

B I O K É M I A

A Magyar Biokémiai Egyesület internetes folyóirata

XXXIX. évfolyam 3. szám

2015. szeptember



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 3. SZÁM

2015. szeptember

TARTALOMJEGYZÉK

*Címlapkép: Holdfogyatkozás 2015 áprilisában, a Philip szigeten
(készítette Balogh Gábor, lásd 32. oldal)*

AKIKRE BÜSZKÉK VAGYUNK

Kitüntetések, díjak 3.

HAZAI TUDOMÁNYOS MŰHELYEK

Szondy Zsuzsa: Az Apoptózis Jelátviteli Csoport a Debreceni Egyetem
Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézetében 4.

REVIEW

Garab Győző: 2015 A Fény Nemzetközi Éve. Fotoszintézis: molekuláris
mechanizmusok, globális hatások 15.

VISSZATEKINTÉS AZ ELMŰLT 50 ÉV KIEMELKEDŐ CIKKEIRE

Prológus 25.

Faragó Anna: Az elveszett enzim 26.

MBKE FÓRUM 29.

TUDOMÁNY ÉS HOBBI

Balogh Gábor: A végtelen igézete; „utazásaim” a világegyetemben 30.

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
2015. JÚNIUS 15 ÉS 2015. AUGUSZTUS 30 KÖZÖTT**

Gergely Pál, az MTA rendes tagja, Széchenyi-díjas biokémikus, a Debreceni Egyetem ÁOK Orvosi Vegytani Intézetének egyetemi tanára, az MBKE Jelátviteli Szakosztályának elnöke kiemelkedő színvonalú munkája elismeréseként **A Magyar Érdemrend tisztikeresztje** kitüntetést kapta.

A **Leopoldina Nemzeti Tudományos Akadémia** tagjává választották **Kondorosi Évát**, az MTA levelező tagját, az MTA Szegedi Biológiai Kutatóközpont kutatóprofesszorát, az ERC tudományos tanács tagját, aki alapvető fontosságú felfedezéseket tett a *Rhizobium* baktériumok pillangósvirágú növényekkel való szimbiózisának területén.

A **fiatal kutatóknak szóló Bolyai János Kutató Ösztöndíjra** benyújtott több mint nyolcszáz pályázó közül a legkiválóbb kétszáz, már PhD fokozattal rendelkező kutató munkáját támogatja 2015-ben az MTA. Az MBKE tagjai közül:

Borics Attila, MTA SZBK Biokémiai Intézet

Burkovics Péter, MTA SZBK Genetikai Intézet

Gáspári Zoltán, Pázmány Péter Katolikus Egyetem

Juhász Tamás János, Debreceni Egyetem ÁOK

Laczka Csilla, MTA TTK

Lipinszki Zoltán, University of Cambridge

Orbán Tamás, MTA TTK

Szöllősi András, Semmelweis Egyetem

Visnovitzné Vukman Krisztina, Semmelweis Egyetem

Wiener Zoltán, Semmelweis Egyetem

Zsigmond Laura Alexandra, MTA SZBK Növénybiológiai Intézet

Gratulálunk a kitüntetetteknek!

AZ APOPTÓZIS JELÁTVITELI CSOPORT A DEBRECENI EGYETEM BIOKÉMIAI ÉS MOLEKULÁRIS BIOLÓGIAI INTÉZETÉBEN

Szondy Zsuzsa, egyetemi tanár, Debreceni Egyetem Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet, Molekuláris Medicina Kutató Központ

e-mail:szondy@med.unideb.hu

Az Apoptózis Jelátviteli Kutatócsoport 1993-ban alakult az után, hogy Szondy Zsuzsa visszatért az Oxfordi Egyetem Biokémiai Intézetében és a Karolinska Intézet Toxikológiai Intézetében töltött tanulmányútajairól, és lehetőséget kapott önálló kutatólaboratórium alapítására a Debreceni Egyetem Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézetében. A laboratórium jelenleg a Debreceni Egyetem Élettudományi Központjában (ÉTK) található és 10 munkatárssal működik.



1. ábra. A csoport tagjai a 2013. évi karácsonyi partin. Balról jobbra első sor: Tóth Réka, főiskolai docens, Komóczy Edit laboratóriumi asszisztens, Garabuczi Éva predoc, Sándor Katalin PhD hallgató, Tóth Katalin postdoc (eltávozott), Dúró Edina PhD hallgató (eltávozott) Köröskényi Krisztina egyetemi tanársegéd, Kiss Beáta predoc. Hátsó sor: Joós Gergely PhD hallgató, Sarang Zsolt egyetemi adjunktus, Szondy Zsuzsa egyetemi tanár, Pallai Anna predoc, és két akkori szakkörösünk.

A kutatócsoportban folyó munka középpontjában a tímuszban zajló sejtelhalási folyamatok és az elhalt sejtek eltakarítási folyamatainak tanulmányozása áll sok szempontból egy multifunkcionális fehérje, a szöveti transzglutamináz szerepének vizsgálatán keresztül. A kutatócsoport Fésüs László munkacsoportjával kollaborációban mutatta ki, hogy e fehérje kifejeződése a sejthalál kiváltását követően mind az elhaló timocitákban, mind az azokat eltakarító makrofágokban

fokozódik, így mind az apoptózis, mind a fagocitózis programjához kapcsolódik. A szövetekben zajló sejtelhalás és sejteltakarítás a szöveti homeosztázis meghatározó eleme. A szöveti transzglutamináz hiánya knock out egerekben az emberi szisztémás lupushoz hasonló autoimmun kórkép kialakulását eredményezi és hajlamosít más krónikus gyulladásos betegségekre, pl. atherosclerosis kialakulására is. Így a tímuszban zajló apoptotikus és eltakarítási folyamatok tanulmányozása a más szövetekben zajló eltakarítási folyamatok biológiájának a mélyebb értelmezését is lehetővé teszi. Ezért kutatásaink jelenlegi fő irányvonala annak megértésére irányul, hogyan kapcsolódhat az elhalt sejtek eltakarítási zavara krónikus gyulladásos kórképek (COPD, atherosclerosis, autoimmunitás, kövérség stb) kialakulásához. Munkahipotézisünk, hogy az elhalt sejtek el nem takarítása önmagában is gyulladáskeltő lehet a sejtterület szövetekbe történő kijutása miatt, de a nem jól takarító makrofágok nem is tudják azokat a gyulladást lezáró, szöveti regenerációt elősegítő molekulákat megfelelően termelni, ami a gyulladás lezárásához, az autoimmunitás megakadályozásához és a megfelelő szöveti regenerációhoz vezetne. Az eltakarítási zavarnak lehet genetikai háttere, de feltételezzük, hogy pl. kövérségben kialakulhat másodlagosan a megváltozott lipid anyagcsere miatt is.

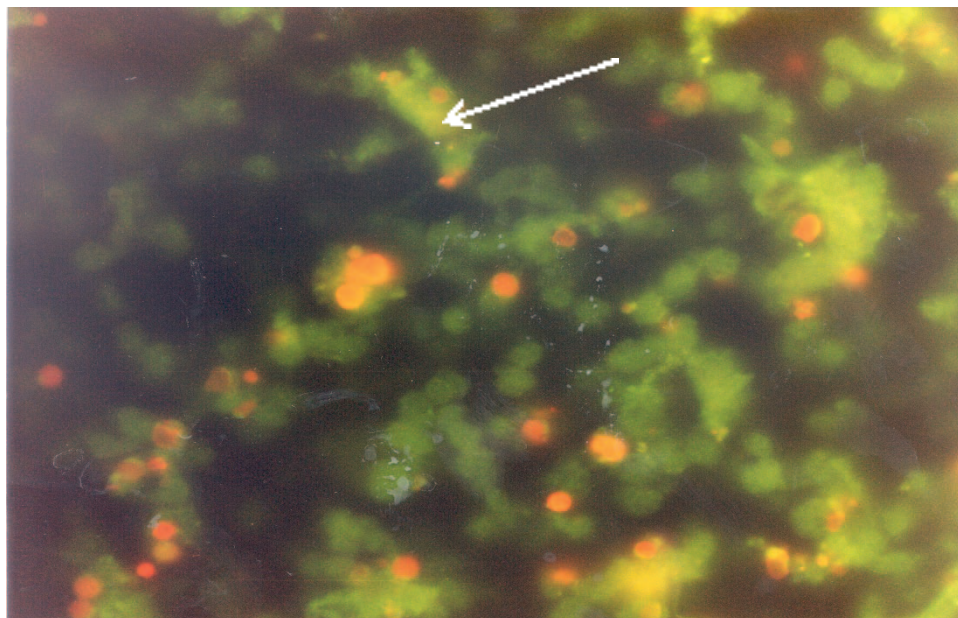
A timociták elhalását szabályozó szignálmolekulák

A timociták fejlődésük során random képezik a minden egyes T sejtben egyedi T sejt receptort, és szelekciójuk alapja a képződött T sejt receptor minősége. El kell halnia azon T sejteknek, amelyek a saját sejtjeink ellen indítanak gyulladási reakciót (autoimmun T sejtek), de el kell pusztulniuk azoknak a timocitáknak is, amelyek T sejt receptora nem képes kapcsolódni az adott egyedre jellemző HLA (egérben MHC) molekulákkal, amelyek a sejtekben lebomló fehérjékből származó darabokat (antigéneket) bemutatják a sejt felszínén a T sejteknek (neglektált timociták). Míg az autoimmun T sejtek elhalását a T sejt receptor vezérli, a neglektált timociták esetében számos más szignál együttes hatása váltja ki a sejtelhalást, amelyek közül többet a mi kutatócsoportunk azonosított. Így timocita sejtelhalást vált ki az adenzin, amely humán timocitákban az intracelluláris kalcium szint emelésével [1], míg egér timocitákban az adenzin A2A receptorokon keresztül az adenilát cikláz rendszeren keresztül fejt ki hatását [2]. Hatásmechanizmusa teljesen eltér a kemoterápiában alkalmazott deoadenzinétól [3]. Vagy timocita sejthalál induktor az A vitamin származék retinsav is [4,5]. Ez utóbbi a Nur77 transzkripció faktoron keresztül váltja ki az apoptózist [6]. A különféle apoptózis szignálok kiegészítik egymást, pl. a TGF- β önmagában nem vált ki sejtelhalást, de fokozza más szignálok hatását

[7], a retinoidok fokozzák a glükokortikoidok által kiváltott sejtelhalást [9], de gátolják a T sejt receptor kiváltotta sejtelhalást, szabályozva ezzel a T sejt receptor hatásának küszöbértékét [9-11]. A T sejtek apoptózis érzékenysége változik differenciájuk során és a legérzékenyebb a timocita CD4CD8 dupla pozitív stádiumban [12]. Ugyanakkor nem osztódó érett T sejtek ellenállóak a sejthalál szignálokkal szemben [12,13]. De elhalnak az érett T sejtek is, ha valami kiváltotta fokozott proliferációjukat. Így az immunaktiváció jele a fokozott sejtelhalás Sjögren szindrómában [14,15], vagy HIV fertőzésben, is és a retinoidok ezt a T sejt receptor regulált sejtelhalást is gátolják [16-18].

A szöveti transzglutamináz és a sejtelhalás

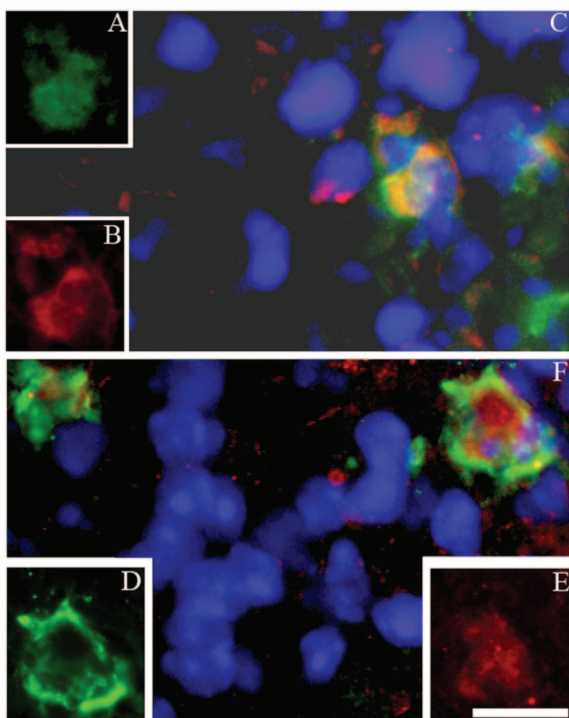
Bár a szöveti transzglutamináz a timocitákban a sejthalál program elindulása kapcsán indukálódik [19] és számos más sejtben is kimutatható sejtelhalás során az expresszió fokozódása [20], a transzglutamináz multifunkcionális fehérjefunkciója miatt sokféleképpen szólhat bele az apoptózis programba [21]. T sejtekben hozzájárul az apoptózis indításához [22], vörösvértestekben, de lehet, hogy más sejtben is fokozza az elhaló sejtekben a sejtfelszíni foszfatidilszerin kifordulását, ami az elhalt sejtek makrofágok általi felismeréséhez szükséges [23], de hepatocitákban G-fehérje funkcióján keresztül véd a sejthalál receptor által kiváltott sejtelhalással szemben [24], vagy a mitokondriumban hatva védelmet jelent az ischemia/ reperfüzós szívkárosodás során [25].



2. ábra. A szöveti transzglutamináz erősen indukálódik in vivo apoptózis indukciót követően egér tímuszban. Hat órával dexametazon oltást követően, még a DNáz aktiválódását megelőzően (piros TUNEL pozitív sejtmagok) elkezdi kifejeződni az elhaló timocitákban a szöveti transzglutamináz (zöld). A nyíl mutatja, hogy az azt eltakarító makrofágokban is nő a kifejeződése [19].

A szöveti transzglutamináz kifejeződése timocitákban

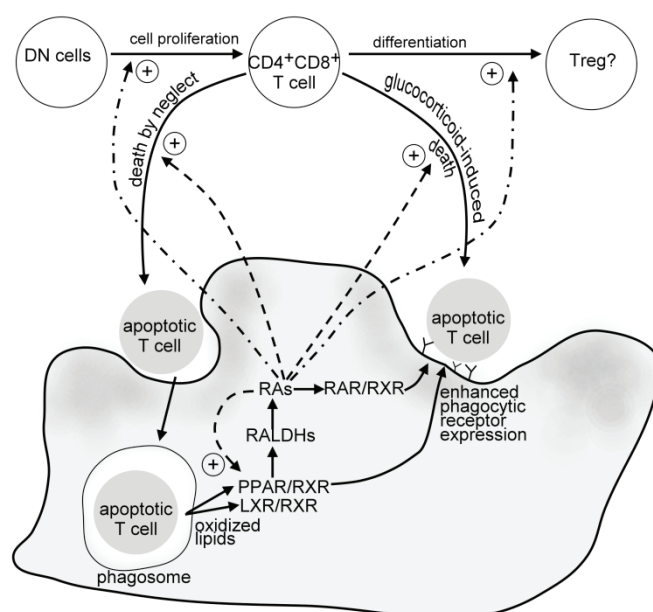
Bár epiteliális daganatsejtekben a sejthalált kiváltó szignálok hatására közvetlenül indukálódhat a transzglutamináz, timocitákban azt találtuk, hogy in vitro, bár jól elhalnak a sejtek az in vivo is alkalmazott sejthalál szignálokra, a transzglutamináz indukciója elmarad. Ebből arra a következtetésre jutottunk, hogy a szöveti környezetben megtalálható szignálok vehetnek részt az enzim indukciójában. Az első utalás, hogy ezeket a szignálokat az eltakarító makrofágok bocsájtják ki, azokból a kísérletekből származott, ahol a transzglutamináz csonk indukcióját vizsgáltuk olyan transzglutamináz knock out egerekben, amelyekben az enzim 5. exonját deletálták. Az enzim mRNS-e transzglutamináz függően indukálódott azért, mert a makrofágok által kibocsájtott TGF- β aktiválásához az enzim szükséges [7]. Mivel a retinoidokról is ismert volt, hogy indukálhatják a transzglutaminázt, és leírtuk, hogy a tímuszban van endogén retinoid termelés [26], vizsgálni kezdtük, hogy a retinoidok hozzájárulnak-e az in vivo apoptózis során az enzim indukciójához. Nagy meglepetésünkre azt találtuk, hogy a retinoidok termelődése jelentősen fokozódik az apoptózis megindulását követően, hozzájárulnak a transzglutamináz indukciójához, és a termelő sejtek megint csak az eltakarító makrofágok [27]. Újabb eredményeink azt mutatják, hogy a makrofágok adenzint is termelnek a fagocitózis során [28]. Bár ez a szignál magában a makrofágokban a gyulladási citokin termelődést szabályozza [28,29], az adenzin is hozzájárul a transzglutamináz in vivo indukciójához több a TSS terület körül elhelyezkedő enhanceren hatva (még nem publikált eredmények).



3. ábra. In vivo apoptózis indukciót követően az apoptotikus sejteket eltakarító makrofágok a szintézisükhöz retinaldehid dehidrogenázt is igénylő retinoidokat termelnek. Dexametazon oltását követően a retinaldehid dehidrogenázok (RALDH, zöld) a makrofágokban (piros) jelennek meg. Kék színnel a sejtmagok festődtek [27].

A retinoidok és a fagocitózis

A makrofágokban a retinoid termelődést az apoptotikus sejtek felvétele során az apoptotikus sejtek lipidjei által aktivált nukleáris receptorok (LXR, PPAR-ok) indítják el, és hatásukra a makrofágok felvételi kapacitása fokozódik. Ez egy metabolikus alkalmazkodási mechanizmus a folyamatos sejt felvételre és feldolgozásra [30]. A tímuszban nem látjuk klasszikus retinoidok megjelenését. Úgy gondoljuk, hogy talán a retinol szaturáz útvonal intermedierjei szólnak bele a fagocitózis szabályozásába [30]. A makrofágok apoptotikus sejteket eltakarító képességét a gyulladás megszűnése során termelődő glükokortikoid hormon is fokozza. A glükokortikoid fagocitózis fokozó hatása is használja a retinoid termelődést [31]. Ez a retinoid a timocitákra hatva nemcsak azok transzglutamináz termelődésére, hanem elhalására, proliferációjára és szelekciójára is hat [32].



4. ábra. A makrofágok által a fagocitózis során termelt retinoidok számos ponton szabályozzák a tímusz homeosztázist. DN, dupla negatív; LXR, liver X receptor; PPAR, peroxiszóma proliferátor-aktivált receptor; RALDH, retinaldehid dehidrogenáz; RAR, retinsav receptor; RXR, retinoid X receptor; T_{reg} , regulatórikus T sejt [32].

Saját eredményeink és az irodalmi adatok alapján arra is rámutattunk, hogy az elhalt sejteket eltakarító makrofágok által termelt molekulák alakítanak ki egy olyan timocita környezetet, amely a neglektált sejtek minél előbbi elölését és a transzglutamináz indukcióját eredményezi bennük [33].

A szöveti transzglutamináz és az elhalt sejtek eltakarítása

Mi írtuk le először, hogy a szöveti transzglutamináz szükséges az elhalt sejtek eltakarításához [7]. Az integrin $\beta 3$ [34], de nem a $\beta 5$ [35] koreceptoraként működve a foszfatidil-inozitol 3 kináz aktivitását szabályozva elősegíti a Rac

megfelelő membránlokalizációját és így az aktinváz szerveződését [36]. Leírtuk, hogy a makrofágok két apoptótikus kaput képesek nyitni, amelyeken keresztül besorjáznak az apoptótikus sejtek. Ennek megnyitása zavart transzglutamináz hiányában [34]. A transzglutamináz hiányában SLE szerű autoimmun betegség alakul ki [7], zavarttá válik a gyulladás csendesítése pl. húgysav kristállyal kiváltott gyulladásban [37], de más laborok publikációi is arra utalnak, hogy az apoptótikus sejtek eltakarításának a zavara hajlamosít krónikus gyulladásos kórképek kialakítására. Ebben biztosan van szerepe a felszaporodó nekrotikussá váló sejteknek, de mi úgy látjuk, hogy a makrofágok által termelt gyulladásgátló molekulák termelődése is megváltozhat [7, 38-40]. Ezek éppen azok a molekulák, amelyek a tímikus belső környezet kialakításában is szerepet vállalnak, de más szöveti környezetben eltérő biológiai folyamatokat szabályoznak. Ennek alapján felvethető, hogy az eltakarítás javítása fontos terápiás eszköz lehet krónikus gyulladásos kórképek kezelésében [41]. Mi magunk is azonosítottunk három olyan vegyületet és annak hatásmechanizmusát, amely a fagocitózis fokozódásához vezet [30, 31, 42].



5. ábra. Együttműködési megbeszélés Taichung, Tajvan.

Munkánk sokban összefonódott a Fésüs László professzor által vezetett munkacsoporttal, akik más aspektusokból vizsgálják a szöveti transzglutamináz biológiai szerepét. Emellett a klinikai orientációjú kutatásokban együttműködünk a Greg Tsay által vezetett tajvani belgyógyász kutatócsoporttal. Külön hálás vagyok azért, hogy munkánk során bármikor botlottunk olyan problémába, amelyet csak külföldi labor bevonásával tudtunk megoldani, egyszer sem kaptam

elutasító választ segítségkérésünkre. Így számos közleményünkön külföldi nevek is feltűnnek.

A csoport tagjainak díjai, elismerései:

Szondy Zsuzsa: ECDO Academy tag, L'Oréal/UNESCO „Nők a tudományért” 1. díj, Mestertanári kitüntetés, EMBO ösztöndíj, Széchenyi István Ösztöndíj, Széchenyi Professzori Ösztöndíj, EMBO ösztöndíj, FEBS ösztöndíj,

Sarang Zsolt: Bólyai Ösztöndíj, Debreceni Egyetem Szodoray Lajos Ösztöndíj,

Garabuczi Éva: Jedlik Ányos Doktorjelölti Ösztöndíj.

Irodalomjegyzék

[1] Szondy, Z. (1994) Adenosine induces DNA fragmentation in human thymocytes by Ca²⁺ dependent mechanisms. *Biochem J*, **304**: 877-885.

[2] Kiss, I., Oskolás, H., Tóth, R., Bouillet, P., Tóth, K., Fülöp, A., Scholtz, B., Ledent, C.A., Fésüs, L., Szondy, Z. (2006) Adenosine A_{2A} receptor-mediated cell death of mouse thymocytes involves Adenylate cyclase, Bim and is negatively regulated by Nur77. *Eur J Immunol*, **36**: 1559-1571.

[3] Szondy, Z. (1995) The 2-Chlorodeoxyadenosine-induced cell death signalling pathway in human thymocytes is different from that induced by 2-chloroadenosine. *Biochem J*, **311**: 585-588.

[4] Fésüs, L., Szondy, Z., Uray, I. (1995) Probing the molecular program of apoptosis by cancer chemopreventive agents. *J Cell Biochem, Suppl.* **22**: 151-161.

[5] Szondy, Z., Reichert, U., Bernardon, J.M., Michel, S., Tóth, R., Ancian, P., Fésüs, L. (1997) Induction of apoptosis by retinoids and RAR gamma selective compounds in mouse thymocytes through a novel apoptosis pathway. *Mol Pharmacol*, **51**: 972-982.

[6] Kiss, B., Tóth, K., Sarang, Z., Garabuczi, E., Szondy, Z. (2015) Retinoids Induce Nur77-dependent Apoptosis in Mouse Thymocytes. *BBA Mol Cell Res*, **1853**: 660-670.

[7] Szondy, Z., Sarang, Z., Molnár, P., Németh, T., Piacentini, M., Mastroberardino, P.G., Falasca, L., Aeschlimann, D., Szegezdi, E., Lakos, G., Kovács, J., Rajnavölgyi, E., Birckbichler, J., Melino, G., Fésüs, L. (2003) TGASE2^{-/-} mice reveal a phagocytosis-associated crosstalk between macrophages and apoptotic cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, **100**: 7812-7817.

- [8] Tóth, K., Sarang, Z., Brázda, P., Ghyselinck, N., Chambon, P., Fésüs, L., Szondy, Z. (2011) Retinoids enhance glucocorticoid-induced apoptosis of T cells by facilitating glucocorticoid receptor-mediated transcription. *Cell Death Differ*, **18(5)**: 783-792.
- [9] Szondy, Z., Reichert, U., Bernardon, J.M., Michel, S., Tóth, R., Karászi, E., Fésüs, L. (1998) Inhibition of activation-induced apoptosis of thymocytes by all-*trans* and 9-*cis* retinoic acids is mediated via retinoic acid receptor alpha. *Biochem J*, **331**: 767-774.
- [10] Szegezdi, E., Kiss, I., Simon, A., Blaskó, B., Reichert, U., Michel, S., Sándor, M., Fésüs, L., Szondy, Z. (2003) Ligand of RAR α Regulates Negative Selection of Thymocytes by Inhibiting both DNA binding of Nur77 and the Synthesis of Bim. *J Immunol*, **170**: 3014-3022.
- [11] Szondy, Z., Reichert, U., Fésüs, L. (1998) Apoptosis regulation of T lymphocytes by retinoic acids: a novel mode of interplay between RAR and RXR receptors in regulating T lymphocyte death. *Cell Death Diff*, **5**: 4-10.
- [12] Szondy, Z. (1997) Methylprednisolone and 2-chloroadenosine induce DNA fragmentation at different stages of human T lymphocyte development. *Immunol Lett*, **58**: 59-65.
- [13] Tóth, B., Kis-Tóth, K., Kiss, I., Reichert, U., Michel, S., Fésüs, L., Szondy, Z. (2004) Retinoids induce Fas(CD95) ligand cell surface expression via RAR γ and Nur77 in T cells. *Eur J Immunol*, **34**: 827-836.
- [14] Tóth, R., Szegezdi, E., Molnár, G., Lord, J.M., Fésüs, L., Szondy, Z. (1999) Regulation of cell surface expression of Fas (CD95) ligand and susceptibility to Fas (CD95)-mediated apoptosis in activation-induced T cell death involve calcineurin and protein kinase C respectively. *Eur J Immunol*, **29**: 383-393.
- [15] Zeher, M., Szodoray, P., Gyimesi, E., Szondy, Z. (1999) Correlation of increased susceptibility to apoptosis of CD4⁺ T cells correlates with lymphocyte activation and activity of disease in patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*, **42**: 1673-1681.
- [16] Tóth, R., Szegezdi, E., Reichert, U., Bernardon, J.M., Michel, S., Kis-Tóth, K., Mocsári, Z., Fésüs, L., Szondy, Z. (2001) Activation-induced death and cell surface expression of Fas(CD95) ligand is regulated reciprocally by RAR alpha and gamma and involve nur77 in T cells. *Eur J Immunol*, **31**: 1382-1391.
- [17] Szondy, Z., Lecoœur, H., Fésüs, L., Gougeon, M.L. (1998) All-*trans* retinoic acid inhibition of anti-CD3 induced T cell apoptosis in HIV-infection mostly concerns CD4 T lymphocytes and is mediated via regulation of FAS-L expression. *J Infect Dis*, **178**: 1288-1298.

- [18] Szondy, Z., Tóth, R., Szegezdi, E., Reichert, U., Ancian, P., Fésüs, L. (2001) Cell death in HIV pathogenesis and its modulation by retinoids. *Ann NY Acad Sci*, **946**: 95-107.
- [19] Szondy, Z., Molnar, P., Nemes, Z., Boyiadzis, M., Kedei, N., Tóth, R., Fésüs, L. (1997) Differential expression of tissue transglutaminase in apoptosis of thymocytes induced via distinct signalling pathways. *FEBS Lett*, **404**: 307-313.
- [20] Fesus, L., Madi, A., Balajthy, Z., Nemes, Z., Szondy, Z. (1996) Transglutaminase induction by various cell death and apoptosis pathways. *Experientia*, **52**: 942-949.
- [21] Fesus, L., Szondy, Z. (2005) Transglutaminase 2 in the balance of cell death and survival. *FEBS Lett*, **579**: 3297-3302.
- [22] Hsieh, Y.F., Liu, G.Y., Lee, Y.J., Yang, J.J., Sándor, K., Sarang, Z., Bononi A., Pinton, P., Tretter, L., Szondy, Z., Tsay, G.J. (2013) Transglutaminase 2 contributes to apoptosis induction in Jurkat T cells by modulating Ca²⁺ homeostasis via cross-linking RAP1GDS1. *PLoS One*, **8**: e81516.
- [23] Sarang, Z., Madi, A., Koy, C., Varga, S., Glocker, M.O., Ucker, D.S., Kuchay, S., Chishti, A., Melino, G., Fésüs, L., Szondy, Z. (2007) Tissue transglutaminase (TG2) facilitates phosphatidylserine exposure and calpain activity in calcium-induced death of erythrocytes. *Cell Death Differ*, **14**: 1842-1844.
- [24] Sarang, Z., Molnár, P., Németh, T., Kardon, T., Cotecchia, S., Melino, G., Fésüs, L., Szondy, Z. (2005) Tissue transglutaminase acting as G protein protects hepatocytes against Fas-mediated death. *Hepatology*, **42**: 578-587.
- [25] Szondy, Z., Mastroberardino, P.G., Váradi, J., Farrace, M.G., Nagy, N., Bak, I., Viti, I., Wieckowski, M.R., Melino, G., Rizzuto, R., Tósaki, A., Fesus, L., Piacentini, M. (2006) Tissue transglutaminase (TG2) protects cardiomyocytes against ischemia/reperfusion injury by regulating ATP synthesis. *Cell Death Differ*, **13**: 1827-1829.
- [26] Kiss, I., Rühl, R., Szegezdi, E., Fritzsche, B., Tóth, B., Pongrácz, J., Perlmann, T., Fésüs, L., Szondy, Z. (2008) Retinoid receptor-activating ligands are produced within the mouse thymus during postnatal development. *Eur J Immunol*, **38**: 147-155.
- [27] Garabuczi, E., Kiss, B., Felszeghy, S., Tsay, G.J., Fésüs, L., Szondy, Z. (2013) Retinoids produced by macrophages engulfing apoptotic cells contribute to the appearance of transglutaminase 2 in apoptotic thymocytes. *Amino Acids*, **44**: 235-244.

- [28] Köröskényi, K., Duró, E., Pallai, A., Sarang, Z., Kloor, D., Ucker, D., Ledent, C.A., Chawla, A., Castrillo, A., Fésüs, L., Szondy, Z. (2011) Involvement of Adenosine A_{2A} Receptors in Engulfment-Dependent Apoptotic Cell Suppression of Inflammation. *J Immunol*, **186**: 7144-7155.
- [29] Duró, E., Pallai, A., Köröskényi, K., Sarang, Z., Szondy, Z. (2014) Adenosine A₃ receptors negatively regulate the engulfment-dependent apoptotic cell suppression of inflammation. *Immunol Lett*, **162(2 Pt B)**: 292-301.
- [30] 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.
- [31] Garabuczi, E., Sarang, Z., Szondy, Z. (2015) Glucocorticoids enhance prolonged clearance of apoptotic cells by upregulating liver X receptor, peroxisome proliferator-activated receptor- δ and UCP2. *BBA Mol Cell Res*, **1853**: 573-582.
- [32] Sarang, Z., Garabuczi, E., Joós, G., Kiss, B., Tóth, K., Rühl, R., Szondy, Z. (2013) Macrophages engulfing apoptotic thymocytes produce retinoids to regulate selection, removal and replacement of double positive thymocytes. *Immunobiology*, **13**: 122-128.
- [33] Szondy, Z., Garabuczi, E., Tóth, K., Kiss, B., Köröskényi, K. (2012) Thymocyte death by neglect: contribution by engulfing macrophages. *Eur J Immunol*, **42**: 1662-1667.
- [34] Tóth, B., Garabuczi, E., Sarang, Z., Vereb, G., Vámosi, G., Aeschlimann, D., Blaskó, B., Bécsi, B., Erdődi, F., Lacy-Hulbert, A., Zhang, A., Falasca, L., Balajthy, Z., Birge, R., Melino, G., Fésüs, L., Szondy, Z. (2009) Transglutaminase 2 is needed for the formation of an efficient phagocyte portal in macrophages engulfing apoptotic cells. *J Immunol*, **182**: 2084-2092.
- [35] Ruggiero, L., Sarang, Z., Szondy, Z., Finnemann, S.C. (2012) $\alpha\text{v}\beta\text{5}$ integrin-dependent diurnal phagocytosis of shed photoreceptor outer segments by RPE cells is independent of the integrin coreceptor transglutaminase-2. In: „Retinal Degenerative Diseases: Mechanisms and Experimental Therapy”. *Adv Exp Med Biol*, **723**: 731-737.
- [36] Tóth, B., Sarang, Z., Vereb, G., Zhang, A., Tanaka, S., Melino, G., Fésüs, L., Szondy, Z. (2009) Over-expression of integrin beta3 can partially overcome the defect of integrin beta3 signaling in transglutaminase 2 null macrophages. *Immunol Lett*, **36**: 625-631.

- [37] Yen, J.H., Lin, L.C., Chen, M.C., Sarang, Z., Leong, P.I., Chang, I.C., Hsu, J.D., Chen, J.H., Hsieh, F., Pallai, A., Köröskényi, K., Szondy, Z., Tsay, G.J. (2015) The metastatic tumor antigen 1-transglutaminase -2 pathway is involved in self-limitation of monosodium urate crystal-induced inflammation by upregulating TGF-beta1. *Arthritis Res Ther*, **17(1)**: 65.
- [38] Sarang, Z., Köröskényi, K., Pallai, A., Duró, E., Melino, G., Griffin, M., Fésüs, L., Szondy, Z. (2011) Transglutaminase 2 null macrophages respond to lipopolysaccharide stimulation by elevated proinflammatory cytokine production due to an enhanced alpha v beta3 integrin induced Src tyrosine kinase signaling. *Immunol Lett*, **138**: 71-78.
- [39] Sarang, Z., Tóth, B., Balajthy, Z., Köröskényi, K., Garabuczi, E., Fésüs, L., Szondy, Z. (2009) Some lessons from the tissue transglutaminase knockout mouse. *Amino Acids*, **36**: 625-631.
- [40] Szondy, Z., Korponay-Szabó, I., Király, R., Fésüs, L. (2011) Transglutaminase 2 dysfunctions in the development of autoimmune disorders: celiac disease and TG2-/- mouse. *Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol*, **78**: 295-345.
- [41] Szondy, Z., Garabuczi, E., Joós, G., Tsay, G.J., Sarang, Z. (2014) Impaired clearance of apoptotic cells in chronic inflammatory diseases: therapeutic implications. *Frontiers in Immunology*, **5**: 354.
- [42] Yen, J.H., Yang, D.J., Chen, M.C., Yi-Ying, W., Hsieh, Y.F., Cheng, Y.M., Huang, W.N., Szondy, Z., Tsay, G.J. (2014) Daidzein enhances efferocytosis via transglutaminase 2 and augmentation of Rac1 activity. *Mol Immunol*, **60**: 135-142.

2015 A FÉNY NEMZETKÖZI ÉVE. FOTOSZINTÉZIS: MOLEKULÁRIS MECHANIZMUSOK, GLOBÁLIS HATÁSOK

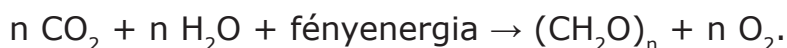
Garab Győző

MTA Szegedi Biológiai Kutatóközpont, Növénybiológiai Intézet, Szeged

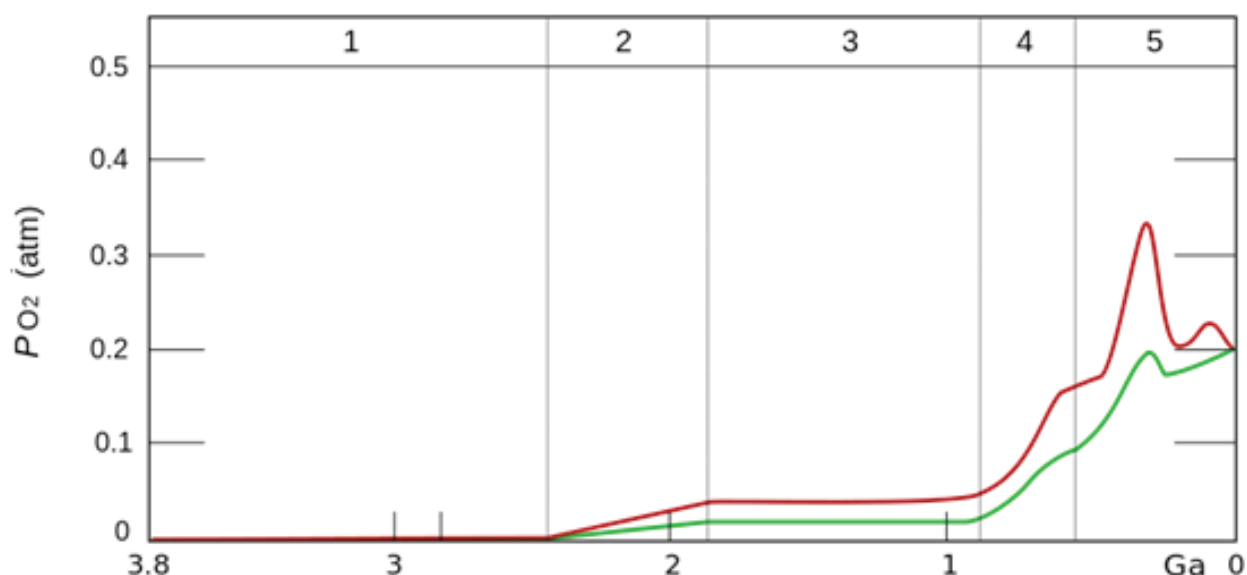
Összefoglalás. Az UNESCO, az Európai Fizikai Társulat kezdeményezésére, 2015-öt a Fény Évének választotta. A kezdeményezők rámutattak, hogy 2015-ben több olyan évforduló is van, amelyek közvetve vagy közvetlenül a fényvel kapcsolatosak: 1000 éve jelent meg az első optikai témájú könyv (Al-Hajszam: *De Aspectibus*, azaz „A látásról”), 100 éve publikálta Einstein általános relativitáselméletét, 50 éve fedezték föl a kozmikus háttérsugárzást. Mindazonáltal, ahogy azt a hivatalos honlap (<http://www.light2015.org>) „Why Light Matters” bevezető gondolatai érzékeltetik, a fény annyira alapvető és sokrétű szerepet játszik életünkben, ami önmagában indokolhatja, hogy egy adott évben figyelmünket a fényre fordítsuk. Szabad fordításban: „a napfénynek köszönhetjük a földi élet legalapvetőbb folyamatának létét, a fotoszintézist; az utóbbi évtizedek fotonika-alapú technológiai alapvetően megváltoztatták mindennapjainkat a kommunikációs eszközöktől és a kultúrától a gyógyításig”. Ebben a rövid összefoglalóban azt mutatom be, hogyan alakította át a fotoszintézis az utóbbi mintegy három milliárd évben a Föld felszínét, mik azok a molekuláris mechanizmusok, amelyek ma is biztosítják a földi élet fenntartását, és amelyek egyúttal bolygónk egészére hatással vannak. Röviden kitérek arra is, miként nyújthatnak támpontot a fotoszintézis-kutatással szerzett ismeretek a fizikai és molekuláris mechanizmusokról az ipari szoláris technológia területén. Kutatásaink során elsősorban a fény biológiai hatásaira vagyunk kíváncsiak – de egyúttal a fényt (s itt már elektromágneses sugárzást értünk alatta, a Röntgen sugártól a rádióhullámokig) mint spektroszkópiai és szerkezetvizsgáló eszközt is használjuk.

Élet a Fényből: a Fotoszintézis Biogeokémiai Ciklusai

A kékmoszatok (cianobaktériumok), azaz az első oxigén-termelést végző fotoszintetikus szervezetek megjelenésével – 3-3,4 milliárd éve – megindult a Föld felszínének alapvető átalakulása. Mindez az alábbi, jól ismert egyszerű kémiai egyenlettel kifejezhető, valójában rendkívül összetett biológiai folyamatsornak köszönhető:



Ennek a folyamatnak köszönhetően alapvetően megváltozott bolygónk atmoszférája, amelyet korábban – a Föld létrejötte óta az első 1-1,5 milliárd évben – a napszél és geológiai folyamatok alakítottak. A második földi légkör mintegy 3 milliárd éve főként N_2 -ből és CO_2 -ből állt, molekuláris oxigént nem tartalmazott. Az oxigén jelenléte a mai földi atmoszférában lényegében kizárólag a fotoszintézisnek köszönhető.

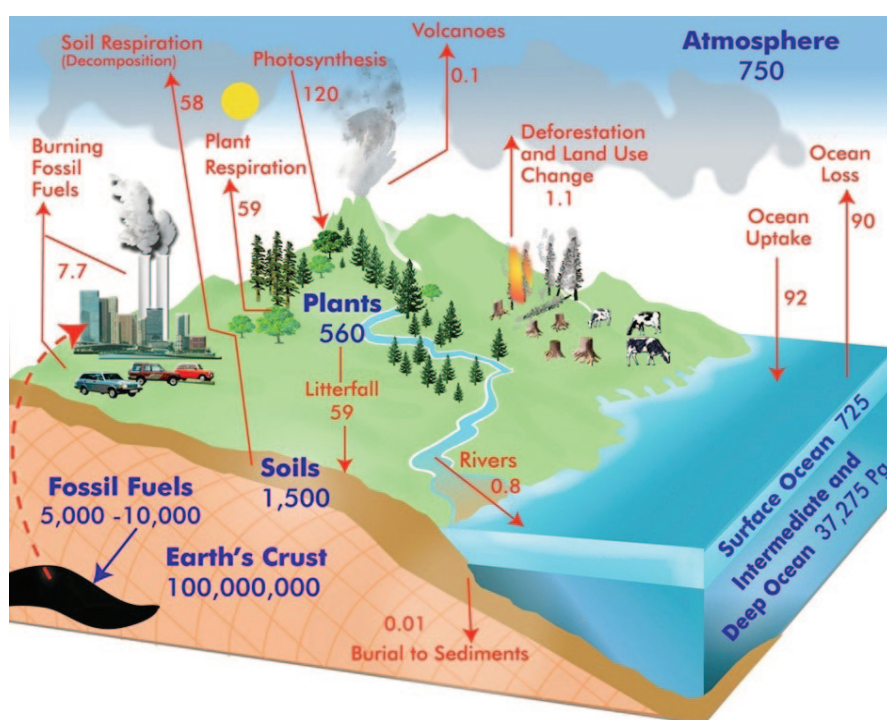


1. ábra. Az atmoszferikus O_2 parciális nyomásának (P_{O_2}) evolúciója az elmúlt 3,8 milliárd év (Ga) során. A becsült értékek intervalluma a piros és a zöld görbék között [1]. Az 1. szakaszban – bár a cianobaktériumok ~ 3 milliárd éve megjelentek – nem mutatható ki az oxigén jelenléte, a 2. szakasz során megjelennek az eukarióta algák, a 3. szakaszban – az ózonréteg kialakulását követően – válik lehetővé a szárazföld meghódítása, ennek köszönhető azután a magasabbrendű növények és általában a magasabbrendű élet megjelenése.

A fotoszintetikus szervezetek elterjedésével biogeokémiai ciklusok indultak el. Ezek révén kémiai elemek vagy vegyületek „passzálódnak át” a bioszférán és a Föld abiotikus rétegein (jellemzően a litoszférán, atmoszférán és hidroszférán). Az évmilliárdok alatt kialakult C, O_2 , H_2O ciklusokon túlmenően a fotoszintézis jelentősen beleavatkozik a P, N és a S körforgásába is. Néhány érdekes adatot érdemes megemlíteni. Különböző modellek alapján az oxigén körforgási ($t_{1/2}$) ideje az atmoszférában 3000 és 10 000 évre tehető. Ez egyúttal azt is jelzi, hogy az oxigénben dús atmoszféra léte rövid távon nincs veszélyben. Ugyanez, ti. a légkör összetételének stabilitása a CO_2 vonatkozásában már nem állítható. Az atmoszféra ezen összetevőjének körforgási ideje lényegesen rövidebb, mindössze néhány évnek (más számítások szerint 15-30 évnek) adódik, ami egyúttal mutatja a globális folyamatok érzékenységét.

Érdekes szemügyre venni a 2. ábra néhány adatát is, jóllehet a problémakör, nevezetesen a CO_2 szint emelkedése és következményei – ma már – közzismertek.

Látható, hogy az évmilliók alatt elraktározott fosszilis tüzelőanyag (amelyet a fotoszintézis egyszer már kivont a légkörből) rendkívül gyors ütemben kerül vissza az atmoszférába – éves szinten, a szárazföldön és tengerekben megkötött mennyiség mintegy 3 %-a. Ennek egy része emeli a légköri széndioxid szintet, ami az ipari forradalom előtti 280 ppm-ről mára valamivel 400 ppm fölé emelkedett (<http://co2now.org/>). A helyzetet nyilvánvalóan súlyosbítja az erdőirtás, illetve a fotoszintetikus CO₂ fixálásra alkalmas területek csökkenése. Mindezen tényezők hatására a CO₂ szint növekménye messze meghaladja az utóbbi mintegy fél millió éves ingadozások nagyságát (a CO₂ szint 240 és 280 ppm között változott; NB. ezeket a változásokat jelentős, 5 °C körüli globális hőmérséklet-ingadozás kísérte).



2. ábra. A C globális körforgása. Kék színnel vannak feltüntetve a különböző rétegekben fellelhető C mennyiségek, pirossal az éves fluxus értékek. Valamennyi szám Pg-ban (Gt-ban) értendő (2010-es adatok). Forrás: http://www.nasa.gov/images/content/544800main_globe-CarbonCycle-hi.jpg.

Környezeti Hatások

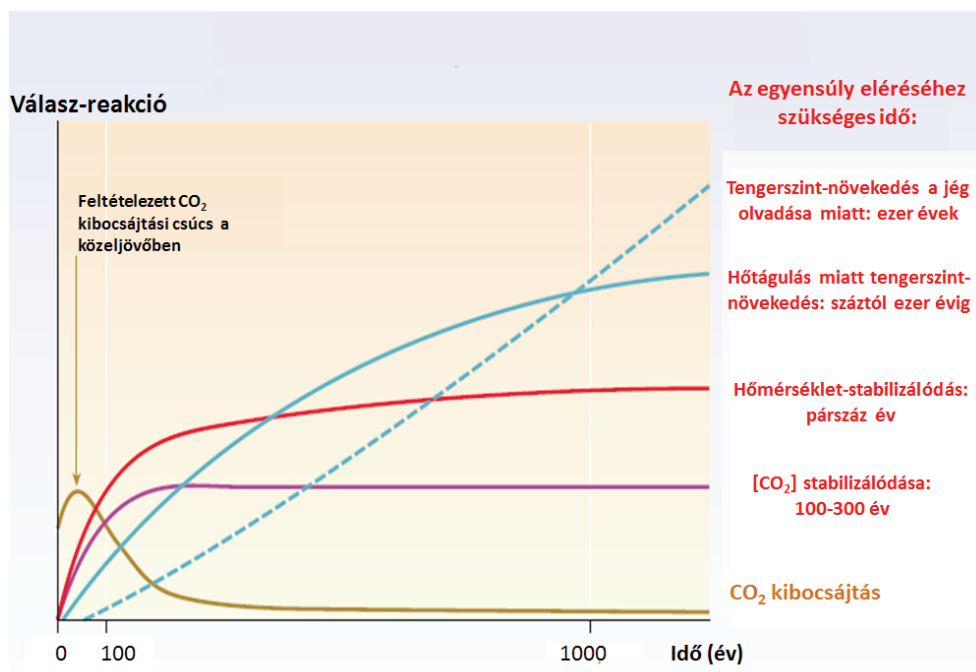
Ma már alig vitatható, hogy a CO₂ szint emelkedésének hatása nyilvánul meg a globális felmelegedésben. A mért 0,85 °C globális hőmérséklet emelkedést tehát javarészt antropogén eredetűnek tekinthetjük; újabb kutatások szerint erre vezethetők vissza az időjárás szélsőséges megnyilvánulásai is [2].

Általában kisebb figyelmet kap, ezért is érdemes hangsúlyozni, hogy a fosszilis tüzelőanyagok felhasználásának következményeként megjelenő CO₂

mennyiségének egy jelentős részét, közel harmadát, az óceánok nyelik el. Ez csak látszólag és csak nagyon rövid távon képes enyhíteni a káros következményeket. Ez ugyan lassítja a globális felmelegedést, de lehetséges, hogy a globális felmelegedésnél is súlyosabb következményekkel jár, mivel csökkenti a tengerek pH-ját. Ennek mértékét ma, az ipari forradalom előtti időkhöz képest 0,1 pH értéknek adják meg, de modellszámítások szerint 2050-re (560 atmoszférikus ppm-mel számolva) a csökkenés meghaladhatja a 0,23 pH értéket, ami alapvetően fölboríthatja a tengeri ökoszisztémákat [3]. Ugyanakkor érdekes megjegyezni azt is, hogy a tengerek szervesanyag-termelése az összproduktió közel felét teszi ki, jóllehet a fotikus zónában a fitoplankton össztömege a szárazföldi szervezetek biomasza tömegének töredéke (1-2 Gt szemben a 600-1000 Gt-val). Ez a fitoplankton sokkal gyorsabb életciklusának köszönhető. A kovamoszatok pl. kevesebb mint 1 %-os biomasza részarányukkal mintegy 20 %-os globális CO₂ megkötést végeznek - úgy, hogy, szilikát-alapú sejtfaluknak köszönhetően a megkötött C-t az óceánok mélyére süllyeszti [4]. Ez érdekes CO₂-szekvesztrálási lehetőségeket vet föl.

A tengerek reakciója más szempontból is rendkívül kritikus. Azon túlmenően, hogy magasabb hőmérsékleten kevesebb CO₂ oldódik vízben, rendkívül nagy időállandókkal kell számolnunk. Ezt mutatja a 3. ábra, amely arra hívja fel a figyelmet, hogy a globális hatásokkal az utánunk jövő generációknak akkor is számolniuk kell, ha mi a C-alapú gazdaságról áttérünk egy közel zéró nettó CO₂ kibocsátást garantáló, környezetbarát gazdaságra.

Egy mértékadó közgazdászok vezetésével elkészült, sokoldalú analízist tartalmazó anyag, amely tekintetbe veszi a világgazdasági folyamatokat és a politikai egyeztetések „időállandóit”, arra a következtetésre jut, hogy – komoly erőfeszítések és jelentős világpolitikai egyeztetések árán – reális célként az 500-550 ppm körüli értéket lehet csak kitűzni [5]. (Ezt fogadta el a vezető politikusok legnagyobb hányada, köztük az EU vezetői.) Az ehhez tartozó hőmérsékletemelkedés mintegy 2 °C-ra becsülhető. A „csatolt” várható következmények ugyan nagyon súlyosak, de – vélhető elkerülhetetlenségük okán is – talán még kezelhetők: a tengerparti településeken 10 milliányi embert fenyegetnek áradások, 40-60 milliányi afrikai lakost pedig malária fertőzés, a fajok 15-40 %-át fenyegeti kihalás, és jelentős tengerszint emelkedés is megindulhat. A 3 °C-os globális hőmérséklet-emelkedéssel járó következmények, élén a vélhetőleg elkerülhetetlen mintegy 7 m-es tengerszint emelkedéssel, a fajok 20-50 %-ának lehetséges kihalásával, az Amazon esőerdő ökoszisztéma



3. ábra. A CO₂ szint időbeli változásaihoz tartozó „időállandók”. Jelen, $t=0$. Az ábra az IPCC (Intergovernmental Panel on Climate Change) hasonló ábrája alapján készült, amely Solomon és mtsai. [6] adatait használta fel.

összeomlásával elviselhetetlen következményekkel járna. Ezt, illetve ennek a kockázatát, tehát minden áron el kell kerülni.

Globális Energia-Adatok

Az emberiség (teljesítményegységre vetített) energiafelhasználása jelenleg mintegy 15-16 TW (1 TW = 10^{12} W \approx 31,5 EJ/év, azaz $31,5 \times 10^{18}$ /év). Ennek kb. négy-ötöde fosszilis tüzelőanyag (szén, földgáz, kőolaj) eredetű, és csak kisebb százaléka származik megújuló energiahordozókból. Érdeemes megjegyezni, hogy a nukleáris energia részesedése is mindössze 6 %, ami egyúttal jelzi, hogy az hosszú távon nem jelent megoldást; a technológiákat más irányba kell fejleszteni. Minthogy 2030-ra a globális energiafelhasználás – a korábbiakban helytállónak bizonyult előrejelzések szerint - közel 30 TW-ra emelkedik, nyilvánvaló, hogy elodázhatatlan alternatív energiahordozók bekapcsolása az energiaellátásba és nem csak indokolt, hanem egyszerűen elengedhetetlen „tisztá” energiahordozók fejlesztése és kutatása.

A fotoszintézis átlagos teljesítménye 120 TW, a szélenergia nagyságát mintegy 180 TW-ra tehetjük, a geotermikus energia nagyságát 92 000 TW-ra becsülik; a szoláris energiáét pedig 178 000 TW-ra. A technikai lehetőségeket is számításba véve, növekvő jelentőségük sorrendjében a biomassa, a szél és a szoláris

energiahordozók minél gyorsabb ipari méretű fölhasználása oldhatja tehát meg a kérdést [7].

A Fotoszintézis Fizikai-Molekuláris Mechanizmusai

A fotoszintézis folyamatainak komplexitását legkönnyebben az alábbi blokséma segítségével érzékeltethetjük. Ezen jól látható, hogy az egymást követő folyamatok egyre nagyobb egységek működését igénylik és egyre hosszabb idő alatt játszódnak le (4. ábra).

<u>Fotofizika</u> A fény abszorpciója. Molekulafizikai folyamatok. Energiaátadás Disszipáció	<u>Fotokémia</u> Töltésszétválasztás Redoxlánc Primer termékek: NADPH, ATP, O ₂	<u>Biokémia</u> ,Sötétreakciók': CO ₂ fixálás Jelátvitel Adaptációs folyamatok	<u>Élettan</u> Szintézis Önszerveződő egységek Regulációs folyamatok	<u>Ökológia</u> <u>Evolúció</u>
~ 10 ⁻¹⁵ – 10 ⁻⁹ s	~ 10 ⁻¹² – 10 ⁻² s	~ 10 ⁻³ – 10 ³ s	~ 10 ² – 10 ⁶ s	~ 10 ⁵ – 10 ¹⁷ s
Pigmentmolekulák Protein komplexek	Szuperkomplexek Tilakoidmembrán	Kloroplastisz	Sejt, Növény	Ökoszisztémák Bioszféra

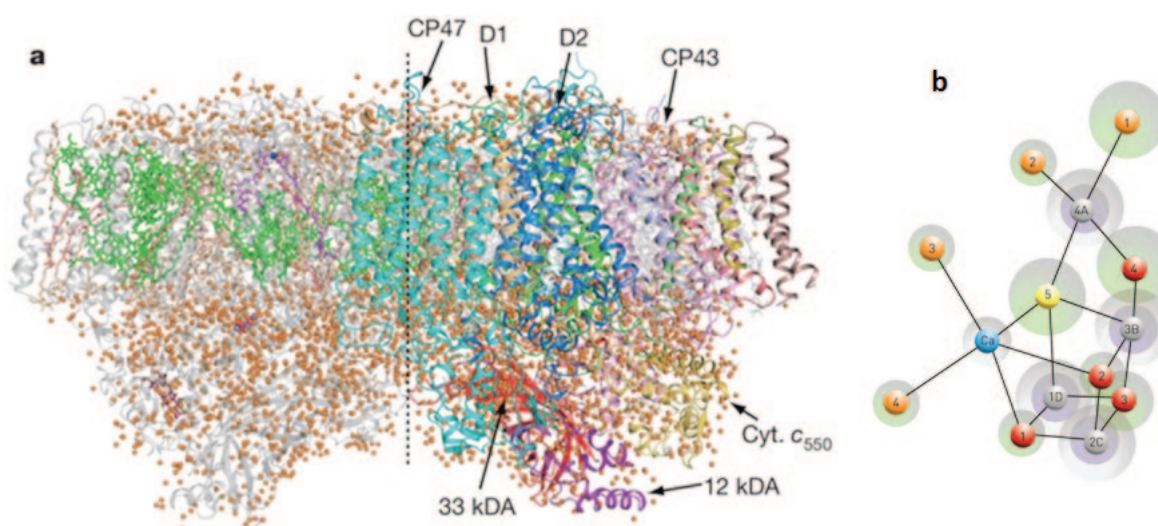
4. ábra. A fotoszintézis bloksémája. Az egyes (valamelyest önkényesen definiált) szakaszokban lejátszódó legfontosabb lépések és reakciók, a hozzá tartozó, hozzávetőlegesen megállapított időintervallumokkal és szerkezeti egységekkel.

A fotoszintézis a fény elnyelésével kezdődik az ún. fénybegyűjtő antenna komplexekben, amelyek révén a fotoszintetikus szervezetek biztosítani tudják a fotokémiai reakciócentrumaik hatékony működését. (A napfény fotonáram sűrűsége ugyanis alacsony, a fotokémiai reakciókat antenna pigmentek elnyelte fényenergiával kell táplálni.) Ezek a fotofizikai és fotokémiai folyamatok a fs-os – ms-os időskálán játszódnak le és optimális körülmények között közel 100 %-os kvantumhatásfokkal működnek, azaz szinte valamennyi beérkező foton gerjesztési energia formájában eléri a reakciócentrumot, ahol primer töltésszétválasztást generál. (NB. mindeközben a klorofill molekulák elnyelte kék fotonokból vörös fotonoknak megfelelő gerjesztési energia keletkezik, és a töltésstabilizálódást kielégítendő, azaz a reverzibilitás valószínűségét csökkentendő, energiaveszteségek következnek be.) Mindazonáltal, egy több száz, esetenként több ezer (sőt a mélytengeri bakteriális antenna, a kloroszóma esetén mintegy 200 000 molekula) rendszerétől a közel egységnyi kvantumhatásfok rendkívül figyelemre méltó teljesítmény [8]. Ez nyilvánvalóan nagyon stabil önszerveződő mechanizmusokat tételez fel, amik önmagukban is érdekesek, és amik tanulmányozása, az ultragyors és stacionárius spektroszkópiai eszközök széles

tárházának birtokában fotoszintetikus rendszerek esetén viszonylag könnyen követhető.

Az egységnyi kvantumhatásfok – extrém környezeti feltételek mellett, pl. túl magas fény, fotoszintetikusan nem hasznosítható mennyiségű gerjesztő energia esetén – károkat okozhatna a rendszernek, percek alatt fotooxidációhoz vezethetne. Ezt elkerülendő a fotoszintetikus szervezetek különböző, perces és lassabb időskálán működő egymásra épülő visszacsatolási mechanizmusokat léptetnek működésbe, amellyel biztonságos módon disszipálni tudják a felesleges gerjesztési energiát. Ez jelenleg is intenzíven kutatott területe a fotoszintézisnek [9]. Megjegyzendő, hogy a disszipáció mechanizmusa és hatása más biológiai rendszerekben is fontos – és ismereteim szerint – sokkal távolabb van a megértéstől, mint fotoszintetizáló szervezetekben.

Mintegy három évtizeddel a bakteriális reakciócentrum kristályszerkezetének meghatározását [10] követően – ami Nobel-díjjal is honorált alapvető áttörést jelentett a membránfehérjék területén – a legfontosabb antenna és reakciócentrum komplexek szerkezetét ismerjük. Ennek ellenére, az immár 1,95 Å-ös felbontás mellett szabadelektron lézerrel, funkcionális kristályon nyert szerkezet mellett [11] (és számos rendkívül technika-igényes biofizikai eszköz alkalmazásán túl) sem mondhatjuk el, hogy birtokában lennénk az oxigénfejlődés mechanizmusának (5. ábra).



5. ábra. A második fotokémiai rendszer (PSII) „core” superkomplexének szerkezete (a), benne a vízbontó Mn és Ca tartalmú enzim (b) [11-12].

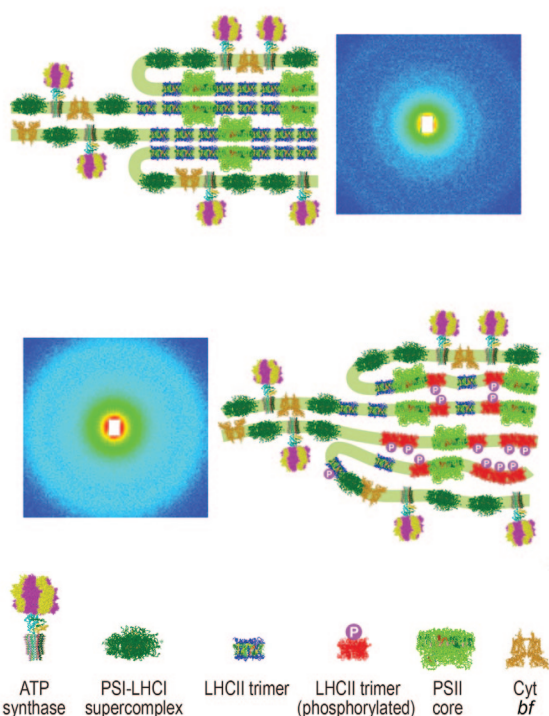
Az enzimatiskus vízbontás jelentősége többek közt azzal is indokolható, hogy a vizet fényenergiával oxigénre és protonokra hasítva eljuthatunk a tiszta

üzemanyaghoz, a szolárisan előállított H₂-hez. Több kutatócsoport dolgozik stabil, biomimetikus hidrogéntermelésre tervezett mesterséges rendszereken – egyelőre mérsékelt sikerrel, ti. ami a rendszerek hatásfokát illeti. Megjegyzendő, hogy a fotobiológiailag előállított H₂ (és más üzemanyagok) – teljesen más mechanizmusra alapozva – algákkal is termeltethető(k); ezek hatásfokát biotechnológiai eszközökkel próbálják fokozni.

A kristályszerkezet ismerete természetesen nem garantálja a funkció megértését. Erre tipikus példa a növények fő fénybegyűjtő komplexének (LHCII) szerkezete. A megértéshez – többek között - ultragyors lézerspektroszkópai eszközök nélkülözhetetlenek. Nemzetközi együttműködésben Petar Lambrev kollégám közvetlen közreműködésével kutatócsoportom is részt vállalt ebben a munkában [13], abban a meggyőződésben, hogy a fotoszintézis ultragyors folyamatainak megismerését célzó munkánk a Szegeden épülő ELI-ALPS nagyberendezés mérőállomásain lesznek kiterjeszthetőek.

Az egyes komplexek szerkezetének ismerete ugyan nélkülözhetetlen, de számos kérdést nyitva hagy. Például, az LHCII esetén nemrégiben spektroszkópai eszközökkel kimutattuk, hogy az *in vivo* (tilakoidmembránon belüli) szerkezet és az *in vitro* (detergens-szolubilizált) szerkezet néhány fontos szerkezeti elemet tekintve jelentősen különbözik egymástól – és minden bizonnyal különbözik a kristályszerkezettől is [14]. Ennek azért van jelentősége, mert az LHCII számos regulációs folyamatban részt vesz, melynek során a szerkezet minden bizonnyal módosul. A membránfehérjék esetében vélhetőleg hasonló kisebb eltérések előfordulnak az *in vitro* és *in vivo* állapotok között. Fotoszintetikus rendszerek esetén a nagyszámú és szoros kölcsönhatásban lévő pigmentmolekula jelenlétének köszönhetően ezek a perturbációk, amik pl. az alkalmazott detergensnek jelenléte miatt lépnek föl, polarizációs és ultragyors spektroszkópai eszközökkel könnyen detektálhatók [14].

Az LHCII foszforilációja a tilakoid membránokban jelentős ultrastrukturális változásokat is indukál. Ezek megbízható detektálása és a szerkezeti paraméterek változásának meghatározása élő sejteken nem-invazív fizikai módszerek alkalmazásával lehetséges. Munkatársaimmal kisszögű neutron-szórás és optikai spektroszkópia segítségével detektáltuk a multilamelláris tilakoidmembrán szerkezetének dinamikus változásait (6. ábra).



6. ábra. Élő *Chlamydomonas reinhardtii* zöldalga sejtek kináz-függő kromatikus adaptációja során bekövetkező szerkezetváltozásának – az ábrán is mutatott kissetű neutronszórás profilja és más spektroszkópai eszközökkel kapott eredmények alapján felállított – membránszerkezet modellje [15].

A fenti példákkal azt is szerettem volna érzékeltetni, hogy a fotoszintetikus folyamatok tanulmányozása nem csak önmagában érdekes (és fontos), hanem pl. ultragyors fotofizikai és fotokémiai folyamatok megértésében, a membránbiofizika, a molekuláris spektroszkópia, a szerkezetbiológia területén és a biológia sok más rokon-területén is sok izgalmas felfedezést hozott és ígér. Ebben az optikai spektroszkópia, a fény, mint eszköz nélkülözhetetlen „társunk” a kutatásban.

Irodalomjegyzék

- [1] Holland, H.D. (2006) The oxygenation of the atmosphere and oceans. *Phil Trans R Soc B*, **361**: 903–915.
- [2] Fischer, E.M., Knutti, R. (2015). Anthropogenic contribution to global occurrence of heavy-precipitation and high-temperature extremes. *Nature Climate Change*, doi:10.1038/nclimate2617.
- [3] Orr, J.C., Fabry, V.J., Aumont, O., Bopp, L., Doney, S.C., Feely, R.A., Gnanadesikan, A., Gruber, N., Ishida, A., Joos, F., Key, R.M., Lindsay, K., Maier-Reimer, E., Matear, R., Monfray, P., Mouchet, A., Najjar, R.G., Plattner, G.-K., Rodgers, K.B., Chris, S., Sarmiento, J.L., Schlitzer, R., Slater, R.D., Totterdell, I.J., Weirig, M.-F., Yamanaka, Y., Yool, A. (2005) Anthropogenic ocean acidification over the twenty-first century and its impact on calcifying organisms. *Nature*, **437**: 681–686.
- [4] Falkowski, P.G., Raven, J.A. (2007) Aquatic Photosynthesis. (Princeton University Press).

- [5] Stern, N. (2007) *The Economics of Climate Change: The Stern Review*. (Cambridge University Press).
- [6] Solomon, S., Plattner, G.-A., Knutti, R., Friedlingstein, P. (2009) Irreversible climate change due to carbon dioxide emissions. *Proc Natl Acad Sci USA*, **106**: 1704-1709.
- [7] Garab, G. (2009) Kimeríthetetlen energiaforrásunk, a napfény. *Magyar Kémikusok Lapja*, **LXIV/5**: 140-145.
- [8] Blankenship, R.E. (2014) *Molecular Mechanisms of Photosynthesis*. (2nd Edition, Wiley- Blackwell, United Kingdom).
- [9] Demmig-Adams, B., Adams, W., Garab G., Govindjee (szerk.) (2014) Non-Photochemical Quenching and Energy Dissipation in Plants, Algae and Cyanobacteria. *Advances in Photosynthesis and Respiration*, **40**: (Springer, Berlin, Heidelberg, New York).
- [10] Deisenhofer, J., Epp, O., Miki, K., Huber, R., Michel, H. (1984) X-ray structure analysis of a membrane protein complex. Electron density map at 3 Å resolution and a model of the chromophores of the photosynthetic reaction center from *Rhodospseudomonas viridis*. *J Mol Biol*, **180**: 385-398.
- [11] Suga, M., Akita, F., Hirata, K., Ueno, G., Murakami, H., Nakajima, Y., Shimizu, T., Yamashita, K., Yamamoto, M., Ago, H., Shen, J.-R. (2015) Native structure of photosystem II at 1.95 Å resolution viewed by femtosecond X-ray pulses. *Nature*, **517**: 99-105.
- [12] Umena, Y., Kawakami, K., Shen, J.-R. & Kamiya, N. (2011) Crystal structure of oxygen-evolving photosystem II at a resolution of 1.9 Å. *Nature*, **473**: 55-60.
- [13] Zhang, Z., Lambrev, P.H., Wells, K.L., Garab, G., Tan, H.-S. (2015) Direct observation of multistep energy transfer in LHCII with fifth-order 3D electronic spectroscopy. *Nature Communications* (nyomdában).
- [14] Akhtar, P., Dorogi, M., Pawlak, K., Kovács, L., Bóta, A., Kiss, T., Garab, G., Lambrev, P.H. (2015) Pigment interactions in light-harvesting complex II in different molecular environments. *J Biol Chem*, **290**: 4877-4886.
- [15] Nagy, G., Ünneper, R., Zsiros, O., Tokutsu, R., Takizawa, K., Porcar, L., Moyet, L., Petroutsos, D., Garab, G., Finazzi, G., Minagawa, J. (2014) Chloroplast remodeling during state transitions in *Chlamydomonas reinhardtii* as revealed by noninvasive techniques in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* **111**: 5042-5047.



Garab Győző az MTA SZBK tudományos tanácsadója, a Fotoszintetikus Membrán Munkacsoport vezetője. Munkacsoportjával a fotoszintetikus membránok és összetevőik szerkezetének minél részletesebb feltárására, szerkezeti dinamikájának és szabályozó funkcióinak megismerésére törekcsenek. Kutatásaik fókuszában álló témák: az általuk elsőként leírt termo-optikai (disszipáció-asszisztált) szerkezetváltozások pontos fizikai mechanizmusa és élettani szerepe; a munkacsoportban detektált nem-lamelláris lipid fázisok szerepe a tilakoid membránok felépítésében és szerkezeti flexibilitásában, valamint a multilamelláris membránrendszereken in vivo megfigyelt reverzibilis szerkezetváltozások természetének és fiziológiai

jelentőségének feltárása. Céljaik elérése érdekében különböző stacionárius és ultragyors spektroszkópiai módszereket és szerkezet-biológiai eszközöket használnak – kihasználva európai nagyberendezések és nemzetközi lézercentrumok technikai lehetőségeit is. Garab Győző több ciklusban szolgált, illetve szolgál a Nemzetközi Fotoszintézis Társaság (ISPR), a Magyar Biofizikai Társaság (MBFT), az Európai Tudományos Alap (ESF) Biophysics of Photosynthesis Programme és a Fotoszintézis – Élet a Fényből – Alapítvány vezetőségében.

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

Buday, L., Seprődi, J., Farkas, G., Mészáros, G., Romhányi, T., Bánhegyi, G., Mandl, J., Antoni, F. and Faragó, A. (1987) Proteolytic activation of protein kinase C in the extracts of cells treated for a short time with phorbol ester. FEBS Letters, 223: 15–19.

AZ ELVESZTETT ENZIM

Ennek a cikknek az előzményei 1970-ig nyúlnak vissza, amikor a frissen leírt cAMP-dependens protein kináz vizsgálatát választottam munkacsoportom témájául. Szerény anyagi lehetőségeink miatt elképesztően primitív körülmények között kezdtünk dolgozni, még az enzimaktivitás méréséhez szükséges szubsztrátokat is saját magunk gyártottuk, mi preparáltuk a foszforilálható H2b hiszton frakciót, és mi állítottuk elő a radioaktívan jelzett ATP-t is. Ehhez képest, már az enzim tisztítására irányuló első kísérletsorozat is meglepően eredményes lett, különböző típusú sejtek nyers kivonatának kromatográfiájakor két enzimet különítettünk el egymástól. Az egyik cAMP-vel aktiválható volt, a másik önmagában is aktív volt, ez utóbbit elneveztük hisztonkináz II-nek. A kétféle enzim a H2b hiszton polipeptid láncának egymástól eltérő régióit foszforilálta [1].

Ez utóbbi megfigyelés adta az ötletet a protein kinázok akkoriban még egyáltalán nem ismert intrinsic szubsztrát specifikálásának vizsgálatára. Megállapítottuk, hogy mindkét enzim bázikus aminosavat igényel a foszforilálható szerin oldallánc szomszédságában, de a szerinhez képest más-más pozícióban kell elhelyezkednie a bázikus aminosavnak. Ennek ismeretében mindkét enzim számára szintetizáltunk specifikus oligopeptid szubsztrátot, és ezután már nyers szövetkivonatokban is szelektíven tudtuk mérni a két enzim aktivitását. Amíg azonban a cAMP-dependens protein kinázzal kapcsolatos eredményeinket rövid időn belül a Nature-ben tudtuk közölni [2], a hisztonkináz II-re vonatkozó, teljesen hasonló típusú adataink csak hosszú kínlás után kerülhettek közlésre. Egyrészt azért, mert semmiféle biológiai szerepet nem tudtunk hozzárendelni ehhez az enzimhez, másrészt azért, mert az erőfeszítéseink, amelyek a hisztonkináz II további tisztítására irányultak, éveket igényeltek, az enzim rendkívül sérülékenynek bizonyult. Végül a hisztonkináz II-vel folytatott sok éves küzdelmünk eredményeként arra a következtetésre jutottunk, hogy ez az enzim valójában nem is létezik. Az 1987-ben a FEBS Letters-ben megjelent közlemény lényegében ennek a következtetésünknek a leírását tartalmazza, csak egy kicsit pontosított formában.

Amíg ugyanis mi a hisztonkináz II-vel kínlódtunk, Nishizuka és munkacsoportja felfedezte a protein kináz C klasszikus formáját, a kalcium/foszfolipid-dependens protein kinázt, amely a sejtek plazmamembránjában bizonyos külső jelek hatására képződő diacilglicerol segítségével aktiválódik, de diacilglicerol helyett forbolészterrel is aktiválni lehet. Kiderült az is, hogy a protein kináz C aktivált formája rendkívül érzékeny limitált proteolízisre, ilyenkor a polipeptidlánc katalitikus régiót tartalmazó része leszakad a regulátor részről és önmagában is aktív fragmentum képződik, amelyet protein kináz M-nek neveztek el [3]. A protein kináz M igen sok kutató fantáziáját megmozgatta, izgalmas cikkek jelentek meg, amelyek ennek az aktív fragmentumnak a sejtbeli szerepét hangsúlyozták.

Nekünk feltűnt, hogy a protein kináz C intrinsic szubsztrát specifitása megegyezik a mi boldogtalan hisztonkináz II enzimünk intrinsic szubsztrát specifitásával, és a hisztonkináz II számára készült specifikus oligopeptid szubsztrát segítségével szelektíven tudtuk mérni a protein kináz C aktivitását és sorsát a szövetek nyers kivonatában. Nyilvánvalóvá vált, hogy a hisztonkináz II azonos a protein kináz M-nek nevezett proteolitikus fragmentummal [4]. Végül az is kiderült, hogy ez az izgalmas enzim egy műtermék. Ha ugyanis a sejteket proteázgátló jelenlétében tártuk fel, nem jelent meg a kivonatban. Ezt a megfigyelésünket közöltük az 1987-ben megjelent FEBS Letters cikkben. A cikk megjelenésének két következménye lett. Egyrészt, néhány külföldi munkacsoport nagyon megharagudott ránk, másrészt ettől az időtől kezdve a protein kináz C került érdeklődésünk középpontjába [5], és ez meghatározta a további munkánkat.

Közel fél évszázad után visszaemlékezve erre a történetre, eltűnődtem, mennyivel szegényesebb lett volna a pályám, ha 1970-ben proteázgátló alkalmazása mellett kezdtünk volna el enzimet tisztítani.

Irodalomjegyzék

- [1] Faragó, A., Antoni, F., Takáts, A., Fábián, F. (1973) Adenosine 3':5'-monophosphate-dependent and independent histone kinases isolated from human tonsillar lymphocytes. *Biochim Biophys Acta*, **297**: 517-526.
- [2] Faragó, A., Romhányi, T., Antoni, F., Takáts, A., Fábián, F. (1975) The phosphorylated site of calf thymus F2b histone by the cyclic AMP-dependent protein kinase. *Nature*, **254**: 88.
- [3] Nishizuka, Y. (1984) The role of protein kinase C in cell surface signal transduction and tumour promotion. *Nature*, **308**: 693-698.

[4] Romhányi, T., Seprődi, J., Antoni, F., Mészáros, Gy., Buday, L. and Faragó, A. (1986) The assay of the activity of protein kinase C with the synthetic oligopeptide substrate designed for histone kinase II. *Biochim Biophys Acta*, **888**: 325-331.

[5] Faragó, A. and Nishizuka Y. (1990) Protein kinase C in transmembrane signalling. *FEBS Letters*, **268**: 350-354.

Faragó Anna



1961-ben végeztem általános orvosként a Budapesti Orvostudományi Egyetemen (ma Semmelweis Egyetem) és az Orvosi Vegytani Intézetbe kerültem, ahol azután 45 évig dolgoztam. Kandidátusi értekezésemet 1970-ben védtem, 1971-ben ösztöndíjasként a párizsi Pasteur Intézetben voltam tanulmányúton. 1976-ban a Budapesti Orvostudományi Egyetem Kiváló Oktatója kitüntetésben részesültem. 1981-ben lettem a tudományok doktora, 1987-ben neveztek ki egyetemi tanárnak, 1998-ban elnyertem az Arany János Közalapítvány Szentágothai János szakkuratóriumának a díját. Az MTA Biokémiai és Molekuláris Biológiai Bizottságának 25 éven keresztül voltam a tagja. Az MBKE-nek (illetve jogelődjének) megalakulása óta vagyok tagja, 25 éven keresztül voltam tisztségviselője (főtitkárhelyettes, illetve alelnök) és 1984-92-ig voltam a FEBS Fellowships Committee tagja. 2008-ban kaptam Tankó Béla díjat.

Kedves Tagtársak,

A *MBKE Fórum* rovata továbbra is várja vitatémák felvetését és reflexiókat mások megnyilvánulásaira.

A *Magyar Tudomány* szeptemberi számának vita rovatában megjelent ismeretelmélkedő írás (*M.T.* 2015/9, 1139. old; <http://www.matud.iif.hu/2015/09/16.htm>) biokémikus szemszögből, alulnézetből igyekszik összehasonlítani a (természet)tudományos megismerés különböző területeit. Érdekes lenne különféle tudományos részterületeken járók véleményét és különböző nézőpontokat összevetni: *Quo vadis?*

Maksay Gábor

A VÉGTELEN IGÉZETE; „UTAZÁSAIM” A VILÁGEGYETEMEN

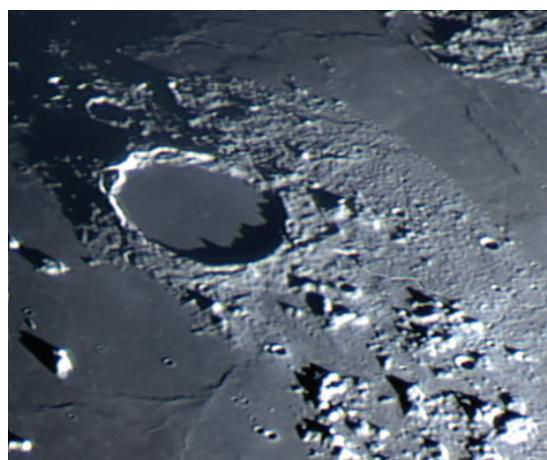
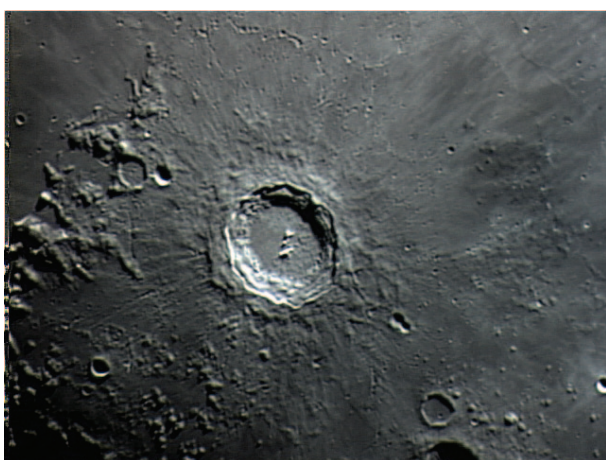
Egy olyan világegyetem vesz körül minket, melynek határai beláthatatlanok. A ma élő ember az űr mélységeiben elveszíti mérőpálcáját, a végtelennel szembesülve megkérdőjeleződik saját jelentőségének hite. Képzeletünk határait tudásunk már régen túllépte. Ha kimondjuk a számokat, 4,34 fényév (a legközelebbi csillag távolsága), 100 000 fényév (a Tejútrendszer átmérője), 2,5 millió fényév (az Androméda galaxis távolsága – az egyik legtávolabbi pont, ahová szabad szemmel elláthatunk), sejthetjük, hogy fizikailag reménytelenül be vagyunk zárva a Naprendszerbe. Az utazó, bár elvileg messzire eljuthat, ezekből a távoli világokból az általa ismert Földre vissza soha nem térhet. Az idő óceánként feltölti e teret, át- meg átszövi folyóival. A Nap, a Hold, a bolygók sorban egyre hosszabb és hosszabb időket mérnek. A régi mítoszok tanúsága szerint új és új világkorszakok követik egymást, ahogy a precesszió eltéríti a világ tengelyét. A régi időkben Epinomis úgy tartotta, „aki igazán csillagász, kell a legbölcsebbnek lennie”. Ha térképünk segítségével megtanuljuk az égi óceán szigeteit, tájait, a téridő hullámain túl az emberiség ősi és talán legfontosabb tudásával is kapcsolatba kerülünk. Görög, latin és arab nevű csillagképek és csillagok mesélnek arról a világról, amikor a csillagos égre írt idő folyása, az erről meglevő rendkívül alapos tudás ötvöződött az emberi lélek archetípusaival, egy ma egyre inkább feledésbe merülő ősi kozmológiát hozva létre.

Ha kimegyünk az ég alá (bár a fényszennyezés miatt egyre kevesebben néznek, nézhetnek fel a csillagokra), millió rejtély, asztrofizikai meglepetés vár minket. Már kis távcsővel is utazásokat tehetünk a Hold krátereire, megcsodálhatjuk a Szaturnusz gyűrűjét, vörösben, sárgában és kékben ragyogó csillagokkal találkozhatunk, sőt csillaghalmazokkal, melyek ékszerdobozként ragyognak Galaxisunkban. Sok millió évvel korábbi múltba, más, távoli csillagvárosokra vethetjük pillantásunkat.

Az Olvasót most egy Naprendszerbeli utazásra invitálom az elmúlt 15 évben készített felvételeim segítségével.



Hold. Egyik első felvételem természetesen a Holdról készült 2001-ben. Távcsőre szerelt webkamerás felvételek mozaikjaiból állítottam össze, ma a modern digitális gépekkel legalább ilyen minőségű felvétel szinte bárkinek elsőre sikerülhet.



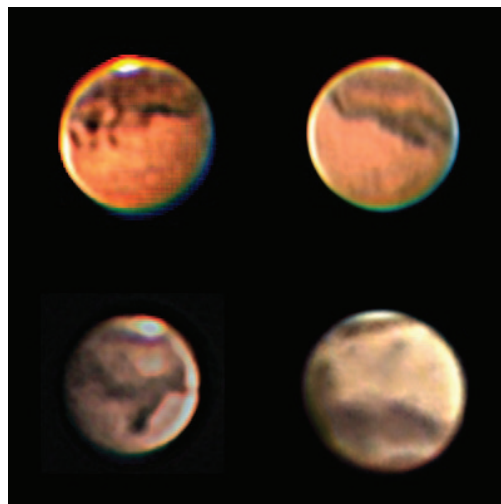
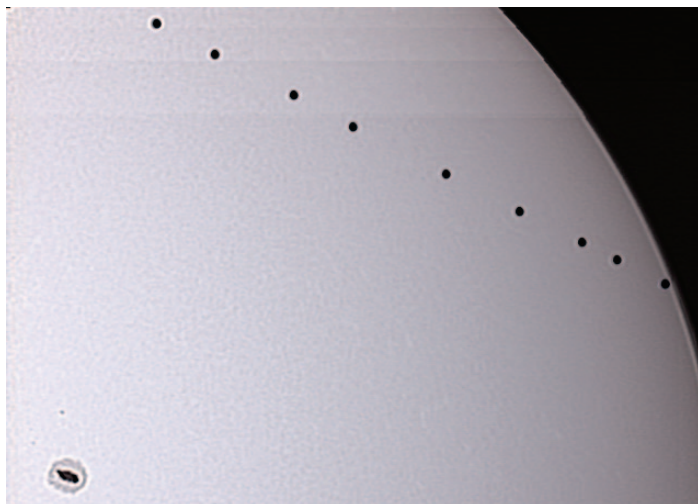
Kráterek a Holdon. A webkamerás technika, melynek egyik hazai úttörője voltam akkoriban, igazán finom részleteket képes megmutatni égi kísérőnk felszínéből. Hosszú fókuszu távcsővel néhány perces filmfelvételt készítünk, a legjobb kockákat kiválogatva a képeket egymásra illesztjük és összeadjuk. Balra a Kopernikusz kráter, mely a telehold korongján szabad szemmel is jól láthatóan ragyog (a fenti Hold fotón közepén), jobbra a lávával kitöltött Plato kráter síkságán szépen kirajzolódnak a hegyek árnyékai (a fenti képen jobbra fent sötét kráter).



Holdfogyatkozás 2015 áprilisában. A régieket félelemmel töltötte el, amikor a csomópont sárkánya felfalta a Holdat. Manapság a Holdfogyatkozások még szabad szemmel is csodálatos élménnyel ajándékoznak meg bennünket. A legutóbbit Ausztráliából egy utazótávcsőre szerelt digitális tükörreflexes fényképezőgéppel sikerült megörökítenem.



A Vénusz találkái. Vannak események, amik ritkán, de azért előfordulnak egy amatőr csillagász életében. Ilyenek a Hold bolygófedései. 2008-ban a Hold a Vénusszal randevúzott, éppen egy szegedi templomtorny közelében (bal oldali kép). Vannak azonban rendkívül ritka események is. Szerencsésnek mondhatom magam, hogy kétszer, 2004-ben és 2012-ben is megfigyelhettem a Vénusz találkozását a Nappal. Aki a Vénusz-átvonulást elmulasztotta, csak 2117-ben tudja pótolni. A képen a Vénusz sötét sziluettje alatt több napfolt teszi változatossá a Nap korongját (jobb oldali kép).



A Merkúr és a Mars. Azért azok se essenek kétségbe, akik nem látták a Vénusz-átvonulást, hiszen a Merkúr bolygó jóval gyakrabban teszi ugyanezt. Több felvétel egymásra helyezése jelzi a bolygó útját a Napkorong előtt. A bal alsó sarokban egy, a bolygóhoz képest hatalmas Napfolt üdögél látszólag mozdulatlanul (bal oldali kép). A vörös bolygó, a Mars mindig más arcát mutatja felénk, hiszen a Holdhoz hasonlóan megfigyelhetjük a felszíni alakzatait, a sarki jégsapkáját, a hegyeit, sőt néha porvihar fedi el a látnivalókat (jobb oldali kép).



A Szaturnusz és a Jupiter. Szaturnuszt, az Aranykor uralkodóját Zeus, latin nevén Jupiter taszította le a trónról. A több ezer webkamerás felvétel felhasználásával készült képen a gyűrűt kettéosztó Cassini-rés és az óriásbolygó felhősávjai is jól megkülönböztethetőek (bal oldali kép). A Jupiteren kissé halvány színű a Nagy Vörös Folt, és fekete pontként egyik holdjának árnyéka is rávetül (jobb oldali kép).



A McNaught üstökös. Néha égi vándorok látogatnak el hozzánk, mint 2007-ben ez az üstökös, mely szabad szemmel is fényes eleganciával húzta maga után csóváját az alkonyi égen. Talán egy másik csillag felől érkezett, talán a Naprendszer legkülső térségéből hozta jégbe zárt üzenetét.

Akiknek sikerült felkeltenem az érdeklődését, keressék fel a Magyar Csillagászati Egyesület honlapját (www.mcse.hu), ahol értesülhetnek pl. a bemutatókról, a csillagászati újdonságokról pedig a <http://www.csillagaszat.hu> címen olvashatnak.

Balogh Gábor



Az ELTE fizikus, majd biofizikus szakán tanultam, PhD fokozatomat Cardiffban szereztem. 1994 óta az MTA Szegedi Biológiai Kutatóközpont Molekuláris Stresszbiológiai Csoportjában dolgozom. Vizsgálataimban ötvözöm a membrán biofizikai, lipid és stressz-biokémiai, valamint sejtbiológiai módszereit, melyekkel főként az emlős sejtek stresszválaszának lipid-membrán-vezérelt jelátviteli útvonalait tanulmányozom. 2012 óta a csoporton belül létrehozott Lipidomikai Laboratóriumban a lipid metabolizmus rendszerszintű vizsgálatával bővítettem

kutatási területem. Szakmai egyesületek (pl. MBKE) mellett tagja vagyok a Magyar Csillagászati Egyesületnek.