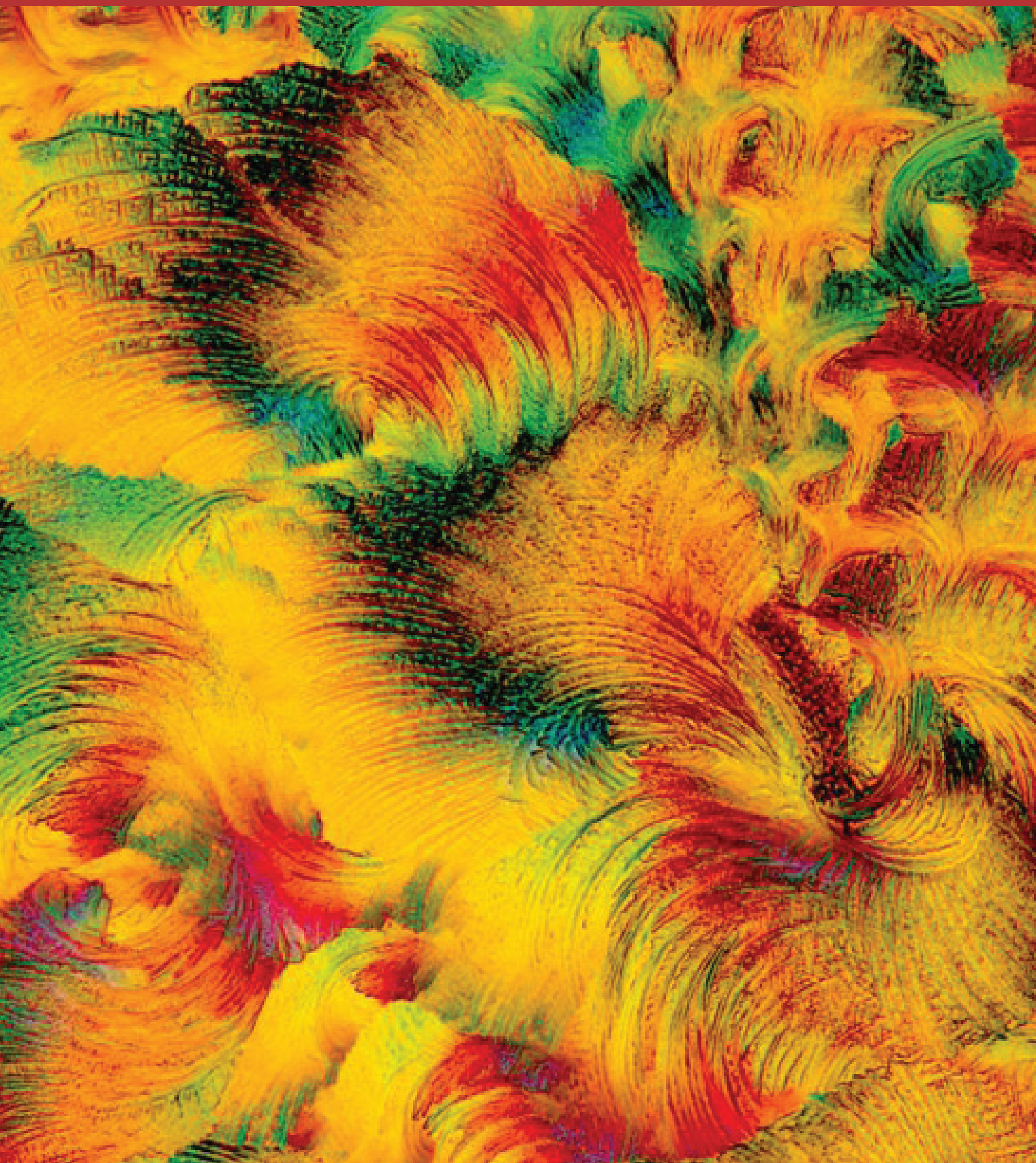


BIOKÉMIA

A Magyar Biokémiai Egyesület internetes folyóirata

XXXIX. évfolyam 1. szám

2015. március



BIOKÉMIA

A Magyar Biokémiai Egyesület internetes folyóirata

Szerkesztőbizottság:

Bősze Szilvia, Erdődi Ferenc, Ifj. Gallyas Ferenc, Geiszt Miklós,
Kiricsi Mónika (titkár), Maksay Gábor, Nyitray László, Sarkadi Balázs,
Székács András, Szondy Zsuzsa

Főszerkesztő:

Szűcs Mária

szucs.maria@brc.mta.hu

Technikai szerkesztő:

Bérdi Péter

berdipeter@gmail.com

XXXIX. ÉVFOLYAM 1. SZÁM

2015. március

TARTALOMJEGYZÉK

Címlapkép: Trisz-glicin kristályok (100x, Polarizáció). Márkus Róbert, lásd 89. oldal)

AKIKRE BÜSZKÉK VAGYUNK

Kitüntetések, díjak 4.

Nagy László: A géntől a genomig és vissza 5.

HAZAI TUDOMÁNYOS MŰHELYEK

Bánhegyi G., Csala M., Kardon T., Mészáros T.: Egy kutatócsoport növekedése, osztódása és differenciálódása 18.

SZENT-GYÖRGYI ALBERT ELŐADÁSSOROZAT BESZÁMOLÓ

Prológus 28.

Schwalbe: Understanding dynamic layers of cellular information transfer ... 31.

Andersen: Structural insight into the mechanism of complement activation through a hybrid approach of crystallography, electron microscopy and small angle X-ray scattering 34.

TUDOMÁNYOS KÖZLEMÉNY

Leitgeb Balázs: Alamethicin csatornák térszerkezeti tulajdonságai 37.

REVIEW

Penke Botond: Orvosi-élettani Nobel-díj 2014 46.

VISSZATEKINTÉS AZ ELMŰLT 50 ÉV KIEMELKEDŐ CIKKEIRE

Prológus 50.

Ovádi Judit: Metabolic channeling; kételyek és válaszok 51.

A 2014. ÉVBEN MEGJELENT KIEMELKEDŐ KÖZLEMÉNYEK LISTÁJA ... 62.

A BIO-SCIENCE KFT. 2014. ÉVI PÁLYÁZATÁNAK

EREDMÉNYHIRDETÉSE 73.

KONFERENCIA HIREK

FEBS3+ Konferencia, Portorož, Szlovénia 78.

6. EMBO Konferencia, Birmingham 81.

40. FEBS Konferencia, Berlin 82.

45. Membrán-Transzport Konferencia, Sümeg 83.

FELHIVÁS

MBKE Fórum 85.

TUDOMÁNY ÉS MŰVÉSZET

Márkus Robert: Mikroszkopikus fotók 86.



Örömteli húsvéti ünnepeket kívánunk minden kedves olvasónknak!

Kiadja a Magyar Biokémiai Egyesület
4012 Debrecen, Pf. 6, <http://www.mbkegy.hu>
Felelős kiadó Dr. Fésűs László | Az engedély száma III/SZI/397/1977
HU ISSN 2060 8152 (Online) | HU ISSN 0133-8455 (Nyomtatott)

AZ MBKE TAGJAINAK ELISMERÉSEI ÉS 2014. DECEMBER 15. ÉS 2015. MÁRCIUS 1. KÖZÖTT

Venetianer Pál akadémikus, az MTA SZBK emeritus professzora a Tudományos Újságírók Klubjának „**Az Év Ismeretterjesztő Tudósa Díj – a kisbolygóval**” 2014. évi elismerését kapta. Az elismerés részeként a díjazottak nevét egy-egy csillag, illetve 2011-től a Nemzetközi Csillagászati Unió által az eseményhez kapcsolódóan elnevezett kis bolygó viseli. Venetianer Pál nevét a 31316 „Pálvenetianer” aszteroida kapta.

Akadémiai Ifjúsági Díjban részesült:

- ❖ **Csörgő Bálint**, az MTA Szegedi Biológiai Kutatóközpont Biokémiai Intézet posztdoktor kutatója „Nagy pontosságú genommodosítás hőmérséklet-érzékeny DNS-javító enzimekkel” című pályamunkájáért;
- ❖ **Gráczer Éva Laura**, az MTA Természettudományi Kutatóközpont Enzimológiai Intézet tudományos munkatársa „A doménzáródás és a katalitikus mechanizmus összefüggései a dimer *Thermus thermophilus* 3-izopropilmalát dehidrogénáz (IPMDH) esetén” című pályamunkájáért.

Gratulálunk a kitüntetetteknek!

A GÉNTŐL A GENOMIG ÉS VISSZA

Nagy László

**Debreceni Egyetem és
Sanford-Burnham Medical Research Institute, Orlando, FL, USA**

nagyl@med.unideb.hu vagy
lnagy@sanfordburnham.org

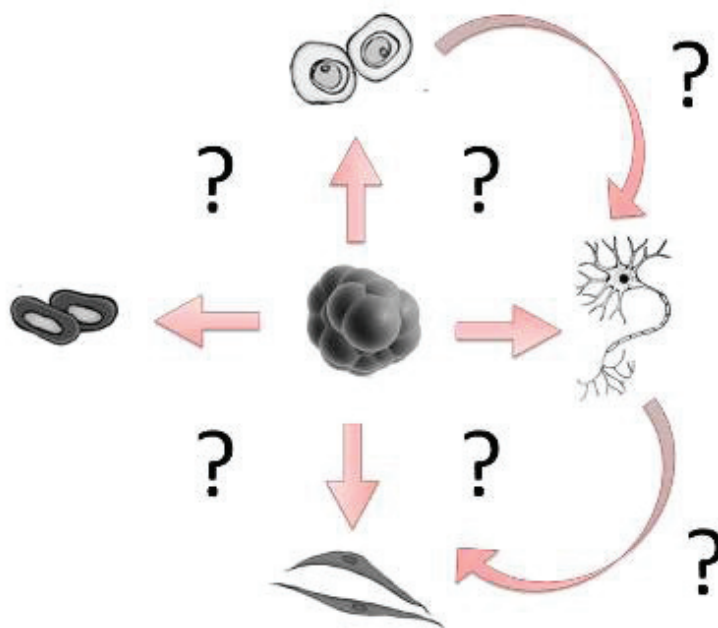
Ebben a rövid írásban szeretném összefoglalni az elmúlt több mint 20 éves tudományos tevékenységemet. Nem a közlemények, kísérletek részleteit és eredményeit fogom elmondani, hanem a munkámat meghatározó szélesebb értelemben vett tudományos kérdéseket, a témaválasztások és karrierdöntések motivációit és az egyes kísérleti modellek, megközelítések, technikák alkalmazásának okait. Igyekszem felsorolni azokat a személyes kapcsolatokat is, amelyek sok esetben több síkon is meghatározták tudományos fejlődésem és pályám alakulását.

Korai inspirációk és motivációk

Bár orvosi egyetemre jártam és gyógyító orvos szerettem volna lenni szülői noszogatás hatására, már egészen korán magával ragadott a kutatói pálya varázsa. Ehhez a motivációt kiváló gimnáziumi és egyetemi tanáraink és az orvosi tanulmányok első két évében tanultak szolgáltatták. Ezek a tárgyak, mint a biológia, biokémia, élettan teljes képet adtak a tudomány akkori színvonalán az élő szervezet működéséről, és ami engem már akkor is nagyon vonzott, molekuláris részletességgel írták le a sejtek, szövetek működését. Különösen érdekesnek tartottam a biológia tanulmányok során a sejtek differenciálódásáról tanultakat. Egészen pontosan azt, hogy milyen kevéssé értjük azt, hogy egy megtermékenyített petesejtből hogyan lesz az emberi szervezet több száz különböző formájú és funkciójú sejtje, továbbá, hogy betegség során, hogyan változik ez a funkció (1. ábra). Ezt annál is inkább érdekesebbnek találtam, mert könnyen összekapcsolható volt egy másik nagyon izgalmas problémával: a génkifejeződés szabályozásával. Nyilvánvalónak tűnt, hogy a sejtek sorsát elsősorban az eltérő génkifejeződés határozza meg. Ez a két terület vált lassan és később kialakuló tudományos érdeklődésem két fókuszpontja.

A tudományos munkát diákkörösként az akkori Debreceni Orvostudományi Egyetem (DOTE) Biológiai Intézetében és később párhuzamosan a Biokémiai

Intézetben kezdtem. Meghatározó volt Fésüs Lászlóval mint mentorral, témavezetővel való találkozásom, tudományos és szemléleti szempontból is. Szemléletileg azért, mert megtanultam, hogy érdemes „nagyot gondolni”, „keresni a kitörési pontokat” és az akkori ('80-as évek vége) magyarországi körülmények között is meg kell próbálni nemzetközileg jelentős eredményekre törekedni, tematikailag pedig azért, mert az akkor és ott elkezdett munkák a retinoidok (A-vitamin származékai) sejtorsókra, pl. apoptózisra és génexpresszióra gyakorolt hatásaival kapcsolatban azóta is az érdeklődésem középpontjában állnak. Ebbe az irányba négy egymástól független felfedezés terelt.



1. ábra. Egy fontos, megoldatlan biológiai kérdés. A biológia egyik legfontosabb, és máig megválaszolatlan kérdése, hogy hogyan használja ugyanazt a genomot a szervezet minden egyes sejtje és alakítja ki saját génkifejeződési mintázatát és specifikus fenotípusát.

Ezek a következők voltak: a Fésüs munkacsoport felismerései a szöveti transzglutamináz enzim apoptózisban játszott szerepét illetően [1], későbbi mentorom, Peter Davies (University of Texas-Houston) felismerése, hogy a szöveti transzglutamináz enzim szabályozását a retinoidok transzkripciós mechanizmusokkal biztosítják [2] és végül egymástól függetlenül Pierre Chambon (IGBMC, Strasbourg) [3] és szintén későbbi mentorom, Ron Evans (Salk Institute, San Diego) megtalálta és megklónozte a retinoidok biológiai aktivitásért felelős receptort mint a szteroid hormonreceptor család új tagját [4]. Ezek a felfedezések jelentős inspirációként szolgáltak és hosszú távon meghatározták a tudományos munkámat, mert keretet biztosítottak ahhoz, hogy a gének kifejeződését és a sejtek differenciálódását, sorsát és

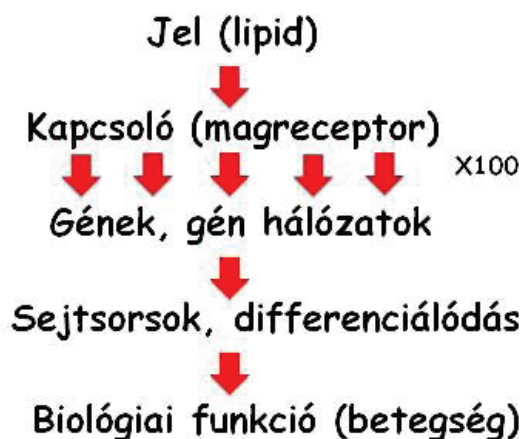
funkcióit tanulmányozhassam ezeken a transzkripciós faktor fehérjéken, mint modellen keresztül. A magreceptorok ideális célpontnak bizonyultak ezekhez a vizsgálatokhoz, mert közvetlen kapcsolatot biztosítanak a sejt külső és belső lipid környezete - ami a receptorok aktiválását biztosítja - és a genom között, különböző komplikált szigáltranszdukciós útvonalak közbeiktatása nélkül.

Első tudományos eredmények

Még az egyetemi tanulmányaim alatt lehetőségem volt ellátogatni Peter Davies houstoni laboratóriumába egy Soros Ösztöndíj támogatásával. Ez a látogatás meghatározó volt a további pályám szempontjából, mert a hat hetes tanulmányút végén Peter felajánlott egy posztdoktori ösztöndíjat. Ez nagyban felgyorsította a nemzetközi tudományos élettel való megismerkedésemet és abba való bekerülésemet.

Az orvosi diploma megszerzése után nem sokkal Houstonba költöztünk. Ennek megfelelően az első publikált tudományos eredményeim már Houstonban, a retinoidok tárgykörében születtek. A Retinoid X Receptort aktiváló retinoidoknak az apoptózis kiváltásában való hatását [5] és a szöveti transzglutamináz retinoidokon keresztüli szabályozását [6], illetve a szöveti transzglutamináz gén promoterének in vivo aktivitását [7] írták le és Peter Davies témavezetésével születtek. Ezekben a munkákban már nyomon követhető az az igény, hogy feltárjuk a sejtsorsot meghatározó jelet (retinoidok), a sejtállapotot befolyásoló kapcsolót (hormonreceptor) és azokat a géneket és genomi kapcsolókat (enhancer), amik egy adott biológia választ kiváltanak (2. ábra). Meglepő, de most utólag úgy tűnik, hogy ez a keret az, ami legjobban leírja az általam elvégzett vagy később koordinált munkát és projekteket. Ez korántsem volt annyira tudatos, mint most utólag esetleg gondolni lehet, de nagyon hasznosnak és hatékonyan bizonyult komplex folyamatok leegyszerűsítésére és megértésére.

Annak feltárása, hogy egy jel hogyan vált ki sejtes differenciációt és funkcionális változásokat lett a munkám központi fókuszja. Ezeket a folyamatokat vizsgáltam a következő években, a magreceptorok, mint sajátos szabályozó fehérjék szemüvegén keresztül és leginkább csontvelői eredetű, immunsejteket használva modellként (3. ábra). Két megjegyzés kívánkozik még ehhez. Az egyik, hogy legtöbb esetben törekedtem arra, hogy a feltérképezett szabályozás valamilyen betegséghez kapcsolható legyen (leukémia, érlemeszesedés, immun-inflammatórikus betegségek), illetve meglehetősen türelmetlenséggel vártam, hogy a transzkripciós szabályozást a genom egészén lehessen vizsgálni. Mindkét



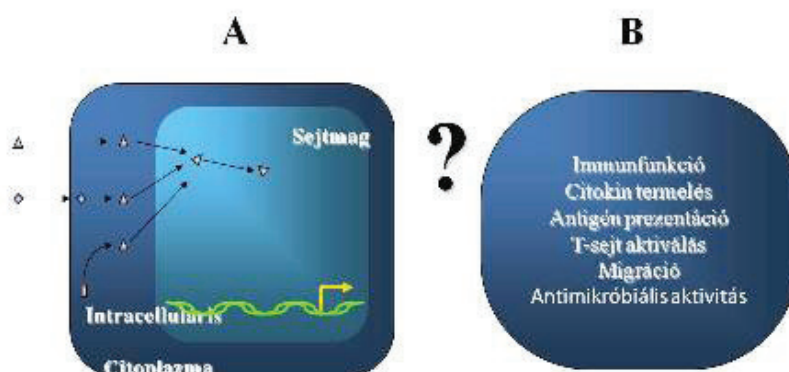
2. ábra. Egy szignál hatása a sejt életére. Annak megértéséhez, hogy egy szignálnak milyen hatása van a sejt sorsára, a szignál által szabályozott teljes génhálózat feltérképezése szükséges.

ambíciómat kiteljesíthettem azokban a projektekben, amikben a későbbiekben részt vehettem, különösen a 2000-es évektől, a genom(ok) feltérképezését és a genomszintű vizsgálatokat lehetővé tevő módszerek elérhetővé válását követően.

Magreceptorok vonzásában

Mondhatni, hogy meglehetősen egyoldalúan képzett lettem a '90-es évek végére, mert a houstoni ösztöndíj letelte után és egy rövid itthoni tartózkodást követően

A lipidek szabályozó szerepe



A sejtek egyedisége hogyan szabályozódik a változó lipidkörnyezetben ?

3. ábra. A specifikus kérdés, ami foglalkoztat. Munkánk során azt vizsgáltuk, hogy hogyan változik a csontvelő sejtek immunfunkciója a változó lipidkörnyezet hatására. A lipidkörnyezet változása hormonális és/vagy intracellulárisan keletkező ipidek hatására is bekövetkezhet.

San Diegoba vezetett az utam, ahol tovább vizsgálhattam a magreceptorok szignálútvonalaikat abban a laboratóriumban (Ron Evans, Salk Institute), amelyikben a legtöbb magreceptort megklónozták, illetve számos hozzájuk tartozó kofaktort és új, természetes vagy mesterséges ligandot azonosítottak. Ide Peter Davies önzetlenségének köszönhetően jutottam el. A houstoni ösztöndíj végeztével készültem haza Debrecenbe és az volt a tervem, hogy az akkori hazai „hagyományoknak” megfelelően elkezdem otthoni laboratóriumom építését és a houstoni kapcsolaton mint „köldökzsinóron” keresztül jutok információkhoz és anyagokhoz rövidebb tanulmányutak formájában. Peter azt mondta, hogy ebből a tervből ő profitálna a legtöbbet, hiszen nyerne egy permanens kollaborátort, akivel éveken keresztül dolgozhatna együtt, általa megválasztott témákon. Az én érdekem azonban nem ez, mert tőle már mindent megtanultam, amit ő nyújtani tud, hanem hogy jussak el a lehető legjobb laboratóriumba a területen és ott bővítsem ismereteimet és próbáljak valódi tudományos áttörések részesévé válni. Így jutottam el Ron Evans laboratóriumába a San Diego-i Salk Intézetben. Nagyon kellemes, izgalmas, mozgalmas és produktív éveket tölthettem ott, ami nemcsak jelentős publikációkban mutatkozott meg, hanem életre szóló munkakapcsolatokban és barátságokban is. Ott valóban megismertem a modern molekuláris biológia csúcsait és így, már hiányérzet nélkül, teljes vértzetben készülhettem önálló munkacsoport alapítására. Az egyik téma, amin dolgoztam az a magreceptorok gátló hatásáért felelős fehérjekomplex azonosítása és karakterizálása volt. Ennek keretében megmutattuk, hogy a ligand nélküli receptor transzkripciós gátlóhatása egy olyan komplex által jön létre, ami tartalmaz hisztonmódosító enzimaktivitást is és ez az aktivitás a hiszton deacetilálás [8]. Ezzel a transzkripciós szabályozást, mind a gátlást, mind az aktiválást a kromatinhoz rekrutált enzimaktivitással lehetett magyarázni. Ez egy valódi áttörés volt, amihez egy fél tucat munkacsoport járult hozzá és teljesen új (epigenetikai) értelmezését adta a transzkripciós faktorok működésének és legalább részben magyarázatul szolgált. Új megvilágításba helyezte a hormon mint kapcsoló koncepciót is, mert a kapcsoló funkció a két, ellenkező enzimaktivitást (acetiláz vs. deacetiláz) tartalmazó komplex cseréjeként értelmezhető. Ez a felismerés megteremtette a lehetőségét annak, hogy a transzkripciós szabályozást és az epigenetikai változásokat egy keretben lehessen vizsgálni. Hozzájárultunk ahhoz is, hogy legalább részben, magyarázatot szolgáltassunk az Akut Promyelocitás Leukémia patogeneziséhez [9].

A másik projekt, amit együtt dolgoztunk ki Peter Tontonoz kollegámmal, egy adott transzkripciós faktor, a Peroxisome Proliferator Activated Receptor gamma

makrofágokbeli szerepét vizsgálta. Ennek során megállapítottuk, hogy a receptor kifejeződik a makrofágok differenciálódása során és érlelmeszesedésben ún. habos sejtekben is és egy önerősítő ciklus segítségével hozzájárul a makrofágok oxidált LDL felvételéhez. A ciklus egyik hajtóereje az oxidált LDL-ben lévő oxidált zsírsavak (9- és 13-HODE), amik a receptor aktivátoraként funkcionálnak [10, 11].

1999 szeptemberében hazaköltöttünk Debrecenbe, ahol intézeti, egyetemi és számos külföldi pályázat (Howard Hughes Medical Institute, Wellcome Trust, EMBO Young Investigator, EU FP) segítségével elindíthattam önálló munkacsoportomat. Mindkét San Diego-i projektet folytattuk. A molekuláris kapcsoló témát szoros kollaborációban John Schwabe (Cambridge, UK később Leicester, UK) kollegámmal. Ennek során térképeztük a kofaktorok receptorokhoz való kötődését molekuláris biológiai módszerekkel és legújabban fluoreszcens mikroszkópos módszerekkel, Vámosi Györggyel (DE, Biofizikai és Sejtbiológiai Intézet) együttműködve. Ezen a területen két PhD született, Benkő Szilviáé és Brázda Péteré és több jelentős közlemény [12-14]. A munkacsoport nagy része folytatta a magreceptorok szerepének vizsgálatát csontvelői (myeloid) sejtekben. Azonban a 2000-es évek elején megfelelő állatház híján nem tudtunk genetikailag módosított egértörzseket fogadni és tartani, és ezért emberi sejtvonalakat kezdtünk vizsgálni. Rajnavölgyi Éva (DE Immunológiai Intézet) Debrecenbe költözése nagy segítséget jelentett. Vele együttműködve kezdtük el tanulmányozni a normál emberi perifériás vérből származó dendritikus sejtekben a magreceptorok szerepét. Ez a sejtípus nemcsak immunológiai, hanem sejtbiológiai és génkifejeződés szempontból is érdekesnek bizonyult. Ez a normál kromoszómaszerelvénnyel bíró, tehát nem tumoros, posztmitotikus sejt ideális célpontnak bizonyult transzkripciós események feltérképezésére. Prototípusként a PPAR γ által szabályozott génhálózatot térképeztük fel az akkor már elérhetővé váló teljes genom szintű térképezési módszerekkel (pl. microarray). Szatmári Pista kollégám munkájának köszönhetően összefüggést találtunk a receptor aktiválása és a lipid antigén prezentáció és később a retinoid szignálút vonal között is [15-17]. Britt Nakken és Varga Tamás munkájának köszönhetően feltérképeztük a retinsav szignálút vonal és a lipid antigénprezentáció további részleteit is [18]. A továbbiakban a D-vitamin receptor, a Liver X Receptor és a Retinoid X Receptor transzkripciós hálózatát is sikerült feltárnunk. Minden esetben a receptor aktiválásának transzkripciós következményeit térképeztük fel és abból kiválasztva érdekes és meglepő immunológiai út vonalakat következtettünk az indukált/szabályozott biológiai funkcióra. Ezekből a munkákból, amik PhD-hoz

juttatták Széles Lajost és Törőcsik Danit is, azt az általános következtetést lehetett levonni, hogy a dendritikus sejtek immunfenotípusát specifikus módon tudják szabályozni lipid aktivált transzkripciós faktorok is, nem csak citokinek [19-21]. Ezen munkák közben egyre feszítőbbé vált az igény arra, hogy Debrecenben is elérhetőek legyenek a modern genomika eszköztárába tartozó módszerek. Részen ez által motiválva, de a Debreceni Egyetem Orvoscentrumának támogatását is bírva megalapítottuk a Debreceni Klinikai Genomika Központot. Első segítőm ebben Scholtz Beáta volt, akit Bálint Bálint László kollegám követett a laborvezetői poszton. Az ő segítségükkel és számos hazai pályázat és hazai és külföldi gyógyszeripari és biotech cégektől érkező megrendelésnek köszönhetően sikerült létrehozni egy hazai, de talán még európai összehasonlításban is kiemelkedő genom központot, ami alkalmas klinikai minták gyűjtésére (biobanking), feldolgozására, microassay, génexpressziós és legújabban Next Generation Sequencing módszereivel való feldolgozásra. A munkacsoport egy része aktívan vett részt a „Genomika” építésében és olyan projektet vállalt, ami egyrészt segítette a technológiai platformok kialakítását és a különböző genomi vizsgálmódszerek beállítását, másrészt kihasználta az elérhető klinikai kollaborációs lehetőségeket is. A klinikai minták (alveoláris makrofágok és perifériás leukociták) génexpresszióját mint fenotípust használtuk ki immun-inflammatorikus betegségek jellemzése és biomarkerek felfedezése terén, COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease), IBD (Inflammatory Bowel Disease), RA (Rheumatoid Arthritis) és pszoriázis esetében [22-25]. Ezekből a projektekből született Póliszka Szilárd és Meskó Bertalan PhD-ja. Az epigenetikai változások genomszintű térképezése és a transzkripciós faktorok genomszintű lokalizációjának úttörője a laboratóriumban és később a Genomikán Bálint Bálint László volt. Ő a PhD-ját is ezen a területen szerezte [26], mindig jelentős affinitást mutatott az epigenetikai kutatások iránt és jelenleg ő vezeti a Genomi Medicina és Bioinformatikai Szolgáltató Laboratóriumot. A bioinformatika meghonosításában és debreceni elterjesztésében Barta Endrének volt oroszlánrésze. Időközben a laboratórium is új épületbe költözött (Élettudományi Központ) és a Kísérleti állatház is méltó feltételek közé került, nem kis részben Rószler Tamás és újabban Pap Attila lelkiismeretes munkájának köszönhetően. Így már lehetőségünk nyílt a 2000-es évek közepétől arra, hogy az egeret mint genetikai modellt használva ne csak génexpressziós vizsgálatokat és azokat követő in vitro funkcionális vizsgálatokat végezzünk, hanem mechanisztikus vizsgálatokat is, amelyekben meg tudjuk határozni a szabályozott géneket és a szabályozásban szerepet játszó genomirégiókat (enhancer-eket) és az azokon lejátszódó transzkripciós faktor kölcsönhatásokat is, valamint komplex in vivo

kísérleteket is a makrofágok funkcióinak vizsgálatára. A kutatásokat ezen a területen a makrofágok funkcionális polarizációjának vizsgálatával indítottuk el. Másokkal együtt megállapítottuk, hogy egyes magreceptor útvonalak preferenciálisan aktívak egyik vagy másik makrofág polarizáció során. Különösen izgalmasnak találtuk, hogy az ún. M2 vagy reparatív makrofágok estében a PPAR γ útvonal aktív. Ezt az útvonalat térképezte fel Szántó Attila PhD munkája során és talált izgalmas összefüggéseket a polarizációt kialakító citokin IL-4 által aktivált transzkripciós faktor STAT6 és a PPAR γ magreceptor között [27,28]. Az utóbbi években a munkacsoport nagy része kezdte el térképezni és feltárni a genomszintű összefüggéseket az egyes receptorok aktiválása, az aktivált gének hálózata és az aktiválásért felelős genomi régiók (enhancer-ek) között. Ezeknek egyik szép példája Dániel Bence PhD munkája, amelyben a makrofágok RXR általi aktiválását vizsgálta, feltérképezte a teljes enhancer hálózatot és ennek során talált új, szabályozott biológiai funkciót is (angiogenesis) [29]. Ezen munka kapcsán újra, most már teljes genomszintű vizsgálatokba „ágyazva” tanulmányoztuk pl. a szöveti transzglutamináz génjének szabályozását, ami 20 évvel korábban a PhD munkám egyik alapja volt. Érdekes látni, hogy mennyivel teljesebb, részletgazdagabb és valószínűleg sokkal pontosabb képet adnak a genom szintű vizsgálatok. Ez a megközelítés és munkamódszer számos további projekt kiindulópontjává vált az elmúlt években.

Az előadás és ezen írás keretei között nincs most alkalmam kitérni a munkacsoport legújabb projektjeire, amelyekben az őssejtek differenciálódása során vizsgáljuk a transzkripciós folyamatok szerepét (Simándi Zoltán, Ixchelt Cuaranta-Monroy, Kolostyák Zsuzsa), azokra az in vivo modellekre (izomregeneráció, tumor növekedés és metasztázisképződés), amelyekben a makrofágfunkciók mechanisztikus analízise történik (Varga Tamás, Andreas Patsalos, Matthew Peloquin, Czimmerer Zsolt, Pap Attila, Kiss Máté), az emberi makrofágokkal történő vizsgálatokra (Nagy Zsuzsa, Frank Batista), illetve a bioinformatikai kutatásokra (Barta Endre, Nagy Gergő, Horváth Attila).

Az elmúlt évben újabb jelentős változás következett be az életemben. Elfogadtam a Sanford-Burnham Medical Research Institute Diabétesz és Obezitás Kutatási Központja felkérését egy genombiológiai kutatási program megszervezésére, így a következő években két laboratóriumban, Orlandóban és Debrecenben párhuzamosan szeretném folytatni a megkezdett kutatásokat, reményeim szerint még magasabb szinten és jelentős transzlációs lehetőségekkel bővítve.

Tanulságok

Az bizonyos, hogy a mai modern biológiai kutatások igénylik a komplex, sok esetben multidiszciplináris megközelítéseket és a sok résztvevős kollaborációkat.

Az elmúlt több mint húsz év kutatási tapasztalata alapján megfogalmazódott bennem néhány tanulság, amit szívesen megosztok, továbbadok tanítványaimnak és a molekuláris biológia iránt érdeklődőknek. Ezek a következők:

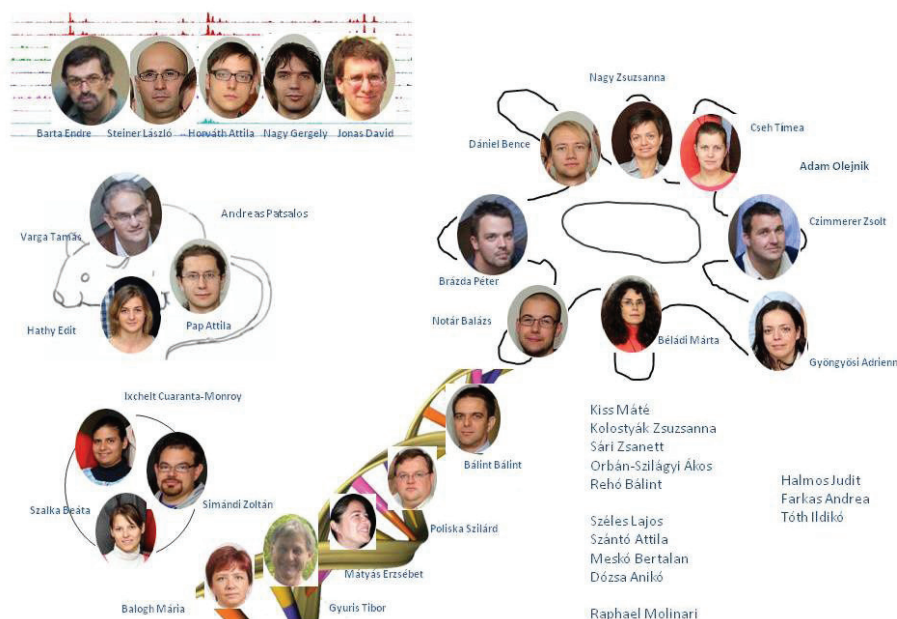
1. A sejtek differenciációja egy varázslatosan érdekes folyamat és még most is csak nagyon kevésbé értjük.
2. A genom kapcsolói, a transzkripciós faktorok rendkívül potens módon szabályozzák a sejtek sorsát.
3. A genomszintű vizsgálatok elengedhetetlenek a mai modern biológia eszköztárából.
4. Az egysejtszintű vizsgálatok további forradalmi átalakulásokat hoznak majd.
5. Biológiai folyamatokat csak a genom kontextusában érdemes vizsgálni.



4. ábra. A Tankó Béla Díj átvételekor Fésüs Lászlóval, az MBKE elnökével és Vértessy Beátával, az MBKE főtitkárával.

Ez az írás a 2014. augusztus 24-én a Magyar Biokémiai Egyesület Vándorgyűlésén, Debrecenben elhangzott előadás alapján készült. Nagy megtiszteltetésként éltem meg a Tankó Béla Díjjal való kitüntetést. Elsősorban azért, mert azoktól kaptam, akik leginkább meg tudják ítélni munkámat. A Magyar Biokémiai Egyesület első számú tudományos otthonom 1987 óta, ahová még egyetemi hallgatóként nyertem felvételt. Ez az a tudományos társaság, melynek szervezésében a legtöbb hazai konferencián részt vettem az évek során. Köszönöm ezt a megtiszteltetést. Szerencsésnek mondhatom magam, mert kiváló mentoraim,

kollaborációs partnereim és tanítványaim voltak és vannak (6. ábra). Ezek mellett a munkámhoz az anyagi és szellemi környezetet sikerült biztosítani és így mindig azzal foglalkozhattam, ami leginkább érdekelt és ez a tudományos kutatás, aminek legfontosabb aspektusait próbáltam itt összefoglalni. Lehetetlen lett volna felsorolni minden mentort, tanítványt és kollaborációs partner, akivel az évek során szerencsém volt együttműködni. A kimaradtaktól elnézést kérek.



5. ábra. Laboratóriumom tagjai tematikus csoportosításban (2013).

Irodalomjegyzék

- [1] Fesus, L., Thomazy, V., and Falus, A. (1987) Induction and activation of tissue transglutaminase during programmed cell death. *FEBS Letters*, **224**: 104-108.
- [2] Chiocca, E. A., Davies, P. J., and Stein, J. P. (1988) The molecular basis of retinoic acid action. Transcriptional regulation of tissue transglutaminase gene expression in macrophages. *J Biol Chem*, **263**: 11584-11589.
- [3] Petkovich, M., Brand, N. J., Krust, A., and Chambon, P. (1987) A human retinoic acid receptor which belongs to the family of nuclear receptors. *Nature*, **330**: 444-450.
- [4] Giguere, V., Ong, E. S., Segui, P., and Evans, R. M. (1987) Identification of a receptor for the morphogen retinoic acid. *Nature*, **330**: 624-629.
- [5] Nagy, L., Thomazy, V. A., Shipley, G. L., Fesus, L., Lamph, W., Heyman, R. A., Chandraratna, R. A., and Davies, P. J. (1995) Activation of retinoid X receptors induces apoptosis in HL-60 cell lines. *Mol Cell Biol*, **15**: 3540-3551.

- [6] Nagy, L., Saydak, M., Shipley, N., Lu, S., Babilion, J. P., Yan, Z. H., Syka, P., Chandraratna, R. A., Stein, J. P., Heyman, R. A., and Davies, P. J. (1996) Identification and characterization of a versatile retinoid response element (retinoic acid receptor response element-retinoid X receptor response element) in the mouse tissue transglutaminase gene promoter. *J Biol Chem*, **271**: 4355-4365.
- [7] Nagy, L., Thomazy, V. A., Saydak, M. M., Stein, J. P., and Davies, P. J. (1997) The promoter of the mouse tissue transglutaminase gene directs tissue-specific, retinoid-regulated and apoptosis-linked expression. *Cell Death and Differentiation*, **4**: 534-547.
- [8] Nagy, L., Kao, H. Y., Chakravarti, D., Lin, R. J., Hassig, C. A., Ayer, D. E., Schreiber, S. L., and Evans, R. M. (1997) Nuclear receptor repression mediated by a complex containing SMRT, mSin3A, and histone deacetylase. *Cell*, **89**: 373-380.
- [9] Lin, R. J., Nagy, L., Inoue, S., Shao, W., Miller, W. H., Jr., and Evans, R. M. (1998) Role of the histone deacetylase complex in acute promyelocytic leukaemia. *Nature*, **391**: 811-814.
- [10] Nagy, L., Tontonoz, P., Alvarez, J. G., Chen, H., and Evans, R. M. (1998) Oxidized LDL regulates macrophage gene expression through ligand activation of PPARgamma. *Cell*, **93**: 229-240.
- [11] Tontonoz, P., Nagy, L., Alvarez, J. G., Thomazy, V. A., and Evans, R. M. (1998) PPARgamma promotes monocyte/macrophage differentiation and uptake of oxidized LDL. *Cell*, **93**: 241-252.
- [12] Benko, S., Love, J. D., Beladi, M., Schwabe, J. W., and Nagy, L. (2003) Molecular determinants of the balance between co-repressor and co-activator recruitment to the retinoic acid receptor. *J Biol Chem*, **278**: 43797-43806.
- [13] Brazda, P., Krieger, J., Daniel, B., Jonas, D., Szekeres, T., Langowski, J., Toth, K., Nagy, L., and Vamosi, G. (2014) Ligand binding shifts highly mobile retinoid X receptor to the chromatin-bound state in a coactivator-dependent manner, as revealed by single-cell imaging. *Mol Cell Biol*, **34**: 1234-1245.
- [14] Brazda, P., Szekeres, T., Bravics, B., Toth, K., Vamosi, G., and Nagy, L. (2011) Live-cell fluorescence correlation spectroscopy dissects the role of coregulator exchange and chromatin binding in retinoic acid receptor mobility. *Journal of Cell Science*, **124**: 3631-3642.

- [15] Szatmari, I., Gogolak, P., Im, J. S., Dezso, B., Rajnavolgyi, E., and Nagy, L. (2004) Activation of PPARgamma specifies a dendritic cell subtype capable of enhanced induction of iNKT cell expansion. *Immunity*, **21**: 95-106.
- [16] Szatmari, I., Pap, A., Ruhl, R., Ma, J. X., Illarionov, P. A., Besra, G. S., Rajnavolgyi, E., Dezso, B., and Nagy, L. (2006) PPARgamma controls CD1d expression by turning on retinoic acid synthesis in developing human dendritic cells. *J Exp Med*, **203**: 2351-2362.
- [17] Szatmari, I., Torocsik, D., Agostini, M., Nagy, T., Gurnell, M., Barta, E., Chatterjee, K., and Nagy, L. (2007) PPARgamma regulates the function of human dendritic cells primarily by altering lipid metabolism. *Blood*, **110**: 3271-3280.
- [18] Nakken, B., Varga, T., Szatmari, I., Szeles, L., Gyongyosi, A., Illarionov, P. A., Dezso, B., Gogolak, P., Rajnavolgyi, E., and Nagy, L. (2011) Peroxisome proliferator-activated receptor gamma-regulated cathepsin D is required for lipid antigen presentation by dendritic cells. *J Immunol*, **187**: 240-247.
- [19] Szeles, L., Keresztes, G., Torocsik, D., Balajthy, Z., Krenacs, L., Poliska, S., Steinmeyer, A., Zuegel, U., Pruenster, M., Rot, A., and Nagy, L. (2009) 1,25-dihydroxyvitamin D3 is an autonomous regulator of the transcriptional changes leading to a tolerogenic dendritic cell phenotype. *J Immunol*, **182**: 2074-2083.
- [20] Szeles, L., Poliska, S., Nagy, G., Szatmari, I., Szanto, A., Pap, A., Lindstedt, M., Santegoets, S. J., Ruhl, R., Dezso, B., and Nagy, L. Research resource: transcriptome profiling of genes regulated by RXR and its permissive and nonpermissive partners in differentiating monocyte-derived dendritic cells. *Mol Endocrinol*, **24**: 2218-2231.
- [21] Torocsik, D., Barath, M., Benko, S., Szeles, L., Dezso, B., Poliska, S., Hegyi, Z., Homolya, L., Szatmari, I., Lanyi, A., and Nagy, L. Activation of liver X receptor sensitizes human dendritic cells to inflammatory stimuli. *J Immunol*, **184**: 5456-5465.
- [22] Poliska, S., Csanky, E., Szanto, A., Szatmari, I., Mesko, B., Szeles, L., Dezso, B., Scholtz, B., Podani, J., Kilty, I., Takacs, L., and Nagy, L. (2011) Chronic obstructive pulmonary disease-specific gene expression signatures of alveolar macrophages as well as peripheral blood monocytes overlap and correlate with lung function. *Respiration; international review of thoracic diseases*, **81**: 499-510.

- [23] Mesko, B., Poliska, S., Szamosi, S., Szekanecz, Z., Podani, J., Varadi, C., Guttman, A., and Nagy, L. (2012) Peripheral blood gene expression and IgG glycosylation profiles as markers of tocilizumab treatment in rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology*, **39**: 916-928.
- [24] Mesko, B., Poliska, S., Vancsa, A., Szekanecz, Z., Palatka, K., Hollo, Z., Horvath, A., Steiner, L., Zahuczky, G., Podani, J., and Nagy, A. L. (2013) Peripheral blood derived gene panels predict response to infliximab in rheumatoid arthritis and Crohn's disease. *Genome Medicine*, **5**: 59.
- [25] Mesko, B., Poliska, S., Szegedi, A., Szekanecz, Z., Palatka, K., Papp, M., and Nagy, L. (2010) Peripheral blood gene expression patterns discriminate among chronic inflammatory diseases and healthy controls and identify novel targets. *BMC Medical Genomics*, **3**: 15.
- [26] Balint, B. L., Szanto, A., Madi, A., Bauer, U. M., Gabor, P., Benko, S., Puskas, L. G., Davies, P. J., and Nagy, L. (2005) Arginine methylation provides epigenetic transcription memory for retinoid-induced differentiation in myeloid cells. *Mol Cell Biol*, **25**: 5648-5663.
- [27] Szanto, A., Balint, B. L., Nagy, Z. S., Barta, E., Dezso, B., Pap, A., Szeles, L., Poliska, S., Oros, M., Evans, R. M., Barak, Y., Schwabe, J., and Nagy, L. (2010) STAT6 transcription factor is a facilitator of the nuclear receptor PPARgamma-regulated gene expression in macrophages and dendritic cells. *Immunity*, **33**: 699-712.
- [28] Szanto, A., Benko, S., Szatmari, I., Balint, B. L., Furtos, I., Ruhl, R., Molnar, S., Csiba, L., Garuti, R., Calandra, S., Larsson, H., Diczfalusy, U., and Nagy, L. (2004) Transcriptional regulation of human CYP27 integrates retinoid, peroxisome proliferator-activated receptor, and liver X receptor signaling in macrophages. *Mol Cell Biol*, **24**: 8154-8166.
- [29] Daniel, B., Nagy, G., Hah, N., Horvath, A., Czimmerer, Z., Poliska, S., Gyuris, T., Keirsse, J., Gysemans, C., Van Ginderachter, J. A., Balint, B. L., Evans, R. M., Barta, E., and Nagy, L. (2014) The active enhancer network operated by liganded RXR supports angiogenic activity in macrophages. *Genes & Development*, **28**: 1562-1577.

EGY KUTATÓCSOPORT NÖVEKEDÉSE, OSZTÓDÁSA ÉS DIFFERENCIÁLÓDÁSA

Ez az írás a Semmelweis Egyetem Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Patobiokémiai Intézetének néhány munkacsoportjáról szól. A közös bemutatást indokolják a történeti előzmények, az összekapcsolódó érdeklődési terület és laboratóriumi háttér. A munkacsoport őse, a „Máj laboratórium” létrejötte körülbelül 1976-ra tehető, amikor Mandl József néhány milligramm kollagenázt kapott az Intézet akkori igazgatójától, Antoni Ferencről. A dalás idők kutatási körülményeit érzékletes leírásban a Biokémia egyik múlt évi számában olvashatják [1]. A labor az izolált hepatocita, illetve az izolált perfundált máj technika felhasználásával makromolekulák bioszintézisének szabályozását vizsgálta, azonban hamarosan megjelentek azok a témák is, melyek már az endoplazmás retikulum (ER) kutatásának irányába vezettek, így a biotranszformáció és a glikogén-anyagcsere tanulmányozása. Később az alkalmazott technikák változtak, de az ER mint irány megmaradt. A kezdetben 4-5 fős, 12 négyzetméteren dolgozó csoport 2012-re elérte a kritikus tömeget; több mint 20 kutató és PhD hallgató tevékenykedett az új, Tűzoltó utcai épület mintegy 300 négyzetméteren. Elérkezettnek tűnt az idő arra, hogy a szenior kutatók önálló munkacsoportokat hozzanak létre, annál is inkább, minthogy mindannyian rendelkeztek témátámogatással.

Endoplazmás retikulum redox

A munkacsoport vezetője Dr. Bánhegyi Gábor egyetemi tanár, tagjai Dr. Lizák Beáta és Dr. Kapuy Orsolya adjunktusok, Dr. Stiller Ibolya tudományos munkatárs, valamint Németh E. Csilla, Varga Viola és Kurucz Anita PhD hallgatók és Mile Valéria asszisztens. A csapat kutatómunkája az ER redox homeosztázisában szerepet játszó tényezőknek, főként az elektronszállítók membrántranszportjának és a lumen oxidoredukcióinak vizsgálatára irányul.

Az ER lumene sajátos redox környezet. A többi szubcelluláris kompartmentumtól eltérően, a tiol – diszulfid rendszer redox állapota oxidatív irányba tolódik el, mely a lumenben zajló oxidatív protein folding (diszulfid-híd képződés) következménye és feltétele is egyidejűleg. Ugyanakkor a lumenben redukív enzimikus folyamatok (mint pl. a glukokortikoidok aktiválása) is megtalálhatók. A citoszólban az egyes elektronszállítók (piridin nukleotidok, aszkorbinsav, glutation) közti kapcsolatok azt eredményezik, hogy azok egységesen redukált irányba tolódott redox állapotban vannak. Kérdés, hogy ez miért nincs így az ER-ben.

Fontos megjegyezni, hogy az ER lumenben a legfontosabb elektronszállítók bioszintézisét katalizáló enzimeket eddig nem mutatták ki; megkockáztathatjuk, hogy nincsenek is jelen. (Kivétel ez alól több fajban és néhány sejttípusban az aszkorbát szintézise.) Mivel az elektronszállítók kimutathatóan jelen vannak a lumenben, a citoszólból kell származniuk. Membránon keresztüli transzportjuk – amennyiben a transzporterek specifikusak az elektronszállítók oxidált vagy redukált formájára – fontos meghatározója lehet a lumenális redox homeosztázisnak.

A csoport korábbi és jelenlegi munkái négy kérdésre keresik a választ:

- milyen transzporterek felelősek a redukált glutation és a dehidroaszkorbinsav lumenbe juttatásáért,
- milyen kapcsolatok vannak (és melyek hiányoznak) a lumen redox rendszerei között,
- a lumenális redox homeosztázis felborulása (ER stressz) milyen adaptációs mechanizmusokat (apoptózis, autofágia) indít be,
- hogyan történik az átkapcsolás a túlélést és a sejthalált előmozdító jelpályák között.

Az ős-munkacsoport első ez irányú megfigyelései azt mutatták, hogy egér májsejtben, illetve mikroszomális vezikulákban az aszkorbinsav szintézise (mely hidrogén-peroxid mellékterméket is eredményez) oxidálja az ER lumenális glutationját [2]. Tehát az aszkorbát szintézise és/vagy annak további metabolizmusa hozzájárulhat a lumen oxidatív környezetének kialakításához. Csaknem kétévtizede sikerült funkcionálisan jellemezniük az ER dehidroaszkorbinsav és GSH transzportját [3, 4]. Azóta meg-megújuló kísérleteket tesznek a transzporterek molekuláris azonosítására. Felmerült a rianodin receptor, illetve a transzlokon peptidcsatorna GSH transzporter szerepe, azonban ezt nem sikerült bizonyítani [5]. A dehidroaszkorbinsav esetében talán közelebb állnak a megoldáshoz: a GLUT10 fehérje esetében sikerült az ER lokalizációt és a dehidroaszkorbinsav transzportot igazolniuk [6]. A GLUT10 mutációja okozza egyébként a kanyargós artéria szindróma nevű ritka öröklődő kórképet; a dehidroaszkorbinsavnak a patomechanizmusban betöltött szerepe további vizsgálataik tárgya lesz.

A redox rendszerek közötti kapcsolatok vizsgálata kezdetben elsősorban az oxidatív foldinggal összefüggésben tűnt érdekesnek. Mikor ezeket a kísérleteket a munkacsoport elkezdte, a diszulfid-híd képződés terminális oxidázai (az ERO fehérjék) még ismeretlenek voltak, így különböző kis molekulák (GSSG,

dehidroaszorbinsav, K-vitamin, hidrogén-peroxid) elektron akceptor szerepe logikusnak tűnt. Most, másfél évtizeddel felfedezésük után kiderült, hogy szerepük fontos, de nem nélkülözhetetlen, így a fenti molekulák ismét porondra léphetnek.

A redox kapcsolatokat tekintve legfontosabb megállapításuk az volt, hogy a tiol – diszulfid és a piridin nukleotid redox rendszerek szétkapcsolva működnek a lumenben. A szétkapcsolás oka a glutation reduktáz hiánya, eredménye pedig az, hogy a piridin nukleotidok jórészt redukált, a tiolok pedig oxidált formában vannak jelen [7]. Kimutatták, hogy a hidrogén-peroxid prooxidánsként fontos kiegészítő szerepet tölt be a diszulfid-híd képződésben, amit egyébként korábban már a dehidroaszorbinsavról is megállapítottak [8]. Az itt terjedelmi okokból nem ismertetett egyéb összefüggéseket a csoport egy review-ban tárgyalta [9].

Az ER stressz, az általa kiváltott unfolded protein response (UPR) és a következményes apoptózis vagy autofágia az ER-rel kapcsolatos legfontosabb új felismerések közé tartoznak. Nyilvánvaló, hogy a luminális redox homeosztázis felborulása fontos kiváltó oka vagy következménye lehet az ER stressznek. Ezek a jelenségek is leginkább az oxidatív folding vonatkozásában jelentek meg az irodalomban. A munkacsoport elsősorban a piridin nukleotidokkal kapcsolatban kívánta vizsgálni e folyamatokat. Megállapították, hogy a luminális NADPH csökkentése (farmakológiai vagy molekuláris biológiai módszerekkel egyaránt) autofágiát indít be, melyben az mTOR jelpálya gátlása is részt vesz [10]. Részben ezen eredmények alapján, részben systems biology módszerek felhasználásával modellt dolgoztak ki az autofágia és az apoptózis közti átkapcsolás magyarázatára ER stressz esetén [11].

Biotranszformáció az endoplazmás retikulumban

A munkacsoport vezetője Dr. Csala Miklós egyetemi docens, tagjai Dr. Kereszturi Éva és Dr. Sipeki Szabolcs adjunktusok, Dr. Szelényi Péter tudományos munkatárs, valamint Zámbó Veronika és Sarnyai Farkas ösztöndíjas PhD hallgatók. A közelmúltig közreműködött a csapat tudományos tevékenységében Dr. Révész Katalin is, akinek folyamatban van PhD fokozatszerzése a Semmelweis Egyetem Doktori Iskolájában. A csapat kutatómunkája az ER-ben zajló biotranszformációs folyamatokra – ezen belül különösen a glukuronsavas konjugátumok transzportjára, az oxoszteoid-redukálásra, valamint a zsírsav-deszaturációra – irányul.

A glukuronidok ER-membránon keresztüli transzportja a lumenben (az UDP-glukuronozil-transzferázok által) termelt vegyületek kiürítése és a sejtbe bejutó, glukuronsavval inaktivált aglikonok (β -glukuronidáz által katalizált) újbóli felszabadítása szempontjából egyaránt fontos folyamat. Sajnos ennek megismerését és a résztvevő fehérjék azonosítását a transzport vizsgálatának technikai nehézségei nagymértékben akadályozzák. A probléma megoldására a csoport kidolgozott egy radioaktív jelölést nem igénylő, HPLC-MS/MS analitikán alapuló, gyors szűrési módszert [12]. Ennek segítségével bizonyították legalább három különböző, bár részben átfedő specificitású glukuronid-transzporter működését az organellum membránjában [13], és azonosították a közepes méretű glukuronidok facilitált diffúziójának néhány természetes gátlószert is [14]. Legfrissebb eredményük ezen a területen a máj mikroszómában újonnan képződő morfin-3- β -D-glukuronid jelentős mértékű luminális felhalmozódásának kimutatása volt, ami magyarázatot adhat e konjugátum korábban megfigyelt hepatocelluláris kompartmentációjára [15].

Az oxoszteroidok (pl. kortizon) hidroxiszteroidokká (pl. kortizol) való átalakítása szintén az ER lumenében zajló reakció. Mivel ez a lokális glukokortikoid-hatás egyik meghatározó tényezője, nem meglepő, hogy szerepet játszik az elhízással kapcsolatos anyagcserezavarok (metabolikus szindróma, 2-es típusú diabetes mellitus) patomechanizmusában is. A kortizon-kortizol átalakulást közvetlenül katalizáló 1-es típusú 11β -hidroxiszteroid-dehidrogenáz (11β HSD1) gátlószerei azonban nem váltották be a hozzájuk fűzött reményeket, amiből azt a következtetést vonták le, hogy az enzimaktivitás csökkentése helyett inkább a reakció kortizol oxidáció irányába való eltolása volna hatékony. A csoport korábban bizonyította, hogy a metirapon éppen ezt az effektust váltja ki a luminális piridin-nukleotid redox státusz változtatása révén, de ez a hatás nem aknázható ki, mivel a vegyület magát a kortizol-bioszintézist is blokkolja a mellékvesekéregben [16]. Kimutatták ugyanakkor, hogy a legismertebb teaflavanol, az epigallokatekin-gallát szintén az ER lumenben elszigetelt NADPH oxidálásán keresztül képes előnyös irányban befolyásolni a prereceptorális glukokortikoid-átalakulást, ami egyrészt hozzájárulhat a vegyület ismert egészségügyi hatásaihoz, másrészt megerősíti, hogy az ER piridin-nukleotid redox rendszere ígéretes gyógyszer-támadáspont lehet az említett anyagcsere-betegségek esetén [17].

A telített zsírsavak káros hatásai (a lipotoxicitás) bizonyítottan központi szerepet játszanak az inzulintermelő β -sejtek működészavarában és pusztulásában, vagyis a 2-es típusú diabetes mellitus kifejlődésében. Az utóbbi években az is

kiderült, hogy a lipotoxicitás számos részjelenségéért az ER-stressz kialakulása felelős [18]. A csoport a β -sejteket lipotoxicitással szemben védő hatóanyagokat keres. Eddigi vizsgálataik kiderítették, hogy az inzulinérzékenyítőként („insulin sensitizer”) már elterjedten használt metforminnak van ilyen hatása, és ennek hátterében az ER-stressz csendesítése áll [19]. Az ER membránjában elhelyezkedő sztearil-KoA-deszaturáz (SCD) enzim aktivitása a sejt lipotoxicitás elleni endogén védekezésének elsődleges szereplője. A nemrég felfedezett Ncb5or enzimről feltételezik, hogy elektronszállítóként közreműködhet a NADPH és az SCD között. A csoport azonosított olyan természetes aminosav-cserét okozó mutációkat, amelyek destabilizálják a humán Ncb5or fehérjét, és annak gyorsult proteaszomális lebontását eredményezik [20]. E mutánsok további vizsgálata mellett, igyekeznek tisztázni a fehérje sejten belüli lokalizációját és metabolikus funkcióit.

Ritka anyagcsere-betegségek kutatócsoport

A kutatócsoport 2012 óta működik önálló kutatócsoportként Dr. Kardon Tamás egyetemi adjunktus vezetésével. A csoport tagjai Dr. Bögel Gábor tanársegéd, Dr. Pittner Rebeka és Dr. Lédeczi Zsigmond PhD hallgatók, valamint Mesziár Mónika technikai asszisztens. A csoport egyelőre glukóz-6-foszfát metabolizmusával összefüggő ritka betegségeket vizsgál, és célul tűzte ki, hogy az ER-t érintő anyagcsere-betegségeket minél részletesebben feltérképezhesse. A kutatás előzményeként kimutatták, hogy glukóz-6-foszfát transzporter hiányában a neutrofil granulociták fokozott apoptózisba mennek át, valamint, hogy ezt a folyamatot az intraluminális NADPH szint emelésével ki lehet védeni [21]. Az előbbi jelenség magyarázza, hogy 1b típusú glikogéntárolási betegségben miért figyelhető meg neutropénia. Jelenleg egy intraluminális enzim, a glukóz-6-foszfát foszfatáz (G6PC3) defektusának következményeit vizsgálják. Karakterizálják a fehérjét, illetve olyan betegeket keresnek meg, akiknek feltételezhetően nem működik ez az enzimük. Egyelőre egy olyan betegről tudunk, aki primer granulocitopéniában szenved és mutációt hordoz a G6PC3 génben – Magyarországon a munkacsoport mutatta ki először ezt a mutációt. Ezekben a betegekben szintén neutropénia a vezető tünet, viszont számos egyéb fejlődési rendellenességgel is rendelkeznek. A kísérletek arra is kitérnek, hogy ebben az esetben egy anyagcsere enzim kiesése hogyan vezet fejlődési rendellenességekhez. A munkában kooperációs partner Dr. Kriván Gergely a Szent László Kórház Gyermekhematológiai- és Óssejt-transzplantációs Osztály osztályvezető főorvosa. A kutatás OTKA pályázat (K101226) támogatásával valósul meg.

Az ER-hez köthető glukóz-6-foszfát metabolizmusában egy másik fehérjét is vizsgálunk. Glukóz nem csak ATP-vel, hanem ADP-vel is átalakulhat glukóz-6-foszfáttá. A reakciót egy emlősökben alig tíz éve leírt enzim katalizálja, az ADP függő glukokináz. Ez az enzim feltételezések szerint az ER membránjához kötött, aktív centruma citoplazmatikus orientáltságú, funkciójáról nem sokat tudunk. A munkacsoport a humán enzimet karakterizálja, illetve megpróbál magyarázatot találni az enzim jelentőségére a glukóz és a sejt metabolizmusában.

In vitro biológiai kutatócsoport

A természettudományok egyik legvonzóbb aspektusa, hogy nem ismernek megkérdőjelezhetlent. Ennek egyik ékes bizonyítéka, hogy nem csak az évszázadokon át dogmaként kezelt *vis vitalis* elmélet dőlt meg az oxálsav szintézisével, hanem mára az is általánosan elfogadott tény, hogy a sejteket alkotó makromolekulák létrejötte sem igényel feltétlenül élőlényeket. Az élő rendszerekre vonatkozó ismereteink egy jelentős részét ennek a jelenségnek köszönhetjük, hiszen a sejtek molekuláris szintű működése döntő módon kémcsövekben zajló kísérletekkel került feltárára.

A Mészáros Tamás vezetésével működő munkacsoport tagjai (András Judit, Gyurkovics Anna, Nagy K. Szilvia, Nagyné Scholz Éva, Szeitner Zsuzsanna és Tolnai Zoltán) a proteomikai kutatások egy viszonylag kevésbé elterjedt metodikája, az *in vitro* transzláció nyújtotta lehetőségeket aknázzák ki a fehérjék funkcionális tanulmányozására [22-24]. Az *in vitro* transzláció több mint hatvan éve alkalmazott kísérletes módszer, a preparatív mennyiségű fehérje előállítására alkalmas változatai azonban csak néhány tíz éve elérhetőek. A csoport laboratóriumában rutinszerűen alkalmazzák a búzacsíra fehérjekivonaton alapuló rendszert, melynek segítségével mintegy száz, különféle eukarióta organizmusból származó fehérjét állítottak elő sikeresen. Az intézetben rendelkezésre áll egy fehérjék tisztítására alkalmas kromatográfiás műszer (Biorad, DuoFlow), egy nagy áteresztőképességű, nukleinsav és fehérje lab-on-a-chip berendezés (Perkin Elmer, GXII) és egy fehérje-fehérje, illetve a nukleinsav-fehérje kölcsönhatások homogén oldatban, mosási lépések nélküli vizsgálatára használható rendszer (Perkin Elmer, Enspire). Mindezek segítségével elsősorban növényi mitogén aktivált fehérje kinázok szabályozási mechanizmusát és funkcióját tanulmányozzák [25], de kiterjedt együttműködéseik révén számos más fehérje vizsgálatában is részt vesznek.

Többek között mikrotubulus asszociált fehérjéket, transzkripciós faktorokat, zsírsav deszaturációban szerepet játszó fehérjét tanulmányoznak, és azt is igazolták, hogy az *in vitro* transzlációval akár membránfehérjék transzport aktivitását is mérhetjük.

A laboratórium érdeklődésének homlokterében egy másik, első pillantásra távolinak tűnő kutatási terület is szerepel. Nevezetesen a diagnosztikailag, illetve terápiásan fontos fehérjékre szelektív egyszálú DNS oligonukleotidok, az ún. aptamerek előállítására. Az aptamerek szelektálására alkalmas módszert mintegy negyedszázada közölték, a bennük rejlő gyakorlati potenciált azonban csak az utóbbi évtizedben ismerte fel a tudományos közvélemény. A hagyományos aptamer szelekció megfelelő mennyiségű és tisztaságú fehérjét igényel, mely követelményeknek eleget lehet tenni az *in vitro* transzlációs rendszer alkalmazásával. Eddigi munkáik során a laboratóriumban sikeresen honosították meg az aptamerek előállítására alkalmas eljárást, amit igazolnak a vírusfehérjékre, mikotoxinra és a szívinfarktus egyik biomarkerére, a troponin I-re kifejlesztett oligonukleotidjaik [26-28]. Az aptamer szelekcióval kapcsolatos munkáik rendkívül szoros kollaborációban történnek a BME és MTA-MFA egy-egy csoportjával. Az együttműködésben ipari partnerként szereplő Elektronika77 Kft. részvétele pedig reális esélyt teremt az előállított aptamerek diagnosztikai eszközökben történő gyakorlati alkalmazására is. A diagnosztikai célzattal történő oligonukleotidok szelekciója mellett a sejtek differenciálódását befolyásoló és esetlegesen terápiásan alkalmazható aptamerek előállítása is érdeklődési körükbe tartozik. Ezen a területen jelenleg egy, a csontsejtek differenciálódását tanulmányozó kutatócsoporttal és egy reumatológia klinikával van aktív együttműködésük.

A kutatócsoport a maga tíz körüli létszámával a kisebb méretűek közé tartozik, de együttműködésekben keresztül számos kutatóval tart napi szintű munkakapcsolatot. Reményeik szerint laboratóriumuknak ez a fajta nyitottsága hosszú távon fennmaradhat, ily módon saját kutatási témáik mellett hozzájárulhatnak más csoportok sikereihez is.

Oldás és kötés

Jól látható, hogy az egykor közös témán dolgozó csapat leszármazottai markánsan elkülönülő kutatási területekre specializálódtak. Szerencsére a legfontosabb szálak nem szakadtak el, és a csoportok között jól működő kapcsolatok működnek. Az alapvetően függetlenül tevékenykedő laborok tagjai továbbra is számíthatnak

egymásra a mindennapi munka során felmerülő elméleti és gyakorlati problémák megoldásában, és a szakmai érintkezési pontokon kooperációs kutatások is kibontakozóban vannak.

Bánhegyi Gábor – Csala Miklós – Kardon Tamás – Mészáros Tamás

Irodalomjegyzék

- [1] Mandl, J., (2014) *Biokémia*, **2**: 11-15.
- [2] Bánhegyi, G., Csala, M., Braun, L., Garzó, T., Mandl J. (1996) Ascorbate synthesis-dependent glutathione consumption in mouse liver. *FEBS Letters*, **381(1-2)**: 39-41.
- [3] Bánhegyi, G., Marcolongo, P., Puskás, F., Fulceri, R., Mandl, J., Benedetti, A. (1998) Dehydroascorbate and ascorbate transport in rat liver microsomal vesicles. *J Biol Chemistry*, **273(5)**: 2758-2762.
- [4] Bánhegyi, G., Lusini, L., Puskás, F., Rossi, R., Fulceri, R., Braun, L., Mile, V., di Simplicio, P., Mandl, J., Benedetti, A. (1999) Preferential transport of glutathione versus glutathione disulfide in rat liver microsomal vesicles. *J Biol Chemistry*, **274(18)**: 12213-12216.
- [5] Lizák, B., Czeglé, I., Csala, M., Benedetti, A., Mandl, J., Bánhegyi, G. (2006) Translocon pores in the endoplasmic reticulum are permeable to small anions. *Am J Physiol Cell Physiology*, **291(3)**: C511-C517.
- [6] (Németh E.Cs. és mtsai, kézirat).
- [7] Piccirella, S., Czeglé I., Lizák, B., Margittai, E., Senesi, S., Papp, E., Csala, M., Fulceri, R., Csermely, P., Mandl, J., Benedetti, A., Bánhegyi, G. (2006) Uncoupled redox systems in the lumen of the endoplasmic reticulum. Pyridine nucleotides stay reduced in an oxidative environment. *J Biol Chemistry*, **281(8)**: 4671-4677.
- [8] Margittai, É., Löw, P., Stiller, I., Greco, A., Garcia-Manteiga, J.M., Pengo, N., Benedetti, A., Sitia, R., Bánhegyi, G. (2012) Production of H₂O₂ in the endoplasmic reticulum promotes in vivo disulfide bond formation. *Antioxid Redox Signaling*, **16(10)**: 1088-1099.
- [9] Bánhegyi, G., Margittai, E., Szarka, A., Mandl, J., Csala, M. (2012) Crosstalk and barriers between the electron carriers of the endoplasmic reticulum. *Antioxid Redox Signaling*, **16(8)**: 772-780 doi: 10.1089/ars.2011.4437.
- [10] Kapuy, O., Bánhegyi, G. (2013) Depletion of luminal pyridine nucleotides in the endoplasmic reticulum activates autophagy with the involvement of mTOR pathway. *Biomed Res International*, **2013**: 942431.

- [11] Kapuy, O., Vinod, P.K., Mandl, J., Bánhegyi, G. (2013) A cellular stress-directed bistable switch controls the crosstalk between autophagy and apoptosis. *Mol Biosystems*, **9(2)**: 296-306.
- [12] Staines, A.G., Burchell, B., Bánhegyi, G., Mandl, J., Csala M. (2005) Application of high-performance liquid chromatography-electrospray ionization-mass spectrometry to measure microsomal membrane transport of glucuronides. *Anal Biochemistry*, **342(1)**: 45-52 PMID: 15958179.
- [13] Csala, M., Staines, A.G., Bánhegyi, G., Mandl, J., Coughtrie, M.W., Burchell, B. (2004) Evidence for multiple glucuronide transporters in rat liver microsomes. *Biochem Pharmacology*, **68(7)**:1353-1362 PMID: 15345325.
- [14] Révész, K., Tüttö, A., Margittai, E., Bánhegyi, G., Magyar, E.J., Mandl, J., Csala, M. (2007) Glucuronide transport across the endoplasmic reticulum membrane is inhibited by epigallocatechin gallate and other green tea polyphenols. *Int J Biochem Cell Biology*, **39(5)**: 922-930 PMID: 17317271
- [15] Révész, K., Tóth, B., Staines, A.G., Coughtrie, M.W., Mandl, J., Csala, M. (2013) Luminal accumulation of newly synthesized morphine-3-glucuronide in rat liver microsomal vesicles. *Biofactors*, **39(3)**: 271-278 PMID: 23281118.
- [16] Marcolongo, P., Senesi, S., Gava, B., Fulceri, R., Sorrentino, V., Margittai, E., Lizák, B., Csala, M., Bánhegyi, G., Benedetti, A. (2008) Metyrapone prevents cortisone-induced preadipocyte differentiation by depleting luminal NADPH of the endoplasmic reticulum. *Biochem Pharmacology*, **76(3)**: 382-390. doi: 10.1016/j.bcp.2008.05.027.
- [17] Szelényi, P., Révész, K., Konta, L., Tüttö, A., Mandl, J., Kereszturi, E., Csala, M. (2013) Inhibition of microsomal cortisol production by (-)-epigallocatechin-3-gallate through a redox shift in the endoplasmic reticulum--a potential new target for treating obesity-related diseases. *Biofactors*, **39(5)**: 534-41 PMID: 23554216.
- [18] Zábó, V., Simon-Szabó, L., Szelényi, P., Kereszturi, E., Bánhegyi, G., Csala, M. (2013) Lipotoxicity in the liver. *World J Hepatology*, **5(10)**: 550-557 PMID: 24179614.
- [19] Simon-Szabó, L., Kokas, M., Mandl, J., Kéri, Gy., Csala, M. (2014) Metformin Attenuates Palmitate-Induced Endoplasmic Reticulum Stress, Serine Phosphorylation of IRS-1 and Apoptosis in Rat Insulinoma Cells. *PloS One*, **9(6)**: e97868 PMID: 24896641.
- [20] Kálmán, F.S., Lizák, B., Nagy, S.K., Mészáros, T., Zábó, V., Mandl, J., Csala, M., Kereszturi, E. (2013) Natural mutations lead to enhanced proteasomal degradation of human Ncb5or, a novel flavoheme reductase. *Biochimie*, **95(7)**: 1403-1410 PMID: 23523930.

- [21] Kardon, T., Senesi, S., Marcolongo, P., Legeza, B., Bánhegyi, G., Mandl, J., Fulceri, R., Benedetti, A. (2008) Maintenance of luminal NADPH in the endoplasmic reticulum promotes the survival of human neutrophil granulocytes. *FEBS Letters*, **582**: 1809-1815 PMID:18472006.
- [22] Bardóczy, G., Géczi, V., Sawasaki, V., Endo, Y., Mészáros, T. (2008) A set of ligation-independent in vitro translation vectors for eukaryotic protein production. *BMC Biotechnology* **8**: Paper 32.
- [23] Sonkoly, B., Bardóczy, V., Mészáros, T. (2011) Expression and purification of active protein kinases from wheat Germ extracts. In: Dissmeyer N, Schnittger A (szerk.) *Plant Kinases*. New York: Humana Press, 55-63. (Methods in Molecular Biology; 779.)
- [24] Nagy, S.K., Mészáros, T. (2014) In vitro translation-based protein kinase substrate identification. In: Kirill Alexandrov, Wayne A. Johnston (szerk.) *Cell-Free Protein Synthesis*. New York: Humana Press. 231-243. (Methods in Molecular Biology; 1118.)
- [25] Nagy, S.K., Darula, Z., Kállai, B.M., Bögre, L., Bánhegyi, G., Medzihradszky, K.F., Horváth, G.V., Mészáros, T. (2015) Activation of AtMPK9 through autophosphorylation that makes it independent of the canonical MAPK cascades. *Biochemical Journal*. Immediate Publication, doi:10.1042/BJ20141176.
- [26] Balogh, Zs., Lautner, G., Bardóczy, V., Komorowska, B., Gyurcsányi, R.E., Mészáros, T. (2010) Selection and versatile application of virus-specific aptamers. *FASEB Journal* **24**:(11) 4187-4195.
- [27] McKeague, M., Velu, R., Hill, K., Bardóczy, V., Mészáros, T., DeRosa, M.C. (2014) Selection and Characterization of a Novel DNA Aptamer for Label-Free Fluorescence Biosensing of Ochratoxin A. *TOXINS (BASEL)* **6**:(8) 2435-2452.
- [28] Szeitner, Zs., Lautner, G., Nagy, Sz.K., Gyurcsányi, R.E., Mészáros, T. (2014) A rational approach for generating cardiac troponin I selective Spiegelmers. *Chemical Communications* **50**:(51) 6801-6804.

„ALBERT SZENT-GYÖRGYI LECTURES”: MOLEKULÁRIS ÉLETTUDOMÁNYI ELŐADÁSSOROZAT AZ ELTE TTK ÉS AZ MTA TTK KÖZÖS SZERVEZÉSÉBEN

Szent-Györgyi Albert neve és munkássága minden magyar kutató számára példa, hiszen munkájával bizonyította, hogy hazánkban is lehet akár Nobel-díjjal elismert kutatásokat végezni. A szakterületén dolgozó kutatók többsége számára egyértelmű, hogy Ő kiemelkedő magyar biokémikus és fehérjekutató volt, ezért egy élettudományi tárgyú szakmai előadássorozat méltán viselheti a nevét.

Szent-Györgyi Albert az Eötvös Loránd Tudományegyetem jogelődjének professzora volt 1945 és 1947 között. Mi, az egyetemen dolgozó „örökösei” szívesen látnánk, ha az egyetemünk életében – a jelenleg a Természettudományi Kar Gömbaulájában található emléktáblán túl is – a neve és szelleme gyakrabban lenne megidézve. Ezért a nevével fémjelzett előadássorozatot a jelen írás szerzőinek kezdeményezésére létrejött Open Laboratory of Protein Science - „egy olyan, Szent-Györgyi Albert szellemiségének jegyében fogant keretrendszer, amelyet a fehérjetudomány iránt érdeklődő kutatók töltenek meg tartalommal” – elindította 2011-ben.

Az előadássorozat célja, hogy a magyar kollégák és diákok világhírű kutatóktól hallhassanak a természettudományok, s ezen belül a fehérjetudományok szépségeiről, legfrissebb szakmai eredményeiről. Eddig közel két tucat előadót hívtunk meg, közülük két nevet emelünk ki: James Spudich, Lasker-díjas és Kenneth Holmes, Gabor-díjas kutatók tartottak nagyszerű előadásokat. Felbuzdulva az MTA Természettudományi Kutatóközpont megalakulásán és az ELTE Természettudományi Kar szomszédságába költözésén, a „TTK²” mottó jegyében, a Perczel András által vezetett MEDinPROT akadémiai program támogatásával, most új erőre kapott az előadássorozat. (A 2015 első félévének előadói listáját a beszámoló végén közöljük, az előadássorozatról pedig a MEDinPROT honlapján (<http://medinprot.chem.elte.hu/hu/>), az ELTE és az MTA hírei között lehet olvasni.) A két TTK és az ELTE Hallgatói Alapítvány támogatásával szeretnénk az előadássorozatot hosszabb távon is fenntartani, olyan hagyományt teremtve, amellyel Szent-Györgyi Albert emlékét aktív kutatóként úgy ápoljuk, hogy a világ legfontosabb molekuláris élettudományi kutatásaiból hónapról hónapra egy-egy izgalmas témát egy-egy kiváló előadó segítségével hozunk el Budapestre.

A Szent-Györgyi Albert előadássorozat korábbi előadói

(2011-2014 között):

1. **William Lehman** (Boston University, USA): Structural Basis for Troponin-Tropomyosin Regulation of Muscle Contraction
2. **Tompa Péter** (MTA Enzimológiai Intézet és Structural Biology Research Center, Vrije Universiteit Brussel): Merre tart a szerkezeti rendezetlenség kutatása?
3. **Tóth Judit** (MTA Enzimológiai Intézet, Prima Primissima díjas): Az U-DNS világból a T-DNS világba történő átmenet tettenérése enzimkinetikán keresztül
4. **Florian Hollfelder** (Department of Biochemistry, University of Cambridge): Multiple Catalytic Promiscuity: Towards Rules and Tools
5. **Sophie Jackson** (Department of Chemistry, University of Cambridge): A Tangled Problem: The Structure, Function and Folding of Knotted Proteins
6. **Csermely Péter** (Sемmelweis Egyetem, Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Pathobiokémiai Intézet): Fehérje szerkezet hálózatok csoportjai és különleges helyzetű részei
7. **Stephen C. Kowalczykowski** (University of California, Davis): Single-Molecule Imaging of DNA Helicases and Motor Proteins
8. **John R Helliwell** (School of Chemistry, University of Manchester, UK): Why does a lobster change colour on cooking?
9. **John Sparrow** (Department of Biology, University of York): What can we learn from the development of flight muscle?
10. **Yuji Goto** (Institute for Protein Research, Osaka University): The role of supersaturation in aberrant protein aggregation
11. **Andreas Bender** (University of Cambridge, Department of Chemistry): Computational Approaches to Polypharmacology and Mode-of-Action Analysis
12. **Kenneth Holmes** (Max Planck Institute for Medical Research, Heidelberg): The structural basis of muscle contraction
13. **James Spudich** (Department of Biochemistry, Stanford University): One path to understanding energy transduction in biological systems, and where do we go from here?
14. **Lukáš Žídek** (Central European Institute of Technology, Masaryk University Brno): Molecular motions of disordered proteins and other flexible molecules probed by spectral density mapping
15. **Pósfai György** (MTA SZBK Biokémiai intézet): Szintetikus biológia: az *Escherichia coli* baktérium egyszerűsítése

16. Bob Lazarus (Genentech Inc., San Francisco): Protein Engineering of Zymogen Activators and Protease Inhibitors: Targeting HGF/Met and BACE1

A Szent-Györgyi Albert előadássorozat 2015-ös meghívottjai:

2015. január 21.

Harald Schwalbe (Institute of Organic Chemistry and Chemical Biology, Johann Wolfgang Goethe University, Frankfurt): Understanding dynamic layers of cellular information transfer

2015. február 11.

Gregers Rom Andersen (Department of Molecular Biology and Genetics, Aarhus University): Structural insight into the mechanism of complement activation through a hybrid approach of crystallography and small angle X-ray scattering

2015. április 8.

Stephen Mann (Professor of Chemistry, University of Bristol): (cím később)

2015. május 6.

Toby Gibson (Team Leader, EMBL, Heidelberg): In-complex molecular switching: The need to address complexity in cell regulation

2015. május 20.

Kunos György (National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, NIH): A perifériás endokannabinoid rendszer szerepe az anyagcsere szabályozásban és azzal kapcsolatos betegségekben

2015. június 17.

Tony Kossiakoff (Department of Biochemistry & Molecular Biophysics, Univ. Chicago): Modifying biological function using conformational trapping by in vitro evolved antibodies

Az előadókat és az előadások rövid összefoglalóit a jövőben igyekszünk a teljes magyar kémikus, biokémikus és az élettudományok iránt érdeklődő kollégák számára hozzáférhetővé tenni a Magyar Kémikusok Lapjában és a Magyar Biokémiai Egyesület elektronikus folyóiratában, a Biokémiában is.

**Nyitray László, ELTE TTK Biokémiai Tanszék,
Perczel András, ELTE TTK Kémiai Intézet,
Buday László, MTA TTK Enzimológiai Intézet**

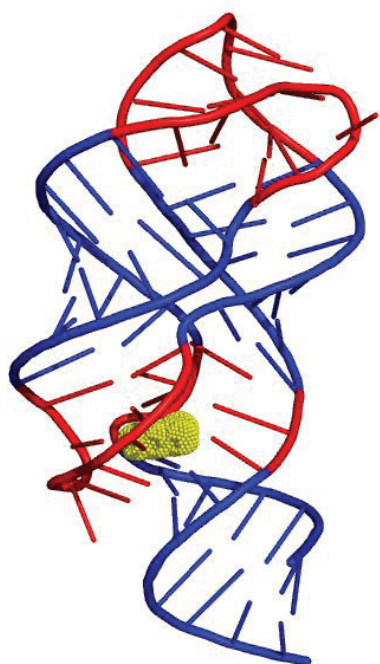
ELŐADÁS BESZÁMOLÓ:

Harald Schwalbe (Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main): „Understanding dynamic layers of cellular information transfer”



Grafikus : Selmeczi Fanni

Harald Schwalbe a Frankfurter Egyetemen szerzett vegyész diplomát, majd 1993-ban PhD fokozatot. Posztdoktor volt Oxfordban, Chris Dobson professzor kutatócsoportjában, utána éveket dolgozott junior professzorként az MIT-n. 2002-ben nevezték ki professzorrá a frankfurti Goethe Egyetemen, amely a világ első 100 egyetem közé tartozik. 2003-2008-ig a Biokémiai, Kémiai és Gyógyszerészeti Tanszék és a „Biomolecular Magnetic Resonance” Centrum (BMRZ) vezetője is volt. Jelenleg az Egyetem és a Max Planck Intézet által közösen működtetett interdiszciplináris „Cluster of Excellence Frankfurt Macromolecular Complexes” vezetőtestületének tagja, és egy több mint 30 fős kutatócsoport irányítója. 2000-ben Karl Winnacker díjas volt, 2014-ben a Kassel Alapítvány az Év Kutatójává választotta. A BMRZ kutatási lehetőségeit jelzi, hogy jelenleg 14 folyadék- és 2 szilárd-fázisú NMR és 4 ESR spektrométert használhatnak az ő irányításával a kutatók.



Guanin riboswitch
(a guanint pontozott felszín jelzi; pdb:3RKf).

Fő érdeklődési területe a fehérjék nagyfelbontású szerkezet-funkció vizsgálata, a transláció és a polipeptidlánc feltekeredése (folding), a fehérjeszerkezet dinamikája, DNS-fehérje komplexek szerkezete, az RNS-alapú riboswitch molekulák szerkezete és működése. A módszertani megközelítés elsősorban az NMR spektroszkópia innovatív használatán alapszik, de a kémiai biológia számos új módszerét is széles körben alkalmazzák (pl. fotolabilis, fehérje- és RNS-ligandum „caged” molekulák szintézise).

A Szent-Györgyi Albert előadás keretében Schwalbe professzor két olyan kutatási területről számolt, amely arra példa, hogy a sejtszintű információtranszfer két alapszintjére, a

transzkripcióra és a translációra is jellemző a dinamikus szabályozás. Az első téma a „riboswitch”-nek nevezett RNS molekulák szerkezetéről és működéséről szól. Ezeket, a génkifejeződést fehérjék közreműködése nélkül szabályozó (elsősorban baktérium sejtekre jellemző), az ún. RNS-világ létére közvetett bizonyítékot szolgáltató szerkezeteket a 2000-es évek legelején fedezték fel. A riboswitch egyes mRNS-ek olyan térszerkezettel bíró szabályozó része (az 5'-vég egy-kétszáz nukleotidból álló régiója, az ún. aptamer domén), amelyhez egyes metabolitok specifikusan kötődnek, allostérikusan megváltoztatják a régió konformációját, s ezzel mintegy ki-be tudják kapcsolni az adott gén expresszióját, a transzkripció vagy a transláció szintjét.

Az előadáson egy transzkripciós szintű (a *Bacillus subtilis* baktériumból származó), guaninra és hipoxantinra érzékeny riboswitch (*xpt-pbuX*) vizsgálatáról hallhattunk. Ez a szabályozó elem, ha a sejtben elegendő purin található, gátolja a purin bioszintézisben szerepet játszó gének transzkripcióját az RNS-polimeráz számára transzkripciós terminációs szignálként szolgáló mRNS szerkezet kialakulásán keresztül. (A terminátor szekvencia egy önmagával bázispárosodni képes RNS régió, aminek a kialakulása után az RNS-polimeráz működése leáll és leválik a DNS templátról.) Az új eredmények azt az elképzelést vetik fel, hogy a riboswitch nem két, egymást kizáró „be- és kikapcsolt” konformációban létezik, hanem ligandumtól függetlenül e kétféle szerkezeti állapot, a „kikapcsolt” terminátor és a „bekapcsolt” antiterminátor termodinamikai egyensúlyban van egymással. (Az antiterminátor szekvencia egy alternatív bázispárosodó régió, aminek a kialakulása nem befolyásolja az RNS-polimeráz működését, tehát ha az mRNS-en ez a szerkezet alakul ki, a transzkripció tovább folyik). A szabályozás úgy valósul meg, hogy a purin ligandum hiányában a növekvő mRNS lánc „eleje” antiterminátor térszerkezetet vesz fel, s csak olyan lassan alakul át a stabilabb terminátor szerkezetté (mintegy kinetikai csapdába esik), ami alatt az RNS-polimeráz áthalad a terminátor szekvencián, s a gén(ek) átírása folytatódhat. Ugyanakkor purin „bőség” esetén a ligandum-kötés hatására az aptamer-domén stabilizálódik, az antiterminátor szerkezet kialakulása visszaszorul, a terminátor térszerkezet viszont két nagyságrenddel gyorsabban alakul ki, végső soron tehát génrepresszió következik be. Tehát a szabályozás a kétféle szerkezeti állapot dinamikáját szabályozza, a genetikai „döntést” (be- vagy kikapcsol a gén) a ligandumkötés és az RNS térszerkezet átalakulásának (refolding) kinetikája határozza meg.

Az előadás második részében egy igen izgalmas új, a szerendipitás körébe tartozó

felfedezésről számolt be Schwalbe professzor (az angol „serendipity” kifejezést a meglepő, véletlen felfedezésekre használják). *In vitro* riboszóma alapú fehérjeszintetizáló rendszerek optimalizálásán dolgoztak, mely kutatás része volt a genetikai kód degeneráltságából adódó fajsztű kodon (bázishármas) használat figyelembevételével. A szinonim bázishármasok ugyanazt az aminosavat kódolják, ennek ellenére arra a meglepő eredményre vezettek a kísérletek, hogy a különböző kodont tartalmazó mRNS-ek transzlációjának a kinetikája, a megszülető, azonos szekvenciájú naszcens polipeptidláncok feltekeredése és végső soron a működőképes fehérje térszerkezete eltérő lett. A példafehérje az emberi szemlencse egyik fő komponense, a gamma-B krisztallin két szinonim kodont tartalmazó változata volt. A két szerkezet különbségére 2D-NMR spektroszkópia és *in vitro* proteáz rezisztencia vizsgálatok mutattak rá, miközben az azonos szekvenciájú variánsok cisztein oxidációs állapotai (diszulfid-mintázata) is eltérőek voltak. A szerkezeti különbség okaként azt feltételezik, hogy transzláció lokális és globális sebessége is megváltozik a nukleotid szekvencia különbözősége folytán, ami elsősorban a ko-transzlációs feltekeredési útvonalak (a riboszóma „szülőcsatornájából kikerülő, az N-terminális végétől növekedő polipeptidlánc általában azonnal elkezd feltekeredni) megváltoztatásán keresztül befolyásolja a fehérje konformációját. Ez az eredmény felveti azt a lehetőséget is, hogy a csendes mutációknak, a gének kódoló régióját érintő SNP-knek (a „snip”-ek egy nukleotid pozíciót érintő polimorfizmusok) is lehetnek a fehérjék térszerkezeti változásán keresztül megvalósuló hatásai – ám jelenleg ilyen biológiai példát még nem ismerünk.

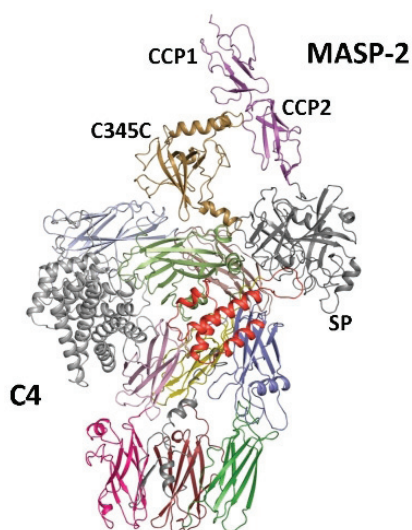
Nyitray László
Eötvös Loránd Tudományegyetem
Biokémiai Tanszék

ELŐADÁS BESZÁMOLÓ:

Gregers Rom Andersen (Aarhus Egyetem, Dánia): „Structural insight into the mechanism of complement activation through a hybrid approach of crystallography, electron microscopy and small angle X-ray scattering”

A Szent-Györgyi Albert előadássorozat 2015. február 11.-i előadója Gregers Rom Andersen professzor volt Dániából az Aarhusi Egyetem Molekuláris Biológiai és Genetikai Tanszékéről. Andersen professzor kutatási témája a komplementrendszer szerkezeti biológiája. Az aarhusi laboratórium a világ egyik vezető műhelyének számít ebben a témában; ezért szerencsésnek mondhatjuk magunkat, hogy már több éve eredményes együttműködést folytatunk a dán kutatókkal.

A komplementrendszer egy kb. 40 fehérjemolekulából álló proteolitikus kaszkádrendszer, amely a természetes immunitás egyik legfontosabb effektor mechanizmusát testesíti meg. Mintázatfelismerő molekulái által képes felismerni a szervezetünkre veszélyt jelentő struktúrákat (pl. baktériumok, vírusok, rákos sejtek, apoptotikus sejtek) és egy proteolitikus kaszkádreakció révén azokat megsemmisíti, illetve eltávolítja a keringésből. Az egyik legelső védelmi vonalat képezi testünkben a fertőzések ellen. A 19. század végén fedezték fel, és ebben a magyar Fodor Józsefnek, a Budapesti Tudományegyetem Közegészségtani Intézete professzorának, úttörő szerepe volt. Ez a molekuláris védekezőrendszer azóta is az immunológusok, biokémikusok és a fehérjetudománnyal foglalkozó szakemberek egyik kedvenc kutatási témája; hiszen az már önmagában is lenyűgöző, hogy egy pusztán fehérjemolekulákból álló rendszer ennyire komplex élettani funkciókat lásson el szabályozott módon.



A komplementrendszer kutatásának új lendületet adott a szerkezeti biokémiai módszerek (röntgenkristallográfia, NMR, elektronmikroszkópia, stb.) elterjedése az utóbbi évtizedekben. Számos komplementfehérje térszerkezetét határozták meg, amiből fontos következtetéseket lehetett levonni a rendszer működési mechanizmusára nézve. Nagy kihívást jelent azonban azoknak a nagyméretű multimolekuláris komplexeknek a tanulmányozása, amelyek nem, vagy csak nagyon nehezen kristályosíthatók flexibilis szerkezetüknek

köszönhetően. Andersen professzor előadásában elsősorban ilyen komplex struktúrákról beszélt.

Nemrégiben, kutatócsoportunkkal együttműködésben, megoldották a komplement-aktiválás ún. lektin útjában fontos szerepet játszó MASP-2 (MASP=mannózkötő lektinhez kapcsolódó szerin-proteáz) proteáz és nagyméretű fehérjeszubsztrátja, a C4 közötti komplex térszerkezetét. A MASP-2, hasonlóan a legtöbb szérumban található proteázhoz, multidomén struktúrával rendelkezik. A katalitikus aktivitást hordozó szerin-proteáz (SP) doménhez több nem-katalitikus domén is kapcsolódik. A MASP-2-C4 komplex szerkezete rávilágít a nem-katalitikus domének szerepére: míg a proteáz domén a hasítandó peptidkötést tartalmazó fehérjelánchoz kapcsolódik a C4 molekulán, addig a nem-katalitikus CCP (complement control protein) domének a C4 molekula távolabbi C345C doménjével alkotnak kölcsönhatást (ábra); ezzel nagymértékben megnövelve a proteáz hatékonyságát és specificitását. A multidomén proteázok tehát specifikus funkciójukat a különböző domének együttműködése révén látják el.

Tudjuk azonban, hogy a MASP-2, hasonlóan a többi komplement proteázhoz, hatását nem izoláltan fejt ki, hanem a mintázatfelismerő molekulákkal alkotott komplexein keresztül. A mintázatfelismerő molekulák a proteázot a veszélyszignált hordozó struktúrákhoz (pl. baktériumsejt felszíne) kapcsolják, ahol a proteáz elindíthatja a sejt megsemmisítéséhez vezető kaszkádfolyamatot. A mintázatfelismerő molekulák (C1q, mannózkötő lektin: MBL, fikolinok) globuláris doménekből és az azokhoz kapcsolódó hosszú, kollagénszerű szárakból állnak. Kevés információval rendelkezünk arról, hogy a szerin-proteázok hogyan kapcsolódnak a mintázatfelismerő molekulákhoz, és azt sem tudjuk, hogy a kezdetben inaktív zimogén formában jelenlévő proteázok hogyan aktiválódnak, milyen konformációváltozások kísérik ezt a folyamatot. Andersen professzor előadásában ismertette legújabb eredményeit a lektin út iniciációs komplexeinek szerkezetével és az aktiválódás mechanizmusával kapcsolatban. A vizsgált iniciációs komplex egy tetramer felépítésű MBL molekulából és egy MASP-1 proteáz dimerből állt. A komplex szerkezetének tanulmányozására kisszögű röntgenszórást és elektronmikroszkópiát alkalmazott. Eredményei alapján azt a következtetést vonta le, hogy az MBL-MASP komplexek aktiválódása a komplexek között történik, amikor azok egymáshoz közel lekötiődnek az aktivátor felszínére és a szomszédos komplexeken lévő szerin-proteázok kölcsönösen aktiválják egymást. E mechanizmus szerint a proteázok aktiválódásához nincs szükség nagymértékű konformációváltozásra a komplexeken belül. Ez a mechanizmus

éles ellentétben áll a komplement klasszikus útjának hasonló felépítésű iniciációs komplexének, a C1 komplexnek az aktivációs modelljével, ahol a feltételezés szerint, a zimogének (az inaktív enzimek) a komplexen belül nyerik el aktív szerkezetüket, jelentős konformációváltozás kíséretében. Jelenleg nagy verseny zajlik a komplement kutatással foglalkozó szerkezeti-biokémia laboratóriumok között a C1 komplex szerkezetének és aktivációs mechanizmusának felderítésére.

Gál Péter
MTA TTK Enzimológiai intézet

ALAMETHICIN CSATORNÁK TÉRSZERKEZETI TULAJDONSÁGAI

Leitgeb Balázs

*MTA Szegedi Biológiai Kutatóközpont, Biofizikai Intézet;
Szegedi Tudományegyetem, Természettudományi és Informatikai Kar,
Mikrobiológiai Tanszék, Szeged*

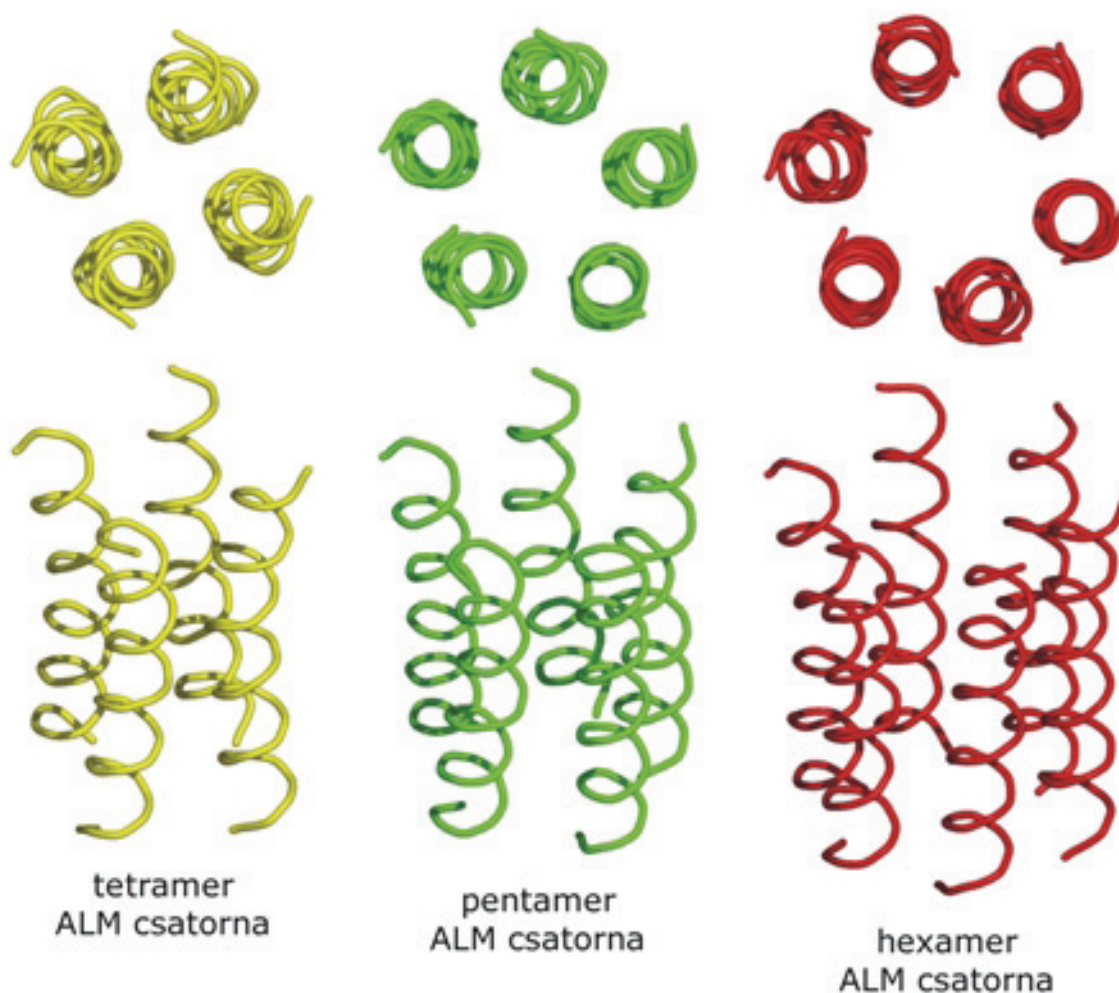
Bevezetés

Az alamethicin (ALM) a peptaibol peptidcsalád [1-4] egyik legintenzívebben tanulmányozott tagja [5, 6], amely antibakteriális és antifungális hatással rendelkezik, valamint hemolitikus aktivitással is jellemezhető [5, 6]. Az ALM molekulák és szintetikus analógjai esetén a térszerkezeti tulajdonságokat az eddigiek során különböző kísérleti és elméleti módszerekkel, illetve különféle körülmények között vizsgálták [4-7]. Az ALM képes kötődni a lipid kettősréteg felszínéhez és beágyazódni a membránba, ami egyrészt a hőmérséklettől, a peptid koncentrációtól és a peptid/lipid moláris aránytól, másrészt pedig a lipid kettősréteg típusától függ, figyelembe véve a membrán szerkezetét, elaszticitását és hidratáltsági szintjét. A beágyazódást követően az ALM képes oligomerizálódni és ezáltal csatornákat képezni a különböző mesterséges lipid kettősrétegekben, valamint a természetes sejtmembránokban. Habár az irodalomban az eddigiek során különböző csatorna modelleket javasoltak, az ALM esetén a „hordó-donga” modell számít a leginkább elfogadottnak [8, 9]. Ennek a modellnek megfelelően az ALM csatornákat a helikális monomerek parallel kötegei alakítják ki, amelyekben a monomerek egy központi vízzel töltött pórust vesznek körül. A „hordó-donga” vagy „hélix-köteg” modell esetében az α -helikális konformációval jellemezhető ALM monomerek úgy alakítják ki a csatornákat, hogy a hélixek N-terminális részei parallel módon egymás mellé rendeződnek, míg a pórus kiszélesedik a C-terminális részen a Pro¹⁴ aminosav által generált hajlított stuktúrájának köszönhetően [8]. Az amfipatikus ALM hélixek esetén a hidrofíl oldalak a központi pórus felé irányulnak, ugyanakkor a hidrofób oldalak pedig a lipidek felé fordulnak. Egy további jellegzetessége ennek a modellnek, hogy a szomszédos monomerek Gln⁷ aminosavainak oldalláncai között intermolekuláris H-kötések alakulhatnak ki, amelyek stabilizálják az ALM csatornák térszerkezetét.

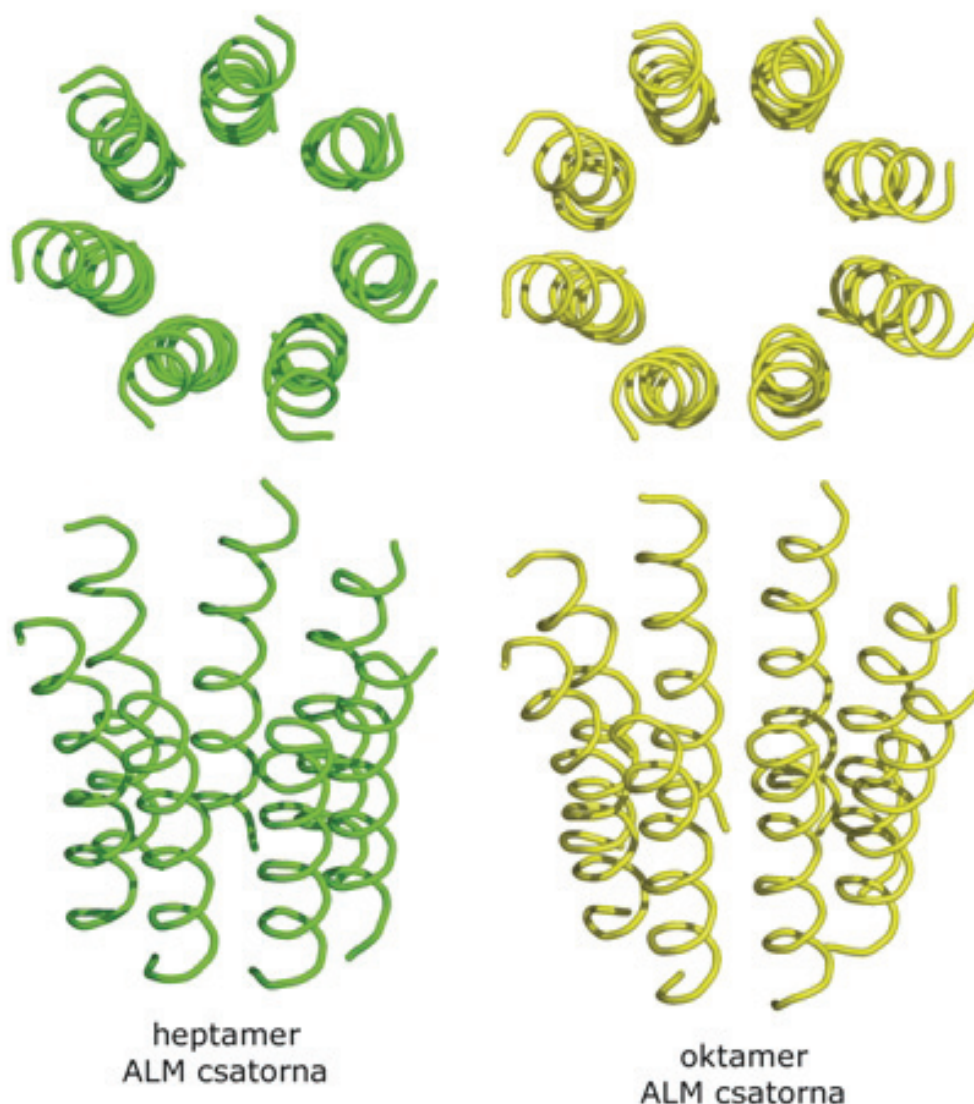
Alamethicin csatornák térszerkezete

Az ALM csatornák térszerkezet-vizsgálatát túlnyomórészt elméleti módszerek alkalmazásával végezték el, így ennek megfelelően az eredmények többsége

a különböző molekuladinamikai (MD) szimulációkból származik. Több MD számítást hajtottak végre különféle ALM csatornákra vonatkozóan, amelyek 4-8 helikális ALM monomert tartalmaztak (a tetramer ALM csatornától az oktamer ALM csatornáig) (1. és 2. ábra). A legtöbb esetben ezeket az ALM csatornákat egy palmitoil-oleoil-foszfatidilkolin (POPC) kettősrétegbe ágyazták be, és az MD szimulációkat vizes közegben végezték el, figyelembe véve a központi pórusban lévő, illetve a pórus nyílásainál található vízmolekulákat is. Ezen MD számítások során az ALM csatornák stabilitását és dinamikus tulajdonságait, illetve a másodlagos szerkezeti elemeket, valamint az intra- és intermolekuláris H-kötés mintázatokat tanulmányozták. Mindemellett az ALM monomerek különböző aminosavainak stabilizáló szerepét is vizsgálták, illetve a központi pórusban lévő víz szerkezeti és dinamikus sajátosságait is tanulmányozták.



1. ábra. Tetramer, pentamer és hexamer ALM csatornák.



2. ábra. Heptamer és oktamer ALM csatornák.

A különböző számú monomert tartalmazó ALM csatornák (a tetramer ALM csatornától az oktamer ALM csatornáig) esetén elvégzett MD szimulációk eredményei azt mutatták, hogy mindegyik csatorna egy torzult, balmenetes szupercoil szerkezetet vesz fel a központi pórus körül [10]. Emellett azt tapasztalták, hogy a helikális monomerekben előforduló szerkezeti torzulások ellenére az ALM peptidek konformációja hasonlónak bizonyult ahhoz, amit korábban a kristályszerkezetben megfigyeltek [8]. Az ezt követő MD számítások trajektóriáinak analízise alapján azt állapították meg, hogy a tetramer ALM nem alakított ki stabil csatornát, ugyanakkor a többi csatornával összehasonlítva a hexamer ALM csatorna sokkal stabilabbnak bizonyult [11]. Az összes ALM csatorna (a tetramer ALM csatornától az oktamer ALM csatornáig) esetében szerkezeti fluktuációt figyeltek meg a helikális monomerek Gly¹¹-Pro¹⁴ tetrapeptid

egységei közelében [11]. Mindemellett az ALM monomerek C-terminális részeit kevésbé helikálisnak találták, míg ezen ALM monomerek N-terminális részei kissé fluktuáltak [11, 12]. További MD szimulációk alapján hasonló flexibilitást figyeltek meg a helikális ALM monomerek fent említett tetrapeptid régiói és C-terminális szakaszai esetén [13]. A hexamer ALM csatorna esetében elvégzett részletes MD számítás alapján azt a következtetést vonták le, hogy az ALM monomerek főként α -helikális konformációban maradtak az MD szimuláció során [14]. Ennek ellenére az ALM monomerekre vonatkozóan az α -helikális szerkezettől való eltérést figyeltek meg, amelyet nagyobbak találtak a monomerek C-terminális részei esetén, mint az N-terminális szakaszok esetében.

Az ALM kristályszerkezete alapján azt javasolták, hogy a szomszédos hélixek Gln⁷ aminosavainak oldalláncai között kialakuló intermolekuláris H-kötések szerepet játszhatnak az ALM csatorna térszerkezetének stabilizálásában [8]. Az ALM csatornák (a tetramer ALM csatornától az oktamer ALM csatornáig) esetén elvégzett MD szimulációk alátámasztották ezt a korábbi feltételezést [10]. Az eredmények alapján azonban azt javasolták, hogy a hélixek közötti kölcsönhatások kialakításában vízmolekulák vehetnek részt, és így az ALM csatornák olyan H-kötésekkel stabilizálódnak, amelyek az ALM monomerek Gln⁷ aminosavainak oldalláncai és a pórusban található vízmolekulák között jönnek létre. A hexamer ALM csatorna esetében elvégzett további MD számítás alapján azt figyelték meg, hogy az ALM monomerek C-terminális részén lévő Glu¹⁸ és Gln¹⁹ aminosav, illetve a Pheol²⁰ amino-alkohol H-kötéseket alakíthat ki egyrészt a pórusban található vízmolekulákkal, másrészt pedig a lipid molekulákkal [14]. A H-kötések ez utóbbi típusát tekintve azt javasolták, hogy ezek a kölcsönhatások hozzájárulnak az ALM csatornák térszerkezetének stabilizálásához, illetve a hélixek lipid kettősréteghez való rögzítéséhez. Az ALM csatornák esetén a pórusban lévő vízmolekulák szerkezeti és dinamikus tulajdonságainak vizsgálata arra a megfigyelésre vezetett, hogy ezen vízmolekulákat illetően egy jól meghatározott vízoszlop található a csatornák központi pórusában [11, 12]. Emellett a pórusban lévő vízmolekulák dipólusmomentuma antiparallel módon igazodik az ALM hélixek dipólusmomentumaihoz képest [11, 13], és ezáltal hozzájárulnak az ALM csatornák stabilitásához.

Olyan MD szimulációkat is végeztek, amelyek során különböző ALM oligomereket illesztettek be két eltérő típusú pórusba (toroidális és cilindrikus pórus) annak érdekében, hogy tanulmányozzák az ALM oligomereknek a különféle alakú pórusokra vonatkozó preferenciáját [15]. Az eredmények arra a megfigyelésre

vezettek, hogy az MD számítások végére a hexamer ALM csatorna megtartotta a kiindulási cilindrikus alakú pórust, amennyiben a Gln⁷ aminosavak a póruson belül helyezkedtek el, azonban abban az esetben, amikor a Gln⁷ aminosavak nem orientálódtak a pórus belseje felé, akkor a pórus bezáródott. Ezek a megfigyelések egyezésben vannak azzal a leginkább elfogadott nézettel, miszerint az ALM a „hordó-donga” modellnek megfelelően alakít ki csatornákat. Az MD szimulációk alapján azt állapították meg, hogy a peptidek másodlagos szerkezete sokkal stabilabb egy cilindrikus pórusba beágyazott hexamer ALM csatorna esetén, mint egy toroidális pórusba beágyazott tetramer ALM csatorna esetében.

Az MD számítások mellett röntgenkristallográfiával is tanulmányozták az ALM csatorna szerkezetét, amely során az ALM peptidek által indukált transzmembrán csatorna elektronsűrűség profilját rekonstruálták [16]. Az ezen mérésből származó eredmények egyértelműen rámutattak arra, hogy az ALM molekulák által kialakított csatorna szerkezete megegyezik a nyolc ALM hélixből felépülő „hordó-donga” modellel. Ugyanakkor pásztázó alagútmikroszkópia alkalmazásával is vizsgálták a foszfolipid mátrixban az ALM peptidek által létrehozott csatorna szerkezetét [17]. Az eredmények azt mutatták, hogy az ALM csatornák nem random módon oszlanak el a monomolekuláris rétegben, hanem agglomerálódnak, és ezáltal egy hexagonális ráccsal jellemezhető kétdimenziós nanokristályt alakítanak ki. Mindemellett azt tapasztalták, hogy minden egyes ALM peptid két szomszédos csatorna kialakításában vesz részt, és mindegyik csatorna hat ALM molekulából épül fel. Azt is megfigyelték, hogy egy csatorna esetén csak három vagy négy ALM molekula Gln⁷ aminosava orientálódik a pórus közepe felé. Az eredmények egyrészt megerősítették azt a feltételezést, miszerint az amfipatikus ALM peptidek a „hordó-donga” modellnek megfelelően alakítanak ki csatornát a foszfolipid membránokban, másrészt pedig közvetlen bizonyítékot szolgáltatott arra vonatkozóan, hogy az ALM csatornák klasztert képeznek.

Alamethicin analóg csatornák térszerkezete

Az ALM csatornákhöz hasonlóan több MD számítást végeztek el olyan csatornák esetében, amelyek az ALM szintetikus analógjaiból, illetve különböző dimerekből épültek fel.

Az ALM egyik analógja esetén az összes Aib aminosavat Leu-nal cserélték ki (ALM dUL), míg ezen peptid két további szerkezetileg módosított változata esetében a Gln⁷ aminosavat Asn-nal és Ser-nel helyettesítették (ALM dUL Q7N

és ALM dUL Q7S). Az ezen peptidekből felépülő hexamer ALM analóg csatornákra vonatkozóan végeztek el MD számításokat, és összehasonlították a csatornák térszerkezeti tulajdonságait [18]. Az eredmények alapján azt állapították meg, hogy ezek az ALM analóg csatornák hasonló konformációval jellemezhetők a helikális kötegeket illetően, azonban ezekben az esetekben nem figyelhető meg az a központi pórus körül kialakuló, balmenetes szupercoil szerkezet, amely jellemző az ALM csatornákra [10]. A három ALM analóg csatorna H-kötés mintázatának részletes összehasonlítása arra a megfigyelésre vezetett, hogy az ALM dUL és ALM dUL Q7N analóg csatornák esetén a Gln⁷ és Asn⁷ aminosavak által kialakított intermolekuláris H-kötések száma nagyobb, mint az ALM dUL Q7S analóg csatorna esetében a Ser⁷ aminosavak által kialakított H-kötések száma. Ezenkívül az utóbbi ALM analóg csatornát tekintve az intermolekuláris H-kötések nagy része ún. víz által közvetített H-kötésnek bizonyult. Ezek az eredmények rámutattak egyrészt a Gln⁷ aminosavak között létrejövő H-kötésekre, másrészt pedig a 7-es pozíciójú aminosavak és a vízmolekulák között kialakuló H-kötések jelentőségére, amely kölcsönhatások fontos szerepet játszhatnak az ALM csatornák térszerkezetének stabilizálásában.

Dimerekből álló ALM analóg csatornák térszerkezeti sajátosságait is vizsgálták, amely dimerek esetén az ALM monomerek C-terminális végeit kapcsolták össze pimelinsav-piperazin-diamiddal (PAPDA), illetve bis(N-3-aminopropil)-1,7-heptándiamiddal (BAPHDA) [19]. A hexamer ALM PAPDA és ALM BAPHDA analóg csatornák esetén elvégzett MD szimulációk eredményei azt mutatták, hogy a PAPDA és BAPHDA ugyan flexibilisnek bizonyult, azonban ezek nem okoztak jelentős torzulást a hexamer ALM analóg csatornák tekintetében. Mindemellett azt tapasztalták, hogy a dimerekben található ALM analóg monomerek α -helikális konformációja, illetve a hélixek összerendeződésének geometriája hasonló ahhoz, amit a hexamer ALM csatornák esetén megfigyeltek. További MD szimulációk során az ALM monomereket, illetve az ALM Q7N analóg monomereket, mely utóbbi peptid esetében a Gln⁷ aminosavat Asn-nal cserélték ki, kötötték össze BAPHDA-dal, és az ezen dimerekből álló hexamer ALM analóg csatornát vizsgálták [20]. Az eredmények alapján azt állapították meg, hogy az ALM BAPHDA analóg csatorna esetén megfigyelhető a szomszédos helikális monomerek Gln⁷ aminosavai által kialakított intermolekuláris H-kötés hálózat. Ugyanakkor az ALM Q7N BAPHDA analóg csatorna esetében arra a következtetésre jutottak, hogy az Asn⁷ aminosavak a központi pórusban található vízmolekulákkal alakíthatnak ki H-kötéseket. Egy dimerekből álló, oktamer ALM analóg csatornára vonatkozóan MD szimulációkat hajtottak végre, amely dimerekben két ALM Q18K analóg

monomert kötöttek össze, és ezen monomerek esetén a Gln¹⁸ aminosavat Lys-nel helyettesítették [21]. Az MD számítások alapján a Lys aminosavak ionizációs állapotának, illetve a só koncentrációnak az ALM analóg csatorna térszerkezetére kifejtett hatásait tanulmányozták. A töltött Lys aminosavakat tartalmazó ALM analóg csatornákat illetően azt a következtetést vonták le, hogy a só hiánya a csatorna jelentős deformációját okozta, míg 1 M KCl jelenlétében a csatorna térszerkezete változatlan maradt.

Egy ALM analóg esetén, amelyben a Gln⁷ aminosavat Lys-nel cserélték ki (ALM Q7K), MD szimulációkat végeztek el annak érdekében, hogy tanulmányozzák ezen ALM analógnak a csatornaképzését, illetve a töltött aminosavak pórusképzésre kifejtett hatásait [22]. Hasonló elméleti módszereket alkalmaztak mint korábban az ALM esetében [15], és ezeket a peptideket egy cilindrikus pórusba illesztették be. A korábbi eredmények azt mutatták, hogy a hexamer ALM csatorna jobban preferálta a cilindrikus pórust mint a toroidális pórust [15], azonban ezen MD számítás alapján azt állapították meg, hogy a hexamer ALM Q7K analóg csatorna egy szemitoroidális pórust alakít ki. Ezek a megfigyelések arra utaltak, hogy a peptidek N-terminális részén található töltött aminosavak fontos szerepet játszanak a toroidális pórus kialakulásában. Habár az ALM Q7K analóg által kialakított csatorna a peptidek transzmembrán orientációit illetően különbözött attól, amit korábban az ALM esetén megfigyeltek [15], az ALM Q7K analóg helikális tartalma hasonlóan bizonyult ahhoz, amit az ALM esetében kiszámítottak.

Összefoglalás

Az eddigiek során a különböző számú helikális monomert tartalmazó ALM és ALM analóg csatornák térszerkezetét főként MD szimulációk alapján tanulmányozták. Ezen csatornák esetén egyrészt a stabilitást és a dinamikus tulajdonságokat, másrészt pedig az előforduló másodlagos szerkezeteket, valamint a kialakuló intra- és intermolekuláris H-kötéseket vizsgálták. Az eredmények azt mutatták, hogy az ALM és ALM analóg csatornákat felépítő monomerek helikális (főként α -helikális) szerkezettel jellemezhetők. Emellett az eredmények arra is utaltak, hogy a helikális monomerek között, illetve a monomerek és a pórusban található vízmolekulák között, valamint a monomerek és a lipidek között létrejövő intermolekuláris H-kötések fontos szerepet játszhatnak az ALM és ALM analóg csatornák térszerkezetének stabilizálásában. Összességében az eddigi szerkezetvizsgálati munkák alapján arra a következtetésre jutottak, hogy az ALM és analógjai a „hordó-donga” modellnek megfelelően alakítanak ki csatornákat a membránokban.

Köszönetnyilvánítás

A kézirat elkészítése a TÁMOP-4.2.4.A/2-11/1-2012-0001 azonosító számú „Nemzeti Kiválóság Program – Hazai hallgatói, illetve kutatói személyi támogatást biztosító rendszer kidolgozása és működtetése konvergencia program” című kiemelt projekt keretében zajlott. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg. A kézirat elkészítése az Országos Tudományos Kutatási Alap (OTKA) K 106000 támogatásával készült.

Irodalomjegyzék

- [1] Szekeres, A., Leitgeb, B., Kredics, L., Antal, Z., Hatvani, L., Manczinger, L., Vágvölgyi, C. (2005) Peptaibols and related peptaibiotics of *Trichoderma* - A review. *Acta Microbiol Immunol Hung*, **52**: 137-168.
- [2] Peptaibiotics, (2007) *Chem Biodivers*, **4**: 1021-1412.
- [3] Peptaibiotics II, (2013) *Chem Biodivers*, **10**: 731-961.
- [4] Leitgeb, B. (2014) Bioaktív peptaibol molekulák. *Biokémia*, **XXXVIII(2)**: 36-49.
- [5] Leitgeb, B., Szekeres, A., Manczinger, L., Vágvölgyi, C., Kredics, L. (2007) The history of alamethicin: a review of the most extensively studied peptaibol. *Chem Biodivers*, **4**: 1027-1051.
- [6] Kredics, L., Szekeres, A., Czifra, D., Vágvölgyi, C., Leitgeb, B. (2013) Recent results in alamethicin research. *Chem Biodivers*, **10**: 744-771.
- [7] Leitgeb, B. (2014) Alamethicin peptidek térszerkezeti tulajdonságai. *Biokémia*, **XXXVIII(4)**: 55-64.
- [8] Fox, R. O., Richards, F. M. (1982) A voltage-gated ion channel model inferred from the crystal structure of alamethicin at 1.5-Å resolution. *Nature*, **300**: 325-330.
- [9] Mathew, M. K., Balaram, P. (1983) A helix dipole model for alamethicin and related transmembrane channels. *FEBS Lett*, **157**: 1-5.
- [10] Breed, J., Biggin, P. C., Kerr, I. D., Smart, O. S., Sansom, M. S. P. (1997) Alamethicin channels - modelling via restrained molecular dynamics simulations. *Biochim Biophys Acta*, **1325**: 235-249.
- [11] Tieleman, D. P., Hess, B., Sansom, M. S. P. (2002) Analysis and evaluation of channel models: simulations of alamethicin. *Biophys J*, **83**: 2393-2407.
- [12] Tieleman, D. P., Breed, J., Berendsen, H. J. C., Sansom, M. S. P. (1998) Alamethicin channels in a membrane: molecular dynamics simulations. *Faraday Discuss*, **111**: 209-223.

- [13] Breed, J., Sankararamakrishnan, R., Kerr, I. D., Sansom, M. S. P. (1996) Molecular dynamics simulations of water within models of ion channels. *Biophys J*, **70**: 1643-1661.
- [14] Tieleman, D. P., Berendsen, H. J. C., Sansom, M. S. P. (1999) An alamethicin channel in a lipid bilayer: molecular dynamics simulations. *Biophys J*, **76**: 1757-1769.
- [15] Mihajlovic, M., Lazaridis, T. (2010) Antimicrobial peptides in toroidal and cylindrical pores. *Biochim Biophys Acta*, **1798**: 1485-1493.
- [16] Qian, S., Wang, W., Yang, L., Huang, H. W. (2008) Structure of the alamethicin pore reconstructed by X-ray diffraction analysis. *Biophys J*, **94**: 3512-3522.
- [17] Pieta, P., Mirza, J., Lipkowski, J. (2012) Direct visualization of the alamethicin pore formed in a planar phospholipid matrix. *Proc Natl Acad Sci USA*, **109**: 21223-21227.
- [18] Breed, J., Kerr, I. D., Molle, G., Duclohier, H., Sansom, M. S. P. (1997) Ion channel stability and hydrogen bonding: molecular modelling of channels formed by synthetic alamethicin analogues. *Biochim Biophys Acta*, **1330**: 103-109.
- [19] You, S., Peng, S., Lien, L., Breed, J., Sansom, M. S. P., Woolley, G. A. (1996) Engineering stabilized ion channels: covalent dimers of alamethicin. *Biochemistry*, **35**: 6225-6232.
- [20] Jaikaran, D. C. J., Biggin, P. C., Wenschuh, H., Sansom, M. S. P., Woolley, G. A. (1997) Structure-function relationships in helix-bundle channels probed via total chemical synthesis of alamethicin dimers: effects of a Gln⁷ to Asn⁷ mutation. *Biochemistry*, **36**: 13873-13881.
- [21] Tieleman, D. P., Borisenko, V., Sansom, M. S. P., Woolley, G. A. (2003) Understanding pH-dependent selectivity of alamethicin K18 channels by computer simulation. *Biophys J*, **84**: 1464-1469.
- [22] Mihajlovic, M., Lazaridis, T. (2012) Charge distribution and imperfect amphipathicity affect pore formation by antimicrobial peptides. *Biochim Biophys Acta*, **1818**: 1274-1283.



Leitgeb Balázs 2000-ben kémia tanári és 2002-ben biológia tanári diplomát szerzett a Szegedi Tudományegyetemen, majd ezt követően 2006-ban szerezte meg Ph.D. fokozatát. 2004 óta az MTA SZBK Biofizikai Intézetében végzi kutatómunkáját, és 2009-2012 között egy hároméves OTKA posztdoktori kutatási pályázat témavezetője volt. 2010-ben megkapta az Akadémiai Ifjúsági Díjat, illetve 2010-től kezdődően három évre elnyerte a Bolyai János Kutatási Ösztöndíjat. Ezt követően 2013-ban 16 hónapra elnyerte a Magyar Zoltán Posztdoktori Ösztöndíjat, amelynek keretében az SZTE TTIK Mikrobiológiai Tanszékén is folytatja kutatói és oktatói tevékenységét. Fő kutatási területe bioaktív peptidek térszerkezetének, folding folyamatainak, szerkezet-aktivitás összefüggéseinek és hatásmechanizmusának tanulmányozása molekulamodellézési módszerek alkalmazásával.

ORVOSI ÉLETTANI NOBEL-DÍJ 2014¹

Penke Botond

SZTE Orvosi Vegytani Intézet

Tavaly október 6-án a stockholmi Karolinska Intézetben kihirdették, hogy a 2014-es orvosi-élettani Nobel-díjat megosztva az amerikai-brit tudós, John O'Keefe, illetve a norvég May-Britt Moser és férje, Edvard Moser kapta meg az agykutatásban elért eredményeikért. A bizottság indoklása szerint a három tudós felfedezte az agy helymeghatározó rendszerét, amelynek segítségével képesek vagyunk tájékozódni a térben. Az indoklás szerint a „... a tájékozódási képesség kulcsfontosságú létünk szempontjából. John O'Keefe, May-Britt Moser és Edward Moser kutatásai olyan kérdéseket oldottak meg, amelyek sok évszázadon keresztül foglalkoztatták a tudósokat és a filozófusokat, azt, hogy miként képes az agy a környezetben való eligazodáshoz szükséges térképet megalkotni.” A díj egy több mint 40 évet átfogó kutatást jutalmaz a legmagasabb tudományos kitüntetéssel.

Nem véletlen, hogy a díjat megosztva kapta a három kutató, helymeghatározó rendszerünk ugyanígy komponensből tevődik össze. A rendszer első komponensét O'Keefe már 1971-ben felfedezte elektrofiziológiai kísérletei során: azt találta, hogy a patkányok agyának egy jól körülhatárolt részében, a hippokampuszban mindig ugyanazok az idegsejtek tüzelnek, aktiválódnak, amikor a kísérleti állat visszatér ketrece ugyanazon pontjaira. (A hippokampusz az agykéreg régebbi kialakulású része (az ún. archeocortex), amely jellegzetes, csikóhalra (latinul:

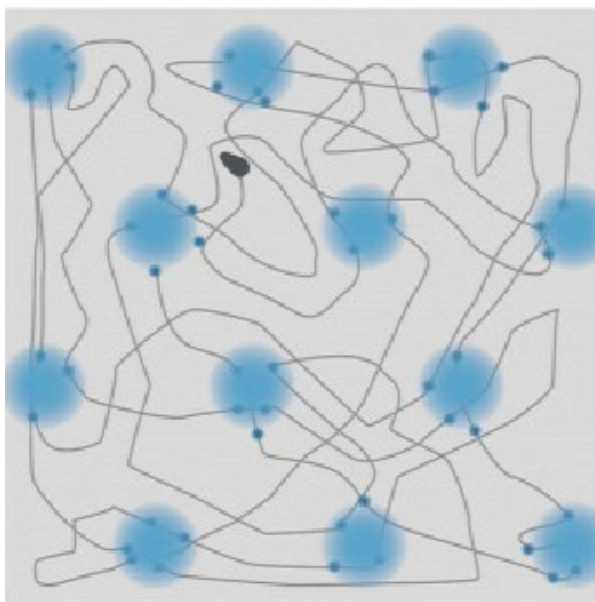


hippocampus) emlékeztető alakjáról kapta a nevét). Ezeknek a neuronoknak a „helysejtek” vagy „térsejtek” (place cells) nevet adták a kutatók. A térsejtek jelzik tehát az állatnak, hogy éppen most hol tartózkodik, ha már előzőleg is járt ott, illetve azt is jelzik, hogy olyan helyen van, ahol még nem járt (1. ábra).

1. ábra. A patkány a szürke négyzetben mozog. Az ábrán megjelölt pontokban a térsejtek tüzelnek (forrás: <http://www.origo.hu/tudomany/20141006-orvosi-elettani-nobel-dij-2014.html>).

¹ Másodközlés, az eredeti cikk megjelent: *Magyar Kémikusok Lapja* LXX. 2. szám • 2015. február, 35-37. oldal.

O'Keefe azt is feltételezte, hogy a térsejtek mellett létezik egy olyan hálózat is, amely egy „koordinátarendszerbe” szerveződik, és egyfajta belső térképként működik az agyban. Ezeket az ún. „hálózati” vagy „rácsejteket” (grid cells) fedezte fel May-Britt és Edvard Moser a hippokampusz szomszédságában lévő entorhinális (szagló) kéregben. A „hálózati” sejtek koordinátarendszerbe szerveződnek, amely lehetővé teszi a helymeghatározást és az optimális útvonal tervezését (2. ábra).



2. ábra. Azok a helyek, ahol a rácsejtek tüzelnek, hatszöges formába rendeződnek (forrás: <http://www.origo.hu/tudomany/20141006-orvosi-elettani-nobel-dij-2014.html>).

A Moser házaspár kísérletekkel igazolta a rácsejtek szerepét. Beépített elektródák segítségével mérték a rácsejtek aktivitását, miközben a kísérleti állat egy dobozban bóklászott. A kísérletek azt igazolták, hogy a patkány a rendelkezésre álló teret az agyban hatszögletes elrendezésű rácsként képezi le, a rácspontokban az éppen tüzelő rácsejtek ülnek (2. ábra).

A térben való tájékozódás az emberi agyban nagyon hasonlóan valósul meg. Képzalkotó berendezésekkel végzett kutatások, valamint az idegsebészeti műtéteken átesett betegek vizsgálata azt bizonyította, hogy az emberi agyban, a hippokampuszban és az entorhinális kéregben is léteznek térsejtek és rácsejtek (másik elnevezésükkel: helysejtek és hálózati sejtek). Ez a felfedezés azonnal magyarázatot adott arra a közismert tényre, hogy az Alzheimer-demenciának már a korai szakaszában a betegek gyakran eltévednek, nem találnak haza. Ezeknél a betegeknél a hippokampusz és az entorhinális kéreg már sérült állapotban van.

Érdekes módon a szakirodalomban már 2000-ben ismertté vált a „taxisofőr effektus”: a londoni taxisok hippokampusza az évek során nagyobb lesz, ami egy másik bizonyíték arra, hogy az ember térbeli tájékozódásának ez a legfontosabb agyterülete.

A rácssejtek egymás utáni aktiválódása az agyban a mozgás során absztrakt belső mintát követ, hiszen a külvilágban nincs olyan hálózat leterítve az utakra és a térre, amit az élőlény alkalmazhatna. A rácssejtek által alkotott koordinátarendszer azonos, viszont az egyedi esetekben, élethelyzetekben a táj és a tájban lévő tárgyak különbözőek. („A fix entorhinális rácsrendszerhez a hippokampusz illeszti a konkrét útjelzőket”, K. Heyman, Science 2006).

Hogyan képezi az agy a koordinátarendszert? Hipotézisek vannak, amelyek közül a legtöbbet az egyes hippokampális sejtcsoportok ún. théta-oszcillációit kutatják. O’Keefe munkatársával, N. Burgesszel együtt úgy véli, hogy ezek a hullámhosszukban csak apró eltérést mutató théta-hullámok hozzák létre azokat az interferencia-mintázatokat, amelyek aztán szabályozzák a rácssejtek tüzelését, azaz ezek generálják magát a koordinátarendszert. Ennek megvan a neuroanatómiai alapja: az entorhinális kéreg és a hippokampusz között vastag összeköttetések futnak. A helymeghatározó sejtek és a rácssejtek kölcsönhatása együttesen biztosítja az emlékképek rögzítését és felismerését.

John O’Keefe 1939-ben New Yorkban született, ír bevándorlók családjából származik. Kutatói munkásságát a McGill Egyetemen kezdte, doktori disszertációját is itt védte meg 1969-ben. Posztdoktori tanulmányait a University College Londonon végezte, 1987-től az intézet professzora és az egyetem kognitív idegtudományokkal foglalkozó intézetének tanára, számos tudományos díj birtokosa.



3. ábra. Edvard Moser, John O’Keefe, May-Britt Moser (fotó: nobelprize.org).

May-Britt Moser 1963-ban született Norvégiában, 1990-ben diplomázott az Oslói Egyetemen, majd 1995-ben neurobiológusként szerzett PhD fokozatot. Londonban John O'Keefe hallgatója volt, akivel most együtt kapta a Nobel-díjat. 1996-tól Norvégiában dolgozik a Trondheimi Egyetemen.

Edvard Moser szintén Norvégiában született 1962-ben. Az Oslói Egyetemen három diplomát szerzett, köztük matematikait és neurobiológiaiakat is. Szintén 1995-ben szerzett PhD fokozatot, majd posztdoktorként ő is együtt dolgozott O'Keefe-vel. 1996-ban visszatért Norvégiába, a Trondheimi Egyetemre, ahol feleségéhez hasonlóan alapító társigazgatója az egyetem emlékezésbiológiai központjának és a Kavli Idegtudományi Intézetnek.

Mindhárom Nobel-díjas plenáris előadást tartott 2009-ben a Magyar Idegtudományi Társaság éves konferenciáján. Magyarországon az MTA KOKI kutatócsoportjaiban, valamint Szegeden folynak rokon témákban (térsejtek, théta-oszcilláció) igen eredményes kutatások.

PROLÓGUS

A FEBS fennállásának 50. évfordulójára az MBKE *ad hoc* bizottsága egy válogatást állított össze a FEBS Letters-ben és FEBS Journal-ben megjelent reprezentatív magyar cikkekből, amely a „*FEBS 50th Anniversary Virtual Issue: Hungary (July 2014)*” kiadványban jelent meg és a FEBS, az MBKE honlapon és az alábbi linken olvasható: <http://www.febs.org/our-publications/febs-50th-anniversary-virtual-issues/hungary/>.

Új rovatunkban egy-egy cikk szerzőit megkérjük, hogy írjanak a felfedezésük és a cikkük előzményeiről, utóéletéről, továbbá mit gondolnak a siker, a magas idézettség kulcstényezőjének.

A szerkesztőbizottság

Ovádi J, Keleti T. (1978)

Kinetic Evidence for Interaction between Aldolase and D-Glyceraldehyde-3-Phosphate Dehydrogenase
Eur. J. Biochem. 85: 157- 161.

METABOLIT CHANNELING: kételyek és válaszok

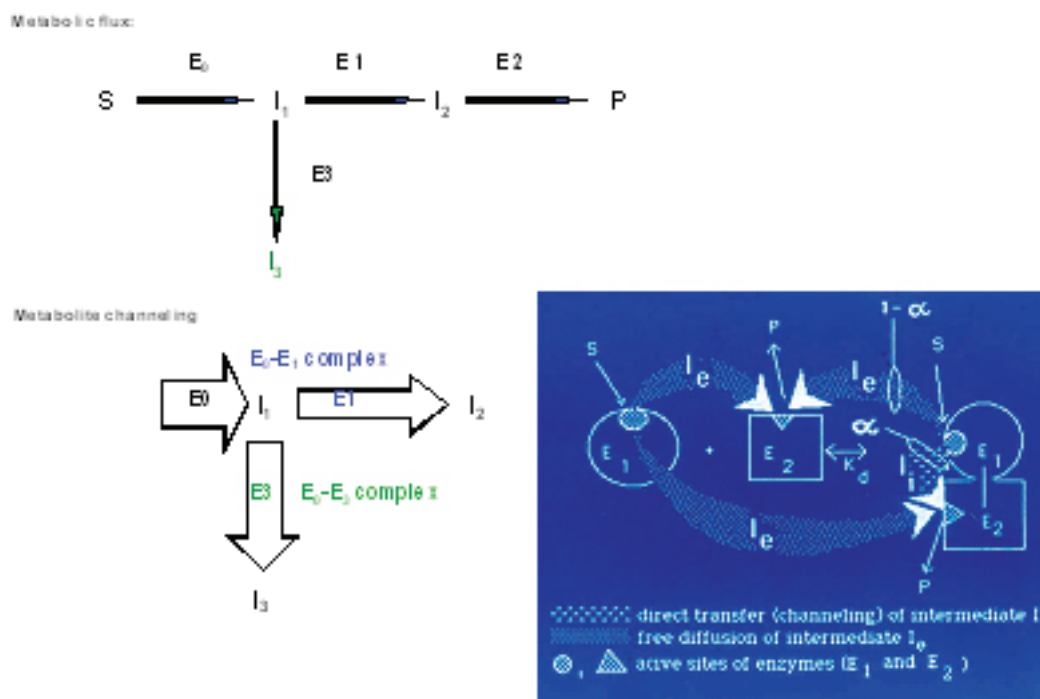
Az Eötvös Loránd Tudományegyetem vegyész hallgatójaként a diploma dolgozatomat a Magyar Tudományos Akadémia *Karolina-úti Straub Intézetében* készítettem; végzésem után, 1967-ben a Keleti Tamás akadémikus által vezetett kutatócsoportba nyertem felvételt. A neves intézet kutatásai a glicerin-aldehid-3-foszfát dehidrogenáz (GAPDH) és az aldoláz, két glikolitikus enzim, szerkezet-funkció kapcsolatának felderítésére irányultak. E kutatásokban nagy szerepe volt specifikus reagensek alkalmazásának, egy adott oldallánc kémiai módosításának, ami felvilágosítást adhatott annak funkcionális szerepére. A diplomamunkámból született publikáció, mely a hisztidil oldalláncok specifikus módosítására közölt módszert, Citation Classic lett [1]. Fontos megjegyezni, hogy ez az időszak a rekombináns technika megjelenését jóval megelőzte.

Keleti Tamás akadémikus, a magyarországi enzim-kinetika iskolateremtő egyénisége volt. Munkacsoportjában lehetőségem nyílt (szükségszerű volt) az enzimkinetika és termodinamika alapvető törvényszerűségeinek elsajátítására. A GAPDH szerkezet-funkció kapcsolatának vizsgálatában jelentős szerep jutott az enzimkinetikai módszerek alkalmazásának. A kutatási eredmények az angol nyelvű magyar (*Acta Biochimica et Biophysica Academiae Scientiarum Hungaricae*), illetve „nyugati” (*European Journal of Biochemistry*) folyóiratokban kerülhettek publikálásra; az utóbbi igen jelentős elismerésnek számított. Kandidátusi disszertációm az „*Alegység kölcsönhatások szerepe a foszfoglicerin-aldehid dehidrogenáz működésében*” címmel 1973-ban védtem meg.

1973/74-ben a Római Orvostudományi Egyetem Biokémiai Intézetében, Fasella professzor kutatócsoportjában dolgoztam UNESCO ösztöndíjasként, ahol a mitochondriális enzimek egy új szabályozási mechanizmusának, a „*metabolite channeling*”-nek a tanulmányozásába kapcsolódtam be. Ez akkor egy kevésbé kutatott, később igen ellentmondásos kutatási irány volt, aminek fiziológiai relevanciája hosszú éveken át vitatott volt. A *channeling* egy enzimrendszer szintű szabályozási forma, ami az intermedier metabolitoknak a szekvenciális enzimreakciót katalizáló enzimek kölcsönhatásán, a metabolitok enzimről enzimre

történő közvetlen továbbításán alapul. A *channeling* hatás egyrészt az anyagcsere folyamatok hatékonyságát képes növelni, másrészt elágazó metabolikus utak esetén megszabhatja a folyamat irányát (1. ábra). Megállapítható tehát, hogy a jelenség a mára divatosabbá vált *System Biology* kutatási irány alapjait már magában hordozta.

Hazatérésem után 1975-től a szekvenciális kapcsolatban álló aldoláz és GAPDH közötti kölcsönhatást, a kölcsönhatás funkcionális következményeit, lehetséges *channeling* hatást kezdtem tanulmányozni a római laboratóriumban megismert koncepció és technikák szerint. Tettem ezt annak ellenére, hogy főnököm más kutatási témát javasolt, hiszen a *channeling* téma eredményessége igen bizonytalan volt. Azonban a kezdeti biztató eredményeket követően az *egy-enzimes* téma helyett egyre inkább a két izolált glikolitikus enzim, az aldoláz és a GAPDH kölcsönhatására, illetve a *channeling* mechanizmus bizonyítására koncentráltam, szentül bízva annak pozitív kimenetelében. Ezen munkák eredményeként született meg az ominózus *Ovádi-Keleti cikk* [2], valamint a Fasella professzorékkal kollaborációban készült, a két enzim kölcsönhatását bizonyító publikáció [3]. Ekkorra nyilvánvalóvá vált, hogy a szekvenciális enzimek kölcsönhatása alapvető fontosságú a *channeling* komplex létrejöttéhez, amelyet a sejteken belüli magas makromolekuláris koncentráció, *crowding effect*, elősegít.



1. ábra. Az enzim-enzim kölcsönhatás és a channeling hatás anyagcsere utak elágazásánál. Betétábra: mikroszkópikus hatás szemléltetése.

Munkatársaimmal, Orosz Ferencsel és Vértessy Beával végzett vizsgálataink kölcsönható ún. *solubilis* enzimek által katalizált konszekutív reakción, valamint az egyedi enzimek kinetikai analízisén alapultak [4, 5]: egyrészt kísérletesen mértük a kapcsolt reakció fluxusát; másrészt a két enzim kinetikai paramétereinek meghatározását követően a folyamatot modelleztük. Minthogy a mért és szimulált sebességek eltértek egymástól, nyilvánvaló volt, hogy a két enzim reakciója nem függetlenül működik. Miután kiderült, hogy az intermedier metabolit, a gliceraldehid-3-foszfát (GAP) aldehid és diol formája közül az aldehid forma vesz csak részt az enzim katalízisben, a kapcsolt reakció mechanizmusát ennek figyelembevételével modelleztük: az aldehid formának a két enzim aktív centruma közötti közvetlen átjutása, a *channeling* (csatorna) hatás képes meggátolni a GAP gyors diollá történő átalakulását. Ennek kísérletes bizonyításához a *stopped-flow* technika alkalmazása elengedhetetlennek bizonyult, miután a két fehérje kölcsönhatása magasabb fehérjekoncentrációt igényelt, mint a klasszikus ún. *test-tube* kísérletek esetén használatos. Az analízis bizonyította, hogy a két enzim közötti kölcsönhatás az aktív centrumok közötti távolság csökkenését/megszűnését eredményezi, nő a lokális GAP aldehid forma koncentrációja, ami látszólagos K_m csökkenésben nyilvánul meg.

Az *Ovádi-Keleti*, valamint az azt követő cikkek jó értelemben „lavinát” indítottak el, mely elsődlegesen a Keleti-csoport kutatási profilját érintette. Valóban a téma a Keleti-csoport fő kutatási irányává vált, és hosszú időre meghatározta mind a kísérletes, mind az elméleti munkák profilját, melyek eredményességét számos nemzetközi publikáció fémjelzi [4-8].

Módszert dolgoztunk ki a *channeling* hatás hatékonyságának mikroszkópikus és makroszkópikus szintű leírására, a channel mértékének/hatékonyságának meghatározására, melynek elvét a 1. ábrán bemutatott betét ábra szemlélteti. A módszer a kapcsolt reakció steady-state sebesség kialakulási idejének (τ) meghatározásán alapszik, melyet a csatorna hatékonysága és az intermedier molekula élettideje határoz meg. Nyilvánvaló, hogy az intermedier nagyobb valószínűséggel jut át az E_1 aktív centrumáról az E_2 -ére, ha a két enzim komplexben van. Az intermedier átjutása az aktív centrumok között a tranziens idővel (τ) jellemezhető, mely a reakció elsőrendű sebességi állandójának reciprokával arányos ($1/\tau = k$). Az reakció hatékonyságát a csatorna nyitottsága szabja meg, így definiáltunk *leaky*, *partial* és *perfect channel*-t. A mikroszkópikus megközelítés (az intermedier élettideje) makroszkópikus paraméterre konvertálható (elsőrendű sebességi állandó), ami kísérletesen meghatározható. Következésképpen,

dinamikusan kölcsönható rendszerek esetén az alábbi összefüggések állnak fenn [9]:

$$k_{\text{obs}} = (k_{\text{free}}[E]_{\text{free}} + k_{\text{complexed}}[E]_{\text{complexed}})/[E]_{\text{T}}$$

$$1/\tau_{\text{obs}} = ([E]_{\text{free}}/\tau + [E]_{\text{complexed}}/\tau')/[E]_{\text{T}}$$

$$1/\tau_{\text{obs}} = 1/\tau + (1/\tau' - 1/\tau) \{ ([E]_{\text{T}} + [E]_{\text{2T}} + K_{\text{c}} - \text{sq}([E]_{\text{T}} + [E]_{\text{2T}} + K_{\text{c}})^2 - 4[E]_{\text{T}}[E]_{\text{2T}}) / 2[E]_{\text{2T}} \}$$

Ezt az enzim-kinetikai megközelítést sikeresen alkalmazták más enzim rendszerek intermedier transzfer mechanizmusának meghatározására, mint pl. a mitochondriális aszpartát aminotranszferáz (AAT) - glutamát dehidrogenáz (GluDH) enzim rendszer esetén, ahol az intermedier oxálacetát közvetlen átadódik az AAT-ről a GluDH aktív centrumára [10]. Mindkét enzim a máj mitochondrium oldható frakciójában található, és olyan fontos metabolikus folyamatokban vesznek részt, mint az aminosavak dehidrogenációja, ammóniumtermelés, urea szintézis. Következésképpen a mitochondriális enzim kölcsönhatása, a *channeling* mechnizmus révén hatással van direkt vagy indirekt módon más metabolikus folyamat, pl. a Krebs-ciklus hatékonyságára.

Egy mélytengeri *hipertermofil* organizmus esetén is az általunk kidolgozott módszerrel azonosították az intermedier transzfer mechanizmust. Kimutatták, hogy a karbamoilfoszfát szintetáz - aszpartát transzkarbamiláz által katalizált konszekutív reakció kinetikája, az *Ovadi-formula* alapján megfelel a „leaky”, azaz részleges *channeling* mechanizmusnak. A hőmérséklet-függő vizsgálatok, melyek szerint a hőmérséklet emelésével az intermedier transzfer hatékonyabbá vált, a *channeling* mechanizmus fiziológiás relevanciájára utaltak. Mindezek ellenére a *channeling* mechanizmus létezése még a leginkább tanulmányozott glikolízis esetén is ellentmondásos maradt [12, 13]. Glikolitikus enzim komplex in vitro kimutatása valóban nem volt lehetséges. Miután néhány enzim/enzim komplex kölcsönhatását citoskeletális filamentekkel, mikrotubuláris és aktin filamentekkel ki lehetett mutatni, egy új koncepció fogalmazódott meg a glikolízis vonatkozásában. Két független, gyakorlatilag egy időben közölt publikációban [14, 15] néhány glikolitikus enzim esetén izoformák, illetve oligomerizáció-függő kölcsönhatás javasolt, melyek funkcionális hatással bíró mikrokompartmenteket hoznak létre. Következésképpen az enzimek összehangolt működése révén a sejtek differenciált energia-ellátása válik szabályozottá, mint ahogy az a „*Channel your energy*” cikkben exponálva van [16].



2. ábra. A channeling hatással kapcsolatos kiadványok: a múlt.

A *channeling* kutatás, ellentmondásosságával együtt/miatt a nemzetközi irodalom egyik „hot topic” témájává vált. Ezt támasztja alá a *Journal of Theoretical Biology* *Physiological significance of intermediate channeling* címmel megjelent külön kiadása 1991-ben [17]. A provokatív, vitaindító összefoglaló megírására engem kért fel a szerkesztő. A *channeling* hipotézis jelentőségét, mint a metabolizmust rendszerszinten szabályozó mechanizmust összefoglaló tanulmányt mintegy 30 hírneves szerző *pro* és *kontra* írásai követték, melyek a legkülönbözőbb metabolikus rendszerekkel kapcsolatos kutatásokat taglalták. Ezt követően kértek fel egy monográfia megírására, mely a „*Cell Architecture and Metabolite Channeling*” címmel jelent meg 1995-ben [18]. Ezen munkák arra mutattak rá, hogy a kézikönyvek adataival ellentétben, a glikolízis kulcsenzimei nem homogénen oszlanak el a sejt citoplazmájában, hanem dinamikus önszerveződésük révén mikrokompartmenteket hoznak létre, és a *channeling* mechanizmus révén hatékonyabb katalízisre, illetve regulációra képesek. Következésképpen az 1997-es kiadású *Lehninger: Principle of Biochemistry* kézikönyvébe a „*metabolite channeling*” mint a glikolízis egyik fontos szabályozási mechanizmusa került bele.

Ezekben az években már megjelentek nem csupán *in vitro*, izolált enzimekkel végzett tanulmányok is. Mindenképpen kiemelkedőek Srere professzor dallaszi laboratóriumának nagy visszhangot kiváltó, a Krebs- ciklus szerveződésével

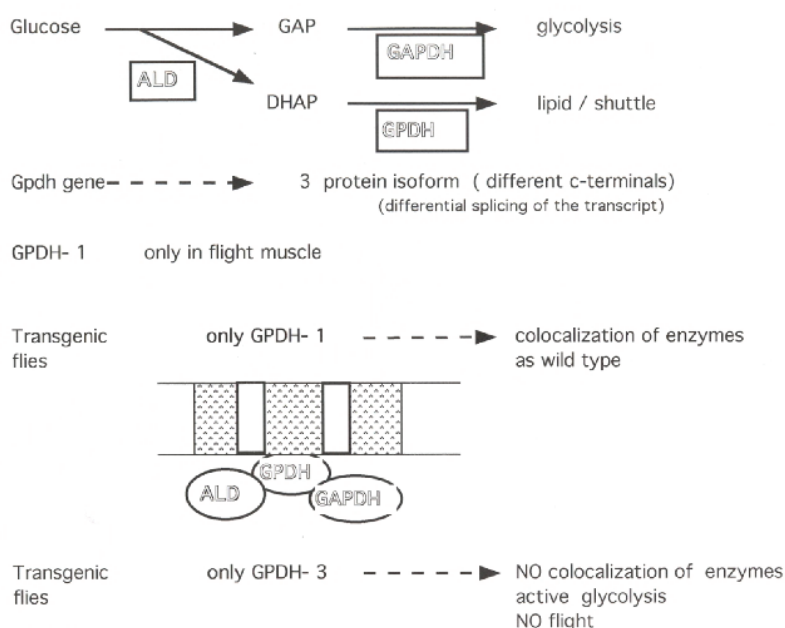
kapcsolatos eredményei. Izoláltak egy mitochondriális partikulumot, a *METABOLON*-t, mely tartalmazta a Krebs-ciklus enzimeit.

„A metabolon is a temporary structural-functional complex formed between sequential enzymes of a metabolic pathway, held together by noncovalent interactions, and structural elements of the cell such as integral membrane proteins and proteins of the cytoskeleton.”

[Sreere: Enzyme Organization & Cell Function. Gordon Research Conferences, 1987]

A ciklus hatékony működését csak a *channeling* létével tudták magyarázni, ugyanis az oxálacetát koncentrációja olyan alacsony a mitochondriális mátrixban homogén eloszlást feltételezve, ami nem tudná biztosítani a *METABOLON* által

katalizált citrát kör aktivitást, azaz a fiziológias működést [19, 20]. Sreere professzort a *channeling* társadalom a jelenség atyjának tekintette/tekinti, az ő szava mérvadó volt/van, ő volt az, aki el tudta érni, hogy a *channeling* témában GORDON konferenciák szerveződhettek, melyek hosszú éveken át fantasztikus sikerrel működtek. A 2004-es konferenciát amerikai partnerrel én szervezhettem, ami igen nagy megtiszteltetés és felelősség volt. Nagy örömömre, Gordon konferencián mutatott be *in vivo* bizonyítékot Sullivan professzor a glikolitikus enzimek szerveződésére és annak fiziológias jelentőségére vonatkozóan (lásd alábbi séma) [21].

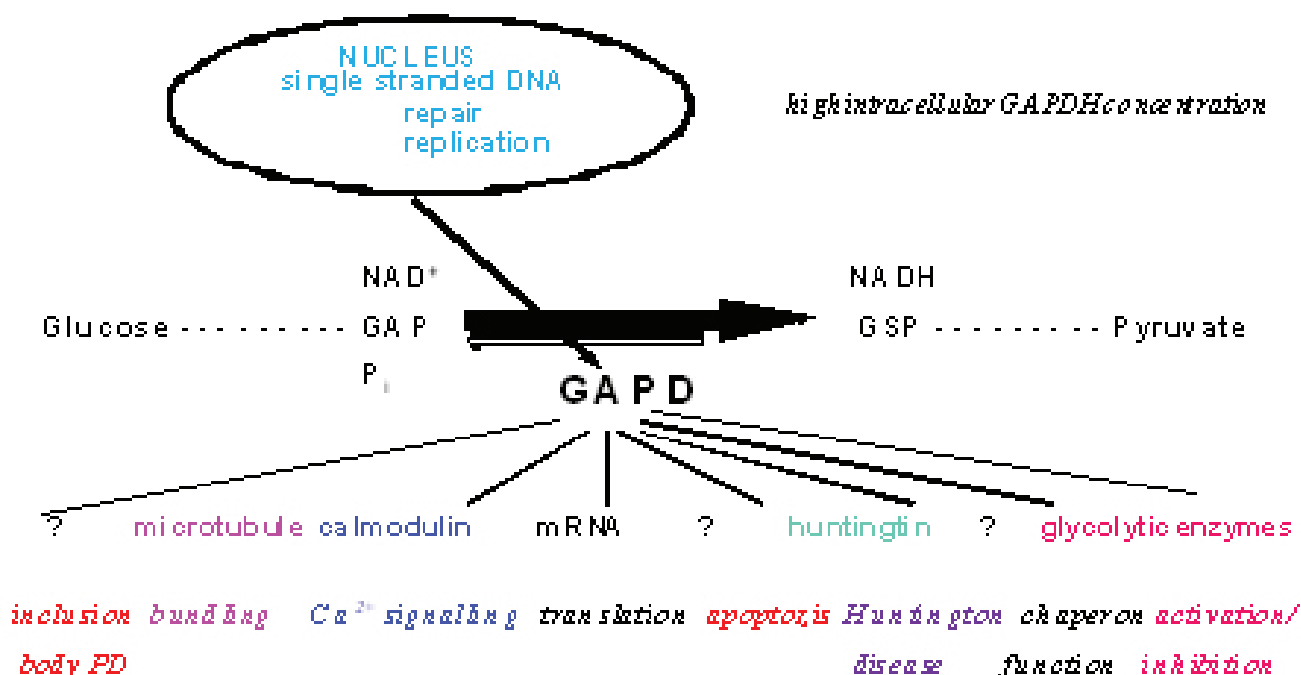


3. ábra. *In vivo* bizonyíték enzimek mikrokompartmentációjára.

A miofibrilláris apparátus és az ATP termelésben résztvevő enzimek szerkezet-funkció kapcsolatát muslicában (*Drosophila*) tanulmányozva kimutatták, hogy a glicerolfoszfát dehidrogenáz, mely a glikolízis lipid szintézis irányában történő elágazás első lépését katalizálja, a filamentumok Z-lemezéhez kötődik, és rajta keresztül asszociál két glikolítikus enzim, az aldoláz és a GAPDH. Transzgenikus muslicát állítottak elő, melyben a repülő izomra jellemző izoforma GDH-1 nem, hanem csak a minden szövetben kifejeződő izoforma GDH-3 expresszálódik. A transzgenikus légy esetén, a GDH-1 hiánya következtében, a két glikolítikus enzim nem tudott asszociálni a Z-lemezekhez, így a muslica képtelen volt repülni, annak ellenére, hogy az ATP generáló metabolizmusa tökéletesen működött. Ezzel bizonyítást nyert, hogy egy aktív enzim léte nem elegendő bizonyos fiziológiás funkció teljesítéséhez, alátámasztva azt a hipotézist, hogy az enzimek szerveződése egy fontos aspektus; strukturális alapot teremt a *channeling* mechanizmus kialakulásához, a csatornahatás maximalizálni képes a repülő izomban a szükséges energia (ATP) termelést.

A kezdet és a vég kapcsán fontos megemlíteni, hogy a közelmúlt eredményei adtak magyarázatot arra a kérdésre, melyre a 70-es években nem tudtunk választ adni, nevezetesen: miért olyan magas a GAPDH intracelluláris koncentrációja, ha a glikolítikus fluxus fenntartásához az enzim csekély hányada is elegendő lenne.

A válasz: multifunkcionális karaktere:



4. ábra. A GAPDH multifunkcionális karaktere.

Nagy ajándéka a sorsnak, hogy Srere professzorral hosszú évekig szoros kapcsolatban lehettem, melynek révén számos közös publikáció, leginkább *review*-k születtek [22-24], annak ellenére, hogy dallasi laboratóriumában sohasem dolgoztam. Számos alkalommal járt Budapesten, a Karolina úton, otthonomban, mindig, mindenhová feleségével, Oz-zal együtt mentek. Egy ideig az SZBK tanácsadó testületének tagja volt, a pécsi biokémikusok évekig dolgoztak laboratóriumában.

Amikor a jelen visszatekintés megírására felkérést kaptam, kifejezett kérés volt, hogy az ominózus *Ovádi-Keleti* cikk utóéletéről is essék szó. Ennek hitem szerint eleget tettem; próbáltam visszatekinteni emlékeimben és az irodalomban, felidézni a releváns eseményeket. Azt kell mondanom, hogy nem volt könnyű, hiszen mintegy másfél évtizede kutatásaink középpontjában az idegrendszeri betegségek patomechanizmusának komplex atomi, molekuláris, sejtszintű és agyszöveti vizsgálata áll. E munkák eredményességét jelzi, hasonlóan a *channeling* projekthez, egy, az IUBMB Life speciális kötetének megjelenése, ez követően egy Springer kötet megjelenés.



5. ábra. A neurodegenerációval kapcsolatos kiadványok: a jelen.

Mindazonáltal áttekintve napjaink Pubmed-jét, rábukkantam a *channeling* jelenség felismerésére, annak innovatív jelentőségét taglaló publikációra, melyben a természetes és szintetikus komplexek vonatkozásában kiemelték a *channeling* biotechnológiai folyamatokban való alkalmazását [25]. Rámutatnak annak valószínű szerepére olyan *in vivo*, *in vitro* valamint *ex vivo* komplexek esetén, melyek jelentős biotechnológiai potenciállal rendelkeznek a *metabolite engineering*, multi-enzimek által közvetített biokatalízisben, valamint sejtmentes szintetikus folyamatok biotranszformációjában.

Köszönöm Főszerkesztő asszony megtisztelő felkérését az *Ovádi-Keleti*, sokat idézett cikk születését és az azt követő kutatásokat bemutató visszaemlékezés megírására. Akárhogy is sikerült, nem volt könnyű, de így utólag örömmel, nosztalgiával nyugtázom a kezdeti kutatói pályafutásom minden nehézségét és örömteli pillanatait. Nem vállalkozom viszont arra, hogy az ominózus publikáció, illetve azzal kapcsolatos idézeteket összeszedjem, de az eddig kapott több mint 4000 idézetnek biztosan jelentős részét teszi ki.

Szeretettel adózom Keleti-Fasella-Srere, nagy elődeim emlékének.

Ovádi Judit
emeritus professzor
MTA TTK Enzimológiai Intézet

Irodalomjegyzék

- [1] Ovádi, J., Libor, S., Elődi, P. (1967) Spectrophotometric determination of histidine in proteins with diethylpyrocarbonate. *Acta Biochim. Biophys. Acad. Sci. Hung.*, **2**: 455-458.
- [2] Ovádi, J., Keleti, T. (1978) Kinetic Evidence for Interaction between Aldolase and D-Glyceraldehyde-3-Phosphate Dehydrogenase. *Eur. J. Biochem.*, **85**: 157-161.
- [3] Ovádi, J., Salerno, C., Keleti, T., Fasella, P. (1978) Physico-chemical Evidence for the Interaction between Aldolase and Glyceraldehyde-3-phosphate Dehydrogenase. *Eur. J. Biochem.*, **90**: 499-503.
- [4] Orosz, F., Ovádi, J. (1986) Dynamic interactions of enzymes involved in triosephosphate metabolism. *Eur. J. Biochem.*, **160**: 615-619.
- [5] Vértessy, B., Ovádi, J. (1987) A simple approach to detect active-site-directed enzyme-enzyme interactions: aldolase/glycerol-phosphate-dehydrogenase enzyme system. *Eur. J. Biochem.*, **164**: 655-659.
- [6] Tompa, P., Batke, J., Ovádi, J. (1987) How to determine the efficiency of intermediate transfer in an interacting enzyme system?
- [7] *FEBS Letters*, 214: 244-248.
- [8] Orosz, F., Ovádi, J. (1987) A simple approach to identify the mechanism of intermediate transfer: enzyme system related to triose phosphate metabolism. *Biochem. Biophys. Acta*, **915**: 53-59.
- [9] Keleti, T., Ovádi, J. (1988) Control of metabolism by dynamic macromolecular interactions. *Curr. Top. Cell. Reg.*, **29**: 1-33.

- [10] Ovádi, J., Tompa, P., Vértessy, B., Orosz, F., Keleti, T., Welsch, G.R. (1989) Transient-time analysis of substrate-channeling in interacting enzyme systems. *Biochem. J.*, **257**: 187-190.
- [11] Salerno, C., Ovádi, J., Keleti, T., Fasella, P. (1982) Kinetics of coupled reactions catalyzed by aspartate aminotransferase and glutamate dehydrogenase. *Eur J Biochem.*, **121(3)**: 511-7.
- [12] Purcarea, C., Evans, D.R., Hervé, G. (1999) Channeling of Carbamoyl Phosphate to the Pyrimidine and Arginine Biosynthetic Pathways in the Deep Sea Hyperthermophilic Archaeon *Pyrococcus abyssi*. *J. Biol. Chem.*, **274**: 6122–6129.
- [13] Srivastava, D.K., Bernhard, S.A. (1986) Metabolite transfer via enzyme-enzyme complexes. *Science*, **234**: 1081-1086.
- [14] Kvassman, J., Pettersson, G. (1989) Mechanism of 1,3-bisphosphoglycerate transfer from phosphoglycerate kinase to glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase. *Eur. J. Biochem.*, **186(1-2)**: 265-72.
- [15] Masters, C.J, Reid, S, Don, M. (1987) Glycolysis-new concepts in an old pathway. *Mol. Cell. Biochem.*, **76**: 3-14.
- [16] Ovádi, J. (1988) Old pathway-new concept. Control of glycolysis by metabolite-modulated dynamic enzyme association. Review. *Trends Biochem. Sci.*, **13**: 486-490.
- [17] Ovádi, J., Srere, P.A. (1992) Channel your energies. *Trends Biochem. Sci.*, **17**: 445-447.
- [18] Ovádi, J. (1991) Physiological significance of intermediate channelling. *J. Theor. Biol.*, **152**: 135-141.
- [19] Ovádi, J. Cell architecture and metabolite channeling (1995)
- [20] Molecular Biology Intelligence Unit. (R.G.Landes Co., Springer-Verlag: New York, Berlin, Heidelberg, London, Paris, Tokyo, Hong Kong, Barcelona, Budapest).
- [21] Sümegi, B., Sherry, A.D., Malloy, C.R., Evans, C., Srere, P.A. (1991) Is there tight channelling in the tricarboxylic acid cycle metabolon? *Biochem. Soc. Trans.*, **19**: 1002-5.
- [22] Sümegi, B., Sherry, A.D., Malloy, C.R., Srere, P.A. (1993) Evidence for orientation-conserved transfer in the TCA cycle in *Saccharomyces cerevisiae*: ¹³C NMR studies. *Biochemistry*, **32**: 12725–12729.
- [23] Wojtas, K., Slepeckyt, N., von Kalm, L., Sullivan, B. (1997) Flight muscle function in *Drosophila* requires colocalization of glycolytic enzymes. *Mol. Biol. Cell*, **8**: 1665-1675.
- [24] Srere, P.A., Ovádi, J. (1990) Enzyme-enzyme interactions and their metabolic role. A minireview. *FEBS Letters*, **268**: 360-364.

- [25] Ovádi, J., Srere, P.A. (1996) Metabolic consequences of enzyme interactions. *Cell Biochem. Func.*, **14**: 249-258.
- [26] Ovádi, J., Srere, P.A. (2000) Macromolecular compartmentation and channeling. *Int. Rev. Cytol.*, **192**: 255-280.
- [27] Percival Zhang, Y.-H.P. (2011) Substrate channeling and enzyme complexes for biotechnological applications. *Biotech. Adv.*, **29**: 715–725

KIEMELKEDŐ KÖZLEMÉNYEK LISTÁJA 2014.

Bai P., Nagy L., Fodor T., Liaudet L., Pacher P. (2014) Poly(ADP-ribose) polymerases as modulators of mitochondrial activity. *Trends Endocrinol. Metab.* 26(2):75-83. IF: 8,868

Balistreri G., Horváth P., Schweingruber C., Zünd D., McInerney G., Merits A., Mühlemann O., Azzalin C., Helenius A. (2014) The host nonsense-mediated mRNA decay pathway restricts Mammalian RNA virus replication. *Cell Host Microbe.* 16(3):403-411. IF: 12,194

Banerjee I., Miyake Y., Nobs S.P., Schneider C., Horváth P., Kopf M., Matthias P., Helenius A., Yamauchi Y. (2014) Influenza A virus uses the aggresome processing machinery for host cell entry. *Science* 346(6208): 473-477. IF: 31,477

Bánhegyi G., Benedetti A., Margittai E., Marcolongo P., Fulceri R., Németh C.E., Szarka A. (2014) Subcellular compartmentation of ascorbate and its variation in disease states. *Biochim. Biophys. Acta.* 1843(9):1909-16. IF: 5,297

Bergman P., Adori C., Vas S., Kai-Larsen Y., Sarkanen T., Cederlund A., Agerberth B., Julkunen I., Horvath B., Kostyalik D., Kalmár L., Bagdy G., Huutoniemi A., Partinen M., Hökfelt T. (2014) Narcolepsy patients have antibodies that stain distinct cell populations in rat brain and influence sleep patterns. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 111(35):E3735-44. IF: 9,809

Bisio A., Zámboorszky J., Zaccara S., Lion M., Tebaldi T., Sharma V., Raimondi I., Alessandrini F., Ciribilli Y., Inga A. (2014) Cooperative interactions between p53 and NFκB enhance cell plasticity. *Oncotarget* 5(23):12111-25. IF: 6,627

Boboescu I.Z., Ilie M., Gherman V.D., Mirel I., Pap B., Negrea A., Kondorosi E., Bíró T., Maróti G. (2014) Revealing the factors influencing a fermentative biohydrogen production process using industrial wastewater as fermentation substrate. *Biotechnol. Biofuels.* 7(1):139. IF: 6,220

Brazda P., Krieger J., Daniel B., Jonas D., Szekeres T., Langowski J., Toth K., Nagy L., Vamosi G. (2014) Ligand binding shifts highly mobile RXR to chromatin-bound state in a coactivator-dependent manner as revealed by single cell imaging. *Mol. Cell. Biol.* 34(7):1234-1245. IF: 5,036

Cassuto J., Dou H., Czikora I., Szabo A., Patel V.S., Kamath V., Belin de Chantemele E., Feher A., Romero M.J., Bagi Z. (2014) Peroxynitrite disrupts endothelial caveolae leading to eNOS uncoupling and diminished flow-mediated dilation in coronary arterioles of diabetic patients. *Diabetes* 63(4):1381-93. IF: 8,300

Cilia E., Pancsa R., Tompa P., Lenaerts T., Vranken W.F. (2014) The DynaMine webserver: predicting protein dynamics from sequence. *Nucleic. Acids Res.* 42(Web Server issue):W264-70 IF: 8,808

Czikora I., Alli A., Bao H.F., Kaftan D., Sridhar S., Apell H.J., Gorshkov B., White R., Zimmermann A., Wendel A., Pauly-Evers M., Hamacher J., Garcia-Gabay I., Fischer B., Verin A.D., Bagi Z., Pittet J.F., Shabbir W., Lemmens-Gruber R., Chakraborty T., Lazrak A., Matthay M.A., Eaton D.C., Lucas R. (2014) A novel TNF mediated mechanism of direct epithelial sodium channel activation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 190(5):522-32. IF:11,986

Csóka B., Koscsó B., Törő G., Kókai E., Virág L., Németh Z.H., Pacher P., Bai P., Haskó G. (2014) A2B adenosine receptors prevent adipose tissue inflammation and insulin resistance by maintaining alternative macrophage activation. *Diabetes* 63(3):850-866. IF: 8,300

Daniel B., Nagy G., Nagy L. (2014) The intriguing complexities of mammalian gene regulation: how to link enhancers to regulated genes. Are we there yet? *FEBS Lett.* 588:2379-2391. IF:3,341

Daniel B., Nagy G., Hah H., Horvath A., Czimmerer Z., Poliska S., Gyuris T., Keirsse J., Gysemans C., Ginderachter J., Balint B.L., Evans R.M., Barta E., Nagy L. (2014) The active enhancer network operated by liganded RXR supports angiogenic activity in macrophages. *Genes Dev.* 28:1562-1577. IF: 12,640

Deák F., Mátés L., Korpos É., Zvara Á., Szénási T., Kiricsi M., Mendler L., Keller A., Ózsvári B., Juhász H., Sorokin L., Dux L., Mermoud N., Puskás L.G., Kiss I. (2014) Extracellular matrilin-2 deposition directs the timely induction of the myogenic regulatory program. *J. Cell Sci.* 127: 3240-3256. IF:5,325

Dozsa A., Dezso B., Toth B., Bacsı A., Poliska S., Camera E., Picardo M., Zouboulis C.C., Bıró T., Schmitz G., Liebisch G., Rühl R., Remenyik E., Nagy L. (2014) PPAR-mediated and arachidonic acid-dependent signaling is involved in differentiation and lipid production of human sebocytes. *J. Invest. Dermatol.* 134:910-920. IF: 6,372

Dzhindzhev N.S., Tzolovsky G., Lipinszki Z., Schneider S., Lattao R., Fu J., Debski J., Dadlez M., Glover D.M. (2014). Plk4 phosphorylates Ana2 to trigger Sas6 recruitment and procentriole formation. *Curr. Biol.* 24(21):2526-32. IF:9,916

Eisenberg T., Schroeder S., Andryushkova A., Pendl T., Küttner V., Bhukel A., Mariño G., Pietrocola F., Harger A., Zimmermann A., Moustafa T., Sprenger A., Jany E., Büttner S., Carmona-Gutierrez D., Ruckenstuhl C., Ring J., Reichelt W., Schimmel K., Leeb T., Moser C., Schatz S., Kamolz L.P., Magnes C., Sinner F., Sedej S., Fröhlich K.U., Juhasz G., Pieber T.R., Dengjel J., Sigrist S.J., Kroemer G., Madeo F. (2014) Nucleocytosolic depletion of the energy metabolite acetyl-coenzyme a stimulates autophagy and prolongs lifespan. *Cell Metab.* 19(3):431-44. IF: 16,747

Farkas A., Maróti G., Dürgő H., Györgypál Z., Lima Rui M., Medzihradzsky K.F., Kereszt A., Mergaert P., Kondorosi É. (2014) *Medicago truncatula* symbiotic peptide NCR247 contributes to bacteroid differentiation through multiple mechanisms. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 111:5183-5188. IF: 9,809

Garabuczi E., Sarang Z., Szondy Z. (2014) Glucocorticoids enhance prolonged clearance of apoptotic cells by upregulating liver X receptor, peroxisome proliferator-activated receptor- δ and UCP2. *Biochim. Biophys. Acta* 1853(3):573-582. IF: 5,297

Gyenis A., Umlauf D., Ujfaludi Z., Boros I.M., Ye T., Tora L. (2014) UVB induces a genome-wide acting negative regulatory mechanism that operates at the level of transcription initiation in human cells. *PLoS Genet.* 10(7): e1004483 IF: 8,167
Habchi J., Tompa P., Longhi S., Uversky V.N. (2014) Introducing Protein Intrinsic Disorder. *Chem. Rev.* 114(13):6561-88. IF: 45,661

Hong C.I., Zamborszky J., Baek M., Labiscsak L., Ju K., Lee H., Larrondo L.F., Goity A., Chong H.S., Belden W.J., Csikasz-Nagy A. (2014) Circadian rhythms synchronize mitosis in *Neurospora crassa*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 111(4):1397-1402. IF: 9,809

Ishimura R., Nagy G., Dotu I., Zhou H., Yang X.L., Schimmel P., Senju S., Nishimura Y., Chuang J.H., Ackerman S.L. (2014) Ribosome stalling induced by mutation of a CNS-specific tRNA causes neurodegeneration. *Science* 345(6195):455-459. IF: 31,477

Jansen R.S., Duijst S., Mahakena S., Sommer D., Szeri F., Váradi A., Plomp A., Bergen A.A., Elferink R.P., Borst P., van de Wetering K. (2014) ATP-binding cassette subfamily C member 6-mediated ATP secretion by the liver is the main source of the mineralization inhibitor inorganic pyrophosphate in the systemic circulation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 34(9):1985-9. IF: 6,338

Joseph M.P., Papdi C., Kozma-Bognár L., Nagy I., López-Carbonell M., Rigó G., Koncz C., Szabados L. (2014) The *Arabidopsis* zinc finger protein3 interferes with abscisic acid and light signaling in seed germination and plant development. *Plant Physiol.* 165: 1203–1220. IF: 7,394

Jósvay K., Winter Z., Katona R.L., Pecze L., Marton A., Buhala A., Szakonyi G., Oláh Z., Vizler Cs. (2014) Besides neuro-imaging, the Thy1-YFP mouse could serve for visualizing experimental tumours, inflammation and wound-healing. *Sci. Rep.* 4:6776. IF: 5,078

Kapuy O., Vinod P.K., Bánhegyi G. (2014) mTOR inhibition increases cell viability via autophagy induction during endoplasmic reticulum stress – An experimental and modeling study. *FEBS Open Bio.* 4:704-13.

Képiró M., Várkuti B.H., Végner L., Vörös G., Hegyi G., Varga M., Málnási-Csizmadia A. (2014) para-Nitroblebbistatin, the non-cytotoxic and photostable myosin II inhibitor. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 53(31):8211-5. IF: 13,455

Kiss G., Konrad C., Pour-Ghaz I., Mansour J.J., Németh B., Starkov A.A., Adam-Vizi V., Chinopoulos C. (2014) Mitochondrial diaphorases as NAD⁺ donors to segments of the citric acid cycle that support substrate-level phosphorylation yielding ATP during respiratory inhibition. *FASEB J.* 28(4):1682-1697. IF: 5,480

Lakatos G., Deák Zs., Vass I., Rétfalvi T., Rozgonyi Sz., Rákhely G., Ördög V., Kondorosi É., Maróti G. (2014) Bacterial symbionts enhance photo-fermentative hydrogen evolution of *Chlamydomonas* algae. *Green Chem.* 16(11): 4716-4727. IF: 6,852

Lázár V., Nagy I., Spohn R., Csörgő B., Györkei Á., Nyerges Á., Horváth B., Vörös A., Busa-Fekete R., Hrtyan M., Bogos B., Méhi O., Fekete G., Szappanos B., Kégl B., Papp B., Pál Cs. (2014) Genome-wide analysis captures the determinants of the antibiotic cross-resistance interaction network. *Nat. Commun.* 5: 4352. IF: 10,742

Lemaître C., Grabarz A., Tsouroula K., Andronov L., Furst A., Pankotai T., Heyer V., Rogier M., Attwood K.M., Kessler P., Dellaire G., Klaholz B., Reina-San-Martin B., Soutoglou E. (2014) Nuclear position dictates DNA repair pathway choice. *Genes Dev.* 28(22):2450-63. IF: 12,640

Lipinszki Z., Lefevre S., Savoian M.S., Singleton M.R., Glover D.M., Przewloka M.R. (2015). Centromeric binding and activity of Protein Phosphatase 4. *Nat. Commun.* 6:5894. IF: 10,742

Magyar K., Deres L., Eros K., Bruszt K., Seress L., Hamar J., Hideg K., Balogh A., Gallyas F. Jr, Sumegi B., Toth K., Halmosi R. (2014) A quinazoline-derivative compound with PARP inhibitory effect suppresses hypertension-induced vascular alterations in spontaneously hypertensive rats. *Biochim. Biophys. Acta* 1842(7):935-44. IF: 5,089

Medzihradzsky K.F. (2014) Noncovalent dimer formation in liquid chromatography-mass spectrometry analysis. *Anal Chem.* 86(18):8906-8909. IF: 5,825

Méhi O., Bogos B., Csörgő B., Pál F., Nyerges Á., Papp B., Pál Cs. (2014) Perturbation of iron homeostasis promotes the evolution of antibiotic resistance. *Mol. Biol. Evol.* 31(10):2793-2804. IF: 14,308

Molnár I., Migh E., Szikora S., Kalmár T., Végh A.G., Deák F., Barkó S., Bugyi B., Orfanos Z., Kovács J., Juhász G., Váró G., Nyitrai M., Sparrow J., Mihály J. (2014) DAAM is required for thin filament formation and Sarcomerogenesis during muscle development in *Drosophila*. *PLoS Genet.* 10(2):e1004166. IF: 8,167

Nagy G.N., Marton L., Ardelean L.M., Ozohanics O., Révész Á., Vékey K., Irimie F.D., Vial H., Cerdan R., Vértessy B.G. (2014) Composite aromatic box: structural motif for binding and enzyme-catalyzed conversion of quaternary ammonium substrates *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 53(49):13471-6. IF: 13,455

Nagy G.N., Leveles I., Vértessy B.G. (2014) Preventive DNA repair by sanitizing the cellular (deoxy)nucleoside triphosphate pool. *FEBS J.* 281(18):4207-4223. IF: 3,986

Nagy P., Hegedus K., Piracs K., Varga Á., Juhász G. (2014) Different effects of Atg2 and Atg18 mutations on Atg8a and Atg9 trafficking during starvation in *Drosophila*. *FEBS Lett.* 588(3):408-13. IF: 3,341

Nagy P., Kárpáti M., Varga A., Piracs K., Venkei Z., Takáts S., Varga K., Erdi B., Hegedus K., Juhász G. (2014) Atg17/FIP200 localizes to perilyosomal Ref(2) P aggregates and promotes autophagy by activation of Atg1 in *Drosophila*. *Autophagy.* 10(3):453-67. IF: 11,423

Nagy Zs., Kovács I., Török M., Tóth D., Vereb Gy., Buzás K., Juhász I., Blumberg P.M., Bíró T., Czifra Gy (2014) Function of RasGRP3 in the formation and progression of human breast cancer. *Mol. Cancer.* 13:96. doi:10.1186/1476-4598-13-96. IF: 5,397

Nguyen N.T., Vendrell J.A., Poulard C., Győrffy B., Goddard-Léon S., Bièche I., Corbo L., Le Romancer M., Bachelot T., Treilleux I., Cohen P.A. (2014) A functional interplay between ZNF217 and estrogen receptor alpha exists in luminal breast cancers. *Mol. Oncol.* 8(8):1441-57. IF: 5,935

Notebaart R.A., Szappanos B., Kintses B., Pál F., Györkei Á., Bogos B., Lázár V., Spohn R., Csörgő B., Wagner A., Ruppin E., Pál C., Papp B. (2014) Network-level architecture and the evolutionary potential of underground metabolism. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 111(32):11762-7. IF: 9,809

Nyerges Á., Csörgő B., Nagy I., Latinovics D., Szamecz B., Pósfai Gy., Pál Cs. (2014) Conditional DNA repair mutants enable highly precise genome engineering. *Nucl. Acids Res.* 42: e62. IF: 8,808

Pál Cs., Papp B., Pósfai Gy. (2014) The dawn for evolutionary genome engineering. *Nat. Rev. Genet.* 15:504-512. IF: 39,794

Palló A., Oláh J., Gráczer É., Merli A., Závodszy P., Weiss M.S., Vas M. (2014) Structural and energetic basis of isopropylmalate dehydrogenase enzyme catalysis. *FEBS J.* 281:5063-5076. IF: 3,986

Penniston J.T., Padányi R., Pászty K., Varga K., Hegedus L., Enyedi A. (2014) Apart from its known function, the plasma membrane Ca²⁺-ATPase can regulate Ca²⁺ signaling by controlling phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate levels. *J. Cell Sci.* 127(1):72-84. IF: 5,325

Pérez-Salamó I., Papdi Cs., Rigó G., Zsigmond L., Vilela B., Lumbreras V., Nagy I., Horváth B., Domoki M., Darula Zs., Medzihradzsky K., Bögre L., Koncz Cs., Szabados L. (2014) The heat shock factor A4A confers salt tolerance and is regulated by oxidative stress and the mitogen-activated protein kinases MPK3 and MPK6. *Plant Physiol.* 165:319-334. IF: 7,394

Pomozi V., Brampton C., Fülöp K., Chen L.H., Apana A., Li Q., Uitto J., Le Saux O., Váradi A. (2014) Analysis of Pseudoxanthoma Elasticum-Causing Missense Mutants of ABCC6 In Vivo; Pharmacological Correction of the Mislocalized Proteins. *J. Invest. Dermatol.* 134(4):946-53. IF: 6,372

Robaszkiewicz A., Valkó Z., Kovács K., Hegedűs C., Bakondi E., Bai P., Virág L. (2014) The role of p38 signaling and poly(ADP-ribosyl)ation-induced metabolic collapse in the osteogenic differentiation-coupled cell death pathway. *Free Radic. Biol. Med.* 76:69-79. IF: 5,710

Róna G., Borsos M., Ellis J.J., Mehdi A.M., Christie M., Környei Z., Neubrandt M., Tóth J., Bozóky Z., Buday L., Madarász E., Bodén M., Kobe B., Vértessy B.G. (2014) Dynamics of re-constitution of the human nuclear proteome after cell division is regulated by NLS-adjacent phosphorylation. *Cell Cycle* 13(22):3551-3564. IF: 5,006

Róna G., Borsos M., Kobe B., Vértessy B.G. (2014) Factors influencing nucleocytoplasmic trafficking: which matter? Response to Alvisi & Jans' comment on Phosphorylation adjacent to the nuclear localization signal of human dUTPase abolishes nuclear import: structural and mechanistic insights. *Acta Crystallogr. D Biol. Crystallogr.* 70(10):2777-8. IF: 7,232

Róna G., Pálincás H., Horváth A., Borsos M., Scheer I., Benedek A., Zagyva I., Nagy G., Vértessy B.G. (2014) NLS copy number variation governs efficiency of nuclear import: case study on dUTPases. *FEBS J.* 281(24):5463-78. IF: 3,986

Ruisanchez E., Dancs P., Kerék M., Németh T., Faragó B., Balogh A., Patil R., Jennings B.L., Liliom K., Malik K.U., Smrcka A.V., Tigyi G., Benyó Z. (2014) Lysophosphatidic acid induces vasodilation mediated by LPA1 receptors, phospholipase C, and endothelial nitric oxide synthase. *FASEB J.* 28(2):880-90. IF: 5,480

Sajó R., Liliom K., Muskotál A., Klein Á., Závodszy P., Vonderviszt F., Dobó J. (2014) Soluble components of the flagellar export apparatus, FliI, FliJ, and FliH, do not deliver flagellin, the major filament protein, from the cytosol to the export gate. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Res.* 1843:2414-2423. IF: 5,297

Sarang Z., Joós G., Garabuczi E., Rühl R., Gregory C.D., Szondy Z. (2014) Macrophages Engulfing Apoptotic Cells Produce Non-classical Retinoids to Enhance Their Phagocytic Capacity. *J. Immunol.* 192:5730-5738. IF: 5,362

Sarlós K., Gyimesi M., Kele Z., Kovács M. (2014) Mechanism of RecQ helicase mechanoenzymatic coupling reveals that the DNA interactions of the ADP-bound enzyme control translocation run terminations. *Nucl. Acids Res.* 43(2):1090-7. IF: 8,808

Sieck G.C., Wylam M.E. (2014) Paradoxical use of tumor necrosis factor in treating pulmonary edema. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 190(6):595-6. IF: 11,986

Szabó J.E., Németh V., Papp-Kádár V., Nyíri K., Leveles I., Bendes Á.Á., Zagyva I., Róna G., Pálincás H., Besztercei B., Ozohanics O., Vékey K., Liliom K., Tóth J., Vértessy B.G. (2014) Highly potent dUTPase inhibition by a bacterial repressor protein reveals a novel mechanism for gene expression control. *Nucl. Acids Res.* 42(19):11912-11920. IF: 8,808

Szakács G., Hall M.D., Gottesman M.M., Boumendjel A., Kachadourian R., Day B.J., Baubichon-Cortay H., Di Pietro A. (2014) Targeting the Achilles Heel of Multidrug-Resistant Cancer by Exploiting the Fitness Cost of Resistance. *Chem. Rev.* 114(11):5753-74. IF: 45,661

Szamecz B., Boross G., Kalapis D., Kovács K., Fekete G., Farkas Z., Lázár V., Hrtyan M., Kemmeren P., Groot Koerkamp M.J., Rutkai E., Holstege F.C., Papp B., Pál C. (2014) The genomic landscape of compensatory evolution. *PLoS Biol.* 12(8):e1001935. IF: 11,771

Szántó M., Brunyánszki A., Márton J., Vámosi Gy., Nagy L., Fodor T., Kiss B., Virág L., Gergely P., Bai P. (2014) Deletion of PARP-2 induces hepatic cholesterol accumulation and decrease in HDL levels *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 1842(4):594-602. IF: 5,089

Szilagyi A., Zhang Y. (2014) Template-based structure modeling of protein-protein interactions. *Curr. Opin. Struc. Biol.* 24:10-23. IF: 8,747

Takeda A.N., Oberoi-Khanuja T.K., Glatz G., Schulenburg K., Scholz R.P., Carpy A., Macek B., Remenyi A., Rajalingam K. (2014) Ubiquitin-dependent regulation of MEKK2/3-MEK5-ERK5 signaling module by XIAP and cIAP1. *EMBO J.* 33(16):1784-801. IF: 10,748

Ikenoue T., Lee Y.H., Kardos J., Saiki M., Yagi H., Kawata Y., Goto Y. (2014) Cold Denaturation of Alpha-Synuclein Amyloid Fibrils. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 53(30):7799-7804. IF: 13,455

Ikenoue T., Lee Y.H., Kardos J., Yagi H., Ikegami T., Naiki H., Goto Y. (2014) Heat of supersaturation-limited amyloid burst directly monitored by isothermal titration calorimetry. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 111(18):6654-6659. IF: 9,809
Tomba P., Varadi M. (2014) Predicting the Predictive Power of IDP Ensembles. *Structure* 22:177-8. IF: 6,794

Tomba P (2014) Multiteric regulation by structural disorder in modular signaling proteins: An extension of the concept of allostery *Chem. Rev.* 114(13):6715-6732. IF: 45,661

Tompa P., Davey N.E., Gibson T.J., Babu M.M. (2014) A Million Peptide Motifs for the Molecular Biologist. *Mol. Cell.* 55(2):161-169. IF: 14,464

Tőkési N., Oláh J., Hlavanda E., Szunyogh S., Szabó A., Babos F., Magyar A., Lehotzky A., Vass E., Ovádi J. (2014) Identification of motives mediating alternative functions of the neomorphic moonlighting TPPP/p25. *Biochim. Biophys. Acta* 1842(4):547-57. IF: 5,089

Tretter L., Horvath G., Holgyesi A., Essek F., Adam- Vizi V. (2014) Enhanced hydrogen peroxide generation accompanies the beneficial bioenergetic effects of methylene blue in isolated brain mitochondria *Free Rad. Biol. Med.* 77:317-330. IF: 5,710

Tukacs-Hájos A., Pap B., Maróti G., Szendefy J., Szabó P., Rétfalvi T. (2014) Monitoring of thermophilic adaptation of mesophilic anaerobe fermentation of sugar beet pressed pulp. *Bioresour. Technol.* 166:288-294. IF: 5,039

Tüdös É., Mészáros B., Fiser A., Simon I. (2014) A word of caution about biological inference - Revisiting cysteine covalent state predictions. *FEBS Open Bio.* 4:310-314.

van der Lee R., Buljan M., Lang B., Weatheritt R.J., Daughdrill G.W., Dunker A.K., Fuxreiter M., Gough J., Gsponer J., Jones D.T., Kim P.M., Kriwacki R.W., Oldfield C.J., Pappu R.V., Tompa P., Uversky V.N., Wright P.E., Babu M.M. (2014) Classification of Intrinsically Disordered Regions and Proteins. *Chem. Rev.* 114(13):6589-631. IF: 45,661

Vandersluis B., Hess D.C., Pesyna C., Krumholz E.W., Syed T., Szappanos B., Nislow C., Papp B., Troyanskaya O.G., Myers C.L., Caudy A.A. (2014) Broad metabolic sensitivity profiling of a prototrophic yeast deletion collection. *Genome Biol.* 15:R64. IF: 10,500

Váradi A. (2014) It is all about calcification. *Cell Cycle.* 13(24):3793. IF: 5,006

Varadi M., Kosol S., Lebrun P., Valentini E., Blackledge M., Dunker A.K., Felli I.C., Forman-Kay J.D., Kriwacki R.W., Pierattelli R., Sussman J., Svergun D.I., Uversky V.N., Vendruscolo M., Wishart D., Wright P.E., Tompa P. (2014) pE-DB: a database of structural ensembles of intrinsically disordered and of unfolded proteins. *Nucl. Acids Res.* 42(1):D326-35. IF: 8,808

Varallyay E., Olah E., Havelda Z. (2014) Independent parallel functions of p19 plant viral suppressor of RNA silencing required for effective suppressor activity. *Nucl. Acids Res.* 42:599-608. IF: 8,808

Veit G., Avramescu R.G., Perdomo D., Phuan P.W., Bagdany M., Apaja P.M., Borot F., Szollosi D., Wu Y.S., Finkbeiner W.E., Hegedus T., Verkman A.S., Lukacs G.L. (2014) Some gating potentiators, including VX-770, diminish $\Delta F508$ -CFTR functional expression. *Sci. Transl. Med.* 6(246):246ra97. IF: 14,414

Villanyi Z., Ribaud V., Kassem S., Panasenko O.O., Pahi Z., Gupta I., Steinmetz L., Boros I., Collart M.A. (2014) The Not5 subunit of the ccr4-not complex connects transcription and translation. *PLoS Genet.* 10(10):e1004569. IF: 8,167

Vogler G., Liu J., Iafe T.W., Migh E., Mihály J., Bodmer R. (2014) Cdc42 and formin activity control non-muscle myosin dynamics during *Drosophila* heart morphogenesis. *J. Cell. Biol.* 206:909-22. IF: 9,688

Weiser D., Varga A., Kovács K., Nagy F., Szilágyi A., Vértessy B.G., Paizs C., Poppe L. (2014) Bisepoxide Cross-Linked Enzyme Aggregates—New Immobilized Biocatalysts for Selective Biotransformations. *ChemCatChem.* 6(5):1463-69. IF: 5,044

Xiao T.T., Schilderink S., Moling S., Deinum E.E., Kondorosi E., Franssen H., Kulikova O., Niebel A., Bisseling T. (2014) Fate map of *Medicago truncatula* root nodules. *Development* 141(18):3517-28. IF: 6,300

Xu S., Bai P., Little P., Liu P. (2014) Poly(ADP-ribose) Polymerase-1 (PARP1) in Atherosclerosis: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Potential *Med. Res. Rev.* 34(3):644-675. IF: 8,131

A BIO-SCIENCE KFT. 2014. ÉVI PUBLIKÁCIÓS PÁLYÁZATÁNAK EREDMÉNYHIRDETÉSE

Hagyományainkhoz híven, a Magyar Biokémiai Egyesülettel együttműködve a **BIO-SCIENCE Kft. pályázatot hirdetett** 2014-ben, nemzetközi folyóiratban megjelent, molekuláris biológiai témájú közlemény szerzője/szerzői részére. A 35 év alatti pályázók az elbírálás során előnyben részesültek. A pályázatra örvendetesen nagyszámú pályamű érkezett (lásd lent).

Az MBKE Intézőbizottsága titkos szavazása alapján a díjat **Daraba Andrea** (MTA SZBK) kapta. Emellett az MBKE külön díjat adott **Várallyai Évának** (Mezőgazdasági Biotechnológiai Kutatóközpont, Gödöllő). A díjazottak felkérést kaptak, hogy eredményeiket adják elő a Molekuláris Élettudományi Konferencián, Egerben, 2015 márciusában.

Gratulálunk a díjazottaknak!

Ezúton is köszönjük a Bio-Science Kft. támogatását!

Az MBKE Vezetősége

A beérkezett cikkek bibliográfiai adatai

Nemeria N.S., **Ambrus A.**, Patel H., Gerfen G., Adam-Vizi V., Tretter L., Zhou J., Wang J., Jordan F. (2014) Human 2-oxoglutarate dehydrogenase complex E1 component forms a thiamin-derived radical by aerobic oxidation of the enamine intermediate. *J. Biol. Chem.* 289(43):29859-73. IF: 4,600

Horváth Z., Kovalszky I., Fullár A., Kiss K., Schaff Z., Iozzo R.V., **Baghy K.** (2014) Decorin deficiency promotes hepatic carcinogenesis. *Matrix Biol.* 35:194-205. IF: 3,648

Szamecz B., **Boross G.**, Kalapis D., Kovács K., Fekete G., Farkas Z., Lázár V., Hrtyan M., Kemmeren P., Groot Koerkamp M.J., Rutkai E., Holstege F.C., Papp B., Pál C. (2014) The genomic landscape of compensatory evolution. *PLoS Biol.* 12(8):e1001935. IF: 11,771

Brazda P., Krieger J., Daniel B., Jonas D., Szekeres T., Langowski J., Toth K., Nagy L., Vamosi G. (2014) Ligand binding shifts highly mobile RXR to chromatin-bound state in a coactivator-dependent manner as revealed by single cell imaging. *Mol. Cell. Biol.* 34(7):1234-1245. IF: 5,036

Daraba A., Gali V.K., Halmai M., Haracska L., Unk I. (2014) Def1 promotes the degradation of Pol3 for polymerase exchange to occur during DNA-damage--induced mutagenesis in *Saccharomyces cerevisiae*. *PLoS Biol.* 12(1):e1001771. IF: 11,771

Merkely B., **Gara E.**, Lendvai Z., Skopál J., Leja T., Zhou W., Kosztin A., Várady G., Mioulane M., Bagyura Z., Németh T., Harding S.E., Földes G.(2014) Signaling Via PI3K/FOXO1A Pathway Modulates Formation and Survival of Human Embryonic Stem Cell-Derived Endothelial Cells. *Stem Cells Dev.* 2014 Nov 11. IF: 4,202

Képiró M., Várkuti B.H., Végner L., Vörös G., Hegyi G., Varga M., Málnási-Csizmadia A. (2014) para-Nitroblebbistatin, the non-cytotoxic and photostable myosin II inhibitor. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 53(31):8211-5. IF: 13,455

Notebaart R.A., Szappanos B., **Kintses B.**, Pál F., Györkei Á., Bogos B., Lázár V., Spohn R., Csörgő B., Wagner A., Ruppín E., Pál C., Papp B.(2014) Network-level architecture and the evolutionary potential of underground metabolism. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 111(32):11762-7. IF: 9,809

Lázár V., Nagy I., Spohn R., Csörgő B., Györkei Á., Nyerges Á., Horváth B., Vörös A., Busa-Fekete R., Hrtyan M., Bogos B., Méhi O., Fekete G., Szappanos B., Kégl B., Papp B., Pál Cs. (2014) Genome-wide analysis captures the determinants of the antibiotic cross-resistance interaction network. *Nat. Commun.* 5: 4352. IF: 10,742

Lipinszki Z., Lefevre S., Savoian M.S., Singleton M.R., Glover D.M., Przewlaka M.R. (2015). Centromeric binding and activity of Protein Phosphatase 4. *Nat. Commun.* 6:5894. IF: 10,742

Dzhindzhev N.S., Tzolovsky G., **Lipinszki Z.**, Schneider S., Lattao R., Fu J., Debski J., Dadlez M., Glover D.M. (2014). Plk4 phosphorylates Ana2 to trigger Sas6 recruitment and procentriole formation. *Curr. Biol.* 24(21):2526-32. IF: 9,916

Mahdi M., Matúz K., Tóth F., Tózsér J. (2014) A modular system to evaluate the efficacy of protease inhibitors against HIV-2. PLoS One 9(11):e113221. IF: 3,530

Nagy G.N., Marton L., Ardelean L.M., Ozohanics O., Révész Á., Vékey K., Irimie F.D., Vial H., Cerdan R., Vértessy B.G. (2014) Composite aromatic box: structural motif for binding and enzyme-catalyzed conversion of quaternary ammonium substrates Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 53(49):13471-6. IF: 13,455

Nyerges Á., Csörgő B., Nagy I., Latinovics D., Szamecz B., Pósfai Gy., Pál Cs. (2014) Conditional DNA repair mutants enable highly precise genome engineering. Nucl. Acids Res. 42: e62. IF: 8,808

Lehotzky A., **Oláh J.**, Szunyogh S., Szabó A., Berki T., Ovádi J. (2014) Zinc-induced structural changes of the disordered tppp/p25 inhibits its degradation by the proteasome. Biochim. Biophys. Acta 1852(1):83-91. IF: 5,089

Mangas-Sanjuan V., **Oláh J.**, Gonzalez-Alvarez I., Lehotzky A., Tókési N., Bermejo M., Ovádi J. (2014) Tubulin acetylation promoting potency and absorption efficacy of deacetylase inhibitors. Br. J. Pharmacol. 172(3):829-40. IF: 4,990

Oláh J., Ovádi J. (2014) Dual life of TPPP/p25 evolved in physiological and pathological conditions. Biochem. Soc. Trans. 42(6):1762-7. IF: 3,238

Oláh J., Norris V., Ovádi J. (2014) Modeling of sensing potency of cytoskeletal systems decorated with metabolic enzymes. J. Theor. Biol. 365:190-6. IF: 2,303

Tókési N., **Oláh J.**, Hlavanda E., Szunyogh S., Szabó A., Babos F., Magyar A., Lehotzky A., Vass E., Ovádi J. (2014) Identification of motives mediating alternative functions of the neomorphic moonlighting TPPP/p25. Biochim. Biophys. Acta 1842(4):547-57. IF: 5,089

Oláh Z., Kálmán J., Tóth M.E., Zvara A., Sántha M., Ivitz E., Janka Z., Pákáski M. (2014) Proteomic Analysis of Cerebrospinal Fluid in Alzheimer's Disease: Wanted Dead or Alive. J. Alzheimers Dis. IF: 3,612

Bodor A., **Radnai L.**, Hetényi C., Rapali P., Láng A., Kövér K.E., Perczel A., Wahlgren W.Y., Katona G., Nyitray L. (2014) DYNLL2 dynein light chain binds to an extended linear motif of myosin 5a tail that has structural plasticity. *Biochemistry* 53(45):7107-22. IF: 3,194

Simandi Z., Czipa E., Horvath A., Koszeghy A., Bordas C., Póliska S., Juhász I., Imre L., Szabó G., Dezso B., Barta E., Sauer S., Karolyi K., Kovacs I., Hutóczki G., Bognár L., Klekner Á., Szucs P., Bálint B.L., Nagy L. (2015) RMT1 and PRMT8 Regulate Retinoic Acid-Dependent Neuronal Differentiation with Implications to Neuropathology. *Stem Cells* 33(3):726-41. IF: 7,133

Szabó J.E., Németh V., Papp-Kádár V., Nyíri K., Leveles I., Bendes Á.Á., Zagyva I., Róna G., Pálincás H., Besztercei B., Ozohanics O., Vékey K., Liliom K., Tóth J., Vértessy B.G. (2014) Highly potent dUTPase inhibition by a bacterial repressor protein reveals a novel mechanism for gene expression control. *Nucl. Acids Res.* 42(19):11912-11920. IF: 8,808

Szalóki G., Krasznai Z.T., Tóth Á., Vízkeleti L., Szöllősi A.G., Trencsényi G., Lajtos I., Juhász I., Krasznai Z., Márián T., Balázs M., Szabó G., Goda K. (2014) The strong in vivo anti-tumor effect of the UIC2 monoclonal antibody is the combined result of Pgp inhibition and antibody dependent cell-mediated cytotoxicity. *PLoS One* 9(9):e107875. IF: 3,530

Szeitner Z., Lautner G., Nagy S.K., Gyurcsányi R.E., Mészáros T. (2014) A rational approach for generating cardiac troponin I selective Spiegelmers. *Chem Commun (Camb)*. 50(51):6801-4. IF: 6,718

Szili D., Cserhalmi M., Bankó Z., Nagy G., Szymkowski D.E., Sármai G. (2014) Suppression of innate and adaptive B cell activation pathways by antibody coengagement of FcγRIIb and CD19. *MAbs*. 6(4):991-9. IF: 4,726

Szili D., Bankó Z., Tóth E.A., Nagy G., Rojkovich B., Gáti T., Simon M., Hérincs Z., Sármai G. (2014) TGFβ activated kinase 1 (TAK1) at the crossroad of B cell receptor and Toll-like receptor 9 signaling pathways in human B cells. *PLoS One* 9(5):e96381. IF: 3,530

Tengölics R., Mészáros L., Győri E., Doffkay Z., Kovács K.L., Rákhely G. (2014) Connection between the membrane electron transport system and Hyn hydrogenase in the purple sulfur bacterium, *Thiocapsa roseopersicina* BBS. *Biochim. Biophys. Acta* 1837(10):1691-8. IF: 5,089

Varallyay E., Olah E., Havelda Z. (2014) Independent parallel functions of p19 plant viral suppressor of RNA silencing required for effective suppressor activity. *Nucl. Acids Res.* 42:599-608. IF: 8,808

Varga K., Pászty K., Padányi R., Hegedűs L., Brouland J.P., Papp B., Enyedi A. (2014) Histone deacetylase inhibitor- and PMA-induced upregulation of PMCA4b enhances Ca²⁺ clearance from MCF-7 breast cancer cells. *Cell Calcium* 55(2):78-92. IF: 4,210

Veres D.V., Gyurkó D.M., Thaler B., Szalay K.Z., Fazekas D., Korcsmáros T., Csermely P. (2015) ComPPI: a cellular compartment-specific database for protein-protein interaction network analysis. *Nucleic Acids Res.* 43(Database issue):D485-93. IF: 8,808

Tisztelt Tagtársaink!

Felhívjuk szíves figyelmüket, hogy a 2012. évi Opatijában rendezett FEBS3+ konferencia sikerét követően, 2015-ben ismét sor kerül egy **nemzetközi FEBS3+ konferenciára a szlovéniai Portoroz-ban, 2015. szeptember 16-19. között**. A „Molecules of life” konferenciát egyesületünk a szlovén, a horvát és a szerb biokémiai társaságokkal együtt szervezi. A konferencia honlapja (<http://febs3.sbd.si/en/programme.html>) további tájékoztatást nyújt a tervezett szekciókról.

A FEBS támogatásának köszönhetően, fiatal kutatók ösztöndíjra is pályázhatnak, amely 10 magyarországi fiatal részére fedezi a konferencia költségeit (regisztrációs díj és szállás (az utazás kivételével)). **Az MBKE saját forrásaiból további 10 ösztöndíjat fog biztosítani. A pályázási határidő 2015. március 31.** A pályázáshoz a <http://febs3.sbd.si/en/registration.html> oldalon kövessék a „Registration system for stipends” instrukciókat. A pályázatokról a Magyar Biokémiai Egyesület Intéző Bizottsága április elején dönt.

2015. március 31. után várja majd a szervezőbizottság a többi jelentkezőt (azokat, akik tehát nem pályáznak a fiatal kutatói ösztöndíjra, a honlapon ún „Regular applicants”).

A szekcióelnökök minden szekcióban 2 meghívott előadó mellett 3 további előadást a beküldött absztraktok alapján fognak kiválasztani.

Egyesületünk tervezi, hogy autóbuszos utazást szervez majd a konferenciára, a jelentkezők számának figyelembevételével.

Tiszteletteljes üdvözlettel,

Fésüs László és Vértessy Beáta

az MBKE elnöke és főtitkára



Invitation



Dear Colleagues,

The **Slovenian Biochemical Society (SBD)**, **Croatian Society of Biochemistry and Molecular Biology (CSBMB)**, **Hungarian Biochemical Society (HBS)** and **Serbian Biochemical Society (SBS)** cordially invite you to attend **FEBS3+ Meeting »Molecules of Life«**, organized under the auspices and support of **European Federation of Biochemical Societies (FEBS)** at **Bernardin Congress Centre Portorož, Slovenia in September 16-19, 2015**. The meeting is an excellent opportunity to present your scientific achievements at the most of up-to-date topics in the field of molecular life sciences, to enforce the collaboration between academic and other partners, to establish new acquaintances with scientists from the region and elsewhere and last, but not least, it is an ideal place for gathering of young prospective scientists with their established colleagues. **Scientific programme** will consist of plenary lectures, invited lectures and numerous short presentations, selected from submitted abstracts, as well as of poster presentations, organized within two poster sessions. The meeting aims to gather young scientists and to contribute to their scientific development. Thus, in addition to the fellowships awarded to young scientists, we will organize poster discussion sessions and award prizes for best posters. In addition to exciting scientific happening we welcome you to enjoy in social events, including welcome reception, excursion, conference dinner and coffee breaks.

The venue of the meeting, the Bernardin Congress Centre Portorož provides all necessary facilities and satisfies all requirements needed to prepare an excellent meeting. Portorož has a long touristic tradition and gives multiple possibilities for different off-program activities. It is easily accessible from the main cities of all four countries by road, train, car or bus, or by plane. Bernardin Congress Centre offers an **accommodation** at a discount rate for all participants in three hotels, which are in the same complex as the congress centre: Hotel Bernardin (5 stars), Hotel Histrión (4 stars) and Hotel Vile Park (3 stars). For students, an accommodation in dormitories of the Marine biological station, 5 min walk to the Congress centre, will be possible.

We are looking forward to meet you in Portorož in late summer 2015 to experience together a mixture of vivid Mediterranean atmosphere and dynamic research community at one of the most beautiful places in Slovenia.

Sincerely yours,

Janko Kos,
Chair of the Scientific Committee

Nataša Poklar Ulrih
Chair of the Organizing Committee

Topics

- Cell Death and Differentiation
- Functional Genomics and Genome Maintenance
- Immunity and Inflammation
- Membrane Structure and Function
- Molecular Basis of Disease
- Molecular Signaling
- Lipidomics and Imaging of Mobile Nanodomains
- Structure and Function of Proteins
- Synthetic Biology and Biotechnology
- Systems Biology and Bioinformatics

Important Dates & Deadlines

Abstract submission for fellowship till **March 31, 2015**.

Notification of selected abstract by **April 15, 2015**.

Abstract submission from **April 1 till June 15 (deadline), 2015**.

Notification of abstract acceptance by **July 31, 2015**.

Registration Fees

	Early (payment till June 15, 2015)	Regular (on-site payment)	(*) Participant Fee includes: Book of Abstr
Students*	140 EUR	200 EUR	
Academic*	280 EUR	380 EUR	
Accompanying persons**	140 EUR	200 EUR	

acts, congress bag, admission to all events (lectures, posters, Welcome Party, Excursion, Congress Dinner, and Coffee Breaks).

(**) Accompanying Fee includes: admission to Welcome Party, Excursion, and Congress Dinner.

Contact

Slovensko biokemijsko društvo / Slovenian Biochemical Society/

Web: <http://www.febs3.sbd.si/en/invitation.html>, FEBS3+ email: febs3@sbd.si



The EMBO Meeting offers the chance to hear about the latest science, interact with leading researchers and participate in poster sessions.

- [Abstract Submission](#) is open now.
- [Online registration](#) is open now.
- [Travel grants](#) are available.
- Early registration and abstract submission deadline: **10 June 14:00 CEST** (Berlin).
- Late registration deadline: 19 August 14:00 CEST (Berlin).
- Invited keynote, special lecture, plenary lecture and concurrent session speakers do not need to register nor make their own accommodation arrangements. The programme office organises this for them.

<http://www.the-embo-meeting.org/>



The **2015 FEBS Congress**, with the theme 'The Biochemical Basis of Life', will be held in Berlin, hosted by the German Society for Biochemistry and Molecular Biology (GBM), from 4th to 9th July 2015. Contribute to the scientific discussion at one of the biggest events in the molecular life sciences in Europe this year by submitting your abstract by **2 March 2015**: for details, go to the **Abstract Submission section** of the Congress website.

In addition to presentation as posters, submitted abstracts will be considered for oral presentation during the parallel symposia as well as speed talks during the poster sessions. Abstracts will be published in a **FEBS Journal** Special Issue.

FEBS publications will be awarding several journal poster prizes at the event: read more on the Congress website's **Awards page**.

A large number of FEBS Congress Bursaries are available to support participation by early-career scientists who are presenting an abstract at the Congress and who are members of FEBS Constituent Societies: for full eligibility and other details, click **here**. The Bursary Application Deadline is also **2 March 2015**.

FEBS is also supporting a reduced registration fee for scientists from Hinari B countries in the FEBS area: see the **Registration** page for more details.

40th FEBS Congress website: <http://www.febs2015.org>

FEBS Congress Facebook page:

<https://www.facebook.com/The.FEBS.Congress>

Congress alerts: sign up for email updates on the Congress website; click **here**

Twitter: [@FEBSnews](https://twitter.com/FEBSnews) [#FEBS2015](https://twitter.com/FEBSnews)

The **2015 FEBS Young Scientists' Forum** will take place in Berlin immediately before the Congress, from 2nd to 4th July 2015.

45. MEMBRÁN-TRANZSPORT KONFERENCIA

Kedves Kollégák!

Örömmel értesítünk minden kedves korábbi résztvevőt és érdeklődő kutatót, hogy az immár több mint négy évtizedes tradíciókkal rendelkező, soron következő **Membrán-Transzport Konferenciát 2015. május 21-24. között rendezzük Sümegen.**

A konferencia fő témái között szerepel a membránszerkezet és dinamika, a citoskeleton, a sejt mechanika és motilitás valamint a membránokban zajló jelátviteli és transzport folyamatok. Ez alkalommal a felsorolt főbb tématerületeken belül szeretnénk nagyobb hangsúlyt adni a különböző környezeti és patofiziológias stressz állapotok vizsgálatának.

A konferencia hagyományosan multidiszciplináris jellege miatt fő témáink mellett örömmel várunk minden biokémiai, biofizikai, genetikai, élettani, immunológiai vagy nano- és gyógyszer tudományi témát, amely közvetlenül vagy közvetve kapcsolódik a biológiai transzportfolyamatokhoz és membránokhoz. Olyan programot állítunk össze, ami felkeltheti a kíváncsiságát mind az akadémiai mind a klinikai tudományok művelőinek. Különösen nagy jelentőséget tulajdonítunk a legtehetségesebb fiatal kutatók bemutatkozásának valamint a legújabb technológiák bemutatásának is.

A sümegi Membrán-Transzport konferencia egyik legértékesebb sajátossága a szép környezet és családias légkör, mely a szakmai és kulturális programok optimális egyensúlya mellett lehetőséget biztosít a diszciplínákon átívelő új szakmai kapcsolatok kiépítésére, valamint a meglévő együttműködések ápolására. Ez évben is feltett szándékunk, hogy a sümegi konferencia szakmai és társasági programjaival tovább öregbítse hírnevét.

A helyszín idén is a Hotel Kapitány lesz, és a szervezésben a Remedicon Kft. segítségére támaszkodunk.

Pályázati felhívás Kovács Tibor-díjra

A korábbi évekhez hasonlóan a konferencia kuratóriuma Kovács Tibor díjat adományoz két, 35. életévét még be nem töltött, kiváló eredményeket felmutató fiatal kutatónak. Pályázni a konferenciára benyújtott absztrakt, szakmai önéletrajz és publikációs jegyzék elektronikus megküldésével lehet: tzsolt@brc.hu. A díjazottak a konferencia nyitóünnepségét követően tartják (a vitával együtt) 20 perces előadásaikat.

A pályázat beküldési határideje: 2014. március 16.

Felhívás a Romhányi György Alapítvány Pályázatára

Idén is meghirdetésre kerül a részvételi díj pályázat a 35. életévet még be nem töltött fiatal kutatók, elsősorban PhD hallgatók részére. Pályázni a konferenciára benyújtott absztrakt, szakmai önéletrajz és publikációs jegyzék elektronikus megküldésével lehet: tzsolt@brc.hu.

A pályázat beküldési határideje: 2014. március 16.

Üdvözlettel,

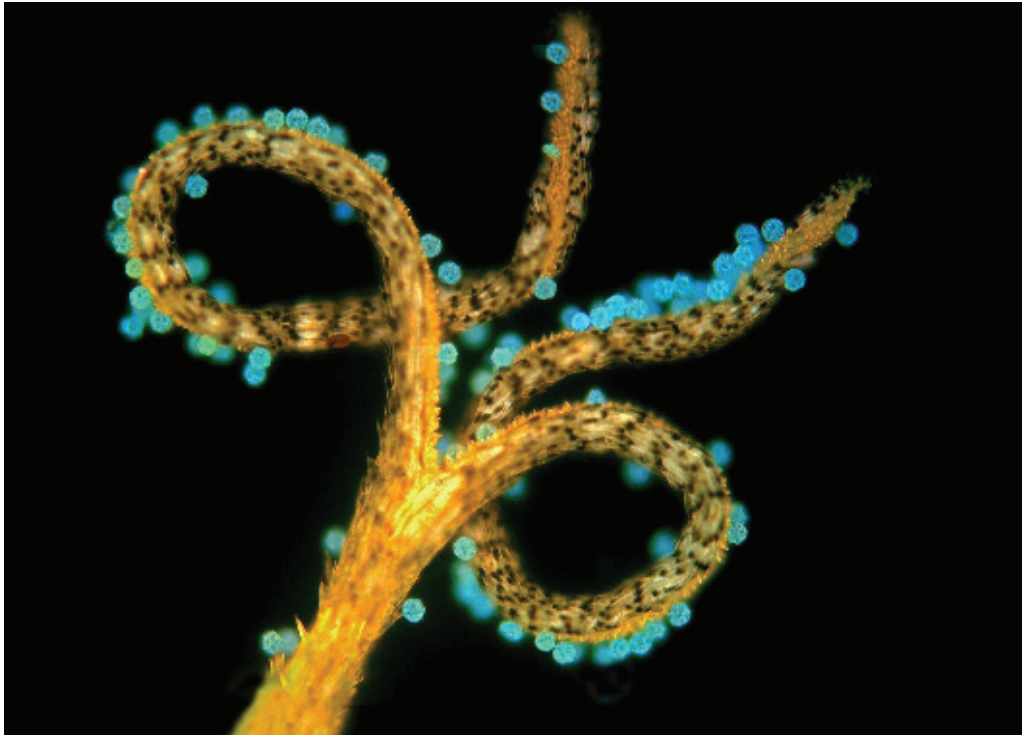
***A kongresszus szervezői nevében
Dr. Török Zsolt
MTA Szegedi Biológiai Kutatóközpont***

FELHÍVÁS

A *Biokémia* folyóirat szerkesztőbizottsága ismét felhívja olvasóink figyelmét az interaktív **Fórumra**, amely az Egyesület honlapján található. Várjuk vitatémák indítását, valamint különféle információkat, híreket is, amelyek tagtársaink érdeklődésére számíthatnak.

Az írásokat Maksay Gábor SzB-tag címére (maksay.gabor@ttk.mta.hu) kérjük elküldeni.

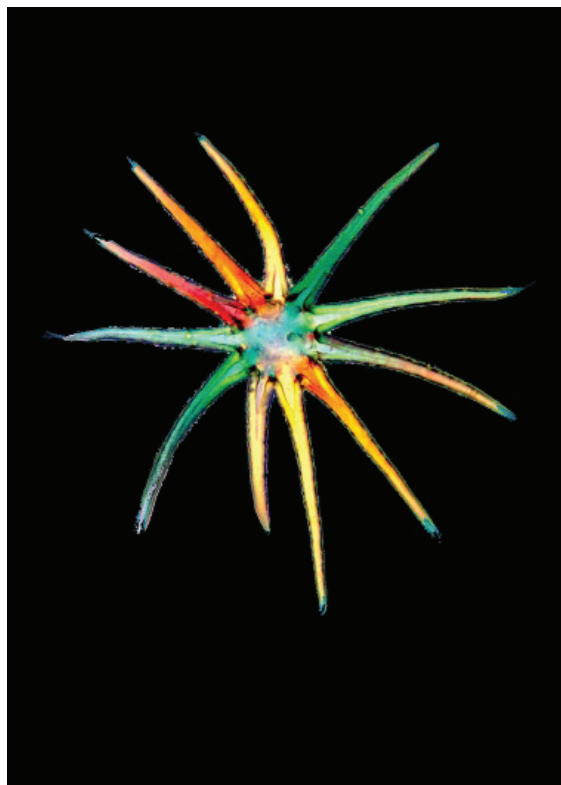
MIKROSZKOPIKUS FOTÓK



1. ábra. Pitypang (*Taraxacum hollandicum*) bibéje és virágpora.
80x, UV és autofluoreszcencia.



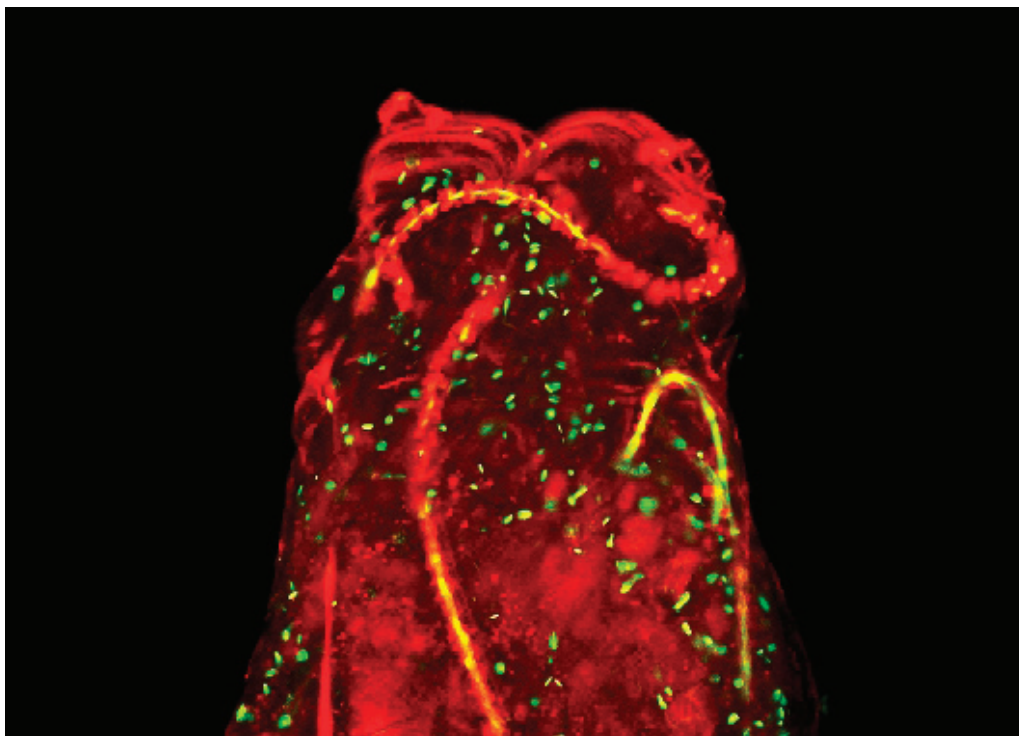
2. ábra. Harangállatkák (*Vorticella nebulifera*).
100x, UV és fáziskontraszt.



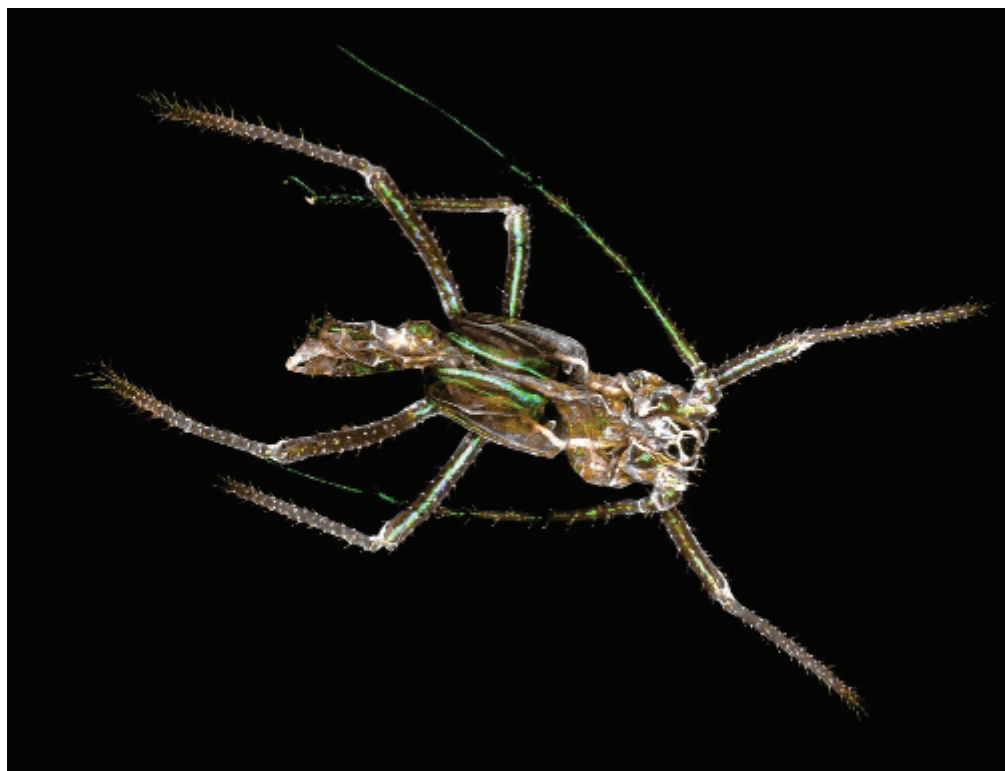
3. ábra. Gyöngyvirágcsereje (*Deutzia scabra*) pikkelyszőrei.
150x, polarizáció.



4. ábra. Néhány napos vízicsiga.
40x, interferencia kontraszt, polarizáció és színes sötétlátótér megvilágítás.



5. ábra. Rovarpatogén fonalféreggel (sárga) és szimbionta baktériumokkal (zöld) fertőzött *Ecetmuslica* (*Drosophila melanogaster*) lárvája.
100x, konfokális mikroszkópia.



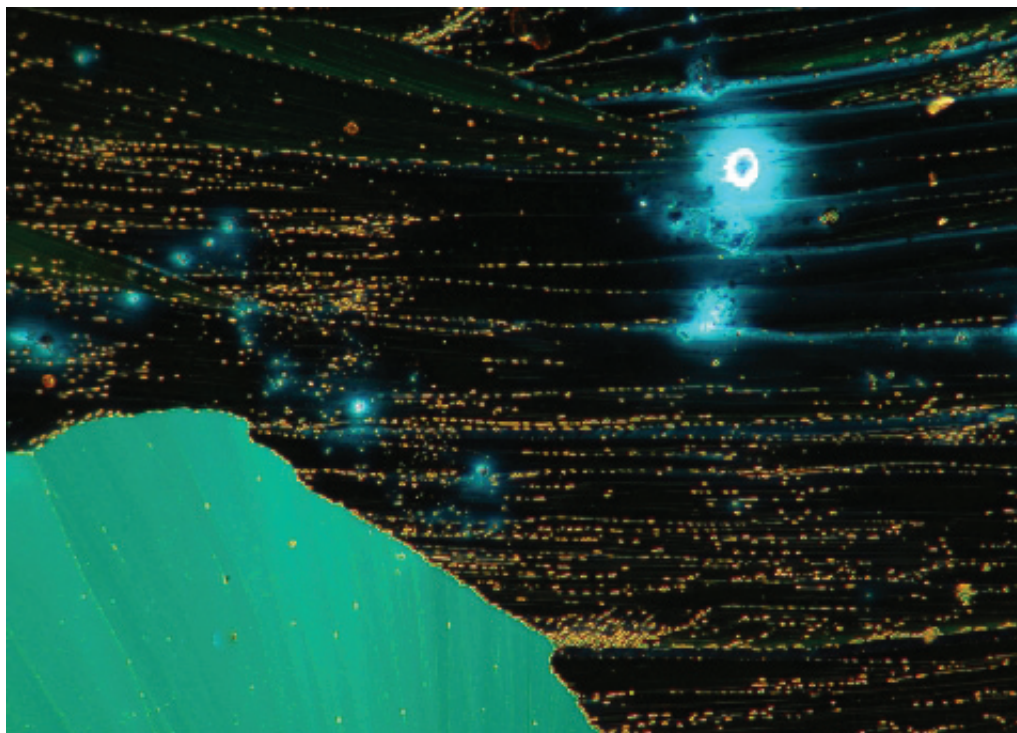
6. ábra. Levéltetű (*Aphis* sp.) kitinváz.
50x, konfokális mikroszkópia.



7. ábra. Galandféreg (*Taenia solium*) horogkoszorúja és tapadókorongjai.
200x, sötétlátótér.

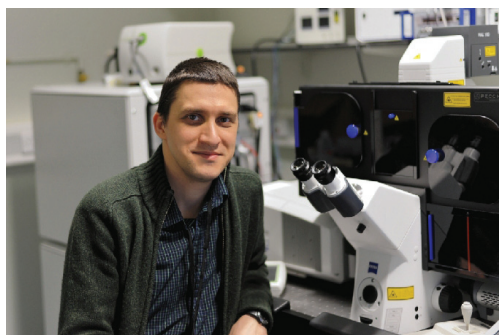


8. ábra. Glicin kristályok.
100x, polarizáció.



9. ábra. Trisz kristályok.
100x, polarizáció.

Mozgó képek: <http://markusmicroscopy.freewb.hu/movies>



Dr. Márkus Róbert az MTA Szegedi Biológiai Központ Genetika Intézetében, veleszületett immunitás témában szerzett PhD fokozatot 2006-ban. Posztdokként a Stockholm Egyetemen kutatott 2009-2014 között. Jelenleg a University of Nottingham-en dolgozik, super-felbontású mikroszkópiával, lásd <http://www.nottingham.ac.uk/life-sciences/facilities/super-resolution-microscopy/super-resolution-concepts.aspx> és <http://www.nottingham.ac.uk/life-sciences/facilities/super-resolution-microscopy/index.aspx>.

Munkájának szerves része a képalkotás-elemzés, de emellett a fotózás a szenvedélye is. Fényképezőgéppel felszerelt mikroszkóppal művészi jellegű fotókat készít, amelyekkel nemzetközi szinten már számos rangos díjat nyert, lásd: <http://markusmicroscopy.freewb.hu/awards>. Fotóival igyekszik megmutatni a tudomány varázsát és a mögöttük rejlő történeteket. A super felbontású mikroszkóppal való munkája sok türelmet, precizitást igényel, de kutatói hozzáállással, kísérletező megközelítéssel értékes, más módszerrel nem elérhető eredményekhez segíti hozzá a kutatókat.