



Beszámoló az MTA Kémiai Osztályának Tudományos üléséről

Molekulák térben és időben

A már évek óta ismétlődően visszatérő Magyar Tudomány Ünnepe kapcsán az MTA Kémiai Osztálya ez évben „Molekulák térben és időben” címmel Hollósi Miklós és Perczel András koordinálásában szervezte tudományos ülését, amelyen Perczel András bevezető gondolatain és Hollósi Miklós zárszaván kívül nyolc előadás hangzott el. Ezek rövid összefoglalását adjuk most közre. Az előadók tudományterületüket, munkájukat illetően három kérdésre adtak választ; ezek az összefoglalók után pontokba szedve olvashatók.

A kérdések:

1. Az előadónak milyen víziója van saját szakterületéről és annak jövőbeli jelentőségéről/kifutásáról?
2. Hogyan illeszkedik a tér és idő fogalma az ön szakterületéhez?
3. Mit tekint előadása legfontosabb üzenetének?

A levezető osztályelnök, *Medzihradsky Kálmán* akadémikus megnyitóját követően Perczel András bevezetője következett, amelyből néhány részletet emelünk most ki.

Bevezető „filozofikus” gondolatok

Perczel András

■ ELTE, Szerves Kémiai Tanszék, <http://szerves.chem.elte.hu>

Vajon tényleg olyan evidens megállapítás-e az, hogy háromdimenziós világunkat háromdimenziós parányok töltik ki? Nincs még 150 éve sem annak, hogy két kémikus – egy holland és egy francia – szinte egyszerre, ám egymásról nem tudva kezdte boncolgatni a molekulák tér-

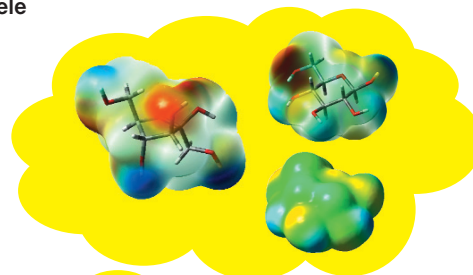
beli jellegét. Azért, mert ma ezt a tény szinte evidenciának, a molekuláris szintű kémia egyik princípiumának fogadjuk el, ne feledjük, hogy e felismerés történelmi jelentőségű, és azt sem érdemes elvitatni, hogy az ebből és hasonló tényekből levezetett későbbi megfogalmazás igazi virtuózokra utal. De vajon nekünk, kémikusoknak, a világban körülnézve eszünkbe jut-e annak molekuláris felépítettsége? Amikor például legutoljára teánkba mézet kanalaztunk, gondoltunk-e arra, hogy az abban lévő monoszacharidok közül a fruktóz, a glükóz vagy a diszacharidok közül a szacharóz, a maltóz, az izomaltóz, a maltulóz, a turanóz és a kojibióz szerkezeti képlete hogy is néz ki pontosan? Valószínűleg nem! És akkor az sem olyan meglepő, hogy nem ötlük szemünkbe a β -D-fruktofuranóz kapcsán a molekula elektronsűrűségének térbeli eloszlása, vagy az arra könnyedén rátérképezhető elektrostatikus potenciáértékek nagysága.

De vajon miért van ez így? Talán azért, mert a primer tapasztalás szintjén a méz még a kémikus számára is csak egy sűrűn folyó, édes, aransárga folyadék, nem pedig egy kolloid, és mikor eszünkbe jut, akkor elsősorban az ízére, nem pedig kémiai alkotórészeinek térszerkezetére gondolunk. Mindez persze a tapasztalatainkból levezethető „imprinting” vagy más néven tanulási folyamat során kialakított „bevésődés” eredménye. Ugyanis a molekulákkal való személyes kapcsolataink száma a szó hétköznapi értelmében alacsony! Miközben minden, ami körülvesz vagy ami minket magunkat is felépít, végeredményben molekulák – valamilyen szinten rendezett – halmaza, aközben erről a mikrovilágról, a parányok „életéről” közvetlen tapasztalataink nincsenek. Egyszerűen azt is mondhatnánk, hogy molekuláris megtapasztalás

szintjén ingerszegény környezetben élünk. Ennek a közvetlen tapasztalatnak a hiánya teszi nehezzé a megismerést és a megértést, és ennek következtében a kémia atomi vagy molekuláris szintű tanítását is. Könnyű volt Newtonnak, mert ő – úgy, mint Tell Vilmos – láthatta megfigyelése tárgyát, az almát! Ám ugyanebben az almában rejtve van mindaz, ami a kémikust érdekli. Az almát: színét, formáját, sőt ropogósan édes ízét közvetlenül megtapasztalhatjuk, ám az almát felépítő molekulák közvetlen megismerése nem lehetséges. A kutatói elme leleményes, és ott, ahol az evolúció során kialakult szerveink nem kellően alkalmasak a közvetlen megismerésre, készüléket tervez, majd épít, hogy az észlelés határait kitolja. Látásunk spektrális tartománya korlátozott, de infravörösben vagy ultraibolyában látó egyszerű készülékekkel pótolhatjuk ezt a hiányosságot. Az 1950-es évektől nagyszámú olyan eszközt és készüléket fejlesztettünk ki, amelynek köszönhetően ma a szerkezeti kémia és biológia területén jobban látunk, mint valaha.

Mára megnyílt a lehetősége annak, hogy nemcsak a kisebb molekulatömegű molekulák, de az azokból felépülő akár sok száz vagy ezer kilodalton össztömegű szupramolekuláris rendszereket is atomi

A méz cukortartalmának kémiai jellege és hozzávetőleges összetétele



Monoszacharidok:
fruktóz (38,2%)
glükóz (31%)
Diszacharidok (~9%):
szacharóz, maltóz, izomaltóz, maltulóz,
turanóz és kojibióz
Oligoszacharidok:
(4,2%) viszonylag alacsony





szinten megismerjük. Vannak merevebb vázú szerves molekulák, mint például egyes szteroidok; míg más típusok esetében – ilyenek például a polipeptidok és fehérjék, az oligo- és a poliszacharidok és még nagyon sok más természetes makromolekula – inherens flexibilitás figyelhető meg. Az utóbbi típusú vegyületek vizsgálatára érvényes az a már korábban tett megállapítás, amely szerint csak úgy alkothatunk hiteles képet a molekulák szerkezetéről, ha azok konformációanalízise esetén a konformerek dinamikus egyensúlyi egyében szereplő szerkezetek közül mind többet meg tudunk különböztetni. Jól érzékelhető tehát, hogy a

legtöbb makromolekula jellegzetes téralakat-családokkal jellemezhető. Ez utóbbiak termodinamikai leírása mellett, azaz a konformercsaládok megnevezésén túl, az egymásba alakulásuk kinetikai jellemzése is fontos rendszerparaméter.

A bevezető gondolatok végén érdemes megemlíteni *Ludwig Wittgenstein* egyik híres mondását, miszerint „*a nyelvem határai a világom határai*”, amely állítás értelmében „*amit nem tudunk mondani, azt gondolni sem tudjuk*”. Vagy egy kicsit másként: „*Én vagyok a világom; a világom határai a nyelv, amelyen értek*.” Addig tudok elmenni tehát gondolatban, elméletben, ameddig kifejezéseim vannak hozzá. Eb-

ből adódik az is, hogy ezen – mármint a világon – túl, amiről még tudok szavakban és kifejezésekben beszélni, nincsen semmi más. Onnan úr vesz körül minket. Így tehát, ha a molekulák térbeni és időbeni létéről meg tudunk fogalmazni fontos állításokat, akkor remélhetjük, hogy nyelvünk s ezen keresztül világunk határa is kitolódik. S mi más lehetne a természettudós álma, munkájának motorja, ha nem ez?

A bevezetőt követő következő előadások pazarul megteremtett világunk csodálatos részleteit tárták fel és a jelenlévők gazdagodhattak új fogalmakkal, képekkel, amelyek nyelvünket és ezáltal talán világunkat is tágították.

Enantiomerfelismerés a gazdamolekula-vendégmolekula komplexek körében

Huszthy Péter ■ BME, Szerves Kémia és Technológia Tanszék, <http://www.oct.bme.hu>

Az élő természetben gyakran előforduló és létfontosságú – a molekuláris felismerés speciális esetének tekinthető enantiomerfelismerés alatt – azt értjük, amikor egy királis molekula, amelyet gazdamolekulának hívhatunk, eltérő kölcsönhatásba lép egy másik királis molekula, a vendégmolekula két enantiomerjével szemben. Ez az eltérés megmutatkozhat a komplexek kialakulásának, illetve diszociációjának a sebességében, vagy a már kialakult komplexek stabilitásában. Az enantiomerfelismerés révén létrejött, egymással diasztereomer viszonyban lévő gazdamolekula-vendégmolekula komplexeket nem kovalens kötések, hanem a sztereoelektronos szempontból komplementer csoportok közötti, több ponton átható másodlagos vagy gyenge kötőerők tartják össze. A komplexek stabilitását növeli, ha minél több ponton, minél erősebb másodlagos kölcsönhatás alakul ki. A szelektivitást illetően azonban, mint az az előadás példáiból is kitűnik, a taszító kölcsönhatásoknak is jelentős szerepük lehet.

Néhány évtizeddel ezelőtt az enantiomerfelismerést kizárólag az élő szervezetekben lévő bonyolult biomolekulák sajátjának tekintették. Az utóbbi évtizedek eredményei azonban egyértelműen bizonyították, hogy ez a jelenség kiváltható viszonylag egyszerű szintetikus gazdamolekulákkal is.

Az ilyen egyszerű szintetikus gazdamolekulákkal végzett enantiomerfelis-

merés tanulmányozása nemcsak azért fontos, mert ezek révén jobban megérthető és megismerhető az élő szervezetekben fellépő bonyolult enantiomerfelismerés, hanem azért is, mert az ilyen jellegű kutatások hatékony enantioszelektív szenzor- és szelektormolekulák kifejlesztését eredményezhetik.

A kérdésekre adott válaszok

1. Az utóbbi évtizedek eredményei egyértelműen igazolják, hogy az élő természetben általánosan fellelhető és létfontosságú enantiomerfelismerés jelensége kiváltható viszonylag egyszerű szintetikus gazdamolekulákkal is, mint amilyenek például a koronaéterek.

Az ilyen egyszerű szintetikus gazdamolekulákkal végzett enantiomerfelismerés tanulmányozása nemcsak azért fontos, mert ezek révén jobban megérthető és megismerhető az élő szervezetekben fellépő bonyolult enantiomerfelismerés, hanem azért is, mert az ilyen jellegű kutatások hatékony enantioszelektív szenzor- és szelektormolekulák kifejlesztését eredményezhetik.

Az előadás egyszerű példák alapján igyekezett rávilágítani azokra a tényezőkre, amelyek a királis gazdamolekulák és királis vendégmolekulák enantioszelektív komplexképzését befolyásolják, és azt is bemutatta, hogy ezen tényezők elemzéséből kiindulva hogyan lehetséges enantioszelektív szenzor- és szelektormolekulákat kifejleszteni.

2. Az enantiomerfelismerés mértékét, vagyis az enantioszelektivitást a 3D térben fellépő vonzó és taszító kölcsönhatások különbsége szabja meg. Míg az egymással diasztereomer viszonyban lévő komplexek stabilitását növeli, ha minél több ponton minél több másodlagos vagy gyenge intermolekuláris vonzó kölcsönhatás lép fel a gazdamolekula, illetve a vendégmolekula sztereoelektronos szempontból komplementer részei között, addig az enantioszelektivitást jelentősen befolyásolhatják a taszító kölcsönhatások (nem kötött atomok, illetve csoportok közötti taszítás) is.

3. A kutatás végső célja, hogy olyan királis HPLC-állófázisokat készítsünk, amelyek hatékonyan választják el a racém biogén protonált aminok, aminosavak és származékaik, vagy esetleg más típusú racémátok enantiomerjeit. Ez analitikai és preparatív szempontból egyaránt fontos lehet a gyógyszer-, növényvédőszer-, élelmiszer-, illatszert- és egyéb iparágakban.



A röntgensugárzás szóródása: képalkotás atomi fölbontással

Czugler Máttyás ■ MTA KK, www.chemres.hu

A Laue 1912-es kísérletét követő Nobel-díjak sora is jelzi, hogy a röntgensugárzás – főként egykristályokon való – szóródásának módszere a kémiai, majd a biokémiai szerkezetvizsgálat, a különféle molekulákról való képalkotás egyik leghatékonyabb eszközévé lett. Ennek az általunk közvetlenül megismerhető világtól méreteiben is nagyon elütő mikrokozmosznak a megismerése a saját, „kézzelfogható” világunk képét is megváltoztatta. Az atomi szintű szerkezeti részletek világának rá egyes klasszikus kémiai fogalmaink – például a sztöchiometria vagy a kiralitás – antropomorf voltára, azok valódi természetére.

Három példán keresztül bemutatjuk, hogy kutatócsoportunk jelenlegi munkájában hogyan látszik a kristályokban élő molekulák világa. Az elmondottakat demonstrálandó kiválasztottuk

- egy 1861 óta ismert, de alig tanulmányozott anion általunk szintetizált szeretlen/szerves komplex *akirális sói* által alkotott *királis kristályszerkezeteinek* földerítését;
- a Pintér István által fölfedezett *ribózsármazékok új sókomplexeinek* szerkezetmeghatározását, ami megvilágította sztöchiometriájuk valódi természetét, ezzel együtt a közönséges alkálisók váratlan „képességeit”;

• egyes borkósvaszármazékok *reszolválási kísérleteiből* kapott kristályok szerkezetei pedig a *királis molekuláris fölimerési folyamat* molekuláris részleteit tárják föl.

E kiragadott példák csak illusztrációk, de nem csak a röntgensugár szóródása által föltárt kép méretei, vagy ezek részletei miatt izgalmasak: a molekuláris mozgások, eloszlások is megjelennek az értő szem előtt. A röntgensugárzás szórása a kristályt alkotó elektroneloszlás *térbeli* és *időbeli* állapot-

összegzésével azok *átlagát* mutatja meg a diffrakciós kísérlet eredményeként. Ennek közvetlen következményeként valójában nem egy molekula szerkezetéről kapunk információt, hanem az előbbi átlag tér- és időbeli *eloszlási képét* láthatjuk. Persze, megfelelő korlátokkal, de ez az eloszlás fölbbentheti a fátylat a szilárd fázisban ülő molekulák dinamikájának, egyes reakcióútjaiknak lehetőségeiről, vagy molekuláris mozgásoknak az irányáról is.

A kérdésekre adott válaszok

1. Az egykristályra eső röntgensugárzás hullámainak szóródása a kristályt alkotó elektroneloszlás (*tér-*) és (*időbeli*) állapotösszegeinek (*átlagát*) adja meg a szórt sugárzás foltjaiban. Ez az átlag nemcsak a közvetlenül nem látható világról ad információt, de egyes fogalmaink is más megvilágítást kapnak. Ennek illusztrációjaként a klasszikus kémia egyik alapvető fogalmával, a (sztöchiometriával), illetve annak a mikrovilág által feltárt valós jelentésével foglalkozom néhány, általunk újabban tanulmányozott kristály szerkezetét bemutatva. Az előadás másik része újabban végzett kísérleteinkből kapott eredményekkel a szerkezeti modellek (időfüggő viselkedésének) leírását mutatom meg.

2. A szórás kép optikai fölbontása elvileg az alkalmazott sugárzás fél hullámhossza. A praxisban „atomi fölbontás” alatt a szerves vegyületekben közönségesen előforduló atomok egymástól való elkülöníthetőségét értjük. Ez távolságokban kifejezve közönségesen a 0,84–1,2 Å (0,084–0,12 nm) közti fölbontási tartomány elérését jelenti, aminek elérhetősége erősen függ a kristály minőségétől is. A módszer dinamikus (azaz időfüggő) jelenségek (pl. szilárd fázisú reakciók követe, vagy kristályos aszociátumok bomlásának föltérképezése) tanulmányozására is alkalmas lehet.

3. A módszer főntebb vázolt alkalmazásai úttörők, a tanulmányozott és bemutatott rendszerek, ill. megközelítésük is világviszonylatban is egyedieknek mondhatóak.

Peptidfoldamerek „gépi kódja”: *de novo* hélixtervezés sztereokémiai mintázatokkal

Martinek Tamás–Fülöp Ferenc ■ Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszerkémiai Intézet, www.pharm.u-szeged.hu/gyki

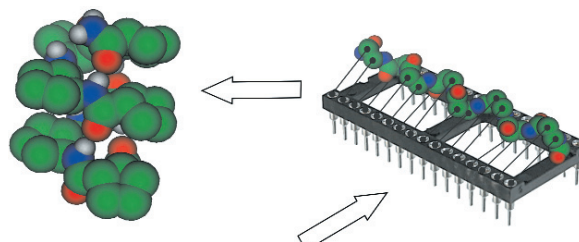
Az önstabilizált szerkezeti elemek vagy röviden *foldamerek* önrendeződési folyamatainak irányítása jelentős kihívás. Nagy érdeklődésre tart számot ez a terület, mivel az eredményül kapott biomimetikus szerkezeteknek többféle alkalmazásuk lehet a bioaktív anyagoktól a nanostruktúrák létrehozásáig. Az önrendeződő, β -aminosavakat tartalmazó peptidek a leginkább vizsgált molekulák közé tartoznak, mert számos másodlagos szerkezeti típust képesek szabályozható módon létrehozni.

A fő célkitűzésünk az volt, hogy általános összefüggést találjunk a lánca szer-

kei mintázata és az indukált másodlagos szerkezet között. Ehhez definiáltunk egy kontextusfüggetlen bináris leíró paramétert az önrendeződésért felelős királis építőelemekre, majd megvizsgáltuk a deskriptor mintázatait a már ismert másodlagos szerkezeteken. A felismert szabályszerűségek segítségével *de novo* terveztünk és szintetizáltunk helikális *foldamerszekvenciákat*. Az oligomereket molekulamodellőzés, NMR-spekt-

roszkópia és cirkuláris dikroizmus spektroszkópia segítségével jellemeztük. Eredményeink szerint a bináris deskriptor és

Peptidgerinc mint analóg számítógép



$[01]^\beta [10]^\beta [00]^\beta [01]^\beta [10]^\beta [00]^\beta [01]^\beta [10]^\beta$



a szabályok predikációs ereje megfelelő; a szabályok szerint tervezett oligomerek az irodalomban eddig nem ismert hélixeket formáltak, míg a kontrollszekvenciák nem

mutattak periodikus másodlagos szerkezetet.

Ezek a megfigyelések egy érdekes analógiát vetnek fel. A bináris sztereokémiai

deszkriptorok szekvenciája programként hajtódik végre a peptidgerincen mint analóg számítógépen, ahol a kimenet a másodlagos szerkezet.

A kérdésekre adott válaszok

1. A foldamerek olyan szintetikus oligomerek, amelyek utánozni képesek biomolekulák szerkezeti és/vagy funkcionális tulajdonságait: térszerkezetüket hierarchikusan és önrendeződő módon alakítják ki. A peptidfoldamerek a természetes α -peptid-szegmensek homologizált származékai lehetnek, és idetartoznak a legalaposabban vizsgált β -peptidek. Jól ismert a biológiai homokiralitás jelensége, eredetét gyakran összekötik az élet eredetével. Azonban a foldamerek konformációs és sztereokémiai viselkedése arra utal, hogy a homokiralitás túl szigorú feltétel az önrendeződéshez. Bemutattuk, hogy a peptidfoldamerek gerince mentén a sztereokémiai konfigurációkat megfelelő periodikus mintázatban kódolva az önrendeződés szabályozható és a másodlagos szerkezet racionálisan tervezhető. Ebben a vonatkozásban a polipeptidlánc analóg komputernek tekinthető, amely a bináris sztereokémiai utasításozrotat (gépi kódot) végrehajtva rendezett kimenetet ad.

2. Mint ahogy a fehérjék biológiai funkciója szorosan ösz-

szekapcsolódik a térbeli szerkezetükkel, az őket utánozó funkcionális *foldamerek* térszerkezete is kulcsfontosságú és nagy befolyással van az esetleges bioaktivitásukra vagy magasabb szintű önrendeződésükre. Különösen fontos az aszimmetria térbeli megnyilvánulása már a monomerek szintjén, mert így jól használható eszközt ad a kezünkbe a térszerkezet tervezett kialakításához.

3. A *foldamerek* jelentősége abban áll, hogy egyrészt képesek fehérjékkel specifikusan kölcsönhatni, illetve önrendeződés útján nanostrukturált részecskéket alkotni. Hatóanyag-felfedezési szempontból az előbbi tulajdonság tarthat érdeklődésre számot. Bizonyos fehérje-fehérje kölcsönhatások nem, vagy nehezen befolyásolhatók kismolekulákkal. Ilyenkor a jól ismert antitestmegközelítés mellett a *foldamerek* merülhetnek fel mint az antitestek kötődését utánozó hatóanyag. Ennek egy példája, amikor a p53 tumorszupresszor és a hDM2 onkoprotein kölcsönhatását gátolták egy H14 hélix *foldamerrel*.

Fehérjék tánca

Gáspári Zoltán ■ ELTE, Kémiai Intézet, <http://www.chem.elte.hu/departments/protnmr>

Előadásomban az élet molekulái, a fehérjék a főszereplők, méghozzá olyan nézőpontból, amelyből talán kevesen ismerik őket. A mozgás az élet minden szintjén jelen van: az állatok mozgása nyilvánvaló, de a sejtek belseje is folyamatos áramlásban van. Ennél kisebb struktúrákat már nem tudunk közvetlenül megfigyelni, a sejtalkotók mozgása esetében a mégoly sok kísérleti adat értelmezésekor is a fantáziánk lép előtérbe. Bár az egyedi fehérjék, fehérjemodulok mozgását is csak közvetett módszerekkel tudjuk leírni, arra kívánok rámutatni, hogy az ezen a szinten kapott kép a valóságot tükrözi.

A fehérjék térszerkezetének ismerete elengedhetetlen működésük pontos megértéséhez. A térszerkezet felderítésének egyik legcélravezetőbb módja a röntgenkristallográfia, amely bár kismolekulák esetében immár mintegy 100 éve rendelkezésünkre áll, a fehérjék hatékony vizsgálata csak a XX. század második felében vált gyakorlattá.

A kristályban a fehérjék többé-kevésbé rögzítettek, kristallográfiával erről a „kimerévített” konformációról kapunk egy precíz, informatív, de alapvetően statikus képet. A fehérjék azonban nem merev

molekulák, erre utal, hogy működésük különböző fázisaiban „lencsevégre kapva” őket sokszor más-más, akár nagymértékben eltérő térszerkezetet kapunk. A sejt–sejt kapcsolatokat közvetítő integrinek, melyek a sejtek membránjába fűzve találhatóak, a villamos áramszedőjéhez hasonlóan rendelkeznek egy zárt és egy nyitott állapottal, utóbbiban kapcsolódnak a szomszédos sejteken, illetve a sejt közötti állományban lévő más molekulákhoz. Mintegy 20 éve képesek vagyunk oldatfázisban is térszerkezetet meghatározni NMR-spektroszkópia segítségével. Az oldatfázisban nyert térszerkezeti információk azonban a fehérjék belső mozgásaiból adódóan kevésbé tűnnek precíznek, mint a röntgenkristallográfiából kapott adatok, és tipikusan több konformer is megfigyelhető nekik. Ezért egy szerkezetcsaládot kapunk, amely azonban nem tükrözi a molekula valós dinamikáját. A fehérjemolekulák ugyanis széles időskálán dinamikusak, különböző típusú mozgásaik mintegy 14 nagyságrendet ölelnek fel. Ez nagyobb időtartomány, mint egy szívdobbanás és az emberi élet hossza közötti különbség.

A fehérjék mozgásai számos módszerrel vizsgálhatóak, atomi szintű felbontás

azonban a kísérletes vizsgálati módszerek közül csak az NMR-spektroszkópia ad. A fehérjék mozgásai közül a leglassabbak az összetett folyamatok, mint például a feltekeredés, amelynek során a molekulák egy többé-kevésbé nyújtott állapotból indulva felveszik a működéshez szükséges, alacsony energiájú, kompakt térszerkezetüket. Ennél lényegesen lassabbak az alacsony energiájú mozgásai, amelyek esetében egy-egy kiterjedtebb molekularészlet mozdul el, ennek sokszor funkcionális jelentősége van. Végül több időtartományt ölelnek fel az ennél gyorsabb, tipikusan kisebb részeket, kötések érintő mozgásformák. A ps–ns időskálájú dinamikát NMR-spektroszkópiával atomi szinten jellemezhetjük. A kapott rendezettségi paraméterek a kötések mozgásainak kiterjedésére jellemzőek.

A mérések során kapott paramétereket a szerkezetcsalád számításakor felhasználva statikus képek sorozatát kapjuk, amelyek esetében az egyes egyedi szerkezetek kötései közötti különbségek megfelelnek a mérési eredményeknek. Az eset hasonló ahhoz, amikor a vágató ló mozgását állóképek segítségével elemezzük, és ebből következtetünk a mozgás valódi természetére. A fehérjék esetében az



egyedi kötésektorok mozgásának paramétereit felhasználva olyan, ún. dinamikus sokaságot kapunk, ahol az egyes konformerek közötti különbségek nem bizonytalanságból fakadnak, hanem legjobb tudásunk szerint a valós dinamikát tükrözik. A dinamikus sokaságok előállításához használt módszer esetében a nukleáris Overhauser-effektusból származó térbeli és a relaxációs mérésekből kapott dinamikai paramétereket együttesen használjuk fel. A konkrét módszerben ügyelünk arra, hogy a különböző típusú paramétereket más-más méretű sokaságra vegyük figyelembe, míg a dinamikai paramétereket például akár 8 molekulára egyszerre vesszük figyelembe, a térbelieket páronként átlagoljuk a molekulákra.

A kutatócsoportunkban is vizsgált Tc5b becenevű molekula az egyik legkisebb ismert olyan fehérje, amely vizes oldatban jól meghatározott térszerkezettel rendelkezik. Kiváló modellrendszer a fehérjék stabilitásának és dinamikájának modellezésére, és nem mellesleg egyik származékát idén vezették be gyógyszerként a cukorbetegség gyógyítására. Több változatát is elkészítettük ennek a fehérjének, melyek közül az eredeti mellett egy stabilizált és egy destabilizált változatot mutatok be. Egyetlen, a hurokrégióban

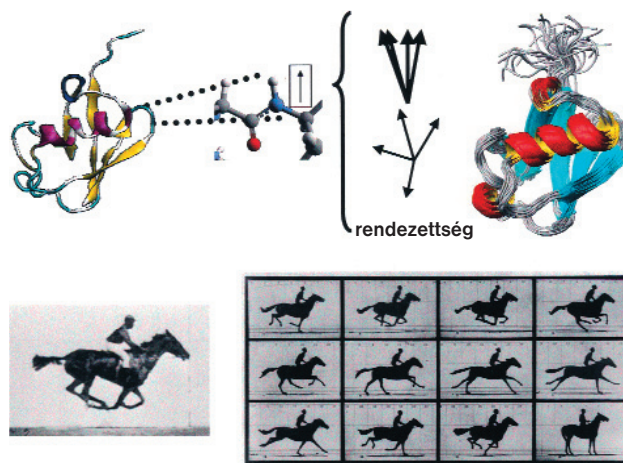
elhelyezkedő aminosav cseréje nem csupán a hőstabilitás, hanem a térszerkezet és a belső dinamika megváltozását is okozza.

A fehérjék szerepüket tipikusan nem önmagukban töltik be, hanem partnermolekulákkal, például egyéb fehérjékkel kölcsönhatásba lépve. Egy általunk is tanulmányozott bemutatott példa egy enzim és fehérjetermészetű gátlója, inhibitora közötti interakció. Az inhibitor egészen kicsinek számít a fehérjék között, és bár három diszulfidhíd is stabilizálja, igen jelentős mozgékonyt mutat a ps–ns időskálán. A partner kimotripszin lényegesen nagyobb nála, és emiatt nem is vizsgálható olyan részletességgel, mint az inhibitor, ezért a kölcsönhatást az inhibitor szemszögéből nézzük. Az inhibitor viszonylag kis részlete lép közvetlen kölcsönhatásba a partner enzimmel, mégis, NMR-spektroszkópiával követve a molekula egészében észlelünk változásokat.

A dinamikai vizsgálatok azt is megmutatták, hogy a szabad formában mért dinamika egy része megmarad a kötött állapotban is, tehát a két molekula nem csupán térben illeszkedik, hanem dinamikai értelemben is összeillik.

Összefoglalásul elmondható, hogy a fehérjék széles időskálán dinamikusak, ez a dinamika szorosan összefügg a működéssel, valamint a mai eszközökkel oldatfázisban atomi szinten jellemezhető.

Az NMR-spektroszkópiából származó térbeli és dinamikai paraméterek felhasználásával olyan dinamikus sokaságot kapunk, amely tükrözi a molekula mozgékonyt, hasonlóan ahhoz, amikor a vágató ló mozgását képkockákként elemezzük



A kérdésekre adott válaszok

1. A mozgás az egyedi fehérjének szintjén számos időskálán megjelenik. A fehérjék dinamikája szoros összefüggésben áll működésükkel, ezen molekuláknak különböző funkcionális állapotoknak megfelelően több, lényegesen eltérő konformerje is lehetséges, a fehérje-fehérje kölcsönhatásokban pedig a partnermolekulák nem csupán térben, hanem dinamikaileg is komplexen egymásnak. A fehérjék dinamikája a ps–ns időskálán ún. dinamikus sokaságok segítségével atomi szinten jellemezhető.

2. A fehérjék esetében a széles időskálán megjelenő dinamika a térszerkezettel összemérhető jelentőséggel bír a biológiai funkció kialakításában.

3. Ha képesek vagyunk atomi szinten jellemezni és megérteni a fehérjék belső mozgásait, akkor lehetővé válhat adott mozgékonyt rendelkező molekulák tervezése, s így kívánt tulajdonságokkal (enzimaktivitás, partnermolekula-aktiválás vagy -gátlás) rendelkező biomakromolekulák tervezése és előállítása.

Fehérjék másképp: rendezetlenség a proteomban

Tompa Péter ■ MTA SzBK Enzimológiai Intézet, <http://www.enzim.hu>

Az előadás célja annak bemutatása, hogy vannak olyan fehérjék, amelyek nem engedelmessé válnak a fehérjékkel kapcsolatban felállított klasszikus szabályoknak. Nincs hidrofób magjuk és katalitikus centrumuk, működésükhöz nem szükséges jól definiált térszerkezet, funkciójuk nem társul evolúciós konzerváltsághoz, egyes környezeti hatásokra rendkívül érzékenyek, másokkal szemben viszont szokatlanul ellenállóak.

A közelmúlt eredményei azt mutatják, hogy ezen „furcsa” fehérjék szerkezeti rendezetlensége funkcionális előnyöket jelent, a sejt alapvető folyamataiban játszanak szerepet és a genom jelentős része ilyen fehérjéket kódol. Az előadás a rendezetlen fehérjék szerkezeti sokféleségét, dinamikáját, szokatlan evolúcióját, sokrétű és gyakran inkább valószínűségi, semmint determinisztikus funkcióit mutatja be. Létük a fehérjék világában alapvető

funkcionális munkamegosztásra utal, amennyiben a rendezett – globuláris – fehérjék katalitikus, szerkezeti és receptor-funkciókat látnak el, míg a rendezetlen fehérjék elsősorban a szabályozásban vesznek részt. Az előadás végkövetkeztetése annak bemutatása, hogy a rendezetlen fehérjék léte, dinamikája, szerkezeti és funkcionális sokfélesége túlmutat a molekuláris biológia hagyományos determinisztikus szemléletén.



A kérdésekre adott válaszok

1. A hagyományos szerkezet-funkció összefüggés szerint a fehérjék működéséhez jól definiált háromdimenziós térszerkezetre van szükség. Újabban felismertük, hogy sok fehérje, illetve fehérjeszakasz nem rendelkezik ilyennel, hanem rendezetlen. Ezek a fehérjék nagyszámú alternatív szerkezet között fluktuálnak, mégis fontos funkciókat látnak el, elsősorban a jelátvitelben és a transzkripció szabályozásban. Sok rendezetlen fehérje betegségekkel is kapcsolatban van. Ezeknek a fehérjéknek a szerkezeti-funkcionális jellemzése a molekuláris biológia új kihívása, ugyanakkor a fehérjékről alkotott nézeteink lényeges kibővülését eredményezi.

2. A rendezetlen fehérjék működésének lényege a dinamika, mivel statikus szerkezeti képpel nem lehet a funkciójukat értelmezni. Funkcióik fő megnyilvánulása vagy a partnerhez való kötődés és rendeződés, ami konformációs szelekció révén valósul meg, vagy a rendezetlenség közvetlen megnyilvánulása. Ez utóbbit „etropikus lánc” funkció-

nak hívjuk, lényegük, hogy a fehérje nagyszámú alternatíva közötti fluktuációja révén külső hatásokkal szembeni erőt fejt ki, ami a sejt alkotóinak plasztikusságot kölcsönöz. A fehérjék ilyen szintű megértéséhez a szerkezeti sokaság dinamikájának, vagyis az alternatív szerkezeteknek, illetve átalakulásuk kinetikájának pontos leírása nélkülözhetetlen.

3. A terület számos részterületén várok lényeges előrelépést. Új bioinformatikai eszközökkel jósolni tudjuk a rendezetlenséget és funkcionális következményeit. *Proteomikai* megközelítések nagyszámú ilyen fehérje azonosítását segítik elő. A szerkezeti vizsgálatok és funkcionális elemzések pontos leírását tesznek lehetővé, ami a szerkezet-funkció paradigmát lényegesen kiterjeszthetik. Mindezen eredmények odavezetnek, hogy a rendezetlen fehérjék és partnereik kötődését felhasználva új, fehérje-fehérje interakciókat gátló gyógyszereket leszünk képesek kifejleszteni.

Az élet édes szavai, avagy mit rejt a szénhidrátkód?

Somsák László ■ Debreceni Egyetem, Szerves Kémiai Tanszék, <http://szerves.science.unideb.hu/oktatok/sl/sl-hun.htm>

A biológiai információátvitel és -átadás alapfolyamatai a nukleinsavakhoz és fehérjékhez kapcsolhatók. Az intra- és intercelluláris felismerési jelenségek átfogó megértése azonban nem lehetséges pusztán a nukleotidok és az aminosavak már igen jól ismert kódrendszerének segítségével. A felnötkorba lépő új tudományterület, a glikobiológia mind több és több bizonyítékot szolgáltat egy harmadik biológiai jelátadó és -felismerő rendszer létezésére és működésére. E rendszer kódszavait cukrok alkotják, az ezekből összeálló mondatok pedig a szénhidrát-felismerő fehérjék egyik speciális csoportja, a lektinek által olvashatók. A szénhidrátkód szerepe olyan alapvető jelenségekben kulcsfontosságú, mint például a sejtdhézió, a sejtosztódás kontakt gátlása, a patogének elleni immunvédelem, az ivarsejtek egymásra találása.

A sejtszintű felismerés kódjának igen szigorú követelményeket kell kielégítenie a

biokémiai affinitás, az információ félreérthetősége vagy éppen félremagyarázása terén. Ehhez igen nagy tárolókapacitás és ezzel együtt az egyszerű előállítás, illetve további módosítás lehetősége szükséges.

Az előadásban bemutatjuk, hogy a szénhidrátok milyen módon képesek a fenti el-

várásoknak megfelelni, mely statikus és dinamikus kémiai és sztereokémiai sajátágaik biztosítják az egyes sejtek üjjenyomatának kialakítását, illetve ezen ismeretek felhasználási potenciálját például szénhidrátalapú gyógyszerek kifejlesztésében.

A kérdésekre adott válaszok

1. A szénhidrát-oligomerek információhordozó és -tároló kapacitása a legnagyobb a biológiailag fontos makromolekulák között, ami egy sejtszintű jelátadó és azonosító kód létezésének az alapja. Ennek a kódnak vagy talán még inkább nyelvnek a megértése, egy adott sejt teljes szénhidrátkészletének, a *glikomnak* a feltérképezése és azok biológiai funkcióinak feltárása összemérhető jelentőségű a genom/proteom szerepének felderítésével, és a biológia teljes vertikumában új felismeréseket alapozhat meg.

2. A szénhidrátok inherens kiralitása és multifunkcionalitása az alapja a kódrendszer variabilitásának, melyet kibővíti a konformációs tér kitöltöttségén alapuló differenciális felismerés.

3. A szénhidrátok jelentősége biokompatibilitásuk miatt sokrétű: diagnosztikumok, vakcinák, specifikus gyógyszerek tervezése, előállítás; gyógyszerek (sejt)specifikus célbajuttatása úgy, hogy közben a mellékhatások minimális szinten tarthatók.

Részletes reakciómechanizmusok felhasználásával elért sikerek a környezetvédelemben és a technológiában

Turányi Tamás ■ ELTE Kémiai Intézet, Reakciókinetikai Laboratórium, www.turanyi.eu

A kémiai folyamatok során a kiindulási anyagokból a termékek több száz, vagy akár több ezer reakciólépésen keresztül keletkeznek. A folyamat reakciókinetikájának vizsgálata magában foglalja annak

leírását, hogy melyek ezek a reakciólépések és azok sebessége hogyan függ a reakció körülményeitől, például a hőmérséklettől vagy a nyomástól. Mindezeket az ismereteket a részletes reakciómechaniz-

musok tartalmazzák. Ha egy kémiai folyamatra részletes reakciómechanizmus áll rendelkezésre, akkor meg lehet határozni azokat a körülményeket, amelyek esetén a folyamat környezetbarát módon megy



végbe. Ipari folyamatok esetén a környezetvédelmi szempontok mellett fontos a technológiai optimalizálás is, ami biztosíthatja a gyártás gazdaságosságát. Ma már nagyon sok kémiai folyamat vizsgálatainak egyik első lépése a pontos, részletes reakciómechanizmus meghatározása. Az előadás során több sikertörténetet ismertettünk, amelyekben fontos szerepet játszott a reakciómechanizmus alkalmazása.

Az ötvenes években az autóforgalom növekedésével az iparilag fejlett országokban nyaranta megjelent a fotokémiai szmog. Ennek kémiai oka, hogy a levegőbe került szénhidrogének és a levegő oxigénjének reakciójából, a napsugárzás és a nitrogén-oxidok katalitikus hatására, ózon és más légszennyezők keletkeznek. Hamar kiderült azonban, hogy a keletkező ózon mennyiségét a szénhidrogének és a nitrogén-oxidok mennyisége együtt határozza meg, és a folyamat lejátszódásához több órára van szükség. A részletes reakciómechanizmus alapján olyan számítógépes modellt lehetett készíteni, amely nemcsak a nagyvárosok levegőtisztaságának számítására alkalmas, de meg-

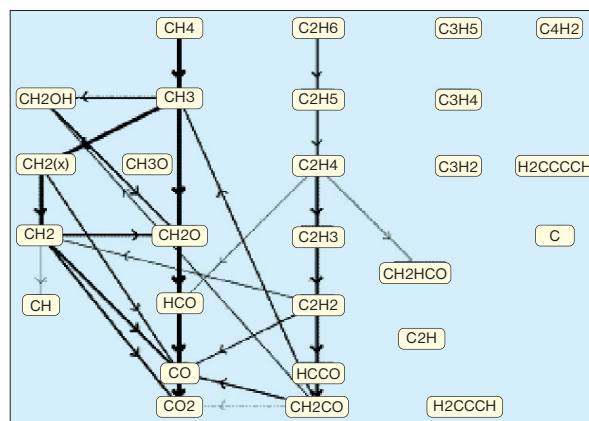
adja azt is, hogy a szennyezett városoktól akár több száz kilométerre milyen károsodás érheti a szántóföldi növényeket. A modell alapján optimalizálni lehet a levegőtisztaságát csökkentő intézkedéseket.

Néhány évvel ezelőtt a földgázüzemelésű villamos erőművek nagy mennyiségű nitrogén-oxidot bocsátottak ki és ezzel jelentősen hozzájárultak a fotokémiai szmog kialakulásához. A földgáz égésének kémiai útját és a nitrogén-oxidok keletkezését az égések során viszonylag jól ismerjük. A részletes reakciómechanizmus felhasználásával olyan módosításokat lehetett kidolgozni, amivel tizedrésztére lehetett csökkenteni a nitrogén-oxidok kibocsátását. Ezeket a módosításokat végrehajtották a működő erőműveken és az új erőművek már ilyen elvek alapján készülnek.

A kőolaj árának ugrásszerű növekedésével még fontosabb lett a gépjárművek alacsony üzemanyag-

fogyasztása. Kevés üzemanyagot fogyasztó autók kevés szén-dioxidot bocsátanak ki, így kevésbé járulnak hozzá a globális felmelegedéshez is. A motorbenzin égésének kémiai útját már eléggé jól ismerjük ahhoz, hogy ennek alapján az autómotorok működése optimalizálható legyen. A legújabb autómotorok sokkal gazdaságosabbak és ugyanakkor kevesebb szennyezőanyagot bocsátanak ki, mint az akár néhány évvel korábbiak.

A vegyületek egymásba alakulása a metán égése során



A kérdésekre adott válaszok

1. A reakciókinetika most már eljutott odáig, hogy több ezer reakciólépésnek ismerjük a sebességi együtthatóját, pontosabban a sebességi együttható hőmérséklet- és nyomásfüggését. További több tízezer reakció esetén ezekre az adatokra jó becslés áll a rendelkezésünkre. Ezek alapján részletes reakciómechanizmusokat lehet összeállítani. A kisebb részletes mechanizmusok jellemzően 50 anyagfajta 500 reakciólépését, a nagyobbak pedig 2000 anyagfajta 10 000 reakciólépését tartalmaznak. Ezek alapján számos tudományos és ipari szempontból fontos folyamatot lehet reálisan modellezni.
2. A kémiai reakciók a 3D térben játszódnak le úgy, hogy jellemzően minden pontban mások a koncentrációk, a hőmérséklet és esetleg a nyomás is. Fejlett matematikai és számítástechnikai eszközök ma már lehetővé teszik, hogy reális és részletes kémiával modellezzünk időben lezajló folyamatokat.
3. Ez a terület most éri el az első sikereit és robbanásszerű növekedése várható a közelebbi és távolabbi jövőben. A gyors növekedésnek a következők az okai:

- Egyre több ismeret gyűlik össze az elemi reakciók kinetikájáról. Gyorsan fejlődnek az elméleti kémiai és a kísérleti módszerek is, ezek alapján egyre pontosabban határozzák meg a kinetikai paramétereket és egyre több reakcióra.
- Egyre több ismeret gyűlik össze a magas hőmérsékletű folyamatokról, például a molekulák közötti energiaátadásról.
- Egyre növekszik a számítógépek sebessége, így évről évre egyre gyorsabb és pontosabb szimulációk válnak lehetségessé.
- A numerikus matematika fejlődése egyre gyorsabb és pontosabb számítási módszereket szolgáltat a merev parciális differenciálegyenletek megoldására. Jelenleg már lehet ipari szempontból fontos rendszerek modellezését elvégezni, de a rendszer geometriája gyakran egyszerűsített és a végeredmény még közelítő pontosságú. A fejlődés során bonyolultabb rendszereket, egyre jobb térbeli és időbeni felbontással, egyre pontosabban fognak szimulálni. Ez a hatékonyság és a szennyezőanyag-kibocsátás további jelentős javulásához vezet, aminek közvetlen pozitív hatásai vannak a környezetvédelemre.

Molekulák önszerveződése: időben és térben periodikus reakciók

Orbán Miklós ■ ELTE Kémiai Intézet, Nemlineáris Kémiai Dinamika Laboratórium, <http://www.chem.elte.hu/node>

Egy kémiai rendszerben a specieszek – ionok, molekulák – koncentrációja mind időben, mind térben rendeződhet, ha a reagáló anyagok közötti bruttó reakcióban (+) és/vagy (-) visszacsatolások érvényesülnek. A rendeződés eredménye a kémiai oszcilláció, más szóval a periodikus viselkedés.

Az oszcilláló kémiai reakciókban a rendszer egyes elemeinek koncentrációja és az ehhez kapcsolódó tulajdonságok, paraméterek periodikusan változnak az időskálán. Ha az oszcillációra képes reakciókban a rendszer keveredését megakadályozzuk, a visszacsatolások és a diffú-

zió kölcsönhatásában térben periodikus, dinamikus és stacionárius mintázatok jönnek létre. Az előadás a kémiai rendszerekben megvalósuló spontán önszerveződés kialakulásának feltételeit ismerteti és sor kerül egy-egy jellemző példa részletes bemutatására is.



A kérdésekre adott válaszok

1. Speciális tulajdonságokkal bíró kémiai rendszerekben – speciális feltételek teljesülése esetén – a molekulák makroszkopikus önszerveződése következik be, amely folyamán a kezdetben homogén rendszerek időben vagy térben szabályos (periodikus) struktúrákká rendeződnek. Időben periodikus struktúráként tekintjük az oszcilláló kémiai reakciókat (itt a koncentráció az időskálán periodikusan változik).

2. A térkoordináták mentén kialakuló periodikus koncentrációeloszlás 1, 2 vagy 3D formájú mintázatképződés kialakulásához vezet. Az időben és térben jelentkező koncentrációoszcilláció és rokon jelenségek (pl. káosz, multistabilitás, gerjeszthetőség) számos kémiai rendszerben megvalósul vagy megvalósítható, kialakulásuk törvényszerűségei tanulmányozhatók és megismerhetők.

3. Az így szerzett ismeretek felhasználhatók az élő és élettelen természetben (biológiai, technológiai, társadalmi folyamatokban) gyakran és sokkal bonyolultabb szinten megnyilvánuló periodikus jelenségek jobb megértésében és befolyásolásában.

Epilógus

Hollósi Miklós ■ ELTE, Kémiai Intézet Kiroptikai Szerkezetvizsgáló Laboratórium, <http://szerves.chem.elte.hu>

Mit jelent a tér és az idő a biológiában? A tér a sejt, az idő a biokémiai reakciók óriási sebességével kapcsolatos. A legkisebb baktérium mérete 1 mikrométer körül van, protoplazmájában mintegy 800 millió (!) molekula található. A baktériumok kb. 70 százalékalék vizet tartalmaznak. A makromolekulák (fehérjék, nukleinsavak és poliszacharidok) mennyisége 22%, kb. 5000 féle makromolekula fordul elő a sejtekben. A szerves ionokból (1%) legalább 20 féle található a baktériumokban.

A növényi és állati sejtek sokkal nagyobbak és bonyolultabbak. Mit jelent az idő? Az *E. coli* osztódásához 20 percre van szükség, a DNS-szintézis 1000 bázispár/s sebességgel folyik. Mindez csak a sejt hihetetlen szervezetsége mellett képzelhető el (a baktérium jól szervezett és vezérelt gyár, ahol molekuláris futószalagok juttatják el a molekulákat a megfelelő időben a megfelelő helyre). A jelen és a jövő egyik óriási feladata a sejtek csodálatos szervezetségének vizsgálata. **Összeállította: P. A.**

Magyar vonatkozású kémia- és vegyipartörténeti évfordulók

Próder István

■ OMM Vegyészeti Múzeuma

5 ÉVE

2004-ben a Sanofi-Synthelabo egyesült az Aventisszel, ezzel Európa legnagyobb gyógyszervállalata jött létre Sanofi-Aventis néven. A vállalatcsoportnak tagja a Chino in is.

2004-ben a Messer Hungarogáz Kft. 25%-os kapacitásbővítést hajtott végre a TVK új Olefin-2 gyára és polietilénüzeme nitrogén és levegő ellátására.

2004 óta az Országos Műszaki Múzeum (OMM) fiiláljaként működik a székesfehérvári Magyar Alumíniumipari Múzeum, OMM Alumíniumipari Múzeuma néven.

2004. máj. 1-jén a Nitrokémia Rt. (Balatonfüzfő) értékesítette lőporüzemét, egyúttal bezárta nitrocellulózüzemét.

2004 második félévében a TVK Rt. nagy sűrűségű polietilént gyártó új üzemében (HDPE-2) lefolytatták az üzembe helyezés munkálatait, az üzem termékei 2005 januárjától kereskedelmi forgalomba kerültek.

2004. nov. 4-én a MOL és a német E.ON Ruhrgas International képviselői partnerségi szerződést kötöttek a MOL gázüzletágának további közös működtetéséről.

2004. nov. 19-én a TVK Rt.-nél, Linde-technológiával épült Olefin-2 üzem elérte a mechanikai komplettség állapotát és megkezdődtek üzembe helyezésének munkálatai.

2004. márc. 24-én hunyt el Kékedy László vegyész, a kolozsvári Babeş-Bolyai Tudományegyetem egyetemi tanára. A Szerves és Analitikai Kémia Tanszéken oktatott, kutatásait az elektroanalitika, a termoanalitika és a félvezető-alapú gázszenzorok területén végezte. Az Erdélyi Múzeum Egyesületnél tudomány-szervező és tudomány-népszerűsítő feladatokat vállalt. A Múzeumi Füzetek főszerkesztői teendőit is ellátta.

2004. ápr. 13-án hunyt el **Horváth Csaba**



vegyészmérnök, egyetemi tanár. 1952-ben védte meg vegyészmérnöki diplomáját a Budapesti Műszaki Egyetemen. 1956 után a Farbwerke Hoechst AG-nél kapott állást, majd PhD-értékelését 1960-ban a J. W.

Goethe Egyetemen készítette el. 1964-től haláláig a Yale Egyetemen (New Haven) dolgozott. A nagy hatékonyságú folyadékkromatográfia (HPLC) megteremtőjeként tartják számon. Kiemelkedő eredményeket ért el a fordított fázis alkalmazása, az első micropore HPLC-oszlop kifejlesztése, a kizsorítós preparatív HPLC, a nagy hatékonyságú kapillaris elektroforézis (HPCE), a kapillaris elektrochromatográfia (CEC), az ultragyors és az extrém hőmérsékletű elválasztások területén. A szerkesztésében megjelent könyvsorozat: High Performance Liquid Chromatography, Advances and Perspectives (New York, 1980) a szakterület alapvető forrásmunkája.

2004. júl. 11-én hunyt el **Szűcs Miklós** vegyészmérnök, címzetes egyetemi tanár, a Fővárosi Gázművek nyugalmazott műszaki igazgatóhelyettese. Az Óbudai Gázgyár üzemvezetője, majd főtechnológusa lett. 1969-től a Fővárosi Gázművek fejlesztési főmérnökeként, majd műszaki igazgatóhelyetteseként dolgozott. Szakterülete a kémiai technológia és energetika volt. Előkészítette a főváros földgázra történő áttállítását. Szakcikkei a tüzelőanyag-cellák alkalmazása témakörben jelentek meg.

10 ÉVE

1999-ben 100 millió Ft értékű fejlesztési programot valósított meg barcsi gyárában a Henkel Magyarország Kft.