhető fel benne az életnek az a kétszeres szintje, ami a tengeri sünen. A zigóta csak sejt-szinten él. A soksejtű élete, a tengeri sün élete ebből az egyedfejlődés során keletkezik.

A zigóta is és a tengeri sün is élő egység. A zigóta nem vágható szét két élő zigótára, a tengeri sün sem két élő tengeri sünné. Eddig tehát a kép tiszta, az oszthatatlanság kritériuma mindkét szinten fennáll. A probléma annál a *folyamatnál* merül fel, amelynek során a zigótából tengeri sün lesz. A zigóta ugyanis sorozatos osztódásokon keresztül 2—4—8—16 stb. sejtes állapotokba kerül. A 16 sejtes stádiumig az egyes sejtek egymástól megfelelő módszerekkel szétválaszthatók úgy, hogy a szétválasztott sejtek *mindegyikéből* teljes értékű állat fejlődik ki. A 16 sejtes állapot fölötti állapotok sejtjeiből azonban már nem fejlődik ki tengeri sün.

A kísérlet akkor mondana ellent az élő rendszer oszthatatlansága kritériumának, ha be lehetne bizonyítani, hogy a 2—16 sejtes állapotban a sejtek egyedi élete mellett, azon túlmenően a 2—16 sejtből álló rendszer is mutatja mindazon tulajdonságokat, amelyeket abszolút életkritériumokként kiválasztunk (vagy kiválasztottunk), vagyis ha a sejtek élete mellett, azon túlmenően, már a tengeri sün életét is észlelnénk ebben az állapotban. Ezt azonban kimutatni nem lehet, a 16-sejtes állapot még többé-kevésbé egyenértékű sejtek halmaza csupán, noha e sejtek egymással kölcsönhatásban vannak. Ebben az állapotban van 16 élő, sejtszintű rendszerünk, de nincs egyetlen élő soksejtű rendszerünk sem. A kérdés az, hogy mikor lesz e soksejtű halmazból metazoa szinten élő rendszer. Erre a kérdésre pontos választ adni nem lehet, ám ennek nem biológiai, hanem nyelvi akadályai vannak.

A nyelv ugyanis csak az időben többé-kevésbé állandó rendszereket jelöli meg, még hozzá főnévvel. Az időben állandóan változókat nem jelöli sehogya, hiszen a pillanatról pillanatra változó rendszert végtelen sok főnévvel kellene jellemezni. Ellenben kiragadja a jelenségből azt, ami viszonylag hosz-

szabb időszakra jellemző, s ez a változó rendszer esetében az a folyamat, amin a rendszer keresztülmegy. Ezt viszont igével (vagy főnévi igenévvel) jelöli.

Ha például építőanyagokból házat építünk, nem tudjuk megmondani, hogy melyik pillanatban ház a ház és meddig építőanyag. A háznál — gyakorlati tapasztalatainkból adódóan érezzük, a kérdésnek nincs értelme. A viszonylag stabil állapotokat — az építőanyagot, a házat — külön névvel jelöljük, az átmeneti állapot folyamatos változásaira pedig azt mondjuk, hogy épül (a ház).

A sejt és a soksejtű között is valami hasonló viszony van. A sejtés állapot időben viszonylag stabil, ezért nevet adhatunk neki, csakúgy, mint a soksejtűnek. A soksejtű jellegzetes individuum, egység. A sejt is az. A zigótából a soksejtű kifejlődése folyamat, amelynek során új minőségi tulajdonságokat mutató rendszer jelenik meg, s itt a folyamat az, amit névvel jelölünk egyedfejlődésről, ontogenezisről beszélve.

Igazat kell adnom SÁNDOR ISTVÁNNak viszont abban, hogy a szervek nem tekinthetők egyszerűen a sejtek halmazának, saját belső szabályozottsággal rendelkező rendszerek lehetnek, sőt esetleg morfológiai felépítésüknél fogva egységrendszerek is (szív). Azt hiszem, SÁNDOR ISTVÁN sem fog tiltakozni, ha azt mondom, hogy a Paramécium élőlény vagy a tengeri süni élőlény, de tiltakozni fog, ha azt mondom, hogy a máj élőlény. Én az élő rendszer fogalmát körülbelül az élőlény fogalmával azonosítom a biológia szintjén, s egy erdőt nem tekintek élő rendszernek (élőlénynek), hanem élő rendszerekből felépült olyan rendszernek, amelynek saját minőségi tulajdonságai vannak, önszabályozásra képes stb. A viszony teljesen analóg a sejtek és a belőlük felépült szövet, valamint a soksejtűek és a belőlük felépült biocönózisok között: a sejt és a soksejtű saját szerveződési szintjén is él, a szövet, a biocönózis csak alkotóelemeik szintjén.

A felhozott példákban talán kiérződik, hogy a máj „élete” és az emlős állat élete közé nem lehet egyenlőség-jelet tenni. Ám elismerem, hogy ennek a különbségnek a megfogalmazása még nem eléggé tiszta. Éppen ezért köszönöm SÁNDOR ISTVÁN megjegyzéseit, mert e tisztázási folyamathoz értékes adatokkal és gondolatokkal járult hozzá.

*Gánti Tibor*

Eötvös Loránd Tudományegyetem  
Genetikai Tanszék



## KÖNYVISMERTETÉS

VAN DEN HOEK CHRISTIAN: *Algen, Einführung in die Phykologie*, Jahns Hans Martin közreműködésével, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1978, 136 ábrával, 7 táblázattal, 481 oldal, ára 26,80 nyugatnémet márka.

Ez az első olyan átfogó algarendszertan amely döntően az utolsó tizenöt év elektronmikroszkópos algakutatásának eredményein alapul. Több elektronmikroszkópos kép jellegzetességeit egyesítették egyetlen kifejező rajzon, a könyv egyik fő érdeme az egyedülálló képanyag.

Bevezetesként a százszorszép morfológiájának, rendszertani helyének taglalásával kapunk a hierarchikus rendszertani kategóriákról és magáról a rendszerezésről képet. A következő fejezet a szimbiózis hipotézist ismerteti, egyforma súllyal sorakoztatja fel a mellette és az ellene szóló érveket. Ez az elmélet azt feltételezi, hogy az eukarióták a prokarióta sejtek társulásával jöttek létre, a növények kloroplasztisza például szimbióta kék-alga ősből alakult ki. Ehhez a hipotézishez kapcsolódóan LEEDALE törzsfáját ismerteti. A könyvben tárgyalt fejlődéstörténeti rendszert VAN DEN HOEK úgy alakította ki, hogy több szerző felfogását megfelelően megváltoztatva egységes elméletté gyúrta össze. A „növények” között a következő törzsek szerepelnek: Cyanophyta, Rhodophyta, Heterokontophyta, Haptophyta, Eustigmatophyta, Cryptophyta, Dinophyta, Euglenophyta, Chlorophyta, Mycota. Érdekes kettős tendencia vehető észre: az egyszerű felépítésű algáknál a korábbi taxonokat több részre kell az új elektronmikroszkópos bélyegek alapján hasítani, a fejlettebb növényeknél pedig ezzel ellentétben taxonokat kell összevonni. A Chlorophyta pl. a zöldalgákat, mohákat, harasztokat, nyitvatermőket és zárvatermőket foglalja magában az új értelmezésben. A jellemző színanyagok és a tartaléktápanyagfélések megoszlásáról az egyes algaosztályokban egy táblázat tájékoztat. A szaporodásmódnak változatlan jelentősége van a rend-

szertanban, jól áttekinthető, egyszerű fejlődésmenet rajzok mutatják be az eukariótáknál fellelhető típusokat: diplonta, heteromorf diplohaplont jellemzően diploid, heteromorf diplohaplont jellemzően haploid, haplonta, izomorf diplohaplont, haplonta dikariotikus aszkogén hifákkal, haplonta dikariota vegetatív micéliummal.

Az algák részletes tárgyalásakor pontokba szedett tömör összefoglaló jellemzést kapunk a törzsről. Korábban egy hasonló jellemzés elsősorban a sejtmorfológiával, szaporodásmódokkal foglalkozott és az ilyen leírás hemzsegett a kivételektől. Az elektronmikroszkópi ultrastruktúrájának azonban egyre több algakutató szemében elsőbbsége van a többi rendszertani bélyeggel szemben. Az EM felépítésére alapozott jellemzésben megszűnik a kivételek örökös emlegetése, az addig spekulatív származástani kapcsolatok nyilvánvalóvá válnak. A következő rész a rendszertani egység nagyságát és elterjedési sajátosságait tárgyalja. Ezt követi az EM felépítés részletes ismertetése, a szaporodásmódok leírása. Minden algákkal foglalkozó könyv olvasmányosságát fenyegető veszély, hogy a Szerző könnyen elvész a valóban lenyűgözően sokféle faj ismertetésében. VAN DEN HOEK ezt a csapdát úgy kerüli el hogy csak néhány jellegzetesnek ítélt típust ismertet részletesen. Ha az ember sok könyvet olvasott már az algákról akkor feltűnik, hogy ezek mennyire hasonlítanak egymásra. Itt nem egyszerűen arról van szó, hogy az egyiket a másiktól írták, hanem arról, hogy a rendszertan szükségképp konzervatív, amíg csak lehet ragaszkodik az eredeti leírásokhoz. VAN DEN HOEK könyve új sort kezd, tartalmában és stílusában is egészen más, mint az eddigiek.

Nagy kár, hogy a könyv rögtön egy vas-kos tévedéssel kezdődik, ami a kovamoszatok tárgyalásakor még bővebben is ki van fejteve. Szerző az algák — és ezzel nyilván az algológiai kutatások — fontosságát azzal akarja hangsúlyozni, hogy állítása szerint az algák termelik a Földön a legtöbb szerves anyagot,

hiszen a Föld felületének kétharmadát tenger borítja. Érdekes, hogy ez a téveszme milyen széles körben el van terjedve az algológusok körében. Ezzel szemben LIETH és WHITTAKER: *Primary productivity of the biosphere* című, 1975-ben megjelent könyvében az áll, hogy az óceánok teljes termelése évente  $23 \times 10^9$  tonna, a kontinenseké pedig  $100 \times 10^9$  tonna! Az óceán azért termel ilyen keveset mert nagyon szűk a tápanyagbázis. Az egyetlen nagy kiterjedésű, komoly produktív terület az Antarktisz előtt van, ahol a pólus felé tartó tápanyagban gazdag fenékközi tengeráramlást a kontinens a felszínre kényszeríti. A tápanyagbőség miatt itt szokatlanul nagy termelésű kovamoszat — krill (egy algaevő rák neve) — bána tápláléklánc jött létre. A nagyobb növényi tömeg miatt a napsugárzást is hatékonyabban kötik meg a kontinensek (a beeső napfény 0,24%-t) mint az óceán (0,06%-t).

Hazánkban taxonómiai célú elektronmikroszkópos algakutatás nem folyik, és ezért egyre kevésbé tudjuk követni, megérteni, elfogadni a rendszeren változását. Félő, hogy ennek a területnek további elhanyagolása oda vezet majd, hogy szakembereink az új eredményekről nem vesznek tudomást, és az elektronmikroszkópos kutatást mint módszert megkérdőjelezzik, elutasítják. Ez a természetes reakció a jelenlegi 5—10 éves lemaradásunkat sajnos hosszú időre konzerválná, vagy még tovább növelné.

A G. Thieme Kiadó a hasonló művek árához képest rendkívül olcsón adta ki a művet zsebkönyv formátumban, papírfedéllel. RÖND könyve után ez már a második algológiai tárgyú könyv a sorozatban, remélhetően újabb hasonló kötetek is napvilágot látnak majd.

Hajdú Lajos

G. RICHTER: *Plant Metabolism*. Georg Thieme Publishers, Stuttgart, pp. 1—475, 1978.

A könyv G. RICHTER 1976-ban kiadott *Stoffwechselphysiologie der Pflanzen* című munkájának átdolgozott, angol nyelvű fordítása. A könyv célja a primér anyagcsere élettanának és biokémiájának tárgyalása magasabb évfolyamú egyetemi hallgatók számára szükséges ismeretek szintjén. A fotoszintézis (és kemoszintézis), biológiai oxidáció, víz- és ion-forgalom, nukleinsav- és fehérjeanyagcsere, lipidek és az anyagcsere reguláció főbb kérdései alkotják a jelentősebb fejezeteket. A fotoszintézis a legrészletesebben tárgyalt problémakör, amit talán indokol az is, hogy ez a legsajátosabb növényi anyagcsere folyamat. Mégis aránytalanságnak tűnik, hogy a fotoszintézis fejezet négyszer hosszabb, mint pl. a fehérjéről szóló. A tárgyalás olyan szín-

tű, hogy épít a szerves kémia és bizonyos értelemben az általános biokémia ismeretére. Kivételt képez az „anyagcsere-reakciókat szabályozó törvények” c. bevezető fejezet, amelyben Szerző néhány enzimológiai és bioenergetikai alapfogalmat a részletes rész előtt röviden összefoglal. A könyvnek előnye, hogy egy szerző írta és így az egyes fejezetek tárgyalásmódjában, mélységében nincs nagy különbség. Az írásmód, a problémák magyarázata világos és az anyag jól áttekinthető, bár Szerző kevésbé törekedett az angolszász (különösen amerikai) irodalomban egyre inkább elterjedt, kitűnő (megértést és tanulást megkönnyítő) sematikus ábrák bevezetésére. Lényeges újítás a régi tankönyvekkel szemben, hogy az egyes problémák tárgyalása során gyakran az alkalmazott módszerek elvéről is szól. Sajnos ebben nem mindenütt következetes. Ugyancsak lényeges előrelépés van ebben a könyvben (a régi „klasszikus” növényi anyagcsereélettannal szemben) abban a tekintetben, hogy igyekszik a sajátos növényi vonatkozásokat olyan esetekben is kidomborítani, amelyekben régebben csak mikrobiális vagy állati-biokémiai példákat hoztak (pl. glikolízis, nukleinsavanyagcsere stb.). Ezen a téren is lehet azonban ma már többet nyújtani. Az anyag egyébként modern. Az, hogy teljesen egyenletesen az legyen, azt egy szerzőtől nem is lehet várni (így maradhattak meg a könyvben olyan elavult megjegyzések is, mint pl. az, hogy a DNS-szekvenciák meghatározására nem rendelkezünk jó módszerekkel). Egészében véve azonban a könyv igen hasznos olvasmány nem csak diákoknak, hanem kutatóknak is akik nem a növényi biokémia területén érdekeltek közvetlenül, vagy annak egy-egy problémájára erősen specializálódtak és szélesebb ismereteket akarnak gyűjteni.

Farkas Gábor

PAPP JÓZSEF: A budai Sashegy elővilága (Biológiai Tanulmányok, 5.) Akadémiai Kiadó, 1977. Megjelent 99 oldalon, 47 fekete-fehér fényképpel.

Az 1975-ben védetté nyilvánított Sashegy igen nevezetes természetvédelmi terület. Kevés főváros büszkélkedhet azzal, hogy a város közepén sikerült megőrizni a beépítés megújuló rohamai elől egy tájképileg is szép területet az elmúlt idők növényi és állatvilágával.

A Sashegy a Dunántúli-középhegységre jellemző dolomithegyek egyik lezsebhegye, számos pannóniai bennszülött növény- és állatfajnak egyik utolsó leelőhelye, és sok egyéb ritkaság is található itt. Éppen ezért a kutatók régóta vizsgálják, több, mint 30 tudomár-

nyos közleményt szenteltek a Sashegy növény- és állatvilágának, s további kb. 250 említi, ill. közöl adatokat innen.

A szerző célja az volt, hogy az igen bő irodalmi anyagot összefogja. Az élővilág, a fellelhető társulások jellemzése után (HORÁNSZKY ANDRÁS és LOKSA IMRE munkája) a mű gerincét a teljes irodalmi anyag alapján összeállított flóra- és faunalista alkotja. Egy fontos terület élővilágának ilyen alapos enumerációja a hazai irodalomban sajnos elég ritka, ezért is üdvözölhetjük PAPP J. munkáját. Sajnos a Sashegyről, ill. környékéről az elmúlt évtizedekben a felsorolt fajokból több minden bizonylan kipu szult — amiről jó információk van —, érdemes lett volna már ebben a munkában is közölni.

A munkát egy 278 művet felsorakoztató, teljes Sashegy bibliográfia zárja. A szép kiállítású kiadványt VAJDA LÁSZLÓ és BÉCSY LÁSZLÓ gyönyörű növény és állatfotói díszítik.

Bizonyos, hogy az eddigi feltáró munkák ilyen összegzése újabb lendületet ad majd a Sashegy további kutatásának, a szakemberek számára alap-művé válik. Ugyanakkor nagy haszonnal forgathatják középiskolai tanárok és érdeklődő természetkedvelők is, akik a Sashegyi Természetvédelmi Területet kívánják meglátogatni.

*Seregélyes Tibor*

HORTOBÁGYI TIBOR (szerk.): Növényrendszertan. (Tankönyvkiadó, Bp. 1979. 665 ábra, ára 79,— Ft)

A tudomány fejlődésével és specializálódásával mind nehezebb lesz egy-egy részterületét átfogni és róla korszert áttekintést, pláne tankönyvet írni. Ezért olyan elterjedtek a sokszerzős művek. A növényrendszertan, illetve egyes részei „naprakész” megírására is csak kollektíva vállalkozhatott, mégha tankönyv formában is jelentették meg. Az Előszóban említi ugyanis a szerkesztő, hogy kiadását az oktatási miniszter rendelte el egyetemi és főiskolai tankönyvként és az elmúlt 25 év folyamán hasonló célú tankönyvüknek ez a tizedik bővített, átdolgozott kiadása. Nem vagyok az igénytelenségre való törekvés és nevelés híve, de a mai hazai felsőoktatási tanrendekben a növényrendszertanra előírányzott óraszám a könyvben leírtak előadására, megértetésére és a lényeg elsajátíttatására — úgy vélem — kevés. Ezért inkább kézikönyvnek kell tekinteni, amely mind a felsőoktatásban tanulók, mind az oktatók számára olyan bő ismeretanyagot tartalmaz, amelyet megfelelő szelektálással kell és lehet hasznosítani. De a munka a szakterület kutatói vagy a növénytan egyéb területével (pl.

élettanal, sejtannal, szövettannal) foglalkozók, de még a gyakorlati termelésben dolgozó szakemberek számára is hasznos ismereteket, tájékoztatást adhat.

A könyvet áttanulmányozva akaratlanul is eszébe jut az olvasónak, hogy az egyidőben az oktatásból is kiszorítani kívánt növényrendszertan milyen következetesen vezeti le a különböző történeti, fejlődéstörténeti, rendszerezési elvek alapján a növények rendszerbe sorolását vagy a növényvilág kialakulását. Az előbbi logikus gondolkodásra készítet, az utóbbi pedig világnézeti-ideológiai alapot ad. De a növényrendszertannak ma — függetlenül a felsőoktatásban való részarányától — a gyakorlati növénytermesztéssel (pl. a különböző növény fajok telepítési rekonstrukciójának kialakítása) és főként a sürgető és odázhatatlan természetvédelemmel (pl. különböző génbankok kialakítása; hegyek, kopárok, homokterületek újra telepítése) is szoros a kapcsolata és nélkülözhetetlen az ismerete.

A könyv 12 fejezetét (Rendszerezés elvei, vírusok, baktériumok, algák, gombák, zuzmók, mohák, harasztok, nyitvatermők, zárvatermők: kétszikűek, zárvatermők: egyszikűek és a növényvilág kialakulása) négy szerző írta és hat lektor ellenőrizte. Mind a szerzők, mind a lektorok az egyes részterületek legjobb hazai ismerői. A szükséges rendszerezési ismeretek mellett majdnem minden csoport tárgyalásánál ennek gyakorlati, korszerű gazdasági jelentőségére is felhívják az egyes szerzők a figyelmet. Így pl. a vírusok egészségi, gazdasági kártételeire; az algatermesztés perspektíváira, vagy a gombatermesztés táplálkozási hasznosságára és lehetőségeire. Ezek és hasonló ismeretek közlése teszi a tankönyvet élővé és hasznos kézikönyvvé, ami határozottan emeli a munka értékét és hasznosíthatóságát.

Az egyes részek arányosak és sok ábra megkönnyíti az elméleti alapok megértését. Kívánatos lett volna azonban az ábra anyag forrását egységesen jelölni, mert egyeseknél nincs eredet jelölve, másoknál van. Egyes átvett ábráknál a szerző nevét is említik, hol évszámmal, hol anélkül. Ez a színes ábrákra is vonatkozik, amelyek igen szépek, a feketék már nem mindig, ami részben a sokszerzőjűség — alig elkerülhető — következménye. A könyv szerkesztése és kiállítása gondos munkára vall. A munka 201 irodalmi idézést sorol fel. A részletes név- és tárgymutató a könyv használatát jól szolgálja. A 10 000 példányban való megjelenítése mind a felsőoktatásban tanulók és oktatók, mind az érdeklődők számára beszerezhetővé teszi annál is inkább, mivel ára sem túlságosan magas.

*Maróti Mihály*

A kiadásért felel az Akadémiai Kiadó igazgatója

Műszaki szerkesztő: Marton Andor

A kézirat nyomdába érkezett: 1979. XI. 1. — Terjedelem: 9,1 (A/5) fv  
80.7680 Akadémiai Nyomda, Budapest — Felelős vezető: Bernát György

MAGYAR  
TUDOMÁNYOS AKADÉMIA  
KÖNYVTÁRA

**A legkorszerűbb tudomány legkorszerűbb lexikona  
a négykötetes**

# **BIOLÓGIAI LEXIKON**

mely a biológia hagyományos ágai mellett olyan  
diszciplínákat is felölel, mint például

az űrbiológia  
a biometria  
a genetika  
a molekuláris biológia  
a biokibernetika  
a biokémia

*Főszerkesztő STRAUB F. BRUNÓ*



**Akadémiai Kiadó, Budapest**

## **BIOLOGIA**

Elméleti és kísérleti biológiai folyóirat

Szerkeszti: CSABA GYÖRGY

Beszámoló a legújabb hazai biológiai kutatások eredményeiről, elméleti tanulmányok irodalmi áttekintések, könyvismertető, kongresszusi beszámolók a következő tárgykörökben: elméleti és molekuláris biológia, citológia, genetika, ontogenetika, filogenetika.

Megjelenik évente egy kötet 2 füzetben · Évi előfizetési ára: 42,— Ft

---

## **A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA BIOLOGIAI TUDOMÁNYOK OSZTÁLYÁNAK KÖZLEMÉNYEI**

Szerkeszti: BALOGH JÁNOS

Az Osztály tudományos eredményei, akadémiai nagygyűlések előadásai és vitaanyaga, hazai szimpóziumok, konferenciák anyaga olvasható a lapban.

Megjelenik évente egy kötet 4 füzetben · Évi előfizetési ára: 84,— Ft

## TARTALOM

NÁSZ ISTVÁN és LENGYEL ANNA: Vírusrendszertan, 1978 .....	3
KÁPA ESZTER: Az eukarióta sejtmembrán-képződmények néhány sajátossága .....	45
TÓTH SÁNDOR: Puhatestűek (Mollusca) felhasználhatósága a kísérletes gerontológiai, neurobiológiai kutatásokban .....	79
BIERBAUER JÓZSEF: A glandula albuminifera homogenizátumának hatása a <i>Helix pomatia</i> gametogenezisére .....	89

## Vitarovat

SÁNDOR ISTVÁN: Hozzászólás GÁNTI TIBOR: „Életkritériumok és az élő rendszer definíciója” c. tanulmányához .....	97
GÁNTI TIBOR: Az individualitási paradoxon (Válasz SÁNDOR ISTVÁN hozzászólására.) . . .	100

## Könyvismertetés

Van den HOEK, Christian: Algen ( <i>Hajdú Lajos</i> ) .....	103
RICHTER: Plant Metabolism ( <i>Farkas Gábor</i> ) .....	104
PAPP JÓZSEF: A budai Sashegy élővilága ( <i>Seregélyes Tibor</i> ) .....	104
HORTOBÁGYI TIBOR (szerk.): Növényrendszertan ( <i>Maróti Mihály</i> ) .....	105

Ára: 21 Ft  
Előfizetés egy évre: 42 Ft

INDEX: 26.073  
ISSN: 0133-3844

INDEX

BIOLÓGIA, Budapest  
27 (1), 1979

NÁSZ, I. and LENGYEL, A.: Virus Taxonomy '78 .....	3
KAPA, E.: Some Membranaceous Structures of the Eucaryotic Cell .....	45
TÓTH, S.: The use of Molluscs in Gerontologic Neurobiological Research .....	79
BIERBAUER, J.: Effect of Glandula Albuminifera homogenate on the Gametogony of <i>Helix pomatia</i> .....	89



304 441

# biologica

27, 1979/2

AKADÉMIAI KIADÓ, BUDAPEST

## SZERZŐINK SZÍVES FIGYELMÉBE

1974-től a BIOLÓGIA (korábban: *Biológiai Közlemények*) tartalmilag és technikailag korszerűsített alakban jelenik meg. Kötetszámozása folyamatos (1974: 22. kötet), évente két füzetet tartalmaz. Elsősorban az *elméleti és molekuláris biológia, a sejttan, örökléstan, kísérletes onto- és filogenetika* tárgyköréből közöl cikkeket. A dolgozatok következő típusait részesítjük előnyben:

- *teoretikus* cikkek
- valamely *munkacsoport* kísérletekre alapozott *elméletének* ismertetése, elsősorban a koncepció bővebb kifejtése
- a biológia valamely részterületének legújabb irodalmát *összefoglaló (review)* munkák
- az adott formában másutt nem publikált *kísérleti* beszámolók.

A lap ezenkívül *vitákat indító* vagy azokhoz *hozzászóló* cikkeket, valamint *könyvismeretéseket* és *kongresszusi beszámolókat* is közöl.

A kéziratokat gépelve, két példányban, a mellékleteket (rajzokat, fényképeket) egy példányban — az intézmény vezetőjének jóváhagyása után — a következő címre kérjük beküldeni:

BIOLÓGIA Szerkesztősége  
Dobozy Ottó techn. szerkesztő  
1445 Budapest, Nagyvárad tér 4.

A dolgozatok fejléce tartalmazza a címet, a szerző(k) teljes nevét, az intézet és a város megnevezését, valamint a kulcsszavakat. A lapban megjelenő dolgozatokat a legfontosabb külföldi *referáló folyóiratok* angol nyelvű összefoglalójuk, illetve címük alapján *ismertetik*. Ezért célszerű a külön angol fordítás céljára készült összefoglalók szövegének informatív, szabatos megfogalmazása. A dolgozat végén jelöljék meg a *szerző nevét* és munkahelyének pontos *címét* (irányítószámmal). A kéziratok elkészítéséhez a szerkesztőség — előzetes kérésre — *Útmutatót* bocsát a szerzők rendelkezésére. Folyóiratunk egységes technikai kivitelezése érdekében *kizárólag az Útmutató figyelembevételével készült munkákat fogadhatunk el*.

Szerzőinket a megjelent cikkekért az Akadémiai Kiadó által szabályozott ívhonorárium illeti meg, és — amennyiben előzetesen nem rendelkeznek másként — térítés ellenében 100—100 különlenyomatot bocsátunk rendelkezésükre.

### Terjeszti a Magyar Posta

Előfizethető a hírlapkézbesítő postahivataloknál és a Posta Központi Hírlap Irodánál (PKHI 1900 Budapest V., József nádor tér 1.) közvetlenül vagy postautalványon, valamint átutalással a PKHI 215-96162 pénzforgalmi jelzőszámmal. Előfizetés bejelenthető az Akadémiai Kiadónál (1363 Budapest V., Alkotmány utca 21. Telefon: 111—010).

Példányonként beszerezhető: az Akadémiai Könyvesboltban (1368 Budapest V., Váci utca 22. Telefon: 185—881), a PKHI Hírlapboltjában (1055 Budapest V., Bajcsy Zsilinszky út 76. Telefon: 116—269) és minden nagyobb árusítóhelyen.

Előfizetési díj egy évre: 42 Ft

1 szám ára: 21 Ft

Index szám: 26 073

Külföldön terjeszti a KULTURA Külkereskedelmi Vállalat,  
H-1389 Budapest, Pf. 149.

# BIOLÓGIA

ELMÉLETI ÉS KÍSÉRLETI BIOLÓGIAI  
FOLYÓIRAT

Szerkesztő:

CSABA GYÖRGY

A szerkesztő bizottság  
tagjai:

BALÁZS ANDRÁS

CSÁNYI VILMOS

DOBOZY OTTÓ  
(technikai szerkesztő)

GUBA FERENC

KISZELY GYÖRGY

**TÖRÖK LÁSZLÓ**

VIDA GÁBOR



AKADÉMIAI KIADÓ, BUDAPEST

MAGYAR  
TUDOMÁNYOS AKADÉMIA  
KÖNYVTÁRA

## TÖRÖK LÁSZLÓ JÓZSEF

1924—1979

1979. február 6-án, életének 55. évében elhunyt DR. TÖRÖK LÁSZLÓ egyetemi docens, a biológiai tudományok kandidátusa, folyóiratunk szerkesztő bizottságának tagja. Természetbúvár volt a javából, aki nemcsak vizsgálta, kutatta a természet titkait, hanem képes volt szintézisre is. Regenerációs kísérletei nemzetközileg is ismertté tették nevét, és mint oktató több nemzedék fiataljainak figyelmét irányította a biológia szépségeire. Igazi humanista volt, az irodalom és művészetek kedvelője, aki emberségével sokaknak szolgáltatott példát. Mindenki szerette és senki nem felejtí el.

# AZ EUKARIÓTA SEJT EREDETÉNEK NÉHÁNY KÉRDÉSE, A SEJTORGANELLUMOK EVOLÚCIÓJÁNAK LEHETSÉGES MECHANIZMUSAI

ERDÓS GÉZA és GYURJÁN ISTVÁN

Eötvös Loránd Tudományegyetem Genetikai Tanszék, Budapest

Beérkezett: 1979. augusztus 1-én

*Kulcsszavak:* evolúció, eukarióta sejt, endoszimbiózis, plazsztisz genon, öröklődés

## Bevezetés

A XIX. század második felében, a darwini evolúciós gondolat megfogalmazása után vetődött fel először a modern eukarióta sejt kialakulásának problémája. Ez ugyan elméleti jellegű, de a tudományos megismerés szempontjából rendkívül fontos folyamat, mivel terméke az eukarióta sejt az, amely később az evolúció fő nyersanyaga lett. A sejt 3–3,5 milliárd éves fejlődése során jutott el a ma ismert legbonyolultabb struktúráig, az emberi agyig. Különösen jelentős ez a fejlődés, ha figyelembe vesszük, hogy az eukarióta sejt kialakulásáig 2–2,5 milliárd évnek kellett eltelnie.

Az eukarióta sejt megjelenése az evolúció számára új utat nyitott, amelyen ez a látványos fejlődés végbemehetett. E gyors fejlődés lehetőségét a kialakult új sejtípus biokémiai és genetikai sajátosságainak összessége teremtette meg.

A sejtmag és a sejtosztódást segítő apparátus kialakulása, az ivaros folyamatokon keresztül az eddig nem tapasztalt mértékű és sebességű genetikai kombinálódást tette lehetővé. A sejtorganellumok közül a mitokondrium megjelenése a tápanyaghasznosítást sokszorozta meg, míg a kloroplasztisz kialakulása a környezeti, fényenergia jobb hasznosítását tette lehetővé. A csillók, ostorok megjelenése pedig jobb alkalmazkodást biztosított a lokális környezethez. Érdeemes tehát megvizsgálni azt a folyamatot, ami létrehozta ezt a rendkívül fejlődőképes struktúrát.

## Az eukarióta sejt fogalma

Az eukarióta sejt fogalmának egyértelmű használatához szükséges megfelelő definiálás. Ez sem egyszerű feladat, mivel nem ismeretes olyan, a logikai tudományok legszigorúbb követelményeit kielégítő formula, amely bátran használható lenne. Általános felfogás szerint az élővilágot két nagy csoportra, prokariótákra és eukariótákra osztjuk. A meghatározások ezért elégségesnek tartják a differencia jegyek felsorolását.

Az eukarióta sejtek jellemző sajátosságai:

1. sejtmaghártyájuk van,

2. kromoszómájuk egynél több,
3. riboszómáik szedimentációs állandója 80S, illetve 80S és 70S,
4. lineáris DNS-ük replikációja szakaszos,
5. kloroplasztisz(ok) és/vagy mitokondrium(ok) találhatóak citoplazmájukban,
6. kromoszómáik hisztonokat tartalmaznak,
7. magorsójuk van, mitózis és meiózis megfigyelhető.

Az 5., 6. és 7. pontokban felsorolt kritériumok nem általános érvényűek, mivel ezek egyike-másika egyes eukarióta csoportoknál (pl. Amőba, Eugléna, Dinoflagellata) hiányozhat [22].

A prokarióták jellemző sajátosságai:

1. maghártyájuk nincs,
2. DNS-ük egy kapcsolódási csoportba szerveződött, nincs valódi kromoszómájuk,
3. a riboszómák szedimentációs állandója 70S,
4. DNS-ük cirkuláris, replikációja folyamatos,
5. citoplazmájuk sejtorganellumokat nem tartalmaz,
6. DNS-hez hiszton típusú fehérje komponensek nem kapcsolódnak,
7. nincs magorsójuk, mitózis és meiózis nem figyelhető meg.

A differencia jegyekből elhagyva azokat, melyek nem általánosak, illetve általános érvényű jegyek következményei, az alábbi definíció adható meg: eukariótáknak nevezzük azokat a szervezeteket, amelyek sejtmaggal és maghártyával rendelkeznek, örökítő anyaguk — a DNS — több kapcsolási csoportba szerveződött.

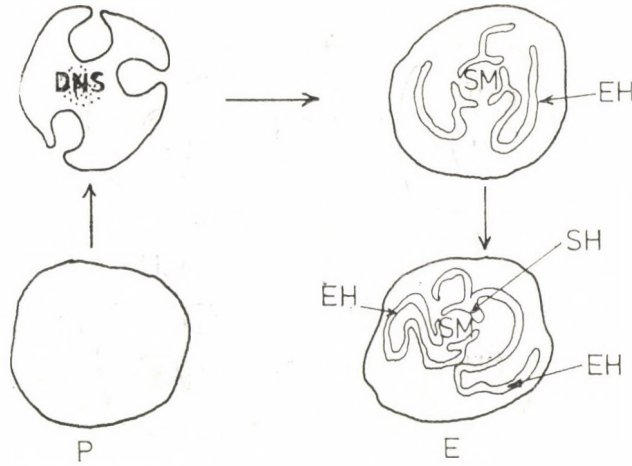
Figyelembe véve azt, hogy az organellumok megjelenése alapvető fontosságú az evolúció szempontjából, illetve azt, hogy feltételezhetően nem választható el a sejtmag és az organellumok kialakulása egymástól, egy szűkebb terjedelmű, de a modern eukarióta sejt fogalmát jobban fedő meghatározáshoz jutunk: *eukariótáknak nevezzük azokat a szervezeteket, melyek sejtmaggal, maghártyával és sejtorganellumokkal rendelkeznek, örökítő anyaguk — a DNS — több kapcsolódási csoportba szerveződött.*

A definíció alapján a sejtmag és maghártya alapvető fontosságúnak, a sejtorganellumok megjelenését pedig szükséges feltételnek tekinthetjük a fejlett, magasan szervezett eukarióta sejt kialakulásához. Így az organellumok eredete és evolúciója is lényeges, máig is nyitott kérdése a biológiának.

## A sejtmag és az organellumok eredete

### 1. A sejtmag és a maghártya eredete

A sejtmag és a maghártya eredetére vonatkozóan minden kritikussabb elmélet autogén utat feltételez. Ennek értelmében a sejtmagmembrán a citoplazmamembrán lefűződéséből keletkezett (ALLSOP [2], CAVALIER-SMITH [5], KLEIN és CROQUIST [20], TAYLOR [39]) oly módon, hogy a lefűződő vezikulumok ürege az endoplazmatikus hálózat belső üregét, míg egyik faluk a sejt-maghártyát képzik. A folyamatot az 1. ábra szemlélteti.



1. ábra. A sejtmag és a sejtmaghártya kialakulása a sejtmembránról lefűződő vezikulumokból. E: eukarióta sejt; EH: endoplazmatikus hálózat; P: ősi prokarióta sejt; SH: sejtmaghártya; SM: sejtmag

Fig. 1. Development of the cellular nucleus and nuclear membrane from invaginated cell membrane vesicles. E: eukaryotic cell; EH: endoplasmic reticulum; P: primordial prokaryote cell; SH: cell nucleus membrane; SM: cellular nucleus

## 2. A sejtorganellumok eredete

Az organellumok eredetére vonatkozó elméletek két csoportba sorolhatók:

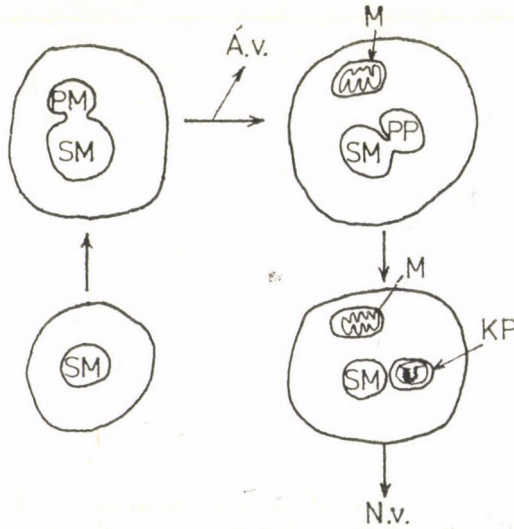
- a) autogén elméletek,
- b) szimbiota elméletek.

Az *autogén elméletek* lényege, hogy az organellumok a sejtmagmembrán lefűződése. Lefűződés közben a membránok magukkal viszik a rájuk tapadt DNS egy részét (2. ábra).

A fenti elméletet vizsgálva a következő kérdések vetődnek fel:

1. Milyen mechanizmusok indukálják az organellumokat képző membránoknak a lefűződését?
2. Mi biztosítja, hogy az organellumokra vonatkozó információ jut át a sejtmagból az organellumba?
3. Mi akadályozza meg, hogy a nukleáris és organelláris információ egy-egy evolúciós utat fusson be, ha a nukleáris genom hatása teljesen érvényesül már az organellum evolúciójának kezdeti szakaszán is?

CAVALIER-SMITH 1975-ben tette közzé egy ugyancsak autogén alapon álló evolúciós elképzelését [5], amely az első két pontban foglalt kérdést lényegében értelmezni tudja. Elmélete szerint a nukleusz és az organellumok is a sejt kompartmentalizáció kialakulásával szoros egységben valósul meg. A sejtben belül kialakult különböző funkciójú membránrendszerekhez kötődnek azok a DNS szekvenciák, amelyek a membránrendszer működését és strukturális kialakulását szabályozzák. Az előzőekben felvetett harmadik kérdés az elmélet alapján nem válaszolható meg. Ehhez a szimbióta elmélet jellemző vonásainak az áttekintésén keresztül juthatunk.



2. ábra. A sejtorganelumok autogén kialakulása.

Áv: állatvilág; KP: kloroplasztisz; M: mitokondri a; Nv: növényvilág; PM: promitokondria; PP: proplasztisz; SM: sejtmag

Fig. 2. The autogenous development of cell organelles. Áv: animal kingdom; KP: chloroplast; M: mitochondria; Nv: plant kingdom; PM: pro-mitochondria; PP: proplast; SM: cellular nucleus

A szimbióta elmélet szerint a prokarióták evolúciója során számos sejt-típus differenciálódott. Ezek között található:

1. fagocitózissal táplálkozó prokarióta sejt, amely potenciális gazdaszervezet lehet,
2. oxigén termelő, fotoszintézisre képes típus,
3. aerob légzésre képes típus, illetve
4. spirillumszerű, gyors mozgásra képes sejt-típus.

Fagocitózissal ezen négy alaptípusból lényegében minden ma élő sejt-típus előállhat oly módon, hogy a bekebelezett sejt-féleség (2–4 típus) nem emésztődik meg, hanem endoszimbiótaként fennmarad.

Az elmélet mellett szóló fő bizonyítékok:

1. A ma élő endoszimbióták között a szimbiózis különböző fokai figyelhetők meg:

a) a *Paramecium bursaria*-val fotoszintetizáló zöld algák élnek szimbiózisban. Az együttélés megbontható, a gazda és a szimbióta külön is életképes [18].

b) *Geosyphon*—*Nostoc* szimbiózis. A *Nostoc* a gazdasejten belül sejtfallal és plazmával rendelkezik [22, 38].

c) *Glaucocystis geitleri*-ben és a *Cyanophora paradoxa*-ban kék algák élnek szimbiótaként. A cianellumoknak még vannak sejtfalmaradványaik [22, 38].

2. Az organelumok prokarióta sajátosságai:

a) Cirkuláris DNS-t tartalmaznak, amely a prokarióta szerkezethez hasonlóan membránokhoz kapcsolódik. A DNS fizikai szerveződése,



festődése, hisztonmentessége, illetve szintézis- és átírásgátlókkal szembeni viselkedése is a prokarióta DNS-hez hasonló.

b) Az organelláris riboszómák és a prokarióta szervezetek riboszómái hasonló méretűek, szedimentációs-állandójuk 70S vagy kisebb.  $Mg^{2+}$  ionokkal és inhibitorokkal szembeni érzékenyséjük megegyezik.

### 3. Fehérje és RNS szekvencia analízisek eredményei:

a) Ferredoxin és a c-típusú citokrómok szekvencia analízise alapján megállapítható, hogy a mitokondriumok és az aero-baktériumok, valamint a plasztiszok és a kékeszöld algák között kisebb az evolúciós távolság, mint a citoplazma-mitokondrium, illetve citoplazma-kloroplasztisz között [37].

b) 5S rRNS-ek szekvencia analízise alapján az organellum-prokarióta sejt evolúciós távolsága szintén rövidebb, mint az organellum-citoplazma közötti távolság [37].

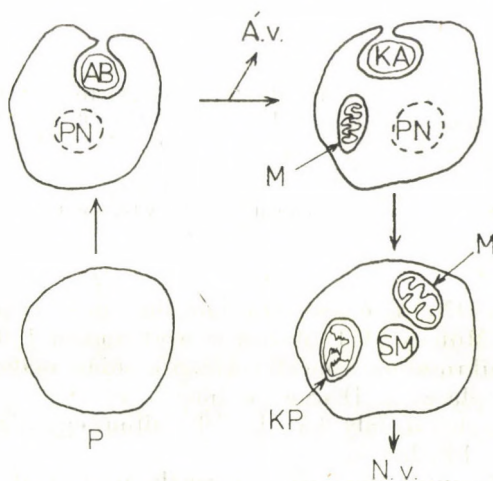
A modern eukarióta sejt kialakulásához vezető utat az endoszimbióta elmélet alapján a következő diagram szemlélteti (3. ábra).

Ebből kitűnik, hogy a nukleusz kialakulása az organellum fejlődés későbbi szakaszában fejeződik be. A mitokondrium és a kloroplasztisz kialakulásának sorrendjét az autonómiában megfigyelhető eltérések, valamint a C-típusú citokrómok alapján készített törzsfák indokolják [1, 3, 23, 34, 37, 39].

Az eddigiekből látható, hogy a szimbióta elmélet mellett számos bizonyíték hozható fel, illetve a tapasztalt megfigyelések könnyebben értelmezhetők ezzel az elmélettel. A szimbióta elméletet kritizáló szerzők azonban a következő kérdéseket vetették fel:

1. CAVALIER-SMITH [5] szerint a sejtmag eredetét nem lehet szimbióta úton értelmezni.

2. A szimbióta elméletek nem veszik figyelembe azt a tényt, hogy mindkét különböző genetikai rendszer a prokarióták genetikai rendszeréből



3. ábra. A sejtorganellumok kialakulása szimbióta úton.

AB: aerob prokarióta; Áv: állatvilág; KA: kékeszöld alga; KP: kloroplasztisz; M: mitokondrium; Nv: növényvilág; P: ősi prokarióta; PN: pronukleusz; SM: sejtmag

Fig. 3. Cell organelle development by symbiosis. AB: anaerobic prokaryote; Áv: animal kingdom; KA: blue-green alga; KP: chloroplast; M: mitochondria; Nv: plant kingdom; P: primordial prokaryote; PN: pro-nucleus; SM: cellular nucleus

származik és így nem meglepő a plasztisz és mitokondrium genomok hasonlósága a prokarióta genommal [5].

3. COHEN [9], HALL [14], valamint RAFF és MAHLER [24] szerint nehéz értelmezni a szimbióta elmélet alapján azt, hogy számos aerob anyagcseréut a citoplazmában is megtalálható, kívül a mitokondriumon.

Ahhoz, hogy az organellumok kialakulásához vezető evolúció lehetséges mechanizmusait pontosabban behatárolhassuk szükséges, hogy az organellumok genetikai rendszerét alaposabban tanulmányozzuk. Erre a célra a legkevésbé integrálódott organellum, a kloroplasztisz a legmegfelelőbb, mivel itt tanulmányozható legközvetlenebbül a nukleáris és organelláris eredetű információs rendszerek önálló működése és interakciója.

## A kloroplasztisz genetikai rendszere

### 1. Kloroplasztisz DNS

A kloroplasztiszban DNS jelenlétét elektronmikroszkópos, autoradiográfiai és ultracentrifugás vizsgálatokkal sikerült kimutatni [12, 19, 25, 26]. A kloroplasztisz DNS számos sajátossága eltér a nukleáris DNS-től, illetve hasonlít a kékeszöld algák DNS-ére (I. táblázat).

#### I. táblázat

*Prokarióta, eukarióta és plasztiszgenomok főbb sajátosságai*

Table I. Main characteristics of prokaryotic, eukaryotic and plastidial genomes

Tulajdonság	Kékeszöld alga DNS	Kloroplasztisz DNS	Sejtmag DNS
Összes DNS %		1—10	90—99
DNS (organellum/g)	$3,0-3,5 \times 10^{-14}$	$10^{-13}-10^{-15}$	$10^{-5}-10^{-3}$
Denzitás CsCl <sub>2</sub> -ban (g/cm <sup>3</sup> )	$1,705 \pm 0,01$	$1,700 \pm 0,001$	$1,697 \pm 0,001$
Renaturáció sebessége	lassú	gyors	lassú
5-metilcitozin tartalom	van	nincs	van
DNS szerveződése	cirkuláris	cirkuláris	kromoszómás
	25 Å filament	25 Å filament	
Hisztion kapcsolódás	nincs	nincs	van

A kloroplasztisz DNS az organellum lamella rendszeréhez kötött. WOODCOCK és FERNANDEZ-MORAN [41] mérései szerint hossza 150  $\mu$ . HERMANN és mtsai [16] elektronmikroszkópos megfigyelései alapján magasabbrendű növények cirkuláris kloroplasztisz DNS-ének hossza 40—60  $\mu$ . A fenti méretek alapján számolható molekulásúly 0,5— $1 \times 10^8$  dalton, egy plasztisz teljes DNS tartalma pedig  $2-3 \times 10^9$  dalton.

HERMANN [15] autoradiográfiai vizsgálatai szerint a kloroplasztisz lamella rendszerén 1—32 DNS tartalmú terület figyelhető meg, a plasztisz korától és méretétől függően. A kloroplasztisz DNS egyedi szekvenciáinak mérete kb.  $2 \times 10^8$  dalton [4, 40]. Az  $5 \times 10^9$  dalton molekulásúlyból számolható kópiaszám vegetatív sejtenként 40—60, gamétánként 20—30. A kópiák itterált vagy paralel cirkuláris molekulákként fordulhatnak elő [13, 29]. Az auto-

radiográfiai és genetikai analízisek eredményei alapján feltehetően a több cirkuláris molekulát feltételező plasztisz genom modellek közelítik meg jobban a valóságot.

A kloroplasztisz DNS méretéből számolható kódkapacitás kb. 600 protein,  $2 \times 10^4$  dalton molekulasúllyal. A repetitív riboszomális RNS cisztronok, illetve a tRNS-ek kódkapacitás igényét is figyelembe véve ez az érték még kisebb lehet, kb. 300–400 protein, a fenti molekulasúllyal.

A kloroplasztisz DNS működését radioaktív prekursorok beépítése segítségével igazolták [11]. A kloroplasztisz gyakorlatilag rendelkezik a gén-expresszió minden faktorával [21], így a plasztisz DNS információja az organelum és a sejt számára hasznos információt jelent.

A kloroplasztisz DNS nemcsak fizikai-kémiai sajátágaiban különbözik a nukleáris DNS-től, hanem öröklődése is eltér attól, úgynevezett uniparentális öröklődés-menetet mutat.

## 2. A kloroplasztisz DNS öröklődése: uniparentális öröklődés

Uniparentális öröklődés esetén a vizsgált jelleget csak egyik szülő képes továbbadni az utódoknak. Ilyen öröklődésről elsőként CORRENS számolt be 1937-ben [10]. Plasztisz genetikai vizsgálatok legelterjedtebb objektumában, a *Chlamydomonas reinhardtii*-ban SAGER [27] írt le először uniparentális öröklődést mutató streptomycin rezisztenciát. Eredményei szerint ezt a sajátóságot 95–99%-os gyakorisággal az *mt(+)*, anyai szülő örökíti át, míg az *mt(-)*, apai szülő csak 1–5% valószínűséggel. Az anyai szülő nagyobb örökítő képessége alapján ezt az öröklődés típusát anyai öröklésnek nevezzük. *Chlamydomonas reinhardtii*-ban az anyai öröklés menet molekuláris mechanizmusának tisztázását az UV sugárzás és inhibitorok hatásának vizsgálata [32, 33], a kloroplasztisz DNS zigótán belüli viselkedésének tanulmányozása [6, 28, 31, 36], illetve a *mat-1* és *mat-2* gén öröklődésre gyakorolt hatása alapján vált lehetségessé.

A kísérleti eredmények alapján a *mt(-)* szülő felelős egy inaktív restrikciós enzim (*mat-1* gén) szintéziséért, az *mt(+)* szülő pedig egy modifikációs enzim, illetve  $G_1$  és  $G_2$  (*mat-2* gént) aktiváló faktor szintéziséért felelős.  $G_1$  a modifikációs enzim, a  $G_2$  pedig a restrikciós enzim aktiváló faktora. Zigótaképzéskor a modifikációs enzim +  $G_1$  komplex aktiválódik, aminek eredményeként az (*mt+*) szülő DNS-e metilálódik, védett lesz a restrikciós enzimek hatásától. A plasztisz fúzió idején a restrikciós enzim +  $G_2$  komplex aktiválódik, így az (*mt-*) szülő DNS-e restrikciót szenved, kialakul az anyai zigóta.

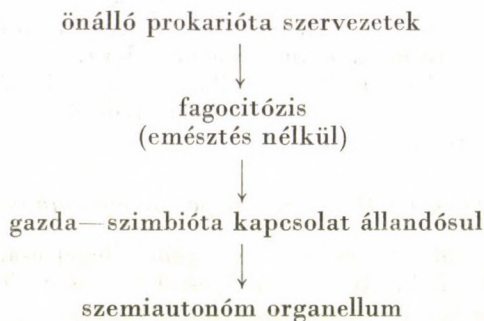
Összefoglalva megállapíthatjuk, hogy a kloroplasztisz DNS öröklődését a *Chlamydomonas*-ban egy modifikációs—restrikciós enzimrendszer irányítja. Az enzimrendszer az információ átadást egyirányúvá teszi, az örökítő képességet az (*mt+*) szülőre korlátozza.

A magasabbrendű növényekben a fenti mechanizmustól eltérő az organeláris rendszerek öröklődése. *Oenothera*-ban a pollen 7–8-szor kevesebb citoplazmát és ezzel együtt kevesebb plasztiszt visz át a zigótába, mint a petesejt. Mivel a plasztisz-fúzió itt nem játszódik le és az osztódások során az apai eredetű citoplazma gyorsan szegregálódik, 80–90%-os valószínűséggel uniparentális utódok alakulnak ki. A citoplazmára és az organelumokra nézve így anyai öröklés menet figyelhető meg.

## A kloroplasztisz evolúció egy lehetséges mechanizmusa

A szimbióta alapon álló evolúciós elmélet akkor lehet elfogadható, ha a szimbiózis első lépésétől, a szimbióta—gazda állapottól levezethető a szemiautonóm organellum. Így fontos megvizsgálni, hogy milyen mechanizmusok tehetik lehetővé az evolúció ilyen irányát.

A szimbióta szervezet organellummá alakulása a következő lépéseken keresztül történt:



Az organellum kialakulás felé vezető út első lépése az emésztés nélkül lejátszódó fagocitózis. Mivel napjainkban is élnek a szimbiózis különböző fokán levő egysejtűek, feltételezhető, hogy 1,5—2 milliárd évvel ezelőtt is lehetőség volt endoszimbiózis kialakulására. A prokarióták ugyanis erre az időszakra elérték a napjainkra is jellemző nagyfokú változatosságot, köztük minden anyagszere típus előfordul.

Kritikus lépésnek kell tekinteni a gazda—szimbióta viszony állandósulását. Abban az esetben, ha a gazda és a szimbióta sejt között már a szimbiózis kialakulásakor nincs meg a szinkronizáció lehetősége, nem alakulhat ki tartós együttélés. A kapcsolat megbomlik vagy parazitizmus jelleget ölt, ami az egyik fél pusztulásához vezet.

A *Paramecium bursaria*—zöld alga szimbiózist vizsgálva azonban látható, hogy viszonylag könnyen állandósulhat a szimbiózis. A *Paramecium bursaria* és az alga szimbiózisa megbontható. Újra rekonstruálva a szimbiózist, az tapasztalható, hogy az alga szaporodása egy idő után leáll, és a gazdaszervezet növekedésével, illetve osztódásával szinkron történik tovább. A sejtek citoplazmájában mindig található sejtritmus szabályzó anyagszere-termékek, ezek kifejtik hatásukat az endoszimbiótára is, így gyorsan kialakulhat a gazda—szimbióta sejtritmus összhangja.

A harmadik lépés egy rendkívül összetett folyamatot takar. Figyelembe véve az előzőekben már részletesen elemzett organelláris genetikai rendszer tulajdonságait, valamint a nukleáris tényezők fontos szerepét a plasztisz struktúra és funkció kialakításában, elsősorban egyirányú génáramlást kell feltételezni, a szimbióta felől a gazdasejt genomjába. Az egyirányú génáramlás a regulációs folyamatok mind nagyobb centralizációjához vezet. Ez a folyamat megvalósulhat, ha az endoszimbióta által kiválasztott DNS modifikálódik, és így a gazda restriktív enzimeitől védve lesz.

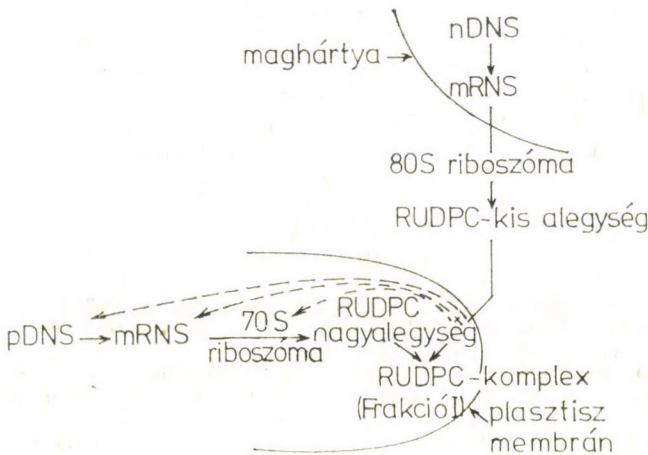
A transzformáció a baktériumoknál megfigyelt mechanizmusok szerint megy végbe. Az ellenirányú génáramlást a gazda DNS, citoplazmában leját-

szódó restriktió akadályozza meg. Ahhoz, hogy a fenti mechanizmus működhessen feltételezni kell, hogy a nukleusz még nem érte el a mai szervezetségi szintet, még képes bakteriális transzformációra, de bizonyos fokon már elhatárolt a citoplazmától: a restriktív enzimek közvetlen hatásától védett. E feltevés indokolja, hogy az előzőekben tárgyalt szimbióta elméletnél a nukleusz és az organellek kialakulását párhuzamos folyamatnak tekinthetjük. E hipotézis ellen szólnak az eukarióta sejtekkel végzett transzformációs kísérletek [35]. Az ilyen transzformációk végbemenetelének a valószínűsége az eredmények %-a alapján nagyon kicsi, így szerepük az organellek evolúciójában nem tekinthető jelentősnek.

A fenti mechanizmust alátámasztja a kloroplasztisz genom öröklődése is. Az előző részben részletesen elemzett modifikációs—restriktív enzimrendszer valósítja meg az anyai öröklésmentet. Ez lehetővé teszi az apai DNS kizárását az örökítésből, megakadályozza az anyai és az apai plasztisz genom kombinálódását a modern eukarióta sejtben.

A génáramlás lehetőségeit bizonyítja CHILTON és mtsai [8] megfigyelése is. Az *Agrobacterium tumefaciens* baktérium virulens plazmidja — megfigyeléseik szerint — tartósan beépült a tumoros dohánysejtekbe. Lényegében géntsztransformáció valósult meg egy prokarióta szervezet felől egy eukarióta sejt genomjába.

Hasonlóan nagyobb centralizációt eredményez egy, a génáramlástól független, ráépülő regulációs mechanizmus. Ez legtisztábban a Frakció I. protein szintézisének és működésének figyelhető meg [17]. Ebben az esetben a gazdasejt genomja nem közvetlenül a szabályozni kívánt folyamat enzimének szintézisének veszi át. Az organellekben termelt enzim szintézisének és működésének egy hozzá kapcsolódó citoplazmában szintetizálódott fehérje szabályozza. A nukleáris irányítás itt a génexpresszió szabályozásán keresztül valósul meg (4. ábra).



4. ábra. A Frakció I protein szintézise.

nDNS: nukleáris DNS, pDNS: plasztisz DNS; RuDPC: Ribulóz-1,5-difoszfát karboxiláz; — — —>: regulációs hatások

Fig. 4. Synthesis of the Fraction I protein. nDNS: nuclear DNA; pDNS: chloroplast DNA; RuDPC: ribulose-1,5-diphosphate carboxylase; — — —>: regulation effects

Az organelláris információ fokozatos linkage-megváltozását génkiesés és ploidszint növekedés is kísérte. A génkiesés mértéke igen jelentős; a kékeszöld algákban levő DNS mennyiség 10–20%-a van egy kloroplasztiszban [21], a mitokondriumokban ennél még kevesebb. Ennek a mennyiségnek is csak 40–60-ad része egyedi szekvencia, mivel 40–60-szoros ploidia figyelhető meg. Így a szimbióta feltételezett DNS tartalmának mintegy 0,4–1%-a maradt meg, a többi elveszett vagy a gazdaszervezet genomjába került át az evolúció során.

A ploidszint jelentős növekedésének kiváltó tényezője egyrészt a genetikai állomány fokozatos csökkenése, másrészt az állandó környezeti feltételek (gazdasejt citoplazmája) tartós megléte lehetett, ez utóbbira nagyszámú példa figyelhető meg az élővilágban.

Az eddig tárgyalt mechanizmusok mellett működött még egy jóval lassúbb centralizáló hatású rendszer is, ez az uniparentális öröklődés. Az uniparentális öröklődés lehetővé teszi, hogy az anyai ágon elveszett tulajdonságok csak kis valószínűséggel jelenjenek meg az utódokban, ami végső soron a genetikai állomány szűküléséhez vezet, lehetővé téve ezzel a nukleáris kontroll még teljesebb kialakulását.

A linkage-megváltozás, a génkiesés, a sejtmagban kódolt szabályozó proteinek megjelenése és az uniparentális öröklődés hatására, a gazdasejt DNS-e egyre hatékonyabban tudja ellenőrizni az organelláris életfolyamatokat. A szimbióta sejt a dolgozatunkban tárgyalt mechanizmusok hatására mind jobban integrálódik, elveszíti autonómiáját, és kialakul belőle a szemiautonóm sejtorganellum.

### Összefoglalás

Analizálva a jelenleg ismert irodalmi adatokat, megállapítható, hogy a magas szerveződésű rendszerek kialakítására képes eukarióta sejt létrejöttének nem elégséges feltétele a sejtmag megjelenése. Az organellumok evolúcióját értelmező két elmélet: az endogén- és a szimbióta elméletet összevetve az újabb biokémiai és organellum genetikai vizsgálatok eredményeivel a szimbióta elmélet jobban igazolható. A plaztom genetikai vizsgálatok alapján működhetnek olyan molekuláris mechanizmusok (pl. modifikációs—restrikciós rendszer), amelyek a szimbióta—organellum evolúciós úton az előrehaladást biztosították.

### IRODALOM

1. AITKEV, A. (1976) Protein evolution in cyanobacteria. *Nature*, **263**, 793–796.
2. ALLSOP, A. (1969) Phylogenetic relationships of the procaryotes and the origin of the eucaryotic cell. *New Phytologist*, **68**, 591–612.
3. AMBLER, R. O., MEYER, T. E. and KAMEN, M. D. (1976) Primary structure determination of two cytochromes C<sub>2</sub>: close similarity to functionally unrelated mitochondrial cytochrome C. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **73**, 472–475.
4. BASTIA, D., CHIANG, K. S., SWIFT, M. and SIEREMA, P. (1971) Heterogeneity complexity and repetition of the chloroplast DNA of *Chlamydomonas reinhardtii*. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **68**, 1157–1161.
5. CAVALIER-SMITH, T. (1975) The origin of nuclei and of eukaryotic cells. *Nature*, **256**, 463–468.
6. CHIANG, K. S. (1968) Physical conservation of parental cytoplasmic DNA through meiosis *Chlamydomonas reinhardtii*. *Nature*, **228**, 333.

7. CHIANG, K. S. (1971) Replication, transmission and recombination of cytoplasmic DNAs in *Chlamydomonas reinhardtii*. In: (Eds.: BOARDMAN, N. K., LINNANE, A. W. and SMILLIE, R. M.) *Autonomy and biogenesis of mitochondria and chloroplasts*. North-Holland Publ., Amsterdam, 235—249.
8. CHILTON, M. D., DRUMMOWD, M. M., MERLO, D. J., SCIACY, D., MONTOYA, A. L., GORDON, M. P. and NESTER, E. W. (1977) Stable incorporation of plasmid DNA into higher plant cells: the molecular basis of crown gall tumorigenesis. *Cell*, **11**, 263—271.
9. COHEN, S. S. (1970) Were mitochondria and chloroplasts microorganisms? *Amer. Sci.*, **58**, 281—289.
10. CORRENS, C. (1937) *Nicht mendelende Vererbung*. Handb. d. Vererbungswissenschaft. Bd. II. H. (ed. WETTSTEIN, F., von) Gebrüder Bortrager Verl., Berlin.
11. ELLIS, R. J. and HARTLEY, M. R. (1971) Sites of synthesis of chloroplast proteins. *Nature*, **233**, 193
12. GIBBS, S. P. (1968) Autoradiographic evidence of the *in situ* synthesis of chloroplast and mitochondria RNA. *J. Cell. Sci.*, **3**, 327—340.
13. GILLHAM, N. W., BOYNTON, J. E. and LEE, R. W. (1974) Segregation and recombination of non-Mendelian genes in *Chlamydomonas*. 13th Int. Congr. Symp. Genetics., **78**, 439—457.
14. HALL, J. N. (1973) The nature of the host in the origin of the eucaryote cell. *J. theor. Biol.*, **38**, 413—418.
15. HERMANN, R. G. (1970) Multiple amounts of DNA related to the size of chloroplasts. I. An autoradiographic study. *Planta*, **90**, 80—96.
16. HERMANN, R. G., BOHNERT, H. J., KOWALLIK, K. W. and SCHMIDT, J. M. (1975) Size conformation and purity of chloroplast DNA of some higher plants. *Biochim. Biophys. Acta.*, **378**, 305—317.
17. HIGHFIELD, P. E. and ELLIS, R. J. (1978) Synthesis and transport of the small subunit of chloroplast ribulose biphosphate carboxylase. *Nature*, **271**, 420—424.
18. KARAKASHIAN, S. J. (1968) Electron microscopic observation of the symbiosis of *Paramecium bursaria* and its intracellular. *J. Protozool.*, **15**, 113—128.
19. KISLEV, N., SWIFT, H. and BOGORAD, L. (1965) DNA from chloroplasts and mitochondria of swiss chard. *J. Cell. Biol.*, **25**, 327—333.
20. KLEIN, R. and CROQUIST, A. (1967) Consideration of the evolutionary and taxonomic significance of some biochemical, micromorphological and physiological characters in the *Thallophytes*. *Quart. Rev. Biol.*, **42**, 105—296.
21. KUNG, S. (1977) Expression of chloroplast genomes in higher plants. *Ann. Rev. Plant. Physiol.*, **28**, 401—437.
22. MARGULIS, L. (1970) *Origin of eucaryotic cell*. Yale Univ. Press, New Haven and London.
23. NASS, M. M. K. (1976) Mitochondrial DNA. In: (ed: KING, R. C.) *Handbook of genetics* Vol. 5. Plenum, New York, 477—533.
24. RAFF, R. A. and MAHLER, H. R. (1973) Reply to Uzzell's and Spolsky's article: "Origin of mitochondria" *Science*, **180**, 516—517.
25. RIS, H. and PLAUT, W. (1962) Ultrastructure of DNA containing areas in the chloroplast of *Chlamydomonas*. *J. Cell. Biol.*, **13**, 383—391.
26. RUPPEL, H. G. (1967) Nucleic acids in chloroplast. I. Characterization of the DNA and RNA from *Antirrhinum majus*. *Z. Naturforsch.*, **22**, 1068—1076.
27. SAGER, R. (1954) Mendelian and non-Mendelian inheritance of streptomycin resistance in *Chlamydomonas reinhardtii*. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **40**, 356—363.
28. SAGER, R. (1972) *Cytoplasmic genes and organelles*. Acad. Press, New York.
29. SAGER, R. (1977) Genetic analysis of chloroplast DNA in *Chlamydomonas*. *Advances in Genetics*, **19**, 287—341.
30. SAGER, R. and LANE, D. (1969) Replication of chloroplast DNA in zygotes of *Chlamydomonas*. *Fed. Proc. Fed. Amer. Soc. Exp. Biol.*, **28**, 347.
31. SAGER, R. and LANE, D. (1972) Molecular basis of maternal inheritance. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **69**, 2410—2414.
32. SAGER, R. and RAMANIS, Z. (1967) Biparental inheritance of nonchromosomal genes in *Chlamydomonas*. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **61**, 324—331.
33. SAGER, R. and RAMANIS, Z. (1973) The mechanism of maternal inheritance in *Chlamydomonas*: Biochemical and genetic studies. *Theor. Appl. Genet.*, **43**, 101—108.
34. SAGER, R. and SCHLANGER, G. (1976) Chloroplast DNA: Physical and genetic studies. In: (ed: King) *Handbook of Genetics*. Vol. 5. Plenum, New York, 371—424.
35. SCHABLIK, M., SZABOLCS, M., KISS, A., ARADI, J., ZSINDELY, A. and SZABÓ, G. (1977) Conditions of transformation by DNA of *Neurospora crassa*. *Acta Biol. Acad. Sci. Hung.*, **28**, 273—279.

36. SCHLANGER, G. and SAGER, R. (1974) Correlation of chloroplast DNA and cytoplasmic inheritance in *Chlamydomonas zygotes*. *J. Cell. Biol.*, **63**, 301.
37. SCHWARTZ, R. M. and DAYHOFF, M. O. (1978) Origin of prokaryotes, eukaryotes, mitochondria and chloroplasts. *Science*, **199**, 395—403.
38. TAYLOR, D. L. (1970) Chloroplasts as symbiotic organelles. *Int. Rev. Cytology*, **27**, 29—64.
39. TAYLOR, F. J. R. (1974) II. Implication and extensions of the serial endosymbiosis theory of the origin of eukaryotes. *Taxon*, **23**, 229—258.
40. WALLES, R. and SAGER, R. (1971) Denaturation and renaturation kinetics of chloroplast DNA from *Chlamydomonas reinhardtii*. *J. Mol. Biol.*, **58**, 611—622.
41. WOODCOCK, C. L. F. and FERNANDEZ-MORAN, H. (1968) Electron microscopy of DNA conformations in spinach chloroplasts. *J. Mol. Biol.*, **31**, 627—631.

CERTAIN ASPECTS OF THE ORIGIN OF THE EUKARYOTIC CELL.  
POSSIBLE MECHANISMS OF CELL ORGANELLE EVOLUTION

*G. Erdős and I. Gyurján*

Department of Genetics, Faculty of Sciences, Eötvös Loránd University, Budapest, Hungary

A survey of the pertinent literature has suggested that appearance of the cellular nucleus cannot in itself account for the evolution of the eukaryotic cell, which serves as the building stone of higher organisms. Of the two theories advanced to interpret cell organelle evolution, i.e. the endogenous and symbiotic theory, the latter has been increasingly substantiated by newer findings in cell biochemistry and organelle genetics. The plastom genetic studies indicate that certain molecular mechanisms (e.g. a modification-restriction system) acting towards progression along the symbiote→organelle evolutionary path may have been in operation in the course of cell evolution.



## RADIOIMMUN-ELJÁRÁSOK STATISZTIKAI ELEMZÉSE

PAKSY ANDRÁS

Semmelweis Orvostudományi Egyetem Biometriai és Klinikai Epidemiológiai Csoport,  
Budapest

Beérkezett: 1979. augusztus 15-én

*Kulcsszavak:* RIA-statisztikai analízis, kalibráció, dózis-válasz görbe

A radioimmun-, illetve immunoradiometriás eljárások (közhasználatú rövidítésükkel RIA és IRMA) jelentősége, hogy segítségével az antigénként viselkedő anyagokat igen kis koncentrációban nagy érzékenységgel, pontossággal és specificitással tudjuk mérni igen széles mérési tartományban. A radioimmun-eljárást YALOW és BERTSON [30] alkalmazta először inzulin meghatározására, az azóta eltelt 20 esztendő alatt ez a módszer nemcsak a kutatás egyik alapvető eszközévé, hanem ma már rutin laboratóriumi eljárássá vált. A nagy tömegű meghatározások szükségessé tették az eljárás teljes automatizálását, melyet számítógépezéssel oldottak meg. Az eljárás elméleti leírására itt nem térünk ki, bár igen sok biometriai vonatkozása is van. Statisztikai megközelítésből az eljárás lényege az, hogy dózis-válasz görbét veszünk fel (kalibráció), és ennek alapján határozzuk meg a vizsgálandó minták koncentrációját. *A dózis-válasz kapcsolat nem lineáris jellegű*, ezért a kalibrációs görbe statisztikai meghatározása több, a későbbiekben ismertetett problémát vet fel. Ez az oka, hogy a mérést végző szakemberek az igen pontatlan grafikus eljárást alkalmazzák.

A radioimmun-eljárások statisztikai elemzésének igen kiterjedt, nehezen áttekinthető irodalma van. Elsősorban ROBBARD és EKINS foglalkozott a kalibrációs egyenletek, a méréstechnikai jellemzők és a minőségellenőrzés kérdéseivel [6, 7, 8, 20–25]. Rajtuk kívül számos szerző foglalkozott ezzel a kérdéssel [2, 5, 9, 11, 12, 14, 18, 19, 27, 29].

*A dózis-válasz görbe:* a kalibrációs görbe felvételének lényege, hogy ismert antigén mennyiséghez (dózis) méréssel meghatározott radioaktivitás (válasz) tartozik. Az 1. ábrán a dózis-válasz görbe látható (ROBBARD közlése alapján [21]).

Jelölések:

cpm: a minta radioaktivitásának mértékét kifejező beütésszám (counts per minutum rövidítése)

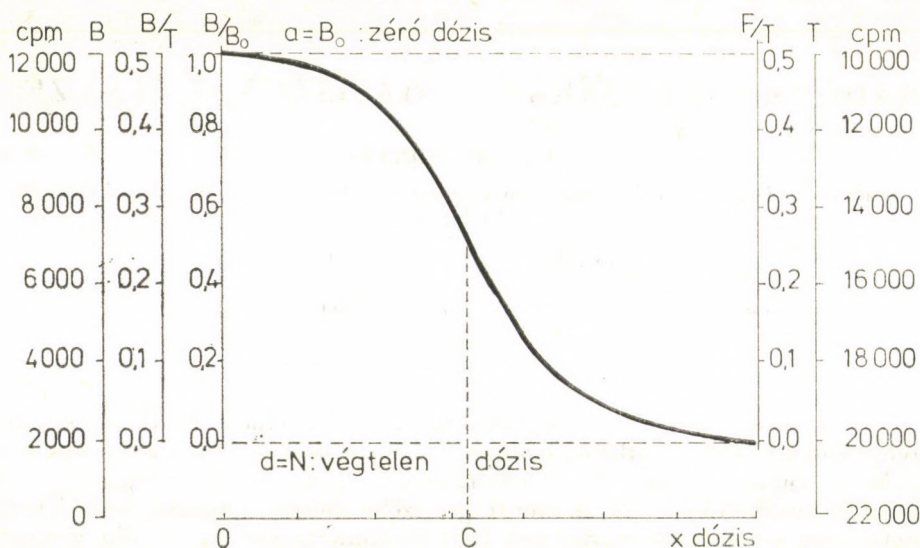
B (bound): a rendszerben levő kötött antigén aktivitás (cpm)

F (free): a rendszerben levő szabad antigén aktivitás (cpm)

T (total): összaktivitás = B + F (cpm)

$\left[\frac{B}{T}\right]_0$ : a rendszer lényeges jellemzője, amely a kötött aktivitás arányát fejezi ki zero koncentrációnál. A mérés a kötött tartományban történik, ezért fontos ennek aránya (általában 30–60% között van optimálisan).

B<sub>0</sub>: kötött aktivitás 0 dózisinál (cpm) (ROBBARD a-val jelöli)



1. ábra. Radioimmun-eljárás dózis-válasz görbéje

Fig. 1. RIA dose-response curve

N: nem specifikus aktivitás (végtelen dózisonál mért cpm) (RODBARD d-vel jelöli). Sok esetben a mérési elrendezés olyan, hogy a nem specifikus aktivitás automatikusan levonódik, így nem kell külön számolni vele. A továbbiakban csak ott tüntetjük fel N-t, ahol ezt számításba kell venni.

C: sávközép, ED<sub>50</sub>, B/B<sub>0</sub> = 0,5

A kalibrációs görbe válaszparamétereit a legritkább esetben fejezzük ki a beütésszámmal (cpm). Leggyakrabban a

$$B/B_0, \text{ illetve a } \frac{B - N}{B_0 - N} \quad (1)$$

arányal számolunk, amely azt mutatja, hogy a vizsgált dózisonál mekkora a kötött arány a 0 dózishoz viszonyítva. A nem specifikus aktivitás nagyságát (N) természetesen le kell vonnunk az eredeti aktivitásokból. Használjuk még a

$$B/T \quad (2)$$

hányadost is, amely azt mutatja, hogy mekkora a kötött aktivitás az összaktivitáshoz viszonyítva. Mód van még a

$$B/F, \text{ illetve a } \frac{B - N}{F} \quad (3)$$

kötött/szabad arány, valamint a

$$F/T, \text{ illetve a } \frac{F}{T - N} \quad (4)$$

szabad frakció arányát is használni.

A kalibrációs görbe felvételéhez tehát az szükséges, hogy a mérési tartományon belüli dózis értékeknél meghatározzuk a válaszparaméterek valamelyikét (1—4). Ezeknek az adatoknak az alapján regressziószámítás alkalmazásával (L.: statisztikai szakkönyvek [3, 4]) kifejezzük a dózis-válasz kapcsolatot, melynek segítségével az ismeretlen minták mérési adatai ( $B/B_0$ ) alapján számítani tudjuk azok koncentrációját.

A dózis-válasz görbe szigmoid alakú, logisztikus lefutású, ezért az ún. logit transzformációval lehet linearizálni:

$$x = \log \text{ dózis}$$

$$y = \text{logit } B/B_0 = \ln \frac{B/B_0}{1 - B/B_0} \quad (5)$$

az  $x$ ,  $y$  változók kapcsolata már lineáris, így a lineáris regressziószámítás alkalmazható.

A gyakorlat azt mutatja, hogy nem mindig alkalmazható ez a logit-log módszer; sokszor előfordul, hogy ezzel az eljárással nem linearizálható a dózis-válasz függvény. Az irodalomban számos más transzformációt ajánlanak a linearizálásra:

1.  $x - y$  (nincs transzformáció)
2.  $\log x - \text{logit } y$  (RODBARD, EKINS [8, 23])
3.  $\log x - y$
4.  $x - \log y$  (ALONZO és mtsai, BURGER [1, 5])
5.  $\log x - \log y$  (ALONZO és mtsai [1])
6. rectanguláris hiperbola (HALES, RANDLE [13])
7. másodfokú törtfüggvény (MALAN és mtsai [16])
8. harmadfokú polinom (MARSCHNER [17])
9. arcus sinus transzformáció (VIVIAN, LA BELLA [28])
10. szegmentális linearizáció (LIVERSEY [15])

E felsorolásból kitűnik, hogy a radioimmun-eljárások dózis-válasz görbéinek analizésére nincs még külön, egyértelműen alkalmazható, speciális módszer. A dózis és a válaszparaméterek transzformációja azonban még nem az egyetlen problémája a kalibrációnak. A regressziós egyenlet számítási módszere sem egyöntetű, melynek problémáit a későbbiekben még érintjük. A különböző számítási módokról SANDEL és VOGT [26] közölt összeállítást:

- lineáris logit-log regresszió
- súlyozott lineáris logit-log regresszió
- kvadratikus logit-log regresszió
- nem súlyozott logisztikus modell
- súlyozott logisztikus modell
- poligoniális interpoláció
- görbe simítási interpolációs eljárások
- grafikus (manuális) eljárás

E közleményben a lineáris logit-log és a súlyozott logit-log regressziószámítást mutatjuk be. A logisztikus módszer elvét bemutatjuk, de számítását (terjedelmessége és összetettsége miatt) itt nem ismertetjük.

### 1. Lineáris logit-log regressziószámítás

Amint a bevezetőben említettük, a kalibrációs görbét a dózis és a válaszparaméterek logit-log transzformációja után lineáris regresszióval számítjuk.

1. példa. TSH-radioimmunoassay mérési adatai alapján mutatjuk be a lineáris regressziószámítás alkalmazását. A dózis-válasz görbe paraméterei:

dózis: TSH emelkedő dózisa 0–32  $\mu\text{E/ml}$  intervallumban,

válaszparaméter: a kötött aktivitás  $B$  counts/min

$B_0$ : a 0 dózisonál mért aktivitás középértéke (6061 cpm)

$B$ : a különböző dózisoknál mért aktivitás (cpm)

A mérés eredményei az I. táblázatban láthatók. Dózisonként 3–3 párhuzamos mérés történt.

I. táblázat

TSH-radioimmunoassay mérési adatai  
Table I. Data of TSH-radioimmunoassay

Dózis $\mu\text{E/ml}$	Válasz cpm	$B/B_0$	Transzformált értékek	
			$x = \lg$ dózis	$y = \text{logit } B/B_0$
0	6051	$\bar{B}_0 = 6061$ $J_{B_0} = 81$	—	—
	5986			
	6146			
0,5	5903	97,4	-0,301	3,623
	5461	90,1		2,208
	5831	96,2		
1,0	5443	89,8	0,000	2,175
	5546	91,5		2,376
	5734	94,6		2,863
2,0	4849	80,0	0,301	1,386
	5055	83,4		1,614
	5006	82,6		1,558
4,0	3776	62,3	0,602	0,502
	4012	66,2		0,672
	3958	65,3		0,632
8,0	2812	46,4	0,903	-0,144
	2873	47,4		-0,104
	2618	43,2		-0,274
16,0	1988	32,8	1,204	-0,717
	2000	33,0		-0,708
	1982	32,7		-0,722
32,0	1297	21,4	1,505	-1,301
	1024	16,9		-1,593
	1146	18,9		-1,457

Totál aktivitás:  $T = 15\ 371$  cpm  $s_T = 133$  cpm

$$\left[ \frac{B}{T} \right]_0 = \frac{6061}{15\ 371} = 0,394\ 39,4\%$$

Itt jegyezzük meg, hogy a mérés megbízhatóságának statisztikai elemzéséhez minimálisan 2 párhuzamos minta szükséges. Természetesen a párhuzamos vizsgálatok számának növelésével (3–6) a mérés megbízhatósága jelentősen növekszik.

A kalibrációs görbe linearizálása érdekében logit-log transzformációt végeztünk (5) szerint, atranzformált értékeket a II. táblázatban is feltüntettük. Ezen adatok alapján regressziószámítást végzünk csoportosított adatokból ütk. [21].

## II. táblázat

Lineáris regresszió számítása a logit-log transzformált adatokból  
Table II. Calculation of linear regression from logit-log transformation data

$x_i$	$n_i$	$y_i$	$y_i^2$	$Q_{y_i}$	$x_i y_i$
-0,301	3	9,062	28,4408	1,0675	-2,7277
0,000	3	7,414	18,5728	0,2503	0,0000
0,301	3	4,558	6,9534	0,0283	1,3720
0,602	3	1,806	1,1030	0,0158	1,0872
0,903	3	-0,522	0,1066	0,0138	-0,4714
1,204	3	-2,147	1,5367	0,0004	-2,5850
1,505	3	-4,351	6,3530	0,0455	-6,5483
	21	15,820	63,0663	1,4216	-9,8732

A logit transzformációt elvégezzük az (5) összefüggés alapján is, azonban a statisztikai könyvek általában táblázatban közlik a logit értékeket.

A számítás eredményei:

$$N = 21, \quad n_i = 3, \quad k = 7$$

$$\Sigma n_i x_i = 12,642 \quad \Sigma \Sigma y_i = 15,8200 \quad \Sigma (x_i \Sigma y_i) = -9,8732$$

$$\bar{x} = 0,602 \quad \bar{y} = 0,7533$$

$$\Sigma n_i x_i^2 = 15,2210 \quad \Sigma \Sigma y_i^2 = 63,0663$$

$$Q_x = 7,6105 \quad Q_y = 51,1486 \quad Q_{xy} = 19,3967.$$

A regressziós együtthatók:

$$b = \frac{-19,3967}{7,6105} = -2,5487$$

$$a = 0,7566 - (-2,5487) \cdot 0,602 = 2,2876$$

a regressziós egyenlet:

$$y = 2,2876 - 2,5487 x$$

a korrelációs koefficiens:

$$\frac{-19,3967}{\sqrt{7,6105 : 51,1486}} = -0,9832$$

$$Q_R^* = \frac{(-19,3967)^2}{7,6105} = 49,4362$$

$$Q_H = 1,4204 \quad (\text{lásd: II. táblázat})$$

$$Q_L = Q_y - (Q_R + Q_H)$$

$$Q_L = 51,1486 - (49,4362 + 1,4204) = 9,2919$$

A regressziós összefüggés szignifikanciáját variancia analízis alapján számítjuk [3].

A variancia analízis tábla

A szóródás oka	Négyzetes összeg (SSQ)	Szabadság fok (Sz. f.)	SSQ Sz. f. (MSQ)	F	P
Regresszió	49,4364	1	49,4364	487,26	<0,1%
A linearitástól való eltérés	0,2919	5	0,0584	0,5754	>5 %
Hiba	1,402	14	0,1015	—	—
Összes	51,1486	20	—	—	—

A dózis-válasz görbe logit-log ( $x, y$ ) transzformált értékei alapján számított kalibrációs egyenes tehát igen erősen szignifikáns összefüggést mutat. A transzformált egyenes a lineáristól való eltérése nem jelentős.

A korrelációs koefficiens értéke  $r = -0,9805$ , amely megfelel az általános követelményeknek. A radioimmun-eljárások mérései megbízhatóságának számításáról és minőségellenőrzéséről külön pontban szólunk.

A 2. ábra a dózis-válasz görbét ábrázolja (dózis- $B/B_0$ ), a 3. ábra a transzformált (logit-log) értékek alapján számított regressziós egyenes egyenletét.

A regressziós egyenes megbízhatósági határait az alábbiak szerint számítjuk:

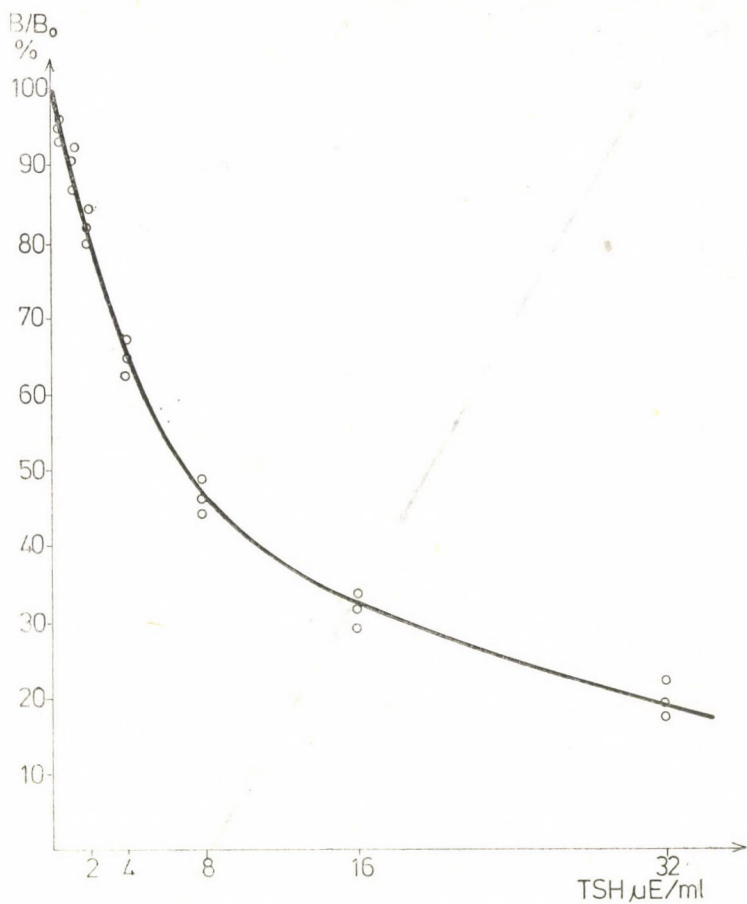
$$Y_i + t_{[N-2]}^{0,05} \cdot s_{\text{hiba}} \left[ \frac{1}{N} + \frac{(x - \bar{x})^2}{Q_x} \right]^{\frac{1}{2}}$$

\* A jelölések magyarázata:

$Q_R$ : a regressziós összefüggés miatti négyzetes eltérések összege

$Q_H$ : a párhuzamos mérések eltérései miatti hiba négyzetes összege,

$Q_L$ : a kalibrációs egyenes linearitástól való eltérése okozta hiba négyzetes összege.



2. ábra. TSH-RIA dózis-válasz görbéje  
 Fig. 2. TSH-RIA dose-response curve

Egy ismeretlen minta eredményét és ennek 95%-os megbízhatósági határait pedig

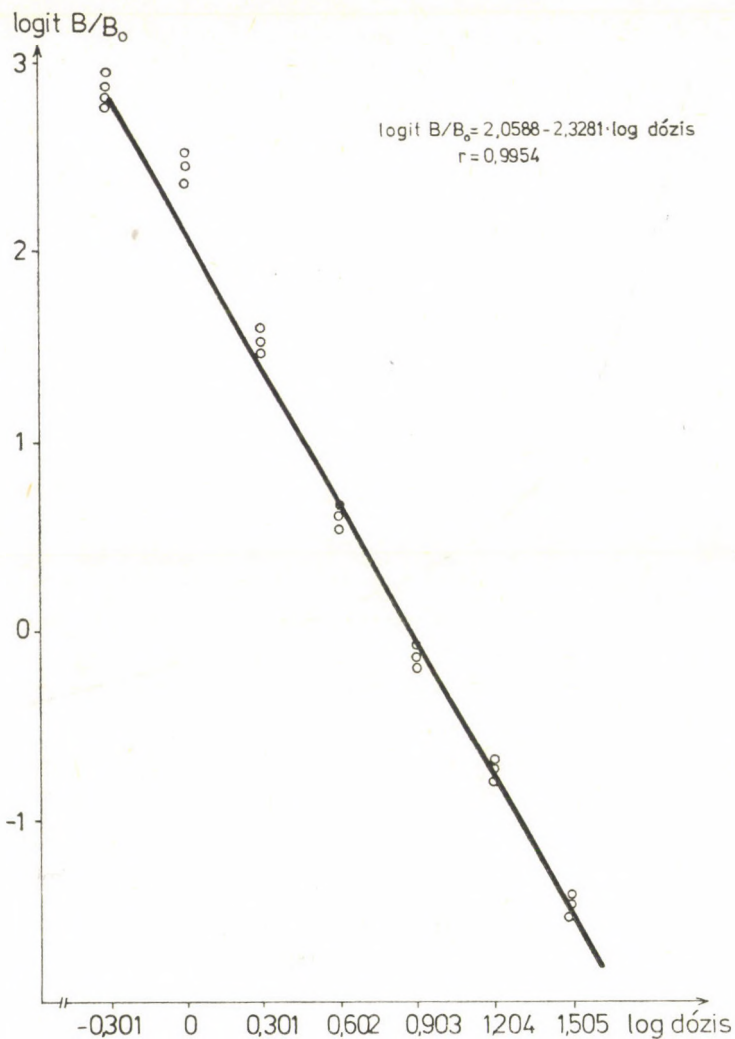
$$Y_i + t_{[N-2]}^{0.05} \cdot s_{\text{hiba}} \left[ 1 + \frac{1}{N} + \frac{(x - \bar{x})^2}{Qx} \right]^{\frac{1}{2}}$$

Pl. egy ismeretlen minta kötött aktivitásának beütésszámai (párhuzamos mérés)  $B = 4632$  és  $4692$

$$B/B_0 = 0,764 \text{ és } 0,774$$

$$y = \text{logit } B/B_0 = 1,175 \text{ és } 1,231$$

a két mérés átlagértéke (logit): 1,203.



3. ábra. TSH-RIA dózis-válasz görbéje. Logit-log transzformált paraméterekkel  
Fig. 3. TSH-RIA dose-response curve based on logit-log transformed parameters

A kalibrációs görbénél az  $y$  értékből számítjuk az  $x$  értéket, ebben az esetben a megbízhatósági határok:

$$\bar{x} + \frac{y - \bar{y}}{b(1 - g^2)} \pm \frac{g}{b(1 - g^2)} \left[ \frac{1}{n} + \frac{1}{N} \cdot b^2 \cdot (1 - g^2) Q_x + (y - \bar{y})^2 \right]^{\frac{1}{2}}$$



$$g^2 = \frac{t^2 0,05 \cdot s_b^2}{b^2} \quad s_b^2 = \frac{Q_y}{Q_x} \cdot \frac{1 - r^2}{N - 2}$$

$$s_b^2 = \frac{51,1486}{7,6105} \cdot \frac{1 - (-0,9832)^2}{19} = 0,0118$$

$$g^2 = \frac{2,093^2 \cdot 0,0118}{(-2,5487)^2} = 0,0080$$

$$g = 0,0892 \quad n_i = 2 \quad \bar{x} = 0,602$$

$$1 - g^2 = 0,9920 \quad N = 21 \quad \bar{y} = 0,753$$

$$0,602 + \frac{1,203 - 0,753}{-2,5487 - 0,9920} \pm \frac{0,0892}{-2,5487 \cdot 0,9920} \cdot$$

$$\left[ \frac{1}{2} + \frac{1}{21} \cdot -2,5487^2 \cdot 0,9920 \cdot 7,6105 + (1,203 - 0,753)^2 \right]^{\frac{1}{2}}$$

$$0,602 - 0,1781 \pm 0,0353 \cdot \sqrt{27,058}$$

$$0,4238 \pm 0,1836$$

Az ismeretlen minta értéke: antilog 0,4238 = 2,65  $\mu\text{E/ml}$ . A 95%-os megbízhatósági határai:

$$\text{antilog } 0,2402 \text{ és } 0,6074 = 1,74 \text{ és } 4,0 \mu\text{E/ml}$$

## 2. Súlyozott regressziószámítás

Az eddig tárgyalt regressziós módszerek alkalmazásának egyik alapvető feltétele az volt, hogy a függő változó ( $y$ )  $x_i$  független változóhoz tartozó szubpopulációnak szóródása azonos legyen (homoszcedaszitás). A RIA dózisválasz görbék válaszparamétere pl.  $B$  (cpm),  $B/B_0$  (%) szóródása jelentős mértékben függ a dózis nagyságától, így nem teljesül a fent említett feltétel.

A homoszcedaszitást statisztikai módszerekkel vizsgálhatjuk. Többek közt a *Bartlett-próbát* szokás használni a varianciák azonosságának vizsgálatára. E próba alapján eldönthető, hogy a vizsgált varianciák azonos populációból (normális eloszlás) származnak-e, vagy jelentősen eltérnek egymástól.

$$\chi^2 [k - 1] = \frac{2,3026}{c} \left[ f \cdot \log s^2 - \sum_{i=1}^k f_i \cdot \log s_i^2 \right] \quad (6)$$

ahol

$k$  = a vizsgált varianciák száma

$f_i$  = az egyes varianciákhoz tartozó szabadságfokok száma

$$f = \sum_{i=1}^k f_i \text{ az összes szabadságfok} \quad (7)$$

$s_i^2 =$  az egyes varianciák

$$s^2 = \sum_{i=1}^k \frac{f_i \cdot s_i^2}{f} \quad (8)$$

$$c = 1 + \frac{1}{3 \cdot (k-1)} \cdot \left[ \sum_{i=1}^k \frac{1}{f_i} - \frac{1}{f} \right] \quad (9)$$

Vizsgáljuk meg pl. az 1. példában, hogy az egyes dózisokhoz tartozó  $B/B_0$  % varianciái ( $s_{B/B_0}^2$ ) hasonlóak-e? A varianciák értékei a dózisok emelkedő sorrendjében a következők:

$B/B_0$ %	$s_{B/B_0}^2$	$\log s_{B/B_0}^2$
94,6	15,32	1,19
92,0	5,92	0,77
82,0	3,16	0,50
64,6	4,17	0,62
45,7	4,81	0,68
32,8	0,02	-1,70
19,1	5,08	0,71
—	—	2,77

Az egyes varianciák szabadságfoka  $f_i = 2$ , mert 3 párhuzamos minta alapján számítottuk (I. táblázat).

$$k = 7 \quad f_i = 2 \quad \Sigma f_i = 14$$

$$s^2 = 10,994 \quad \log s^2 = 1,041$$

$$f_i \cdot \lg s_i^2 = 5,540$$

$$c = 1 + \frac{1}{3 \cdot 6} [3,5 - 0,071] = 1,191$$

$$\chi_{(6)}^2 = \frac{2,3026}{1,191} (14 \cdot 1,041 - 5,54)$$

$$\chi_6^2 \cdot 17,470 \quad p < 1\%$$

A varianciák tehát lényegesen eltérnek egymástól, így a legkisebb négyzetek módszerét nem használhatjuk a regressziószámításnál.

Súlyozott regressziószámításnál az invarianciával súlyozunk, azaz a dózis-válasz görbén azok a kalibrációs pontok kapnak nagyobb súlyt, ahol a szóródás kisebb. Súlyozás esetén a regressziószámítást az ún. maximum likelihood módszerrel (ML) végezzük, amelynek elméleti ismertetésétől itt el kell tekintenünk. Az eljárás iterációval illeszti a súlyozott kalibrációs pontokhoz a regressziós egyenest. A számítás menetét részletesen közöljük.

A súlyozást tehát az invarianciával végezzük:

$$w'_i = \frac{1}{s_{y_i}^2} \quad (10)$$

ahol az  $s_{y_i}^2$  a független változó  $x_i$  pontjánál a függő változó ( $y$ ) varianciája. A  $w'_{y_i}$ -t még a transzformáció módjától függő  $k$  ún. súlytényezővel szorozzuk:

$$w_i = \frac{1}{s_{y_i}^2} \cdot k \quad (11)$$

A súlyozott regresszió számítása ennek alapján a következő:

$$Q_x = \Sigma w_i x_i^2 - \frac{(\Sigma w_i x_i)^2}{\Sigma w_i} \quad (12)$$

$$Q_y = \Sigma w_i y_i^2 - \frac{(\Sigma w_i y_i)^2}{\Sigma w_i} \quad (13)$$

$$Q_{xy} = \Sigma w_i x_i y_i - \frac{(\Sigma w_i \cdot x_i)(\Sigma w_i y_i)}{\Sigma w_i} \quad (14)$$

$$\bar{x} = \frac{\Sigma w_i x_i}{\Sigma w_i} \quad \bar{y} = \frac{\Sigma w_i y_i}{\Sigma w_i} \quad (15)$$

A regressziós együtthatók számítása már a szokásos módon történik.

$$b = \frac{Q_{xy}}{Q_x} \quad Q_R = \frac{Q_{xy}^2}{Q_x}$$

$$a = \bar{y} - b \cdot \bar{x}$$

A regressziós összefüggés szignifikanciáját és a lineáristól való eltérést  $\chi^2$  próbával vizsgáljuk:

Szóródás oka	$\chi^2$ -érték	Szabadságfok
Regresszió	$Q_R$	1
Az egyenestől való eltérés	$Q_L = Q_y - Q_R$	$k-2$
Összes	$Q_y$	$N-1$

(16)

(17)

A radioimmunoassayknél a válaszparaméter varianciája erősen függ a dózistól. Ezt az összefüggést használjuk fel a súlyozott regressziónál az egyes dózis ( $x_i$ ) értékekhez tartozó  $s_{B/B_0}^2$  számításához:

$$w'_i = \frac{1}{s_{B/B_0}^2}$$

A súlyok meghatározása érdekében tehát ismernünk kell a válaszparaméter (pl. logit  $B/B_0$ ) és annak varianciája közötti kapcsolatot.

A III. táblázatban a TSH-RIA 38 mérési ponton 3–3 párhuzamos mérés (azaz 114 mérés) adataiból számított logit  $B/B_0$  és az ezekhez tartozó  $s_{B/B_0}^2$  értékeit mutatjuk be.

A válaszparaméter és varianciája közötti kapcsolatot vizsgálva RODBARD és HURT [21]

$$s_{B/B_0}^2 = v_1 \cdot y + v_2 \cdot y^2 \quad (18)$$

parabolikus összefüggést talált. FINNEY [10] a könnyebben kezelhető

$$s_{B/B_0}^2 = v \cdot y^J \quad (19)$$

### III. táblázat

A dózis-válasz függvény heteroscedaszitása (a válaszparaméterek varianciájának összefüggése a válaszparaméter nagyságával)

Table III. Heteroscedascity of the dose-response curve (relationship between the variance and quantity of response parameters)

logit $B/B_0$	$S^2 B/B_0$ %	logit $B/B_0$	$S^2 B/B_0$ %
3,241	1,58	0,000	0,52
3,237	2,72	-0,079	0,16
3,055	6,24	-0,155	4,81
3,021	15,32	-0,182	0,65
2,782	0,75	-0,217	1,49
2,773	1,96	-0,716	0,02
2,380	5,92	-0,801	0,08
2,372	1,00	-0,832	0,16
2,326	0,34	-0,863	0,42
2,110	4,30	-0,904	1,02
1,745	1,83	-1,069	0,02
1,573	4,21	-1,278	0,13
1,523	0,14	-1,365	0,52
1,518	3,16	-1,433	0,01
1,464	3,12	-1,450	5,08
0,695	7,26	-1,472	0,58
0,688	0,48	-1,651	0,43
0,610	0,08	-1,714	0,52
0,602	4,17		
0,513	2,52		

összefüggést javasolja. Mi a TSH-RIA esetén a

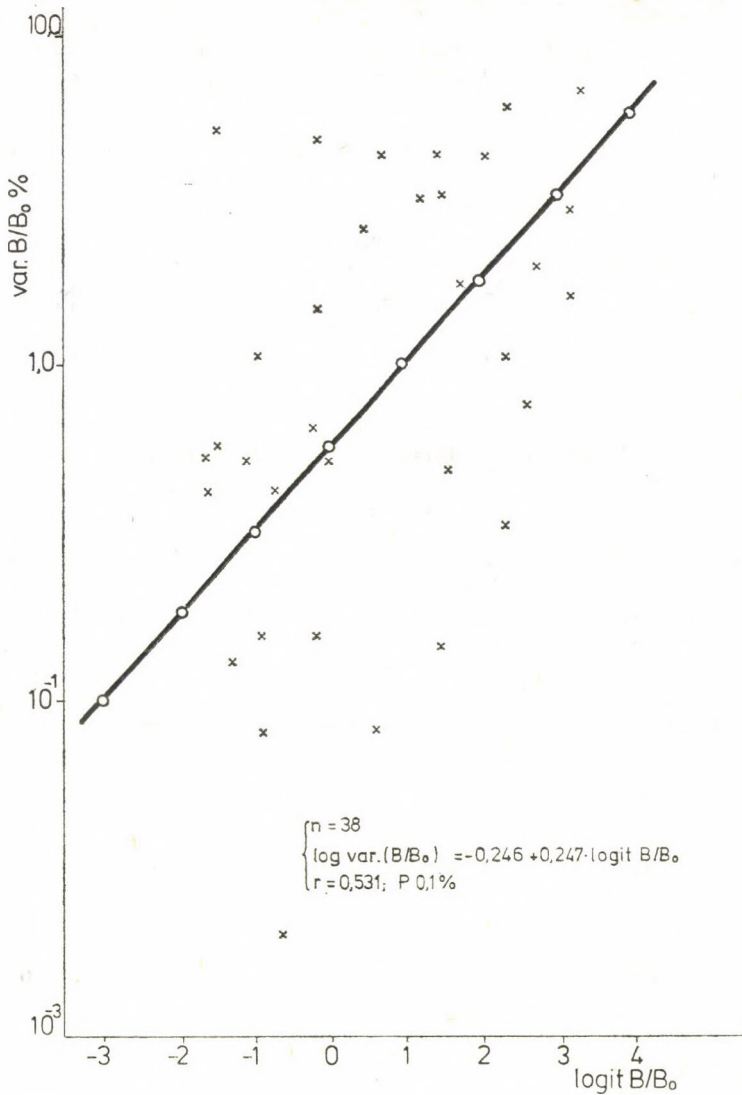
$$\log s_{B/B_0}^2 = v + J \cdot \text{logit } y \quad (20)$$

összefüggést használtuk fel, és ezzel erősen szignifikáns összefüggést kaptunk. A III. táblázat adatai alapján elvégzett regressziószámítás eredménye:

$$\log s_{B/B_0}^2 = -0,246 + 0,247 \cdot y \quad (21)$$

$$(y = \text{logit } B/B_0)$$

Az összefüggés igen szoros ( $r = 0,531$ ,  $P < 0,1\%$ ), így a súlyok ( $w_i$ ) számításához ez jól felhasználható. A 4. ábrán a III. táblázatban található pontokat és a (20) regressziós egyenest tüntettük fel.



4. ábra. A válaszparaméter variációjának dózis függése  
 Fig. 4. Dose-dependence of the variance of the response parameter

#### A súlyozott, aszimptotikus regresszió számításának menete

A maximum likelihood módszerrel végzett számítást az 1. példa alapján mutatjuk be, azzal az egyszerűsítéssel, hogy az I. táblázatban szereplő 3 párhuzamos mérés helyett csak azok átlagaival számolunk. A IV. táblázatban ezek az adatok szerepelnek.

IV. táblázat

TSH-RIA dózis-válasz görbe számítása  
Table IV. Calculation of the TSH-RIA dose-response curve

Dózis μE/ml	log dózis $x$	$B/B_0 = p$	$B/B_0$ %	$\dot{y} = \text{logit } \bar{B}/B_0$
0,5	-0,301	0,946	94,6	3,021
1,0	0,000	0,920	92,0	2,471
2,0	0,301	0,820	82,0	1,518
4,0	0,602	0,646	64,6	0,602
8,0	0,903	0,457	45,7	-0,155
16,0	1,204	0,328	32,8	-0,716
32,0	1,505	0,191	19,1	-1,450

A  $B/B_0$ %-ok logit transzformációját az (5) alapján:

$$\dot{y} = \text{logit } B/B_0 \quad (21)$$

a ponttal jelezett logit értéket ún. *empirikus logit*nak nevezzük, ez szerepel a IV. táblázat utolsó oszlopában.

1. A súlyozott aszimptotikus regressziószámítás első lépése, hogy egy *provizórikus regressziós egyenest* számítunk az

$$x = \text{log dózis}$$

$$\dot{y} = \text{logit } B/B_0 \text{ transzformált változókkal (a IV. táblázat 2. és 5. oszlopa).}$$

A számítás részeredményei:

$$N = 7$$

$$\Sigma x = 4,214$$

$$\Sigma \dot{y} = 5,291$$

$$\Sigma x\dot{y} = 3,2743$$

$$\bar{x} = 0,602$$

$$\bar{\dot{y}} = 0,7559$$

$$Qx = 2,5368$$

$$Qxy = -6,4595$$

$$b = 2,5463$$

$$a = 2,2887$$

$$Y = 2,2887 - 2,5463 \cdot x$$

ez teljesen megegyezik az 1. példában kapott eredménnyel.

2. A provizórikus regressziós összefüggés segítségével minden  $x_i$  értékhez egy számított (predicted)  $Y_i$  (logit) értéket tudunk rendelni:

$$\text{pl. } x_1 = -0,301$$

$$y_1 = 2,887 - 2,5463(-0,301) = 3,06$$

(a logit értéket ezentúl csak 2 tizedesjegy pontosságig adjuk meg). A számított  $y_i$  értékeket az V. táblázat 3. oszlopában tüntettük fel.

### 3. A súlyok ( $w_i$ ) számítása

A (20) egyenlet alapján minden  $\hat{y}_i$  empirikus logit értékekhez tudjuk számítani a válaszpáraméter varianciáját  $s_{B/B_0}^2$  értékét:

$$\text{pl. } \hat{y}_1 = 3,021 \text{ (} x_1 \text{ dózisznál)}$$

$$\log s_{B/B_0}^2 = -0,246 + 0,247 \cdot 0,021 = 0,50$$

$$s_{B/B_0}^2 = 3,16$$

A példa eredményei az V. táblázat 2. oszlopában láthatók.

V. táblázat

Súlyozott regressziószámítás TSH-RIA  
Table V. Weighted regression analysis of TSH-RIA

Empirikus logit $\hat{y}$	$s_{B/B_0}^2$	Számított logit $y$	$k = P^2 \cdot Q^2$	$w_i \cdot 10^{-3}$
3,021	3,16	3,06	0,001838	0,6
2,471	2,31	2,29	0,006980	3,0
1,518	1,35	1,52	0,02771	20,5
0,602	0,80	0,76	0,04710	58,9
-0,155	0,52	-0,01	0,06247	120,1
-0,716	0,38	0,78	0,04644	122,2
-1,450	0,25	-1,54	0,02116	84,6

A súlyok számításához a (11) összefüggés szerint szükséges az ún. súlytényező ismerete is. Logit transzformáció esetén ez:

$$k = P^2 \cdot Q^2 \quad (22)$$

ahol  $P$  a számított logit érték ( $Y$ ) visszatranszformált  $B/B_0$  értéke

$$P = B/B_0 \text{ antilogit } Y \quad (23)$$

$$Q = 1 - P \quad (24)$$

A számítás megkönnyítése érdekében a  $P^2 \cdot Q^2$  értékeket táblázatból olvashatjuk le, szükség esetén interpolációval. A példa interpolált értékei az V. táblázat 4. oszlopában láthatók.

A regressziószámításhoz felhasznált  $w_i$  súlyok tehát:

$$w_i = \frac{P^2 \cdot Q^2}{s_{B/B_0}^2}$$

összefüggés szerint számoljuk. Az eredményeket lásd az V. táblázat 5. oszlopában.

4. A minimum munka logit ( $Y_0$ ) táblázatból való kikeresése és a munka logit ( $Y$ ) számítása. A számított  $Y_i$  értékekhez a maximum likelihood módszer szerint egy minimum munka logit rendelhető:

$$Y_0 = Y - \frac{1}{Q} \quad (25)$$

A példa interpolált  $Y_0$  értékei a VI. táblázat 2. oszlopában vannak.

VI. táblázat

TSH-RIA súlyozott regressziószámítás  
Table VI. Weighted regression analysis of TSH-RIA]

Számított logit $y$	Minimum munka logit $y_0$	$\frac{1}{PQ}$	$p = B/B_0$	Munka logit $y$
3,06	-19,293	23,328	0,946	2,78
2,29	- 8,513	11,969	0,920	2,50
1,52	- 4,056	6,788	0,820	1,51
0,76	- 2,381	4,608	0,646	0,60
-0,01	- 2,001	4,001	0,457	-0,57
-0,78	- 2,329	4,640	0,328	-0,72
-1,54	- 2,755	6,875	0,191	-0,144

A munka logitot a

$$Y = Y_0 + \frac{P}{P \cdot Q} \quad (26)$$

szerint számítjuk. Azért nevezzük ezt a munkát logitnak, mert a súlyozott regressziószámításnál ez a függő ( $y$ ) változó, azaz ezzel „dolgozunk”. Az  $1/PQ$  értékek is a táblázatból olvashatók le, a  $p$  érték:

$$p = B/B_0 \quad (27)$$

a válaszparaméter mért értéke (lásd a VI. táblázatot).

5. A súlyozott regressziószámítás elvégzése a 12–17. összefüggések szerint. A számításhoz szükséges adatokat ( $x$ ,  $y$ ,  $w$ ) és a számítás részeredményeit a VII. táblázatban tüntettük fel.

VII. táblázat

TSH-RIA súlyozott regressziószámítás  
Table VII. Weighted regression analysis of TSH-RIA

lg dózis $x_i$	munka logit $y_i$	$W_i \cdot 10^{-3}$	$W_i \cdot x_i$	$W_i \cdot x_i^2$	$W_i \cdot y_i$	$W_i \cdot y_i^2$	$W_i \cdot x_i \cdot y_i$
-0,301	2,78	0,6	-0,181	0,540	1,668	4,637	-0,502
0,000	2,50	3,0	0,000	0,000	7,500	18,750	0,000
0,301	1,51	20,5	6,171	1,857	30,955	46,742	9,318
0,602	0,60	58,9	35,458	21,346	35,340	21,204	21,275
0,903	-0,17	120,1	108,450	97,931	- 20,417	3,471	- 18,437
1,204	-0,72	122,2	147,129	177,143	- 87,984	63,348	-105,933
1,505	-1,44	84,6	127,323	191,621	-121,824	175,427	-183,345
		$\Sigma$ 409,9	$\Sigma$ 424,350	$\Sigma$ 490,438	$\Sigma$ -154,762	$\Sigma$ 333,579	$\Sigma$ -277,625



A számítás eredményei:

$$\begin{aligned} \Sigma w_i &= 409,9 & \Sigma w_i y_i &= -154,762 \\ \Sigma w_i \cdot x_i &= 424,35 & \bar{y} &= -0,378 \\ \bar{x} &= 1,035 & \Sigma w_i y_i^2 &= 333,579 \\ \Sigma w_i x_i^2 &= 490,438 & Q_y &= 275,147 \\ Q_x &= 50,643 \\ \Sigma w_i x_i y_i &= -277,625 \\ Q_{xy} &= -117,40 \\ b &= -2,3182 \\ a &= 2,0213 \end{aligned}$$

A TSH-radioimmunoassay kalibrációs egyenlete tehát:

$$Y = 2,0213 - 2,3182 \cdot x \quad (26)$$

ez jelentős módon eltér a legkisebb négyzetek módszerével számított egyenlettől:

$$Y = 2,2876 - 2,5487 \cdot x$$

A regressziós összefüggés szignifikanciája a (16) és (17) szerint.

Szóródás oka	$\chi^2$	Sz. f.	P
Regresszió	$Q = 272,155$	1	$< 0,1\%$
Linearitási hiba	$Q_L = Q_y - Q_R = 2,992$	5	$> 70 \%$
Összes	$Q_y = 275,147$	5	—

A dózis-válasz görbe tehát a lineáris jellegű.

A súlyozott aszimptotikus regressziószámítás azonban itt még nem fejeződik be. A (26) regressziós egyenlet alapján minden dózis ( $x$ ) értékhez számítható egy  $Y$  (predicted) érték, és ezzel egy új iterációs ciklus kezdődik. Ismét számítani kell a  $w_i$  súlyokat, a munka logitot és ennek alapján egy újabb regressziós egyenletet kapunk. A 2. ciklus számításához szükséges változókat a VIII. táblázatban közöljük.

A számítás részeredményeit nem közöljük. A regressziós egyenlet a 2. iteráció után:

$$Y = 2,0588 - 2,3281 \cdot x \quad (27)$$

ez alig tér el az 1. ciklusban kapott (26) kalibrációs egyenlettől. Természetesen lehetne még 4–8 iterációs ciklust végigszámítani, de ezt már csak számítógép segítségével érdemes elvégezni. Az eddigi számításokat minikalkulátorral is elvégezhetjük.

VIII. táblázat

TSH-RIA súlyozott regresszió számítás  
Table VIII. Weighted regression analysis of TSH-RIA

lg dózis $x$	Számított logit $y$	$w_i \cdot 10^{-3}$	Munka logit $y$
-0,301	2,72	1,3	2,65
0,000	2,02	5,6	2,37
0,301	1,32	23,1	1,50
0,602	0,63	63,4	0,60
0,903	-0,07	113,2	-0,17
1,204	-0,76	127,4	-0,72
1,505	-1,47	92,5	-1,44

Végezetül érdemes összehasonlítani, hogy a különböző módszerekkel számított mérési eredmények mennyire térnek el egymástól, azaz mekkora a különbség a legkisebb négyzetek módszerével kiszámolt és a súlyozott regresszióval az 1. és 2. ciklusban kiszámolt kalibrációs egyenlet eredményei között.

Az összehasonlítást alacsony, közepes és magas TSH koncentrációnál végezzük el.

$$B_0 = 6061 \text{ cpm}$$

	Alacsony konc.	Közepes konc.	Magas konc.
$B$	5840 cpm 5790 cpm	4010 cpm 3960 cpm	1310 cpm 1271 cpm
$B/B_0$	95,9%	67,7%	21,3%
logit $B/B_0$	3,152	0,650	-1,307
A kalibrációs egyenlet számítási módszere	TSH koncentráció $\mu\text{E/ml}$		
	$x_1$	$x_2$	$x_3$
Legkisebb négyzetek módszere	0,46	4,40	25,7
Maximum likelihood súlyozott regresszió			
	1. iteráció	0,33	3,90
2. iteráció	0,34	4,03	27,9

A lineáris regressziószámítással kapott eredmények jelentősen eltérnek a súlyozott regressziószámítással kapott eredményektől, ez utóbbiak jobban közelítik meg a valódi értékeket, melyeket nagy pontosságú standardok mérésével állapíthatunk meg.

### 3. Négyparaméteres logisztikus modell

RODBARD a radioimmunoassayk és immunoradiometriás eljárások dózis-válasz görbáját a

$$Y = \frac{a - d}{1 + \left(\frac{x}{c}\right)^b} + d \quad (28)$$

logisztikus egyenlettel határozta meg.

Jelölések:  $a = B_0$ ,  $d = N$ ,  $c = \text{sávközép}$ ,  $ED_{50}$   
 $x = \text{dózis}$   $y = \text{válasz}$

Levezethető, hogy a (28) egyenlet megfelel a logit-log transzformált számítási eljárásnak:

$$\frac{y - d}{a - d} = \frac{1}{1 + \left(\frac{x}{c}\right)^b}$$

$$\frac{a - Y}{Y - d} = \left(\frac{x}{c}\right)^b$$

$$\text{logit} \left( \frac{Y - a}{a - d} \right) = b \cdot (\log c - \log x) \quad (29)$$

ahol

$$\frac{Y - d}{a - d} = \frac{B - N}{B_0 - N}$$

azaz teljesen azonos az (1) összefüggéssel.

Ennél a modellenél viszont az  $a$  és  $d$  értékét a (28) alapegyenlet szerint határozzuk meg, így 4 paraméteres súlyozott aszimptotikus regressziószámítást végzünk. Ezt csak számítógép segítségével lehet elvégezni. A módszer leírását RODBARD és FINNEY közli [12, 21].

Véleményünk szerint a súlyozott regressziószámítás 2. pontban ismertetett módszere kielégíti a rutin diagnosztikán túl a tudományos mérések követelményeit is. A 4 paraméteres számítógépes eljárás és a 2. pontban leírt eljárás közötti eltérés nagysága nem haladja meg a metodikai hibák (pipettázás, mérés stb.) nagyságát.

#### 4. A dózis-válasz görbe számításának egyéb módjai

A bevezetőben szöveltünk arról, hogy a logit-log modell nem mindig alkalmas a radioimmun-eljárások kalibrációs egyenletének számítására, azaz a logit-log transzformáció nem mindig linearizálja kellő módon a dózis-válasz görbét. Ilyen esetben először mindig a radioimmunológiai okokat kell keresnünk: az antigén-antitest koncentrációjának egyensúlyi helyzetét a kötött és totál aktivitás arányát nulla koncentrációnál, azaz a  $(B/T)_0$  arányát, és még egyéb más

paramétereket. A gyakorlat azt mutatja, hogy bizonyos típusú radioimmun-eljárásoknál, bizonyos gyártmányú kiteknél a logit-log modell nem alkalmazható, a kalibrációs görbe csak más transzformációval linearizálható.

Az alábbiak között saját eseteinkből mutatunk be néhányat.

#### 4.1. Hiperbolikus regresszió alkalmazása

A dózis-válasz kapcsolat grafikus ábrázolást tekintve (2. ábra) jó linearizációt ad a hiperbolikus regressziós módszer. A RODBARD-féle logarisztikus alapegyenletből ez le is vezethető:

$$Y = \frac{a - d}{1 + \left(\frac{x}{c}\right)^b} + d \quad (28)$$

ennek egy speciális esete  $b = 1$ , ekkor

$$Y = \frac{a - d}{1 + \frac{x}{c}} + d \quad (30)$$

amely a rectanguláris hiperbola egyenletének felel meg. A transzformációt a hiperbolikus regresszió esetén a következőképpen végezzük: a válaszparaméterek valamelyikének ( $B/B_0$ ,  $B$ ) reciprok értékével és

$$Y = \frac{1}{B} \quad (31)$$

a dózis ( $x$ ) transzformálatlan értékével számolunk. A továbbiakban regressziószámítást végzünk a két változóval (13) (a legkisebb négyzetek módszerével).

2. példaként egy Inzulin-RIA kalibrációs egyenletet mutatunk be. A válaszparaméter a kötött aktivitás,  $B$  (cpm); ennek transzformált alakja:

$$y = \frac{1}{B} \quad (\text{min/counts})$$

$$x = \text{Inzulin dózis } \mu\text{E/ml.}$$

A kalibráció adatait és a részszámításokat nem közöljük, csak a kalibrációs egyenlet transzformált alakját:

$$y = 0,1527 + 0,1728 \cdot x \quad (32)$$

visszatranszformálva:

$$\frac{1}{B} = 0,1527 + 0,1728 \cdot x$$

$$B = \frac{6,55}{1 + 1,13 \cdot x}$$

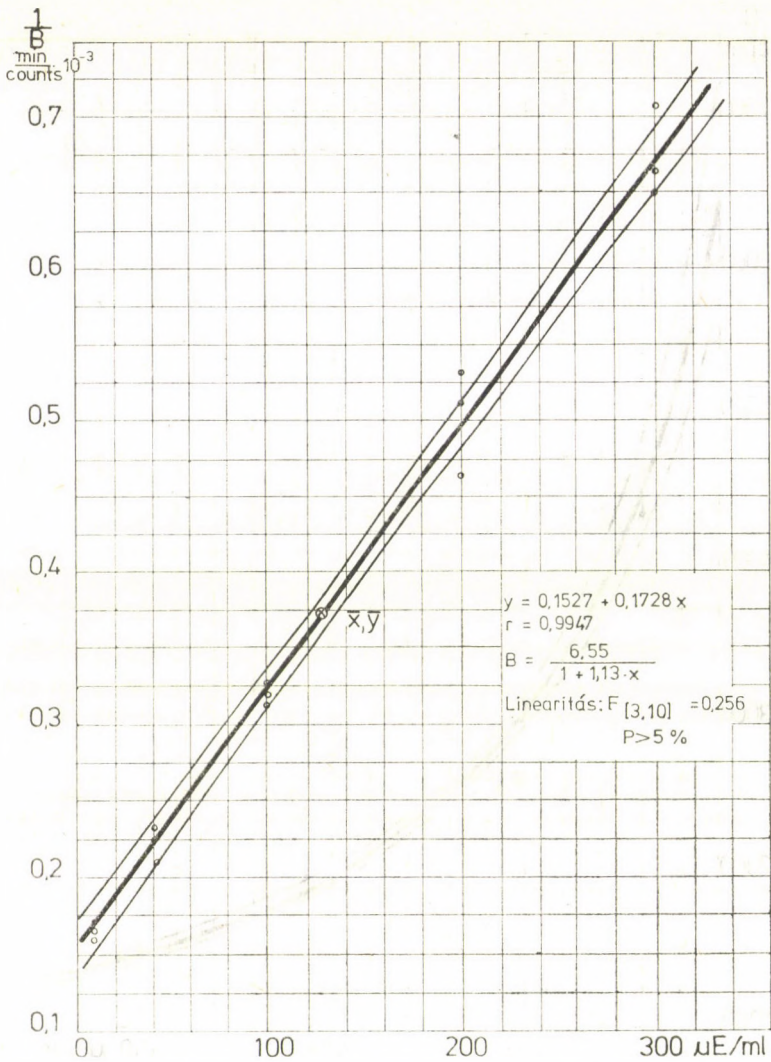
A korrelációs koefficiens értéke ( $r = 0,9947$ ) igen kedvező, amely a transzformáció helyes alkalmazására utal. Ugyanezt mutatja a variancia ana-



5. ábra. Inzulin-RIA dózis-válasz görbéje  
 Fig. 5. Insulin-RIA dose-response curve

lízis is, a linearitási hiba igen kicsiny ( $F_{[3,10]} = 0,256; P > 20\%$ ). Az 5. ábrán a transzformálatlan, a 6. ábrán a transzformált paraméterekkel megadott kalibrációs görbét ábrázoltuk, a regressziós görbe 95%-os megbízhatósági határaival.

Megjegyezzük, hogy logit-log transzformációval a korrelációs koefficiens értéke  $r = 0,9380$  volt, tehát jóval kisebb értékű, mint itt.



6. ábra. Inzulín-RIA dózis-válasz görbéje (hiperbolikus regresszió)  
 Fig. 6. Insulin-RIA dose-response curve (hyperbolic regression)

#### 4.2. Log $x$ — log $y$ transzformáció

A kalibrációs görbék exponenciális összefüggésére a

$$y = A \cdot x^b \quad (33)$$

azaz transzformált változókkal:

$$\log y = \log A + b \cdot \log x \quad (34)$$

egyenletet használjuk fel.

A radioimmunoassaynál a dózis-válasz görbe paramétereivel:

$$\log B/B_0 = \log A + b \cdot \log x \quad (34)$$

$$B/B_0 = A \cdot x^b \quad (33)$$

tehát mind a dózis ( $x$ ), mind a válasz ( $B/B_0$ ) logaritmusos értékeivel számolunk. A regressziószámítást elvégezhetjük a legkisebb négyzetek módszere alapján is, azonban a heteroscedaszticitás miatt ajánlatosabb súlyozott regressziót számítanunk. Teljesen hasonló elvek alapján végezzük a súlyozott regressziószámítást, a 2. pont alatt ismertettük. A súlyozást itt is az invarianciával végezzük:

$$w_i = \frac{n_i \cdot (2,303 \cdot \text{antilog } Y_i)^2}{s_y^2} \quad (35)$$

ahol  $n_i$  az  $x_i$  dózisonál a párhuzamos mérések száma,  $Y_i$  a provizorikus regressziós egyenlet alapján számított  $y$  érték (lásd 2. pont),  $s_y^2$  a válaszparaméter ( $y$ ) varianciája.

A maximum likelihood módszer alapján az iterációt a „munka” válaszparaméterrel végezzük:

$$y_i = Y + \frac{\bar{y}_i - \text{antilog } Y}{2,303 \text{ antilog } Y} \quad (36)$$

$\bar{y}_i$  = a válaszparaméter  $x_i$  dózisonál mért transzformálatlan értékeinek átlaga.

3. példa. Növekedési hormon radioimmunoassay kalibrációs egyenlete

változókkal:  $y = \log B/B_0$       $x = \log \text{ dózis}$

$$y = 2,8819 - 0,5603 \cdot x \quad (37)$$

azaz

$$\log B/B_0 = 2,8819 - 0,5603 \cdot \log x$$

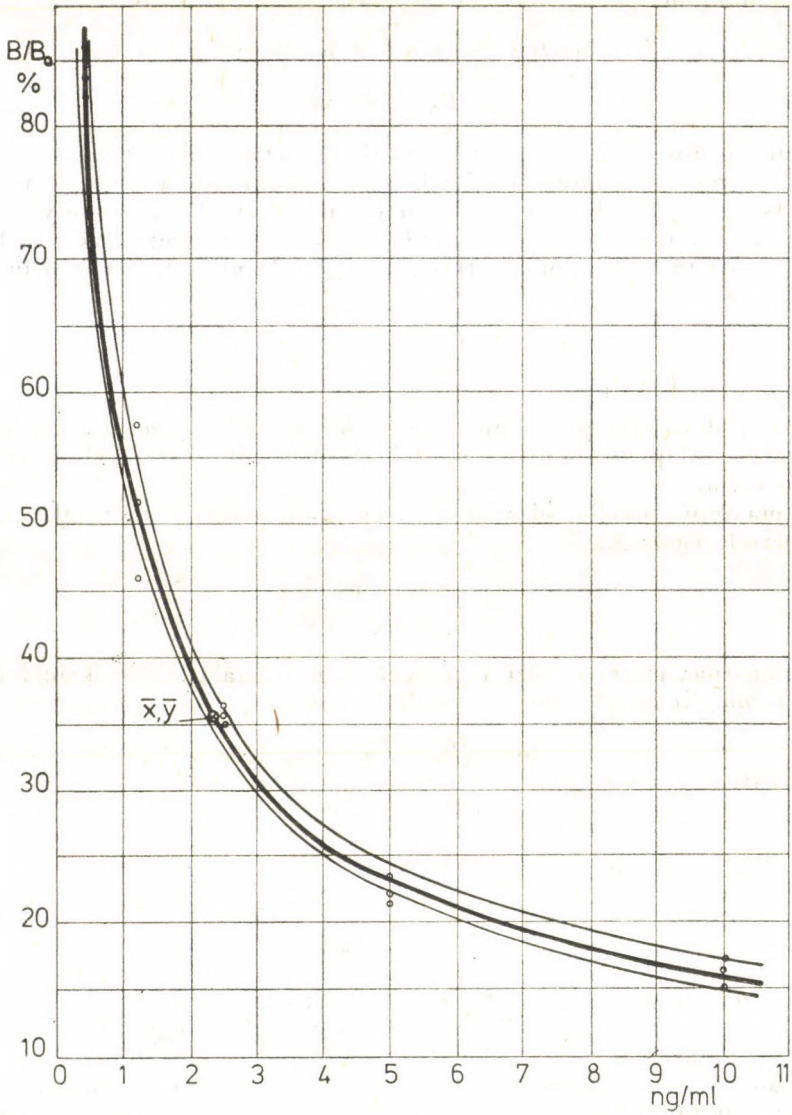
$$B/B_0 = \frac{762,1}{x^{0,5603}} \quad (38)$$

A kalibrációs görbét a transzformált és transzformálatlan paraméterekkel a 7. és 8. ábrán mutatjuk be. Feltüntettük a kalibrációs egyenes 95%-os megbízhatósági határait is.

A korrelációs koefficiens értéke itt is magas ( $r = 0,9952$ ), a linearitási hiba igen kicsiny ( $F_{[3,10]} = 0,901$ ;  $P > 20\%$ ). Logit-log transzformációnál a korrelációs koefficiens értéke jóval alacsonyabb ( $r = 0,9281$ ), tehát az alkalmazott eljárásunk ( $\log x - \log y$  transzformáció) helyes volt.

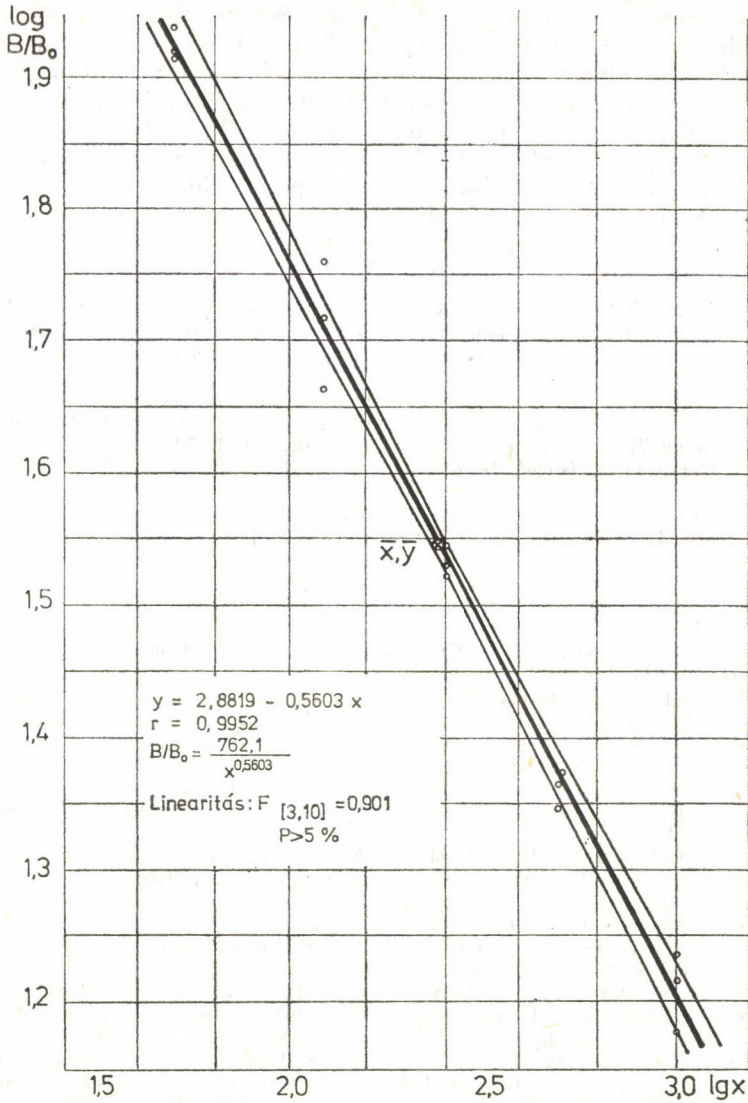
### Összefoglalás

A szerző a radioimmun-eljárások dózis-válasz görbéinek statisztikai analizésével foglalkozik. Ismerteti a kalibrációs görbe linearizálásának nehézségeit, áttekinti az irodalomban javasolt linearizálási és transzformációs eljárásokat. Részletesen tárgyalja a logit-log transzformációt, és ennek alapján



7. ábra. Növekedési hormon-RIA dózis-válasz görbéje  
 Fig. 7. Growth hormone-RIA dose-response curve





8. ábra. Növekedési hormon dózis-válasz görbéje (logit-log transzformáció)  
 Fig. 8. Growth hormone-RIA dose-response curve (logit-log transformation)

a regressziószámítás alkalmazását a kalibrációs egyenlet meghatározásában (a legkisebb négyzetek elve alapján). A dózis-válasz görbe varianciájának, dóziszfüggőségének (heteroszcedaszticitásának) bizonyítása után (Bartlett-próba) részletesen tárgyalja a súlyozott regressziószámítás menetét a maximum likelihood módszer szerint. Példa alapján — TSH-RIA kalibrációs görbéje — bemutatja a módszer gyakorlati alkalmazását. Röviden ismerteti RODBARD négyparaméteres logisztikus modelljét. Végül néhány egyéb lineárizációs eljárást mutat be a dózis-válasz kapcsolat elemzésére.

#### IRODALOM

1. ALONZO, J. R. M., PASTOR, V. Z., ROJAS, M. C. M., GONZALES, J. M., SANTOS, I. M., SALES, V. M. and BERROCAL, J. O. (1976) Automatic treatment of assay data by competitive protein binding and radioimmunoassay. *Computer Programs in Biomedicine*, **6**, 249—262.
2. ARRIGUCCI, A., FORTI, G., FIORELLI, G., PAZZAGLI, M. and SERIO, M. (1973) Mathematical analysis of the results of competitive binding methods. In: *The Endocrine Function of the Human Testis*. Academic Press, New York, vol. **1**, 74—90.
3. ARMITAGE, P. (1971) *Statistical Methods in Medical Research*. Blackwell Scientific Publications, Oxford.
4. BLISS, C. I. (1970) *Statistics in Biology*. Mc. Graw-Hill Book Company, New York, vol. **2**.
5. BURGER, H. G., LEE, V. W. K. and RENNIE, G. C. (1973) A generalized computer program for the treatment of data from competitive protein-binding assays including radioimmunoassays. *Journ. Lab. and Clin. Med.*, **80**, 302—312.
6. EKINS, R. P. Automation of radioimmunoassay and other saturation assay procedures. IAEA—SM-177/206.
7. EKINS, R. P. and NEWMAN, B. (1970) Theoretical aspects of saturation analysis. *Acta Endocrinol.*, **647** (Suppl. 147), 11—36.
8. EKINS, R. P. (1976) Theoretical aspects of saturation analysis. IAEA—SM-124/105.
9. FERNANDEZ, A. A. and LOEB, H. G. (1975) Practical of radioimmunoassay theory. A simple procedure yielding linear calibration curves. *Clin. Chem.*, **21**, 1113—1120.
10. FINNEY, D. J. (1976) Radioligand assay. *Biometrics*, **32**, 721—740.
11. FINNEY, D. J. (1971) *Probit analysis*. University Press, Cambridge.
12. HAELY, M. J. R. (1972) Statistical analysis of radioimmunoassay data. *Biochem. Journ.*, **130**, 207—210.
13. HALES, C. N. and RANDLE, P. J. (1963) *Biochem. J.*, **88**, 137—146.
14. HATCH, K. F., COLES, E., BUSEY, H. and GOLDMAN, S. C. (1976) End-point parameter adjustment on small desk-top programmable calculator for logit-log analysis of radioimmunoassay data. *Clin. Chem.*, **22**, 1383—1389.
15. LIVESEY, V. H. (1974) Computation of radioimmunoassay data using segmentally linearized standard curves. *Comput. Biomed. Res.*, **7**, 7—20.
16. MALAN, P. G., NEWMAN, G. B. and EKINS, R. P. (1973) *Acta Endocrinol.*, **177**, 99.
17. MARSCHNER, I., ERHARDT, F. and SCRIBA, P. C. (1974) Calculation of the radioimmunoassay standard curve by "Spline function". IAEA—SM-177/71. 111—122.
18. MARUBINI, E. and RESELE, L. F. (1971) *Computer Program in Biomedicine*, **2**, 16.
19. MIDGLEY, A. R., NISWENDER, G. D. and REBAR, R. W. (1969) Principles for the assessment of the reliability of radioimmunoassay methods (precision, accuracy, sensitivity, specificity). *Acta Endocrinol.*, **142**, 163—184.
20. RODBARD, D. (1974) Statistical quality control and routine data processing for radioimmunoassays and immunoradiometric assays. *Clin. Chem.*, **20**, 1255—1270.
21. RODBARD, D. and HUTT, D. M. (1974) Statistical analysis of radioimmunoassays and immunoradiometric (labelled antibody) assays: a generalized weighted, iterative, least-squares method for logistic curve fitting. In: *Radioimmunoassay and Related Procedures in Medicine*, vol. **1**, 165—192. International Atomic Energy Agency, Vienna.
22. RODBARD, D. and LEWALD, J. E. (1970) Computer analysis of radioligand assay and radioimmunoassay data. *Acta Endocrinol.*, **64**, 79—103.
23. RODBARD, D. and FRAZIER, G. R. (1975) Statistical analysis of radioligand assay data. *Methods in Enzymology*, **37**, 3—22.
24. RODBARD, D., LENOX, H., WRAY, H. L. and RAMSETT, D. (1976) Statistical characterization of the random error in the radioimmunoassay dose-response variable. *Clin. Chem.*, **22**, 350—358.

25. RODBARD, D. and COOPER, J. A. (1970): A model for prediction of confidence limits in radioimmunoassays and competitive protein binding assays. *In: In vitro Procedures with Radioisotopes In Medicine*. International Atomic Energy Agency, Vienna. 659—674.
26. SANDEL, O. and VOGT, W. (1977) Performance of various mathematical methods for calculation of radioimmunoassay results. IAEA—SM-220/9. Berlin.
27. TALJEDAL, I. B. and WOLD, S. (1970) Fit of some analytical functions to insulin radioimmunoassay standard curves. *Biochem. J.*, **119**, 139—143.
28. VIVIAN, S. R. and LA BELLA, F. S. (1971) Classic bioassay statistical procedures applied to radioimmunoassay of bovin thyreotropin, growth hormone and prolactin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **33**, 225.
29. WIDMAN, J. C. (1973) Radioimmunoassay data handling. *Amer. J. clin. Path.* **60**, 480—486.
30. YALOW, R. S. and BERSON, S. A. (1959) Assay of plasma insulin in human subjects by immunological methods. *Nature*, **184**, 1648.

## THE STATISTICAL ANALYSIS OF RADIOIMMUNOASSAYS

*A. Paksy*

Work Group for Biometry and Clinical Epidemiology,  
Semmelweis University Medical School, Budapest, Hungary

Methods and problems of the statistical analysis of RIA dose-response curves are discussed. Linearization and transformation procedures described in the literature are reviewed with regard to the difficulties involved in the linearization of reference curves. The log-logit transformation, and the application of regression analysis for determination of the reference equation (by the principle of the least squares) are described in great detail. Evidence is presented of the dose-dependence (heteroscedasticity) of dose-response curve variance (Bartlett test). Weighted regression analysis by the maximum likelihood procedure is described and illustrated on the example of the TSH RIA reference curve.

A short description is given of RODBARD's four-parameter logistic model, and some other linearization procedures are proposed for analysis of the dose-response relationship.



## A GLUKORECEPTOR

DOBOZY OTTÓ

Semmelweis Orvostudományi Egyetem Biológiai Intézete, Budapest

Beérkezett: 1979. augusztus 15-én

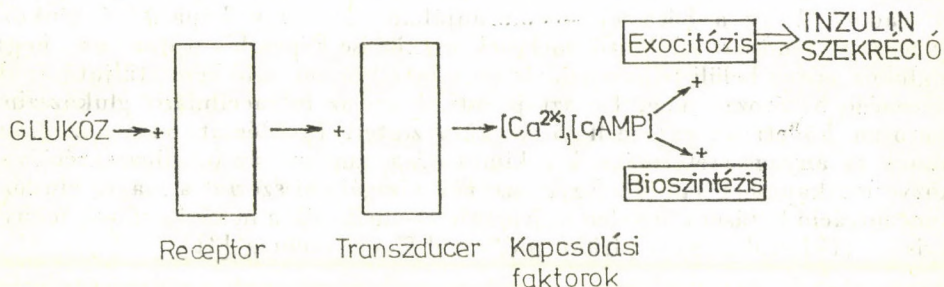
**Kulcsszavak:** inzulinszekréció kinetikája, specificitás, regulátorhely-modell, szubsztráthely-modell

### Bevezetés

A Langerhans-szigetek béta-sejtjeiben az inzulín szintézisét és szekrécióját az extracelluláris glukóz koncentráció szabályozza. Ezért a béta-sejtnek rendelkeznie kell egy receptor rendszerrel, amely képes érzékelni a vér glukóz koncentrációját. A receptor aktiválódását egy kapcsolási rendszer közvetíti a sejten belülre. Ez utóbbi rendszer váltja ki azokat a sejten belüli változásokat, amelyek végül az inzulín szekréciót eredményezik (1. ábra).

E mechanizmus elve megegyezik a hormonok hatásmódjával. A hormonok esetében általában jól ismert a specifikus megkötésükre képes receptorok sejten belüli elhelyezkedése [5]: a polipeptid- és aminosav típusú hormonok a sejtmembrán-, a szteroid típusúak pedig a citoszól receptoraihoz kötődve váltják ki jellemző hatásaikat, bár az is ismert, hogy a szteroid típusú hormonok a sejtmembránhoz is [33], a polipeptid típusú hormonok pedig a sejten belüli membránrendszer receptoraihoz is kötődnek [12]. Ez utóbbi kötőhelyek funkciója azonban nem ismert pontosan [4, 12]. A sejtfractionálási eljárások tökéletesítésével egyre nagyobb tisztaságú receptor preparátumokat sikerül előállítani, s ezek felhasználásával a hormonreceptorok kémiai és fiziológiai tulajdonságairól is egyre többet tudunk.

Annak ellenére, hogy a béta-sejt működéséről — az igen intenzív kutatás eredményeként — viszonylag sokat tudunk, a glukoreceptorról alkotott kép igen hiányos, s a gyakran egymásnak ellentmondó irodalmi adatok következtében korántsem egységes.



1. ábra. A glukóz — mint jel — által kiváltott inzulinszekréció mechanizmusának általános vázlata ([1] alapján)

Fig. 1. General scheme of insulin secretion as elicited by the glucose molecule as signal [1]

## A glukoreceptor modellek

Néhány éve két egymásnak ellentmondó hipotézis [1, 24, 34] ismeretes, amellyel a béta-sejtek glukóz érzékelési mechanizmusát magyarázni próbáljuk. A *regulátorhely-modell* szerint az inzulin szekréciót kiváltó jel maga a glukóz molekula, amely a sejtmembránban található — feltehetően fehérjetermészetű — sztereospecifikus receptorhoz kapcsolódva fejti ki hatását. A *szubsztráthely-modell* szerint viszont az inzulin felszabadulását kiváltó jel a glukóz anyagcsereje során a béta-sejten belül képződő valamilyen anyagcsere közti-termék vagy kofaktor. A különböző kísérleti eredmények között bőven találunk mindkét modellrendszeret alátámasztó és cáfoló (többé-kevésbé direkt és indirekt) adatokat is.

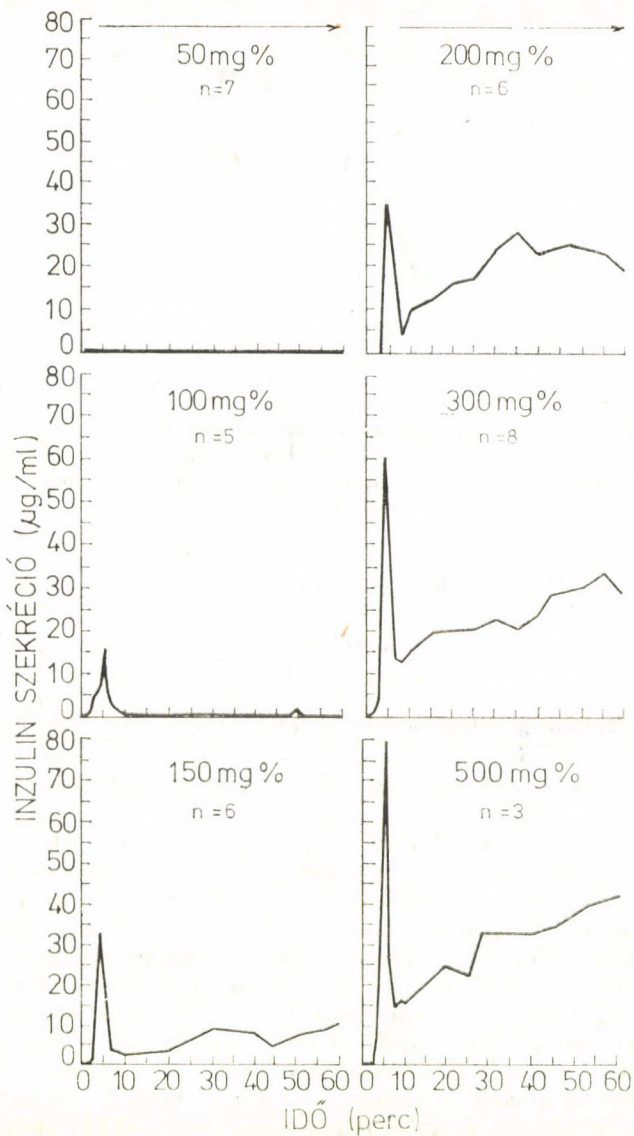
Mindenesetre, bármelyik modellrendszer is legyen a helyes, *alapkövetelmény*, hogy képes legyen az *inzulinszekréció kinetikáját magyarázni*. Ezért a továbbiakban a glukoreceptor mechanizmus tisztázására végzett kísérleteket a glukóz által kiváltott inzulinszekréció kinetikájának egy-egy jellemző részletének ismertetéséhez kapcsoljuk.

### A glukóz által kiváltott inzulinszekréció időfüggése

Már a kezdeti *in vitro* vizsgálatok során — melyekhez átáramoltatott patkány hasnyálmirigy preparátumot használtak — megállapították, hogy a glukóz által kiváltott inzulinszekréció bifázisos természetű [1, 13]: a 0,5—1 perc alatt keletkező kezdeti szekréció 5—10 perc alatt az eredeti szintre tér vissza, amit a szekréció lassú, fokozatos emelkedése követ (2. ábra). Mivel bizonyos hatásokra a szekréció első és második fázisa másként reagál [11, 14], úgy tűnik, hogy a szekréció két fázisa két különböző folyamat eredménye.

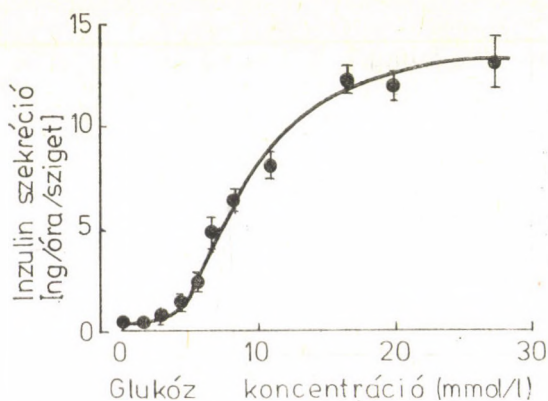
Bár glukóz hatására a transzkripció gyors fokozódását figyelték meg [32], az inzulinszekréció első két órája alatt csak minimális újonnan szintetizálódott inzulin szecernálódik [35], s így nyilvánvaló, hogy nem a frissen termelt inzulin felszabadulása eredményezi a második fázist.

A glukoreceptor modell egyik lényeges pontja, hogy magyarázatot tudjon adni a glukózinger gyakorlatilag azonnal követő inzulinszekrécióra. A regulátorhely-modell alapján ez (a membránreceptorokhoz kötődő hormonok hatásmechanizmusa analógiája alapján) egyszerűen elképzelhető. A szubsztráthely-modellel azonban ez már nehezebb. Ma már ugyan általánosan elfogadott, hogy a béta-sejt membránjában egy nagy kapacitású glukóz-transzport rendszer található, melynek működése képes biztosítani azt, hogy a glukóz sejten belüli felhasználását ne a membránon való keresztüljutásának sebessége határozza meg. Ez azt jelenti, hogy az intracelluláris glukózsztint szorosan követi az extracelluláris cukorszintet. Problémát jelent azonban annak az anyagcsere-terméknek a kimutatása, amelyik az inzulinszekrécióval közvetlen kapcsolatban áll. Egyes szerzők vizsgálatai szerint a magas glukózkoncentráció hatására hirtelen és jelentősen emelkedik a hexózfoszfátok mennyisége [19], valamint a piridin nukleotid fluoreszcencia [31].



2. ábra. Különböző glukóz koncentrációjú oldattal végzett folyamatos perfúzió által kiváltott inzulinszekréció mértéke az idő függvényében. A görbéken jól megfigyelhető a szekréció első és második fázisa ([13] és [14] alapján)

Fig. 2. Insulin secretion versus time on induction by continuous perfusion with different concentrations of glucose [13, 14]



3. ábra. Egér izolált Langerhans-szigetének *in vitro* inzulinszekréciója a glukózkoncentráció függvényében ([1] alapján)

Fig. 3. *In vitro* insulin secretion versus glucose concentration by an isolated mouse Langerhans islet [1]

### A glukóz által kiváltott inzulinszekréció dózis-hatásgörbéje

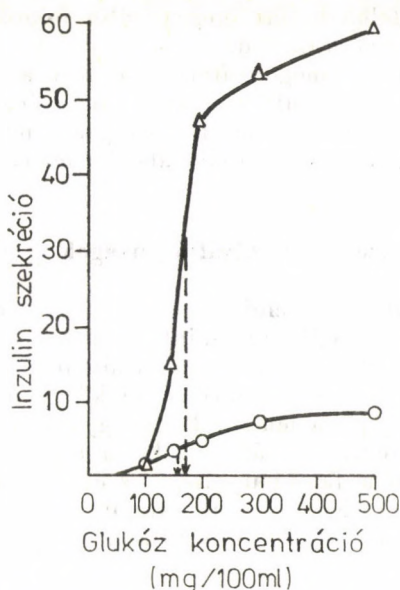
Az inzulinfelszabadulás glukózkoncentrációtól való függőségét ábrázoló görbe [1, 13, 14] szigmoid (3. ábra). A 4 mmol/l-nél kisebb glukózkoncentráció csak minimális inzulinszekréciót okoz. Mintegy háromszoros (12 mmol/l) glukózkoncentrációig a felszabadult inzulin mennyisége gyorsan növekszik, az ennél is nagyobb glukózkoncentráció esetén az inzulinszekréció már csak minimálisan fokozódik. Mindez azt jelenti, hogy a szekréciós válasz glukóz-érzékenysége a normális éhezési vércukorszint körül a legnagyobb.

Ha külön-külön az inzulinszekréció két fázisa során felszabadult inzulin mennyiségének glukózfüggőségét vizsgáljuk [14], hasonló szigmoid görbéket kapunk (4. ábra). Bár a második fázis során felszabadult inzulin mennyisége mindig több az első fázisban felszabadult inzulinénál, a szekréciót kiváltó minimális glukózkoncentráció (küszöb dózis), valamint a félmaksimalis, illetve maximális inzulinszekréciót kiváltó glukózkoncentráció mindkét esetben azonos. Ez arra enged következtetni, hogy bár az első és a második fázis során az inzulinszekréciónak a különböző anyagokra való érzékenysége más, a glukóz elsődleges hatása mindkét szekréciós fázis során azonos lehet.

A glukózkoncentráció és az inzulinszekréció mértéke közötti összefüggés a regulátorhely-modellel szintén magyarázható az előbb említett analógia alapján.

A szubsztráthely-modell alátámasztására különböző sejten belüli folyamatok sebességét vizsgálták az extracelluláris glukózkoncentráció függvényében. Ilyenek pl. az oxigénfelhasználás és a tejsavképződés mértéke, a glikolízis sebessége, különböző intermedierjeinek mennyisége stb. Mindezek a paraméterek a glukózkoncentráció emelkedésével szigmoid görbeszerűen nőnek. Ezek a megfigyelések erősen valószínűsítik, hogy az inzulinszekréció mértéke és a glukózanyagcsere között szoros kapcsolat van. A glukóz béta-sejtbeli anyagcseréjével kapcsolatban lényeges, hogy a pentózfoszfát sóknak és a glikogénanyagcserének nincs számottevő jelentősége, a glukózfelhasználás fő útja





4. ábra. Az inzulinszekréció első (1–10 perc; ○—○) és második (10–60 perc; △—△) fázisa során összesen felszabadult inzulin mennyisége. (Az adatokat a 2. ábra görbéinek felhasználásával, a „görbe alatti terület” meghatározásával lehet kiszámolni.) A nyilak a két fázis során a félmaximális inzulinszekréciót kiváltó glukózkoncentrációkat mutatják ([14] alapján)

Fig. 4. Total quantity of insulin released during the first (1–10 min; ○—○) and second (10–60 min; △—△) stages of secretion, as assessed by planimetric determination of the areas under the curves shown in Fig. 2. The arrows indicate the glucose concentrations which elicited semi-maximal insulin secretion during the two stages [14]

a glikolízis. Így nem meglepő, hogy a glukóoxidáció glukózkoncentráció függőségét ábrázoló görbe hasonlít a legjobban az inzulinszekréciójáéhoz. A folyamat sebességét a foszforiláció határozza meg.

Fentiek és más kísérleti eredmények alapján elképzelhető tehát, hogy a glukóz-6-foszfát az a sejten belüli jel, amely az inzulinszekréció közvetlen kiváltásáért felelős. (Ebben az esetben pedig a foszforiláció sebességét meghatározó enzimszisztéma — egy hexokináz, egy glukokináz és egy glukóz-6-foszfátáz — lenne a szubsztráthely-modell glukoreceptora.) A glukóz-6-foszfát kulcsszerepét megerősítik azok az *in vivo* megfigyelések is, amelyek szerint a glukóz hatására a béta-sejtben gyorsan nő a mennyisége. Hosszabb inkubálás is emelkedett glukóz-6-foszfát szintet eredményezett.

A további vizsgálatok során azonban olyan kísérleti körülményeket is találtak, amelyekben az inzulinszekréció mértéke, és a glukóz-6-foszfát szint nem párhuzamosan változott. A lassan emelkedő glukóz-6-foszfát szint ellenére az inzulinszekréció jelentősen fokozódott [28, 29]. Igen kritikusán megválasztott kísérleti körülmények között azt találták [40], hogy a béta-sejtben a glikolízis sebessége már az inzulinszekréciót ki nem váltó glukózkoncentrációnál (2,75 mmol/l) majdnem maximális szintet ér el, és ez az 5–15 mM glukózkoncentrációnál (amely tartományban az inzulinszekréció igen erősen emelkedik), már alig fokozódik. A glukózkoncentráció további fokozása esetén

(15–40 mM) a glukózfelhasználás még tovább fokozódik, míg az inzulin-szekréció már állandó szinten marad.

Ezek a megfigyelések megerősítették azokat a korábbi megfigyeléseket [27, 29], melyek szerint a glukózyangcsere mértéke és az inzulinszekréció nem halad feltétlenül párhuzamosan. Ez pedig azt jelenti, hogy az inzulinszekrécióban a glukóz anyagcseréje nem játszik meghatározó szerepet.

### Az inzulinszekréciót kiváltó anyagok specificitása

A béta-sejtek inzulinszekrécióját a központi szerepet betöltő glukózon kívül igen nagyszámú, fiziológias, valamint számos olyan anyag is kiválthatja, amely a szervezetben normál körülmények között nem fordul elő (*I. táblázat*). E nagyszámú, az inzulinszekrécióra ható anyag közül speciális helyet foglalnak el bizonyos aminosavak, pl. a leucin. Ezek ugyanis a glukóztól függetlenül (glukóz hiányában is) szekréciót váltanak ki, és a glukóz hatását nem potenciózzák [10]. A különböző fajokban eltérő az egyes aminosavak hatása. Míg pl. kutyában a triptofán, a leucin, az aszparaginsav és az izoleucin a szekréció leghatékonyabb stimulátora, addig emberben az arginin, a lizin és a leucin [1].

#### I. táblázat

*Az inzulin szekrécióját kiváltó anyagok*

*Table I. Compounds known to to elicit insulin secretion*

Cukrok és cukorszarmazékok	glukóz mannóz fruktóz glukózamin szorbitol
Aminosavak és szarmazékaik	fenilalanin leucin fenilpiroszölősav $\alpha$ -ketoizokapronsav
Zsírsavak és szarmazékaik	kapronsav valeriánsav vajsv ketontestek
Hormonok és transzmitterek	acetilkolin szerotonin gasztrin szekretin adrenalin glukagon
Drogok	alloxan citokalazin B streptozotocin diazoxid $\alpha$ - és $\beta$ -blokkoló anyagok szulfanilurea származékok

Mivel a szervezet homeosztázisában, valamint a diabetesben betöltött szerepe alapján az inzulinszekrécíót kiváltó anyagok közül a glukóz a legjelentősebb, a glukóz és a szénhidrátok (ill. szénhidrát származékok) inzulinszekrécíós hatását vizsgálták a legintenzívebben. Az inzulinszekrécíót stimuláló szénhidrátok két csoportba oszthatók [1, 3, 15]. Az elsőbe tartoznak azok, amelyek egymagukban is képesek inzulinszekrécíót kiváltani. Ezeket *iniciátoroknak* nevezzük. Igen nagyszámú cukor hatását vizsgálva látható, hogy a receptor nagy specificitású: csak a D-glukóz, D-mannóz és a D-gliceraldehid, valamint a dihidroaceton iniciálja az inzulinszekrécíót. A rendszer sztereospecificitását jól jellemzi az, hogy az L-glukóz nem vált ki inzulinszekrécíót. A második csoportba azok a cukrok tartoznak, amelyek egymagukban nem váltanak ki inzulinszekrécíót, de valamilyen iniciátor (pl. glukóz) jelenlétében nagymértékben fokozzák azt. Ezeket az anyagokat *potenciátoroknak* nevezzük. Ilyen potenciátor pl. az N-acetil-glukózamin. Különböző iniciátorok számára más-más anyagok a potenciátorok. Az, hogy az inzulinszekrécíót kiváltó anyagok döntő többsége potenciátor, és ezek általában a glukóz hatását potenciózzák, azt mutatja, hogy a glukóz központi szerepet tölt be a béta-sejt szabályozásában. A glukóz által kiváltott inzulinszekrécíót a mannoheptulóz, a glukózamin és kisebb mértékben a 2-deoxiglukóz is kompetitív módon *gátolja*. Ez a gátlás specifikus a glukóz kiváltotta inzulinszekrécíóra.

A szubsztráthely-modell létét alátámasztó kísérletek közül az egyik legalapvetőbb csoportot azok alkotják, amelyek szerint — nagyszámú cukrot vizsgálva — azok inzulinszekrécíót kiváltó hatása annál nagyobb, minél intenzívebben képesek a glukóz-anyagcserébe bekapcsolódni [24, 26, 36, 37, 41]. A szubsztráthely-modell mellett szól az a megfigyelés is, hogy glukóz hiányában is kiváltható az inzulinszekrécíó, a glukóznak az intracelluláris glikogénraktárakból való felszabadításával [25].

Amikor felmerült a lehetősége annak, hogy a glukoreceptor a béta-sejt membránjához kötött, ennek igazolására intenzív vizsgálatok során olyan glukóz származékot kerestek a kutatók, amely ugyan nem metabolizálódik, de az inzulinszekrécíót a glukózhoz hasonlóan kiváltja. Bár általában úgy találták, hogy a nem metabolizálódó cukrok nem képesek az inzulin felszabadítására, van egy anyag, a phlorizin, amely feltehetőleg nem metabolizálódik, és bár nem az összes, de néhány glukózra jellemző választ képes kiváltani [2, 16, 17]. Az, hogy a különböző nem metabolizálódó leucin- és argininszármazékok képesek az inzulinszekrécíó kiváltására [6, 9], arra utal, hogy ezek az anyagok membránreceptorhoz kötődve hatnak.

Igen figyelemreméltók az olyan pirimidin-származékokkal végzett legújabb kísérletek [20], amelyek a H-kötések létesítése szempontjából a cukrokhoz hasonló konformációjúak, és amelyekről korábbi kísérletekben [18] azt találták, hogy a vörösvértest glukóztranszport rendszerének hatékony gátlószerei. Ezek az anyagok — glukóz jelenlétében — *in vivo* és *in vitro* erőteljesen potenciózzák az inzulinszekrécíót. Hatásuk reverzibilis, ami valószínűtlené teszi, hogy ezen anyagok a béta-sejtben vagy pedig a sejtfelületen kémiai reakcióba lépve hatnának. Figyelembe véve a pirimidin-származékok kémiai szerkezetét, kizárható, hogy béta-sejtbeli anyagcseréjük és a glukózananyagcsere között közös lépés lenne.

Mindezen eredmények alapján úgy tűnik, hogy a béta-sejtek szekrécíós mechanizmusát olyan anyagok is aktiválhatják, amelyeknek nincs a béta-sejtben a glukózzal közös anyagcserefolyamatuk. A magas glukózkoncentráció,

ami ahhoz kell, hogy a pirimidin-származékok inzulinszekréciót váltsanak ki, azt mutatja azonban, hogy intracellulárisan a glukózanyagcsere valamelyik köztitermékének magas szintje hatással van a sejtmembrán glukoreceptorának aktiválására.

Az inzulinszekréció  $\alpha$ -anomer specifikusságát is csak a regulátorhely-modellel tudjuk megmagyarázni: az  $\alpha$ -D-glukóz a  $\beta$ -D-glukóznál sokkal hatékonyabb az inzulinszekréció kiváltásában annak ellenére, hogy a béta-sejtben lényegesen lassabban metabolizálódik [30].

A szubsztráthely-modellel támasztja alá viszont a glukózanyagcsere különböző lépéseit gátló anyagoknak az inzulinszekrécióra gyakorolt hatását vizsgáló kísérletek eredményei is [38, 40]. Számos ilyen anyag vizsgálatával megállapították, hogy — bár a glukózanyagcsere különböző pontjain hatnak — azok az anyagok, amelyek gátolják a glikolízist, gátolják az inzulinszekréciót is. Az inzulinszekréciót gátló egyik anyag pl. a mannoheptulóz, amelyik teljes mértékben gátolja a glukóz foszforilációját.

A D-glicerinaldehid — amely (a glukóz foszforilációja után) a triózfoszfat szinten lép be a glikolízisbe — inzulinszekréciót kiváltó hatását azonban nem gátolja a mannoheptulóz [1]. Ezt a megfigyelést nem könnyű a regulátorhely-modellel magyarázni, csak úgy, ha feltételezzük, hogy a glicerinaldehid kötőhelye különbözik a glukózétól.

### *In vitro* inzulinszekréció

Mindezeket az eredményeket egybevetve megállapíthatjuk, hogy míg a korábbi eredmények inkább azt támasztották alá, hogy az inzulinfelszabadulás jele a glukózanyagcsere során keletkező valamelyik köztitermék, egyre több újabb megfigyelés alapján úgy tűnik, hogy léteznie kell egy specifikus, sejtmembránhoz kötött glukoreceptornak, amely a glukózanyagcserétől függetlenül is képes az inzulinszekréciót kiváltani.

A glukoreceptor közvetlen kimutatásában és jellemzésében minden bizonnyal nagy jelentőségű lesz a DAVIS és munkatársai [8] által kifejlesztett *in vitro* inzulín szecernáló rendszer. Ez a rendszer a tőkehal béta-sejtjeiből származó sejtmembránt és egér vagy nyúl Langerhans-szigeteiből előállított szekréciós szemcséket tartalmaz. A sejtmembránnak a szekréciós szemcsék membránjával való kölcsönhatása specifikus, ugyanis sem más sejt membránja nem képes kapcsolatba lépni a béta-sejt szekréciós szemcséivel, sem másféle szekréciós szemcsék a béta-sejt membránjával. Ahhoz, hogy a szekréciós szemcsékben tárolt inzulín felszabaduljon, feltétlenül szükség van a médiumban  $0,5 \mu\text{M}$  kalciumion jelenlétére. Ebben az esetben a szekréciós szemcsékben tárolt összes inzulín 4%-a felszabadul. Ha a kalciumon kívül a médium ATP-t is tartalmaz, a felszabadult inzulín mennyisége 6%-ra emelkedik. Mivel az ATP-t egy nem foszforiláló analógja is helyettesítheti, ebben a folyamatban az ATP-nek csupán allosztérikus hatása van. Ha a médiumhoz  $17 \text{ mM}$  szőlőcukrot is adunk, a szekréciós szemcsékben tárolt összes inzulín felszabadul. Mivel ebben a rendszerben a glukóz egyáltalán nem metabolizálódik, *feltétlenül* léteznie kell egy membránhoz kötött glukoreceptornak.

Ebben az *in vitro* rendszerben  $\text{Ca}^{2+}$  és ATP jelenlétében a glukóz-6-foszfát és a foszfoenolpiruvát is inzulinfelszabadulást eredményez [22]. Itt az ATP-nek azonban nemcsak allosztérikus hatása van, mivel nem foszforiláló

analógiával nem helyettesíthető. Ismert [7], hogy a béta-sejt membránja tartalmaz egy glukóz-6-foszfátra, foszfoenolpiruvátra, valamint cAMP-re érzékeny protein kinázt. Valószínűnek látszik, hogy ezek a glukóz-intermedierek erre a protein kinázra hatva váltják ki az inzulinszekréción.

### Az inzulinszekréción zuhatag (cascade)-modellje

Az előbbiekben ismertetett kísérleti eredmények tükrében tehát egyik modellrendszer kizárólagos léte mellett sem foglalhatunk állást. A kétféle koncepción egyesítésével jelenlegi ismereteink alapján azt mondhatjuk, hogy léteznie kell a béta-sejt membránjában egy sztereospecifikus glukoreceptornak, de a glukoreceptor aktiválódását és/vagy az aktiválódásnak az inzulinszekréción kiváltó sejten belüli folyamatokra való áttevődését a béta-sejt — elsősorban glukóz — anyagcsereje alapvetően befolyásolja.

Mindezek alapján az inzulinszekréción szabályozását a következőképpen képzeljük el [22].

A glukóz, az ATP és a kalcium valószínűleg a membránreceptor három különböző alegységéhez kötődik. Ha ezek az alegységek megkötik ligandjukat, akkor ez a membránban való elmozdulásukat és valamilyen effektorhoz való kötődésüket eredményezi. Ehhez az aktivált effektor molekulához kötődik a szekréción szemcse. Ilyen módon a sejtmembrán és a szekréción szemcse kötődése szigorúan specifikus. A glukóz hatása azonban kettős. A sejtmembránban lezajló folyamatokkal párhuzamosan belép a béta-sejtbe, ahol lebomlik és a keletkező glukóz-6-foszfát, valamint a foszfoenolpiruvát stimulálja a membránhoz kötött protein kinázt, ami további inzulinszekréción eredményez. A glukózkoncentráción növelésekor egyre több glukóz metabolizálódik, egyre nagyobb jelentőségű lesz a protein kináz aktiválása révén kiváltott inzulinszekréción. Ha figyelembe vesszük, hogy a glukoreceptorok száma meghatározott, s így telíthetők, nyilvánvaló, hogy mennél magasabb a glukózkoncentráción, annál nagyobb az inzulinszekréciónban a glukóz-intermedierek szerepe. Mivel azonban a glukózkoncentráción emelésekor az inzulinszekréción mértéke végül is állandó lesz (3. ábra), kell lennie egy mechanizmusnak (pl. a glukóz anyagcserejét szabályozó valamelyik enzimnek), amely ezen intermedierek szintjét szabályozza.

A kép azonban ennél lényegesen bonyolultabb. Jelen összefoglalásban ugyanis nem tértünk ki az inzulinszekréción second messenger rendszerének kérdésére. Úgy tűnik [24], hogy az inzulinszekréciónval közvetlen kapcsolatban álló  $Ca^{++}$  transzport folyamatokon kívül — részben a  $Ca^{++}$ - és a  $K^{+}$ -transzport folyamatok befolyásolásával — nagy szerepe van a  $H^{+}$ - és a NADPH-szintnek. E két utóbbi anyag szintje viszont a béta-sejt összes anyagcsere-folyamatának függvénye.

### IRODALOM

1. ASHCROFT, S. J. H. (1976) The control of insulin release by sugars. In: *Polypeptide hormones: molecular and cellular aspects*. (Ciba foundation symp. No 41.) Elsevier—Excerpta Medica—North Holland, Amsterdam—Oxford—New York. 117—140.
2. ASHCROFT, S. J. H. and NINO, S. (1978) Effects of phloretin and dextran-linked phloretin on pancreatic islet metabolism and insulin release. *Biochem. Biophys. Acta*, **538**, 334—342.

3. ASHCROFT, S. J. H., WEERASINGHE, L. C. C. and RANDLE, P. J. (1973) Interrelationships of islet metabolism, ATP content, and insulin release. *Biochem. J.*, **132**, 223—231.
4. BAULIEU, E. E. (1978) Cell membrane, a target for steroid hormones. *Mol. Cell. Endocrinology*, **12**, 247—254.
5. BITENSKY, M. W. and GORMAN, R. E. (1972) Chemical mediation of hormone action. *Ann. Rev. Med.*, **23**, 263—284.
6. CHRISTENSEN, H. N., HELLMAN, B., LERNMARK, Å., SEHLIN, J., TAGER, H. S. and TALJEDAL, I. B. (1971) *In vitro* stimulation of insulin release by nonmetabolizable transport-specific amino acids. *Biochem. Biophys. Acta*, **241**, 341—348.
7. DAVIS, B. and LAZARUS, N. R. (1975) Regulation of 3'5'-cAMP dependent protein kinase in the plasma membrane of cod and mouse islets. *J. Membr. Biol.*, **20**, 301—318.
8. DAVIS, B. and LAZARUS, N. R. (1976) An *in vitro* system for studying insulin release caused by secretory granules: plasma membrane interaction—definition of the system. *J. Physiol. (Lond.)*, **250**, 709—729.
9. FAJANS, S. S., CHRISTENSEN, H. N., FLOYD, J. C. and PEK, S. (1974) Stimulation of insulin and glucagon release in the dog by a nonmetabolizable arginine analog. *Endocrinology*, **94**, 230—233.
10. FLOYD, J. C., FAJANS, S. S., CONN, J. W., KNOFF, R. F. and RULL, J. (1966) Stimulation of insulin secretion by amino acids. *J. clin. Invest.*, **45**, 1487—1502.
11. GERICH, J. E., CHARLES, M. A. and GRODSKY, G. M. (1976) Regulation of pancreatic insulin and glucagon secretion. *Ann. Rev. Physiol.*, **38**, 353—388.
12. GOLDFINE, I. D., VIGNERI, R., COHEN, D., PLIAM, N. B. and C. R. KAHN (1977) Intracellular binding sites for insulin are immunologically distinct from those on the plasma membrane. *Nature*, **269**, 698—700.
13. GRODSKY, G. M. (1972) A threshold distribution hypothesis for packet storage of insulin and its mathematical modelling. *J. clin. Invest.*, **51**, 2047—2059.
14. GRODSKY, G. M. (1975) The kinetics of insulin release. In: HASSELBLATT, A., BRUCHHAUSEN, F. v. (eds.): *Insulin II*. (Handbuch der experimentellen Pharmakologie, **37/2**) Springer Verlag, Berlin—Heidelberg—New York, 1—16.
15. HELLMAN, B., IDAHL, L. Å., LERNMARK, Å., SEHLIN, J. and TALJEDAL, I. B. (1974) The pancreatic beta-cell recognition of insulin secretagogues. Comparisons of glucose with glyceraldehyde isomers and dihydroacetone. *Arch. Biochem. Biophys.* **162**, 448—457.
16. HELLMAN, B., LERNMARK, A., SEHLIN, J. and TALJEDAL, I. B. (1970) Effect of phlorizin on metabolism and function of pancreatic beta-cells. *Metabolism*, **21**, 60—66.
17. HELLMAN, B., LERNMARK, A., SEHLIN, J. and TALJEDAL, I. B. (1972) The pancreatic beta-cell recognition of insulin secretagogues. V. Binding and stimulatory action of phlorizin. *Mol. Pharmacol.*, **3**, 759—769.
18. HERSFIELD, R. and RICHARDS, F. M. (1976) Reversible inhibition of glucose transport in human erythrocytes by a series of pyridine derivatives. *J. Biol. Chem.*, **251**, 5141—5148.
19. IDAHL, L. Å. (1972) A microperfusion device for pancreatic islets allowing concomitant recordings of intermediate metabolites and insulin release. *Anal. Biochem.*, **50**, 386—398.
20. JOHÅSON, D. G. and HAEN, C., DE (1979) 2,4-diamino-5-cyano-6-halopyridines and analogues. A new family of insulin secretagogues that resemble glucose in hydrogen bonding possibilities. *Mol. Pharmacol.*, **15**, 287—293.
21. KUO, J. F. and GREENGARD, P. (1969) Cyclic nucleotide dependent protein kinases. IV. Widespread occurrence of adenosine 3'5'-monophosphate-dependent protein kinase in various tissues and phyla of the animal kingdom. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **64**, 1349—1355.
22. LAZARUS, N. R., DAVIS, B. and O'CONNOR, K. J. (1976) An approach to a molecular understanding of exocytotic insulin release. *J. Physiol. (Paris)*, **72**, 787—794.
23. MALAISSE, W. J., HERCHUELZ, A. and LEV, J. (1976) The stimulus secretion coupling of glucose-induced insulin release. XIX. The insulinotropic effect of glyceraldehyde. *Molec. Cell. Endocrinol.*, **4**, 1—12.
24. MALAISSE, W. J., SENER, A., HERCHUELZ, A. and HUTTON, J. C. (1979) Insulin release: The fuel hypothesis. *Metabolism*, **28**, 373—386.
25. MALAISSE, W. J., SENER, A., and KOSER, M. (1977) The stimulus-secretion coupling of glucose-induced insulin release. XXV. Insulin release due to glycogenolysis in glucose-deprived islets. *Biochem. J.*, **164**, 447—454.
26. MALAISSE, W. J., SENER, A. and MAHY, M. (1974) The stimulus-secretion coupling of glucose-induced insulin release. XVIII. Sorbitol metabolism in isolated islets. *Eur. J. Biochem.*, **47** 365—370.

27. MATSCHINSKY, F. M., ELLERMAN, J., KRZANOVSKI, J., KOTLER-BRAJTBURG, J., LANDGRAF, R. and FERTEL, R. (1971) The dual function of glucose in islets of Langerhans. *J. Biol. Chem.*, **246**, 1007—1011.
28. MATSCHINSKY, F. M., ELLERMAN, J., STILLINGS, S., RAYBAUD, F., PACE, C. and ZAWALICH, W. (1975) Hexoses and insulin secretion. In: HASSELBLATT, A., and BRUCHHAUSEN, F. v. (eds): *Insulin II*. Springer Verlag, Berlin—Heidelberg—New York, 79—114.
29. MATSCHINSKY, F. M., LANDGRAF, R., ELLERMAN, J. and KOTLER-BRAJTBURG, J. (1972) Glucoreceptor mechanisms in islets of Langerhans. *Diabetes*, **21**, (Suppl. 2), 555—569.
30. NIKI, A., NIKI, H., MIWA, I. and OKUDA, J. (1974) Insulin secretion by anomers of D-glucose. *Science*, **186**, 150—151.
31. PANTEN, U., CHRISTIANS, J., KRIEGSTEIN, E. V., POSER, W. and HASSELBLATT, A. (1973) Effect of carbohydrates upon fluorescence of reduced pyridins nucleotides from perfused isolated pancreatic islets. *Diabetologia*, **9**, 447—482.
32. PERMUTT, M. A. (1974) Effect of glucose on initiation and elongation rates in isolated rat pancreatic islets. *J. Biol. Chem.*, **249**, 2738—2742.
33. PIETRAS, R. J. and SZEGO, C. M. (1977) Specific binding sites for oestrogen at the outer surfaces of isolated endometrial cells. *Nature*, **265**, 69—72.
34. RANDLE, P. J., ASHCROFT, S. J. H. and GILL, J. F. (1978) Carbohydrate metabolism and the release of hormones. In: DICKENS, F., RANDLE, P. J., WHELAN, W. J. (eds): *Carbohydrate metabolism and its disorders*. Vol. 1. Academic Press, London, 427.
35. SANDO, H., BORG, J. and STEINER, D. F. (1972) Studies on the secretion of newly synthesized proinsulin and insulin from isolated rat islets of Langerhans. *J. Clin. Invest.*, **51**, 1476—1485.
36. SENER, A., DEVIS, G. and SOMERS, G. (1977) The insulinotropic action of D-erythrose. *Diabetologia*, **13**, 125—130.
37. SENER, A., LEVY, J. and MALAISSE, W. J. (1976) The stimulus-secretion coupling of glucose-induced insulin release. XXIII. Does glycolysis control calcium transport in the B-cell? *Biochem. J.*, **156**, 521—525.
38. ZAWALICH, W. S., DYE, E. S., ROGNSTAD, R. and MATSCHINSKY, F. M. (1978) On the biochemical nature of triose- and hexose-stimulated insulin secretion. *Endocrinology*, **103**, 2027—2034.
39. ZAWALICH, W. Z. and MATSCHINSKY, F. M. (1977) Sequential analysis of the releasing and fuel function of glucose in isolated perfused pancreatic islets. *Endocrinology*, **100**, 1—8.
40. ZAWALICH, W. S., PAGLIARA, A. S. and MATSCHINSKY, F. M. (1977) Effect of iodoacetate, mannoheptulose, and 3-0-methyl glucose on the secretory function and metabolism on isolated pancreatic islets. *Endocrinology*, **100**, 1276.
41. ZAWALICH, W. S., ROGNSTAD, R., PAGLIARA, A. S. and MATSCHINSKY, F. M. (1977) A comparison of the utilization rates and hormone-releasing actions of glucose, mannose and fructose in isolated pancreatic islets. *J. Biol. Chem.*, **252**, 8519.

## THE GLUCORECEPTOR

*O. Dobozy*

Department of Biology, Semmelweis University of Medicine, Budapest, Hungary

The synthesis and secretion of insulin by the beta cells of the pancreatic Langerhans islets is regulated by the extracellular concentration of glucose. This presupposes presence in the beta cells of a receptor specifically responsive to the blood glucose concentration. During the recent years two contradictory hypotheses have been offered for the explanation of the glucose recognizing mechanism of beta cells. According to the regulator site theory, the signal eliciting the secretion of insulin is represented by the glucose molecule itself, which develops effect after linking with a — presumably protein-like — stereospecific receptor located on the cell membrane. Against this the substrate site theory attributes the signal role to a not nearer identified intermediary metabolite formed inside the beta cell in the course of glucose metabolism. Since it is a fundamental requirement that a glucoreceptor model system explains the kinetics of glucose-induced insulin secretion, experimental approaches to the understanding of the glucoreceptor mechanism are reviewed in this paper with regard to

characteristic kinetic events. As experimental evidence has been abundantly found in support of both theories, neither of them can be regarded as fully conclusive. Under consideration of both concepts we propose the interpretation that although the beta cells do in all probability possess a stereospecific, membrane-associated glucoreceptor, the activation of this structure, and/or the mediation of activation to the intracellular insulin secretion inducing processes are greatly influenced by the metabolic activity (above all glucose metabolism) of the cell itself, partly through the activation of membrane-associated protein kinase, partly through action on the second messenger system of insulin secretion.



## A PREBIOLÓGIAI EVOLÚCIÓ ÉRTELMEZÉSE A CHEMOTON ELMÉLET ALAPJÁN

GÁNTI TIBOR

Eötvös Loránd Tudományegyetem, Genetikai Tanszék, Budapest

Béérkezett: 1979. május 15-én

*Kulcsszavak:* prebiológiai evolúció, chemoton, enzim-RNS

Egy 1976-ban megjelent bibliográfia [29] 3500 olyan (nyugati világnyelven megjelent) publikációt sorol fel, amely az élet keletkezésével foglalkozik. E bibliográfia az irodalmat 1974-ig dolgozza fel. Azóta ez a szám közel megkétszereződött. Hozzávéve az egyéb nyelveken megjelent publikációkat is, mintegy tízezerre tehető az élet keletkezésével foglalkozó cikkek és könyvek száma.

Valójában azonban e cikkek túlnyomó többsége nem a tényleges biogenezissel, hanem csak a kémiai evolúcióval foglalkozik. Mindössze száz körül lehet a genetikai kód eredetét tárgyaló dolgozatok száma. Egyetlen egy sincs viszont, amelyik fel tudna vázolni egy olyan — akár vitatható — eseménysort, amely az ősselevesből kiindulva a DNS genom által programvezérelt és enzimes rendszer által szabályozott prokarióta sejthez vezetne el.

E cikkben azt kívánom bemutatni, hogy a chemoton elmélet alapján egy ilyen eseménysor felvázolható, s hogy az így felvázolt eseménysor jó összhangban van a kísérleti adatokkal. E szerint a prebiológiai evolúció eseményei két nagy szakaszra bonthatók: az elsőben a rendezetlen szerves anyagból kialakultak az önfenntartó, térben elkülönült, anyagcserét folytató programvezérelt evolúcióképes kémiai rendszerek, a chemotonok, s a második szakaszban ezek mentek át biológiai értelemben vett evolúción a fehérje-enzimek kialakulásáig, vagyis a prokarióta sejtek létrejöttéig. Az első szakasz tehát a legszűkebb értelemben vett biogenezis, a második a prokarióták kialakulása a chemotonok evolúciója révén.

Az első szakaszra vonatkozó elképzelések részben már korábban publikálásra kerültek [16], de az újabb kísérleti adatok és az azóta kifejlesztett egzaktabb sztöchiometriai egyenletek indokolttá teszik ismételt tárgyalásukat.

### **Az első szakasz: a szűkebb értelemben vett biogenezis**

A chemoton elmélet azáltal teszi lehetővé a biogenezis értelmezését, mert megadja a legegyszerűbb élő rendszereknek egy olyan általános modelljét, amelynek működése mind mérleg-egyenletekkel (sztöchiometriai egyenletekkel), mind pedig kinetikai egyenletekkel leírható. Mivel a kinetikai leírás differenciálegyenletrendszerre csak számítógépesen oldható meg, a prebiológiai evolúció értelmezéséhez a sztöchiometriai egyenleteket használjuk. A chemo-

tonok általános sztöchiometriai egyenlete:

$$\left[ n \sum_{i=1}^j \sum_{k=1}^l \nu_{A_{i,k}} \alpha_{i,k} A_{i,k} + pV_n + \boxed{T_n} \right] + (2^u - 1) n \bar{X} \xrightarrow{\text{A}} \rightarrow$$

$$\rightarrow 2^u \left[ n \sum_{i=1}^j \sum_{k=1}^l \nu_{A_{i,k}} \alpha_{i,k} A_{i,k} + pV_n + \boxed{T_n} \right] + (2^u - 1) n \bar{Y}, \quad (1)$$

ahol

$$\bar{X} \equiv \sum_{i=1}^j \sum_{k=1}^l \nu_{X_{i,k}} X_{i,k} + \sum_{i=2}^j \alpha_i \sum_{z=1}^{i-1} \sum_{k=1}^l \nu_{X_{z,k}} X_{z,k} \quad (2)$$

a tápanyagokat,

$$\bar{Y} \equiv \sum_{i=1}^j \sum_{k=1}^l \nu_{Y_{i,k}} Y_{i,k} + \sum_{i=2}^j \alpha_i \sum_{z=1}^{i-1} \sum_{k=1}^l \nu_{Y_{z,k}} Y_{z,k} \quad (3)$$

pedig a keletkezett anyagcseretermékeket reprezentálja.

Számunkra most a chemotont reprezentáló, szögletes zárójelen belüli rész az érdekes, mert e szerint a chemoton három alrendszerből áll, az egyik tag,

$$\sum_{i=1}^j \sum_{k=1}^l \nu_{A_{i,k}} \alpha_{i,k} A_{i,k}$$

az első alrendszert, az önreprodukáló reakcióhálózatot képviseli,

$$\boxed{T_n}$$

a kétdimenziós folyadék természetű,  $n$  darab  $T$  membránképző molekulából felépülő membránt, a

$$pV_n$$

pedig az információhordozó, autotemplát tulajdonságú polimert.

A chemoton elmélet szerint tehát a legegyszerűbb élő rendszerek három ilyen különféle alrendszerből tevődnek össze, azzal a megszorítással, hogy eleget kell tenniük az (1) egyenlet által megszabott kritériumoknak is, vagyis az  $\bar{X}$  tápanyagok jelenlétében a rendszer egészének replikálódnia kell. Ez által válik lehetővé, hogy az első alrendszer saját replikációjának anyagain kívül termeli a membránnövekedéshez és a templátpolimerizációhoz szükséges anyagokat is [18].

A chemotonszerű rendszerek abiogén keletkezésének kérdése tehát egyszerűbb kérdésekre vezethető vissza:

1. kialakulhattak-e abiogén módon az alrendszerek és

2. megfelelő alrendszerek alakulhattak-e ki, vagyis az alrendszerek működése összekapcsolódhatott-e az (1) egyenletnek megfelelően működő rendszerré? Bár e kérdések tisztázására célzott kísérletek ez ideig nem történtek, az irodalomban található, más célból végzett prebiotikus kísérletek eredményei elég alapot szolgáltatnak a pozitív válasz valószínűsítéséhez.

Legösszetettebb talán az első alrendszer, az önreprodukáló reakcióhálózatok abiogén keletkezésének a kérdése. Itt az alábbi részkérdésekre kell választ adni:

a) Végbemehettek-e a biokémiai jellegű reakciók specifikus enzimek jelenléte nélkül?

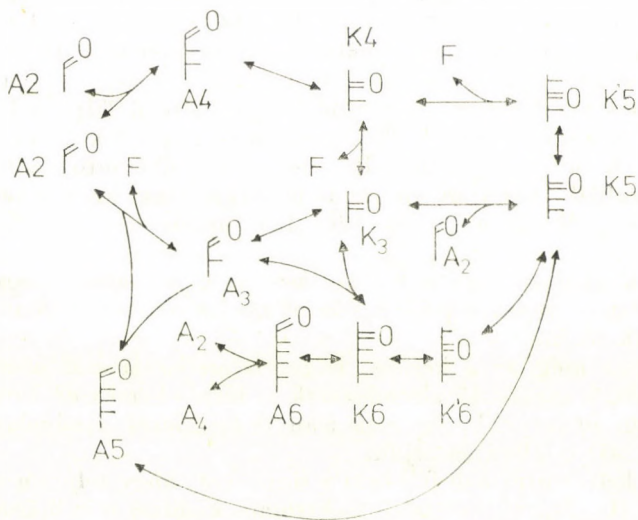
b) Ha igen, kellő gyorsasággal mentek-e végbe?

c) Ha igen, kialakulhattak-e belőlük önreprodukáló reakcióhálózatok?

Az első kérdésre a válasz egyértelmű igen, a kémiai evolúció említett óriási irodalma egyértelműen bizonyítja ezt a biokémiai reakciók legkülönbözőbb területein. Külön foglalkozott a preenzimatikus anyagcsere kérdéseivel RENÉ BUVET több munkájában [5, 6] kimutatva, hogy a biokémiai reakciók minden típusa végbemehetett preenzimatikus körülmények között.

A második kérdésre szintén egyértelmű igen a válasz, a kísérletek tanúsága szerint a prebiológiai reakciók viszonylag gyorsan mennek végbe. Igen nagyszámú adat felsorolása helyett egyetlen — talán az eddig vizsgált legösszetettebb folyamatot magába záró — adatra utalnék: a később ismertetendő,  $\text{CH}_4$ ,  $\text{CO}$ ,  $\text{N}_2$  és  $\text{H}_2\text{O}$ -ból kiinduló abiogén struktúráképződés duplázódási ideje 4–10 óra [14]. A biokémiai reakciók e meglepő gyorsasága TOUPANCE és BUVET munkái alapján érthető meg, akik kimutatták, hogy a szóban forgó vegyületek képződési szabad entalpiája  $\text{H}_2$  felesleg jelenlétében egy nagyságrenddel kisebb, mint oxidáló körülmények között [5].

A harmadik kérdésre, az autokatalitikus önreprodukáló reakcióhálózatok abiogén kialakulásának lehetőségére tipikus példa a formóz-reakció. A formaldehid a világegyetem egyik leggyakoribb szerves vegyülete, metánból és vízből is képződik, UV-sugárzás hatására. A reakció autokatalitikus és 3–6 szénatomos cukrok keletkezéséhez vezet. Részletes mechanizmusát P. DECKER derítette fel [9]. A folyamatot vázlatosan az 1. ábra mutatja.



1. ábra. A formalinból történő cukorképződés mechanizmusa P. DECKER szerint.

A reakció glikolaldehidre nézve autokatalitikus és  $2A + X = 3A$  típusú kinetikát mutat.

F = formaldehid,  $A_2$  = glikolaldehid,  $K_3$ ,  $A_3$  stb. = ketotrióz, aldotrióz stb.

Fig. 1. Decker's scheme of glucose formation from formaline. The reaction is autocatalytic in respect of glycol aldehyde, and of the kinetic type  $2A + X = 3A$

Egy másik kísérletes példa az abiogén autokatalitikus hálózatok létezésére FRASER és FOLSOME már említett struktúráképződési kísérlete.  $\text{CH}_4$ ,  $\text{CO}$ ,  $\text{N}_2$  és víz keverékéből elektromos kisülés hatására mikroszkopikus méretű, baktériumszerű, különféle típusú morfológiai struktúrák képződését észlelték. Megállapították, hogy a folyamat autokatalitikus tulajdonságú, mintegy 10 órás lag-periódus után a reakcióelegyben levő struktúrák mennyisége a struktúra jellegétől függően 9,5; 6,5, illetve 4,0 óránként kétszereződik meg [11, 14].

*Második alrendszerként* vegyük a membránképződést. Proteinoidokból membránokkal határolt mikrogömbök spontán képződését elsőként SYDNEY FOX figyelte meg és vizsgálta sokféle szempontból [12, 13]. Nem proteinoid mikrogömbök keletkezését ismertette YANAGAWA és EGAMI a kyotoi Origin of Life kongresszuson [33] tengervíz összetételű oldatban  $\text{HCHO}$ -ból és glicinből. Melanoidin és aldocyánin mikrogömbök keletkezését írja le KENYON és NISSBAUM  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ,  $\text{NH}_4\text{SCN}$ ,  $\text{NaCN}$  és  $\text{HCHO}$  0,2–0,2 M-os oldatában [21]. Mikrogömbök és más mikroszkopikus struktúrák keletkezését  $\text{CH}_4$ ,  $\text{CO}$  és  $\text{N}_2$ -ből vizes közegben már említettem [11, 14]. FOX szerint a proteinoid mikrogömbök membránja kétdimenziós folyadék természetű [13]. A mikrogömbök a külső közeg változtatásával osztódásra készíthetők, a proteinoid mikrogömbök tömény proteinoid oldatban sarjadzások jelenségeket mutatnak [12].

A chemoton *harmadik alrendszerének* megfelelő templát polimerizációs kémiai rendszer a kísérletek tanúsága szerint ugyancsak működhetett abiogén körülmények között [24, 28, 30]. A kísérletek egyöntetűen azt mutatják, hogy a nukleotidok kondenzáló ágens jelenlétében történő kondenzációját a megfelelő párképzést biztosító templát jelenléte nagymértékben meggyorsítja, vagyis a templáthatás nem enzimes körülmények között is érvényesül, azonban a folyamatban nem polinukleotidok, hanem di-, illetve csökkenő mennyiségben tri- és tetranukleotidok keletkeznek. A templátpolimerizáció molekuláris mechanizmusának vizsgálata azonban azt mutatja, hogy más feltételek szükségesek a polimerizációs folyamathoz és más a szintetizált polimer templátból való leválásához. E periodikusan változó feltételek nélkül csak oligomerek szintetizálódhatnak [20]. E változó feltételek a templátpolimerizációs kísérletek egyikében sem voltak meg, de a chemotonon belül automatikusan kialakulnak. Legújabbán azt is bizonyították, hogy a templáton történő abiotikus polinukleotid képződés heteropolimerek esetében is végbe megy [27].

Mindezek alapján *reálisnak tekinthető az a feltételezés, hogy a chemoton mindhárom alrendszerének megfelelő kémiai rendszerek kialakulhattak a primordiális viszonyok között.*

Hátra van még az a kérdés, hogy vajon egymással összekapcsolódni képes, egymásnak megfelelő alrendszerek is létrejöhetnek-e? Erre a kérdésre sincs közvetlen bizonyíték, de más irányú kísérletek eredményei közvetve ennek a realitását is alátámasztják.

Mindenekelőtt arra kell felhívni a figyelmet, hogy teljesen azonos körülmények (pl.  $\text{CH}_4$ ,  $\text{N}_2$ ,  $\text{H}_2$  és víz + elektromos kisülés) mindhárom alrendszer spontán keletkezéséhez elvezetnek. A gázkeverékben ugyanis intermedierként mind a formaldehid, mind pedig a ciánszármazékok megjelennek, s így a cukrok és a nukleotidbázisok szintézise egyaránt lehetséges.

Mivel ugyanilyen körülmények mikrogömbök képződéséhez is elvezetnek [1], a képződő mikrogömbök között bizonyos gyakorisággal előfordulhat-

nak olyanok, amelyek mind az önreprodukáló hálózatokhoz, mind a templát-polimerizációhoz szükséges anyagokat tartalmazzák. Ebben az esetben már csak egyetlen alapfeltétel szükséges a chemotonná váláshoz: az önreprodukáló hálózatnak mind a membránképződés, mind pedig a templát-polimerizáció nyersanyagait kell tudni szintetizálnia. Amennyiben a mikrogömbbe zárt hálózat a formóz reakción alapszik, úgy ez is adott lehet, hiszen autokatalitikus volta ismert, membránképző tulajdonsága bizonyított [21], egyik intermedierje pedig a ribóz, amely a nukleotidok templát-polimerizációja felé biztosíthatja az összeköttetést.

A formóz reakción alapuló önreprodukáló hálózat nem szükségszerűség, csak lehetőség a chemotonok abiogén genezisére. De ha ez a lehetőség használandó ki, úgy az első élő rendszerek anyagcserehálózatának alapja nem az aminosavak, hanem a szénhidrátok és szerves savak egymásba alakulása volt.

Érdekes, hogy a mai élőlények metabolizmusában zárt hálózatokat elsősorban a szénhidrátok és szerves savak átalakulásai alkotnak, ezek között jelennek meg az önreprodukáló körfolyamatok is (Calvin-ciklus, malát ciklus). Ugyanakkor az aminosavak nagyobb részének, továbbá a nukleotidoknak, lipideknek, szteroidoknak stb. szintézise lineáris szintézisutat követ. A mai élőlények anyagcserehálózata tehát szintén azt sugallja, hogy az anyagcsere evolúciós alapjai elsősorban a szénhidrát- és karbonsavhálózatokban keresendők, nem pedig az aminosav- és fehérje-anyagcserében, ahol ma a kutatók többsége keresi.

*A prebiológiai evolúció első lépcsője, a szűkebb értelemben vett biogenezis tehát a chemoton elmélet alapján a kísérleti eredményekkel összhangban értelmezhető: a második szakasznak, vagyis a chemotonoktól a prokarióta sejtig terjedő útnak az értelmezéséhez az egyszerű chemoton modell hiányosságainak kiküszöbölése révén juthatunk el.*

### A chemotonok evolúciója

Az (1) egyenlettel reprezentált chemoton modell a chemoton modellek végsőkig leegyszerűsített formája. Reális megvalósulás esetén egy ilyen rendszer lényegesen bonyolultabb hálózatokon keresztül működik ugyan, de az egyszerűsített modellel azonos alapelvek szerint. Ez az egyszerűsített modell azonban tartalmaz két olyan hallgatóságos feltételezést, amelyik modell-szinten is irreálisnak tűnik.

Az egyik ilyen feltételezés, hogy a chemoton osztódásnál az előzőleg replikáció útján létrejött két  $pV_n$  információhordozó makromolekula úgy kerül át a két utódba, hogy mindegyik utód  $1-1 pV_n$ -t tartalmaz [17]. A prokariótáknál ez valóban biztosított, de a chemotonban nincs olyan mechanizmus, amely ezt az eloszlást valóban biztosíthatná. Ha viszont az eloszlás pusztán statisztikus alapon valósul meg, az utódok 50%-a tartalmaz egy  $pV_n$ -t, 25%-a két  $pV_n$ -t és 25%-a  $pV_n$  nélkül marad. Minthogy a modell (1)-ben megfogalmazott sztöchiometriai feltételeit csak az egy  $pV_n$ -t tartalmazó utód elégíti ki, így az utódok fele életképtelen, vagyis ilyen körülmények esetén a chemoton populáció nem növekedik.

A másik irreális feltételezés, hogy a membránépítő molekulák száma és az információhordozó lineáris polimer makromolekula monomerjeinek a száma

azonos, vagyis

$$n_p V_n = n \boxed{T_n} \quad (4)$$

A prebiotikus kísérletekben spontán képződő mikrogömbök méretét véve figyelembe, mintegy  $10^7$  membránképző molekula szükséges a gömbmembrán felépítéséhez. Ebben az esetben (1) alapján a  $pV_n$ -nek is  $10^7$  építőegységből kellene felépülnie, ami természetesen irreálisan magas érték.

Ha a  $pV_n$  helyébe RNS-t képzelünk, reálisan mintegy 100 nukleotidból felépülő makromolekulákkal számolhatunk. Ebben az esetben  $10^5$  makromolekula replikációja felel meg a membrán megduplázódásához szükséges  $T$  mennyiségnek. Tételezzük fel tehát, hogy a chemotonban nem egyetlen gigantikus nagyságú  $pV_n$  makromolekula, hanem számos kisebb van jelen. Ekkor a chemoton egyenlete egy ciklusra:

$$\begin{aligned} & \left[ a \cdot n \cdot \bar{A} + a \cdot pV_n + \boxed{T_m} \right] + a \cdot n \cdot \bar{X} \xrightarrow{\text{①}} \\ & \rightarrow 2 \left[ a \cdot n \cdot \bar{A} + a \cdot pV_n + \boxed{T_m} \right] + a \cdot n \cdot \bar{Y}, \end{aligned} \quad (5)$$

ahol

$$\bar{A} \equiv \sum_{i=1}^j \sum_{k=1}^l v_{A_{ik}} a_{ik} A_{ik} \quad (6)$$

és

$$m = a \cdot n$$

$$\text{Az } n = 100 \text{ esetben } a = 10^5. \quad (7)$$

Az (5) egyenlet tehát olyan chemotont ír le, ahol már nincs ellentmondás az információhordozó makromolekula hossza és a felület nyersanyagigénye között. Ezzel azonban az első ellentmondás is feloldódott, hiszen nem kettő molekulának, hanem mintegy  $10^5$  darabnak kell egyenlően eloszlania a két utódban, s ez nyilvánvalóan statisztikus alapon is teljesül.

Fel kell hívni a figyelmet arra, hogy sem az (1), sem az (5) típusú chemotonokban nincs még szerepe a  $pV_n$  monomer sorrendjének, pusztán az összetételének és az össz- $pV_n$  molekulákba beépült monomerek számának. Ezért, ha az (5) egyenlet  $pV_n$ -jének helyébe RNS-t helyettesítünk, a kapott egyenlet még nem tartalmaz kikötést az RNS molekulák szekvenciájára vonatkozóan, jöllehet a szekvenciák öröklődnek:

$$\begin{aligned} & \left[ a \cdot n \cdot \bar{A} + a \cdot \text{RNS}_n + \boxed{T_m} \right] + a \cdot n \cdot \bar{X} \xrightarrow{\text{①}} \\ & \rightarrow 2 \left[ a \cdot n \cdot \bar{A} + a \cdot \text{RNS}_n + \boxed{T_m} \right] + a \cdot n \cdot \bar{Y} \end{aligned} \quad (8)$$

Az adott rendszer működőképességét nem befolyásolja, ha az RNS molekulák nagyság szempontjából sem homogének. A (8) egyenlet érvényessége a különböző összetételű és hosszúságú RNS-ek esetében is megmarad, de akkor az egyenlethen egy  $\bar{n}$  átlagos polimerizációs fokkal kell őket figyelembe venni.

Az a feltételezés, hogy az ősi genetikai anyag nem DNS volt, hanem RNS, egyrészt általánosan elfogadott, másrészt reálisnak is látszik, hiszen a kémiai

evolúció termékei között a ribóz spontán megjelenik, de dezoxiribóz nem. Ahhoz tehát, hogy DNS keletkezessen, először ki kellett alakulnia egy olyan speciális katalizátornak, amelyik a ribóz→dezoxiribóz átalakulást képes volt katalizálni.

Az RNS azonban általában nem két független szálból felépülő polimer, mint ahogy azt a  $pV_n$ -re a chemoton elmélet molekuláris kinetikai szempontok alapján kiköti [16, 20], mert a makromolekula intramolekuláris párképzések révén képes stabilizálódni. Az intramolekuláris párképzéssel stabilizálódott RNS azonban már globuláris szerkezetet mutat, amelyben spiralizált és nem spiralizált részek váltakoznak (lásd később). Kialakul a tercier szerkezet, amelyet a szekvencia határoz meg, s itt jut szerephez a chemotonok evolúciója során a  $pV_n$ -nek (RNS) a szekvenciája, amely eddig generációról generációra átadódott ugyan, de amelynek funkciója eddig nem volt.

Az (5) egyenletben szereplő  $pV_n$  homológ párképzéssel replikálódik. Ha a  $pV_n$  helyébe  $RNS_n$ -t helyettesítünk, úgy az RNS két szála a replikációnál kiegészítő szerkezetű lesz, vagyis a láncok szétválása után az egyesszálú RNS molekulák fele pozitív, fele negatív kópia lesz. Ezt is figyelembe véve a (8) alakja a következőképpen módosul:

$$\left[ a \cdot n \cdot \bar{A} + \frac{a}{2} RNS_n^{(+)} + \frac{a}{2} RNS_n^{(-)} + \boxed{T_m} \right] + a \cdot n \cdot \bar{X} \xrightarrow{\text{①}} \\ \rightarrow 2 \left[ a \cdot n \cdot \bar{A}_i + \frac{a}{2} RNS_n^{(+)} + \frac{a}{2} RNS_n^{(-)} + \boxed{T_m} \right] + a \cdot n \cdot \bar{Y} \quad (9)$$

Az adott RNS tercier szerkezetben nemcsak a geometriai szerkezet a meghatározott, de a kémiai funkciós csoportok térbeli helyzete s egymáshoz viszonyított térkombinációja is. A (9) egyenletnek megfelelően tehát a különböző RNS molekuláknak nemcsak a nagysága és szekvenciája, de tercier szerkezete s ezzel makromolekuláris tulajdonságai (töltéseloszlás, funkciós csoportok helyzete stb.) is öröklődnek utódról utódra.

A meghatározott tercier szerkezetű, funkciós csoportokkal rendelkező makromolekulák elvileg alkalmasak lehetnek enzimjellegű funkció (szubsztrát- és reakcióspecifitással rendelkező katalizátor) betöltésére. KUHN szerint az RNS molekulák nem enzimes, abiotikus replikációjánál a replikációs hiba  $W = 1/100$ , vagyis durván száz monomer leüléséből egy monomer leülése hibás [23]. Eszerint a chemotonok replikációja során igen nagy az RNS molekulák változékonysága, így annak a valószínűsége is, hogy az RNS molekulák között enzimmtulajdonsággal rendelkező RNS-ek jelenjenek meg. Egy-egy reakciólépés enzimes katalízise azonban a chemoton generációs idejét csökkenti, s így mindig azok a chemotonok szaporodnak jobban, amelyek többféle vagy hatékonyabb fajtájú, enzimmtulajdonságú RNS-sel rendelkeznek.

Az irodalomban már többször felmerült az enzim tulajdonságú RNS-ek képződésének lehetősége [4, 7, 32], sőt WHITE feltételezi, hogy a nukleotid koenzimek valamikori enzim RNS-ek maradványai [32]. KORÁNYI ezen túlmenően azt is kimutatta, hogy minden ismert nem-aerob enzim koenzime, illetve funkciós csoportja nukleinsav eredetre vezethető vissza [22].

Ennek alapján feltételezhető, hogy a chemotonokban a teljes anyagcserehálózat lépéseihez szükséges enzimmérszlet minőségileg és mennyiségileg

viszonylag hamar kialakulhatott. Ez annál is inkább valószínű, hiszen az RNS-molekulák az enzim- és a génfunkciót egyszerre töltötték be, így az enzimfunkció és a gén között nem volt meg az az információs szakadék, ami a centrális dogma szerint a fehérje-enzimek és a DNS-gének esetében enzim → gén irányban fennáll. Ezért a továbbiakban az enzim tulajdonságú RNS-eket enzim-RNS-eknek (eRNS), azokat a chemotonokat pedig, amelyben az információhordozó makromolekulák eRNS-ek, RNS-chemotonoknak nevezem.

Az RNS-chemotonokban az előzőekben feltételezett RNS-molekulaszám ( $10^5$ ) ugyancsak elegendő az eRNS-ek katalizálta metabolizmus kialakulásához, hiszen egy-egy reakciólépésre még a  $10^3$  különböző reakciólépésből álló reakcióhálózatban is  $10^2$  azonos specificitású eRNS molekula jut átlagban. Érdekességként megemlítem, hogy az *E. coli*-ban található RNS molekulák számát ugyancsak  $10^5$ -re becsülik [9].

A chemoton modell belső ellentmondásainak megoldása révén tehát automatikusan levezetődik az enzimfunkció megjelenése is. Jelenleg a szakirodalom az enzimfunkció megjelenését nagyobb részét fehérjékhez köti. Ezt a hitet nagymértékben erősítette az aminosavak könnyű keletkezése a prebiotikus kísérletekben, azok a kísérletek, amelyek a proteinoidok spontán keletkezésének többféle lehetőségét is bizonyították, valamint azok az irodalmi adatok, amelyek a proteinoidok kezdetleges specifikus katalitikus hatására vonatkoznak.

Az enzimek eredetének a problémája azonban nem azonos a random szekvenciájú fehérjék keletkezésének a kérdésével, de még a meghatározott szekvenciájú fehérjék keletkezésének a kérdésével sem, bár ez utóbbiak spontán keletkezése rendkívül kis valószínűségű. YOCKEY szerint például annak a valószínűsége, hogy a citokróm c család valamelyik tagja a Földön  $10^9$  év alatt abiotikus körülmények között véletlenül keletkezzen  $2,1 \times 10^{-65}$  [34].

Ha valamilyen „csoda” folytán mégis az összes szükséges fehérje enzim képződött volna, még hozzá egyidőben és az ősoceánnak ugyanazon a pontján egyetlen protocellben, ez sem vezetett volna az élővilág kialakulásához, mert ehhez elengedhetetlen az a mechanizmus, amely a szaporodásnál az enzimek replikációját biztosítani tudja. Teljesen megalapozatlan ugyanis EIGENnek az az állítása, hogy a fehérjék önreprodukcióna képesek [10], mert erre sem elméleti, sem tapasztalati adat nincs. Az EIGEN által felhozott egyetlen példa, a gramicidin S szintézise nem fehérje-önreprodukción, hanem egy nagyon bonyolult enzimkomplex (Ms 200 000) által történő oligopeptid szintézis csupán.

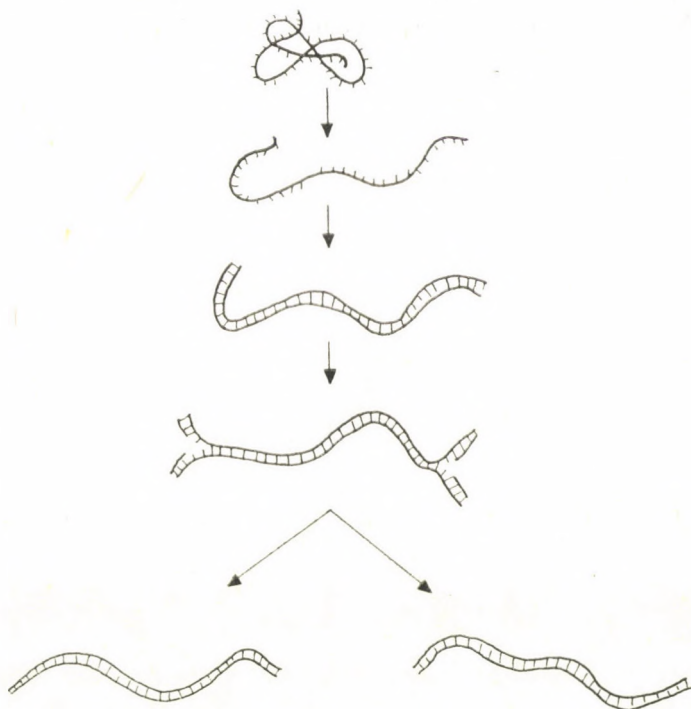
Az előzőek szerint a valóság alighanem éppen EIGEN állításának a fordítottja: nem a fehérje-enzimeknek volt önreprodukáló képessége, hanem az önreprodukáló képességgel eleve rendelkező RNS-eknek enzimaktivitása. Ily módon tehát az egyszerű chemoton modellből olyan rendszerekhez jutottunk, amelyekben fehérjeszintézis még nincs, de anyagszerjük már enzimatis katalízissel működik. Ezekben a rendszerekben azonban a genetikai funkció és az enzimatis funkció még nem vált el egymástól, mindkettőt ugyanaz az anyagféleség, az eRNS látja el.



## Az eRNS-ek térszerkezetének levezetése

A chemotonok működését az idő függvényében leíró formális kinetikai egyenletek [2, 20], amelyek segítségével a számítógépes szimulációk készültek [3, 19] megfelelő módosításokkal a (8) egyenlettel jellemzett chemotonokra is alkalmazhatók.

Bár a polimakromolekuláris chemoton modell nincs ellentmondásban a formális kinetikai leírással, a  $pV_n \equiv \text{eRNS}$  esetben ellentmondásban van azzal a molekuláris mechanizmussal, amelyre a nem enzimatis templát-polimerizáció kinetikáját alapoztuk. Ott ugyanis feltételeztük, hogy a  $pV_n$  kettős szálszerkezetű, amely szerkezet a monomerek egy kritikusnál nagyobb,  $(V)^*$ -gal jelzett koncentrációja képes megbontani, lehetővé téve ezzel a  $pV_n$  replikációjának megindulását. Az eRNS-ről viszont az ismert RNS-ek molekuláris szerkezeti vizsgálatai alapján — azt állítottuk, hogy globuláris, tehát önmagával tekeredett egyes szálszerkezetű. Ez a globuláris szerkezet egyébként szükséges az enzimfunkció betöltéséhez.



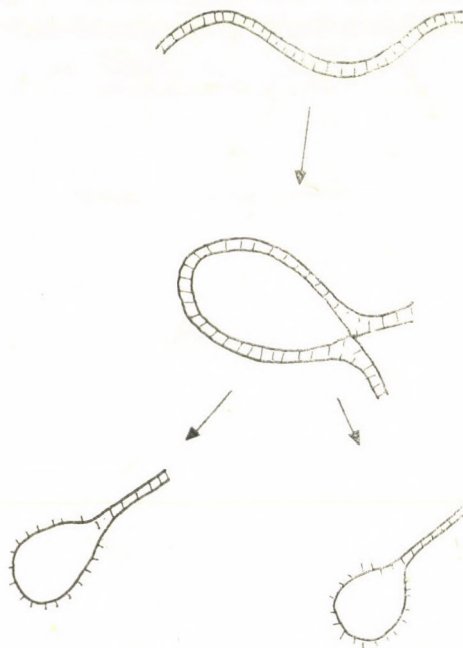
2. ábra. A globuláris szerkezetű RNS-t is megbontja a kritikusnál nagyobb monomerkoncentráció, a templát-polimerizáció során azonban stabil kettős szálszerkezet jön létre, amely a további replikációk során sorozatosan kettős szálszerkezetű RNS-eket eredményez

Fig. 2. The structure of the globular RNA also becomes affected by a supra-critical concentration of monomers, but template polymerisation gives rise to the formation of a stable double strand, which accounts for the serial production of double-stranded RNA molecules in the course of consecutive replications

Könnyen belátható azonban, hogy általános esetben a két funkció ellentmond egymásnak. A monomerek kritikusnál nagyobb koncentrációja a globuláris eRNS szerkezetet is megbontja ugyan, így templátként az is szerepelhet, a rajta újonnan szintetizálódott szál azonban már nem válik le róla. A korábban közölt stabilitási okok [15, 20] miatt ugyanis az első replikációnál stabil kettős szálszerkezet alakul ki, amely nem megy át globuláris formába és amely a további replikációk során ismételtelen stabil kettős szálszerkezetű makromolekulákat eredményez (2. ábra).

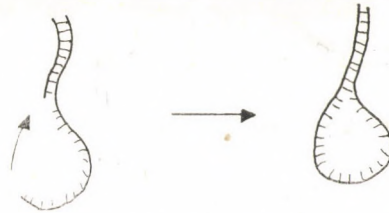
Léteznek azonban olyan speciális szekvenciák, amelyek mellett a kettős szálszerkezetű RNS makromolekulák két egyes szálú, globuláris szerkezetű makromolekulává alakulhatnak át. Erre akkor van lehetőség, ha az RNS-szál elején levő szekvencia éppen kiegészítő szerkezetű a szál végén levő szekvenciához képest. Ekkor ugyanis kellő nagyságú RNS molekulák esetén a breathing mechanizmus révén szétnyíló láncvégek nemcsak a másik szállal tudnak visszapárosodni, hanem saját láncuk ellenkező végeivel is. Ennek következtében a kettős lánc szétválhat és mindegyik szál a szekvenciájának megfelelő specifikus globuláris szerkezetet veheti fel további intramolekuláris párképzések révén (3. ábra).

A kinetikai leírás alapjait képező molekuláris megfontolások szerint tehát eRNS-sel működő önreprodukáló rendszerek csak akkor alakulhatnak



3. ábra. A kettős szálszerkezet globuláris szerkezetbe mehet át, ha ugyanazon szál két végén kiegészítő (úgynevezett palindromás) szekvencia található és így a szál önmagával tud kettős szálszerkezetet képezni

Fig. 3. The double-stranded structure may transform to a globular one if the two ends of the strand carry complementary sequences (so-called palindromic structure), which enable the strand to form a double helix by itself



4. ábra. Láncvégi palindromás szerkezet nem-enzimes templát polimerizációnál nagy gyakorisággal képződhet, ha a tetszőleges szekvenciájú templát vége visszahajolva hozzákötődik az újonnan szintetizálódó RNS-darabhoz

Fig. 4. Terminal palindrome structures may frequently arise during non-enzymic template polymerization, if the recurved end of a template of any sequence becomes linked with a newly synthesized piece of RNA

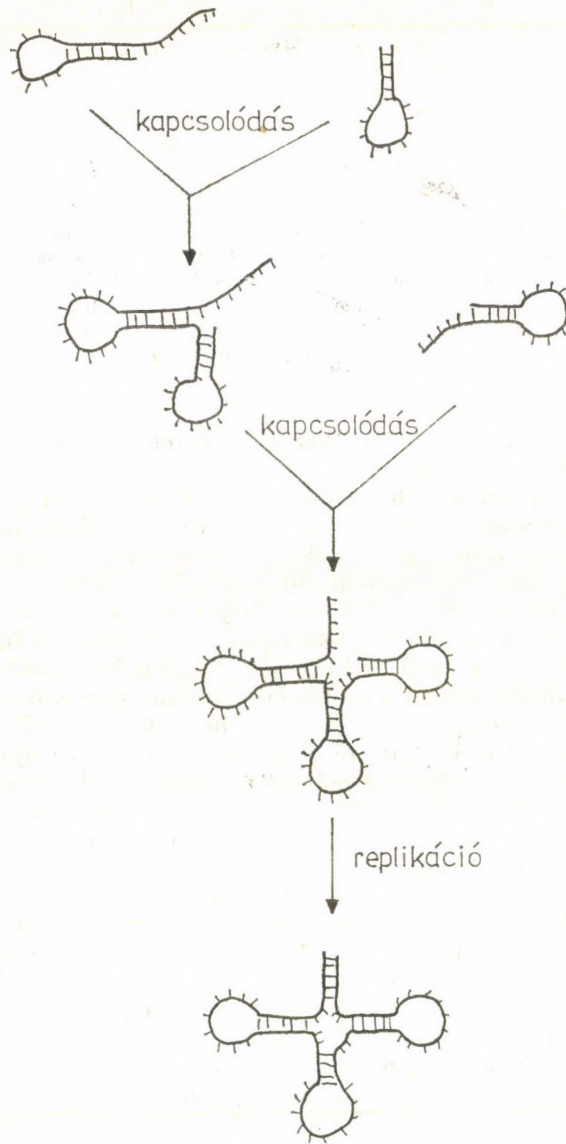
ki, ha az eRNS makromolekulák kezdő és befejező szekvenciája egymáshoz képest kiegészítő szerkezetű.

Kérdés, hogy mi a valószínűsége annak, hogy olyan RNS molekulák spontán kialakuljanak, amelyekben úgynevezett palindrómás szekvenciák (vagyis intramolekuláris spirálszerkezet képzésére alkalmas szekvenciák) szerepelnek. Egy száz nukleotidból álló RNS  $10^{60}$  féle sorrend szerint épülhet fel. Ha tehát a szekvencia kialakulása teljesen statisztikus alapon történik, egy meghatározott szekvencia gyakorisága  $10^{-60}$  lenne. A láncvégeken levő, egymáshoz képest kiegészítő szekvenciák kialakulása azonban nem statisztikus alapon történik, hanem a replikációs mechanizmusból adódik. Minthogy az egyes szálú RNS templát hajlékony, a nem-enzimes replikáció során elég nagy valószínűséggel fordulhat elő olyan eset, amikor az újonnan szintetizálódó szálrészhez újabb nukleotid helyett a templát-szál visszatekeredő szabad része kapcsolódik. Az így kialakuló egyes szálú szerkezetben bármilyen volt is a templát kezdeti szekvenciája, a szál másik végén ehhez képest kiegészítő szekvencia található (4. ábra).

Az irodalomban fellelhető 67 különböző szerkezetű és egymástól eltérő szekvenciájú tRNS mindegyike megfelel ennek a követelménynek, ha a 3'-végen általánosan található, az aminosav aktiválásában specifikus funkciót betöltő CCA triplettől eltekintünk. De eleget tesznek e kritériumnak az 5 s-RNS szekvenciák is [31], jöllehet szerkezetük egymástól is és a tRNS szerkezettől is különbözik.

Ugyancsak kiegészítő szerkezetet mutat a Q $\beta$  fág RNS-e is. Ha láncvégen kiegészítő szerkezetű polinukleotid láncok kapcsolódnak egymáshoz, akkor palindrómás szerkezetű RNS-ek jönnek létre, ily módon meghatározott terciér szerkezetű, globuláris jellegű makromolekulák alakulnak ki, ahol a terciér szerkezet a szekvencia függvénye, hasonló módon, mint a globuláris fehérjék esetében (5. ábra).

Miután csak a globuláris szerkezetű RNS-ek rendelkeznek enzimaktivitással, nyilvánvaló, hogy minden olyan „mutáció”, amely a láncvégi intramolekuláris párképzést akadályozza, a rendszer szaporodása során igen gyorsan eliminálódik az RNS-chemoton populációkból.



5. ábra. Palindromás RNS-darabok összekapcsolódásával meghatározott terciér szerkezetű t-RNS-szerű vagy más globuláris RNS-ek keletkezhetnek, ahol a terciér szerkezet a makromolekula replikációja során öröklődik

Fig. 5. Coupling of palindromic RNA-pieces may give rise to structurally well defined tertiary t-RNA-like or globular RNA molecules with hereditary transmission of the tertiary structure via replication

## A prebiológiai evolúció áttekintése

Az előzőek szerint a chemoton elmélet alapján a prebiológiai evolúció első két szakaszára a következő általános kép alakul ki. A kémiai evolúció során abiotikusan képződött szerves anyagból a háromféle önreprodukáló rendszer képződött, majd ezek összekapcsolódása révén először olyan chemotonok keletkeztek, amelyekben az anyagcserehálózat reakcióit még nem katalizálták enzimek, s ahol az információhordozó polimer szerepét RNS molekulák töltötték be. Ezen önreprodukcóra képes rendszerekben a templátpolimerizáció replikációs hibái révén megjelentek az olyan RNS molekulák, amelyek két végükön kiegészítő szekvenciát tartalmaztak, s ezáltal globuláris szerkezetekben stabilizálódtak. Ezek közül rohamosan szelektálódtak az eRNS-eket, majd az egyre nagyobb enzimaktivitású eRNS-eket tartalmazó rendszerek, míg végül kialakultak azok az RNS-chemotonok, amelyekben az anyagcserehálózat minden lépését enzimek katalizálták.

Érdeemes itt megfigyelni az események elvi menetét.

Az első chemotonokban a genetikai információt csak az RNS-ek összetétele hordozza, a szekvenciának még nincs információhordozó szerepe, noha a szekvenciák replikálódnak. A szekvenciák mutációs valószínűsége igen nagy. Az információhordozó RNS-ek és az anyagcsere reakcióhálózata között a kapcsolat közvetlen és kétirányú.

Az eRNS-sel működő chemotonokban a genetikai információt az eRNS-ek összetétele és szekvenciája együttesen hordozza, itt tehát az eddig funkció nélküli szekvencia megkapja a funkcióját. A mutációs valószínűség itt is igen nagy, de rendkívül nagy szelekciós erő lép fel az enzimmtulajdonságot nem mutató RNS-ekkel szemben az eRNS-ek javára. Az információhordozó eRNS-ek és az anyagcsere reakcióhálózatai között a kapcsolat itt is közvetlen és kétirányú, de kétszeres kapcsolat alakul ki: a sztöchiometriai kapcsolatra ráépül a katalitikus kapcsolat is.

Ezekben a rendszerekben azonban még nincs meg az enzimek mennyiségi szabályozásának a lehetősége. Ahhoz, hogy enzimek mennyiségi szabályozása is létrejöhessen, a genetikai funkciónak és az enzimes funkciónak szét kell válniuk egymástól. Itt ugyanis a gének száma azonos az enzimmolekulák számával, mert minden eRNS molekulapár enzim is és saját maga génje is egyben. Ahhoz, hogy az enzimek mennyisége független legyen a gének mennyiségétől az szükséges, hogy a gén- és enzimmolekulák szétváljon egymástól, s egyetlen génen több, a szükség szerint változó mennyiségű enzim szintetizálódhasson. Ennek részletei még nincsenek kidolgozva, de a teljesség kedvéért felvázolom azt a logikai utat, amelynek alapján ez elképzelhető.

Mindenekelőtt meg kellett jelenni olyan eRNS-eknek, amelyek a ribózt dezoxiribózzá tudták átalakítani. Dezoxiribonukleotidok jelenlétében az első DNS-ek szintézise a már meglévő, funkcionálisan szelektálódott és evolúciónárisan bevált eRNS-ek szekvenciájának mintájára történhetett az ősi reverz transzkriptáz segítségével. Az igazi (DNS) gének tehát már nem véletlenszerűen alakultak ki, hanem az evolúciónárisan közvetlen mechanizmus révén szelektálódott eRNS mintájára.

E fejtegetéstől teljesen függetlenül BREWIN már 1972-ben javasolt egy ősi reverz transzkriptáz modellt [4] rámutatva, hogy a tRNS-ek molekulászerkezete alkalmas a reverz transzkriptáz funkció betöltésére is. A mai reverz transzkriptázok is igényelnek működésükhöz egy specifikus tRNS-t [25, 26].

A dezoxinukleotidok és az ősi reverz transzkriptáz megjelenése révén az enzimátikus és a genetikai funkció szétválhatott egymástól; a genetikai funkciót az erre alkalmasabb kettős spirálszerkezetű DNS vette át, ami lehetővé tette, hogy az eRNS-ek szintézise a továbbiakban ne enzim nélküli önreprodukción, hanem DNS-templáton történő eRNS-enzimátikus szintézissel történjen, s megjelenjen a szerveződésnek az a szintje, ahol az enzimek (eRNS-ek) szintézise mennyiségileg és időbelileg szabályozódhat. Ezzel az információáramlás az anyagcsere és a gének között közvetetté vált, de a kétirányú információáramlás megmaradt. A mutációs valószínűség a gének enzimátikus szintézise és a DNS stabilabb szerkezete miatt nagymértékben lecsökkent.

Az utolsó lépcsőben, a fehérjetermészetű enzimek megjelenésénél az eddig kétlépcsős és kétirányú információáramlás a centrális dogmának megfelelően kétlépcsős marad, de egyirányúvá válik, igen nagy mértékben csökkentve ezzel az anyagcsereutak változékonyságát.

A fehérjeszintézis megjelenésének előfeltétele a DNS-gének megjelenése, az aminosav-metabolizmus kialakulása és a translációhoz szükséges megfelelő szerkezetű RNS-ek (riboszómák, tRNS-ek) kifejlődése volt. Ennek a folyamatnak az elméleti értelmezése további kutatómunkánk egyik programja.

#### IRODALOM

1. McALHANEY, W. W. and ROHLFING, D. L. (1976) Formation of proteinoid microspheres under simulated prebiotic atmospheres and individual gases. *Biosystems*, **8**, 45—50.
2. BÉKÉS, F. (1975) Simulation of kinetics of proliferating chemical systems. *Biosystems*, **7**, 189—195.
3. BÉKÉS, F., HIDVÉGI, M. and KORPÁDI, M. (1978) Összefoglaló jelentés a Magyar Biológiai Társaság Infraindividuális Munkabizottsága által koordinált számítógépes szimulációs vizsgálatokról. Kézirat.
4. BREWIN, N. (1972) Catalytic role for RNA in DNA replication. *Nature*, **236**, 101.
5. BUVET, R. (1973) Non-enzymic origin of the metabolism. *Space Life Sciences*, **4**, 434—447.
6. BUVET, R. (1974) *L'origine des êtres vivants et des processus biologiques*. Masson et Cie, Paris.
7. CRICK, F. H. C. (1968) The Origin of the genetic code. *J. Mol. Biol.*, **38**, 367—380.
8. CSÁNYI, V. (1970): *Sejtbiológia*. Gondolat, Budapest.
9. DECKER, P. (1974) *Evolution in offenen Systemen*. Bayerische Akademie der Wissenschaften, Hannover.
10. EIGEN, M. (1971) Selforganisation of matter and the evolution of biological macromolecules. *Naturwiss.*, **58**, 465—523.
11. FOLSOME, C. (1977) Synthetic organic microstructures as model systems for early protobionts. In: PONNAMPERUMA C. (ed.): *Chemical evolution of the early precambrian*. Academic Press, New York, pp. 171—179.
12. FOX, S. W. (1965) A theory of macromolecular and cellular origins. *Nature*, **205**, 328—336.
13. FOX, S. W. (1973) Origin of the cell; Experiments and premises. *Naturwiss.*, **60**, 359—367.
14. FRASER, C. L. and FOLSOME, C. E. (1975) Exponential kinetics of formation of organic microstructures. *Origin of Life*, **6**, 229—233.
15. GÁNTI, T. (1974): A genetikai anyag funkciójának és szerkezetének elméleti levezetése. *Biológia*, **22**, 17—35.
16. GÁNTI, T. (1974) Az élet eredete — újabb kutatások és eredmények. In: Csaba Gy. (ed.): *A biológia aktuális problémái*. I. kötet. Medicina, Budapest.
17. GÁNTI, T. (1975) Organization of chemical reactions into dividing and metabolizing units: the chemotons. *Biosystems*, **7**, 15—21.
18. GÁNTI, T. (1978) Chemical systems and supersystems III. Models of self-reproducing supersystems: the chemotons. *Acta Chimica Hung.*, **98**, 265—283.
19. GÁNTI, T., BÉKÉS, F. and NAGY, Á. (1976) A chemotonok stabilitásának és evolúcióképeségének számítógépes szimulációja. *Biológia*, **24**, 3—8.

20. GÁNTI, T. (1979) *A theory of biochemical supersystems and its application to the natural and artificial biogenesis*. University Park Press, Baltimore.
21. KENYON, D. M. and NISSENBAUM, A. (1976) Melanoidin and aldocyanin microspheres: implication for chemical evolution and early precambrian micropaleontology. *J. Mol. Evol.*, **7**, 245–251.
22. KORÁNYI, P. (1978) *Nukleinsavak enzimikus tulajdonságai primitív biológiai rendszerekben*. Szakdolgozat, ELTE Genetikai Tanszék.
23. KUHN, H. (1972) Self-organization of molecular systems and evolution of the genetic apparatus. *Angew. Chem.*, **11**, 798–820.
24. LOHRMANN, R. and ORGEL, L. E. (1977) Template-directed reaction of aminonucleotides. *J. Mol. Evol.*, **7**, 245–251.
25. MOELLING, K. (1975) Exciting days over for reverse transcriptase. *Nature*, **256**, 258.
26. MOELLING, K. (1976) Anything new about reverse transcriptase? *Nature*, **264**, 111–112.
27. NINIO, J. and ORGEL, L. E. (1978) Heteropolynucleotides as templates for non-enzymatic polymerizations. *J. Mol. Evol.*, **12**, 91–99.
28. ORO, J. and STEPHAN-SHERWOOD, E. (1974) The prebiotic synthesis of oligonucleotides *Orig. of Life*, **5**, 159–172.
29. SCHRIEFERS, H. and REHM, M. (1976) *Biochemie der Entstehung des Lebens*. Eine Bibliographie. Schattauer Verlag, Stuttgart—New York.
30. SULSTON, J., LOHRMANN, R., OGEL, L. E., and TODD, M. H. (1968) Non-enzymic synthesis of oligoadenylates on a poliuridylic template. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **59**, 726–733.
31. VIGNE, R. and JORDAN, B. R. (1977) Partial enzyme digestion studies on *E. coli*, *Pseudomonas*, *Chlorella*, *Drosophyla*, Hela and yeast 5s RNAs support a general class of 5s RNA models. *J. Mol. Evol.*, **10**, 77–86.
32. WHITE, H. B. (1976) Coenzymes as fossils of an earlier metabolic state. *J. Mol. Evol.*, **7**, 101–104.
33. YANAGAWA, M. and EGAMI, F. (1976) Formation of microgranules in formaldehyde and glycine-containing solution. Előadás az *Origin of Life* Kongresszuson, Kyoto
34. YOCKEY, H. P. (1977) A calculation of the probability of spontaneous biogenesis by information theory. *J. Theoret. Biol.*, **67**, 377–398.

## INTERPRETATION OF THE PREBIOTIC EVOLUTION ON THE BASIS OF THE CHEMOTON THEORY

T. Gánti

Institute of Genetics, University of L. Eötvös, Budapest, Hungary

The chemotons, as models of the theoretically simplest living systems offer a possibility for the interpretation of the series of events producing the living systems from the primordial soup. Experiments prove the possibility of the spontaneous abiotic formation of each of the three subsystems of the chemotons, i.e. the spontaneous generation of the autocatalytic chemical networks, the non enzymic replication of the information-carrier macromolecules by template polymerization, and the autocatalytic formation of two-dimensional fluid membranes. The chemical nature of these dynamic chemical systems makes possible the joint function of the three different systems forming chemical supersystems, the so-called chemotons, which are program-governed self-reproducing systems having the general properties of the livings.

Supposing that the information carrier macromolecule was RNA, a mechanism is presented for the non-random appearance of globular RNA-s with sequence-determined tertiary structure, which structure makes possible the enzymic function of these RNA-molecules (enzyme RNA, e-RNA). The replication and evolution of e-RNA-containing chemotons also are discussed. Finally a brief description is given of a possible pathway of evolutionary events from e-RNA containing chemotons to the prokaryote cells.





## MORBIDITÁSI ADATSOROK DIVERZITÁSÁNAK VIZSGÁLATA

IZSÁK JÁNOS és JUHÁSZ-NAGY PÁL\*

Pénzügyi és Számviteli Főiskola Zalaegerszegi Tagozata, Zalaegerszeg és  
\*Eötvös Loránd Tudományegyetem Növényrendszertani és Ökológiai Tanszék, Budapest

Beérkezett: 1979. július 9-én

*Kulcsszavak:* diverzitás, epidemiológia, morbiditás, szexuális eltérések

### Bevezetés

Ez a cikk morbiditási és mortalitási adatsoroknak orvosi körökben kevésbé elterjedt vizsgálati szempontjára kívánja felhívni a figyelmet. Néhány mondatban érzékeltetjük az alább tárgyalt *diverzitás* vizsgálatának lényegét és biológiai történeti vonatkozásait.

Az 1920-as évektől WILLIS, GARTHSIDE, CORBET és mások az általuk gyűjtött hatalmas entomológiai anyag egy jellegzetes tulajdonságát említették: feltűnt, hogy a képviselt fajoknak kiugróan magas hányadát képezték azok, melyeknek csupán egyetlen egyedét fogták be, ezt lényegesen kisebb hányaddal követték a két egyeddel képviselt fajok, és így tovább. A dolog másik oldala: a gyűjtött anyag (egyedek) igen nagy hányada egyetlen fajból került ki, és a *gyakorisági rangsorban* egymásra következő fajok egyedszámai igen gyorsan csökkentek. E jelenségkör szép összefoglalását olvashatjuk WILLIAMS könyvében [5].

Kezdetől világos volt, hogy alapvetően nem mintavételi kérdésről van szó, hanem bizonyos növény-, ill. állattársulások vagy taxonómiai egységek lényegi jellemzőjéről. Minderről részletesen ír például PIELOU [4].

A fenti eloszlásbeli tulajdonságot bizonyos mértékig megragadhatjuk az *uniformitás*, ill. *diverzitás* mérésével. E kifejezések intuitív tartalma itt a következő: az uniformitás akkor nagymértékű, ha a populáció egyedeinek nagy többsége egyetlen fajhoz tartozik, a diverzitás viszont akkor nagy, ha a populáció egyedei (vagy ami reálisabb: igen nagy részük) közel azonos arányban oszlanak meg az előforduló fajok között. Kissé más megközelítésben azt is mondhatjuk, hogy nagyfokú uniformitás esetén két, randomizáltan választott egyed többnyire azonos fajhoz tartozik, kisfokú uniformitás — azaz nagyfokú diverzitás — esetén pedig ritkán tartozik azonos fajhoz két találmomra választott egyed. A vizsgálat tárgyát többnyire nem a vizsgálati sokaság uniformitása, hanem annak diverzitása képezi.

A diverzitási vizsgálatok az utóbbi évtizedben igen elterjedtté váltak az állat- és növényökológiában és az ökológiai kutatásokban.

Nagy diverzitású populációra (mint vizsgálati sokaságra) példa lehet egy trópusi növénytársulás, kis diverzitásúra példa egy bükkös társulás, ahol a magasabb rendű növények egyedeinek túlnyomó többsége bükk. Ha egy humán populációban a hajszín szerinti részpopulációk aránya közel azonos,

szemben egy másik populációval, melyhez viszont szinte kizárólag szőke hajúak tartoznak, akkor hajszín szempontjából az utóbbi populáció diverzitása kisebb.

Nem érdektelen azonban a diverzitás vizsgálata egészen más biológiai objektumok esetében sem, mert a legkülönbözőbb strukturális változások skalárjelzője lehet. Felvethető például a kérdés, hogy a ritkább előfordulású enzimrendszerek, szervezeti viszonyok, táplálékfelvételi módok, magatartásbeli szokások véletlen maradványok-e vagy nagyon is fontos szerepük van a domináló formák közti „lehetőség-hézagok” betöltésében. Nem volna érdektelen e kérdés tanulmányozása ma, amikor napirenden van az élővilág felépítési egységének minden eddigénél átfogóbb vizsgálata.

Másik példaként tekintsünk valamely populációt és rögzített betegség kategóriákat. Vizsgálhatjuk, hogy a populáció számára általánosan kedvezőtlen körülmények között (alutápláltság, kimerültség stb.) a megbetegedéseknek az adott betegség-kategóriákra vonatkozó diverzitása általában növekszik vagy csökken. Minthogy a betegségek szélesebb köre ritkán szerepel vizsgálati objektumként, és fenti kérdés nyilván nem csak humán populációkkal kapcsolatban vehető fel, a problémának általános biológiai vonatkozásai vannak. Hangsúlyozni szeretnénk, hogy bár az alább részletesebben tárgyalt kérdés nagyrészt orvosi vonatkozású, a vizsgálatot nagyrészt a módszer adta lehetőségeket bemutató illusztratív példának szánjuk. Kiaknázatlannak látjuk ugyanis azokat a lehetőségeket, melyek bizonyos morbiditási vizsgálatok és a fenti problémakör közötti kapcsolatteremtésben rejlenek.

A minta diverzitásának  $H$  mérőszámát legerteljebben a következő képlettel adjuk meg (pl. PIELOU [4]):

$$H = \frac{1}{N} \log \frac{N!}{\prod_{i=1}^s N_i!},$$

ahol  $N$  a vizsgálati sokaság elemszáma,  $s$  a részsokaságok száma,  $N_i$  ( $i = 1, 2, \dots, s$ ) pedig az  $i$ -edik részsokaság elemszáma. Minthogy  $H$  függ a részsokaságok számától egy bizonyos értelemben, alkalmasabb mérőszám a

$$J = \frac{H}{H_{\max}}$$

hányados, ahol  $H_{\max}$  az  $s$  számú részsokaság esetén elérhető maximális diverzitás. Képlete:

$$H_{\max} = \frac{1}{N} \log \frac{N!}{\left(\left[\frac{N}{s}\right]!\right)^{s-r} \left(\left[\frac{N}{s}\right] + 1\right)^r},$$

itt  $\left[\frac{N}{s}\right]$  az  $\frac{N}{s}$  tört egész része, és  $r = N - s\left[\frac{N}{s}\right]$ .

Említettük, hogy nézetünk szerint a diverzitási vizsgálatok az egészségügyi statisztika bizonyos területein kiterjedt alkalmazást nyerhetnének. Az ezzel és a vázolt problémakörrel kapcsolatos vizsgálati próbálkozások meglehetősen szórványosak. Elsőként HERDAN nevét kell említeni, aki 1957-ben írt cikkében kórházak hospitalizált beteganyagának diagnózis frekvencia kérdé-

seivel, többek között diverzitási vizsgálattal is foglalkozott, bár ő a diverzitásnak más mérőszámát használta [2]. HÖPKER a diagnosztikai leírásokban használt kifejezéseket vizsgálva szintén közel jár a fenti problematikához, ő azonban anyagának megfelelően a statisztikai nyelvészetből ismert Zipf-törvénnyel keres kapcsolatot [3]. A diagnózis gyakoriságok szintaktikai oldalát egyébként HERDAN is említi, szerinte a diagnosztikai gyakorisági adatsorok természetüket tekintve a biológiai és nyelvészeti jellegű adatsorok közé helyezendők.

### Diverzitás vizsgálatok hospitalizált beteganyagon

Vizsgálati anyagnak közbülső megoldásként választottuk a *Hospitalizált morbiditás, 1972—1973* című statisztikai összefoglaló munka [1] egyes adatait, melyek az 1972. április 1—1973. május 31 közötti időszakban folyt, országosan 33—50%-os nagyságú reprezentatív felmérésből származnak. Világos, hogy következtetések levonásakor nyomatékkal kell figyelembe venni a beteganyag hospitalizált voltát. Az eredmények teljes beteganyagra való átvitele a hospitalizáció okozta gyökeres arányváltozások miatt nem megengedett. Mégis, mint az alábbiakban látni fogjuk, már ez a könnyen elérhető anyag is lehetőséget ad arra, hogy illusztráljuk a diverzitási mutatók vizsgálatában rejlő lehetőségeket. Szempontunkból kisebb gondot jelentenek az adatfelvétel esetleges hibái, és az, hogy a táblázatokban ún. felszorzott értékek szerepelnek (az esetszámokat a teljes beteganyagra vonatkoztatják).

Bevezetéképpen tekintsük az *I. táblázat* évek és nemek szerinti adatait, melyek a fenti kiadványból származnak. Azonnal felvetődik jó néhány probléma. Aligha kell hangsúlyozni, hogy a Betegségek Nemzetközi Osztályozásában (BNO) szereplő csoportok sajnos korántsem tekinthetők olyan jól definiálható entitásoknak, mint például a biológiai taxonómia legtöbb egysége. Azt azonban itt mindjárt megemlítjük, hogy a vizsgált adatsorban természetesen nemcsak taxonómiai — itt orvosi taxonómiai — egységek szerepelhetnek, hanem például lokalizációval, elváltozások nagyságával kapcsolatos kategóriák vagy éppen valamely betegségben szenvedők adott szempont szerinti osztályai is. (Utóbbi esetben tehát nem az előforduló betegségeknek, hanem a beteganyagnak a diverzitása képezi a vizsgálat tárgyát!) Más főcsoport adataival kapcsolatban alapvetően problematikus lehet például a nemek közti különbség (lásd pl. alább az endokrin betegségek diverzitásának tárgyalásánál). Sorolhatnánk még hasonló problémákat, ez azonban inkább konkrét esetekben célszerű, másrészt néhányukra később kitérünk.

Számítástechnikai kérdésekre térve,  $J$  kiszámítására célszerű rövid számítógépes programot írni.  $H_{\max}$  számításakor mi a 45-nél nagyobb faktoriálisokra közelítő képletet alkalmaztunk. A számolás nem nagy fáradsággal, kézi számítógéppel is elvégezhető. A mintavételi hiba kérdésének részleteivel itt nem foglalkozunk.

Az *I. táblázat* adataihoz tartozó  $H_{\max}$  diverzitási értékeket a *II. táblázat* első sorában láthatjuk.

Hasonló eljárással néhány más betegségcsoport (nem betegség főcsoport!) esetében is kiszámítottuk  $H_{\max}$  közelítő értékét. Az eredményeket a *II. táblázat* tartalmazza. A teljesség igénye nélkül megemlítünk még néhány konkrét szemléleti problémát:

## I. táblázat

A vér és a vértképző szervek betegségeivel ápoltak száma (BNO szerinti IV. főcsoport)\*

Table I. Number of patients with diseases of blood and haemopoiesis

BNO kód	Megnevezés	Életév											
		0		1—14		15—44		45—59		60—69		70—	
		férfi	nő	férfi	nő	férfi	nő	férfi	nő	férfi	nő	férfi	nő
280	Vashiány-vérszegénység	99	90	78	48	39	409	31	174	23	51	29	67
281	Egyéb hiányvérszegénység	3	0	3	3	19	58	44	84	93	142	76	127
282	Öröklődő vérsajtoldó vérszegénység	6	12	39	27	33	42	3	18	6	17	3	18
283	Szerzett vérsajtoldó vérszegénység	0	0	8	3	15	21	5	17	8	16	3	9
284	Aplasztikus vérszegénység	6	0	33	9	47	30	11	66	153	45	27	51
285	Egyéb és k.m.n. vérszegénységek	138	153	49	89	25	137	20	93	49	60	54	80
286	Véralvadási hibák	12	0	167	12	209	25	9	5	3	6	3	3
287	Purpura	18	9	330	323	57	158	66	89	23	73	23	34
288	Agranulocytosis	0	0	3	6	15	30	17	39	25	12	6	11
289	Vér, vértképző szervek betegségei	102	141	699	542	288	350	68	59	43	32	14	43
Összesen:		384	405	1409	1062	747	1260	274	644	426	454	238	443

\* GREFF L. [1] adatai alapján.

II. táblázat

Diverzitási értékek korcsoportonként és nemenként  
Table II. Diversities in age and sex groups

Megnevezés	Életév											
	0		1—14		15—44		45—59		60—69		70—	
	férfi	nő	férfi	nő	férfi	nő	férfi	nő	férfi	nő	férfi	nő
Vér és vérképző szervek betegségei (BNO 280—289)	0,646	0,549	0,633	0,562	0,758	0,781	0,848	0,880	0,793	0,859	0,803	0,850
Endokrin betegségek (BNO 240—246, 250—258)	0,596	0,438	0,581	0,640	0,427	0,707	0,357	0,515	0,199	0,291	0,138	0,234
Jóindulatú daganatok* (BNO 210—228)	0,080	0,256	0,842	0,687	0,763	0,847	0,868	0,857	0,753	0,859	0,701	0,776
A szem betegségei (BNO 360—379)	0,602	0,521	0,623	0,551	0,894	0,917	0,844	0,858	0,715	0,734	0,588	0,591
A fül betegségei (BNO 380—389)	0,253	0,264	0,423	0,428	0,655	0,761	0,742	0,780	0,643	0,759	0,706	0,609
Fertőző betegségek** (BNO 001—117)	0,413	0,419	0,536	0,537	0,655	0,653	0,540	0,617	0,481	0,587	0,430	0,536

\* Férfiak esetében a 210—217. és 222—228. tételeket vettük figyelembe (összesen 15 tétel), nők esetében a 210—227. tételeket (összesen 18 tétel).

\*\* A kiadványban szereplő tételek.

1. A szem betegségeinek diverzitás vizsgálatakor esetleg a fertőző szem-betegségeket is figyelembe kellene venni, annak ellenére, hogy más BNO fő-csoportban szerepelnek. (Történetesen az eredmények jellege számításaink szerint alig változik.)

2. Talán helyes volna a jóindulatú daganatok esetében az anatómiai különbségek miatt a 217–220. csoportok összevonása, esetleg elhagyása. Az összevonással bizonyos fogalmi kiegyenlítést nyernénk, az elhagyással viszont mintegy megtisztíthatnánk a jóindulatú daganatok körét egy olyan tételtől, mely kirívóan nemhez kötött.

3. Különösen a 70 év feletti korcsoport esetében a nőknél általánosan tapasztalható nagyobb diverzitásnak részben oka lehet az életkor szerinti magasabb diverzitás.

Mint már a táblázatok összeállítására sejteti, a vizsgált anyagot elsősorban diverzitási értékek összevetésére láttuk alkalmasnak. Ezen belül is főként az azonos életkor-kategóriák férfi és női beteganyagának összehasonlítását tűztük ki célul. Sajnos a diverzitás-értékek életkor szerinti grafikonját nem készíthettük el, mert a rendelkezésre álló életkor-kategóriák általában különböző számú életévet fognak át.

A II. táblázat alapján arra a következtetésre juthatunk, hogy diverzitás tekintetében nem egyenletes az anyag megoszlása. Jelöljük azon eseményt, hogy a vizsgált korcsoport és betegségcsoport esetében a férfiak, ill. a nők diverzitása nagyobb, *f*-fel, ill. *n*-nel. A III. táblázat tanúsága szerint az *n* és *f* események megoszlása nem egyenletes. Az alacsonyabb korcsoportoknál gyakoribb az *f* esemény, a magasabb korcsoportok felé haladva az *n* események száma fokozatosan növekszik. Az összes esetet tekintve lényegesen több az *n* esemény (az *n* : *f* arány 27 : 9).

### III. táblázat

A férfi, ill. női diverzitási túlsúly (*f*, ill. *n*) összefoglaló táblázata  
Table III. Male (*f*) and female (*n*) preponderances of diversity

Megnevezés	Életév					
	0	1—14	15—44	45—59	60—69	70—
Vér és vérképző szervek betegségei	f	f	n	n	n	n
Endokrin betegségek	f	n	n	n	n	n
Jóindulatú daganatok	n	f	n	f	n	n
A szem betegségei	f	f	n	n	n	(n)
A fül betegségei	n	(n)*	n	n	n	f
Fertőző betegségek	n	(n)	(f)	n	n	n

\* A zárójel arra utal, hogy a diverzitási értékek eltérése 0,005-nél nem nagyobb.

Természetesen figyelembe kell venni, hogy a számolt értékek statisztikai hibával terheltek, ezért az *n*, ill. *f* események kijelölése itt *nem* alapul szignifikáns eltérésen. Az ebből származó hiba azonban valószínűleg nem befolyásolja a fentebbi kvalitatív megállapításokat.

## Összefoglalás

Alapvetően egy olyan vizsgálati lehetőségre kívántunk rávilágítani, mely a széles körű cönológiai alkalmazások mellett a biológia más területein is alkalmazható, és például epidemiológiai vizsgálatokban is teret érdemel.

Hospitalizált morbiditási statisztika adatainak feldolgozása során arra a következtetésre jutottunk, hogy a női beteganyag diverzitása nagyobb a férfi beteganyagénál. Több rendben is említettük a legkülönbélebb problémákat, melyek az adatok természetéből adódóan csak részben kerülhetők meg. Mindenesetre a nemek közötti eltérések léte tagadhatatlan, mögötte azonban a legkülönbélebb biológiai, pszichológiai, kórházi tényezők húzódnak meg, melyek vizsgálata további elemzés tárgya lehet.

Az egyes betegségek nemhez kötöttségének mértékét, esetleg magyarázatát már többnyire leírták, azonban a morbiditási összképben tapasztalható szexuális eltérések tanulmányozására az egyszerű asszociációs kapcsolatok vizsgálatánál több szempontból is alkalmasabb a diverzitási mutatók vizsgálata.

A diverzitási értékek tanulmányozása olyan szemléletmód kialakítására ad lehetőséget, mely az egyes betegséggyakoriságok egyedi tárgyalásának mellőzésével minden betegséget mintegy egynek tekint a sok közül, és a populáció „betegség-mintázatának” vizsgálatára irányítja a figyelmet. Az így nyerhető megfigyelések lehetővé tehetik többek között morbiditási adatsorok új, humánbiológiai szemléletű feldolgozását.

## IRODALOM

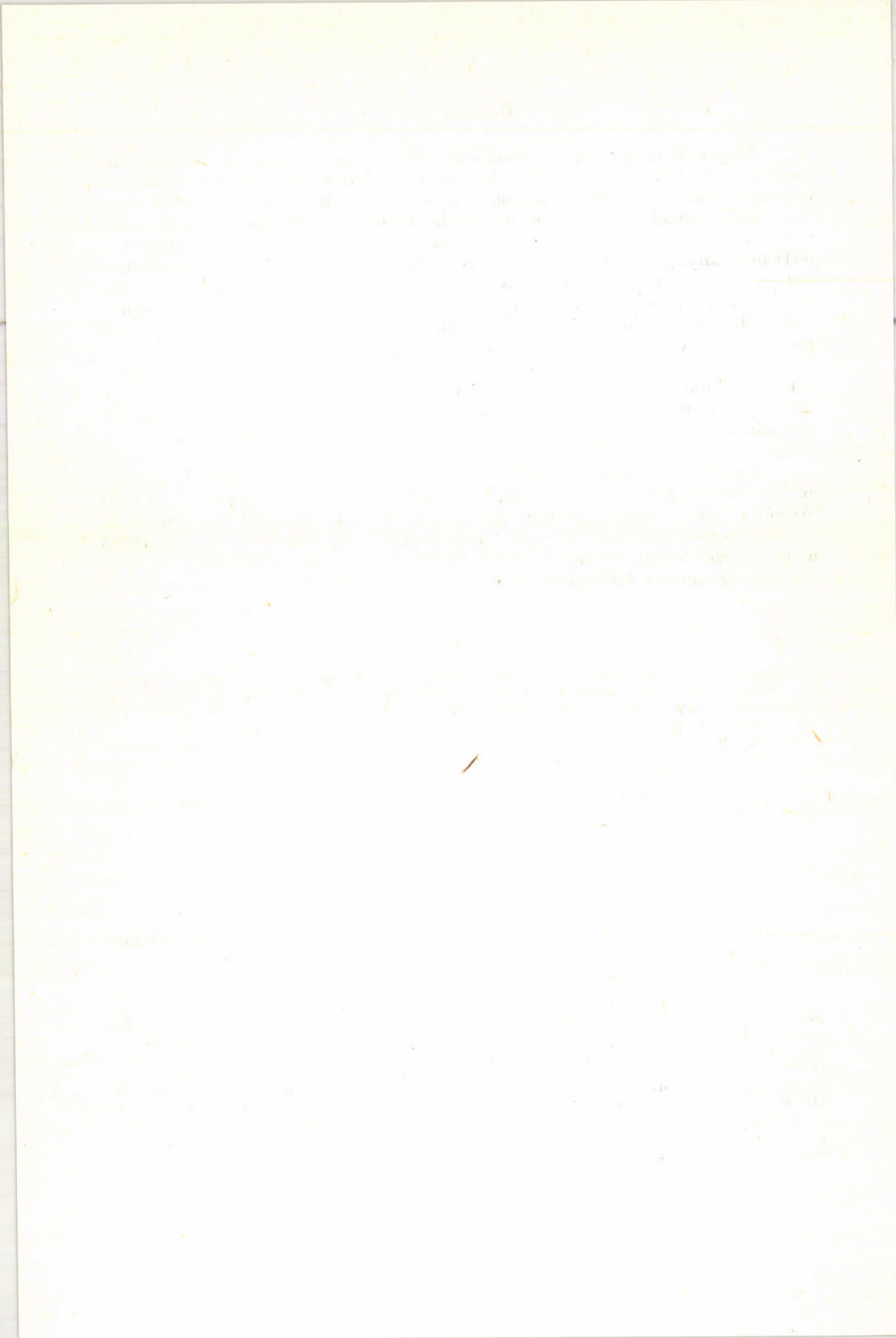
1. GREFF LAJOS (1974): *Hospitalizált morbiditás*, 1972–73. Ápolási esetek és napok diagnózis, korcsoport és nem szerinti részletezésben. Egészségügyi Minisztérium, Budapest.
2. HERDAN, G. (1957): The mathematical relation between the number of diseases and the number of patients in a community. *J. Roy. Stat. Soc., Ser. A*, **120**, 320–330.
3. HÖPKER, W.-W. (1975): Zur Quantifizierung selektionsbedingter Gruppenunterschiede in der Epidemiologie. *Meth. Inform. Med.*, **14**, 144–149.
4. PLELOU, E. C. (1975): *Ecological diversity*. Wiley, New York—London—Sydney—Toronto.
5. WILLIAMS, C. B. (1964): *Pattern in the Balance of Nature*. Academic Press, London—New York.

## ANALYSIS OF MORBIDITY DATA FOR DIVERSITY

J. Izsák and P. Juhász-Nagy

National School of Accountancy and Finances, Zalaegerszeg Division, Zalaegerszeg, Hungary  
and Institute of Plant Systematics and Ecology, Faculty of Sciences,  
Eötvös Loránd University, Budapest, Hungary

In the biological field, the study of diversity parameters was first initiated for the purpose of entomological and coenological analyses. Little is, however, known about a similar approach to the evaluation of morbidity and mortality statistics, although the variation of diversity parameters between patient groups may disclose some important new information in this and other fields of biology. The authors analyzed diversity data of some patient groups covered in the Ministry of Health Pamphlet entitled “Morbidity among the Hospitalized” (1974). The  $H/H_{\max}$  relative diversity values found are shown in the attached Table. It was concluded in all age groups of the patient groups covered by the study, women showed a greater relative diversity than men. Elucidation of the causes of this phenomenon is the subject of further investigations.





## VITARÓVAT

### AZ ELIDEGENEDÉS ÉS ALKALMAZKODÁS DIALEKTIKÁJA\*

Mint az evolúció problémáival foglalkozó paleontológus és filozófus kíváncsi izgalommal vettem kézbe a szerző érdekes, és az evolúció problematikáját sokoldalúan megközelítő cikkét. Ez a cikk több olyan kérdést is felvet, amelyek egyre inkább azon szemléleti keretek átalakítása felé mutatnak, melyekről a szerző jogosan állapítja meg (3. old.), hogy DARWIN óta lényegében nem változtak.

Az alábbiakban a felvetett problémák közül elsősorban az alkalmazkodás általános elvi kérdéseihez kívánok hozzászólni.

A szerző felveti a kérdést, hogy lehetséges-e az evolúciót az alkalmazkodásban történő előrehaladásként, tökéletesedésként értelmezni (11. old.). E kérdés válaszolatlanul marad még akkor is, ha az alkalmazkodással szemben a „komplexitást” részesíti előnyben. A szerzőnél a komplexitás növekedése a szervezetség növekedését jelenti, azaz lényegében a differenciáltabb alkalmazkodást. Véleményem szerint a komplexitást az alkalmazkodás strukturális vagy általánosabban, pusztán mennyiségi eredményének tekinthetjük. A komplexitás növekedésének elsődlegessé tétele az evolúciónak pusztán sokasodásként, mennyiségi felhalmozódásként való értelmezéséhez vezet, amelyben elvész az evolúció-dinamika problematikája.

A szerző a környezetet dialektikusan értelmezi, mint a szervezet és az élettér kölcsönviszonyát (12. old.). Az evolúció dinamizmusa éppen e kettő kölcsönhatásából ered. A környezet, totalitás, a szervezet kölcsönhatásainak összessége.

A környezetnek két fő típusát szokás elkülöníteni: az élő és élettelen. Ezen elkülönítés problematikájával e hozzászólásban nem kívánok foglalkozni. Az élettelen környezet különösen az élővilág fejlődéstörténetének kezdetén alapvető meghatározója volt az élővilág fejlődésének. Azonban a kölcsönhatás másik oldalán nem maradt el a visszahatás, az élettelen környezet átalakítása. Ennek leglényegesebb megnyilvánulása a légkör oxigénben való feldúsítása volt, de a geológia sorra tárja fel az élővilág hatalmas méretű litoszféra-átalakító tevékenységének produktumait is (vö. POKROVSKII, V. A. [7] és MESSINEVA, M. A. [5]). Számos érv szól amellett, hogy az élővilágnak a földtörténet folyamán megnyilvánuló hatását az élettelenre, még megközelítőleg sem tudjuk kellően értékelni (vö. DETRE Cs. [1]).

\* Hozzászólás Ujhelyi Mária „Adalékok az evolúcióelmélet továbbfejlesztéséhez” című cikkéhez (*Biológia*, 26 (1), 1978).

Az élővilág kezdeti, még elsősorban élettelen „oikosza” nem volt változatos, és a hozzá való alkalmazkodás nem kívánt meg jelentősebb differenciáltságot. Nem volt a maihoz hasonló, dinamikusan változékony környezet, s ennek megfelelően a korai szervezetek is viszonylag differenciálatlanok voltak.

A szervezeti differenciáltságot felfoghatjuk úgy is, mint a tagoltság révén flexibilissé vált rendszert, amely éppen komplexitása révén nem „törik”, hanem „elhajlik” a destruktív környezeti hatások következtében.

Az élővilág hosszú, lényegében izoök prekambriumi izobathikus óceáni pre-Metazoa fejlődési szakasza után, forradalmi esemény volt a kontinensek kiemelkedése, amely a minden korábbinál változatosabb self-ökozónák kialakulásához vezetett. Ez az új, megnövekedett dinamizmus, a korábbi elképzeléseknél lényegesen gyorsabban vezetett a komplexitásban és differenciáltságban forradalmi előrelépést jelentő Metazoa kialakulásához (vö. LA BARBERA, M. [4]). A korábbi evolúciós tempóhoz képest óriási gyorsasággal fejlődtek ki itt az oldott oxigénban dús, új bentosz-oikoszban a Metazoa különféle, törzsi elkülönültségi csoportjai. Az új evolúciós dinamizmus már elsősorban bio-determináltságú ökológiai rendszereket hozott létre. A selfek bentosz régióiban szervezetekké zsúfolt létté jött létre. Itt az elsődleges környezeti tényező már nem az élettelen környezet volt, hanem a többi, mégpedig rivális élőlény. Ezzel kialakult a nagyobb dinamizmusú bio-oikosz, s lényegében ezzel vette kezdetét az élővilágban a „struggle for life”.

A Metazoa a devon időszakban a növényvilág szárazföldi hódításai után megkezdték a szárazföld, a tengerél sokkalta változatosabb oikosz meghódítását. A szárazföldön a prekambrium végével felgyorsult bentosz tengeri evolúcióhoz képest még sokkalta gyorsabb evolúciós szakasz kezdődött.

A gyorsan változó oikoszokban az életben maradáshoz gyors alkalmazkodóképesség kellett, tehát magának az alkalmazkodóképességnek is dinamikussá kellett válnia. Az alkalmazkodásban egyre dinamikusabb szervezetek között, a kiválasztódás egyre dinamikusabb folyamattá vált.

Az alkalmazkodás, dialektikus ellentétének, az alkalmatlanságnak a kiküszöbölése. Az elengedhetetlen előzmény, az alkalmatlanná válás, a környezettől való elidegenedés folyamata. Az alkalmazkodás annál erőteljesebb, mennél nagyobb fokú alkalmatlanságot, elidegenedést kell kiküszöbölnie, minél idegenebb környezethez kell minél gyorsabban alkalmazkodni.

*Az evolúció dinamizmusa, az alkalmatlanságból az alkalmassá válás dinamizmusa.* Tekintetbe véve azt a HUXLEY-i elvet [3], miszerint valamely szervezet annál fejlettebb, mennél gyorsabban fejlődik, a fenti tételt úgy is kifejezhetjük, mennél gyorsabban képes valamely elidegenedett állapot leküzdésére. Az elidegenedés-alkalmazkodási dinamizmus húzódik meg a SIMPSON-i „kvantumevolúció” fogalma mögött is.

Elidegenedésre csak a magasabb rendű képes, mennél magasabb rendű valamely szervezet, annál inkább képes elidegenedni valamely környezettől. A primitív szervezetek, mint ahogy a szerző is utal rá (12–13. old.), viszonylag indifferensek a környezethez, s így sem elidegenedni, sem alkalmazkodni nem tudnak hozzá.

*Az evolúciós elmélet továbbfejlesztésében elsősorban a fejlődés alapvető elveivel foglalkozó tudomány, a dialektika oldaláról várhatunk előrelépést. Új dialektikus kategóriapárok felállítására van szükség, mindenképp az „elidegenedés” és „alkalmazkodás” kategóriapárjára. E két kategória, mint hatást, ellenhatást kifejtő dinamizmus az evolúció hajtóereje.*

Az „alkalmazkodás” kategóriájának abszolutizálása vezetett el az OSBORN-i [6] „arisztogenezis” eszméjéhez, mely a magasabb rendűség kritériumát a tökéletes alkalmazkodásban, azaz specializáltságban vélte megtalálni. A tökéletes alkalmazkodás, a nagyfokú specializáció éppen az elidegenedés-alkalmazkodási dinamizmus kiküszöbölése, azaz éppen az erősen specializált alakok a fejlődésképtelenek.

A fejlődési dinamizmus szempontjából az alkalmazkodásnál lényegesebb az *elidegenedési feszültség*. Ennek határait megszabják azok a korlátok, amelyeket a szerző a struktúráról függő „lehetséges változások spektrumának” jelöl (5. old.). A túrési korlátok átlépése már nem gyors változást, hanem kihalást eredményez.

Az élővilág fejlődésének nagy forradalmi szakaszai mind ilyen elidegenedés-feloldódás eredménye. (A lehetséges példák tömegéből szemelvényként kiemelem például ROMER [8] híres munkáját a kétéltűek kialakulásáról, valamint GÉCZY B. [2] összefoglaló ismertetését az emlősök kialakulásáról és korai evolúciójáról.)

*A rossz, a kényelmetlen, a viszontagságos, gyötrelmes az, ami fejlődésre ösztökél.*

Végül tételként leszögezhetjük, hogy *valamely élő rendszer (akár individuum vagy bármilyen rangú taxonómiai kategória) annál magasabb rendű, mennél nagyobb fokú elidegenedési feszültséget képes elviselni és feloldani.* Azaz mennél dinamikusabban reflektál önmaga számára pozitívan, a környezet számára negatív dinamikus hatásaival szemben.

#### IRODALOM

1. DETRE Cs. (1976): Rétegtan és fejlődés. *Földtani Közöny*, **106**, 30—41.
2. GÉCZY B. (1977): Az emlősök kialakulása és törzsfelődése. *Természet Világa*, **108**, 562—566.
3. HUXLEY, J. (1948): *Evolution*. The modern synthesis. Allen and Unwin, 848 pp., London.
4. LA BARBERA, M. (1978): Precambrian geological history and the origin of the Metazoa. *Nature*, **273**, 22—25.
5. MESSINEVA, M. A. (1962): The geological activity of bacteria and its effect on geochemical processes. — In: KUZNETSOV, S. I. (ed.): *Geologic activity of microorganisms*. Consultants Bureau, New York.
6. OSBORN, H. F. (1934): Aristogenesis, the creative principle in the origin of species. *Amer. Naturalist*, **68**, 193—235.
7. POKROVSKIJ, V. A. (1962): The lower boundary of the biosphere in european USSR according to regional geothermal investigations. In: KUZNETSOV, S. I. (ed.): *Geologic activity of microorganisms*. Consultant Bureau, New York.
8. ROMER, A. S. (1959): *The vertebrate story*. Univ. Press, Chicago.

*Detre Csaba*

Magyar Állami Földtani Intézet



## FEJLŐDÉS VAGY VISSZAFEJLŐDÉS\*

Ujhelyi Mária cikkét olvasva több gondolat merült fel bennem, mert magam is érdeklődöm az evolúció problémái iránt.

A cikkben igen sok érdekes és számomra új gondolattal találkoztam, melyek közül többel nem értek egyet. A fejlődés irányának a szerző általi értelmezése szerintem ellentmondáshoz vezet: ugyanis, ha az evolúciót az élő rendszerek csupán egyre komplexebbé válásának tartjuk, és elfogadjuk azt, hogy a környezetükkel sokoldalúbb és tagoltabb kapcsolatban levő élőlények alkalmazkodóképessége kisebb, akkor az evolúciónak végül rendkívül specializálódott (kis tűrőképességű), sőt életképtelen rendszerek felé kell vezetnie. Ez pedig inkább visszafejlődés, mint fejlődés, hisz ennek során az évmilliárdokkal ezelőtt kialakult élő rendszerek (vagy legalább azok bonyolultabb formái) el fognak tűnni vagy már eltűntek volna. Az ellentmondás feloldható, ha a mutációt, a szelekciót és az alkalmazkodást (illetve annak cikkben is említett különleges esetét) a cikkírótól eltérő módon értelmezzük. Ezeket az alábbiakban vázolom.

A fejlődés iránnyal rendelkező változás. Bármilyen is legyen az irány, sem a pontmutációk, sem a „génmutációk” (duplikációk), sem a kromoszóma-mutációk nem jelentenek irányított változást. Önmagában még ezek sorozata sem jelent fejlődést, illetve az élőlények komplexitásának növekedését, csak ezek lehetőségét teremti meg. Mert a mutációk véletlen jelenségek. Ez a pontmutációk esetében (azok felderítettebb volta miatt) igen jól értelmezhető az alábbiak szerint: véletlen, hogy mikor következnek be, és véletlen, hogy hol következnek be. Az természetesen nem kérdéses, hogy bekövetkeznek-e egyáltalán, hisz a genetikai struktúra olyan, hogy (külső és belső hatásokra) feltétlenül létrejönnek benne mutációs változások. És ugyancsak a struktúra következménye — amint azt a cikkíró is említi — hogy a mutációk helyét bizonyos valószínűségek befolyásolják. Tehát nem a mutációk *bekövetkezése* véletlenszerű, hanem (bizonyos megszorításokkal) azok *következménye* (azaz, hogy hol és mikor következnek be). Az így létrejött összes mutációk közül a tényleges változások (illetve a fejlődés) szempontjából csak azok a „tényleges” mutációk jöhetnek szóba, amelyek a reparációs rendszerek szűrőjén túljutnak.

\* Hozzászólás Ujhelyi Mária „Adalékok az evolúcióelmélet továbbfejlesztéséhez” című cikkéhez (Biológia, 26 (1), 1978).

A mutációknak fontos evolúciós szerepük van. Amennyiben a gén-, a kromoszóma-, és a kromoszómaszerelvény mutációkat is tekintjük, akkor ezeket kell a nagyobb hatásúaknak mondanunk. E mutációk, mint a cikkíró hangsúlyozza is, rendkívül nagy lehetőséget adnak a fejlődésre. A duplikálódás révén létrejött plusz gének ugyanis az élőlény (vagy faj) számára feleslegessé vált információkat tartalmaznak, ezért „üres” információtároló egységekként szerepelhetnek. Különösen fontos lehetett ez a soksejtű szerveződési szint felé tartó élő rendszerekben, hisz az alakuló új rendszerbeli közeli és távoli hatásokra, a sejt és a magasabb szintű rendszer (a sejt és új környezete) kapcsolataira stb. vonatkozó új információkat is rögzíteni kellett. Ebben a folyamatban komoly szerephez juthattak az ezeken a szakaszokon esetleg nagyobb gyakoriságú tényleges pontmutációk, mert új információkkal tölthették fel az „üres” információtároló egységeket. A pontmutációk irányítatlan esemény-sokaságát pedig az élő rendszerek fejlődésének szelekció közvetítette iránya (lásd alább) tehetta evolúciós méretekben irányítottá.

Mint az eddigiekből kiderült, a pontmutációkat nem lehet az evolúció szempontjából „semlegesnek” tekinteni. A mutációk hatását úgy vizsgálva, hogy különbséget teszünk az eukromatikus és a heterokromatikus régiókban bekövetkezett változások között, még tisztább képet kapunk az evolúciós szerepét illetően. (Előre kell bocsátani, hogy a probléma megnyugtató tisztázása a heterokromatikus és eukromatikus állomány [biokémiai] funkciójának pontos megállapítása után lehetséges.) Nem észlelünk korrelációt az egyéb változásokkal, ha azoknak a fehérjéknek evolúciós változását vizsgáljuk, amelyeknek *evolúciós sikere bebizonyosodott* (eukromatikus régiók). Ennek oka az lehet, hogy egy fehérjének egy adott funkcióra (pl. katalízis) vonatkozó tulajdonságai nem javulhatnak a végtelenségig. Tovább haladva a gondolatn eljutunk a mutációk (általában a változások) jó és káros hatása megítélésének kérdéséig.

Itt szeretnék kitérni a szerző azon álláspontjára is, miszerint a molekulák szintjén teleologikus valamely mutáció előnyös vagy hátrányos jellegéről beszélni. Az egyed mint élő (és nem csak mint biokémiai) rendszer valóban nem „tudja”, és nem érzékeli, hogy a létrejött változás jó-e vagy káros, ezért is igyekszik ezeket kijavítani. Viszont a vizsgáló ember még makromolekuláris szinten is beszélhet (dönthet) teleologikus értelmezés nélkül egy mutációnak az egyedre nézve előnyös-hátrányos jellegéről. A változások ilyesfajta értelmezése ugyanis objektív módon függhet az egyed (vagy faj) és környezete kapcsolatától, és attól, hogy a kérdéses mutáció azt milyen módon befolyásolja. Ha a változás eukromatikus géneket érint, akkor a biokémiai szinten bekövetkezett változás, éppen e szint és a magasabb szerveződési szintek szoros kapcsolata miatt (totalitás), komoly hatással van a felsőbb szintek egészére. Például, ha valamely egyed egy alapvető enzimfunkciójára nézve olyan képességeket örököl mindkét allélben, ami a normálhoz képest csökkent vagy teljesen hibás, akkor ennek a felsőbb szintekre gyakorolt hatását (annak milyenségét) nem is kell vizsgálni. Már itt, a makromolekulák szintjén kimondhatjuk, hogy e mutáció (az egyed és környezete kapcsolatában) az egyedre nézve hátrányos, mert a makromolekuláris szint funkciókieséseit — az egyed totalitás volta miatt — a felsőbb szintek nem tudják pótolni. Mindez független attól, hogy az illető mutáció bekövetkezése mennyire valószínű. A génduplikációknak, a kromoszómák heterokromatikus állománya növekedésének, majd fokozatos eukromatikus alakulásának még tisztázatlan mechanizmusa miatt

is elvileg nem zárható ki, hogy hasonló megfontolásokkal a heterokromatikus szakaszokon bekövetkező mutációkat is evolúciósan előnyösnek vagy hátrányosnak minősítsük. (Ebben az esetben előnyösnek és hátrányosnak más bizonyulhat, mint az eukromatikus régiók mutációjánál.) A gén és kromoszóma mutációk vizsgálatakor, valóban nem feltétlenül tudjuk csak a molekuláris szint vizsgálata alapján a változást az egyed számára hasznosnak vagy károsnak ítélni. A mutációk értékelésével kapcsolatban azt kijelenthetjük, hogy mindazok az egyedek, amelyek mutánsok voltak miatt egyáltalában nem képesek genetikai anyagukat átörökíteni, nem képezik a fejlődés „anyagát”.

A fenti gondolatsort elfogadva, és nem szélsőséges (pl. letális) eseteket vizsgálva, vagyis olyan mutánsokat, amelyek különböző mértékben képesek részt venni az evolúció szempontjából alapvető fontosságú szaporodási folyamatokban, felvetődik a kérdés, hogy lehet-e valami „essenciális” különbséget találni ezek között. Az életképességre (illetve szaporodóképességre), valamint az evolúció irányára vonatkozóan a cikkíróétól eltérő következtetésre juthatunk, az egyed (faj) és környezete kapcsolatának vizsgálatával.

Az egyed (faj) és környezete kapcsolatára az állandó változékonyság lehet talán a legjellemzőbb. A környezet [mindaz, ami az egyeden (fajon) kívül esik, és vele bármilyen kapcsolatban van] időben hol lassabban, hol gyorsabban változik, és ugyanígy az egyed (evolúciós méreteken a faj) is változik. A kettő nem független egymástól, és lévén, hogy a környezetnek az egyedre (fajra) gyakorolt hatása az erősebb, ezért inkább az egyed (faj) reakciói (változásai) függvényei a környezet hatásainak (változásainak), mint fordítva.

Mindezt az egyed szintjén vizsgálva: a környezet hatásaira, változásaira (ingereire) az egyed úgy reagáljon, változzon, hogy azok káros (az élő rendszerek törvényszerűségeivel ellentétes) hatásai minél kevésbé érvényesüljenek rá. Az egyed képességeinek összességétől függ, hogy tudja-e teljesíteni a fenti követelményeknek megfelelő reakciókat (amelyek között fontossági különbségek lehetnek).

Az egyed reakcióképessége annál tökéletesebb, minél adekvátábban és gyorsabban „válaszol” környezete hatásaira (ingereire). Ehhez pedig az kell, mint a cikkíró hangsúlyozza is, hogy minél tökéletesebben érzékeli környezete komplexitását (az információk jobb felbontása), illetve strukturálisan és funkcionálisan tükrözze azt, amihez az egyednek is komplexnek kell lennie. A nagyobb komplexitással és jobb információfeldolgozó apparátussal rendelkező egyedek ezért többnyire előnyben vannak, mert a környezeti hatásokkal szemben nagyobb a tűrőképességük (jobban tudják függetleníteni magukat a környezet hatásaitól). Nézzünk erre néhány ismert példát: az egysejtűek anyagcseréje nagyon érzékeny a környezet változásaira, intenzitásában azonnal változás áll be, ha a hőmérséklet bizonyos határokon túllép, míg az ún. melegvérű állatoknál ez a tartomány sokkal nagyobb — hőszabályozás; az egysejtűek sókoncentráció tűrését nézve azt látjuk, hogy az kisebb, mint a magasabb rendű növényeké — szabályozott sófelvétel stb.

Ha a környezet változásainak hatásait a faj szintjén vizsgáljuk (evolúciós lépték), akkor az egyedekéhez hasonlóan azt mondhatjuk, hogy egy faj túlélőképessége (életképessége) függ attól, milyen gyorsan és tökéletesen követi genetikai változásokkal környezete változásait, mekkora a tűrőképessége (pl.: nagy egyedszámú fajoké és nagy populációké nagyobb).

Különbséget kell tehát tennünk *egyedi szintű adaptáció\** és *faji szintű*

\* Vagy egyedi szintű alkalmazkodás. A hangsúly az „egyedi” jelzőn van.

*alkalmazkodás* között. Az előbbi az egyed mindennemű gyors (nem generációs) reakcióinak összességét jelenti, amiket környezete *ingereire* ad. Az utóbbi a faj (vagy annak egy populációjának) minden olyan változása, amit a környezet *változásaira* (evolúciós méretű *ingereire*) hoz létre. A jelenségek ilyen magyarázata szerint úgy tűnik, hogy az alacsonyabb szerveződési szintet képviselő élőlények (baktériumok, egysejtűek) egyedi alkalmazkodásbeli hátrányát gyors generációváltásuk, nagy egyedszámú populációik, bizonyos csoportjaiknál nem ivaros szaporodásuk, összefoglalva nagy mutációs változékonyságuk ellen-súlyozza. A környezet számos gyors (nem evolúciós méretű) változására nem egyedi, hanem faji szinten (genetikusan) reagálnak, gyakran elképesztően szélsőséges környezeti viszonyokhoz is (gyorsan) alkalmazkodva.

Az egyedi adaptációs készség és a faji alkalmazkodóképesség között igen szoros kapcsolat van, ami a magasabb szervezetségi szintet képviselő élő rendszerekben figyelhető jól meg. Az egyedi adaptációs készség *egy faj* egyedei közötti összehasonlításban mennyiségi különbségeket, míg a *különböző fajok* egyedei közti összehasonlításban döntően minőségi különbségeket mutat. A minőségi különbségek összességét nevezhetjük a faj tulajdonságainak, melyek megszabják azt a genetikai keretet, amin belül a belső és külső hatásokra változhat az egyedek adaptációs készsége. A faj tulajdonságainak változását pedig a faj alkalmazkodóképességének nevezhetjük. Az egyedek adaptációs készségének minőségi változása csak akkor lehetséges, ha a faj képes követni környezete változásait, ha van alkalmazkodóképessége. A faj tulajdonságai tehát az egyedek adaptációs készségében, alkalmazkodása (alkalmazkodóképessége) pedig az egyedek adaptációs készségének minőségi változásaiban realizálódik. A faj alkalmazkodóképessége feltétele az egyedi adaptációs készség változásának, illetve növekedésének, viszont az utóbbi nem feltétele az előbbinek, sőt esetleg ellenkezőleg. Az egyed és környezete kapcsolatának változásaiban a soksejtű szerveződési szintet képviselő élő rendszereknél a faji alkalmazkodóképesség szerepe a fejlődésben másodlagossá válik az egyedi adaptációs készség szerepe mellett. Emiat az evolúció mégsem vezet „túlspecializált”, szűkülő életképességű élőlényekhez, kivéve azokat a fajokat (a fejlettség minden szintjén), amelyeknek alkalmazkodóképessége megszűnik, vagy olyan mértékben lelassul, amit a fenti értelemben vett tulajdonságai már nem tudnak kompenzálni. Az ilyen fajok lesznek azok, melyek nem fejlődnek tovább, illetve kipusztulnak, függetlenül egyedeik adaptációs készségének minőségétől.

Az egyed és környezete kapcsolatának vizsgálata után azt mondhatjuk, hogy a nagyobb életképességű egyed reakcióinak összességét tekintve jobban tud környezetéhez adaptálódni, nagyobb a tűrőképessége, ezek pedig, mint ismert, a náluk gyengébb képességűeknél nagyobb valószínűséggel örökítik át tulajdonságaikat. Ezzel egyrészt megtaláltuk a keresett „essenciális” különbségeket a magasabb szervezetségű élőlények körében az egyedi adaptációs készségek mennyiségi különbségeiben. Az alacsonyabb rendű élőlényeknél pedig ezeket a különbségeket a faji és populációs szintű alkalmazkodás mértékében kell keresnünk, mivel itt az egyedi adaptációs készség jóval kisebb mértékű és jelentőségű. Másrészt tulajdonképpen a szelekció lényegét is megadtuk. Az utóbbit másként megfogalmazva: a faj (illetve annak kisebb-nagyobb populációja) minden időben különböző egyedi adaptációs készségű egyedek spektrumát „állítja elő”, mely folyamatban az előző generáció (illetve generációk) különböző egyedi adaptációs készségű egyedei különböző mérték-



ben vesznek részt. (Például a populáció nagysága, genetikus állományának milyensége, valamint a faj többi populációihoz viszonyított helyzete és a környezet rövidebb, hosszabb távú hatásainak függvényében.) Az ilyen jellegű egyéni és csoport szelekció egyben biztosítaná, hogy a különféle mutációk irányítatlan változásai egy fejlődési folyamat részei, illetve alapjai legyenek, és hogy a szelekció ne mint irányadó jelenség szerepeljen, hanem mint közvetítő az egyedi adaptációs készség növekedésének mint iránynak a változásokra gyakorolt hatásában.

Az élővilág évmilliárdos történetét nézve fejlődésének irányát a nagyobb „alkalmazkodás” egyébként sem elég pontosan megfogalmazott kategóriája helyett a fentiekben megadott egyedi adaptációs készség növekedésében lehet megjelölni, amihez (annak tulajdonságai miatt) mint következmény egyre bonyolultabb élő rendszerek létrejötté szükséges. Valószínűleg az ilyen rendszerek nagyobb lehetőséget biztosítanak az anyag szerveződésének élő szintjei számára az élettelen szintek őket uralni (megsemmisíteni) igyekvő hatásaival szemben (az élet törvényszerűségeinek, magának az életnek a fennmaradására), mint amekkora lehetőséget az alacsonyabb szervezetségi fokot képviselő rendszerek egyedi, faji (illetve populációs) alkalmazkodóképessége ad. A különböző komplexitású élő rendszerek változásai és létrejötté a környezet változékonyságának (ingereinek) és változásainak (evolúciós távlat) a függvénye, azé, hogy mind az egyed, mind a faj elé állandóan ismétlődő és megújuló feladatokat állít. [A környezet relatív változatlansága (ingereire nézve) és állandósága is, mint a környezet minden tulajdonsága tükröződik az egyed (és a faj) képességeiben.] A fejlődésre pedig a faj alkalmazkodóképességének megléte, mint az egyedi adaptációs készség minőségi változásának feltétele ad lehetőséget.

Talán egy ilyen mechanizmussal jobban magyarázható, hogy a különböző duplikálódási folyamatok útján előállt óriási lehetőségek (melyek tehát nem tartalmazták a fejlődés irányát) pontmutációk hatására egyre pontosabban realizálódva, hogyan és miért (mi okból) vezettek egyre bonyolultabb élő rendszerekhez és azokon belül is különböző fejlettségű taxonokhoz. Ennek a folyamatnak jellemzője lehet a végtelenség, mert egy állandóan változó környezet függvénye. Újabb és újabb struktúrák jönnek létre, melyek különböző minőségű egyedi adaptációs készséggel rendelkeznek. Közben új, addig nem létező élő rendszer-típusok (totalitás típusok) kialakulására is lehetőség van.

Összegezve: Ujhelyi Mária végkövetkeztetésének számos pontjával egyetértek, de szükségét érzem néhány kategória és definíció pontosabb, illetve más megadásának. Ezek alapján az élő rendszerek komplexitásának evolúciós növekedését én a fejlődés „eszközeként”, nem pedig célja, „mozgatórugójaként” tekintem, mivel az az egyedi adaptációs készség növekedése lesz. A fejlődés ezáltal egyértelműen „előre” haladó folyamattá válik.

Venekei István

EGYT Gyógyszervegyészeti Gyár



## AZ EVOLÚCIÓ STRUKTURÁLIS MEGKÖZELÍTÉSMÓDJÁRÓL\*

Az „Adalékok” című írás alapproblémája, kiindulópontja az az ellentmondás volt, ami a genetikai és organizmus szint viszonyának különböző vonatkozású leírásában található. Nevezetesen az, hogy egyrészt a genetikai struktúra hordozza az élőlény örökletes tulajdonságait, azaz végső soron ez határozza meg egy organizmus milyenségét, másrészt azonban az élőlények változását, változási irányát, fejlődését lényegében függetlennek tartják a genetikai struktúra változásától. Mindenekelőtt arra próbáltam választ találni, hogy mi az oka ennek az ellentmondásnak, s van-e lehetőség az ellentmondás feloldására. E vizsgálódások során arra a meggyőződésre jutottam, hogy az evolúciós események értelmezését nem az organizmus—környezet reláció egy részmozzanatára, az alkalmazkodásra kell alapozni, hanem magának a fejlődő „szubsztanciának” szerveződés módjára, illetve e szerveződés mód változására. Ennek a változásnak a jelölésére alkalmaztam a komplexitásnövekedés kategóriáját. Mivel a kategória tartalma nem volt pontosan kidolgozva, félreértésekre adott lehetőséget.

DETRE CSABA úgy véli, hogy „a komplexitás növekedésének elsődlegessé tétele az evolúciónak mennyiségi felhalmozódásként való értelmezéséhez vezet”. A komplexitásnövekedés nem azonos mennyiségi változással, bár kétségek kívül tartalmazza az összetettebbé válás, újabb részstruktúrákkal való kiegészülés mozzanatát, de egyszersmind jelenti a rendszerré szerveződés folyamatát is, azaz azt a folyamatot, amelynek során alkotóelemekből egymást kölcsönös feltételező rendszer elemek, többé-kevésbé halmazszerű állapottól szerves rendszer jön létre. Ezek alapján — úgy tűnik — az egyszerűsödési tendenciák léte sem mond szükségképpen ellent a komplexitásnövekedésnek.

A rendszerközpontú megközelítésmóddal, a fejlődésnek struktúraváltozáson alapuló elgondolásával szemben három kérdést kell feltenni, amelyekre válaszolva igazolhatja létjogosultságát, használhatóságát, azaz azt, hogy a jelenségek szélesebb körét lehet segítségével értelmezni.

Az első a fejlődés irányultságával, illetve az irányt megszabó tényezőkkel kapcsolatos. Hagyományosan az az álláspont, hogy az újonnan megjelenő variációk véletlen események, véletlen mutációk eredményei, amelyek indifferensek a fejlődés irányával szemben, s az irányt — utólag — kizárólag

\* Válasz az „Adalékok az evolúcióelmélet továbbfejlesztéséhez” című cikkhez fűzött hozzászólásokra (Biológia 27(1) és 27(2))

a szelekció határozza meg. Ezzel az interpretációval szemben azt állítjuk, hogy az evolúciós folyamatok jellegében, irányában, az elágazások rendjében olyan sajátosságok is találhatóak, melyeket pusztán környezeti feltételekre — s így csak a szelekcióra — visszavezetni nem lehet, olyan sajátosságok, amelyek arra utalnak, hogy a szelekciós mechanizmusokat megelőzően fennáll egy determináló faktor, amely megszabja a lehetséges változások körét. Ez pedig maga a változást „elszenvedő” rendszer. Hogy egy szervetlen, halmaz jellegű rendszer is befolyásolja változásának mikéntjét, jól illusztrálja FALUDI BÉLA példája a golyókról. Tehát a struktúra — a genetikai állomány mint struktúra — fejlettségének, összetettségének és totalizációjának adott foka keretet szab annak, hogy mely részrendszerei és milyen mértékben változhatnak. (E körön belül a megjelenő alakzatok konkrétságát természetesen más tényezők is befolyásolják.)

Ennek az állításnak az igazolására néhány közismert példát szeretnék felhozni. A természetes rendszer, a leszármazáson alapuló rendszer léte azt jelenti, hogy valamely csoportot mint egészt jellemző alapelv a csoport változása (fejlődése) során *konzekvensen* változatlan marad. Sőt, úgy tűnik, minél alapvetőbb részrendszerről van szó, a fejlődésnek annál korábbi stádiumában stabilizálódik, s későbbiekben nem vagy csak jelentéktelen változáson megy keresztül. Például a prokarióta élőlények anyagcseretípusai között igen nagy különbségek vannak, míg az eukarióta szervezeteknél az alapvető biokémiai sejtananyagcsere folyamatokat tekintve alig találunk különbséget az egysejtű papucsállatka és az ember vagy a zöld ostorosmoszat és a kukorica között [7]. A konzerváció jelenségét úgy is meg lehet közelíteni, hogy minél ősbibb struktúráról van szó, annál inkább fixált, míg az újabban keletkezett struktúrák nagyobb variációs szabadsággal rendelkeznek [6].

Ugyanennek a jelenségnek a másik oldala, hogy úgy látszik a szétkülönülés mértéke szigorúan a fejlődés adott stádiumához kötött. Már több mint 600 millió évvel ezelőtt minden nagyobb állatcsoport önállósult, és a „törzsek szintjén” a fejlődés elérte a mai ismert állapotot — írja GÉCZY BARNABÁS [5]. Tehát az a radikális szerveződésbeli különbség, — a metazoák törzsi elkülönülésének az alapja, a soksejtű organizáció fejlődésének adott szakasza után lényegében lezárult.

Az evolúciós folyamatok egy másik lényeges összefüggését az „egyenlőtlen fejlődés” fordulatával lehetne jellemezni. Ez azt jelenti, hogy egy fejlettebb forma nem a megelőző szint legfejlettebb alakulatának továbbfejlődéséként jön létre, hanem e szint primitív, differenciálatlan stádiumában alapozódik meg. Számos progresszív filogenetikai csoport eredetére vonatkozóan már bizonyítható ez az összefüggés — pl. emlősök, főemlősök, emberfélék megjelenése.

Nagy jelentőségűek ebben a vonatkozásban is az eukarióta sejt DNS szerveződésére vonatkozó legújabb felfedezések. Az utóbbi egy-két évben kiderült ugyanis, hogy az eukarióta DNS-ben a fehérjéket kódoló gének nem folytonosak, „értelmes”, a mRNS-ben végül is megjelenő szakaszokat (exon) „értelmetlen”, a prekursor RNS-ből kiiktatózó szakaszok (intron) szakítják meg. Ilyen, nem folytonos géneket prokariótákban nem találtak. Úgy látszik azonban, hogy nem a folytonos gén-struktúra az ősbibb, hanem a megszakított [1, 3, 4], ami azt jelenti, hogy az eukariótákban a DNS elrendeződésnek primitívebb stádiuma őrződött meg, mint amelyre a mai prokarióták eljutottak. Az eukarióta sejt tehát nem a mai ismert fejlettségi szintre már eljutott

egyszerű sejt továbbfejlődéséből (szimbiózisából) keletkezett, hanem mind-egyikük valamely közös ősből kiindulva elkülönült fejlődési utat képvisel. (Más vizsgálatok alapján hasonló eredményre jutott WOESE és FOX [8].)

Míg a prokarióták kidolgozták a hosszabb fehérjelánc kódolását biztosító folytonos DNS elrendeződést, az eukarióták összejtje az ősi alapstruktúrát megőrizve, kerülőúton (olyan új mechanizmus beépülésével, amely utólag biztosítja a mRNS egységét) jutott el ugyanahhoz az eredményhez. Ez a megoldás talán összefüggésben áll azzal is, hogy éppen ez a sejttípus képezhetette az összetett, eukarióta sejt bázisát. A lényeg mindenesetre az, hogy az összetett sejt az egyszerű sejt primitív (saját lehetőségeit még nem kibontott) fejlődési fázisából ered.

Az evolúciónak fent vázolt néhány trendje, ha nem is áll éles ellentétben a szelekcióra korlátozódo magyarázattal, abból mindenesetre nem következik szükségképpen. Fel kell tehát tételezni egy alapvetőbb folyamat, a struktúrafejlődés, és ezen belül a genetikai struktúra fejlődésének létét, ami nincs összhangban a mutációk véletlenszerűségével, de nem zárja ki, sőt feltételezi egyéb mechanizmusok, pl. a szelekció működését is.

Ez az utolsó megállapítás lényegében már a második kérdéskörre vonatkozik, arra, hogy ki tudunk-e mutatni az élő szervezet működésében olyan mechanizmusokat, amelyek kényszerítő erővel hatnak a struktúraváltozás irányába. Ezeknek a mechanizmusoknak a kutatása még nem tekint vissza túlzottan nagy múltra, az evolúció szisztematikusan még nem írható le ezen az alapon. De hogy ilyen mechanizmusok egyáltalán léteznek, arra utalnak az elkülönült fejlődési ágakban párhuzamosan megjelenő genetikai trendek, mint pl. a centrikus heterokromatin-növekedés és kromoszóma-számváltozás az egyes emlősrendekben, vagy a heteromorf szex-kromoszómák kialakulása a gerincesek egyes osztályaiban. Egy lényeges, általánosítható eredmény mindenképpen adódik, az, hogy a változást, fejlődést előidéző mechanizmusok maguk is változnak a fejlődés során, más mechanizmusok működnek, illetve bírnak evolúciós jelentőséggel az egyes stádiumokban vagy az egyes vonulatokban.

A harmadik kérdéskör arra vonatkozik, hogy a fejlődés, illetve a fejlettség mérhető-e a struktúra fejlettségével, azaz a komplexitásnövekedés alkalmazható-e a fejlődés kritériumaként. Ha a bioevolúció legnagyobb léptékű stádiumait nézzük, a pozitív válasz nyilvánvaló. A prokarióta sejt (pontosabban az egyszerű), az eukarióta sejt, a soksejtű organizmus és a társulás a fejlődés nagy progresszív fokait jelenti. Kevésbé nyilvánvaló a struktúrafejlődési tendencia a szinteken belül. Ha azonban a komplexitásnövekedést nem kizárólag mennyiségi értelmű változásnak tekintjük, hanem a struktúra-koherencia kibontakozásának is, a struktúrafejlődésnek a szinteken belül is lehet értelmet adni. Ilyen paraméter lehet pl. a struktúra *hierarchizáltságának* a foka, ami megnyilvánulhat a differenciált testi sejtek blokkoltságának erősségében, irreverzibilitásában. Vagy az *ön szabályozottság* mértéke, ami kifejeződhet abban, hogy egy korábbi stádium számára külsőként jelentkező tényező beleépül a rendszerbe. (A struktúrafejlődést hasonló paraméterekkel jellemzi CSÁNYI VILMOS [2].) Vagy a *tradicionalitás*, ami azt jelenti, hogy az új, fejlettebb struktúra ráépül az előzőekre, valamilyen módon megőrzi ezek „eredményeit”, még akkor is, ha a fenotípus nem mutatja közvetlenül ezeket a jegyeket. Erre utal GÁNTI TIBOR megállapítása is, hogy az élő tulajdonságait nemcsak a mindenkori környezet, hanem elődei sorozatának története is megszabja.

A bioevolúció tehát jellemezhető struktúrafejlődéssel, de ez nem azt jelenti, hogy kizárólag ezzel jellemezhető. Lehetségesek más szempontok, más paraméterek is, amelyek megadják a fejlődés kritériumát. Az általam javasolt megoldás véleményem szerint nem mond ellent sem FALUDI BÉLA, sem DETRE CSABA koncepciójának; úgy tűnik azonban, a struktúraváltozás átfogóbban írja le az evolúciót, illetve alapját képezi azoknak a tendenciáknak, amelyek egy-egy tulajdonság, képesség vagy organizmus—környezet relációban fejlődésként jelentkeznek.

Az alkalmazkodásbeli előrehaladás mint fejlődéskritérium azonban nemcsak más szempontú megközelítést jelent, hanem szűkebb körű, rövidebb távú érvényességet annál, hogy az evolúció egészét jellemezni lehessen vele. Az organizmus—környezet adekvátság állandóan felbomló és más módon helyreálló egyensúlyi állapot, amit DETRE CSABA az „elidegenedés-alkalmazkodás” kategóriapárjával írt le.

Egyébként ez az összefüggés is rávilágít arra, hogy az evolúciót nem lehet *egyértelműen* előrehaladó, valamely paraméter szempontjából tökéletesedő folyamatként felfogni. A fejlődés ellentmondásos folyamat, melynek minden állomása egyben beszűkülést, lehetőségek széles körének kizárását jelenti. A fejlődés felgyorsulása egyben a hanyatlás felgyorsulását is, s végül a természet feletti uralom növekedése egyben a kiszolgáltatottság növekedését is jelenti. Az ember esetében éppen napjainkban válik egyre nyilvánvalóbbá, hogy a természet leigázásának processzusa nagyobb sebezhetőséget, érzékenyebb, labilisabb egyensúlyt eredményez.

#### IRODALOM

1. CRICK, F. (1979): Split Genes and RNA Splicing. *Science*, **204**, 264—271.
2. CSÁNYI V. (1978): Az evolúció általános elmélete, I. Fizikai Szemle, **28**, 401—417.
3. DARNELL, J. E. (1978): Implications of RNA-RNA Splicing in Evolution of Eukaryotic Cells. *Science*, **202**, 1257—1260.
4. DOOLITTLE, W. F. (1978): Genes in Pieces. Were They Ever Together? *Nature*, **272**, 581—582.
5. GÉCZY B. (1979): Az eltűnt élet nyomában. Gondolat Kiadó, Budapest.
6. RIEDL, R. (1977): A Systems-analytical Approach to Macroevolutionary Phenomena. *The Quart. Rev. Biol.* **52**, 351—370.
7. VIDA G. (1979): Az élet korai történetének rekonstrukciójáról. *Fizikai Szemle*, **29**, 45—50.
8. WOESE, C. R. and FOX, G. E. (1977): Phylogenetic Structure of the Prokaryotic Domain: The Primary Kingdoms. *Proc. Nat. Acad. Sci.* **74**, 5088—5090.

*Ujhelyi Mária*

Semmelweis Orvostudományi Egyetem  
Marxizmus—Leninizmus Intézet

## K Ö N Y V I S M E R T E T É S

RUPERT RIEDL: Order in living organisms. A system analysis of evolution  
John Wiley & Sons, New York 1978. \$ 15,00  
ISBN 0471 99 635 1

Minden elméleti biológus előtt világos, hogy még a legfejlettebb „szintetikus” evolúciós teória sem képes az evolúció néhány alapkérdésére megnyugtató választ adni. Nyitott kérdés az evolúció iránya és belső meghatározottsága, a hierarchia és komplexitás eredete, a homológia-analógia kérdése és még sok más problémája a makroevolúciónak. Az is nyilvánvaló, hogy egy evolúciós teória nem a szintetikus elmélet tagadásán, hanem annak újrafogalmazásán, kiegészítésén fog alapulni. RIEDL professzor is kísérletet tesz egy ilyen új teória megalapozására.

Bevezetésként egy rendkívül szellemes információelméleti fejtegetést kapunk, amely a korábbi, a biológiában szinte használhatatlan információelméleti fogalmakat továbbfejleszti és számos nagyon hasznos definícióhoz jut el. Így pl. kellő megvilágításba helyezi a redundanciát, amely a biológiában alapvetően más jelentőségű, mint a kommunikáció elméletben, jó meghatározását adja a biológiai „rend” fogalmának. A következő fejezetekben a szerző az élővilág felépítésében található néhány alapvető jellegzetességet tárgyalja. Ezek a standard alkotóelemek használata, a hierarchia, a kölcsönös függőség, és a „traditív öröklődés”, amely utóbbin azt a jelenséget érti, hogy formák, folyamatok csak akkor érthetők és magyarázhatók, ha visszavezetjük őket megelőző formákra és eseményekre. E néhány alapvető „törvény” megnyilvánulását bemutatja molekuláris és morfológiai szinten. A törvények valóban univerzális érvényűnek tűnnek és RIEDL rendkívül meggyőzően bizonyítja ezt. Kár, hogy a molekuláris biológiai részek elnagyoltak és főként csak a prokariótákkal kapcsolatos — esetenként kicsit már elavult — adatokra támaszkodnak, de a szerző anatómus és

fő erőssége a morfológia. A morfológiával kapcsolatos fejezetek pedig igen élvezetesek és korszerűek. A zárófejezetekben a bevezetőben említett problémákat világítja meg teóriájának alkalmazásával.

A könyv meglehetősen nehéz olvasmány, de feltétlenül megéri a fáradságot, mert bőven kárpótolja az evolúció problémái iránt érdeklődő olvasót és számos nagyon hasznos, továbbgondolásra érdemes gondolatot nyújt.

*Csányi Vilmos*

Recent Development in Variable Structure Systems, Economics and Biology. Proceedings of US—Italy Seminar, Taormina, Sicily, 1977 (Ed. MOHLER, R. R. and RUBERTI, A.)

A könyv nem biológusok, hanem olyan matematikusok számára íródott, akik a biológia vagy a közgazdaságtudomány problémáira alkalmazható matematikai modellek készítésében valamilyen módon érdekeltek. A könyv 24 előadásából csupán 8 biológiai témájú, a többi fele-fele részben közgazdasági modellel és a matematikai rendszerelmélet olyan eredményeivel foglalkozik, amelyek feltehetően sikerrel alkalmazhatók a szóban forgó területeken.

A matematikai cikkeket, többek között, az optimális irányítás matematikai elméletének olyan ismert művelői írták, mint A. V. BALAKRISHNAN, D. LUENBERGER és J. S. BARAS. A kötet egyik cikke, a differenciálgeometriának Katasztrófaelmélet címen ismertté vált fejezetének alkalmazhatóságáról szól.

A biológiai cikkek közül az immunológiával foglalkozó három cikk, R. R. MOHLER, G. OSTER és A. S. PERELSON cikkei tűnnek legérdekesebbnek. Matematikai keretük a következő: A védekezési rendszer dinamikáját a logisztikus egyenletek családjába tar-

tozó egyenlet írja le. A megoldások közül azt választjuk, amely valamely optimumfeltételt kielégít, más szóval feltételezzük, hogy a rendszert egy optimális állapotra való törekvés irányítja. Ezt matematikai alakban úgy fejezzük ki, hogy megadunk egy ún. költség-funkcionált, amely a rendszer minden állapothoz egy-egy számot rendel hozzá. Ezekután azt a megoldást keressük, amely mellett ez az érték, a funkcionál értéke optimális. Ennek a funkcionálnak a megoldása *lényeges része* a matematikai modellalkotás ezen módjának.

Az itt szereplő állapotegyenletek sajátos vonása, hogy bilineáris egyenletekből áll a szokásos lineáris helyett, ami pontosabb modellalkotást tesz lehetővé.

R. R. MOHLER a digitális számítástechnikára különösen alkalmas Walsh ortogonális függvényrendszert ajánlja a bilineáris modell paramétereinek identifikálására, és az eredményt a bemutatott grafikonok tanúsága szerint jól egyezőnek találta a tapasztalattal.

G. OSTER cikke azt a stratégiát vizsgálja, amely egy rovar társadalom fejlődését irányítja. Itt a költségfunkcionál értéke az évi ciklusban produkált utódok száma. Két, lényegében egymással ellentétesen ható tényezőt vizsgál. Az egyik a szaporodásban közvetlenül részt vevő egyedek száma és a másik a dolgozók számának alakulása. Az eredmény egy bang-bang irányítás, vagyis olyan, amely csupán az egyik tényezőt veszi figyelembe minden időpillanatban. Azt, hogy a két tényező közül mikor melyiket, egy átkapcsolási program határozza meg, amelyet a rendszer paraméterei, a konkrét társadalom adatai határoznak meg.

A. S. PERELSON tanulmányában, amely G. OSTER és A. S. PERELSON közös kutatá-

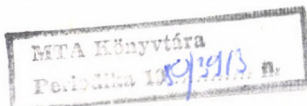
sainak eredménye, a következő problémát tárgyalja: Ha egy állat szervezetébe idegen anyag hatol, amely egy védekezési mechanizmust vált ki, akkor bizonyos sejtek osztódni kezdenek, elrejtenek magukban ellenanyagot és specializált sejt típusok különülnek el közöttük. Mi a legjobb stratégia ebben a folyamatban?

A védekezés során az állat védekezési rendszere egy bizonyos fehérvérsejt típust, B limfocitákat termel és ezek nagymértékű elszaporodását idézi elő. Számos limfocita tovább differenciálódik olyan sejtekké, amelyek közvetlenül részt vesznek a védekezésben vagy az immunitás kialakításában. Az irányítási probléma a két sejt típus — a közvetlen védekező sejteket „termelő” és a közvetlenül védekező, de már új sejteket „nem termelő” — olyan arányának a kialakítása, hogy az antigéneket minimális idő alatt semlegesítő ellenanyag termelődjék.

Az itt vázolt immunológiai és a megelőző, a rovar társadalom optimális fejlődésének problémája igen hasonló matematikai modellre vezet, és így a *probléma megoldása*, a helyes irányítás meghatározása, *jellegében megegyezik*.

Ahogy A. S. PERELSON kiemeli tanulmányában, nincs a priori indoka annak, hogy a védekezési rendszert valamely optimális állapotra való törekvés irányítja. Az optimális irányítás elvén felépített matematikai modell mégis jól közelíti meg a kísérleti eredményeket. Így úgy néz ki, hogy a modell visszahat a biológiai realitásra, a látszólag fiktív optimum elv megmagyarázza és „megjósolja” a jelenségeket.

Máté László





A kiadásért felel az Akadémiai Kiadó igazgatója

Műszaki szerkesztő: Marton Andor

A kézirat nyomdába érkezett: 1980. II. 4 — Terjedelem: 8,4 (A/5) ív  
80.8058 Akadémiai Nyomda, Budapest — Felelős vezető: Bernát György

AZ AKADÉMIAI KIADÓ  
GONDOZÁSÁBAN JELENT MEG

# BIOFIZIKA

Szerkesztette:  
ERNST JENŐ

„Ahogy rég elvesztette hitelét naprendszerünkkel kapcsolatban mindenféle természettudományon kívüli szemlélet, éppen úgy végleg ki kell küszöbölni mindenféle célszerűségi magyarázkodást az életjelenségekkel kapcsolatban. Ezzel szemben alapvető jelentőséget nyer a Földünkön kibontakozó élet automatizmusának kérdése.”

(Részlet a könyv előszavából)

533 oldal • Kötve 97,— Ft



AKADÉMIAI KIADÓ  
Budapest

## TARTALOMJEGYZÉK

ERDŐS GÉZA és GYURJÁN ISTVÁN: Az eukarióta sejt eredetének néhány kérdése, a sejt-organellumok evolúciójának lehetséges mechanizmusai .....	109
PAKSY ANDRÁS: Radioimmun-eljárások statisztikai elemzése .....	121
DOBOZY OTTÓ: A glukoreceptor .....	149
GÁNTI TIBOR: A prebiológiai evolúció értelmezése a chemoton elmélet alapján .....	161
IZSÁK JÁNOS és JUHÁSZ-NAGY PÁL: Morbiditási adatsorok diverzitásának vizsgálata ..	177

### V i t a r o v a t

DETRE CSABA: Az elidegenedés és alkalmazkodás dialektikája .....	185
VENEKEI ISTVÁN: Fejlődés vagy visszafejlődés .....	189
UJHELYI MÁRIA: Az evolúció strukturális megközelítésmódjáról .....	195

### K ö n y v i s m e r t e t é s

RIEDL, R.: Order in living organisms. A system analysis of evolution ( <i>Csányi Vilmos</i> )	199
MOHLER, R. R. and RUBERTE, A.: Recent development in variable structure systems, economics and biology ( <i>Máté László</i> ) .....	199

Ára: 21 Ft

Előfizetés egy évre: 42 Ft

INDEX: 26.073  
ISSN: 0133-3844

INDEX

BIOLÓGIA (Budapest)  
27/2 (1979)

ERDŐS, G. and GYURJÁN, I.: Certain Aspects of the Origin of the Eukaryotic Cell. Possible Mechanisms of Cell Organelle Evolution .....	109
PAKSY, A.: The Statistical Analysis of Radioimmunoassays .....	121
DOBOZY, O.: The Glukoreceptor: A review .....	149
GÁNTI, T.: Interpretation of the Prebiotic Evolution on the Basis of the Chemoton Theory	161
Izsák, J. and Juhász-Nagy, P.: Analysis of Morbidity Data for Diversity .....	177