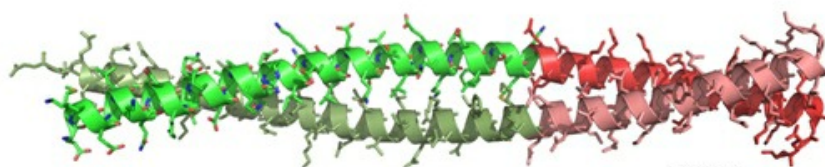


BIOKÉMIA

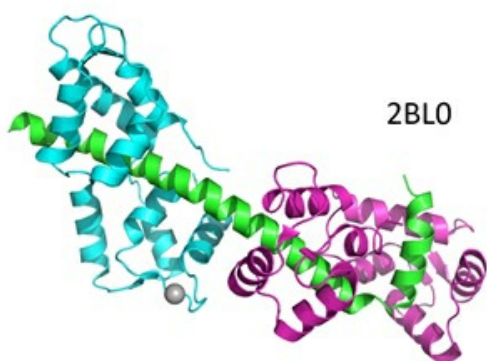
A Magyar Biokémiai Egyesület internetes folyóirata

XLI. évfolyam 3. szám

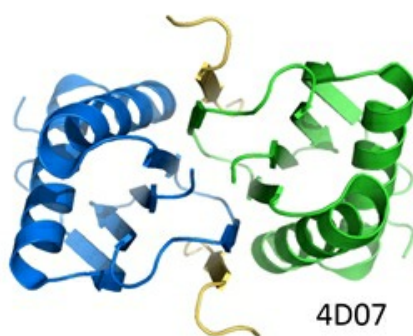
2017. szeptember



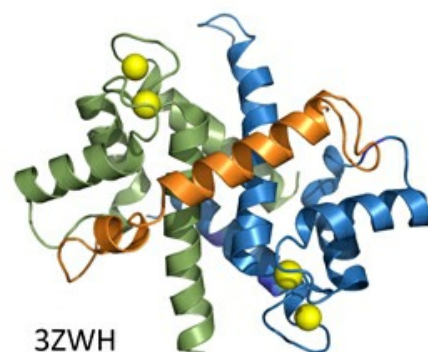
1NKN



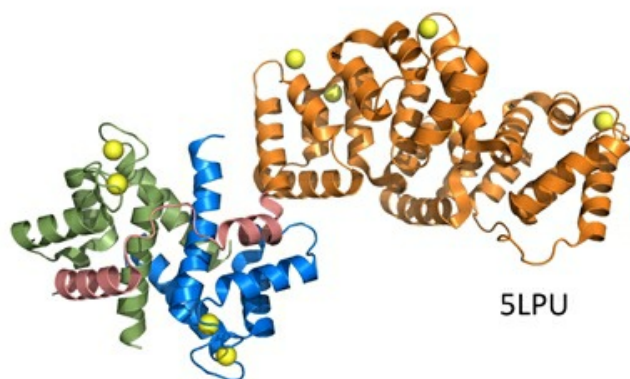
2BLO



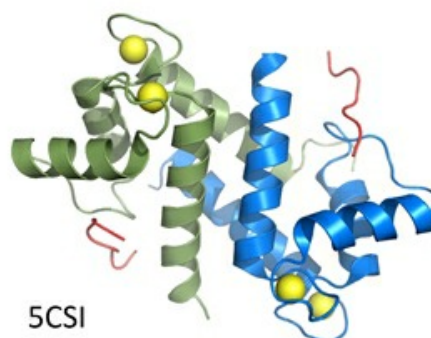
4D07



3ZWH



5LPU



5CSI

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 3. SZÁM

2017. szeptember

TARTALOMJEGYZÉK

*Címlapkép: Fehérje kristályszerkezeti modellek az ELTE Biokémiai Tanszékről,
Nyitray László munkacsoportjából (lásd 8. oldal).*

AKIKRE BÜSZKÉK VAGYUNK

Kitüntetések, díjak	3.
Kovács Mihály, Málnási-Csizmadia András, Nyitray László: Motorfehérjével az Akadémiai Díjig	4.

HAZAI TUDOMÁNYOS MŰHELYEK

Tretter László: Semmelweis Egyetem Orvosi Biokémiai Intézet	29.
---	-----

VISSZATEKINTÉS AZ ELMŰLT 50 ÉV KIEMELKEDŐ CIKKEIRE

Bánhegyi Gábor, Mandl József: Kanyargós út az endoplazmás retikulumban cukortól savanyúcukorig	39.
---	-----

KONFERENCIA BESZÁMOLÓK

Interdiszciplináris jelátviteli workshop, Visegrád, 2017	47.
42. FEBS konferencia, Jeruzsálem, 2017	51.

AKTUALITÁSOK

Szent-Györgyi Albert kettős jubileum	56.
Pécsi Tudományegyetem Jubileum 650	58.

FÓRUM

Felhívás	63.
----------------	-----

ÁLLÁSHIRDETÉSEK

Posztdok állás	64.
----------------------	-----

Kiadja a Magyar Biokémiai Egyesület
1117 Budapest, Magyar tudósok körútja 2.
<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)

AZ MBKE TAGJAINAK ELISMERÉSEI 2017. JÚNIUS 30. ÉS 2017. SZEPTEMBER 15. KÖZÖTT

Az Academia Europaea **Burgen-díját** kapta **Enyedi Balázs**, a Semmelweis Egyetem Élettani Intézet tudományos munkatársa. A Burgen-díjat az Academia Europaea alapító elnökéről, Sir Arnold Burgen professzorról nevezték el. Az ösztöndíjat olyan fiatal kutatók kaphatják meg, akik a bírálóbizottság szerint ígéretes jövő előtt állnak.

A már jelentősebb eredményeket elért, PhD fokozattal rendelkező fiatal kutatók számára az MTA által odaítélt **Bolyai-ösztöndíjban** részesültek:

Boratkó Anita (Debreceni Egyetem, ÁOK, Orvosi Vegytani Intézet),

Harami Gábor (ELTE, TTK, Biokémiai Tanszék),

Hegedűs Csaba (Debreceni Egyetem, ÁOK, Orvosi Vegytani Intézet),

Király Róbert (Debreceni Egyetem, ÁOK, Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet),

Simon-Vecsei Zsófia Judit (MTA Szegedi Biológiai Kutatóközpont),

Szabó Judit Eszter (MTA Természettudományi Kutatóközpont)

Gratulálunk a kitüntetetteknek!

MOTORFEHÉRJÉKKEL AZ AKADÉMIAI DÍJIG

Kovács Mihály, Málnási-Csizmadia András és Nyitray László

ELTE Biokémiai Tanszék

Nagy megtiszteltetésként éltük át, amikor idén májusban az MTA 188. közgyűlésén Lovász László elnök úr kezéből megosztott Akadémiai Díjat vehettünk át. Ebben az írásban röviden összefoglaljuk szakmai életutunkat, kezdve a Szent-Györgyi Albertig visszanyúló gyökerektől a hármunkat összekötő kapcsolaton át a jelenlegi kutatási témáinkig.



1. ábra. A díjazott kutatók (KM, NyL, MCsA).

A hármaskorelnökeként én, **Nyitray László** leszek az első megszólaló. Tudományos munkásságunk az ELTE Biokémiai Tanszékhez köt bennünket, egy olyan szakmai műhelyhez, amelynek fő kutatási iránya az 1968-as megalakulástól kezdve Szent-Györgyi Albert izombiokémiai kutatásainak folytatása volt – s sikerrel, nemzetközileg is kiemelkedő szinten. A Tanszéket alapító professzor, Bíró Endre pályáját a Trefort-kerti Szent-Györgyi laboratóriumban kezdte, közvetlenül folytatva az először Szegeden 1943-ban izolált miozin, az izom motorfehérjéjének vizsgálatát. Első jelentős eredményét egy másik fiatal orvostanhallgató kollégájával, Szent-Györgyi Andrással (Albert unokaöccsével) közölte [1], aki sokkal később e sorok írójának meghatározó szakmai mentora lett, és mindhármunk pályájára nagy hatással volt. Mivel Szent-Györgyi András-

sal sok közös publikációnk van, és mivel neki számos közös közleménye volt Alberttel, a „Szent-Györgyi Albert-számunk” (utalva az Erdős-számra) mindhármunknak 2.

Én biológusként végeztem az ELTE-n, s már diákként a Bíró-tanszéken kezdtem dolgozni, Bálint Miklós csoportjában. A miozin „funkcionális anatómiájának” vizsgálatába kapcsolódtam be, amely kutatási területet ő, valamint a tanszék „másodgenerációsai”, elsősorban Hegyi György és Szilágyi László művelték, magas szinten. Ezt a logikát követve én a Szent-Györgyi Albert által indított „miozinológiai” kutatások harmadik generációját képviselem, míg két társdíjazott kollégám, valaha tanítványaim, a negyedik generációhoz tartoznak. Első, jelentős visszhangot kiváltó közleményemben sikerült azonosítanunk az izom miozinon (miozin-2) belül azt a régiót, amely a molekula filamentum képzéséért felelős – ez a „ragadós” peptidszakasz a *coiled-coil* szerkezetű „rúd” C-terminális vége közelében helyezkedik el, s ma *assembly competence domain* (ACD) néven szerepel az irodalomban [2].

Hamar be kellett kapcsolódnom a tanszék oktatómunkájába is, de az egyetemi doktori cím megszerzése után szakmai fejlődésemben a döntő szerepet egy közel hároméves tanulmányút jelentette a '90-es évek elején Szent-Györgyi András laboratóriumában, Bostonban, akinek az első, Magyarországról érkezett munkatársa voltam (pár évvel korábban már eltöltöttem egy évet az USA-ban, a szintén a Szent-Györgyi iskolából indult Gergely János kutatócsoportjában, a Boston Biomedical Research Institute-ban). A kutatási feladatom akkoriban jelentős szakmai kihívást jelentett, a fésűskagyló miozin nehéz láncát kellett klónoznom [3]. Ezen a tanulmányúton sikerült elsajátítanom és elkezdhettem alkalmazni a rekombináns DNS technológiát a fehérjék szerkezet-funkció vizsgálatában. Ezt a tudást a hazatérésem után hamarosan bevezethettem az oktatásba (kiterjesztve ezzel az egyetemen először Bálint Miklós által elindított és Szilágyi László által tovább vitt önálló géntechnológia tárgy oktatását), másrészt Csuli jóvoltából (ahogy barátai és a nagy izomkutató generáció tagjai

Szent-Györgyi Andrást hívták) itthon folytathattam a közvetlenül a kalciumion által szabályozott kagylóizom miozin kutatását. Az első, már önálló kutatóként írt közleményemben azt az érdekes molekuláris biológiai tényt mutattuk be, hogy a puhatestűekben – a gerincesektől eltérően – a harántcsíkolt és a simaizom miozin nehéz láncot egyetlen gén kódolja, amiről a két különböző enzimatiságú izoforma alternatív *splicing*-gal keletkezik [4].

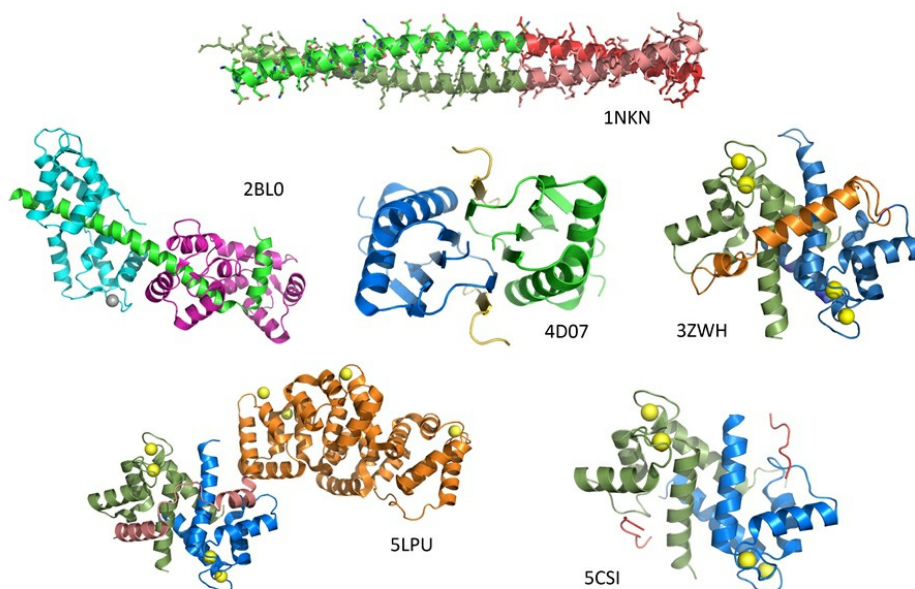
Az első diákjaim görög biológus hallgatók voltak (közülük George Garinis ma ERC nyertes kutató hazájában), míg az első doktoranduszom Málnási Csizmadia András (Málna) volt, aki nem kisebb ambícióval csatlakozott hozzám, mint hogy a miozin motor működésének még fel nem tárt titkait akarja megismerni. Mára ez több vonatkozásban sikerült is neki, amit a megosztott Akadémiai díj (meg a korábban elnyert ERC pályázata) is tükröz. De erről alább ő maga számol majd be. A PhD disszertációjában a kagyló miozin regulációjával kapcsolatban elért eredményeinket mutathatta be [5-6], a posztdoktori évei azonban meghozták számára a nagy szakmai áttörést. Szent-Györgyi András laboratóriumában még doktoranduszként töltött el egy évet, majd tanácsomra posztdoktorként Clive Bagshaw-nál, a Leicesteri Egyetemen folytatta a kutatómunkáját.

Korábban jómagam évekig próbálkoztam rekombináns fehérjeként előállítani enzimaktivitással bíró miozin fragmentumokat, amit végül a Lasker-díjas James Spudich-nak egy nyálkagomba miozinnal, nyálkagomba expressziós rendszerben (*Dictyostelium* sejtkultúrában) sikerült megoldania. A sikeres kísérleteket Dietmar Manstein végezte, s az ő heidelbergi csoportjától vettük át a technológiát, ami így budapesti közvetítéssel került Angliába – a közvetítő pedig Kovács Mihály, Stoci, a megosztott Akadémiai díj harmadik kitüntetettje volt. Ő az én témavezetésem mellett szerzett biológus diplomát, majd kezdte meg doktori tanulmányait, ugyanakkor a disszertációjának legérdekesebb kísérleteit angliai tanulmányútjai során, Clive Bagshaw laboratóriumában, Málnával szoros együttműködve végezte. Ennek az együttműködésnek a legfontosabb eredményeiről Málna és Stoci fognak az alábbiakban beszámolni. Stoci pályáján

tőlem az utolsó muníciót azzal kapta, hogy a PhD-jának megszerzése után beajánlottam a Szent-Györgyi András tanítvány, az NIH-ben dolgozó Jim Sellers csoportjába, ahol elsősorban a nem-izom miozin izoformák motorikus működésének összehasonlítása terén ért el nagyhatású eredményeket, de erről majd ő ír. Mellékszálként megjegyzem, hogy szintén az én itthoni motorfehérje csoportomban kezdett dolgozni a ma már Talentum- és Junior Prima Díjas kutató, Tóth Judit is, aki ma Stoci felesége és három gyermekük boldog édesanyja.

Az én érdeklődésem a „miozinológián” belül időközben a szerkezeti biológia felé tolódott. Mivel a teljes miozin molekula atomi szerkezetű vizsgálata a mérete és nagy flexibilitása miatt nehézségekbe ütközött, a *divide et impera* elv alapján az egyes funkcionálisan érdekes molekularégiók és domének szerkezetvizsgálatát tűztem ki célul, először csak „bedolgozóként” Carolyn Cohen Brandeis Egyetem-beli csoportjával, később már saját csoportommal. Az első munkáinkban a konvencionális miozin (miozin-2) kétfejűségével és a regulációs képesség (legyen az foszforiláció vagy kalciumion-kötés általi szabályozás) szerkezeti hátterével foglalkoztunk. Elsőnek sikerült – bármilyen miozinból – *coiled-coil* szerkezetű fragmentum kristályszerkezetét meghatároznunk. Ez a kagyló miozin fej-nyak régióját képviselő, szerkezetileg instabil régió volt, ami instabilitás a szabályozás előfeltétele. Hogy lehetett egy ilyen instabil fehérjét kristályosítani? A trükk az volt, hogy kiméraként hozzákapcsoltam egy élesztő transzkripció faktorból származó Leu-cipzárt [7]. Sikerült egy *Physarum* nyálkagombából származó Ca²⁺-gátolt miozin regulációs domén szerkezetét is meghatároznunk, amely érdekes, nem-konvencionális EF-kéz kalcium-kötőhelyet tartalmazott [8], valamint Stocival együtt társszerzői voltunk az első „rigor-szerű” állapotban kristályosodott, kalmár (*Loligo*) szifon izomból származó miozin fej (S1) kinetikai jellemzésének és a térszerkezetét közlő munkának [9].

A 6-os osztályba tartozó miozin fragmentumok vizsgálatából kiindulva sikerült felfedeznünk (egy amerikai és egy angol kutatócsoporttal párhuzamosan) egy eddig ismeretlen fehérjeszerkezeti motívumot, a magányos nagy töltéssűrűségű alfa-hélixet (CSAH: *charged single alpha-helix*), amely több nem-konvencionális miozin osztályba tartozó motorfehérjénél a mechanikai erőkar meghosszabbításában játszhat szerepet.



2. ábra. Fehérje térszerkezeti modellek Nyitray László munkacsoportjából. 1NKN: Miozin-2 „fej-nyak régió”, 2BL0: Miozin-2 regulációs domén; 4D07: Dinein LC8 - miozin-5A kötőpeptid komplex; 3ZWH: S100A4 - miozin-2A kötőpeptid komplex; 5LPU: S100A4 - annexin-A2 komplex; 5CSI: S100B - RSK1 kötőpeptid komplex (lásd címlapkép).

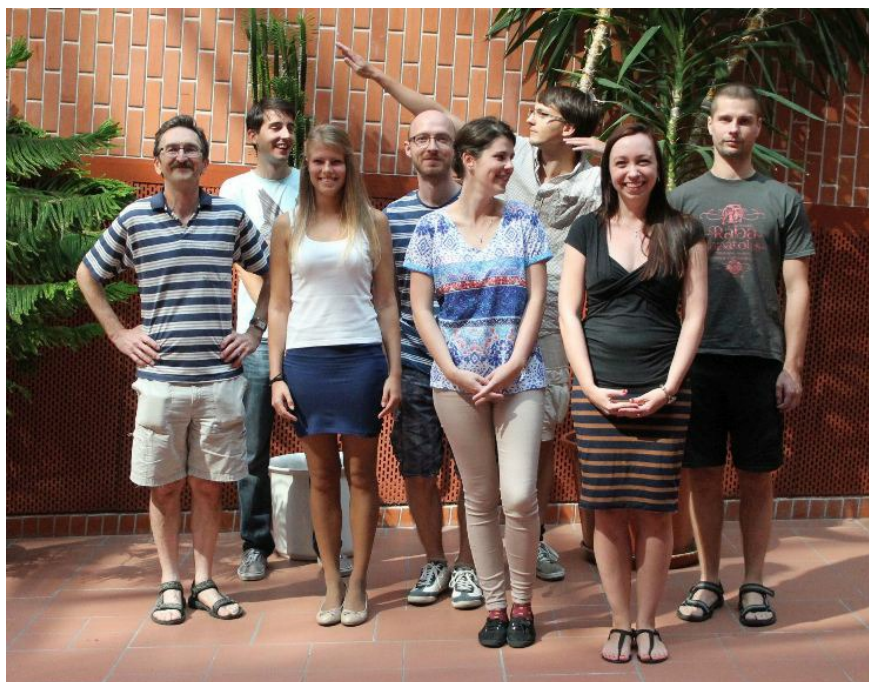
A motívum viszonylag kevés fehérjében fordul elő (emlős proteomokban a gyakorisága ~2%), de ezek változatos funkcióval bírhatnak [10-11]. A Gáspári Zoltán és Tóth Gábor bioinformatikus társszerzőim által kifejlesztett két CSAH predikciós program az interneten hozzáférhető (<http://csahserver.itk.ppke.hu>).

A szakmai érdeklődésem homlokterében egy évtized óta a fehérje-fehérje kölcsönhatások (PPI) kutatása áll, különösképpen az olyan komplexeké, ahol egy globuláris fehérjéhez/doménhez egy ún. lineáris motívum kötődik. Természetesen a motorfehérjétől sem váltam meg. Sok szempontból körüljártuk a LC8 dinein könnyű lánc elnevezésű csomóponti fehérje kölcsönhatásait [12].

Érdekessége, hogy ez az egyik legkonzervatívabb, homodimer szerkezetű eukarióta fehérje, amely a dinein motoron kívül az 5-ös osztályba tartozó miozin egyik formájához is kötődik [13]. Korábban úgynevezett kargó-adapter szerepét feltételezték, mi viszont azt derítettük ki róla, hogy alapvetően „csak” annyi a szerepe, hogy két lineáris motívumot (pl. a dinein és a miozin motor rúd régiójának két azonos láncát) mintegy molekuláris ragasztóként összetartva stabilizálja (a szállító motorfehérjék esetén *coiled-coil* szerkezeteket stabilizál, s ezzel indirekt módon segíti a kargó-kötést). Stoci hathatós segítségével a komplex kialakulásának mechanizmusát is fel tudtuk tárni [14], míg egy *in vitro* evolúciós eljárással, a fág-bemutatással – Pál Gábor kollégám módszertani tudását segítségül hívva – az LC8-kötő lineáris motívum teljes szekvencia terét feltártuk és ebből az információból kiindulva számos új kötőpartner fehérje létét jósoltuk meg [15].

Egy másik homodimer fehérje, a Ca^{2+} -kötő S100A4 és egy miozin lineáris motívum szerkezeti vizsgálata meglepetéssel szolgált. Ez a gerinces-specifikus fehérje jelentős patológiás szereppel bír: metasztázis markernek tekintik számos ráktípusnál (egyik „leánykori neve” metasztazin volt), valamint szintén biomarker a reumás ízületi gyulladásban és több szöveti fibrózisban is. A nem-izom típusú, a sejtmotilitásban szabályozó szerepet betöltő nem-izom miozin-2A (NM2A) *coiled-coil* C-terminálisa, az általam ifjú koromban azonosított ACD [2] közelében kötődik, s mindenki azt feltételezte, hogy az LC8 komplexekhez (és az összes korábban ismert mindegy fél tucat S100 komplex szerkezethez hasonlóan) szimmetrikus, 2:2 lánc-stöchiometriájú komplexet hoz létre. Ezzel szemben egy érdekes aszimmetrikus komplex szerkezetet tártunk fel, ami alapján a miozin filamentumok szétesését okozó (és indirekt módon ezáltal a sejtmotilitást fokozó) hatását szerkezetileg magyarázni tudtuk [16-17]. Ebből a szerkezetből kiindulva, kiegészítve a miozin kötőpeptid *in vitro* evolúciójával, Pál Gáborral közösen jelenleg egy alkalmazott kutatási pályázat támogatásával egy S100 biomarker mérési eljárás kifejlesztésén dolgozunk.

Azóta egy másik aszimmetrikus S100A4 komplex szerkezetét is meghatároztuk, amelyet a szintén tumorokban is felszaporodó kalciumkötő és membrán-membrán kölcsönhatásokat szabályozó annexin-A2 fehérjével hoz létre [18]. Ugyan a komplexek szerkezetét még nem sikerült meghatároznunk, de bizonyítottuk, hogy az S100A4 a transzglutamináz-2 enzimmel és az ezrin citoszkeletális fehérjékkal is aszimmetrikus komplexeket alakít ki [19-20]. Végül ma már úgy véljük, hogy az egyébként relatíve ritka aszimmetrikus PPI komplex szerkezetek az S100 családban meglehetősen gyakoriak, ami különböző előnyöket biztosíthat a teljesen szimmetrikus komplexekhez képest. A legutoljára jellemzett ilyen komplex, az S100B és az Rsk1 MAPKAP-kináz enzim között jön létre, többek között rossz prognózisú melanóma sejtekben. Ez a (ráadásul) „bolyhos” komplexet leíró és a kölcsönhatás funkcionális következményeit vizsgáló munkánk (a társszerzők között Stocival) a J. Biol. Chem folyóiratban *Paper of the Week* címet érdemelt ki [21]. A 2. ábra reprezentatív válogatást mutat be a munkacsoportomban - két esetben még külföldi krisztallográfus kollégával, Carolyn Cohennel (PDF: 1NKN) és Katona Gergellyel (2BL0) együttműködésben - született fehérje kristályszerkezeti modellekből.



3. ábra. Nyitray László munkacsoportja 2016-ban. Balról jobbra: Nyitray László, Ecsédi Péter, Szabó Lili, Ligeti Zoltán, Vadászi Heni, Gógl Gergő, Biri-Kovács Beáta és Kiss Bence.

Végül egy bekezdés a köszöneté, amelyben meg szeretném név szerint is említeni azokat a további diákjaimat, már végzett vagy jelenleg is PhD hallgatóimat, akik nélkül a fenti eredmények nem születhettek volna meg: Hódi Zsuzsa, Radnai László, Süveges Dániel, Rapali Péter, Kiss Bence, Biri-Kovács Beáta, Ecsédi Péter és Gógl Gergő. Ugyanez igaz együttműködő partnereimre, akik közül csak a legfontosabbak szerepeltek név szerint a szövegben, a többi név a hivatkozott közlemények szerzői között szerepel.

Saját szakmai eredményeim és a közös múltunk, részben jelenünk dióhéjban történő bemutatása után átadom a szót társdíjazott kollégáimnak, hogy beszámolhassanak a motorenzimek kutatása terén elért izgalmas és igen nagyhatású felfedezéseikről, amelyekre az érintettség okán én is igen büszke vagyok.

A középső élete mindig a legnehezebb... Én, **Málnási-Csizmadia András (Málna)** voltam Nyitray Laci első PhD hallgatója, később pedig Leicesterben Stoci PhD-jának megszületését nagyrészt én segítettem, ezért nekem meg Stoci volt az első. Így a „középső” mindenképp én vagyok, és ebből is következően sok mindenben úttörőként kellett haladnom a tanszék életében is.

Azonban semmiképp sem nehéznek, hanem inkább élményekben gazdag útnak nevezném az eddigi karrieremet. Ez nagyrészt Stoci és Laci támogatásának és barátságának is köszönhető. Ahogy fentebb Laci leírta, egészen különleges élmény az, hogy közvetlenül Szent-Györgyi Albert tudományos örökségét vihetjük tovább, amit még különlegesebbé tesz az, hogy Albert unokatestvérét, Szent-Györgyi Andrást mindhármunk mentorunknak tekinthetjük, sőt a család közvetlen jó barátai is lehettünk, különösen Orsi (Ursula Rowan, született Miskolczi Orsolya, Albert nevelt lánya, András felesége) szeretete és barátsága révén.

Ha az én kutatói kezdeteimre gondolok vissza, amelyek a Gödöllői Egyetemről indultak, akkor már első témavezetőm is az ELTE Biokémiai Tanszékéről szár-

mazó kiváló kutató, Fábián Ferenc volt. Tőle tanultam a miozin izolálás rejtelseit. Két gödöllői év után kezdtem újra az egyetemet biológia-kémia szakon az ELTE-n, és Fábián tanár úr tanítványaként már elsőként csatlakozhattam a Biokémiai Tanszék csapatához. Bálint Miklós volt az első témavezetőm, de a többi tanáromtól, Szilágyi Lászlótól, Hegyi Györgytől is sokat tanultam. Ilyen támogatással nem volt nehéz kiemelt díjazottként második helyezést elérni az OTDK-n. De ennél sokkal izgalmasabb volt az, amikor az éppen Amerikából hazatérő Szilágyi Laci próbálta reprodukálni Kary Mullis PCR kísérletét, és különböző hőmérsékletű edények között rakosgatta a csövecskéket a megfelelő időpontokban. Ekkor természetesen Magyarországon sokan még nem is hallottak a PCR-ről. A tanszék pedig különleges műhely volt számomra abból a szempontból is, hogy itthon Gráf László vezetésével az első heterológ fehérjeexpressziót a tanszék kutatói csapata végezte. Az egyetemi éveim befejezése táján jött haza Nyitray Laci Bostonból, a Szent-Györgyi laborból, és én rögtön csatlakoztam hozzá, hiszen Laci alkalmazta elsőként az izombiokémiában a molekuláris biológiai módszereket. Végre a miozin aktív doménjének hatásmechanizmusát kezdhettem el tanulmányozni atomi szinten, hiszen kezünkben volt a módszer, hogy tetszőlegesen cserélgethettük az aminosavakat a fehérjében, és így tanulmányozhattuk annak működését.

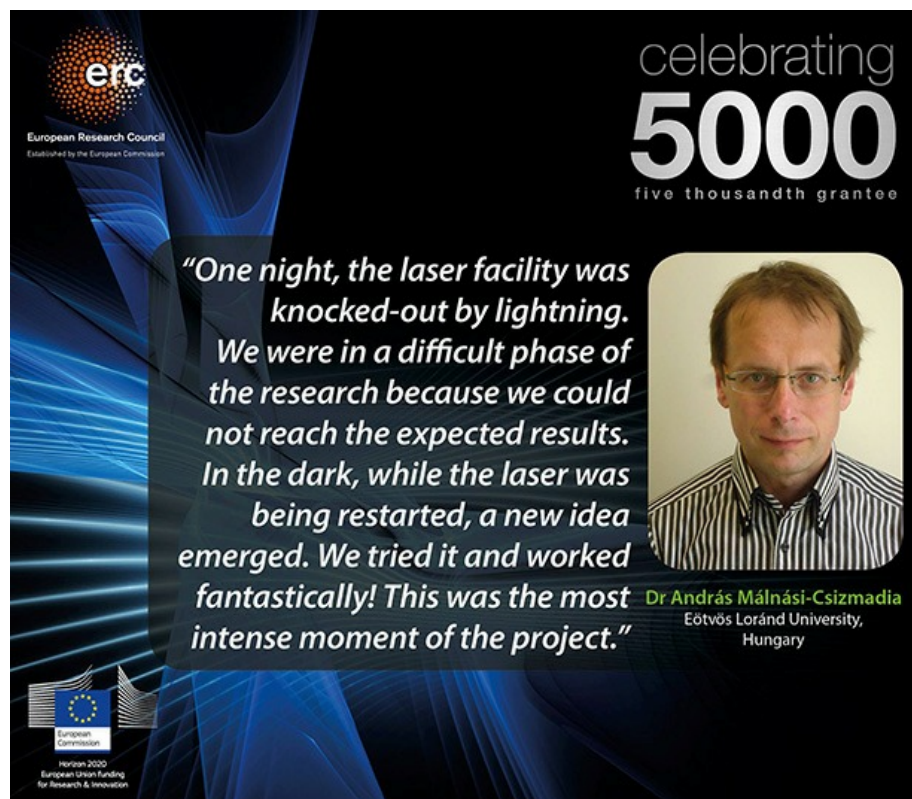
A PhD időszak egy részét Szent-Györgyi András (nekem Andrew) laborjában tölthettem a bostoni Brandeis Egyetemen. Egészen különleges atmoszférába kerültem, ahol az izombiokémia legnagyobb alakjaival ismerkedhettem meg és dolgozhattam együtt. Andrew egyik legjobb barátja a szomszéd épületben dolgozó Hugh Huxley volt, aki a csúszó filamentum (*sliding filament*) teóriát alkotta meg az ötvenes években. Andrew legközelebbi kollégája Carolyn Cohen volt, akivel együtt az elsők között határozták meg aktív miozin fej atomi szerkezetét a 90-es években. Én azzal foglalkoztam, hogy a miozin „nyaki” régiója, az erőkar hogyan kommunikál a „fejben” lévő aktív centrummal. Igen nagy élmény volt elsőként látni saját szememmel, hogyan is néz ki a nyaki régió elektronmikroszkópos képeken [6].

A PhD elvégzése után újabb fantasztikus helyre kerültem, ahol megismerhettem a kvantitatív enzimológia és enzimkinetika rejtelseit Clive Bagshaw révén Leicesterben. Clive csodálatos kutató, angol ridegsége-hidegsége ellenére remek barát és mellesleg nagyon jó madarász is. A felvételi interjún nagy hasznát vettem annak, hogy kiskorom óta madarásztam, mert amikor együtt elmentünk „teszt-madarászni” (ő tesztelt engem), felismertem a különböző elénk kerülő fajokat, és – angol szakszókincs híján – latinul neveztem meg őket, ami igen mély benyomást tett Clive-ra. Ennek köszönhetően a világ egyik legjobb enzimkinetikusától tanulhattuk meg (én és később Stoci is), hogyan is jellemezhető kvantitatívan egy enzim működése, és ebből hogyan vonhatunk le következtetéseket a működés szerkezeti hátterére. Clive laborjában az érkezésem előtt nem volt még molekuláris biológiai eszköztár. Magyarországról én vihettem ezt a tudást Angliába, és a világon az elsők között gyártottunk aktív miozin doméneket heterológ expresszió segítségével (lásd Laci beszámolóját is). A tranziens enzimkinetikai és fluoreszcens módszerek, valamint a molekuláris biológia kombinációja jelentős áttörést eredményezett: az enzim különböző pontjaira célzottan fluoreszcens aminosavakat építettünk, amelyek érzékelték a környezetük konformáció-változását az enzim működése során. Ennek segítségével közvetlenül vizsgálhattuk, hogy az egyes funkcionális régiók hogyan befolyásolják egymás működését [22]. Egy olyan komplex enzim esetében, mint a miozin, ez egy igen érdekes tudományos kérdés, hiszen a hatékony működéshez az ATP-kötőhely, az aktin kötőhely és az erőkar mozgatásáért felelős régió harmonizált együttműködése szükséges. Nem mindegy, hogy melyik folyamat melyik után következik, és kérdés az, hogy ezekről a változásokról hogyan „értésülnek” a távoli régiók. Sikerült feltárnunk, hogy az ATP hidrolízise az aktin megkötése előtt megállítja az erőkar mozgását „felhúzott” állapotban, valamint kimutattuk, hogy ezt követően az aktin-kötő árok bezáródik, ami miatt a miozin erősen képes kötni az aktint. A kutatásainkat igen izgalmas nemzetközi versenyben végeztük, például az utóbbi felfedezést három nagy kutatócsoport két héten belül publikálta a Nature és a Nature Structural Biology folyóiratokban [23-25].

Igen nagy megtiszteltetés volt számomra, hogy az akkor Gráf László vezette tanszék közössége a posztdoktori időszakom után befogadott, és úttörőként az első valóban önálló, klasszikus kutatócsoportot megalapíthattam Wellcome Trust, EMBO és Howard Hughes Medical Institute pályázati támogatással. Ezek valóban úttörő idők voltak Magyarországon, mert az ilyen külföldi pályázati támogatások ekkoriban indultak, és ezek révén alakulhattak országszerte az új és önálló kutatócsoportok. A nagyvonalú támogatásokkal együttvéve is igen nehéz, útkereső időszak volt ez a pályámon, sok tudományos kudarc is ért. Például évekig sikertelenül próbáltunk olyan miozin konstrukciókat előállítani, amelyekbe fényérzékeny keresztkötő molekulákat helyeztünk volna abból a célból, hogy az egyes régiókat molekuláris szinten fényaktiváció segítségével mozgassunk. Nem sikerült, habár ezek lettek volna az első – ma már oly divatos - fotoreaktív molekuláris kapcsolók... Sikerült azonban fontos mechanisztikus összefüggéseket feltárnunk a miozin aktív centrumában. Gyimesi Mátéval kimutattuk, hogy a foszfát-felszabadulást megelőzi az erőkar mozgása [26], ami a későbbiekben igen fontos alapja lett egy Stocival közösen felállított motorenzim-modellnek [27]. Kimutattunk továbbá egy új aktin kötőhelyet a miozin fejben, és Kintses Bálinttal részletesen feltártuk, hogy az aktin-kötés és az erőkar mozgás hogyan függ össze [28]. A későbbi kutatásaink szempontjából igen fontos cikket írtunk Stocival, amelyben a miozin egyetlen ismert specifikus gátlószerének molekuláris mechanizmusát és szerkezetét tártuk fel [29]. Ekkor érkezett 2006, az European Research Council megalapítása, amely ki is írta az első kiválósági pályázatot. Stoci igen erős támogatásával és segítségével hónapokon keresztül formáltuk a pályázati anyagunkat, és be is adtuk. Az összes tudományágra körülbelül 300 győztest hirdettek mintegy tízezer jelentkező közül. Ebben az első évben az összes európai országot figyelembe véve Magyarország szerepelt a méretéhez viszonyítva magasan a legsikeresebben 8 megnyert pályázattal, amelyből négy az ELTE-re jutott. Az igen szerencsések közé kerültünk, és ez a szerencse alapvetően és vitathatatlanul meghatározta karrieremet.

Lépésről lépésre sikerült egyre erősebb labort építeni, valamint fontos és hosszú időszakra, a mai napig stabil ipari partneri viszonyt kialakítani a Printnet Kft.-vel és vezetőjével, Hári Péterrel. Egyrészt tovább folytattuk a motorenzimek molekuláris kutatását, másrészt újabb területekre tévedhettünk. A miozinkutatás területén a legfontosabb felfedezésünk az volt, hogy kimutattuk, mi a funkcionális szerepe annak a jelenségnek, hogy az aktin nagyságrendekkel növeli a miozin ATP-áz aktivitását [30]. Történetileg azért is izgalmas ez, mert mind Szent-Györgyi Andrásnak, mind tanszékünk alapítójának, Bíró Endrének az első cikke volt, amelyben kimutatták 1949-ben ezt a jelenséget [1]. Az aktin-aktiváció funkciója azonban nem volt világos évtizedeken keresztül, pedig jelentősége igen nagy, hiszen ugyanez a jelenség az összes P-hurok motorenzimekben (kinezinek, DNS- és RNS-polimerázok, helikázok stb.) megtalálható. Kimutattuk, hogy egy nagyon érdekes kinetikai mechanizmus révén az aktin miozin ATP-áz aktivitást növelő hatásának köszönhető az, hogy az erőkar lecsapása (az erőgenerálás) csak akkor történhet meg, ha a miozinej hozzákötődött az aktinhoz [31]. Ez pedig a hatékony kemomechanikai ciklus előfeltétele, hiszen ha az erőkar lecsapása úgy történne meg, hogy az aktin nem kötődött a miozinhoz, akkor az az ATP-áz ciklus veszendőbe menne. Az ERC projekt további eredménye egy új módszer kidolgozása – Képiró Miklós és Várkuti Boglárka segítségével –, amelyet Molekuláris Tetoválásnak (*Molecular Tattoo*) nevezünk el [32]. Ez a módszer arra alkalmas, hogy egy biológiailag aktív hatóanyag hatását akár egészen kis területre tudjuk lokalizálni, míg a sejt vagy szervezet más részeiben a hatóanyag egyáltalán nem hat. A módszer egy kétfoton-mikroszkópián alapuló fotoreakción alapul, amely reakciót mi írtuk le először. Molekuláris Tetoválással elérhetjük azt is, hogy az agyban akár csak egyetlen idegnyúlványban gátoljunk egy specifikus receptort. Ezáltal például meg tudjuk határozni, hogy egy idegnyúlványban egy specifikus receptornak mi a szerepe egy meghatározott viselkedési vagy tanulási folyamatban. Ha még egy kicsit tovább dolgozunk a Molekuláris Tetováláson, akkor talán azt is elérhetjük, hogy a diákok agyába tetoválhatjuk az érettségi tételeket... A Molekuláris Tetoválásnak is köszönhetően tavaly az ERC projektünket beválasztották azon 13 rep-

rezentatív projekt közé, amelyekkel az ötezredik ERC projekt kiosztását jubilálták, valamint egy újabb ERC pályázati támogatással (ERC PoC) honorálták erőfeszítéseinket (4. ábra).



4. ábra. Az ötezredik ERC pályázat jubilálása és a Molekuláris Tetoválás (MT).

Mindezeket a tapasztalatokat jelenleg egy nagyon izgalmas projektben hasznosítjuk. Az utóbbi években mi és más kutatócsoportok kimutatták, hogy az idegnyúlvány-növekedés egyik elsődleges faktora az összes sejtünkben jelenlévő nem-izom miozin-2 motorenzim. Ennek az a jelentősége, hogy ha ezt a miozint gátoljuk, akkor az idegsejt-nyúlványok azonnal nagyon gyors növekedésbe kezdenek, és kapcsolatokat alakítanak ki a szomszédos neuronokkal, vagyis a miozin az agyi plaszticitás egyik legfontosabb regulátora. A Printnet Kft.-vel együttműködésben kifejlesztettünk egy erre a miozinra specifikus inhibitort, ami *in vivo* is alkalmazható [33-34]. Jelenleg ennek a hatóanyagnak a további fejlesztésén dolgozunk abban a reményben, hogy egy gyógyszert megalapozó preklinikai hatóanyaggal tudunk kijönni rövid időn belül, ami jótékony hatású lehet a neurodegenerációs betegségekben és a neuronális

sérülések regenerációjában (résztevők: Printnet Kft., Soneas Kft., Lenkei Zsolt (INSERM), Kovács Mihály (Stoci) és a „Málnalabor”.



5. ábra. A „Málnalabor” munkatársai. Felső sor balról: Fehér Zsuzsanna, Gyimesi Máté, Végner László, Jelinek Balázs, Simon Zoltán, Szegvári Gábor, Málnási-Csizmadia András, Túrós Demeter, Imrich Wanda, Lőrincz István. Alsó sor balról: Pénzes Máté, Sharad Kumar, Oravecz Kinga, Lilli, Rauscher Anna, Bátor Dániel, Horváth Ádám István.

Akkor most lássuk a legkisebb fiút...Utolsó megszólalóként **Kovács Mihály (Stoci)** visszakanyarodom az időben 1996 felé, amikor – évfolyamtársaim tanácsára – „menőség” alapján választottam TDK- és szakdolgozati témavezetőt. Így hamarosan azon találtam magam, hogy Nyitray László irányításával DNS-t juttatok baktériumsejtekbe. Méghozzá abból a célból, hogy végül megtudjunk majd valamit az eukarióta sejtek mozgásáról, illetve az izmok működéséről. Az élet fizikokémiai alapjai, illetve a molekuláris genetika iránti kettős érdeklődésemtől hajtva, nagy lelkesedéssel sajátítottam el a géntechnológiai eljárásokat, amelyeket később a biokémiai kísérleteinkhez szükséges fehérjekonstrukciók előállítására hasznosítottunk. Doktoranduszként azután boldog hónapokat töltöttem a Leicesteri Egyetemen az ott posztdoktorkodó Málna társaságában, ahol az ő, illetve Clive Bagshaw professzor útmutatásával egyszerre sikerült függőséget kialakítanom magamban a mechanisztikus enzimológia iránt, illetve „melleleg” felfedni a miozin erőgeneráló ciklusának addig rejtett molekuláris trükkjeit, amelyek révén e molekula az ATP hidrolitikus-ciklust hatékonyan hajtja „igába” a sejt- és izommozgásokhoz szükséges mechanikai munkavégzéshez [23, 35-37].

Posztdoktori munkámat 2002-től az NIH-ben, Jim Sellers csoportjában végeztem, ahol a sejtosztódás, a sejtmozgás és –differenciáció központi motorjainak, a nem-izom miozin-2 izoformáknak a mechanokémiai működését derítettük fel [38-39]. Ezekben az években kaptam a kezembe az azóta a kísérletes vizsgálatokban legnépszerűbbé vált miozingátlószert, a blebbistatint is, amelynek gátlási mechanizmusát meghatározó munkánkból máig legidézettebb publikációm született [29]. Málna is részt vett a gátlás szerkezeti alapjainak felderítésében, és ezen ismeretekből indulva – ismét az ELTE-n, időnként engem is bevonva a munkákba – nagy horderejű, jelenleg is folyó molekulafejlesztési projektekbe kezdett, amelyek utat nyitottak a blebbistatin-származékok szélesebb körű kísérletes és farmakológiai alkalmazása felé (pl. [33]).



6. ábra. A miozin preparálás egyik jellegzetes stádiumát mutatja Kovács Mihály.

NIH, EMBO és HHMI támogatással 2005-ben tértem vissza az ELTE-re, kutatócsoportot alapítani. Az első években a nem-izom miozin-2 és más miozinok erőgenerálását kutattuk, immár azt helyezve érdeklődésünk középpontjába, hogy a fehérjemolekulákra ható külső erők hogyan befolyásolják azok enzimatikus működését, és e hatások milyen adaptív, élettanilag jelentős funkciókat tesznek lehetővé [27, 40]. Kimutattuk, hogy terhelés alatt működve az NM2 szélsőségesen energiahatékony hosszú távú erőtartásra képes, amelynek során az enzimatikus ciklus a motorfehérjék világában rendkívül lassúnak számító módon több percig is elhúzódhat. Ezáltal a miozin precízen és adaptív módon

szabályozza a sejten belüli (pl. stressz-szálak), illetve szöveti struktúrák (pl. aortafal, húgyhólyag simaizomzat) mechanikai sajátságait [40]. Az NM2 sejtosztódásban betöltött szerepével kapcsolatban meglepő módon arra jutottunk, hogy a miozinnak nem elsősorban az összehúzódás-generáló (kontraktilis), hanem a hosszú távú erőtartó funkciója szükséges a leánysejtek citoplazmáinak szétválásához [41].

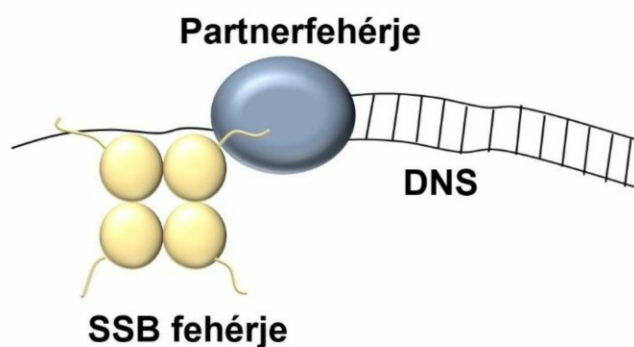
Néhány évvel a csoportalapítás után nem tudtam ellenállni annak a kísértésnek, hogy a motorfehérjék mechanisztikus vizsgálatában szerzett tudást, illetve az e területen felépített kutatási kapacitást régi „szerelmem”, a genetikai információfeldolgozás területén is hasznosítsam. Egy olyan enzimcsoport – a RecQ-helikáz család – került érdeklődésünk homlokterébe, amely a baktériumoktól az emberig a genom „őrangyalaként” működve szolgálja a DNS, a kromoszómák és ilyen módon a teljes genom épségének fenntartását az élet állandó megpróbáltatásai, azaz a folyton keletkező DNS-hibák és a DNS-feldolgozás elakadásai közepette. Ezek az enzimek döbbenetesen sokféle módon képesek átalakítani a DNS-replikáció, -rekombináció és -hibajavítás változatos szerkezetű köztitermékeit. Először a RecQ-helikázok mechanobiokémiai „alpműködését”, azaz az ATP-hidrolitikus ciklus DNS-en való tovahaladásra, illetve szál szétválasztásra történő hasznosításának módját derítettük fel [42-45]. Ezt az alpműködést a RecQ-helikázok bizonyos esetekben a homológ rekombinációs folyamatok elősegítésére, más esetekben éppen ezek gátlására használják fel. Az előzőleg megszerzett ismeretek vonalán tovább haladva azt a hipotézist vizsgáltuk meg, hogy az enzim „útjába kerülő” DNS-szubsztrátok szerkezete (itt gyakran kettőnél több szálat és bonyolultabb kapcsolódási mintázatokat tartalmazó DNS-geometriákról van szó) jelentősen befolyásolja az enzimműködést, és a helikázmotorok ezáltal finomhangolt aktivitásuk révén járulnak hozzá az adott környezetben élettanilag előnyös kimenethez – ami lehet a rekombináció elősegítése, az elakadt replikáció újraindítása, a DNS-hibák helyrehozatala vagy éppen a káros, nem-allélikus (illegitim) rekombináció megelőzése [46-47]. Mechanisztikus biokémiai és egymolekula-biofizikai kísér-

leteinket egy, a rekombináció pontosságát precízen mérni képes bakteriális genetikai rendszer alkalmazásával összekapcsolva azt fedeztük fel, hogy a RecQ-helikázok DNS-en történő, nem-lineáris mintázatú motorizált haladásának, illetve e mozgások irányításának képessége nagyban hozzájárul az illegitim rekombináció gátlásához, mivel e mozgási mintázatok révén az enzimek szelektíven képesek szétbontani az utóbbi folyamat DNS-köztitermékeit, míg legitim rekombinációs köztitermékek esetén segítik azok további produktív feldolgozását [48].

A biológiai kimenetek precíz számszerű mérését lehetővé tevő bakteriális genetikai rendszer mellett a RecQ-helikázoknak az eukarióta szervezetek genomkarbantartásában, illetve csíravonal-fejlődésében betöltött szerepét élvonalbeli génmanipulációs, illetve mikroszkópos vizualizációs technikák kombinációjával *C. elegans* fonalféreg és zebradánió gerinces modellszervezetekben is vizsgáljuk, Vellai Tibor és Varga Máté ELTE-s csoportjaival együttműködésben. A RecQ-helikázok funkciókiesése által okozott súlyos tünet együttesek arra utalnak, hogy a vizsgált folyamatok a rákos átalakulás megelőzésében, egyes ráksejtek terápiára való rezisztenciájának kialakulásában, illetve a normális csíravonal-fejlődésben is központi szerepet játszanak.

A tudományos eredmények mellett nagy örömet okoz a kiváló kutatómunkát végző csoportbeli kollégák további pályafutásának szép alakulása. Példa erre a Nyitray Laci szakdolgozati, majd Málna doktori témavezetésével végzett, azóta szenior kutatóvá érett Gyimesi Máté, aki posztdoktorként a RecQ-helikázokat vizsgáló kísérletes arzenált építette fel a csoportomban; Sarlós Kata volt szakdolgozóm és PhD hallgatóm, akinek a Koppenhágai Egyetemen sikerült hídfőállást vernie, illetve a nemrégiben nagy presztízsű MTA Prémium Posztdoktori ösztöndíjat nyert Harami Gábor (korábbi szakdolgozó és PhD hallgatóm), aki szintén nálunk valósítja meg kutatási programját.

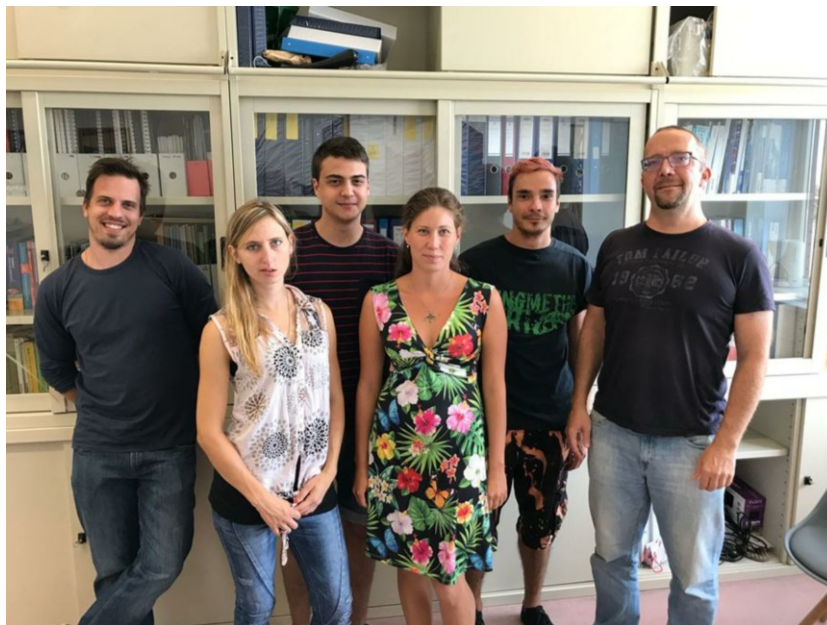
Csoportunk közel- és középtávú jövője két gyújtópont köré szerveződik. A DNS-hibajavítással kapcsolatos eredményeink egy ígéretes új kutatási irányt is megalapoztak. Az egyszálú DNS-kötő (*single-stranded DNA binding, SSB*) fehérjék – fő funkciójuk, azaz a DNS-anyagcsere során keletkező egyszálú DNS-szakaszok stabilizálása – mellett egy másik, hasonlóan életbevágó szerepet is játszanak: tucatnál több partnerfehérjével létesítenek kölcsönhatásokat, amelyek révén toborozzák és szervezik a genomkarbantartó komplexeket. E kölcsönhatásokat a bakteriális SSB fehérjék kivétel nélkül egy rövid C-terminális peptidszakaszon keresztül hozzák létre, amely szakasz – a nagyszámú partnernek való megfelelés kényszere miatt – rendkívül konzervált szekvenciával bír (7. ábra).



7. ábra. A bakteriális SSB fehérje DNS-sel és partnerfehérjével képzett komplexe.

Az említett SSB-kölcsönhatási mechanizmus eukariótákból teljesen hiányzik, az ezt gátló hatóanyagok tehát jó eséllyel nem okoznak emberben nemkívánatos mellékhatásokat. Ezért – általunk kidolgozott újszerű szűrővizsgálatok segítségével – olyan új sejtes mechanizmusokat, illetve hatóanyagokat keresünk, amelyek az említett bakteriális SSB-szakasz kölcsönhatásait gátolják, és ezáltal kiindulópontul szolgálhatnak új mechanizmusú, széles spektrumú antibiotikumok tervezéséhez. Az ilyen hatóanyagok előnye, hogy azokkal szemben – mivel egyszerre gátolnak egy egész kölcsönhatási hálózatot – a baktériumok a hagyományos (egy célpontos) szerekhez képest kisebb valószínűséggel tudnak rezisztenciát kialakítani. A jövő másik kutatási útvonala a nem-izom miozin-2 farmakológiai célzása felé vezet. Málna csoportjával karöltve – az általa fentebb bemutatott eszközök alkalmazásával – e fehérje sejtmotilitásban és -differen-

ciációban betöltött szerepeit továbbfejlesztett hatóanyagok és élvonalbeli mikroszkópiás képalkotás segítségével kívánjuk felderíteni, illetve irányítottan befolyásolni, a jövőbeli kísérletes és orvosi alkalmazások reményében.



8. ábra. A Motorenzimológiai Kutatócsoport 2017-ben.Balról jobbra: Harami Gábor, Budai Anna, Pálinkás János, Németh Julianna, Kovács Zoltán, Kovács Mihály.

Irodalomjegyzék

- [1] Biro, N.A., Szent-Gyorgyi, A.E. (1949) The effect of actin and physico-chemical changes on the myosin ATP-ase system, and on washed muscle. *Hung Acta Physiol*, **2**: 120-33.
- [2] Nyitray, L., Mocz, G., Szilagyi, L., Balint, M., Lu, R.C., Wong, A., Gergely, J. (1983) The proteolytic substructure of light meromyosin. Localization of a region responsible for the low ionic strength insolubility of myosin. *J Biol Chem*, **258**: 13213-20.
- [3] Nyitray, L., Goodwin, E.B., Szent-Gyorgyi, A.G. (1991) Complete primary structure of a scallop striated muscle myosin heavy chain. Sequence comparison with other heavy chains reveals regions that might be critical for regulation. *J Biol Chem*, **266**: 18469-76.

- [4] Nyitray, L., Jancso, A., Ochiai, Y., Graf, L., Szent-Gyorgyi, A.G. (1994) Scallop striated and smooth muscle myosin heavy-chain isoforms are produced by alternative RNA splicing from a single gene. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **91**: 12686-90.
- [5] Malnasi-Csizmadia, A., Hegyi, G., Tolgyesi, F., Szent-Gyorgyi, A.G., Nyitray, L. (1999) Fluorescence measurements detect changes in scallop myosin regulatory domain. *Eur J Biochem*, **261**: 452-8.
- [6] Malnasi-Csizmadia, A., Shimony, E., Hegyi, G., Szent-Gyorgyi, A.G., Nyitray, L. (1998) Dimerization of the head-rod junction of scallop myosin. *Biochem Biophys Res Commun*, **252**: 595-601.
- [7] Li, Y., Brown, J.H., Reshetnikova, L., Blazsek, A., Farkas, L., Nyitray, L., Cohen, C. (2003) Visualization of an unstable coiled coil from the scallop myosin rod. *Nature*, **424**: 341-5.
- [8] Debreczeni, J.E., Farkas, L., Harmat, V., Hetenyi, C., Hajdu, I., Zavodszky, P., Kohama, K., Nyitray, L. (2005) Structural evidence for non-canonical binding of Ca²⁺ to a canonical EF-hand of a conventional myosin. *J Biol Chem*, **280**: 41458-64.
- [9] Yang, Y., Gourinath, S., Kovacs, M., Nyitray, L., Reutzler, R., Himmel, D.M., O'Neill-Hennessey, E., Reshetnikova, L., Szent-Gyorgyi, A.G., Brown, J.H., Cohen, C. (2007) Rigor-like structures from muscle myosins reveal key mechanical elements in the transduction pathways of this allosteric motor. *Structure*, **15**: 553-64.
- [10] Gaspari, Z., Suveges, D., Perczel, A., Nyitray, L., Toth, G. (2012) Charged single alpha-helices in proteomes revealed by a consensus prediction approach. *Biochim Biophys Acta*, **1824**: 637-46.
- [11] Suveges, D., Gaspari, Z., Toth, G., Nyitray, L. (2009) Charged single alpha-helix: a versatile protein structural motif. *Proteins*, **74**: 905-16.
- [12] Rapali, P., Szenes, A., Radnai, L., Bakos, A., Pal, G., Nyitray, L. (2011) DYNLL/LC8: a light chain subunit of the dynein motor complex and beyond. *FEBS J*, **278**: 2980-96.

- [13] Hodi, Z., Nemeth, A.L., Radnai, L., Hetenyi, C., Schlett, K., Bodor, A., Perczel, A., Nyitray, L. (2006) Alternatively spliced exon B of myosin Va is essential for binding the tail-associated light chain shared by dynein. *Biochemistry*, **45**: 12582-95.
- [14] Radnai, L., Rapali, P., Hodi, Z., Suveges, D., Molnar, T., Kiss, B., Becsi, B., Erdodi, F., Buday, L., Kardos, J., Kovacs, M., Nyitray, L. (2010) Affinity, avidity, and kinetics of target sequence binding to LC8 dynein light chain isoforms. *J Biol Chem*, **285**: 38649-57.
- [15] Rapali, P., Radnai, L., Suveges, D., Harmat, V., Tolgyesi, F., Wahlgren, W.Y., Katona, G., Nyitray, L., Pal, G. (2011) Directed evolution reveals the binding motif preference of the LC8/DYNLL hub protein and predicts large numbers of novel binders in the human proteome. *PLoS One*, **6**: e18818.
- [16] Kiss, B., Duelli, A., Radnai, L., Kekesi, K.A., Katona, G., Nyitray, L. (2012) Crystal structure of the S100A4-nonmuscle myosin IIA tail fragment complex reveals an asymmetric target binding mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **109**: 6048-53.
- [17] 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**: 2164-80.
- [18] Ecsedi, P., Kiss, B., Gogl, G., Radnai, L., Buday, L., Koprivanacz, K., Liliom, K., Leveles, I., Vertessy, B., Jeszenoi, N., Hetenyi, C., Schlosser, G., Katona, G., Nyitray, L. (2017) Regulation of the Equilibrium between Closed and Open Conformations of Annexin A2 by N-Terminal Phosphorylation and S100A4-Binding. *Structure*, **25**: 1195-1207 e5.
- [19] Biri, B., Kiss, B., Kiraly, R., Schlosser, G., Lang, O., Kohidai, L., Fesus, L., Nyitray, L. (2016) Metastasis-associated S100A4 is a specific amine donor and an activity-independent binding partner of transglutaminase-2. *Biochem J*, **473**: 31-42.
- [20] Biri-Kovacs, B., Kiss, B., Vadaszi, H., Gogl, G., Palfy, G., Torok, G., Homolya, L., Bodor, A., Nyitray, L. (2017) Ezrin interacts with S100A4 via both its N- and C-terminal domains. *PLoS One*, **12**: e0177489.

- [21] Gogl, G., Alexa, A., Kiss, B., Katona, G., Kovacs, M., Bodor, A., Remenyi, A., Nyitray, L. (2016) Structural Basis of Ribosomal S6 Kinase 1 (RSK1) Inhibition by S100B Protein: Modulation of the extracellular signal-regulated kinase (erk) signaling cascade in a calcium-dependent way. *J Biol Chem*, **291**: 11-27.
- [22] Malnasi-Csizmadia, A., Woolley, R.J., Bagshaw, C.R. (2000) Resolution of conformational states of Dictyostelium myosin II motor domain using tryptophan (W501) mutants: implications for the open-closed transition identified by crystallography. *Biochemistry*, **39**: 16135-46.
- [23] Conibear, P.B., Bagshaw, C.R., Fajer, P.G., Kovacs, M., Malnasi-Csizmadia, A. (2003) Myosin cleft movement and its coupling to actomyosin dissociation. *Nat Struct Biol*, **10**: 831-5.
- [24] Coureux, P.D., Wells, A.L., Menetrey, J., Yengo, C.M., Morris, C.A., Sweeney, H.L., Houdusse, A. (2003) A structural state of the myosin V motor without bound nucleotide. *Nature*, **425**: 419-23.
- [25] Reubold, T.F., Eschenburg, S., Becker, A., Kull, F.J., Manstein, D.J. (2003) A structural model for actin-induced nucleotide release in myosin. *Nat Struct Biol*, **10**: 826-30.
- [26] Gyimesi, M., Kintses, B., Bodor, A., Perczel, A., Fischer, S., Bagshaw, C.R., Malnasi-Csizmadia, A. (2008) The mechanism of the reverse recovery step, phosphate release, and actin activation of Dictyostelium myosin II. *J Biol Chem*, **283**: 8153-63.
- [27] Malnasi-Csizmadia, A., Kovacs, M. (2010) Emerging complex pathways of the actomyosin powerstroke. *Trends Biochem Sci*, **35**: 684-90.
- [28] Kintses, B., Gyimesi, M., Pearson, D.S., Geeves, M.A., Zeng, W., Bagshaw, C.R., Malnasi-Csizmadia, A. (2007) Reversible movement of switch 1 loop of myosin determines actin interaction. *EMBO J*, **26**: 265-74.
- [29] Kovacs, M., Toth, J., Hetenyi, C., Malnasi-Csizmadia, A., Sellers, J.R. (2004) Mechanism of blebbistatin inhibition of myosin II. *J Biol Chem*, **279**: 35557-63.

- [30] Varkuti, B.H., Yang, Z., Kintses, B., Erdelyi, P., Bardos-Nagy, I., Kovacs, A.L., Hari, P., Kellermayer, M., Vellai, T., Malnasi-Csizmadia, A. (2012) A novel actin binding site of myosin required for effective muscle contraction. *Nat Struct Mol Biol*, **19**: 299-306.
- [31] Varkuti, B.H., Yang, Z., Malnasi-Csizmadia, A. (2015) Structural model of weak binding actomyosin in the prepowerstroke state. *J Biol Chem*, **290**: 1679-88.
- [32] Kepiro, M., Varkuti, B.H., Rauscher, A.A., Kellermayer, M.S., Varga, M., Malnasi-Csizmadia, A. (2015) Molecular tattoo: subcellular confinement of drug effects. *Chem Biol*, **22**: 548-58.
- [33] Kepiro, M., Varkuti, B.H., Bodor, A., Hegyi, G., Drahos, L., Kovacs, M., Malnasi-Csizmadia, A. (2012) Azidoblebbistatin, a photoreactive myosin inhibitor. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **109**: 9402-7.
- [34] Varkuti, B.H., Kepiro, M., Horvath, I.A., Vegner, L., Rati, S., Zsigmond, A., Hegyi, G., Lenkei, Z., Varga, M., Malnasi-Csizmadia, A. (2016) A highly soluble, non-phototoxic, non-fluorescent blebbistatin derivative. *Sci Rep*, **6**: 26141.
- [35] Kovacs, M., Malnasi-Csizmadia, A., Woolley, R.J., Bagshaw, C.R. (2002) Analysis of nucleotide binding to Dictyostelium myosin II motor domains containing a single tryptophan near the active site. *J Biol Chem*, **277**: 28459-67.
- [36] Malnasi-Csizmadia, A., Kovacs, M., Woolley, R.J., Botchway, S.W., Bagshaw, C.R. (2001) The dynamics of the relay loop tryptophan residue in the Dictyostelium myosin motor domain and the origin of spectroscopic signals. *J Biol Chem*, **276**: 19483-90.
- [37] Malnasi-Csizmadia, A., Pearson, D.S., Kovacs, M., Woolley, R.J., Geeves, M.A., Bagshaw, C.R. (2001) Kinetic resolution of a conformational transition and the ATP hydrolysis step using relaxation methods with a Dictyostelium myosin II mutant containing a single tryptophan residue. *Biochemistry*, **40**: 12727-37.

- [38] Kovacs, M., Wang, F., Hu, A., Zhang, Y., Sellers, J.R. (2003) Functional divergence of human cytoplasmic myosin II: kinetic characterization of the non-muscle IIA isoform. *J Biol Chem*, **278**: 38132-40.
- [39] Wang, F., Kovacs, M., Hu, A., Limouze, J., Harvey, E.V., Sellers, J.R. (2003) Kinetic mechanism of non-muscle myosin IIB: functional adaptations for tension generation and maintenance. *J Biol Chem*, **278**: 27439-48.
- [40] Kovacs, M., Thirumurugan, K., Knight, P.J., Sellers, J.R. (2007) Load-dependent mechanism of nonmuscle myosin 2. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **104**: 9994-9.
- [41] Ma, X., Kovacs, M., Conti, M.A., Wang, A., Zhang, Y., Sellers, J.R., Adelstein, R.S. (2012) Nonmuscle myosin II exerts tension but does not translocate actin in vertebrate cytokinesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **109**: 4509-14.
- [42] Gyimesi, M., Sarlos, K., Derenyi, I., Kovacs, M. (2010) Streamlined determination of processive run length and mechanochemical coupling of nucleic acid motor activities. *Nucleic Acids Res*, **38**: e102.
- [43] Gyimesi, M., Sarlos, K., Kovacs, M. (2010) Processive translocation mechanism of the human Bloom's syndrome helicase along single-stranded DNA. *Nucleic Acids Res*, **38**: 4404-14.
- [44] Harami, G.M., Nagy, N.T., Martina, M., Neuman, K.C., Kovacs, M. (2015) The HRDC domain of E. coli RecQ helicase controls single-stranded DNA translocation and double-stranded DNA unwinding rates without affecting mechanoenzymatic coupling. *Sci Rep*, **5**: 11091.
- [45] Sarlos, K., Gyimesi, M., Kovacs, M. (2012) RecQ helicase translocates along single-stranded DNA with a moderate processivity and tight mechanochemical coupling. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **109**: 9804-9.
- [46] Gyimesi, M., Harami, G.M., Sarlos, K., Hazai, E., Bikadi, Z., Kovacs, M. (2012) Complex activities of the human Bloom's syndrome helicase are encoded in a core region comprising the RecA and Zn-binding domains. *Nucleic Acids Res*, **40**: 3952-63.

- [47] Harami, G.M., Gyimesi, M., Kovacs, M. (2013) From keys to bulldozers: expanding roles for winged helix domains in nucleic-acid-binding proteins. *Trends Biochem Sci*, **38**: 364-71.
- [48] Harami, G.M., Seol, Y., In, J., Ferencziová, V., Martina, M., Gyimesi, M., Sarlos, K., Kovacs, Z.J., Nagy, N.T., Sun, Y., Vellai, T., Neuman, K.C., Kovacs, M. (2017) Shuttling along DNA and directed processing of D-loops by RecQ helicase support quality control of homologous recombination. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **114**: E466-E475.

SEMMELWEIS EGYETEM ORVOSI BIOKÉMIAI INTÉZET

Tretter László
intézetigazgató, egyetemi tanár

A magyarországi biokémiai intézetek történetéről, így a Semmelweis Egyetem Orvosi Biokémiai Intézete történetéről is szó esett már a Magyar Biokémiai Egyesület megalapításának 50. évfordulója alkalmából kiadott ünnepi lapszám-ban. Jelen összefoglaló a napjainkban folyó intézeti munkát – a kutatásokat és az oktatást – kívánja összefoglalni. Az intézet kutatási tevékenysége négy munkacsoportban folyik. Bár a jelen összeállítás nem kíván a távoli múlttal részletesen foglalkozni, de a munkacsoportok egy részének érdeklődése visszavezethető az intézet alapításához és Szent-Györgyi Albert személyéhez.

Neurokémiai munkacsoport

A *Neurokémiai munkacsoportot* Ádám Veronika alapította, aki 1975-től az intézet munkatársa; 1990-től 2014-ig az intézet igazgatója. Tanulmányútjai közül kiemelkedően fontos volt a londoni King's College-ban és a New York állambeli Orangeburg-ben, a Nathan Kleine Institute-ban Lajtha Ábelnél tett tanulmányútja. Lajtha Ábel Budapesten lett Szent-Györgyi Albert tanítványa, majd az Egyesült Államok egyik vezető neurokémikusa.

Kezdetben a munkacsoport Ádám Veronikából és egy asszisztensből állt, majd fokozatosan bővült. A munkacsoport fontos megfigyeléseket végzett az acetilko-lin-felszabadulás szabályozása és az idegvégződés bioenergetikája terén [1].

1991-től a munkacsoport fokozatosan további tagokkal bővült, és a korábbi témák kiegészültek az oxidatív stressz bioenergetikájának tanulmányozásával. Az oxidatív stressz szinaptikus célpontjainak vizsgálata a mitokondriumok központi szerepére irányította a figyelmet. A mitokondriális redukáló erő képzése az oxidatív foszforiláció kulcsfontosságú előfeltétele, és ennek a folyamat-nak a középpontjában a citromsav ciklus áll. A citrátkör oxidatív

stresszérzékenységének vizsgálata [2] – mondhatjuk – az intézetalapító Szent-Györgyi Albert nyomait követte. A munkacsoport leírta, hogy a citrátkörben az alfa-ketoglutarát dehidrogenáz enzim nemcsak célpontja az oxidatív stressznek, hanem maga is képes reaktív oxigénszármazékok (ROS) termelésére. Leírták az enzim ROS-képzését befolyásoló legfontosabb körülményeket [3], identifikálták a ROS-képzésben legfontosabb szerepet játszó enzimalegységet.

Az oxosav dehidrogenázok ROS-képző szerepének tanulmányozására a neurokémiai munkacsoporton belül Ambrus Attila vezetésével kutatócsoport alakult, mely csoport munkájával és eredményeivel a Biokémia újság olvasói a legutóbbi lapszámban megismerkedhettek (XLI. ÉVFOLYAM 2. Szám, 2017. június). A munkacsoport előállította az alfa-ketoglutarát dehidrogenáz enzim E3 alegységének patológiában szerepet játszó variánsait, összehasonlította a mutánsok katalitikus és szabadgyökképző tulajdonságait [5]. A normál enzim és a patológiás mutánsok szerkezetének összehasonlító vizsgálata röntgen kristallográfiával fontos szerkezet–funkció összefüggésekre világít rá. A munkacsoport Frank Jordan (Rutgers University, USA) munkatársaival kollaborációban leírta, hogy az alfa-ketoglutarát dehidrogenáznak nemcsak az E3, de az E1 és E2 alegysége is képes szabadgyökök képzésére.

Mitokondrium munkacsoport

Christos Chinopoulos a Semmelweis Egyetem angol évfolyamán végezte általános orvosi tanulmányait. 1993-ban csatlakozott tudományos diákkörösként a *Neurokémiai munkacsoport*hoz. Sikeres tudományos diákkörösként az MD–PhD-képzésben 2001-ben védte meg a PhD-disszertációját. 2002-től 2005-ig az USA-ban, Baltimore-ban Gary Fiskum laboratóriumában dolgozott (Gary Fiskum a legendás Albert Lehninger tanítványa volt). 2006-ban tért vissza az Orvosi Biokémiai Intézetbe, és alapította meg önálló laboratóriumát, amelynek fontos mérföldköve a Lendület-támogatás 2012-ben történt elnyerése volt.

A laboratórium az alábbi fontosabb témákkal foglalkozik:

Vizsgálják a mitokondriális adenin nukleotid transzlokáz (ANT) forward (ATP transzport a mitokondriumból a citoplazmába) és reverz (ATP transzport a citoplazmából a mitokondriumba) működési módjának, megfordulásának fiziológias és patológias aspektusait [6]. A munkacsoport leírta, modellezte és kvantitatívan jellemezte az ANT és a mitokondriális ATP szintáz működésének irányultságát a mitokondriális membránpotenciál és a lokális adenin nukleotid koncentrációk függvényében. Megállapították, hogy az ANT és az ATP-szintáz működésében nemcsak két állapot (mindkét struktúra forward módban, azaz ATP-szintézis a mitokondriumban az ATP-szintáz működése során keletkezett ATP-transzportja a citoplazmába, vagy reverz módban, azaz az ANT a citoplazmatikus ATP-t a mátrixba transzportálja, és az ATP-szintáz az ATP-t hidrolizálja), hanem egy harmadik módon is működhet. Ebben az esetben a mitokondriumokban oxidatív foszforilációtól függetlenül keletkező ATP-t az ATP-szintáz hidrolizálja, a kipumpálódó protonok pedig elégséges membránpotenciált generálnak ahhoz, hogy az ANT ne reverz módban működjön, így a mitokondrium ne hidrolizálja a citoplazmatikus ATP-t. Az ANT-aktivitás kvantitatív jellemzésére és irányultságának egyszerű meghatározására módszert dolgoztak ki [7]. A nem oxidatív foszforiláció általi ATP-szintézis fontos mechanizmusaként a citrátkörben a szukcinát tiokináz által katalizált reakcióban történő szubsztrát szintű foszforilációt jelölték meg [8]. Eredményeik szerint a szubsztrátszintű foszforiláció még hipoxiás körülmények között is működhet a mitokondriumokban.

A munkacsoport vizsgálja a sejthalálhoz vezető mitokondriális mechanizmusokat. Ezek közül is a permeabilitás tranzíciós pórus (PTP) megnyitását vizsgálva megállapították, hogy bizonyos gerinctelen tengeri élőlények mitokondriumaiban a kalcium felhalmozódás nem vált ki PTP-nyitást. A mechanizmus kutatása folyamatban van [9].

A munkacsoport jelenleg a mitokondriális anyagcsere változásait tanulmányozza daganatos szövetekben, abból a hipotézisből kiindulva, hogy a daganatsejtek mitokondriumainak metabolizmusába történő beavatkozás a daganatgyógyításban fontos szerepet kaphat.

Hemosztázis munkacsoport

A *Hemosztázis munkacsoportot* Machovich Rajmund hozta létre 1980-ban, az akkori II. Sz. Kémiai–Biokémiai Intézetben. A laboratórium hamarosan több ifjú munkatárssal gyarapodott, és jelentős eredményeket mutathatott fel.

A laboratórium 1990-ben Ádám Veronika tanszékvezetésével kapott jelentős intézeti támogatást, Machovich Rajmund pedig egyetemi tanári kinevezést. 1991-ben tért vissza Magyarországra Kraszimir Kolev, aki a munkacsoporthoz 1985-ben még tudományos diákkörösként csatlakozott. Kolev doktor – aki jelenleg az intézet egyetemi tanára és igazgatóhelyettese – 2006-ban, Machovich Rajmund nyugdíjba vonulásakor vette át a munkacsoport vezetését. A munkacsoport jelenleg hét főállású kutatóból, illetve PhD-hallgatóból áll.

A *Hemosztázis részleg* a vezető halálok, a szív- és agyérbetegségek hátterében álló atherothrombosis molekuláris aspektusaival foglalkozik. A kóros alvadási folyamatok patomechanizmusának vizsgálata mellett fő céljaik között szerepel a patológiás vérrögök feloldásában használatos proteázok enzimológiai jellemzése, illetve az érfali komponensek és a vérsejtek intravaszkuláris trombusok stabilizálásában betöltött szerepének megismerése. Kutatásaik távlati célja a jelenleg elérhetőnél nagyobb hatékonyságú trombolitikus terápiák fejlesztése, illetve az ehhez szükséges molekuláris célpontok azonosítása.

A munkacsoportban zajló kísérleti és elméleti munka olyan új komponenseket (fehérjék, lipidek) tárt fel [10], amelyek különböző sejtekből (fehérvérsejtek, vérlemezkék) származnak, és amelyek a vérrögök feloldásának hatékonyságát befolyásolni képesek. Ezen újonnan karakterizált faktorok stabilabbá teszik az

alvadék szerkezetét, betöltik annak pórusait, és megakadályozzák a vérből származó trombolitikus ágensek bejutását az ér dugóba. A lipidkomponensek hatása a bennük található telített zsírsavak arányától függ, ami magyarázza a telítetlen zsírokban gazdag növényi eredetű olajok jótékony hatását.

Érsebészeti műtétek során eltávolított vérrögök elemzése során azt találták, hogy a fehérvérsejtek többféleképpen hatnak a patológiás véralvadási folyamatra: érsérülésnél elősegítik az alvadék dugó kialakulását, később viszont aktívan közreműködnek a fibrinháló feloldásában [11-12].

A mechanikai erőket és a kémiai reakciókat általában különálló jelenségnek szokás tekinteni, azonban a trombolízis esetében szorosan összetartoznak. Megfigyeléseik szerint a beszűkült artériákban az áramlás a fibrinszálakat a nyíróerők iránya mentén rendezzi, és ez a mechanikai hatás jelentősen megnöveli az alvadék enzimatisz emésztéssel szembeni ellenállását.

Az enzimatisz trombolízis hatékonysága a trombus kialakulása után eltelt idővel arányosan csökken, amit a fentiek tükrében a keletkező alvadék – részben rheológiai (véráramlás), részben sejtes (vörösvértest- és vérlemezkekontrakció) tényezőknek köszönhető – mechanikai stressznek való kitettséggel magyarázható [13]. A súlyosan anémiás betegek vérzési hajlama, illetve a polycythaemia verában szenvedők fokozott trombóziskészsége is könnyebben értelmezhető a vörösvértestek által megnövelt litikus rezisztencia fényében. Eredményeik azt sugallják, hogy olyan terápiás megoldás lehet célravezető, amely a fenti fibrin–sejt interakciók megszüntetésével harcol ezen pusztító betegség ellen

Ioncsatorna munkacsoport

Vezetője Csanády László, az MTA doktora; tudományos pályafutását tudományos diákkörösként a Neurokémiai munkacsoportban kezdte, majd a diploma megszerzése után 1995-ben a Rockefeller Egyetemre került ösztöndíjas

PhD-hallgatóként, és PhD-disszertációját is ott szerezte meg. 2000-ben Ádám Veronika professzor asszony hívására jött vissza Magyarországra, és alapította meg az *Ioncsatorna munkacsoportot*. Kezdetben teljesen egyedül, mindössze egyetlen részállású asszisztenssel végezte a munkát [14].

Az *MTA–SE Lendület Ioncsatorna Kutatócsoport* 2012-ben az MTA Lendület program támogatásával jött létre, a támogatást 2017-ben további öt évre sikerült megújítani. Emellett a csoport a Howard Hughes Medical Institute és a Cystic Fibrosis Foundation szervezetektől kap további támogatást. A munkacsoport létszáma jelenleg hat fő, azonban további két PhD-hallgató felvételére van lehetőség – szívesen várják érdeklődők jelentkezését. A csoport munkájából az elmúlt években számos nagy impaktfaktorú közlemény született (köztük 2015-ben egy Cell közlemény), és idén két PhD-hallgatójuk védte meg a disszertációját.

A kutatás tárgya az orvosi szempontból jelentős CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) és TRPM2 (Transient Receptor Potential Melastatin 2) ioncsatornák szerkezetének, molekuláris működési mechanizmusának pontosabb megértése [15-16], illetve e csatornák hatékony gyógyszeres befolyásolásának elősegítése a drogkötőhelyek szerkezetének meghatározásán, illetve a drogmechanizmusok tisztázásán keresztül. A CFTR csatorna mutációk révén csökkent működése a jelenleg gyógyíthatatlan cisztikus fibrózis betegséget, bakteriális toxinok kiváltotta túlműködése pedig súlyos hasmenést okoz [17]. A TRPM2 megfelelő működése fontos szerepet játszik az immunválaszban, az inzulinkiválasztásban és a testhőmérséklet szabályozásában, szívinfarktust vagy agyi iszkémiát követő túlműködése viszont sejt-halált okoz. Ezért mindkét csatorna ígéretes terápiás célpont, mind aktivátorok, mind gátlószerkezték fejlesztése kiemelkedően hasznos eredmény lenne.

Az alkalmazott kísérleti módszerek között meghatározó szerepet játszik a patch-clamp technika segítségével regisztrált egyedi, illetve makroszkópos

ioncsatorna áramok elemzése, a célzott mutagenézis, illetve a heterológ rendszerekben termelt ioncsatorna fehérjék tisztítása és biokémiai/szerkezeti jellemzése.

Oktatás

Az Orvosi Biokémiai Intézet az 1970-es évektől a korábbi, Straub F. Brunó által alapított Orvosi Vegytani Intézettel párhuzamosan az orvostanhallgatóknak orvosi kémiát, illetve orvosi biokémiát oktatott. Később a tantárgy nevébe bekerült a molekuláris biológia, majd a sejtbiológia is. A 2016/17-es tanév változásokat hozott a kurrikulumban, az Orvosi Biokémiai Intézet oktatási feladatai közül kikerült a molekuláris és sejtbiológia. Jelenleg orvosi biokémiát három féléven át, összesen tizenhárom kreditpont értékben tanít az intézet az általános orvostudományi karon, három félévben a fogorvostudományi karon és két félévben a gyógyszerésztudományi karon. Biokémia-kurzust tartunk a Pázmány Péter Tudományegyetem bionikai karán. A Semmelweis Egyetemen a háromnyelvű oktatás (magyar, angol és német) erősen igénybe veszi az intézet oktatóit, de a graduális oktatás az alapja a pezsgő tudományos diákköri életnek, a PhD-hallgatói – és végső soron az intézeti utánpótlásnak.



A 70 éves Biokémiai Intézet dolgozói 2015-ben.

Összességében a hetvenkét éves Orvosi Biokémiai Intézet mai kutatási profilja sok tekintetben kapcsolódik az alapító Szent-Györgyi Albert és nagyszerű munkatársainak – pl. Lajtha Ábelnek és Laki Kálmánnak – tudományos érdeklődéséhez. Az „alapító atyák” munkássága mai is példaképpül szolgál az intézet örvendetesen növekvő, fiatal generációjának.

Irodalomjegyzék

- [1] Adam-Vizi, V., Ligeti, E. (1986) Calcium uptake of rat brain synaptosomes as a function of membrane potential under different depolarizing conditions. *J Physiol*, **372**: 363-377.
- [2] Tretter, L., Adam-Vizi, V. (2000) Inhibition of Krebs cycle enzymes by hydrogen peroxide: A key role of [alpha]-ketoglutarate dehydrogenase in limiting NADH production under oxidative stress. *J Neurosci*, **20**: 8972-8979.
- [3] Tretter, L., Adam-Vizi, V. (2004) Generation of reactive oxygen species in the reaction catalyzed by alpha-ketoglutarate dehydrogenase. *J Neurosci*, **24**: 7771-7778.
- [4] Ambrus, A., Torocsik, B., Tretter, L., Ozohanics, O., Adam-Vizi, V. (2011) Stimulation of reactive oxygen species generation by disease-causing mutations of lipoamide dehydrogenase. *Hum Mol Genet*, **20**: 2984-2995.
- [5] Nemeria, N.S., Ambrus, A., Patel, H., Gerfen, G., Adam-Vizi, V., Tretter, L., Zhoum J., Wang, J., Jordan, F. (2014) Human 2-oxoglutarate dehydrogenase complex E1 component forms a thiamin-derived radical by aerobic oxidation of the enamine intermediate. *J Biol Chem*, **289**: 29859-29873.
- [6] Chinopoulos, C., Gerencser, A.A., Mandim M., Mathe, K., Torocsik, B., Doczi, J., Turiak, L., Kiss, G., Konrad, C., Vajda, S., Vereczki, V., Oh, R.J., Adam-Vizi, V. (2010) Forward operation of adenine nucleotide translocase during F0F1-ATPase reversal: critical role of matrix substrate-level phosphorylation. *FASEB J*, **24**: 2405-2416.

- [7] Chinopoulos, C., Vajda, S., Csanady L., Mandi, M., Mathe, K., Adam-Vizi, V. (2009) A novel kinetic assay of mitochondrial ATP-ADP exchange rate mediated by the ANT. *Biophys J*, **96**: 2490-2504.
- [8] Kiss, G., Konrad, C., Pour-Ghaz, I., Mansour, J.J., Nemeth, B., Starkov, A.A., Adam-Vizi, V., Chinopoulos, C. (2014) Mitochondrial diaphorases as NAD(+) donors to segments of the citric acid cycle that support substrate-level phosphorylation yielding ATP during respiratory inhibition. *FASEB J*, **28**: 1682-1697.
- [9] Konrad, C., Kiss, G., Torocsik, B., Adam-Vizi, V., Chinopoulos, C. (2012) Absence of Ca²⁺-induced mitochondrial permeability transition but presence of bongkrekate-sensitive nucleotide exchange in *C. crangon* and *P. serratus*. *PLoS One*, **7**: e39839.
- [10] Kolev, K., Tenekedjiev, K., Ajtai, K., Kovalszky, I., Gombas, J., Varadi, B., Machovich, R. (2003) Myosin: a noncovalent stabilizer of fibrin in the process of clot dissolution. *Blood*, **101**: 4380-4386.
- [11] Rabai, G., Szilagy, N., Sotonyi, P., Kovalszky, I., Szabo, L., Machovich, R., Kolev, K. (2010) Contribution of neutrophil elastase to the lysis of obliterative thrombi in the context of their platelet and fibrin content. *Thromb Res*, **126**: e94-101.
- [12] Wohner, N., Keresztes, Z., Sotonyi, P., Szabo, L., Komorowicz, E., Machovich, R., Kolev, K. (2010) Neutrophil granulocyte-dependent proteolysis enhances platelet adhesion to the arterial wall under high-shear flow. *J Thromb Haemost*, **8**: 1624-1631.
- [13] Wohner, N., Kovacs, A., Machovich, R., Kolev, K. (2012) Modulation of the von Willebrand factor-dependent platelet adhesion through alternative proteolytic pathways. *Thromb Res*, **129**: e41-e46.
- [14] Csanady L (2000) Rapid kinetic analysis of multichannel records by a simultaneous fit to all dwell-time histograms. *Biophys J*, **78**: 785-799.
- [15] Sorum, B., Czege, D., Csanady, L. (2015) Timing of CFTR pore opening and structure of its transition state. *Cell*, **163**: 724-733.

- [16] Toth, B., Csanady, L. (2012) Pore collapse underlies irreversible inactivation of TRPM2 cation channel currents. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **109**: 13440-13445.
- [17] Toth, B., Jordanov, I., Csanady, L. (2014) Putative chanzyme activity of TRPM2 cation channel is unrelated to pore gating. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **111**: 16949-16954.

*Bánhegyi, G., Csala, M., Braun, L.,
Garzó, T., Mandl, J. (1996) Ascorbate
synthesis-dependent glutathione
consumption in mouse liver.
FEBS Lett., 381: 39–41 (letöltés itt)*

KANYARGÓS ÚT AZ ENDOPLAZMÁS RETIKULUMBAN CUKORTÓL SAVANYÚCUKORIG

***Bánhegyi Gábor és Mandl József
Simmelweis Egyetem, Orvosi Vegytani Intézet***

A fenti, 1996-ban közölt munka [1] egy elágazási pontnak is tekinthető munkacsoportunk tevékenységében, amennyiben hosszú út vezetett a benne közölt kísérletekhez és gondolatviláguk olyan kanyargós és egyenesebb utakra vitt bennünket, amelyeken ma is járunk.

Előzmények

A C-vitaminhoz elég messziről - a biotranszformáció és az intermedier anyagcsere kapcsolatának tanulmányozásától indulva - érkeztünk. Munkacsoportunk a nyolcvanas években az izolált májsejt technika alkalmazásával elsősorban metabolikus kapcsolatokat vizsgált; erre a módszer rendkívül alkalmasnak bizonyult. A biotranszformációnak az intermedier anyagcserét terhelő kofaktor ellátásában elsősorban a NADPH és UDP-glukuronsav, illetve a glukoneogenezis és a glikogenolízis szerepe foglalkoztatott minket. Érdekes módon egyrészt a két egymástól különböző kérdéskör azóta is, visszatérően újra meg újra megjelenik teljesen eltérő aspektusokból munkáinkban, másrészt pedig mindkét kérdéskör a redox szabályozások irányába vitt bennünket. Ezt azonban 1988-ban - amikor közöltünk egy nagyon fontos közleményt arról, hogy a glukuronsavas konjugációhoz szükséges UDP-glukuronsav forrása a glikogenolízis [2] - még nem sejtettük. A doktori képzés megindulásával a téma új ágakat hajtott, melyek közül az egyik az aszkorbinsav anyagcsere vizsgálata volt. Bár a C-vitamin emberben köztudomásúlag nem keletkezik, anyagcseréjének vizsgálata mégis - humán szempontból is - érdekes eredményekhez vezetett. Aszkorbáttal kapcsos-

latos vizsgálataink spiritus rectora az intézet egyik igen tehetséges PhD hallgatója, Braun László volt. Új perspektíva nyílt meg ugyanis előttünk azzal, hogy a glikogénolízis kapcsolat nemcsak a biotranszformációval, hanem aszkorbinsav termeléssel való korrelációt is nyilvánvalóvá tette [3]. Braun László írta az első PhD értekezést intézetünkben és nagyon kedvelte a savanyúcukor "terminológiát". Pályája egy szerencsétlen autóbalesetben harmincévesen ért véget.

A különböző irányú anyagcsere utak organellum szinten is konvergáltak: az endoplazmás retikulum (ER) irányába vitték az érdeklődésünket. Ebben az olasz kapcsolat – Angelo Benedetti sienai munkacsoportja – jelentős szerepet játszott.

Az 1996-ban publikált cikk megjelenésekor már túl voltunk azon, hogy az UDP-glukuronozil transzferázok (UGT) ER membrán kötött lokalizációja mennyiben befolyásolja a glukuronidáció sebességét [4], illetve azon is, hogy az UGT aktív centrumának elhelyezkedése a glukuronidáció organellum kötöttségét [5], transzport igényeit [6] is felveti. Mindezen kérdések az ER-t érdeklődésünk középpontjába helyezték, illetve elvezettek az ER lumenben uralkodó speciális metabolikus körülmények vizsgálatának igényéhez.

Érdeklődésünk a C-vitaminnak a másik vízoldékony redox puffer komponens glutationnal való kapcsolata felé fordult [1]. Cikkünk fő állítása az volt, hogy a gulonolakton adásával fokozott aszkorbát szintézis glutation fogyást okozott mind izolált egér hepatocitákban, mind máj mikroszomális frakcióban. A glutation fogyását a gulonolakton oxidáz aktivitásának mellékterméke, a hidrogénperoxid okozta. Úgy véltük, hogy megtaláltuk az aszkorbát bioszintézis elvesztésének evolúciós okát. Mint utóbb kiderült, tévedtünk.

Még ugyanabban a termékeny évben két további közleményt jelentettünk meg, szintén a FEBS Lettersben, melyekben a rendkívül komplex biológiai aszkorbinsav szerep és a szénhidrát anyagcserével, elsősorban a glikogén metabolizmus-sal való kapcsolat újabb „rejtélyeit” vizsgáltuk [7-8]. Megállapítottuk, hogy a

gulonolakton oxidáz az ER-ban intraluminális irányultságú aktív centrummal rendelkeznek, így a keletkező hidrogén-peroxid is elsősorban a lumenben fejti ki oxidatív hatásait [9]. Megfigyeléseinket több összefoglaló közleményben összegeztük, amelyek közül a legsikeresebb [10] idézettsége mára 200 felett jár.

Utóélet, a folytatások egyike

Kísérleteink az ER, mint részben önálló metabolikus entitás redox homeosztázisának kutatása irányába vitték el érdeklődésünket. Az organelum, így az ER biokémia egyik izgalmas területe az organelumok metabolikus kapcsolatainak kérdésköre, ezen belül a metabolikus kapcsolatokat bonyolító transzport folyamatok világa. Az ER redox homeosztázis kutatások közül - idézettségi mutatók alapján is - a vízdoldékony antioxidánsok transzportjának kutatása volt a legsikeresebb; a múlt évezred végére eljutottunk az ER dehidroaszcorbinsav és glutation transzportjának funkcionális leírásáig [11-12]. Az aszkorbát/dehidroaszcorbát/aszkorbil gyök, és glutation biológiai szerepének komplex világa pedig a különböző redox homeosztázis változások okozta ER stresszektől kezdve a protein foldingban betöltött lehetséges funkciókig számos témát nyitott előttünk. Több irányban többfelé ágazó tématerületeken, több eredeti megfigyelés mellett a következő másfél évtized újabb, idézettségi szempontból kiemelkedően sikeres (200-at közelítő) összefoglalót is hozott, amelyben eredeti megfigyelések leírása is helyet kapott [13]. A megnyíló utak közül többeken járunk jelenleg is. Közülük az egyik, - *nomen est omen* - nevében is kanyargós utat emeljük ki, ami kutatásaink transzporter vonalához is sorolható és a C-vitamin tématerület jelenleg legfontosabb folytatása.

Az ER egyik legfontosabbnak tekintett funkciója a szekréción és membránfehérjék oxidatív foldingja. A folyamathoz egyrészt szükség van egy elektronszállító láncra, mely az elektronokat a fehérje tioloktól eljuttatja a megfelelő akceptorokig, másrészt biztosítani kell (feltehetőleg főként transzporterek révén) a lumen redox (oxidatív) homeosztázisát. Utóbbi folyamatban a glutation-diszulfid

szelektív felvételének tulajdonítottak szerepet, mely egyúttal a fehérje tiolok oxidációjához is segítséget nyújthatna. Eredményeink azonban ezt a lehetőséget egyértelműen cáfolták [12].

A vízdékony antioxidánsok transzportját tárgyaló munkáinkkal egyidejűleg jelentek meg az első közlemények az oxidatív protein folding kulcsenziméről, az ERO1-ről. Azonosították a molekuláris oxigént is, mint az (egyik) elektronakceptort [14-15]. Az ER lumen redox homeosztázisa ettől fogva reflektorfénybe került. A glutation transzporttal kapcsolatos megfigyeléseink teljesen elfogadottá váltak, míg az aszkorbinsavas munkáink sajnálatos módok kisebb érdeklődést váltottak ki. Az mindenesetre egyértelművé vált, hogy az aszkorbát szintézishez kapcsolódó hidrogén-peroxid termelődés nem fogható fel káros jelenségként; az oxidatív foldingban mind a hidrogén-peroxid, mint az aszkorbát metabolizmusa során keletkező prooxidáns dehidroaszkorbinsav alternatív elektronakceptor lehet [16]. Az aszkorbát és a protein tiolok oxidációja közötti kapcsolatot sikerült is egérmodellen bizonyítani [17], ami felveti az organelum-lokalizált skorbut lehetőségét.

Az ER antioxidáns transzportereinek molekuláris azonosítása már funkcionális jellemzésük után felmerült [11-12], de az erre a feladatra esélyes membránfehérjék vizsgálata negatív eredményeket hozott. A megoldás váratlan irányból érkezett. 2006-ban azonosították a GLUT10 fehérjét, mint endomembránokban elhelyezkedő transzportert, mely génjének mutációi kanyargós artéria szindrómát okoznak. Mivel korábban valószínűsítettük, hogy az ER-ben a dehidroaszkorbinsavat egy GLUT típusú transzporter szállítja, megvizsgáltuk a fehérje lokalizációját és transzport funkcióit. Németh Csilla PhD hallgatónk munkája bebizonyította, hogy a GLUT10 glukóz és dehidroaszkorbinsav transzportot közvetít [19], illetve jelen van az ER membránban [20]. A dehidroaszkorbinsav transzport sebessége igen kicsi a kanyargós artéria szindrómában szenvedő betegek fibroblasztjainak endomembránjában. Így sikerült az ER (legalábbis

egyik) dehidroaszkorbinsav (és glukóz) transzporterének molekuláris azonosítása.

Perspektívák

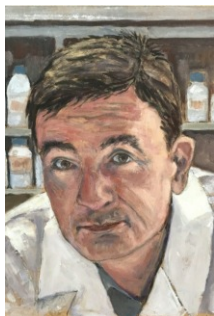
A munkacsoportunk [21], illetve mások publikációi [17] alapján felvetődik, hogy a szervezet egészének normális C-vitamin szintje nem elegendő a skorbut elkerüléséhez; egy adott kompartmentumban a fokozott aszkorbát felhasználás vagy a csökkent transzport miatt lokális C-hipovitaminózis alakulhat ki. Az ilyen szubcelluláris, nem-kánoni aszkorbáthiány egyik megjelenési formája lehet a kanyargós artéria szindróma. Nagyon érdekes lehet a sejtmagi C-vitamin koncentrációk változása, különös tekintettel a C-vitamin epigenetikai szabályozásokban betöltött kulcsszerepére.

Irodalomjegyzék

- [1] Bánhegyi, G., Csala, M., Braun, L., Garzó, T. Mandl, J. (1996) Ascorbate synthesis-dependent glutathione consumption in mouse liver. *FEBS Lett*, **381**: 39-41.
- [2] Bánhegyi, G., Garzó, T., Antoni, F., Mandl, J. (1988) Glycogenolysis - and not gluconeogenesis - is the source of UDP-glucuronic acid for glucuronidation. *Biochim Biophys Acta*, **967**: 429-435.
- [3] Braun, L., Garzó, T., Mandl, J., Bánhegyi, G. (1994) Ascorbic acid synthesis is stimulated by enhanced glycogenolysis in murine liver. *FEBS Lett*, **352**: 4-6.
- [4] Bánhegyi, G., Garzó, T., Fulceri, R., Benedetti, A., Mandl, J. (1993) Latency is the major determinant of UDP-glucuronosyl-transferase activity in isolated hepatocytes. *FEBS Lett*, **328**: 149-152.
- [5] Fulceri, R., Bánhegyi, G., Gamberucci, A., Giunti, R., Mandl, J., Benedetti, A. (1994) Evidence for the intraluminal positioning of p-nitrophenol UDP-glucuronosyltransferase activity in rat liver microsomal vesicles. *Arch Biochem Biophys*, **309**: 43-46.

- [6] Bánhegyi, G., Braun, L., Csala, M., Marcolongo, P., Fulceri, R., Mandl, J., Benedetti, A. (1996) Evidence for an UDP-glucuronic acid - phenol glucuronide antiport in rat liver microsomal vesicles. *Biochem J*, **315**: 171-176.
- [7] Braun, L., Csala, M., Poussu, A., Garzó, T., Mandl, J., Bánhegyi, G. (1996) Glutathione depletion induces glycogenolysis dependent ascorbic acid synthesis in isolated murine hepatocytes. *FEBS Lett*, **388**: 173-176.
- [8] Braun, L., Puskás, F., Csala, M., Gyórfy, E., Garzó, T., Mandl, J., Bánhegyi, G. (1996) Gluconeogenesis from ascorbic acid: ascorbate recycling in isolated murine hepatocytes. *FEBS Lett*, **390**: 183-186.
- [9] Puskás, F., Braun, L., Csala, M., Kardon, T., Marcolongo, P., Benedetti, A., Mandl, J., Bánhegyi, G. (1998) Gulonolactone oxidase activity-dependent intravesicular glutathione oxidation in rat liver microsomes. *FEBS Lett*, **430**: 293-296.
- [10] Bánhegyi, G., Braun, L., Csala, M., Puskás, F., Mandl, J. (1997) Ascorbate metabolism and its regulation in animals. *Free Radicals Biology and Medicine*, **23**: 793-803.
- [11] Bánhegyi, G., Marcolongo, P., Puskás, F., Fulceri, R., Mandl, J., Benedetti, A. (1998) Dehydroascorbate and ascorbate transport in rat liver microsomal vesicles. *J Biol Chem*, **273**: 2758-2762.
- [12] Bánhegyi, G., Lusini, L., Puskás, F., Rossi, R., Fulceri, R., Braun, L., Mile, V., di Simplicio, P., Mandl, J., Benedetti, A. (1999) Preferential transport of glutathione versus glutathione disulfide in rat liver microsomal vesicles. *J Biol Chem*, **274**: 12213-12216.
- [13] Mandl, J., Szarka, A., Bánhegyi, G. (2009) Vitamin C: update on physiology and pharmacology. *Brit J Pharmacol*, **157**: 1097-1100.
- [14] Pollard, M.G., Traversm K.J., Weissman, J.S. (1998) Ero1p: a novel and ubiquitous protein with an essential role in oxidative protein folding in the endoplasmic reticulum. *Mol Cell*, **1**: 171-182.
- [15] Frand, A.R., Kaiser, C.A. (1998) The ERO1 gene of yeast is required for oxidation of protein dithiols in the endoplasmic reticulum. *Mol Cell*, **1**: 161-170.

- [16] Margittai, E., Bánhegyi, G. (2010) Oxidative folding in the endoplasmic reticulum: towards a multiple oxidant hypothesis? *FEBS Lett*, **584**: 2995-2998.
- [17] Zito, E., Hansen, H.G., Yeo, G.S., Fujii, J., Ron, D. (2012) Endoplasmic reticulum thiol oxidase deficiency leads to ascorbic acid depletion and noncanonical scurvy in mice. *Mol Cell*, **48**: 39-51.
- [18] Coucke, P.J., Willaert, A., Wessels, M.W., Callewaert, B., Zoppi, N., De Backer, J., Fox, J.E., Mancini, G.M., Kambouris, M., Gardella, R., Facchetti, F., Willems, P.J., Forsyth, R., Dietz, H.C., Barlati, S., Colombi, M., Loeys, B., De Paepe, A. (2006) Mutations in the facilitative glucose transporter GLUT10 alter angiogenesis and cause arterial tortuosity syndrome. *Nat Genet*, **38**: 452-457.
- [19] Németh, C.E., Marcolongo, P., Gamberucci, A., Fulceri, R., Benedetti, A., Zoppi, N., Ritelli, M., Chiarelli, N., Colombi M., Willaertm A., Callewaert, B.L., Couckem P.J., Gróf, P., Nagy, S.K., Mészáros, T., Bánhegyi, G., Margittai, É. (2016) Glucose transporter type 10-lacking in arterial tortuosity syndrome-facilitates dehydroascorbic acid transport. *FEBS Lett*, **590**: 1630-1640.
- [20] Gamberucci, A., Marcolongo, P., Németh, E., Zoppi, N., Szarka, A., Chiarelli, N., Hegedűs, T., Ritelli, M., Carini, G., Willaert, A., Callewaert, B.L., Couckem P.J., Benedetti, A., Margittai, É., Fulceri, R., Bánhegyi, G., Colombi, M. (2017) GLUT10-Lacking in Arterial Tortuosity Syndrome-Is Localized to the Endoplasmic Reticulum of Human Fibroblasts. *Int J Mol Sci*, **18(8)**: 1820. doi: 10.3390/ijms18081820.
- [21] Bánhegyi, G., Benedetti, A., Margittai, E., Marcolongo, P., Fulceri, R., Németh, C.E., Szarka, A. (2014) Subcellular compartmentation of ascorbate and its variation in disease states. *Biochim Biophys Acta*, **1843**: 1909-1916.
- [22] Camarena, V., Wang, G. (2016) The epigenetic role of vitamin C in health and disease. *Cell Mol Life Sci*, **73**: 1645-1658.



Bánhegyi Gábor (szénrajz Angelo Benedetti) 1976-ban lett orvostanhallgató a Semmelweis Egyetemen, 1978-ban tudományos diákkörös az Orvosi Vegytani Intézetben. Végzése óta az Intézet oktatója, 2012 óta igazgatója. 2017 óta az MTA-SE Patobiokémiai Kutatócsoport vezetője. Kutatómunkája során a biotranszformáció és a szénhidrát anyagcsere kapcsolatával, az endoplazmás retikulum redox homeosztázisával, a vízdékony antioxidánsok membrántranszportjával foglalkozott. Hosszabb tanulmányúton Sienában (Università degli Studi di Siena, Rientro dei Cervelli program) volt. 1998 óta az MTA doktora. Huzella díjjal és Akadémiai díjjal ismerték el munkásságát. Jelen kutatási területe az endoplazmás retikulum stressz, apoptózis és autofágia kapcsolata, valamint a C-vitamin kompartmentáció és az epigenetikai szabályozás összefüggései.

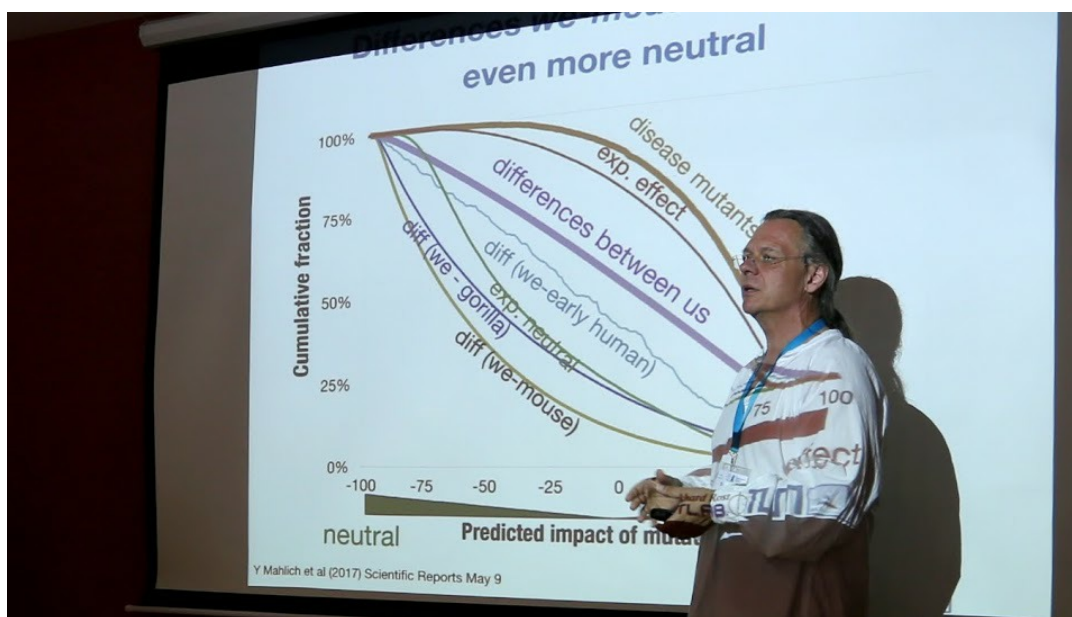


Mandl József 1967-ben lett orvostanhallgató a Semmelweis Egyetemen és 1969-ben TDK-s az Orvosi Vegytani Intézetben. Végzése óta az Intézet oktatója; 1992-2012 között igazgatója, jelenleg professor emeritus. Kutató munkája során májkárosodásokkal, a biotranszformáció és az intermedier metabolizmus kapcsolatával, glukuronidációval, redox homeosztázissal, endoplazmás retikulummal foglalkozott. Hosszabb tanulmányúton Bostonban (Harvard Medical School) és Chapel Hillben (University of North Carolina, Fogarty fellowship) volt. 2004-ben az MTA tagjai közé választották, 2010 óta az MTA rendes tagja. Széchenyi-díjjal és Akadémiai díjjal ismerték el munkásságát. Jelen kutatási területe a drog indukált májkárosodások és az endoplazmás retikulum stressz.

INTERDISZCIPLINÁRIS JELÁTVITELI WORKSHOP, VISEGRÁD, 2017

2017 júliusában másodjára került megrendezésre az Interdisciplinary Signaling Workshop (<http://signalingworkshop.org/>) Korcsmáros Tamás, Aidan Budd és Toby Gibson szervezésében. A rendezvény 2014-ben debütált, helyszínül idén is Visegrád szolgált.

A workshop célja az interdiszciplináris biológiai területek kutatói közötti kommunikáció elősegítése, a közös kihívások, megoldások és tapasztalatok cseréje. Számos jelenlegi probléma megoldásához eltérő háttérrel rendelkező kutatók együttműködésére van szükség, amihez a visegrádihoz hasonló workshop-ok megfelelő szintéreként szolgálhatnak.



1. ábra. Burkhard Rost nyitóelőadásában a gépi tanulás biológiai alkalmazásairól beszélt.

A workshop alatt több molekuláris biológiai terület képviseltette magát előadások, poszterek formájában: sejtbiológia, hálózatbiológia, biokémia, szerkezeti biológia, rendszerbiológia, genomika, keminformatika, bioinformatika és ezek metszetei adták a rendezvény tudományos gerincét. A témák között legtöbbször a jelátviteli fehérjék és jelátviteli folyamatok szolgáltak közös

nevezőként. A sejtszintű folyamatokért felelős molekuláris mechanizmusok alapos megértéséhez mind *in silico*, mind pedig kísérletes kutatási módszerek szükségesek, ezek integrálását azonban egyelőre még csak kevés rendezvény segíti elő.

A résztvevők között egyszerre szerepeltek az egyes szakterületek prominens kutatói és karrierjük elején járó posztdoktorok, PhD hallgatók. A workshop egyik fontos eleme a különböző szakmai stádiumok közötti kommunikáció erősítése, amit a szervezők különféle formális és informális programok szervezésével segítettek elő. Ilyen informális program volt a résztvevők lovagi tornán való megmérettetése, kirándulás kiscsoportokban a Pilisbe, a közös hússütés helyszínére, illetve a Királyi Palota megtekintése.



2. ábra. A lovagi torna népszerű csapatépítő programnak bizonyult. Remek alkalom volt az eltérő tudományos vélemények „ütköztetésére”.

A rendezvény struktúrája is a párbeszéd kezdeményezését célozta segíteni: a délelőtti órákban világszínvonalú előadók számoltak be területük legfontosabb eredményeiről. Ezt délután csoportos diszkussziók követték, ahol egy-egy fontos problémáról (Lehetséges-e formális jelátviteli modulokról beszélni?

Feltérképezhetőek-e a „válogatás nélkül” kapcsolatokat kialakító fehérjék jelátviteli útvonalai?) és lehetséges megoldásokról esett szó, amit a csoportok a hét végén mutattak be. A vacsorát a poszter szekciók követték, ahol karrierstádiumtól függetlenül mindenki prezentálhatta munkáját és megismerhette másokét. A diskurzus gyakran a hajnali órákig eltartott, sokszor már nem is a poszterek mellett, hanem a szálloda élménymedencéiben.

A rendezvényen számos nagyhírű kutató vett részt és mutatta be az adott szakterület legújabb fejleményeit. Burkhard Rost (Technical University Munich, Németország) és Ruth Nussinov (National Cancer Institute, NIH, USA) nyitotta a workshopot, amit Toby Gibson (EMBL-Heidelberg, Németország) remek záró előadása foglalt keretbe. A workshop az alábbi témákra fókuszálva mutatta be a jelátviteli folyamatok kutatásának területeit:

- Omikai eljárások a jelátvitelben: Federica Di Palma (Earlham Institute, UK), Vera Van Noort (KU Leuven, Belgium), Nataša Pržulj (UCL, UK) és Gary Bader (University of Toronto, Kanada).
- Jelátviteli modellezés: Evangelia Petsalaki (EMBL-EBI, UK), Jasmin Fisher (University of Cambridge, UK), Andrei Zinovyev (Institut Curie, Franciaország), valamint Papp Balázs (MTA Szegedi Biológiai Kutatóközpont, Biokémiai Intézet) *Underground metabolism and the predictability of evolution* témában tartott előadást az adaptív evolúció megjósolhatóságáról.
- Keminformatika és hálózat-alapú orvoslás: Andreas Bender (University of Cambridge, UK), Julio Saez-Rodriguez (RWTH-Aachen, Németország), valamint Reményi Attila (MTA Enzimológiai Intézet) *Signaling complexes: structure, function and drug design* című előadásában MAP kinázok mechanisztikus működéséről beszélt.



3. ábra. A 2017-es Interdisciplinary Signaling Workshop résztvevői.

A szakmai beszámolót írta: Ölbei Márton és Korcsmáros Tamás

BESZÁMOLÓ A 42. FEBS KONFERENCIÁRÓL Jeruzsálem, 2017. szeptember 10-14.

Jeruzsálemet 3500 évvel Krisztus előtt alapították és a város az évszázadok során a három legnagyobb monoteista vallás legszentebb helyeinek egyikévé vált. A hagyomány szerint a Templomhegyen ajánlotta fel Ábrahám Izsákot az Úrnak, itt építette fel Salamon az első templomot és később Mohamed próféta innen ugratott a fel a mennyországba. Csak pár lépésre a Templomhegytől indul a via Dolorosa, Jézus szenvedéseinek színtere, amely a Szent Sír-templomhoz vezet. Az Óvárost a szent helyek mellett a színes és változatos városrészek teszik az utazó számára igazán különleges élménnyé. Az utóbbi évtizedekben az Óváros köré egy igazi modern, multikulturális főváros épült.

A modern belváros területén, az International Convention Center-ben került megrendezésre a 42. FEBS konferencia (1. kép). A tavalyi törökországi események miatt elmaradt isztambuli konferencia után talán merészség tűnhet az idei helyszínválasztás és feltehetően többeket eltántorított a részvételtől. A megszokott 3-4000 résztvevő helyett idén csak alig több mint 1500-an vettek részt a rendezvényen és a kiállítók száma is feltűnően alacsony volt. Bár a katonai jelenlét mindenütt érzékelhető volt és a szigorú biztonsági ellenőrzést sehol nem lehetett elkerülni a városban, a konferencia hangulatára ez nem nyomta rá a bélyegét, a tudományos program a megszokott magas színvonalat mutatta.

A megnyitó ünnepség után az első plenáris előadást a Theodor Bücher Érem díjazottja, Jonathan Weissman (USA) tartotta a protein szintézis térbeli és időbeli nyomon követésének lehetőségeiről. Egy rövid kávészünet után pedig már kezdődtek is a szimpóziumok. Általában öt különböző témában folytak párhuzamosan az előadások, felölelve a klasszikus biokémiától a sejtbiológián át a legújabb technikák használatáig a modern biokémia minden ágát. A szimpóziumok 5-5 perces rövid poszter beszámolókkal záródtak, amelyek

segítettek felhívni a figyelmet a szervezők által érdekesnek talált kutatási eredményekre. Erre nagy szükség is volt, mert a több mint 900 poszter áttekintése még így négy napra elosztva is sziszifuszi feladatnak bizonyult.

Mind az előadások, mind a poszter szekciók témái között kiemelkedett a különböző betegségek mechanizmusának felderítésére, diagnosztikájára és kezelési lehetőségeire irányuló kutatások bemutatása (a rákkutatás témában több mint 250 poszter került bemutatásra). A párhuzamos szimpóziumok lezárásaként kiváló plenáris előadásokat hallhattunk; a Sir Hans Krebs Érem idei díjazottja Carol Robinson (United Kingdom) a tömegspektrometria fejlődéséről és sokrétű felhasználásáról tartott előadást, a FEBS fiatal kutatóknak ítélendő publikációs díjait (FEBS Letters és FEBS Journal) Jan Löwe (United Kingdom) és Sebastian Bittner (Germany) kapták. Az előbbi a sejtostódás és a cohesin fehérje kapcsolatairól, míg az utóbbi a DR3 (Death Receptor 3) működéséről és a T-sejtek életében és halálában betöltött szerepéről szólt. A 2012-ben alapított Tang díjat Feng Zhang (USA) kapta, előadása a CRISPR géreditáló rendszerek fejlesztéséről és felhasználásáról szólt. Idén két „Women in Science Award” előadást is beillesztettek a programba: a 2016-os díjazott Fiona Watt (United Kingdom) az epidermális őssejtek, míg a 2017-es díjazott Ottoline Leyser (United Kingdom) a növények fejlődésének világába vezette be a hallgatóságot. A Pan-American Association For Biochemistry And Molecular Biology (PABMB) előadás az elhízásról és ennek genetikai hátteréről szólt (Marcelo Rubinstein, Argentina), az EMBO előadásban pedig Patrick Cramer (Germany) az eukarióta sejtek transzkripciójáról és annak szabályozásáról beszélt. A záró plenáris előadást a Nobel-díjas kutató Robert J. Lefkowitz (USA) a hét-transzmembrán receptor fehérjéről tartotta. A programot tovább színesítették a speciális előadások, reggelente az „early bird” szekciókban az új technikák és módszerek bemutatására és megbeszélésére nyílt lehetőség, de volt előadás az oktatásról, a nők helyzetéről, a tudományos publikációkról és az új technológiák mentén felmerülő etikai problémákról is. Esténként pedig a fiatal kutatók kaphattak

ötleteket a karrierépítéshez kötetlen beszélgetések keretében. Magyarországot előadóként Fésüs László, Fuxreiter Mónika és Sarkadi Balázs képviselték.

Közösségi programokban nem bővelkedett az esemény, viszont a kávé- és ebédszünetekben bőven jutott idő ismerkedésre, régi kapcsolatok ápolására és tudományos eszmecserekre. Kilépve az épületből pedig ott nyüzsgött körülöttünk a város, mindennap más élményeket kínálva.

Az előadások és poszterek absztraktjai megtalálhatók a FEBS Journal supplement kiadásában:

(<http://febs.onlinelibrary.wiley.com/hub/issue/10.1111/febs.2017.284.issue-S1/>).

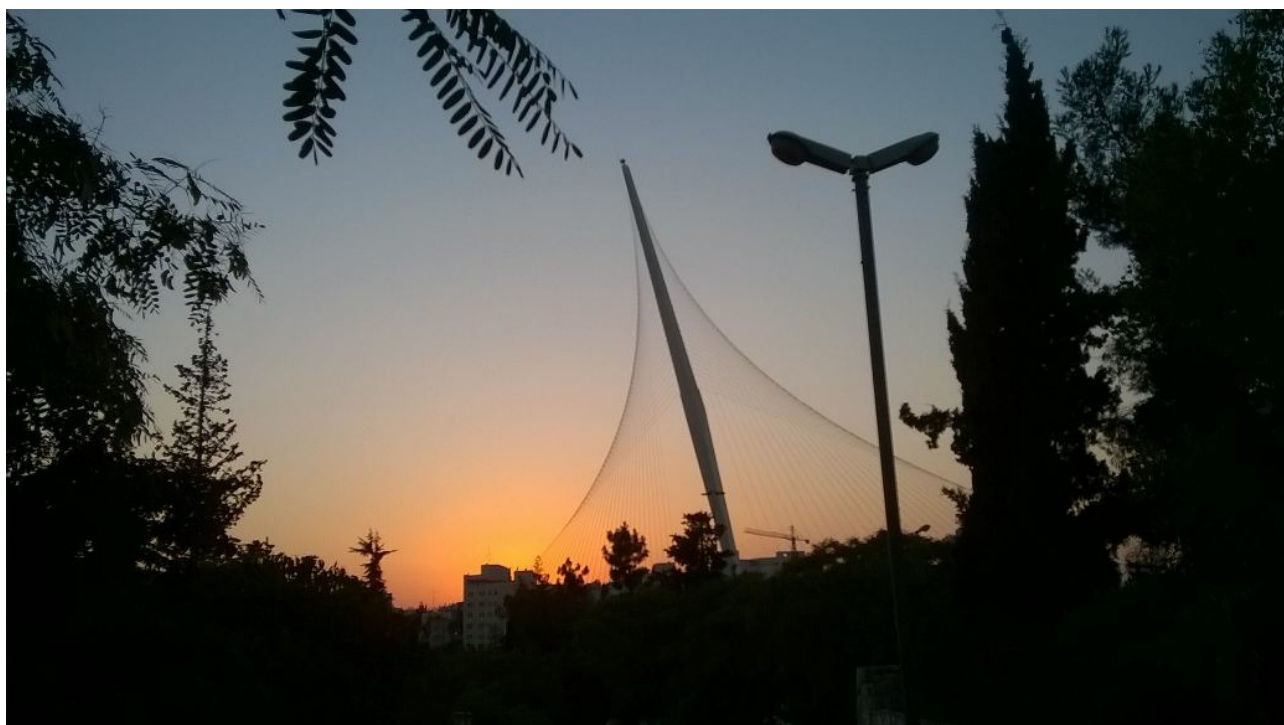
Apáti Ágota
tudományos főmunkatárs
MTA-TTK Enzimológiai Intézet
e-mail: apati.agota@ttk.mta.hu



1. kép. A 42. FEBS konferencia helyszíne International Convention Center, Jeruzsálem.



2. kép. A plenáris előadások helyszíne a kávészünetben.



3. kép. Modern függőhíd Jeruzsálem első villamosának.



4. kép. A Damaszkuszi kapunál este is nagy volt a forgalom.

SZENT-GYÖRGYI ALBERT KETTŐS JUBILEUM

Kétszeres jubileumot ünnepelnek 2017-ben Szent-Györgyi Albert, hazánk világszerte ismert kutatójának tisztelői. 85 éve, hogy Szent-Györgyi Albert kijelentette és a Nature című folyóiratban publikálta: a hexuronsav és a C-vitamin ugyanaz az anyag, majd kimutatta a szegedi paprika magas C-vitamin tartalmát és – a világon először – nagy mennyiségben elő is állította e hasznos anyagot. Idén lesz 80 esztendeje, hogy Szent-Györgyi Albert fiziológiai és orvosi Nobel-díjat kapott a „biológiai égésfolyamatok, különösképpen a C-vitamin és a fumársavkatalízis szerepének terén tett felfedezéseiért”. Ezekre az évfordulókra is emlékeztek 2017. szeptember 21-én az MTA Szegedi Akadémiai Bizottsága székházában rendezett ünnepségen, amelyet megtisztelt jelenlétével a szegedi egyetem egykori Nobel-díjas rektorának özvegye, Marcia Szent-Györgyi is.

– C-vitamint szedek, figyelek táplálkozásomra és minden nap sportolok – kezdte köszöntőjét Marcia Szent-Györgyi, aki ezzel is utalt azokra a szokásokra, amelyeket 1986-ban elhunyt tudós férjével együtt alakítottak ki. Beszédében kiemelte Szent-Györgyi Albert békevágyát kifejező cselekedeteit. – Az Amerikai Egyesült Államokban jelentős közírónak számított, a háborúk ellen tiltakozva hangsúlyozta: „ha nem tudjuk szeretni a szomszédjainkat, akkor is békén kell hagyni őket”.

A tudósról szólva azt emelte ki özvegye, hogy ismeretei alapjait a magyarországi iskolákban kapta. – Imádta a tudományt, ezért élt – mondta. Szent-Györgyi tudományos munkásságának az alapja a biológia, élete céljának tekintette, hogy választ kapjon a rák gyógyításának rejtélyeire. Szellemiségének lényege volt a tudás megosztása, a fiatalokkal való együttműködés.

– Ajándék, hogy vele élhettem – zárta tudós társára az emlékezést Marcia Szent-Györgyi, aki ajándékba hozta Szegedre azt a frakkot, ami 80 éve a

Tisza-parti város egyik szabóságában azért készült, hogy e férfias ünnepi öltözetben vehesse át a Nobel-díjat Szent-Györgyi Albert.

A 80 éves évforduló jegyében mondtak köszöntőt az alapítványhoz kötődő szegedi gyógyszeripari cég, a Goodwill Pharma Kft. vezetői. Bejelentették: kezdeményezték, hogy Szent-Györgyi Albert születésnapja, szeptember 16. legyen a C-vitamin világnapja. E jeles időpontra is utalva rendezték meg az ünnepséget, amelyen tudatták: alapítványuk létrehozta a Szent-Györgyi Albert Orvosi Díjat, amelyet egy-egy évben 7 személynek ítélnek majd oda. Első alkalommal 2018. április 7-én, az egészségügyi világnap programjaként a Magyar Tudományos Akadémián adják majd át a Szent-Györgyi Albert Orvosi Díjat.

Forrás: Szegedi Tudományegyetem Hírportál – Újszászi Ilona

2017. szeptember 1.

Sajtóanyag¹

MA ÜNNEPELJÜK A MAGYAR FELSŐOKTATÁS NAPJÁT!

Az Országgyűlés tavaly döntött arról, hogy az első magyar egyetem alapításának 650 éves jubileuma alkalmából szeptember 1. napját 2017-től a Magyar Felsőoktatás Napjává, az 1367-es pécsi egyetemalapítás emléknapjává nyilvánítja. Az indoklás szerint mindez nagyban elősegíti a magyar felsőoktatás történelmi korokon átívelő nemzetközi úttörő szerepének hangsúlyozását, így a magyar tudomány eredményei, a magyar felsőoktatás nemzeti örökséggé válnak. Délelőtt Orbán Viktor, Magyarország miniszterelnöke részvételével, Pécs városával és az egyházmegyével közös díszünnepség keretében emlékeztek meg e jeles dátumról a Kodály Központban, míg a nap további részében kerül sor a Nemzeti Agykutatási Program zárkonferenciájára, Nagy Lajos király és Vilmos püspök szobrának ünnepélyes avatására a Középkori Egyetem mellett, valamint ünnepi Szentmisét is tartanak a Székesegyházban.

Amikor Nagy Lajos királyunk V. Orbán pápához küldte a pécsi egyetem alapítólevelét, ezekkel a szavakkal ajánlotta a Pápa figyelmébe: "Pécs a tudomány magvainak terjesztésére különösen alkalmas". Bódis József, a Pécsi Tudományegyetem rektora ennek kapcsán a köszöntőjében elmondta: „Azt gondolom, hogy az elmúlt évszázadok bizonyították, hogy a megelőlegezett bizalomnak a város szellemi ereje eleget tudott tenni. Ugyanakkor fontos hangsúlyozni, hogy ez nem csak Pécs, és a Pécsi Tudományegyetem, hanem Magyarország, a magyar felsőoktatás ünnepe. Az ünnepségsorozat kezdetétől azt szeretnénk elérni, hogy ez a piros betűs ünnep valamennyiünk számára fontos legyen, aki valaha is tett, vagy napjainkban is tesz a magyar felsőoktatás fejlődéséért, előrelépéséért.”

¹Forrás: UnivPécs. A fotókat Csontos Szabolcs/UnivPécs készítette.

A Közép-Európában most először, a jubileum részeként Pécssett üléselő Magna Charta Observatory nemzetközi rektori konferencia tagjainak részvételével rendezett díszünnepségen több magas rangú elismerést is átadtak. A Pécsi Tudományegyetem díszdoktorává avatták Buzsáki György agykutatót, aki a pécsi egyetemen szerzett orvosi diplomát, és 2011-ben az agykutatók „Nobel-díjával”, ún. Agy-díjjal (The Brain Prize) jutalmazták tevékenységét. Az egyetem egyik legmagasabb rangú elismerésében, Pro Universitate Quinqueecclesiensi kitüntetésben részesült Kovács L. Gábor akadémikus, egyetemi tanár és Christopher Wilson, az IT Services Hungary ügyvezető igazgatója. Először adták át a jubileumi évre való tekintettel alapított Nagy Lajos Király Díjat, amelyet a Magyar Katolikus Egyház Pécsi Egyházmegye Pécsi Püspökségének ítéltek oda. Az erről szóló oklevelet és a 3 dimenziós technológiával nyomtatott Nagy Lajos Király szobrot Udvardy György pécsi megyéspüspök vette át. A Magyar Felsőoktatás Napját Ferenc pápa ünnepi köszöntőlevéllel tisztelte meg, melyet Alberto Bottari de Castello érsek, Magyarország apostoli nunciusa tolmácsolásában ismerhetett meg a Kodály Központ közönsége.

Az egész napos ünnepségsorozat a díszünnepséget követően a Nemzeti Agykutatási Program zárókonferenciájával folytatódik. Mint ismeretes, Magyarország Kormánya egy nemzeti agykutatási program indítása mellett döntött, négy évre (2013-2017) összesen 12 milliárd forintos forrás biztosításával. Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) szerint ugyanis az agyi rendellenességek hatalmas társadalmi és gazdasági terhét csak felfedezésekre alapuló új kezelések és megelőzési eljárások révén lehet érdemben csökkenteni. A Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alapból 2017-ben biztosított további 6,5 milliárdos keretösszeg lehetővé teszi az idén záruló és figyelemre méltó eredményeket felmutató Nemzeti Agykutatási Program folytatását.

Délután avatják fel Nagy Lajos király és Vilmos püspök, tehát az egyetem alapítóinak szobrát a Pécsi Székesegyház északi oldala és a Középkori Egyetem közötti sétányon. A műalkotást Kotormán Norbert készítette, aki megnyerte a

Pécsi Tudományegyetem által kiírt versenypályázatot. Ahogy a bírálókat korábban foglalmazott: a szobor modell fejezi ki leginkább a kor szellemiségét, az első magyar egyetem alapításának jelentőségét, mindemellett a gótika sajátosságait is magában foglalja.

A Magyar Felsőoktatás Napja ünnepi szentmisével folytatódik a Székesegyházban, majd a Pannon Filharmonikusok Pécs Város Napja alkalmából is szervezett koncertjével zárul. Az ünnepségsorozat azonban korántsem ér véget, hiszen szeptember 2-án egy mindenki számára nyitott és ingyenes programot szervez a Pécsi Tudományegyetem a város szívébe, amelyen bemutatják az egyetem falain belül folyó sokoldalú és kreatív munkát, hogy egy napra mindenki részese lehessen az egyetemi életnek és a jubileumnak.

Kottász Gergely
Sajtóreferens
kottasz.gergely@pte.hu
www.jubileum.pte.hu







FELHÍVÁS

A Biokémia folyóirat szerkesztőbizottsága egy új rovatot indít „**Olvasói levelek**” címen, ahová az olvasók beküldhetik az újság jelen rovataiba nem besorolható írásaikat, 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.

ÁLLÁSPÁLYÁZAT

**Eötvös Loránd Tudományegyetem
Természettudományi Kar, Biológiai Intézet, Biokémiai Tanszék**

Posztdoktor

munkakör betöltésére.

A közalkalmazotti jogviszony időtartama:

Határozott idejű állás 2018. január 1. - 2020. december 31.

Foglalkoztatás jellege: Teljes munkaidő

A munkavégzés helye: Budapest, 1117 , Pázmány Péter sétány 1/c.

A munkaköri feladatok:

A kutató feladata a Biokémiai Tanszék gyógyszeripari partnerekkel folytatott kutatási-fejlesztési feladatainak megtervezése, a kísérletek fejlesztése, beállítása és elvégzése. Az eredmények kiértékelése, hatékony közreműködés a részjelentések összeállításában. Elengedhetetlenül szükséges a következő módszerekben való jártasság: rekombináns DNS technikák, emlős sejtkultúrák fenntartása, transzfekciós kísérletek. A kutató egy emlős sejtkultúra laboratórium működéséért lesz felelős.

A kutató részt vesz a kutatóhely (az intézet, a kar) tudományos feladatainak kidolgozásában, a végrehajtás irányításában és ellenőrzésében. Önálló kutatásokat végez, kutatási/szakmai megbízásokat szerez. Támogatja és részt vesz az egyetemi oktató-nevelő munkában, részt vesz a doktorképzésben, oktatási, gyakorlatvezetési tevékenységben.

Illetmény:

Kompetitív fizetés, megállapodás szerint! Az illetmény és a juttatások megállapítására a Közalkalmazottak jogállásáról szóló törvény és az ELTE rendelkezései az irányadók.

Pályázati feltételek:

- Felsőfokú képesítés
- Pályázhatnak egyetemi végzettséggel (biológus, vegyész, biomérnök, biotechnológus MSc) és tudományos (PhD) fokozattal rendelkező személyek. Megfelelő szakértelem esetén mesterdiploma is elegendő feltétel (és lehetőség van PhD beiskolázásra).

- A pályázónak meg kell felelnie a nemzeti felsőoktatásról szóló 2011. évi CCIV. törvényben, valamint az ELTE Szervezeti és Működési Szabályzat III. kötet Foglalkoztatási Követelményrendszerében foglalt feltételeknek.

A pályázathoz benyújtandó:

- Szakmai önéletrajz (publikációs jegyzékkel kiegészítve)
- Motivációs levél
- Legalább egy támogató levél és esetleges további referencia személy(ek) megnevezése.

A pályázat benyújtásának határideje: 2017. november 10.

A pályázatok benyújtásának módja:

- Elektronikus úton az **andiforhecz@caesar.elte.hu** e-mail címre.

A pályázat elbírálásának határideje: 2017. november 30.