

BIOKÉMIA

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

Szerkesztőbizottság:

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

Felelős szerkesztő:
SZÉKÁCS ANDRÁS

XXIX. ÉVF. 4. SZÁM

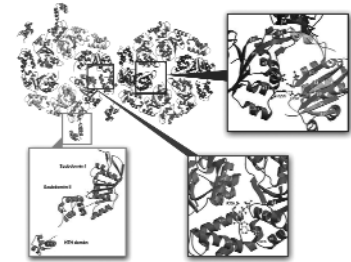
2005. DECEMBER

A tartalomról:

- ◇ Az ubiquitinalapú fehérjelebontási rendszer és a sejtosztódás szabályozásában betöltött szerepe – *Avram Hershko*
- ◇ AAA ATP-áz fehérjék: egységes szerkezet, szerteágazó funkciók – *Sallai László*
- ◇ Betekintés a rovar-neuroendokrinológiába I. Neuropeptidok szintézise, hatásai, csoportosításuk – *Fónagy Adrien*
- ◇ Megújult vezetőség – új kezdeményezések – *Fésüs László és Buday László*
- ◇ 2 x 80 – *Szabó Gábor*
- ◇ Biokémiai Világkongresszus volt a fehérjékről Budapesten – *Korcsmáros Tamás*
- ◇ Szövetségben a magyar biotechnológiai cégek – *ifj. Duda Ernő*

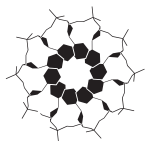
Címlapkép:

A ZraR proteinek AAA doménjei által a fehérjekristályban képzett két hexamer gyűrű. A gyűrűszerkezetben azonos színnel jelöltük a fehérjekristályban krisztallográfiás szempontból egyenértékű monomereket. A szerkezetmegoldás során a három doménnel rendelkező fehérje AAA és DNS-kötő doménjeinek konstrukcióját használtuk, ezért az N-terminális szabályozó domén nem látható; továbbá a centrális és DNS-kötő domént összekötő hosszú, flexibilis linker miatt csak két monomerhez tartozó hélix-turn-hélix motívumot sikerült egy hexameren belül láthatóvá tenni. A hélix-turn-hélix domének lehetőséget adnak két AAA hexamer dodekamerré kapcsolódására. Három molekuláris részletet kiemelve is bemutatunk. Balra lent: A ZraR fehérje két szubdoménből álló AAA és HTH doménje. Az I szubdoménen az aktív centrumban egy foszfát helyezkedik el. Jobbra lent: A ZraR AAA domén aktív centrumában lévő ATP-molekula, melynek kötésében az R359 (zöld) és R315 (lila) fontos szerepet játszik. Jobbra fent: A hexamerben két szomszédos ZraR molekula AAA doménjének (vörös és sárga) kapcsolata. Az ábrán kék színnel az NtrC fehérje ismert szerkezetű N-terminális doménjét modelleztük (ld. a vonatkozó közleményt az 56–59. oldalakon).



Contents:

- ◇ The ubiquitin system for protein degradation and some of its roles in the control of cell division – *Avram Hershko*
- ◇ AAA ATP-ases: uniform structure, diverse functions – *László Sallai*
- ◇ Insight into insect neuroendocrinology I. Synthesis, effects and classification of neuropeptides – *Adrien Fónagy*
- ◇ Newly elected Executive Committee – new initiatives – *László Fésüs and László Buday*
- ◇ 2 x 80 – *Gábor Szabó*
- ◇ A biochemistry World Congress on proteins has taken place in Budapest – *Tamás Korcsmáros*
- ◇ Hungarian biotechnology firms in alliance – *Ernő Duda, Jr.*



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

WEBio
BioScience Portal

Az ubiquitinalapú fehérjelebontási rendszer és a sejtosztódás szabályozásában betöltött szerepe

The ubiquitin system for protein degradation and some of its roles in the control of cell division*

Avram Hershko

Unit of Biochemistry, the B. Rappaport Faculty of Medicine, Technion-Israel Institute of Technology, Haifa 31096, Israel
E-mail: hershko@tx.technion.ac.il

Összefoglalás

Bebizonyosodott, hogy az eukarióta sejtekben számos fehérje szelektív lebontását az ubiquitin közvetítette proteolitikus rendszer végzi. Amennyiben egy fehérjéhez az ubiquitinaktiváló enzim, az ubikvitiszállító fehérje és az ubiquitin-fehérje ligáz egymásra követő hatásukban ubiquitint kapcsol, az így megjelölt fehérjét ezzel lebontásra ítéli. A folyamat végén az ubiquitin az ubiquitinlánc hidroláz enzimek hatására felszabadul, és így rendelkezésre áll, hogy további fehérjéket jelölhessen meg a lebontásra. Az általános proteolitikus folyamatok mellett az ubiquitinmechanizmus a mitotikus sejtciklus szabályozásában is fontos szerepűnek bizonyult. A ciklin-B, a ciklusfüggetlen fehérjekináz-1 enzim szabályozó alegysége az interfázis során termelődik, és a mitózis végén az ubiquitin rendszer lebontja azt. E folyamatot az ubiquitin ligáz enzim, más néven ciklozóma végzi, amely az interfázisban inaktív, ám amelyet a mitózis végén a ciklinfüggő fehérjekináz-1 foszforilációs úton aktivál. Az ubiquitinaktiváló enzim és az ubikvitiszállító fehérje hatására ubiquitinlánc csatolódik a ciklin-B fehérjére, amely annak lebontását indítja meg. Így a fehérjefoszforiláció és a fehérjelebontás kölcsönhatása központi szerepet tölt be a sejtciklus szabályozásában.

Hershko, A.

Unit of Biochemistry, the B. Rappaport Faculty of Medicine, Technion-Israel Institute of Technology, Haifa 31096, Israel
E-mail: hershko@tx.technion.ac.il

Summary

The ubiquitin-mediated proteolytic system has been identified to be the pathway for selective degradation of many proteins in eukaryotic cells. Ligation of proteins to ubiquitin, carried out by the consecutive action of three proteins, the ubiquitin-activating enzyme, a ubiquitin-carrier protein and a ubiquitin-protein ligase, dooms the thus labeled protein to degradation. At the end of the process, ubiquitin is released by ubiquitin chain terminal hydrolases, and becomes again available for labeling other proteins for degradation. In addition to general proteolytic processes, this mechanism has been proven to play important roles in the regulation of the mitotic cell cycle. Cyclin B, the regulatory subunit cyclin-dependent protein kinase 1 is synthesized in the interphase, and is degraded at the end of mitosis by the ubiquitin system. This process is carried out by a ubiquitin ligase, cyclosoime, inactive in the interphase, but activated by phosphorylation at the end of mitosis by cyclin-dependent protein kinase 1. The action of ubiquitin-activating enzyme and ubiquitin carrier protein causes the attachment of a ubiquitin chain to cyclin B leading to its degradation. Thus, an interrelationship between protein phosphorylation and protein degradation plays a central role in the control of the cell cycle.

The question of how proteins are degraded in cells has a retrospect of approximately 35 years of work. At the beginning, at the mid 20th century only a few people were interested in this topic. By cracking the

genetic code, molecular biological revolution made it obvious that the gene is a stretch of DNA, which is the blueprint for the formation of proteins through the intermediate blueprint of RNA, and proteins are

* This paper is based on Prof. Hershko's lecture at the Hungarian Academy of Sciences on Jan 21, 2005. The text and the figures are reproduced with permission. The lecture is available at <http://vod.nijf.hu/hershko>.

strings of molecules (amino acids). There are more than 20 thousand different proteins that carry out all the biochemical and physical functions in our cells (Figure 1).

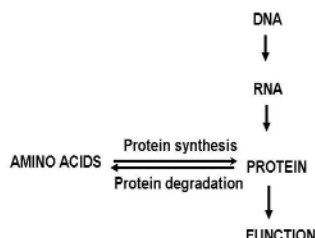


Figure 1. Scheme for protein synthesis and degradation in the living cell.

In the beginning there was a big interest in how different proteins are synthesized regulated by genes, how different genes are being turned on and off. Because of this preoccupation with protein synthesis, there was little interest in the fact that proteins are not only being synthesized from amino acids, but are being degraded back to these building blocks as well. Little attention was paid to protein degradation even though this process was discovered already in the late 1930s by Rudolf Schoenheimer, a great pioneer in this field. Schoenheimer was among the first ones, who used isotopically labeled amino acids to study the fate of proteins in living animals, and he found [1], that proteins are not stable, but are in a dynamic state of constant turnover in the organism: they are constantly made and then degraded back to amino acids. Yet it was not known how proteins are degraded, and there was little interest in this problem. However, as information gradually accumulated, it became evident that protein degradation is a basically important biochemical process. In the 1970s it was dis-

covered that abnormal proteins are rapidly recognized and are eliminated from the cell [2]. Nonetheless, protein degradation is not simply a „waste disposal“ process: it was soon recognized, that normal proteins are also selectively degraded at widely different rates ranging from several minutes to several days or even weeks. Each protein is degraded at its own rate. This selectivity is important also because the levels of specific regulatory proteins in animal cells can be regulated not only by changes in the rates of synthesis, but also by the rates of degradation. Thus, intracellular protein degradation can be characterized by certain properties [2]: (1) abnormal proteins are rapidly eliminated, (2) normal proteins are selectively degraded at different rates, (3) levels of specific proteins in animal cells can be regulated by changes in rates of synthesis or rates of degradation. Usually regulatory proteins are being turned over rapidly, and this rapid turnover helps in the fluctuation in their levels.

35 years ago it was clear that protein degradation is a basically important process, but it was not known how intercellular proteins are degraded at such high level of selectivity and regulation. As a postdoc I could work with Prof. Gordon Tomkins at San Francisco. Tomkins was interested in the mechanism by which corticosteroid hormones induce specific enzymes [3]. The work was concentrated around a key model protein, tyrosine aminotransferase (TAT) and on the breakdown of this rapidly turned over enzyme, the levels of which are controlled not only by synthesis, but also by degradation. I found almost by accident that the addition of potassium fluoride, an inhibitor of energy production in cell, completely blocked the degradation of TAT [4]. And the effect was not specific to fluoride,



Avram Hershko was born in Karcag, Hungary, in 1937. Surviving deportation in World War II, he moved to Israel in 1950, received his education and a subsequent medical degree in Jerusalem. He worked as a postdoctoral fellow at the University of California in the laboratory of Dr. Tomkins, and he made fundamental discoveries during the seventies and eighties pointing out that breakdown of the proteins plays a very significant role in the cell. These results not only deepened our understanding how the cell works, but are important for medicine as recently resulted in a new drug of choice for the cure of cancer. He was awarded with the Nobel Prize in chemistry (shared with A. Ciechanover and I. Rose) in 2004. The presidency of the Hungarian Academy of Sciences (HAS) nominated him as a foreign honorary member in 2004. The present article is based on his inaugural lecture held at HAS on January 21, 2005.

because any other inhibitor of cellular energy production completely inhibited the degradation of this enzyme. This indicated that energy is needed for the degradation of cellular proteins. It was not clear why such a breakdown process would be endothermic, because energy is usually needed to make a chemical bond in protein synthesis, not to break it in proteolysis. The degradation of proteins by proteinases in our digestive tract does not need energy: in fact it is an exergonic process releasing energy. It appeared, there is some kind of a new, at the time yet unknown mechanism that needs energy for the high selectivity of protein degradation. It was also apparent that the energy is not needed for the cleavage of the peptide bonds in the protein, it must be needed for some other process that determines the high selectivity and regulation of intracellular protein degradation. Yet several questions remained unanswered. How proteins are degraded in cells? Why energy is needed in intracellular protein degradation?

Energy-dependent protein degradation

Upon my return to Israel at the Medical School, Technion in 1971, I took a classical biochemical approach to study protein degradation: I examined cell-free extracts. This implies to open the cell and try to reproduce the energy-dependent protein degradation system, without the complex organization of the cell, in a test tube. For this purpose, one has to take the system apart, isolate the different components, enzymes that are active in this organization, examine how these components work, fractionate the system, purify the components, find out how they work, and reconstitute the system from purified components. Only then can one understand how the system works. The first step in this direction was published in a small paper in 1978 [5]. It took a very simple experiment: I used a cell-free system, given extracts from reticulocytes, in which degradation of the proteins was strongly stimulated by the main cell energy source, ATP. In the crude lysate containing all the proteins of this immature red cell, there was very strong stimulation of our test protein, denatured globin by energy (ATP). My research group fractionated all proteins in the lysate on an anion exchange column and isolated two fractions. Fraction I contained all proteins that did not bind to the column, and frac-

tion II contained proteins that were retained on the column and were eluted later. Neither fraction I, nor fraction II showed protein degradation activity with or without ATP, but ATP-dependent protein degradation was completely reconstituted when the two fractions were combined. Therefore, this very simple experiment showed that the system that degrades proteins in dependence of energy is composed of at least two components: at least one in fraction I and one in fraction II. Now we know that there are much more than two components.

The active component was attempted to be purified from the less complex fraction, fraction I. This purification provided a small protein of 76 amino acids, APF-1 (Factor 1 of the ATP-dependent proteolytic system) that later served as a key to understand how the system works. APF-1 was found to be similar to a known protein ubiquitin (named after it is ubiquitously found in all eukaryotic cells), the function of which was not yet known at that time. We found that the small protein from fraction I, ubiquitin is the active component of energy dependent protein degradation.

How does this small protein, ubiquitin work? It looked smaller than most (typical) enzymes. It appeared, it might have been an activator that binds to an enzyme, so it seemed logical to attempt to purify the enzyme it binds to. Therefore, we labeled ubiquitin with iodine, and mixed pure labeled ubiquitin with crude fraction II, and looked which protein it binds to. To our surprise, we found that in the presence of ATP it bound not only to one, but to many, actually hundreds of different proteins, and the binding was covalent, in other words a very strong chemical bond. From this we understood that ubiquitin was not bound to an enzyme, but to substrates of the enzyme: to endogenous proteins in the lysate fraction that are to be degraded by the system. To test the hypothesis, whether ubiquitin works by targeting proteins for degradation by being linked to them, lysozyme, a known artificial substrate was added to the system. Lysozyme was also ubiquitinated. This was verified also by the use of iodine-labeled lysozyme. Based on these findings, we proposed in 1980 that proteins are targeted for degradation by their covalent ligation with ubiquitin [6]. Ubiquitin is a tag: once the protein is labeled with ubiquitin, it is doomed for degradation by another enzyme that in

turn releases ubiquitin that can be again used as a label for protein degradation. This explains why energy is needed for such a process: to make a chemical (amide) bond between the protein and ubiquitin. The next 10 years continued with work on the biochemistry of the ubiquitin system (composed of several enzymatic steps), leading to a detailed present knowledge of the ubiquitin pathway (Figure 2).

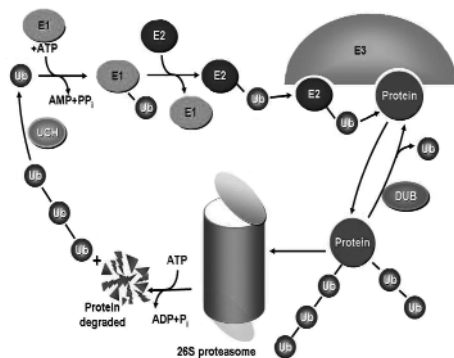


Figure 2. A detailed scheme of the ubiquitin pathway. (Ub: ubiquitin, E1: ubiquitin-activating enzyme, E2: ubiquitin carrier protein, E3: ubiquitin-protein ligase, Protein: substrate protein targeted to degradation, DUB: deubiquitylating enzyme, UCH: ubiquitin C-terminal hydrolase)

Actually, ubiquitin is ligated to the protein substrate not by one enzyme, but by the consecutive action of three different enzymes (E1, E2 and E3) [7,8]. E1 is the ubiquitin-activating enzyme that utilizes the energy of ATP to activate ubiquitin. Activated ubiquitin is transferred by E2, a ubiquitin carrier protein. Yet the main task of tagging, i.e. linking ubiquitin to the protein is done by a class of enzymes (E3), ubiquitin-protein ligases, that recognize specific motifs of different proteins, bind E2s that are charged with ubiquitin, and promote the transfer of ubiquitin from E2 to the protein. There are more than 500 different E3 type enzymes that are needed in order to recognize the huge number of different proteins that have to be degraded at the right time in the right way in the cell. The motif that E3 recognizes can be a sequence or a structural feature in the protein. Usually a poly-ubiquitin chain is formed on the protein: the first ubiquitin is ligated to the protein and then additional ubiquitin moieties are linked. There is a big protease complex, the 26S proteasome (described by another research group), which specifically recognizes proteins which are tagged by such poly-ubiquitin

chains, and causes their degradation to small peptides and amino acids. At the end of the process, ubiquitin is released by UCH, ubiquitin C-terminal hydrolases. The mechanism how process works became gradually known, yet it still remained a question, how the degradation is being controlled by the ubiquitin system in a specific and regulated fashion.

The role of the ubiquitin system in the control of cell division

It was known that levels of many important regulators of the cell division cycle are oscillating in the cell. The first of such regulators, discovered by Tim Hunt, is cyclin B, a protein that is degraded at the end of each mitosis [9]. Cyclin B is the positive regulatory subunit of a protein kinase called cyclin-dependent protein kinase 1 (Cdk1). The levels of Cdk1 is constant in the cell cycle, but the levels of cyclin B oscillate. Cyclin B is synthesized in the interphase, and then it is rapidly degraded at the end of mitosis. So by the synthesis of cyclin B, Cdk1 becomes active. This activated form of Cdk1 is an active protein kinase, also called MPF (M-phase-promoting factor). Active MPF promotes the cell to enter mitosis: it is a master protein kinase that phosphorylates a number of proteins. At the exit of mitosis, when the cell gets to anaphase, MPF has to be inactivated, and this inactivation is done by the specific degradation of cyclin B at the end of mitosis. How is cyclin B degraded at the end of the cycle? Why is cyclin B stable in the interphase and then rapidly degraded at the end of mitosis? What is the system that degrades cyclin B? Is it the ubiquitin system, and if so, what are the specific components and how are they regulated?

In order to obtain a cell-free model for biochemical studies, a marine system, oocytes from a clam were used. When fertilized, cell division starts in these oocytes in an outstanding synchrony. Extracts can be made from these fertilized oocytes at different times of the cell cycle, and one can incubate these extracts in the test tube in the presence of ATP, as energy source. Cyclin degradation will occur at the right time in these extracts: not in the interphase but at the end of mitosis [10]. I attempted to fractionate this cell machinery and see how cyclin is degraded in the cell cycle [11–12], and found that cyclin B is also degraded by the ubiquitin system (Figure 3), and that the heart of the mechanism is a ubiquitin ligase that we called

the cyclosome [13], because it is a very large complex, and it is important in the early embryonic cycles. Others called it APC (anaphase promoting complex). This ubiquitin ligase acts on a small set of cell cycle regulatory proteins important for the exit from mitosis, and one of them is cyclin B. This ubiquitin ligase is inactive in the interphase, but gets activated at the end of mitosis, and activation is carried out by phosphorylation. The active Cdk1 phosphorylates ubiquitin ligase, and phosphorylated ubiquitin ligase is further activated by an activatory protein Cdc20 (originally found in yeast). This complex, together with the E1 ubiquitin-activating enzyme and E2 ubiquitin carrier protein, causes the attachment of a ubiquitin chain to cyclin B at the end of mitosis, leading to the degradation of cyclin B, that in turn converts Cdk1 to its inactive form [14–21]. There is an interrelationship here, in the control of the cell cycle, between protein phosphorylation and protein degradation. The periodic activation of ubiquitin ligase gives complete explanation for the oscillation of the levels of cyclin B in the early embryonic cell cycle. Protein degradation is one of the main driving forces in cell cycle control. It has been found later that the 11-subunit APC/cyclosome is actually universally occurring in all eukaryotic organisms from yeasts to humans. It also degrades some other important cell cycle regulators e.g., securin, which allows the initiation of anaphase by promoting the separation of sister chromatids. Moreover, the APC/cyclosome is also a target of an important checkpoint mechanism called the mitotic checkpoint mechanism, which assures that sister chromatids can separate only after all sister chromatids are correctly attached to the mitotic spindle.

By the work of many laboratories around the world it has become known that ubiquitin-mediated protein degradation plays a role in a number of biochemical processes: (1) control of cell division, (2) sig-

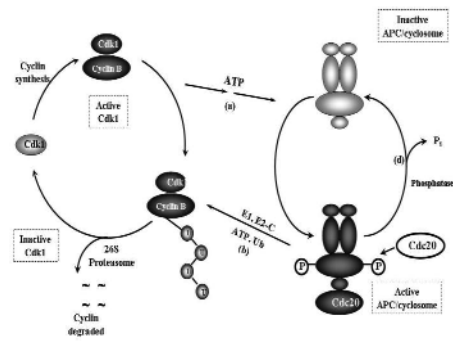


Figure 3. A scheme of the cyclin synthesis and degradation pathway. (Cdk1: cyclin-dependent protein kinase 1, cyclin B: a key mitosis regulatory protein, U: ubiquitin, E1: ubiquitin-activating enzyme, E2-C: cyclin-selective ubiquitin carrier protein, APC: anaphase promoting complex, Cdc20: mitosis-specific activator)

nal transduction into the cells from the outside, (3) regulation of gene expression, (4) responses to inflammation, (5) immune response, (6) early embryonic development, (7) programmed cell death, apoptosis (proapoptotic and antiapoptotic mechanisms), and (8) circadian clocks. In medicine, the ubiquitin system is also known to be involved in many human diseases, such as many types of cancer, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, cystic fibrosis and others. In some cases the ubiquitin system has to destroy a positively active regulator in order to limit its duration. In certain other cases it eliminates a negatively acting regulator, thereby allowing the initiation of certain processes. In still other cases it can be either a positive or negative regulator, such as regulators that are continuously being synthesized and degraded (Table I). It can be considered a very wasteful process, but an effective regulation is achieved. It could seem that the cell wastes much energy in making all these proteins and then destroying them, but I would rather call it energy investment, because regulation of proteins by degradation is a very effective and irreversible way of control.

Table I. Some regulatory proteins degraded by the ubiquitin system

Type	Regulator	Role of degradation	Examples
I	Positive	Limitation of duration	Cyclins (G1, S, M-phase); transcription factors (myc, fos...)
II	Negative	Initiation of process	Cdk inhibitors Anaphase inhibitor I κ B transcriptional regulator
III	Positive or negative	Activation by stabilization	p53 tumor suppressor; β -catenin

Conclusion

Lessons maybe several [22–24], mainly for the young scientists. As we can see, we have come a long way from the humble beginning of fractionation of reticulocytes to the numerous important functions of the ubiquitin system in health and disease, and I am certain that there are many other functions of the ubiquitin system that are to be discovered, and that we are only seeing the tip of the iceberg. But what we can also learn from my story is the continued importance of biochemistry, old fashioned biochemistry, in today's biomedical sciences. To illustrate this, I am borrowing Arthur Kornberg's description [25] of the different eras in medical sciences. He divided biomedical sciences into four main periods: the eras of „microbe hunters”, the great microbiologists, Pasteur; followed by „vitamin hunters” after the discovery of the vitamins at the beginning of the 20th century; „enzyme hunters” upon the identification of multitude of enzymes by biochemists; leading to the era of „gene hunters”, today's time of molecular genetics. Yet it is to be pointed out that the days of enzyme hunting are not over, and that biochemistry will have to accompany molecular genetics well into the future. Actually, the days of „gene hunting” are over, if you wish, in a certain way, because now with the completion of the Human Genome Project we know the sequence of all our genes. However, we know the function of only about one-third of the genes. The remaining two-thirds remain as sequences encoding proteins of unknown functions. And if one wants to know the function of these genes in health and disease, one has to use biochemistry or „enzyme hunting” together with molecular genetics.

The ubiquitin story shows that it could not have been found out how the ubiquitin system works without biochemistry. Just by the isolation of the genes of ubiquitin or the ubiquitin system, or even by knowing the complete sequence of these genes, we could not have thought of such a new mechanism as tagging of a protein by its covalent binding to another protein. So my message to the young audience is to continue to use biochemistry together, of course, with molecular genetics.

References

- [1] Schoenheimer, R. (1942) The dynamic state of body constituents. (Harvard University Press, Cambridge, MA, USA)
- [2] Schimke, R. T. (1970) Regulation of protein degradation in mam-

- malian tissues. In: Mammalian protein metabolism. (Munro, H. N., Ed.) (Academic Press, New York) Vol 4: pp. 177–228.
- [3] Hayashi, S. I., Granner, D. K., Tomkins, G. M. (1967) Tyrosine aminotransferase. Purification and characterization. *J. Biol. Chem.*, **242**: 3998–4006.
- [4] Hershko, A., Tomkins, G. M. (1971) Studies on the degradation of tyrosine aminotransferase in hepatoma cells in culture. Influence of the composition of the medium and adenosine triphosphate dependence. *J. Biol. Chem.*, **246**: 710–714.
- [5] Ciechanover, A., Hod, Y., Hershko, A. (1978) A heat-stable polypeptide component of an ATP-dependent proteolytic system from reticulocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **81**: 1100–1105.
- [6] Hershko, A., Ciechanover, A., Heller, H., Haas, A. L., Rose, I. A. (1980) Proposed role of ATP in protein breakdown: conjugation of protein with multiple chains of the polypeptide of ATP-dependent proteolysis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **77**: 1783–1786.
- [7] Hershko, A., Heller, H., Elias, S., Ciechanover, A. (1983) Components of ubiquitin-protein ligase system. Resolution, affinity purification, and role in protein breakdown. *J. Biol. Chem.*, **258**: 8206–8214.
- [8] Hershko, A., Heller, H., Eytan, E., Reiss, Y. (1986) The protein substrate binding site of the ubiquitin-protein ligase system. *J. Biol. Chem.*, **261**: 11992–11999.
- [9] Evans, T., Rosenthal, E. T., Youngblom, J., Distel, D., Hunt, T. (1983) Cyclin - a protein specified by maternal messenger-RNA in sea-urchin eggs that is destroyed at each cleavage division. *Cell*, **33**: 389–396.
- [10] Luca, F. C., Ruderman, J. V. (1989) Control of programmed cyclin destruction in a cell-free system. *J. Cell Biol.*, **109**: 1895–1909.
- [11] Hershko, A., Ganoth, D., Pehrson, J., Palazzo, R. E., Cohen, L. H. (1991) Methylated ubiquitin inhibits cyclin degradation in clam embryo extracts. *J. Biol. Chem.*, **266**: 16376–16379.
- [12] Hershko, A., Ganoth, D., Sudakin, V., Dahan, A., Cohen, L. H., Luca, F. C., Ruderman, J. V., Eytan, E. (1994) Components of a system that ligates cyclin to ubiquitin and their regulation by protein kinase cdc2. *J. Biol. Chem.*, **269**: 4940–4946.
- [13] Sudakin, V., Ganoth, D., Dahan, A., Heller, H., Hershko, J., Luca, F. C., Ruderman, J. V., Hershko, A. (1995) The cyclosome, a large complex containing cyclin-selective ubiquitin ligase activity, targets cyclins for destruction at the end of mitosis. *Mol. Biol. Cell*, **6**: 185–198.
- [14] Lahav-Baratz, S., Sudakin, V., Ruderman, J. V., Hershko, A. (1995) Reversible phosphorylation controls the activity of cyclosome-associated cyclin-ubiquitin ligase. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **92**: 9303–9307.
- [15] Aristarkhov, A., Eytan, E., Moghe, A., Admon, A., Hershko, A., Ruderman, J. V. (1996) E2-C, a cyclin-selective ubiquitin-carrier protein required for destruction of mitotic cyclins. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **93**: 4294–4299.
- [16] Townsley, F. M., Aristarkhov, A., Beck, S., Hershko, A., Ruderman, J. V. (1997) Dominant-negative cyclin-selective ubiquitin carrier protein E2-C/UbcH10 blocks cells in metaphase. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **94**: 2362–2367.
- [17] Sudakin, V., Shteinberg, M., Ganoth, D., Hershko, J., Hershko, A. (1997) Binding of activated cyclosome to p13suc1. Use for affinity purification. *J. Biol. Chem.*, **272**: 18051–18059.
- [18] Carrano, A. C., Eytan, E., Hershko, A., Pagano, M. (1999) SKP2 is required for ubiquitin-mediated degradation of the CDK inhibitor p27. *Nat. Cell Biol.*, **1**: 193–199.
- [19] Golan, A., Yudkovsky, Y., Hershko, A. (2002) The cyclin-ubiquitin ligase activity of cyclosome/APC is jointly activated by protein kinases Cdk1-cyclin B and Plk. (2002) *J. Biol. Chem.*, **277**: 15552–15557.
- [20] Sitry, D., Seeliger, M. A., Ko, T. K., Ganoth, D., Breward, S. E., Itzhaki, L. S., Pagano, M., Hershko, A. (2002) Three different binding sites of Cks1 are required for p27-ubiquitin ligation. *J. Biol. Chem.*, **277**: 42233–42240.
- [21] Moshe, Y., Boulaire, J., Pagano, M., Hershko, A. (2004) Role of Pololike kinase in the degradation of early mitotic inhibitor 1, a regulator of the anaphase promoting complex/cyclosome. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **101**: 7937–7942.
- [22] Hershko, A. (1996) Lessons from the discovery of the ubiquitin system. *Trends Biochem. Sci.*, **21**: 445–449.
- [23] Hershko, A., Ciechanover, A. (1992) The ubiquitin system for protein degradation. *Annu. Rev. Biochem.*, **61**: 761–807.
- [24] Hershko, A. (1997) Roles of ubiquitin-mediated proteolysis in cell cycle control. *Curr. Opin. Cell Biol.*, **9**: 788–799.
- [25] Kornberg, A. (1989) For the love of enzymes. The Odyssey of a Biochemist. (Harvard University Press, Cambridge, MA, USA)

AAA ATP-áz fehérjék: egységes szerkezet, szerteágazó funkciók

AAA ATP-ases: uniform structure, diverse functions

Sallai László

Semmelweis Egyetem, I. sz. Belgyógyászati
Klinika, 1083 Budapest, Korányi S. u. 2/A,
Tel.: (1) 210-0278/1455,
E-mail: sallailaci@freemail.hu

Összefoglalás

Az AAA (különböző sejt folyamatokban részt vevő ATP-áz) fehérjék számos biokémiai folyamatban játszanak meghatározó szerepet mind a prokarióták, mind az eukarióták sejtjeiben. A szerteágazó funkciójú fehérjék a hasonló szerkezet miatt sorolhatók egy családba, mindegyikük közös jellemzője egy ún. AAA domén, mely ATP-áz aktivitással bír. Az AAA doménhez kapcsolódik egy effektor domén (pl. hélix-turn-hélix DNS-kötő domén transzkripciós faktor esetén), valamint csatlakozhat hozzá egy szabályozó alegység. A fehérjemonomerek gyűrűkké (leggyakrabban hexamerekké) összeállva fejtik ki funkciójukat. A gyűrűk oligomerizációs állapota és alakja változhat a reakcióciklus során. E közlemény az AAA fehérjék közös szerkezeti elemeit és feltételezett működését írja le egy kiválasztott protein, a ZraR transzkripciós faktor szerkezetének bemutatásán keresztül.

Sallai, L.

Semmelweis University, 1st Department of
Internal Medicine, H-1083 Budapest,
Korányi S. u. 2/A, phone: +36 1 210-0278/1455,
E-mail: sallailaci@freemail.hu

Summary

AAA (ATP-ases associated with various cellular activities) proteins play important roles in numerous biochemical processes in both prokaryotic and eukaryotic cells. The common structural element of this protein family with diverse functions is the AAA domain having ATP-ase activity, to which an effector domain (e.g. a helix-turn-helix domain in the case of transcriptional factors) and a regulatory domain can be directly joined. AAA protein monomers assemble into oligomeric rings (mostly hexamers) that are likely to change their oligomeric state and shape during the reaction cycle. This paper describes the common structural elements and putative conformational change of the AAA proteins showing one single example, the structure of the ZraR transcriptional factor.

Bevezetés

Az AAA proteineket (*ATP-ases associated with various cellular activities*) először a kilencvenes évek elején írták le mint olyan fehérjéket, melyek a hasonló szekvencia ellenére különböző sejt folyamatokban vesznek részt [1]. A fehérjecs család filogenetikai analízise alapján az új évezred elején a terminológia részben módosult: az AAA+ családon belül megkülönböztetjük azon AAA proteineket, melyek egy konzervált régiót, az SRH (*second region of homology*) szekvenciát is tartalmazzák [2].

Az utóbbi években több AAA fehérje röntgenkristallográfiás és elektronmikroszkópos szerkezetét ismertük meg, a legfontosabbak a sejtek vezikuláinak fúziójában szerepet játszó NSF fehérje

(*N-ethylmaleimide-sensitive factor*) [3], a dinein motorfehérje [4], valamint a nitrogén-anyagcserében szerepet játszó NtrC-faktor [5] struktúrájának leírása. A fehérjecs család jellemzője egy kb. 220 aminosavból álló ATP-áz domén, melyen belül hét konzervált régió különböztethető meg, ami a doménon belül kb. 30%-os szekvenciaazonosságot jelent. A család doménszerkezetére jellemző egy szubsztrátfelismerő domén, melyet egy vagy két (D1 és D2) AAA domén követ, utóbbihoz csatlakozhat egy szabályozó alegység is. Az ismert elektronmikroszkópos és röntgenkristallográfiás szerkezetek alapján az AAA proteinek oligomerek formájában fejtik ki hatásukat, leggyakrabban hexamereket képeznek.

Munkacsoportunk az Európai Molekuláris Biológiai Laboratórium Hamburgi Kutatóhelyén a ZraR

protein szerkezetének meghatározását tűzte ki célul. A fehérje szerkezetileg a baktériumok nitrogén-anyagcseréjének szabályozásában központi szerepet játszó NtrC általános nitrogénregulációs faktor egyik homológja, funkciója a baktériumsejt környezetében lévő Zn^{2+} -koncentráció emelkedésének hatására egy Zn^{2+} -kötő fehérje kifejeződésének szabályozása. Kísérleteink során a fehérjét baktériumsejtben expresszáltuk, tisztítottuk, majd kristályosítottuk. A protein szerkezetét röntgenkristallográfiás módszerrel határoztuk meg [6], mely időben egybeesett az NtrC protein harmadlagos szerkezetének megoldásával [5]. A struktúrák meghatározása lehetővé tette az AAA fehérjecsaldon belül a negyedleges szerkezetek eltéréseinek értelmezését, illetve a korábban publikált funkcionális kísérletek egybevetésével a fehérjék aktivációs mechanizmusának leírását.

Az AAA fehérjék szerteágazó funkciói

Az AAA proteinek a prokarióta és eukarióta sejtek számos biokémiai folyamatában töltenek be kulcsszerepet. Funkcionálisan a fehérjecsald négy csoportra osztható.

Molekuláris motorok proteinjei. Néhány mikrotubulus és DNS-asszociált motorfehérje tartozik ide. A DNS-szekvenciák analízisének eredménye alapján [7] a legfontosabb talán a dinein, mely a kromoszómavándorlásban, sejttranszportban és flagellummozgásban játszik szerepet. E csoport másik kiemelendő tagja a bakteriális RuvB protein, melynek hexamer gyűrűje az RuvA tetramerral együtt helikázaktivitással bír, és a DNS *holliday junction* vándorlásában tölt be fontos szerepet [8].

Proteinkomplexek szétszerelői. A sejtekben a fehérje-fehérje komplex szétszereléséhez számos esetben az ATP energiájára van szükség. A legtöbbet tanulmányozott, AAA doménnel rendelkező „fehérje-szétszerelő” az NSF protein, amely a SNARE

(*soluble NSF attachment protein receptor*) komplex disszociálásában vesz részt. A SNARE a vezikulumok fúziójában játszik kulcsszerepet. NSF és az ATP energiája nélkül nem lenne képes a disszociációra, így a vezikulumtranszport megállna [9]. E csoport másik fontos tagja a katanin, mely a mikrotubulusokban lévő tubulin-tubulin kölcsönhatás szabályozásáért felelős; ATP hidrolízise során a tubulinok depolimerizációja következik be [10].

Peptidázasszociált fehérjék. Az AAA proteinek e csoportja proteázokkal asszociált és specifikus célfehérjéket ismer fel. Ilyen például baktériumokban a Clp AAA ATP-áz, amely a ClpP proteázhoz kapcsolódik [11]; vagy eukariótákban a 20S proteasómához kapcsolódó AAA fehérjék [12]. A negyedleges szerkezet mindkét esetben hasonló: az AAA fehérjék oligomerjei egy proteázgyűrűn fekszenek. Az AAA proteinek valószínű szerepe az, hogy biztosítsák a degradálódó célfehérjék harmadlagos szerkezetének megszüntetéséhez szükséges energiát.

Transzkripció faktorok. A baktériumok RNS-polimeráz enzimje egy σ -faktort használ a specifikus promóterszakasz felismeréséhez. Számos baktérium rendelkezik a σ^{54} -faktorial, amely olyan gének transzkripciójában vesz részt, amelyek a környezethez való adaptálódást segítik elő. A σ^{54} -faktorial történő transzkripcióhoz azonban az ATP energiájára van szükség, amelyet AAA ATP-áz doménnel rendelkező specifikus transzkripció faktorok biztosítanak [7]. Az egyik legismertebb ilyen transzkripció faktor a baktériumok nitrogén-anyagcseréjének szabályozásában szerepet játszó NtrC fehérje.

A gyűrűszerkezet

A gyűrűt alkotó monomerek száma alapján az AAA proteinek negyedleges szerkezetét szimmetrikus és aszimmetrikus gyűrűszerkezetre oszthatjuk fel. A katanin ATP, illetve a tubulin kötése esetén hexamereket képez, mely az ATP hidrolízise, illetve a célfe-



Sallai László a Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetemen szerzett orvosi diplomát 1999-ben. Az egyetemi évek alatt a Biokémia Tanszéken demonstrátorként dolgozott, ahol a Ca^{2+} -ATPáz enzim működésének és szerkezetének kutatásába kapcsolódott be. Az Európai Molekuláris Biológiai Laboratórium PhD-programjában vett részt 1999 és 2003 között, ahol az intézet hamburgi kutatóhelyén bakteriális transzkripció faktorok szerkezeti biokémiájával foglalkozott. Röntgenkristallográfiás módszerrel az alternatív szigma-faktor által szabályozott, a nitrogén-anyagcserében kulcsszerepet játszó NtrC fehérje egyik homológjának a szerkezetét oldotta meg. 2003-tól a Semmelweis Egyetem I. sz. Belgyógyászati Klinikáján dolgozik, érdeklődési területe a policisztás ovárium szindróma genetikája és kezelési lehetőségei.

hérje kötődésének hiányában felbomlik [13]. A ZraR fehérje is homohexamereket képez (1. ábra), melyek az AAA doménhez kapcsolódó hélix-turn-hélix DNS-kötő motívumon keresztül dodekamerré is összekapcsolódhatnak [14]. Az NSF protein, mely két AAA doménnel rendelkezik, stabil hexamert (illetve ha mindkét AAA domént figyelembe vesszük, dodekamert) képez oly módon, hogy az egyik AAA domén ATP-t hidrolizál, míg a másik köti azt igen lassú hidrolízis mellett, és fő funkciója, hogy stabilizálja a hexamert [3]. Aszimmetrikus oligomer formálására kiváló példa az NtrC transzkripció faktor, mely inaktív állapotban dimer formájában van jelen, míg foszforiláció hatására az AAA doménhez kapcsolódó szabályozó domén konformációváltozása lehetővé teszi a heptamer képződését [5]. Aszimmetrikus oligomerek képződhetnek oly módon is, hogy a gyűrűt alkotó hat AAA domén közé beékelődik egy nem AAA domén is. Ily módon képez negyedleges szerkezetet például a dinein fehérje, melynél a gyűrű hetedik protomerjét egy mikrotubulus-kötő domén alkotja [4].

1. ábra (lásd a címlapon) A ZraR proteinek AAA doménjei által a fehérjekristályban képzett két hexamer gyűrű. A gyűrűszerkezetben azonos színnel jelöltük a fehérjekristályban kristallográfias szempontból egyenértékű monomereket. A szerkezetmegoldás során a három doménnel rendelkező fehérje AAA és DNS-kötő doménjeinek konstrukcióját használtuk, ezért az N-terminális szabályozó domén nem látható; továbbá a centrális és DNS-kötő domént összekötő hosszú, flexibilis linker miatt csak két monomerhez tartozó hélix-turn-hélix motívumot sikerült egy hexameren belül láthatóvá tenni. A hélix-turn-hélix domének lehetőséget adnak két AAA hexamer dodekamerré kapcsolódására. Három molekularészletet kiemelve is bemutatunk. Balra lent: A ZraR fehérje két szubdoménből álló AAA és HTH doménje. Az I szubdoménen az aktív centrumban egy foszfát helyezkedik el. Jobbra lent: A ZraR AAA domén aktív centrumában lévő ATP-molekula, melynek kötésében az R359 (zöld) és R315 (lila) fontos szerepet játszik. Jobbra fent: A hexamerben két szomszédos ZraR molekula AAA doménjének (vörös és sárga) kapcsolata. Az ábrán kék színnel az NtrC fehérje ismert szerkezetű N-terminális doménjét modelleztük.

Az AAA domén szerkezete

Az ismert szerkezetű AAA domének igen hasonlóak egymáshoz, az összes ilyen fehérje ugyanazokat a központi elemeket tartalmazza. A domén két szubdoménre osztható, egy N-terminális α -hélixből és β -lemezekből álló alegységre, valamint egy C-terminális, kizárólag α -hélixekből álló részre (1. ábra, balra lent). Az α/β -alegység középpontjában egy öt β -szálból álló β -lemez foglal helyet,

melyet α -hélixek vesznek körül (ZraR esetében hat), míg a C-terminális rész három-négy α -hélixet tartalmazhat. A két alegységet egy flexibilis linker köti össze, amely a felépítéséből adódóan nagyobb konformációs mozgásokat enged meg az AAA doménen belül. A fehérje aktív centruma a két alegység közötti részen található, mely a katalitikus reakció stádiumától függően ATP-t, illetve ezek hidrolizált termékeit tartalmazhatja. A reakciócentrum a gyűrűt alkotó fehérjemonomerek között helyezkedik el, és több szerkezeti és biokémiai adat szól amellett, hogy a nukleotid kötésében a szomszédos fehérje is szerepet játszik, strukturális alapot adva az ATP hidrolízise által katalizált oligomerizációnak, illetve az oligomerek szétbomlásának, átalakulásának [15]. Az ATP a fehérjén belül az ún. Walker A motívumhoz kötődik, mely a $\beta 6$ -os szál C-terminális végétől az $\alpha 7$ -es hélix N-terminális feléig húzódik, mely kötést a C-terminális szubdoménen elhelyezkedő hélixről (ZraR esetében $\alpha 14$), illetve az alegységeket összekötő linker-ről kinyúló konzervált Arg stabilizálja (1. ábra, jobbra lent). A Walker B motívum, melyet egy α -hélix és egy β -lemez határol (ZraR esetében ezek számozása $\beta 8$ és $\alpha 9$), Mg^{2+} -iont köt és az ATP hidrolízisében játszik szerepet [14].

A kémiai energia átalakítása mechanikai energiává: a feltételezett konformációváltozás

A fehérjék harmadlagos szerkezetének megoldása során – történjék az bármilyen módszerrel – egy probléma mindig felmerül: a fehérjeszerkezetről csak „állóképet” ad, a fehérje működése során fellépő konformációváltozásokat csak indirekt úton lehet kikövetkeztetni. Ezért igen fontos a szerkezetmegoldás során a kapott konformáció analízise, összevetése biokémiai mérések eredményeivel, melyeknek az esetek többségében (amennyiben a harmadlagos szerkezet már rendelkezésre áll) racionálisan megtervezett mutagenéziskísérleteknek kell lenniük. Ily módon nyílik lehetőség – akár homológ fehérjéken végzett tanulmányok összehasonlításával is – a funkció kikövetkeztetésére. A ZraR esetében az igen sokat vizsgált NtrC fehérjével való összevetés adott alapot a lehetséges konformációváltozás leírására.

Ezen kísérletek alapján véleményünk szerint az aktivációs konformációváltozás két szakaszra oszt-

ható: az oligomerizációra, illetve az ATP hidrolízisére. Az első szakaszban az NtrC (illetve ZraR) fehérje N-terminális szabályozó doménjének foszforilációja az $\alpha 9$ -es hélix rotációját idézi elő, mely egy szomszédos protomer hidrofób felszínéhez kapcsolódva előidézheti a ZraR hexamer képződését (inaktív állapotban az NtrC, illetve ZraR dimereket képez, 1. ábra, jobbra fent). Ismert, hogy az ATP kötése is beindítja (triggere) az oligomerizációnak, melyben valószínűleg az R359-es aminosav játszhat kulcsszerepet; ATP kötése esetén az $\alpha 14$ -es hélix rotációját és szintén egy hidrofób felület expozícióját előidézve, mely a szomszédos molekula $\alpha 6$ -os hidrofób hélixéhez kapcsolódhat. A második szakaszban az oligomerizáció indukálja a fehérje ATP-áz aktivitását, amelyben az Arg295-Glu241 kapcsolat játszhatja a főszerepet, mivel az NtrC R295C mutánsnak nincs ATPáz aktivitása [16], továbbá a Glu241 a Walker B motívumban található. Az ATP-molekula hasadása az RuvB fehérjéhez hasonlóan [17] az $\alpha 7$ -es hélix elmozdulását, illetve a II. szubdomén rotációját okozhatja, ezáltal megszüntetve az $\alpha 14$ -es hélix és a szomszédos molekula közötti kölcsönhatást. Így a hexamer újra depolimerizálódik, lehetőséget adva arra, hogy elindulhasson egy új reakcióciklus.

Irodalomjegyzék

- [1] Erdmann, R., Wiebel, F. F., Flessau, A., Rytka, J., Beyer, A., Frohlich, K. U., Kunau, W. H. (1991) PAS1, a yeast gene required for peroxisome biogenesis, encodes a member of a novel family of putative ATPases. *Cell*, **64**: 499–510.
- [2] Ogura, T., Wilkinson, A. J. (2001) AAA+ superfamily ATPases: common structure-diverse function. *Genes Cells*, **6**: 575–597.
- [3] Lenzen, C. U., Steinmann, D., Whiteheart, S. W., Weiss, W. I. (1998) Crystal structure of the hexamerization domain of N-ethylmaleimide-sensitive protein. *Cell*, **94**: 525–536.
- [4] Samso M., Radermacher, M., Frank, J., Koonce, M. P. (1998) Structural characterization of a dynein motor domain. *J. Mol. Biol.*, **276**: 927–937.
- [5] Lee, S. Y., De La Torre, A., Yan, D., Kustu, S., Nixon, B. T., Wemmer, D. E. (2003) Regulation of the transcriptional activator NtrC1: structural studies of the regulatory and AAA+ ATPase domains. *Genes Dev.*, **17**: 2552–2563.
- [6] Sallai, L., Hendle, J., Tucker, P. A. (2003) X-ray crystallographic characterization and phasing of an NtrC homologue. *Acta Crystallogr.*, **D59**: 1656–1658.
- [7] Neuwald, A. F., Aravind, L., Spouge, J. L., Koonin, E. V. (1999) AAA+: A class of chaperone-like ATPases associated with the assembly, operation, and disassembly of protein complexes. *Genome Res.*, **9**: 27–43.
- [8] Ohnishi, T., Hishida, T., Harada, Y., Iwasaki, H., Shinagawa, H. (2005) Structure-function analysis of the three domains of RUVB DNA motor protein. *J. Biol. Chem.*, in press.
- [9] Rice, L. M., Brunger, A. T. (1999) Crystal structure of the vesicular transport protein Sec17: implications for SNARE function in SNARE complex disassembly. *Mol. Cell.*, **4**: 85–95.
- [10] Quarumby, L. (2000) Cellular Samurai: katanin and the severing of microtubules. *J. Cell. Sci.*, **113**: 2821–2827.
- [11] Ades, S. E. (2004) Proteolysis: Adaptor, adaptor, catch me a catch. *Curr. Biol.*, **14**: 924–926.
- [12] Baumeister, W., Walz, J., Zuhl, F., Seemuller, E. (1998) The proteasome: paradigm of a self-compartmentalizing protease. *Cell.*, **92**: 367–380.
- [13] Hartman, J. J., Vale, R. D. (1999) Microtubule disassembly by ATP dependent oligomerization of the AAA enzyme katanin. *Science*, **286**: 782–5.
- [14] Sallai, L., Tucker, P. A. (2005) Crystal structure of the central and C-terminal domain of the δ^+ -activator ZraR. *J. Struct. Biol.*, in press.
- [15] Hishida, T., Han, Y. W., Fujimoto, S., Iwasaki, H., Shinagawa, H. (2004) Direct evidence that a conserved arginine in RuvB AAA+ ATPase acts as an allosteric effector for the ATPase activity of the adjacent subunit in a hexamer. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **101**: 9573–9577.
- [16] North, A. K., Weiss, D. S., Suzuki, H., Flashner, Y., Kustu, S. (1996) Repressor forms of the enhancer-binding protein NtrC: some fail in coupling ATP hydrolysis to open complex formation by sigma 54-holoenzyme. *J. Mol. Biol.*, **260**: 317–331.
- [17] Putnam, C. D., Clancy, S. B., Tsuruta, H., Gonzalez S., Wetmur, J. G., Tainer, J. A. (2001) Structure and mechanism of the RuvB Holliday junction branch migration motor. *J. Mol. Biol.*, **311**: 297–310.



ÁLLÁSHIRDETÉS

A **Semmelweis Egyetem Orvosi Vegytani Intézetének Dajkafehérje Laboratóriuma**

(<http://www.chaperone.sote.hu>) **posztdok- és PhD-hallgatókat** keres

a stresszválasz és az öregedés kapcsolata, illetve a 90 kDa-os stresszfehérje (Hsp90)

mint tumorterápiás célpont témakörökre.

Jelentkezés írott önéletrajzzal (és publikációs listával) Dr. Sőti Csaba témavezetőnél (csaba@pskin.sote.hu).

A kutatócsoport egyben laboratóriumi szakasszisztentst is keres felvételre.

Betekintés a rovar-neuroendokrinológiába

I. A neuropeptidok szintézise, hatásai, csoportosításuk

Insight into insect neuroendocrinology

I. Synthesis, effects and classification of neuropeptides

Fónagy Adrien

MTA Növényvédelmi Kutatóintézete,
Ökotoxikológiai és Környezetanalitikai Osztály,
1022 Budapest, Herman Ottó út 15.,
Tel.: (1) 391-8612,
Fax: (1) 391-8655,
E-mail: h7191fon@ella.hu

Fónagy, A.

Plant Protection Institute of the Hungarian
Academy of Sciences, Department of
Ecotoxicology and Environmental Analysis,
H-1022 Budapest, Herman Ottó út 15.,
Hungary, phone: (36) 1 391-8612,
fax: (36) 1 391-8655, E-mail: h7191fon@ella.hu

Összefoglalás

Az egy- és többsejtű élő szervezetek egységes belső egyensúly – homeosztázis – megteremtésére és annak megőrzésére törekkenek. A harmónia, ami minden soksejtű állati szervezet, így a rovarok sajátja is, két, szorosan egymásra épülő rendszer, az idegi és endokrin rendszer folyamatos kölcsönhatásának eredménye, és fennmaradásáért minden szereplője együtt és külön-külön is felelős. A rovarok valamennyi életfunkciójának és homeosztázisának hátterében is az idegi szabályozás, illetve az ehhez kapcsolódó (neuro)hormonok állnak. Bemutatásra kerülnek a rovar-neuroendokrin rendszer elemei, a párhuzamok és hasonlóságok a magasabb rendű élő szervezetekkel (pl. gerincesek), a neuropeptidok szintézisének körülményei, e hormonok funkció és részben szerkezet szerinti négy legnagyobb csoportja és azokon belül legismertebb képviselőik.

Summary

All single and multicellular living organisms tend to establish and maintain their internal equilibrium, homeostasis. The continuous interaction of two superimposed control systems, the neural and endocrine system, acting concertedly and individually as well, results in the harmony characteristic for all multicellular animal organisms, including insects. All basic biochemical and physiological processes in insects, otherwise essential for homeostasis, are controlled by the neural system in close relation with (neuro)hormones. The elements of the insect neuroendocrine system, along with similarities and analogies to higher organisms (e.g. vertebrates), locations of cerebral neurosecretory centers and circumstances where the active materials are synthesized, the most well know neuropeptides, grouped into four major classes according to function and/or structure, will be presented in this review.

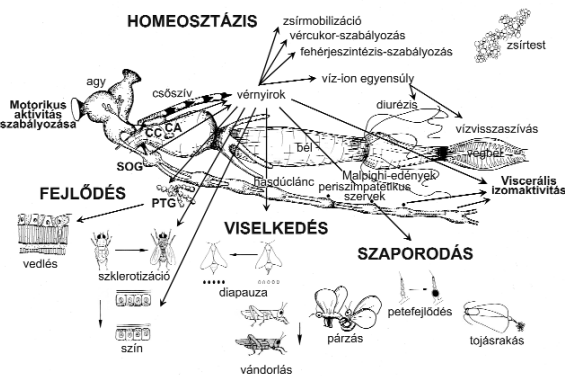
Az első rovar-neuropeptidet, a proktolint éppen három évtizede, 1975-ben izolálták és szekvenálták [1]. Mostani tudásunk és mikroanalitikai elválasztás-technikai – elsősorban folyadékkromatográfiás (HPLC) – ismereteink, valamint tömegspektrometriás (MS), immunanalitikai, újabban pedig molekuláris biológiai eszköztárunk lehetőségeivel szinte megmosolyogni való, hogy annak idején 125 kg amerikai csótány (*Periplaneta americana*) rovartestéből mint nyersanyagból kiindulva, 180 µg tiszta proktolint – ezt, az egyébként rova-

rokban igen általánosan előforduló pentapeptidet (Arg-Tyr-Leu-Pro-Thr) – sikerült kivonni. Az elválasztás nyomon követésének sikeressége, a hormon élettani hatásának, a csótányutóbél spontán izomműködésére gyakorolt serkentőképességének volt köszönhető. A klasszikus hagyományokat követő rovarneuropeptid-kivonás, -tisztítás, -elválasztás, majd -szerkezetmeghatározás folyamatában még napjainkban is jelentős szerepük van a megfelelő *in vivo* vagy *in vitro* rovar bioassay rendszereknek. Sok esetben elégséges csupán 1–50 állatból

(ideg)szövetmintát venni, majd néhánylépcsős eljárást (pl. kapilláris HPLC) követően, a minták mátrixközvetített lézereszorpciós repülésiidő tömegspektrometriás (MALDI-ToF MS) vizsgálata alapján ujjenyomat-szerűen le- és összeolvashatók a valószínűsíthető szerkezetek. Ez a megközelítés voltaképpen már a peptidomika új tudományága. A biológiai aktivitásra azonban a teljes bizonyosságot továbbra is a szintetikus változat dózis-hatás vizsgálatai szolgáltatják.

A rovarok neuroendokrin rendszere

Az egy- és többsejtű élő szervezetek egységes belső egyensúly, a homeosztázis megteremtésére és megőrzésére törekszenek, amely tekinthető az élőlény legmegfelelőbb válaszána a környezeti adottságokra, kihívásokra [2]. A soksejtű állati szervezetek, így a rovarok valamennyi életfunkciójának és homeosztázisának hátterében is az idegi szabályozás, illetve az ehhez kapcsolódó (neuro)hormonok állnak, melyek élettani folyamatok összességét, például a



1. ábra A (neuro)hormonok által irányított legfontosabb életfolyamatok a rovarokban.

szaporodást, növekedést, fejlődést, izommozgásokat, vízháztartást, lipidek, szénhidrátok, fehérjék és

speciális rovarhormonok – a szeszkviterpén szerkezetű juvenilhormonok (JH), és a szteroid típusú ekdizonok – anyagcseréjét befolyásolják [3,4] (1. ábra).

Kopeč a XX. sz. elején a gyapjaslepke (*Lymantria dispar*) hernyóin végzett agyrontsolásos kísérletei alapján a rovarok metamorfózisáért és időszakosan bekövetkező vedléséért egy „agyi faktort” tett felelőssé [5,6]. A 30-as évektől viszont, klasszikusnak számító rovarendokrinológiai vizsgálatok alapján (extirpáció, szerv- és szövetbeültetések, ligáció, vércukor-transzfúzió stb.) már hormonokhoz kötöttek számos rovarélettani folyamatot, eseményt [7,8]. Wigglesworth vérszívó poloskán (*Rhodnius prolixus*) végzett úttörő munkásságával megindul a feltételezett hormonok, mint például a metamorfózis „gátlásáért” felelős, a *Corpus allatum* (CA) mirigyben termelődő JH-k keletkezési helyének, majd dinamizmusuk leírása [9].

Az idegi eredetű neuropeptideket bizonyos neuroszekréciós sejtek termelik, melyek rendelkeznek az idegsejt összes jellemző morfológiai és funkcionális sajátosságával, de mirigysejtek módjára neurohormonokat szintetizálnak. E neuronok szerepét az endokrin rendszerrel való kommunikációban Ernst Scharer [10] vetette fel, amikor felfedezte egy csontoshalban (*Phoxinus laevis*) azokat a sejteket, melyek a hipotalamo-hipofízis rendszer részeit alkotják. A rovar-neuroendokrinológia hajnalát sejtteni értelemben 1937-re tesszük, amikor Berta Scharer csótányoknál (*Leucophaea maderae*) először írt le mirigyfunkciójú idegsejteket [11].

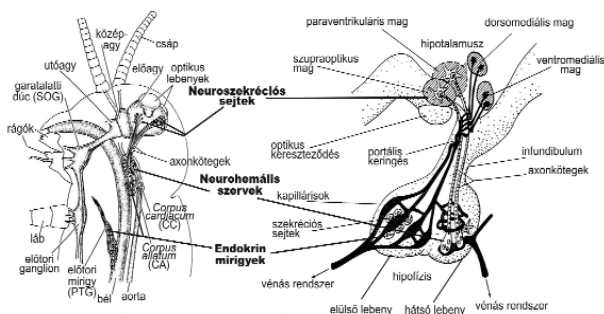
A vázlatos rajzon (2. ábra) látható, hogy az agyi neuroszekréciós központok (és/vagy garat alatti dúc, SOG), amelyekben az aktív anyagok keletkeznek, elsődleges és nélkülözhetetlen részét képezik a szervrendszernek, melyek feltűnően hasonlóak mind szerkezet, mind funkció terén a rovarokban és a gerincesekben. A második része az agyon



Fónagy Adrienne 1984-ben végzett az ELTE TTK biológus szakán. Az MTA belföldi tudományos ösztöndíjasaként kezdte pályáját az MTA Növényvédelmi Kutatóintézet Állattani Osztályán, és kezdettől fogva rovarélettannal foglalkozott. Eleinte hormonok, hormonanalógok és kemosteriláns vegyületek szaporodásbiológiai és fejlődéstani hatásait vizsgálta, melyek eredményeiből írta egyetemi doktori dolgozatát. 1988-tól elsősorban a rovarneuropeptid-kutatás felé fordult, és addigi eredményeit összegezve 1994-ben MTA kandidátusi fokozatot (biológiai tudomány) szerzett. 1994-től tudományos főmunkatársként dolgozik, kutatási területe a rovar-feromonotropikus neuropeptidek, valamint hatásmechanizmusuk tanulmányozása, illetve mioaktív és metabolikus folyamatokra ható neuropeptidek izolálása, meghatározása és hatásaik vizsgálata, valamint új típusú, a rovarok életfolyamataira ható, szintetikus peptidanalógok vizsgálatára is alkalmas bioassay rendszerek kidolgozása és rendszerbe állítása. 2004-től csatlakozott az Intézet Ökotoxikológiai és Környezetanalitikai Osztályához. Számos hazai és külföldi ösztöndíjban, meghívásban részesült, jelenleg az MTA Bolyai-ösztöndíjasa.

szaporodást, növekedést, fejlődést, izommozgásokat, vízháztartást, lipidek, szénhidrátok, fehérjék és

kívül elhelyezkedő neurohemális régió, ahol a neuroszekrétum tárolódik, majd kibocsátódik. A neuroszekrécións sejt idegrostja végignyúlik a központi idegrendszeren, de a sejtre jellemző helyen áthatol a vér(nyirok)–agy gáton, így a szekrétum a neurohemális területen ürül. Jól körülhatárolt rész esetén neurohemális szervről (pl. *Corpus cardiacum*, CC; periszimpatetikus szerv, PSO) beszélünk. A rendszer harmadik eleme egy nem idegi eredetű, belső elválasztású mirigy, mely többnyire szorosan kapcsolódik az előzőhöz (pl. CA; előtöri mirigy, PTG). Számos endokrin sejt(csoport) található a rovarok középbéli hámszejte között, fő szerepeik az emésztéssel, felszívással, valamint izommozgásokkal hozhatók összefüggésbe. Eddig főleg lepkék hernyóiban találtak ún. epitracheális mirigysejteket (a légcsövek légzőnyílásai közelében), ezek szekrétumai a vedlésnél játszanak szerepet. Egyes kétszárnyúak lárváiban a CA–CC és a PTG együttesen ún. gyűrűmirigyé alakultak.



2. ábra A rovar (bal oldal) és gerinces (jobb oldal) neuroendokrin rendszere. Az összehasonlító ábrán láthatók a legfontosabb neuroszekrécións sejtcsoportok (regulációs peptideket termelnek), neurohemális szervek (neuropeptideket tárolnak, bocsátanak ki), valamint a hozzájuk szorosan kapcsolódó nem idegi eredetű endokrin mirigyek (hormonokat termelnek).

A két nagy állattörzs közötti neuroendokrin hasonlóság a következőképpen mutatható be: a rovarok elülső agyában található páros neuroszekrécións sejtek a gerincesekben a hipotalamusz neuroszekrécións sejteivel analógok. Az idegrostok belépnek a rovarok legfontosabb neurohemális szervébe (CC), mely a gerincesek agyalapi mirigy hátsó lebenyének „felel meg”. A vérnyirokba (hemolimfa) később nemcsak a tárolt anyagok jutnak el, hanem a CC saját „mirigysejtjeiben” termeltek is. További idegrostkötegek pedig a rovar CA endokrin mirigyéhez futnak, mely a gerincesek agyalapi mirigy

elülső lebenyével hozható párhuzamba. A rovarszervezetben ez a „kétlépcsős” irányítási rendszer két esetben figyelhető meg a maga teljességében: a CA-ban termelődő JH-k, illetve a PTG-ben termelődő vedlési hormon, az ekdizon működésében, ugyanis ezek szintézisét az agyi neuroszekrécións központokban termelődő – majd CC-ben tárolódó – szabályozó peptidek befolyásolják (2. ábra). A gerincesekhez hasonlóan a rovarokban is sok (vagy még több is!) a neuropeptid, de ezek többnyire közvetlenül (egy lépcsőben) fejtik ki hatásukat.

A neuropeptidek szintézise, kibocsátódása

Az előagy ún. *pars intercerebralis* régiójában található legnagyobb számban unipoláris neuroszekrécións sejtek, de sokat azonosítottak az SOG-ban, ganglionokban, sőt PSO-kban is. Az immuncitokémia és az *in situ* hibridizáció lehetőséget biztosítanak az adott peptidek keletkezési helyének/helyeinek pontos feltérképezésére, és az eredmények révén napjainkra szinte könyvtárnyi irodalommal büszkélkedhetnek [12,13]. Egyetlen sejt(csoport) többféle, akár jelentősen eltérő szerkezetű neuropeptidet is termelhet.

A neuroszekrécións sejt dendrikus elágazása a ganglionok neuropiljében van, amelyben a szóma is található. A szintetizált peptidek proteinekkel körülvett granulumokban, 5–20 mm/h sebességgel vándorolnak az idegrostokban, amíg el nem érik az axon terminált vagy a megfelelő, finom elágazásokat alkotó és vezikulumokkal telt ürülési helyet. Ezeken az ún. szinaptoidokon keresztül a kibocsátás exocitózissal történik a vérnyirokba. A membrán eredeti méretét mikropinocitózissal nyeri vissza, így biztosítva, hogy csupán minimális extracelluláris folyadék jusson be a sejtbe. A kibocsátási aktivitást (és a gátlást/serkentést) a neuroszekrécións sejt dendrikus elágazásán kapcsolódó más idegsejtek szinapszisai befolyásolják.

A peptidhormonok oligopeptidek (~10–20 aminosav) vagy kis fehérjemolekulák lehetnek (0,5–50 kD móltömeg között). Bioszintézisükről tudjuk, hogy egy-egy neurohormon egy gén termékének csak egy részét képezi, és a prekurzormolekula poszttranszkripcionálisan, enzimatikus úton feldarabolódik, módosul. A legegyszerűbb esetben a pre-prohormont egy szignálpeptid és az aktív neuropeptid alkotja, mint a vedlést vagy bábból való kikelés

mozzanatait serkentő eklóziós hormon (EH) esetében. Előfordul, hogy egy nagyobb proteinmolekula végül csak egyetlen kisebb aktív peptidet, továbbá számos strukturálisan „közömbös” fragmentumot eredményez, mint a lipidháztartásért felelős hormonok (adipokinetikus hormon; AKH) szintézisének. Máskor, például egy csótányfaj (*Diploptera punctata*) esetében 13, részben különböző, a CA működését gátló molekulát (allatosztatin; AST) azonosítottak. Végezetül például a selyemlepkében (*Bombyx mori*) a diapauzáért felelős hormon (DH), valamint az előbbihez részben hasonló feromonbioszintézist serkentő hormon (PBAN) egyetlen prekursorból származik, bár funkciójuk térben és időben jól elkülönül. A peptidtermészetű hormonok – vízdoldékonyak lévén – a vérnyirokban már könnyen eljutnak a célszervig/-sejtig.

A neuroszekréciók hormonként (a vérnyirokba ürülve, távol fejtve ki hatásukat), egyesek neuromodulátorként (lokális kibocsátás/hatás) vagy neurotranszmitterként (szinapszis) is működhetnek. Többek között jelentős neuromodulátor funkció a proktolinról is bebizonyosodott. Ennek fordítottja is igaz: egyes biogén aminok (szerotonin, oktopamin) hormonként is kifejthetik hatásukat.

A neuropeptidek csoportosítása, nevezéktana

A már ismert rovar-neuropeptideket alapvetően funkció szerint osztályozzuk, ami gyakran, de korántsem szükségképpen, szerkezeti hasonlóságot is jelent. A négy fő csoport a következő: (1) növekedéssel és fejlődéssel, valamint (2) szaporodással kapcsolatos neuropeptidek [14,15], (3) metabolizmust és homeosztázist [16], illetve (4) izommozgásokat befolyásoló neuropeptidek [17]. Az alpontokban és az I. táblázatban bemutatott peptidek természetesen csak a legfontosabbak, bővebb tájékozódást további nagyobb összefoglalók biztosítanak [18–20].

Egy-egy azonosított neuropeptid néha pleiotropikus, vagyis több funkció tekintetében is aktívnek bizonyul. Ez a következőből fakadhat: egyrésztől egyes, hasonló szerkezetű/végződésű (lásd lentebb) neuropeptidek térben és időben elkülönülnek (pl. DH és PBAN), de többféle (homológ/azonos fajból vagy heterológ/más fajból származó) *bioassay* rendszerben hatásosnak bizonyulnak, másrésztől például a spontán izommozgásra ható rovarkininek aktívan befolyásolják az emésztőrend-

szert visceralis izomsejtjeit (emésztési folyamat) és a Malpighi-edények mozgását (kiválasztási folyamat) is. Az eredmények akkor a legmegnyugtatóbbak, ha sikerül az adott peptidet elkülöníteni, azonosítani (majd szintetizálni), keletkezési helyét, transzportját megismerni, és a célszerven a dózis-hatás összefüggést és a hatásmechanizmust (pl. posztembrionális fejlődés, lipidháztartás, feromonbioszintézis stb.) kellően feltárni.

A 80-as évek végére szükségessé vált az ismert neuropeptidek csoportosítása és nevezéktanuk kialakítása. Ez utóbbi tekintetében a Raina és Gäde [21] által javasolt rendszer terjedt el, ami részint a fajnév kezdőbetűiből (ahonnan a peptidet izolálták) és egy funkció vagy szerkezeti utalás rövidítéséből, esetleg kiegészítő sorszámából áll: Lom-AKH, (Lom-AKH-I, II, III), Bom-PBAN, Lom-TK stb. (Lom: *Locusta migratoria*; Bom: *Bombyx mori*; újabban használatos Locmi vagy Bommo stb. előtag is, AKH: adipokinetikus hormon; TK: tahikinin).

Növekedéssel és fejlődéssel kapcsolatos neuropeptidek

A protoracikotropikus hormon (PTTH) tekint vissza – közvetve és közvetlenül – a legnagyobb múltra és érdeklődésre, hiszen a XX. század elején már gyanították, hogy a vedlést és metamorfózist egy „agyifaktor” irányítja, de a 80-as évek közepéig kellett várni, amíg selyemhernyófejekből (*B. mori*) sikerült azt izolálni (Bom-PTTH) [22]. E neuropeptid egy nagy molekulatömegű (30 kD) és egy kisebb (4 kD) PTTH-egységből áll. Az utóbbi egység – nevezik bombyxinak is – öt további részből tevődik össze (PTTH-I-V). A 4 kD PTTH-II-ről megállapították, hogy az két, ún. A- és B-láncból áll (diszulfidhidak kötik össze), mely szembevető azonosságot mutat a gerinceseknél az inzulinnal, különösen az A-lánc, ahol a 20 aminosavból 10 sorrendjében is megegyezik. A selyemhernyóban a tényleges szteroidogén peptid – amely a PTG endokrin mirigyben a legfontosabb vedlést indukáló hormon, az ekdizon szintézisét serkenti – a 30 kD molekulatömegű PTTH. A bombyxin – az inzulintól eltérően – főleg a tartalék szénhidrátok mennyiségét csökkenti (hipoglikémikus és hipotrehalozémikus hatású). Ismert már a fentivel ellentétes hatású, protoracikosztatikus hormon (Bom-PTSP) is. Eddigi ismereteink szerint a CA mirigyben egyetlen hormontípus, a JH szintetizálódik, amelynek több formája ismert. Ez a hormon nemcsak a ved-

I. táblázat A legfontosabb és legismertebb rovar-neuropeptidek bemutatása a tanulmányban vizsgált csoportosítás alapján. (Dőlt betűkkel a felette található hormonnal rokonságot mutató, ismert állati eredetű neuropeptid kerül bemutatásra. A vastagított karakterek az azonos aminosavakat vagy rokon vegyületeket, illetve hasonló végződéseket emelik ki. Aminosavkódók: A: Ala; C: Cys; D: Asp; E: Glu; F: Phe; G: Gly; H: His; I: Ile; K: Lys; L: Leu; M: Met; N: Asn; P: Pro; Q: Gln; R: Arg; S: Ser; T: Thr; V: Val; W: Trp; Y: Tyr)

Funkció	Neuropeptid	Elsődleges hatás	Szerkezet
Növekedés és fejlődés	Bom-PTTH (monomer)	Az ekdizon-bioszintézist serkenti az előtöri mirigyben	GNIQVENQAIPDPCTCKYKKEIEDLGENSVPRFIETRN-CNKTQQPTCRPPYICK ESLSYITILKRRETKSQESLEIPNELKYRWVAESHVSVACLCTRDYQLRYNNN
	A-lánc: Bombyxin-II	A glikogén- és trehalózsint csökken	GIVDECCLRPCSDVLLSYC
	A-lánc: humán inzulin	A vércukorszint csökken	GIVEQCCTSICSLYOLENYCN
	Mas-AT	A JH-szintézis serkentése	GFKNVEMMTARGFamid
	Mas-AST	A JH-szintézis gátlása	pQVRFROCYFNPISCF
	Dip-AST-1=Pea-AST-1	A JH-szintézis gátlása	LYDFGLamid
	Dip-AST-2=Pea-AST-2	A JH-szintézis gátlása	AYSIVSEYKRLPVYVFLamid
	Mas-EH	A vedlés részfolyamatait, a potroh motoros neuronjait serkenti	NPAIATGYDPMIEICENCAQCKKMLGAWFEG-PLCAESCIKFKGKLIPECEDFASIAFPLNKL
	Bom-MRCH-I(=PBAN-I)	A melaninképződést serkenti	LSEDMPATPADQEMYQPDPEEMESRTRY FSPRLamid
Bom-DH	Embrionális diapauzát indukál	TDMKDESDRGAHSERGAALCF GPRLamid	
Szaporodás	Lom-OMP (kétféle izoform)	Az ováriumfejlődést serkenti	YYEAPPDGRHLLLPAPAAVAPA(A/S)PASWPH-QORRQALDEFAAAAAAAAAADAQFQDEEEDGRRV
	Aea-OEH	Az ovárium ekdizontermelését serkenti	OPTNVLEIRCKLYSGPAVQNTGECVHGAELNPGKLSCLKGVG-DKCGESTAGIIMSGKCASGLMCCGGQCVGCKNGICDHRCLPPRL
	Lyd-TE	A herék ekdizontermelését serkenti	ISDFDEYEPLNDADNNEVLDF
	Aea-TMOF	A tripszinaktivitást gátolja	YDPAPPPPPP
	Neb-kolloosztatin	A pete szikbeépülését gátolja	SIVPLGLVPVIGPIVVGPR
	Hez-PBAN	A feromonszintézist serkenti	LSDDMPATPADQEMYRQDPEQIDSRTKY FSPRLamid
	Metabolizmus és homeosztázis	Lom-AKH-I	A lipidmobilizációt serkenti
Mas-AKH		A lipidmobilizációt serkenti	pQLTFTSSWG amid
Pea-CAH-I		Szívfrekvencia-fokozó	pQVNFSPNWamid
Hez-HrTH		Trehalózsintet fokozó	pQLTFSSGWN Namid
Mas-DP-I		A folyadék kiválasztást serkenti	RMPSLSIDLPMSVLRQKLSLEKERKVALRAANRNFLNDI amid
Patkány-CRF		Az ACTH-termelést serkenti	EEPPISLDLTFHLLREVLEMARAEQLAQOAHSNRKLMEI amid
Lom-AVP-DP		A folyadék kiválasztást serkenti	CLITNCPRG amid
Gerinces-AVP		A vér-agy gát permeabilitását serkenti	CLITNCPRG amid CYFQNCPRG amid
Lom-neuroparsin	Antidiuretikus hatású a végbélben	NPISRSCEGANCVDLTRCEYGDVDFDFGRKVCAGKPGDKC-GGPYELHGKCGVGMDCRCGLCSGSLHNLCQFFFEGLPSSC	
Izommozgások	(Pea)-Proktolin	Általános izomszerkentő	RYLPT
	Mas-CAP	A szív működést serkenti	pQLYAFPAVamid
	Lom-TK-I	A visceralis izmokat serkenti	GPSGFYGVRamid
	Emlős Substance P	Bélsimaizom-szerkentő stb.	RPKPQQFFGLM amid
	Lem-M-I	A visceralis izmokat serkenti	DPAFNSWGamid
	Lem-PK	A visceralis izmokat serkenti	pQTSFT PRLamid
	Lem-SK-I	A visceralis izmokat serkenti	EQFEDY(SO ₃ H) GHMRFamid
	Gerinces-CCK	A bélmozgás és a pankréáz enzim szekréciós serkentője	DY(SO₃H)MGWMD Famid
	Lom-MIP	Mioinhibitor hatású	AWQDLNAGWamid
	Lom-FaRP	Mioinhibitor hatású	GOERN FLRFamid
	Neb-MS (FaRP)	Mioszuppresszív hatású	TDVDHV FLRFamid
	Puhatestű-FMRF	Motoros neuronok gátlása	FMRFamid

lések során a lárvális állapot fenntartásáért felelős, hanem az imágók esetében a szikanyagszintézis és -felhalmozás (vitellogenézis) irányításában is döntő szerepet játszik. E sokféle funkció mindenképpen feltételezi szintézisének és kibocsátásának magasabb idegi és/vagy hormonális irányítottóságát. Az allatotropinok (AT) a JH szintézisét serkentik a CA-ban. A dohányszenderből (*Manduca sexta*) ismert, 13 aminosavból álló AT más hormonokkal (hormoncsoporttal) nem mutat lényegi szekvenciaazonosságot. Szintetikus analógokkal végzett vizsgálatok azt mutatják, hogy az *in vitro* hatásért a C-terminális végnek van döntő szerepe. Számos fajból izoláltak a Mas-AT-vel azonos peptidet, közülük több pleiotropikus (pl. miotropikus) hatású. Az AST-ok olyan peptidok, melyek a JH szintézisét képesek gátolni [23]. Strukturálisan eltérő szerkezetű oligopeptidok, közülük legismertebb a 13-féle Dip-AST (dipsztatin), melyeknek C-terminális végződése azonos (FGLamid). Sok fajból izoláltak azonos végződésűt, de teljesen eltérő oligopeptidet is (Mas-AST). A juvenilhormon-észteráz (JHE) enzimet indukáló faktorok a hormon bomlását serkentik a vérnyirokban.

A vedlés részfolyamatait irányító hormonoknak meghatározó szerepük van a lárv-, báb- és imágóvedlés során. Az EH-k a potrohban található motoros neuronok aktivitását serkentik sajátos csavaró, tekergő mozgást előidézően. Az ismert EH-k igen nagy (> 6 kD), nem amidált molekulák, melyek az agyban történő szintézis után a CC-be kerülve meghatározott időszakokban ürülnek a vedlés előtt. Az vedlést (ekdízis) beindító hormon (ETH), az epitacheális mirigy ún. *Inka*-sejtjeiből származik. Az ETH-k közvetlenül az izmok motorikus programját serkentik, így a vedlés során szintén döntő jelentőségűek. A két peptid pozitív visszacsatolás révén segíti a vedlést. A folyamatba kapcsolódik még egy további neurohormon, a pre-ETH (PETH) is.

A melanizációs és kutikulavörösödési hormon (MRCH) a vedlést követően a melanin képződését serkenti a kutikulában. Több MRCH-formát izoláltak *B. mori* fajból, és érdekes módon a Bom-MRCH-I és a Bom-PBAN-I szekvenciája megegyezett. Az N-terminális vég bizonyos hasonlóságot mutat az inzulin típusú növekedési faktor-II-vel, míg a C-terminális pentapeptid-szekvencia ez esetben is a prokinin miotropikus alcsaláddal

egyezik meg (lásd lentebb). Úgy tűnik, hogy a konzervatív C-terminális pentapeptid (FXPRLamid) fejlődési szakasztól, szaporodási állapottól, fajtól függően többféle funkcióért felelős.

A vedlés után bekövetkezik a világos, lágy prokutikula szklerotizációja (szilárdulás és sötétedés), amit a burzikon irányít (30~60 kD). Ez a hormon az agyban termelődik, de a tor és potroh ganglionjaiból szabadul fel, és a keringés útján jut el az epidermiszig. A sebek regenerációjában is fontos szerepet tulajdonítanak neki.

A nem megfelelő környezeti tényezőkre való reakció egyik legtipikusabb példája a diapauza, azaz a fejlődés vagy szaporodás felfüggesztése vagy szüneteltetése. Ez a régóta ismert jelenség szintén hormonális befolyásoltság alatt áll. A *B. mori* embrionális diapauzáját a petét rakó nőstény SOG-ban termelődő DH irányítja, ami a C-terminális pentapeptid alapján szintén a FXPRLamid-ok tagja. Egyes fajok vándorló alakjainak kialakulása többszörösen összetett folyamat eredménye.

Szaporodással kapcsolatos neuropeptidok

A petefészek (ovárium) és a tojás fejlődésére ható hormonok közül az ováriumérési peptid (OMP), a tojásfejlődési neuroszekréciós hormon (EDNH), más néven ovárium ekdiszteroidogenikus hormon (OEH) a legismertebbek. Az OMP nagyméretű, 65 aminosavból álló, két izoformában létező peptid, melyet vándorsáskából (*L. migratoria*) izoláltak először. A peptiddel történő kezelés koraérett petéket eredményez. Hasonló az ún. petefejlődést serkentő neurohormon (OEH), amely az ovárium ekdizontermelését (sok faj imágójában gonadotrop hatású; ösztrogénekvivalens) serkenti a vérszívás után a sárgalázszúnyogban (*Aedes aegypti*), ami pozitív visszacsatolás révén hozzájárul a petefejlődéshez.

Eddig egyetlen olyan hormont találtak, amely a herék működésére hat. Ez a *L. dispar* fajból izolált, ún. tesztikuláris ekdizotropin (TE) nem serkentette a PTG ekdizontermelését, csupán a herékét.

A nemi működést gátló (antigonadotropikus) oosztatikus hormont (OSH) például legyekből, szúnyogokból vagy vérszívó poloskákban is izoláltak. Eddig néhány, a tripszin „mennyiségét” befolyásoló oosztatikus faktor (TMOF) vált ismertté és a tripszin és kimotripszin enzimek aktivitását gátolják a belfal epitheliumsejtjeiben, mely közvetve kihat a

vitellogenezisre is. A kolloosztatinok, mint például a húslégyből (*Neobellieria bullata*) izolált Neb-kolloosztatin, a szikfehérje beépülését gátolják a petékbe.

A rovarferomonok a kémiai kommunikáció kulcselemei. A feromonok (el nem ágazó, 1–3 telítetlen kötést hordozó, hosszú szénláncú molekulák aldehid, alkohol vagy acetát funkciós csoporttal) elsősorban a lepkefajokban ismertek, szigorúan fajspecifikusak, melyeket ún. feromonmirigyekben a nőstények termelnek a hímek csalogatására. A feromonok bioszintézisét eddigi ismereteink szerint elsősorban a PBAN serkenti és befolyásolja a célszervben. Az első PBAN-t *Heliothis (Helicoverpa)* zea fajból izolálták [24]. Az ismert PBAN-ek 33–34 aminosavból állnak, az SOG-ban termelődnek, és időszakosan ürülnek napszaktól függően a CC-ből és/vagy a hasi ganglionokból.

Metabolizmust és homeosztázist befolyásoló neuropeptidek

Ezek a hormonok az anyagcsere-folyamatokat alapvetően befolyásolják, továbbá a belső egyensúly fenntartásában (víz- és ionháztartás) közvetlen szerepet játszanak. Az AKH-ek a lipidháztartásért felelősek, és ez volt a legelső „valódi” rovarneuropeptid-család [25]. A hormon elsősorban a lipidfelszabadulást serkenti a zsírtestből és a raktározott trigliceridet digliceriddé bontja, amely ezután a vérnyirokba kerül. A hormon kulcsfontosságú jelentős energiaigényű folyamatokban, mint például a repülés (vándorlás, napszaki aktivitás). Az AKH-ek 8–12 aminosavból állnak, és sajátos módon a CC mirigyben keletkeznek. Több neuropeptid-család tagjaihoz hasonlóan az *N*-terminálist általában piroglutamát blokkolja, míg a *C*-terminális amidált. Ebbe a szerkezeti csoportba tartoznak még egyes, a szívfrekvenciát fokozó peptidek (kardioaktivációs hormon; CAH).

A vérnyirok szénhidrátszintjének (trehalóz) alakulását a hipertrehalozémikus, illetve (HrTH) a hipotrehalozémikus hormonok (HoTH) szabályozzák. A HrTH a szénhidrát mobilizációjáért felelős a repülés alatt, amint azt egy húslégyfajban kimutatták. A hiperglikémikus hormon/faktor (HGH), amely részleges szekvenciahasonlóságot mutat az emlős glukagonnal, a zsírtest glikogénszintjét csökkenti.

A proteinszintézist serkentő faktoroknak, valamint a fehérjék degradációját stimuláló faktoroknak – a

JH-k és/vagy ekdizon mellett – alapvető szerepük lehet a peteérésben például a ciklikusan szaporodó fajok esetében. A Lom-AKH-ről másodlagos proteinszintézist gátló hatást is kimutattak.

A rovarokban a kiválasztó rendszer a Malpighi-edényekből és az (utó)bélből áll. A diuretikus peptid (DP) és az antidiuretikus hormonok (neuroparsin) a vízháztartásért felelősek, valamint a salakanyag eltávolzásáért és az ionegyensúlyért. Idetartozik még az iontranszportpeptid (ITP), ami szintén a víz- és ionvisszaszívásért felelős. Az eddig izolált és azonosított rovar DP-k általában 30% hasonlóságot mutatnak a gerinces kortikotropin-felszabadítási faktorról (CRF), ezért gyakran CRF típusú DP-nek is nevezik ezeket a viszonylag nagyméretű peptideket. Jelentősen kisebb, a gerinces arginin-vasopresszin (AVP) családdal nagyfokú egyezést mutató Lom-AVP DP. Ezek a felfedezések is jól mutatják, hogy sok – a belső egyensúlyért felelős – neuropeptid-molekula már a törzsfajlás korai szakaszában kialakult és fennmaradt. A fentiekben túlmenően a kininek (lásd lentebb) is rendelkeznek diuretikus aktivitással.

Izommozgásokat befolyásoló neuropeptidek

Miotropikus hormonok

A miotropikus neuropeptidek a legkevésbé egyseges családot alkotják, ami a szerkezetet illeti, ellenben a legismertebbek és a legtöbbet kutattak. Legfontosabb feladatuk a különböző zsigeri (visceralis) és/vagy mozgásért felelős izmokra gyakorolt (valamilyen serkentő) hatásuk. Ezekben túlmenően számos további élettani aktivitással rendelkeznek, de az első leírt hatásuk alapján sorolják egy csoportba.

A proktolin és a szív működést serkentő kardioaktivációs peptidek (CAP) különálló csoportot képeznek. A Pea-proktolin volt az első azonosított rovarneuropeptid [1]. A szív működést serkentő peptideket korazoninoknak is nevezik.

A TK-k szintén többfunkciós peptidcsaládot alkotnak. A gerincesek köréből jól ismert *Substance P* fehérjééhez hasonló *C*-terminális pentapeptid-szekvenciával rendelkeznek (FX₁GX₂Ramid), ami a miotropikus aktivitáshoz szükséges. A gerincesek és gerinctelenek köréből egyaránt ismert TK-ek jól mutatják konzervatív élettani szerepüket [26]. A miokininek ugyancsak kicsik, 6–13 aminosavból

állók. A C-terminális pentapeptid igen konzervatív régió (FX₁GX₂Ramid). Idetartozik például az achematinin és a leukokinin. A pirokininek (PK) C-terminális végét a már ismert FXPRLamid szerkezet jellemzi [27] és ide sorolhatók a már korábban említett DH, PBAN-ek vagy az MRCH is. A szulfakininek (SK) a gerincesekből már ismert gasztrinkolecisztokinin (CCK) peptidekhez tartoznak. Jellegzetes Y(SO₃H)GHMRFamid C-terminális hexamerrel rendelkeznek. Nemcsak szerkezetükben, hanem funkcionálisan is hasonlítanak a gerinces peptidekhez. A periviscerokininek a PSO-kból, a ventrális idegrendszer mellett található képletekből szabadulnak fel (1. ábra). Néhány fajból sikerült izolálásuk, más esetekben csupán molekuláris biológiai eszközök segítségével következtetnek jelenlétükre [17]. Egy húslégyfajból (*N. bullata*) egyszerre kivont és azonosított két neuropeptid (Neb-SK-I és -II) például nagyfokú homológiát mutat a vele közeli rokonságban álló ecetmuslicából (*Drosophila melanogaster*) előrejelzett szekvenciával [28].

A hím járulékos mirigyet serkentő hormonok, valamint a petefészket, petevezetőt serkentő hormonok ténylegesen a szaporodási folyamatokban játszanak fontos szerepet.

Mioinhibitor hormonok

A mioinhibitor-család neuropeptidjei (MIP), amint azt nevük is sugallja, elsősorban valamilyen zsigeri (visceralis) izommozgást gátló hatással rendelkeznek. Az utóbbiakon belül az ún. FMRF-rokon (Phe-Met-Arg-Phe) peptidek (FaRPamid peptidek) az állatvilágban igen elterjedtek, és sokféle funkcióval rendelkeznek [29]. A húslégyből izolált és meghatározott Neb-MS volt az első MIP típusú gasztrointesztinális peptid a teljes átalakulással fejlődő rovarok között [30]. Újabban egy-egy fajból 6–10 ilyen végződésű molekulát is sikerül azonosítani vagy esetenként előrejelezni, de élettani szerepük igazolása nehezebb, és szinte minden esetben megkérdőjelezhető, vajon tényleg ennyiféle aktív molekulával állunk-e szemben.

Irodalomjegyzék

- [1] Starratt, A. N., Brown, B. E. (1975) Structure of pentapeptide proctolin, a proposed neurotransmitter in insects. *Life Sci.*, **17**: 1253–1256.
- [2] Downer, R. G. H., Laufer, H. (Eds.) (1983) *Endocrinology of Insects, Invertebrate Endocrinology*. Vol. 1 (Alan R. Liss Inc., New York), 1–707.
- [3] Williams, C. M. (1956) The juvenile hormone of insects. *Nature*, **178**: 212–213.
- [4] Butenandt, A., Karlson, P. (1954) Über die Isolierung eines Metamorphose-Hormons der Insekten in kristallisierter Form. *Z. Naturforsch.*, **9b**: 389–391.
- [5] Kopeč, S. (1917) Experiments on metamorphosis of insects. *Bull. Int. Acad. Cracovie B*, **1917**: 57–60.
- [6] Kopeč, S. (1922) Studies on the necessity of the brain for the inception of insect metamorphosis. *Biol. Bull. Mar. Biol. Lab.*, **42**: 323–342.
- [7] Wigglesworth, V. B. (1934) Factors controlling moulting and "metamorphosis" in an insect. *Nature*, **133**: 725–726.
- [8] Fraenkel, G. (1935) Hormone causing pupation in the blowfly *Calliphora erythrocephala*. *Proc. R. Lond. Ser. B*, **1933**: 1–12.
- [9] Wigglesworth, V. B. (1935) Functions of the corpus allatum of insects. *Nature*, **136**: 338–345.
- [10] Scharrer, E. (1928) Die Lichtempfindlichkeit blinder Elritzen (Untersuchungen über das Zwischenhirn der Fische). *Z. Vgl. Physiol.*, **7**: 1–38.
- [11] Scharrer, B. (1937) Über sekretorisch tätige Nervenzellen bei wirbellosen Tieren. *Naturwissenschaften*, **25**: 131–138.
- [12] Nässel, D. A. (1996) Neuropeptides, amines and amino acids in an elementary insect ganglion: Functional and chemical anatomy of the unfused abdominal ganglion. *Progr. Neurobiol.*, **48**: 325–420.
- [13] Nässel, D. A., Hoffmann, K-H. (2002) Neuropeptides in the nervous system of *Drosophila* and other insects: multiple roles as neuromodulators and neurohormones. *Progr. Neurobiol.*, **68**: 1–84.
- [14] Gäde, G. (2005) Neuropeptides regulating development and reproduction in insects. *Physiol. Entomol.*, **30**: 103–121.
- [15] De Loof, A., Baggerman, G., Breuer, M., Claeys, L., Cerstiaens, A., Clynen, E., Janssen T., Schoofs, L., Vanden Broeck, J. (2001) Gonadotropins in insects: An overview. *Arch. Insect Biochem. Physiol.*, **47**: 129–138.
- [16] Gäde, G. (2004) Regulation of intermediary metabolism and water balance of insects by neuropeptides. *Annu. Rev. Entomol.*, **49**: 93–113.
- [17] Schoofs, L., Holman, G. M., Nachman, R. N., Hayes, T. K., De Loof, A. (1994) Structure, function, and distribution of insect myotropic peptides. In: *Perspectives in Comparative Endocrinology*. (Davey, K. D., Peter, R. E. and Tobe, S. S., Eds.) (Publisher) pp. 155–165.
- [18] Holman, G. M., Nachman, R. J., Wright, M. S. (1990) Insect neuropeptides. *Annu. Rev. Entomol.*, **35**: 201–217.
- [19] Gäde, G., Hoffmann, K-H., Spring, J. H. (1997) Hormonal regulation in insects: Facts, gaps, and future directions. *Physiol. Rev.*, **77**(4): 963–1032.
- [20] Gäde, G. (1997) The explosion of structural information on insect neuropeptides. In: *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products* (Herz, W., Kirby, G. W., Moore, R. E., Steglich, W., Tamm, C., Eds.) (Springer, Wien, New York), 1–128.
- [21] Raina, A. K., Gäde, G. (1988) Insect peptide nomenclature. *Insect Biochem.*, **18**: 785–787.
- [22] Ishizaki, H., Mizoguchi, A., Fujishita, M., Suzuki, A., Moriya, I., Ooka, H., Kataoka, H., Isogai, A., Nagasawa, H., Tamura, S., Suzuki, A. (1983) Species specificity of the insect Prothoracicotropic hormone (PTTH): the presence of Bombyx- and Samia-specific PTTHs in the brain of *Bombyx mori*. *Dev. Growth Diff.*, **25**: 593–600.
- [23] Stay, B., Tobe, S. S., Bendena, W. G. (1994) Allatostatins: Identification, primary structures, functions and distribution. *Adv. Insect Physiol.*, **25**: 267–337.
- [24] Raina, A. K., Jaffe, H., Kempe, T. G., Keim, P., Blacher, R. W., Fales, H., Riley, C. T., Klun, J. A., Ridgway, R. L., Hayes, D. K. (1989) Identification of a neuropeptide hormone that regulates sex pheromone production in female moths. *Science*, **244**: 796–798.
- [25] Stone, J. V., Mordue, W., Batley, K. E., Morris, H. R. (1976) Structure of locust adipokinetic hormone, a neurohormone that regulates lipid utilization during flight. *Nature*, **263**: 207–211.
- [26] Schoofs, L., Holman, G. M., Hayes, T. K., Nachman, R. J., De Loof, A. (1990) Locust tachykinin I and II, two novel insect neuropeptides with homology to peptides of the vertebrate tachykinin family. *FEBS Lett.*, **261**: 397–401.
- [27] Holman, G. M., Cook, B. J., Nachman, R. J. (1986) Isolation, primary structure and synthesis of a blocked neuropeptide isolated from the cockroach, *Leucophaea maderae*. *Comp. Biochem. Physiol.*, **85C**: 219–224.
- [28] Fónagy, A., Schoofs, L., Proost, P., Van Damme, J., De Loof, A. (1992) Isolation and primary structure of two sulfakinin-like peptides from the fleshfly, *Neobellieria bullata*. *Comp. Biochem. Physiol.*, **103C**: 135–142.
- [29] Orchard, L., Lange, A. B., Bendena, W. G. (2001) FMRFamide-related peptides: a multifunctional family of structurally related neuropeptides in insects. *Adv. Insect Physiol.*, **28**: 267–329.
- [30] Fónagy, A., Schoofs, L., Proost, P., Van Damme, J., Buedts, H., De Loof, A. (1992) Isolation, primary structure and synthesis of neomyosuppressin, a myoinhibiting neuropeptide from the grey fleshfly, *Neobellieria bullata*. *Comp. Biochem. Physiol.*, **102C**: 239–245.

Megújult vezetőség – új kezdeményezések

Új vezetőséget választott a Magyar Biokémiai Egyesület közgyűlése

A Magyar Biokémiai Egyesület 2005. november 17-én Szegeden tartotta meg tisztújító közgyűlését. A leköszönő elnök, Friedrich Péter megnyitójában ismertette a közgyűlés célját, illetve röviden összefoglalta, hogy milyen utat járt be az egyesület az általa vezetett időszakban, különös tekintettel az egyesület által 2005-ben szervezett igen sikeres FEBS-IUBMB konferenciára. Ezt követően Csermely Péter főtitkári beszámolóját egyhangúlag elfogadta a közgyűlés. A soron következő napirendi pontban Friedrich Péter ismertette a jelölőbizottság javaslatát a Magyar Biokémiai Egyesület új tisztségviselőire: Fésüs László elnök, Sarkadi Balázs és Csermely Péter alelnökök, Buday László főtitkár. Alternatív javaslat a tisztségviselők személyére nem hangzott el. A közgyűlés a jelölteket titkos szavazással és nagy többséggel megválasztotta. Sarkadi Balázs hozzászólásában javasolta, hogy a közgyűlés Friedrich Pétert örökös tiszteletbeli elnöknek válassza meg. Simon István javaslatára a közgyűlés ezt nyilvánosan és egyhangúlag megszavazta. Friedrich Péter a szavazás eredményének megfelelően kihirdette a Magyar Biokémiai Egyesület új vezetőségét. Fésüs László megköszönte a bizalmat a vezetőség nevében és röviden ismertette programját, amelynek megvalósításához a tagság segítségét kérte.

A Magyar Biokémiai Egyesület Intézőbizottsága (Fésüs László elnök, Sarkadi Balázs és Csermely Péter alelnökök, Buday László főtitkár, Sümei Balázs, Vígh László és Tózsér József területi képviselők) 2005. december 13-i ülésén úgy döntött, hogy a Magyar Biokémiai Egyesület új ügyviteli helye és levelezési címe Debrecenben, a Debreceni Egyetem Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézetében lesz (4012 Debrecen, Nagyerdei krt. 98., postacím: 4012 Debrecen, Pf. 6). Az egyesület székhelye továbbra is Budapest marad. A vezetőség ennek kapcsán intézkedik, hogy az ügyviteli hely és a vezetőség változása a cégbíróságon bejegyzésre kerüljön.

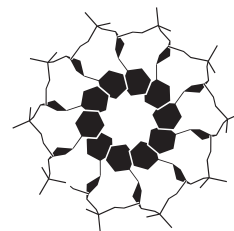
Személyi kérdések tekintetében az Intézőbizottság jóváhagyta, hogy Bíró Éva eddigi ügyvezető titkár munkaviszonya 2005. december 31-én felmentéssel

megszűnjön. Az egyesület új vezetése köszönetét fejezi ki Bíró Évának, hogy hosszú évekig fáradhatatlanul szervezte az egyesület konferenciáit és intézte annak adminisztrációját. Az Intézőbizottság megválasztotta Vértessy Beátát az egyesület főtitkárhelyettesének. Itt szükséges megjegyezni azt az örömteli hírt, mely szerint a FEBS Végrehajtó Bizottsága Sarkadi Balázs alelnököt a FEBS alelnökének választotta meg 2006-ra, míg 2007-ben a FEBS elnöki tisztségét fogja betölteni.

Az Intézőbizottság áttekintette a 2006-ban várható egyesületi konferenciák helyzetét is. 2006. május 22. és 24. között a Gyógyszerbiokémiai Szakosztály rendezi meg szokásos éves konferenciáját Balatonőszödön. 2006. szeptember 2. és 4. között pedig az egyesület éves Vándorgyűlésére kerül sor Pécsen, kapcsolatosan az ELIFE-ICBL-ILPS konferenciával, melyet 2006. szeptember 5. és 10. között rendeznek szintén Pécsen. Az egyesület Vándorgyűlésének részletei a későbbiekben kerülnek meghirdetésre.

Az Intézőbizottság további kérdésekben is döntött. Támogatja az egyesület lapját, a *Biokémia* folyóiratot, s amennyiben az egyesület pénzügyi helyzete ezt meg nem akadályozza, azon van, hogy a negyedéves tájékoztató továbbra is megjelenjen. Támogatja továbbá, hogy az egyesület honlapja megújuljon a közeljövőben. A honlapon keresztül lehetséges lesz, hogy az egyesület vezetősége és tagsága szoros kapcsolatot tudjon fenntartani. Hasonlóan az eddigiekhez, az egyesület éves tagdíja szenior kutatók esetében 4000 Ft, PhD-hallgatók esetében 2000 Ft, míg nyugdíjas kollégák esetében 500 Ft marad.

Örömteli hír, hogy az egyesület új szakosztállyal fog bővülni. Bejelentésre került ugyanis, hogy megalakul a Proteomikai Szakosztály. A szakosztály vezetése 2006 januárjában kerül várhatóan megválasztásra.



**MAGYAR
BIOKÉMIAI
EGYESÜLET**

Fésüs László és Buday László

Szubjektív tudósítás, élménybeszámoló a George és Éva Klein 80. születésnapja alkalmából Budapesten, illetve Stockholmban megrendezett ünnepi tudományos ülésekről – elsősorban azoknak, akik ismerik és szeretik őket, de nem lehettek jelen.

Csepergett az eső délelőtt Budapesten, amikor az Akadémiára igyekeztünk, talán azért, mert elég kevesen voltunk, nagyon fontos, fontos és kevésbé fontos emberek, akiket George és Éva (ahogy általában emlegetjük őket) ismeretsége, barátsága hozott ide, mintegy közös nevezőre. Aztán kisütött, mert magával sodort mindenkit az esemény közvetlen hangulata, az ünnepeltek aurája, az őket övező és a hazánkban megszokott feudális tiszteletköröktől mentes, szeretettel hitelesített tisztelet (fordítva is jó...).

Az Akadémia elnöke, Vizi E. Szilveszter és az Orvosi Tudományok Osztály elnöke, Telegdy Gyula köszöntője után Hadlaczy Gyula (SzBK) George ezerháromszáz körüli számú közleményének töredékét alkotó, de így is méretes paksamétéval a hóna alatt beszélt a tudományos pályafutás legfontosabb felismeréseiről, az EBV-daganat biológiai szerepével kapcsolatos, a tumorimmunológiát megalapozó és a kromoszómatranszlokációk onkogéneket „mozgósító” jelentőségének felismerésében betöltött meghatározó szerepéről. Svédül, angolul megjelent önéletrajzesszéi alapján (ezek közül kettőt legutóbb egy stockholmi panzió svéd tulajdonosának könyvespolcán láttam...) pedig arról is, hogyan köszönheti életét George zsidótanácsbeli működésének, melynek révén tudomást szerzett a deportáltak sorsáról, hogyan került ki a vasfüggöny leereszkedése előtti utolsó pillanatban Stockholmba Casperssonhoz (ennek a kapcsolatnak a meghatározó szerepét illusztrálja az a levelezés, melyet az interneten találtam: <http://profiles.nlm.nih.gov/BB/Views/AlphaChron/series/002890/000392/002314/>), és lett a Tumorbiológia Intézet megalapítója, s Évával együtt sokunk tudományos és emberi sorsának egyengetője, gyakran mint „*deus ex machina*”. Klein Éva, Éva Klein. Róla Gergely János akadémikus beszélt. Szeretettel, a közeli barát szemével, szívével. A tudományos munkásságról, melynek egyik maradandó, kézzelfogható terméke az NK-sejtek felfedezése, melyhez a „háttér” citotoxikus aktivitás esetleges

biológiai jelentőségének igazi, kutatói vénát, kísérletezői megfigyelőképességet (is) példázó felvetése (majd ennek igazolása) vezetett. Éva magyar→svéd versfordításairól. Az őt körülengő és a belőle áradó emberi melegségről. A délelőtti program zárszavát Damjanovich Sándor akadémikus mondta, a Biológiai Tudományok Osztálya elnökeként és a régi személyes kapcsolat okán. A délutáni programban, Marosi Ernő MTA-alelnök megnyitóját követően, Szabó István Oscar-díjas filmrendező szemével láthattuk George-ot. Mint Csehov volt lakásának ajtaján, George tekintetében is (a képzavar saját: SzG) a mai napig ott van az ORVOS *jegy*, melynek lényege a személyes és kizárólagos, intenzív figyelem a másik emberre. Elküldte neki a legutóbbi (Julia-) film forgatókönyvét, és George válaszával (egy delfináriumban történt analóg féltékenységi „dráma” történetével) instruálta színészeit... Birtalan Győzőben viszontláttuk a fiatalembert, egyikét azoknak a baráti körből, akik egymás számára a negyvenes években a „mindenséghez mérd magad” (és persze egymáshoz is...) távlatú intellektuális miliót jelentették. Imreh István (MTC) mostani, közeli munkatársaként beszélt George-ról, aki évekig rendszeresen küldözgette meghívóleveleit neki Erdélybe, sőt Elena Ceausescunak írandó levéllel is „fenyegette”, mire kb. 15 éve végre kijutott és boldogan tevékenykedik a daganatgenetikusok ezen (az ő kifejezésével:) „A” csapatában. Kányádi Sándor költő meglepetésének adott hangot, miszerint nem is gondolta volna, hogy George a vele való (irodalmi tematikájú) levelezésen kívül ennyi mindennel, pl. tudománnyal is foglalkozik... Bächer Iván szüleitől „örökölte Őket”, a velük való barátságot, és mint az George reflexióiból ezután kiderült, nemcsak az akkor még gyermek Bächer Iván félt tőle, hanem George is félt – féltékenyen óvta Évát a férfibarátoktól. (A délelőtt felvillantott fotók alapján erre minden oka megvolt!) Egyik kedves anekdotája: a vidéki házában vendégeskedő George, amint a nagy felismeréseket kísérő érzést sugározva rámutat az évtizedek óta először látott tárgyra: *légyapír*...

Melegen süttött a nap Stockholmban június 17-én és 18-án. George és Éva Klein ezévi, 80. születésnapja alkalmából a Karolinska Intézetben szervezett *Nobel Minisymposium* gyülekező közönsége és előadói (az ünnepeltek kb. minden életévére jutott egy-egy résztvevő...), a volt Tumorbiológia Intézet, illetve a nyomába lépő MTC volt és jelen munkatársai, ösztöndíjasai – *iskolatársak* – körbepillantgatva a *Nobel Forum* előadótermében ismerősöket keresnek. Felismerjük, lelkesen ölelgetjük egymást. Vannak (vagyunk?), akik sokat változtak. George és Éva: alig. Kedves, személyes hangú üdvözlések. Harriet Wallberg-Henriksson, KI President: ha valakit Svédországban az utcán megkérdeznek, a daganatkutatás, biológiai tudományok itteni képviselői közül kit ismer, az szinte biztosan George lesz. George és Éva ikonszerepe a Karolinska Intézetben és annak országon belüli és nemzetközi helyzetében: „a svéd tudományban George és Éva akár a svéd táj jellegzetes, vörösr festett falú házai”. *Georg och Eva Klein Insamlingsstiftelse* (alapítvány) születik, kérnek adományokat. (Jó lehet adni, adni-tudni: mi itt „kapásra” vagyunk kondicionálva..., miért is??) Midsommar alkalmából egy-egy gyönyörű, kék-fehér virágkoszorút kapnak, azt viselve hallgatják az előadásokat.



Az igazság pillanata
(Fotó: Csallóközy Éva)

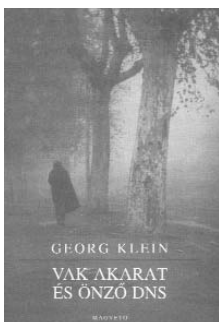
Figyelnek végig, láthatóan élvezik, kérdeznek. George tág biológiai összefüggéseket átölelő, 8 gondolat/másodperc sebességgel (saját becslés...) előadott kérdéseit az előadók, közös derűltségünkre, néha nehezen értik. (Sokéve, egy grant pályázatának bírálatában használták vele kapcsolatban ezt a jelzőt: *clairvoyance*.) Mark Ptashne a génszabályozás általános mechanizmusai kapcsán („*Simple interactions, complex results.*”) a *recruitment* jelenségek általános szerepéről beszél. Kulcsszavak: *RECRUITMENT, COOPERATIVITY, SAGA, MEDIATOR*. Mindegyik George és Éva tudomány-szervezői szerepére is vonatkozhatna... (Ld.: *recruitment of different people for the same purpose...*) Sten Orrenius: *apoptosis*. Az APAF-1 citoszolikus szintje a BL-sejtvonalakban alacsony, mert membránraftokban szekvesztrálódik, és onnan koleszterin-

elvonással, citoszkeleton-modulációval felszabadítható. Alan Fersht, „*Structural studies on p53*”. Hődenaturációs profilok, kismolekulák hatása a p53 stabilitásra, terápiás lehetőségek. Olle Rindgén: „*Immunotherapy by allogeneic stem cell transplantation*”. Szolid tumorok esetén is biztató klinikai eredmények. Marie Henriksson, az egyik főszervező. Kismolekulák („MYRAs”) szűrése myc-expresszálo rendszerekben, a talán legáltalánosabban érintett myc útvonal(ak)ba történő terápiás beavatkozás lehetőségei. Maria Masucci: (de)ubiquitináció–proteaszomális degradáció érintettsége az EBV (EBNA-1) okozta immortalizációban. Ebéd: nagyon közvetlen beszélgetések, mindenki mindenki, mindenki Évával, sokan George-dzsál. Szendvicsek. Tina Dalianis vezeti be a délutáni szekciót: George mint Ádám (ti. Ádám és Éva...). Harold zur Hausen: az emberi daganatok kb. 20%-áért közvetlenül vagy közvetve fertőzések felelősek (*H. pylori*, HPV stb.). A gyakori látens fertőzések és az immunrendszer szerepe. Globális vakcinációs program javaslata. George Miller: az EBV litikus ciklusának beindulása HDAC-gátlás (butirát, TSA, TPA) hatására. Ingemar Ernberg EBV-látenciával kapcsolatos (a számomra nehezen követhető) génszabályozási programokról. Peter H. Krammer: Miro-kép, *Song of the nightingale*. A tudomány leegyszerűsítő, modellező technikáira utaló dekonvolúció előtt a szép (illetve érdekes) kép, majd a különválasztott színek elkülönült és semmitmondó halmazai utána... Nagy derűltség. A redoxmilió hatása a TcR-aktiváció előidézte sejthalálra. A Ca²⁺ és H₂O₂ szinergiája, NF-κB, NF-AT, AP-1 esetleges szerepe. David Baltimore: „*NF-κB specificity of action*”, igazi szenzáció, ismét helyére került egy fontos *puzzle*-elem. Az egyes géneket szabályozó, azokhoz tartozó transzkripciósfaktor-kötő szekvenciák (sok variációt megengedő konszenzusuk dacára) egérben és emberben teljesen (100%-ban) azonosak. A különbségek a kötődő NF-κB konformációját és azon keresztül az egyes gének eltérő szabályozó régióihoz toborzott további fehérjék spektrumát határozhatják meg. Rune Tofgård: NF-κB gátlás, TNF jelátviteli úton történő gyulladási folyamatok gátlása és dermális daganatképződés. *Sonic hedgehog* családi érintettsége daganatos folyamatokban. Kenneth Nilsson: myc érintettsége mielóma multiplexben. *Survival*-faktorokat termelő strómasejteket is tartalmazó fél-folyékony (félszilárd) közegben történő szervtenyésztési eljárás. Marie Classon: szép (.) ikergyer-

mekeinek fotója. Rb szinte általános érintettsége emberi daganatokban. Szabályozási komplexitások, nem egészen követem. Este vacsora egy patinás stockholmi étteremben. Nemes egyszerűség, minőség kontra mennyiség. Közben sok-sok köszöntő, tósz. A koreográfia szinte spontánnak tűnik, ami a nagyon alaposan átgondolt előkészítés eredménye. Nagyon szellemes, frappáns történetek. Évával kapcsolatosan simogatóak, George-ról inkább fricskákat tartalmazóak. A vacsora végén „kiszzenekarosított” Beethoven, Mark Ptashne és „triója” (ő hegedül, ketten profi vonósok, a brácsás a stockholmi Opera tagja...). Finom fokozások, válaszókosan adagolt, egymásra szuperponált, egymást megerősítő és hitelesítő motívumok. A részek összege fölé emelkedő egész. Akárcsak az egész ünneplési eseménysor – ahogy ezt George másnap összegezte. Másnap (aznap...). Jack Strominger, sajnos az előadás elejét lekéstem (George és Éva persze nem...). *Natural killer* (NK, Éva nevezte el őket így) sejt immunszinapszis formáció, annak két- (három-) dimenziós szerkezete. Létrejött ATP- és citoszkeleton-független, viszont a receptor oligomerizációs állapota Zn^{2+} -ionokkal befolyásolható. A szinapszis létrejöttét követő és az excitózist megelőző lépés az MTOC és a granulumok polarizációja. Wiskott-Aldrich fehérje, aktinfilamentumok, miozin szerepe. Hatalmas molekuláris komplex létrejött (Superose 6 kromatográfia), ebben foszforiláció szerepe. Klas Kärre: NK sejtek és Éva. Az eredeti közlést követő első 5 évben 5–10, majd hirtelen kb. 800, majd azóta rendszeresen több ezer citáció évente... A többit nem követem. (Szerencsére van jelen hazai immunológus, Gergely János prof., ő biztosan érti, mit jelent ez a mondat: „NK cells sense the missing information that would identify the host”. Később szerencsémre Hans-Gustaf Ljunggren számomra is érthető NK-áttekinést ad, és az alábbi alapján megérteni vélem az

előbbi mondat jelentését: „MHC on the target inhibits lytic function”.) Eitan Yefenof *cancer-dormancy* jelenségekről beszélt, majd izgalmas HER2-ricines terápiás kísérleteiről. A program jegyzeteimben részletesen nem szereplő további előadói: Georg Bornkamm, Douglas Hanahan, Yihai Cao, Anders Zetterberg, Alan Wells, Gert Riethmüller, David Lane, Klas Wiman, Anna Karlsson, Carl-Henrik Heldin, Arne Östman. A zárszavakat egy kínai kutató kezdi: sok éve leukémiás gyermeke érdekében fordult George-hoz segítségért, aki postafordultával válaszolt, többek között a releváns irodalmak *hegyeit* elküldve az ismeretlen kutatónak – aki arra is felhasználta az alkalmat, hogy kutatásairól, egy háromdimenziós (pl. ideg-) szöveti struktúra *in vitro* regenerációját is biztosítani képes polimerhálózatról beszéljen. George Vande Woude zárszava: a George-dzsal közösen szerkesztett *Advances in Cancer Research* polcokat betöltő köteteinek fotója, egy jövőbeli George és Éva Klein kötet kiadásának terve. Végül Hans Wigzell: „még nem mondtam neked sose, George, hogy megváltozott velem a viselkedésed, mikor kineveztek a KI igazgatójának...” Pontosan nem volt érthető, mire utalt, de George (aki maga sem kedveli a ráerőltetett „angyalszárnyakat” – az ő kifejezését használva) két lábbal a földön élő emberként való aposztrofálásával, közvetlen személyességével (mintegy rizikót felvállalva) hitelesítette az érezhető szeretetet és tiszteletet – jóízű nevetést váltott ki. Nem pátosz, hanem ez a sajátos, a kozmetikázatlan igazmondás gyönyöréből fakadó humor tette igazi ünneppé George és Éva Klein „160.” születésnapjával kapcsolatos ünnepélyes eseményeket..., melyek a résztvevőknek őszinte és felhőtlen örömet, a magunkra találás, hazáérkezés *napsütötte* érzését adták, amit jól tükrözött az éményben részesülő arcán a mindkét rendezvényt végigkísérő örömteli mosoly.

Szabó Gábor



A ráció, az élet és a halál vállalása, az élettudományok filozófiai, sőt költői aspektusai, valamint a „két kultúra” közötti viszony kérdéseivel foglalkozó írásai Georg Klein magyar nyelven megjelent esszéválogatásaiban olvashatók (A tudomány körül, ford.: Buda Béla, Buda Júlia, Erdei Sára, Hernádi Miklós, 1994, Gondolat; Vak akarat és önző DNS, ford.: Kúnos László és Rakovszky Zsuzsa, 2001, Magvető; A holló pillantása (*Korpens blick*), ford.: Schnöller Mária, 2000, *Fizikai Szemle* 2000/9). Megközelítéséről Klein így vall: „Levelezőtársaim, vitapartnereim és kritikussaim néha azt mondják rólam, hogy egyformán benne élek mind a két világban, a humán és a természettudományos kultúrában. Nem tudom. Soha nem találtam semmilyen lényegi különbséget némely irodalmi vagy zenei remekmű megismerése közben érzett – és bár-mikor feleleveníthető – kamaszkori elragadtatásom és a biológia területén lényegében autodidakta módon kialakított kutatói érdeklődésem között. Egyazon lét két aspektusáról van szó.” (Kúnos László fordítása) Az esszék részletei a *Ponticulus Hungaricus* elektronikus folyóiratban (<http://members.iif.hu/visontay/ponticulus/rovatok/hidverok/georg-klein.html>) is megtalálható.

Biokémiai Világkongresszus volt a fehérjékről Budapesten

Körülbelül két és fél évvel ezelőtt témavezetőm, Csermely Péter professzor felvetette, hogy szervezzünk egy olyan világkonferenciát, amilyen még nem volt. Akkor még nem tudtam, mire vállalkoztam. A 30. FEBS Kongresszus és a vele együtt tartott 9. IUBMB Konferencia 2005. július első hetében került megrendezésre. Ez a cikk személyes beszámolómmal erről a rendezvényről. Ilyen nagyszabású



A Magyar Fehérjetermékek Vására és a plenáris sátor

konferencián még nem voltam, így az összehasonlításban mások élménybeszámolóira alapozhatok. A konferenciát a Magyar Biokémiai Egyesület szervezte a FEBS és az IUBMB támogatásával, emellett mind az ELTE, mind az ELTE TTK is részt vett a rendezvény támogatásában.

A rendezvény helyszíne az ELTE TTK Lágymányosi Kampusza volt, pontosabban az ott található két épület nagyelőadói és a két épület között felhúzott óriászsátor, amely a plenáris előadások színhelyéül szolgált. Utóbbiról talán érdemes többet is írni, hiszen nem mindennapi látvány volt (főleg ha az ember nap mint nap arra járt), hogy egy 40 x 60 méteres és 12 méter magas, fehér sátrat húztak fel, kevesebb mint négy nap alatt. Ráadásul a sátor légkondicionálással és a legmodernebb hangosítási és videotechnikákkal volt felszerelve, három óriásvászonnal és tízfős állandó üzemeltető személyzettel.

A konferencia nemzetközi viszonylatban is igen sikeres volt, már akkor is, ha csak a puszta adatokat

nézzük. Az átlagos, 1700–2000 fős részvétel helyett Magyarország 2650 résztvevőt tudott magához vonzani, akik a világ 95 országából érkeztek. 321 előadás hangzott el 5 nap alatt, 52 szekcióban. Az előadók negyede nő volt. A konferencián 1700 posztert is kiállítottak 4 nap alatt.

Az esemény tudományos programja szakértők szerint is kimagasló volt, hála a tudományos bizottság elnökének, Sarkadi Balázs akadémikusnak és a több mint 50 szimpózium magyar szervezőinek (az előadók között volt két Nobel-díjas kutató is, Peter Agre és Robert Huber). A helyszíni szervezést és kapcsolattartást Nyitray László, a biokémia tanszék docense végezte kitűnő érzékkel. Többek közt neki hála, hamarosan „FEBS-IUBMB emlékpadokat” kap az egyetem, köszönetképpen a helyszíni segítségért és támogatásért. Utóbb többek által is kifejezett vélemény, hogy a FEBS konferenciák „megszokott” szintje fölé emelte a rendezvény színvonalát a konferencia honlapjának és programfüzetének – előbbi döntően Szegedi Zsolt, utóbbi főként Székács András nevével fémjelzett – igényessége és megjelenése.

A konferencia szervezőbizottságának elnöke, Csermely Péter professzor olyan konferenciát álmódott meg, amely a hagyományostól eltérő programjaival és lehetőségeivel már magában is maradandó élményt ad a résztvevőknek. Ebben támogatást kapott a konferencia és a Biokémiai Egyesület elnökétől, Friedrich Péter akadémikustól. Így a konferencia szlogenjének megfelelően („*Science is Fun!* – *A Conference for Your Creativity*” / „A tudomány örömteli, konferencia a kreativitásért”) sok, mondhatni nem hagyományos programot szerveztünk a résztvevők számára. Ezek egy része tudományosan vicces, viccesen tudományos volt: fehérje-szépségszereplő, festő- és szobrászverseny, fehérjemozi. A programok másik része Magyarországról mutatott be a résztvevőknek különböző fehérjetermékeket (kékfestő, fehér- és vörösborok, bőr és fa mesterművek stb.), illetve a külföldi vendégek betekintést nyerhettek a magyar filmművészetbe, néptáncba és középkori harcművészetbe, két filmvetítésnek, a búcsúztató folklórestnek és egy lovagi párviadalnak köszönhetően.



Fehérjeszobrászkodás, a második helyezett belga csapat

Fontos része volt a konferenciának a nők helyzetét és szerepét elemző beszélgetés és az ezt követő FEBS és EMBO munkabédéllel egybekötött műhelyvita, amelyet a téma egyik neves nemzetközi szakértője, Saskia van der Vies vezetett. A vita-
indító beszélgetést Nancy Hopkins előadása vezette be. Dr.

Hopkins felmérést végzett, amely egyértelműen megállapította, hogy a nők rendkívül alacsony arányú jelenléte – alig 10 százalék – a férfiakénál alacsonyabb fizetések, rosszabb előmeneteli lehetőségeik és hátrányos megkülönböztetésük eredménye volt. 1999-ben a *New York Times* címlapjára került a téma. A kérdésben történt előrelépés, de a nők hátrányos karrierépítési lehetősége a tudományos kutatásban máig nem megoldott nehézség. Ehhez próbált új megközelítéseket, új tanácsokat adni a kongresszus.

A konferencia további különlegessége, hogy a legtöbb szervezési feladatot önkéntes kutatódiákok (<http://www.kutdiak.hu>) vagy önkéntes egyetemi hallgatók, doktoranduszok látták el. Az előkészítő munkálatokban is több mint 15 hallgató vett részt az elmúlt két évben. A konferencián 130 „sárga angyalnak” nevezett diák látta el a házigazdák sok-sok feladatát. A jópofa munka és a fantasztikus hangulat („tudományos buli”) mellett a „sárgák” nemcsak válaszoltak a nekik feltett kérdésekre, de vissza is



A sárga angyalok (ebéidőben)

kérdeztek szakmai ügyekben. Így egyes külföldi vendégek, akik csak a legközelebbi WC hollétéről akartak kompetens személytől információt kérni, komoly tudományos vitákba is keveredhettek...

A konferencia másik kiemelkedő részeseménye a *pub-* (magyarul kocsmaj)tura volt. Még tavasszal felkértük az előadókat, hogy ha van kedvük, minden estére szervezünk 2–3 „pub”-ba a Liszt Ferenc téren és környékén kötetlen beszélgetési lehetőséget a konferencia főleg fiatal résztvevőivel. A siker kettős volt: egyrészt a legjobb előadók közül több mint kilencvenen vállalkoztak, hogy négy napra és tematikusan naponként négy csoportba osztva részt vegyenek ezen programon, köztük Peter Agre, az egyik Nobel-díjas előadónk is. Másrészt a konferencia alatt kiderült, hogy minden egyes csoportba



Az egyik sikeres PubTour
(Fotók: Soltész Zoltán biológushallgató)

(összesen 16) átlagban harmincan mentek el. Egyes híres kutatók számára a *PubTour* amolyan kötetlen kötött esti program lett, minden nap más társasággal, más budapesti kocsmában. Aki elment egy ilyen „megbeszélésre”, rögtön rájött, hogy olyan, hogy unalmas, sűrű biokémikus nincs is.

Remélem a *Biokémia* olvasóinak is volt lehetősége a konferencián részt venni. Mindemellett továbbra is ajánlom mindenkinek, hogy tekintse meg a konferencia honlapját (<http://www.febs-iubmb-2005.com>), ahol valamennyi előadás- és poszterösszefoglaló, a konferencián készített több mint 3000 fénykép és egyéb fontos adatok megtalálhatók. Mind a magam részéről, mind pedig a szervezők és a „diákcsoport” nevében is kijelenthetem, hogy számunkra ez a konferencia életre szóló élmény és tapasztalat volt.

Korcsmáros Tamás

Szövetségben a magyar biotechnológiai cégek

MAGYAR BIOTECHNOLÓGIAI[®] SZÖVETSÉG

A Magyar Biotechnológiai Szövetség (MBSZ) 2003 tavaszán számos biotechnológiai vállalkozás összefogásával alakult azzal a céllal, hogy a fejlettebb országokhoz hasonlóan Magyarországon is stratégiai iparágá válnon a biotechnológia, illetve hogy a hazai élettudományok fejlődésének, a tudományos eredmények mielőbbi hasznosításának támogatásával is hozzájáruljon Magyarország társadalmi, gazdasági céljainak megvalósulásához. Az MBSZ egyre dinamikusabb tevékenységének köszönhetően tagjainak száma gyors ütemben növekszik; míg alakulásakor nehézséget jelentett a 10 alapító cég felkutatása, a szövetségnek jelenleg több mint 50 tagvállalata van. A hazai kis biotechnológiai cégek mellett mára az MBSZ tagjai között olyan nagyvállalatok is szerepelnek, mint a Richter Gedeon Rt., valamint a Roche és a Sigma cégek magyarországi képviselői. A szervezet súlyát jelzi, hogy az elmúlt tíz év innovációs nagydíjas nyertesének fele a tagja. Az MBSZ az Informatikai Vállalkozások Szövetsége mellett a legerősebb hazai *high-tech* lobbiszervezet, amely legfontosabb tevékenységének a magyar biotechnológiai iparág képviselőjét tekinti, valamint nemzetközi szakmai és üzleti kapcsolatok kiépítését a biotechnológiai szektoron belül. A szövetség másik fontos célja, hogy a mindenkori magyar kormányzat támogatását megnyerje a biotechnológiai szektor számára. Többek között ennek is köszönhetően az elmúlt évben a Gazdasági és Közlekedési Minisztérium Magyarország öt stratégiai húzóágazata egyikeként deklarálta a biotechnológiát. Az MBSZ közreműködésével 2005-ben kidolgozásra került egy átfogó, országos biotechnológiai stratégia, amely a szűk keresztmetszetek és hiányosságok mindegyikére megpróbál valamilyen választ adni. A közelmúltban létrejött a Corvinus Rt. kezelésével egy ötmilliárd forintos költségvetésű tőkealap, amelyik kifejezetten innovatív kutatás-fejlesztéssel foglalkozó kis- és középvállalatok finanszírozását hivatott elősegíteni, valamint számos K+F pályázat került kiírásra, többek között inkubátorházakra, céges együttműködésekre és fiatal feltalálók ötleteinek finanszírozására. Az MBSZ tevékenységének köszönhetően a Magyar Befektetési és Kereskedelemfejlesztési Kht. olyan rangos nemzetközi kiállításon

támogatja a magyar cégek megjelenését, mint a *BIO* (a világ legnagyobb biotech konferenciája), a *Cordia* vagy a *BioSquare*. A szövetségnek abban is komoly szerepe van, hogy az utóbbi évben külföldi biotech és pharma cégek hirtelen érdeklődni kezdtek hazai kutatóbázisok létrehozása iránt.

Az MBSZ közeljövőre vonatkozó tervei között szerepel egy egynapos konferencia megrendezése, melynek célja, hogy képet adjon a magyar biotechnológia jelenlegi helyzetéről, az állami támogatásokról, valamint foglalkozzon számos, a szektor számára fontos kérdéssel. A rendezvény 2006. március 23-án kerül megrendezésre Budapesten (a további részletekről a <http://www.hungarianbiotech.org> honlapon található információ).

A Nemzeti Kutatási és Technológiai Hivatal támogatásával tavasztól biotechnológiai menedzserképző program indul az MBSZ szervezésében, ahol vállalkozó kedvű kutatók és a kutatások iránt érdeklődő vállalkozók kaphatnak betekintést, hogyan kell élettudománnyal foglalkozó kisvállalkozást alapítani és menedzselni. 2006. február 20. és 22. között az ITDH és az MBSZ közösen biotechnológiai *road show*-t szervez az Amerikai Egyesült Államokba, amelynek célja a magyar biotechnológiai szektor, valamint a jelenleg zajló és jövőben körvonalazódó, befektetőket kereső projektek bemutatása minél szélesebb körben. A céges érdeklődőkön, nagy gyógyszergyárakon és befektetőkön kívül a döntéshozói szféra képviselőivel is sor kerül stratégiai egyeztetésre a program keretében. A kiutazó delegációban egyrészt a magyarországi cégek, másrészt a kormányzat képviselői szerepelnek. Az MBSZ tervei között szerepel egy olyan szakmai tudásadatbázis létrehozása is, amelyben a külföldön dolgozó több ezer magyar kutató és élettudományi szakember szerepel, és amely jelentős mértékben hozzásegítheti hazánkat az agyelszívás tudatos visszafordításához.

ifj. Duda Ernő

További információk:

Magyar Biotechnológiai Szövetség

6722 Szeged, Béke u. 5/A

Telefon: (62) 424-729 Fax: (62) 426-098

E-mail: info@hungarianbiotech.org

Honlap: <http://www.hungarianbiotech.org>



Az MTA Mikroelem Munkabizottsága,
valamint az MTA Anyag- és Környezetkémiai Intézete



International Symposium on Trace Elements in the Food Chain (TEFC)

Nyomelemek a táplálékláncban

címmel nemzetközi szimpóziumot szervez

2006. május 25. és 27. között

Budapesten, az MTA Székházában (1051 Budapest, Roosevelt tér 9.)

Fontosabb témakörök:

- a nyomelemek analitikája, speciáció
- a nyomelemek kutatás környezetvédelmi vonatkozásai (víz, talaj, mikroorganizmusok, növények)
- nyomelemek az állatok és az ember metabolizmusában; kölcsönhatások; élelmiszerek biztonsága; táplálék-kiegészítések
- a nyomelemek az ember és az állatok egészségében, betegségeiben.

A rendezvény anyagát összefoglalók (*Abstract Book* és ISBN-számmal ellátott *Proceedings Book*) formájában megjelentetjük. Bővebb tájékoztató a rendszeresen frissített honlapjainkon olvasható (<http://www.chemres.hu/tefc2006>). A magyar érdeklődők a részvételi díjakról a honlapon – regisztrálást követően – találnak bővebb tudnivalókat.

Egyéb felvilágosítás: Dr. Szentmihályi Klára (szklari@chemres.hu)



SZKARABEUSZ

Szkarabeusz Környezetvédelmi és Kereskedelmi Kft.; Pécs, Nagy Imre u.148.
Vegyszerbolt, raktár: Pécs, Verseny u.17. Tel.: 72/532-828, Fax.: 72/532-829
skarab@axelero.hu • www.szkarabeusz.hu

SERVA

Electrophoresis

Fine Biochemicals

- Gyógyszerkönyvi minőségű anyagok: antibiotikumok, aminosavak
- Antibiotikumok: Cerulenin, Geldanancin, Nigericin, Rapamycin, Trichostatin A, Vancomycin
- Elektronmikroszkópia: SPURR Embedding Kit
- Fehérjekémia: 50 különböző Proteáz inhibitor, inhibitor mixek
- Jelátvitel: 6 új Protein kináz

Electrophoresis

- SERVALYTE Blank PRECOTES
- NetFix technológia; PreNets gél
- SDS PreNets blotting kit
- dialízishez: DiaEx Midi Kit
- Protein Concentration Kit
- Festékek
- Fehérje: Standardok, Proteome Markers
- Nukleinsav elektroforézis, Native PreNets
- Submarine Electrophoresis
- Software: Digital Image Analysis System, Cell explorer

Life Sciences

- DNase, RNase mentes reagensek, vegyszerek
- Nukleotidok és keverékek
- Protoplaszt fúzió: Fungelase

Collagenase

- Collagenase NB szövettani felhasználásra

Ion exchange media

- Serdolit, DOWEX, Servacel

Enzimek/koenzimek/inhibitorok

Panreac

Panreac Química S.A.

Finomvegyszerek, reagensek

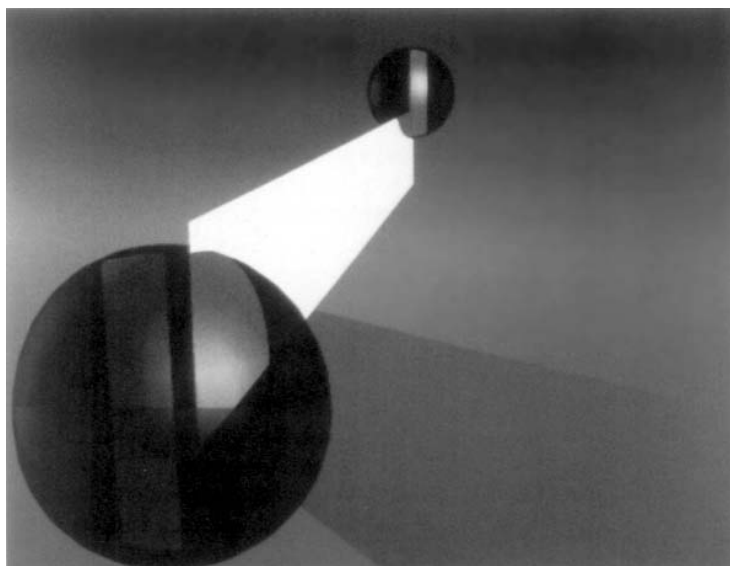
- *Műszeres analízishez szükséges termékek*
HPLC oldószerek: GG, isokratikus, prep.
Ion-pár reagensek, oldószerek peszticid szermaradvány analízishez
Spektroszkópiás oldószerek (UV, IR)
GC standardok
- *Vízmentes, szárított oldószerek*
- *Deuterizált anyagok NMR analízishez*
- *Nyomelem-analízishez reagensek*
Analpur (szennyezőanyag csak ppb tart.)
Hiperpur (szenny.a. **kevesebb**, mint 1 ppb)
Hiperpurplus (szenny.a. **kevesebb**, mint 100 ppt)
Alacsony Hg-tartalmú reagensek
AAS standardok, ICP standardok
- *Nagy tisztaságú oldószerek: n-Hexán, Acetonitril, Aceton, Diklórmetán, Metilalkohol stb.*
- *Nagy tisztaságú savak, reagensek: HCl, HNO₃*

CULTIMED Mikrobiológiai termékek

CODEX: Gyógyszerkönyvi minőségű alapanyagok

ADITIO: Élelmiszer-ipari minőségű alapanyagok
(antioxidánsok, stabilizátorok, pH-szabályozók, ásványi sók stb.)

Waliczky Tamás 1959-ben született Budapesten. Grafikus munkásságát rajzfilmek készítésével (1968–83) kezdte, videójátékok fejlesztésében vett részt ZX Spectrum és Commodore 64 gépeken, ezzel párhuzamosan festőművészként, illusztrátorként és fotóművészként is alkotott, de érdeklődése mind inkább a számítógépes animációs technika felé fordult. Jelenleg világviszonylatban elismert médiaművész. 1992-ben a *Zentrum für Kunst und Medien-technologie* (Karlsruhe) meghívott művésze, majd 1993 és 1997 között kutatója. 1997 és 2002 között a *Hochschule der Bildenden Künste* (HBK) (Saarbrücken) vendégprofesszora, s ezenközben 1998–99-ben az *International Academy of Media Arts and Sciences & Institute of Advanced Media Arts and Sciences* (IAMAS) (Gifu, Japán) meghívott alkotója. 2003 és 2005 között az *Institut für Mediengestaltung Fachhochschule* (Mainz) professzora, 2005 óta pedig újfent a HBK vendégtanára. Fontosabb díjai: *Prix Ars Electronica* (Linz) I. díj (*Golden Nica*), az *Asolo Film Festival* I. díja videóművészet kategóriában. 2000-ben a *BT* című tokiói művészeti magazin a XX. század 100 legmeghatározóbb művésze közé sorolta. Munkáit bemutatták egyebek között a *Lyon Biennale* és a *Multimediale Karlsruhe* rendezvényein, valamint az *ICC Gallery* és a *SCAN*



Waliczky Tamás, *Moholy-Nagy emlékezete* (1990), számítógép-animáció



Waliczky Tamás, *A halász és a felesége* (1999–2000), számítógép-animáció

Újra összekapcsolódhat. ... Ha már csináltunk egy háromdimenziós modellt a számítógéppel, és részünk volt abban az emberi agy számára eddig soha nem tapasztalható élményben, hogy szobrot hozunk létre egy kétdimenziós monitoremű előtt ülve, olyan szobrot, amelynek a tér minden irányába kiterjedése, felülete, tömege, színe, fényvisszaverő és -elnyelő képessége van, szóval minden szempontból valóságos szobor, csak éppen hagyományos fogalmaink szerint nem létezik; nos akkor ráébredhetünk, hogy ha ilyen messzire merészkedünk egy új világban, akkor a hagyományos fogalmakhoz való ragaszkodás már csak kicsinyes szőrszálhasogatás. – írja 1989-ben, *A számítógépes művészet kiáltványában*.



Waliczky Tamás, *Amfóra – akttanulmány* (1992), interaktív internetanimáció



Waliczky Tamás, *Szobrok* (2001), számítógép-installáció