

BIOKÉMIA

A Magyar Biokémiai Egyesület internetes folyóirata

XLI. évfolyam 1. szám

2017. március

40

éves a

BIOKÉMIA

folyóirat

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

info@remekdesign.hu

XLI. ÉVFOLYAM 1. SZÁM

2017. március

TARTALOMJEGYZÉK

Címlapkép: 40 éves a BIOKÉMIA folyóirat

SZERKESZTŐI ROVAT

40 éves jubileumát ünnepli a BIOKÉMIA folyóirat 4.
Olvasói levelek rovat indítása 7.

AKIKRE BÜSZKÉK VAGYUNK

Kitüntetések, díjak 8.
Sümege Balázs: Mitokondrium: élet vagy halál! 9.

FIATAL KUTATÓK MŰHELYEI

Bay Péter: Egy sokoldalú sejtszervecske, a mitokondrium és a hozzá
kapcsolódó metabolikus reguláció 16.

TUDOMÁNYOS CIKK

Mosolygó-Lukács Ágnes és Székvölgyi Lóránt: Az AtNDX transzkripció
faktor és az R-hurkok kromoszómális topográfiája 34.

VISSZATEKINTÉS AZ ELMŰLT 50 ÉV KIEMELKEDŐ CIKKEIRE

Fésüs László: Transzglutamináz és apoptózis 45.

A 2016. ÉVBEN MEGJELENT KIEMELKEDŐ KÖZLEMÉNYEK LISTÁJA 51.

KONFERENCIA HIREK

47. Membrán-Transzport Konferencia, Sümege 59.

Debrecen University Symposium on Transglutaminases
in Medicine, Debrecen 60.

Peptidkémiai Munkabizottság Ülése, Balatonszemes 61.

2nd Interdisciplinary Signaling Workshop, Visegrad 62.

42. Febs Congress, Jerusalem, Israel 63.

AKTUALITÁSOK

A 70 éves Gergely Pál köszöntése 65.

FELHIVÁS

Farkas Tibor plakett 69.

TUDOMÁNY ÉS MŰVÉSZET

Reglódi Dóra és Bárdosi Attila: Ami a retina mögött van 70.



Örömteli húsvéti ünnepeket kívánunk minden kedves olvasónknak!

Kiadja a Magyar Biokémiai Egyesület

4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.

<http://www.mbkegy.hu>

Felelős kiadó Dr. Buday László

Az engedély száma III/SZI/397/1977

HU ISSN 2060 8152 (Online) | HU ISSN 0133-8455 (Nyomtatott)

*Negyven után minden nap ajándék,
hát örömdben fogj madarat!
Van mese is, csoda is, mire várj még,
tán száz évre való is akad!
/Kiss Judit Ágnes: Negyven év után/*

Kedves Olvasók!

Éppen negyven éve, 1977 márciusában jelent meg a BIOKÉMIA újság első száma. Az induló folyóirat fontosságát egyrészt az adta, hogy egy újonnan alakult egyesület (a Magyar Biokémiai Társaság, majd 1981-től a Magyar Biokémiai Egyesület, MBKE) céljait szolgálta hírmondóként egy egységes biokémikus közösség megvalósításának útján. Másrészt, szakmai kommunikációs csatornát teremtett a külföldről abban az időben a maihoz képest politikailag és szakmailag is elszigetelt biokémikus kutatók számára. Impozáns a különbség a BIOKÉMIA újságban megjelenő írások szakmai színvonala és a korabeli kezdetleges technikával, fekete-fehérben megjelenő, stencilezett külső között. A heroikus munkát végző, önzetlenül a biokémikus közösséget szolgáló Bagdy Dániel alapító főszerkesztő 21 évig állt az újság élén.

A BIOKÉMIA folyóirat főszerkesztői tisztjét 1998-ban Székács András vette át. A lap a gyökereket megtartva újult meg mind belső tartalmában, mind külső megjelenésében (színes, nyomtatott kiadvány, amit az MBKE összes tagja postai úton, ingyen megkapott). A következő évtizedben a szerkesztőség arra törekedett, hogy bemutassák a hazai biokémiai műhelyek munkáját és lehetőséget adjanak fiatal, pályakezdő kutatóknak is a bemutatkozásra. Több mint száz, a legszínvonalasabb szakmai eredményekről beszámoló szakcikk mellett könyvrecenziók és publicisztikai írások jelentek meg hazai szerzőktől vagy hazai kutatókkal együttműködésben készült munkákról. Székács András honosította meg a Művészsarok szekciót, amelyben XX. századi és kortárs képzőművészek munkáit mutatták be, a természettudomány és a képzőművészet kapcsolatát boncolgatva. 2008-ban az MBKE vezetősége az Egyesület közgyűlésének döntésére alapozva úgy határozott, hogy megszünteti a BIOKÉMIA folyóirat

nyomtatott formájának kiadását – elsősorban anyagi okok miatt –, és a továbbiakban az újság csak elektronikusan jelenik meg.

2009 márciusától Szűcs Mária vette át a főszerkesztői teendőket. A továbbra is negyedévenként, a világhálón megjelenő BIOKÉMIA elektronikus folyóirat a hagyományok megtartása mellett új irányokba nyitott; az internet adta lehetőségeket kihasználva aktuális, friss híreket, információkat szeretne szolgáltatni a biokémikus társadalom számára részben a legújabb, esetenként Nobel-díjjal jutalmazott eredmények bemutatásával, másrészt a szakmai rendezvények, konferenciák, évfordulók hirdetésével, illetve az azokról szóló beszámolók megjelentetésével. A „Tudományos közlemények” rovatban lehetőség van új szakmai eredmények, új technológiák ismertetésére. Céljai között szerepel, hogy a tudományos kutatások örömét megízleltesse a fiatalokkal pl. nagy elődeink életútjának bemutatásával, illetve az „Akikre büszkék vagyunk” rovatban a biokémiai kutatásaikért díjat, kitüntetést kapott tagtársaink közvetlen bemutatkozásával. Az elektronikus folyóirat erősíteni szeretné az egyesület tagjainak összetartozását, egymás jobb megismerését, a tudományos és információs HÁLÓ létrejöttét a net segítségével, a XXI. század technikai lehetőségeinek felhasználásával. Ezért a „Tudomány és művészet” rovatban biokémikusok, illetve rokon területeken dolgozók mutatják be a természettudományokhoz kapcsolódó hobbijukat, legyen az fotózás, irodalom, csillagászat stb. Olyan lapot kell csinálnunk, amely megszólítja tagtársainkat, hasznos, érdekes és alkalmanként szórakoztató információkat szolgáltat. A BIOKÉMIA elektronikus folyóirat az MBKE honlapján (www.mbkegy.hu) bárki számára hozzáférhető, az Egyesület tagjai pdf formátumban, e-mailben kézhez kapják.

Talán még az alapítók sem remélték, hogy negyven évvel később a BIOKÉMIA, hazánkban egyedülállóan folyamatos tudományos egyesületi szakmai hírmondóként, évtizedek óta összetartó közösségi fórum is. Az elmúlt negyven év alatt a körülmények sokat változtak. Ezekre a változásokra a lap is igyekezett reagálni, volt a lap fekete-fehér, stencilezett, színesben kinyomtatott, illetve

elektronikusan kiadott. Változtak a szerkesztőbizottságok, a szerzők és a rovatok, de egyvalami nem változott: az újság most is rólunk, nekünk szól. A BIOKÉMIA valamennyi eddig megjelent száma, a régebbiek digitalizálva megtekinthetők az Egyesület honlapján (www.mbkegy.hu), ami éppen megújulás alatt áll. Ez az archívum nem csupán a BIOKÉMIA folyóirat, hanem az elmúlt negyven év keresztmetszete.

Köszönet illeti mindazokat, akik hozzájárultak a BIOKÉMIA folyóirat sikeres működéséhez, így az Egyesület összes korábbi és jelenlegi vezetőségi tagját, a BIOKÉMIA összes szerkesztőbizottsági tagját, az írások szerzőit, a cikkek szakmai bírálóit, végül, de nem utolsósorban az OLVASÓKAT, hiszen az újság értük van.

*Szűcs Mária
BIOKÉMIA internetes folyóirat
főszerkesztő*

Az MBKE vezetősége gratulál a BIOKÉMIA újságnak a kerek évforduló alkalmából és köszönetet mond Szűcs Mária főszerkesztőnek, illetve a folyóirat szerkesztőbizottságának, amiért áldozatos munkájukkal folyamatosan megőrzik a lap magas szakmai színvonalát, újítják annak kivitelét és fenntartják kiemelten hasznos tájékoztató tevékenységét.

*Buday László
az MBKE elnöke*

*Kovács Mihály
az MBKE főtitkára*

FELHÍVÁS

A Biokémia folyóirat szerkesztőbizottsága egy új rovatot indít „**Olvasói levelek**” címen, ahová az olvasók beküldhetik az újság jelen rovataiba nem besorolható írásait, illetve a korábban megjelent cikkekre reflektáló gondolataikat, véleményüket. Az írások csak abban az esetben kerülnek közlésre, ha azok nyelvezetét és tartalmát a szerkesztőbizottság a Biokémia szellemiségével összeegyeztethetőnek tartja.

A leveleket Gallyas Ferenc szerkesztőbizottsági tagnak kérjük küldeni a következő e-mail címre: ferenc.gallyas@aok.pte.hu.

AZ MBKE TAGJAINAK ELISMERÉSEI 2016. DECEMBER 1. ÉS 2017. MÁRCIUS 15. KÖZÖTT

Akadémiai Ifjúsági Díjban részesült **Horváti Kata** (MTA-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoport) „Peptid-konjugátumokkal a tuberculosis-fertőzés ellen” című pályamunkájáért.

Hudecz Ferenc (ELTE Kémiai Intézet, Szerves Kémiai Tanszék, MTA-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoport) **Eötvös József-emlékérmét** és „**Pro European Peptide Society**” kitüntetést kapott.

Nyitray Lászlót (ELTE TTK Biokémiai Tanszék) a **FEBS Fellowships Committee** tagjának választották ez év elejétől.

A „**Highly Cited Scientist**” címet a Web of Science kiadója adományozza a szakterületük legidézettebb kutatóinak az elmúlt 10 évben megjelent cikkek hivatkozási alapján. 2016-ban Magyarországról egyedül **Simon István** (MTA TTK Enzimológiai Intézet) bioinformatikus került fel a rangos elismerést jelentő listára. A fehérjék elméleti szerkezetvizsgálatával, a rendezett és rendezetlen fehérjék szerkezetének elemzésével a számítástudomány területén kapta az elismerést.

Gratulálunk a kitüntetetteknek!

MITOKONDRIUM: ÉLET VAGY HALÁL!

Sümegei Balázs
PTE ÁOK Biokémiai és Orvosi Kémiai Intézet,
Pécs



„Az élet és a halál kettős fogalom, az egyik nem létezik a másik nélkül” (Morgan Freeman). Ezt a mitokondriumok garantálják.

1952-ben születtem Bátán, egy zsákfaluban Tolna megye déli csücskében. Ott végeztem általános iskolai tanulmányaimat, majd a szekszárdi Garay János Gimnázium matematika-fizika tagozatán érettségiztem. 1970-ben felvételt nyertem a szegedi József Attila Tudományegyetem vegyész szakára, amelyet 1975-ben fejeztem be, és egy véletlennek köszönhetően a Pécsi Orvostudományi Egyetem Biokémiai Intézetében kezdtem dolgozni. Azóta is itt dolgozom, végigjárva a felsőoktatási ranglétra számos lépcsőjét. Nős vagyok, két leány édesapja. Feleségem, Dobrai Katalin, gyerekeim Katalin és Bernadett.

Tudományos pályám

Mitokondriális metabolizmus, interakciók „substrate channelling”

Pécssett sorozatos véletlenek folytán kezdtem el foglalkozni először a piruvát dehidrogenáz komplex-szel, később ehhez kapcsolódóan a mitokondriális fehérje-fehérje interakciókkal. Fehérje-fehérje interakciós vizsgálataink először a citrát körre, majd a zsírsav oxidációra, később a mitokondriális légzési lánc komplexei és a mitokondriális enzimek közti kapcsolatokra koncentráltak. A kutatásokat P. A. Srere professzorral (University of Texas) együttműködésben folytattuk. A fehérje-fehérje interakciók következményeiként potenciálisan fellépő „substrate channelling” jelenségével kezdtünk el foglalkozni: először klasszikus módszerekkel folytattuk ezeket, majd ¹³C jelöléssel kifejlesztettünk egy NMR spektroszkópia technikát a „substrate channelling” in situ és in vivo alkalmazására. Ezeknek a vizsgálatoknak egy része A.D. Sherry professzorral (University of Texas) együttműködésben történt. Így alakult ki bennünk az a kép a mitokondriumról, hogy a fehérjék jelentős része nem, vagy sokkal lassabban mozog, mint az mérete folytán elvárható lenne, valamint hogy a szubsztrátok a funkcionálisan felépülő mitokondriális szuper komplexekben sok esetben nem szabad diffúzióval, hanem „substrate channelling”-gel jutnak el a konszekutív reakciót katalizáló enzimhez. Ezekről az eredményekről két alkalommal számoltam be rangos konferenciákon: a Gordon konferencián Santa Barbarában és a

UCLA Symposiumon Keystone-ban. Ezek az eredményeink tekintélyes tankönyvekbe is bekerültek [1-2].

Mitokondrium-függő sejthalál

Új gének azonosítása. A 90-es években kezdtünk el új géneket azonosítani – klónozni, szekvenálni –, amelyek, mint kiderült, kapcsolatban álltak a mitokondriális sejthalállal. Az általunk elsőként azonosított gének a következők voltak: galektin 13, HSP16.2/HSPB11, PP17/TIP47 és a SOUL (Bcl-2 homology 3 (BH3) domain of Bcl-2 proteins), amelyek közül a SOUL fehérje fokozza a mitokondriális permeabilizációt (mPT) és facilitálja a nekrotikus sejthalált, míg a galektin 13 az apoptotikus sejthalált, a többi pedig citoprotektívnek bizonyult. A HSPB11 kapcsolatban lehet a tumor kialakulással, illetve tumor progresszióval, mert a malignitás előrehaladtával az egyébként sokszor csak a sejtmagban előforduló fehérje elárasztja az egész sejtet, és a PI-3-K-Akt útvonalon keresztül növeli a citosztatikum rezisztenciát.

Új regulátorok. Számos kismolekula mitokondriális hatását vizsgáltuk, amelyek között voltak gyógyszer molekulák (amiodaron, taxol), illetve származékaik, amelyek vagy aktiválták, vagy gátolták az mPT-t. Az amiodaron érdekes molekula volt, amely alacsony koncentrációknál védett a Ca^{2+} indukálta mPT-vel szemben, míg magasabb koncentrációknál ciklosporin A-tól független mPT-t okozott, amely folyamatokkal párhuzamosan védte vagy aktiválta a sejthalált [3]. Kálai Tamás és Hideg Kálmán professzorokkal (PTE) együttműködve sikerült olyan amiodaron származékokat előállítani, amelyek gátolták az mPT-t és sejteken, valamint patkányszív modellen is citoprotektívak voltak [4]. Mi vetettük fel először, hogy a taxol sejthalált okozó hatása részben a mitokondriális permeabilizáción keresztül történik [5], és hogy kapcsolatban van a taxol indukálta mitokondriális fragmentációval.

PARP inhibitorok

Az 1990-es évek második felében kezdtem el PARP-gátlókkal foglalkozni. Az ember könnyen beleszeret a PARP-ba a hihetetlenül nagy védőhatás miatt (sejtektől az élő állat kísérleteken keresztül). Közel 40 publikációm jelent meg a PARP-gátlással, ezek közül a legtöbb a kardiovaszkuláris rendszerrel kapcsolatosan [6-8]. Ezek a munkák részben Tóth Kálmán professzor (PTE I. sz. Belgyógyászati Klinika Kardiológiai Osztály) csoportjával együttműködésben készültek. További érdekes munkáink voltak a PARP gátlás neurológiai hatásairól, mely vizsgálatok révén a PARP gátlók jelentős protektív hatásáról győződhattünk meg [9-10]. A fenti munkák mutatják, hogy annak ellenére, hogy a PARP gátlók csak tumor terápiában vannak klinikai kipróbálás alatt, a

preklinikai adatok azt jelzik, hogy óriási potenciállal rendelkeznek nem onkológiai területeken is.

Nukleáris (PARP-1) mitokondriális interakciók

Retrográd útvonalak. Az már talán elveszett a múlt ködében, hogy ki írta le először, hogy a PARP gátlók védik a mitokondriumot. Ugyanakkor a mechanizmus bizony nem igen világos: egyik kutatócsoport szerint a poli-ADP-ribóz direkt módon károsít, de mi sohasem tudtuk megismételni a direkt kísérleteket. Számos labor találta azt, hogy a PARP aktivációban a MAP kináz gátlók egy része védi a mitokondriumot és a sejteket, mi pedig azt tapasztaltuk, hogy Akt inhibitor jelenlétében a PARP-gátlók nem védenek [11-12]. Ezért feltételeznünk kell, hogy bizony legtöbb esetben a PARP-gátlók nem a poli-ADP-ribóz szintjének a változtatásán keresztül védenek, különösen nem az élő körülményekhez közeli rendszerekben.

A PARP-1 aktiváció elnyomja az Dusp1/Mkp-1 expressziót. Régóta érdekeltek bennünket a PARP aktiváció hatásai a kináz útvonalakra, és mintegy egy évtizedes munka után látjuk az útvonalak szabályozását: a PARP aktiváció elnyomja az ATF4-Mkp-1 útvonalat, és így aktiválja a MAP kinázokat, többek között a JNK1-et, amely elősegíti az mPT-t, és így indukálja a sejthalált. A PARP gátlás megfordítja ezt az útvonalat: aktiválja az ATF4 transzkripciós faktort és az MKP-1 expressziót, mely foszfatáz inaktiválja a JNK1-et és védi a mitokondriumot [13 és egy megjelenés alatti munka].

A PARP gátlók aktiválják az Akt kinázt és így védenek. Ezt a jelenséget mi írtuk le először [14], és azóta is számos munkában próbáltuk feltárni a mechanizmust [11]. A PARP inhibitor indukálta Akt aktivációnak nagy jelentősége van a PARP gátlók citoprotektív szerepében [15] és a PARP gátlók onkológiai hatásaiban [16-17]. Mostanra jutottunk el oda, hogy látjuk az alapmechanizmust, amely kapcsolatban áll a PARP-nak a nukleáris fehérje exportban játszott szerepével.

Innovációs tevékenység

Összességében kb. 20 szabadalmam van. Ezek egy része Kálai Tamás és Hideg Kálmán professzorokkal közös PARP gátlók fejlesztése [18], illetve az N-Gene Research Laboratories-zal közös szabadalmak: ezen fejlesztés csúcsmolekulája a BGP-15, amely túl van 3 sikeres fázis 2 vizsgálaton a diabétesz területén, és új vizsgálatok is folyamatban vannak. A BGP-15 molekuláris mitokondriális target-jét nemrég azonosítottuk (közlés folyamatban).

A növényi polifenolok számos új szerepét tártuk fel [19], és a rezveratrolnak humán fázisú vizsgálatban mutattuk ki inzulin rezisztenciát csökkentő hatását [20], ami nagyon nagy nemzetközi érdeklődést váltott ki. A kutatás a PTE 2. sz. Belgyógyászati Klinikáján, Wittmann István professzorral közösen folyt.

Iszkémiás szívbetegségben is számos állatkísérletes munkánk mutatta a rezveratrol mitokondriális hatását, és kisebb betegszámon folyó vizsgálatunk megjelent a rezveratrol kardioprotektív hatásáról miokardiális infarktus után [20]. Jelenleg folyik egy lényegesen nagyobb betegszámú vizsgálat a PTE 1. sz. Belgyógyászati Klinikán (Tóth Kálmán professzorral).

Intézetigazgatói tevékenységem

1994-ben neveztek ki a POTE Biokémiai Intézet vezetőjének. Az Intézet kislétszámú, gyengén felszerelt intézet volt, összesen 9 diplomással. A hasonló méretű és felszereltségű Orvosi Kémiai Intézettel 2002-ben egyesültünk, így váltunk Biokémiai és Orvosi Kémiai Intézetté. Hosszú erőfeszítések során intézetünk diplomás létszáma 48-ra emelkedett. Intézetünk rendelkezik 2 doktori programmal, és én vezetem az Általános Orvostudományi Kar Interdiszciplináris Orvostudományok Doktori Iskoláját. Doktori Programjainkban 37 hallgató szerzett fokozatot. Munkatársaim közül négyen szerezték meg az MTA doktori fokozatát.

Számos pályázatot nyerünk el - OTKA, TÁMOP, GINOP - és az intézet felszereltsége javult; nálunk volt először nagy térerejű NMR és MRI, és jelenleg is egyik kollégánk vezeti a Szentágothai János Kutatóközpontban az NMR és MRI laboratóriumot. Jól felszerelt tömegspektrometriás laborunk van, és nagyszámú modern műszerrel rendelkezünk.

A jelenleg folyó GINOP pályázatok keretében Intézetünk kb. 500 millió forint értékű fejlesztés elé néz - Flowcitométer, automata fluoreszcens mikroszkóp, DNS/RNS izoláló automata, Seahorse, 384 lyukú realtime PCR, az Orvosi Genetikai Intézettel közösen Affymetrix GeneTitan Array rendszer stb. Sikerült elnyernünk az MTA támogatását az MTA-PTE Nukleáris-Mitokondriális Interakciók Kutatócsoport részére, a Kar más intézeteivel együttműködve.

Egyetemi vezetői tevékenység

Két ciklusban voltam az Orvostudományi Kar dékánja, az 1996-1999 és a 2003-2006 közötti időszakban. Dékáni tevékenységem fontos feladata volt a tudomány támogatása, melynek megvalósításához a Kar gazdasági helyzetének a stabilizálásán át vezetett az út. Első periódusomban a klinikai gazdálkodást

kellett megújítani, melynek megtörténte után vált lehetővé a tudományos kutatás támogatása. Második periódusomban a német nyelvű orvosképzés bevezetésével tudtam eredményeket elérni. Ekkor az intézetek támogatása mellett már kb. 0,5 milliárd Ft értékben, részben pályázati, részben kari keretéből, tudtunk műszereket beszerezni a molekuláris tudományok fejlesztésére.

Rektori Megbízottként irányítottam egy nagy tudományos kutató központ (Szentágothai János Kutatóközpont) tudományos koncepciójának a kidolgozását a PTE-n, beleértve a hozzá tartozó pályázat kialakítását és a támogatás elnyerését. Ennek a kutatóközpontnak a tudományos igazgatói feladatát láttam el 2016 végéig.

Tevékenységem elismeréseként több alkalommal részesültem kitüntetésben, így 2016-ban oktatói, kutatói tevékenységemért és aktív közéleti szereplésemért a Magyar Köztársaság Elnöke a Magyar Érdemrend Tisztikeresztje kitüntetésben részesített. Kutatói tevékenységemért szintén 2016-ban Romhányi György Jutalomdíjban, a Szentágothai János Kutatóközpontban végzett munkámért Szentágothai Díjban részesültem.

Irodalomjegyzék

- [1] Biochemistry; Third Edition (1988) (Stryer, L., Ed.), (W. H. Freeman and Co., New York) pp. 394.
- [2] Molecular Cell Biology; 4th Edition (1995) (Lodish, H., Berk, A.S., Zipursky, L., Matsudaira, P., Baltimore, D., Darnell, J., Eds.), (W. H. Freeman and Co., New York) pp. 776.
- [3] Varbiro, G., Toth, A., Tapodi, A., Veres, B., Sumegi, B., Gallyas, F.Jr. (2003) Concentration dependent mitochondrial effect of amiodarone. *Biochem. Pharmacol*, **65**: 1115-1128.
- [4] Bogнар, Z., Kalai, T., Palfi, A., Hanto, K., Bogнар, B., Mark, L., Szabo, Z., Tapodi, A., Radnai, B., Sarszegi, Z., Szanto, A., Gallyas, F.Jr., Hideg, K., Sumegi, B., Varbiro, G. (2006) A novel SOD-mimetic permeability transition inhibitor agent protects ischemic heart by inhibiting both apoptotic and necrotic cell death. *Free Radic Biol Med*, **41**: 835-848.
- [5] Varbiro, G., Veres, B., Gallyas, F.Jr., Sumegi, B. (2001) Direct effect of Taxol on free radical formation and mitochondrial permeability transition. *Free Radic Biol Med*, **31**: 548-558.

- [6] Bartha, E., Solti, I., Kereskai, L., Lantos, J., Plozer, E., Magyar, K., Szabados, E., Kálai, T., Hideg, K., Halmosi, R., Sumegi, B., Toth, K. (2009) PARP inhibition delays transition of hypertensive cardiopathy to heart failure in spontaneously hypertensive rats. *Cardiovasc Res*, **83**: 501-510.
- [7] Halmosi, R., Berente, Z., Osz, E., Toth, K., Literati-Nagy, P., Sumegi, B. (2001) Effect of poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors on the ischemia-reperfusion-induced oxidative cell damage and mitochondrial metabolism in Langendorff heart perfusion system. *Mol Pharmacol*, **59**: 1497-1505.
- [8] 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**: 935-944.
- [9] Veto, S., Acs, P., Bauer, J., Lassmann, H., Berente, Z., Setalo, G.Jr., Borgulya, G., Sumegi, B., Komoly, S., Gallyas, F.Jr., Illes, Z. (2010) Inhibiting poly(ADP-ribose) polymerase: a potential therapy against oligodendrocyte death. *Brain*, **133**:822-834.
- [10] Kövesdi, E., Bukovics, P., Besson, V., Nyirádi, J., Lückl, J., Pál, J., Sümegei, B., Dóczy, T., Hernádi, I., Büki, A. (2010) A novel PARP inhibitor L-2286 in a rat model of impact acceleration head injury: an immunohistochemical and behavioral study. *Int J Mol Sci*, **11**: 1253-1268.
- [11] Tapodi, A., Debreceni, B., Hanto, K., Bogнар, Z., Wittmann, I., Gallyas, F.Jr., Varbiro, G., Sumegi, B. (2005) Pivotal role of Akt activation in mitochondrial protection and cell survival by poly(ADP-ribose)polymerase-1 inhibition in oxidative stress. *J Biol Chem*, **280**: 35767-35775.
- [12] Veres, B., Radnai, B., Gallyas, F.Jr., Varbiro, G., Berente, Z., Osz, E., Sumegi, B. (2004) Regulation of kinase cascades and transcription factors by a poly(ADP-ribose) polymerase-1 inhibitor, 4-hydroxyquinazoline, in lipopolysaccharide-induced inflammation in mice. *J Pharmacol Exp Ther*, **310**: 247-255.
- [13] Racz, B., Hanto, K., Tapodi, A., Solti, I., Kalman, N., Jakus, P., Kovacs, K., Debreceni, B., Gallyas, F.Jr., Sumegi, B. (2010) Regulation of MKP-1 expression and MAPK activation by PARP-1 in oxidative stress: a new mechanism for the cytoplasmic effect of PARP-1 activation. *Free Radic Biol Med*, **49**: 1978-1988.
- [14] Veres, B., Gallyas, F.Jr., Varbiro, G., Berente, Z., Osz, E., Szekeres, G., Szabo, C., Sumegi, B. (2003) Decrease of the inflammatory response and induction of the Akt/protein kinase B pathway by poly-(ADP-ribose) polymerase 1 inhibitor in endotoxin-induced septic shock. *Biochem Pharmacol*, **65**: 1373-1382.

- [15] Palfi, A., Toth, A., Hanto, K., Deres, P., Szabados, E., Szereday, Z., Kulcsar, G., Kalai, T., Hideg, K., Gallyas, F.Jr., Sumegi, B., Toth, K., Halmosi, R. (2006) PARP inhibition prevents postinfarction myocardial remodeling and heart failure via the protein kinase C/glycogen synthase kinase-3beta pathway. *J Mol Cell Cardiol*, **41**: 149-159.
- [16] Radnai, B., Antus, C., Racz, B., Engelmann, P., Priber, J.K., Tucsek, Z., Veres, B., Turi, Z., Lorand, T., Sumegi, B., Gallyas, F.Jr. (2012) Protective effect of the poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor PJ34 on mitochondrial depolarization-mediated cell death in hepatocellular carcinoma cells involves attenuation of c-Jun N-terminal kinase-2 and protein kinase B/Akt activation. *Mol Cancer*, **11**: 34
- [17] Szanto, A., Hellebrand, E.E., Bogner, Z., Tucsek, Z., Szabo, A., Gallyas, F.Jr., Sumegi, B., Varbiro, G. (2009) PARP-1 inhibition-induced activation of PI-3-kinase-Akt pathway promotes resistance to taxol. *Biochem Pharmacol*, **77**: 1348-1357.
- [18] Kálai, T., Balog, M., Szabó, A., Gulyás, G., Jeko, J., Sümegei, B., Hideg, K. (2009) New poly(ADP-ribose) polymerase-1 inhibitors with antioxidant activity based on 4-carboxamidobenzimidazole-2-ylpyrroline and -tetrahydropyridine nitroxides and their precursors. *J Med Chem*, **52**: 1619-1629.
- [19] Jakus, P.B., Kalman, N., Antus, C., Radnai, B., Tucsek, Z., Gallyas, F.Jr., Sumegi, B., Veres, B. (2013) TRAF6 is functional in inhibition of TLR4-mediated NF- κ B activation by resveratrol. *J Nutr Biochem*, **24**: 819-823.
- [20] Magyar, K., Halmosi, R., Palfi, A., Feher, G., Czopf, L., Fulop, A., Battyany, I., Sumegi, B., Toth, K., Szabados, E. (2012) Cardioprotection by resveratrol: A human clinical trial in patients with stable coronary artery disease. *Clin Hemorheol Microcirc*, **50**: 179-187.

BEMUTATKOZIK A DE-MTA LENDÜLET SEJTMETABOLIZMUS KUTATÓCSOPORT

EGY SOKOLDALÚ SEJTSZERVECSKE, A MITOKONDRIUM ÉS A HOZZÁ KAPCSOLÓDÓ METABOLIKUS REGULÁCIÓ

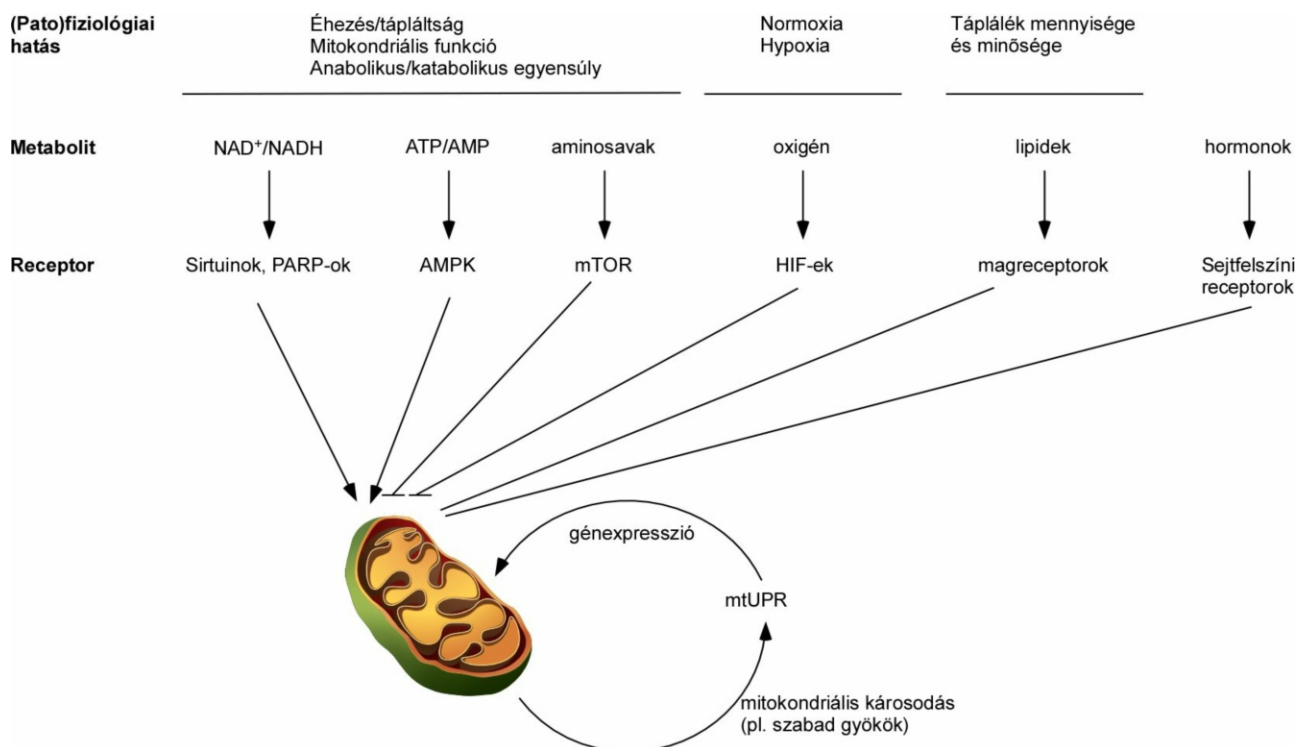
Bay Péter

Debreceni Egyetem, ÁOK, Orvosi Vegytani Intézet, Molekuláris Medicina Kutatóközpont, MTA-DE Sejtmetabolizmus Kutatócsoport, Debrecen

A mitokondrium nevet először Carl Benda használta 1898-ban az eukarióta sejtek citoplazmájában található kisméretű, fúzióra hajlamos testekre, bár a citoplazmában található kristályibolyával festhető rögök már a XIX. század második felétől ismertek voltak. A mitokondrium szó a görög *mitos* (fonal) és a *chondros* (rög) szavakból származó összetétel, ami a fúzióra való hajlamra utal. A mitokondriumok biológiáját az ezt követő több mint egy évszázadon át folyamatosan kutatták és ismereteink folyamatosan bővültek. A mitokondriumokkal kapcsolatban a gondolkodásunkban gyakran a biológiai oxidáció jelenik meg, ennek megismerésében jelentős magyar iskolák működnek, működtek, gondoljunk Szent-Györgyi Albertre vagy a ma Budapesten vagy Pécsen működő iskolákra. Kutatócsoportunk munkái valamilyen módon a mitokondriumok működésének megismeréséhez kapcsolódnak.

A mitokondriális működés nagyon szorosan szabályozott folyamat, ami a sejtek energetikai állapotához (ATP/AMP szint, NAD⁺/NADH szint stb.), a környezetben megtalálható szubsztrátok (oxigén, zsírsavak, aminosavak stb.) mennyiségéhez, illetve a szervezet saját igényeihez (pl. növekedési faktorok, hormonok szintje) alkalmazkodik (1. ábra). Ezeket a változókat egy bonyolult receptor és szigna-lizációs rendszer érzékeli és integrálja a sejtekben, amelynek vannak akut biokémiai hatásai, mint a glikogén metabolizmus vagy a glikolitikus fluxus változása, illetve hosszú távú hatásai, mint a génexpressziós mintázat változá-

sa. Ez a szignalizációs rendszer központi szerepet játszik a mitokondriális biogenezis indukciójában és szabályzásában. A metabolit/energia szenzorok közé tartoznak, többek között, a hipoxia-indukált faktorok (HIF-ek) [1], az AMP-aktivált kináz (AMPK) [2], a TOR rendszer [3] vagy sirtuinok [4]. Létezik visszacsatolás is a mitokondriumok irányából a metabolikus reguláció felé. Ez az ún. mitokondriális unfolded protein response (mtUPR), amely a mitokondriális diszfunkciót jelzi a mag irányába különböző chaperonok és gyökök segítségével [5]. Az mtUPR szerep a magban kódolt mitokondriális fehérjék expressziójának növelése és ezen keresztül a mitokondriális biogenezis elősegítése, ami képes a károsodott/hipofunkciós mitokondriumok alulműködésének kompenzálására. Fontos azonban megjegyezni, hogy bár a mitokondrium sokoldalú katabolikus organelum, több anabolikus folyamat is lejátszódik benne (pl. hem szintézis vagy a Warburg metabolizmus esetében a citrát szintézis).



1. ábra. A mitokondriális oxidációt szabályzó folyamatok áttekintése. PARP: poli(ADP-ribóz) polimeráz, AMPK: AMP aktivált protein kináz, mTOR: mammalian target of rapamycin, HIF: hypoxia-inducible factors.

Ezen rendszerek koordinált működése segíti a sejteket abban, hogy alkalmazkodni tudjanak a változó környezeti tényezők támasztotta energetikai elvárá-

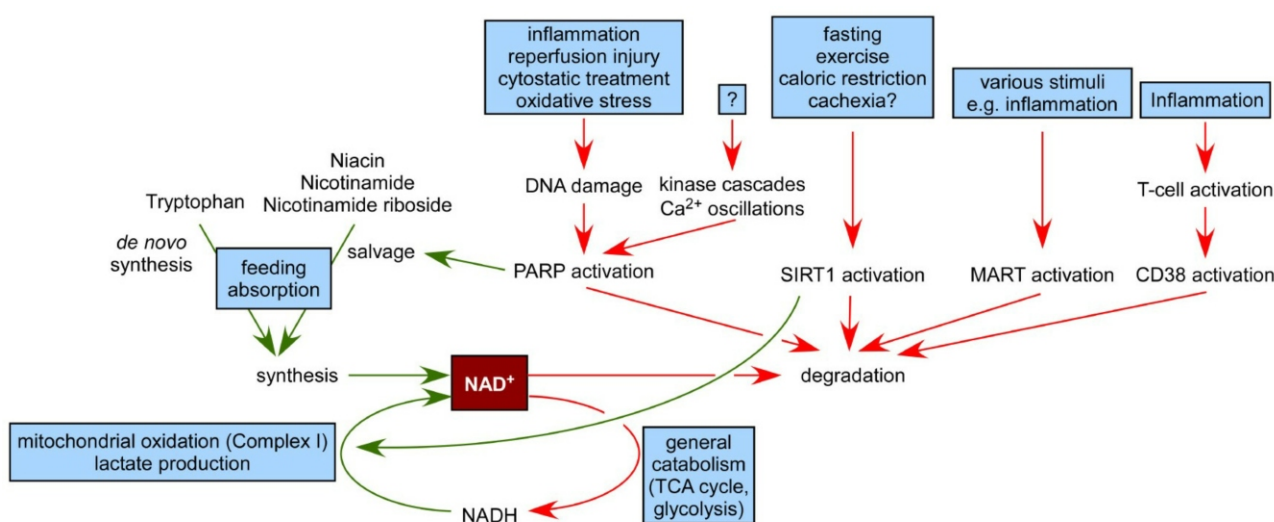
sokhoz. Azonban ezek a rendszerek nemcsak a metabolikus alkalmazkodást teszik lehetővé, hanem alapvető biológiai döntési mechanizmusokban vesznek részt, mint a túlélés és a szaporodás (sejtosztódás) közti, az éhezés vagy a táplálékfelvétel közti differenciáció, vagy a pluripotencia megőrzése közti döntések [2, 4, 6, 7]. Úgy tűnik, jellegzetes változások történnek az energiaszenzor rendszerben a napi metabolikus ritmus [6], az öregedés [8] vagy metabolikus betegségek (pl. II típusú diabétesz, egyes MODY-k, metabolikus szindróma, egyes hiperlipidémiák) során [9].

A poli(ADP-ribóz) polimeráz enzimek metabolikus hatásai és a NAD⁺-node

A NAD⁺ és NADP⁺ redox működését (NAD⁺/NADH, NADP⁺/NADPH átalakulást) Otto Warburg írta le [10]. Hosszú időn át a két nukleotid koenzim redox funkciójának megismerése dominálta a kutatásokat. A hatvanas évek végén fedezték fel a NAD⁺ másik hasonlóan fontos funkcióját, amivel a NAD⁺ az ADP-ribóz transzfer (ADPR) reakciókban képes donorként viselkedni [11-13]. A sejtek aktuális NAD⁺ szintje függ a NAD⁺/NADH aránytól, amit a katabolizmus és anabolizmus aránya szab meg. Ezzel párhuzamosan a NAD⁺ bontás és a NAD⁺ mentési reakciók szabják még meg a sejt NAD⁺ szintjét. A NAD⁺ szintek alapvetően befolyásolják több NAD⁺ függő enzim aktivitását és ezen keresztül visszacsatolják a metabolizmusba a NAD⁺ szintekben bekövetkező változásokat. Látható, hogy a NAD⁺ szint központi szerepet játszik a metabolikus regulációban, ezt az irodalom „NAD⁺-node” néven emlegeti. A legfontosabb NAD⁺ bontásra és ADPR transzferre képes enzimek közé tartoznak a PARP-ok és a sirtuinok (2. ábra).

A poli(ADP-ribozil)ációs folyamatokat több mint 50 évvel ezelőtt írták le [11]. Néhány évvel később azonosították az első PARP enzimet, amit ma PARP-1 néven ismerünk [14]. A PARP/ARTD enzimcsalád azóta több taggal bővült és emberben 17 tagot számlál [15]. Több mint 30 évvel ezelőtt mutatták ki, hogy

a PARP aktivitás fontos a kromatinszerkezet modulálásában [16] és a DNS hibajavításban [17]. A PARP enzimeket alapvetően azóta is DNS hibajavító enzimekként kezelik, annak ellenére, hogy széleskörű sejtbiológiai funkcióik vannak a hibajavításon kívül [18]. Vizsgálataink megkezdésekor a poli(ADP-ribóz) polimerázok (PARP-ok) metabolikus szerepéről keveset tudtak, illetve nem tekintették ezeket a PARP-okat metabolikus szabályzó enzimeknek.



2. ábra. A NAD⁺-node metabolikus kapcsolatai. Az ábra forrása [19].

A prototipikus PARP enzimek (PARP-1 vagy PARP-2) ha aktiválódnak, képessé válnak a NAD⁺ bontására és az így keletkező ADP-ribóz (ADPR) egységeket kovalensen célfehérjékre kötik, míg a nikotinamid rész felszabadul. Az ADPR egységekből egy vagy több kerülhet a célfehérjékre, amit az ADPR egységek számától függően mono-, oligo- vagy poli(ADP-ribozil)ációknak nevezünk. A fehérjékre kerülő nagy negatív töltés egyrészt befolyásolja a célfehérjék biokémiai funkcióit, illetve tapadási felszín biztosít más fehérjék számára (pl. DNS repair faktorok).

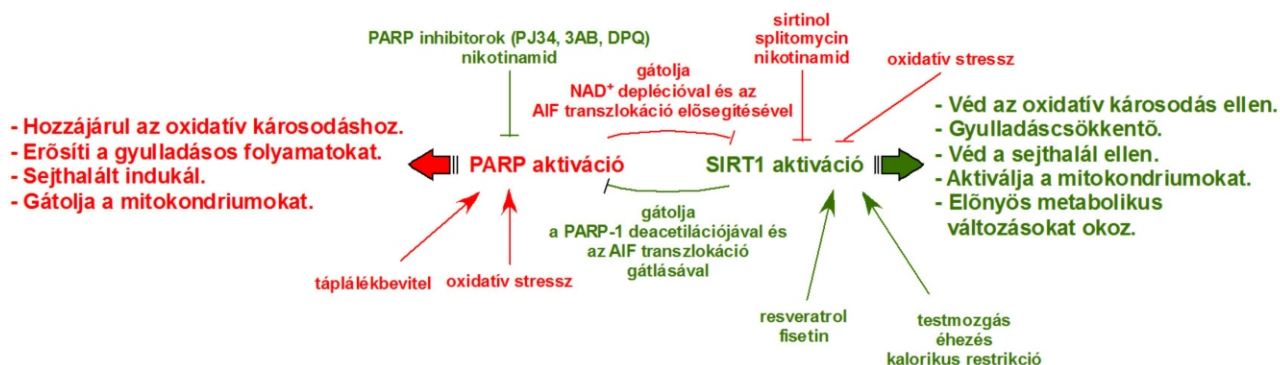
A PARP-1 és a PARP-2 enzimek felelősek a PARP aktivitás zöméért, a PARP-1 az össz-aktivitás 75-90%-ért, míg a PARP-2 a maradék 10-25%-ért felelős [20, 21]. A család többi tagja a jelenlegi tudásunk szerint elhanyagolható mértékben

járul hozzá a sejtek össz-PARP aktivitásához. A PARP-1 enzim működése még stimulálatlan állapotban is erőteljesen megterheli a sejtek NAD⁺ metabolizmusát [22], azonban PARP-1 aktiváció során a NAD⁺ szint drasztikusan lecsökkenhet [23]. A NAD⁺ szint csökkenése nyilvánvalóan megterheli a sejtek energiaegyenlegét, mivel a NAD⁺ reszintézise energiaigényes folyamat, azonban ezzel párhuzamosan a NAD⁺ függő enzimek működését is gátolja a limitált NAD⁺ hozzáférhetőség.

A sirtuinok (SIRT-ek) közé emlősökben hét fehérje tartozik (SIRT1-7), amelyek mind NAD⁺ függő enzimek és központi metabolikus regulátor szereppel bírnak [4]. Közülük a SIRT1 enzimet jellemezték a legjobban. A SIRT1 egy NAD⁺ függő deacetiláz enzim [24], amely több, részben a metabolikus regulációban résztvevő fehérjét képes deacetilálni és ezen keresztül befolyásolni a fehérjék biológiai aktivitását. A SIRT1 célfehérjéi közé tartozik a PGC-1 α , FOXO1 vagy a p53. A PGC-1 α és a FOXO1 deacetilációja olyan transzkripciós programokat indít el, amelyek végül mitokondriális biogenezishez vezetnek. A mitokondriumok erőteljesebb működése pedig több metabolikus betegség (pl. diabétesz) ellen védelmet nyújt, sőt a mitokondriális oxidáció emelkedése egyes malignitások esetében citosztatikus hatású lehet.

A SIRT1 és a PARP-1, illetve PARP-2 enzimek NAD⁺ függése felvetette, hogy a közös szubsztrát mennyiségét és így hozzáférhetőségét befolyásolva szabályozzák egymás aktivitását. Kimutattuk, hogy – az in vitro kinetikai jellemzőinek ($K_{mPARP-1} < K_{mSIRT1}$, illetve $K_m/k_{catPARP1} < K_m/k_{catSIRT1}$) megfelelően – a PARP-1 deléciója vagy csendesítése jelentősen megnöveli a sejtek NAD⁺ készletét, ami a modelltől függően akár kétszeres is lehet [22]. A megnövekvő intracelluláris NAD⁺ koncentráció a szintén NAD⁺ függő SIRT1 aktivációjához vezet, ami mitokondriális biogenezist indukál a harántcsíkolt izomban és a barna zsírszövetben [22]. A PARP-1 deléciója javítja a szervezet inzulinérzékenységét,

véd az elhízás ellen, illetve a májban több támadásponton keresztül csökkenti az alkoholos és a nem alkoholos zsírmáj kialakulásának esélyét [22, 25, 26]. Fontos kiemelni, hogy a PARP inhibitorral történő kezelés által kialakított metabolikus fenotípus nagyon sok jegyében hasonlít a PARP-1 deléciójára.



3. ábra A SIRT1 és a PARP enzimek közti kapcsolatok. Az ábra forrása [19].

A PARP-2 enzim deléciója vagy csendesítése szintén a SIRT1 enzimatis aktivációjához vezet, azonban jelenleg nem tisztázott, hogy mi áll a jelenség hátterében. A PARP-2 deléciója hatására a SIRT1 expressziója megnő [21, 27, 28], ami közvetlen promóter hatás következménye, a PARP-2 a SIRT1 expresszió represszora. Azonban arról megoszlanak a vélemények, hogy a NAD⁺ szint növekszik-e a PARP-2 deléciója után és NAD⁺ szint emelkedés szerepet játszik-e a SIRT1 aktivitás növekedésében. Saját kísérleteinkben nem minden szövetben tapasztaltuk a NAD⁺ szint emelkedését, ahol SIRT1 aktivációt is találtunk, ezért nem tekintettük a NAD⁺ szint emelkedését központinak, hanem inkább a mindig megjelenő SIRT1 expresszió növekedését tekintettük elsődlegesnek [21, 27]. Kurrens adatok azonban arra utalnak, hogy a SIRT1 expresszió változása önmagában nem elég a SIRT1 aktivitás növekedéséhez [29]. Más szerzők NAD⁺ szint emelkedést találtak minden metabolikus szövetben, bár a SIRT1 expresszió változását ők is elsődlegesnek tekintették [28]. Úgy tűnik a PARP-2 és a SIRT1 aktivitás közti összefüggések még további vizsgálatokat igényelnek. A PARP-2 deléció által indukált SIRT1 aktiváció mitokondriális biogenezishez vezet a harántcsíkolt izomban és a májban, ami védelmet nyújt a magas kalóriabevitel

által kiváltott elhízás és inzulin rezisztencia [27, 28], illetve a mitokondriális károsodás ellen [21]. A PARP-1, -2 és a SIRT1 aktivitás közti összefüggéseket a 3. ábra szemlélteti.

A PARP enzimek nem korlátozódnak a sirtuinokra, a PARP enzimek számos magreceptorral is kölcsönhatnak. A PARP-1 és a magreceptorok közti kapcsolat jobban jellemzett, mint a PARP-2 esetében. A PARP-1-gyel kölcsönható magreceptorok közé tartoznak többek között a PPAR-ok, az ösztrogén receptorok, a progeszteron receptor, az LXR, az RAR vagy az RXR.

A PARP-1 magreceptorokkal kölcsönható régiói ismertek, ilyen a második cink-ujj és az E-domén. Jelenleg nem teljes körűen feltárt, hogy a PARP-1 aktivitása milyen szerepet játszik a magreceptorok aktivációjában. Több modellben a PARP-1 gátlása vagy deléciója elősegíti egyes magreceptorok aktivációját, míg más rendszerekben a PARP-1 hiánya gátló hatású, aminek nem ismertek az okai [30-33]).

A PARP-2 ismert kölcsönhatásai magreceptorokkal sokkal szűkebb skálán mozognak, a PPAR-okkal, az ösztrogén receptor α -val és az LXR receptorral ismertek kölcsönhatásai [8, 34-36]. A PARP-2 hiányában a PPAR γ -mediált transzaktiváció és következményesen a fehér zsírszövetbe történő lipid depozíció mértéke csökken [36].

Az eddigi adatokat összevetve látható, hogy a PARP-1 vagy a PARP-2 enzim deléciója vagy gátlása a mitokondriális funkció és a metabolizmus javulását eredményezi. Ha figyelembe vesszük, hogy a PARP-1 és PARP-2 enzimeket a DNS károsodás képes aktiválni, úgy tűnik, hogy a PARP-1 vagy a PARP-2 enzim megléte, aktivációja károsító, szétkapcsoló szignálokat közvetít a metabolikus folyamatokba. Ebből adódik, hogy a PARP-1 vagy a PARP-2 enzim deléciója vagy farmakológiai gátlása előnyös metabolikus változásokat indukál (pl. mitokond-

riális biogenezis). Ezek a pozitív változások jótékony hatásúak a népbetegségnek számító elhízás, inzulin rezisztencia, metabolikus szindróma, a II. típusú diabétesz esetében vagy az ezek talaján kialakuló betegségekben (pl. atherosclerosis) [8, 37, 38]. Számos tanulmány mutatja be azt, hogy a PARP-NAD⁺-SIRT1 egyensúly eltolódik öregedésben [39-46], ami arra utal, hogy az egyensúly visszaállítása egy lehetséges stratégia lehet az egészségben eltöltött idő megnövelésére. Ezek a megfigyelések különösen annak fényében érdekesek, hogy 2014-ben és 2016-ban két PARP inhibitor, az olaparib (*Lynparza*) és a rucaparib (*Rubraca*) került be a klinikai gyakorlatba. Komoly tudományos érdeklődés van az inhibitorok alkalmazhatóságának kipróbálására a jelenlegi onkológiai indikációtól eltérő területeken, mint a metabolikus betegségek [47].

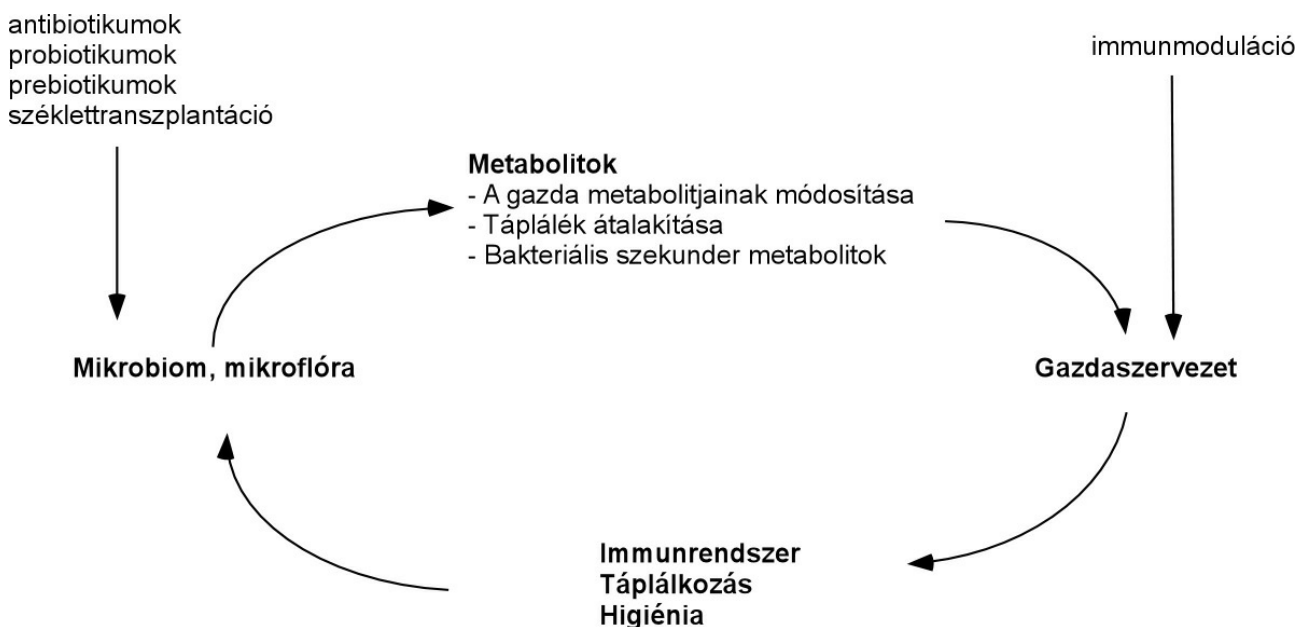
A PARP-2 deléciója paradox metabolikus hatásokat is indukálhat többek között a pancreas béta sejteiben. A PARP-2 hiányában a béta sejtek magas zsírtartalmú diéta vagy inzulin rezisztencia által kiváltott expanziója zavart szenved és elmarad a vad típusú egerek béta sejtjeink kompenzatórikus válaszához [27]. Másik paradox hatása a PARP-2 deléciónak az SREBP-1 gén expressziójának az indukciója. Az SREBP-1 a *de novo* koleszterin bioszintézis gének központi transzkripciósfaktora. A májban a PARP-2 hiányában az SREBP-1 indukálódik és következményesen koleszterin bioszintézis indul meg [48]. Ezzel párhuzamosan, egér máj szövetben az ABCA1 koleszterin transzporter expressziója csökken, ami csökkenti a koleszterin exportot, és ezen keresztül hozzájárul a koleszterin szint emelkedéséhez [48]. Ezen felül a szérumban csökken a HDL mennyisége, ami egy atherogén jelenség [48]. A paradox hatások – jelenlegi tudásunk szerint – a PARP-2 aktivitás hiányához köthetőek és potenciálisan limitálhatják a PARP gátlók alkalmazását metabolikus betegségekben.

Úgy tűnik, hogy a PARP-1 és a PARP-2 enzimek aktivitását bizonyos lipid specicszek képesek befolyásolni [49-51], ami arra utal, hogy kapcsolat van a PARP enzimek és a lipid metabolizmus között, aminek nemcsak a metabolikus

hatásai lehetnek jelentősek, hanem – többek között - a DNS hibajavításra kifejtett hatásai is. Jelenlegi munkánk ezen új terület megismerésére koncentrál. Azonosítani szeretnénk új PARP enzimeket, amelyek beleszólnak a lipid metabolizmusba, jobban megismerni a PARP-mediált lépéseket lipid metabolizmusban (mitokondriális lipid oxidáció, lipid bioszintézis, koleszterin anyagcsere stb.).

A mikrobiom és a tumorok kapcsolata

2014-ben a Lendület program keretében kezdtünk el foglalkozni az emberi szervezettel együtt élő baktériumok és a tumorok közti kapcsolattal. Az emberi szervezettel együtt élő baktériumok kutatása az új generációs szekvenálási (NGS) és bioinformatikai eljárások fejlődésével kapott új lendületet. Az NGS segítségével az emberi test felszínén és üregeiben élő baktériumokat a korábban részletesebben sikerült megismerni, olyan baktériumfajokat is azonosítani lehetett, amelyeket előzőleg hagyományos módon nem lehetett izolálni és tenyészteni (pl. obligát anaerob fajok).



4. ábra. A mikrobiom és az emberi szervezet közti kapcsolat vázlata. Az ábra [52] alapján készült.

A mikrobiom megismerésének ez az új hulláma több, korábban a mikroflórával összefüggésbe nem hozott betegség esetében is azonosította a szimbionta

baktériumok szerepét. Meglepő módon, a mikrobiom változásai egyes pszichiátriai kórképekben (pl. autizmus), metabolikus betegségekben (pl. II. típusú diabétesz) vagy a gyomor-bél rendszer daganataiban bizonyultak kóroki tényezőnek [52]. A metabolikus betegségek esetében a bélflóra fajösszetétele megváltozik, és emiatt megváltozik a bélflóra által termelt metabolom összetétele is. Az egyik legjobban jellemzett bakteriális metabolit család a rövid szénláncú zsírsavak családja, melyek közé tartozik a propionát és a butirát. Ez a két zsírsav a meg nem emésztődött cukrokból keletkezik bakteriális fermentáció útján. Bekerülve a gazdaszervezet keringésébe, a célsejtek (béta sejtek, hepatociták stb.) sejtfelszíni receptoraihoz kötődnek és sejt/szövetspecifikus módon megváltoztatják a szénhidrát és lipid metabolizmust. Az emberi szervezetbe bekerülő metabolitok több ponton befolyásolják az emberi szervezet működését, míg a gazdaszervezet immunrendszere alapvetően megszabja a kialakuló baktériumflóra összetételét (4. ábra).

Bár a mikrobiom és a gazdaszervezet közti kölcsönhatások, illetve a diszbiózisok (a mikroflóra összetételének kóros elváltozásai) kevésbé feltárt területnek minősülnek, a mikrobiom, a gazdaszervezet és a gazdaszervezet neopláziái közti összefüggések szinte alig ismertek. Kivételt a vastagbél neopláziái jelentenek, ahol a bélflóra szerepe a patogenezisben és a kórlefolyásban jól karakterizált [53]. A bélbaktériumok jelenlegi ismereteink szerint úgy járulnak hozzá a karcinogenezishez, hogy a bélfal sérüléseiben bejutva hosszan fennálló, alacsony grádusú gyulladást generálnak, ami a karcinogenezisben kulcsszerepet játszik [53]. Más tumorokkal kapcsolatban is alakulnak ki mikrobiom változások, mint egyes limfómák, a prosztaták, hepatocelluláris karcinóma vagy az emlőrák, azonban nem ismert, hogy milyen módon vesznek részt a baktériumok a tumorigenezisben. Egyes szerzők feltételezték, hogy bakteriális metabolitok, mint a deoxikólsav, a rövid szénláncú zsírsavak vagy dekonjugált és így reaktívált ösztrogén metabolitok játszhatnak szerepet a karcinogenezis folyamatában [53-55].

A tumorsejtekre a metabolizmus átalakulása jellemző, amit leírójáról Warburg hatásnak vagy Warburg metabolizmusnak nevezünk [54].

Klasszikus értelemben a Warburg metabolizmus során a mitokondriális oxidáció mértéke csökken, míg a glikolízis fluxusa megnő. A Warburg metabolizmust folytató tumorsejtek a normál sejtekhez képest megnövekedett energiaigényüket elsősorban a glikolízisből fedezik, a sejtek anabolikus folyamatai szintén magasabb sebességgel zajlanak, a mitokondrium metabolizmusa is átprogramozódik citrát szintézisre. Ezen hatások együttes jelentősége, hogy előállítsák a sejtosztódáshoz szükséges metabolitokat és ezzel elősegítsék a sejtosztódást.

Az ismert bakteriális metabolitok hasonló anyagcsere folyamatokat befolyásolnak, mint amelyek a Warburg metabolizmusban is részt vesznek, illetve a bakteriális metabolitok által befolyásolt metabolikus betegségek többféle tumor önálló rizikófaktora. Ez arra utalhat, hogy a bakteriális metabolitok (legalább részben) a gazdasejtek metabolizmusának átprogramozásán keresztül fejthetik ki a hatásukat. Hogy ezek a hatások vizsgálhatóak legyenek, kidolgoztunk egy metabolikus fenotipizálási protokollt [55], illetve összegyűjtöttünk olyan bakteriális metabolitokat, amelyeknek ismert metabolikus hatásai vannak az emberben. Jelenleg ezeket a bakteriális metabolitokat vizsgáljuk. Eredményeinktől azt reméljük, hogy a tumorigenezis egy új aspektusát ismerhetjük meg, amely magában hordozza azt a potenciált, hogy új típusú terápiák alapjául is szolgálhasson.

Irodalomjegyzék

- [1] Koh, M.Y., Powis, G. (2013) Passing the baton: the HIF switch. *Trends Biochem Sci*, **37(9)**: 364-72.
- [2] Inoki, K., Kim, J., Guan, K.L. (2012) AMPK and mTOR in cellular energy homeostasis and drug targets. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, **52**: 81-400.

- [3] Efeyan, A., Comb, W.C., Sabatini, D.M. (2015) Nutrient-sensing mechanisms and pathways. *Nature*, **517(7534)**: 302-10.
- [4] Houtkooper, R.H., Pirinen, E., Auwerx, J. (2012) Sirtuins as regulators of metabolism and healthspan. *Nat Rev Mol Cell Biol*, **13(4)**: 225-38.
- [5] Mouchiroud, L., Houtkooper, R.H., Moullan, N., Katsyuba, E., Ryu, D., Canto, C., Mottis, A., Jo, Y.S., Viswanathan, M., Schoonjans, K., Guarente, L., Auwerx, J. (2013) The NAD(+)/Sirtuin Pathway Modulates Longevity through Activation of Mitochondrial UPR and FOXO Signaling. *Cell*, **154(2)**: 430-41.
- [6] Bailey, S.M., Udoh, U.S., Young, M.E. (2014) Circadian regulation of metabolism. *J Endocrinol*, **222(2)**: R75-96.
- [7] Francis, G.A., Fayard, E., Picard, F., Auwerx, J. (2003) Nuclear receptors and the control of metabolism. *Annu Rev Physiol*, **65**: 261-311.
- [8] Vida, A., Marton, J., Miko, E., Bai, P. (2017) Metabolic roles of poly(ADP-ribose) polymerases. *Semin Cell Dev Biol*, **63**: 135-143.
- [9] Yamamoto, H., Schoonjans, K., Auwerx, J. (2007) Sirtuin functions in health and disease. *Mol Endocrinol*, **21(8)**: 1745-1755.
- [10] Warburg, O., Christian, W. (1936) Pyridine as a functional group of dehydrated enzymes. *Biochem Z.*, **286**: 142.
- [11] Chambon, P., Weill, J.D., Mandel, P. (1963) Nicotinamide mononucleotide activation of new DNA-dependent polyadenylic acid synthesizing nuclear enzyme. *Biochem Biophys Res Commun*, **11**: 39-43.
- [12] Honjo, T., Nishizuka, Y., Hayaishi, O. (1968) Diphtheria toxin-dependent adenosine diphosphate ribosylation of aminoacyl transferase II and inhibition of protein synthesis. *J Biol Chem*, **243 (12)**: 3553-5.
- [13] Nishizuka, Y., Ueda, K., Honjo, T., Hayaishi, O. (1968) Enzymic adenosine diphosphate ribosylation of histone and poly adenosine diphosphate ribose synthesis in rat liver nuclei. *J Biol Chem*, **243(13)**: 3765-7.
- [14] Shimizu, Y., Hasegawa, S., Fujimura, S., Sugimura, T. (1967) Solubilization of enzyme forming ADPR polymer from NAD. *Biochem Biophys Res Commun*, **29(1)**: 80-3.

- [15] Ame, J.C., Spenlehauer, C., de Murcia, G. (2004) The PARP superfamily. *Bioessays*, **26(8)**: 882-893.
- [16] Aubin, R.J., Frechette, A., de, M.G., Mandel, P., Lord, A., Grondin, G., Poirier, G.G. (1983) Correlation between endogenous nucleosomal hyper(ADP-ribosyl)ation of histone H1 and the induction of chromatin relaxation. *EMBO J*, **2(10)**: 1685-1693.
- [17] De Vos, M., Schreiber, V., Dantzer, F. (2012) The diverse roles and clinical relevance of PARPs in DNA damage repair: current state of the art. *Biochem Pharmacol*, **84(2)**: 137-46.
- [18] Bai, P. (2015) Biology of Poly(ADP-Ribose) Polymerases: The Factotums of Cell Maintenance. *Mol Cell*, **58(6)**: 947-958.
- [19] Cantó, C., Sauve, A., Bai, P. (2013) Crosstalk between poly(ADP-ribose) polymerase and sirtuin enzymes. *Molecular Aspects of Medicine*, **34(6)**: 1168-1201.
- [20] Schreiber, V., Ame, J.C., Dolle, P., Schultz, I., Rinaldi, B., Fraulob, V., Menissier-de Murcia, J., de Murcia, G. (2002) Poly(ADP-ribose) polymerase-2 (PARP-2) is required for efficient base excision DNA repair in association with PARP-1 and XRCC1. *J Biol Chem*, **277(25)**: 23028-23036.
- [21] Szántó, M., Rutkai, I., Hegedus, C., Czikora, A., Rózsahegyi, M., Kiss, B., Virág, L., Gergely, P., Tóth, A., Bai, P. (2011) Poly(ADP-ribose) polymerase-2 depletion reduces doxorubicin-induced damage through SIRT1 induction. *Cardiovascular Research*, **92(3)**: 430-438.
- [22] Bai, P., Canto, C., Oudart, H., Brunyanszki, A., Cen, Y., Thomas, C., Yamamoto, H., Huber, A., Kiss, B., Houtkooper, R.H., Schoonjans, K., Schreiber, V., Sauve, A.A., Menissier-de Murcia, J., Auwerx, J. (2011) PARP-1 Inhibition Increases Mitochondrial Metabolism through SIRT1 Activation. *Cell Metab*, **13(4)**: 461-8.
- [23] Berger, N.A., Sims, J.L., Catino, D.M., Berger, S.J. (1983) Poly(ADP-ribose) polymerase mediates the suicide response to massive DNA damage: studies in normal and DNA-repair defective cells. *Princess Takamatsu Symp*, **13**: 219-26.

- [24] Imai, S., Armstrong, C.M., Kaeberlein, M., Guarente, L. (2000) Transcriptional silencing and longevity protein Sir2 is an NAD-dependent histone deacetylase. *Nature.*, **403(6771)**: 795-800.
- [25] Pirinen, E., Cantó, E., Jo, S.K., Morato, L., Zhang, H., Menzies, K.J., Williams, E.G., Mouchiroud, L., Moullan, N., Hagberg, C., Li, W., Timmers, S., Imhof, E., Verbeek, J., Pujol, A., van Loon, B., Viscomi, C., Zeviani, M., Schrauwen, P., Sauve, A.A., Schoonjans, K., Auwerx, J. (2014) Pharmacological Inhibition of Poly(ADP-Ribose) Polymerases Improves Fitness and Mitochondrial Function in Skeletal Muscle. *Cell Metab*, **19(6)**: 1034-41.
- [26] Mukhopadhyay, P., Horvath, B., Rajesh, M., Varga, Z.V., Gariani, K., Ryu, D., Cao, Z., Holovac, E., Park, O., Zhou, Z., Xu, M.J., Wang, W., Godlewski, G., Paloczi, J., Nemeth, B.T., Persidsky, Y., Liaudet, L., Hasko, G., Bai, P., Boulares, A.H., Auwerx, J., Gao, B., Pacher, P. (2017) PARP inhibition protects against alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*, **66(3)**: 589-600.
- [27] Bai, P., Canto, C., Brunyanszki, A., Huber, A., Szanto, M., Cen, Y., Yamamoto, H., Houten, S.M., Kiss, B., Oudart, H., Gergely, P., Menissier-de Murcia, J., Schreiber, V., Sauve, A.A., Auwerx, J. (2011) PARP-2 Regulates SIRT1 Expression and Whole-Body Energy Expenditure. *Cell Metab*, **13(4)**: 450-60.
- [28] Mohamed, J.S., Hajira, A., Pardo, P.S., Boriek, A.M. (2014) MicroRNA-149 Inhibits PARP-2 and Promotes Mitochondrial Biogenesis via SIRT-1/PGC-1alpha Network in Skeletal Muscle. *Diabetes*, **63(5)**: 1546-59.
- [29] Boutant, M., Kulkarni, S.S., Joffraud, M., Raymond, F., Metairon, S., Descombes, P., Canto, C. (2016) SIRT1 Gain of Function Does Not Mimic or Enhance the Adaptations to Intermittent Fasting. *Cell Rep*, **14(9)**: 2068-75.
- [30] Erener, S., Hesse, M., Kostadinova, R., Hottiger, M.O. (2012) Poly(ADP-Ribose) Polymerase-1 (PARP1) Controls Adipogenic Gene Expression and Adipocyte Function. *Mol Endocrinol*, **26(1)**: 79-86.

- [31] Lehmann, M., Pirinen, E., Mirsaidi, A., Kunze, F.A., Richards, P.J., Auwerx, J., Hottiger, M.O. (2015) ARTD1-induced poly-ADP-ribose formation enhances PPARgamma ligand binding and co-factor exchange. *Nucleic Acids Res*, **43(1)**: 129-42.
- [32] Huang, K., Du, M., Tan, X., Yang, L., Li, X., Jiang, Y., Wang, C., Zhang, F., Zhu, F., Cheng, M., Yang, Q., Yu, L., Wang, L., Huang, D., Huang, K. (2016) PARP1-mediated PPARalpha poly(ADP-ribosylation) suppresses fatty acid oxidation in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*, **12(16)**: 30697-3.
- [33] Luo, X., Ryu, K.W., Kim, D.S., Nandu, T., Medina, C.J., Gupte, R., Gibson, B.A., Soccio, R.E., Yu, Y., Gupta, R.K., Kraus, W.L. (2017) PARP-1 Controls the Adipogenic Transcriptional Program by PARylating C/EBPbeta and Modulating Its Transcriptional Activity. *Mol Cell*, **65(2)**: 260-271.
- [34] Szanto, M., Brunyanszki, A., Kiss, B., Nagy, L., Gergely, P., Virag, L., Bai, P. (2012) Poly(ADP-ribose) polymerase-2: emerging transcriptional roles of a DNA-repair protein. *Cell Mol Life Sci*, **69(24)**: 4079-92.
- [35] Bai, P., Nagy, L., Fodor, T., Liaudet, L., Pacher, P. (2015) Poly(ADP-ribose) polymerases as modulators of mitochondrial activity. *Trends Endocrinol Metab*, **26(2)**: 75-83.
- [36] Bai, P., Houten, S.M., Huber, A., Schreiber, V., Watanabe, M., Kiss, B., de Murcia, G., Auwerx, J., Menissier-de Murcia, J. (2007) Poly(ADP-ribose) polymerase-2 controls adipocyte differentiation and adipose tissue function through the regulation of the activity of the retinoid X receptor/peroxisome proliferator-activated receptor-gamma heterodimer. *J Biol Chem*, **282(52)**: 37738-37746.
- [37] Xu, S., Bai, P., Little, P.J., Liu, P. (2013) Poly(ADP-ribose) Polymerase 1 (PARP1) in Atherosclerosis: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Implications. *Mol Med Rev*, **34(3)**: 644-675.
- [38] Bai, P., Canto, C. (2012) The role of PARP-1 and PARP-2 enzymes in metabolic regulation and disease. *Cell Metab*, **16(5)**: 290-295.

- [39] Muiras, M.L., Muller, M., Schachter, F., Burkle, A. (1998) Increased poly(ADP-ribose) polymerase activity in lymphoblastoid cell lines from centenarians. *J Mol Med (Berl)*, **76(5)**: 346-54.
- [40] Muiras, M.L., Burkle, A. (2000) Defending genomic stability over life span: a proposed role for PARP-1. *Exp Gerontol*, **35(6-7)**: 703-9.
- [41] Braidy, N., Guillemin, G.J., Mansour, H., Chan-Ling, T., Poljak, A., Grant, R. (2011) Age related changes in NAD⁺ metabolism oxidative stress and Sirt1 activity in wistar rats. *PLoS One*, **6(4)**: e19194.
- [42] Massudi, H., Grant, R., Braidy, N., Guest, J., Farnsworth, B., Guillemin, G.J. (2012) Age-Associated Changes In Oxidative Stress and NAD(+) Metabolism In Human Tissue. *PLoS One*, **7(7)**: e42357.
- [43] Massudi, H., Grant, R., Guillemin, G.J., Braidy, N. (2012) NAD⁺ metabolism and oxidative stress: the golden nucleotide on a crown of thorns. *Redox Rep*, **17(1)**: 28-46.
- [44] Braidy, N., Poljak, A., Grant, R., Jayasena, T., Mansour, H., Chan-Ling, T., Guillemin, G.J., Smythe, G., Sachdev, P. (2013) Mapping NAD metabolism in the brain of ageing Wistar rats: potential targets for influencing brain senescence. *Biogerontology*, **17**: 17.
- [45] Canto, C., Auwerx, J. (2011) Interference between PARPs and SIRT1: a novel approach to healthy ageing? *Aging (Albany NY)*, **3(5)**: 543-7.
- [46] Vida, A., Abdul-Rahman, O., Miko, E., Brunyanszki, A., Bai, P. (2016) Poly(ADP-ribose) polymerases in aging - friend or foe? *Current Protein & Peptide Science*, **19**: 19.
- [47] Berger, N.A., Besson, V.C., Boulares, A.H., Burkle, A., Chiarugi, A., Clark, R.S., Curtin, N.J., Cuzzocrea, S., Dawson, T.M., Dawson, V.L., Hasko, G., Liaudet, L., Moroni, F., Pacher, P., Radermacher, P., Salzman, A.L., Snyder, S.H., Soriano, F.G., Strosznajder, R.P., Sumegi, B., Swanson, R.A., Szabo, C. (2017) Opportunities for repurposing of poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors for the therapy of non-oncological diseases. *Br J Pharmacol*, doi: 10.1111/bph.13748.

- [48] Szanto, M., Brunyanszki, A., Marton, J., Vamosi, G., Nagy, L., Fodor, T., Kiss, B., Virag, L., Gergely, P., Bai, P. (2014) Deletion of PARP-2 induces hepatic cholesterol accumulation and decrease in HDL levels. *Biochim Biophys Acta*, **1842(4)**: 594-602.
- [49] Diestel, A., Aktas, O., Hackel, D., Hake, I., Meier, S., Raine, C.S., Nitsch, R., Zipp, F., Ullrich, O. (2003) Activation of microglial poly(ADP-ribose)-polymerase-1 by cholesterol breakdown products during neuroinflammation: a link between demyelination and neuronal damage. *J Exp Med*, **198(11)**: 1729-40.
- [50] Kiss, L., Chen, M., Gero, D., Modis, K., Lacza, Z., Szabo, C. (2006) Effects of 7-ketocholesterol on the activity of endothelial poly(ADP-ribose) polymerase and on endothelium-dependent relaxant function. *Int J Mol Med*, **18(6)**: 1113-7.
- [51] Zhang, L., Chai, E., Qi, Y., He, J., Zhang, Y. (2014) Alpha-lipoic acid attenuates cardiac hypertrophy via downregulation of PARP-2 and subsequent activation of SIRT-1. *Eur J Pharmacol*, **744**: 203-210.
- [52] Miko, E., Vida, A., Bai, P. (2016) Translational aspects of the microbiome-to be exploited. *Cell Biol Toxicol*, **32(3)**: 153-6. .
- [53] Garrett, W.S. (2015) Cancer and the microbiota. *Science*, **348(6230)**: 80-6.
- [54] Warburg, O., Wind, F., Negelein, E. (1927) The Metabolism of Tumors in the Body. *J Gen Physiol*, **8(6)**: 519-30.
- [55] Fodor, T., Szanto, M., Abdul-Rahman, O., Nagy, L., Der, A., Kiss, B., Bai, P. (2016) Combined Treatment of MCF-7 Cells with AICAR and Methotrexate, Arrests Cell Cycle and Reverses Warburg Metabolism through AMP-Activated Protein Kinase (AMPK) and FOXO1. *PLoS One*, **11(2)**: e0150232.



Bay Péter 2000-ben végzett a Debreceni Egyetemen biológus-biokémikusként. PhD fokozatát a Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Karán szerezte Dr. Virág László témavezetésével, szabad gyök indukált károsodási modellek vizsgálatával. Posztdoktori időszakát Strasbourgban töltötte az École Supérieure de Biotechnologie Strasbourg (ESBS) és az Institute de Génétique et de Biologie Moléculaire (IGBMC) intézetekben Gilbert de Murcia, Josiane Ménissier-de Murcia és Johan Auwerx irányításával. Itt kezdett el a poli(ADP-ribóz) polimeráz enzimek metabolikus szerepével foglalkozni. 2014 óta az MTA Lendület programjának résztvevője, azóta kutatási portfóliójának része a tumoros betegségek és a mikroflóra közti összefüggések vizsgálata. 2001-ben Pro Scientia emlékéremmel, 2015-ben Bolyai-plakettel, 2016-ban a Francia Köztársaság Akadémiai Pálmarendjének lovagi fokozatával tüntették ki.



Az MTA-DE Sejtmetabolizmus Kutatócsoport. Első sor balról jobbra: Kovács Tünde, Márton Judit, Nagy Lilla, Sári Zsanett, Lente Gréta, Szántó Magdolna, Vida András. Hátsó sor balról jobbra: Finta László, Jankó Laura, Újlaki Gyula, Mikó Edit, Kovács Patrik, Bay Péter.

AZ AtNDX TRANZKRIPCIÓS FAKTOR ÉS AZ R-HURKOK KROMOSZÓMÁLIS TOPOGRÁFIÁJA

Mosolygó-Lukács Ágnes^{1,2}, Székvölgyi Lóránt^{1,2}

¹*MTA-DE Lendület Genomszerkezet és Rekombináció Kutatócsoport, Molekuláris Medicina Kutatóközpont, Debreceni Egyetem*

²*Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet, Debreceni Egyetem*

Összefoglalás

A kromoszómális R-hurkok háromszálú nukleinsav struktúrák, amelyek egy RNS-DNS hibridből és egy kiszorított, egyszálú DNS-ből állnak. A lúdfű (*Arabidopsis thaliana*) Nodulin homeobox (NDX) fehérjéje az egyetlen ismert transzkripciós faktor, amely közvetlen szerepet játszik az R-hurkok stabilizálásában. Munkánk során az AtNDX és az RNS-DNS hibridek együttes előfordulását vizsgáltuk konfokális lézerpasztázó mikroszkópiával az egyedi sejtek szintjén, illetve új-generációs szekvenálással a sejtpopuláció szintjén. Kísérleteinkben meghatároztuk az AtNDX fehérje és az RNS-DNS hibridek kromoszómális kötőhelyeit (cisztrómját) és azok átfedését a teljes genom szintjén, valamint az AtNDX és RNS-DNS hibrid kötőhelyeket összefüggésbe hoztuk a magasabbrendű kromatinszerkezet egyes elemeivel (gén-hurkok) és a génexpresszió szabályozásával.

Bevezetés

Az R-hurkok (R-loop-ok) olyan háromszálú RNS-DNS hibrid struktúrák, amelyekben egy RNS molekulával hibridizáló templát DNS kiszorítja a komplementer DNS szálát. R-hurkokat *Escherichia coli*-ban azonosítottak legelőször, később azonban élesztő, egér és humán modellorganizmusokban is részletesen megvizsgálták a biológiai szerepüket [1-4]. Sokáig műterméknek illetve a transzkripció melléktermékének tekintették őket, azonban az elmúlt húsz év kutatásai számos fiziológias és patológias folyamatban bizonyították a szerepüket. Az R-hurkok többek között részt vesznek a B limfociták immunglobulin génjeinek izotípus váltásában, a mitokondriális DNS

replikációjában [5, 6], a pericentrikus heterokromatin kialakításában [6] és a transzkripció szabályozásában [2]. A fiziológias folyamatokban betöltött szerepén túl az R-hurkok sejtmagban történő felhalmozódása DNS károsodáshoz vezet, dupla-szálú DNS töréseket és a genom instabilitását okozva. Sorra látnak napvilágot azon tudományos publikációk, amelyek az R-hurkokkal összefüggésbe hozható gének mutációinak a patológias következményekre világítanak rá (1. táblázat). Egyes hipotézisek szerint az R-loop-ok felhalmozódásához köthető például bizonyos daganatos és neurodegeneratív megbetegedések kialakulása [7].

1. táblázat. R-hurkokkal összefüggésbe hozható betegségek és gének, amelyek mutációja az adott betegséget eredményezheti

Betegség	Gén
Miotóniás disztrófia	DMPK
Huntington kór	HTT (CAG) _n
FRAXE, Fragilis X betegség (E típus)	FRM2 (CCG) _n
FXS vagy FRAXA, Fragilis X betegség (A típus)	FMR1 (CGG) _n
FXTAS, Fragilis X betegséghez kapcsolt tremor-/ataxia-szindróma	FRM1/FRM4 (CGG) _n
SCA, Spinocerebelláris ataxia	ATXN1, ATXN2 (CAG) _n
FRDA, Friedreich ataxia	FXN (GAA) _n
ALS/FTD, Frontotemporális demencia	C9orf72 (GGGGCC) _n
Emlőrák, Petefészekrák	BRCA1, BRCA2
Eosinofil leukémia	FIP1
Seminoma	BRE1
Vastagbélrák	VIM
FA, Fanconi anémia	FA gének pl.: FANCM, FANCD2
ALS, Amiotrófiás laterálszklerózis	ATXN2
AOA2, Ataxia oculomotor apraxia 2	SETX
AGS, Aicardi-Goutières szindróma	TREX1, RNASEH2, SAMHD1
PWS, Prader-Willi szindróma	SNORD116
Burkitt limfóma	c-MYC és IgH
MM, Myeloma multiplex	c-MYC és IgH
Malignancia, AIDS esetén	hTREX

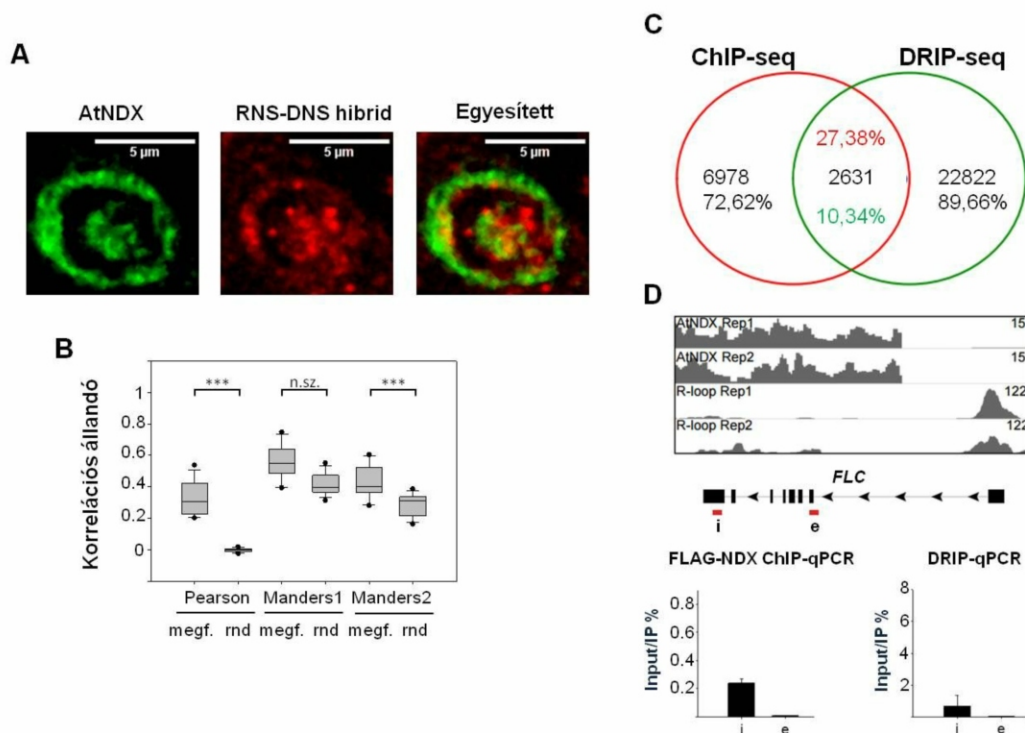
A lúdfű (*Arabidopsis thaliana*) Nodulin homeobox (NDX) fehérjéje az egyetlen ismert transzkripciós faktor, amely közvetlen szerepet játszik az R-hurkok stabilizálásában. Az AtNDX a virágzást szabályozó FLOWERING LOCUS C (FLC)

génről antiszensz irányban átíródó nem-kódoló RNS (COOLAIR) expresszióját kontrollálja [9]. Az AtNDX egy egyszálú DNS-hez kötődő homeodomain fehérje, amely az FLC lókuszon a COOLAIR promoter régiójában feldúsul és egy R-hurok szerkezetet stabilizál – ezáltal represszálva az FLC kifejeződését. Az *eoc1-4* mutáció az AtNDX gén inzerciós inaktivációját okozza, amely DNS-RNS immunprecipitációs (DRIP) mérések szerint R-loop felhalmozódáshoz vezet az FLC gén területén [8]. Ennek a mérőfüggvénynek számító eredménynek a tükrében jogosan vetődik fel a kérdés, hogy vajon az AtNDX fehérje és R-hurkok a teljes genom szintjén is funkcionálisan kapcsolatosak, vagy ellenkezőleg, szerepük heterogén. Kutatásunkban az AtNDX és RNS-DNS hibridek kromoszómális eloszlását vizsgáltuk immunlokalizációs módszerekkel valamint új-generációs szekvenálással, kromatin immunprecipitációval (ChIP-seq) és DNS-RNS immunprecipitációval (DRIP-seq).

Eredmények

Az AtNDX és az RNS-DNS hibridek eloszlása az egyedi sejtek szintjén

Immunfluoreszcens vizsgálataink során az AtNDX-GFP fúziós fehérjét és az RNS-DNS hibrideket megjelöltük anti-GFP és anti-RNS-DNS hibrid antitestekkel [9-10]. A kettős immunjelölés során só kezelést (600 mM NaCl) alkalmaztunk a gyengén és aspecifikusan kötődő jelölt molekulák eltávolítására. Az immunfluoreszcens jelek detektálását konfokális lézerpásztázó mikroszkóppal végeztük. Az AtNDX és RNS-DNS hibridek kolokalizációjának kvantifikálása a Pearson és Manders' korrelációs koeficiensek alapján történt [11]. A statisztikai szignifikancia megállapításához a megfigyelt korrelációs koeficiensek eloszlását a mikroszkópos felvételekből randomizált pixelek eloszlásához hasonlítottuk. Számításaink igazolták, hogy az AtNDX és RNS-DNS hibrid struktúrák a sejt-magban dúsulnak és szignifikánsan kolokalizálnak egymással (1. ábra A). A Pearson-koeficiens alapján közepesen erős kolokalizációt állapítottunk meg ($p=0,35$), amely statisztikailag szignifikánsan különbözött a random értéktől. A Manders' koeficiens két paramétere szintén jelentős együttes előfordulást mutatott (1. ábra B).



1. ábra. AtNXD és RNS-DNS hibrid kötőhelyek azonosítása az Arabidopsis genomban. (A) Az AtNXD és RNS-DNS hibridek sejtszintű lokalizációját kettős immunfluoreszcens jelöléssel végeztük anti-GFP és az RNS-DNS hibridet specifikusan felismerő antitestekkel. (B) A kolokalizáció mértékének kvantifikálása Pearson és Manders' korrelációs koeficiensekkel történt. megf.=számított érték, rnd=randomizált érték. Manders1= Az RNS-DNS hibridek AtNXD fehérjével átfedő részét definiálja, Manders2=Az AtNXD RNS-DNS hibridekkel átfedő részét definiálja. (C) A ChIP szekvenálás alapján megállapított AtNXD és a DRIP szekvenálás alapján definiált RNS-DNS hibridek átfedését bemutató Venn diagramm. (D) AtNXD és RNS-DNS hibrid szekvenálási profil az FLC lókuszt területén. A szekvenálás két független biológiai replikátummal történt. A qPCR-ral történő validálás során az FLC lókuszt i és e régióit vizsgáltuk.

AtNXD és RNS-DNS hibrid kötőhelyek a teljes genom szintjén

Az AtNXD és RNS-DNS hibridek pontos kötőhelyeit a teljes genom szintjén ChIP-seq és DRIP-seq módszerekkel határoztuk meg. A FLAG-AtNXD és DNS-RNS immunprecipitáció során nyert DNS fragmentumokat Illumina platformon szekvenáltuk, majd a kötőhelyeket HOMER peak keresési algoritmussal azonosítottuk [12]. DiffBind analízis segítségével [13] közös és differenciális kötőhelyeket határoztunk meg (1. ábra C), amely 9611 AtNXD és 25.682 RNS-DNS hibrid kötőhelyet eredményezett; ezek közül 2631-et azonosítottunk közös kötőhelyként. Az AtNXD peak-ek 27,38%-a mutatott átfedést az RNS-DNS hibridekkel, míg az RNS-DNS hibridek estén az összes peak 10,34 %-a fedett át az AtNXD fehérje kötőhelyeivel. A kötőhelyeket a referencia FLC lókuszt 2.

exonján (*i* régió) és a terminális régióban (*e* régió) qPCR módszerrel validáltuk (1. ábra D). A korábban publikált eredményekhez hasonlóan az *FLC* lókuszt *i* szubregiójában a mi kísérleteink is azonosították az R-loop struktúra és az AtNDX fehérje együttes előfordulását.

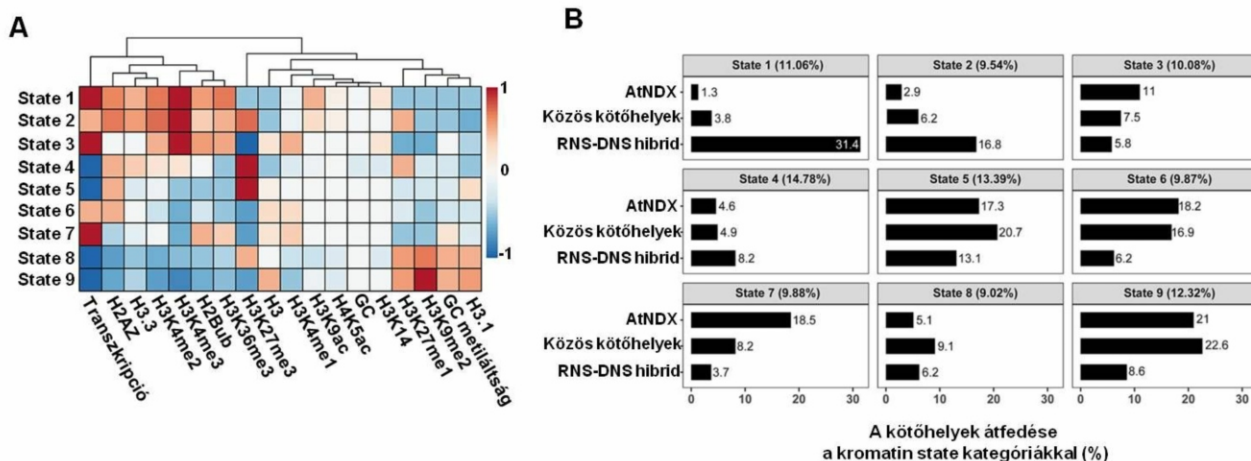
A továbbiakban az AtNDX és RNS-DNS hibridekhez köthető genomi funkciók funkcionális annotációját végeztük el. Az egyedi és közös kötőhelyek egyaránt dúsultak a géneken és az exonokon is. Emelett az R-hurok specifikus kötőhelyek a promoter és a splice junction (exon-intron határ) régiókhoz kötődtek, míg a közös AtNDX és RNS-DNS hibridek a géneken és promotereken túl jellemzőek voltak a splice junction régiókban is. Megfigyeléseink egybecsengenek más csoportok eredményeivel, amelyek humán és egér sejtekben igazolták az RNS-DNS hibridek promoter régiókhoz köthetőségét [2, 14].

Az AtNDX és az RNS-DNS hibridek különböző kromatin állapotokra jellemzőek

Egy a közelmúltban publikált munka átfogó epigenetikai jellemzést készített az *Arabidopsis* genomról, amelyben kilenc különböző funkcionális kromatin állapotot (chromatin state) írtak le [15]. Ezen kromatin állapotokat definiáló epigenetikai jellegzetességeket és a state-ekre jellemző transzkripciós aktivitást a 2. ábra A részén bemutatott hő térkép alapján szemléltetjük. A *state 1*-et aktív transzkripció jellemzi. A kromatinra a H3K4me3 és H3K4me2, H3K36 metiláció mellett jellemző a H2 hiszton ubikvitinációja, a H3.3, H2AZ hiszton variánsok és a H3K9 acetiláció. A *state 2*-ben szintén az aktív jelek dominálnak, azonban megjelenik a represszív H3K27me3 jel is. A *state 3*-re jellemzőek a H3K4me1, a H2B hiszton ubikvitinációja, a H3K36me3, H3K4me2, és H3K4me3. A transzkripció aktív, ezzel összefüggésben a represszív H3K27me3 jel mennyisége alacsony. A *state 4* a *state 2*-vel mutat hasonlóságot, itt azonban az aktív jelek kevésbé jellemzőek és erős a represszív H3K27me3 jel. A *state 5* a Polycomb csendesített kromatin, amelyben erős a represszív H3K27me3 jel. A *state 6* és *7* kromatin állapotok a gének kódoló területén jellemző (a *state 7* magasabb

transzkripció aktivitást mutat és H3K4me1, H2B ubikvitináció, és H3K36me3-val jellemzi). A *state 8* és *9* a kromoszómák heterokromatikus területei, amelyekben az aktív transzkripciót jellemző jelek hiányoznak. A *state 8*-hoz AT gazdag területek tartoznak, míg a *state 9* a kromoszómák GC gazdag pericentromer régióira jellemző.

A továbbiakban az egyedi és közös AtNDX és RNS-DNS kötőhelyek átfedését vizsgáltuk a különböző kromatin állapotokkal, amely alapján az az AtNDX és RNS-DNS hibridekre az alábbi state-ek előfordulása volt jellemző (2. ábra B). (1) Az egyedi AtNDX kötőhelyek a heterokromatikus *state 9*-re, és az aktív transzkripciót mutató *state 6* és *7*-re jellemzőek. (2) Az egyedi RNS-DNS hibrid kötőhelyek az aktív géneexpresszióval jellemzett eukromatikus *state 1* és *2*-ben dúsulnak. (3) A közös AtNDX & R-loop kötőhelyek a Polycomb csendesített *state 5*-re, az aktív géneexpresszióval jellemzett *state 6*-ra és a heterokromatikus *state 9*-re jellemző.



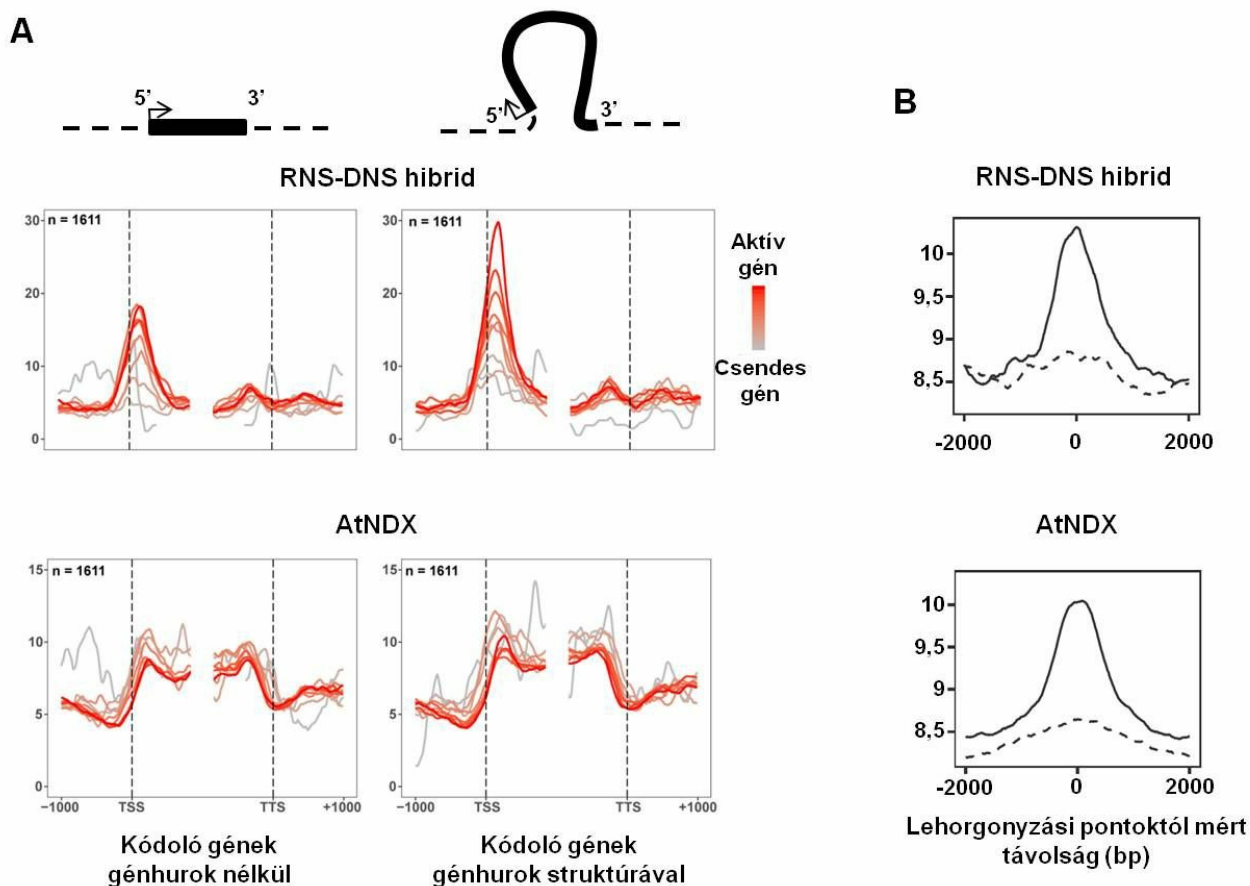
2. ábra. Az AtNDX és RNS-DNS hibrid kötőhelyek átfedése különböző kromatin állapotokkal. (A) A Sequeira-Mendes és munkatársai által megállapított 9 különböző kromatin állapotot (*state*) bemutató hő térkép az egyes *state*-eket definiáló epigenetikai jellemzőkkel és transzkripció aktivitásukkal [15]. A színskála az egyes jellemzők előfordulásának a gyakoriságát jelzi. (B) Az egyedi és közös AtNDX és RNS-DNS kötőhelyek átfedése a különböző kromatin állapotokkal.

Az AtNDX és RNS-DNS hibridek funkcionális kapcsolata a térbeli kromatinszerkezettel

Az *A. thaliana* genom térbeli szerkezete ún. kromatin konformáció „capture” módszerekkel (pl. Hi-C) vizsgálható és rekonstruálható [16]. A Hi-C módszerrel kromoszómákon belüli térbeli interakciók, valamint a kromatin- és génhurkokkal összefüggő transzkripciós aktivitás vizsgálható a teljes genomban [17]. A Hi-C térkép alapján a kromatin hurkokra (≥ 6 kb) egy represszív hiszton módosítás, a H3K27me3 jellemző. A módszer nagy felbontásának köszönhetően a gének szintjén is azonosíthatunk térbeli interakciókat (gén-hurkok), amelyek a gének 5'-3' szakasza között jönnek létre. Vizsgálataink során a Hi-C módszer alapján megállapított, gén-hurkot formáló és gén-hurkokat nem alkotó, gének pozícióit összevetettük az AtNDX és RNS-DNS hibridek kötőhelyeivel. Ezen felül a gének transzkripciós aktivitását is összefüggésbe hoztuk a DRIP és ChIP mintázatokkal (3. ábra A). Megállapítottuk, hogy az RNS-DNS hibridek az aktív génekkel asszociáltak és jellemzőbbek a gén-hurkot alkotó gének promoter régióiban. Ez összecseng az *S. cerevisiae* *GAL10* gén területén megfigyelt hasonló eredménnyel [18], amely szerint *GAL10* promoter és terminátor régiója között kialakuló gén-hurok konformáció létrejöttéhez egy R-hurok struktúra jelenléte szükséges. Az AtNDX előfordulása viszont független volt a gén-hurok konfiguráció jelenététől, és jellemzően az alacsonyabb transzkripciós szintű génekhez volt köthető (3. ábra A). Továbbá megállapítottuk, hogy az AtNDX és az RNS-DNS hibridek is kötődnek a nagy térbeli kromatin doméneket (TAD-like regions) elhatároló régiókhoz. A 3. ábra B részen látható, hogy az RNS-DNS hibridek és az AtNDX kötőhelyek a nagy kromatin hurkok lehorgonyzási pontjaiban dúsulnak, amely arra utal, hogy mindkét szerkezet valamilyen határoló funkciót tölthet be a kromatin háromdimenziós szerveződésében.

Következtetés

Kutatómunkánk során elsőként vizsgáltuk az RNS-DNS hibrid struktúrák előfordulását az *Arabidopsis* genomban. Feltérképeztük az AtNDX és RNS-DNS hibridek együttes előfordulását egyedi sejtek szintjén és a teljes genomra kiterjedően is.



3. ábra. (A) Az RNS-DNS hibridek az aktív génekkel asszociáltak és jellemzőbbek a gén hurkot alkotó gének promoter régióiban. Az AtNDX előfordulása független a gén-hurok jelenlététől és az alacsonyabb transzkripció szinttel jellemzett génekhez köthető. (B) Az RNS-DNS hibrid és az AtNDX dúsulása a kromatin hurkok lehorgonyzási pontjaiban.

Eredményeink alapján azt a következtetést vontuk le, hogy az AtNDX fehérje részt vesz az RNS-DNS hibridek stabilizálásában, emellett az alacsonyabb génexpresszióval jellemzett és heterokromatikus régiókra jellemző. Az AtNDX és RNS-DNS hibridek térbeli kromatinszerkezet kialakításában betöltött szerepét vizsgálva megállapítottuk, hogy mindkét struktúra térbeli határoló funkciót láthat el. Az RNS-DNS hibridek az aktív génexpresszióval jellemzett, rövidebb interakciókra – gén-hurkokra - jellemzőek, míg az AtNDX feltételezhetően az átfogóbb (long-range) kromatin hurkokat szabályozzák.

Köszönetnyilvánítás

A bioinformatikai számításokat Halász László és Karányi Zsolt végezték. Köszönettel tartozunk az MTA-DE Genomszerkezet és Rekombináció Kutató-

csoport további munkatársainak, Hetey Szabolcsnak, Fürtös Ibolyának, Kuik-Rózsa Tímeának, Boros-Oláh Beátának, Petrucz Anitának, valamint kollaborációs partnereinknek, Máthé Csabának és Garda Tamásnak (Debreceni Egyetem, Növénytan Tanszék), Csorba Tibornak (Mezőgazdasági Kutatóintézet, Gödöllő), valamint Caroline Dean munkacsoportjának (John Innes Centre, Norwich, UK) a rendelkezésünkre bocsájtott növényi mintákért.

Irodalomjegyzék

- [1] Drolet, M., Bi, X., Liu, L.F. (1994) Hypernegative supercoiling of the DNA template during transcription elongation in vitro. *Journal of Biological Chemistry*, **269**: 2068-2074.
- [2] Ginno, P., Lott, P.L., Christensen, H.C., Korf, I., Chédin, F. (2012) R-Loop Formation Is a Distinctive Characteristic of Unmethylated Human CpG Island Promoters. *Molecular Cell*, **45**: 814–25.
- [3] Bhatia, A., Yadav A., Zhu, C, Gagneur, J., Radhakrishnan A, Steinmetz L.M., Bhanot, G., Shina, H. (2014) Yeast growth plasticity is regulated by environment-specific multi-QTL interactions. *G3 (Bethesda)* **4**: 769–77.
- [4] Székvölgyi, L., Rákosy, Z., Bálint, B.L., Kókai, E., Imre, L, Vereb, G., Bacsó, Z., Goda, K., Varga, S., Balázs, M., Domrádi, V., Nagy, L., Szabó, G. (2007) Ribonucleoprotein masked nicks at 50-kbp intervals in the eukaryotic genomic DNA. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **104**: 14964–9.
- [5] Aguilera, A., García-Muse, T. (2012) R loops: from transcription byproducts to threats to genome stability. *Molecular Cell*, **46**: 115-24.
- [6] Pohjoismäki, J.L., Holmes, J.B., Wood, S.R., Yang, M.Y., Yasukawa, T., Reyes, A., Bailey L. , Cluett T.J., Goffart, S., Willcox, S., Rigby, R.E. Rigby, E., Jackson, A.P., Spelbrink, J.N., Griffith J.D., Crouch R.D., Jacobs, HT., Holt, I.J. (2010) Mammalian mitochondrial DNA replication intermediates are essentially duplex but contain extensive tracts of RNA/DNA hybrid. *Journal of Molecular Biology*, **397**: 1144-1155.

- [7] Richard, P., Manley, J.L. (2016) R loops and links to human disease. *Journal of Molecular Biology*, in press.
- [8] Sun, Q., Csorba, T., Skourti-Stathaki, K., Proudfoot, N.J., Dean, C. (2013) R-loop stabilization represses antisense transcription at the Arabidopsis FLC locus. *Science*, **340**: 619–21.
- [9] Boguslawski, S.J., Smith, D.E., Michalak, M.A., Mickelson, K.E., Yehle, C.O., Patterson, W.L., Carrico, R.J. (1986) Characterization of monoclonal antibody to DNA-RNA and its application to immunodetection of hybrids. *Journal of Immunological Methods*, **89**: 123–30.
- [10] Pasternak, T., Tietz, O., Rapp, K., Begheldo, M., Nitschke, R., Ruperti, B., Palme, K. (2015) Protocol: an improved and universal procedure for whole-mount immunolocalization in plants. *Plant methods*, **11**: 1.
- [11] Dunn, K.W., Kamocka, M.M., McDonald, J.H. (2011) A practical guide to evaluating colocalization in biological microscopy. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, **300**: 723-742.
- [12] Li H., Handsaker B., Wysoker A., Fennell T., Ruan J., Homer N., Marth, G., Abecasis, G., Durbin, R. (2011) The sequence alignment/Map format and SAMtools. *Bioinformatics*, **25**: 2078–9.
- [13] Ross-innes, C.S., Stark, R., Teschendorff, A.E., Holmes K., Raza Ali, H., Dunning, M.J., Brown, G.D., Gojjs, O., Ellis, I.O., Green, A.R., Ali, S., Chin, S.F., Palmieri, C., Caldas, C., Carroll, J.S. (2012) Differential oestrogen receptor binding is associated with clinical outcome in breast cancer. *Nature*, **481**: 389–93.
- [14] Sanz, L.A., Hartono, S.R., Lim, Y.W., Steyaert, S., Rajpurkar, A., Ginno, P.A., Chédin, F. (2016) Prevalent, dynamic, and conserved R-loop structures associate with specific epigenomic signatures in mammals. *Molecular Cell*, **63**: 167-178.
- [15] Sequeira-Mendes, J., Aragüez, I., Peiró, R., Mendez-Giraldez, R., Zhang, X., Jacobsen, S.E., Bastolla, U., Gutierrez, C. (2014) The Functional Topography of the Arabidopsis Genome Is Organized in a Reduced Number of Linear Motifs of Chromatin States. *Plant Cell*, **26**: 2351–66.

- [16] Liu, C., Wang, C., Wang, G., Becker, C., Zaidem, M., Weigel, D. (2016) Genome-wide analysis of chromatin packing in *Arabidopsis thaliana* at single-gene resolution. *Genome Research* gr.204032.116
- [17] Van Berkum, N.L., Lieberman-Aiden, E., Williams, L., Imakaev, M., Gnirke, A., Mirny, L.A., Dekker, J., Lander, E.S. (2010) Hi-C: a method to study the three-dimensional architecture of genomes. *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*, **39**: e1869-e1869.
- [18] Cloutier, S.C., Wang, S., Ma, W.K., Al Husini, N., Dhoondia, Z., Anari, A., Pascuzzi P.E., Tran, E.J. (2016) Regulated formation of lncRNA-DNA hybrids enables faster transcriptional induction and environmental adaptation. *Molecular Cell*, **61**: 393-404.



Mosolygó-Lukács Ágnes a Debreceni Egyetemen diplomázott biológus-biotechnológus és ökológusként 2010-ben. Doktori munkáját a Debreceni Egyetem Növénytan Tanszékén készítette növényi molekuláris taxonómia és filogenetika területén, doktori értekezését 2016-ban védte meg. 2015-től új tudományterületen folytatta kutatómunkáját, csatlakozva az MTA-DE Genomszerkezet és Rekombináció Kutatócsoporthoz. Kutatómunkája a genom térszerkezet vizsgálatára irányul *Arabidopsis*, élesztő és humán modell-szervezetekben. A növényektől egy növényökológus férj révén szabadulni sem tudna, így szabadidejében családjával együtt a természetben kapcsolódnak ki.



Székvölgyi Lóránt kutatócsoport vezető. Csoportjával a kromoszómák térszerkezetét és a homológ rekombináció útvonalait vizsgálják emberi, élesztő és lúdfű modellszervezetekben. Kutatásait az MTA, a Debreceni Egyetem ÁOK, az NKFIH, az ICGEB, az EU keretprogramjai és az IMÉRA (Institut d'études avancées) támogatja. 2015 szeptemberétől MTA Lendület támogatással kutatja a magasabbrendű kromatinszerkezet kialakulásának epigenetikai tényezőit és sejtes örökölhetőségét. Posztdoktori éve alatt többször járt vendégkutatóként és tanulmányúton Franciaországban (Institut Curie, Paris; Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille) és Németországban (DKFZ, Heidelberg). Egyetemi éve alatt (1996-2002, molekuláris biológus szak/biokémia szakirány) Borbély György és Sipiczki Mátyás professzorok előadásai meghatározóak voltak későbbi kutatómunkája szempontjából, akik egy teljesen újfajta molekuláris szemléletet „importáltak” Szegedről (SZBK) Debrecenbe (DE TTK). A legfontosabb életbölcsest a Kodály Zoltán zenei általános iskolában (1984-1992, Salgótarján) Szilágyi László tanár úrtól tanulta (éneklés, kamarazene): „Angol hidegvér és tűzálló pofaszakáll!”.

Fésüs, L., Thomázy, V., Falus, A. (1987)
*Induction and activation of tissue
transglutaminase during programmed cell death.*
FEBS Letters, 224: 104–108.
(letöltés innen)

TRANSZGLUTAMINÁZ ÉS APOPTÓZIS

Bevezetés

A FEBS alapításának 50. évfordulója alkalmából 2014-ben a FEBS Publikációs Bizottságában három évfordulós projekt javaslat született és ezek meg is valósultak. A digitális formában kiadott almanach (Guy Dirheimer and Horst Freidman: Fifty Years of FEBS – a memoir) és a „FEBS at 50” kötet (Mary Purton and Richard Perham szerkesztésében) elérhetőek a FEBS honlapján. Ezek mellett a FEBS tagtársaságai számára lehetőség nyílt, hogy ugyanott virtuális számban tegyék közé országuk laboratóriumaiból, kutatóitól a FEBS Journal-ben (ami 2016-ban szintén 50 éves) és a FEBS Letters-ben (2017-ben lesz 50 éves) megjelent legnagyobb hatású, legfontosabbnak tartott közleményeket. A magyar szám 25 válogatott közleménye (lásd <http://www.febs.org/our-publications/febs-50th-anniversary-virtual-issues/hungary/>) közé került be a fenti, 30 éve megjelent FEBS Letters cikkünk. A Biokémia felkérésére az alábbiakban idézem fel a közlemény előzményeit, az eredmények megszületésének körülményeit és azok hatását.

Előzmények

Fiatalként, a DOTE Kórélettani Intézetben Muszbek László közvetlen munkatársaként és tanítványaként már némi biokémiai tapasztalattal rendelkezve (a haemosztázis zavarait, a fibrinolitikus rendszer aktiválódását vizsgáltuk anafilaxiás sokkban) kaptam Fogarty ösztöndíjat 1976-ban az NIH-ba. A Szent-Györgyi tanítvány Laki Kálmánhoz kerültem, aki még Budapesten fedezte fel és írta le Lóránd Lászlóval a Science-ben [1] a véralvadás XIII-as faktorát (innen annak első elnevezése, Laki-Lóránd faktor), de azután ezzel nem foglalkozott. Közben kiderült, hogy a XIII-as alvadási faktor fehérjét kovalensen,

glutamin és lizin oldalláncukon át keresztkötni képes transzglutamináz, továbbá hogy ilyen enzim a májban is található, amit szöveti transzglutamináznak neveztek el (az új nomenklatúrában ez a transzglutamiáz 2, egyike az időközben teljességében megismert 8 tagú transzglutamináz enzimcsaládnak). Laki Kálmánnal a szöveti transzglutamináz szerkezeti tulajdonságát és tumor sejtekre kifejtett hatását vizsgáltuk, élve azzal a lehetőséggel, hogy ennek az enzimnek a részletes jellemzése akkoriban éppen az NIH-ban zajlott Jack Folk laboratóriumában, ahol módom volt megtanulni az enzim tengerimalac májból történő, meglehetősen bonyolult tisztítási módszerét. Ezt a módszert később Debrecenben módosítva sikerült humán vörösvértestekből kis mennyiségű tiszta szöveti transzglutaminázt is előállítanom többek között azzal a céllal és eredménnyel, hogy ellene jól reagáló, szövettani metszeteken is használható poliklonális antitestet nyerjünk, majd annak segítségével megismerjük az enzim humán szöveti, sejtes lokalizációját. A Thomázy Vilmos patológus kollégával végzett részletes leíró munka [2] azóta is referenciának számít a transzglutamináz kutatási területen.

A sejthalál kapcsolat és a közlemény megszületése

A humán szöveteket vizsgálva azt figyeltük meg, hogy a szöveti transzglutamináz mellett, hogy nagy mennyiségben található fizikai stressznek kitett sejtekben (így pl. endotél és sima izom sejtekben), kifejeződik olyan sejtpopulációkban, amelyek kicserélődési rátája magas (pl. bélhám sejtekben, emlő epitéliumban). Felvetődött bennünk, hogy az enzimnek köze lehet a természetes módon elhaló sejtekhez, amelyek az újonnan születőknek adják át a helyüket. Abban az időben a programozott sejthalál, az apoptózis tanulmányozása nem volt a molekuláris élettudományi kutatások előterében, sokan artefaktumnak tartották azt, évente néhány tucat cikk jelent csak meg csupán, szemben az évi sok ezerrel, ami a *C. elegans*-ban leírt sejthalál gének 90-es évek elején történő felfedezése (Nobel-díj 2012: Sydney Brenner, Robert Horvitz és John E. Sulston) és azok emlős megfelelői (kaspázok, bcl-2 típusú inhibitorok) megtalálása után következett be. Azzal a problémával is szembe kellett nézni, hogy az elhaló

sejtek száma adott szövetben igen alacsony, a kimutatásuk nehéz. Ezért olyan állatkísérletes modellt kerestünk, ahol egyszerre sok sejt hal el. Patkányokban ólom nitrát kezelés hatására csaknem kétszeresére nő a májsejtek száma, ami a kezelés megszűnte után visszaáll az eredetire, néhány napos nagy tömegű apoptózis eredményeként. Ennek a sejthalál hullámnak az idején tudtuk kimutatni a szöveti transzglutamináz indukcióját és aktivációját, és kapcsoltuk azt az apoptotikus sejtekhez.

Ahhoz, hogy a kísérletes rendszert fel tudjuk állítani és az eredmények megszülessenek, több körülménynek össze kellett állnia. Korábbi biokémiai megközelítéseket alkalmazó állatkísérletes tapasztalataim nélkül bele sem fogtam volna a kísérletekbe. Addigra nagyon érzékeny, szöveti homogenizátumokban is használható ELISA módszerünk volt a transzglutamináz mennyiségi mérésére az aktivitás mérés mellett, és azon kevés laboratórium voltunk, ahol meg tudtuk határozni a fehérjékben a transzglutamináz által létrehozott $\epsilon(\gamma\text{-glutamil})\text{lizin}$ keresztkötés szintjét is. Thomázy Vilmos immunhisztokémiai jártassága kellett a transzglutamináz kimutatásához az elhaló apoptotikus sejtekben. Az enzimindukció transzkripció szintjén történő igazolásához Falus Andrásról kaptunk akkoriban kevés helyen rendelkezésre álló szakmai segítséget.

Röviddel az 1987-es közlemény után szintén a FEBS Letters-ben közöltük, hogy az elhaló májsejtekben aktiválódó transzglutamináz fehérjéket és poliaminokat keresztkötő hatására detergentekben és kaotropikus anyagokban oldhatatlan apoptotikus testek is képződnek [3]. Később azt bizonyítottuk, hogy a képződő keresztkötések eredményeként nem áramlanak ki az intracelluláris makromolekulák az elhaló sejtekből [4], ami jellegzetes sajátysága az apoptotikus sejthalálnak. A következő években számos fiziológiásan magas apoptózist mutató szövetben bizonyítottuk a szöveti transzglutamináz indukcióját, így tímusz és emlő involúció során, továbbá embriogenezisben a programozott sejthalál tipikus helyein [5,6,7]. Ezeket az eredményeket mások megerősítették, és

ahogyan mi is, kiterjesztették patológiás szöveti folyamatokra; melyek ismertetésére ebben az írásban helyhiány miatt nincs lehetőség.

A szöveti transzglutamináz enzim reakciónak, amely az apoptózis proteáz és endonukleáz reakcióhoz hasonlóan irreverzibilis biokémiai reakció, elsősorban moduláló szerepe van az apoptózisban, aktiválódása nélkül is elhalhatnak a sejtek, de másként, mint az enzim jelenlétében. Hiánya azonban steril gyulladáshoz, autoimmun kórképhez vezet. Egyrészt a kiáramló makromolekulák miatt, másrészt azért, mert a szöveti transzglutamináz a makrofágokban is kifejeződve jelentős szerepet játszik az apoptotikus sejtek hatékony eltávolításában, gyulladás kialakulásának gátlásában, ahogyan azt Szondy Zsuzsával közölt eredményeink mutatják [8]. Az évek során az is kiderült, hogy a szöveti transzglutamináz, függően a sejtípustól, a sejthalál stimulustól, az enzim intracelluláris lokalizációjától és az aktuális szöveti környezettől [9], védhet is a sejthalállal szemben [10], ami egyébként a kaszpázokról is ismert. Szerepet játszik ebben a paradox jelenségben a szöveti transzglutamináz meglepően sok biokémiai aktivitása, nevezetesen hogy van fehérje kináz, diszolid izomeráz, izopeptidáz aktivitása, szignál transzdukciót közvetít G-fehérjeként, génkifejeződést szabályoz, extracelluláris mátrix modulátor [11]. Mindezek miatt napjainkban is izgalmas kutatási célpont a transzglutamináz 2.

A közlemény hatása

A harminc éve megjelent cikk sok idézetet kapott (közel 500-at), napjainkban is idézik. Ezen túlmenően több vonatkozásban is meghatározó szerepe volt szakmai pályafutásomban. Megjelenése egybeesett az apoptózis molekuláris értelmezésének elindulásával, így az akkor megalakult kutatócsoportommal része lehettem ennek a gyorsan kibontakozó kutatási terület szakmai közösségének, az első apoptózis konferenciának (Cold Spring Harbor, 1990), az évente konferenciákat rendező „European Cell Death Organization” megalapításának (a 2005. évi 13. „Euroconference on Apoptosis” Budapesten volt, mi szerveztük), a „Cell Death and Differentiation” folyóirat elindításának. A

transzglutaminázok szerepének biológiai, fiziológiai és patológiai fontosságának felismerése (a XIII-as faktor jelentőségén túlmenően) is erre az időszakra esett és ebben az apoptózis kapcsolat megjelenése lényeges elem volt. Amerikai kollégákkal ekkor szerveztem meg az első nemzetközi transzglutamináz konferenciát Miami-ban (1988), majd több másikat is, így 1994-ben Debrecenben. Az idén augusztusban újra itt, a „Debrecen University Symposium on Transglutaminases in Medicine” rendezvény keretében ismerhetjük meg a legfrissebb eredményeket, lásd 60. oldal.

Irodalomjegyzék

- [1] Laki, K., Lóránd, L. (1948) On the solubility of fibrin clots. *Science*, **108**: 280.
- [2] Thomázy V., Fésüs. L. (1989) Differential expression of tissue transglutaminase in human cells: an immunohistochemical study. *Cell and Tissue Research*, **255**: 215-224.
- [3] Fésüs. L., Thomázy, V., Autuori, F., Ceru, MP., Tarcsa, E., Piacentini, M. (1989) Apoptotic hepatocytes become insoluble in detergents and chaotropic agents as a result of transglutaminase action. *FEBS Letters*, **245**: 150-154.
- [4] Piredda, L., Amendola, A., Colizzi, F., Davies, PJA., Farrace, MG., Fraziano, M., Gentile, V., Uray, I., Piacentini, M., Fésüs, L. (1997) Lack of 'tissue' transglutaminase protein crosslinking leads to leakage of macromolecules from dying cells relationship to development of autoimmunity in MRLlpr/lpr mice. *Cell Death and Differentiation*, **4**: 463-472.
- [5] Szondy, Z., Molnár, P., Nemes, Z., Boyiadzis, M., Kedei, N., Tóth, R., Fésüs, L. (1997) Differential expression of tissue transglutaminase during in vivo apoptosis of thymocytes induced via distinct signaling pathways. *FEBS Letters*, **404**: 307-313.
- [6] Nemes, Z., Friis, R., Aeschlimann, D., Saurer, S., Paulsson, M., Fésüs, L. (1996) Expression of tissue transglutaminase coincides with apoptotic cells involuting rodent mammary tissue. *European Journal of Cell Biology*, **70**: 124-133.

- [7] Nagy, L., Thomázy, VA., Saydak, MM., Stein, JP., Davies, PJA. (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] Szondy, Z., Sarang, Z., Molnár, P., Németh, T., Piacentini, M., Mastroberardino, PG., Falasca, L., Aeschlimann, D., Kovács, J., Kiss, I., Szegezdi, E., Lakos, G., Rajnavölgyi, E., Birckbichler, PJ., Melino, G., Fésüs, L. (2003) Transglutaminase 2-/- mice reveal a phagocytosis-associated crosstalk between macrophages and apoptotic cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, **100**: 7812-7817.
- [9] Fésüs, L., Szondy, Z. (2005) Transglutaminase 2 in the balance of cell death and survival. *FEBS Letters*, **579**: 3297-3302.
- [10] Sándor, K., Pallai, A., Duró, E., Legendre P., Couillin, I., Sághy, T., Szondy Z. (2017) Adenosine produced from adenine nucleotides through an interaction between apoptotic cells and engulfing macrophages contributes to the appearance of transglutaminase 2 in dying thymocytes. *Amino Acids*, in press.
- [11] Fésüs L, Piacentini, M. (2002) Transglutaminase-2: an enigmatic enzyme with diverse functions. *Trends in Biochemical Sciences*, **27**: 534-539.



Fésüs László Debrecenben szerzett orvosi diplomát 1972-ben, itt lett egyetemi kutató és oktató, 1991-ben egyetemi tanár, később több éven át egyetemi vezető. Az USA National Institute of Health-ben 3 évig (1976, 1983-85) dolgozott vendégkutatóként. Kutatási területe: a természetes sejthalál formák molekuláris mechanizmusa, transzglutamináz enzimek szerkezete és sejtbioológiai funkcióik, barna és beige zsírszövetek jelentősége a szervezet energia háztartásában. A Debreceni Orvostudományi Kar Biokémiai Intézetének korábbi igazgatója

(1993-2013). 2005-től 10 évig volt a Magyar Biokémiai Egyesület elnöke. A Sejt és Immunbiológia Doktori Iskola alapítója és vezetője, doktori fokozatot eddig 19 tanítványa szerzett. A Federation of European Biochemical Societies publikációs bizottságának elnöke, az Executive Committee tagja 2012-től. Az MTA tagja 1998-tól, a Biológiai Tudományok Osztálya elnöke 2014-től, a Tudományetikai Bizottság előző elnöke. Az Európai Akadémiák Szövetsége (ALLEA) Tudományetikai Bizottságának tagja 2008-tól. A European Research Council biokémia panel tagja.

KIEMELKEDŐ KÖZLEMÉNYEK LISTÁJA 2016.

Ambrus, A., Wang, J., Mizsei, R., Zambo, Z., Torocsik, B., Jordan, F., Adam-Vizi, V. (2016) Structural alterations induced by ten disease-causing mutations of human dihydrolipoamide dehydrogenase analyzed by hydrogen/deuterium-exchange mass spectrometry: Implications for the structural basis of E3 deficiency. *Biochim Biophys Acta*, 1862: (11) 2098-2109. IF: 5,158

Appenzeller-Herzog, C., Banhegyi, G., Bogeski, I., Davies, K.J., Delaunay Moisan, A., Forman, H.J., Gorlach, A., Kietzmann, T., Laurindo, F., Margittai, E., Meyer, A.J., Riemer, J., Rutzler, M., Simmen, T., Sitia, R., Toledano, M.B., Touw, I.P. (2016) Transit of H₂O₂ across the endoplasmic reticulum membrane is not sluggish. *Free Radic Biol Med*, 94: 157-60. IF: 5,784

Banyai, L., Patthy, L. (2016) Putative extremely high rate of proteome innovation in lancelets might be explained by high rate of gene prediction errors. *Sci Rep*, 6: 30700. IF: 5,228

Barsony, O., Szaloki, G., Turk, D., Tarapcsak, S., Gutay-Toth, Z., Bacso, Z., Holb, I.J., Szekvolgyi, L., Szabo, G., Csanady, L., Szakacs, G., Goda, K. (2016) A single active catalytic site is sufficient to promote transport in P-glycoprotein. *Sci Rep*, 6: 24810. IF: 5,228

Bojcsuk, D., Nagy, G., Balint, B.L. (2016) Inducible super-enhancers are organized based on canonical signal-specific transcription factor binding elements. *Nucleic Acids Res*, gkw1283. doi: 10.1093/nar/gkw1283 IF: 9,202

Boross, G., Papp, B. (2016) No Evidence That Protein Noise-Induced Epigenetic Epistasis Constrains Gene Expression Evolution. *Mol Biol Evol*, 34 (2): 380-390. IF: 13,649

Buzas, K., Marton, A., Vizler, C., Gyukity-Sebestyen, E., Harmati, M., Nagy, K., Zvara, A., Katona, R.L., Tubak, V., Endresz, V., Nemeth, I.B., Olah, J., Vigh, L., Biro, T., Kemeny, L. (2016) Bacterial Sepsis Increases Survival in Metastatic Melanoma: *Chlamydomonas pneumoniae* Induces Macrophage Polarization and Tumor Regression. *J Invest Dermatol*, 136: (4) 862-5. IF: 6,915

Chen, E., Choy, M.S., Petrenyi, K., Konya, Z., Erdodi, F., Dombradi, V., Peti, W., Page, R. (2016) Molecular Insights into the Fungus-Specific Serine/Threonine Protein Phosphatase Z1 in *Candida albicans*. *MBio* 7(4):e00872-16. doi:10.1128/mBio.00872-16. IF: 6,420

Czimmerer, Z., Varga, T., Kiss, M., Vazquez, C.O., Doan-Xuan, Q.M., Ruckerl, D., Tattikota, S.G., Yan, X., Nagy, Z.S., Daniel, B., Poliska, S., Horvath, A., Nagy, G., Varallyay, E., Poy, M.N., Allen, J.E., Bacso, Z., Abreu-Goodger, C., Nagy, L. (2016) The IL-4/STAT6 signaling axis establishes a conserved microRNA signature in human and mouse macrophages regulating cell survival via miR-342-3p. *Genome Med*, 8: (1) 63. IF: 5,846

Csermely, P., Korcsmaros, T., Nussinov, R. (2016) Intracellular and intercellular signaling networks in cancer initiation, development and precision anti-cancer therapy: RAS acts as contextual signaling hub. *Semin Cell Dev Biol*, 58: 55-9. IF: 6,300

Csomos, K., Kristof, E., Jakob, B., Csomos, I., Kovacs, G., Rotem, O., Hodrea, J., Bagoly, Z., Muszbek, L., Balajthy, Z., Csoosz, E., Fesus, L. (2016) Protein cross-linking by chlorinated polyamines and transglutamylation stabilizes neutrophil extracellular traps. *Cell Death Dis*, 7: (8) e2332. IF: 5,378

Csorgo, B., Nyerges, A., Posfai, G., Feher, T. (2016) System-level genome editing in microbes. *Curr Opin Microbiol*, 33: 113-122. IF: 6,234

Dobo, J., Pal, G., Cervenak, L., Gal, P. (2016) The emerging roles of mannose-binding lectin-associated serine proteases (MASPs) in the lectin pathway of complement and beyond. *Immunol Rev*, 274: (1) 98-111. IF: 9,542

Dobo, J., Szakacs, D., Oroszlan, G., Kortvely, E., Kiss, B., Boros, E., Szasz, R., Zavodszky, P., Gal, P., Pal, G. (2016) MASP-3 is the exclusive pro-factor D activator in resting blood: the lectin and the alternative complement pathways are fundamentally linked. *Sci Rep*, 6: 31877. IF: 5,228

Doczi, J., Torocsik, B., Echaniz-Laguna, A., Mousson de Camaret, B., Starkov, A., Starkova, N., Gal, A., Molnar, M.J., Kawamata, H., Manfredi, G., Adam-Vizi, V., Chinopoulos, C. (2016) Alterations in voltage-sensing of the mitochondrial permeability transition pore in ANT1-deficient cells. *Sci Rep*, 6: 26700. IF: 5,228

Gruet, A., Dosnon, M., Blocquel, D., Brunel, J., Gerlier, D., Das, R.K., Bonetti, D., Gianni, S., Fuxreiter, M., Longhi, S., Bignon, C. (2016) Fuzzy regions in an intrinsically disordered protein impair protein-protein interactions. *FEBS J*, 283: (4) 576-94. IF: 4,237

Harami-Papp, H., Pongor, L.S., Munkacsy, G., Horvath, G., Nagy, A.M., Ambrus, A., Hauser, P., Szabo, A., Tretter, L., Gyorffy, B. (2016) TP53 mutation hits energy metabolism and increases glycolysis in breast cancer. *Oncotarget*, 7: (41) 67183-67195. IF: 5,008

Juhasz, G. (2016) A mitochondrial-derived vesicle HOPS to endolysosomes using Syntaxin-17. *J Cell Biol*, 214: (3) 241-3. IF: 8,717

Karcagi, I., Draskovits, G., Umenhoffer, K., Fekete, G., Kovacs, K., Mehi, O., Baliko, G., Szappanos, B., Gyorfy, Z., Feher, T., Bogos, B., Blattner, F.R., Pal, C., Posfai, G., Papp, B. (2016) Indispensability of Horizontally Transferred Genes and Its Impact on Bacterial Genome Streamlining. *Mol Biol Evol*, 33: (5) 1257-69. IF: 13,649

Kim, M., Sandford, E., Gatica, D., Qiu, Y., Liu, X., Zheng, Y., Schulman, B.A., Xu, J., Semple, I., Ro, S.H., Kim, B., Mavioglu, R.N., Tolun, A., Jipa, A., Takats, S., Karpati, M., Li, J.Z., Yapici, Z., Juhasz, G., Lee, J.H., Klionsky, D.J., Burmeister, M. (2016) Mutation in ATG5 reduces autophagy and leads to ataxia with developmental delay. *Elife*, 5. IF: 8,303

Kiss, B., Kalmar, L., Nyitray, L., Pal, G. (2016) Structural determinants governing S100A4-induced isoform-selective disassembly of nonmuscle myosin II filaments. *FEBS J*, 283: (11) 2164-80. IF: 4,237

Kiss, M., Kiss, A.A., Radics, M., Popovics, N., Hermes, E., Csiszar, K., Mink, M. (2016) Drosophila type IV collagen mutation associates with immune system activation and intestinal dysfunction. *Matrix Biol*, 49: 120-31. IF: 5,074

Klawitter, S., Fuchs, N.V., Upton, K.R., Munoz-Lopez, M., Shukla, R., Wang, J., Garcia-Canadas, M., Lopez-Ruiz, C., Gerhardt, D.J., Sebe, A., Grabundzija, I., Merkert, S., Gerdes, P., Pulgarin, J.A., Bock, A., Held, U., Witthuhn, A., Haase, A., Sarkadi, B., Lower, J., Wolvetang, E.J., Martin, U., Ivics, Z., Izsvak, Z., Garcia-Perez, J.L., Faulkner, G.J., Schumann, G.G. (2016) Reprogramming triggers endogenous L1 and Alu retrotransposition in human induced pluripotent stem cells. *Nat Commun*, 7: 10286. IF: 11,329

Koroskenyi, K., Kiss, B., Szondy, Z. (2016) Adenosine A2A receptor signaling attenuates LPS-induced pro-inflammatory cytokine formation of mouse macrophages by inducing the expression of DUSP1. *Biochim Biophys Acta*, 1863: (7 Pt A) 1461-71. IF: 5,128

Kovacs, D., Igaz, N., Keskeny, C., Belteky, P., Toth, T., Gaspar, R., Madarasz, D., Razga, Z., Konya, Z., Boros, I.M., Kiricsi, M. (2016) Silver nanoparticles defeat p53-positive and p53-negative osteosarcoma cells by triggering mitochondrial stress and apoptosis. *Sci Rep*, 6: 27902. IF: 5,228

Kovacs, D., Szoke, K., Igaz, N., Spengler, G., Molnar, J., Toth, T., Madarasz, D., Razga, Z., Konya, Z., Boros, I.M., Kiricsi, M. (2016) Silver nanoparticles modulate ABC transporter activity and enhance chemotherapy in multidrug resistant cancer. *Nanomedicine*, 12: (3) 601-10. IF: 5,671

Kristof, E., Doan-Xuan, Q.M., Sarvari, A.K., Klusoczki, A., Fischer-Posovszky, P., Wabitsch, M., Bacso, Z., Bai, P., Balajthy, Z., Fesus, L. (2016) Clozapine modifies the differentiation program of human adipocytes inducing browning. *Transl Psychiatry*, 6: (11) e963. IF: 5,538

Landrier, J.F., Kasiri, E., Karkeni, E., Mihaly, J., Beke, G., Weiss, K., Lucas, R., Aydemir, G., Salles, J., Walrand, S., de Lera, A.R., Ruhl, R. (2017) Reduced adiponectin expression after high-fat diet is associated with selective up-regulation of ALDH1A1 and further retinoic acid receptor signaling in adipose tissue. *FASEB J*, 31: (1) 203-211. IF: 5,299

Laurinyecz, B., Peter, M., Vedelek, V., Kovacs, A.L., Juhasz, G., Maroy, P., Vigh, L., Balogh, G., Sinka, R. (2016) Reduced expression of CDP-DAG synthase changes lipid composition and leads to male sterility in *Drosophila*. *Open Biol*, 6: (1) 50169. IF: 5,784

Lorincz, P., Lakatos, Z., Varga, A., Maruzs, T., Simon-Vecsei, Z., Darula, Z., Benko, P., Csordas, G., Lippai, M., Ando, I., Hegedus, K., Medzihradzsky, K.F., Takats, S., Juhasz, G. (2016) MiniCORVET is a Vps8-containing early endosomal tether in *Drosophila*. *Elife*, 5. pii: e14226. doi: 10.7554/eLife.14226. IF: 8,303

Marin de Mas, I., Fanchon, E., Papp, B., Kalko, S., Roca, J., Cascante, M. (2017) Molecular mechanisms underlying COPD-muscle dysfunction unveiled through a systems medicine approach. *Bioinformatics*, 33: (1) 95-103. IF: 5,766

Meszaros, T., Csincsi, A.I., Uzonyi, B., Hebecker, M., Fulop, T.G., Erdei, A., Szebeni, J., Jozsi, M. (2016) Factor H inhibits complement activation induced by liposomal and micellar drugs and the therapeutic antibody rituximab in vitro. *Nanomedicine*, 12: (4) 1023-31. IF: 5,671

Modos, D., Brooks, J., Fazekas, D., Ari, E., Vellai, T., Csermely, P., Korcsmaros, T., Lenti, K. (2016) Identification of critical paralog groups with indispensable roles in the regulation of signaling flow. *Sci Rep*, 6: 38588. IF: 5,228

Mukhopadhyay, P., Horvath, B., Rajesh, M., Varga, Z.V., Gariani, K., Ryu, D., Cao, Z., Holovac, E., Park, O., Zhou, Z., Xu, M.J., Wang, W., Godlewski, G., Paloczi, J., Nemeth, B.T., Persidsky, Y., Liaudet, L., Hasko, G., Bai, P., Boulares, A.H., Auwerx, J., Gao, B., Pacher, P. (2017) PARP inhibition protects against alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*, 66: (3) 589-600. IF: 10,590

Nemeth, B., Doczi, J., Csete, D., Kacso, G., Ravasz, D., Adams, D., Kiss, G., Nagy, A.M., Horvath, G., Tretter, L., Mocsai, A., Csepanyi-Komi, R., Iordanov, I., Adam-Vizi, V., Chinopoulos, C. (2016) Abolition of mitochondrial substrate-level phosphorylation by itaconic acid produced by LPS-induced Irg1 expression in cells of murine macrophage lineage. *FASEB J*, 30: (1) 286-300. IF: 5,229

Nemeth, C.E., Marcolongo, P., Gamberucci, A., Fulceri, R., Benedetti, A., Zoppi, N., Ritelli, M., Chiarelli, N., Colombi, M., Willaert, A., Callewaert, B.L., Coucke, P.J., Grof, P., Nagy, S.K., Meszaros, T., Banhegyi, G., Margittai, E. (2016) Glucose transporter type 10-lacking in arterial tortuosity syndrome-facilitates dehydroascorbic acid transport. *FEBS Lett*, 590: (11) 1630-40. IF: 4,237

Nnamani, M.C., Ganguly, S., Erkenbrack, E.M., Lynch, V.J., Mizoue, L.S., Tong, Y., Darling, H.L., Fuxreiter, M., Meiler, J., Wagner, G.P. (2016) A Derived Allosteric Switch Underlies the Evolution of Conditional Cooperativity between HOXA11 and FOXO1. *Cell Rep*, 15: (10) 2097-108. IF: 7,870

Nussinov, R., Tsai, C.J., Jang, H., Korcsmaros, T., Csermely, P. (2016) Oncogenic KRAS signaling and YAP1/beta-catenin: Similar cell cycle control in tumor initiation. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 58: 79-85. IF: 6,300

Nyerges, A., Csorgo, B., Nagy, I., Balint, B., Bihari, P., Lazar, V., Apjok, G., Umenhoffer, K., Bogos, B., Posfai, G., Pal, C. (2016) A highly precise and portable genome engineering method allows comparison of mutational effects across bacterial species. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 113: (9) 2502-7. IF: 9,423

Nyeste, A., Stincardini, C., Bencsura, P., Cerovic, M., Biasini, E., Welker, E. (2016) The prion protein family member Shadoo induces spontaneous ionic currents in cultured cells. *Sci Rep*, 6: 36441. IF: 5,228

Oroszlan, G., Kortvely, E., Szakacs, D., Kocsis, A., Dammeier, S., Zeck, A., Ueffing, M., Zavodszky, P., Pal, G., Gal, P., Dobo, J. (2016) MASP-1 and MASP-2 Do Not Activate Pro-Factor D in Resting Human Blood, whereas MASP-3 Is a Potential Activator: Kinetic Analysis Involving Specific MASP-1 and MASP-2 Inhibitors. *J Immunol*, 196: (2) 857-65. IF: 4,985

Osteikoetxea-Molnar, A., Szabo-Meleg, E., Toth, E.A., Oszvald, A., Izsepi, E., Kremlitzka, M., Biri, B., Nyitray, L., Bozo, T., Nemeth, P., Kellermayer, M., Nyitrai, M., Matko, J. (2016) The growth determinants and transport properties of tunneling nanotube networks between B lymphocytes. *Cell Mol Life Sci*, 73: (23) 4531-4545. IF: 5,808

Pallai, A., Kiss, B., Vereb, G., Armaka, M., Kollias, G., Szekanecz, Z., Szondy, Z. (2016) Transmembrane TNF-alpha Reverse Signaling Inhibits Lipopolysaccharide-Induced Proinflammatory Cytokine Formation in Macrophages by Inducing TGF-beta: Therapeutic Implications. *J Immunol*, 196: (3) 1146-57. IF: 5,001

Papp, B., Lazar, V. (2016) Antibiotics: New recipe for targeting resistance. *Nat Chem Biol*, 12: (11) 891-892. IF: 12,709

Papp, D., Kovacs, T., Billes, V., Varga, M., Tarnoci, A., Hackler, L., Jr., Puskas, L.G., Liliom, H., Tarnok, K., Schlett, K., Borsy, A., Padar, Z., Kovacs, A.L., Hegedus, K., Juhasz, G., Komlos, M., Erdos, A., Gulyas, B., Vellai, T. (2016) AUTEN-67, an autophagy-enhancing drug candidate with potent antiaging and neuroprotective effects. *Autophagy*, 12: (2) 273-86. IF: 11,753

Pecze, L., Josvay, K., Blum, W., Petrovics, G., Vizler, C., Olah, Z., Schwaller, B. (2016) Activation of endogenous TRPV1 fails to induce overstimulation-based cytotoxicity in breast and prostate cancer cells but not in pain-sensing neurons. *Biochim Biophys Acta*, 1863: (8) 2054-64. IF: 5,128

Pilely, K., Rosbjerg, A., Genster, N., Gal, P., Pal, G., Halvorsen, B., Holm, S., Aukrust, P., Bakke, S.S., Sporsheim, B., Nervik, I., Niyonzima, N., Bartels, E.D., Stahl, G.L., Mollnes, T.E., Espevik, T., Garred, P. (2016) Cholesterol Crystals Activate the Lectin Complement Pathway via Ficolin-2 and Mannose-Binding Lectin: Implications for the Progression of Atherosclerosis. *J Immunol*, 196: (12) 5064-74. IF: 4,985

Sajo, R., Toke, O., Hajdu, I., Jankovics, H., Micsonai, A., Dobo, J., Kardos, J., Vonderviszt, F. (2016) Structural plasticity of the Salmonella FliS flagellar export chaperone. *FEBS Lett*, 590: (8) 1103-13. IF: 4,237

Salah, H., Li, M., Cacciani, N., Gastaldello, S., Ogilvie, H., Akkad, H., Namuduri, A.V., Morbidoni, V., Artemenko, K.A., Balogh, G., Martinez-Redondo, V., Jannig, P., Hedstrom, Y., Dworkin, B., Bergquist, J., Ruas, J., Vigh, L., Salviati, L., Larsson, L. (2016) The chaperone co-inducer BGP-15 alleviates ventilation-induced diaphragm dysfunction. *Sci Transl Med*, 8: (350) 350ra103. IF: 16,264

Sandor, K., Daniel, B., Kiss, B., Kovacs, F., Szondy, Z. (2016) Transcriptional control of transglutaminase 2 expression in mouse apoptotic thymocytes. *Biochim Biophys Acta*, 1859: (8) 964-74. IF: 5,373

Sandor, S., Jordanidisz, T., Schamberger, A., Varady, G., Erdei, Z., Apati, A., Sarkadi, B., Orban, T.I. (2016) Functional characterization of the ABCG2 5' non-coding exon variants: Stem cell specificity, translation efficiency and the influence of drug selection. *Biochim Biophys Acta*, 1859: (7) 943-51. IF: 5,373

Simandi, Z., Horvath, A., Wright, L.C., Cuaranta-Monroy, I., De Luca, I., Karolyi, K., Sauer, S., Deleuze, J.F., Gudas, L.J., Cowley, S.M., Nagy, L. (2016) OCT4 Acts as an Integrator of Pluripotency and Signal-Induced Differentiation. *Mol Cell*, 63: (4) 647-61. IF: 13,958

Soki, J., Hedberg, M., Patrick, S., Balint, B., Herczeg, R., Nagy, I., Hecht, D.W., Nagy, E., Urban, E. (2016) Emergence and evolution of an international cluster of MDR *Bacteroides fragilis* isolates. *J Antimicrob Chemother*, 71: (9) 2441-8. IF: 4,919

Szappanos, B., Fritzscheier, J., Csorgo, B., Lazar, V., Lu, X., Fekete, G., Balint, B., Herczeg, R., Nagy, I., Notebaart, R.A., Lercher, M.J., Pal, C., Papp, B. (2016) Adaptive evolution of complex innovations through stepwise metabolic niche expansion. *Nat Commun*, 7: 11607. IF: 11,329

Szatmari-Toth, M., Kristof, E., Vereb, Z., Akhtar, S., Facsko, A., Fesus, L., Kauppinen, A., Kaarniranta, K., Petrovski, G. (2016) Clearance of autophagy-associated dying retinal pigment epithelial cells - a possible source for inflammation in age-related macular degeneration. *Cell Death Dis*, 7: (9) e2367. IF: 5,378

Szikriszt, B., Poti, A., Pipek, O., Krzystanek, M., Kanu, N., Molnar, J., Ribli, D., Szeltner, Z., Tusnady, G.E., Csabai, I., Szallasi, Z., Swanton, C., Szuts, D. (2016) A comprehensive survey of the mutagenic impact of common cancer cytotoxics. *Genome Biol*, 17: 99. IF: 17,990

Szlama, G., Vasarhelyi, V., Trexler, M., Patthy, L. (2016) Influence of WFIKKN1 on BMP1-mediated activation of latent myostatin. *FEBS J*, 283: (24) 4515-4527. IF: 4,237

Szuhaj, M., Acs, N., Tengolics, R., Bodor, A., Rakhely, G., Kovacs, K.L., Bagi, Z. (2016) Conversion of H₂ and CO₂ to CH₄ and acetate in fed-batch biogas reactors by mixed biogas community: a novel route for the power-to-gas concept. *Biotechnol Biofuels*, 9: 102. IF: 6,444

Telbisz, A., Homolya, L. (2016) Recent advances in the exploration of the bile salt export pump (BSEP/ABCB11) function. *Expert Opin Ther Targets*, 20: (4) 501-14. IF: 5,139

Toth, F., Kadas, J., Motyan, J.A., Tozser, J. (2016) Effect of internal cleavage site mutations in human immunodeficiency virus type 1 capsid protein on its structure and function. *FEBS Open Biol*, 6: (8) 847-59. IF: 5,784

Varadi, A., Marrone, G.F., Palmer, T.C., Narayan, A., Szabo, M.R., Le Rouzic, V., Grinnell, S.G., Subrath, J.J., Warner, E., Kalra, S., Hunkele, A., Pagirsky, J., Eans, S.O., Medina, J.M., Xu, J., Pan, Y.X., Borics, A., Pasternak, G.W.,

McLaughlin, J.P., Majumdar, S. (2016) Mitragynine/Corynantheidine Pseudoin-doxyls As Opioid Analgesics with Mu Agonism and Delta Antagonism, Which Do Not Recruit beta-Arrestin-2. *J Med Chem*, 59: (18) 8381-97. IF: 5,589

Varga, J., Dobson, L., Tusnady, G.E. (2016) TOPDOM: database of conservative-ly located domains and motifs in proteins. *Bioinformatics*, 32: (17) 2725-6. IF: 5,766

Varga, K., Nagy, P., Arsikin Csordas, K., Kovacs, A.L., Hegedus, K., Juhasz, G. (2016) Loss of Atg16 delays the alcohol-induced sedation response via regula-tion of Corazonin neuropeptide production in *Drosophila*. *Sci Rep*, 6: 34641. IF: 5,228

Varga, T., Mounier, R., Patsalos, A., Gogolak, P., Peloquin, M., Horvath, A., Pap, A., Daniel, B., Nagy, G., Pintye, E., Poliska, S., Cuvellier, S., Ben Larbi, S., Sansbury, B.E., Spite, M., Brown, C.W., Chazaud, B., Nagy, L. (2016) Macro- phage PPARgamma, a Lipid Activated Transcription Factor Controls the Growth Factor GDF3 and Skeletal Muscle Regeneration. *Immunity*, 45: (5) 1038-1051. IF: 24,082

Vereb, Z., Poliska, S., Albert, R., Olstad, O.K., Boratko, A., Csontos, C., Moe, M.C., Facsko, A., Petrovski, G. (2016) Role of Human Corneal Stroma-Derived Mesenchymal-Like Stem Cells in Corneal Immunity and Wound Healing. *Sci Rep*, 6: 26227. IF: 5,228

Vida, A., Marton, J., Miko, E., Bai, P. (2017) Metabolic roles of poly(ADP-ribose) polymerases. *Semin Cell Dev Biol*, 63: 135-143. IF: 5,181

Wu, H., Fuxreiter, M. (2016) The Structure and Dynamics of Higher-Order Assemblies: Amyloids, Signalosomes, and Granules. *Cell*, 165: (5) 1055-66. IF: 28,710

Xu, S., Bai, P., Jin, Z.G. (2016) Sirtuins in Cardiovascular Health and Diseases. *Trends Endocrinol Metab*, 27: (10) 677-8. IF: 8,964

Zamborszky, J., Szikriszt, B., Gervai, J.Z., Pipek, O., Poti, A., Krzystanek, M., Ribli, D., Szalai-Gindl, J.M., Csabai, I., Szallasi, Z., Swanton, C., Richardson, A.L., Szuts, D. (2017) Loss of BRCA1 or BRCA2 markedly increases the rate of base substitution mutagenesis and has distinct effects on genomic deletions. *Oncogene*, 36: (6) 746-755. IF: 7,932

Kedves Kollégák!

A **47. sümegi Membrán-Transzport Konferencia** szervezőjeként nagy örömmel és tisztelettel köszöntöm a konferencia résztvevőit.

„Sümeg” különleges helyet foglal el a magyar konferenciák világában. A sümegi összejövetelek mögött nincs egyesület, nincs szervezet, de mégsem gond évről évre résztvevőket és szervezőket találni a konferenciára. Sümeg a május konferenciája. Az egyetemeken éppen csak befejeződik a tavaszi szemeszter és a „membránosok” útrakelnek Sümeg felé. A konferencia fő vonzereje a multidiszciplinaritás és a kötetlen hangulat. Az előadások és a poszterek változatossága az ötletek és lehetséges kollaborációk sokaságát kínálja. A kötetlen beszélgetésekre alkalmat ad a környezet is, a dunántúli kisváros sajátos bája.

A konferenciasorozat egyik legfontosabb célja a fiatal kutatók, kutatójelöltek fejlődésének támogatása. Ennek a célnak jegyében kerülnek megrendezésre a poszterversenyek, és kapnak lehetőségeket a legjobb posztereket bemutató fiatalok eredményeik rövid szóbeli bemutatására.

Az idei konferencia egyik súlypontja a metabolizmus, melynek kutatása évtizedek csipkerózsika álmából ismét az élettudományok élvonalába került. Ebben a témakörben érintjük a metabolizmus szerepét a daganatok fejlődésében és terjedésében, a zsírszövet dinamikáját. Másik fókuszpontja a 2017-es konferenciának a biofizika és nanotechnológia alkalmazása az élettudományi kutatásokban. Megemlékezünk a biotechnológia elindulásáról és annak magyar úttörőjéről és névadójáról Ereky Károlyról.

Remélem, hogy a 2017-es membrántranszport konferencia eredményesen folytatja a sümegi hagyományokat és hozzájárul a magyar tudományosság színvonalának emeléséhez. További információk és regisztrálás: <https://www.remedicon.hu/261/47-membran-transzport-konferencia>.

Találkozzunk Sümegen 2017 május 16-19 között a Membrán-Transzport Konferencián!

*Tretter László
Simmelweis Egyetem
Orvosi Biokémiai Intézet
tretter.laszlo@med.semmelweis-univ.hu*

Dear Colleagues,

It is my pleasure to invite you to attend the **Debrecen University Symposium on „Transglutaminases in Medicine”** which will take place on August 3-6, 2017 in Debrecen, Hungary. The scientific program will cover transglutaminases as significant players and targets in medicine, including hemostasis disorders, cancer, neurological dysfunctions and neurodegeneration, infection and inflammation, fibrosis, celiac disease and skin disorders. Perspectives and future directions will be also addressed.

The symposium is also dedicated to four decades of transglutaminase research in Debrecen represented by several research groups during the years. The cultural offerings of the city and the social programs coupled to the Symposium ensures a relaxing atmosphere and unique hospitality.

Detailed information of the Symposium (preliminary list of speakers, program outline, social events, registration, participation fee, travel and hotel) are provided on the web site of the conference: <http://tgase.unideb.hu/>. **Registration: March 6- May 31, 2017.**

Let me call your attention to the possibility of conference support to cover the registration fee and accommodation (for three nights in Hotel Postás) for young investigators of the transglutaminase research. Send abstract, CV and motivation letter by e-mail (tgasedeb@unideb.hu). **Deadline of application: April 15, 2017.**

I am very much looking forward to welcoming you in Debrecen in August.

László Fésüs
Symposium chairman

Kedves Kollégák!

Az MTA Peptidkémiai Munkabizottság 2017. évi tudományos ülését

2017. május 29-31. között

tartja a Richter Gedeon Nyrt. balatonszemesi üdülőjében (Munkácsy u. 1.). Az ülészak hétfőn kora délután kezdődik, és szerdán délben fejeződik be.

A peptidek, fehérjék szintézisének kérdései, izolálásuk lehetőségei, szerkezetvizsgálati problémák, proteomika, biológiai hatásvizsgálatok (hormonok, immunológiailag aktív molekulák, fehérje-fehérje kölcsönhatás modulátorok stb.), jelzés (radioaktív és fluoreszcens), biokonjugátumok témakörökben várjuk előadók jelentkezését. Egy angol nyelvű szekciót is tervezünk. Az előadások tervezett időtartama 5, 10, 15 perc. Lehetőség van néhány átfogóbb (20-30 perces) előadás megtartására is.

A jelentkezési határidő: április 23.

Regisztráció: <http://peptide.hu/szemes/>

A fizetendő regisztrációs díj 30.000 Ft, ez magában foglalja a rendezvény teljes költségét (szállás, étkezés) és a kezelési költséget. A jelentkezést követően email-ben kap egy automatikusan generált üzenetet, ami igazolja a jelentkezés megtörténtét.

Kérjük, hogy az érdeklődő kollégák figyelmét szíveskedjen felhívni a konferenciára.

Üdvözlettel,

Dr. Tóth Gábor
elnök

Dr. Szűcs Mária
titkár

Interdisciplinary Signaling Workshop

Confirmed Speakers:

- Andrei Zinowjev Institut Curie FR
- Vera Van Noort University Leuven BE
- Julio Saez-Rodriguez RWTH-Aachen University DE
- Attila Remenyi Institute of Enzymology HU
- Natasa Przulj University College London UK
- Evangelia Petsalaki EMBL-EBI, Hinxton UK
- Balazs Papp BRC of the Hungarian Academy of Sciences HU
- Ruth Nussinov NCI/NCOR National Cancer Institute USA
- Toby Gibson EMBL Heidelberg DE
- Jasmin Fisher Microsoft Research & University of Cambridge UK
- Federica Di Palma Eairham Institute UK
- Andreas Bender University of Cambridge UK
- Gary Bader University of Toronto CA

Genomics, Networks, Cheminformatics,
Modeling, Bioinformatics, Proteomics

17-21 July 2017, Visegrád, Hungary

<http://signalingworkshop.org>

Following the success of the 2014 workshop, Tamas Korcsmaros, Aidan Budd, and Toby Gibson are organizing the 2nd Interdisciplinary Signaling Workshop (ISW) in Visegrad, 17-21st July, 2017.

To learn more, see the workshop website
[http://signalingworkshop.org/.](http://signalingworkshop.org/)

The workshop will combine scientific talks from experts in cellular signaling (covering, amongst others, topics in genomics, network biology, cheminformatics, systems modeling, and proteomics), team-work activities addressing current research questions in signaling using multi-disciplinary approaches, and informal summer and cultural activities.

The combination of relaxing location, participative afternoon and evening sessions, and enthusiastic experts provides a great context for promoting collaboration, networking, and interdisciplinary learning and exploration of key questions in signaling.

We are offering **15% discounts** for any participants from the same institution as an ISW2017 invited speaker (which currently includes the Institute of Enzymology and the Biological Research Centre of the Hungarian Academy of Sciences) or for groups of 3 or more participants from the same institution.

The organisers of ISW2017 look forward to seeing you in Visegrad in July!



Dear Friends and Colleagues,

The Israeli Society for Biochemistry and Molecular Biology is delighted to invite you to the 42nd Congress of The Federation of the European Biochemical Societies (FEBS) on September 10–14th, 2017. This Congress will be held in the multi-cultural and historical city of Jerusalem at the well-known international convention center "Binyane Hauma".

The 2017 FEBS Congress, entitled "From molecules to cells and back", will cover the entire spectrum of molecular life sciences with symposia that include:

Cancer biology

Chromatin structure and epigenetic modifications

Molecular neuroscience

Mechanisms for protein homeostasis

Medicinal chemistry

Metabolomics and signaling

Molecular machines in action

Protein degradation

Signaling across membranes: receptors, channels and transporters

Systems biology

Structural computational biology

Pioneers and leading researchers from all aspects of molecular life sciences have confirmed their participation. Among the plenary speakers are Nobel laureate Robert J. Lefkowitz (Duke University), Patrick Cramer (Max Planck Institute for Biophysical Chemistry, Göttingen), Carol Robinson (University of Oxford), Marcelo Rubinstein (University of Buenos Aires), Jonathan Weissman (University of California) and Feng Zhang (Massachusetts Institute of Technology).

In addition, there will be early-bird practical sessions, and discussion sessions on topics such as science and society, careers and education. Active participation of delegates is encouraged through short talks, speed talks, and poster sessions. Furthermore, the FEBS Young Scientists' Forum (YSF), intended to promote interactions between pre- and post-doctoral scientists, is scheduled just before the Congress, on September 7–10th, 2017.

We believe that the Congress will offer unique opportunities for scientific interactions, which will facilitate the initiation of friendships, collaborations, and joint projects.

Further informations can be found at <https://2017.febscongress.org/in-english>.

We look forward to welcoming you in Jerusalem in 2017!

Abdussalam Azem, Chair

Amnon Horovitz

Israel Pecht

Michal Sharon

Hermona Soreq

GERGELY PÁL 70 ÉVES (?)

Hát persze, hogy tévedés. Még hogy 70, ugyan már! Ez a gyors járású, pajkos mosolyú fiatalember? Utána kellene nézni egy lexikonban, de persze épp ilyenkor nincs kéznél. Itt egy meghívó is: a DAB (Debreceni Akadémiai Bizottság) nevében érkezett, és az áll rajta, hogy a DEÁOK Orvosi Vegytani Intézete ünnepi tudományos ülést tart Gergely Pál egyetemi tanár 70 éves születésnapja alkalmából.

Lehet, hogy mégis igaz? A kollégái csak tudhatják. Nosza, menjünk el, ezen az ülésen csak kiderül az igazság. A DAB székház mostanában úgyis második otthona az ünnepeltnek, hiszen 2014 óta Ő a DAB elnöke. Az előadóterembe lépve valami szokatlant érzékel a látogató, de hirtelen nem is tudja, mi az. Aztán szépen fokozatosan rájön, hogy sokkal komfortosabb lett a terem. Gergely Pál a tőle megszokott igényességgel nemrég kicsinosította, áthúzatta az üléseket, modernizálta a vetítést, lecseréltette a függönyöket. Egészen otthonos lett. Szinte kedvet kap az ember, hogy gyakrabban térjen be ide a - sokszor gyér látogatottságú - tudományos rendezvények egyikére. Amíg ezt a gondolatot hessegeti magától az egyszeri egyetemi tanár, hirtelen ráeszmél egy másik szokatlan dologra is: telt ház van. Rövid gondolkodás után arra a konklúzióra jut, hogy valószínűleg nem a sivatag homokjánál is szárazabb orvosi kémia iránti lelkesedés, vagy az Orvosi Vegytani Intézet páratlan tudományos kiválósága, hanem sokkal inkább az ünnepelt személye iránti tisztelet, megbecsülés és szeretet hozhatta ide ezt a sok embert. Köztük sok pályatárs, munkatárs, sorstárs, barát.

De hallgassuk, mit is mondanak a köszöntők, hátha abból fény derül a titokra. Mátyus László dékán nyitja az üdvözlések sorát, és felidézi a megszámlálhatatlan „Év Oktatója” kitüntetést, amit az ünnepelt kapott a hallgatóságtól. Závodszky Péter - szokása szerint - remekbe szabott rímekbe szedve emlékezik az osztályelnöksége alatti közös munkára és az azt megelőző időszakból eredő

barátságra. Fésüs László azokat az évtizedeket eleveníti fel, amikor a volt DOTE, OEC és Debreceni Egyetem különböző vezetői pozícióiban vállt vállnak vetve „harcoltak” a szívügyüknek tekintett intézmény felemelkedéséért. Csermely Péter közösen írott könyveikre (A megismerés csapdái; Kutatás és közlés a természettudományokban) emlékezik a Tőle megszokott, okosan szórakoztató, színes stílusban. Buday László az MBKE Jelátviteli Szakosztályának vezetése alatti közös munka során szerzett szép emlékeket idézi fel. Majd az intézet fiataljainak tudományos előadásait követően, immár informális keretek között sietnek sokan, hogy legalább egy gyors kézfogással, pár üdvözlő szóval köszönthessék.

A távozó időközben el is felejtji, hogy a valós életkorról szeretett volna megbizonyosodni, és inkább azon töpreng, vajon mi lehet a titka az ünnepeletnek? Talán a munkában elért ismertsége, elismertsége és sikerei tették ennyire népszerűvé? Hiszen az Orvosi Vegytani Intézet igazgatójaként (1987-2012), az ÁOK dékánjaként (1997-99), a DOTE, majd DEOEC tudományos elnökhelyetteseként (1999-2010), az Orvostudományi Doktori Tanács elnökeként, több tankönyv szerzőjeként és számos „civil” feladata során, pl. az MBKE Jelátviteli Szakosztályának elnökeként vagy a Biokémia folyóirat szerkesztőbizottsági tagjaként (1978-2009), illetve az MTA Biológiai Osztályának helyettes elnökeként, a DAB elnökeként (2013-napjainkig) kifejtett szervező munkája sokakban keltett tiszteletet. Netán a mindezekkel kiérdemelt kitüntetések (Széchenyi-díj 2008, Magyar Érdemrend tiszti keresztje 2015) emelték a reno-méját? Vagy inkább a személyiségében keresendő a titok? A felülmúlhatatlan precizitásában, a munkabírásában, az utánozhatatlanul egyedi, szarkasztikus humorában, mellyel mindent oly frappánsan, mindig a dolgok lényegére tapintva karikíroz?

Valószínűleg mindez együtt, és még annyi más, Gergely Pál sokszínű lényében meglévő, de nehezen megfogalmazható réteg, amelytől oly jó a környezetében lenni, és élvezni a belőle áradó tudást, bölcsességet és persze a sziporkákat.

Kedves Pali! Isten éltesen sokáig!

*Virág László
tanszékvezető egyetemi tanár
Debreceni Egyetem ÁOK, Orvosi Vegytani Intézet*





FELHÍVÁS

A Straub Örökség Alapítvány a néhai Farkas Tibor akadémikus emlékére létrehozta és 2006-ban meghirdette a **Farkas Tibor Plakettet**, fiatal (35 év alatti), magyar anyanyelvű lipid és/vagy membránkutató számára. A plakett évente kerül kiosztásra.

Ez évben **2017. április 15-ig** lehet pályázni, elfogadott közleményekkel. A pályázati anyaghoz angolul írt önéletrajzot és két ajánlólevelet kérünk csatolni. Az ajánlott postai küldeményben feladott pályázati anyag címzettje:

Vígh László Kuratóriumi Elnök, MTA Szegedi Biológiai Központ (SzBK)
Biokémiai Intézet, 6726 Szeged, Temesvári krt. 62.

A Farkas Tibor Plakett díjazottjának kiválasztásáról - a Straub Örökség Alapítvány felkérésére - egy három tagú nemzetközi zsűri dönt.

A Plakettel járó díj nettó 200 ezer (kettőszáz ezer) Ft. A Farkas Plakett – szokásaink szerint - az SzBK-ban, a Straub Napok keretében kerül kiosztásra (ez évben is várhatóan május végén), ahol a Plakett díjazottja munkáját egy 25 perces előadásban ismerteti.

Szeged, 2017. február 3.

Vígh László sk.
Kuratóriumi Elnök

AMI A RETINA MÖGÖTT VAN MŰTERMÉK? MŰALKOTÁS?

Miről is van itt szó? Műtermékekről? Vizualizált gondolatokról? Fantázia szülte, képzőművészeti alkotásokról? Valahogy egyszerre mindegyikről!

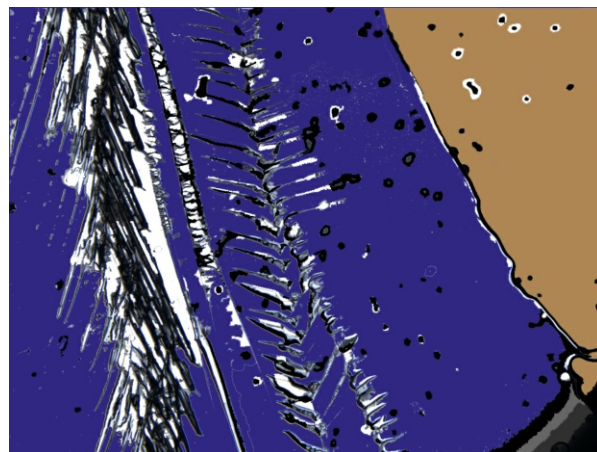
A kiállításon szereplő képek kiindulási pontja egy vizuális élmény, egy asszociáció volt, amelynek létrejöttében az alkotó mellett a véletlen is meghatározó szerepet játszott. Közvetlen környezetünkből kiragadott töredékek, részletképek vagy vizuális effektusok, amelyeket a szövektan szaknyelve műtermékeknek nevez, és egy feldolgozási folyamat alatt gyakran zavaró melléktermékként jelennek meg. Első megtekintésre talán még tartalmi jelentésük sem tárul föl előttünk. De mit is takar valójában ez a szó „műtermék”? Hiszen ezek nem művileg, szándékosan létrehozott, a természetben nem létező tárgyak, jelenségek, hanem ugyanannak a fizikai, kémiai vagy biológiai folyamatoknak eredményei, úgymond szülöttei, amelyek nemcsak saját környezetünket határozzák meg nap, mint nap, hanem minden élőlény és így saját magunk felépítését, működését is alapvetően szabályozzák. Tehát ilyen értelemben mi magunkat is műterméknek kellen neveznünk, de mégsem tesszük.

Ezek a képek a környezet érzékszervekre gyakorol hatásából, az alkotó egyéniségéből, fantáziájából, érzelmeiből ötvöződve az absztrahálás folyamata révén jöttek létre. A különbség a beszédhez képes csak abban rejlik, hogy a tartalmi mondanivaló hordozója nem a szavak, hanem egy kép, amelyben ez az ötvözet és ezzel a megváltoztatott eredeti mondanivaló (eredetileg „műtermék”) újra vizualizálva lesz. Létrejöttében a vizuális élmény az elsődleges forrás, mialatt pl. egy vers esetében inkább a pillanatnyi érzelmi állapot, esetleg két ember kapcsolatának rejtélyes, meglepetésekkel telített változása és az azokból eredő különleges érzelmi élmények sokasága, illetve a közvetlen környezet pozitív vagy éppen negatív hatása játssza a meghatározó szerepet. A grafikák

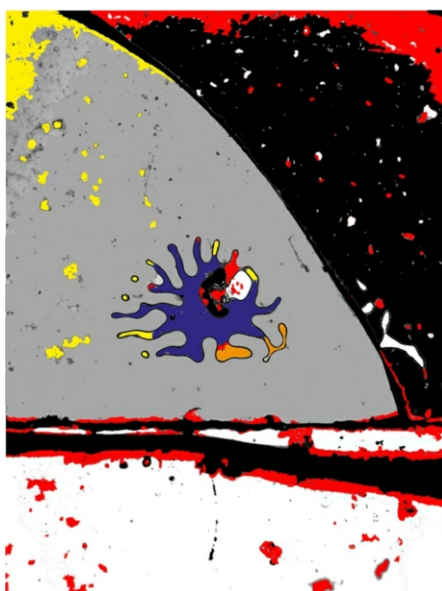
esetében az eredeti tartalom az alkotó személyiségének függvényében elidegenítődőtt, illetve átformálódott; jóllehet azt, hogy az egyes képek milyen tartalmi üzenetet hordoznak magukban, végülis az a személy határozza meg, aki ezeket megtekinti, és ez teljesen eltérő is lehet az alkotó eredeti elképzelésétől, tehát állandó változásnak van kitéve. Buborékok, szilánkok, repedések, szövetfoszlányok egy gondolati transzformálás folyamata révén új életre kelnek, új értelmet nyernek, melyeknek jellege, érzelmi intenzitása, minősége a mindenkori szemszög függvénye. Az alkotások alapjául szolgáltak azok a formák, azok a kézzel tapintható, fizikálisan érzékelhető elváltozások, jelenségek, amelyekkel mindennapi munkánk, a normális és a kórosan elváltozott szövettani struktúrák tanulmányozása során, mint „melléktermék” találoztunk. Így lett számunkra egy szövettani metszet, egy üveglemez (tárgylemez) véletlenszerű törésvonalából és az abból eredő szokatlan formákból pl. a „pokol tornáca”, vagy a bésejtek által produkált bizarr fomájú „nyáktócsákból” egy „fergeteges „haláltánc”. De hogy ezek a formák valójában kiben milyen asszociációkat ébresztenek, azt a közönség fantáziájára bízuk. Az alkotás folyamata során van, ami az eredetiből eltűnik, van ami megjelenik, van ami elgyengül, van ami felerősödik, van ami elhomályosodik, van ami élesebb lesz, és ezzel egy teljesen új forma, egy új tartalom születik, amely bennünk új érzelmeket ébreszt: kiben örömet, kiben bánatot, kiben félelmet, kiben biztosságot, lesz akit vonz, lesz akit majd eltaszít, lesz aki szépnek, de lesz olyan is, aki csúnyának találja, de mindenképpen új élményt jelent, amiből ismét majd egy új gondolat fakad. Ezeknek a képeknek részünkről más céljuk nem is volt.



1. ábra. Sebzett denevér.



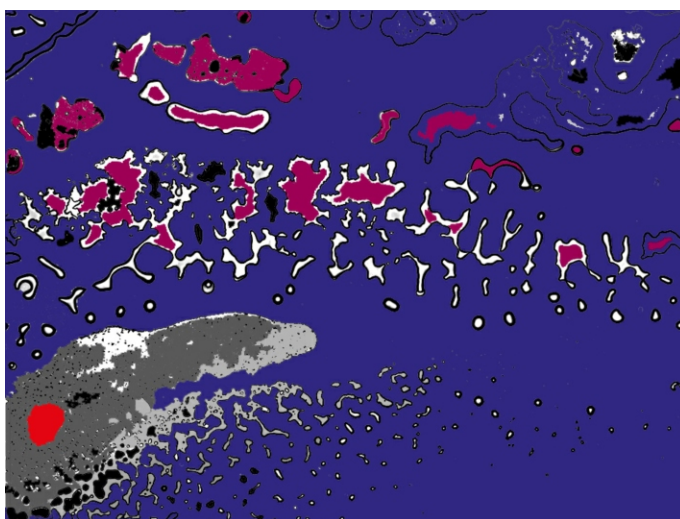
2. ábra. Százmillió év.



3. A Kisherceg egy porszemen.



4. ábra. Óceán partján.



5. ábra. A bálna színes.



Reglődi Dóra anatómus, a PTE ÁOK Anatómiai Intézetében dolgozik az orvosi egyetem elvégzése óta. MTA doktori fokozatot 2011-ben szerzett. Jelenleg egyetemi tanár, az intézet igazgatója. Kutatási területe egy neuropeptid, a PACAP különféle hatásainak vizsgálata, in vitro jelátviteli útvonalaktól kezdve humán biomarker vizsgálatokig. Oktatóként az anatómia, szövettan, fejlődéstan és neuroanatómia tárgyakat oktatja magyar, német, és angol programos orvostanhallgatóknak, gyógyszerészeknek. Az anatómia oktatás és kutatás mellett régóta foglalkozik anatómiai, szövettani struktúrák művészeti ábrázolásával, mely az utóbbi időben versírással is kiegészült.

Bárdosi Attila pathológus, a Pécsi Orvostudományi Egyetemen végzett, a göttingeni egyetemen habilitált. Régóta él Németországban, ahol jelenleg a Trier-i Pathológiai Intézetben dolgozik. A Pécsi Tudományegyetemmel szoros kapcsolatot tart fent, rendszeresen részt vesz a német orvostanhallgatók pathológia oktatásában, vizsgáztatásban, oktatási segédanyag készítésben. A PTE címzetes egyetemi tanára. Versírással, képzőművészettel és zenével is évtizedek óta foglalkozik, számos verseskötete jelent meg és több képzőművészeti kiállítása volt, valamint több tucat zenei rendezvényt szervezett.

Reglődi Dóra és Bárdosi Attila közösen számos kiállítást tartott, a PTE ÁOK falinaptárát és határidőnaplóját évek óta együtt tervezik, valamint a megjelent verseskötetek mellett több szerzői estet is rendeztek. A szerzők eddig megjelent kötetei: Válaszok a válaszokra 2013-2014; Állati tükörképek 2015; Avas zsír 2015, Morbus 2016.