



Mire Önök ezt olvassák, valószínűleg lejárt ez a felmentés is. Tehát minden veszélyes termékhez már az új adatlap-rendelet szerinti biztonsági adatlapokat kell mellékelni. Az ÁNTSZ felelősei szerint néhány hónap türelmi időt még adnak erre is, de a cikksorozatban látni fogjuk, hogy a feladat jelentős: az új adatlap-törvény igen sok új tartalmi és formai követelményt ír elő.

Az 1. táblázat alapján úgy tűnik, hogy a biztonsági adatlapok kezelése 2007 óta egyértelműen a REACH alá tartozik. Ez lényegében így is van, ezt a 44/2000 rendelet 2007-ben módosított 7. paragrafusa is kijelenti. Azonban az adatlapok kezelésére megmaradt néhány hazai jogszabályi hely. Ezek gyakran további követelményeket támasztanak és jogilag bizonytalan helyzetet teremtenek, ahogy a következőkben látni fogjuk.

IRODALOM

- [1] Summary Record of the 10th Meeting of the Commission Working Group on the Practical Preparations for REACH 12–13 March 2007.
http://www.reachcentrum.hu/images/stories/bizottsag_llsfogl_ba_tmban_12.pont_pdf
 Magyar fordítás és értelmező megjegyzések:
<http://www.kortvelyessy.hu/REACH/Adatlap%20REACH%20kovetelmenyek.htm>

ÖSSZEFOGLALÁS

Körtvélyessy Gyula: Biztonsági adatlapok

2012. december 1-jével a veszélyes vegyi anyagok mellé az új, 453/2010/EU rendeletnek megfelelő biztonsági adatlapokat kell adni. A cikksorozat bevezetője a termékek anyagra, keverékre, illetve árucikkre való felosztását ismerteti. Ez kulcsfontosságú az adatlapokra vonatkozó követelmények tekintetében.

Szűcs Mária

■ MTA SZBK Biokémiai Intézet, SZTE ÁOK Orvosi Vegytani Intézet | szucs.maria@brc.mta.hu

Receptor-kutatók kapták a 2012. évi kémiai Nobel-díjat

A többsejtű szervezetek homeosztázisához igen fontos, hogy a sejtek kommunikálni tudjanak egymással; fogadják és feldolgozzák a környezetükből származó ingereket, jeleket. Az extracelluláris jel (amely lehet hormon, neurotranszmitter, növekedési anyag, kémiai inger, fény, íz, szag) által szállított információt a sejtek felszínén lévő specifikus jelfelfogó fehérjék, az ún. receptorok ismerik fel, majd továbbítják a sejt belseje felé, ahol a megfelelő sejtválaszt kiváltják. Az információ kémiai folyamattá alakítását jelátvitelnek nevezük, ami minden sejt általános tulajdonsága.

Azt, hogy a különböző sejtek azért válaszolnak egymástól eltérően egy adott ingerre, mert specifikus receptív anyagokkal rendelkeznek, Langley fogalmazta meg 1901-ben. A következő hatvan év a klasszikus farmakológia korszaka volt, amelyet olyan neves tudósok, mint Clark, Ariens, Stephenson, Black és Furchgott neve fémjel. Élő állaton vagy izolált szervén mérték a különböző endogén és szintetikus anyagok hatását, és így jellemezték az alapvető receptor típusokat és altípusokat. Azonban a receptor mint fizikai valóság létezését sokan megkérdőjelezték. Még Ahlquist is, egy neves farmakológus, aki először feltételezte az α - és β -adrenerg receptor altípusok létezését, a következőket írta 1973-ban: *This would be true if I were so presumptuous as to believe that α - and β -receptors really did exist. There are those that think so and even propose to describe their intimate structure. To me they are an abstract concept conceived to explain observed responses of tissues produced by chemicals of various structure!* [1].

A 60-as, 70-es években a receptorkutatás új korszaka kezdődött, a molekuláris biológiáé, vagyis azoknak a molekuláris lépéseknek a megismerése, amelyek a ligandumnak a receptoron való megkötésétől a sejtválaszig lejárásodnak. Először olyan másodlagos hírvivőket fedeztek fel, mint

az adenilát cikláz, a foszfolipáz C, majd a heterotrimer szabályozóproteinek, a G-féherjék, melyek szintén Nobel-díjat „hoztak” a felfedezőiknek (Sutherland, Gilman, Rodbell) [2].

A két amerikai tudós, Robert J. Lefkowitz és Brian Kobilka, aki 2012-ben kémiai Nobel-díjat kapott, kiemelkedő szerepet játszott azokban a felfedezésekben, melyek révén a G-protein-kapcsolt receptorokról (GPCR) szerzett tudásunk a mai szintre eljutott. Mindketten több évtizedig kutatták ugyanazt a tudományos témát, kudarcokon és sikereken át vezetett az útjuk, de mindkettőjüket áthatotta a hihetetlen érdeklődés, kíváncsiság, kitartás, szorgalom és optimizmus. Önkéntelenül felvetődik a kérdés: miért nem orvosi vagy élettani kategóriában kapták a díjat? Egy-

A 2012. évi kémiai Nobel-díj nyertesei, Brian K. Kobilka (balról) és Robert J. Lefkowitz (jobbról) a laboratóriumban



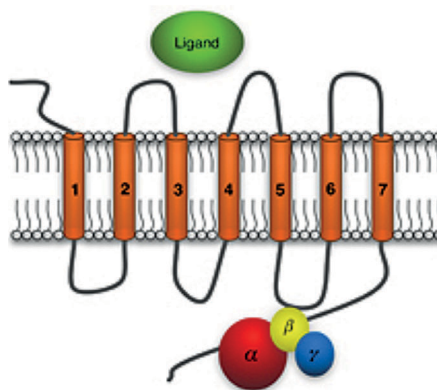
¹ Ez igaz lenne, ha nagy merészen elhinném, hogy tényleg léteznek α - és β -receptorok. Vannak, akik így gondolják, sőt azt javasolják, hogy írjuk le a belső szerkezetüket. Számomra ezek elvont fogalmak, amelyek azért születtek, hogy megmagyarázzuk a szövetek különböző szerkezetű kémiai anyagokra adott reakcióit.



részt azért, mert a felfedezéseik lényege nem új fiziológiai aspektusok megismerése volt, hanem a receptorok molekuláris és strukturális jellemzőinek feltárása, amivel a gyógyszerkémikusok számára új utakat nyitottak meg. Figyelemre méltó az is, hogy a kémia olyan mértékben áthatja a többi tudományágat, hogy 2002 óta ez a hetedik biomedicinális kutatásokért osztott kémiai Nobel-díj.

A furcsa, de nyerő páros

Robert Lefkowitz nagyszülei Lengyelországból emigráltak az Egyesült Államokba. Bob New Yorkban nőtt fel és orvos szeretett volna lenni. A washingtoni National Institute of Health kutatóintézetbe a vietnami háború elől „menekülő” civil szolgálatosként 1968-ban, de egyáltalán nem akart kutató lenni. Ebben az elhatározásában az is megerősítette, hogy az első 18 hónap alatt csak kudarcok érték a laboratóriumban. Azt a feladatot kapta, hogy jódozza meg az adrenokortikotrop hormont és mellékvesekéreg-adenóma sejteken vizsgálja azok kötődését. A kísérletek végül sikerre vezettek, és 1970-ben már egy Science és egy PNAS-cikket is közölt, de ennek ellenére kardiológus rezidensként folytatta pályáját. Egyre jobban hiányoztak azonban a laboratóriumi kísérletek, amit a Kober-díj átvételekor, 2011-ben írt visszaemlékezésében így fogalmazott meg: „even negative data were better than no data”² [3], és titokban végzett laboratóriumi munkát a klinika alagsorában. 1973-ban meghívást kapott a Duke Universityre, ahol azóta is dolgozik, 1976 óta a Howard Hughes Medical Institute-nak is tagja, és elsődleges témája a kezdetektől a β -adrenerg receptorok vizsgálata. Több mint 60 különböző díjat, elismerést kapott. Kiváló mentornak tartják, aki mindent megtesz a munkatársai emberi és szakmai fejlődéséért: kétszáznál több diákja, ifjú munkatársa volt a világ minden részéről, akik közül többen ma már világhírű kutatók. Köztük volt a másik kitüntetett, Brian K. Kobilka, aki 1986-ban csatlakozott posztdokként a Lefkowitz-csoporthoz, bár ő is orvosként végzett. Noha személyiségük nagyon különböző – a beszédes, vidám, barátságos Lefkowitzzal szemben Kobilka közismeretlen zárkózott és szégyenlős –, remekül megértették egymást és az együtt töltött öt év alatt 21 cikket közöltek kiemelkedő folyóiratokban. Kobilka ezután a Stanford-



A G-protein-kapcsolt receptorok sematikus szerkezete és kapcsolódása a heterotrimer G-fehérje $\alpha\beta\gamma$ -alegységével

ra került, ahol saját kutatócsoportot indított a G-protein-kapcsolt receptorok szerkezetének megismerésére. Kiemelkedő technikai tudása, metodikai fegyvertára és szorgalma ugyan számos jelentős felfedezéshez segítette az évek során, dédelgetett álmát, a G-protein-kapcsolt receptorok kristályosítást hosszú évekig nem sikerült elérnie, olyannyira, hogy volt idő, amikor a pályázati támogatást is elvesztette. Ugyanakkor annyira eltökélt volt és annyira fogva tartották a receptorok, hogy sokszor munkaidő után, egyedül végezte a kísérleteket, bízva abban, hogy egyszer majd sikerül.

Lefkowitz, akit a receptorkutatás nagyapjaként is aposztrofáltak [4], a pályán töltött több mint 40 év alatt munkatársával a G-protein-kapcsolt receptorok kutatásának minden jelentős állomásánál jelen volt, számos esetben kulcsszerepet játszva. A 70-es évek nagy áttörése, a radioligand kötési módszer kifejlesztése forradalmasította a gyógyszerkutatást, és lehetővé tette, hogy az új gyógyszerjelölteket közvetlenül a célfehérjéiken vizsgálják, jelentős időt és költségeket megtakarítva. A receptorok felismerő funkciójának radioaktív jelölt ligandumokkal végzett részletes analízise elvezetett az ún. „ternary komplex” elméletéhez, amely a ligandum, a receptor és a G-protein kölcsönhatását modellezte. A radioligandok segítségével nyomon lehetett követni az akkor még hipotetikus receptorok tisztítását különféle szövetekből. A Lefkowitz-csoport 1983-ban állította elő az első funkcionálisan aktív, tisztított β -adrenerg receptort [5]. Ezzel döntő bizonyítékot szolgáltatott arra, hogy a receptor létezik, és ez az egy fehérje képes arra, hogy a katekolaminokat megkötve az általuk szállított információt a sejtbetovábbítsa. Emellett részleges aminosav-

szevenciákat is nyertek, amelyeket az 1986-ban csatlakozott Kobilka a Merck Sharp & Dohme kutatóival együttműködve, új molekuláris biológiai módszereket alkalmazva, eredményesen használt a β -adrenerg receptort kódoló gén izolálására és szekvenálására [6]. A receptor teljes aminosav-szevenciájának megismerése alapján arra lehetett következtetni, hogy ez egy hét transzmembrán (7 TM) régiót tartalmazó integráns membránfehérje, ami meglepő szevencia-homológiát mutatott a rodopszinnal, a retinában található, fényre aktiválódó, valamivel korábban tisztított G-protein kapcsolt-receptorral.

Kristályszerkezet

Ma több mint 800 humán G-protein-kapcsolt receptort ismerünk, amelyek meglepő szerkezeti és funkcionális hasonlóságot mutatnak; a fény, az íz, a szagok, a neurotranszmitterek, a peptidhormonok egy részének receptorai is ebbe a családba tartoznak. A ma ismert gyógyszerek 30–50%-a a G-protein-kapcsolt receptor-család tagjain keresztül fejti ki hatását. Az elkövetkező években végzett irányított mutagenézis és kiméra-receptor kísérletek arra a felismerésre vezettek, hogy míg a ligandum kötődése elsősorban a transzmembrán régiók által alkotott zsebben, addig a G-protein-kapcsolódás az intracelluláris hurkoknál és a C-terminálison történik. Invenciózus technikai újítások és sok-sok küzdelem eredményeként a Kobilka-csoport 2007-ben közölte az első G-protein-kapcsolt receptor kristályszerkezetét [7], ami új korszak kezdetét jelenti a G-protein-kapcsolt receptor-kutatásban, a szerkezeti biológiáét.

A technika más receptorokra is alkalmasnak bizonyult, így rakétaszerű gyorsasággal mára 16 G-protein-kapcsolt receptor kristályszerkezetét vált ismertté, ebből 9 ennek az évnak az első felében. 2011-ben újabb mérföldkő következett: képalakító eljárással láthatóvá tették, amint az adrenalin a receptorán keresztül aktiválja a heterotrimer G-fehérjét [8]. A receptor kristályszerkezetének megismerése forradalmasítja a gyógyszerkutatást, lehetővé téve a gyógyszerjelöltek szerkezetének gyors *in silico* optimalizálását, így a mellékhatások csökkentését. A Lefkowitz-csoport a receptorok regulációs folyamatainak, például a foszforilációnak (GIRK, arresztin), deszenzitizációnak vagy a legutóbbi években felismert ún. funkcionális szelektivitásnak („biased agonism”) a felfedezésében is úttörő munkát végzett.

² Még a negatív adat is jobb volt a semmilyen adatnál.



Hazai vonatkozások

Jelen sorok írója 1976-ban azzal kereste meg Penke Botondot, a JATE Szerves Kémiai Tanszék ifjú munkatársát, hogy diplomamunkáját vegyészhallgató létére olyan témában szeretné készíteni, ami az életfolyamatok mechanizmusával, azon belül is a fehérjékkel foglalkozik. A mostani Orvosi Vegytani Intézet emeritus professzoraként is hihetetlen tudásszomjjal és aktivitással rendelkező, az új, nem konvencionális gondolatok iránt lelkesedő Penke doktortól azt a választ kapta, hogy van egy dédelgetett álma, a gasztrin-receptor izolálása egy közelmúltban kifejlesztett technika, az affinitáskromatográfia segítségével, de sikert nem tud garantálni, mivel a receptor illuzórikus valami, nem tudjuk, valóban létezik-e, csak indikációk vannak.

Mondanom sem kell, belevágtunk a témába, lett diplomamunkám, sőt a recep-

torok iránti „kötődés” egész eddigi kutatói pályámat meghatározta. Az egyetem elvégzése után a Szegedi Biológiai Központban „bábáskodhattam” a hazai G-proteinkapcsolt receptor-kutatás létrejötténél. Itt Wollemann Mária professzor asszony és csoportja már a 70-es években elkezdett a receptorokkal, illetve a hozzájuk kapcsolt adenilát ciklással foglalkozni. A kezdeti eredményekről egy általa szervezett, „Properties of purified cholinergic and adrenergic receptors” című szimpóziumon számolt be a Budapesten megrendezett 9. FEBS-kongresszuson [9], amelyre meghívta Robert Lefkowitzot, aki el is jött és előadást is tartott [10].

Az elmúlt évtizedekben egyre több magyar munkacsoport kezdett el receptorológiai és jelátvitellel foglalkozni, amelynek sikerességét a Magyar Biokémiai Egyesület Jelátviteli Szakosztályának idén októberben Esztergomban megrendezett konferenciája is mutatja. ●●●

IRODALOM

- [1] R. P. Ahlquist, *Perspect. Biol. Med.* (1973) 17, 119.
- [2] M. Szűcs, G. Fábán, *Biokémia* (1994) XVIII/4, 153.
- [3] R. J. Lefkowitz, *J. Clin. Inv.* (2011) 121/10, 4201.
- [4] R. Williams, *Circ. Res.* (2010) 106, 812.
- [5] R. A. Cerione, B. Strulovici, J. L. Benovic, R. J. Lefkowitz, M. G. Caron, *Nature* (1983) 306, 562.
- [6] R. A. Dixon, B. K. Kobilka, D. J. Strader, J. L. Benovic, H. G. Dohman, T. Frielle, M. A. Bolanowski, C. D. Bennett, E. Rands, R. E. Diehl, R. A. Mumford, E. E. Slater, I. S. Sigal, M. G. Caron, R. J. Lefkowitz, C. D. Strader, *Nature* (1986) 321, 75.
- [7] S. G. Rasmussen, H. J. Choi, D. M. Rosenbaum, T. S. Kobilka, F. S. Thian, P. C. Edwards, M. Burghammer, V. R. Ratnala, R. Sanishvili, R. F. Fischetti, G. F. Schertler, E. I. Weis, B. K. Kobilka, *Nature* (2007) 450(7168), 383.
- [8] S. G. Rasmussen, B. T. DeVree, Y. Zou, A. C. Kruse, K. Y. Chung, T. S. Kobilka, F. S. Thian, P. S. Chase, E. Pardon, D. Calinski, J. M. Mathiesen, S. T. Shah, J. A. Lyons, M. Caffrey, S. H. Gellmann, J. Steyaert, G. Skimiotis, W. I. Weis, R. J. Sunahara, B. K. Kobilka, *Nature* (2011) 477(7366), 549.
- [9] M. Wollemann, in: *Proceedings of the 9th FEBS Meeting, Budapest, 1974*. Vol. 37. Properties of purified cholinergic and adrenergic receptors (G. Gárdos and M. Wollemann, editors), Akadémia Kiadó, Budapest 1975, 85. o.
- [10] R. J. Lefkowitz, in: *Proceedings of the 9th FEBS Meeting, Budapest, 1974*. Vol. 37 Properties of purified cholinergic and adrenergic receptors (G. Gárdos and M. Wollemann, editors), Akadémia Kiadó, Budapest 1975, 69.

Simon Dóra – Penke Botond

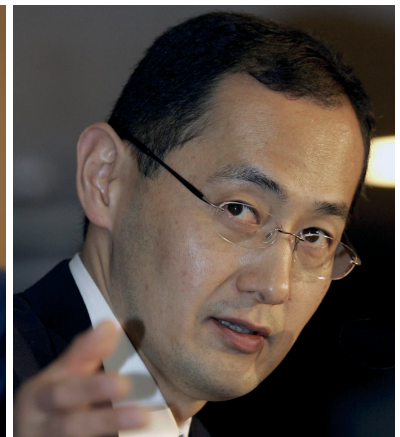
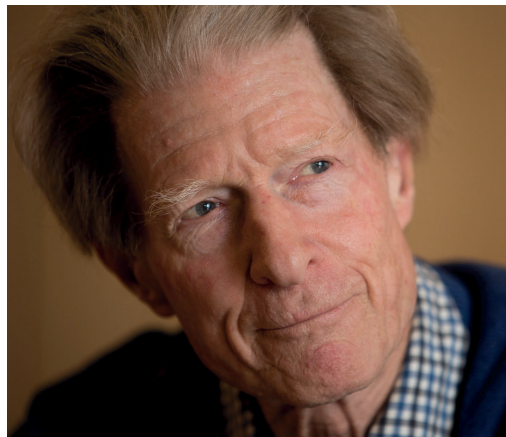
■ SZTE Orvosi Vegytani Intézet

Orvosi Nobel-díj, 2012

A Svéd Királyi Tudományos Akadémia a 2012-es év orvosi Nobel-díját két kutatónak, a brit Sir John Gurdonnak és a japán Shinya Yamanaka professzornak ítélte az érett testi sejtek pluripotens őssejttekké való visszaprogramozásáért (1. ábra).

Sir John Gurdon az elismerést azzal a kísérletével érdemelte ki, amelyben békapete sejtanyagját érett testi sejt anyagával helyettesítette. Az így módosított petesejtből egészséges egyed fejlődött. Gurdon ezzel igazolni tudta, hogy egy kifejelett egyed DNS-e tartalmazza mindazt az információt, amely egy béka összes sejtjének létrehozásához szükséges. Ezek az eredmények adták az alapját az első klónozási kísérleteknek, amelyek eredményeképp megszületett 1996-ban a Dolly névre keresztelt birka, az első sikeres klónozásból született emlős állat.

Sir Gurdonnak a középiskolában a természettudományos tárgyak nem tartoztak az erősségei közé, ennek ellenére felsőfokú tanulmányait az Oxfordi Egyetem zoológia szakán folytatta. Kutatói pályája legnagyobb részében a Cambridge-i Egyete-



1. ábra. Sir John Gurdon (balról) és Shinya Yamanaka (jobbról)

men dolgozott, kezdetben a zoológia tanárszéken. Ezt követően részt vett egy sejtbiológiai és rákkutató intézet megalapításában (Wellcome/CRC Institute for Cell Biology and Cancer).

Shinya Yamanaka 1962-ben született Higashiósaka városában, Japánban. Jelenleg a Kiotói Egyetem és a University of California professzora, egyben az indukált pluripotens őssejtek (IPS sejtek) kutatásá-

ra létrehozott központ vezetője. Munkásságát az elmúlt években számtalan díjjal jutalmazták (pl. Kyoto Prize in Biotechnology and Medical Technology, 2010; Wolf Prize in Medicine, 2011; Millennium Technology Prize, 2012). Egyetemi tanulmányait az oszakai Kyoiku Egyetemen és a Kobei Egyetemen végezte. 1987 és 1989 között ortopéd sebész rezidensként dolgozott Oszakában. 1993-ban került San Francis-