

Hemoglobin-szerkezet

Az állati szervezetek döntő többsége belső paramétereinek állandóságát, homeosztázisát a vér útján valósítja meg. A vér, amelyet belső környezetnek is nevezünk, egy felnőtt ember testsúlyának 8 százalékát alkotja. Összetétele fajoként változik, de nagy hasonlóságot mutat a magasabb rendű állatok esetében. Az ember vérenek 55 százaléka plazma (folyékony, viszkozus közeg), 45 százaléka pedig alakos elem: vörös vértestek, fehér vérszettek és vérlemezkék. A vérlemezkék elsősorban a véralvadásban játszanak szerepet; a fehér vérszettek fagocitálják (bekebelezik) a szervezetbe jutó idegen anyagokat vagy a szervezet saját sejtjeiből származó sejt-töredékeket; a vörös vértestek az oxigén, illetve a széndioxid szállításában vesznek részt.

A vörös vértestek nagysága 4–7 mikron, számuk 4–5 millió köbmilliméterenként. Bennük egy speciális fehérje, a *hemoglobin* található, amely alkalmas arra, hogy az oxigénnel és a széndioxiddal labilis (könnyen felszakadó) kötést hozzon létre. A fehérjék tanulmányozása során számos kérdés merül fel a kutató előtt. Például: melyek azok az átalakulások, amelyek a törzsfejlődés folyamán átmentek az élő szervezetek fehérjéi? Tudunk-e olyan modelleket szerkeszteni, amelyek elősegítik a növekedés, fejlődés, mozgás, emlékezés, tanulás stb. jelenségeinek magyarázatát? A következőkben megpróbálok betekintést nyújtani a *molekuláris biofizika* műhelyébe, ahol hasonló kérdéseket tanulmányoznak, s igyekszem megismertetni az olvasót korunk egyik legmodernebb tudományágának kutatási módszereivel. Mindezt a hemoglobin szerkezetének vizsgálatával és az ez irányban folytatott munka felvázolásával óhajtom szemléltetni.

A Kolozsvári Orvosi és Gyógyszerészeti Intézet biofizika tanszékének munkaközössége immár egy évtizede foglalkozik a vér különböző tulajdonságainak kísérleti és elméleti módszerekkel való vizsgálatával. Azok az eredmények, amelyeket e kutatómunka során felmutathatunk, biztatóak, s bizonyára indokoltan váltottak ki hazai és külföldi elismerést.

A mai tudományos kutatás eredményessége elsősorban attól függ, hogy a munkaközösségnek milyen széles a látóköre, milyen sokoldalúan közelíti meg a felvetett problémákat, milyen mértékben alkalmazza az úgynevezett *interdiszciplináris kutatómódszert*. Mindez feltételezi, hogy a kutatócsoport tagjai különböző szakképzettségűek legyenek (az adott témakörben például biológusok, matematikusok, orvosok, kémikusok, fizikusok, gyógyszerészek, mérnökök), legjobb azonban, ha a kutatócsoport minden tagja két-háromféle alapszakképzettséggel rendelkezik. Intézetünk biofizika tanszékének belső és szorosan együttműködő külső munkatársai végzettség szempontjából eleget tesznek a mondott feltételnek, és ez természetesen jelentős mértékben elősegíti a felmerülő tudományos kérdések komplex vizsgálatát, az elért eredmények sokoldalú kiaknázását.

Mint említettem, kutatásaink egyik ága a vér, közelebről a *hemoglobin tanulmányozása*. Az emberi szervezetben a vér zárt rendszerben kering. Tudományos szempontból nagy fontosságú a különböző testrészekben, szervekben, egyéni idő alatt átáramló vér mennyiségének meghatározása. A vérhozam kvantitatív értékeinek mérésére — attól függően, hogy a szervezet melyik részére vonatkoztatva végeztük a meghatározásokat — többféle módszert is használtunk. A végtag vérhozamának meghatározását kalorimetriás módszerrel végeztük (rendkívül gyors, operatív eljárás); a gyomorral kapillárisainak vérhozamát egy lenyelt szondába beépített termisztorban, a hőmérsékletváltozás hatására létrejövő áramingadozás mérésével határoztuk meg; a májban keringő vérmennyiséget két izotóp egyidejű alkalmazásakor mért értékek alapján számítottuk ki. E kísérleti módszerek két új berendezés, a termisztoros szonda és a végtag-kaloriméter megalkotásához vezettek, melyeket ma már klinikai laboratóriumi vizsgálatokban alkalmaznak.

A betegségek dinamikus (időbeli lezajlásukat követő) leírásához azonban nem elég csak az átáramló vér mennyiségét ismerni; nyomon kell követnünk a vér legfontosabb jellemzőinek a változását is. Az egyik leggyakrabban mért paraméter a vér *viszkozitása* vagy belső sűrűlódása. Sikerült kimutatnunk az összefüggést a vér viszkozitása és az alakos elemek mennyisége között a cukorbetegség esetén. A müncheni XXV. Nemzetközi Élettani Kongresszuson (1971) bemutatott dolgozatomban bevezettem a vér negatív viszkozitásának fogalmát, amivel kielégítően magyarázhatóvá vált a vér belső sűrűlódásának csökkenése a kapillárisok szintjén. Termofor segítségével meghatároztuk a vér *fajhőjét*, vagyis azt a hőmennyiséget, amely szükséges ahhoz, hogy egységnyi tömegű vér hőmérséklete egy Celsius fokkal változzon — s amelyre 0,893 kal/gr fok értéket kaptunk. Mint látható, a vér fajhője kisebb, mint a vízé, ami a benne jelenlévő alakos elemeknek tulajdonítható. Vizsgáltuk ezenkívül több állatfaj vörös vértestjeinek ellenállóképességét az ultrahangok roncsoló hatásával szemben.

Természetesen a fenti kísérleti eredmények magyarázata szorosan kapcsolódik a hemoglobin szerkezetéhez, mert az ebben bekövetkező változások döntő módon befolyásolják a vér tulajdonságait. Épp ezért a következőkben a hemoglobin szerkezetére vonatkozó vizsgálatainkat s azok eredményeit ismertetem.

A hemoglobin polipeptid-láncokból és proszretikus csoportból felépülő, közepes nagyságú *fehérje*; molekulatömege 66 700. A polipeptid-lánc, mint minden fehérje kémiai váza, szén—szén—nitrogén sorozaton alapszik (az aminosavak alapvető struktúrája). A polipeptidek a bennük található aminosavak *számában és természetében*, valamint ezeknek a láncban belüli *sorrendjében* különböznek egymástól. A polipeptid-lánc szerkezetének pontos meghatározása számos nehézséggel ütközött, mert olyan kérdésekre kellett választ keresni, amelyek tisztázása mind kísérletileg, mind elméletileg komplex feladatnak bizonyult. Hány aminosav épít fel egy adott láncot? Melyek azok az aminosavak, amelyek előfordulnak a polipeptid-láncban, és milyen az elhelyezkedésük sorrendje? — ezek és ezekhez hasonlóak voltak az említett kérdések.

Annak ellenére, hogy az élő szervezetek felépítésében csak hús alfa aminosav vesz részt, a belőlük létrejövő peptid-láncok száma rendkívül nagy: 10^{130} . A peptid-láncok kombinációs lehetőségeinek száma tehát lényegesen nagyobb, mint a Naprendszerben létező atomok száma, amely 10^{55} . A hemoglobin négy polipeptid-láncot — két alfa és két béta láncot — és négy hem csoportot tartalmaz. Az alfa láncok egyenként 141 aminosavból épülnek fel, a béta láncok pedig 146 aminosavból, tehát a hemoglobin felépítésében összesen 574 aminosav vesz részt. A hem csoportok mindegyike egy-egy polipeptid-lánchoz kapcsolódik, egy-egy monomért hozva létre ezzel, amelyek párosával kapcsolódnak egymáshoz.

Ha meghatározzuk az aminosavaknak a polipeptid-láncban belüli kapcsolódási sorrendjét, választ tudunk adni arra a meglehetősen fontos kérdésre, hogy azonos-e minden ember hemoglobinja vagy sem. Az ilyen irányú kísérletek bebizonyították, hogy bár ezt illetően nincsenek sem egyedi, sem faji (rasszbeli) különbségek, a hemoglobinnak az egyed ontogenetikai fejlődése során mégis négy változatát figyelhetjük meg. A megtermékenyítést követő hetekben keletkezik a létrejövő új szervezetben az *embriónális prehemoglobin*; ezt követi a *foetális hemoglobin* megjelenése, majd ezt fokozatosan felváltja a „*felöltött*“ *hemoglobin* (Hb A). Ezen kívül minden ember vérésejtjeiben van elhanyagolható mennyiségű *szekundér hemoglobin* is (Hb A—1). Ez a négyféle hemoglobin csupán a peptid-láncok finom szerkezetében különbözik egymástól. A láncokat a görög ábécé betűivel jelöljük. Mindegyik hemoglobin tartalmaz két alfa láncot, a felöltött ember hemoglobinja ezenkívül még két béta láncot is. A többi hemoglobinféleségekben az alfa láncok kívül megtaláljuk a béta láncotól alig különböző éta, gamma és delta láncokat. Az alfa láncok aminosav-sorrendje minden egészséges ember hemoglobinjában tökéletesen megegyezik, fajra (rasszokra) és nemre való tekintet nélkül. Az alfa lánc aminosav-sorrendjében bekövetkező bármilyen változás az ember esetében *kóros állapotot* jelent; törzsfajlódási szempontból nézve a jelenséget, valamely *más fajhoz tartozó élőlényre jellemző* hemoglobinhoz jutunk.

Ötven évvel ezelőtt a chicagói Herrick egy anémiás betegségekben szenvedő indián vért vizsgálta, és azt tapasztalta, hogy az egyébként korongszerű vörös vértestek különleges sarló alakot öltöttek fel. Ez a jelenség erősen fokozódott, ha az oxigén parciális nyomása csökkent, vagyis ha sokáig hagyták a vörös vértesteket a mikroszkóp paraffinos lemeze alatt. Ezt a betegséget drepanocitózisnak nevezték el. Pauling és munkatársai 1949-ben elektroforézis segítségével tanulmányozták a drepanocitózisban szenvedő betegek hemoglobinjának a szerkezetét. Megállapították, hogy a betegek hemoglobinja másképp viselkedik, mint a normális, s ezért ennek új nevet adtak; ez lett a Hb S hemoglobin.

1955—1957-ben Ingram és Itano nagyon pontos elektroforézises módszerrel (amelyet Sanger vezetett be az inzulin aminosav-sorrendjének a meghatározásakor, és szakmai körökben az „ujljenyomatok technikájának“ nevezik) megállapították a Hb A és Hb S közötti különbségeket. Mindkét hemoglobin esetében 26 frakciót kapunk, amelyek mindegyike egy-egy kisebb peptid-lánc. A különbség a két hemoglobin között csak egyetlen — a 4. számú — frakcióban mutatkozott, amely a Hb S esetében erősebben tolódott el a negatív pólus felé az elektroforézis során. E peptid-láncot különválasztva és meghatározva aminosav-szekvenciáját, azt látjuk, hogy mindkét hemoglobin megfelelő (4. számú) peptid-lánc kilenc aminosavat tartalmaz, és ezek közül csak a hetedik aminosav természetében van különbség. A Hb S *valint* (alfa-amino-izovalérián-savat) tartalmaz a Hb A megfelelő peptid-láncának hetedik helyén álló *glutaminsav* helyett.

Felvetődik a kérdés: elméleti úton alkotható-e olyan modell, melynek segítségével meghatározhatjuk egy adott peptid-lánc esetében (aminosav-szekvenciáját ismerve), hogy melyik az az aminosav, amely a legnagyobb valószínűséggel helyettesítődik? Ez irányban évek óta folytatunk különböző kísérleteket, amelyek meglehetősen sikerrel jártak. Az általam szerkesztett *statisztikai modell* segítségével, amelyet 1972-ben a budapesti Európai Szisztematikus Kongresszuson mutattam be, kiszámítható az aminosavak helyettesítésének valószínűsége, ha az aminosav-szekvencia már ismert.

Amint már említettem, a hemoglobin-szintézis bármilyen zavara betegséget — a vér különböző betegségeit — vonja maga után. Az egyes láncok szintézise nagymértékben összehangoltan folyik, mert akármelyik lánc esetében bekövetkező változás a többi lánc szerkezeti felépítését is befolyásolja. Nem elégséges tehát, hogy a bioszintézis folyamatai külön-külön jól menjenek végbe; az is szükséges, hogy a különböző típusú láncok létrejötte szinkrónban történjen.

Bonyolult kísérletek során sikerült teljes mértékben tisztázni a hemoglobin összes polipeptid-láncainak aminosav-sorrendjét. Ezek szerint:

az alfa lánc szekvenciája

Val. Leu. Ser. Pro. Ala. Asp. Lys. Thr. Asn. Val. Lys. Ala. Ala. Try. Gly.
 Lys. Val. Gly. Ala. His. Ala. Gly. Glu. Tyr. Gly. Ala. Glu. Ala. Leu. Glu.
 Arg. Met. Phe. Leu. Ser. Phe. Pro. Thr. Thr. Lys. Thr. Tyr. Phe. Pro. His.
 Phe. Asp. Leu. Ser. His. Gly. Ser. Ala. Gln. Val. Lys. Gly. His. Gly. Lys.
 Lys. Val. Ala. Asp. Ala. Leu. Thr. Asn. Ala. Val. Ala. His. Val. Asp. Asp.
 Met. Pro. Asn. Ala. Leu. Ser. Ala. Leu. Ser. Asp. Leu. His. Ala. His. Lys.
 Leu. Arg. Val. Asp. Pro. Val. Asp. Phe. Lys. Leu. Leu. Ser. His. Cys. Leu.
 Leu. Val. Thr. Leu. Ala. Ala. His. Leu. Pro. Ala. Glu. Phe. Thr. Pro. Ala.
 Val. His. Ala. Ser. Leu. Asp. Lys. Phe. Leu. Ala. Ser. Val. Ser. Thr. Val.
 Leu. Thr. Ser. Lys. Tyr. Arg.

a béta lánc szekvenciája

Val. His. Leu. Thr. Pro. Glu. Glu. Lys. Ser. Ala. Val. Thr. Ala. Leu. Try.
 Gly. Lys. Val. Asn. Val. Asp. Glu. Val. Gly. Gly. Glu. Ala. Leu. Gly. Arg.
 Leu. Leu. Val. Val. Tyr. Pro. Tyr. Thr. Gln. Arg. Phe. Glu. Ser. Phe. Gly.
 Asp. Leu. Ser. Thr. Pro. Asp. Ala. Val. Met. Gly. Asn. Pro. Lys. Val. Lys.
 Ala. His. Gly. Lys. Lys. Val. Leu. Gly. Ala. Phe. Ser. Asp. Gly. Leu. Ala.
 His. Leu. Asp. Asn. Leu. Lys. Gly. Thr. Phe. Ala. Thr. Leu. Ser. Glu. Leu.
 His. Cys. Asp. Lys. Leu. His. Val. Asp. Pro. Glu. Asn. Phe. Arg. Leu. Leu.
 Leu. Gly. Asn. Val. Leu. Val. Cys. Val. Leu. Ala. His. His. Phe. Gly. Lys.
 Gln. Phe. Thr. Pro. Pro. Val. Gln. Ala. Tyr. Gln. Lys. Val. Val. Ala.
 Gly. Val. Ala. Asp. Ala. Leu. Ala. His. Lys. Tyr. His.

Itt az aminosavakat a nemzetközileg elfogadott rövidítésekkel jelöltem, ami a szóban forgó aminosavak esetében a következő: Gly. = glicin; Ala. = alanin; Val. = valin; Leu. = leucin; Ser. = szerin; Thr. = treonin; Cys. = cisztein (cisztin); Met. = metionin; Asp. = aszparaginsav; Asn. = aszparagin; Glu. = glutaminsav; Gln. = glutamin; Lys. = lizin; Arg. = arginin; Phe. = fenil-alanin; Tyr. = tirozin; His. = hisztidin; Pro. = prolin.

A hemoglobin és a miogloblin (utóbbi az izmokban található fehérje, amely az oxigénnel labilis kötést hoz létre) aminosav-sorrendjének pontos meghatározása, valamint a makromolekulák térbeli szerkezetének megállapítása elsősorban Kendrew, Perutz, Watson és Crick nevéhez fűződik. A különböző polipeptid-láncok szerkezetét összehasonlítva, Braunitzer rendkívül érdekes megállapításra jutott. Észrevette, hogy ha két ilyen láncot megfelelő módon párhuzamosan egymás mellé helyezünk, az aminosav-szekvencia több helyen is *teljes azonosságot mutat*.

Egymás alá helyezve a láncok azonos részleteit, a béta és delta lánc aminosav-szekvenciája között csupán 10 aminosav-különbség van, a béta és gamma között 39, az alfa és béta lánc között pedig mintegy 84. A mioglobín molekulában (153 aminosavból épül fel) és az emberi hemoglobín összes polipeptid-láncaiban már csak 21 azonos helyzetű aminosav van; ennek ellenére terciér struktúrájuk azonos. Ez arra mutat, hogy az azonos helyzetű aminosavak lényegesek a struktúra és funkció szempontjából, mert éppen ezek teszik alkalmassá a molekulát oxigén szállítására és tárolására. Azok a részek, ahol az aminosavak helyzete nem azonos, vagy kóros elváltozásokra utalnak, vagy arra, hogy más fajhoz tartozó élőlény hemoglobinjáról van szó. Ez igazolja Pauling állítását, aki már 1949-ben megjósolta, hogy az anémiás betegségek többnyire *molekuláris elváltozásokkal* hozhatók összefüggésbe.

Sem az aminosav-sorrend ismerete, sem a különböző láncok összehasonlítása nem nyújt azonban teljes képet az adott fehérje működéséről. Ahhoz, hogy e működést megérthessük, három dimenzióra kell áttérnünk, vagyis meg kell ismerünk az adott fehérje térbeli szerkezetét. A makromolekulák térbeli struktúráját a röntgensugarak diffrakciójának segítségével tanulmányozzák. A fehérje teljes röntgendiffrakciós képe több ezer apró pontból áll (például a kristályos mioglobín röntgenképe hozzávetőleg 50 000 pontból). A térbeli szerkezet teljes leírásához *min-denik* diffrakciós pontnak ismernünk kellene a koordinátáit, de ezeknek a kiszámítása rendkívül bonyolult matematikai feladat, amelynek megoldása csak újabbban vált lehetségessé, a nagy kapacitású elektronikus számítógépek segítségével. A kísérleti eredmények matematikai feldolgozása lehetővé teszi a makromolekulák térbeli modelljeinek összehasonlítását a molekulák természetes térstruktúrájával. Ily módon derítette fel például Watson és Crick a dezoxiribonukleinsav térszerkezetét, mely — mint közismert — egy henger palástján felcsavart hélix formát mutat.

A makromolekulák térbeli szerkezetének vizsgálatában az elmúlt két évtizedben jelentős eredményeket értek el. Ezt négy tényező befolyásolta döntő módon: a röntgendiffrakciós kísérletek, az elektronmikroszkópos képek, a makromolekulák mesterséges modelljei és az eredmények elektronikus számítógépekkel való kielemezése. A legújabb kutatások alapján jelenleg olyan elméleti statisztikai modelleket igyekeznek alkotni, amelyek a polipeptid-láncban bekövetkező *változások*at is tükrözzék, ami által lehetővé válik a fehérjék struktúrájának vizsgálata *az idő függvényében*. Amint már említettem, a hemoglobín polipeptid-láncai a magasabb rendű állatok esetében nagyon hasonló szerkezetet mutatnak, s a mondott statisztikai modellek éppen azért jelentősek, mert megnyitják a *filogenetikai szempontú vizsgálódások* útját is a makromolekulák szerkezetére vonatkozóan.

A mioglobín és a hemoglobín polipeptid-láncainak aminosav-szekvenciájában mutatkozó rendkívül nagy hasonlóság alapján feltételezhetjük, hogy mindkettő egy ősi polipeptid-láncból alakult ki a törzsfajlás során fellépett mutációk által. A fehérjék inter- és intraspecifikus különbségeit nagyszámú mutáció következményeképp kell értelmeznünk. Minél távolabb esik egy állatfaj az embertől, annál kevésbé hasonlít egymáshoz a hemoglobinjuk.

A Moszkvában megtartott IV. Nemzetközi Biofizikai Kongresszuson (1972), és már azelőtt a brassói Biometria Szimpozionon (1971) bemutatattam azt a statisztikai modellt, amellyel kiszámítható a fehérjék helyettesítésének valószínűsége.

Ha adva van egy polipeptid, amely A_i ($i=1, 2, \dots, m$) peptidekre bomlik, minden peptid a_{ij} ($i=1, 2, \dots, m; j=1, 2, \dots, n$) aminosavakból épül fel. Röntgendiffrakciós vizsgálatkor a röntgensugár hullámhosszának ismeretében kiszámítható az a_{ij-1} és a_{ij} aminosavak közötti kötés felszakadásához szükséges energia, valamint az a_{ij} és a_{ij+1} aminosavak közötti kötés felszakadásához szükséges energia; s akkor lehetőségünk van arra, hogy felbecsüljük az a_{ij} aminosav helyettesítésének valószínűségét (p_j) az A_i peptidben. Bevezetjük minden aminosav disztribúciós függvényét, a kötési energiák értékeinek függvényében:

$$F_{ij}(x) = \begin{cases} 1 & x \geq E_{ij} \\ 0 & x < E_{ij} \end{cases}$$

Hasonló módon minden peptid-lánchoz hozzárendeljük a megfelelő disztribúciós függvényt:

$$F_i(x) = \begin{pmatrix} a_{i1} & a_{i2} & a_{i3} & \dots & a_{in} \\ p_{i1} & p_{i2} & p_{i3} & \dots & p_{in} \end{pmatrix}$$

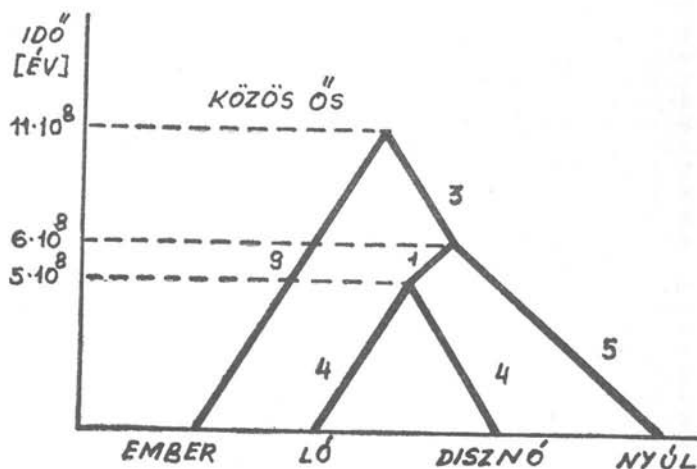
Egy adott A, peptid láncában az az aminosav fog helyettesítődni, amelynek disztribúciós függvénye — a szekvenciát figyelembe véve — lokális minimumot mutat.

A drepanocitózisban szenvedő betegek hemoglobinjának elektroforézises felbontásakor kapott 4. frakcióra vonatkozóan elvégeztem a megfelelő konkrét számításokat. Figyelembe véve, hogy e frakció 9 aminosavat tartalmaz, az összes kombinálódási lehetőségek száma $9! = 362\,880$. E hatalmas kombinációs lehetőségekből, bár bizonyos feltételek alapján leegyszerűsíthetők, még mindig nagyon sok variációt kell kiszámolnia az elektronikus számítógépnek. Meghatározva e peptid disztribúciós függvényét, ez lokális minimumot mutat a 7. aminosavnál. Tehát bizonyos perturbáció esetén a 7. helyen szereplő glutaminsav fog kicserélődni a legnagyobb valószínűséggel. Ez teljes összhangban van a kísérleti eredményekkel, az azonban e módszer alapján még nem állapítható meg, hogy melyik aminosav lép a régi helyére.

Az ember és a csimpánz hemoglobinját összehasonlítva megállapították, hogy ezek teljesen azonosak. A gorilla hemoglobinja is nagyon hasonlít az ember és a csimpánz hemoglobinjához, a különbség csak a peptid-lánc egyetlen aminosavjának helyettesítéséből származik.

Egész más a helyzet, ha például a ló hemoglobinját hasonlítjuk össze az emberével. Itt már az alfa láncon belül 17 eltérő (egymástól különböző) aminosavat figyelhetünk meg. E számnak nagy elvi jelentősége van, ugyanis a fajok eredetére vonatkozó elmélet feltételezi, hogy az ember és a ló (valamint sok más emlős) közös őstől származik. Az őslénytani feltárások olyan, majdnem folytonos közbeeső fázisok egykori létezését bizonyítják, melyekből arra lehet következtetni, hogy a geológiai Kréta korban (kb. 110 millió évvel ezelőtt) az addigi egyirányú fejlődés két irányban folytatódott — éspedig az egyik irányban a ló, a másik irányban a főemlősök vonalán. A jelenlegi ló és az ember hemoglobinja minden valószínűség szerint a közös ős ugyanazon molekulájából származik. E két faj hemoglobinjának jelenlegi molekulájában a párhuzamos lánc 124 aminosava ugyanolyan természetű, tehát ugyanezek így szerepeltek a közös ős hemoglobinjában is. A fejlődési vonal kettéválásától kezdve, 110 millió év alatt, a lánc 17 aminosavja cserélődött ki — ami azt jelenti, hogy az ember és a ló közös ősének hemoglobinjában legkevesebb 17 alkalommal következett be mutáció. Megtörténhet azonban, hogy a mutációk száma még nagyobb, mintegy 20–23, mert az aminosav-szekvenciának ugyanazokon a helyein több kicserélődés is végbemehetett.

Ha feltételezzük, és erre minden jogunk megvan, hogy az említett mutációk a törzsfelődés mindkét vonalán statisztikai szempontból ugyanolyan gyakorisággal jelentkeztek, akkor arra a következtetésre jutunk, hogy az utóbbi 110 millió év alatt az egyik peptid-láncban 8, a másikban 9 aminosav cserélődött ki. (Megjegyzem, hogy ezek a feltevések csak statisztikai szempontból helyesek, mivel ismeretes, hogy léteznek fajok, amelyek fejlődése bizonyos szakaszokban lelassul vagy



Leszármazási séma a hemoglobin szerkezetében bekövetkezett mutációk alapján

teljesen megáll.) Ez az érték, amelyet inkább nagyságrendi vonatkozásban kell értelmeznünk, lehetőséget nyújt arra, hogy felbecsülhessük a molekulák átalakulásához szükséges időt. Ismerve az aminosavak számát, a 110 millió éves időintervallumot, valamint a változások számát, meghatározhatjuk a mutációk *gyakoriságát*. Egy mutáció létrejöttéhez szükséges idő — a hemoglobin alfa láncának vizsgálata szerint — hozzávetőleg 12 millió év. Ugyanebből ki tudjuk számítani valamely mutáció megjelenésének valószínűségét, sőt minden egyes aminosav helyettesítődésének valószínűségét is. Amint a fent idézett példából is kiderül, a statisztikai modell segítségével megjelölhető, hogy melyik aminosavnak legnagyobb a helyettesítődési valószínűsége. A New Delhiben ez évben sorra kerülő XXVI. Nemzetközi Élettani Kongresszuson bemutatandó dolgozatomban a modellnek már egy továbbfejlesztett változatát terjesztem elő, melynek segítségével meghatározható annak az aminosavnak a természete is, amely a régi aminosavat helyettesíti egy adott peptid-láncban.

A hemoglobin alfa láncának aminosav-sorrendje nemcsak az ember és a ló esetében ismert; sok más fajnál is meghatározták. Az eltérő helyek száma a szekvenciában, az emberi hemoglobin alfa láncához viszonyítva, az egérnél 17, a sertésnél 18, a nyúlnál 25, a pontynál 71 — és így tovább. Ha összehasonlítjuk a különböző fajok hemoglobinjában bekövetkező változásokat, kiszámíthatjuk, hogy két vagy több faj közös őse az adott geológiai kor melyik periódusában jelent meg. Az így nyert értékek általában teljes összhangban vannak a paleontológia, a rendszertan, a genetika, az összehasonlító anatómia és más tudományágak eredményei alapján felbecsült értékekkel.

A felvetett kérdések effajta megoldása csak korunk tudományos színvonala mellett vált lehetségessé. Amint már említettem, a statisztikai modell kiszámítását a konkrét peptid-lánc esetében elektronikus számítógéppel végeztük. Amikor először programáltuk az adatokat, a gép elromlott, és ezt a véletlent azóta is úgy emlegetjük, hogy az elektronikus számítógép „sokkot” kapott; túl nehéz volt számára a feladat. Ez nyilván csak tréfás megjegyzés, de arra az igazságra utal, hogy bizonyos problémák megoldását ma is még a jövőre kell bízniuk, mert egyelőre nem rendelkezünk megfelelő feldolgozó és kiértékelő rendszerrel.

Elektronikus számítógépet egyébként nemcsak a hemoglobin szerkezetének vizsgálatában alkalmaztam; már 1964-ben analógikus elektronikus számítógéppel modelláltam az elektrosztatikus tér hatását a csontvelő vörösvértest-állományára. A kapott görbe dinamikájából kiderült, hogy az elektrosztatikus tér hatására a vörös vértestek nem pusztulnak el, hanem csak elvándorolnak, és a külső perturbáció megszűnése után mintegy 60 perccel már visszatérnek a csontvelőbe. Ezt a dolgot elismeréssel fogadta a bécsi II. Nemzetközi Biofizikai Kongresszus (1966). A csontvelő, amely — mint ismeretes — vörösvértest-képző szerv, később is kutatásaink tárgya volt; így például kimutattuk, hogyan változik százalékos aránya a különböző csontok esetében a csontszövethez viszonyítva. Erről 1974 januárjában a jéni Kvantitatív Morfológiai Szimpozionon számoltunk be. Ezután radioaktív izotópok segítségével vizsgáltuk a vörösvértest-képződés folyamatát a legkülönbözőbb körülmények között, elsősorban hipoxiás állapotban.

Munkaközösségünket találon jellemzi R. D. Keynes angol professzor megjegyzése, mely szerint ez a kollektíva „vérmes reményekkel boncolgat különféle véres dolgokat”. És valóban, a biofizika tanszék külső és belső munkatársai (újában a diák biofizikai kör tagjai is ide tartoznak) elsősorban a vért és a vele kapcsolatos problémákat vizsgálva fejtettek ki az elmúlt évtizedben számottevő tevékenységet. E tudományos munka négy doktori disszertációban és több mint fél-száz, külföldön és belföldön megjelent dolgozatban, valamint számtalan előadásban konkretizálódott, s nemegyszer új, hasznos műszerek megalkotásához is elvezetett (végtag-kaloriméter, termisztoros vérkeringésmérő stb.). Reméljük, hogy ez a lendület, az együttműködés és egyetértés szelleme továbbra is jellemzőnk marad, és így még „vérmesebb” reményekkel nézhetünk a jövőbe.

Vincze János