

BIOKÉMIA

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

Szerkesztőbizottság:

ALKONYI ISTVÁN, BÁNFALVI GÁSPÁR, ELŐDI PÁL, FALUS ANDRÁS, FÉSÜS LÁSZLÓ,
GERGELY PÁL, HUDECZ FERENC, NYESTE LÁSZLÓ, SARKADI BALÁZS

Felelős szerkesztő:

SZÉKÁCS ANDRÁS

XXVI. ÉVF. 4. SZÁM

2002. DECEMBER

A tartalomról:

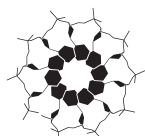
- ◇ A helikázok, a nukleinsavakat szétcsavaró fehérjék szerepe a sejtek életében –
Szalontai Tamás és Szabad János
- ◇ Caveolák: multifunkciós membrándomének. II. Szerepük a sejtek működésében
és a patogenezisben – *Kiss Anna, Turi Ágnes és Müllner Nándor*
- ◇ Búcsú Elődi Pál professzortól (1927–2002) – *Závodszy Péter*
- ◇ Néhány új kezdeményezés a FEBS-en belül, amire érdemes figyelni! –
Csermely Péter

Címlapkép: *Zicherman Sándor, Virág (1992), olaj, farostlemez*
(ld. a „Művészsarok” rovatot a 93. oldalon).



Contents:

- ◇ The role of helicases, nucleic acid unwinding proteins, in life of the cells –
Tamás Szalontai and János Szabad
- ◇ Caveolae: multifunctional membrane domains. II. Cellular functions and
pathogenesis – *Anna Kiss, Ágnes Turi and Nándor Müllner*
- ◇ Farewell to Prof. Pál Elődi (1927–2002) – *Péter Závodszy*
- ◇ New initiatives within FEBS worth considering – *Péter Csermely*



MAGYAR
BIOKÉMIAI
EGYESÜLET

Kiadja a Magyar Biokémiai Egyesület, 1518 Budapest, Pf. 7

e-mail: biokemia@nki.hu <http://www.webio.hu/biokemia>

Felelős kiadó: Dr. Friedrich Péter

Az engedély száma: III/SZI/397/1977 HU ISSN 0133-8455

Készíti és terjeszti a **dart studio** (1137 Budapest, Újpesti rakpart 6. Tel.: 349-3426)

Ára • a Magyar Biokémiai Egyesület tagjai részére: tagdíj ellenében,
• nem egyesületi tagoknak: 680 Ft + postaköltség



**Minden megvalósítható...
...a megfelelő eszközzel**

 **PIERCE**

**PIERCE
ENDOGEN**
a brand of 

 **HyClone**
AMERICAN

Kérje katalógusainkat!

 **NEW ENGLAND
BioLabs**

 **Cell Signaling
TECHNOLOGY**

[a new company from New England Biolabs]

 **FINNZYMES**

M β P
Molecular BioProducts
Bringing ART To Science

 **DYNAL**

 **EPICENTRE**
...when you need to be sure of the quality

KÉPVISELET:

kvalitex

Tudományos, Technológiai, Kereskedelmi Kft.

Kvalitex Kft. 1136 Budapest, Pannónia u. 7. Tel.: 340-4700; Fax: 339-9274; email: kvalitex@axelero.hu

A helikázok, a nukleinsavakat szétcsavaró fehérjék szerepe a sejtek életében

The role of helicases, nucleic acid unwinding proteins, in life of the cells

Szalontai Tamás és Szabad János

Szegedi Tudományegyetem, Általános
Orvostudományi Kar, Orvosi Biológiai Intézet
6720 Szeged, Somogyi B. u. 4.
Tel.: (62) 545-109, Fax: (62) 545-131
E-mail: szt@mdbio.szote.u-szeged.hu,
szabad@mdbio.szote.u-szeged.hu

Összefoglalás

Nagyjából ötven éve derült arra fény, hogy a DNS minden élőlény örökítőanyaga, meglehetősen stabil, de önmagában passzív molekula. Örökítőanyagként betöltött funkcióját különféle fehérjemolekulákkal kölcsönhatva fejt ki. A fehérjemolekulák pontos tevékenysége nyomán nyílik lehetőség arra, hogy annyi és olyan DNS-molekula kerüljön sejtbe, generációról generációra, amelyek örökítőinformáció-tartalma a sejtbe, a fajra jellemző, biztosítja a sejt, az élőlény életét. A DNS-sel kölcsönható fehérjék egyik csoportját azok a DNS-helikáz aktivitású enzimek alkotják, amelyek a DNS két szálát kitekerve olyan folyamatok bekövetkezését teszik lehetővé, mint a replikáció, a rekombináció, a reparáció és a transzkripció iniciációja. Az elmúlt néhány évben nemcsak a DNS-helikázok szerepe vált ismertté, hanem az is, milyen következményekkel jár, ha csökkent vagy hiányzik a különféle típusú DNS-helikáz aktivitás valamelyik sejtbe, élőlényből. Ma már tudjuk, hogy a rekombinációban részt vevő ún. RecQ típusú DNS-helikázok funkciójának vesztese az alapja a Bloom-, a Werner- és a Rothmund-Thomson-szindrómának. Dolgozatunk a helikázok funkcióit tekinteti át, különös tekintettel a RecQ típusú DNS-helikázokra.

Szalontai, T. and Szabad, J.

University of Szeged, Faculty of Medicine,
Department of Biology
H-6720 Szeged, Somogyi B. u. 4., Hungary
Phone: +36 (62) 545-109, Fax: +36 (62) 545-131
E-mail: szt@mdbio.szote.u-szeged.hu,
szabad@mdbio.szote.u-szeged.hu

Summary

It became apparent some fifty years ago that the DNA is the material of inheritance in every living organism. DNA in itself is a rather stable and passive type of molecule, and its function exerted through delicate interactions with different types of protein molecules. Activity of the protein molecules ensure the production and transmission of species-specific types and amounts of DNA molecules from cell to cell, generation to generation to ensure life of the organisms and the species. DNA helicases represent one type of proteins that interact with DNA. They unwind the two strands of the double-stranded DNA and thus open room for processes such as replication, recombination, reparation and the initiation of transcription. During the past years not only the nature and function of the DNA helicases have been elaborated, but also consequences of missing DNA helicase function. It is clear that the lack or reduced function of different types of the so-called RecQ DNA helicases in humans lead to Bloom, Werner and Rothmund-Thomson syndromes. The present paper provides an overview on function of the helicases with special emphasis on the RecQ types of DNA helicases.

Utunk a DNS-helikázokhoz

A muslica (*Drosophila melanogaster*) azon génjeinek némelyikét, amelyeknek az embriogenezis elkezdésében (is) van szerepe, olyan ún. domináns nőstény-steril (*Fs*) mutációkkal azonosítottuk, amelyek ugyan megengedik, hogy küllemre ép peték

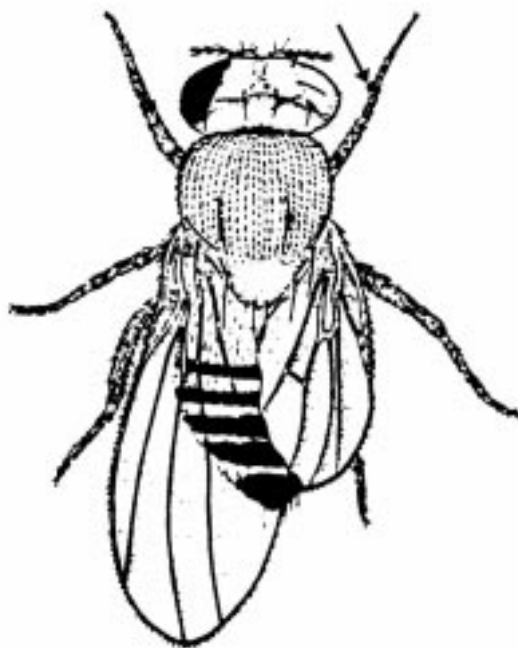
képződjenek, azonban bár az *Fs/+* muslica nőstények petéi megtermékenyülnek, bennük vagy el sem kezdődik az embriogenezis, vagy az első néhány bizonytalan lépés után leáll, s az embriók elhalnak. Az *Fs* mutációk egyike az ún. *Horka^D* mutáció. A *Horka^{D/+}* nőstények petekezdeményeiben

oly' gyakoriak a nondiszjunkciók és a kromoszóma-vesztések, hogy a nőstényeknek jószérivel sohasem képződnek olyan petéik, amelyeknek kromoszómaszáma normális lenne. Ha mégis, az embriók azért pusztulnak el hamarosan, mert bennük a rendellenes kromoszómaszegregációk folytatódnak. A mutáns fenotípus azt jelzi, hogy a *Horka^D*-vel azonosított ép (+) *Horka* génnek a kromoszómastabilitásban és/vagy -szegregációban van szerepe.

A nondiszjunkciók a *Horka^D/+* hímekben is gyakoriak a spermatogenezis folyamán (sőt, az *X/Y; Horka^D/+* hímek utódai között gyakoriak az *XX//X0*, nőstény//hím mozaikok, a gūnanderek, 1. ábra), mivel a *Horka^D* gén instabillá teszi az X-kromoszómát (valójában az Y kivételével mindegyiket), amely aztán elveszhet az utódban az embriogenezis kezdetén. A gūnanderek képződése is arra utal, hogy a *Horka* gén a kromoszómák szegregációjában és/vagy stabilitásában játszik szerepet [1]. Hogy a *Horka* gén molekuláris funkcióját megismerjük, a gént klónoztuk [2]. Kiderült, hogy a *muslica Horka* génje azt a RecQ típusú DNS-helikázot kódolja, amelynek emberi homológja esetében a gén meghibásodása Bloom-szindrómához vezet [3–5]. Szintén abból a célból, hogy a *Horka* gén funkcióját megértsük, áttekintettük a helikázok, elsősorban a RecQ DNS-helikázok szakirodalmát, szerepüket a sejtek, az élőlények életében: dolgozatunkban az ebben megismerteket osztjuk meg olvasóinkkal.

A helikázok csoportosítása

A helikázok olyan ún. kicsavaró aktivitású fehérjék, amelyek – pro- és eukarióta élőlényekben egyaránt – a nukleinsav kettős spirálokat lokálisan széttekerik, hogy olyan folyamatok kezdődhessenek el, amelyekhez egyszálú DNS- vagy RNS-szál(ak)ra van szükség. A helikáz aktivitású fehérjék különféle típusai a DNS:DNS-, az RNS:RNS-,



1. ábra Az *X/X; +/+* nőstények és az *X/Y; Horka^D/+* hímek utódai között gyakoriak az *XX//X0*, nőstény//hím mozaikok, a gūnanderek (0 az X kromoszóma hiányát jelöli). Ha pl. az X kromoszóma a *w* (fehér szem) és az *m* (kis szárny) recesszív marker mutációkat hordozza, az X pedig a *w⁺* (vörös szem) és az *m⁺* (normális hosszúságú szárny) ép allélokot, úgy amíg az *XX* nőstény sejtek vad típusúak, az *X0* hím sejtekből álló testtájuk mutatják a recesszív mutációk fenotípusát. A nyíl azt a kitintüskéből álló „fésűt” jelzi, amely a hímek első lábára jellemző.

valamint a DNS:RNS-molekulákat tekerik szét, miközben az egyik szálhoz tapadnak, jellemzően az 5'→3' vagy a 3'→5' irányban haladva (I. táblázat). A helikáz aktivitású fehérjéknek a kicsavart kettős spirál természetétől függően két fő típusa van: a DNS- és az RNS-helikázok [6]. Dolgozatunk a DNS-helikázok szerteágazó szerepéről szól, illetve azokról a rendellenességekről, amelyek DNS-helikáz-aktivitás hiányában kialakulnak.



Szalontai Tamás (1974) agrármérnök, biotechnológus, PhD-hallgató. Kutatási területe a DNS-helikázok genetikája, molekuláris és sejtbiológiája *Drosophila*-ban. Oktatóként sejtbiológia- és molekulárisgenetika-gyakorlatokat vezet orvostanhallgatóknak.

Szabad János (1945) biológus, a biol. tud. doktora, EMBO-tag. A MTA SZBK kutatója (1971–1993), tanszékvezető egyetemi tanár. A „Sejtbiológia és molekuláris genetiká” tantárgyat oktatja orvostanhallgatóknak. PhD-hallgatók szakvezetője. Szakterülete a fejlődés genetikája és a sejtbiológia. Ösztöndíjasként Zürichben, Irvine-ban, Salt Lake City-ben és Tübingenben végzett kutatásokat.



I. táblázat A helikáz aktivitású fehérjék csoportosítása és funkciója

A helikáz típusa	Milyen folyamatban játszik szerepet?	Specifititás	A széttekerés iránya	Jellemző motívum
DNS-helikáz	replikáció	DNS:DNS	5'→3'	
	átkereszteződés (<i>crossing over</i>)	DNS:DNS	3'→5'	DEAH box
	reparáció	DNS:DNS DNS:RNS	3'→5' vagy 5'→3'	DEAH box
	transzkripció iniciáció	DNS:DNS	5'→3'	
RNS-helikáz	transzkripció termináció	RNS:DNS	5'→3'	
	pre-mRNS-érés	RNS:RNS	5'→3'	DEAD box és DEAH box
	rRNS-képződés	RNS és RNP	3'→5' vagy 5'→3'	DEAD box
	transzláció iniciáció	RNS és RNP	3'→5' vagy 5'→3'	DEAD box

RNP = ribonukleinsavból és fehérjéből álló részecskék

A = alanin, D = aszparaginsav, E = glutaminsav, H = hisztidin, X = bármely aminosav

A DNS-helikázok

A DNS-helikáz aktivitású fehérjék, illetve a DNS-helikázok a DNS két szálát összetartó hidrogénhid-kötéseket szüntetik meg ATP-ben tárolt energia felhasználásával. A reakció eredményeként olyan egyszálú DNS-szakaszok képződnek, amelyeket fehérjemolekulák burkolnak be, hogy megakadályozzák azt, hogy a DNS-komplementer szakaszai egyesüljenek. Az egyszálú DNS-szakaszok teremtenek lehetőséget arra, hogy (i) megkettőződjön a sejtek DNS-tartalma, hogy aztán kromoszómákba pakolva pontosan adódjon át sejtről sejtre, generációról generációra; (ii) az első meiotikus osztódás folyamán átkereszteződési (*crossing over*) folyamatok játszódhassanak le, fokozva az élőlények változékonyságát, alkalmazkodóképességét a változó környezeti feltételekhez; (iii) javíthatóssanak a DNS-ben bekövetkezett hibák; és (iv) a DNS irányíthassa a sejtek funkcióját, s miközben mRNS-molekulák képződnek, kibontakozzék a DNS-ben tárolt genetikai információ. A DNS-helikáz aktivitású fehérjék szerepe azzal kezdődik, hogy szét-feszítik a DNS kettős szálát, majd miközben a két szál egyikéhez tapadnak és tovagördülnek azon, széttekerik a DNS kettős spirált. Vannak olyan DNS-helikáz aktivitású fehérjék (illetve DNS-helikázok), amelyek 5'→3' irányban, és olyanok is, amelyek 3'→5' irányban haladnak az egyszálú DNS-molekulán (I. táblázat) [6]. A DNS-helikáz aktivitású fehérjéket két csoportra szokás osztani [7]: (i) olyan több alegységből álló fehérjekomplexe-k, amelyekben valamelyik alegység helikáz aktivitással bír; és (ii) DNS-helikáz enzimek. E helikázok funkciójukat többnyire hexamerként töltik be, s

DNS-helikáz aktivitásukat más fehérjeféleségekkel karöltve valósítják meg, amely utóbbiakkal azonban nem alkotnak komplexeket. A DNS-helikázok egyik csoportját alkotják azok az ún. RecQ helikázok, amelyek szerepére különös figyelmet fordítunk.

DNS-helikázok a replikációban

Prokariótákban a DNS-helikáz az AT bázispárokban gazdag, kromoszómánként egyetlen replikációs origónál feszíti szét a kettős spirál szálait, hogy elkezdődhessen a replikáció, az új DNS-szálak szintézise (2. ábra). A DNS két szálának széttekerése során olyan feszülések keletkeznek a DNS-ben, amelyek az összegubancolódás veszélyével fenyegetnek. A feszüléseket azok a topoizomeráz enzimek szüntetik meg, amelyek a DNS-helikáz előtt haladnak, és elhasítják a DNS egyik szálát. Miközben a DNS-helikáz 5'→3' irányban halad, széttekeri a DNS kettős spirált. A széttekerés sebessége roppant gyors: 730 nukleotid másodpercenként! Egy DNS-helikáz hat-nyolc nukleotidot „lép” azzal az energiával, amit egy ATP → ADP hidrolízis során szabadít fel [8]. A kettős spirál széttekerése során képződő egyfonalas DNS-hez ún. egyfonalas DNS-t kötő fehérjék kapcsolódnak azért, hogy ne alakulhasson újra a kettős spirál.

A replikáció a felnyíló kettős spirál mindkét szála mentén elkezdődik, és a replikációs origótól két irányban halad. Minthogy a DNS polimerázok nem tudják elkezdni a DNS-szintézist, egy primáz nevű enzim rövid (15–20 nukleotidból álló) RNS indítót (primert) szintetizál (2. ábra). Az RNS indítóhoz kapcsolódik a DNS polimeráz-III, hogy miközben a templátszál nukleotidsorrendjét olvassa, az

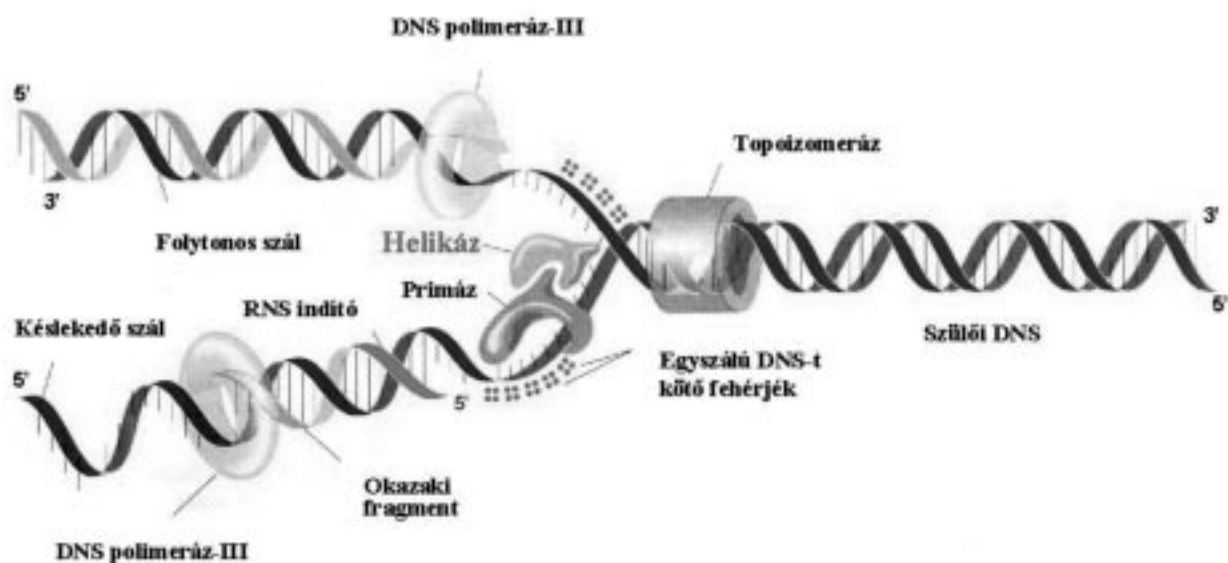
RNS indító szabad 3' végétől kezdődően deoxinukleotidokat fűzön egybe, és elkészítse a templátszál komplementerét. Az ún. folytonos szál szintézise folyamatosan történik az 5'→3' irányban. A másik, ún. késlekedő szál szintézise apró szakaszokban, ún. Okazaki-fragmentekben történik. (Azért „késlekedő”, mert az RNS indító és a DNS szintézisét minden szétcsavarodási szakaszban újra kell kezdeni; 2. ábra). Amikor egy Okazaki-fragmentet szintetizáló DNS polimeráz-III eléri az előző fragment RNS indítóját, egy DNS polimeráz-I-molekula veszi át szerepét, elemésztli az RNS indítót, megfelelő DNS-molekulát szintetizál, majd a DNS-fragmenteket a ligáz enzim összekapcsolja. Végeredményben tehát itt is új DNS kettős spirál képződik (2. ábra). Miután az egy pontból (a replikációs origóból) kiinduló replikáció a kör alakú baktériumkromozómán körbeér, két olyan DNS kettős spirál képződik, amelyek mindegyike egy-egy baktériumsejtbe kerül a sejtosztódás folyamán [9].

Az eukarióta replikáció alapjait az SV40 vírus (egyfajta majom onkogén vírus) replikációjának tanulmányozása révén ismertük meg. Eukariótákban az egy kromozómát alkotó egyetlen DNS-molekula replikációja több száz helyen kezdődik el. A replikációs origóhoz a vírus által kódolt DNS-helikáz aktivitású ún. T antigén (T_{ag}) kötődik és széttekeri a DNS kettős spirált (3. ábra). A kettős spirál széttekerése után az egyfonalas DNS-hez olyan, ún. replikációs fehérjék kapcsolódnak, amelyek megaka-

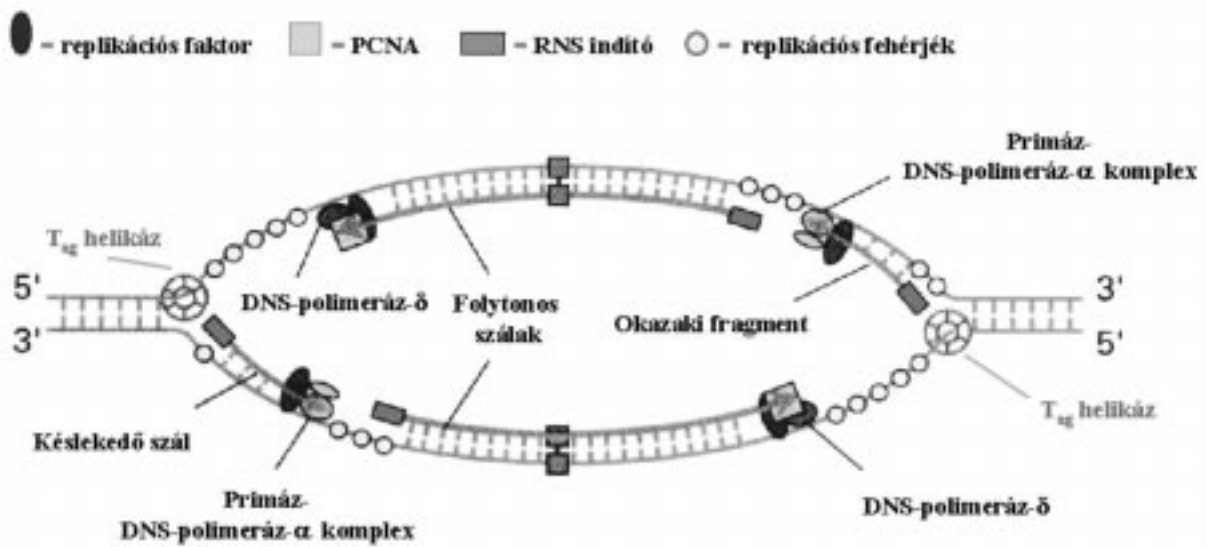
dályozzák hogy a kettős spirál szerkezet újraképződjön. Amíg az *E. coli* kromoszomális DNS mindkét szálát ugyanaz a DNS polimeráz-III szintetizálja, az eukarióta sejtekben a DNS polimeráz- α és a DNS polimeráz- δ szerepe alapvető fontosságú. A folytonos szálon a primáz-DNS polimeráz- α komplex primáz aktivitása révén egy rövid komplementer RNS-szakaszt készít, aminek alapján a DNS polimeráz- α rövid DNS-szakaszt szintetizál (3. ábra). A DNS polimeráz- α aktivitását egy replikációs faktor serkenti. Miután elkészült a megfelelő hosszúságú DNS-szakasz, egy PCNA (*proliferating cell nuclear antigen*) nevű fehérje áthelyezi a DNS polimeráz- α enzimet a késlekedő szálra. A polimeráz- δ indítóként használja az elkészült DNS-szakaszt, és szintetizálja az új DNS-szálakat [9].

DNS-helikázok az átkereszteződés (crossing over) folyamatában

Közismert, hogy az I. meiotikus osztódás profázisának pachytén szakaszában a homológ kromoszómák kromatidái – pontosabban a bennük levő DNS kettős spirálok – között átkereszteződés játszódik le. Az átkereszteződésben a RecQ típusú DNS-helikázoknak van fontos szerepe. (Zárójelben jegyezzük meg, hogy a *crossing over* a homológ rekombináció egyik esete. Homológ rekombináció prokariótákban is történik.) A homológ rekombináció során a kromatidák DNS-ének egyik szálát egy endonukleáz elhasítja (4. ábra). A RecQ helikázok a bevágás helyénél felszakítják a hidrogénhídkötése-



2. ábra A DNS replikáció mechanizmusának sémája prokariótákban

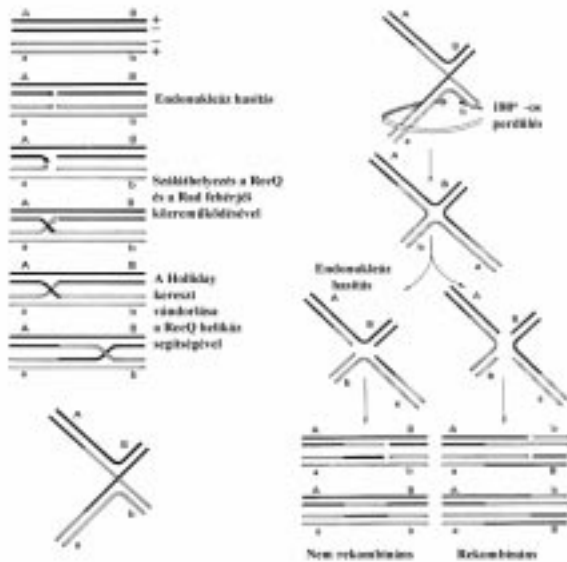


3. ábra Az SV40 vírus replikációjának mechanizmusa általánosan jellemző az eukariótákra.

ket. Miközben a keletkező egyfonalas DNS-szálak szabad 3' végeit a Rad fehérjék burkolják be, a RecQ helikáz a DNS-en a 3'→5' irányba tovahalad (4. ábra). A DNS-szálak áthelyezése további fehérjék közreműködésével valósul meg.

Prokariótákban a RecA, eukariótákban a Rad fehérjék biztosítják azt, hogy az egyszálú DNS-fonalak egymással párosodhassanak, és rövid szakaszon hibrid DNS-t hozzanak létre. Lényegében a két DNS-szakasz között olyan kapcsolódás alakul ki,

amelyben a kettős spirálok egyik-egyik szála az át-keresztződési pontnál átlép a másik szálra [11]. Miközben a két szakasz a DNS ligáz enzimmel egyesül, kialakul a jól ismert Holliday-struktúra kereszt alakú szerkezete (4. ábra). A Holliday-formában az át-keresztződés helye a RecQ helikáz fehérjék közreműködésével vándorolhat. A következő esemény a Holliday-szerkezet rotációs átrendeződése, perdülése. A képződő különálló DNS-duplekxet egy endonukleáz enzim hasítja két DNS-molekulára (4. ábra). A hasítás kétféleképpen következhet be: (i) az egyik esetben visszaáll az eredeti szerkezetű, nem rekombináns szerkezet (4. ábra); (ii) a másikban a DNS-hasítás eredménye olyan rekombináns DNS-molekula, amelynek egyik szakasza az egyik, másika a másik szülői eredetű DNS-ből származik. A hasítás során képződött szabad DNS-végeket a ligáz kapcsolja össze [9].



4. ábra Az át-keresztződés (crossing over) sematikus ábrázolása. A és a, valamint B és b két gén különböző alléljait jelöli [10]

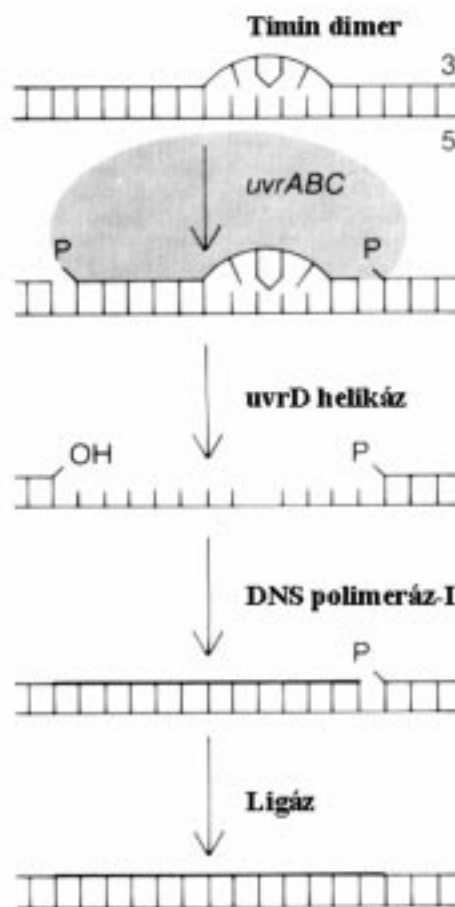
DNS-helikáz aktivitás a reparációban

A sejt élete során számos olyan károsító hatás éri a DNS-állományt, mint pl. az endonukleázok hasítása a rekombináció folyamán, a sejtmagba jutó különféle kémiai anyagok, az ultraibolya és az ionizáló sugárzás stb. A sejtek igyekeznek megóvni legnagyobb kincsük, a DNS épségét, javítgatják, reparálják a DNS hibáit. A legismertebb példa alighanem az ún. excíziós reparációs mechanizmus, amely az UV sugárzás nyomán képződő timindimereket távolítja el (5. ábra). Escherichia coli-ban

az *uvrABC* endonukleáz komplex a timindimert tartalmazó mintegy 15 bázispárból álló szakaszt kivágja. A timindimert tartalmazó DNS-szakaszt az *uvrD* gén által kódolt DNS-helikáz távolítja el. A keletkezett rést előbb kitölti a DNS polimeráz-I, majd a DNS ligáz összekapcsolja a régi és az újonnan szintetizálódott DNS-részeket [9]. Eukariótákban a meghibásodott DNS-szakaszt a TFIIH transzkripció faktor XPB és XPD helikáz aktivitású alegységei távolítják el [12].

DNS-helikáz a transzkripció iniciációjában

Eukariótákban a transzkripció egy részét az RNS polimeráz-II enzim végzi. Az RNS polimeráz-II működéséhez a TFIIH és TFIIIE transzkripció faktorok is szükségesek. A TFIIH-nak kilenc alegysége közül legalább kettő ATP-függő helikáz aktivitású. A TFIIIE növeli a TFIIH kötődését a polimeráz komplexhez és szabályozza annak helikáz aktivitását. A transzkripció iniciációjánál a „nyitott” szerkezet kialakulása – a TFIIH és a TFIIIE transzkripció faktorok közreműködésével – két lépésben történik (6. ábra): (i) a DNS „denaturálása” és a transzkripció elkezdődése a start pontnál, a +1 jelű nukleotidnál (amit a 6. ábrán fekete téglalap jelöl; +1 azt a nukleotidot jelöli a DNS-ben, amely elsőként íródik át); (ii) az első foszfodiészterkötés kialakulása majd kiterjesztése az egyszálú régió +8-ig [12].

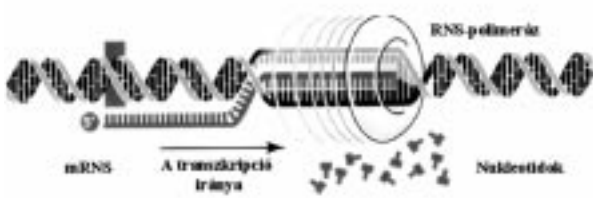


5. ábra DNS-hiba javítása *Escherichia coli*-ban excíziós reparációval [13]

II. táblázat A *RecQ* helikázok jellemzői

A <i>RecQ</i> helikáz típusa	Faj	Aminosav	DNS szubsztrát	Legfontosabb kölcsönható partnerek	Funkcióvesztéses mutáns fenotípus
RecQ	<i>Escherichia coli</i>	610	- replikációs villaszerű DNS-szerkezet - 3' túlnyúló vég - tompa vég - cirkuláris DNS - cirkuláris DNS	ismeretlen	- túlzott illegitim rekombináció gyakoriság
Sgs1	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	1447	- replikációs villaszerű DNS-szerkezet - 3' túlnyúló vég	topoizomeráz-II és III	- hiperrekombináció - extrakromoszomális rDNS
Rqh1	<i>Schizosaccharomyces pombe</i>	1328	ismeretlen	topoizomeráz-III	- fokozott rekombinációgyakoriság
Bloom	<i>Homo sapiens</i>	1417	- replikációs villaszerű DNS-szerkezet - 3' túlnyúló vég	topoizomeráz-III α , p53, RPA	- genominstabilitás - fokozott SCE-gyakoriság - kvadriradiális kromoszómák
Horka vagy DmBLM	<i>Drosophila melanogaster</i>	1487	ismeretlen	ismeretlen	- genominstabilitás - genetikai mozaikok az utódok között
Werner	<i>Homo sapiens</i>	1432	- replikációs villaszerű DNS-szerkezet - 3' túlnyúló vég	topoizomeráz-I, RPA, p53 PCNA, DNS polimeráz- δ	- kromoszómaátrendeződések - abnormális sejtciklus

SCE: a testvérkromatidák kicserélődése; p53: egy tumor szuppresszor gén; PCNA, RPA, DNS polimeráz- δ : az eukarióta replikáció szereplői (3. ábra); rDNS: rRNS-t kódoló gén

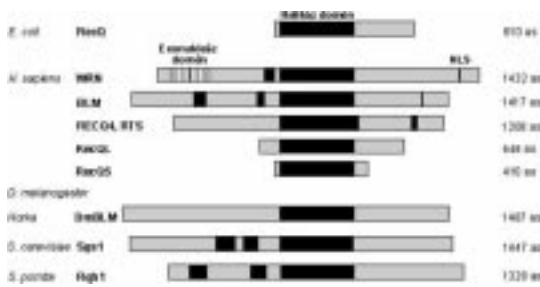


6. ábra A transzkripció iniciációjának mechanizmusa [14]

A RecQ helikázok

A RecQ típusú DNS-helikáz család tagjai az *Escherichia coli* RecQ helikázáról kapták nevüket. A RecQ helikázok a replikáció, a rekombináció, és a rekombinációs reparáció fontos szereplői. A RecQ helikázoknak máig 16 tagját azonosították, különféle fajokban. Amíg a prokarióta és az egyszélű eukarióta fajoknak (pl. a *Saccharomyces* élesztőfajok) csak egy-egy, addig a *Caenorhabditis elegans* fonalféregnek és a muslicának négy-négy RecQ helikáza van. Az embernek legalább öt RecQ helikáza ismert [15].

A különböző RecQ helikázok aminosavszekvenciájának összehasonlítása megmutatta, hogy mindjükre jellemző egy központi, 350–400 aminosavból álló, erősen konzervált, ún. központi helikáz domén. A helikáz domén hét motívumot tartalmaz: egy ATP kötőhelyet, valamint az ún. DEAH box szakaszokat, amelyek az ATP hidrolíziséhez szükségesek (I. táblázat és 7. ábra).



7. ábra A RecQ helikázok szerkezeti felépítésnek összehasonlítása

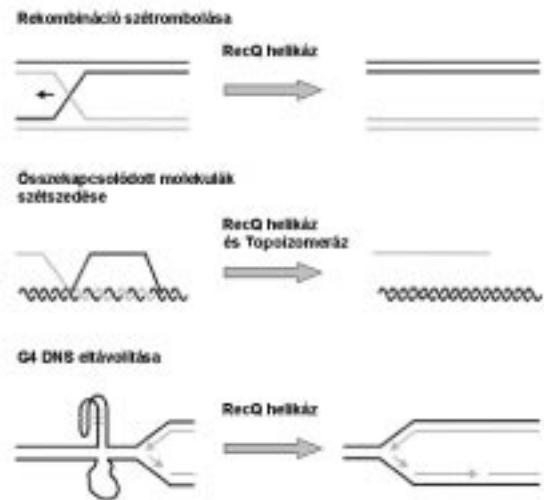
A RecQ helikázoknak két alcsoportja van: (i) az elsőbe a Werner, a Bloom, a RecQ4 (RTS), a DmBLM, az Sgs1, valamint az Rqh1 helikázok tartoznak (7. ábra), melyek egyenként 1300–1500 aminosavból állnak; (ii) a másodikba tartozó RecQ, RecQL és RecQ5 helikázokat „mindössze” 400–650 aminosav

alkotja. A RecQ helikázok N-terminális része nagyon variábilis, és sokféle, a fehérje-fehérje, illetve a DNS-fehérje kölcsönhatásban részt vevő aminosavat tartalmaz (ezeket – már ahol ismertek – a 7. ábrán kis fekete téglalap jelöli). A nukleáris lokalizációs szignál (NLS) a RecQ helikázok C-terminális részénél található (7. ábra) [15,16].

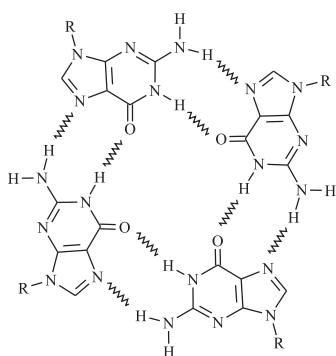
A RecQ helikázok szerepe a replikációban, a rekombinációban és a reparációban

Az összes RecQ helikáz 3'→5' irányban tekeri szét a DNS-t. A legfontosabb RecQ helikázok tulajdonságait a II. táblázatban foglaltuk össze. A WRN (Werner) helikáz abban különbözik a többi RecQ helikáztól, hogy az N-terminális részénél egy 3'→5' exonukleáz domén is van. Az exonukleáz domén funkciói a következők: (i) eltávolítja a nem komplementer terminális nukleotidokat, valamint a kétszálú DNS-ben kialakuló másodlagos DNS-szerkezeteket; (ii) áthelyezi az Okazaki-fragmenteket a késlekedő szálon a megállt replikációs villánál [17,18].

A RecQ helikázok a rekombinációban három fontos szerepet töltenek be: (i) egyszálú DNS szubsztrátot hoznak létre a Rad fehérjék számára, azért hogy elkezdődhessen a rekombináció (4. ábra); (ii) a nem megfelelő helyen létrejött Holliday-szerkezetet megszüntetik, csökkentve a tökéletlen átkeresztződés kialakulásának esélyét (8. ábra); (iii) a topozomerázzal együttműködve szétkapcsolják a DNS kettős spirált a „támadó” DNS-száltól, amennyiben a rekombináció nem homológ DNS-szakaszok között jönne létre [11,19] (8. ábra).



8. ábra A RecQ helikázok funkciói



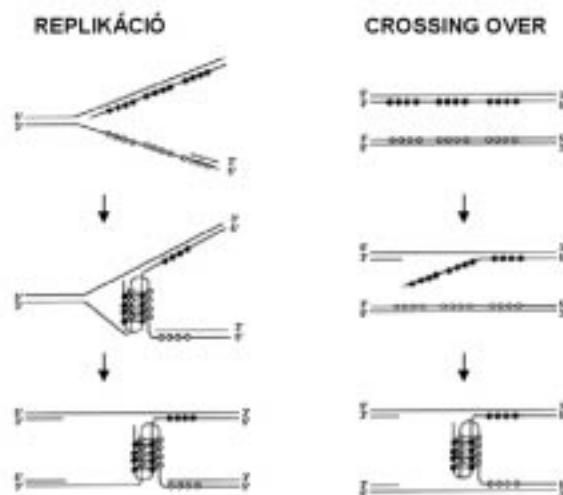
9. ábra A G4 DNS-szerkezet

Mind a replikáció, mind pedig a rekombináció során a DNS-szálon ún. kvadruplex G4 DNS-szerkezet alakulhat ki (9. ábra). Kialakulásához elég, ha a DNS-szálon három vagy több, egymást követő guaninból álló ismétlődés van. A négy szálból álló DNS a guaninbázisok között jön létre úgy, hogy a szomszédos guaninok amino- és karbonilcsoportjai között hidrogénhidkötés alakul ki. A G4 DNS-szerkezet rendkívül stabil és *in vitro* könnyen képződik – átmenetileg rövid időre kialakulhat (az emlős) genomban, a guaninban gazdag részekenél: rDNS géncsoportoknál, immunglobulin nehéz láncot kódoló géneket összekapcsoló régióknál, illetve a kromoszómák telomer részén lévő ismétlődéseknél (9. ábra) [20]. A G4 DNS a replikáció során gátolja a replikációs gépezet előrehaladását, eredménye megállt, majd összeomlott replikációs villa. Ha G4 DNS-szerkezet képződik, az átkeresztződés hibásan zajlik vagy megszakad (10. ábra).

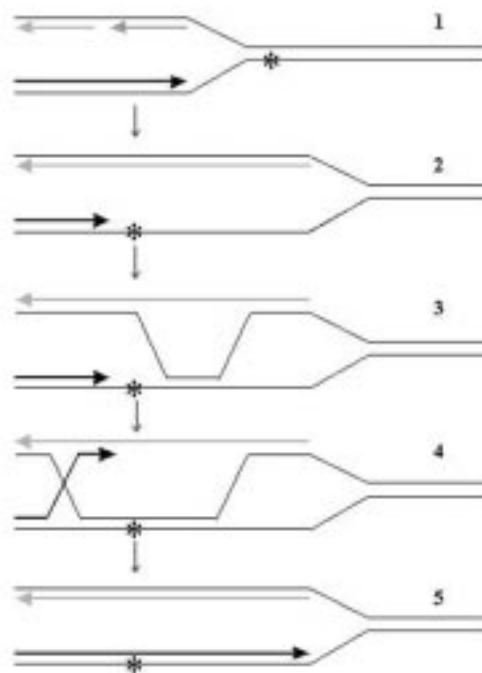
A BLM helikázokkal végzett kísérletek azt mutatják, hogy a BLM RecQ helikáz: (i) hatékonyabban tekeri szét a kvadruplex DNS-t, mint a kétszálú DNS-t; (ii) ahhoz, hogy szét tudja tekerni a G4 DNS-t, szükségre van a 3' egyszálú túlnyúló végre; (iii) a G4 DNS-t csak a RecQ típusú helikázok képesek feloldani. A RecQ helikázok legfontosabb feladata lényegében tehát a G4 kvadruplex DNS-szerkezetek megszüntetése a replikáció, az átkeresztződés, valamint a replikációs reparáció során (8. és 10. ábra) [20,21].

Az *E. coli* RecQ és az ember WRN RecQ helikázával végzett kísérletek bizonyították, hogy a RecQ helikázoknak a replikációs reparációban is fontos szerepe van (11. ábra). Ha a replikációs villában hibás bázispárosodás található, a replikáció megáll. A

RecQ helikázok más fehérjék (mint pl. a Rad51) közreműködésével egy rekombinációs lépés közbeiktatásával biztosítják azt, hogy a replikáció tovább-



10. ábra G4 DNS-szerkezet kialakulása a replikáció és az átkeresztződés (crossing over) folyamán. A telt és az üres karikák G nukleotidokat jelölnek



11. ábra A replikációs reparáció sematikus ábrázolása. (1) Téves bázispárosodás a DNS-ben. (2) A replikációs villa megáll. (3) A Rad51 fehérje a késlekedő szál komplementer régióját felhasználva a DNS-szál váltását idézi elő. (4) A RecQ-helikáz kapcsolatba lép a Rad51-el, és kialakul a Holliday-kereszt. A DNS-szintézis (fekete) a késlekedő szál (szürke) alapján történik. (5) A Holliday-szerkezet feloldása

haladjon: a hiba ugyan benne marad a DNS-ben, de a replikáció zavartalanul folytatódhat. A hibát a reparációs enzimek később kijavíthatják [17].

Vajon a különböző DNS-szerkezeteket különböző RecQ helikázok tekerik szét? Okozhat a DNS-szerkezetek széttekerésének hiánya genominstabilitást? A válaszokhoz meg kell érteni a különböző RecQ helikázok funkcióját. Ehhez három lehetséges út vezet: (i) meghatározni azt a mutáns fenotípust, amit a RecQ helikáz hiánya okoz; (ii) kapcsolatot létesíteni a replikáció, a rekombináció, a reparáció, valamint a RecQ helikázok funkciója között; (iii) a RecQ helikázok biokémiai jellemzése [15].

A RecQ helikáz mutációkkal kapcsolatos betegségek

Az elmúlt években derült ki, hogy mi történik, ha hiányzik vagy csökkent a RecQ helikázok funkciója az élőlényekben. Ma az ember három olyan betegségét ismerjük, amelyek különböző típusú RecQ helikáz génben bekövetkezett, autoszómához kapcsolatos öröklődő recesszív mutációkkal kapcsolatosak: a Bloom-, a Werner-, valamint a Rothmund-Thomson-szindrómát (7. ábra). Bár a három szindróma klinikai tünetei meglehetősen eltérőek, mind-egyikre jellemző a genominstabilitás és a nagyfokú mutagénérzékenység [22].

A Bloom-szindróma

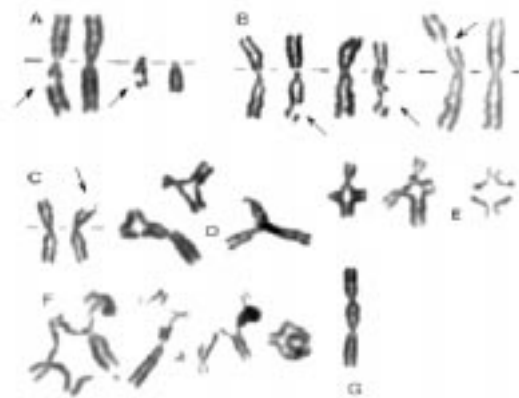
A Bloom-szindróma az ún. *blm* génben bekövetkezett, a funkció részleges vagy teljes elvesztésével járó recesszív mutációk miatt alakul ki. A *blm* gén a 15. (15q26.1) kromoszómához kapcsolatosan öröklődik [22]. A betegek (a mutációra homozigóták) meglehetősen ritkák (1 millió emberből egy, bár az askenázi zsidók között az előfordulás jóval nagyobb: tízezerből egy [23].) A Bloom-szindróma legfontosabb jellegzetességei a következők: csökkent növekedés a születés előtt és után, arányosan alacsony termet, háromszögletű arc, az arcon pillangószerű foltokban hajszálerégület, fokozott fényérzékenység, a férfiakra spermiumhiány és csaknem 100%-os sterilitás (12. ábra).

A Bloom-szindrómára genominstabilitás, immundeficiencia, nagyfokú érzékenység a különböző mutagénekre, valamint a rák különféle típusainak gyakori kialakulása is jellemző (általában már a 24. életévig, és az esetek 25%-ában leukémia) [16,23, 25]. A Bloom-szindrómás emberek testi sejtjeiben a



12. ábra Egy Bloom-szindrómás ember jellegzetes arca [24]

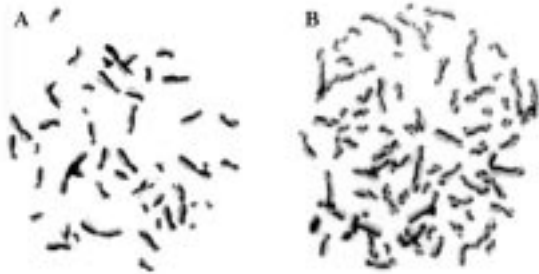
nagyfokú genominstabilitásra utalnak a különféle kromoszómarendellenességek (13. ábra). Diagnosztikus értékűek az ún. tri- és kvadriradiális kromoszómák, melyek – ahogy azt a szakirodalom állítja – a mitotikus rekombináció megszakadása miatt jönnek létre. A BLM helikáz enzim hiánya miatt a mitotikus rekombináció elakad azon a ponton, ahol G4 DNS képződik a DNS-ben, a homológ kromoszómák kormatidái pedig összetapadva maradnak [21].



13. ábra Kromoszómarendellenességek Bloom-szindrómás emberek fehérvérsejtjeiben. A, B: szakadás, C: deficiencia, D: triradiális kromoszómák, E: kvadriradiális kromoszómák, F: komplex átrendeződések

A Bloom-szindrómára jellemző a testvérkromatid-kicserélődések (a *sister chromatid exchange*, SCE) gyakoriságának 6–10-szeres fokozódása (természetesen a kontrollhoz képest) (14. ábra). A fokozott SCE-gyakoriságnak is diagnosztikai értéke van. Az elsődleges hiba, ami az SCE kialakuláshoz vezet, a replikációs intermedierek kialakulása. A Bloom helikáz szerepe az, amint fentebb említettük (11. ábra), hogy a blokkolt vagy az összeomlott replikációs villáknál visszaállítja az ép DNS-szerkezetet,

az egymásba kapcsolódott szálat elválasztja egymástól, és a replikációs villát újra a helyes irányba állítja. A Bloom helikáz hiányában az összekapcsolódott DNS-szerkezet megmarad, ami a DNS töréséhez és SCE kialakulásához vezet [19].



14. ábra A testvérkromatida-kicserélődés (SCE) egészséges (A) és Bloom-szindrómás (B) ember sejtjeiben

A Werner-szindróma

A Werner-szindróma a *wrn* génben bekövetkezett mutáció miatt alakul ki. A *wrn* gén a 8. (8p12) kromoszómához kapcsolatosan öröklődik. A Werner-szindrómás emberek kromoszómaiban gyakoriak a reciprok transzlokációk, az inverziók, valamint a deficienciák. Sejtjeikben a sejtciklus rendellenes lefolyású, rendszerint fennakad, késlekedik. A Werner-szindrómára a nagyon korai öregedésen túl főleg az idős korral járó betegségek jellemzőek, amelyek a betegek néhány éves korára kialakulnak, elsősorban a gyors őszülés, a hajszálak elvékonyodása, a kétoldali szürke hályog, a lábak fekélyesedése, az érlemeszesedés, a csontritkulás és a 2. típusú cukorbetegség. A Werner-szindrómás betegek zöme 47. éves korára meghal rák (főleg szarkóma) vagy szív- és érrendszeri betegség miatt [16,22].

A Rothmund-Thomson-szindróma

A Rothmund-Thomson-szindróma a *Recq4* génben bekövetkezett mutációk miatt alakul ki. A *Recq4* gén a 8. (8q24.3) kromoszómához kapcsolatosan öröklődik. A szindróma fontosabb klinikai tünetei a következők: visszamaradás a növekedésben, bőrsorvadás, hiperpigmentáció, hajszálértágulat, fényérzékenység, hajhullás – ami akár teljes kopaszsághoz is vezethet –, veleszületett csontvázdefektus, fiatalkori szürke hályog, korai öregedés és a dagadt megbetegedések fokozott gyakorisága. Jellemzőek továbbá a nagy gyakorisággal kialakuló különféle kromoszómarendellenességek is [16,22,25].

A RecQ típusú DNS helikázokat kódoló gének megismerése nyomán nemcsak a molekulák szerepét értettük meg az örökítőanyag életében, hanem néhány örökítő emberi betegség molekuláris alapjait is, és lehetőség nyílt a DNS-alapú prenatális diagnosztikára is.

Irodalomjegyzék

- [1] Szabad, J., Máthé, E., Puro, J. (1995) *Horka*, a dominant mutation of *Drosophila*, induces nondisjunction and, through paternal effect, chromosome loss and genetic mosaics. *Genetics*, **139**: 1585–1599.
- [2] Szalontai, T., Kerekes, I., Belec, B., Puro, J., Boros, I., Szabad, J. (2002) The *Horka^D* dominant negative mutation identifies the *Drosophila* homologue of the human Bloom syndrome gene, a member of the RecQ DNA helicase family. *Genetics*, közlésre benyújtva
- [3] Kusano, K., Berres, M. E., Engels, W. R. (1999) Evolution of RecQ helicases: A *Drosophila* homolog, Dmblm, is similar to the human Bloom syndrome gene. *Genetics*, **151**: 1027–1039.
- [4] Kusano, K., Johnson-Schlitz, D. M., Engels, W. R. (2001) Sterility of *Drosophila* with mutations in the Bloom syndrome gene-complementation by *Ku70*. *Science*, **291**: 2600–2602.
- [5] Ellis, N. A., Grode, J., Ye, T. Z., Straughen, J., Lennon, D. J., Ciocci, S., Proytcheva, M., German, J. (1995) The Bloom's syndrome gene product is homologous to RecQ helicases. *Cell*, **83**: 655–666.
- [6] Matson, S. W., Bean, D. W., George, W. J. (1994) DNA Helicases: Enzymes with essential roles in all aspects of DNA metabolism. *BioEssays*, **16**: 13–17.
- [7] Patel, S. S., Picha K. M. (2000) Structure and function of hexameric helicase. *Annu. Rev. Biochem.*, **69**: 651–697.
- [8] Hippel, P. H., Delagoutte, E. (2001) A general model for nucleic acid helicases and their "coupling" within macromolecular machines. *Cell*, **104**: 177–190.
- [9] Lodish, H., Baltimore, D., Berk, A., Zipursky, S. L., Matsudaria, P., Darnell, J. (2000) DNA replication, repair, and recombination. *Molec. Cell Biol.*, **12**: 453–494.
- [10] Rédei, P.Gy. (1987) Kapcsoltság és crossing over eukariótákban. *Genetika (Mezőgazdasági Kiadó – Gondolat Könyvkiadó, Budapest)*, **8**: 151–207.
- [11] Karow, J. K., Wu, L., Hickson, I.D. (2000) RecQ family helicases: roles in cancer and aging. *Current Opin. Genet. Develop.*, **10**: 32–38.
- [12] Eisen, A., Lucchesi, J. C. (1998) Unraveling the role of helicases in transcription. *BioEssays*, **20**: 634–64.
- [13] Clegg, M. T., Fristrom, J. W. (1987) Of mutations and mutagens. In: *Principles of Genetics* (W. H. Freeman and Company, New York), **16**: 452–486.
- [14] Purves, W. K., Orians, G. H., Heller, H. C., Sadava, D. (1997) From DNA to protein: Genotype to phenotype. In: *Life The Science of Biology* (W. H. Freeman and Company, New York), **12**: 260–282.
- [15] Chakraverty, R.K., Hickson, I.D. (1999) Defending genome integrity during DNA replication: a proposed role for RecQ family helicases. *BioEssays*, **21**: 286–294.
- [16] Mohaghegh, P., Hickson, I. D. (2002) Premature aging in RecQ helicase-deficient human syndromes. *Intern. J. Biochem Cell Biol.*, **1292**: 1–6.
- [17] Shen, J.-C., Loeb, L. A. (2000) The Werner syndrome gene: the molecular basis of RecQ helicase-deficiency diseases. *Trends Genet.*, **16**: 213–220.
- [18] Shen, J.-C., Loeb, L. A. (2001) Unwinding the molecular basis of the Werner syndrome. *Mech. Ageing Dev.*, **122**: 921–944.
- [19] Karow, J. K., Constantinou, A., Li, J.-L., West, S. C., Hickson, I. D. (2000) The Bloom's syndrome gene product promotes branch migration of Holliday junctions. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **97**: 6504–6508.
- [20] Sun, H., Karow, J. K., Hickson, I. D., Maizels, N. (1998) The Bloom's syndrome helicase unwinds G4 DNA. *J. Biol. Chem.*, **273**: 27587–27592.
- [21] Arthanari, H., Bolton P. H. (2001) Functional and dysfunctional roles of quadruplex DNA in cells. *Chem. Biol.*, **8**: 221–230.
- [22] Marsh, D. J., Zori, R. T. (2002) Genetic insight into familial cancers-update and recent discoveries. *Cancer Lett., in press.*
- [23] Woods, C. G. (1998) DNA repair disorders. *Arch. Dis. Child.*, **78**: 178–184.
- [24] Kiss, P., Jürgen, M., Osztovcics, M. (2000) *Szindróma Atlasz* (Golden Book Kiadó, Budapest)
- [25] Mohaghegh, P., Hickson, I. D. (2001) DNA helicase deficiencies associated with cancer predisposition and premature aging disorders. *Hum. Mol. Genet.*, **10**: 741–746.

Caveolák: multifunkciós membrándomének

II. Szerepük a sejtek működésében és a patogenezisben

Caveolae: multifunctional membrane domains

II. Cellular functions and pathogenesis

L. Kiss Anna¹, Turi Ágnes² és Müllner Nándor²

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar
¹ Humánmorfológiai és Fejlődésbiológiai Intézet,
 1094 Budapest, Tűzoltó u. 58., Tel.: 215-6920;

² Orvosi Vegytani, Molekuláris és Pathobiokémiai
 Intézet, 1088 Budapest, Puskin u. 9., Tel.: 266-2755

Összefoglalás

A caveolák a plazmamembrán palack, illetve omega alakú befűződése, olyan lipid raftoknak (tutajoknak) tekinthetők, amelyeknek membránjában caveolin van jelen. A caveolin beépülése a membránba eredményezi a palack-, illetve omegaforma megjelenését, a membrán görbülését. A caveolák morfológiai és biokémiai sajátosságait korábbi összefoglalónkban ismertettük, jelen dolgozatunkban a sejtek működésében és különböző betegségek kialakulásában betöltött szerepüket foglaljuk össze. A caveolinnal való kapcsolódás eredményeként a caveolák membránjában számos biológiailag fontos molekula akkumulálódik. A caveolinhoz való kötődés ugyanakkor befolyásolja ezen molekulák aktivitását. Ennek köszönhetően a caveolák fontos szerepet játszanak a sejtek életében, a transzportfolyamatokban, a jelátvitelben, a sejtciklus szabályozásában. Napjainkban egyre több bizonyíték szól amellett, hogy a caveolin és a caveolák számos betegség kialakulásában is „szerepet vállalnak”.

A caveolák morfológiai jellegzetességeit, valamint biokémiai vonatkozásait ismertető korábbi közleményünkben [1] nemcsak a plazmamembrán-befűzések alaki ismertetését adtuk, de ismertettük a burkukat kialakító membránfehérjék, a caveolinok biokémiai jellemzőit, genetikai hátterét, illetve a caveolák keletkezésének és lefűződésének mechanizmusát. A korábbi közlemény folytatásaként ehelyütt működésük részleteire, valamint a hibás működésük nyomán fellépő patológiás folyamatokra térünk ki.

Kiss, A. L.¹, Turi, A.² and Müllner, N.²

Semmelweis University Budapest,
¹ Department of Human Morphology and
 Developmental Biology,

² Department of Medical Chemistry,
 Molecular Biology and Pathobiochemistry

Summary

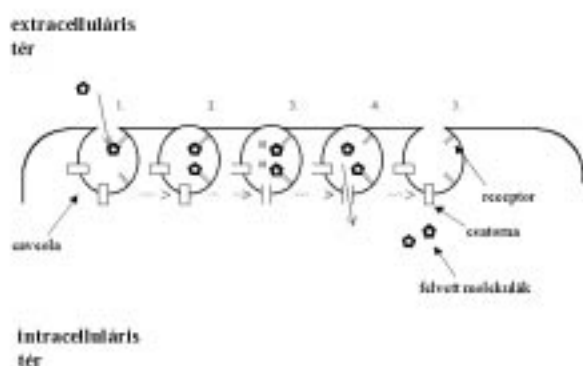
Caveolae are flask- or omega-shaped plasma membrane invaginations. According to their special lipid composition, caveolae are caveolin-containing lipid rafts present on the cell surface of living cells. It seems likely that caveolin insertion into flat lipid rafts could organize caveolae formation. In a previous review, we summarized the morphological and biochemical characteristics of these membrane invaginations. This paper is dealing with the role of caveolae in different cellular functions and pathogenesis. Caveolin can bind many biologically important molecules resulting in the accumulation and sequestration of these molecules into caveolae. Since binding of these molecules to caveolin can regulate their biological activity, caveolae seem to play important role in cellular transport, signal transduction, they can have regulatory function in cell cycle as well. Recently increasing numbers of evidence support the importance of caveolae in different diseases.

A caveolák működése

A caveolák szerepe a transzportfolyamatokban

α) Potocitózis: A caveolák egyik feltételezett funkciója a potocitózis, amelynek révén a sejtek molekulákat és ionokat vesznek fel anélkül, hogy a caveolák a sejt felszínről lefűződnének [2]. A potocitózis több lépésből álló folyamat, amelynek első lépésében a caveolák nyitott állapotban vannak, és a membránjukban jelen lévő receptorokhoz (pl. 5-

metil-folát-receptor, amely GPI-fehérje) a megfelelő ligandumok (5-metil-folát) kötődnek. Ezt követően a caveolák membránja bezárul, a zárt caveolákban a mikrokörnyezet – elsősorban a pH – megváltozik, aminek következtében a ligandum disszociál a receptoráról, és a membráncsatornák megnyílnak. A ligandum ezután a megnyílt csatornákon bekerül a citoplazmába, és a caveola ismét kinyílik (1. ábra).



1. ábra A potocitózis feltételezett lépései

A modell jól magyarázza az 5-metil-folát felvételét, azonban a folyamat egyes lépései (mint például a membrán záródás-nyitás ciklusának szabályozása) nem tisztázottak.

β) Transzcitózis: A kapilláris endotélsejtek nagy hatékonysággal vesznek fel anyagokat a lumenből, amelyek azután meglehetősen gyorsan megjelennek a perikapilláris térségben [3]. Ebben a folyamatban, a transzcitózisban, az endotélsejtek sejt-hártyáján igen nagy számban jelen lévő caveolák vesznek részt. (Az endotélsejtek caveoláit funkciójuk alapján transzcitotikus vezikulumoknak nevezték el.) A folyamat kétféleképpen mehet végbe: A transzcitotikus vezikulumok lefűződnek az endotélsejtek lumen felőli felszínéről, tartalmukat az endoszómákba juttatják. (Pontosan nem ismert, hogy a lefűződő caveolák a már meglévő endoszómákkal olvadnak-e össze, avagy a lefűződött caveolák egymással összeolvadva hozzák létre az endoszómákat.) Ezt követően az endoszómákról lefűződő újabb vezikulumok az endotélsejtek ellentétes (perikapilláris tér felé eső) pólusára vándorolnak, és a sejtmembránnal összeolvadva tartalmukat a perikapilláris térbe juttatják. A másik lehetőség, hogy a transzcitotikus vezikulumok, (caveolák) egymással összeolvadva ún. transzendoteliális csatornákat hoznak létre, amelyeken keresztül a nagyobb méretű részecskék szabadon átjuthatnak a lumenből a perikapilláris térbe (2. ábra).



L. Kiss Anna 1973-ban végzett az ELTE Természettudományi karának biológia-kémia szakán. 1977-től dolgozik a Semmelweis Orvostudományi Egyetemen, a Humánmorfológiai és Fejlődésbiológiai Intézetben (régebben II. Anatómia, Szövet- és Fejlődéstani Intézetében), jelenleg egyetemi docens. Anatómiát, szövet- és fejlődéstant oktat orvostanhallgatóknak magyar és angol nyelven. Az intézet angol és magyar tanulmányi felelőse. Kutatási témája az endocitózis folyamatának tanulmányozása peritoneális makrofágokon. Az utóbbi időben a caveolák tanulmányozása a fő érdeklődési területe.

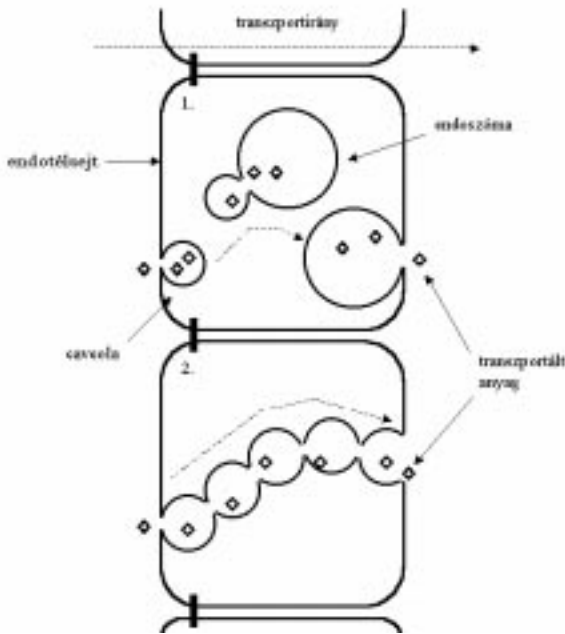


Turi Ágnes az Eötvös Loránd Tudományegyetem biológia-kémia szakán végzett 1974-ben. Azóta a Semmelweis Egyetemen az Orvosi Vegytani, Molekuláris Biokémiai és Pathobiokémiai Intézetben dolgozik, jelenleg mint tudományos főmunkatárs. Egyetemi doktori és kandidátusi disszertációi a miometriális Na/K-ATPáz szabályozásával kapcsolatos kutatásainak eredményeit foglalják össze. Amerikai tanulmányútja során az agyszöveti mikrotubulusok szerveződésének szabályozásával foglalkozott. Hazatérte után a terhesség egy fiziológiai folyamata során különböző ionpumpák, elsősorban a Na/K-ATPáz expressziójának változásait vizsgálta. Az ösztrogén és progeszteron hatásait tanulmányozva

kimutatta ezek hatását a caveolák kialakulására, illetve az ezért felelős fehérje, a caveolin expressziójára. Jelenleg a caveolin szerepét vizsgálja – főleg simaizomszövetben – egyes jelátviteli folyamatokban.



Müllner Nándor az Eötvös Loránd Tudományegyetem biológus szakának elvégzése óta, 1979-től a Semmelweis Egyetem Orvosi Vegytani, Molekuláris Biokémiai és Pathobiokémiai Intézetében dolgozik. 1980-tól oktat általános kémiát, illetve biokémiát orvostanhallgatóknak, jelenleg a másodéves hallgatók tanulmányi felelőse. Kétéves amerikai ösztöndíja idején detergens szolubilizált membránfehérjék, elsősorban a szarkoplazmatikus retikulum Ca-ATPáz stabilitását tanulmányozta. Elsőként sikerült ezt az iontranszport fehérjét kristályos formában előállítani. Ebből a témából írta meg kandidátusi disszertációját. Kutatási területe jelenleg a caveolin expresszióját befolyásoló tényezők vizsgálata.



2. ábra A transzcitózis lehetséges útja endotélsejtekben

γ) *Endocitózis*: Az utóbbi évek kutatásai során bizonyosodott, hogy a caveolák fontos szerepet játszanak mind a fluidfázisos, mind pedig a receptorok közvetítésével végbemenő endocitotikus folyamatokban. A sejtek caveolák révén vesznek fel pl. GPI-kötött fehérjéket, albumint, bakteriális toxinokat, HLA-I osztályú antigént, vírusokat, immunkomplexekeket, kis molekulatömegű fehérjéket [4–8]. A caveolák révén végbemenő endocitózis kinetikája eltér a klatrinburkos vezikulum útvonal kinetikájától. A caveolák közvetítette endocitózis lassabb, sebessége mintegy negyede a klatrinburkos vezikulumokkal lejátszódó endocitózis sebességének [40]. Fehérje-foszfátáz-gátlókkal (okadánsav) a klatrinburkos vezikulumok kialakulása gátolható, míg a caveola-mediált endocitózist a foszfátáz-gátlók stimulálják [9,10]. Koleszterinkötő ágensek (filipin) blokkolják a caveolák közreműködésével történő endocitózist, de nincsenek hatással a klatrinburkos vezikulumokkal végbemenő endocitózissra. Protein-kináz-C-aktiválókkal a caveolák lefűződése stimulálható, míg a PKC aktivitásának növekedése a klatrinburkos útvonalat nem befolyásolja.

δ) *Transzcelluláris transzport, lipidelosztás (sorting)*: Úgy tűnik, hogy a caveolák, ill. caveolintartalmú membrándomének, hidrofób raftok fontos szerepet

játszanak bizonyos molekulák, elsősorban a koleszterin és más lipidek, valamint a GPI-kötött fehérjék sejten belüli transzportjában és elosztásában. Ismeretes, hogy a hámsejtek apikális és bazolaterális membránjának fehérje- és lipidösszetétele jelentősen eltér egymástól [11,12]. Az apikális membrán igen nagy mennyiségben tartalmaz GPI-kötött fehérjét, (az apikális membrán GPI-kötött fehérjetartalma kb. háromszorosa a bazolaterális membráné) [13–15], koleszterint, glikolipideket, glikoszfinbolipideket. Ez a lipidösszetétel feltehetően nagyobb védelmet biztosít az apikális membrán számára a környezeti hatásokkal szemben. A két membrán eltérő összetételének, polaritásának kialakulásáról és fenntartásáról elosztó mechanizmus gondoskodik, amelynek központja a transz-Golgi-hálózat [16–18]. Számos kísérleti bizonyíték van arra vonatkozóan, hogy az apikális membrán fehérjei és lipidjei együtt, közös vezikuláris szállítóba szortírozódnak, amely azután a membránt (lipidet, fehérjét) a plazmamembránhoz szállítja, míg a bazolaterális membrán lipidjei és fehérjei kizáródnak ebből a struktúrából [19]. Biokémiai és morfológiai vizsgálatok eredményei azt mutatják, hogy a vezikuláris szállítók a caveolák, illetve a caveolintartalmú hidrofób raftok lennének. A caveolin-1 és caveolin-2 izoformák jelenléte lenne felelős a szortírozásért. A caveolin-1/caveolin-2 heterooligomerek a basolaterális felszínre szállítódnak, és ott alakítják ki a caveolákat, míg a caveolin-1 homooligomerek a lipid raftok, ill. apikális membrándomének organizálásáért lennének felelősek [20]. A koleszterin kötődése után különböző membránfehérjék kapcsolódhatnak a raftokhoz. A caveolák és caveolin tartalmú membrándomének illetve vezikulumok tehát a legfőbb membránlipid- (koleszterin, szfinbolipidek, szfinbolmielin, glikolipidek, gangliozin stb.) és fehérjetranszporterek.

ε) *Koleszterinhomeosztázis*: A caveolák koleszterinben gazdag membrándomének. A koleszterin akkumulációja a caveolákban nem véletlenszerű caveolin/koleszterinkolokalizáció, hanem egy szabályozott koleszterin-caveolin kölcsönhatás eredménye. A caveolák fő komponense, a caveolin-1 izoforma igen nagy affinitással köt koleszterint [21]. A sejtek szabad koleszterinkoncentrációja pedig alapvetően meghatározza, befolyásolja a caveolák megjelenését a sejt felszínen, a caveolin izoformák expresszióját, az egyes caveolin-mRNS-

ek szintézisét [22,23]. Kísérleti adatok azt mutatják, hogy ha nő az extracelluláris LDL-koncentráció, növekedik a sejten belüli szabadkoleszterin-szint. A megnövekedett intracelluláris koleszterinszint növeli a caveolák számát és a caveolinszintet (*up-regulation*). Koleszterint kötő ágensekkel a caveolák száma drasztikusan csökkenthető, és a caveolinszint csökken (*down-regulation*) [23]. Mindezek alapján nyilvánvaló, hogy a caveolák/caveolin működése szoros kapcsolatban áll a sejten belüli koleszterinszinttel.

A koleszterin számos membránfolyamatban kulcsfontosságú szerepet játszik, koncentrációját egy érzékeny szenzor–effektor mechanizmus szabályozza, amely szigorú transzkripcionális kontroll alatt áll [24]. Az utóbbi néhány évben egyre több adat szól amellett, hogy a caveolák aktív szerepet játszanak a koleszterinhomeosztázis fenntartásában. Növekvő számú bizonyíték szól amellett, hogy a caveolin mint koleszterinszenzor funkcionál, és ily módon számos sejtfunciót modulál [25]. Úgy tűnik, hogy a caveolin(ok) és caveolák szabályozó szerepet játszanak a koleszterin intracelluláris transzportjában is, az endoplazmás retikulumtól a Golgi-készüléken keresztül a sejtmembránig [20,26].

A koleszterinszint szabályozásában, a koleszterinhomeosztázis fenntartásában három mechanizmus – a szintézis, a felvétel (influx) és a leadás (efflux) – játszik fontos szerepet. A koleszterin valamennyi eukarióta sejtben az endoplazmás retikulumban és a peroxisómákban szintetizálódik [27–29], majd innen a sejtfelszínre szállítódik (részben vezikuláris transzporttal, egy része azonban nem vezikulumok közvetítésével). Irodalmi adatok alapján úgy tűnik, hogy a koleszterineffluxban a plazmamembrán caveolái játszanak elsődleges szerepet: a *de novo* szintetizálódott és LDL-ből származó szabad koleszterint a caveolák az endoplazmás retikulumból – a caveolin és a caveolinhoz kapcsolódó chaperonok közvetítésével – a plazmamembránhoz szállítják [26,30], míg a caveolin-1/caveolin-2 heterooligomer tartalmú vezikulumok szfingolipideket és GPI-kötött fehérjéket szállítanak a trans-Golgi-hálózatból a sejtfelszínre [20]. Caveolin-2, illetve mutáns caveolin-1 izoformák, amelyeknek N-terminális része hiányzik, a koleszterint a tároló funkciót ellátó lipidcseppekbe irányítják, illetve szállítják, és nagy valószínűséggel gátolják az endoplazmás retikulumból való kiáramlást is [25,31].

A sejten belüli koleszterinszint meghatározásában döntő szerepet játszik a felvétel (influx) is. A sejtek koleszterint az LDL receptor-mediált endocitózisa révén vesznek fel, klatrinburkos vezikulumok közreműködésével [2]. E folyamat során a koleszterin az ún. késői endoszómákban akkumulálódik, majd a plazmamembránba és/vagy az endoplazmás retikulumba szállítódik [32] ahol az acetyl-CoA/koleszterol aciltranszferáz enzim koleszteril-észterre alakítja [24]. Az észter ezután vagy a lipidcseppekbe szállítódik, ahol tárolódik, vagy mint lipoprotein kiválasztódik. A lipoprotein szekréciót a caveolákban lokalizálódó, ATP-kötő ABCA1 transzporter mediálja [24].

A sejtek koleszterinigénye, a koleszterin sejten belüli mennyisége a sejtciklus függvénye. A G1- (G0-) fázisban lévő sejtekben az exogén és endogén forrásból származó koleszterin mennyisége egyensúlyban van egymással, amelyben a caveolák közreműködésével végbemenő koleszterinefflux fontos szerepet játszik. Ha a sejtekben magas a koleszterinszint, akkor a szteránérzékeny összetevőt kötő fehérje (*sterol responsive element binding protein*, SREBP) transzkripciósi faktora inaktív, ilyenkor a caveolinszintézis intenzitása nő, s fokozódik a koleszterinefflux. A G0-fázisban tehát intenzív caveolin-1 mRNS-szintézis folyik, amelyet többek között a p53 tumor szuppresszor transzkripciósi faktor stimulál [33]. Ha a koleszterin koncentrációja csökken, a SREBP gátolja a caveolin expresszióját (a SREBP mint destabilizáló faktor kötődik a caveolin-1 promoterehez), ugyanakkor fokozza a *de novo* koleszterinszintézis enzimeinek és az LDL receptorának transzkripcióját. A leszabályozásban szerepe van a foszforilációs kaszkád aktiválódásának. A caveolin-1 gén promoterehez kötődő E2F, p53 és az Sp1 transzkripciósi faktor komplex fokozza a transzkripciót. Az E2F foszforilációja destabilizálja a komplexet, ily módon gátolja, leállítja a transzkripciót.

A caveolák szerepe a jelátvitelben, szignáltranszdukcióban

Számos caveolában akkumulálódó, illetve ott kimutatott fehérje fontos szerepet játszik a jelátviteli folyamatokban. A caveolák igen nagy mennyiségben akkumulálnak GPI-kötött fehérjéket, a MAP kináz foszforilációs kaszkád elemeit (h-Ras, Fyn, c-Src), sejtfelszíni receptorokat (EGF, PDGF receptor), protein kináz A-t és C-t, endoteliális nitrogén-

monoxid-szintetázt (eNOS) [34,35] Ezen fehérjék caveolákban való felhalmozódásáért a caveolin „scaffolding” doménje és az adott fehérje caveolinkötő szekvenciája közötti kölcsönhatás felelős (lásd *A caveolák biogenezise*). Amint már említettük, a fehérjék caveolinkötőhelye a katalitikus centrum közelében található, a caveolinhoz való kötődésnek tehát alloszterikusan gátolnia kell ezen fehérjék aktivitását (lásd *fent*). Valóban, a caveolákban akkumulálódó fehérje kötődése a caveolinhoz a fehérjét „kikapcsolt” állapotban tartja, azaz a jelátvitelben szerepet játszó molekulák inaktivációjához vezet. A caveolinszintézis leszabályozása tehát a jelátviteli kaszkád aktiválódását eredményezi [22,33]. Az elmondottakból következik, hogy a caveolin mint negatív regulátor funkcionál.

Minthogy számos szignál-transzdukciós molekula celluláris transzformációt okozhat, ha konstitutív módon aktiválódik, logikusnak tűnik az a gondolat, hogy a caveolinnak transzformációt szuppresszáló hatása van [36]. Az elmondottak alapján nyilvánvaló, hogy caveolák, illetve a caveolin-1 negatív regulátorként játszik szerepet a sejtosttódásban is. Ezt támasztja alá az a tény, hogy a caveolák nagy számban vannak jelen a G0-fázisban lévő, véglegesen differenciált sejteken, a tumorsejtekből és tumorosan transzformált sejtekből azonban hiányoznak.

Összefoglalva: a caveolák szerepe meglehetősen heterogén, sejtenként változó. Számos, alapvető jelentőségű működésben vesznek részt, illetve játszanak kitüntetett, kulcsfontosságú szerepet. A caveolák keletkezése és internalizációja, szabályozott ciklusa a membránfehérjék és -lipidek magas fokon szabályozott metabolikus ciklusát (*turnover*) jelenti. A caveolák lefűződésével, internalizációjával és a caveolin izoformák leszabályozásával a caveolákban jelen lévő, a jelátvitelben szerepet játszó molekulák modulációja válik lehetségessé.

A caveolák és a humán betegségek

Napjainkban egyre több bizonyíték szól amellett, hogy a caveolin és a caveolák számos betegség kialakulásában is fontos szerepet játszanak.

Prion-betegség: a prionfehérjék poszttranszlációs átalakulása során keletkező prion forma, a *scrapie* (Pr^{Sc}) halálos kimenetelű encephalopathiat okoz. A Pr^{Sc} GPI-fehérje a caveolákban van jelen a fibroblasz-

tokban és egyes neuronális sejteken belül [37]. Úgy tűnik, hogy a normál prion-*scrapie* átalakulásban a caveolák játszanak szerepet, ha ugyanis a Pr^C GPI-kötő részét a klatrinburkos útvonal felé irányító szekvenciával helyettesítjük, a prion átalakulás nem jön létre [38]. A koleszterinszint csökkenése (amely a caveolák szétesését okozza) gátolja a prion átalakulását [39].

Vírusok, baktériumok, toxinok által okozott betegségek: úgy tűnik, hogy a caveolák kitüntetett szerepet játszanak vírusok, baktériumok és toxinok gazdasejtbe való bejutásában. *Escherichia coli* [40,41], *Campylobacter jejuni* [42], *Mycobacterium bovis* [43], *Plasmodium*, *Trypanosoma*, *Leishmania* [44], *Chlamydia trachomatis* [45], koleratoxin [46], SV40-vírus [7], RSV (*Respiratory Syncytial Virus*) [47] felvétele a caveolák közreműködésével megy végbe.

A Simian vírus 40 (SV40) is caveolák közvetítésével jut be a gazdasejtbe. A folyamat első lépéseként a vírusok a sejt felszínén jelen lévő receptorukhoz, az MHCI antigénhez kötődnek, majd meglehetősen rövid idő alatt a caveolákban gyűlnek össze, amelyek a sejt felszínről lefűződve a citoplazmába juttatják a vírusokat. Az SV40-tartalmú vezikulumok – amelyeknek membránja igen jelentős mennyiségű caveolin-1 fehérjét tartalmaz – a lefűződés után a citoplazmában jelen lévő caveolintartalmú kompartmentumokba, ún. caveoszómákba kerülnek. A caveoszómák belsejében a pH mindvégig semleges marad, tehát az endoszómákra jellemző savasodási folyamat elmarad, amelynek eredményeként a caveoszómák nem olvadnak össze a lizoszómákkal. Néhány órával a vírusfertőzés után, az SV40 a caveoszómákon keletkező tubuláris, caveolint nem tartalmazó vezikulumokba válogatódik, majd ezek a vezikulumok a mikrotubulusok mentén gyors mozgással az endoplazmás retikulumhoz vándorolnak [7].

Az *E. coli* baktérium által termelt adhesin (egy mannózkötő lektin, a FimH), a gazdasejtek felszínén expresszáldó FimH-receptorhoz, a CD48-hoz (glikozil-foszfatidil-inozitol – GPI-kötött fehérje) kötődik [48]. A CD48 specifikusan a caveolákban lokalizálódó fehérje. A bakteriális adhesin kötődése a gazdasejt CD48-receptorához a baktériumsejtek felvételét indukálja. A baktériumok gazdasejtbe való bejutását koleszterinkötő ágensek (pl. ciklo-dextrin) gátolják [43,45], feltehetően annak eredményeként, hogy a felvételi folyamatban szerepet

játszó caveolákat a koleszterintartalmuk eltávolítása révén dezintegrlják.

Úgy tűnik, hogy a caveolák közvetítésével, részvételével végbemenő felvételi folyamat kiváló lehetőséget biztosít mind a baktériumok, mind pedig az SV40-vírus számára ahhoz, hogy „megússzák”, elkerüljék a lizoszómális degradációt. A caveolin jelenléte a *Chlamydia trachomatis* [45], Mycobaktériumok [43], FimH expresszálo *E. coli*-tartalmú [48] fagoszómák membránjában ugyanis megvédi ezen fagoszómák lizoszómákkal való összeolvadását, amelynek eredményeképpen a baktériumok életképesek maradnak. A folyamat pontos mechanizmusa jelenleg még ismeretlen.

Alzheimer-kór: kísérletes bizonyítékok támasztják alá, hogy a caveolin szerepet játszik az Alzheimer-kór patofiziológiájában. A szenilis *plaque*-ok jelenléte jellemző kórtünete a betegségnek. A β -amiloid fehérje a szenilis *plaque*-ok fő fehérjekomponense, amely egy prekursor fehérjéből, az amiloid prekursorból (APP) szintetizálódik α -, β - és γ -szekretáz segítségével. Immuncitokémiai vizsgálatokkal igazolták, hogy az APP caveolákban halmozódik fel, és a caveolin-1 fontos szerepet játszik az amiloid prekursorok kialakulásában a szekretáz enzim aktivitásának fokozásán keresztül. Alzheimer-kóros betegek agyszövetében a szenilis *plaque*-okat körülvevő asztrogilasejtekben a caveolin-3 igen jelentős mértékű felszabályozása volt megfigyelhető. A nagy mennyiségben expresszálo *caveolin-3* kötődik az APP-hez, amely aktiválja a β -szekretázt, s ennek eredményeképpen még fokozottabb mennyiségben szintetizálódik APP. A caveolin-3 tehát az APP-metabolizmus jelentős megváltoztatása révén, a prekursor molekula toxikus metabolitjainak túlermelődését eredményezve játszik szerepet az Alzheimer-kór kialakulásában [49].

Tumoros transzformációk: a caveolin-1 *in vivo* feltehetően tumorszuppresszorként viselkedik (a mechanizmust lásd fent). A caveolin leszabályozása a vele kapcsolatban lévő és ezáltal gátolt szignáltranszdukciós molekulák aktiválódását eredményezi, amely a MAP-kináz kaszkád aktiválódásán keresztül sejtproliferációt eredményezhet [50].

Cardiovascularis betegségek: a cardiovascularis rendszer legtöbb sejtjében (endotélsejtek) bőségesen vannak jelen caveolák. A caveolák kulcsszerepet játszanak a kalcium-anyagcserében [51], a jelátvit-

telben, a véralvadásban és a koleszterintranszportban (lásd fent), érzékenyek az oxidált koleszterinre, valamint HDL-, LDL- és oxidált lipoprotein-receptorokat tartalmaznak. Ez felveti a lehetőségét annak, hogy közvetlen kapcsolat van az oxisztérolok membránkárosító hatása, a caveolákban ezt követően inadekvátan aktiválódó jelátviteli utak és az atherogenezist eredményező sejtproliferáció között [34].

Irodalomjegyzék

- [1] Kiss, A.L., Turi, Á., Müllner, N. (2002) Caveolák: multifunkciós membrándomének. I. Morfológiai és biokémiai jellemzés. *Biokémia*, XXVI: 50–55.
- [2] Anderson, G. W., Brown, M. S., Beisiegel, V., Goldstein, J. L. (1992) Surface distribution and recycling of low density lipoprotein receptor as visualized with antireceptor antibodies. *J. Cell Biol.*, 93: 523–532.
- [3] Simionescu, N., Simionescu, M., Palade, G. E. (1972) Permeability of intestinal capillaries. *J. Cell Biol.*, 53: 365–392.
- [4] Kiss, A. L., Kittel, Á. (1995) Early endocytotic step in elicited macrophages: omega-shaped plasma membrane vesicles at their cell surface. *Cell Biol. Int.*, 19: 527–538.
- [5] Kiss, A. L., Geuze, H. J. (1997) Caveolae can be alternative endocytotic structures in elicited macrophages. *Eur. J. Cell Biol.*, 73: 19–27.
- [6] Montesano, R., Robert, R. J., Orci, A. (1982) Non-coated membrane invaginations are involved in binding and internalization of cholera and tetanus toxins. *Nature*, 296: 651–653.
- [7] Pelkmans, L., Kartenbeck, J., Helenius, A. (2001) Caveolar endocytosis of simian virus 40 reveals a new two-step vesicular transport pathway to the ER. *Nature Cell Biol.*, 3: 473–481.
- [8] Raposo, G., Dunia, I., Delavier-Klutchko, C., Kaveri, S., Strosberg, A. D., Benedetti, E. L. (1989) Internalization of b-adrenergic receptor in A431 cells involves non-coated vesicles. *Eur. J. Cell Biol.*, 50: 340–352.
- [9] Smart, E. J., Yun-shu Y., Andreson, R. G. W. (1995) Hormonal regulation of caveolae internalization. *J. Cell Biol.*, 131: 929–938.
- [10] Parton, R. G., Joggert, B., Simons, K. (1994) Regulated internalization of caveolae. *J. Cell Biol.*, 127: 1199–1215.
- [11] Drubin, D. G., Nelson, W. J. (1996) Origins of cell polarity. *Science*, 84: 335–344.
- [12] Eaton, S., Simons, K. (1995) Apical, basal and lateral cues for epithelial polarization. *Cell*, 82: 5–8.
- [13] Lisanti, M. P., Sargiacomo, M., Graeve, L., Saltiel, A., Rodriguez-Boulan, E. (1988) Polarized apical distribution of glycosylphosphatidyl inositol anchored proteins in a renal epithelial line. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 85: 9557–9561.
- [14] Ali, N., Evans, W. H. (1990) Priority targeting of glycosylphosphatidylinositol-anchored proteins to the bile canalicular (apical) plasma membrane of hepatocytes. *Biochem. J.*, 271: 193–199.
- [15] Wilson, J. M., Fasel, N., Kraehenbuhl, J-P. (1990) Polarity of endogenous glycosylphosphatidylinositol-anchored membrane proteins in Madin Darby Canine Kidney cells. *J. Cell Sci.*, 96: 143–149.
- [16] Mostov, K. E., Apodaca, G., Aroeti, B., Okamoto, C. (1992) Plasma membrane protein sorting in polarized epithelial cells. *J. Cell Biol.*, 116: 577–683.
- [17] Matter, K., Mellman, I. (1994) Mechanisms of polarity: sorting and transport in epithelial cells: *Curr. Opin. Cell Biol.*, 6: 545–554.
- [18] La Gall, A. H., Yeman, C., Muesch, A., Rodriguez-Boulan, E. (1995) Epithelial cell polarity: new prospective. *Semin. Nephrol.*, 15: 272–284.
- [19] Kurchalia, T., Dupree, P., Parton, R. G., Kellner, R., Virta, H., Lahert, M., Simons, K. (1992) VIP21, a 21 kDa membrane protein is an integral component of trans-Golgi network-derived transport vesicles. *J. Cell Biol.*, 118: 1003–1014.
- [20] Scheiffele, P., Verkade, P., Fra, A. M., Virta, H., Simons, K., Ikonen, E. (1998) Caveolin-1 and caveolin-2 in the exocytotic pathway of MDCK cells. *J. Cell Biol.*, 140: 795–806.
- [21] Murata, M., Peranen, J., Schreiner, R., Wieland, F., Kurchalia, T. V., Simons, K. (1995) VIP21/caveolin is a cholesterol-binding protein. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 92: 10339–10343.

- [22] Fielding, C. J., Bist, A., Fielding, P. E. (1997) Caveolin mRNA levels are upregulated by free cholesterol and downregulated by oxysterols in fibroblast monolayers. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **94**: 3753–3758.
- [23] Zhu, Y., Liao, H. L., Wang, N. P., Yuan, X., Ma, K. S., Verna, T., Lisanti, M. P., Stemeran, M. B. (1999) Regulation of caveolin-1 by low density lipoprotein in human endothelial cells. *Circulation*, **100**: 6945.
- [24] Van Meer, G. (2001) Caveolin, cholesterol and lipid droplets? *J. Cell Biol.*, **152**: 29–34.
- [25] Pol, A., Luetterfirst, R., Lindsay, M., Heino, S., Ikonen, E., Parton, R. G. (2001) A caveolin dominant negative mutant associates with lipid bodies and induces intracellular cholesterol imbalance. *J. Cell Biol.*, **152**: 1057–1070.
- [26] Smart, E. J., Ying, Y., Donzell, W. C., Anderson, R. G. (1996) A role for caveolin in transport of cholesterol from endoplasmic reticulum to plasma membrane. *J. Cell Biochem.*, **271**: 29427–29435.
- [27] Kaplan, M. R., Simoni, R. D. (1985) Transport of cholesterol from endoplasmic reticulum to the plasma membrane. *J. Cell Biol.*, **101**: 446–453.
- [28] Oliver, E. J., Krisans, S. K. (2000) Peroxisomal protein targeting and identification of peroxisomal targeting signal in cholesterol biosynthetic enzymes. *Biochim. Biophys. Acta*, **1529**: 89–102.
- [29] Urbani, L., Simoni, R. D. (1990) Cholesterol and vesicular stomatitis virus G protein take separate routes from endoplasmic reticulum to the plasma membrane. *J. Biol. Chem.*, **165**: 1913–1923.
- [30] Uittenbogaard, A., Ying, Y., Smart, E. J. (1998) Characterization of a cytosolic heat-shock protein-caveolin chaperon complex. Involvement in cholesterol trafficking. *J. Biol. Chem.*, **273**: 6525–6532.
- [31] Fujimoto, T., Kogo, H., Ishiguro, K., Tauchi, K., Nomura, R. (2001) Caveolin-2 is targeted to lipid droplets, a new “membrane domain” in the cell. *J. Cell Biol.*, **152**: 1079–1085.
- [32] Underwood, K. W., Jacobs, N. L., Howley, A., Liscum, L. (1998) Evidence for a cholesterol transport pathway from lysosomes to endoplasmic reticulum that is independent of the plasma membrane. *J. Biol. Chem.*, **273**: 4266–4274.
- [33] Fielding, C. J., Fielding, P. E. (2000) Cholesterol and caveolae: structural and functional relationships (Review) *Biochim. Biophys. Acta*, **1529**: 210–222.
- [34] Anderson, R. G. W. (1998) The caveolae membrane system. *Ann. Rev. Biochem.*, **67**: 199–225.
- [35] Smart, E. J., Graf, G. A., McNiven, M. A., Sessa, W. C., Engelman, J. A., Scherer, P. E., Okamoto, T., Lisanti, M. P. (1999) Caveolins, liquid-ordered domains and signal transduction. *Mol. Cell Biol.*, **19**: 7289–7304.
- [36] Lisanti, M. P., Scherer, P. E., Vidugiriene, J., Tang, Z., Hermanowski-Vosatka, A., Tu, Y.-H., Cook, R. F., Sargiacomo, M. (1994) Characterization of caveolin-rich membrane domains from an endothelial-rich surface: implications for human disease. *J. Cell Biol.*, **126**: 111–126.
- [37] Harme, J. H., Doyle, D., Brown, V., Rogers, M. S. (1995) The cellular isoform of prion protein, PrP^C, is associated with caveolae in mouse neuroblastoma (N2a) cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **210**: 753–759.
- [38] Kaneko, K., Vey, M., Scott, M., Pilkuhn, S., Cohen, P. E., Prusiner, S. B. (1997) COOH-terminal sequence of the cellular prion protein directs subcellular trafficking and controls conversion into the scrapie isoform. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **94**: 2333–2338.
- [39] Taraboulos, A., Scott, M., Semenov, A., Aorahami, László, L. (1995) Cholesterol depletion and modification of COOH-terminal targeting sequence of prion protein inhibit formation of the scrapie isoform. *J. Cell Biol.*, **129**: 121–132.
- [40] Baorto, D. M., Gao, Z., Malaviya, R., Dustin, M. L., Van der Merwe, A., Lublin, D. M., Abraham, S. N. (1997) Survival of FimH-expressing enterobacteria in macrophages relies on glycolipid traffic. *Nature*, **289**: 636–639.
- [41] Mulvey, M. A., Hultgren, S. J. (2000) Bacterial spelunkers. *Science*, **289**: 732–733.
- [42] Woolbridge, K. G., Williams, P. H., Kestley, J. M. (1996) Host signal transduction and endocytosis of *Campylobacter jejuni*. *Microbiol. Pathog.*, **21**: 299–305.
- [43] Gaffield, J., Pieters, J. (2000) Essential role for cholesterol in entry of *Mycobacteria* into macrophages. *Science*, **288**: 1647–1650.
- [44] Tachado, S. D., Gerold, P., McConville, M. J., Baldi, T., Quilici, D. (1996) Glycosylphosphatidylinositol toxin of *Plasmodium* induces nitric oxide synthetase expression in macrophages and vascular endothelial cells by a protein tyrosine kinase-dependent and protein kinase C-dependent signaling pathway. *J. Immunol.*, **156**: 1897–1907.
- [45] Norkin, L. C., Wolform, S. A., Stuart, E. S. (2001) Association of caveolin with *Chlamydia trachomatis* inclusions at early and late stage of infection. *Exp. Cell Res.*, **266**: 229–238.
- [46] Orlandi, P. A., Fischman, P. (1998) Filipin-dependent inhibition of cholera toxin: evidence for toxin internalization and activation through caveolae-like domains. *J. Cell Biol.*, **141**: 305–315.
- [47] Werling, D., Hope, J. C., Chaplin, P., Collins, R. A., Taylor, G., Howard, C. J. (1999) Involvement of caveolae in the uptake of respiratory syncytial virus by dendritic cells. *J. Leukocyte Biol.*, **66**: 50–58.
- [48] Shin, J.-S., Gao, Z., Abraham, S. N. (2000) Involvement of cellular caveolae in bacterial entry into mast cells. *Science*, **131**: 929–938.
- [49] Nishiyama, K., Trapp, B. D., Ikezu, T., Ransohoff, R. M., Tomita, T., Iwatsubo, T., Kanazawa, I., Hsiao, K. K., Lisanti, P., Okamoto, T. (1999) Caveolin-3 upregulation activates b-secretase-mediated cleavage of the amyloid precursor protein in Alzheimer’s disease. *J. Neurosci.*, **19**: 6538–6548.
- [50] Galbiati, F., Volonte, D., Engelman, J. A., Watanabe, G., Burk, R., Pestell, R. G., Lisanti, M. P. (1998) Targeted downregulation of caveolin-1 is sufficient to drive cell transformation and hyperactivate the p42/44 MAP kinase cascade. *EMBO J.*, **17**: 6633–6648.
- [51] Fujimoto, T. (1993) Calcium pump of the plasma membrane is localized in caveolae. *J. Cell Biol.*, **120**: 1147–1147.

Minden kedves olvasónak

Boldog Karácsonyt

és eredményekben gazdag új esztendő

kíván a

MBKE Intéző Bizottsága.

Búcsú Elődi Pál professzortól (1927–2002)

Elődi Pál 1964-ben nagydoktori disszertációjában azt írta „ha a fehérjékben bármely, a térszerkezet felépítésében részt vevő kötés-típus állapotát megváltoztatjuk, az a fehérje egészére drámai hatást gyakorol... Ez a felismerés is alátámasztja azt a kiinduló feltevésünket, hogy komplex problémák csak sokoldalú vizsgálódás útján, összehasonlító módszerek felhasználásával közelíthetők meg úgy, hogy az összefüggésekből a való helyzethez lehető legközelebb álló képet tudjuk kialakítani.” 1964-ben, e ma triviálisnak tűnő kijelentés nem volt magától értetődő.



Elődi Pál már nem ír és nem mond mélyenszántó bölcs mondatokat, nem tesz ironikus és önironikus megjegyzéseket, nem láthatjuk előadásokon és bizottságokban. Itt hagyott bennünket csendesen, feltűnés nélkül, úgy, ahogy tevékenykedett, amíg közöttünk volt.

Nehéz időkben, 1951-ben kezdte a tudományos munkát, amikor az elszigeteltség és a szegényes feltételek nem kedveztek a nyitottságot, kapcsolatokat és egyre kifinomultabb eszközöket kívánó kísérleti biokémia nemzetközileg versenyképes szintű művelésének. A belső igényesség és a naprakész irodalmi tájékozottság magyarázza talán, hogy 1958-ban már a Nature folyóiratban jelent meg egyik jelentős, eredeti közleménye, amelyben az enzimek működését a térszerkezet egészének változásaival hozza összefüggésbe egyszerű kísérletekkel alátámasztott, ma olvasva is időtálló érveléssel. Ne felejtsük ez a közlemény akkor született amikor a merev fehérjeszerkezeti modell volt az uralkodó, s még Koshland „induced fit” elméletének megjelenése előtt vagyunk. Keveset tudtunk a fehérjéről, nem voltak röntgendiffrakció útján meghatározott szerkezetek.

E szomorú alkalom – a megemlékezés írása – arra készítetett, hogy egy csendes vasárnap délután visszatérjek az ötvenes, hatvanas, hetvenes évek emlékei közzé. Elődi Pál egykori dolgozószobájában – amelyet 1972 óta birtokolok – régi jegyzőkönyvek, kéziratok és különlenyomatok között lapozgattam, s észre sem vettem az idő múlását. Nem vettem észre, mert annyi érdekes dologgal találkoztam, s azért sem vettem észre, mert nem tűnt fel, hogy harminc-negyvenéves dokumentumokat olvasgatok. Sokkal több adatot és részletet tudunk ma, ez vitathatatlan, de a lényeges kérdések nagy része ma is aktuális, a megállapítások többsége érvényes, a régi jegyzőkönyvek pontosak és hitelesek. A régi iratok és fényképek között böngészve látom, hogy milyen igényes és modern szellemű iskolába cseppentem én 1962-ben. Visszatekintve nyugodtan állíthatjuk, hogy Elődi Pál teremtette meg a szerkezeti biokémiai kutatásokat Magyarországon. Az országban először a „Karolina úton” volt optikai rotációs diszperziós spektroszkópia, analitikai ultracentrifuga, differenciális pásztázó mikrokolorimetria, kisszögű röntgenszórás-vizsgálat és sorolhatnám még. Elődi felismerése volt, hogy az igényes biokémia nem nélkülözheti a szerkezetvizsgáló módszereket, s ezáltal a modern fizika eszköztárát. Az új eszközökkel új szellemet is hozott a hazai biokémia korábbi, elsősorban orvosi és szerves kémiai szemléletébe. Mindig érzékelt a tudomány új lehetőségeit; példája ennek a számítógépes szubsztrátumtervezés területén végzett úttörő munkája is. Tudományterületének nemzetközileg ismert és elismert művelője volt, majd kétszáz tudományos közlemény, négy monográfia szerzője. „Biokémia” tankönyve minden szakkönyvtárban fellelhető, magam is gyakran forgatom.

Első lépéseimet a kutatói pályán Elődi Pál közvetlen környezetében tettem meg. Élveztem közelségének és őszinte közvetlenségének minden előnyét, s néha szenvedtem is tőle. Ma talán jobban látom mint akkor, hogy milyen sokat tudott, s ma azt is jobban megértem, hogy miért volt mindig tele kételyekkel mindazzal kapcsolatban, amit oly lelkesen és szorgalommal műveltünk. Az okos ember kételkedésével és iróniájával fogadta „zszenialitásunk” szinte minden elragadtatott ki-törését. Akkor nem mindig értettem, ma már tudom, hogy egy tudományos munkát befejezni nem, csak abbahagyni lehet.

Elődi Pállal lehetett beszélgetni, szinte bármiről. Széles műveltségű ember volt, akit minden érdekelt, minden területen otthonosan mozgott, s csaknem mindenről megvolt a – gyakran lesújtó – véleménye. Az ilyen beszélgetések után a ki-egyensúlyozott lelki állapotú halandó azért nem feltétlenül dőlt kardjába.

Sok fontos és sok apró dolgot tanultam Tőle. Kísérletet és laboratóriumot tervezni, spektrofotométert szerelni, levelet írni, s saját fontosságomon jókat derülni. Vitriolos humora minden helyzetben előbújt, sem magát nem kímélte, sem érdekeit nem mérlegelte, ha adódott egy jó poén. Ezért a hatvanas években virágzó intézeti „blódlík” nélkülözhetetlen szerzője és szereplője volt. Azt hiszem kedvére teszek, hogy hivatalos komoly portré helyett egy ilyen eseményen készült fénykép mellékelek, amelyen Dévényi Tiborral és Friedrich Péterrel éppen a komoly tudományos bizottságok „tekintélyének” formálásán dolgoznak. Csak komoly dolgokon tudott igazán jókat nevetni.

Legutoljára a szélfoglaló előadásomon találkoztunk, akkor mesterére Szörényi Imre akadémikusra utalva mesélte nekem, miként gondolkodott az egyszerű uradalmi kocsis az élet igazságtalanságáról „az apám is gróf volt, a fiam is az, csak én maradtam kocsis”, jót neveltünk, s hosszasan beszélgettünk, ígérte, hogy majd gyakrabban meglátogat. Ezután csak András fiával találkoztam, aki mondta, hogy nincs jól az édesapja, még ekkor sem gondoltam, hogy többet nem látom. Most már hiába várom a látogatást, helyette itt ülök a Tőle örökölt, kopott íróasztalnál, és búcsúztatót írok. Tudom, hogy valami visszavonhatatlanul elmúlt: egy kor, amelyben a szellem fontosabb volt, mint a verseny, amikor a konkurens megosztották a gondolataikat egymással, amikor a tudomány passzió volt és nem ipar, amikor a mester nemcsak szakemberré, de emberré is formálta a tanítványt. Megváltozott a világ, s ezt tükrözi a durva papírra stencilezett egykori doktori disszertáció kiulalakja, de tükrözi a tartalma is, a kísérleti munkát filozofikus mélységű analízis dekorálja, volt rá hely és volt hozzá idő. Az utóbbi évek tülekedésében Elődi Pál már nem szívesen vett részt, „mondj tényleg olyan fontos ez?” kérdezte néha. A mai délután nekem is alkalmat adott arra, hogy kissé elgondolkozzam, mi is fontos és érdekes valójában, s ebben az elmélkedésben Elődi Pál volt a társam. Ezt is köszönöm Pali, hiányozni fogsz.

Závodszy Péter

PÁLYÁZATI HIRDETÉS



AZ ORSZÁGOS REUMATOLÓGIAI
ÉS FIZIOTERÁPIÁS INTÉZET
(1023 Budapest, Frankel Leó út 25–29.)



Molekuláris Biológiai Laboratóriumába gyakorlott orvos, biológus vagy vegyész munkatársat, valamint 1 fő szakasszisztent keres.

Pályázati feltételek: diploma, erkölcsi bizonyítvány.

Előny: PhD, nyelvtudás, szakasszisztensnél érettségi + szakasszisztensi képzés.

A pályázathoz csatolandó: szakmai önéletrajz, iskolai végzettséget és szakképzést tanúsító másolatok, nyilatkozat a pályázati anyag betekintéséhez, szakmai önéletrajz. A pályázatot Prof. Dr. Poór Gyula főigazgató főorvosnak, a szakasszisztensi pályázatot pedig Kellős Éva ápolási igazgatónak az ORFI címére kérjük benyújtani.

Beadási határidő: a megjelenéstől számított 15 nap.

Bérezés a Kjt. szerint. Az állás a pályázat elbírálása után azonnal betölthető.

Zicherman Sándor Róbert 1935-ben született Ungvárott, gyerekkorát Beregszászon töltötte. 1957-ben vett részt először képzőművészeti kiállításon – akkor még autodidakta festőként. 1958-ban felvételt nyert Lembergben a Képzőművészeti Főiskolára, egy évvel később átiratkozott a leningrádi „Muchina” Iparművészeti Főiskola festészeti szakára. Nemcsak a főiskola, hanem az Ermitázs és a többi jelentős múzeum, könyvtár hozzájárult művészi fejlődéséhez. A festészen kívül foglalkozott grafikával, szobrásszattal és kerámiával is. 1966-ban felvették a Szovjet Képzőművészek Szövetségébe tagjelöltnek, majd 1975-ben rendes tagnak. 1989-ig valamennyi Szovjet és Összorosz kiállításon szerepelt munkáival, valamint részt vett az



Zicherman Sándor, *Zenész* (1964), tinta, könyvlap

orosz művészeti kiállításokon több külföldi országban is. Nemcsak festményei, hanem grafikái, érméi, szobrai, gobelinjei és kerámiái is a kiállított művek között voltak. Mozaikjai, sgraffitói és köztéri emlékművei ma is több orosz városban megtalálhatók. 1989-ben visszatelepült Magyarországra, azóta Budapesten él családjával. Munkái közgyűjteményekben szerepelnek elsősorban a volt Szovjetunió múzeumaiban – a szentpétervári Ermitázstól kezdve egészen az elisztai Kalmük Művészetek Múzeumáig. Érméi a wroclavi Éremművészeti Múzeumban vannak kiállítva. Művei megtalálhatók számos európai ország, valamint Kanada és az Egyesült Államok több magángyűjteményében is.

Munkái művészeti sokoldalúságról tanúskodnak, hiszen „hagyományos” arc- és tájképeket, csendéleteket éppúgy fest, mint ahogy él a korai modern különböző „izmusainak” látásmódjával: impresszionista, pointilista, kubista, expresszionista, konstruktivista vagy éppen absztraktba hajló eszközöket is használ. Alkalmazott technikái is sokrétűek: olajképek, kollázsok, grafikák; fest vászonra, farostlemzre, újságpapírra. Utóbbi technikájával készült képeit egyebek között a *Pictura texturalis* című kiállításán mutatta be, melynek bevezetőjében Dr. Jáki Ferenc a következőképpen méltatta: „E grafikák valóban úgy hatnak, mintha szépen formált, finom szövetre rajzolták volna őket. Túlzás nélkül állíthatjuk, hogy e „rajztömb”, amely temperával, tussal, tintával készült műveket rejt, valóban „unikumként” hat. A művész felszabadultan rajzolt az inspiráló alapra, amely nem a megszokott tiszta rajzlap, hanem vonalvezetésre, témára, kompozícióra, összecsengő harmóniára, szabad áramlásra, valóságos művészi tobzódásra ösztönző hátér volt. E bűvös könyvet lapozgatva szinte szembekerülünk az ősi asszír-babiloni ékírással emléket idéző stíléltől, írásos szobroktól kezdve a legmodernebb megoldásokat tükröző játékos, figuratív és nonfiguratív alkotásokkal is.” Zicherman Sándor további képei megtekinthetők az alábbi internetes címen: <http://www.virtuarnet.hu/xxmagyar.htm>



Zicherman Sándor, *Kompozíció-3* (1964), tempera, könyvlap



Zicherman Sándor, *Konstruktív kompozíció* (1964), tus, tinta, tempera, könyvlap



AKTIVIT

TERMÉKAJÁNLAT:



BIOANALITIKAI TERMÉKEK:

Készletek nukleinsav-tisztításhoz

NUCLEOBOND® oszlopok és készletek
anioncserélő technika alkalmazásával

Nucleotrap® és **Nucleotrap®CR** kiték DNS tisztításhoz
szilikagól mátrix technika alkalmazásával

NucleoSpin® termékcsalád nukleinsav-tisztításhoz
szilikagól membrántechnika alkalmazásával

- NucleoSpin® Plus
- NucleoSpin® Multi 8 Plasmid és Multi 8 Plus Plasmid
- NucleoSpin® Extract
- NucleoSpin® Blood és Blood L
- NucleoSpin® Multi 8 Extract
- NucleoSpin® C + T
- NucleoSpin® Plant
- NucleoSpin® RNS
- NucleoSpin® Virus és Virus L

Speciális HPLC kolonnák bioszeparációhoz

- Ioncserélő kolonnák
- Fordított fázisú kolonnák
- Gél töltésű kolonnák

Transzfer közegek és szűrő rendszerek

- CHROMAFIL® membránszűrők
- porablot® transzfer membránok
- Blotting papírok
- BIO-LAB-TOP

Mikrobiológiai gyorsesztek

- BioFix® tesztcsíkok mikrobiológiai vizsgálatokhoz
- Mikrobiológiai gyorsesztek higiénias vizsgálatokhoz

ALTALÁNOS LABORATORIUMI ESZKÖZÖK ÉS GÉPEK:

analitikai és gyorsmérlegek, súlysorozatok, ♦ pH papírok, tesztpapírok, ♦ pH és vezk. mérő műszerek, ♦ szűrőpapírok, membránszűrők, extrakciós hüvelyek, ♦ kémcsőkeverők, rázógépek, víz- és olajfürdők, termosztátok, ♦ malmok, ultrahangos keverők, labor reaktorok ♦ Mágneses és pálcás keverők, ♦ diszpergálók és homogenizálók, labor szivattyúk, roncsolók, desztillálók



SZERVESES KÉMIAI ANALITIKA:

♦ HPLC oszlopok, cartridge rendszerrel is, GC kapillárisok, polimer kolonnák ♦ TLC hordozók, szorbensek és kész VRK-lapok Al, műanyag és üveg hordozón ♦ C-H-H-O-S és összes N automata elemösszetétel analízátorok ♦ BIO-ANALITIKAI TERMÉKEK széles VÁLASZTÉKA

AKTIVIT Kft. 1145 Budapest, Pétervárad u. 14.
Tel.: 47-00-125, 221-7865, 221-7866

FAX:
252-9940

Gyártók: AUTOMESS GmbH., BEHR GmbH., ELEMENTAR GmbH.,
GRÖGER & OBST GmbH., HYDROLAB Co., IKA WERKE GmbH.,
KERN GmbH., MACHEREY-NAGEL GmbH., SKALAR BV., WTW GmbH.

Néhány új kezdeményezés a FEBS-en belül, amire érdemes figyelni!

28th FEBS Meeting – Isztambul, 2002 október 20–25.

Sajnos ez volt az utolsó FEBS Meeting...

Ugyanis a FEBS úgy döntött, hogy ezentúl a FEBS Meeting-ek neve FEBS Congress lesz, jelezve ezáltal a rendezvény súlyát, fontosságát és nagyságát. A döntésben nem tudom mennyire játszott szerepet, hogy az isztambuli találkozó hosszú idő óta a legkisebb FEBS Meeting volt, mindössze 896 résztvevővel. Ennek a megrendezés igen sajnálatos fordulatai adják a magyarázatát. A rendezvényt az Izraeli Biokémiai Társaság először Jeruzsálemben akarta megrendezni. A tragikusan kiéleződő izraeli helyzet miatt a helyszínt először a Jeruzsálemtől távolabb fekvő Eliat üdülőhelyre, majd onnan Isztambulba helyezték át. A közelgő, Egyesületünk által szervezett 2005-ös FEBS konferencia előkészületeinek ismeretében is minden tisztelet és elismerés az izraeli kollégáknak, akik Izraelből Isztambulba – a török kollégák hathatós segítségével – nagyszerű tudományos rendezvényt távszerveztek össze. A Meeting hangulata és tudományos színvonala kiváló volt, aminek a körülményekhez képest szépszájú, húszfős magyar csapat örülhetett.

A Meeting adott otthont a FEBS Council 42. ülésének is. Ezen és az ülést megelőző „Kelet-Európai kerekasztal-beszélgetésen” több olyan fontos információ hangzott el, amelyet minden tagtársunk figyelmébe szeretnék ajánlani:

1. Szlovénia, Lengyelország és hazánk kezdeményezésére a FEBS közbenjár Philippe Busquinnél, az EU tudományos miniszterénél, hogy az EU hatodik keretprogram támogatási kérelmei bírálata során a frissen belépő, illetve a csatlakozásra váró országok nívós csoportjainak részvétele jelentsen valamilyen többletértéket;

2. felmerült, hogy a FEBS a FEBS Letter és az Eur. J. Biochem. folyóiratokból szívesen adna néhány magyar és más biokémiai centrumnak ingyenes online-hozzáférést; kérem érdeklődő tagtársainkat, hogy amennyiben erre szükségük lenne, helyi kollégáikkal történő egyeztetés után egy közös (pl.



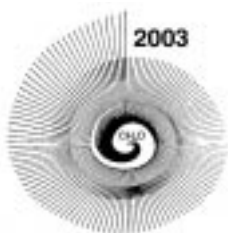
könyvtári) számítógépes IP-címet küldjenek el nekem, a csermely@sote.hu e-mail címre legkésőbb 2003. január 10-ig;

3. fiatal kollégáink figyelmébe ajánlom, hogy a FEBS „Collaborative experimental scholarship” ösztöndíjakat is támogat, melyek rövid, párhetes látogatást tesznek lehetővé egy külföldi laborba, egy ottani technika megtanulása céljából. Emellett változatlanul élnek a korábbi formák: a „Long-term fellowship”, a „Summer-fellowship” és a „Short-term fellowship” is. Az ösztöndíj összege valamennyi kategóriában emelkedni fog, és a Long-term fellowship költségvetéséhez utóbb „Follow-up research fund” is járhat. További információk a <http://www.febs.org> internetes honlapon;

4. valamivel idősebb kollégáink figyelmébe ajánlom, hogy a FEBS nagyon szívesen támogatja „Practical courses”, „Special meetings”, „Special workshops”, „FEBS Lectureships” rendezvények szervezését (az utóbbi egy ismert FEBS országbeli előadó meghívása esetleg több helyre is). A FEBS Long-term fellowship új értelmezésében hazatelepülő-támogatásként is szóba jöhet! Azaz: egy olyan magyar kutató is pályázhat rá, aki PhD-tanulmányokat végzett vagy posztdoktoráns kutatóként dolgozott valahol külföldön, és egy itthoni jó helyen akarja folytatni! További információk ugyancsak a <http://www.febs.org> internetes honlapon;

5. végezetül: egyesületünk minden tagja, további tagdíj befizetése NÉLKÜL tagja a FEBS-nek is. Érdemes e-mail útján regisztrálni a FEBS közvetlen tagjaként a <http://www.febs.org> internetes címen, ugyanis így számos, a fentiekhez hasonló, de annál frissebb, fontos információ közvetlenül is eljut tagtársainkhoz. Aki pedig még nem tagja az egyesületnek, még ma lépjen be (e-mail-en jelezve szándékát Bíró Évának a biro@enzim.hu e-mail címen), mert a fenti kedvezményeket csak ez esetben veheti igénybe.

Csermely Péter
főtitkár



6th International Conference on

ROLE OF FORMALDEHYDE IN BIOLOGICAL SYSTEMS

Methylation and Demethylation Processes

October 12–16, 2003

Pécs, Hungary

INVITATION

You are cordially invited to attend the 6th International Conference on ROLE OF FORMALDEHYDE IN BIOLOGICAL SYSTEMS – METHYLATION AND DEMETHYLATION PROCESSES to be held on October 12–16, 2003, Pécs, Hungary. Formaldehyde is “a two-face molecule”. On the one hand, it is known relatively for a long time that formaldehyde is a widely spread common, environmental pollutant and – under certain conditions – mutagenic and carcinogenic. On the other hand, more recently it has been established that formaldehyde is also a normal and indispensable component of different biological systems similar to hydrogen peroxide. A number of rapid formaldehyde pathways in different tissues exist through labile hydroxymethyl groups.

CONFERENCE VENUE

The conference venue is the house of the Hungarian Academy of Sciences in Pécs.

REGISTRATION

A preliminary registration form is enclosed. In order to participate at the Conference, it should be completed and mailed with a short abstract no later than March 31, 2003, to Conference Secretariat: COOPTOURIST / COOP-CONGRESS, H-1371 Budapest 5, P.O.Box 434, Hungary
Fax: (36-1)458-6240
E-mail: coopcong@euroweb.hu
<http://www.cooptourist.hu>

Conference fee

Participant: 390 USD
Accompanying person: 220 USD
The Conference fee includes registration, abstracts book, four nights accommodation, welcome reception, lunches, coffee.

CONFERENCE TOPICS

- FORMALDEHYDE
- FORMALDEHYDE CYCLE
- TOXICOLOGY OF FORMALDEHYDE
- HYDROGEN PEROXIDE AND FORMALDEHYDE
- ROLE OF FORMALDEHYDE
- ANALYSIS OF FORMALDEHYDE
- ORGANIZING COMMITTEE
- LOCAL ORGANIZING COMMITTEE
- SCIENTIFIC PROGRAM ADVISORY COMMITTEE
- SCIENTIFIC CORRESPONDANCE
Dr. Ernő TYIHÁK, Ph.D., D.Sc.,
Plant Protection Institute,
Hungarian Academy of Sciences,
H-1525 Budapest, II. P.O. Box 102,
Hungary, Phone: (36-1)48 77 515,
Fax: (36-1) 48 77 555
E-mail: etyih@nki.hu



Kellemes Ünnepeket
és sikerekben gazdag

Új Esztendőt

kívánunk minden
kedves olvasónak!

Bio-Science Kft.
munkatársai



1119 Budapest, Andor u. 47-49.
Telefon: 463-5077, 463-5069
E-mail: bio-sci@bio-science.hu

Fax: 463-5261
Internet: www.bio-science.hu

AUTOKLÁVOK

Minden felmerülő igényre



COMPACT 40



COMPACT 60



FRONT LOADING



TOP LOADING



Képviselet és szerviz:

NOVO-LAB



Moving forward in Molecular Biology



genomics