

BIOKÉMIA

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

Szerkesztőbizottság:
BENYHE SÁNDOR, ERDŐDI FERENC, GERGELY PÁL,
HUDECZ FERENC, NYESTE LÁSZLÓ, NYITRAY LÁSZLÓ, SARKADI BALÁZS,
SÜMEGI BALÁZS, VÁRADI ANDRÁS

Felelős szerkesztő:
SZÉKÁCS ANDRÁS

XXXII. ÉVF. 1. SZÁM

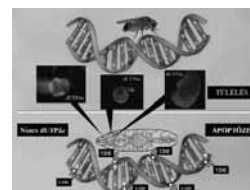
2008. MÁRCIUS

A tartalomról:

- ◇ Uracil a DNS-ben: hiba vagy jel? – Békési Angéla és Vértessy G. Beáta
- ◇ Fehérjék, amelyek megkérdőjelezték a szerkezet–funkció paradigmát – Csizmók Veronika, Kovács Dénes, Hegyi Hedvig és Tompa Péter
- ◇ Konfliktus és kooperáció Debrecenben: Nemzetközi viselkedésökológiai rendezvény – Molnár Orsolya Rita
- ◇ In memoriam Gergely János – Erdei Anna

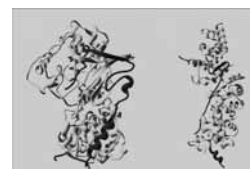
Címlapkép: balra fent: Az U-DNS feltételezett szerepe a *Drosophila melanogaster* fejlődése során.

A lárváállapotok során a dUTPáz enzim hiánya miatt a lárvális szövetek genomi DNS-ében uracil halmozódik fel (lent). Az imaginális diszkuszokban kifejeződő dUTPáz (immunhisztokémiai ábrák egyes imaginális diszkuszokról, a dUTPáz jelenlétét a zöld szín jelzi) ezzel szemben biztosítja ezen szövetek DNS-ének uracilmentességét (fent). A lárváállapotok legvégén indukálódó UDE az uracilos lárvális DNS-t hasítja. Az így keletkező száltörések erős apoptotikus jelként szolgálhatnak a halálra ítélt lárvális szövetekben. A metamorfózis során túlélő és tovább differenciálódó imaginális diszkuszokból fejlődik ki a felnőtt légy (ld. a vonatkozó közleményt a 2–9. oldalakon).



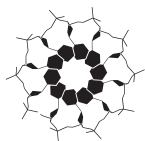
jobbra lent: Partnerükhöz kötött rendezetlen fehérjék szerkezete. Néhány rendezetlen fehérje esetében a röntgenkristallográfiai vagy NMR-spektroszkópiai vizsgálatokból ismert a komplexben lévő szerkezetük. Az ábrán a p27^{Kip1} sejtciklus-inhibitor kinázgátló doménje (sötétkék) látható a ciklinA–ciklindependens kináz 2 (türkizkék) fehérjével komplexben (balra), illetve a Tcf3 transzaktivátor doménje (sötétkék) a β -kateninhez (türkizkék) kötött állapotában (jobbra).

Ezek a szerkezetek jól szemléltetik azokat a tulajdonságokat, melyek kulcsfontosságúak a rendezetlen fehérjék partnerükhöz való kötődésekor, ilyen például a nyújtott kölcsönhatási felszín, a kötődés indukálta feltekeredés vagy a már előre kialakult másodlagos szerkezeti elemek kötődése (ld. a vonatkozó közleményt a 10–16. oldalakon).



Contents:

- ◇ Uracil in DNA: error or signal? – Angéla Békési and Beáta G. Vértessy
- ◇ Proteins that defy the structure–function paradigm – Veronika Csizmók, Dénes Kovács, Hedvig Hegyi and Péter Tompa
- ◇ Conflict and co-operation in Debrecen: International behavior ecology meeting – Orsolya Rita Molnár
- ◇ In memoriam János Gergely – Anna Erdei



MAGYAR
BIOKÉMIAI
EGYESÜLET

Kiadja a Magyar Biokémiai Egyesület, 4012 Debrecen, Pf. 6
e-mail: biokemia@nki.hu <http://www.mbkegy.hu/htmls/biokemf.html>
Felelős kiadó: Dr. Fésüs László

Az engedély száma: III/SZI/397/1977 HU ISSN 0133-8455
Készíti és terjeszti a dART studio (1137 Budapest, Újpesti rakpart 6. Tel.: 349-3426)
Ára • a Magyar Biokémiai Egyesület tagjai részére: tagdíj ellenében,
• nem egyesületi tagoknak: 850 Ft + postaköltség

Uracil a DNS-ben: hiba vagy jel?

Uracil in DNA: error or signal?

Békési Angéla, Vértessy G. Beáta

MTA SZBK Enzimológiai Intézet
1113 Budapest, Karolina út 29.

Összefoglalás

A timinanalóg uracil a DNS-ben a hagyományos értelmezés szerint kijavítani való hibaként jelenik meg. A citozin dezaminálódásával spontán képződő uracil javítása esszenciális, ugyanakkor a hibát észlelő uracil-DNS glikoziláz (UDG) általában különbségtétel nélkül felismeri és eliminálja a timin helyére beépülő uracilt is. Amennyiben a dUTPáz és/vagy a timidilát szintáz enzimek gátlása révén nem biztosítódik megfelelően alacsony dUTP/dTTP arány, a timinhelyettesítő uracilbeépülés – a polimerázok aspecifitása folytán – olyan mértékűvé válik, hogy a javító mechanizmus hiábavaló felerősödésével a sejt programozott halálát indukálja (v.ö. timinmentes sejthalál). A téma alap kutatási jelentősége mellett terápiás alkalmazási lehetőségei miatt is fontos és időszerű. Ugyanakkor eddig részben vitatott vagy egymástól elszigetelt eredmények, valamint a csoportunkban végzett újabb kutatások sürgetik a DNS-ben megjelenő uracil hagyományos hiba szerepének átértékelését. Több irodalmi példa igazolja, hogy a DNS-beli uracil legalább ideiglenesen tolerálhatóvá válhat, illetve valamiféle fiziológiás vagy fejlődésbiológiai szerepre is szert tesz. Újabb eredményeink egy korábbi releváns hipotézist is tisztáztak, mely szerint az ecetmuslica (*Drosophila melanogaster*) lárváinak DNS-ében a dUTPáz és az UDG enzimek hiánya révén uracil halmozódik fel, ami hozzájárulhat a bábállapotban zajló sejthalál folyamatok beindításához. A lárvális DNS-ben kimutattuk az emelkedett uracilszintet, és sikerrel azonosítottunk egy, a bábállapotok során kifejeződő, rovarspecifikus, U-DNS-re szigorúan specifikus nukleázt. A lárva-DNS uraciltartalmát feltehetőleg ez a faktor ismeri fel „hibaként” vagy sokkal inkább fejlődési jelként.

A hagyományos felfogás: a DNS-beli uracil hiba, amit el kell kerülni vagy ki kell javítani

A genetikai örökítőanyagban, a DNS-ben bekövetkezett kémiai elváltozások, hibák folyamatos javí-

Békési, A., Vértessy, B. G.

Institute of Enzymology, Szeged Biology Center,
Hungarian Academy of Sciences
H-1113 Budapest, Karolina út 29, Hungary

Summary

Uracil, a close thymine analog, is traditionally considered as a mistake to be corrected in DNA. Repair of uracil as a spontaneous cytosine deamination product is essential, but the repair enzyme uracil-DNA glycosylase usually also eliminates thymine-replacing, „innocent” uracils, as well. Inhibition of dUTPase and/or thymidylate synthase results in elevated cellular dUTP/dTTP ratio that, due to the suboptimal specificity of DNA polymerases, leads to incorporation of thymine-replacing uracils to an extent that overloads the repair apparatus and induces apoptosis (thymine-less cell death). This research field is of interest for therapeutical applications, as well. Novel, partially isolated and yet controversial, experimental data, together with results from our laboratory argue for a re-interpretation of the traditional view on uracil being solely a mistake in DNA. Several studies indicate that uracil-DNA may be at least transiently tolerated in different organisms, and it may possess physiological or developmental role. Here we review such examples and the novel results that reinforce the hypothesis on uracil-DNA being a developmental death signal in the pupal stage the fruit fly (*Drosophila melanogaster*), due to lack of dUTPase and uracil-DNA glycosylase in the fruit fly larvae. Elevated uracil content in DNA of the larvae and the existence of a uracil-DNA degrading nuclease under strict developmental control at pupal stage present key pieces of experimental evidence in this hypothesis.

tása minden élőlény számára elengedhetetlen. Ennek megfelelően az evolúció során a különböző típusú hibákra különböző DNS-javító mechanizmusok fejlődtek ki. Az egyik leggyakoribb DNS-hiba a citozin oxidatív dezaminálódása révén képződő

timinanalóg uracil. Ez az átalakulás naponta, spon-tán módon is több százszor fordul elő egy közepes méretű emlősgenomban [1]. Uracil a DNS-be alapvetően két úton kerülhet. Egyrészt az említett deza-minálási reakció révén, ami javítás nélkül a követ-kező replikáció után stabil pontmutációt eredmé-nyezne. Másrészt magas dUTP/dTTP arány esetén a DNS polimerázok – alacsony specificitásuk miatt – timin (dTMP) helyére uracilt (dUMP) építenek be [1,2], ami önmagában nem jelentene mutagén vál-tozást. Azonban a DNS-beli uracilt felismerő és a javítását kezdeményező uracil-DNS glikoziláz (UDG) enzim a timint helyettesítő uracilt is hiba-ként eliminálja [3]. (UDG enzimatis aktivitással számos fehérjecsalád rendelkezik, mely redundan-cia összhangban van az enzimfunkció kiemelkedő élettani jelentőségével. Bővebben ld. később.) A dUTP/dTTP arány megfelelően alacsony szinten tartásáért két kulcsenzim a felelős: a dUTPáz és a timidilát szintáz. A dUTPáz kiemelkedő specificitással hidrolizálja a dUTP-t dUMP és pirofoszfát termékekké [4]. A dUMP a dTTP-bioszintézis pre-kurzora: a timidilát szintáz a dUMP-t dTMP-vé ala-kítja, amit nukleotid kinázok foszforilálnak dTTP-vé [5].

A DNS-beli uracil javítása az ún. báziskivágásos javító mechanizmussal történik [6]. Az UDG enzim az uracilbázis glikozidos kötését hasítva bázismentes (AP) helyet eredményez, ahol az AP endonukle-ázok hasítják a cukor-foszfát-gerincet, majd a poli-meráz béta enzim visszaépíti a hiányzó nukleoti-dot, lehasítja az 5'-deoxiribóz-foszfátot, végül egy

ligáz összevarrja a cukor-foszfát-láncot. Amennyi-ben a DNS-be nagy mennyiségű uracil kerül, a ja-vító mechanizmus hiábavaló módon felerősödik, ennek következtében DNS-száltörések jelennek meg, ami kromoszómafragmentálódást eredmé-nyez, végső soron pedig a sejt programozott ön-gyilkosságát (ld. timinmentes sejthalál [7,8]) váltja ki. A timinmentes sejthalál indukálása vírusfertő-zött vagy rákos sejtekben alkalmazott terapiás lehe-tőség [9], melynek a dUTPáz-gátlás révén további, eddig kiaknázatlan módjai is kínálkoznak. A terá-piás alkalmazhatósága egyben a timinmentes sejt-halál nagyrészt ismeretlen mechanizmusának kuta-tását is sürgeti; annál is inkább, mivel egyes sejt-típusokban kimutatták, hogy az útvonal független az apoptózisindukcióban központi szerepűnek is-mert p53 tumorszuppresszor fehérjétől [10,11].

A fent vázolt, hagyományos megközelítés szerint az uracil a DNS-ben mindenképpen hibaként jele-nik meg, melyet javítani szükséges, és amely képes a sejtben akár apoptotikus folyamatokat is indukál-ni. Mégis ismerünk néhány esetet, amikor az uracil – ha korlátozott módon is – tolerálhatóvá válik, illetve valamilyen fiziológiás szerepe is szert tehet. Előbbire példa, hogy egyes bakteriofágok [12,13] genomja csaknem teljesen uracilszubsztituált, vala-mint más mutáns fágok [14–17] és mutáns *Escherichia coli* törzsek [18] genomjai is viszonylag nagy meny-nyiségű uracilt tartalmaznak. Az utóbbi eset példá-ja az aktivációindukált dezamináz (AID) szerepe az immunglobulingének (Ig-gének) diverzifikáció-jában [19] és az U-DNS a *Drosophila*-metamorfózis-



Békési (Beke) Angéla 2001-ben végzett okleveles kémiaszakos tanárként az Eötvös Loránd Tudomány-egyetemen (ELTE), valamint okleveles hittanárként a Pázmány Péter Katolikus Egyetemen. Az ELTE Biológiai Doktori Iskolájában szerkezeti biokémia program keretében szerezte PhD-fokozatát 2007-ben. 2000 óta dolgozik Vértessy Beáta csoportjában, az MTA SzBK Enzimológiai Intézetében, jelenleg tudomán-nyos munkatárs. Először a dUTPáz szerkezeti és funkcionális vizsgálatában vett részt, majd a *Drosophila* dUTPáz szabályozását és kölcsönható partnereit vizsgálta, később pedig sikerrel azonosította és alapvetően jellemezte első képviselőjét, egy teljesen újszerű, uracil-DNS-specifikus nukleázcsaládnak (UDE). Ezen munkájáért 2007-ben Akadémiai Ifjúsági díjban részesült, 2008-ban pedig egyéves posztdoktori ösztöndíjat nyert. Két gyermek édesanyja.

Vértessy G. Beáta 1984-ben végzett a Budapesti Műszaki Egyetem vegyész-mérnöki szakán, azóta a külföldi tanulmány-utakat leszámítva az MTA SzBK Enzimológiai Intézetében dolgozik, jelenleg tudományos tanácsadó. 1987-ben MS fokoza-tot nyert a Chicagói Egyetem Biokémia és Molekuláris Biológia tanszékén. 1991-ben szerezte meg a biológiai tudomány kandidátusa, 2001-ben az MTA doktora fokozatot. 2000 óta vezeti az Enzimológiai Intézetben a DNS-metabolizmus és -javítás csoportot. Munkájának kiemelt támogatói a *Howard Hughes Medical Institutes*, az OTKA, az NKTH, az *Alexander von Humboldt-Stiftung*, az EU FP6 és FP7 keretprog-ramjai, valamint a *Wellcome Trust*.



ban [20]. Ezek a példák részben régóta ismertek, részben régóta vitatottak, azonban az irodalomban nem találunk olyan áttekintő munkát, mely e részismereteket együtt tekintve felvetné az uraciltartalmú DNS esetleges jel szerepét. Az elmúlt évek során csoportunkban számos olyan eredmény született, ami a dUTPáz enzimes család szerkezetéről, működéséről és élettani szerepéről nyújtott lényegi új információkat [21–27]. Ezek közül a jelen áttekintés szempontjából különösen az uracillal szubsztituált DNS-nek a *Drosophila* egyedfejlődésében játszott szerepére irányuló eredmények jelentősek, melyek az előzőleg vitatott hipotézist támasztják alá és fejlesztik tovább [26,28].

U-DNS az élet primitív formáiban

Uraciltartalmú (timinmentes) genomi DNS-t hordozó fágok – a korai evolúció nyomai?

A *Bacillus subtilis* fertőző PBS2 (illetve PBS1) bakteriofág genomja elsősorban uracilt tartalmaz, a timin uracilhoz viszonyított aránya mindössze 0,03 [12]. Az 1970-es években több speciális enzimaktivitást is kimutattak, melyek a fággenom uraciltartalmának biztosítására szolgálhatnak, ezeket vagy a fággenom kódolja, vagy a *B. subtilis* genomja, és kifejeződésüket/aktivitásukat a fertőzés csupán indukálja. Ezen fehérjék közé tartozik például egy feltételezett dUTPáz-inhibitor [29], valamint egy dTMP foszfatáz [30], amelyek a dUTP/dTTP arány nagyarányú növekedését okozhatják a fertőzött baktériumban. Kimutatták, hogy a dUTPáz-inhibitor komplex stabilitásának csökkenésével a fággenom timintartalma is megnő, ami a fág csökkent fertőzőképességével is párosul [29]. A fágfertőzés során továbbá indukálódik a baktérium dCTP dezamináza [31], ami a dUTP keletkezésének fő útját jelenti a baktériumban. Emellett speciális DNS polimeráz is indukálódik, amely enyhe preferenciát mutat az uraciltartalmú fág-DNS felé, a bakteriális DNS-sel szemben [32]. A fág uracilos DNS-ének megóvását a gazdaszervezet UDG-jével szemben a fágban kódolt UDG-inhibitor (UGI) biztosítja; ez utóbbi fehérjét azonosították, klónozták, és röntgenszerkezete is ismert [33,34].

A másik ismert, uraciltartalmú fággenomot nemrég azonosították a több *Yersinia*-fajt is fertőző, ϕ R1-37 nevű fágban. Az izolált, mintegy 270 kb méretű genomot különböző nukleázokkal nukleotidokig

emésztették, majd az emésztményt tömegspektrometriánál vizsgálták, és abban tekintve gyakorlatilag nem, csak uracilt detektáltak [13]. Ugyanakkor itt még nincs körülírva az az enzimes rendszer, amely a fág-DNS uraciltartalmát biztosítja. Ez a párhuzam egyben azt is sugallja, hogy lehet több, eddig nem azonosított, U-DNS-t hordozó bakteriofág is. Mindazonáltal még korántsem értettük meg, hogy milyen szerepe lehet a fág szaporodásában a DNS uraciltartalmának. Úgy tűnik, meglehetősen nagy energia fordítódik a timin kizárására, ezért felmerül a kérdés, milyen evolúciós előnnyel járhat az uracilhelyettesített genom. Lehetséges, hogy ezek a példák az evolúció korai szakaszának nyomait őrzik?

Mutáns mikroorganizmusok tolerálni képesek genomjuk megnövekedett uraciltartalmát

A természetben előforduló (vad típusú) fágok mellett az *E. coli* T4 és T5 fágjából is generáltak és izoláltak olyan mutánsokat, amelyek a timidilát szintáz (T4 [14,15], T5_{thy} [16]), illetve a dUTPáz (T5_{dut} [17]) nem tudják indukálni. Továbbá a T5_{dut} és T5_{thy} mutánsokat rekombinálva létrehoztak olyan kettős mutánst, amelynek genomja a mutációk következtében jelentős uraciltartalommal bír, ezért csak a fő UDG enzimet (UNG) nélkülöző *ung⁻* mutáns *E. coli* törzset képes fertőzni.

Az önálló életre képtelen fágokon kívül *E. coli* szervezetben is sikerült létrehozni és szelektálni olyan mutációkat, melyek következtében felborul az egyébként szigorúan szabályozott dUTP/dTTP arány, és a bakteriális genomba épülő jelentős mennyiségű uracil nem javítódik hatékonyan. A dUTPáz és az UNG együttes nullmutációja *E. coli* törzsben mintegy 15–20%-os uracillal való timinhelyettesítést eredményez. A törzs életképes, bár a növekedési üteme lelassul – feltehetőleg az uraciltartalmú DNS specifikus fehérje-kölcsönhatásokban mutatott, megváltozott affinitása miatt –, továbbá enyhe mutátor fenotípussal jellemezhető [18].

A közel teljes mértékben uracilszubsztituált DNS-nek azonban már végzetes hatása lehet például a génexpresszió szabályozásra. Ezt sugallja, hogy megfelelő táptalajon növesztett, többszörös mutáns (dCTP dezamináz, dUTPáz, UNG, timidin [deoxiuridin] foszforiláz, timidilát szintáz) *E. coli* törzs, amelynek genomja így 93–96%-ban uracilszubsztituált, a növekedésben és a DNS-szintézisben egyaránt megáll közvetlenül a sejt-tömeg megduplá-

zódása után, illetve a második replikációs ciklus előtt [35].

A fenti példák egyértelműen alátámasztják, hogy az uracil kizárásában kulcsfontosságú két enzim, a dUTPáz és az UNG aktivitásának felfüggesztődése esetén, bizonyos mennyiségű uracil előfordulhat és megtűrhető a DNS-ben anélkül, hogy az jelentősen befolyásolná a sejt normális életét. Ugyanakkor a DNS uraciltartalma interferálhat bizonyos szükséges DNS-fehérje kölcsönhatásokkal, ami lényeges változásokat is eredményezhet a sejt életében.

Uraciltartalmú DNS magasabbrendűekben

Az irodalomban további három példát találunk arra, hogy magasabbrendű szervezetek DNS-ében az uraciltartalom legalábbis átmenetileg megnövekszik, és fontos biológiai folyamatokban szerepet is játszik, mintegy jel szereppel bír.

A citozin enzimatikus dezaminálása az Ig-gének diverzifikációjában

A három példa közül a leginkább körüljárt és igazolt hipotézis szerint az Ig-gének diverzifikációjában lényegi szerepet játszik az AID enzim által katalizált citozin oxidatív dezaminálása, illetve a DNS-ben így megjelenő, majd az UNG-katalízis folytán kivágódó uracil [19]. Az AID enzimet először 1999-ben B-sejt-specifikus fehérjeként azonosították, és szekvenciahasonlóság (APOBEC1), valamint szabad dezoxicitidint dezamináló képessége alapján RNS-editáló fehérjeként írták le [36], majd kimutatták, hogy az Ig-gének variabilitásához hozzájáruló mindhárom ismert folyamatban elengedhetetlen kezdeményező szerepet játszik: az ún. osztályváltó („class switch”) rekombinációban és a szomatikus hipermutációban [37], valamint a csupán néhány organizmusban működő génkonverzióban is [38,39]. Az AID katalitikus aktivitása egyes szálú DNS-en *in vitro* mérhető, ugyanakkor RNS-en, RNS-DNS-hibriden és kettős szálú DNS-en nem mutatható ki citozindezaminálás [40]. A jelenlegi ismeretek szerint az AID enzim az Ig-gének variábilis, illetve „switch” régióiban, egyes szálú DNS-ben dezaminálja elsősorban az ún. mutációs forró pontokban (WRC motívumoknál, W: A vagy T, R: A vagy G) lévő citozinokat [41]. Az enzim katalitikus aktivitását – feltehetőleg specifikus kofaktorok kötődése révén – a fehérje N-terminális doménje kapcsolja a szomatikus hipermutáció

folyamatához [42,43], a C-terminális doménje pedig az osztályváltó rekombinációhoz [43]. Az AID Ig-gének megfelelő régióhoz történő irányításában feltehetőleg szerepet játszanak olyan specifikus kölcsönható partnerek, mint az RNS polimeráz II [44], a replikációs protein A (RPA) [45], és az MSH6 (hibáspár-javításban szereplő fehérje) [46]; ugyanakkor befolyásolja a DNS szekvenciája, szerkezete és topológiája is [47]. A citozindezaminálással keletkező uracil javításában az UNG-nek és az MSH2-nek is szerepe van, majd a keletkező léziók és kettősszáltörések hibatűrő („error-prone”) javítása felelős a megjelenő pontmutációkért [48]. Az UNG – és egyben az uracil – kitüntetett szerepét alátámasztja az is, hogy az AID fehérje kifejezése *ung⁻* *E. coli* mutánsban a vad típushoz képest erősebb mutátor fenotípust adott, ahol a G/C → A/T tranzíciók domináltak [49]. Továbbá csirke-T40 B-sejtekben az UGI (UNG-inhibitor) fehérjét kifejezve is azt találták, hogy a hipermutációban a transzverzióról átkerült a hangsúly a tranzícióra [50]. Habár az *ung⁻* egér fenotípusa a fejlődés kezdetén nem okoz szembeötlő változást, később mégis megnő a B-sejt-limfómák kialakulásának gyakorisága [51]. Az *ung⁻* mutációk humán esetben is összefüggnek az osztályváltó rekombináció hiányosságaival [52]. A terület jelenleg nyitott kérdései: az AID fehérje irányítása, a mechanizmus további komponenseinek azonosítása, az AID szerepe egyéb folyamatokban (például vírusfertőzésekre adott immunválasz kialakításában [53]).

Egy említés a növénybiológiából

Az U-DNS feltételezett sejtbiológiai szerepére vonatkozó második példa mindössze Burton és mtsai 1979-ben megjelent cikkén alapul. Itt a szerzők amellet érveltek, hogy a *Chlamydomonas* esetében a maternális kloroplaszt egyoldalú átörökítésének hátterében a paternális kloroplaszt-DNS – uraciltartalma miatt bekövetkező – degradációja állhat [54].

Egy vitatott hipotézis fel- és eltűnése

A harmadik példa azt feltételezi, hogy a *Drosophila* lárvákban U-DNS jelenik meg, és ennek szerepe lehet a metamorfózishoz kapcsolt sejthalál-folyamatokban (1. ábra). Ezt a hipotézist Deutsch és mtsai a nyolcvanas évek elején vetették fel négy kísérletes cikk [55–58] alapján két összefoglaló cikkben

[20,59], hiányosságai miatt azonban viták keresztüzébe került, így a témával immáron egy évtizede senki nem foglalkozott.

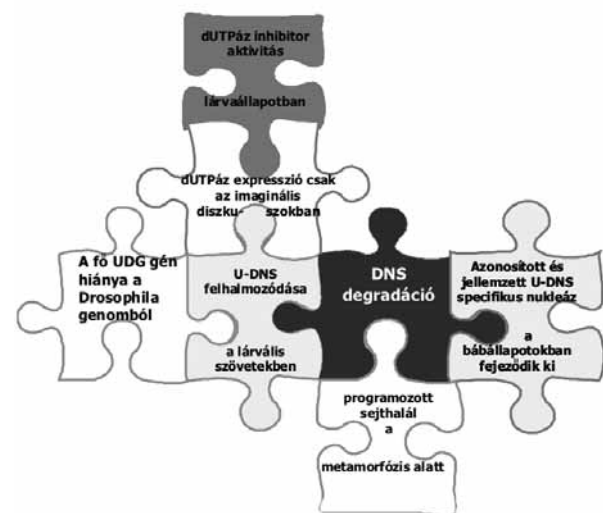
A szerzők az *ecetmuslica* egyetlen fejlődési stádiumában sem tudtak UDG-aktivitást kimutatni, azonban egy U-DNS-re specifikus nukleáz aktivitását detektálták késői 3. stádiumú lárvából nyert extraktumban [55]. Az aktivitásért felelős fehérjét nem azonosították, csupán az aktivitást jellemezték, amely *i)* kétértékű fémiontól független, *ii)* nem eredményez szabad uracilt, helyette feltehetőleg több nukleotidnyi hosszú, savoldható termék keletkezik, *iii)* az AP-helyeken, illetve más DNS-hibák esetén nem mérhető, *iv)* ssDNS is szubsztrátja, *v)* nem tesz különbséget a kétféle úton megjelenő uracil közt. Az aktivitás a fejlődés során csupán a késői 3. lárvától a bábállapotok végéig detektálható.

Ezek után embrióból tisztított dUTPáz aktivitását jellemezték [58] anélkül, hogy a gént klónozták vagy szekvenálták volna. (Az így nyert fehérjekémiai adataik meglehetősen eltérnek a mi csoportunkban, a rekombináns enzimre meghatározottaktól [24].) Deutsch csoportja a dUTPáz-aktivitást csupán a *Drosophila* embrionális fejlődési szakaszában tudta kimutatni, lárvállapotban nem, így feltételezték, hogy uracil halmozódhat fel a lárvadNS-ben (dUTPáz hiányában beépül, UDG hiányában nem is javítható). A lárvastádiumok végén kifejeződő U-DNS-re specifikus nukleáz ezt a feltételezett uraciltartalmat mégiscsak „hibaként” ismerheti fel, feltehetőleg nagyszámú DNS-törést eredményezve, ami hozzájárulhat a metamorfózis során zajló sejthalál-folyamatokhoz [59]. Később első stádiumú láva extraktumából dUTPáz-gátló aktivitást mértek, a részlegesen tisztított inhibitor 60 kD körüli, hőstabil fehérjeként detektálták, de nem azonosították [56]. A fő UDG génjének hiánya a *Drosophila*-genomból megfelelően alátámasztott irodalmi adat [60].

A nyolcvanas évek végén már többen vitatták Deutsch és mtsai eredményeit. Először Breimer és mtsai azonosították DNS-glikoziláz-aktivitást *Drosophila*-embrióban [61]. Bár UDG-aktivitást ők sem tudtak mérni, mégis megkérdőjelezték Deutschék előző feltevését, miszerint glikozilázok híján a *Drosophila*-szervezetben a báziskivágásos javító mechanizmus nem működik [55, 62].

Morgan és Chlebek *Drosophila*-embrióban és *Locusta migrata* (vándorsáska) rovarban a DNS-mennyiség-

re vonatkoztatva, más, aktívan osztódó sejteknek megfelelő mennyiségű UDG-aktivitást mértek kétféle módszerrel is [63]. Eredményeik azonban továbbra sem tisztázták a kérdést, mert csak a hemimetamorfózissal (vagyis kifejléssel és nem teljes átalakulással) fejlődő vándorsáskában találtak U:A és U:G pár esetén egyaránt UDG-aktivitást, *Drosophila*-embrióban csak az U:G pár (hamis pár) vonatkozó mérés volt egyértelmű. Ezek után Deutsch és munkatársai részletesebben is vizsgálták az UDG-aktivitást több, teljes átalakulással fejlődő rovarnál is (az *ecetmuslica* mellett cukornádfúró, bársonybabhernyó, méh), és azt találták, hogy UDG-akti-



1. ábra Hipotézis az U-DNS *Drosophila* egyedfejlődésében betöltött szerepéről. A hipotézis szerint a lárvállapotok alatt a DNS-ben felhalmozódó uracil szerepet játszik a metamorfózis során zajló sejthalál-folyamatokban. A dUTPáz-expresszió drasztikus csökkenése, illetve imaginális diszku- szokra szorító szöveti eloszlása a lárvában saját eredményünk [26]. Egy részben tisztított, de nem azonosított, hőstabil, dUTPáz-inhibitor fehérje 1. stádiumú lárvából meg nem erősített irodalmi adat [56]. A lárvális DNS emelkedett uraciltartalmának tömegspektrometriás kimutatása saját, publikálás alatt lévő eredményünk. A lárvastádium legvégén kifejeződő U-DNS-specifikus nukleáz (UDE) azonosítása és jellemzése szintén saját eredményünk [28]. A metamorfózis alatti sejthalál evidenciaként kezelendő. További megerősítésre váró elemek: *i)* Feltételezett dUTPáz-inhibitor azonosítása (meg kell jegyezni, hogy a dUTPáz-expressziós mintázat önmagában is megfelelően alátámasztja a hipotézist); *ii)* A lárvális DNS uraciltartalmának kvantitatív meghatározása, differenciáltan az imaginális és lárvaszövetekben; *iii)* UDE hozzájárulása a metamorfózishoz (nullmutáns létrehozása és jellemzése); *iv)* Jellemző DNS-degradáció kimutatása és a sejthalál-indukció jelátviteli útjainak felderítése, illetve a már ismert hálózatokba illesztése; *v)* UDG-aktivitások és -expressziók jellemzése a lárvállapotok alatt.

vitás nem mérhető. UDG-aktivitást találtak viszont a házi tücsöknél, ami a vándorsáskához hasonlóan kihagyja a bábállapotot az egyedfejlődéséből [57].

A mért, illetve nem mért UDG-aktivitások körüli látszólagos ellentmondások feloldhatók a különböző UDG-családokról időközben elérhetővé vált tudás fényében. Az UDG-eknek emlősökben legalább öt családja ismert (UNG, a SMUG, a MUG/TDG, az MBD4 és az UDG2) [64], melyek meglehetősen különböznek egymástól mind a szubsztrátspecifitásátukat, mind pedig a fiziológiás szerepüket illetően. Minden önálló életre képes élőlény, sőt még számos vírus is, legalább egyféle UDG-t kódol genomjában, ami arra utal, hogy legalább a citozin deaminálásával keletkező uracillal szembeni védelem esszenciális minden szervezet számára. Magasabb rendű organizmusokban a rendszer minden bizonynyal redundáns; többé-kevésbé hatékony alternatív menekítő utak léteznek arra az esetre, ha az egyik UDG-aktivitás valamilyen okból kiesne. A *Drosophila*-genomból meglepő módon hiányzik a fő UDG (UNG) génje [60], az eddig ismert családokból mindössze kettőnek (SMUG1 és TDG/MUG) a képviselője található, azonban ezen homológokról kísérletes adatok nem állnak rendelkezésünkre. Az UNG 4-5 nagyságrenddel hatékonyabban eliminálja az uracilt mind az U:A, mind az U:G párban, mind pedig az egyszálú DNS-en (ssU), mint a többi UDG-család tagjai [65]. Egy kivétel van, de csak ssU-ra: a SMUG-1-család az ssU-t hasonló hatékonysággal vágja ki, mint az UNG, kettős szálú szubsztráton azonban alacsony aktivitást mutat [66]. A TDG/MUG-család pedig kis hatékonysága mellett szigorúan specifikus az U:G hibás párban lévő, azaz a citozinból keletkezett uracilra [67]. A fent vázolt vitatott hipotézisről a kilencvenes évek közepén közölt összefoglaló [20] óta a témában új eredmény 2004-ig nem született.

A hipotézis a legfrissebb eredményeink tükrében

A csoportunkban részletesen jellemeztük a *Drosophila* dUTPáz szabályozását, amiből többek között kiderült, hogy az enzim kifejeződése a lárváállapotokban drasztikusan lecsökken, és a maradék expresszió az imaginális diszkuszkokra szorítkozik [26]. Az imaginális szövetek túlélnek a metamorfózist, sőt intenzív osztódáson és differenciálódáson mennek keresztül, hogy belőlük kifejlődjön a felnőtt légy, az imágó, míg a többi lárvális szövet elhal a bábban.

Miután az UNG valóban hiányzik az ecetmuslicából, valamint a dUTPáz is a lárvális szövetekből, így azokban valóban megnőhet a DNS uraciltartalma a lárváállapotok (2. ábra) végére. Ezt sikerült először kvalitatíve [28], majd tömegspektrometriásan kvantitatíve [Pukáncsik M. és mtsai publikálásra előkészített eredmény] is kimutatni. Párhuzamosan sikerült egy U-DNS-specifikus nukleázszerű aktivitással rendelkező fehérjét (UDE) azonosítani, ami szigorúan a lárváállapotok legvégétől a bábállapotok végéig fejeződik csak ki [28]. Az UDE-génnek és termékének eddig nem volt semmilyen ismert funkciója. Homológjait egyelőre csupán metamorfózissal fejlődő rovarokban találtuk meg [28]. A rekombináns fehérje aktivitása nem hasonlít az UDG-aktivitásokra, nem keletkezik szabad uracil, nem keletkezik redukáló tulajdonságú bázismentes hely, valamint EDTA mellett is mérhető az uracilos DNS-en katalizált egyszálúterés [28].

2. ábra (lásd a címlapon balra fent). *Az U-DNS feltételezett szerepe a Drosophila melanogaster fejlődése során. A lárváállapotok során a dUTPáz enzim hiánya miatt a lárvális szövetek genomi DNS-ében uracil halmozódik fel (lent). Az imaginális diszkuszkokban kifejeződő dUTPáz (immunhisztokémiai ábrák egyes imaginális diszkuszkokról, a dUTPáz jelenlétét a zöld szín jelzi) ezzel szemben biztosítja ezen szövetek DNS-ének uracilmentességét (fent). A lárváállapotok legvégén indukálódó UDE az uracilos lárvális DNS-t hasítja. Az így keletkező száltörések erős apoptotikus jelként szolgálhatnak a halálra ítélt lárvális szövetekben. A metamorfózis során túlélő és tovább differenciálódó imaginális diszkuszkoból fejlődik ki a felnőtt légy.*

A fenti eredmények megerősítik és továbbfejlesztik az előzőekben kifejtett hipotézist az U-DNS metamorfózisban zajló sejthalál-folyamatokban játszott szerepéről. Bizonyító erővel mégis csak egy UDE-nullmutáns (vagy UDE-csendesített) törzs vagy egy dUTPáz hatékonyan túlexpresszált törzs szolgálna, melyek előállításuk jelenleg folyamatban van. Vizsgáljuk továbbá az UDE fehérje transzkripció és poszttranszkripció szabályozási lehetőségeit, és azt is, hogy miként helyezhető az UDE fehérje az ismert, ekdizon indukálta jelátviteli pályákba, miként vehet részt a sejthalál-indukcióban.

Az UDE fehérje egyedülálló katalitikus aktivitása, szubsztrátspecifitása révén többféle molekuláris biológiai, diagnosztikai alkalmazásra is számot tarthat [68]. Továbbá, ez a fehérje célpont lehet olyan kártékony rovarok elleni küzdelemben is, mint a maláriát terjesztő *Anopheles*, valamint a

Dengue-lázat terjesztő *Aedes* szúnyogok. Ezért az UDE fehérje részletes szerkezeti, funkcionális és élettani vizsgálata nem csak alapkutatói szempontból érdekes.

Következtetések

Áttekintettük azokat a kutatásokat, melyek szerint az uracil a DNS-ben megjelenhet, ott legalább térben és/vagy időben korlátozott módon tolerálható, sőt egyes esetekben bizonyos fiziológiás/fejlődésbiológiai szerepre is szert tehet. Ehhez a felismeréshez nagyban hozzájárultak csoportunknak az U-DNS metamorfózisban betöltött, feltételezett szerepét megerősítő, friss eredményei. Sürgető, hogy a hagyományos álláspontot, miszerint az uracil pusztán kerülendő és javítandó hiba a DNS-ben, felváltsa egy új, tágabb horizonton mozgó szemlélet, mely teret ad az U-DNS esetleges jel szerepének vizsgálatához is.

Köszönetnyilvánítás

Köszönjük az alábbi támogatásokat: OTKA K 68229, OTKA-NKTH posztdoktori ösztöndíj, NKTH Öveges OMF01572/2006, NKTH GVOP-3.2.1.-2004-05-0412/3.0, FP6 STREP 012127, FP6 SPINE2c LSHG-CT-2006-031220, Howard Hughes Medical Institutes #55005628, #55000342, Alexander von Humboldt-Stiftung Institutional Support, Wellcome Trust WT083168AIA.

Irodalomjegyzék

- [1] Pearl, L.H., Savva, R. (1996) *Nat. Struct. Biol.*, **3**: 485–487.
- [2] Mosbaugh, D.W. (1988) *Nucleic Acids Res.*, **16**: 5645–5659.
- [3] Lindahl, T. (1974) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **71**: 3649–3653.
- [4] Vertessy, G. B. (2001) In: dUTPases. *Curr. Protein Pept. Sci.* (Dunn, B. M., Ed.) Vol. 2 (Bentham Science Publishers: Bussum, the Netherlands).
- [5] Goulian, M., Bleile, B., Tseng, B. Y. (1980) *J. Biol. Chem.*, **255**: 10630–10637.
- [6] Fromme, J. C., Verdine, G. L. (2004) In: DNA Repair and Replication (Yang, W., Ed.) Elsevier Academic Press: California. pp. 1–41.
- [7] Seno, T., Ayusawa, D., Shimizu, K., Koyama, H., Takeishi, K., Hori, T. (1985) *Basic Life Sci.*, **31**: 241–263.
- [8] Goulian, M., Bleile, B. M., Dickey, L. M., Grafstrom, R. H., Ingraham, H. A., Neynaber, S. A., Peterson, M. S., Tseng, B. Y. (1986) *Adv. Exp. Med. Biol.*, **195**(Pt B): 89–95.
- [9] Ladner, R. D. (2001) *Curr. Protein Pept. Sci.*, **2**: 361–370.
- [10] Munoz-Pinedo, C., Oliver, F. J., Lopez-Rivas, A. (2001) *Biochem. J.*, **353**(Pt 1): 101–108.
- [11] Munoz-Pinedo, C., Robledo, G., Lopez-Rivas, A. (2004) *FEBS Lett.*, **570**: 205–210.
- [12] Takahashi, I., Marmur, J. (1963) *Nature*, **197**: 794–795.
- [13] Kiljunen, S., Hakala, K., Pinta, E., Huttunen, S., Pluta, P., Gador, A., Lonnberg, H., Skurnik, M. (2005) **151**: 4093–4102.
- [14] Simon, E. H., Tessman, I. (1963) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **50**: 526–532.
- [15] Shapiro, D.M., Eigner, J., Greenberg, G. R. (1965) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **53**: 874–881.
- [16] Swart, W. J., Jr., Warner, H. R. (1985) *J. Virol.*, **54**: 86–91.
- [17] Warner, H. R., Thompson, R. B., Mozer, T. J., Duncan, B. K. (1979) *J. Biol. Chem.*, **254**: 7534–7539.
- [18] Warner, H. R., Duncan, B. K., Garrett, C., Neuhard, J. (1981) *J. Bacteriol.*, **145**: 687–695.
- [19] Longerich, S., Basu, U., Alt, F., Storb, U. (2006) *Curr. Opin. Immunol.*, **18**: 164–174.
- [20] Deutsch, W. A. (1995) *Insect Mol. Biol.*, **4**: 1–5.
- [21] Kovari, J., Barabas, O., Varga, B., Bekesi, A., Tolgyesi, F., Fidy, J., Nagy, J., Vertessy, B. G. (2008) *Proteins*, **71**: 308–319.
- [22] Toth, J., Varga, B., Kovacs, M., Malnasi-Csizmadia, A., Vertessy, B. G. (2007) *J. Biol. Chem.*, **282**: 33572–33582.
- [23] Nemeth-Pongracz, V., Barabas, O., Fuxreiter, M., Simon, I., Pichova, I., Rumllova, M., Zabranska, H., Svergun, D., Petoukhov, M., Harmat, V., Klement, E., Hunyadi-Gulyas, E., Medzihradsky, K. F., Konya, E., Vertessy, B. G. (2007) *Nucleic Acids Res.* **35**: 495–505.
- [24] Kovari, J., Barabas, O., Takacs, E., Bekesi, A., Dubrovay, Z., Pongracz, V., Zagya, I., Imre, T., Szabo, P., Vertessy, B. G. (2004) *J. Biol. Chem.*, **279**: 17932–17944.
- [25] Dubrovay, Z., Gaspari, Z., Hunyadi-Gulyas, E., Medzihradsky, K. F., Perczel, A., Vertessy, B. G. (2004) *J. Biol. Chem.*, **279**: 17945–17950.
- [26] Bekesi, A., Zagya, I., Hunyadi-Gulyas, E., Pongracz, V., Kovari, J., Nagy, A. O., Erdei, A., Medzihradsky, K. F., Vertessy, B. G. (2004) *J. Biol. Chem.*, **279**: 22362–22370.
- [27] Barabas, O., Pongracz, V., Kovari, J., Wilmanns, M., Vertessy, B. G. (2004) *J. Biol. Chem.*, **279**: 42907–42915.
- [28] Bekesi, A., Pukancsik, M., Muha, V., Zagya, I., Leveles, I., Hunyadi-Gulyas, E., Klement, E., Medzihradsky, K. F., Kele, Z., Erdei, A., Felföldi, F., Konya, E., Vertessy, B. G. (2007) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **355**: 643–648.
- [29] Price, A. R., Frato, J. (1975) *J. Biol. Chem.*, **250**: 8804–8811.
- [30] Price, A. R., Fogt, S. M. (1973) *J. Biol. Chem.*, **248**: 1372–1380.
- [31] Tomita, F., Takahashi, I. (1969) *Biochim. Biophys. Acta*, **179**: 18–27.
- [32] Hitzeman, R. A., Price, A. R. (1978) *J. Virol.*, **28**: 697–709.
- [33] Wang, Z. G., Smith, D. G., Mosbaugh, D. W. (1991) *Gene*, **99**: 31–37.
- [34] Bennett, S. E., Mosbaugh, D. W. (1992) *J. Biol. Chem.*, **267**: 22512–22521.
- [35] el-Hajj, H. H., Wang, L., Weiss, B. (1992) *J. Bacteriol.*, **174**: 4450–4456.
- [36] Muramatsu, M., Sankaranand, V. S., Anant, S., Sugai, M., Kinoshita, K., Davidson, N. O., Honjo, T. (1999) *J. Biol. Chem.*, **274**: 18470–18476.
- [37] Muramatsu, M., Kinoshita, K., Fagarasan, S., Yamada, S., Shinkai, Y., Honjo, T. (2000) *Cell*, **102**: 553–563.
- [38] Arakawa, H., Hauschild, J., Buerstedde, J. M. (2002) *Science*, **295**: 1301–1306.
- [39] Harris, R. S., Sale, J. E., Petersen-Mahrt, S. K., Neuberger, M. S. (2002) *Curr. Biol.*, **12**: 435–438.
- [40] Bransteitter, R., Pham, P., Scharff, M. D., Goodman, M. F. (2003) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **100**: 4102–4107.
- [41] Pham, P., Bransteitter, R., Petruska, J., Goodman, M. F. (2003) *Nature*, **424**: 103–107.
- [42] Begum, N. A., Kinoshita, K., Kakazu, N., Muramatsu, M., Nagaoka, H., Shinkura, R., Biniszkiwicz, D., Boyer, L. A., Jaenisch, R., Honjo, T. (2004) *Science*, **305**: 1160–1163.
- [43] Bransteitter, R., Pham, P., Calabrese, P., Goodman, M. F. (2004) *J. Biol. Chem.*, **279**: 51612–51621.
- [44] Larson, E. D., Maizels, N. (2004) *Genome Biol.*, **5**: 211.
- [45] Chaudhuri, J., Khuong, C., Alt, F. W. (2004) *Nature*, **430**: 992–998.
- [46] Guranowski, A., Starzynska, E., Pietrowska-Borek, M., Jemielity, J., Kowalska, J., Darzynkiewicz, E., Thompson, M. J., Blackburn, G. M. (2006) *FEBS J.*, **273**: 829–838.
- [47] Shen, H. M., Storb, U. (2004) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **101**: 12997–13002.
- [48] Xue, K., Rada, C., Neuberger, M. S. (2006) *J. Exp. Med.*, **203**: 2085–2094.
- [49] Harris, R. S., Petersen-Mahrt, S. K., Neuberger, M. S. (2002) *Mol. Cell.*, **10**: 1247–1253.
- [50] Di Noia, J., Neuberger, M. S. (2002) *Nature*, **419**: 43–48.
- [51] Nilsen, H., Stamp, G., Andersen, S., Hrivnak, G., Krokan, H. E., Lindahl, T., Barnes, D. E. (2003) *Oncogene*, **22**: 5381–5386.
- [52] Imai, K., Slupphaug, G., Lee, W. I., Revy, P., Nonoyama, S., Catalan, N., Yel, L., Forveille, M., Kavli, B., Krokan, H. E., Ochs, H. D., Fischer, A., Durandy, A. (2003) *Nat. Immunol.*, **4**: 1023–1028.
- [53] Hagen, L., Pena-Diaz, J., Kavli, B., Otterlei, M., Slupphaug, G., Krokan, H. E. (2006) *Exp. Cell Res.*, **312**: 2666–2672.
- [54] Burton, W. G., Grabow, C. T., Sager, R. (1979) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **76**: 1390–1394.

- [55] Deutsch, W. A., Spiering, A. L. (1982) *J. Biol. Chem.*, **257**: 3366–3368.
- [56] Nation, M. D., Guzder, S. N., Giroir, L. E., Deutsch, W. A. (1989) *Biochem. J.*, **259**: 593–596.
- [57] Dudley, B., Hammond, A., Deutsch, W. A. (1992) *J. Biol. Chem.*, **267**: 11964–11967.
- [58] Giroir, L. E., Deutsch, W. A. (1987) *J. Biol. Chem.*, **262**: 130–134.
- [59] Deutsch, W. A. (1987) *Mutat. Res.*, **184**: 209–215.
- [60] Aravind, L., Koonin, E. V. (2000) *Genome Biol.*, **1**: RESEARCH0007.
- [61] Breimer, L. H. (1986) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **134**: 201–204.
- [62] Green, D. A., Deutsch, W. A. (1983) *Mol. Gen. Genet.*, **192**: 322–325.
- [63] Morgan, A. R., Chlebek, J. (1989) *J. Biol. Chem.*, **264**: 9911–9914.
- [64] Krokan, H. E., Otterlei, M., Nilsen, H., Kavli, B., Skorpen, F., Andersen, S., Skjelbred, C., Akbari, M., Aas, P. A., Slupphaug, G. (2001) *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.*, **68**: 365–386.
- [65] Slupphaug, G., Mol, C. D., Kavli, B., Arvai, A. S., Krokan, H. E., Tainer, J. A. (1996) *Nature*, **384**: 87–92.
- [66] Haushalter, K. A., Todd Stukenberg, M. W., Kirschner, M. W., Verdine, G. L. (1999) *Curr. Biol.*, **9**: 174–185.
- [67] Gallinari, P., Jiricny, J. (1996) *Nature*, **383**: 735–738.
- [68] Békési, A., Felföldi, F., Pukáncsik, M., Zagyva, I., Grolmusz, V., Vértessy, G. B. (2008) Uracil-DNA nuclease: protein enzyme possessing nuclease activity specific for uracil containing nucleic acid, process for its preparation and methods of use. USP 20080032377 (Appl. No. 11/160040, 2005) (United States Patent and Trademark Office: Washington DC, USA)

FELHÍVÁS



A Magyar Biokémiai Egyesület 2008-ban **Tankó Béla-díjjal** kívánja kitüntetni arra érdemes tagját. Tisztelettel kérnénk az egyesület tagjait, hogy a MBKE alapszabályzatában megfogalmazottak szerint tegyenek javaslatot a díjazottra.

Idézet az alapszabályból: „Tankó Béla professzornak az MBKE első elnökének emlékezetére a család által alapított díj a túlnyomórészt hazai intézményekben végzett, nemzetközi elismerést kivívó biokémiai kutatómunkáért adható. A díjat 2 évenként ítéljük oda.

A díjra személyi javaslatot tehet az egyesület bármely rendes vagy pártoló tagja, a Biokémia c. folyóiratban meghirdetett határidőig.

A díj átadása a Tankó Béla emlékelőadás megtartásakor történik az egyesület valamely kiemelten fontos rendezvényén, vagy az e célból rendezett összejövetelen.”

A Tankó Béla-díjat eddig a következő kollégák nyerték el:

Tyihák Ernő (1980), Dévai Piroska (1986), Csermely Péter (1986), Patthy László (1993), Sarkadi Balázs (1995), Fésüs László (1997), Polgár László és Udvardy Andor (1999), Nagy Ferenc (2005), Friedrich Péter (2006)

A Tankó Béla-díj odaítéléséről a Tankó Alapítvány kuratóriuma véleményének kikérésével az egyesület Intézőbizottsága dönt.

Javaslatvételi határidő: **2008. június 10.**

A javaslatokat a Magyar Biokémia Egyesület titkára, **Dr. Buday László** címére kérjük eljuttatni (Szemmelweis Egyetem, Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Pathobiokémiai Intézet, 1088 Budapest, Puskin u. 9.),
e-mail: buday@puskin.sote.hu, Tel.: 266-2755/4036, Fax: 266-2615

Fésüs László
elnök

Buday László
főtitkár

Fehérjék, amelyek megkérdőjelezték a szerkezet–funkció paradigmát

Proteins that defy the structure-function paradigm

Csizmók Veronika, Kovács Dénes,
Hegyi Hedvig, Tompa Péter

MTA SZBK Enzimológiai Intézet
1113 Budapest, Karolina út 29.

Veronika Csizmók, Dénes Kovács,
Hedvig Hegyi, Péter Tompa

Institute of Enzymology, Szeged Biology Center,
Hungarian Academy of Sciences
H-1113 Budapest, Karolina út 29, Hungary

Összefoglalás

A rendezetlen fehérjék a fehérjék világának egy teljesen új, a közelmúltban felfedezett osztályát képviselik. Ezek a fehérjék funkcionális állapotukban sem rendelkeznek jól definiált 3D szerkezettel, szerkezetük leginkább egy folyamatosan egymásba alakuló konformációs sokaságként írható le. Ez a rendezetlen szerkezeti állapot szorosan összefügg funkcióikkal, melyek leggyakrabban a jelátviteli folyamatokban, a transzkripció és sejtciklus szabályozásában nyilvánulnak meg. E fehérjék igen gyakoriak a különböző genomokban, például valószínűsíthető, hogy az eukarióta proteomok mintegy 5–15%-át teljes hosszúságukban rendezetlen fehérjék teszik ki. A rendezetlen fehérjék létezése nyomán a fehérjék klasszikus szerkezet–funkció paradigmáját újra kellett gondolni, amellet, hogy mára már az is kiderült, hogy nagyon sok rendezetlen fehérjében megfigyelhetők állandó vagy átmeneti másodlagos szerkezeti elemek és/vagy hosszú távú kölcsönhatások. Szerkezetükkel és funkcióikkal kapcsolatban ugyanakkor nagyon sok megválaszolatlan kérdés maradt, így vizsgálatuk napjaink molekuláris és szerkezeti biológiájának egyik legizgalmasabb és leggyorsabban fejlődő ága.

Summary

Intrinsically unstructured/disordered proteins (IUPs/IDPs) constitute a newly recognised class in the protein world. These proteins, in their functional states exist without a well-defined folded structure, best described as an ensemble of rapidly interconverting alternative conformations. Their structural disorder is directly linked to their functions, which are often associated with signal transduction, cell-cycle regulation, and gene expression. IDPs are very common in different genomes, e.g. in eukaryotes about 5–15% of proteins are entirely disordered. The widespread occurrence of these proteins has called for the re-assessment of the classical structure-function paradigm, even though many IDPs are not fully unstructured, but have permanent or transient secondary structural elements and/or long-range interactions. Because the existence and effective functioning of IDPs represent a significant challenge to our view of protein structure and function, studying IDPs is one of the most exciting and most rapidly developing fields in molecular and structural biology today.

A hagyományos szerkezet–funkció paradigma szerint a fehérjefunkció elengedhetetlen feltétele egy jól definiált 3D szerkezet, amely biztosítja a molekuláris felismerés és katalízis kulcsfontosságú aminosavainak megfelelő térbeli elrendeződését. A nézet relevanciáját és sikerességét mutatja az a megszámlálhatatlanul sok tudományos közlemény, amelyek a különböző enzimek, receptorok és szerkezeti fehérjék funkcióit taglalják. A hatalmas mennyiségű példa ellenére azonban az utóbbi évtized-

ben számos szakkikk látott napvilágot, melyek megkérdőjelezték az elképzelés egyedüli helyességét, mivel számos fehérje és fehérjedomén esetében rámutatnak, hogy e peptidok funkcionális állapotukban nem rendelkeznek jól definiált térszerkezettel, vagyis rendezetlenek [1–4].

Szerkezeti értelemben ezek a rendezetlen fehérjék a globuláris fehérjék denaturált állapotaival mutatnak rokonságot, leginkább úgy írhatnánk le őket, mint gyorsan egymásba alakuló, alternatív konfor-

mációk elegyét. Ilyen szerkezeti állapotot írtak le számos esszenciális fehérje, mint a p53, BRCA1, CREB, RNS polimeráz II és a prion fehérjék esetében (I. táblázat). A bioinformatikai vizsgálatok arra utalnak, hogy a rendezetlen fehérjék igen gyakoriak a különböző proteomokban, és gyakoriságuk az organizmus komplexitásával együtt növekszik. A fehérjerendezetlenség funkcionális jelentőségét mutatja, hogy igen gyakori a jelátvitel, a sejtciklus (1. ábra) és a transzkripció szabályozásával kapcsolatos fehérjékben és a dajkafehérjékben [5,6]. A rendezetlenség számos előnyös tulajdonságot biztosít a fehérje számára, ilyen például, a kölcsönhatás megnövekedett sebessége, a nagyobb specificitás a kötése erősség növekedése nélkül, illetve hogy ezek a fehérjék egyszerre több, egymástól független funkció ellátására is képesek lehetnek [7]

1. ábra (lásd a címlapon jobbra lent) *Partnerükhöz kötött rendezetlen fehérjék szerkezete. Néhány rendezetlen fehérje esetében a röntgenkristallográfiás vagy NMR-spektroszkópiái*

vizsgálatokból ismert a komplexben lévő szerkezetük. Az ábrán a p27^{Kip1} sejtciklus-inhibitor kinázgátló doménje (sötétkék) látható a ciklinA–ciklindependens kináz 2 (türkizkék) fehérjével komplexben (balra), illetve a Tcf3 transzaktivátor doménje (sötétkék) a β -kateninhez (türkizkék) kötött állapotában (jobbra). Ezek a szerkezetek jól szemléltetik azokat a tulajdonságokat, melyek kulcsfontosságúak a rendezetlen fehérjék partnerükhöz való kötődésekor, ilyen például a nyújtott kölcsönhatási felszín, a kötődés indukálta feltekeredés vagy a már előre kialakult másodlagos szerkezeti elemek kötődése.

A rendezetlenség bizonyítékai

A rendezetlen fehérjék natív, fiziológiás körülmények között sem rendelkeznek jól definiált harmadlagos szerkezettel. Alapvetően két vonatkozásban térnek el a globuláris fehérjéktől: *i)* a harmadlagos kölcsönhatások hiányának köszönhetően nem rendelkeznek semmiféle globularitással, illetve *ii)* sokkal kevesebb másodlagos szerkezeti elemmel rendelkeznek, vagyis a köteg (*coil*) konformáció előfordulása jóval nagyobb bennük. Ezek a különb-



Csizmók Veronika okleveles biológusként végzett az Eötvös Loránd Tudományegyetemen (ELTE) 2002-ben, PhD-fokozatát ugyanitt szerezte 2006-ban. 2000-ben csatlakozott Friedrich Péter csoportjához az MTA SZBK Enzimológiai Intézetben, majd a Tompa Péter által alapított rendezetlen fehérjékkel foglalkozó csoport tagja lett. Jelenleg tudományos munkatárs. 2006–2007-ben a firenzei *Center of Magnetic Resonance* intézetben egy rendezetlen fehérje szerkezetének NMR-spektroszkópiával történő felderítésén dolgozott. Jelenleg is a rendezetlen fehérjék *in vitro* és *in vivo* szerkezeti és funkcionális vizsgálataival foglalkozik.

Kovács Dénes 2003-ban végzett az ELTE vegyész szakán, jelenleg utolsó éves PhD-hallgató az ELTE szerkezeti biokémia doktori iskolájában. Tudományos érdeklődése főként a rendezetlen fehérjék szerkezeti és funkcionális jellegzetességeinek felderítésére összpontosul, többek között egyes növényi stresszfehérjék funkcionális vizsgálatával foglalkozik. Ezenkívül részt vett az agyi fehérjék ismétlődő szakaszainak a memóriára kifejtett hatásvizsgálatában is.



Hegyi Hédi okleveles fizikusként végzett a József Attila Tudományegyetemen 1985-ben, ahol 1993-ban egyetemi doktori fokozatot, 2007-ben PhD-fokozatot szerzett. 2005 óta tudományos főmunkatársként dolgozik az MTA Enzimológiai Intézetében. Előtte mintegy 10 évig dolgozott külföldön posztdoktorális kutatóként, 3-3 évet a Yale és Columbia Egyetemeken, kettőt a heidelbergi Európai Molekuláris Biológiai Laboratóriumban, egyet pedig Londonban. Fő kutatási területe a fehérjék szerkezetének és funkciójának vizsgálata volt a bioinformatika, elsősorban szekvenenciaanalízis segítségével. Az Enzimológiai Intézetben a globuláris fehérjedomének szerkezeti integritásának vizsgálatával és azoknak a fehérjék alternatív átszabásában (*splicing*) játszott szerepével foglalkozott. Jelenleg a rendezetlen fehérjék különböző aspektusait, biokémiai és orvosi vonatkozásait, valamint az alternatív átszabásban és kromoszomális transzlokációkban játszott szerepét kutatja. Az összes kutatását *in silico* végzi.

Tompa Péter 1984-ben az ELTE TTK vegyész szakán végzett, azóta az MTA SZBK Enzimológiai Intézetben dolgozik, jelenleg tudományos tanácsadó, 2002 óta az intézet Rendezetlen Fehérje Kutatócsoportját vezeti. 2006-ban lett az MTA doktora. Korábban az oldható fehérjék kölcsönhatásait, majd a kalciumaktivált intracelluláris proteáz (kalpain) szerkezet–funkció összefüggéseit vizsgálta. Jelenlegi érdeklődési területe a fehérjék rendezetlenségének szerkezeti, funkcionális és evolúciós vizsgálata, kutatásait a *Wellcome Trust* támogatja.



I. táblázat *Rendezetlen fehérjék és domének funkcionális osztályai*

Fehérje (IDP)	Partner(ek)	Funkció
entropikus láncok		
neurofilamentum-H KSP domén	nem releváns	entropikus sörte, neurofilamentumok közötti távolság fenntartása
Nup2p FG ismétlődő régió	nem releváns	a nukleáris pórus komplexben a nagyobb fehérjék kizárása
titin PEVK domén	nem releváns	entropikus rugó, passzív erő generálása az izomban
módosítási helyek		
CREB kináz indukálta domén	protein kináz A	a CREB–CBP kölcsönhatás szabályozása foszforiláció révén
MAP2 mikrotubuluskötő domén	mikrotubulushoz való affinitást szabályozó kináz	mikrotubulus-kötés szabályozása foszforiláció révén
ciklin B N-terminális domén	anafázist elősegítő komplex	ubikvitinálódás és degradáció a sejtciklusban
dajkafehérjék (chaperonok)		
a-synuclein	különböző fehérjék	fehérjechaperon
nucleocapsid protein 7/9	virális RNS	RNS-chaperon
prion fehérje N-terminális domén	RNS/DNS	nukleinsavchaperon
effektorok		
kalpasztatin	kalpain	kalpain gátlása/aktiválása
p21 ^{Cip1} /27 ^{Kip1}	CycA/Cdk2	ciklinfüggő kinázok gátlása a sejtciklusban
4EBP1	eukarióta transzlációs iniciációs faktor eIF4E	eukarióta transzlációs iniciáció gátlása
FlgM	sigma28 transzkripció faktor	bakteriális flagellum szintézisének szabályozása
összeszerelők		
I fág N protein	mRNS, NusA, RNS Pol II	transzlációs antitermináció
p53 transzaktivátor domén	MDM2, transzkripció komplex	sejtciklusból való kilépés, apoptózis
RNS Pol II C-terminális domén	mRNS splicing, poliadenilációs enzimek	transzkripció iniciáció és mRNS-érés
raktározók		
kazein	kalcium-foszfát	a kalcium-foszfát-precipitáció gátlása a tejben
prolingazdag glikoprotein nyálban	növényi polifenolos összetevők (tanninok)	tanninok semlegesítése

ségek számos technika segítségével könnyen azonosíthatók. A globularitás hiányának kimutatására leginkább a hidrodinamikai technikák alkalmasak, mint például a kisszögű röntgenszórás (SAXS), ultracentrifugálás és gélfiltrációs kromatográfia, ame-

lyek a rendezetlen fehérjék nagy látszólagos hidrodinamikai térfogatát mutatják. A differenciálpasztázó kalorimetria (DSC) szintén rávilágíthat a kompakt, feltekeredett állapot hiányára, a kooperatív olvadási átmenet hiánya révén. A kémiai, illetve

hőindukált denaturációval szembeni rezisztencia is a kompakt hajtogatódás hiányának eredménye, de a rövid távú rendeződés hiányát, illetve a polipeptidlánc flexibilitását leginkább a hiányzó röntgenkrisztallográfiai koordináták mutatják. Az NMR-spektroszkópia esetében a rendezetlenséget a kémiai eltolódások igen kicsi diszperziója mutatja. A másodlagos szerkezeti elemek hiányára a távoli UV cirkuláris dikroizmus (CD) spektroszkópia utalhat, míg más spektroszkópai technikák, mint a Raman optikai aktivitás (ROA) és a Fourier-transzformált infravörös (FTIR) spektroszkópia az ismétlődő, másodlagos szerkezeti elemek viszonylag kis mennyiségét is képesek felfedni. Közvetett megközelítések szintén segíthetnek a rendezetlen fehérjék nem hagyományos szerkezeti állapotának felderítésében. A polipeptidlánc nagymértékű flexibilitása és hozzáférhetősége eredményezi az extrém proteolitikus érzékenységüket. A rendezetlen fehérjékben igen gyakoriak a rendezetlenséget elősegítő aminosavak, mint például az Ala, Arg, Gly, Gln, Ser, Pro, Glu, és Lys, míg csaknem teljesen hiányoznak belőlük a rendezettséget elősegítő aminosavak a Trp, Tyr, Cys, Phe, Ile, Val, Leu és Asn [1]. Jellemző rájuk a nagy nettó töltés és alacsony átlagos hidrofobicitás, s ez a globuláris fehérjéktől eltérő aminosav-összetétel okozza hőstabilitásukat és az SDS-gélen történő anomáliás futásukat is.

Ezek a technikák, amellet, hogy bizonyítékot szolgáltatnak egy fehérje rendezetlenségéről, jóval részletesebb szerkezeti karakterizálásukat is lehetővé teszik. Nagyon gyakran ezek a vizsgálatok mutatnak rá a rendezetlen fehérjékben megfigyelhető, a funkcióval összefüggő szerkezeti elemekre, mint például kisebb-nagyobb mennyiségű α -hélix vagy β -csavar elem, vagy a nyújtott, és teljesen hidratált másodlagos szerkezeti motívum, a PPII hélix jelenlétére, ez utóbbi igen gyakran játszik szerepet a molekuláris felismerő folyamatokban. Valójában számtalan adat utal arra, hogy a rendezetlen fehérjék sem teljesen rendezetlenek, hanem jelentős mennyiségű szerkezeti elemet tartalmazhatnak, és például egy nyújtott, ún. *premolten globula* vagy egy kompaktabb, ún. *molten globula* konformációt vehetnek fel [8]. Igen fontos kérdés ezeknek a szerkezeti elemeknek a rendezetlen fehérje funkciójában betöltött szerepe. Nemrégiben kimutatták, hogy ezen fehérjéknek a szerkezeti preferenciái igen erős korrelációt mutatnak azzal a szerkezettel, amelyet

a kötött állapotban vesznek fel, s ami arra utal, hogy e fehérjék is rendelkeznek valamilyen előre kialakult szerkezeti elemekkel [9]. Ezeket az elemeket hívjuk ún. elsődleges kötőhelynek (PCS) [10], molekuláris felismerő elemeknek (MoRE) vagy a kötődés forró pontjainak (*hot spot*). Ezen régióknak a funkcionális jelentőségét mutatja, hogy lényeges hozzájárulásuk van a partnerhez való kötődés kinetikájában és/vagy termodinamikájában.

A fehérjerendezetlenség gyakorisága

A rendezetlenséget kísérletes úton ez idáig mintegy 480 fehérje esetében igazolták (DisProt, a fehérjerendezetlenség adatbázisa), és ezeknél a fehérjéknél a legtöbb esetben kimutatták azt is, hogy rendezetlenségük alapvető szerepű a funkció ellátása szempontjából [11]. Tudjuk például, hogy a p53 transzaktivátor doménje, amely kulcsfontosságú kölcsönhatásokat alakít ki a sejtosztódás-szabályozás, illetve az apoptózis során, teljesen rendezetlen. Ugyanígy, a BRCA1 középső szegmense, ami számos igen fontos kölcsönhatást alakít ki nemcsak a DNS-sel, de a p53, c-myc, Rad50 és más fehérjékkel, szintén nagymértékben rendezetlen. Az RNS polimeráz II C-terminális doménjének koordinátái szintén hiányoznak a komplex röntgenszerkezetéből, ugyanakkor tudjuk, hogy ez a régió felelős az mRNS-érés folyamatainak összehangolásáért. A prionfehérje N-terminális fele, ami a rézionok kötéséért az RNS-chaperon-aktivitásért és részben a prion állapotba történő szerkezeti átalakulásért is felelős, ugyancsak nem rendelkezik jól definiált térszerkezettel. Ismert az α -synuclein – egy teljes hosszúságában rendezetlen fehérje – patológiás szerepe is, ez képezi ugyanis a Parkinson-betegség során megfigyelhető amiloid fibrillumokat.

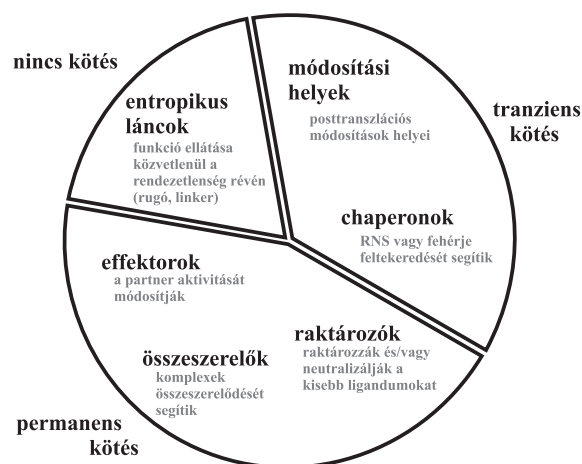
A rendezetlenség biológiai jelentőségét az is igazolja, hogy különböző bioinformatikai becslések szerint ezek a fehérjék igen gyakoriak a különböző proteomokban. A predikciós algoritmusok – mint a PONDR, DISOPRED és FoldIndex – a rendezetlen fehérjék speciális szekvenciális összetételén alapulnak, és hasonló pontossággal működnek, mint a másodlagos szerkezeti elemeket prediktáló algoritmusok. Egy ezektől különböző algoritmus, az IUPred, a különböző aminosavpárok közötti kölcsönhatás energiáját becsüli, ami a rendezetlen fehérjék esetében jelentősen kisebb, mint a globuláris

fehérjék esetében [12]. Az ezeken alapuló, egész proteomokra vonatkozó predikciók azt mutatják, hogy a prokariótákban a fehérjék 10–20%-a rendezetlen régióval, míg az eukarióták esetében ez a szám 30–50%. Sőt, az eukariótákban a fehérjék 5–15%-a teljesen rendezetlen, vagyis gyakorlatilag teljesen hiányoznak belőlük a másodlagos szerkezeti elemek. Az eukariótákban megfigyelhető nagy gyakoriság valószínűleg azzal magyarázható, hogy a rendezetlenség gyakran kapcsolódik olyan funkciókhoz, mint például jelátvitel, a sejtciklus-szabályozás és génexpresszió, amelyek kiemelkedő jelentőségűek a magasabb rendű szervezetekben [6].

A rendezetlen fehérjék működési módjai és funkciói

A rendezetlen fehérjék funkciója vagy közvetlenül abból származik, hogy ezek a fehérjék több szerkezeti állapot között folyamatosan fluktuálnak, vagy pedig abból, hogy adaptív módon különböző szerkezettel képesek egy vagy több partnermolekulához is kötődni. Ez igen sokféle molekuláris folyamatban történő résztvételt tesz lehetővé, melyek alapvetően 6 különböző kategóriába sorolhatók (2. ábra, 1. táblázat) [3].

A rendezetlen fehérjék első funkcionális osztálya az entropikus láncok, amelyek nem kötnek semmilyen partnert, és funkciójuk ellátását közvetlenül a rendezetlen szerkezet teszi lehetővé. Ezek a fehérjék a szerkezeti változásokkal szemben fejtenek ki ellenállást (elasztikus funkciók), a kapcsolt domének orientációját/lokizációját befolyásolják (flexibilis linkerek/spacerek) vagy hosszú távú entropikus kizárás (távartók) révén funkcionálnak. A következőkben leírt 5 funkcionális osztály esetén a rendezetlen fehérjék valamilyen molekuláris felismerésben vesznek részt, vagyis átmenetileg vagy permanensen kötnek más makromolekulákat, illetve kisebb ligandumokat. A partnerüket tranzienzen kötő fehérjék rendelkezhetnek olyan posztranszlációs módosítási helyekkel (például foszforilációs vagy ubikvitinációs helyek), melyek jórészt rendezetlenek. Egy másik funkcionális alkategória a dajkafehérjék (chaperonok) szintén tranzienzen kötnek partnerüket. Statisztikai analízisük azt mutatta, hogy az RNS-chaperonokban a rendezetlenség mértéke jóval nagyobb, mint más funkcionális osztályokban, közel 40%-uk tartalmaz hosszú ren-



2. ábra A rendezetlen fehérjék funkcionális osztályozása. A rendezetlen fehérjék működésük során tranzienzen vagy permanensen köthetnek valamilyen partnermolekulát, illetve bizonyos funkciók egyáltalán nem igénylik partner kötését. Az ábra feltünteti az egyes funkcionális alosztályokat, a funkció rövid leírásával együtt.

dezetlen régiót (>30 aminosav), míg ugyanez az érték a fehérjé-chaperonok esetében 15% [5]. Ezekben a fehérjékben a rendezetlen régiók a rosszul feltekeredett ligandumok felismerésére, illetve a hibás szerkezet fellazítására szolgálnak.

Azok a rendezetlen fehérjék, amelyek permanensen kötnek partnerüket, 3 alosztályba sorolhatók, ezek az „effektorok”, „összeszerelők” és „raktározók”. Közös sajátosságuk, hogy a kötődés során indukált feltekeredésen mennek keresztül, és igen gyakran ismert a komplexben lévő szerkezetük is. Az „effektorok” a partner aktivitását módosítják, ez általában gátlás, de ritkábban lehet aktiválás is. Az „összeszerelők” a nagy, több fehérjéből álló komplexek szervezésében vesznek részt és/vagy a kapcsolt domének aktivitását irányítják. A transzkripció faktorok rendezetlen transzaktivátor doménjei tipikus „összeszerelők”, a CREB transzaktivátor doménjének rendezetlen szerkezete egy igen jól ismert példa [4]. A „raktározók” raktározzák és/vagy neutralizálják a kisebb ligandumokat, ennek klaszikus példája a kazein, amely megakadályozza a kalcium-foszfát-szemcsék kiválását a tejben azáltal, hogy megköti a kisebb kicsapódott szemcséket. Egyes „raktározókat” fémszivacsoknak is neveznek, mivel ezek a fehérjék több, gyenge fémionkötő helyet is tartalmaznak [1].

A rendezetlenség funkcionális előnyei

A lehetséges funkciók sokfélesége, illetve a rendezetlenség eukarióta proteomokban megfigyelhető gyakorisága azt sugallják, hogy a globuláris szerkezet hiánya a fehérje funkciója szempontjából igen lényeges előnyökkel járhat. A legkézenfekvőbb előny az entropikus láncok esetében mutatkozik meg, melyeknél a rendezetlen állapot feltétlenül szükséges a funkció ellátásához.

A molekuláris felismerés során jelentős előnyt jelent a partner kötődése által a rendezetlen fehérjében indukált feltekeredés. Ekkor a konformációs entrópia jelentősen csökken, és emiatt a nagy specificitás alacsony affinitással párosul, így a specifikus kölcsönhatások is reverzibilisek, s ezzel szabályozhatók lesznek. További előnyt jelent a rendezetlen fehérjéknél, hogy a szabályozó funkciók esetében nagymértékben megnövekedhet a kölcsönhatás sebessége. Ez annak köszönhető, hogy a rendezetlen fehérjék ún. elfogási sugara nagy a globuláris fehérjékhez viszonyítva [13], ami megnöveli a kezdeti, viszonylag nem specifikus kölcsönhatások valószínűségét és ezáltal a kezdeti komplex életidejét.

Ezenkívül a rendezetlen fehérjék nagy, nyitott kölcsönható felszíne lehetővé teszi, hogy a fehérje sok ponton kötődjön a partnerhez és/vagy egyszerre nagyszámú partnert kössön. Ezáltal egy viszonylag kisebb, rendezetlen fehérje is nagy kölcsönható potenciállal rendelkezik, és a kölcsönhatása igen specifikus lehet, hiszen a partner több, távoli régiójához is kötődni képes. Ez szintén előnyös nagy komplexek összeszerelésekor és a különböző partnerek térben egymáshoz közel történő koordinálásakor is. Ugyanakkor a rendezetlenség magában hordozza annak lehetőségét is, hogy a fehérje különböző partnerekhez adaptálódjon, mint ahogy azt a Cdk-inhibitor, a p21^{Cip1} esetében is láthatjuk, ami képes számos, különböző ciklin-Cdk-komplexszel és más kinázokkal is kölcsönhatásba lépni [14]. A szerkezeti plaszticitás egy szélsőségesen funkcionális manifesztációja, amikor a rendezetlen fehérje több, különböző funkciót lát el, különböző partnerek esetében [7]. Ez nagymértékben megnövelheti a fehérje-kölcsönhatások komplexitását a gének számának növekedése nélkül.

A rendezetlen fehérjék extrém proteolitikus érzékenysége lehetővé teszi hatékony szabályozásukat is. A nemrégiben felfedezett, a PEST régiók és a ren-

dezetlenség között fennálló erős korreláció szintén ezt támasztja alá. Sőt, a rendezetlenség két értelemben is fontos részét képezi az ubikvitin/proteasóma lebontási útvonalnak. A nem ubikvitinálódott rendezetlen fehérjéket a 20S proteasóma közvetlenül is képes lebontani, illetve az ubikvitinációs szignál részét képezi maga a rendezetlenség is.

További kutatási irányok a rendezetlenség terén

Bioinformatikai elemzések azt mutatják, hogy a rendezetlenség a magasabb rendű szervezetekben, például a humán proteomban nagyon magas szintet ér el. Ugyanakkor kísérletes úton még csak néhány száz rendezetlen fehérjét vizsgáltak meg, így még hosszú utat kell bejárni ezeknek a fehérjéknek a teljes megismeréséig. Számos olyan kutatási terület van tehát, amelyekkel érdemes foglalkozni, mint például *i)* a rendezetlen fehérjék nagy számban történő azonosítása, valamilyen nagy szűrőképeségű technika kidolgozásával, *ii)* a rendezetlen fehérjék részletes szerkezeti vizsgálata, oldatban és komplexben is, hogy jobban megértsük a szerkezetüket és a különböző kötődési módozataikat, *iii)* a kötődés kinetikai és termodinamikai vizsgálata, hogy megértsük a rendezetlenség előnyeit, valamint *iv)* a rendezetlen fehérjék funkcionális vizsgálata, a rendezetlenség funkcionális aspektusainak megértéséhez. Ezeknek a területeknek egyike vagy mindegyike komoly előrelépést jelenthet a rendezetlenség és tágabb értelemben a fehérjék funkciójának mélyebb megértése szempontjából.

Köszönetnyilvánítás

A kutatásainkat az OTKA K60694, a Wellcome Trust ISRF 067595 és a Marie Curie IRG-046572 pályázat támogatja.

Irodalomjegyzék

- [1] Dunker, A. K., Brown, C. J., Lawson, J. D., Iakoucheva, L. M., Obradovic, Z. (2002) Intrinsic disorder and protein function. *Biochemistry*, **41**: 6573–6582.
- [2] Dyson, H. J., Wright, P. E. (2005) Intrinsically unstructured proteins and their functions. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*, **6**: 197–208.
- [3] Tompa, P. (2002) Intrinsically unstructured proteins. *Trends Biochem. Sci.*, **27**: 527–533.
- [4] Wright, P. E., Dyson, H. J. (1999) Intrinsically unstructured proteins: re-assessing the protein structure-function paradigm. *J. Mol. Biol.*, **293**: 321–331.
- [5] Tompa, P., Csermely, P. (2004) The role of structural disorder in the function of RNA and protein chaperones. *FASEB J.*, **18**: 1169–1175.
- [6] Iakoucheva, L. M., Brown, C. J., Lawson, J. D., Obradovic, Z., Dunker, A. K. (2002) Intrinsic disorder in cell-signaling and cancer-associated proteins. *J. Mol. Biol.*, **323**: 573–584.

- [7] Tompa, P., Szasz, C., Buday, L. (2005) Structural disorder throws new light on moonlighting. *Trends Biochem. Sci.*, **30**: 484–489.
- [8] Uversky, V. N. (2002) Natively unfolded proteins: a point where biology waits for physics. *Protein Sci.*, **11**: 739–756.
- [9] Fuxreiter, M., Simon, I., Friedrich, P., Tompa, P. (2004) Preformed structural elements feature in partner recognition by intrinsically unstructured proteins. *J. Mol. Biol.*, **338**: 1015–1026.
- [10] Csizmok, V., Bokor, M., Banki, P., Klement, É., Medzihradsky, K. F., Friedrich, P., Tompa, K., Tompa, P. (2005) Primary contact sites in intrinsically unstructured proteins: the case of calpastatin and microtubule-associated protein 2. *Biochemistry*, **44**: 3955–3964.
- [11] Sickmeier, M., Hamilton, J. A., LeGall, T., Vacic, V., Cortese, M. S., Tantos, A., Szabo, B., Tompa, P., Chen, J., Uversky, V. N., Obradovic, Z., Dunker, A. K. (2007) DisProt: the Database of Disordered Proteins. *Nucleic Acids Res.*, **35**: D786–793.
- [12] Dosztanyi, Z., Csizmok, V., Tompa, P., Simon, I. (2005) The pairwise energy content estimated from amino acid composition discriminates between folded and intrinsically unstructured proteins. *J. Mol. Biol.*, **347**: 827–839.
- [13] Shoemaker, B. A., Portman, J. J., Wolynes, P. G. (2000) Speeding molecular recognition by using the folding funnel: the fly-casting mechanism. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **97**: 8868–8873.
- [14] Kriwacki, R. W., Hengst, L., Tennant, L., Reed, S. I., Wright, P. E. (1996) Structural studies of p21Waf1/Cip1/Sdi1 in the free and Cdk2-bound state: conformational disorder mediates binding diversity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **93**: 11504–11509.

PÁLYÁZATI FELHÍVÁS!

A Magyar Biokémiai Egyesület 2008. évi Vándorgyűlése (Szeged, 2008. augusztus 31 – szeptember 3.)



A **BIO-SCIENCE Kft.** pályázatot hirdet 2007–2008-ban, nemzetközi folyóiratban megjelent, molekuláris biológiai témájú közlemény szerzője/szerzői részére. Pályázatot nyújthat be minden résztvevő, korhatár nélkül. A pályázatokat a Magyar Biokémiai Egyesület elismert szakemberekből álló bizottsága bírálja el.

A pályázat díja nettó 400 000 Ft

Az összeg felhasználható a BIO-SCIENCE Kft. által forgalmazott termékekre, vagy tudományos kongresszuson való részvétel finanszírozására. Előnyben részesülnek azok a munkák, amelyek döntően hazai tudományos műhelyekben készültek.

A pályázatokat (1 db különlenyomatot a közleményből) a Magyar Biokémiai Egyesület Titkárságára kérjük beküldeni:
 Debreceni Egyetem, OEC, Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet,
 H-4010 Debrecen, Egyetem tér 1., Life Science Building
 Postacím: MBKE, Debreceni Egyetem, Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet,
 Debrecen, Nagyerdei krt. 98., 4012 Pf. 6

Beküldési határidő: 2008. május 30.

ÁLLÁSHIRDETÉS

PhD- és posztdoktori álláslehetőség

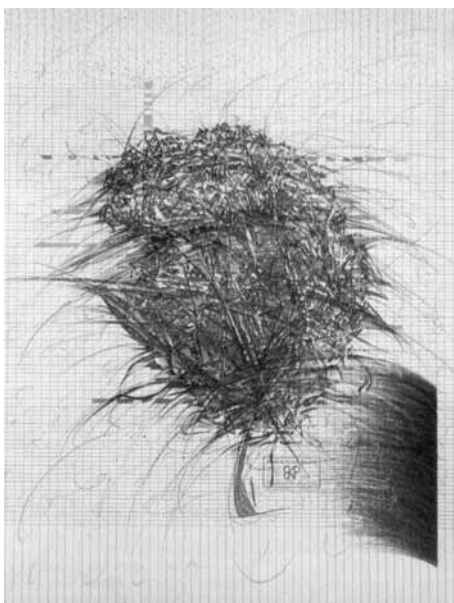
Várjuk az érdeklődők jelentkezését az újonnan megalakult Evolúciós Rendszerbiológiai Csoportunkba (SZBK Biokémiai Intézet, Szeged). Az ideális jelentkező háttere bioinformatika/rendszerbiológia vagy (evolúciós) mikrobiológia. Egyes témák igénylik a *S. cerevisiae*/*E. coli* molekuláris biológiai gyakorlati ismereteket, ezen szakismerettel rendelkező pályázók előnyben részesülhetnek. Az aktuális témák és további részletek a csoportról a <http://www.brc.hu/~sysbiol> honlapon érhetők el. Az érdeklődőktől a következő dokumentumokat várjuk (E-mail útján):

- önéletrajz (angolul) • publikációs jegyzék • érdeklődési terület, szakmai háttér (angolul)
- módszertani tapasztalatok (angolul) • 2 db ajánlólevél



Cím: Pál Csaba, Szegedi Biológiai Központ, Biokémiai Intézet, E-mail: cpal@brc.hu <http://www.brc.hu/~sysbiol/>

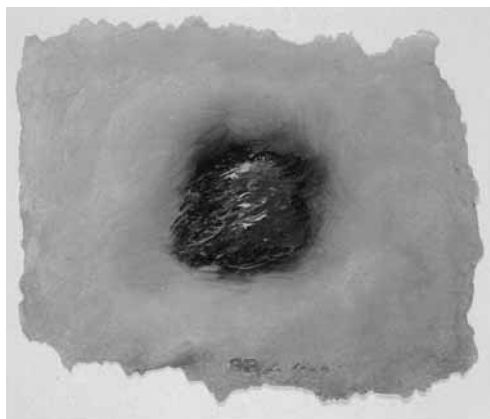
Kovács Péter Balázs (KPB) a Magyar Iparművészeti Főiskola gobelin szakán végzett 1983-ban, mestere Eigel István. 1978 óta szerepel csoportos és egyéni kiállításokon, munkái mára közgyűjteményekben is megtalálhatók, egyebek között a Magyar Nemzeti Galériában (Budapest), a Herman Ottó Múzeumban (Miskolc), a Szombathelyi Képtárban (Szombathely), a Modern Művészeti Galériában (Toruń, Lengyelország) és a Modern Művészetek Múzeumában (Weddel, Németország). A művészeti közélet aktív szereplője, a Magyar Vízfestők Társasága (MFT) tagja, a Fiatal Iparművészek Stúdiójának elnöke (1987–89), a Magyar Grafikusok Szövetségének (MGSZ) alelnöke (1990–94). 1993-ban egyik alapítója volt a Magyar Művészkönyvalkotók Társaságának, 1994-ben a Magyar Illusztrátorok Társaságának. 1994-ben a Belvárosi Művészek Társasága alapító tagja, azóta elnöke, 1995-ben egyik alapítója volt a Magyar Képzőművészeti és Iparművészeti Társaságok Szövetségnek, valamint a Magyar Papírművészek Társaságának, melyben elnökségi tagként is dolgozik. Tagja volt a Fiatal Képzőművészek Stúdiójának, a Magyar Képzőművészek és Iparművészek Szövetségének. Kiállítások szervezésével is kiterjedten foglalkozik, 1997-ben a budapesti Nádor Galéria egyik létrehozója. Fontosabb díjai, kitüntetései: az I. Nemzetközi Rajzbiennálé oklevele (Szóul, 1984), Fondazione Sinaide Ghi bronzérme (Róma, 1988), a IV. Nemzetközi Miniatur Művészeti kiállításon Mention



Kovács Péter Balázs, *Aggodalom* (1984), ceruza, papír



Kovács Péter Balázs, *Kapuziner XII.* (1993), vegyes technika, papír



Kovács Péter Balázs, *Privát világ I.* (1993), tempera, papír

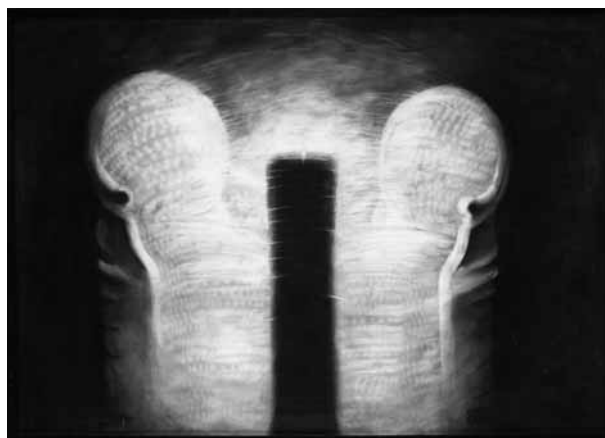
szeti kiállításon Mention Honorable (Toronto, 1989), Grand Prix Print Contest '90 Ryu International Prize (Tokió, 1990), a Belváros Művelődéséért-díj (1996), The Best of Printmaking Award of Distinction (Gloucester, USA, 1997), Simsay Ildikó-díj (1998), Munkácsy Mihály-díj (2007).

Dolgozott a szennyezsi (SzU), nagykőrösi, tallinni, salzburgi

művésztelepeken. A nyolcvanas évek elejétől készült festményei és finom grafikai központi motívuma alak, portré, többnyire önarckép, melyeket vonalhalóval, szín- és pontmezőkkel fed át. A kilencvenes években alakzatukban vagy színvilágukban expresszív módon dinamikus formákat ábrázol, képei energikusak. Ezt követően mind inkább leegyszerűsített formák és tónusok felé törekszik, motívumai között megjelennek a tárgyak. Szimbolikus képei az entitások (a képen tárgyak) összeolvadását, viszonylatát, az egymásmellettséget, a határok elmosódását látatják, melynek filozofikus gondolatiságát az emberi kapcsolatoktól a génmódosításig széles értelmezésekben alkalmazza.



Kovács Péter Balázs, *Kapuziner I.* (1996), egyedi technika



Kovács Péter Balázs, *Titkos tárgyalás.* (2006), akril, vászon

Konfliktus és kooperáció Debrecenben

Nemzetközi viselkedésökológiai rendezvény



Ez év január 17-e és 20-a között ismét megrendezésre került egy viselkedésökológiai konferencia „Konfliktus és kooperáció az állatvilágban” (*Conflict and cooperation in animal societies*) címmel. A Debreceni Egyetem (DE) Viselkedésökológiai Kutatócsoportja által 1999 óta kisebb-nagyobb rendszerességgel megrendezett konferenciák sorozatának ez a kilencedik tagja volt, mely a tavalyi kolozsvári helyszín után ismét a jól megszokott Debreceni Egyetem falai között kapott helyet. A rendezvény elsősorban doktoranduszok és fiatal kutatók eredményeinek bemutatására teremtett lehetőséget, melyeket a meghívott előadók nagy múltra visszatekintő munkái kísérték és egészítették ki. Közöttük tisztelhattunk olyan neves szakembereket, mint John McNamara (*University of Bristol*), Mike Siva-Jothy (*University of Sheffield*), Rózsa Lajos (MTA Állatökológiai Kutatócsoport), Michael Taborsky (*University of Berne*), Karsai István (*East Tennessee State University*) és Bernhard Voelkl (*University of Strasbourg*), akik átfogó előadásokkal járultak hozzá a rendezvény sikeréhez. A rendezvény megnyitóját Pálinkás József, a DE Tudományegyetemi Karok elnöke tartotta, emellett összesen huszonkét előadás hangzott el, nyolc szekcióra bontva. A szekciókba történő besorolást elsősorban a vizsgált állatcsoport határozta meg, illetve módszertani munkák kerültek még egyazon kategóriába. Figyelemre méltó, hogy a klasszikus megfigyelési módszereket napjainkban számos orvosbiológiai, élettani, genetikai és ehhez kapcsolódóan már molekuláris biológiai kísérletek is kiegészítik. A konferencia résztvevői kézhez kaptak még egy, a végleges programot és az előadások összefoglalóit tartalmazó kötetet is.

Az elhangzott előadásokat tematikusan rendszerezve elmondható, hogy azok az élővilág jelentős vertikumát, a legkülönbélebb állat- és még a növényfajokat is érintették. Szó esett így az együttműködés és a konfliktus szerepéről rovarközösségekben általában, illetve egyes rovarfajok, így terheszek, darazsak, poloska vagy a kis Apolló-lepke esetében. A hüllőket tekintve a zöld gyík hím egye-

deivel, illetve azok háremnagyságával foglalkozott egy előadás, míg néhány tárgyalt különféle viselkedési helyzeteket madárfajok esetében. A legtöbb előadás talán az emlősökre tért ki, így szóba kerültek különféle közösségi viselkedési helyzetek rágcsálók (északi pocok), lovak, kutyák és csimpánzok esetében. A biokémia területén jártas szakemberek számára kiemelem Kubinyi Enikő és munkatársai (Simmelweis Egyetem, Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Pathobiokémiai Intézet) anyagát, amely német juhászutyák számukra ismeretlen emberekkel szemben mutatott viselkedése és az



A konferencia résztvevői a DE aulájában

állatokban a dopamin D4 receptor génjében mutató eltérések közötti összefüggéseket taglalta. Érdekes, hogy egy előadás a növények viselkedésének, a testszerkezetének tagoltságából adódó szerepéről szólt. Az egyes fajokat érintő anyagok mellett több módszertani prezentációt is hallhattunk, összehasonlító vizsgálatokról, az egyedi különbségek értékeléséről, matematikai, gráfelméleti és evolúciós modellekről, s emellett a népességek életét érintő általános áttekintések is szerepeltek a programban, többek között a parazita-gazdaállat kapcsolatokról, a testtömeg szerepének alakulásáról egyedek közötti kölcsönhatásokban, illetve a kölcsönösségről az állatvilágban.

Nagy elismerésre és örömeinkre szolgált, hogy a debreceni kollegák igen szervezeten és magas színvonalon bonyolították le a négynapos progra-

mot, aktuális témákat sorakoztattak fel a meghívott kutatók által, illetve széles körű bepillantást tettek lehetővé a Közép-Európában jelenleg folyó viselkedésökológiai kutatásokba. A bemutatott nívós témák által az egyes területeken jártas résztvevők nemcsak érdekes szakmai beszámolóhoz jutottak, hanem számos ötlettel és módszerrel gazdagíthatták saját kutatásaikat, ezzel a konferencia véleményem szerint teljesítette két legfontosabb feladatát. Emellett külön öröm volt megbizonyosodni arról,

hogyan a hátrányos és jelenleg zavaros tudományterületi helyzet ellenére a hazai kutatók munkái sem maradnak el a többi európai ország eredményei mellett. A résztvevők valamennyien kifejezték köszönetüket és megelégedésüket a szervezőknek, melyet ezúton én ismét megteszek, és tolmácsolom sokunk reményét, miszerint mihamarabb megrendezésre kerül a következő hasonló színvonalú eseménye a sorozatnak.

Molnár Orsolya Rita



A Magyar Köztársaság Elnöke
2008. március 15. alkalmából a legmagasabb állami elismeréssel,

Széchenyi-díjjal

tüntette ki egyesületünk tagjait:

Gergely Pál-t,

az MTA levelező tagját,
a Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centruma
tudományos elnökhelyettesét,

a biokémiai és molekuláris biológiai sejt kutatás,
valamint a hormonális szabályozás kérdéseinek vizsgálatában nemzetközileg
is kiemelkedő tevékenységéért és az eredmények gyakorlati alkalmazásáért

és

Nagy Ferenc-et,

a biológiai tudomány doktorát,
az MTA Szegedi Biológiai Központ Növénybiológiai Intézet igazgatóhelyettesét,

a fény és a belső biológiai óra szabályozta génkifejeződés molekuláris törvényszerűségeinek megismeréséhez hozzájáruló nemzetközileg is elismert munkásságáért, a növények növekedését és fejlődését meghatározó génekészlet módosításához szükséges biotechnológiai eljárások kifejlesztéséhez való hozzájárulásáért.

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



IN MEMORIAM GERGELY JÁNOS

(1925, Karcag – 2008, Budapest)

Gergely János Széchenyi-díjas akadémikus, az ELTE emeritus professzora 2008. február 4-én bekövetkezett halálával nagy veszteség érte az immunológusok közösségét itthon és külföldön egyaránt. Személyében kiemelkedő tudóst, tanárt, nagyszerű embert veszítettünk el, akinek szakmai tisztánlátása és embersége fájlán hiányzik.

Bár orvosként kezdte pályáját, hamar kiderült, hogy a kutatás, a laboratóriumi munka vonzza igazán. Első munkájaként vesebetegség során bekövetkező vérfehérjevesztést követő folyamatokat vizsgált Gömöri Pál professzor vezetésével, a SOTE III. sz. Belklinikáján. Tübingeni tanulmány-

útja során ismerkedett meg az akkoriban áttörést jelentő új, biokémiai/immunológiai módszerekkel, melyeket hazahozva elindította itthon a modern immunológiai kutatásokat. 1963-tól Hollán Zsuzsa professzor meghívására az Országos Haematológiai és Vértranszfúziós Intézetben az általa létrehozott Immunkémiai Osztályon az ellenanyagok szerkezetét vizsgálta. Birminghami kutatómunkája eredményeként elsőként írta le a papainérzékeny és -rezisztens immunglobulinokat, és megállapította azokat a szerkezeti sajátosságokat, amelyekkel ez a tulajdonság összefügg. Ebben az időben jelent meg Dévényi Tiborral közösen írt nagy sikerű könyve *Aminosavak, peptidek, fehérjék* címmel. A celluláris immunológia megjelenésével az ellenanyag-molekula antigénfelismerő, N-terminális felé irányult Gergely János érdeklődése is: a hetvenes évektől kezdődően az ellenanyagot kötő Fc-receptorok kutatása került figyelmének középpontjába, és elsősorban a B-sejteken megjelenő receptor szabályozó szerepét vizsgálta. 1973-ban Ádám György professzor, az ELTE akkori rektora felkérésére megalapította Magyarországon az első és évtizedeken át egyetlen önálló Immunológiai Tanszéket. Bár ő maga mindig hangsúlyozta, hogy már korábban is művelték



Fotó: Vámos Judit

itthon az immunológiát nemzetközileg elismert színvonalon, vitathatatlan, hogy Gergely János érdeme a korszerű immunológia rendszeres oktatásának bevezetése, és a modern immunológiai kutatások feltételének megteremtése itthon. Az ő nevéhez fűződik az első modern szemléletű immunológiai tankönyv (1979), amit később újabbak követtek. Magával ragadó személyisége, egy új világot feltáró, kiváló előadásai, a tudomány iránti szeretete és elkötelezettsége sokunkat vonzottak az immunológia területére a hetvenes és nyolcvanas években. A kezdetektől nagyon fontosnak tartotta, hogy bekapcsolódjunk a nemzetközi

vérkeringésbe. Ezt egyrészt számos itthon megrendezett nemzetközi konferenciával – köztük két nagy sikerű FEBS-tanfolyam megszervezésével –, másrészt az idehozott külföldi kutatókkal kialakított közös munkák révén érte el. Nagyon sok, akkoriban kezdő kutató így jutott el először „nyugatra”, neves külföldi laboratóriumokba.

Ahogy tanított és miközben együtt dolgozhattunk évtizedeken át, sok mindent megtanulhattunk Gergely Jánostól: emberséget, tisztességet, a tudomány iránti alázatot és azt is, hogy milyen fontos mások – köztük az elődök – munkájának az elismerése. Azon kevesek közé tartozott, akik olyan iskolát teremtettek, melyben nemcsak a közvetlen tanítványok és munkatársak gondolkodásmódja, a tudományról és az életről való felfogása formálódott jelentősen, hanem azokra is nagy hatással volt, akik távolabbi vonzáskörébe kerültek. Az általa gyakran idézett madáchi sor: „Nem adhatok mást, csak mi lényegem” nála mindennek a derűs kisugárzását jelentette, ami állandóan érezhető volt körülötte. Bölcsessége, műveltsége, sokszor konfliktusokat is könnyen oldó humora, az utolsó pillanatig meglévő életszeretete pótolhatatlanul hiányzik sokunknak.

Erdei Anna



A Magyar Biokémiai Egyesület 2008. évi Vándorgyűlése

Szeged, 2008. augusztus 31 – szeptember 3.

Értesítünk minden kollégát és az érdeklődőket, hogy a Magyar Biokémiai Egyesület Szegeden rendezi meg 2008. évi Vándorgyűlését. A rendezvénynek az MTA Szegedi Biológiai Központ ad otthont.

A vándorgyűlés tervezett témaköreiből:

- Kromatinszerkezet, génműködés, transzkripció • Membrántutajok – lipid-jelátvitel, lipidomika
- Fehérjék szerkezete, működése, evolúciója • Stressz, stresszfehérjék, molekuláris chaperonok
- Szintetikus biológia – rendszerbiológia • Molekulától az integrált idegrendszeri működésig
- Sejtciklus-szabályozás • Gyógyszerfejlesztés az alapkutatástól a klinikumig

A vándorgyűlésre előadások és poszterek bejelentését várjuk, összefoglaló kivonat beküldésével. A rendezvény szervezőbizottsága a beérkezett előadás-kivonatok alapján – figyelembe véve a lehetséges előadások korlátozott számát – szerkeszti meg a végleges programot. A poszterek esetében várhatóan minden szakmailag megalapozott jelentkezést el tudunk fogadni.

A Vándorgyűlés felhívása, illetve minden további információ – bejelentkezési lehetőséggel – az egyesület honlapjáról (<http://www.mbkegy.hu>) vagy a szervezőiroda internetes honlapjáról (<http://prof-congress.hu/2008/biokemia>) érhető el.

Kedvezményes jelentkezési és összefoglaló-beküldési határidő: **2008. május 31.**

A rendezvény programját, valamint az előadókat és az előadások/poszterek összefoglalóit az egyesület folyóirata, a *Biokémia* **2008. évi 3. száma** fogja közölni. A Vándorgyűlés dokumentumai (előzetes program, végleges program, hasznos információk, az esetleges változások stb.) az egyesület honlapján lesznek elérhetők.

A szervezőbizottság nevében minden érdeklődőt szeretettel várunk!

Boros Imre
SZTE TTIK Biokémiai és
Molekuláris Biológiai Tanszék

Pósfai György
MTA SZBK
Biokémiai Intézet

Vigh László
MTA SZBK
Biokémiai Intézet

Szeretettel meghívjuk Önt és kedves kollégáit a

Kvalitex Kft.

által rendezett

„A sejtelmes sejt csodái”

című rendezvényünkre

2008. május 22-re,
a Csodák Palotájába

Helye:

Millenáris, D épület

1024 Budapest, Fény utca 20–22.

A rendezvényen történő részvétel ingyenes.

Korábbi rendezvényeink tapasztalata alapján, a nagy érdeklődésre és a korlátozott részvételi lehetőségre való tekintettel kérjük, minél előbb regisztrálja magát a www.kvalitex.hu honlapon, a „Levél a Kvalitexnek” rovatban vagy a (1) 450 0205-ös faxszámon, illetve telefonon: (1) 340 4700. Csak azoknak tudjuk a részvételt biztosítani, akik regisztrálják magukat.

Program

- 9.20 Bevezető, a résztvevők rövid köszöntése
- 9.25 **1. Using phospho-specific and other activation state-specific antibodies to monitor cellular signaling in cells and tissues**
Randall K. Wetzel, PhD (Clinical Applications Cytometry, Cell Signaling Technology)
- 10.10 **2. Bioenergetikai mechanizmusok vizsgálata tumorsejtekben és tumoros állatokban**
Dr. Jeney András (SE 1. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet)
- 10.50–11.10 *Kávészünet*
- 11.10 **3. Funkcionális glikomika**
Dr. Kremmer Tibor (Országos Onkológiai Intézet, MTA Kémiai Kutatóközpont)
- 11.50 **4. A kémiától a sejtbiológiáig: utazás az uracilos DNS szép új világába**
Dr. Vértessy Beáta (MTA Szegedi Biológiai Központ Enzimológiai Intézete)
- 12.30–13.15 *Büfé ebéd*
- 13.15 **5. Enlighten your Protein**
Protein Detection by traditional Western using Chemiluminescence and new Alternatives using Fluorescent Labels or Mass Spec Analysis.
Carolyn Kutzki, Dr. Scientific Support Manager (Europe Perbio Science Thermo Fisher Scientific)
- 13.30 **6. miRNS-ek evolúciós szerepe**
Dr. Duda Ernő (Szegedi Tudományegyetem Orvosi Biológiai Intézet)
- 14.10 **7. Accell™ siRNA: Access a New World of RNAi Discovery**
Carolyn Kutzki, Dr. Scientific Support Manager (Europe Perbio Science Thermo Fisher Scientific)
- 14.55 *Finom borok és sajtok kóstogatása – beszélgetés*

NE KERESSE TOVÁBB, MEGTALÁLTA!

FINNZYMES ÉS NEW ENGLAND BIOLABS ENZIMEK
BUDAPESTI ÉS SZEGEDI RAKTÁRUNKBÓL!

