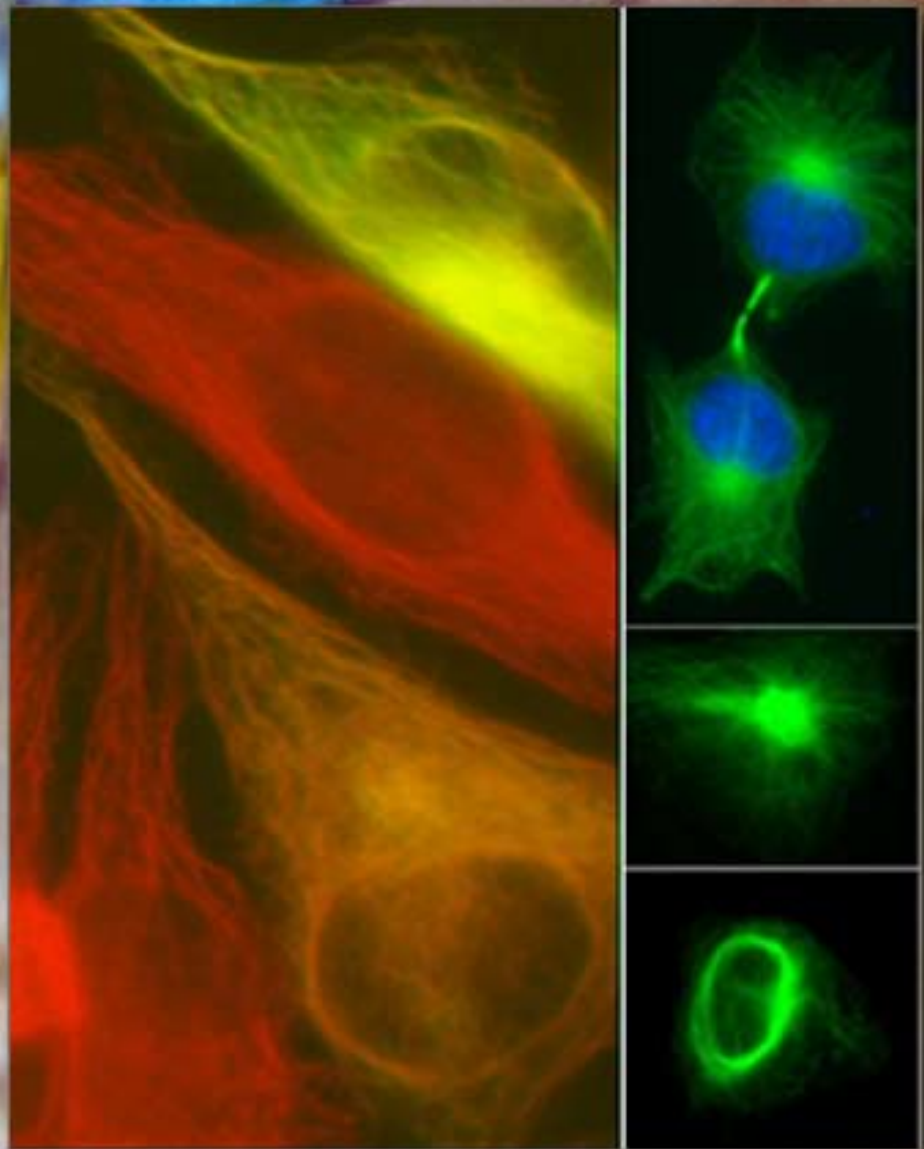
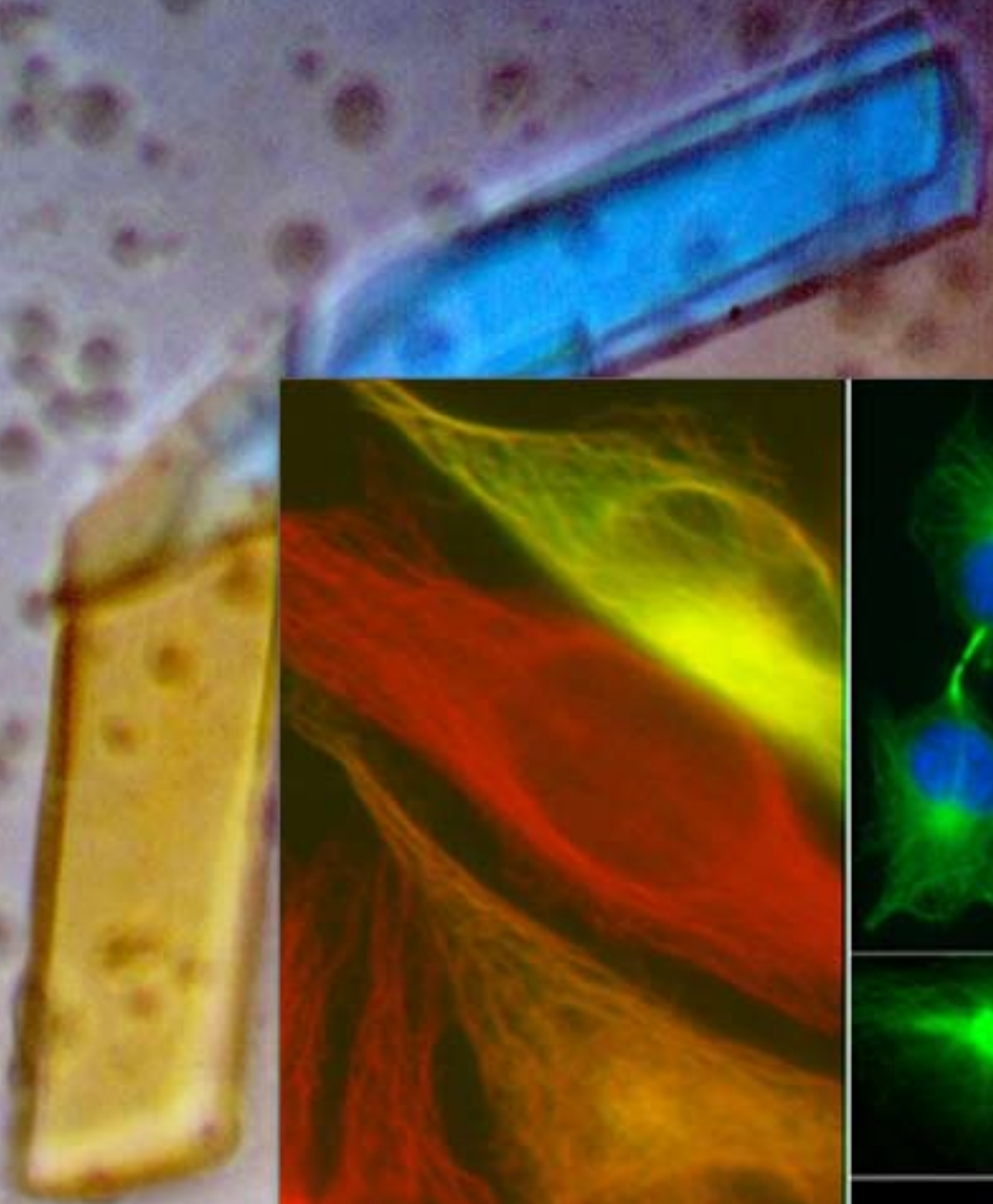


# BIOKÉMIA

A Magyar Biokémiai Egyesület internetes folyóirata  
XXXIII. ÉVFOLYAM 1. SZÁM 2009. március



# BIOKÉMIA

A Magyar Biokémiai Egyesület internetes folyóirata

Szerkesztőbizottság:

Benyhe Sándor, Erdődi Ferenc, Gergely Pál, Hudecz Ferenc, Nyeste László, Nyitray László,  
Sarkadi Balázs, Székács András, Sümegi Balázs, Váradi András

Főszerkesztő:  
Szűcs Mária

Társszerkesztő:  
Sarkadi Balázs

Technikai szerkesztő:  
Márki Árpád

XXXIII. ÉVFOLYAM 1. SZÁM

2009. március

## TARTALOMJEGYZÉK

**Címlapkép:** *TPPP/p25 (zöld) kolokalizál a mikrotubuláris hálózattal (piros) HeLa sejtekben; expressziós szinttől függő ultrastrukturális változásokat indukál (I. Ovádi Judit írását)*

### SZERKESZTŐI ÜZENET

- Az új főszerkesztő tervei
- Felhívás az MBKE tagjaihoz a nemzetközileg is jelentős cikkeik listájának beküldéséről
- Felhívás az MBKE tagjait érintő eseményekről, kitüntetésekéről, díjakról való híradásra
- Felhívás az SZJA 1%-ának felajánlására
- Útmutató szerzőink számára

### AKIKRE BÜSZKÉK VAGYUNK

- A díjakról
- A Straub-plakett 2008. évi díjazottja, Ovádi Judit
- A Farkas Tibor emlékplakett 2008. évi díjazottja, Hajdú Péter

### NAGY ELŐDEINK

- Starub F. Brunó akadémikus
- Farkas Tibor akadémikus

### HAZAI TUDOMÁNYOS ISKOLÁK

- Sarkadi Balázs bemutatja molekuláris sejtbiológiai műhelyét

### TUDOMÁNYOS KÖZLEMÉNYEK

- Orbán Tamás, Apáti Ágota, Sarkadi Balázs: Új remény a gén- és őssejtterápiában: a transzpozon alapú génbeviteli eljárások

### HIRDETÉSEK

- Álláslehetőségek
- Felhívások, pályázatok, díjak
- Konferenciák, rendezvények

### KULTÚRA

- Özge Soze természetfotói

Kiadja a Magyar Biokémiai Egyesület, 4012 Debrecen, Pf. 6, <http://www.mbkegy.hu/>

Felelős kiadó Dr. Fésűs László

Az engedély száma III/SZI/397/1977, HU ISSN 2060 8152 (Online)

HU ISSN 0133-8455 (Nyomtatott)



Kedves Tagtársak!

Amint arról a 2008. decemberi számból értesülhettek, harmadik korszak indul a *Biokémia folyóirat* történetében, a **Világháló Kora**. Amint azt lépten-nyomon tapasztaljuk, rohanó világunkban különösen fontos az információ gyors és szabad áramlása. Ez különösen igaz a tudományra, "Science thrives on the open and fast exchange of ideas..." Ezeknek a kihívásoknak próbálunk megfelelni az internet adta lehetőségeket kihasználva: aktuális, friss híreket, információkat szeretnénk szolgáltatni a biokémikus társadalomnak a tartalmi és formai újításokat tartalmazó, **elektronikus folyóiratban**.

A nem csak formailag, de tartalmilag is megújuló *Biokémia újságban* az új főszerkesztő és szerkesztőbizottság nagy hangsúlyt helyez arra, hogy az egyesület tagjai jobban megismerjék egymást és a tudományos kutatások örömét megízleltesse a fiatalokkal. Természetesen megőrizzük a folyóirat elmúlt harminc évben kialakított értékeit, a hagyományokat továbbvisszük, amelyben számítunk a főszerkesztői teendőket az elmúlt tíz évben ellátó Székács András munkájára, amit ezúton is köszönünk. Továbbra is Ő fogja szerkeszteni minden évfolyam harmadik (augusztusi) számát, amelyben az azévi Vándorgyűlés előadásainak kivonatai jelennek meg nyomtatott és elektronikus formában. Emellett az eddigi rendszert folytatva lapunk március, június és december végén jelenik meg, amelyet Tagtársaink e-mail-ben kapnak meg pdf formátumban, illetve bárki megtekinthet az egyesület honlapján: [www.mbkegy.hu/](http://www.mbkegy.hu/) biokémia folyóirat linkre kattintva.

A harmadik korszakába lépő folyóirat igazán csak akkor lesz képes ellátni a megváltozott szerepét, ha a **lapot valamennyien közösen szerkesztjük!** Kérjük Tagtársainkat, hogy a főszerkesztőnek küldjenek be minden, az MBKE tagjaival kapcsolatos közérdekű információt, pl. kitüntetésekről, díjakról, évfordulókról, szervezeti változásokról, pályázati lehetőségekről és várjuk a szakmai rendezvényekkel kapcsolatos hirdetéseket, illetve beszámolókat senioroktól és fiataloktól egyaránt. Egy-egy sikeres útról olvasott beszámoló ösztönzés és bátorítás lehet másoknak, hogy éljenek a lehetőségekkel és szerezzenek tapasztalatokat

Az **„Akikre büszkék vagyunk”** rovatban a biokémiai kutatásaikért díjat, kitüntetést kapott Tagtársaink mutatkoznak be, reményeink szerint minél több fiatal.

Terveink között szerepel a  **hazai tudományos iskolák**, csoportok tagjainak, kutatási tevékenységének, az alkalmazott módszereknek a bemutatása, hogy ezzel is hozzájáruljunk egymás jobb megismeréséhez, új együttműködések kialakulásához, az alap-és alkalmazott kutatások közeledéséhez.

**„Nagy elődeink”** rovatunkkal a magyar biokémiai kutatások megteremtésében, nemzetközi színvonalú művelésében kiemelkedő szerepet játszó tudósoknak szeretnénk emléket állítani, amit kitüntetésekhez, évfordulókhöz és egyéb tudományos eseményekhez kapcsolnánk, az Önök aktív bevonásával.



**Tudományos közlemények** megjelentetésére továbbra is lehetőség van, de azt nem tartjuk kötelezőnek minden számban. Kérjük Tagtársainkat, hogy küldjék be szacikkeiket, összefoglalóikat, amelyeket szeretnének magyar nyelven megosztani olvasóinkkal.

Aktuális, friss **hírekkel** kívánunk szolgálni a közelgő rendezvényekről, ösztöndíj- és álláslehetőségekről, elindítunk egy – külföldön jól működő - **műszerbörzét**, ahol lehetőség nyílik eszközök, műszerek adás-vételére. Várjuk cégek hirdetéseit, felhívásait, módszerismertetőit.

A Székács András által elindított Művészsarokszekciót szeretnénk továbbfejleszteni és a „**Kultúra**” rovatban helyet adni Tagtársaink művészi- és természetfotóinak, szépirodalmi alkotásainak vagy irományainak, humoros történeteknek, vicceknek, stb, amelyek sikere az Önök aktivitásától függ.

Érdeemes olvasni a „**Felhívások, pályázatok, díjak**” rovatot, amelyben tagjaink, cégek, illetve a Szerkesztőbizottság jelentet meg fontos információkat. Már az első számot figyelmükbe ajánlom és együttműködésükre számítok!

Kérem Önöket, hogy aktív együttműködésükkel járuljanak hozzá, hogy az elektronikus formában megjelenő *Biokémia folyóirat* sikeresen megvalósítsa küldetését; a hazai biokémikusok elsődleges magyar nyelvű híradója legyen, friss és aktuális híreket szolgáltatson, erősítse az egyesület tagjainak összetartozását, egymás jobb megismerését, a tudományos és információs HÁLÓ létrejöttét a *net* segítségével, a XXI. század technikai lehetőségeinek felhasználásával.

Köszönöm az IB megtisztelő bizalmát, Tagtársainkat kérem az aktív közreműködésre, várom ötleteiket, javaslataikat és írásaikat a VILÁGHÁLÓ-n.

Szeged, 2009. március 23.



**Dr. Szűcs Mária**  
**főszerkesztő**  
**a biológiai tudomány doktora**  
**tudományos tanácsadó**  
**MTA Szegedi Biológia Központ**  
**Biokémiai Intézet**  
**6701 Szeged**  
**Pf. 521.**  
**Telefon: 06-62-599-636**  
**Fax: 06-62-433-506**  
**e-mail: [szucsm@brc.hu](mailto:szucsm@brc.hu)**  
**[www.brc.hu](http://www.brc.hu)**

## FELHÍVÁS

A Biokémia folyóirat Szerkesztőbizottsága fontosnak tartja, hogy az MBKE tagjai értesüljenek tagtársaik kiemelkedő tudományos közleményeiről. Ezért kérjük, hogy küldjék be:

**a 2006-ban illetve 2007-ben a FEBS Letters, FEBS Journal, TIBS, IUBMB Life, FASEB J. újságokban megjelent, valamint IF > 5 (a legutolsó, 2007-es SCI szerinti) cikkek listáját. A listákat a következő számokban szeretnénk leközölni.**

**Beküldési határidő:**

**2009. május 1.**

**A listát Szűcs Mária főszerkesztőnek kérjük beküldeni a [szucsm@brc.hu](mailto:szucsm@brc.hu) e-mail címre.**

## **FELHÍVÁS**

A Biokémia folyóirat Szerkesztőbizottsága fontosnak tartja, hogy az MBKE tagjai jobban megismerjék egymást, az elért eredményeket. Ezért kérjük, hogy küldjék be:

**az MBKE tagjaival kapcsolatos közérdekű információkat  
kitüntetésekről, díjakról, évfordulókról, szervezeti változásokról,  
pályázati lehetőségekről és várjuk a szakmai rendezvényekkel  
kapcsolatos hirdetéseket, illetve beszámolókat  
senioroktól és fiataloktól egyaránt.**

**Beküldési határidő:**

**folyamatos**

**Az információkat, írásokat Szűcs Mária főszerkesztőnek kérjük  
beküldeni a [szucsm@brc.hu](mailto:szucsm@brc.hu) e-mail címre.**

## **Tisztelt Kollégák!**

2008-ban megváltozott a Magyar Biokémiai Egyesület adószáma, ugyanis adóügyekben ezentúl az APEH Észak-alföldi Regionális Igazgatósága lesz illetékes. Az adóhatósággal történt levelezés alapján kiderült, hogy Egyesületünk jogosult, mint „Az egyesülési jogról szóló 1989. évi II. törvény” szabályai szerint létrejött szervezet arra, hogy magánszemélyek adóbevallásuk során adójuk 1%-át az Egyesületnek ajánlják fel.

Tisztelettel kérném a kollégákat, hogy – tekintettel az Egyesület nehezedő anyagi helyzetére – adóbevallásuk során az egyik 1%-ot a Magyar Biokémiai Egyesület számára ajánlják fel a következő adószám megjelölésével:

**19815730-2-09**

Értékes támogatásukat előre is köszönve, üdvözlettel:

**Fésüs László**  
**elnök**

**Buday László**  
**főtitkár**

## ÚTMUTATÓ SZERZŐINK SZÁMÁRA

A *Biokémia folyóirat* olvasótábora a Magyar Biokémiai Egyesület tagsága, a hazai biokémiai kutatás, az ipari és tudományos élet szereplői, valamint a gazdaság különböző területein dolgozó biokémikusok. A lap egyes rovataiban egyaránt szerepeltet tudományos közleményeket, szakmai publicisztikai írásokat, cégszerű, intézményi vagy egyéni hirdetések, az egyesület aktuális híreit, valamint konferencia- és rendezvényfelhívásokat. A *Biokémia folyóirat* egyes számai megtekinthetők a <http://www.mbkegy.hu> honlapon.

A tartalmi és formai újításokat tartalmazó **elektronikus folyóirat** szerkesztőbizottsága nagy hangsúlyt helyez arra, hogy aktuális, friss híreket, információkat szolgáltatson a biokémikus társadalomnak és az egyesület tagjai jobban megismerjék egymást az internet adta lehetőségeket kihasználva. Ennek megfelelően az egyes lapszámokban szereplő rovatok flexibilisen változni fognak a megjelenő anyagok függvényében. A megjelenés formátuma ugyancsak kötetlenebb lesz, igazodik a tartalomhoz és a NET által nyújtott lehetőségekhez. Várjuk Tagtársaink híradásait minden - az MBKE tagjaival kapcsolatos - közérdekű információról, kitüntetésekről, díjakról, évfordulókról, szervezeti változásokról, pályázati lehetőségekről és várjuk a szakmai rendezvényekkel kapcsolatos felhívásokat, beszámolókat. Ugyancsak lehetőséget nyújtunk a Tagtársak művészi, kulturális alkotásainak megjelentetésére akár szöveges, akár képi formában.

A **díjazottak, tudományos műhelyek, nagy elődeink bemutatását** magyar nyelven, Verdana 12 betűtípussal, 1,5-ös sorközzel, 2,5 cm margóval MS Word dokumentumként kérjük beküldeni tagolás nélkül, az esetleges *Irodalomjegyzék* szekció külön megjelölésével. Az írás címe általában vastagon szedett nagybetűs, Verdana 14 betűtípussal készüljön, és középen legyen. Az oldalakat nem kell számozni. A paragrafusok bekezdés nélkül kezdődjenek, az egyes paragrafusok között 1,5 sorköz szünettel. A **képeket** lehetőség szerint legalább 300 dpi-s felbontású jpeg file-ként várjuk. A cikkben szereplő személyekről fényképet kérünk, egyéni képek esetében 4 x 3 cm (igazolványkép), csoportkép esetében 13 x 9 cm nagyságban. A szerzők nevét, munkahelyét, beosztását és elérhetőségét (e-mail cím és/vagy telefonszám) az írások alján dőlt betűvel, 1-es sorközzel kérjük feltüntetni, kivéve a tudományos közleményeknél, I. következő bekezdés.

**Tudományos közlemény** a korábbiakban megszokott formátumban kerül közlésre. Tudományos közleményként szerepelhet áttekintő (review) tanulmány vagy kísérleti eredményeket leíró szakcikk. A folyóirat elsősorban magyar nyelvű közleményeket szerepeltet, de indokolt esetben a közlemény angol nyelven is megjelenhet.

A kéziratok szerkezete az alábbi legyen:

**Cím** (legfeljebb 100 karakter, Verdana bold 14-es nagybetűvel centrálva)



Szerző(k): Verdana bold 12-es dőltbetű centrálva

Szerző(k) munka- illetve kutatóhelye(i): Verdana bold 12-es dőltbetű centrálva

A leíró szakcikkek elején rövid, legfeljebb 200 szavas *Összefoglalás* szerepeljen. A továbbiakban a kézirat lehetőség szerint a *Bevezetés – Módszerek – Eredmények – Eredmények megbeszélése – Irodalomjegyzék* tagolást kövesse. Áttekintő közleményekben a fenti tagolástól a szerző(k) szabadon eltérhet(nek). Az ábraalírásokat 1-es sorközzel, dőlt betűkkel kérjük. Az irodalmi hivatkozások folyamatos sorszámozással, szögletes zárójelben szerepeljenek a szövegben. Kérjük szerzőinket, hogy teljes szakcikkek esetében lehetőleg 30 (de legfeljebb 50), rövid közleményekben 20 (de legfeljebb 30) irodalmi hivatkozásra szorítkozzanak. Az *Irodalomjegyzék* szekcióban az egyes hivatkozások tartalmazzák valamennyi szerző nevét (az *és mtsai.* vagy *et al.* rövidítést kérjük kerülni) az alábbiak szerint:

- [1] Szent-Györgyi, A., Együd, L.G., McLaughlin, J.A. (1967) Keto-aldehydes and cell division. *Science*, **155**: 539-541.
- [2] Smithrud, D.B., Benkovic, S.J. (1994) Macrocycles and antibodies as catalysts. In: *The Lock-and-Key Principle*. (Behr, J.-P., Ed.), (John Wiley & Sons Ltd., New York) pp. 149-172.

A tudományos közlemények mellett szerepeltetünk egy, a közlemény szerzőit bemutató, rövid szekciót. Ehhez kérünk a szerzőkről külön-külön, fejenként legfeljebb 4-5 mondatos ismertetőt vagy a kutatócsoportot együttesen bemutató, legfeljebb 8-10 mondatos leírást a szerző(k) szerinti megfogalmazásban. Emellett fényképet is várunk a szerzőkről vagy a kutatócsoportról, egyéni képek esetében 4 x 3 cm (igazolványkép), csoportkép esetében 13 x 9 cm nagyságban, fénykép vagy grafikus file formátumban.

A kéziratokat e-mail útján, csatolt file alakban kérjük a főszerkesztőnek beküldeni. További információkkal szívesen állunk az érdeklődők rendelkezésére.

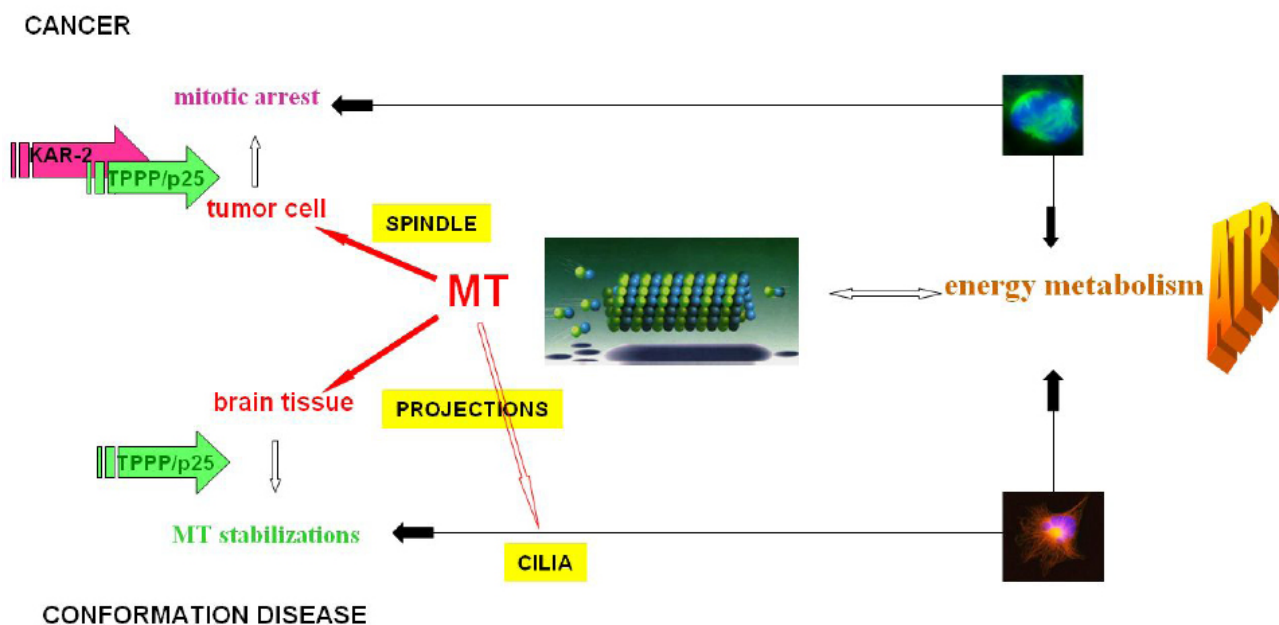
**Dr. Szűcs Mária**  
**főszerkesztő**  
**a biológiai tudomány doktora**  
**tudományos tanácsadó**  
**MTA Szegedi Biológia Központ**  
**Biokémiai Intézet**  
**6701 Szeged**  
**Pf. 521.**  
**Telefon: 06-62-599-636**  
**Fax: 06-62-433-506**  
**e-mail: [szucsm@brc.hu](mailto:szucsm@brc.hu)**  
**[www.brc.hu](http://www.brc.hu)**

A MTA Szegedi Biológiai Központjában az intézmény fennállása óta minden esztendőben megrendezik a Straub-napokat. A SZBK alapítójának, első főigazgatójának, Straub F. Brunónak a tiszteletére december elején tudományos ülésen gyűltek össze a kutatók, hogy számot adjanak legújabb eredményeikről. A **Straub-plakett** 2008. évi díjazottja **Ovádi Judit** (MTA SZBK Enzimológiai Intézet, Budapest).

A Straub Örökség Alapítvány a néhai Farkas Tibor akadémikus emlékére 2006-ban létrehozta a **Farkas Tibor emléklakettet**, fiatal (35 év alatti), magyar anyanyelvű lipid és/vagy membránkutató számára. A díj évente kerül kiosztásra. Pályázni megjelent vagy elfogadott közleményekkel, Ph.D. munkával, szabadalommal lehet. A díjazott kiválasztásáról a Straub Örökség Alapítvány felkérésére egy háromtagú kuratórium dönt, melynek elnöke Vígh László akadémikus. A Plakettel járó díj nettó kettőszázezer forint. A Plakett ünnepélyes kiosztására az SZBK-ban évente megrendezésre kerülő Straub Napokon kerül sor. A Farkas Tibor emléklakett 2008.évi kitüntetettje **Hajdú Péter** (DE, Biofizikai és Sejtbiológiai Intézet, Debrecen).

## A STRAUB PLAKETT HÁTTERÉBEN

A Szegedi Biológiai Központ akadémikusaiból álló tudományos testület a 2008. évben nekem ítélte a Straub plakettet, melyet az a kutató nyerhet el, aki nemzetközi szinten is kiemelkedő eredményt ért el az általa művelt tudományterületen. Az elismerés igen megtisztelő volt, sokat jelentett számomra, aki kutatói pályafutását a Straub professzor által irányított „Karolina úti Intézet”-ben kezdte el, és folytatja a mai napig. Az, hogy mit jelentett bekerülni az általa vezetett nagyhírű intézménybe, annak légkörében dolgozni, és megfelelni fiatal kutatóként az elvárásoknak, pontosan tudják azok a kollégák, akiknek mindez megadatott. Mai napig próbálok megfelelni ennek a szellemiségnek, és átadni azt munkatársaimnak. Mindezen gondolatok fényében örömmel teszek eleget a megújulás alatt álló „Biokémia” magyar tudományismertető lap új, ambiciózus főszerkesztőjének azon felkérésének, hogy beszéljek a „Sejt Architektúra” kutatócsoportomban folyó jelenlegi munkákról, eredményekről, melyek a Straub plakett elnyeréséhez vezettek. A Sejt Architektúra kutatócsoport kutatási területe (sematikus összefoglaló:



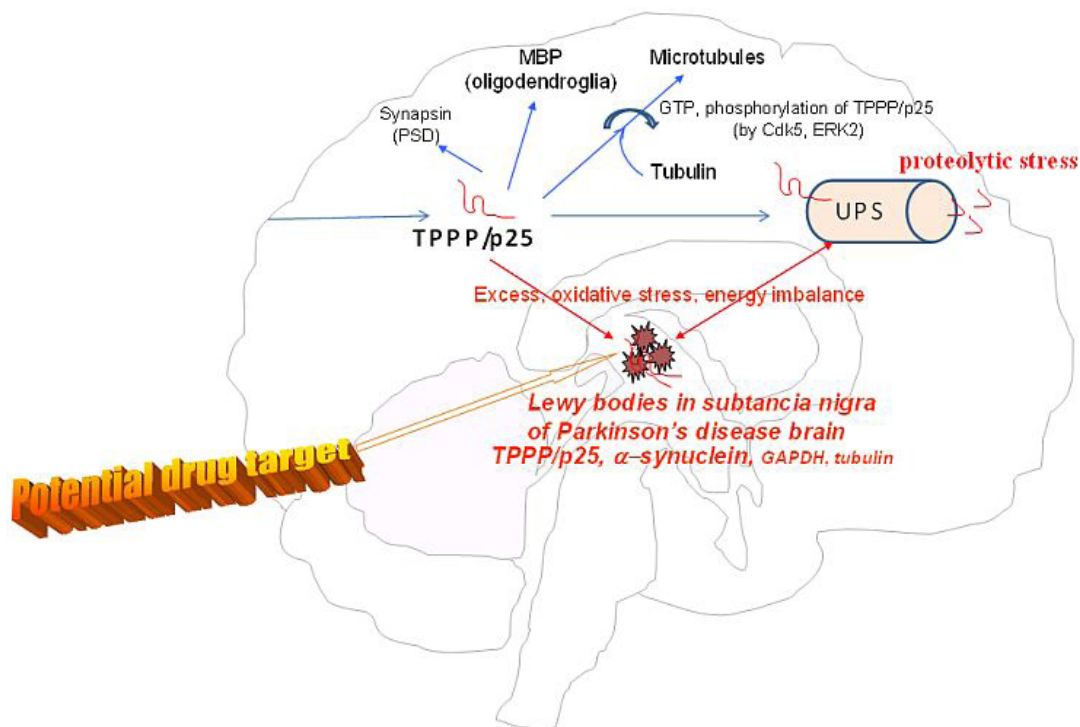
**1. ábra** Mikrotubuláris rendszerrel kapcsolatos kutatásaink sematikus bemutatása.

**1. ábra** az eukarióta sejt váz egyik fő komponensének, a mikrotubuláris rendszernek, és az azzal összefüggő dinamikus, ultrastrukturális és funkcionális hatásoknak a molekuláris- és sejtszintű vizsgálata. A mikrotubuláris hálózat a konzervatív szerkezetű tubulin alegységekből épül fel, mégis szerteágazó funkciót képes betölteni. Ez oly módon lehetséges, hogy számos más fehérjével

specifikus kölcsönhatásba lép, melyek dominánsan meghatározzák a funkcióit. Kutatásaink szempontjából releváns mikrotubuláris ultrastruktúrák a rendkívül dinamikus szerkezetű mitotikus orsó, ami a sejtosztódási folyamatban játszik meghatározó szerepet, és az idegsejtek axonjait felépítő kötegelt mikrotubuláris struktúra, ami az ingerület-átvitel szempontjából nélkülözhetetlen. Ugyanakkor a mikrotubuláris hálózat fontos kötőfelszínt is biztosít a glukóz metabolizmus enzimei számára, és ezáltal nemcsak közvetett, de közvetlen módon is képes befolyásolni a sejtek energia-háztartását. Ezen komplex biológiai folyamatok bármelyikében bekövetkező defektus patológiás folyamatokat indít el, azaz kontrollálatlan sejtosztódáshoz, tumor kialakulásához, illetve idegrendszeri károsodásokhoz vezet. Nyilvánvaló tehát, hogy kutatásaink alapkutatási célokon túl innovatív jelentőséggel is bírnak, melyek korunk két nagy betegségcsoportját érintik, az idegrendszeri és rákos megbetegedéseket.

A társadalom elöregedésével a neurodegeneratív betegségek egyre inkább népbetegséggé válnak. Nyilvánvaló tehát, hogy ezen betegségek patomechanizmusának megismerése a modern kutatások egyik fontos célpontja. A molekuláris biológiai, szövettényésztési, ultrastrukturális vizsgálatokkal és transzgenikus egér-modellek alkalmazásával bizonyítást nyert, hogy a neurodegeneráció keletkezése többlépcsős folyamat, amelynek kiindulópontja mindig egy vagy néhány specifikus mutáns fehérjevariáns, melyek lehetnek genetikusan vagy epigenetikus eredetűek. A mutáció következtében megváltozott („misfolded”) szerkezetű fehérje nem képes az élettani funkcióját ellátni mivel aberráns kölcsönhatásokat hoz létre, fokozott aggregációs aktivitást mutat, ami zárványtestek képződéséhez, majd neuroncsoportok pusztulásához vezet. Ismeretes, hogy bizonyos eredendően szerkezet nélküli („intrinsically unstructured”) fehérjék (pl.  $\alpha$ -synuclein, tau és a mutáns huntingtin fehérje) hasonló mechanizmus révén aktív résztvevői a neurodegeneratív betegségek jelentős csoportját képező ún. konformációs betegségek, mint pl. a Parkinson-, az Alzheimer- illetve a Huntington-kór kialakulásának. Kutatásaink egyik kiemelt célpontja az utóbbi 5 évben ezen betegségek kialakulásának, molekuláris mechanizmusának megismerése.

Molekuláris biológiai, sejtszintű, ultrastrukturális valamint humán agyszöveti mintákon végzett vizsgálatokkal sikerült bizonyítanunk, hogy egyes betegségek esetében az idegrendszer neurológiai károsodásában jelentős szerepe van egy általunk izolált és azonosított fehérjének, melyet funkciója



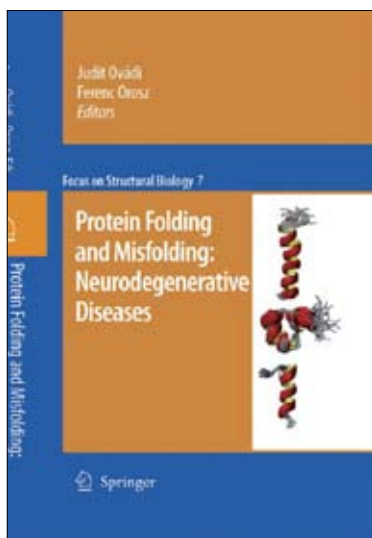
**2. ábra.** Az agyban expresszált TPPP/p25 protein részvétele fiziológias és patológias folyamatokban.

alapján TPPP-nek (Tubulin Polymerization Promoting Protein) neveztünk el, ld. [http://www.genenames.org/data/hgnc\\_data.php?hgnc\\_id=24164](http://www.genenames.org/data/hgnc_data.php?hgnc_id=24164).

A fehérje expressziója poszt-transzkripciós szinten specifikus microRNS által szabályozódhat, intracelluláris koncentrációját/akkumulációját a proteoszóma rendszer alapvetően befolyásolja, funkcióját specifikus protein kinázok szabályozzák a szerkezet nélküli N-terminális szegmensben lévő meghatározott szerin és treonin oldalláncok foszforilációja révén. Tehát a TPPP/p25, ellentétben két paralóg fehérjéjével, a p20-tól és a p18-tól, melyeknek „folding” állapota jelentősen eltérő, fontos szerepet játszik bizonyos mikrotubuláris rendszerek dinamikájának és stabilitásának meghatározásában. A fehérje expressziója fokozza a mikrotubulusok acetilációját, ezáltal befolyásolja stabilitásukat. Ilyen TPPP/p25 által stabilizált mikrotubuláris ultrastruktúrákat lehet találni a specifikus funkcióval rendelkező ciliáris struktúrákban.

A TPPP/p25 normál agyban a neuronok funkcióját biztosító myelin hüvelyt alkotó differenciált oligodendrocitákban fejeződik ki, és fejt ki a mikrotubulusok dinamikáját meghatározó funkcióját, ami az oligodendrociták differenciációjához szükséges. Következésképpen a fehérje diszfunkciója a myelin hüvely károsodása révén a szklerózis multiplex kialakulásában játszhat szerepet. A fehérje patológias felhalmozódása mind neuronokban, mind a glia sejtekben jellemző





**3. ábra.** 2009. januárjában megjelent, Springer felkérésre összeállított monográfia saját fejezettel.

kórképe a Parkinson-kórnak és más synucleinopátiáknak. Immunhisztokémiai vizsgálataink eredményei post mortem humán agyszöveti mintákon azt valószínűsítik, hogy a TPPP potenciális biomarker illetve potenciális gyógyszercélpont lehet különböző CNS betegségek korai stádiumban való kimutatására, illetve azok kezelésére. Ezen eredményeink alapján érkezett felkérés a Springer kiadótól a fehérje foldinggal összefüggő neurodegeneratív betegségekről szóló könyv szerkesztésére (lásd 3. ábra).

Sejtszintű és rendszerszintű vizsgálataink humán sejteken és transzgenikus állat-modellen bebizonyították, hogy az ún. szerkezet nélküli fehérjék kifejeződése, ellentétben a korábbi elképzelésekkel, fokozza a zárványtesteket tartalmazó agyszöveti régió energiametabolizmusát, bizonyos metabolikus enzimek specifikus kölcsönhatásai (mikrokompartmentációja) révén az ATP szint megnő, mintegy kompenzálva a patológiás hatásokat a sejtek elhalását megelőző stádiumban. Kutatásaink, melyek molekuláris-, sejt- valamint rendszerszintű vizsgálatokat foglalnak magukban, részét képezik az egyik legnagyobb EU FP6 Network of Excellence projektnek: „Biosimulation – a new tool for drug development”. A BioSim projekt célja biológiai, patológiás és farmakológiai folyamatok kvantitatív és rendszerszintű leírása kísérletes adatokon nyugvó, elsősorban matematikai modelleken alapuló, modern szimulációs technikák felhasználásával, ami racionális hatóanyag-tervezéshez, sikeres terápiás kezelések kidolgozásához és az állatkísérletek számának csökkentéséhez vezet, ezáltal segítve a nagy kompetíciónak kitett európai gyógyszergyártást a tengerentúli és ázsiai partnerekkel szemben.

A precízen kontrollált TPPP/p25 szint alapvető szerepet játszik részben ismert, részben még fel nem tárt fiziológiás folyamatokban. Egysejtes kísérleteink szerint a fehérje „down-reguláció”-ja a sejtproliferáció fokozódását idézi elő, ami összefügghet a tumorgenezissel. Ezen feltételezésünk összecseng azon megfigyelésünkkel, hogy a neoplasztikus humán agyszöveti minták oligodendroglomáiban a TPPP/p25 nem mutatható ki.

A mikrotubuláris rendszer az egyik fontos célpontja a rákellenes gyógyszereknek (1. ábra), így pl. a biszindol molekulákról ismert, hogy potenciális rákellenes molekulák. Klinikai alkalmazásuk a kemoterápiában limitált, egyrészt kedvezőtlen

toxikus mellékhatásaik miatt, mint pl. az idegrendszeri károsodások, másrészt a jól ismert „multidrog rezisztencia” jelensége miatt. Kutatásaink során sikerült azonosítani egy biszindol származékot, a KAR-2-t, amely egyedülálló farmakológiai sajátságokkal rendelkezik; meghatározni a célfehérjéjével alkotott komplexének háromdimenziós szerkezetét, és ezáltal azonosítani a molekula hatásmechanizmusát. A BioSim projekt keretében végzett farmakokinetikai vizsgálataink során sikerült bizonyítani a molekula előnyös abszorpciós valamint multidrog rezisztenciát nem mutató sajátságait. Humán sejteken végzett immunfluoreszcenciás vizsgálatokkal sikerült igazolnunk, hogy a KAR-2 szelektíven depolimerizálja a mitotikus orsó mikrotubuláris rendszerét, azaz elsődlegesen az osztódó sejteket támadja. Ezen kutatásaink, melyek magukba foglalnak atomi, molekuláris és sejtszintű vizsgálatokat valamint állatkísérleteket, új irányt mutatva nagyban hozzájárulnak hatékony, csökkent mellékhatású rák-ellenes farmakoforok tervezéséhez és előállításához.

A fentiekben összefoglalt kutatási eredmények jelentős része 8 fős kutatócsoportom (lásd foto) munkájának eredménye, amely 2 vezető kutatót (közülük egy az MTA



**4. ábra.** Sejt architektúra kutatócsoport:(állósor jobbról balra) Oláh Judit tudományos főmunkatárs, Bolyai díjas; Orosz Ferenc tudományos tanácsadó, az MTA doktora; Zotter Ágnes PhD; Vincze Orsolya PhD; Tőkési Natália PhD; Hlavanda Emma technikus; Horváth István PhD; Lehotzky Attila tudományos munkatárs  
Ül: Ovádi Judit tudományos tanácsadó

doktora), és 5 PhD hallgatót (közülük 3 már abszolutóriummal rendelkezik), valamint egy gyakorlott, több évtizedes tapasztalattal rendelkező technikust, foglal magába. Diplomamunkát készítő, illetve tudományos diákkörös hallgatók főként az ELTE TTK vegyész és biológus szakáról változó számban vettek aktívan és eredményesen részt a csoport munkájában, melyet TDK konferenciákon való díjazásaik mutatnak. Kutatásaink aktív részesei hazai és külföldi egyetemek és kutatóintézetek vezető kutatói és munkatársai. Részvételük alapvetően meghatározta/meghatározza kutatásaink eredményességét; ezt számos, neves folyóiratban megjelent közös publikáció fémjelez: <http://www.enzim.hu/labs/Ovadi/>

Budapest, 2009. február 24.

**Ovádi Judit**  
**a biológiai tudomány doktora**  
**tudományos tanácsadó**  
**MTA Szegedi Biológiai Központ**  
**Enzimológiai Intézete**  
**B u d a p e s t**

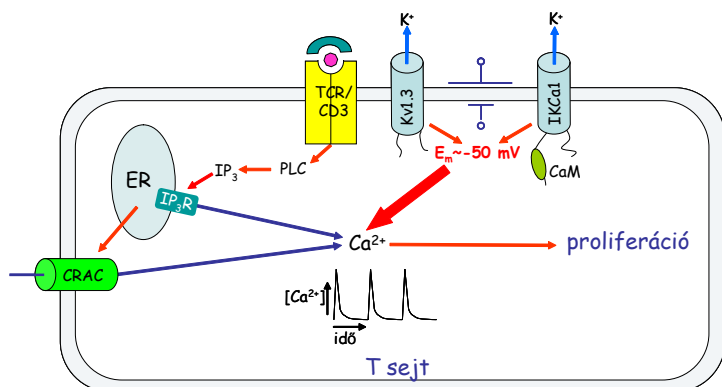


1998-ban mint okleveles fizikus és angol szakfordító végeztem a KLTE TTK-án (jelenleg Debreceni Egyetem Természettudományi és Technológiai Kar). A DE Orvos- és Egészségtudományi Centrum (volt DOTE) Biofizikai és Sejtbiológiai Intézetében, Dr. Panyi György szakmai irányításával működő Limfocita Elektrofiziológia Laboratóriumban kezdtem el Ph.D. tanulmányaimat, a kutatómunkát és jelenleg is itt dolgozom, mint egyetemi tanársegéd. Egy rövid időre (2001-2003) a Debreceni Egyetem-MTA Sejtbiofizikai kutatócsoportjában is dolgoztam, mint tudományos segédmunkatárs. 2003-ban szereztem Ph.D. fokozatot az Elméleti Orvostudományok

(jelenleg Molekuláris Orvostudomány) Doktori Iskola *Membránbiofizikai kérdések és vizsgálómódszerek Program* keretében. Eleinte a limfociták Kv1.3 ioncsatornájának biofizikai és farmakológiai vizsgálatával foglalkoztam (patch-clamp technika segítségével), manapság pedig ezen csatorna T-sejt és antigén prezentáló sejt (APC) között kialakuló ún. immunológiai szinapszis létrejöttében betöltött szerepét tanulmányozom (konfokális mikroszkópia, molekuláris biológia, pull-down assay és patch-clamp segítségével). A doktori képzés éve alatt a Leuveni Katolikus Egyetem Toxikológiai Laboratóriumában (*Laboratory of Toxicology, Catholic University of Leuven*) folytattam kutatómunkát, mint Erasmus ösztöndíjas (6 hónap). A doktori fokozat megszerzése után JSPS posztdoktori ösztöndíjasként két évig kutattam neurobiológia szakterületén a Tokiói Egyetemen (*Laboratory of Biological Signaling, Graduate School of Science, The University of Tokyo, Japan*). Az évek során számos kitüntetésben/díjban részesültem: Magyar Biofizikai Társaság Fialtal Biofizikus Kutató 3. helyezett (2003); EFIS-EJI konferencia részvételi ösztöndíj (2007,2008); Bolyai János Kutatói Ösztöndíj (2008); Ernst Jenő-díj (2008).

A Kv1.3 ioncsatorna lipidkörnyezete és sejt felszíni eloszlása megváltozásának funkcionális következményei

Az ioncsatornák transzmembrán fehérjék, melyek hidrofil pórusán keresztül, a csatornára jellemző kationok vagy éppen anionok képesek átáramlani az elektrokémiai gradiens által meghatározott irányban a csatorna nyitott állapotában. Általánosan elmondható, hogy a csatornák egyetlen kinyílása alatt nagyszámú ion transzportálódik a membrán egyik oldaláról a másikra, ezáltal az ioncsatornák hatékonyan képesek szabályozni a sejt membránpotenciálját és az intracelluláris ionmiliót. Hagyományosan az ioncsatornák szerepe az ingerelhető sejtekhez köthető: az akciós potenciál létrehozása valamint annak fenntartása, s ezáltal számos élettani funkció szabályozásában vesznek részt. Az 1980-as évek közepétől kezdve azonban egyre több tanulmány is beszámolt arról, hogy klasszikus értelemben nem-ingerelhető sejtek, köztük különféle immunsejtek, mint pl a T limfociták plazmamembránjában is sokféle ioncsatorna található, melyeknek szerepe van a megfelelő immunválasz kialakításában.



**1. ábra.** A  $Ca^{2+}$ -függő T limfocita aktiváció. ER: endoplazmatikus retikulum, CaM: calmodulin, PLC: foszfolipáz C,  $IP_3$ : inozitol trifoszfát,  $IP_3R$ :  $IP_3$  receptor.

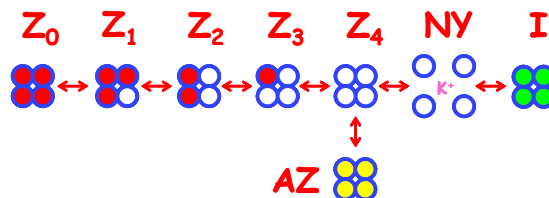
A T limfociták specifikus antigén hatására bekövetkező klonális expanziója az immunrendszer működésének egyik meghatározó eseménye (1. ábra). A limfocita proliferáció a T sejt receptor/CD3 komplex (TCR/CD3) aktiválását követően indul beszámosjelátviteli útvonal aktiválását követően [1]. A jelátvitelben a protein kinázok mellett (pl. Lck és Fyn; ZAP-70; Tec) a citoszol szabad  $Ca^{2+}$  koncentrációjának kétfázisú

emelkedése vesz részt. A  $Ca^{2+}$ -dependens jelátviteli útvonal meghatározóan függ a plazmamembránban elhelyezkedő  $K^+$  csatornák aktivitásától: a depolarizáció-aktivált Kv1.3-tól és a  $Ca^{2+}$ -aktivált  $K^+$  csatornától (IKCa1) [2,3]. E két ioncsatorna stabilizálja a membránpotenciált -50 – -60 mV közötti értéken, biztosítva ezzel a CRAC ( $Ca^{2+}$ -release activated  $Ca^{2+}$  channel) csatornákon keresztül történő  $Ca^{2+}$  beáramláshoz szükséges hajtóerőt és így a megfelelő  $Ca^{2+}$ -közvetített jelátvitelt [4-6]. A T sejt aktiváció  $K^+$  csatorna függésére az egyértelmű bizonyítékot az szolgáltatja, hogy e csatornák funkciójának gátlása megakadályozza a  $Ca^{2+}$  jel



kialakulását és a sejtek osztódását [7-10]. A  $K^+$  csatornák aktivitása a gátlószerek mellett szabályozható a csatorna kapuzását jellemző biofizikai paraméterek módosításával, pl. fehérje-lipid és fehérje-fehérje kölcsönhatásokon keresztül.

A sejtmembránt alkotó lipid és nem lipid molekulák relatív aránya, a különböző fiziológiás és pathofiziológiás hatások következtében megváltozhat. *In vitro* kimutatták, hogy a sejtmembrán nem csak magas koleszterinszintje, hanem az élettani értéknél alacsonyabb koncentráció is gátolja a receptorfehérjék (nAChR,  $Na^+$ - $K^+$ -ATP-áz) megfelelő működését [11,12] Számos tény támasztja alá, hogy a membrán



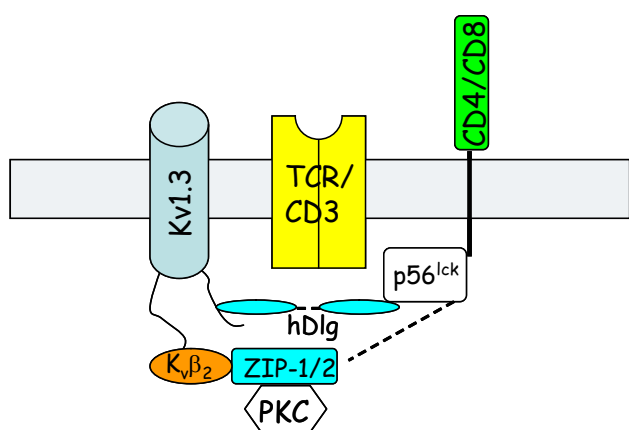
**2. ábra.** A kétfázisú aktiváció állapot-diagrammja. Zi: zárt, NY: nyitott, AZ: aktivált-zárt, I: inaktivált állapot

koleszterintartalmának változtatása módosítja az ioncsatornák működését [13-16,16]. Továbbá kísérletek sora bizonyítja, hogy egyes  $K^+$  csatornák (Kv2.1 és Kv1.5) expressziós rendszertől függetlenül speciális mikrodoménekben, ún. raftokban (tutajokban) helyezkednek el, míg más csatornák, pl. Kv4.2 nem raftokban lokalizáltak. A membrán koleszterintartalmának csökkentése, mely a lipid raftrendszer szétesését segíti elő, a csatorna-klaszterek felbomlását jelentette megváltoztatva ezzel a csatornák kapuzására jellemző egyensúlyi és kinetikai paramétereket [17,18]. Korábban kimutatták, hogy a T sejt membrán koleszterinjének kivonása a jelátviteli folyamatok módosítását eredményezi. Mivel a T limfociták  $Ca^{2+}$ -függő aktivációjában a Kv1.3 csatornák is részt vesznek, ezért megvizsgáltuk, hogy a T limfocita membrán koleszterintartalmának változása milyen hatással van a Kv1.3 csatornák biofizikai jellemzőire. Kísérleteinkben a metil- $\beta$ -ciklodextrint és annak koleszterinnel komplexet képező variánsát használtuk a T sejt membrán koleszterintartalmának csökkentésére illetve növelésére. A kezelések hatékonyságát steady-state polarizációs anizotrópiaméréssel ellenőriztük, míg a Kv1.3 ioncsatornák áramát a patch-clamp technika segítségével, feszültség-zár üzemmódban, teljes-sejt konfigurációban mértük.

Kimutattuk, hogy a T limfociták domináns, feszültség vezérelt Kv1.3 csatornájának egyensúlyi és kinetikai paramétereit módosítja a plazmamembrán koleszterintartalmának változtatása. Az aktiváció és az inaktiváció is lelassul a membrán koleszterinszint emelés hatására, míg a koleszterinszint csökkentése biológiai relevanciával nem bír. Ezen felül a koleszterinszint emelése során néhány sejt esetében azt tapasztaltuk, hogy az aktiváció kétfázisú viselkedését

mutatott. A kétfázisú aktiváció magyarázatára egy modellt is alkottunk (2. ábra). Az állapot diagram első négy lépése a csatorna zárt állapotai közötti átmenet foglalja magában (Z0-Z4), melyet a csatorna aktivált/nyitott állapota (NY) vagy éppen az aktivált-zárt állapota (AZ) követ. Az aktivált-zárt állapotban a csatorna négy alegysége bekerül egy nem vezető konformációjú állapotba, ahonnan a Z4-en keresztül juthat el a nyitott konfigurációba. Feltételezésünk szerint az aktivált-zárt állapot normál élettani körülmények között is jelen van, a Z4-AZ átmenetet jellemző sebességi állandók arányának megváltozása miatt válik ez az állapot „láthatóvá” az áramgörbékben [19].

*In vivo* körülmények között a T limfocita aktiváció első lépése, hogy az antigén prezentáló sejt (APC) fő hisztokompatibilitási komplex (MHC) fehérjéihez kötődő



**3. ábra.** A Kv1.3 ioncsatorna és a jelátviteli komplex az immunológiai szinapszisban.

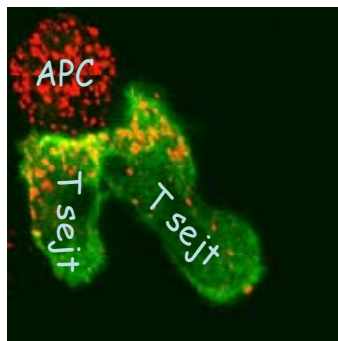
antigén és a TCR/CD3 kölcsönhatása során kialakul az immunológiai szinapszis (IS), azaz megtörténik az antigén bemutatása. Az IS kialakulása az antigént prezentáló és az azt felismerő T sejt plazmamembrán fehérjéinek átrendeződését és szubcelluláris membrándoménekbe történő szegregációját eredményezi, ezáltal létrehozva az ún. szupramolekuláris aktivációs komplexet (SMAC) [20,21].

Ezen szupramolekuláris aktivációs komplexben a T sejt oldalán természetesen megtalálható a TCR/CD3 receptorkomplex, míg intracellulárisan pl. a PKC- $\theta$  protein kináz.

Korábban kísérleteinkkel elsőként igazoltuk, hogy a FLAG-extracelluláris epitóppal rendelkező, Jurkat sejtekben expresszált Kv1.3 csatornák és a CD3 molekulák átfedő membrán doménekben helyezkednek el, valamint hogy ezen Kv1.3 csatornák a citotoxikus T limfociták és komplementer target sejtek között létrejött IS-ba rendeződnek át [22,23]. Ezen felül egész sor kísérlet utal arra, hogy a Kv1.3 ioncsatornák is fontos szereplők az IS kialakulása során létrejött jelátviteli komplexben. Egyrészt ismert a Kv1.3 csatornák p56lck kináz általi szabályozása, mely hDlg (SAP97) adapter fehérjéken keresztül asszociálódik a csatornához és szintén az IS-ba szegregál (3. ábra) [24-27]. Továbbá a Kv1.3 csatornák járulékos alegységéhez ( $K_v\beta_2$ ) kapcsolódó egyéb adapter proteineken keresztül (ZIP-1, ZIP-2) a PKC-hez történő asszociáció is ezt a feltételezést

támasztja alá [28,29]. Mindezek alapján arra kerestük a választ, hogy Kv1.3 ioncsatornák feldúsulnak-e a T sejt és APC között kialakuló IS-ban, valamint ez eredményezheti-e a csatornák foszforilációs/defoszforilációs módosítását.

Kísérleteinkben GFP-vel konjugált PKC- $\theta$  enzimet stabilan expresszáló egér



**4. ábra.** A Kv1.3 csatornák berendeződnek az immunológiai szinapszisba. Konfokális lézerszkennelési mikroszkóppal készült felvétel egy T sejt-APC sejt-párról. zöld: PKC- $\theta$ -GFP, piros: anti-Kv1.3-Cy3.

T-limfóma (D10 sejt vonal) és egér APC (CH-12 B limfóma sejt vonal) között hoztuk létre IS-t. A két sejt között az IS létrejötte egyértelműen detektálható, ugyanis ahogy azt előbbiekben már említettem, a fluoreszcensen konjugált PKC- $\theta$  enzimek a szinapszisban feldúsulnak, továbbá sikerült kimutatnunk, hogy a T sejt Kv1.3 csatornái is berendeződnek a szinapszisba (4. ábra). Annak eldöntésére, hogy a Kv1.3 csatornák IS-ban történő feldúsulása módosítja-e a csatorna működését, meghatároztuk az IS-ban lévő T sejtek Kv1.3 áramát jellemző kinetikai és egyensúlyi paramétereket a patch-clamp technika segítségével. Eredményeink azt mutatták, hogy az IS-ban lévő T sejtekben a Kv1.3 csatornák aktivációja jelentősen lelassult, ezzel szemben az inaktivációs kinetika számottevő

mértékű gyorsulást mutatott. Továbbá az IS-be történő átrendeződés módosította az egyensúlyi aktiváció teszt feszültség függését, mely az ioncsatornák nyitott és zárt állapot közötti egyensúlyi eloszlását írja le egy adott membránpotenciál értéken. Mivel nem ismert, hogy a D10 sejtekben a Kv1.3 csatornához mely protein kináz/foszfátáz képes asszociálni, ezért megvizsgáltunk két protein kináz (PK) inhibitor Kv1.3 csatornák áramára gyakorolt hatását. Mind a PKA-t gátló H89, mind a PKC inhibitor GF109203X vegyülettel történő kezelés során azt tapasztaltuk, hogy a Kv1.3 csatornák inaktivációja gyorsul a T sejtekben, viszont az aktiváció egyensúlyi és kinetikai jellemzői nem változtak meg. Mindezek alapján úgy véljük, hogy a PK antagonisták alkalmazása azt bizonyítja, hogy a Kv1.3 defoszforilációja mehet végbe az IS-be történő bediffundálás során. Míg az aktivációt jellemző paraméterek megváltozására –feltételezésünk szerint– a Kv1.3 csatorna eltérő, magasabb viszkozitású membrándoménokba való átrendeződése lehet a magyarázat.

Ezen összefoglalóban bemutatott eredményeink az alap kutatáson és ezen túlmenően az immunológián belül is egy igen speciális területet érintenek. Azonban úgy véljük, hogy hosszú távon az immunológiai betegségek (szklerózis multiplex, I. típusú diabétesz, rheumatoid arthritis) és daganatos betegségek

térhódítása miatt egyre nagyobb jelentőséggel bírhat az általunk is végzett kísérletek alapján felhalmozott molekuláris szintű ismeretanyag. Jelenleg is folynak egyetemünk I. sz. Belgyógyászati Klinikájával kooperációban olyan kísérletek, melynek során a hiperkoleszterinémia T sejtes immunválaszra kifejtett hatását vizsgáljuk molekuláris szinten.

### Irodalomjegyzék

1. Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ. *Immunobiology*. New York: Garland Publishing, 2001.
2. Deutsch C, Krause D, Lee SC. Voltage-gated potassium conductance in human T lymphocytes stimulated with phorbol ester *J Physiol (Lond)* 1986; 372: 405-423.
3. Fanger CM, Neben AL, Cahalan MD. Differential Ca<sup>2+</sup> influx, K-Ca channel activity, and Ca<sup>2+</sup> clearance distinguish Th1 and Th2 lymphocytes *J Immunol* 2000; 164: 1153-1160.
4. Zweifach A, Lewis RS. Mitogen-regulated Ca<sup>2+</sup> current of T lymphocytes is activated by depletion of intracellular Ca<sup>2+</sup> stores *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90: 6295-6299.
5. Prakriya M, Lewis RS. CRAC channels: activation, permeation, and the search for a molecular identity *Cell Calcium* 2003; 33: 311-321.
6. Panyi G, Varga Z, Gaspar R. Ion channels and lymphocyte activation *Immunol Lett* 2004; 92: 55-66.
7. Fanger CM, Rauer H, Neben AL, Miller MJ, Wulff H, Rosa JC, Ganellin CR, Chandy KG, Cahalan MD. Calcium-activated potassium channels sustain calcium signaling in T lymphocytes. Selective blockers and manipulated channel expression levels *J Biol Chem* 2001; 276: 12249-12256.
8. Koo GC, Blake JT, Talento A, Nguyen M, Lin S, Sirotina A, Shah K, Mulvany K, Hora D, Cunningham P, Wunderler DL, McManus OB, Slaughter R, Bugianesi R, Felix J, Garcia ML, Williamson J, Kaczorowski GJ, Sigal NH, Springer MS, Feeny W. Blockade of the voltage-gated potassium channel Kv1.3 inhibits immune responses in vivo *J Immunol* 1997; 158: 5120-5128.
9. Panyi G, Gáspár R, Krasznai Z, ter Horst JJ, Ameloot M, Aszalós A, Steels P, Damjanovich S. Immunosuppressors inhibit voltage-gated potassium channels in human peripheral blood lymphocytes *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 221: 254-258.
10. Deutsch C. K<sup>+</sup> channels and mitogenesis *Prog Clin Biol Res* 1990; 334: 251-271.
11. Fong TM, McNamee MG. Correlation between acetylcholine receptor function and structural properties of membranes *Biochemistry* 1986; 25: 830-840.
12. Yeagle PL, Young J, Rice D. Effects of cholesterol on (Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>)-ATPase ATP hydrolyzing activity in bovine kidney *Biochemistry* 1988; 27: 6449-6452.
13. Levitan I, Christian AE, Tulenko TN, Rothblat GH. Membrane cholesterol content modulates activation of volume-regulated anion current in bovine endothelial cells *J Gen Physiol* 2000; 115: 405-416.
14. Bolotina V, Omelyanenko V, Heyes B, Ryan U, Bregestovski P. Variations of membrane cholesterol alter the kinetics of Ca<sup>2+</sup>(+)-dependent K<sup>+</sup> channels and membrane fluidity in vascular smooth muscle cells *Pflugers Arch* 1989; 415: 262-268.
15. Chang HM, Reitstetter R, Mason RP, Gruener R. Attenuation of channel kinetics and conductance by cholesterol: an interpretation using structural stress as a unifying concept *J Membr Biol* 1995; 143: 51-63.
16. Chang HM, Reitstetter R, Gruener R. Lipid-ion channel interactions: increasing phospholipid headgroup size but not ordering acyl chains alters reconstituted channel behavior *J Membr Biol* 1995; 145: 13-19.
17. Martens JR, Navarro-Polanco R, Coppock EA, Nishiyama A, Parshley L, Grobaski TD,

- Tamkun MM. Differential targeting of Shaker-like potassium channels to lipid rafts *J Biol Chem* 2000; 275: 7443-7446.
18. Martens JR, Sakamoto N, Sullivan SA, Grobaski TD, Tamkun MM. Isoform-specific localization of voltage-gated K<sup>+</sup> channels to distinct lipid raft populations. Targeting of Kv1.5 to caveolae *J Biol Chem* 2001; 276: 8409-8414.
  19. Hajdu P, Varga Z, Pieri C, Panyi G, Gaspar R, Jr. Cholesterol modifies the gating of Kv1.3 in human T lymphocytes *Pflugers Arch* 2003; 445: 674-682.
  20. Bromley SK, Burack WR, Johnson KG, Somersalo K, Sims TN, Sumen C, Davis MM, Shaw AS, Allen PM, Dustin ML. The immunological synapse *Annu Rev Immunol* 2001; 19:375-96.: 375-396.
  21. van der Merwe PA. Formation and function of the immunological synapse *Curr Opin Immunol* 2002; 14: 293-298.
  22. Panyi G, Bagdany M, Bodnar A, Vamosi G, Szentesi G, Jenei A, Matyus L, Varga S, Waldmann TA, Gaspar R, Damjanovich S. Colocalization and nonrandom distribution of Kv1.3 potassium channels and CD3 molecules in the plasma membrane of human T lymphocytes *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 2592-2597.
  23. Panyi G, Vamosi G, Bacso Z, Bagdany M, Bodnar A, Varga Z, Gaspar R, Matyus L, Damjanovich S. Kv1.3 potassium channels are localized in the immunological synapse formed between cytotoxic and target cells *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 1285-1290.
  24. Szabo I, Gulbins E, Apfel H, Zhang X, Barth P, Busch AE, Schlottmann K, Pongs O, Lang F. Tyrosine phosphorylation-dependent suppression of a voltage-gated K<sup>+</sup> channel in T lymphocytes upon Fas stimulation *J Biol Chem* 1996; 271: 20465-20469.
  25. Bock J, Szabo I, Gamper N, Adams C, Gulbins E. Ceramide inhibits the potassium channel Kv1.3 by the formation of membrane platforms *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 305: 890-897.
  26. Hanada T, Lin L, Chandy KG, Oh SS, Chishti AH. Human homologue of the Drosophila discs large tumor suppressor binds to p56lck tyrosine kinase and Shaker type Kv1.3 potassium channel in T lymphocytes *J Biol Chem* 1997; 272: 26899-26904.
  27. Chandy KG, Wulff H, Beeton C, Pennington M, Gutman GA, Cahalan MD. K<sup>+</sup>-channels as targets for specific immunomodulation *Trends Pharmacol Sci* 2004; 25: 280-289.
  28. McCormack T, McCormack K, Nadal MS, Vieira E, Ozaita A, Rudy B. The effects of Shaker beta-subunits on the human lymphocyte K<sup>+</sup> channel Kv1.3 *J Biol Chem* 1999; 274: 20123-20126.
  29. Gong J, Xu J, Bezanilla M, van Huizen R, Derin R, Li M. Differential stimulation of PKC phosphorylation of potassium channels by ZIP1 and ZIP2 *Science* 1999; 285: 1565-1569.



## STRAUB F. BRUNÓ ÉLETRAJZA (1914 - 1996)

Straub F. Brunó biokémikus akadémikus, az MTA Szegedi Biológiai Központjának megalapítója, 1914. január 5-én született Nagyváradon. Egyetemi tanulmányait Szegeden kezdte, először az orvoskaron, majd bekapcsolódott a természettudományi kar képzésébe is. Nagy hatást gyakoroltak rá Szent-Györgyi Albert előadásai, a tudós egyénisége, a tudományos kutatással kapcsolatos nézetei. A köztisztviselőként álló professzor laboratóriumában már diákként dolgozhatott: ott alapozta meg későbbi munkásságának fő irányait, ott kezdett foglalkozni a sejtlégzés kémiájával, ott tanulmányozta először az izomműködést és az enzimeket. A biokémiai doktorátushoz szükséges évek után 1936-ban avatták doktorrá. Az Orvosi Vegytani Intézetben tanársegédi állást kapott (1937-1944). Cambridge-i tanulmányútjáról (1937-1939) hazatérve az akkor már Nobel-díjas Szent-Györgyi munkatársaként tevékenykedett. 1941-ben egyetemi magántanár lett a Szegedi Tudományegyetem Orvostudományi Karán. Harmincegy éves korában, 1945-ben megbízást kapott a szegedi egyetemen az Orvosi Vegytani Intézet igazgatására, majd rendkívüli egyetemi tanárként nevezték ki. A Magyar Tudományos Akadémia 1946-ban levelező, majd 1949-ben rendes tagjává választotta. Közben szegedi pályafutása megszakadt: 1949-ben a Pázmány Péter Tudományegyetem (később Budapesti illetve Semmelweis Orvostudományi Egyetem) Orvosi Vegytani Tanszékének vezetését bízták rá, s kinevezték nyilvános rendes tanárnak. Másodállásban, majd főállásban az MTA Biokémiai Intézetének – mely az időközben létrejött Szegedi Biológiai Központ



Bay Zoltán, Szent-Györgyi Albert és Straub F. Brunó Ferihegyen 1981-ben

része lett – igazgatói tisztét is betöltötte (1960-1978). Nevéhez fűződik a sárga enzim (diaforáz) és az aktin fehérje felfedezése.

Straub F. Brunó jelentős szerepet játszott a tudománypolitikában is. Hat évre az Akadémia alelnökévé választották (1967-1973), később (1985-1988) között ismét ez a megtiszteltetés érte. A tudós

köztestületi tevékenysége nagyban hozzájárult ahhoz, hogy sikeresen lobbizott egy több egységet magában foglaló, nagy sejt- és molekuláris biológiai kísérletekre hivatott, alapkutatással foglalkozó intézet létrehozásáért, mely végül Szegeden

épült föl: az MTA 1971-ben részben átadott, 1973-ban ünnepélyesen felavatott Szegedi Biológiai Központjának első főigazgatójává nevezték ki (1970-1978). 1978-tól tíz éven át az MTA Biokémiai Intézetének budapesti enzimológiai részlegéből alakult, szervezetenként az SZBK-hoz csatolt Enzimológiai Intézetet vezette. Eközben különböző nemzetközi szervezetekben is aktív munkát végzett. Ellátta a Nemzetközi Atomenergia Ügynökség alelnöki teendőit, elnöke volt a Tudományos Uniók Nemzetközi Szövetségének, részt vett az atomcsend egyezmény létrejöttében.

A tudós életútjának meghatározó része politikai tevékenysége is. Tagja volt 1948-ig az MKP-nek, majd 1956-ig az abból létrejött MDP-nek. Ezután párton kívülként a tudományos élet reprezentánsaként tartották számon, így is került be a Parlamentbe, ahol 1988-ban megválasztották a Magyar Népköztársaság Elnöki Tanácsa utolsó elnökévé. Straub F. Brunó egyéves államfői megbízatása megszűnésekor, a rendszerváltozás után, gyengülő egészségi állapota miatt visszavonult a közszerepléstől és a tudományos élettől. Ez a kivételesen gazdag és sikeres életút 1996-ban ért véget.

Tevékenységét számos kitüntetéssel ismerték el: kétszer, 1948-ban és 1958-ban Kossuth-díjat kapott, átvehette az igen megtisztelő Akadémiai Aranyérmet is, 75. születésnapján a Magyar Népköztársaság Zászlórendjével tüntették ki. De nem volt hálátlan az őt szárnyra bocsátó Tisza-parti város sem: a Szegedi Orvostudományi Egyetem Honoris Causa doktorrá avatta, a Szegedért Alapítvány fődíját (I. fotó) 1994-ben kapta meg. Több külföldi akadémia, tudós társaság pedig tagjává választotta.



A tudós jelentősebb munkái:

- Biokémia (Magyar Orvosi Könyvkiadó Társulat, 1949)
- Általános szerves és analitikai kémia (Tankönyvkiadó Vállalat, Budapest, 1950)
- Szerves kémia (Tankönyvkiadó Vállalat, Budapest, 1951)
- Általános és szerves kémia (Medicina kiadó, Budapest, 1958)

**Chikán Ágnes**  
**az Akadémiai Újságírói Díj 2008. évi díjazottja**

## **TEHER ALATT NŐ A PÁLMA** (*egy tanítvány visszaemlékezése*)

Straub F. Brunót 1941 őszén ismertem meg, általános kémiát adott elő, mint fiatal adjunktus, amikor érettségi után a Szegedi Horthy Miklós Tudományegyetem orvosi fakultására beiratkoztam. Bár később a szerves kémiát jobban szerettem, mégis már akkor feltűnt milyen világosan, érdekesen tudott előadni. Még inkább megnyerte tetszésemet, amikor az egyetemi álarcos bálon hölgyválasz alkalmával felkértem táncolni. Először azt gondolta, miután ő is álarcban volt, hogy összetévesztettem egy hasonló magasságú medikussal, de közöltem vele, hogy pontosan tudom, kit kértem fel. Ekkor félreértések elkerülése végett elővett tárcájából egy női fényképet és közölte velem, hogy az ő szíve már foglalt és a fénykép ábrázolója tartja fogva. A hölgy, későbbi felesége Lichteneckert Erzsébet volt. Hűsége meghatott és a továbbiakban megmaradtam közös érdeklődési területünk, a biokémia mellett.

A háború után ismét Szegedre kerülve 1948-ban sikerült a már általa vezetett Szegedi Orvosi Vegytani Intézetbe kerülnöm, mint gyakornok, majd egy év múlva Budapestre menni. Szent-Györgyi professzor külföldre való távozása után akkori tanszékére, a budapesti Orvosi Vegytani Intézet vezetésére Straub professzort, ahogy mindenki hívta, a Prof-ot hívták meg. A szegedi intézetéből kettőnk, Feuer Györgyöt és engem vitt fel, ahol eleinte a Szegeden elkezdett munkát folytattuk. Ez az aktomiozinszálak előállításából és tulajdonságainak megismeréséből állt, elsősorban viszkozimetriás mérések segítségével. Az időigényes kísérletek következtében reggel nyolctól sokszor éjfélig is eltartott a munka, de a Prof is velünk tartott. Lakása nem lévén az intézetben lakott és hétvégén is sokszor behívott minket dolgozni, amit egyáltalán nem bántunk. Ekkor az intézeti konyha helyett a Rákóczy úti Mackó bisztróba invitált ebédre, hétköznap pedig a Szentkirály utcai eszpresszóba jártunk ötórai rumos feketére. Ilyenkor mindenről lehetett vele beszélni, politikáról, kulturális eseményekről és - ami mindnyájunkat foglalkoztatott - kísérleteink eredményeiről, problémáinkról. Mindenki egyforma volt és egyformán szóhoz jutott. Ez helyettesítette a szegedi ötórai teákat, de a közös sportolást is magunkkal hoztuk Szegedről és a röplabda meccseket itt is folytattuk. A demokrácia abban is megnyilvánult, hogy a nőket sem hagyták ki a csapatból, még a futballmeccsekben is részt lehetett venni, amit többen ki is használtunk. Sajnos ez a gondtalan élet nem sokáig tartott, a Prof egyre inkább az egyetemi politika foglya lett és mindinkább kevesebb ideje

maradt ránk és a tudományra.

Az Akadémiai Biokémiai Intézetbe kerülve azt reméltem, hogy több idő és pénz lesz a kutatásra, azonban az intézet igazgatója, Szörényi professzor nem nézte jó szemmel, hogy kandidátusi disszertációm témájául nem az általa ajánlott aktin aminosav végcsoportjainak meghatározását akartam választani, hanem a neurotranszmitterek anyagcseréje érdekelt jobban. Így kerültem az Országos Idegsebészeti Intézetbe, ahol egy klinikai laboratórium felszerelésével kellett dolgozni e bonyolult témán. Emiatt gyakran bejártam az Orvosi Vegytani Intézetbe centrifugálni és a könyvtárban a biokémiai folyóiratokat olvasni. Kandidátusi vizsgám előtt megkérdeztem a könyvtárostól, milyen folyóiratokat olvasott a Prof mostanában, miután tudtam, hogy a „*ius primae noctis*” alapján mindig elsőnek olvasta az újonnan érkezett lapokat. Ellike, a könyvtáros azonnal megmutatta őket, én pedig szorgalmasan végigböngésztem és kijegyzeteltem magamnak. A tippem be is jött, a fő kérdésre kielégítő választ adtam. A Prof a legutóbb érkezett J. Biol. Chem.-ből az aminosavak kromatográfiás elválasztásának egy új módszerét kérdezte tőlem. Szemlátomást meglepődött, mikor kapásból válaszoltam. Meg is kérdezte, ezt honnan tudtam. Őszintén bevallottam az igazságot, a Prof jót mulatott és megadta a jelest. Ez nagyon jellemző volt rá, honorálni tudta, ha valaki szemébe mondta az igazságot vagy a kritikát. Sok évvel később az MTA Szegedi Biológiai Központban az igazgató tanács ülésén így mutatott be, mikor először vettem részt, mint biokémiai igazgatóhelyettes: „ő az, aki az embernek mindig a szemébe mondja a rosszat.”

A hatvanas évek végén új remények ébredtek bennem, hogy sikerül az akkor létesülő MTA Szegedi Biológiai Központ Biokémiai Intézetébe kerülni. Az új intézet témamegbeszélésére az MTA Tihanyi Biológiai Intézetben került sor 1968-ban, ahova engem is meghívtak, mint leendő csoportvezetőt. A Prof a membránlipidek kutatását támogatta, én a receptor kutatást vettem fel, mint alternatív témát. A témákról a végén szavazás volt és a receptor nyert. Így sikerült régi vágyamat a kutatásba becsempészni, mint utóbb kiderült, nem eredménytelenül.

Milyen főnök volt a Prof újra Szegeden? Sok minden megváltozott a közbeeső húsz év alatt, mi is megváltoztunk, de a körülöttünk lévő világ is. A Prof vitathatatlan érdeme volt a Biológiai Központ létrejötte az egyre nehezebb anyagi körülmények között. Azonban nem lehetett ugyanúgy kezelni az embereket, mint egy kis közösségben, mindnyájan nélkülöztük a jelenlétét, amelyet meg kellett osztania a budapesti és a többi szegedi kötelezettségei között. Ennek ellenére igyekezett mindennek eleget tenni, aminek később az egészsége látta kárát.

Azért, hogy fejben tartsa számos tennivalóját, elmaradhatatlan gyufáskatulyáira „Schlagwort”-okban írta fel legfontosabb teendőit. Tarjáni kis lakásában nem tudott jól aludni, engem kért meg, hogy váltsam ki altatóját. Kötelezettségeinek mégis mindig példásan eleget tett, a Magyar Népköztársaság Elnöki Tanácsának elnöki tisztségéig vitte, mint annak utolsó elnöke a hivatalt 1988-1989 között töltötte be. Pedagógiai mottóját a „Teher alatt nő a pálma” saját magára is alkalmazta. Most sokunkat „hiánya átjár, mint huzat a Házon”(József Attila után szabadon).

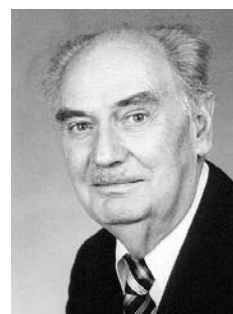
**Wollemann Mária**  
**az orvostudományok doktora**  
**ny. tudományos tanácsadó**  
**MTA SZBK Biokémiai Intézet**



**MEGEMLÉKEZÉS+****Farkas Tibor  
(1929-2003)**

Farkas Tibor akadémikus kevesek által művelt tudományág élmezőnyében számontartott tudós, tekintélyes lipidkutató volt. Szerencsésnek tartotta magát, amiért egész életében "szórakozhatott". Azzal foglalkozott, amit szeretett.

Farkas Tibor 1929. június 8-án született Budapesten. Elemi iskoláit Kelebián végezte. Gimnáziumi tanulmányait Kiskunhalason a Református Szilády Áron Gimnáziumban kezdte 1940-ben, majd Szabadkán folytatta a Magyar Királyi Fiúgimnáziumban. Később visszakerült a kiskunhalasi gimnáziumba, érettségi bizonyítványát is itt szerezte 1948-ban. Két évvel később került a Szegedi Tudományegyetem biológia-kémia szakára. Az egyetem első két évfolyamát itt végezte el, majd 1952 őszén, a szakbiológus oktatás beindulásakor az Eötvös Lóránd Tudományegyetem állatfiziológus szakán folytatta nagy érdeklődéssel tanulmányait.



A diploma megszerzése után 1955-ben kinevezték az MTA Tihanyi Biológiai Kutatóintézetébe. Az ezt követő majdnem két évtizednyi kutatómunkát először 1956-ban a Német Demokratikus Köztársaságbeli pár hónapos tanulmányút, majd 1963-ban a Milánói Tudományegyetem Farmakológiai Intézetének meghívására eltöltött bő egy esztendőnyi időszak szakította meg. Néhány évvel később a Szovjetunióban tengerbiológiai és zsírkutatással foglalkozó intézeteket látogatott, 1972-73 között pedig Los Angelesben, a Kaliforniai Egyetemen (UCLA) végzett kutatómunkát. Kandidátusi fokozatát 1970-ben, a doktori címet 1990-ben szerezte meg. Az MTA Szegedi Biológiai Központ Biokémiai Intézetének 1971-től kutató professzora volt haláláig. A szakmai elismerést a nyolcvanas évek vége hozta meg számára: 1989-től az Amerikai Nemzeti Tudományos Akadémia, 1990-től a Magyar Tudományos Akadémia levelező, majd 1998-től az MTA rendes tagjává választották. Az MTA Szegedi Akadémiai Bizottságának alelnöke volt 1993-tól, később a TMB és a Doktori Tanács, továbbá a Német Lipidtudományi Társaság (1959), ill. az Amerikai Olajkémikusok társaságának tagja (1991). Széchenyi-díjjal 1998-ban tüntették ki.

Fő kutatási területe a lipidek biokémiája és élettana, különös tekintettel a membránok hőmérési adaptációjára. A sejtmembránok szintjén történő

termoadaptációnak a története az 50-es évek második felére, helyileg pedig az MTA Tihanyi Biológiai Intézetébe nyúlik vissza, ahol 1955 óta foglalkozott lipidekkel, ezekkel a vízben nem oldódó anyagokkal. Az ifjú kutató kedvenc időtöltésének hódolva gyakran gyűjtögette egy vödörbe a Balatonban élő alacsonyabbrendű rákokat. Feltűnt neki, hogy zsíros lett tőlük a víz felszíne. Mivel senki sem tudott választ adni arra a kérdésre, hogy miért olyan sok az olaj ezekben a szervezetekben, saját kedvteléséből hozzálátott a lipidkutatáshoz. E döntés meghatározó volt életében, hiszen ekkor tette le a mai lipidiskola alapkövét. Hans Paul Kaufmann, a világ egyik legnagyobb lipidkémikusa volt az, aki tihanyi látogatása során megismerte Farkas Tibor munkáját, s felismerve kutatásai jelentőségét, hazatérve rangos német szaklapban ismertette azt a technikát a világgal, melyet Farkas professzor fejlesztett ki a zsírsavak elválasztására. A munka ezután több évtizeden át folytatódott. Első komoly eredményét Herodek Sándorral, néhai Tóth Gézával és néhai Csáky Lászlóval közösen érte el, amikor kimutatták, hogy a halak testébe juttatott radioaktív ecetsav megjelenik azok zsírsavjaiban. A hatvanas évek elején Herodek Sándorral együtt közölték a világviszonylatban is szenzációsnak számító megfigyelésüket, miszerint a Balatonban élő alacsonyabbrendű szervezetek képesek lipidjeik fizikai állapotát (olvadáspontját) igen érzékenyen hozzáigazítani a környezet hőmérsékletéhez, ezzel mintegy biztosítják önmaguk számára, hogy életfolyamataik olyan alacsony hőmérsékleten is lejátszódhassanak, amelyek mellett egyébként elpusztulnának. Ez a magyar felfedezés alapozta meg a tizenöt évvel későbbi, az élővilág széles körében bizonyított híres Sinensky-féle homeoviszkozus membrán adaptáció elvét. Ezt a hajdani tanulmányt, illetve felfedezést még ma is gyakran idézik e tudományterületen. Módszeresen válogatott, mérsékelt égövi, arktikus és szubtrópusi szervezetekből származó minták elemzésével nem csak bizonyította a homeoviszkozus adaptáció érvényességét, hanem - a foszfolipidek és biomembránok szintjén - feltárta az adaptációs válasz molekuláris alapjait is. Ezek a felismerések tették igazán ismertté Farkas Tibor munkásságát, és járultak hozzá ahhoz, hogy az Amerikai Nemzeti Tudományos Akadémia tagjai sorába választotta a szegedi tudóst.

Már szakmai tekintélyt szerzett kutató volt, amikor 1971-ben Straub F. Brúnó akadémikus meghívta a Szegeden abban az évben felavatott Biológiai Központba, ahol kelet-európai mércével mérve kiváló körülmények között folytathatta kutatómunkáját. Majd tíz évig kalandozott a növények világában, ahol arra kereste a választ, milyen kapcsolat létezik a sejtmembránok és a fagyűrész között, továbbá már a korábbi megfigyelések birtokában vizsgálta, milyen membránadaptív megoldásokat találtak ki a fagyűrő növények az extrém alacsony hőmérsékletek

túlélésére. Tanítványaival és akkori munkatársaival, Horváth Ibolyával és Víg Lászlóval sikerült bejuttatnia hidegérzékeny haszonnövényekbe olyan molekulákat, amelyeket a hidegtűrő növények is képesek előállítani ahhoz, hogy képesek legyenek alkalmazkodni a külső hőmérsékleti változásokhoz, hogy védekezhessenek a korai fagyok ellen. Tizenöt országban fogadták el ezt a szabadalmat. Egy évtizednyi kalandozás után Farkas Tibor visszatért a halakhoz. Kimutatta, hogy többek között bizonyos lipidmolekulák szabályozzák a membránok rendezettségét egy adott hőmérsékleten, s ez egyaránt igaz az északi sarki, édesvízi vagy szubtrópusi hidegvérű állatokra. Nevéhez fűződik az a nagy visszhangot kiváltó felismerés is, hogy a busának olyan típusú olaja van, mint bizonyos tengeri halaknak, vagyis fogyasztása alkalmas az érrendszeri betegségek megelőzésére. Munkásságában a hangsúly a membránok molekuláris összetételére és architektúrájára helyeződött, különös tekintettel egyes foszfolipid molekula specieszek termoadaptációban ill. különböző betegségek kialakításában betöltött szerepére.

Túl a számos hazai együttműködésen Farkas Tibor és munkatársai kiterjedt nemzetközi kapcsolatrendszerét építették ki. Említést érdemel a finn Institute of Marine Research (Helsinki), a német Alfred Wegener Institute für Polar und Meeresforschung-al (Bremerhaven), a szintén német Wilhelms-Universität (Münster), az olasz Stazione Zoologica (Nápoly), ill. az indiai National Institute of Oceanography (Dona Paula, Goa), és a spanyol Universidad de las Islas Baleares (Palma de Mallorca).

Farkas Tibor élete végéig folyamatosan gyűjtötte és rendszerezte adatait. Mindennel és mindenkivel szemben nyitott volt: szívesen osztotta meg gondolatait munkatársaival. Gondolatmenete mindig egyszerű és világos volt. A nemzetközileg elismert tudóseyéniség sokévtizedes, merőben új alapokról induló munkásságának tapasztalatai tovább élnek, hiszen nemcsak a lipidológia, a lipid-membrán iskola megteremtése, hanem a magyar lipidológusok nevelése is az ő nevéhez fűződik. Különös gondot fordított a tanítványok gondolkodásának csiszolására. A volt diákok kiváltságosnak érezhették magukat, hogy Vele dolgozhattak. Nemcsak egy zseniális kutató elmével hozta őket össze a sors, de példaképet kaphattak emberségből és szeretetből is.

Élete utolsó percéig dolgozott és alkotott. Halálával rendkívül sokoldalú, színes és gazdag tudományos életpálya szakadt meg. Mindig optimista volt! A betegségét illetően egyetlen dologra panaszkodott, hogy az operáció és a felépülés napjai elvonják a munkától. Majd sok más, számára fontosabb témáról beszélt. Elvesztése

talán azért is felfoghatatlan, mert mi mindannyian akik vele dolgoztunk úgy tekintettünk Rá, mint gyermek a szülőjére, gondolva, hogy Vele soha semmi komoly baj nem történhet.

*„Sose valami, vagy valaki akartam lenni, egyszerűen csak érdekelt, hogy miért vannak a dolgok úgy, ahogy vannak.”*

**Vígh László**  
**akadémikus**

**Kitajka Klára**  
**tudományos főmunkatárs**

**MTA Szegedi Biológiai Központ Biokémiai Intézet**

+ Megjelent a Magyar Tudomány 2004/1 121. oldalán (Akaprint Kft-t Kiadó)

## **AZ OHVI-OGYK-OVSZ-MTA-SE...? MOLEKULÁRIS SEJTBIOLÓGIAI KUTATÓ-CSAPATÁNAK KALANDJAI; BEMUTATKOZÁS VAGY FOLYTATÁSOS REGÉNY?**

A *BIOKÉMIA* szerkesztősége arra kért meg, hogy röviden mutakozzunk be, mint a budapesti molekuláris sejtbiológia egyik műhelye. Nem állhatom meg, hogy ezt az alkalmat felhasználjam arra, hogy a szakmai bemutatkozás mellett (amelyet elsősorban Orbán Tamás következő cikke biztosít) egy rövid „tudománypolitikai” összefoglalót is adjak. Tanulságos lehet ez minden kalandvágyó, itthon dolgozó biokémikus – molekuláris biológus – sejtbiológus számára.

2007 júniusában a Népszabadságban, „Fürdővízzel a gyereket” címmel jelent meg az a levelem, amelyben leírtam, hogy veszélybe került a kutatómunka Budán, a Karolina út és Diószegi út sarkán álló üvegépületben, a folytonosan átalakuló Országos Hematológiai, Vértranszfúziós és Immunológiai Intézet (akkor éppen Országos Gyógyintézeti Központ, OGYK) telephelyén. Ebben a központban a jelentős hazai és nemzetközi hírnévvel és támogatással folyó kutatások az őssejtek alkalmazására, a daganatok elleni új gyógyszerek és a legmodernebb diagnosztikai módszerek kifejlesztésére irányultak. A csapat a Magyar Tudományos Akadémia kutatócsoportját, a Semmelweis Egyetem és az ELTE számos doktori hallgatóját is magába foglalta, több tudományok doktora, számos egyetemi doktor és doktorandusz fémjelzte működését. A kutatás-fejlesztés a közvetlen orvosi, biotechnológiai gyakorlati alkalmazást is szolgálta: a vérellátók mintájára megtervezett köldökvér őssejtbank megteremtése, az őssejtek felhasználási lehetőségeinek kutatása, az egyénre szabott orvoslás új csodáit alapozhatták meg. Kutatási támogatások segítségével megvalósított beruházásokat, komoly felújításokat végeztünk el az épületben.

A problémát az okozta, hogy az OGYK Szabolcs utcai központja 2006-2007 folyamán előbb átalakult, majd maga az OGYK szervezete is megszűnt, és váratlan automatizmussal a budai telephelyet is elkezdték megszüntetni. A terv az volt, hogy itt is mindenkinek felmondanak, az épületet lezárják, a – nagyrészt pályázati támogatásokból vásárolt – műszerparkot pedig egyszerűen elkótyavetyélik: tulajdonképpen pusztán azért, mert korábban, 2001-ben egy szintén véletlen „árukapcsolás” folytán a kutatóközpontot is az OGYK-hoz csatolták. A jó hír az volt, hogy tömegesen szétküldött leveleim hatására akkor a tulajdonos Egészségügyi Minisztérium, a tudományos élet, a kormány vagy éppen az ellenzék jelentős vezető személyiségei is egyértelműen, szóban és írásban is nyilatkoztak, hogy ezt a szellemi tőkét és anyagi javakat egyaránt elpazarló „megoldást” el kell kerülni, az orvosi biotechnológiai központot fenn kell tartani. Közösén kidolgozott, szakmailag, pénzügyileg és jogilag is megalapozott, az egészségügynek egyetlen külön fillérjébe sem kerülő tervek készültek a megoldásra. Akkor, e jóindulatú és megfelelő megoldással kecsegtető kilátások birtokában csak annyit kértem, hogy szurkoljunk együtt magunkért...

2007 nyarán azután valóban el is indult a mentőakció: az egészségügyi miniszter az őssejtbankot, a kutatásokat, a molekuláris és a szervátültetési diagnosztikát



az Országos Vérellátó Szolgálat (OVSZ) alapító levelének megváltoztatásával, egy miniszteri határozat formájában az OVSZ keretébe helyezte át. Ugyanakkor a fenntartás módja, anyagi forrása, szervezeti kerete nem tisztázódott, a vérellátó szervezetében a kutatás-fejlesztés idegen testként jelent meg. Ráadásul a Diószegi-Karolina-Daróczi úton elhelyezkedő (lásd Bermuda-háromszög), az OGYK, a Semmelweis Egyetem Ortopédiai Klinika, és az MTA Enzimológiai Intézete által közösen lakott és használt többezer négyzetméteres nagy ingatlan pontos tulajdonjoga nem volt tisztázható. A közös fűtéssel, gázcsappal, elektromos- és csatorna-hálózattal működő épülettömbtől az eddigi fő működtető, de most megszűnő OGYK szabadulni akart és a kezelést átadta az Egészségügyi Készletgazdálkodási Intézetnek (EKI), amely azt részben át is vette, de a működtetését nem vállalta. A kutatás műszervagyona az OVSZ leltárába került, az OGYK határozatlan idejű közalkalmazottak jelentős részét elbocsátották, mintegy 15 dolgozót pedig az OVSZ vett át. Végülis 2008 októberében az OGYK hivatalosan is, jogutód nélkül megszűnt.

Mindez most már több mint két éve állandó bizonytalanságot eredményez. Nyilvánvaló, hogy az állandóan változó politikai és gazdasági vezetés nagyon nem kedvez a minőségi kutatásnak, főleg, ha a kutatócsoport önhibáján kívül belekerült egy átszervezési csapdába. Az előző miniszterek vagy államtitkárok leveleire és utasításaira, akár hivatalosan megjelent rendeletekre is hiába hivatkozunk, az egészségügy általános zűrzavara közepette a kutatás senkit nem érdekel.

Egy rejtői fordulattal 2008 őszén ráadásul az épületünk tulajdonviszonyai is átalakultak, illetve még kiismerhetetlenebbé váltak. Szeptemberben kiderült, hogy az egy közös telekkönyvi számon szereplő (!) teljes Diószegi-Karolina-Daróczi úti ingatlan az MTA tulajdonaként került új bejegyzésre, míg az OGYK és a Semmelweis Egyetem kezelői joga a telekkönyv szerint megszűnt. Az éppen megszűnőben lévő OGYK azonban ezt megfellebbezte, ezért 2009 elején az épület nagy része visszakerült az NV Zrt tulajdonába – de vajon ők mit kezdenek vele?

2008 nyarán, majd szeptember elején újabb rodostói típusú levélhalmazt küldtem el, ezúttal többek között a (közben megváltozott) egészségügyi miniszter, a (közben megválasztott, új) akadémiai elnök, és a (közben kinevezett) kutatási miniszter részére. Leírtam, újra és újra, hogy az eredményesen működő, akkor már jelentősen lecsökkent, de még mindig csaknem 40 főnyi (köztte 12 Ph.D. hallgató) kutató-csapat működése súlyosan veszélyeztetett. A munka szakmai, műszer és pénzügyi háttere alapvetően rendelkezésre áll, a felújított laboratóriumok még működőképeseek, de nincs igazi anya-intézményünk, így sem elhelyezésünk, sem működtetésünk nem biztosított.

Megoldásnak tűnt, hogy javaslatomra az egészségügy hajlandó lenne ezt az egész csapatot, műszervagyont és tevékenységet átadni egyetemi vagy akadémiai kezelésbe. Részletesen leírtam, hogy a meglévő grantok alapján mind a kutatás jövőbeni helyének esetleges bérletét, mind a munka dologi és bér-fedezetének jelentős részét elő tudnánk teremteni. Ez a megoldás egyben jó precedens lehetne

a hazai kutatás támogatásának és szervezésének területén: a költségfedezet és a terhek folyamatos átadása az EüM részére megtakarítást jelentene, míg a befogadó számára nem jelente jelentős azonnali anyagi megterhelést.

A javaslat nyomán az Egészségügyi Minisztérium, az MTA és az OVSZ tárgyalóasztához ült, az ötletekből azonban 2009 tavaszáig érdemben nem valósult meg semmi. Bár közben az MTA főtitkára, majd főtitkárhelyettese személyesen is fogadott, és az átadott részletes anyagok alapján ígéretet tett a segítség elindítására, továbbra is teljesen bizonytalan a sorsunk. Az OGYK megszűnése óta fenntartónk és jogutód szervezetünk igazából nincs, sem az Egészségügyi Minisztérium, sem az MTA nem adott útmutatást további lehetőségeinkről. A köldökzsinórvér-össejtbank már csak tárolást végez, több laboratórium már kiköltözött a nemrégiben helyreállított területekről. Az máig sem derült ki, hogy kinek a tulajdona vagy bérleménye a többszáz millió forint értékű műszervagyon, vagy az épület, amelyben dolgozunk, és ki biztosítja a működtetését. Fűtés és világítás még van, de hogy pontosan ki is fizeti a számlákat és miért, az nem világos. A takarítást néhány hónap szünet után, most úgy tűnik, sikerült megoldani, a műszaki felügyeletet az OVSZ jelenleg még ellátja. Hogy mindez meddig folytatható, az nagyon kétséges.

Ennek megfelelően a kutatócsoport tagjai a remény és a kétségbeesés között hányódnak, a külföldön dolgozók ott maradnak, a hazatérni szándékozók sem indulnak haza. Úgy gondolom, hogy lassan csak az itt dolgozók hősies elszántsága és a tudomány iránti elkötelezettsége tartja életben a nemzetközi hírű kutatócsoportot. Majd ha valamennyien elmegyünk, akkor nyilván megnő az ázsióink, mint külföldre szakadt magyaroknak...

A legfájóbb az, hogy szinte naponta halljuk, hogy milyen fontos a hazai kutatás-fejlesztés támogatása, milyen új tervek és irányelvek születnek ennek érdekében, hogyan lehet a gazdasági válságból főként az innovatív, új lehetőségek kiaknázásával kilábalni, milyen alapvető fontosságú a biotechnológia támogatása, és így tovább, *ad nauseam*. Közben egy ilyen, viszonylag egyszerű, inkább csak jóindulatot mint pénzt igénylő kérdés megoldására sem jut szándék és erő, a meglévő és továbbfejleszhető értékek elvesztegetése, úgy tűnik, senkinek nem fáj.



Budapest, Diószegi út - a kihalóban lévő épület

Azért persze még tervezünk, dolgozunk. Tenyésztő edényeinkben az össejtekből valódi, dobogó szívizomtelepek nőnek, s ígéretesen alakulnak a leukémiások, égettek, vagy ízületi betegek remélhetőleg nem oly távoli gyógyítását szolgáló új módszerek is. Egyik fiatal kutató kollégánk (Özvegy-Laczka Csilla) tavaly novemberben nyerte el a L'Oreal kutatási díját (TV és rádió-interjúk teljes lelkesedésével). Orbán Tamás kollégánk éppen most márciusban kapott Akadémiai Ifjúsági Díjat. De maga

a munka, amit végez, és ahol végzi, az vajon kit érdekel?

Helyzetünk barátaimat és ismerőseimet lassan egy unalmassá váló kabarétréfára emlékezteti. Mással nemigen tudom befejezni ezt az írást, mint hogy szeretném, ha a felelős vezetők rájönnének, hogy egyik legfontosabb feladatuk, hogy minden olyan szellemi műhelyt megőrizzenek, amely az ország jövőjét építheti, amely amúgy is szürkülő jóhírünket újraaranyozhatja.

Vagy legalább kaphassak egy olyan őszinte válaszlevelet, mint amelyet Réthy László akadémikus – a Nemzeti Múzeum igazgatója, alias Löwy Árpád – 1903-ban írt egy beküldött régészeti lelettel kapcsolatban: „hivatalos tisztelettel azt válaszolom, hogy ...sszák meg az urak a sarkantyújukat, mert most ilyen ...ságokkal nem foglalkozhatunk...” (szép cirkalmas aláírás, pecsét). Persze az eredetiben (facsimiléjét őrzöm) a kipontozás helyén a teljes szavak szerepelnek.

### **A volt OGYK kutató-fejlesztő részlegének jelenleg is működő kutatócsoportjai (2009. március)**

#### **Jelentősebb grant támogatások:**

Jedlik NKTH program, ES2HEART projekt, 2007-2009, Jedlik NKTH program, STEMKILL projekt, 2008-2012, FP6-INHER projekt, 2006-2008, FP6-MEMTRANS projekt, 2006-2008, KKK támogatás, 2008-2010, FP6 Marie Curie, NIH, OTKA és ETT grantok

#### **Kalcium Transzporter Laboratórium**

(OVSZ és MTA-SE Membránbiológiai Kutatócsoport)

Vezető: Dr. Enyedi Ágnes

Tagjai: Dr. Kovács Tünde (Ph.D.), Dr. Pászty Katalin (Ph.D), Dr. Padányi Rita (Ph.D.), Antalffy Géza (Ph.D. hallg), Hegedűs Luca (Ph.D. hallg), Szendefyné Lőr Krisztina (asszisztens)

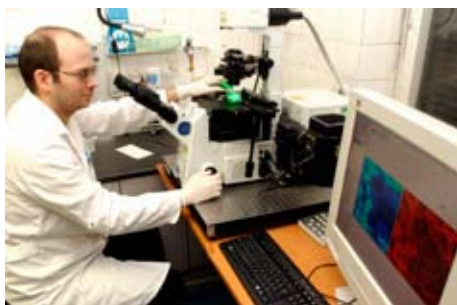
#### **Főbb projektek:**

A sejtek  $\text{Ca}^{2+}$  háztartásának fenntartásában fontos szerepet kapnak a kalcium transzporterek,  $\text{Ca}^{2+}$  ATP-ázok. Munkacsoportunk elsősorban a plazma membrán típusú kalcium ATPázokat (PMCA) vizsgálja, amelyek feladata a sejtet érő stimulust követően felszaporodó citoplazmatikus  $\text{Ca}^{2+}$  eltávolítása az extracelluláris térbe. Tanulmányozzuk a PMCA fehérjék expressziójának, izoforma megoszlásának, szerkezetének és ez utóbbival összefüggően funkcióinak változásait olyan modellsejtekben (normál sejtek és immortalizált tumor-sejtvonalak), melyekben in vitro körülmények között váltjuk ki, illetve befolyásoljuk a sejtosztódás, differenciálódás és az apoptózis folyamatait. Vizsgáljuk az egyes PMCA fehérjék sejten belüli megoszlását és kölcsönhatásait más fehérjékkel. Fluoreszcens  $\text{Ca}^{2+}$  indikátorok segítségével tanulmányozzuk a PMCA fehérjéket érintő változások kihatásait a sejtek  $\text{Ca}^{2+}$  anyagcseréjére. Olyan további  $\text{Ca}^{2+}$  indikátorok

alkalmazását tervezzük, amelyek lehetővé teszik globális illetve lokális  $\text{Ca}^{2+}$  jelek monitorozását az élő sejtekben. Mivel a  $\text{Ca}^{2+}$  homeosztázis felborulása többek között számos neurodegeneratív és daganatos betegség velejárója, ezért vizsgálataink hozzájárulhatnak e betegségek hátterében álló biokémiai és sejtbiológiai folyamatok feltérképezéséhez, pontosabb megértéséhez.

*Jelentősebb közlemények az elmúlt három évben:*

- [1] Paszty, K., Antalffy, G., Penheiter, A.R., Homolya, L., Padanyi, R., Ilias, A., Filoteo, A.G., Penniston, J.T., Enyedi, A. (2005) *Biochem J.*, 391: 687-692.
- [2] Detre, C., Kiss, E., Varga, Y., Ludányi, K., Pászty, K., Enyedi, A., Kövesdi, D., Panyi, Gy., Rajnavölgyi, E., Matkó, J. (2006) *Cellular Signaling*, 18: 294-306.
- [3] Pottorf, W.J., Johanss, T.M., Derrington, S.M., Strehler, E.E., Enyedi, A., Thayer, S.A. (2006) *J. Neurochem.*, 98:1646-1656.
- [4] Strehler, E.E., Caride, A.J., Filoteo, A.G., Xiong, Y., Penniston, J.T., Enyedi, A. (2007) *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1099: 226-236.
- [5] Paszty, K., Antalffy, G., Hegedus, L., Padanyi, R., Penheiter, A.R., Filoteo, A.G., Penniston, J.T., Enyedi, A. (2007) *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1099: 440-450.
- [6] Ribiczey, P., Tordai, A., Andrikovics, H., Filoteo, A.G., Penniston, J.T., Enouf, J., Enyedi, A., Papp, B., Kovacs, T. (2007) *Cell Calcium.*, 42: 590-605.
- [7] Padányi, R., Pászty, K., Strehler, E.E., Enyedi, A. (2009) *Biochim. Biophys. Acta. - Molecular Cell Research*, [doi:10.1016/j.bbamcr.2008.11.007](https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2008.11.007)



**Antalffy Géza**

### **Molekuláris Genetikai Laboratórium**

Vezető: Dr. Tordai Attila, Ph.D. az MTA doktora,

Tagjai: dr. Andrikovics Hajnalka Ph.D., Bors András Ph.D., Meggyesi Nóra Ph.D. hallgató, Csehné Bánhidi Klára, Pfundt Antalné, Horváth Csongorné asszisztensek

#### *Főbb projektek:*

A Molekuláris Genetikai Laboratóriumban 1997 óta foglalkozunk a klinikai molekuláris genetika szakterületével. Párhuzamosan kapcsolódtunk be a molekuláris szintű diagnosztikai módszerek fejlesztésébe, az új módszerekkel végzett populációs szintű vizsgálatokba és a rutin diagnosztikába. A molekuláris vizsgálatok két fő iránya az örökletes monogénes (egyetlen gént érintő) betegségekkel vagy genetikai kockázati tényezőkkel kapcsolatos projektek,

illetve a szerzett nukleinsav-eltérések kimutatása és mennyiségi meghatározása elsősorban onko-haematológiai kórképekben. A monogénes betegségek területén a következő betegségekkel kapcsolatban végzünk rutin DNS-diagnosztikai, illetve kutatómunkát: (i) örökletes vasfelhalmozódás (hemokromatózis); (ii) A és B típusú örökletes vérzékenység (hemofília); (iii) örökletes angioneurotikus oedema; (iv) mélyvénás trombózis genetikai kockázati tényezői. A vérképzőrendszer daganatos betegségei területén a DNS- és RNS-vizsgálatokat egyaránt végzünk. Fontos a betegség specifikus molekuláris eltérések minőségi és mennyiségi kimutatása (valós idejű, kvantitatív PCR) többek között akut és krónikus myeloid leukémiában, illetve krónikus myeloproliferatív kórképekben (AML, CML, CMPD). A minőségi kimutatásnak a betegség-alcsoportok megállapításánál és a kezelés megválasztásánál van szerepe, a mennyiségi kimutatás pedig a kezelésre adott válaszreakció pontos követése szempontjából fontos. Molekuláris markereket alkalmazva követjük a csontvelő transzplantációt követően a beadott donor sejteket, amely a beavatkozás eredményességének érzékeny indikátora.

*Jelentősebb közlemények az elmúlt három évben:*

- [1] Ribiczey, P., Tordai, A., Andrikovics, H., Filoteo, A.G., Penniston, J.T., Enouf, J., Enyedi, A., Papp, B., Kovacs, T. (2007) *Cell Calcium*, 42: 590-605.
- [2] Erdelyi, D.J., Kamory, E., Zalka, A., Semsei, A.F., Csokay, B., Andrikovics, H., Tordai, A., Borgulya, G., Magyarosy, E., Galantai, I., Fekete, G., Falus, A., Szalai, C., Kovacs, G.T. (2007) *Cell Immunol.*, 244: 121-124.
- [3] Fischer, S., Lakatos, P.L., Lakatos, L., Kovacs, A., Molnar, T., Altorjay, I., Papp, M., Szilvasi, A., Tulassay, Z., Osztoivits, J., Papp, J., Demeter, P., Schwab, R., Tordai, A., Andrikovics, H. (2007) *Scand. J. Gastroenterol.*, 42: 726-733.
- [4] Andrikovics, H., Nahajevszky, S., Szilvasi, A., Bors, A., Adam, E., Kozma, A., Kajtar, B., Barta, A., Poros, A., Tordai, A. (2007) *Hematol. Oncol.*, 25: 143-147.
- [5] Erdelyi, D.J., Kamory, E., Csokay, B., Andrikovics, H., Tordai, A., Kiss, C., Felne-Semsei, A., Janszky, I., Zalka, A., Fekete, G., Falus, A., Kovacs, G.T., Szalai, C. (2007) *Pharmacogenomics J.* 8: 321-327.
- [6] Bors, A., Ribiczey, P., Köblös, G., Brózik, A., Újfaludi, Z., Magócsi, M., Váradi, A., Tordai, A., Kovács, T., Arányi, T. (2008) *Anal. Biochem.*, 372: 261-263.
- [7] Semsei, A.F., Erdélyi, D.J., Ungvári, I., Kámory, E., Csókay, B., Andrikovics, H., Tordai, A., Cságoly, E., Falus, A., Kovács, G.T., Szalai, C. (2008) *Leukemia Res.*, 32:1214-1220.
- [8] Kádár, K., Kovács, M., Karádi, I., Melegh, B., Pocsai, Z., Mikala, G., Tordai, A., Szilágyi, A., Adány, R., Füst, G., Várkonyi, J. (2008) *Leukemia Res.*, 32:1499-1504.
- [9] Lakatos, P.L., Szamosi, T., Szilvasi, A., Molnar, E., Lakatos, L., Kovacs, A., Molnar, T., Altorjay, I., Papp, M., Tulassay, Z., Miheller, P., Papp, J., Tordai, A., Andrikovics, H. (2008) *Dig. Liver. Dis.*, 40: 867-873.
- [10] Pappalardo, E., Caccia, S., Suffritti, C., Tordai, A., Zingale, L.C., Cicardi, M. (2008) *Mol. Immunol.*, 45: 3536-3544.
- [11] Várkonyi, J., Andrikovics, H., Tordai, A. (2009) *Leukemia Res.*, 33: 201-202.



- [12] Szamosi, T., Lakatos, P.L., Szilvasi, A., Lakatos, L., Kovacs, A., Molnar, T., Altorjay, I., Papp, M., Szabo, O., Satori, A., Tulassay, Z., Miheller, P., Horvath, H.C., Papp, J., Tordai, A., Andrikovics, H. (2009) *Dig. Dis. Sci.*, 54: 351-359.
- [13] Andrikovics, H., Meggyesi, N., Szilvasi, A., Tamaska, J., Halm, G., Lueff, S., Nahajevszky, S., Egyed, M., Varkonyi, J., Mikala, G., Sipos, A., Kalasz, L., Masszi, T., Tordai, A. (2009) *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 18: 929-934.



**Tordai Attila**

### **Embrionális őssejt laboratórium**

(OVSZ és MTA-SE Membránbiológiai Kutatócsoport)

Vezető: Dr. Apáti Ágota, Ph.D.

Tagjai: Németh Andrea (Ph.D. hallgató), Varga Nóra (Ph.D. hallgató), Szabó Kornélia (biofizikus), Erdei Zsuzsa (biológus), Péntek Adrienn (biológus hallgató, ELTE)

#### *Főbb projektek:*

A munkacsoport tagjai létrehozták az emberi embrionális őssejt tenyésztésére alkalmas laboratóriumot és eredményesen tenyésztnek, valamint differenciáltatnak több emberi őssejt-vonalat. Sikeresen igazolták az ABCG2 magas szintű kifejeződését nem-differenciálódott emberi embrionális őssejtben, ahol a transzporter fontos szerepet játszhat az őssejt védelmében. A transzpozonozó génbeviteli eljárást továbbfejlesztve



*Németh Andrea (Sarkadi Balázs, mint vendég), Apáti Ágota, Varga Nóra*

humán embrionális őssejtek szívizom irányú átalakulását jellemezték. Egyik fő projektjük az emberi embrionális őssejtek célzott, szívizom irányú differenciáltatása, gyógyszerek tesztelésére alkalmas humán szívizomsejtek létrehozása.

*Jelentősebb közlemények:*

- [1] Apáti, A., Orbán, T.I., Varga, N., Németh, A., Schamberger, A., Krizsik, V., Erdélyi-Belle, B., Homolya, L., Várady, G., Padányi, R., Karászi, E., Kemna, E.W., Német, K., Sarkadi, B. (2008) *Biochim. Biophys. Acta.*, 1778: 2700-2709.
- [2] Orbán, T., Apáti, A., Németh, A., Varga, N., Krizsik, V., Schamberger, A., Szabó, K., Erdei, Z., Várady, G., Karászi, E., Homolya, L., Német, K., Gócsa, E., Miskey, C., Mayes, L., Ivics, Z., Izsvák, Z., Sarkadi, B. (2009) *Stem Cells*, in press.



**Apáti Ágota**

### **Multidrog transzporter laboratórium**

(MTA Enzimológiai Intézet, MTA-SE Membránbiológiai Kutatócsoport)

Vezető: Dr. Szakács Gergely

Tagjai: Fátyol Károly, Türk Dóra, Kucsma Nóra, Kiss Katalin, Szegő Dóra

*Főbb projektek:*

A daganatos megbetegedések korszerű gyógyítása a sebészi beavatkozás és a sugárterápia mellett elsősorban gyógyszeres kezeléssel alapul. Általános tapasztalat szerint a citosztatikus terápia a daganatos sejtek kialakuló rezisztenciája miatt sok esetben nem bizonyul hatékonynak, a kemoterápia kudarcáért a legtöbb esetben az ún. multidrog rezisztencia fenotípus tehető felelőssé. A multidrog rezisztens daganatsejtek keresztrezisztenciát mutatnak szerkezetükben és hatásmechanizmusukban különböző citotoxikus szerekkel szemben. A rezisztenciát többnyire az ABC-transzporterek családjába tartozó fehérjék biztosítják, melyek az ATP energiáját felhasználva megakadályozzák a citosztatikus vegyületek sejten belüli felhalmozódását. E fehérjecsalád legismertebb képviselője az MDR1 (P-glikoprotein), melynek szubsztátjai között a daganatellenes szerek mellett több fontos, a gyógyászatban használt vegyület található. Az MDR1 a bélben a gyógyszerek felszívódását, a vesében és a májban a kiválasztását, a vér-agy gátban a megoszlását, a (daganat) sejtekben a sejtekbe való jutását szabályozza. In vitro kísérletekben MDR1-gátló

vegyületek jelenlétében a rezisztens sejtek is elpusztíthatók. Bár az állatkísérletek tanúsága szerint az MDR1 gyógyszeres gátlása az étellel összeegyeztethető, a több évtizedre visszanyúló klinikai vizsgálatok rendre kiábrándító eredménnyel zárultak. Általános vélekedés szerint a hagyományos MDR1-gátlószerek alkalmazásakor óhatatlanul fellépő mellékhatások miatt multidrog rezisztencia gyógyszeres megelőzése egyelőre nem tekinthető megoldottnak.

Posztdoktori kutatásaim alatt egy olyan farmakogenomikai módszert dolgoztam ki, mely révén a hagyományos kezelésnek ellenálló, a multidrog rezisztens sejtek elpusztítására képes ("MDR1-inverz") vegyületek azonosíthatók. Célom további "MDR1-inverz" vegyületek azonosítása, hatásmechanizmusuk megértése, valamint a klinikai próbákat előkészítő kísérletek előkészítése. Az MDR1-inverz vegyületek új, ígéretes lehetőséget kínálnak egy fontos klinikai probléma enyhítésére. E röviden vázolt projekt célja, hogy felderítse az in vitro és in vivo hatások háttérében meghúzódó biokémiai mechanizmusokat és, hogy az arra legalkalmasabb vegyületeket a klinikai próbáig jutassa.



A labor tagjai: Kiss Katalin, Fátyol Károly, Szakács Gergely, Türk Dóra, Kucsma Nóra, Szegő Dóra

A csoport másik kutatási témája az ABCB6 fehérje funkciójának és sejten belüli lokalizációjának vizsgálata.

*Jelentősebb közlemények:*

- [1] Szakács, G., Chen, G.K., Gottesman, M.M. (2004) *Cancer Biol. Ther.*, 3: 382-384.
- [2] Szakács, G., Annereau, J.P., Lababidi, S., Shankavaram, U., Arciello, A., Bussey, K.J., Reinhold, W., Guo, Y., Kruh, G.D., Reimers, M., Weinstein, J.N., Gottesman, M.M. (2004) *Cancer Cell.*, 6: 129-137.
- [3] Annereau, J.P., Szakács, G., Tucker, C.J., Arciello, A., Cardarelli, C., Collins, J., Grissom, S., Zeeberg, B.R., Reinhold, W., Weinstein, J.N., Pommier, Y., Paules, R.S., Gottesman, M.M. (2004) *Mol. Pharmacol.*, 66: 1397-1405.
- [4] Ambudkar, S.V., Sauna, Z.E., Gottesman, M.M., Szakacs, G. (2005) *Trends Pharmacol. Sci.*, 26: 385-387
- [5] Szakács, G., Paterson, J.K., Ludwig, J.A., Booth-Genthe, C., Gottesman, M.M. (2006) *Nat. Rev. Drug Discov.*, 5: 219-234.
- [6] Ludwig, J.A., Szakács, G., Martin, S.E., Chu, B.F., Cardarelli, C., Sauna, Z.E., Caplen, N.J., Fales, H.M., Ambudkar, S.V., Weinstein, J.N., Gottesman, M.M. (2006) *Cancer Res.*, 66: 4808-4815.
- [7] Sarkadi, B., Homolya, L., Szakács, G., Váradi, A. (2006) *Physiol. Rev.*,

86:1179-1236.

- [8] Gottesman, M.M., Ludwig, J., Xia, D., Szakács, G. (2006) *Discov. Med.*, 6:18-23.
- [9] Paterson, J.K., Shukla, S., Black, C.M., Tachiwada, T., Garfield, S., Wincovitch, S., Ernst, D.N., Agadir, A., Li, X., Ambudkar, S.V., Szakacs, G., Akiyama, S., Gottesman, M.M. (2007) *Biochemistry*, 46: 9443-9452.
- [10] Fuller, M.D., Thompson, C.H., Zhang, Z.R., Freeman, C.S., Schay, E., Szakács, G., Bakos, E., Sarkadi, B., McMaster, D., French, R.J., Pohl, J., Kubanek, J., McCarty, N.A. (2007) *J. Biol. Chem.*, 282: 37545-37555.
- [11] Szakács, G., Váradi, A., Ozvegy-Laczka, C., Sarkadi, B. (2008) *Drug Discov. Today*, 13: 379-393.
- [12] Okabe, M., Szakács, G., Reimers, M.A., Suzuki, T., Hall, M.D., Abe, T., Weinstein, J.N., Gottesman, M.M. (2008) *Mol. Cancer Ther.*, 7: 3081-3091.



**Szakács Gergely**

**Molekuláris biológiai laboratórium**

(MTA-SE Membránbiológiai Kutatócsoport)

Vezető: Dr. Orbán Tamás

Tagjai: Schamberger Anita, Krizsik Virág, Kolacsek Orsolya, Sebestyén Zsuzsanna

*Főbb projektek:*

A kutatócsoport tagjai az ABCG2 fehérje vizsgálata során kifejeztették az ABCG2 zöld fluoreszcens fehérjével (GFP) összekapcsolt változatát, és eredményesen felhasználták a fehérje lokalizációjának és transzport funkciójának parallel vizsgálatára (Orbán és mtsai, 2008). Az ABCG2 kapcsán vizsgálataink tárgyát képezi a gén RNS-szintű szabályozásának feltárása, ezen belül is elsősorban az alternatív promóterhasználat, valamint az alternatív poliadeniláció szerepének vizsgálata.



*A labor tagjai: Schamberger Anita, Krizsik Virág, Orbán Tamás, Kolacsek Orsolya*



A munkacsoport kutatásainak másik fő profilját a transzpozon alapú génbeviteli eljárások beállítása és optimalizálása jelenti (ld. mellékelt tudományos cikk).

*Jelentősebb közlemények:*

- [1] Orbán, T.I., Seres, L., Ozvegy-Laczka, C., Elkind, N.B., Sarkadi, B., Homolya, L. (2008) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 367: 667-673.
- [2] Apáti, A., Orbán, T.I., Varga, N., Németh, A., Schamberger, A., Krizsik, V., Erdélyi-Belle, B., Homolya, L., Várady, G., Padányi, R., Karászi, E., Kemna, E.W., Német, K., Sarkadi, B. (2008) *Biochim. Biophys. Acta.*, 1778: 2700-2709.
- [3] Orbán, T.I., Apáti, A., Németh, A., Varga, N., Krizsik, V., Schamberger, A., Szabó, K., Erdei, Z., Várady, G., Karászi, E., Homolya, L., Német, K., Gócsa, E., Miskey, C., Mayes, L., Ivics, Z., Izsvák, Z., Sarkadi, B. (2009) *Stem Cells*, in press.



**Sebestyén Zsuzsanna**

## **Őssejtbiológiai laboratórium**

(OVSZ)

Vezető: Dr. Uher Ferenc, kandidátus, habil. egy tanár (OVSZ),

Tagjai: Dudics Valéria (Ph.D. hallg.), Kiss Judit (Ph.D. hallg.), Mészáros Gabriella (Ph.D. hallg.), Suhajdné Urbán Veronika (Ph.D. hallg.), Hegyi Beáta (ELTE hallgató), Sági Bernadett (ELTE hallgató), Ullrich Olga, asszisztens (OVSZ)

*Főbb projektek:*

A csoport elsősorban emberi és egér mesenchymalis őssejtek eredetének, differenciálódásának és immunszuppresszív aktivitásának vizsgálatával foglalkozik. Célunk olyan – a mesenchymalis őssejtek felhasználásán alapuló - kísérleti terápiás eljárások kidolgozása, amelyek alkalmasak lehetnek az autoimmun folyamatok (és/vagy gyulladás) következtében sérült, illetve pusztuló sejtek pótlására, valamint az ellenük folyó immunválasz egyidejű gátlására.

*Jelentősebb közlemények:*

- [1] Vas, V., Szilágyi, L., Pálóczi, K., Uher, F. (2004) *J. Leukoc. Biol.*, 75: 714-720.
- [2] Vas, V., Fajka-Boja, R., Ion, G., Dudics, V., Monostori, É., Uher, F. (2005) *Stem Cells*, 23: 279-287.
- [3] Kiss, J., Kunstár, A., Fajka-Boja, R., Dudics, V., Tóvári, J., Légrádi, Á., Monostori, É., Uher, F. (2007) *Exp. Hematol.*, 35: 305-313.



- [4] Varga, G., Kiss, J., Várkonyi, J., Vas, V., Farkas, P., Pálóczi, K., Uher, F. (2007) *Pathol. Oncol. Res.*, 13: 311-319.
- [5] Urbán, V.S., Kiss, J., Kovács, J., Gócza, E., Vas, V., Monostori, É., Uher, F. (2008) *Stem Cells*, 26: 244-253.
- [6] Dudics, V., Kunstár, A., Kovács, J., Lakatos, T., Géher, P., Gömör, B., Monostori, É., Uher, F. (2009) *Cells Tissues Organs*, in press.

### **Kísérletes Génterápiás laboratórium**

(OVSZ)

Vezető: Dr. Német Katalin, Ph.D. (OVSZ),

Tagjai: Szepesi Áron biológus, Babenkó Éva egy. hallgató, Bakki Jánosné asszisztens, Bátkai Mónika asszisztens, Szoatak Gabriella asszisztens.

#### *Főbb projektek:*

A kutatócsoport új retrovirális és lentivirális génbeviteli eljárásokat fejleszt és alkalmaz, elsősorban humán daganatsejtek és őssejtek stabil genetikai módosítására. Projektjei szorosan kapcsolódnak az őssejtbiológiai laboratórium és a transzporter laboratórium kutatási irányaihoz, de több önálló fejlesztést is végeznek. Egyik fontos projektjük az őssejtek kísérletes génterápiás alkalmazásához szükséges stabil szelekciós markerek bevitele, in vitro és in vivo alkalmazásának vizsgálata.

#### *Jelentősebb közlemények:*

- [1] Selmeczy, Z., Szelényi, J., Német, K., Vizi, E.S. (2003) *Immunol. Cell. Biol.*, 81: 472-479.
- [2] Ujhelly, O., Ozvegy, C., Várady, G., Cervenak, J., Homolya, L., Grez, M., Scheffer, G., Roos Rada, B.K., Geiszt, M., Van Bruggen, R., Nemet, K., Roos, D., Ligeti, E. (2003) *Clin. Exp. Immunol.*, 132: 53-60.
- [3] Ujhelly, O., Ozvegy, C., Várady, G., Cervenak, J., Homolya, L., Grez, M., Scheffer, G., Roos, D., Bates, S.E., Váradi, A., Sarkadi, B., Német, K. (2003) *Hum. Gene Ther.*, 14: 403-412.
- [4] Sarkadi, B., Ozvegy-Laczka, C., Német, K., Váradi, A. (2004) *FEBS Lett.*, 567: 116-120.
- [5] Ozvegy-Laczka, C., Várady, G., Köblös, G., Ujhelly, O., Cervenak, J., Schuetz, J.D., Sorrentino, B.P., Koomen, G.J., Váradi, A., Német, K., Sarkadi, B. (2005) *J. Biol. Chem.*, 280: 4219-4227.
- [6] Elkind, N.B., Szentpétery, Z., Apáti, A., Ozvegy-Laczka, C., Várady, G., Ujhelly, O., Szabó, K., Homolya, L., Váradi, A., Buday, L., Kéri, G., Német, K., Sarkadi, B. (2005) *Cancer Res.*, 65: 1770-1777.
- [7] Brózik, A., Casey, N.P., Hegedus, C., Bors, A., Kozma, A., Andrikovics, H., Geiszt, M., Német, K., Magócsi, M. (2006) *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1090: 344-354.
- [8] Apáti, A., Orbán, T.I., Varga, N., Németh, A., Schamberger, A., Krizsik, V., Erdélyi-Belle, B., Homolya, L., Várady, G., Padányi, R., Karászi, E., Kemna,

E.W., Német, K., Sarkadi, B. (2008) *Biochim. Biophys. Acta.*, 1778: 2700-2709.

[9] Kis, E., Nagy, T., Jani, M., Molnár, E., Jánossy, J., Ujhelly, O., Német, K., Herédi-Szabó, K., Krajcsi, P. (2008) *Ann. Rheum. Dis.*, [in press].



**Szepesi Áron**

### **Sejtbiológiai laboratórium**

(MTA-SE Membránbiológiai Kutatócsoport)

Vezető: Dr. Homolya László, kandidátus (MTA)

Tagjai: Erdélyi-Belle Boglárka (Ph.D. Hallg.), Hegyi Zoltán (Ph.D. Hallg.), Kasza Ildikó (Ph.D. Hallg.), Bézsényi Gyöngyi, asszisztens (MTA)

#### *Főbb projektek:*

A membránfehérjék egy fontos csoportját képezik az ABC-transzporterek, amelyek transzportaktivitásuk révén számos élettani folyamatban vesznek részt. Több ABC-transzporter szerepet játszik a szervezet lipidanyagcseréjében, így ezek a fehérjék működésük révén közvetetten vagy közvetlenül befolyásolják az ateroszklerózis kialakulását, mely kórkép és következményei (szívinfarktus, agyérkatasztófa) jelentik a vezető halálokat a nyugati világban. Számos ABC-transzporter nagyon fontos szerepet lát el a máj különböző funkcióiban: a méregtelenítésben, az epe kiválasztásban, a koleszterin-szekréción és a HDL-szintézisben. Az őssejtek is expresszálnak bizonyos ABC-transzportereket, azonban ebben a sejt típusban betöltött szerepük még nem világos.

Munkacsoportunk elsősorban sejtbiológiai módszerek alkalmazásával tanulmányozza a különböző ABC-transzporterek sejten belüli elhelyezkedését, transzportfunkcióját, fehérje-fehérje kölcsönhatásait, élettani illetve kórélettani szerepét. Jelenlegi kutatásaink három fő területet ölelnek fel: vizsgáljuk a lipidanyagcserével kapcsolatban lévő ABC-transzporterek (ABCA1, ABCG1, ABCG4, ABCG5, ABCG8) működését, tanulmányozzuk az őssejtekben is expresszálnak ABCG2 multidrogranszporter transzportmechanizmusát, valamint jellemezzük a humán embrionális őssejtekből differenciáltotott májsejtek ABC-transzporter készletét. Módszereinket tekintve elsősorban fluorescens technikákat (konfokális mikroszkópia, áramlási citometria) alkalmazunk – nem mellőzve a különböző molekuláris biológiai és biokémiai módszereket sem.

*Jelentősebb közlemények:*

- [1] Cserepes, J., Szentpétery, Z., Seres, L., Ozvegy-Laczka, C., Langman, T., Schmitz, G., Glavinas, H., Klein, I., Homolya, L., Váradi, A., Sarkadi, B., Elkind, N.B. (2004) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 320: 860-867.
- [2] Elkind, N.B., Szentpétery, Z., Apáti, A., Ozvegy-Laczka, C., Várady, G., Ujhelly, O., Szabo, K., Homolya, L., Váradi, A., Buday, L., Kéri, G., Német, K., Sarkadi, B. (2005) *Cancer Res.*, 65:1770-1777.
- [3] Albrecht, C., McVey, J.H., Elliott, J.I., Sardini, A., Kasza, I., Mumford, A.D., Naoumova, R.P., Tuddenham, E.G., Szabo, K., Higgins, C.F. (2005) *Blood* 106: 542-549.
- [4] Bakos, E., Homolya, L. (2007) *Pflugers Arch.* 453: 621-641.
- [5] Seres, L., Cserepes, J., Elkind, N.B., Torocsik, D., Nagy, L., Sarkadi, B., Homolya, L. (2008) *Biochim. Biophys. Acta.*, 1778: 2378-2387.
- [6] Orban, T.I., Seres, L., Ozvegy-Laczka, C., Elkind, N.B., Sarkadi, B., Homolya, L. (2008) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 367: 667-673.



*Kasza Ildikó, Bézsényi Gyöngyi, Homolya László, Hegyi Zoltán, Erdélyi-Belle Boglárka*

**ABC transzporter laboratórium**

(OVSZ és MTA-SE Membránbiológiai Kutatócsoport)

Vezető: Sarkadi Balázs, MTA lev. tagja

Tagjai: Dr. Laczka-Özvegy Csilla Ph.D. (OVSZ), Dr. Telbisz Ágnes, Ph.D. (MTA), Dr. Cserepes Judit, MD. Ph. D. (MTA), Hegedűs Csilla (Ph.D. hallg.), Dr. Várady György, Ph.D. (MTA), Nemes Réka biológus (MTA), Karászi Éva, MD, Ph.D. (MTA)

Baki Katalin, asszisztens (OVSZ), Andrási Zsuzsanna, asszisztens (OVSZ), Krizsán Éva, asszisztens (OVSZ), Kis Judit, asszisztens (OVSZ), Andrási Lászlóné, asszisztens (MTA),

*Főbb projektek:*

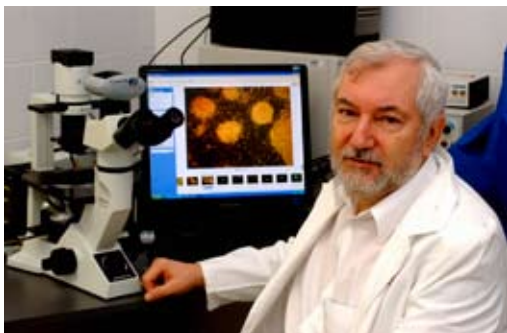
A daganatok kemoterápiájának hatékonyságát jelentősen csökkenti az ún. széleskörű (multidrog) rezisztencia, amelynek oka elsősorban három membránfehérje, az MDR1 (P-glikoprotein), az MRP1 és az ABCG2 fehérjék működése. Az ABCG transzporter alcsalád több tagja (ABCG1, ABCG5-G8) jelentős szerepet játszik a szervezet lipid-anyagcseréjében is. A csoport *in vitro* expressziós rendszerek felhasználásával a vad-típusú, ill. a specifikus mutáns ABCG típusú transzporter fehérjéket kifejezteti, majd változatos funkcionális, farmakológiai és sejtbiológiai elemzéseket végez. A szűkebb csoport fő témája elsősorban az ABCG2 membránfehérje funkciójának és szabályozásának elemzése. *A gyakorlati alkalmazások érdekében* részletesen vizsgáljuk az ABC multidrog transzporterek és a klinikumban is alkalmazott protein tirozin kináz gátlók kölcsönhatásait.

Ez a csoport biztosítja számos tekintetben a közös infrastruktúrát, így működteti a titkárságot, a sejtenyésztő laboratóriumok egy részét, ill. az áramlási citometriás laboratóriumot (vezetője Dr. Várady György).

*Jelentősebb közlemények az elmúlt három évben:*

- [1] Özvegy-Laczka, C., Várady, G., Köblös, G., Ujhelly, O., Cervenak, J., Schuetz, J.D., Sorrentino, B.P., Koomen, G.J., Váradi, A., Német, K., Sarkadi, B. (2005) *J. Biol. Chem.*, 280: 4219-4227.
- [2] Özvegy-Laczka, Cs., Köblös, G., Sarkadi, B., Váradi, A. (2005) *Biochim. Biophys. Acta*, 1668: 53-63.
- [3] Elkind, N.B., Szentpétery, Z., Apáti, A., Özvegy-Laczka, C. Várady, G., Ujhelly, O., Szabó, K., Homolya, L., Váradi, A., Buday, L., Kéri, G., Német, K., Sarkadi, B. (2005) *Cancer Research*, 65: 1770-1777.
- [4] Özvegy-Laczka, C., Cserepes, J., Elkind, N.B., Sarkadi, B. (2005) *Drug Resist Update*, 8: 15-26.
- [5] Cervenak, J., Andrikovics, H., Özvegy-Laczka, Cs., Tordai, A., Német, K., Váradi, A., Sarkadi, B. (2005) *Cancer Letters*, 234: 62-72.
- [6] Szatmari, I., Vamosi, G., Brazda, P., Balint, B.L., Benko, S., Szeles, L., Jeney, V., Özvegy-Laczka, C., Szanto, A., Barta, E., Balla, J., Sarkadi, B., Nagy, L. (2006) *J. Biol. Chem.*, 281: 23812-23823.
- [7] Tusnády, G.E., Sarkadi, B., Simon, I., Váradi, A. (2006) *FEBS Lett.*, 580: 1017-1022.

- [8] Sarkadi, B., Homolya, L., Szakács, G., and Váradi, A. (2006) *Physiol. Rev.*, 86: 1179-1236.
- [9] Telbisz, A., Muller, M., Ozvegy-Laczka, C., Homolya, L., Szente, L., Varadi, A., Sarkadi, B. (2007) Membrane cholesterol selectively modulates the activity of the human ABCG2 multidrug transporter. *Biochim. Biophys. Acta.*, 1768: 2698-2713.
- [10] Ozvegy-Laczka, C., Laczkó, R., Hegedus, C., Litman, T., Várady, G., Goda, K., Hegedus, T., Dokholyan, N.V., Sorrentino, B.P., Váradi, A., Sarkadi, B. (2008) *J. Biol. Chem.*, 283: 26059-26070.
- [11] Apáti, A., Orbán, T.I., Varga, N., Németh, A., Schamberger, A., Krizsik, V., Erdélyi-Belle, B., Homolya, L., Várady, G., Padányi, R., Karászi, E., Kemna, E.W., Német, K., Sarkadi, B. (2008) *Biochim. Biophys. Acta.*, 1778: 2700-2709.
- [12] Szakács, G., Váradi, A., Özvegy-Laczka, C., Sarkadi, B. (2008) *Drug Discovery Today*, 13: 379-393.
- [13] Hegedűs, C., Özvegy-Laczka, C., Szakács, G., Sarkadi, B. (2009) *Current Cancer Drug Targets*, in press.
- [14] Hegedűs, C., Szakács, G., Homolya, L., Orbán, T.I., Telbisz, Á., Jani, M., Sarkadi B. (2009) *Advanced Drug Delivery Reviews*, in press.



**Sarkadi Balázs**  
**MTA levelező tagja**  
**MTA-SE Membránbiológiai**  
**kutatócsoport vezető**  
**Semmelweis Egyetem és Országos**  
**Vérellátó Szolgálat**



## **ÚJ REMÉNY A GÉN- ÉS ŐSSEJTTERÁPIÁBAN: A TRANSZPOZON ALAPÚ GÉNBEVITELI ELJÁRÁSOK**

**Orbán Tamás\*, Apáti Ágota<sup>+</sup>, Sarkadi Balázs<sup>#</sup>**

**MTA-SE Membránbiológiai Kutatócsoport**

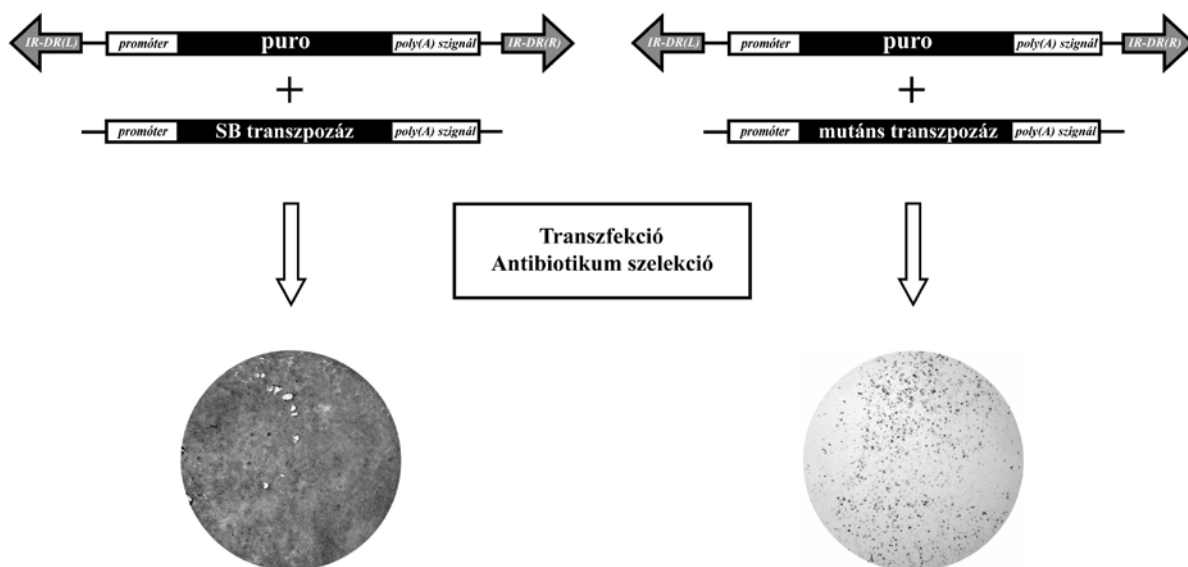
**Semmelweis Egyetem és Országos Vérellátó Szolgálat**

Az embrionális és a szöveti őssejtek alkalmazása nagy lehetőségeket rejt magában, elsősorban a helyreállító („regeneratív”) orvoslás területén. Az őssejtek alkalmazása jelenleg még nagyon sok biológiai, technológiai és nem utolsósorban etikai problémát vet fel, az azonban bizonyos, hogy kombinálva a génszélesztés modern eszköztárával sok, eddig gyógyíthatatlannak vélt betegség (pl. neurodegeneratív betegségek, vagy örökletes vérképzőrendszeri problémák) gyógyításának jelentheti az alapját. Az őssejtek ilyen irányú felhasználásának általában két sarkalatos problémája a hatékony, ugyanakkor lehető legkisebb mellékhatással járó génbeviteli eljárás kidolgozása, illetve a genetikailag módosított őssejtek célzott, adott irányú szöveti differenciáltatása.

Hosszú ideig a génbeviteli eljárások legelterjedtebb módszerei a különböző vírusok által történő génbejuttatások voltak. Közülük is kiemelkedő jelentőségűek a retrovírusok, illetve ezek speciális csoportját alkotó lentivírusok, amelyek kétségkívül nagy hatékonysággal működnek, ugyanakkor használatuk során sajnos nagyon komoly mellékhatásokkal kell szembenézni. A legnagyobb hátrányuk minden bizonnyal a transzgen beépülésének preferenciája, ugyanis ezen vírusok a beépülési mechanizmusoknak köszönhetően előszeretettel integrálódnak a sejtben éppen aktívan működő géneket tartalmazó kromoszómaregiókba [1,2]. Régóta felmerült tehát az igény arra, hogy a nem kívánt mellékhatások elkerülése végett alkalmazzunk olyan vírusokat, amelyek nem integrálódnak a gazdagenomba (pl. adenovírusok alkalmazása), vagy nem-virális (pl. plazmid alapú) génbevittel eltoljuk a transzgen integrációs profilt a nem-kódoló DNS régiók irányába, jelentősen csökkentve ezzel az inszerciós mutagenézis esélyét. Ez utóbbi módszerek azonban a retro- és lentivírus alapú technológiákhoz képest jóval alacsonyabb hatékonysággal működtek.

A nem-virális alapú génbeviteli eljárások egy forradalmian új és hatékony formáját jelentette a transzpozon alapú technológiák megjelenése, amelyeknek a széles körben alkalmazott virális rendszerekkel szembeni számos előnye mellett a legfontosabb az, hogy az integráció során a legtöbbjük nem mutat preferenciát az aktívan átíródó gének irányában, így a transzgen beépítése során jóval kisebb eséllyel rontanak el egy, az adott sejtben aktívan működő gént [3].

A transzpozonos rendszerek közül kiemelkedően érdekes és fontos az elsőként leírt „Sleeping Beauty” (Csipkerózsika, SB) rendszer, amelyet egy külföldön dolgozó magyar kutatópáros, Izsvák Zsuzsanna és Ivics Zoltán „támasztottak fel” [4]. A szerzők különböző halfajok genomiális vizsgálata során felfedeztek egy, a gerincesek törzsfejlődése során már „kihalt” Tc1/mariner típusú transzpozont, és összehasonlító genetikai/genomikai vizsgálatokat követően irányított mutagenézissel létrehoztak belőle egy működő mobilis genetikai elemet, amely DNS transzpozonként a „kivágás-beillesztés” („cut and paste”) mechanizmussal képes az eredeti DNS lókusztól egy másikra áthelyeződni. Ezen molekuláris biológiai „bravúr” mellett a génebézészet szempontjából az az ötlet jelentett nagy előrelépést, hogy a transzpozon működéséhez szükséges entitásokat (ebben az esetben a határoló ismétlődő szekvenciákat, IRDR és a transzpozáz fehérjét) egymástól elválasztva a rendszer kontrollált génbevitelt tesz lehetővé, hiszen egy külső DNS lókusztól, például egy transzfeccióval bejuttatott plazmid DNS-ről, képes a kívánt gént a gazdaszervezet genetikai állományába beilleszteni (a módszer elvét lásd az 1. ábrán).



**1. ábra.** Génbevitel a SB transzpozon rendszer segítségével. A sejtek genomjába bejuttatni kívánt gén (jelen példában a puromycin rezisztencia génje) egy plazmidon, transzpozon specifikus ismétlődő szekvenciák között helyezkedik el (IRDR(L/R) = jobb és bal „inverted repeat – direct repeat” szekvenciák). A plazmidot egy transzpozázt expresszáló plazmiddal kotranszfeccióval juttatjuk be a sejtekbe (bal panel), ahol a transzpozáz a plazmidon található transzkripció egységet kivágja és beilleszti a gazdaszövet genomjába. A fenti példán a transzfecciót HEK293 sejteket 10 napig antibiotikummal szelektáltuk, majd az élő sejteket Giemsa-festéssel tettük láthatóvá. A kontroll kísérletben (ahol a kotranszfecció mutáns transzpozázzal történt, jobb panel) kis számban szintén keletkeznek puromycin rezisztens sejtek, amelyek száma a spontán plazmidbeépülés gyakoriságát, azaz a kísérlet háttérét mutatja meg. Az élő sejtek számában mutatkozó több nagyságrendbeli különbség jól tükrözi, hogy mennyivel hatékonyabb integrációt tesz lehetővé a transzpozon alapú génbevitel a spontán beépüléssel szemben.

Génterápiás szempontból szintén óriási előnyt jelent, hogy egy, a jelenlegi gerincesek genomjából már eltűnt transzpozon használatáról van szó, így ennek az alkalmazásával minimálisra csökkenthető annak a kockázata, hogy a tranziensen jelenlevő transzpozáz által integrálódott szekvencia az emberi genomban később továbbterjedjen. Az eredetileg „életre csókolt” transzpozáz aktivitását mesterségesen irányított fehérjeevolúcióval tovább lehetett növelni, és az eredeti transzpozáz aktivitásának százszorosát mutató, jelenleg már létező fehérjével a génbeviteli eljárások hatékonysága már összemérhető a retrovírusok által közvetített génbejuttatás hatékonyságával [5-7]. Mindezeknek köszönhetően nem csoda, hogy a SB transzpozonos rendszer használata ma már széleskörben elterjedt, és a 2008-ban történő engedélyezést követően egy konkrét immunológiai betegség kapcsán a rendszer használata az első klinikai kipróbálás fázisába lépett [8]. A génterápiás alkalmazások mellett azonban nem túlzás azt állítani, hogy a SB rendszer az emlősgenetika számára is új távlatokat nyitott, hiszen megjelent egy olyan hatékony, nagy áteresztőképességű („high throughput”) mutagenézis vizsgálatokra lehetőséget adó eszköztár, amilyen például a P elem transzpozon kapcsán a *Drosophila* genetikában már régóta ismert volt [9-12]. A SB transzpozon mintájára időközben nagyon sok genetikai „feltámasztás” történt, és több, rendkívül hatékony transzpozonos rendszert is egymástól függetlenül alkalmaztak különböző kutatócsoportok. A teljesség igénye nélkül említenénk például a Frog Prince [13] vagy a piggyBac [14] transzpozonos rendszereket, de egyelőre még azt mondhatjuk, hogy a leginkább jellemzett, és a legtöbb kutatócsoport által leginkább hatékonynak és biztonságosnak mondott rendszer a SB transzpozon maradt [15].

Egy EU FP6 együttműködés keretében Izsvák Zsuzsáéktól hozzájutottunk a SB rendszerhez. Szerettük volna minél több sejtvonalon kipróbálni a transzpozonos génbevitt, de különösen érdekelt minket, hogyan lehetne alkalmazni a génbejuttatás ezen formáját humán embrionális őssejtvonalakon. Mivel a humán embrionális őssejtek pluripotensek, ami azt jelenti, hogy minden testi sejtünk létrehozására alkalmasak és korlátlanul szaporíthatóak, a sejtalapú terápiák korlátlan forrásait jelenthetik olyan esetekben is, amikor a szöveti őssejtek nem állnak rendelkezésünkre. Korábbi munkáink során laboratóriumunkban sikeres tenyésztési és differenciáltatási kísérleteket végeztünk humán embrionális őssejtekkel. A módszertani beállítások mellett sikerült differenciálatlan, ill. különböző irányban differenciáltatott őssejteken ABC transzporterfehérjéket mRNS-, fehérjeexpresszió és funkcionális szinten jellemeznünk [16]. Fontosnak tartottuk, hogy exogén módon bejuttatott fehérjéket is vizsgáljunk, de nem

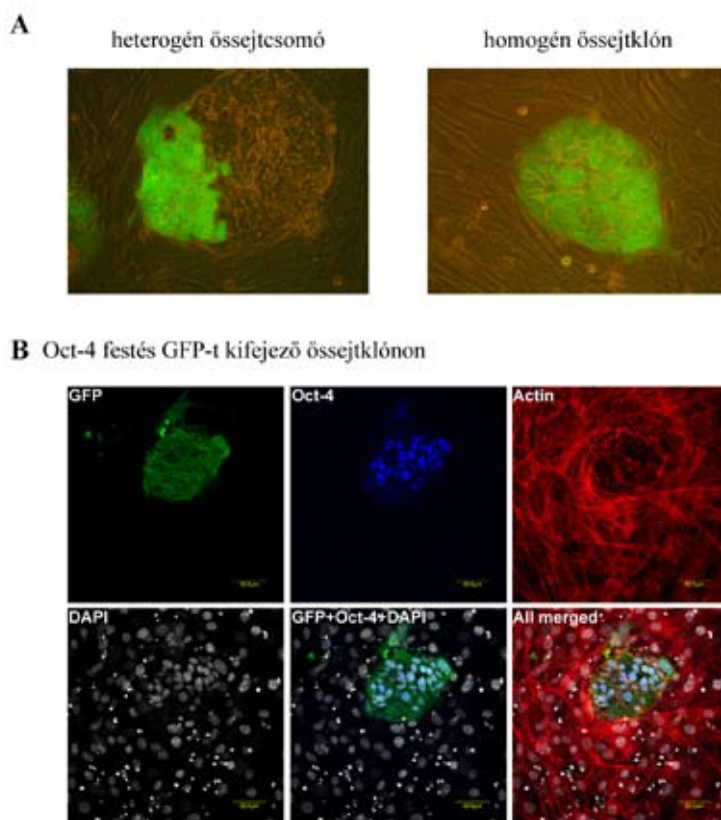
lehattunk benne biztosak, hogy – a vírus eredetű promóterek csendesítéséhez hasonlóan [17-19] – létezik-e a DNS transzpozonok ellen is valamiféle, akár az RNS interferenciához köthető védekező mechanizmus az őssejtekben. Ezen megfontolásból először riporter gének (zöld fluoreszcens fehérje, GFP) bejuttatásával, illetve különböző promóterek alkalmazásával próbáltuk optimalizálni a transzpozonos génbevittelt (2. ábra). A lipid alapú transzfekció hatékonysága a vártnál alacsonyabbnak bizonyult, de sikerült a GFP expresszió szempontjából heterogén sejtcsoportokat (ún. „clump”-okat) létrehozni, amelyekből áramlási citométer segítségével sikerült a transzgént expresszáló sejteket leválogatni, és azokból sejtklónokat létrehozni (3A. ábra). Az első érdekes eredmények megegyeztek az irodalomban is ismert adatokkal: a CMV promóter működése a promóter csendesítése miatt az őssejtekben nagyon hamar leállt, így klónokat csak a másik három promóter, az elongációs faktor 1 $\alpha$  (EF1 $\alpha$ ), a foszfoglicerát-kináz (PGK) promóter, valamint a mesterséges hibridpromóter, a CAG (CMV IE enhancer – csirke aktin – nyúl globin) által meghajtott GFP-t expresszáló sejtekből tudtuk előállítani.



**2. ábra.** A különböző promóterek által meghajtott, GFP-t expresszáló transzpozonos kazetták szerkezete (magyarázat a szövegben).

Első lépésként bizonyítani szerettük volna, hogy a létrehozott klónok megőrzik pluripotens képességüket, vagyis a transzfekció/transzpozíció nem zavarja meg a sejtek „őssejt-mivoltát”. Sikerült kimutatni, hogy a transzpozonos bevitt követően létrehozott klónok az eredeti sejtekkel megegyező módon kifejezik az ún. pluripotencia markereket, vagyis pl. a SSEA-4 sejtfelszíni antigént, illetve az Oct-4 transzkripciósfaktort (3B. ábra). A fibroblaszt dajkasejtrétegről eltávolítva és differenciáltatva a sejteket a nem módosított őssejtekhez hasonló differenciációs profilt kaptunk, vagyis többféle sejtípus, pl. spontán összehúzódásra képes szívizomsejtek, idegsejtek, vagy fibroblasztok is megjelentek, amelyek mindegyike kifejezte a GFP-t. Ezek a kísérletek mások eredményeivel összhangban azt támasztották alá, hogy a SB transzpozonos génbevitt kompatibilis a humán

embrionális sejtes rendszerrel, és használatával stabil, transzgént expresszáló klónok hozhatók létre, amelyek tovább differenciálthatók más sejttípusokká [20].

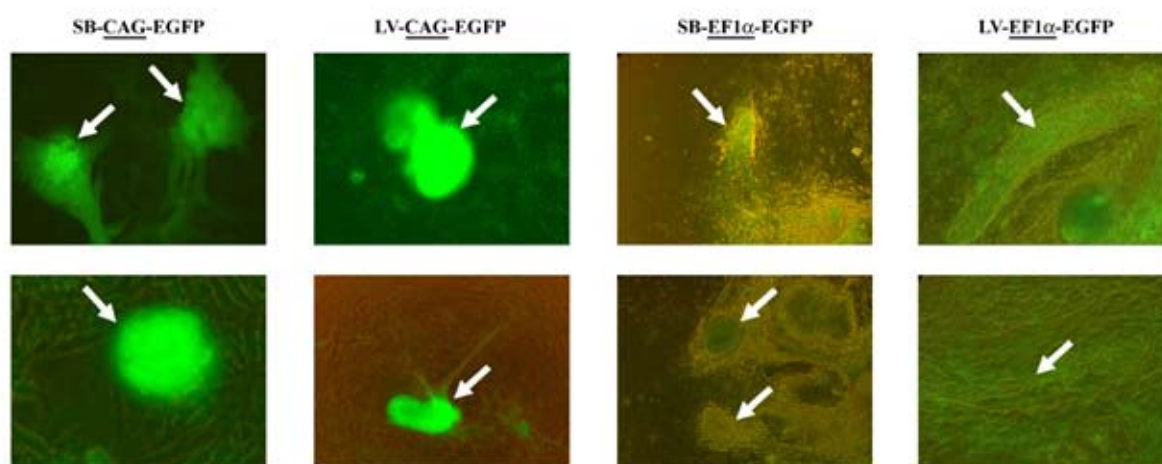


**3. ábra.** GFP-t expresszáló stabil őssejtklónok létrehozása és pluripotenciájuk ellenőrzése. **(A)** A transzgént expresszáló őssejtcsomók („clump”-ok) fluoreszcens mikroszkóppal készült képe a transzfeekció, majd a klónozást követően (200x nagyítás). **(B)** Egy elfogadott pluripotencia markergén, az Oct-4 transzkripció faktor expressziójának igazolása immunfestéssel a GFP-t expresszáló őssejtklónokon. Látható, hogy az Oct-4 fehérjét csak a GFP pozitív őssejtek fejezik ki, és a fehérje a sejtmagban lokalizálódik (DAPI festés). Fontos még kiemelni, hogy a sűrű aktinhálózat viszont az őssejtcsomót körülvevő, GFP negatív egér dajkasejtekre jellemző (a mérce 50  $\mu$ m-t jelöl).

Az *in vitro* őssejtdifferenciáció sarkalatos problémája az adott szövettípust hatékonyan létrehozó, irányított differenciáció. Ezt sok esetben úgy érik el, hogy szövetspecifikus promotérral meghajtott antibiotikum-rezisztenciagént visznek be őssejtekbe, majd ezt követően a megfelelő kémiai ágenssel a differenciálódott sejteket szelektálva „dúsítják” a kívánt szövetet. A módszer hátránya, hogy a szövetspecifikus promotér aktivitása a génbevitelt követően a differenciálatlan őssejteken nem detektálható, így alacsony transzfeekciós (vagy transzdukciós) ráta esetén nagyon rossz hatékonysággal jutnak az adott szövethez [21,22].



A szívizomirányú differenciáció vizsgálata kapcsán a háromféle promotert összehasonlítva meglepő felfedezést tettünk. A PGK és az EF1 $\alpha$  promoterekkel szemben a CAG promóter „kettős arcú” („double feature”) promoterként viselkedett: hagyományosan konstitutív promóter aktivitása révén azonosítani lehetett a genetikailag módosított differenciálatlan őssejteket (vagyis választ kaptunk a génbevitel hatékonyságára), ugyanakkor a differenciáció során ez a minden szövetben „megszólaló” promóter nagyon erős transzkripciót mutatott szívizomsejtekben (4. ábra).



**4. ábra.** A GFP-t expresszáló őssejtklónok differenciációja során keletkezett szívizomsejtek fluoreszcens mikroszkóppal készült képei (fehér nyilak mutatják a spontán összehúzódásra képes sejtek régióját; 200x nagyítás). A CAG promóter által hajtott transz gének esetében szembevetűnő a szívizomsejtekben tapasztalható, rendkívül erős transz génextpresszió, amely a transzpozon alapú (SB), vagy a lentivírus mediált (LV) génbeviteltől függetlenül megjelenik.

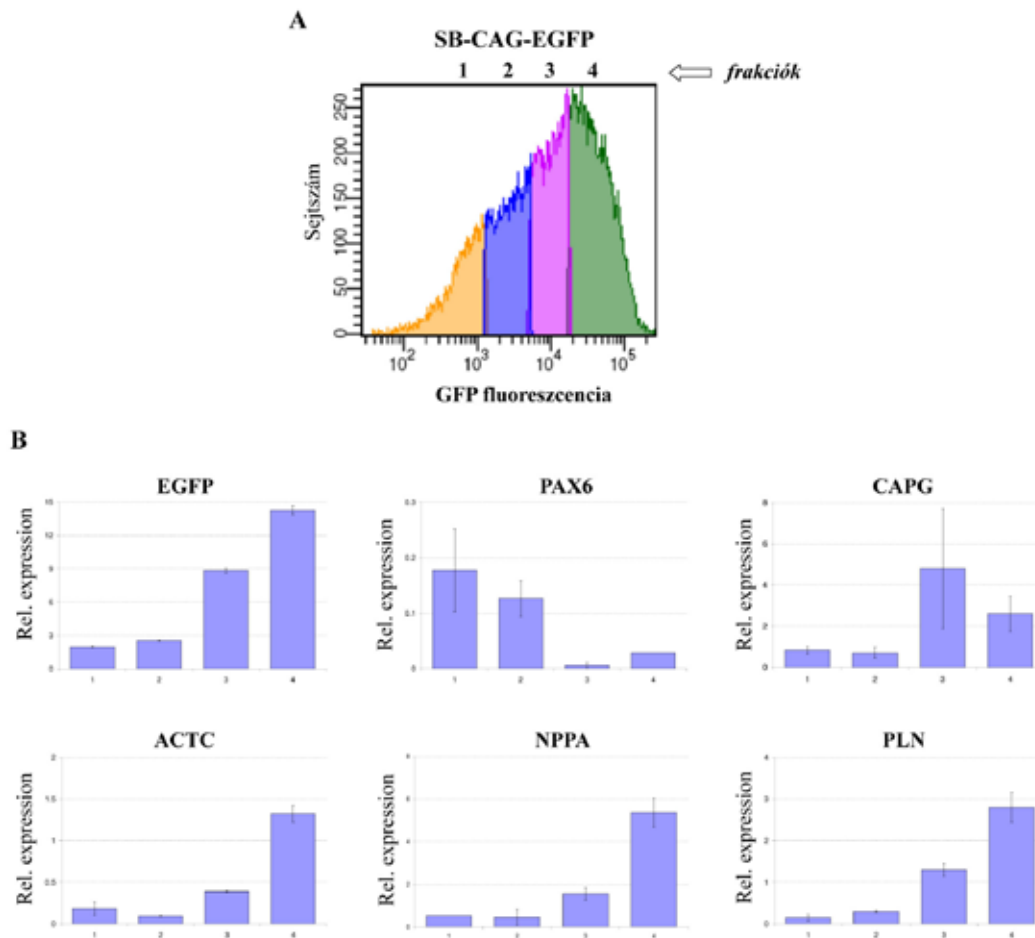
Több, független transzpozonos génbevitel, illetve két, egymástól szekvenciálisan elkülönülő GFP fehérje használata is hasonló eredményre vezetett, így feltételeztük, hogy a hatás a CAG promóter aktivitásához köthető. Több klón esetén real-time PCR segítségével megállapítottuk a beépült transz gén kópiaszámát, ami 3-6 között változott. Néhány klón esetében „splinkerette” és inverz PCR módszerek segítségével meghatároztuk a beépült transz gén kópiák integrációs helyeit (5. ábra), a random elhelyezkedő DNS lókuszok között azonban nem találtunk szívizom-specifikus fehérjekódoló géneket, vagy miRNS szekvenciákat. Megismételve a CAG által meghajtott GFP kazetta bevitelét másik humán, illetve egér eredetű embrionális őssejtvonalakba hasonló eredményt kaptunk, akárcsak a lentivírusok által történő génbevitelt követően is. Mindezek a kísérletek azt támasztották alá, hogy a jelenség független a transz gén szekvenciájától, a kópiaszámtól, az integrációs helyektől, illetve független a génbeviteli eljárástól is, és csak a CAG promóter aktivitásához köthető.



**5. ábra.** Példák a SB transzpozon által bevitt transzgének integrációs helyeire humán embrionális őssejtekben. A transzgén határoló 'ta' szekvencia (pirossal kiemelve) a SB transzpozon integrációjára jellemző „nyomszekvencia”. Hs chr = Homo sapiens kromoszóma.

A végső bizonyítékot a CAG promóter „kettős arcú” tulajdonságára transzkripció profil meghatározásával kívántuk megadni. Feltételeztük, hogy a CAG promóter esetében az erős GFP expressziót mutató sejtek nagyobb mértékben expresszálnak szívizom-specifikus transzkriptumokat, mint az alacsony GFP intenzitású sejtek, míg ezt a tendenciát más konstitutív promóterek esetében várhatóan nem tapasztaljuk. Ennek érdekében a GFP-t expresszáló őssejtklónokat differenciáltattuk, majd áramlási citométer segítségével GFP expresszió alapján a sejteket négy különböző frakcióba gyűjtöttük. A sejtekből RNS-t izoláltunk, majd real-time PCR segítségével meghatároztuk a GFP, valamint néhány markergén mRNS szintjét. A CAG promóter esetében az „erős” GFP frakciókban szignifikánsan magasabb volt a szívizom specifikus transzkriptumok (ACTC, PLN, NPPA) expressziója, míg a neuron specifikus (PAX6), vagy fibroblaszt specifikus (CAPG) transzkriptumoké nem (6. ábra). Hasonló különbség más promóterek (pl. EF1 $\alpha$ ) esetén nem volt megfigyelhető. Ez a mesterséges promóter tehát egyszerre oldja meg a differenciálásra szánt őssejtekbe történő génbevétel két fontos problémáját, vagyis a génbeviteli hatékonyság ellenőrzését, és később egy adott szövettípus azonosítását. A módszer azért is előnyös, mert megfelelő riportergénnel (pl. GFP-vel) alkalmazva az így differenciáltott szívizomsejtek káros hatású beavatkozások (pl. antibiotikum szelekció) nélkül kiválogathatók. Az eljárás további előnyét jelenti, hogy jelenleg nem ismertek (és így kereskedelmi forgalomban sem kaphatók) olyan szívizom specifikus, sejt felszíni fehérjék elleni

antitestek, amelyek felhasználásával humán szívizomsejtek hasonló, nem-invazív módon kinyerhetők lennének [23].



**6. ábra.** Transzkripciós proflok a GFP-t kifejező őssejtek differenciációja során kapott sejtpopuláción. **(A)** Áramlási citométer segítségével a sejteket GFP expressziótól függően négy elkülönülő frakcióba gyűjtöttük. **(B)** Különböző gének expressziós szintje a négy frakcióban található sejteken. A szívizom specifikus gének (ACTC, NPPA, PLN) mRNS szintjei pozitív korrelációt mutatnak a magas GFP expresszióval, a korai neuron specifikus PAX6 és a fibroblaszt specifikus CAPG gének viszont nem. A real-time PCR mérés során belső kontrollként a P0 riboszomális fehérje mRNS-ét használtuk; a hibázászlók három független mérésből számolt standard hibákat mutatják.

Felmerül a kérdés: mi okozza a mesterséges CAG promóter ezen tulajdonságát? Tudunk-e a szekvenciális háttér ismeretében más szövetre specifikus „kettős arcú” promótert előállítani? Előzetes bioinformatikai analízisünk során prediktáltunk olyan, szívizom specifikus transzkripciós faktor (pl. Nkx2.5) kötőhelyeket, amelyek esetleg magyarázhatják a fent leírt jelenséget, de még további kísérletekkel kell igazolnunk, hogy valóban ezeknek köszönhető-e a hatás.

Összefoglalásul elmondhatjuk, hogy sikerült beállítanunk egy megbízható, SB

transzpozon alapú génbeviteli eljáráson és szelektív promóter aktivitáson alapuló eljárást, amellyel a korábban leírtaknál jóval hatékonyabban tudunk embrionális őssejtekből differenciáltatott szívizomsejteket izolálni. Ennek a módszernek elsősorban gyógyszeripari szempontból lehet nagy jelentősége, hiszen lehetőséget nyújt a szívizomműködésre ható vegyületek nagy áteresztőképességű („*high throughput*”) eljárásokkal történő tesztelésére. A későbbiek során azonban felmerülhet a módszer felhasználásának lehetősége a „regeneratív” medicina területén, hiszen az ilyen módon előállított sejtek potenciálisan felhasználhatóak lehetnek sérült szívizomszövetek pótlására. Reméljük, hogy munkánk jó alapot szolgáltat majd az infarktusból elhalt szívizomsejtek célzott, génszintézissel egybekötött őssejtterápiás gyógyításához.

### Irodalomjegyzék

1. Schroder AR, Shinn P, Chen H, et al. HIV-1 integration in the human genome favors active genes and local hotspots. *Cell*. 2002;110:521-529.
2. VandenDriessche T, Collen D, Chuah MK. Biosafety of onco-retroviral vectors. *Curr Gene Ther*. 2003;3:501-515.
3. Ivics Z, Izsvak Z. Transposons for gene therapy! *Curr Gene Ther*. 2006;6:593-607.
4. Ivics Z, Hackett PB, Plasterk RH, et al. Molecular reconstruction of Sleeping Beauty, a Tc1-like transposon from fish, and its transposition in human cells. *Cell*. 1997;91:501-510.
5. Ivics Z, Izsvak Z. Transposable elements for transgenesis and insertional mutagenesis in vertebrates: a contemporary review of experimental strategies. *Methods Mol Biol*. 2004;260:255-276.
6. Izsvak Z, Ivics Z. Sleeping beauty transposition: biology and applications for molecular therapy. *Mol Ther*. 2004;9:147-156.
7. Izsvak Z, Ivics Z, Plasterk RH. Sleeping Beauty, a wide host-range transposon vector for genetic transformation in vertebrates. *J Mol Biol*. 2000;302:93-102.
8. Huang X, Guo H, Kang J, et al. Sleeping Beauty transposon-mediated engineering of human primary T cells for therapy of CD19+ lymphoid malignancies. *Mol Ther*. 2008;16:580-589.
9. Collier LS, Carlson CM, Ravimohan S, et al. Cancer gene discovery in solid tumours using transposon-based somatic mutagenesis in the mouse. *Nature*. 2005;436:272-276.
10. Dupuy AJ, Akagi K, Largaespada DA, et al. Mammalian mutagenesis using a highly mobile somatic Sleeping Beauty transposon system. *Nature*. 2005;436:221-226.
11. Lu B, Geurts AM, Poirier C, et al. Generation of rat mutants using a coat color-tagged Sleeping Beauty transposon system. *Mamm Genome*. 2007;18:338-346.

12. Takeda J, Izsvak Z, Ivics Z. Insertional mutagenesis of the mouse germline with Sleeping Beauty transposition. *Methods Mol Biol.* 2008;435:109-125.
13. Miskey C, Izsvak Z, Plasterk RH, et al. The Frog Prince: a reconstructed transposon from *Rana pipiens* with high transpositional activity in vertebrate cells. *Nucleic Acids Res.* 2003;31:6873-6881.
14. Wu SC, Meir YJ, Coates CJ, et al. piggyBac is a flexible and highly active transposon as compared to sleeping beauty, Tol2, and Mos1 in mammalian cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103:15008-15013.
15. Largaespada DA. Transposon mutagenesis in mice. *Methods Mol Biol.* 2009;530:1-12.
16. Apati A, Orban TI, Varga N, et al. High level functional expression of the ABCG2 multidrug transporter in undifferentiated human embryonic stem cells. *Biochim Biophys Acta.* 2008;1778:2700-2709.
17. Krishnan M, Park JM, Cao F, et al. Effects of epigenetic modulation on reporter gene expression: implications for stem cell imaging. *Faseb J.* 2006;20:106-108.
18. Liew CG, Draper JS, Walsh J, et al. Transient and stable transgene expression in human embryonic stem cells. *Stem Cells.* 2007;25:1521-1528.
19. Xia X, Zhang Y, Zieth CR, et al. Transgenes delivered by lentiviral vector are suppressed in human embryonic stem cells in a promoter-dependent manner. *Stem Cells Dev.* 2007;16:167-176.
20. Wilber A, Linehan JL, Tian X, et al. Efficient and stable transgene expression in human embryonic stem cells using transposon-mediated gene transfer. *Stem Cells.* 2007;25:2919-2927.
21. Duan Y, Catana A, Meng Y, et al. Differentiation and enrichment of hepatocyte-like cells from human embryonic stem cells in vitro and in vivo. *Stem Cells.* 2007;25:3058-3068.
22. Huber I, Itzhaki I, Caspi O, et al. Identification and selection of cardiomyocytes during human embryonic stem cell differentiation. *Faseb J.* 2007;21:2551-2563.
23. Orban TI, Apati A, Nemeth A, et al. Applying a „double-feature” promoter to identify cardiomyocytes differentiated from human embryonic stem cells following transposon-based gene delivery. *Stem Cells.* 2009; közlésre elfogadva, doi: 10.1002/stem.45

**Fotó és bemutatás: „Hazai tudományos iskolák” rovat**



## FIATAL KUTATÓI ÁLLÁS

Fiatal kutató kollégát keresünk az "MTA-SZTE KROMATIN" akadémiai kutatócsoportjába. A csoport munkatársai az SZTE Biokémiai és Molekuláris Biológiai Tanszéken dolgoznak akadémiai alkalmazásban. A pályázó lehet akár pre- vagy post-doktor is. Drosophila genetikában vagy sejt-tenyészetekkel végzett munkákban való jártasság előnyt jelent.

**Téma: kromatin szerkezet változások létrejöttének és azok génműködésre kifejtett hatásainak vizsgálata Drosophila és/vagy emlős sejttenyészetet alkalmazó modelleken.**

Az érdeklődők az alábbi közleményekből tájékozódhatnak a csoport tevékenységéről:

1. Komonyi O., T. Schauer, G. Papai, P. Deak and IM. Boros: A product of the bicistronic CG31241 Drosophila melanogaster gene interplays with ATR but acts independently of ATM in telomere protection. J. Cell Science. 2009; 122(6):769-74.
2. Schauer, T., Tombacz, I., Ciurciu, A., Komonyi, O. and Boros, I. M.: Misregulated RNA Pol II C-terminal domain phosphorylation results in apoptosis. Cell Mol Life Sci. 2009; 66(5):909-18.
3. Ciurciu A., Komonyi O., Boros I.M.: Loss of ATAC-specific histone H4 lysine 12 acetylation reduces JIL-1 binding to chromatin and phosphorylation of histone H3 at serine 10. J. Cell Science, 2008; 121, 3366-3372.
4. Bereczki, O., Ujfaludi, Z., Pardi, N., Nagy, Z., Tora, L., Boros, I. M. and Balint, E.: TATA binding protein associated factor 3 (TAF3) interacts with p53 and inhibits its function. BMC Mol Biol. 2008 12;9:57.
5. C. Carré, A. Ciurciu, O. Komonyi, C. Jacquier, D. Fagegaltier, J. Pidoux, H. Tricoire, L. Tora, I. Boros, C. Antoniewski: The NURF remodeling complex and the ATAC histone acetylase complex cooperate in the maintenance of high order chromosome structure. EMBO Rep. 2008 ; 9(2):187-92.
6. B. Grau, C. Popescu, L. Torroja, D. Ortuño-Sahagún, I. Boros and A. Ferrús: The transcriptional adaptor Ada3 of Drosophila is required for histone modification, position effect variegation and transcription. Mol Cell Biol. 2008. 28. 376-385.

Az állás iránt érdeklődők keressék személyesen Boros Imre tanszékvezető egyetemi tanárt a SZTE TTIK Biokémiai és Molekuláris Biológiai Tanszéken.

Szeged, 2009. március 19.

**Dr. Boros Imre**  
**Tanszékvezető**  
**Telefon: 06-62-544-686**  
**E-mail: [borosi@bio.u-szeged.hu](mailto:borosi@bio.u-szeged.hu)**

## 1,6 MILLIÁRD A MUNKANÉLKÜLI TUDÓSOK FOGLALKOZTATÁSÁRA

*Független Hírügynökség 2009. március 16.*

Összesen 1,6 milliárd forint áll rendelkezésre az elbocsátott kutatók és fejlesztőmérnökök foglalkoztatásának támogatására - áll a Kutatás-fejlesztésért Felelős Tárca Nélküli Miniszter Hivatalának hétfői közleményében. A pályázatra kis- és középvállalkozások, valamint költségvetési és non-profit kutatóhelyek jelentkezhetnek.

A pályázat célja, hogy a gazdasági válság miatt ipari közép- és nagyvállalatoktól 2008. szeptember 1. után elbocsátott, magasan kvalifikált szakemberek tudását, tapasztalatát kis- és középvállalkozások, vagy költségvetési és non-profit kutatóhelyek alkalmazzák. Az elnyert támogatást kizárólag új munkaerő felvételére lehet felhasználni.

A vissza nem térítendő támogatás összege pályázónként minimum 10 millió, maximum 100 millió Ft, amit alapkutatással, ipari kutatással, vagy kísérleti fejlesztéssel foglalkozó programokra lehet költeni. Az összeg minimum 70 százalékát kell az újonnan felvett munkaerővel kapcsolatos személyi kiadásokra fordítani, de 30 százalékát a kutatási program dologi költségeire lehet felhasználni.

Az innováció az egyik lehetséges kivezető út a jelenlegi gazdasági válságból, hiszen a vállalkozások így tudják megőrizni versenyképességüket. Ehhez viszont kvalifikált munkaerőre van szükség - mondta a pályázatot ismertető hétfői tájékoztatón Kolber István kutatás-fejlesztési államtitkár. Csopaki Gyula, a Nemzeti Kutatási és Technológiai Hivatal elnöke pedig arról beszélt, hogy nem szabad megengedni, hogy a magyar kutatók-fejlesztők, valamint a tudományos értelmiség külföldön keressen munkát.

## ALAPÍTVÁNY A TUDOMÁNYOS SZEMÉSZETÉRT

Az alapítvány célja a szemészeti biokémia illetve retinakutatás terén kifejtett tudományos tevékenység segítése, további eredmények elérésének ösztönzése, továbbá a tudományos eredményt elért orvosok és kutatók elismerése pénzjutalommal és emléklappal.

Az alapítvány nyitott, a csatlakozók vagyoni hozzájárulásukkal, támogathatják az alapítványt.

A díjra pályázni lehet biokémiai vagy szemészeti élettani kutatómunka, illetve retinakutatás alapján készített, 2006-2007 évben megjelent magyar vagy idegen nyelven publikált tudományos dolgozattal.

A pályázó a pályázati határidő lejártakor nem lehet több 35 évesnél.

A beérkező pályázatokat a Kuratórium elbírálja és 2009-ben 2 díjat oszt ki:  
50 000 Ft-t a szemészeti biokémia és  
50 000 Ft-t a retinakutatás témában.

A díjakat és az oklevelet a Magyar Szemorvostársaság Kongresszusán adjuk át.

A pályázatok beadási határideje **2009. április 30.**

Szeged, 2009. március

**Prof. Dr. Janáky Márta**  
**az Alapítvány a Tudományos Szemészetért**  
**Kuratórium elnöke**  
**SZTE ÁOK Szemészeti Klinika**  
**6720 Szeged, Korányi fasor 10-11**

## PÁLYÁZATI FELHÍVÁS!

A Magyar Biokémiai Egyesület 2009. évi Vándorgyűlése  
(Budapest, ELTE, 2009. augusztus 23-26)

### **A BIO-SCIENCE Kft. pályázatot hirdet**

2008-2009-ban, nemzetközi folyóiratban megjelent, molekuláris biológiai témájú közlemény szerzője/szerzői részére.

Pályázatot nyújthat be minden résztvevő, korhatár nélkül.

A pályázatokat a Magyar Biokémiai Egyesület elismert szakemberekből álló bizottsága bírálja el.

**A pályázat díja bruttó  
500.000.-Ft**

Az összeg felhasználható a BIO-SCIENCE Kft. által forgalmazott termékekre

Előnyben részesülnek azok a munkák, amelyek döntően hazai tudományos műhelyekben készültek.

A pályázatokat (1 db különlenyomatot a közleményből)  
a Magyar Biokémiai Egyesület Titkárságára kérjük beküldeni:

Debreceni Egyetem, OEC, Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet  
H-4010 Debrecen, Egyetem tér 1. Life Science Building

**Postacím:** MBKE, Debreceni Egyetem, Biokémiai és Molekuláris Biológiai  
Intézet, Debrecen, Nagyerdei krt. 98., 4012 Pf. 6.

**Beküldési határidő:**

**2009. május 31.**

## ÖSZTÖNDÍJ-LEHETŐSÉGEK PÁRIZSBAN

A párizsi főpolgármesteri hivatal Párizs tudományos súlyának növelése érdekében 2003. óta minden évben számos külföldi kutatót fogad post-doc és szenior szinten annak érdekében, hogy a párizsi - költségvetési vagy önkormányzati szférába tartozó - laborok, kutatóhelyek egyikében dolgozva elősegítsék az adott intézmény nemzetközi kapcsolatainak erősítését. Eddig 207 ilyen ösztöndíjast fogadtak, ám a K+F és innováció területéért felelős főpolgármester-helyettes nyilatkozata szerint felismerve a tudásgazdaságba való befektetés abszolút szükségességét, Párizs megduplázza az erre fordítható forrás nagyságát. Azaz a jövőben 1,75 millió eurónyi éves kerettel gazdálkodva évente 80 kutató fogadására lesz lehetőség.

A 2009-es pályázati fordulót Párizs városa meghirdette, a **kizárólag elektronikus úton** beaadandó pályázatok **beadási határideje** **2009. április 14.**

A pályázati lehetőség minden tudományterület számára nyitott, az elsődleges bírálati szempontok: a jelentkező szakmai előélete, a beadott munkaterv tartalma és minősége, a fogadó labor minősítése. A határidőig beérkezett pályázatokat Párizs városának tudományos tanácsa bírálja el, az eredményeket a [www.recherche.paris.fr](http://www.recherche.paris.fr) honlapon május 15-e után teszik közzé.

### A jelentkezés feltételei:

Az ösztöndíjak kétharmada postdoc, egyharmada szenior kutatók fogadását szolgálja. A post-doc kategória kritériuma az öt éven **belül** megszerzett PhD fokozat, az öt évnél régebbi szeniornak számít. Az ösztöndíj mértéke:

- 3-12 hónapos tartózkodás esetében post-doc kategóriában havi nettó 2500 EUR,
- 2-6 hónapos tartózkodásra szeniorok esetében havi nettó 3000 EUR.

A párizsi tartózkodás idejére a város fedezi az általános betegbiztosítást. Az utolsó havi ösztöndíj átutalásának feltétele egy körülbelül 15 oldalas jelentés elkészítése és beadása (angol vagy francia nyelven).

Az útiköltség fedezésére a jelentkező országának földrajzi elhelyezkedése alapján megállapított átalány szolgál, de a kifizetés előfeltétele a számla bemutatása. Szükség esetén a város segítséget tud adni a szálláskeresésben, de a szállás költségét az ösztöndíjasnak magának kell fedeznie.

A párizsi tartózkodást **2009. szeptember elseje és 2010. február 28-a között kell/lehet megkezdeni.**

A fogadó laboratóriummal szembeni kitétel, hogy **az Párizs közigazgatási területén működjön** (azaz az ötjegyű irányítószám első két számjegye 75 legyen).

A jelentkezőnek saját országában működő kutatóhelyhez kell kötődnie, ott kell dolgoznia és életvitel szerűen tartózkodnia. **A Franciaországban élő vagy már korábban dolgozó kutatók nem pályázhatnak! Nem pályázhat továbbá,**



aki:

1. más ösztöndíjat vagy bérjellegű jövedelmet kap(na) a megpályázott ösztöndíj időtartama alatt,
2. a korábbi években már nyert ösztöndíjat Párizs városától.

A pályázatnak világosan be kell mutatnia a fogadó és küldő intézmény közötti kapcsolatot, illetve be kell mutatni mindazon célokat és várt jövőbeni eredményeket, amiket a két kutatóhely a jelölt párizsi munkájához köt.

Jelentkezni lehet franciául a következő oldalról elindulva:

[http://www.paris.fr/portail/Education/Portal.lut?page\\_id=124](http://www.paris.fr/portail/Education/Portal.lut?page_id=124)

vagy közvetlenül innen: [http://www.paris.fr/portail/Education/Portal.lut?page\\_id=9096](http://www.paris.fr/portail/Education/Portal.lut?page_id=9096)

Francia nyelven maga a felhívás:

[http://www.paris.fr/portail/Education/Portal.lut?page\\_id=9096&document\\_type\\_id=5&document\\_id=65052&portlet\\_id=22045](http://www.paris.fr/portail/Education/Portal.lut?page_id=9096&document_type_id=5&document_id=65052&portlet_id=22045)

Az angol nyelvű felhívás és a további teendők:

[http://www.paris.fr/portail/english/Portal.lut?page\\_id=9105&document\\_type\\_id=5&document\\_id=65213&portlet\\_id=22098](http://www.paris.fr/portail/english/Portal.lut?page_id=9105&document_type_id=5&document_id=65213&portlet_id=22098)

Felhívjuk a figyelmüket, hogy az **Association Bernard Gregory Alapítvány** honlapján folyamatosan újabb és újabb kutatói álláslehetőséget hirdetnek meg, szinte minden tudományterületen. Bővebb információk az aktuális lehetőségekről:

<http://www.emploi-scientifique.info/display.php?id=1749>

**Somogyi Norbert**  
**TÉT-attasé, Párizs**

**Alapítvány a Magyar Peptid- és Fehérjekutatásért  
Foundation for the Hungarian Peptide and Protein Research**

H-1117 Budapest, Pázmány Péter sétány 1/A.  
Tel: 36-1-20-90-555/6428 Fax: 36-1-372-26-20  
Elnök: Dr Hudecz Ferenc

## PÁLYÁZATI FELHÍVÁS

Az Alapítvány a Magyar Peptid és Fehérjekutatásért Kuratóriuma pályázatot ír ki 2009-ben utazási támogatás (I), valamint belföldi kutatási ösztöndíj (II) elnyerésére. Az utazási támogatásra maximálisan 1.000000 forintot, belföldi kutatási ösztöndíjra maximum 1 092 000 forintot szándékozik fordítani. **A pályázatok benyújtása folyamatos, a Kuratórium évente háromszor (február, május, november) dönt.** A pályázatokat az Alapítvány titkárságára kell benyújtani (cím: Dr. Hudecz Ferenc elnök, MTA-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoport H-1117 Budapest, Pázmány Péter sétány 1/A.) az adott hónap 01.-ig.

**I. Részleges utazási támogatás olyan hazai és külföldi konferenciára,** amely az Alapítvány nevében jelölt célok köréhez tartozik. Pályázható részvételi díj, utazási és szállás költség maximum 200 000 Ft erejéig.

Feltételek:

- » előadás tartása vagy poszter bemutatása (előadásonként 1 fő pályázhat)
- » előadás kivonat (absztrakt)
- » kérelem, amelynek tartalmaznia kell a konferencia adatait, költségtervet, igényelt összeget
- » a munkahelyi vezető (tanszék, kutatócsoport, osztály stb.) támogató levele egyetemi diploma Elszámolás számla alapján történik.

**II. Belföldi kutatási ösztöndíj szervezett doktori (PhD) képzésben résztvevő doktoranduszok számára.**

Pályázhatnak azok az ösztöndíjas doktoranduszok, akik eleget tettek a dolgozat benyújtásához szükséges feltételeknek, de a disszertáció benyújtását a szervezett képzés időtartama alatt nem tudják teljesíteni.

Feltételek:

- » pályázható időtartam: maximum 6 hónap
- » pályázható összeg: maximum 91.000 Ft/hónap
- » kérelem, amelyből kiderülnek a következő adatok: PhD dolgozat címe, témavezető neve, az ösztöndíj időtartama
- » indexmásolat (szakmai abszolutórium)
- » munkaterv az igényelt támogatási periódusra
- » a munkahelyi vezető (tanszék, kutatócsoport, osztály stb.) támogató levele
- » egy MTA Peptidkémiai Munkabizottsági tag ajánlása. Ha a munkahelyi vezetője tagja a Munkabizottságnak, külön ajánlás benyújtása nem szükséges
- » a pályázó nyilatkozata arról, hogy az ösztöndíj időtartama alatt állást nem vállal

2008. november 25.

**Dr. Hudecz Ferenc  
elnök**

## **EPPENDORF HONORS OUTSTANDING BIOMEDICAL RESEARCH**

Since 1995 the Eppendorf Young Investigator Award is granted annually to European researchers not older than 35 years. It acknowledges outstanding contributions to biomedical research in Europe based on methods of molecular biology, including novel analytical concepts.

### **Independent committee**

The winner is selected by an independent expert committee chaired by Kai Simons (Max Planck Institute for Molecular Cell Biology and Genetics, Dresden, Germany).

### **You could be next to win the Award and to receive:**

- ❖ a prize money of 15,000 Euro an invitation to the prize ceremony in Düsseldorf on 19 November, 2008
- ❖ an invitation to visit Eppendorf AG in Hamburg
- ❖ coverage of your work by Nature in print and in a podcast.

[www.eppendorf.com](http://www.eppendorf.com) •

Email: [eppendorf@eppendorf.com](mailto:eppendorf@eppendorf.com)•

Application support: +49 1803 666 789

Eppendorf AG • Barkhausenweg 1 • 22339 Hamburg • Germany

Nature Publishing Group

**A MAGYAR BIOKÉMIAI EGYESÜLET 2009. ÉVI  
VÁNDORGYŰLÉSE  
BUDAPEST, 2009. AUGUSZTUS 23-26.**

***Tisztelt Kolléga!***

Örömmel jelezzük, hogy a Magyar Biokémiai Egyesület **Budapesten** rendezi meg **2009.** évi Vándorgyűlését. A konferencia helyszíne az **ELTE Egyetemi Kongresszusi Központja**.

A konferencia tervezett témaköreiből:

*Kémiai biológia*

*In silico biológia*

*Fehérje gépek szerkezet-funkció vizsgálata*

*Jelátviteli rendszerek*

*Makromolekuláris interakciók*

*Humán betegségek molekuláris biológiája*

*Structural Biology and Art (angol nyelvű szekció)*

A konferencián előadással, illetve poszterrel lehet részt venni. A Vándorgyűlés szervezőbizottsága a beérkezett előadás-kivonatokat alapján - figyelembe véve a lehetséges előadások korlátozott számát - szerkeszti meg a végleges programot. A poszterek esetében várhatóan minden szakmailag megalapozott jelentkezést el tudunk fogadni.

A Vándorgyűlés felhívása, illetve minden további információ – bejelentkezési lehetőséggel – az Egyesület honlapjáról (<http://www.mbkegy.hu>) érhető el.

A rendezvény végleges programját és az előadások/poszterek összefoglalóit az egyesület lapja, a Biokémia 2009. évi 3. száma fogja részletesen közölni. Ugyanakkor az aktuális információk, esetleges változások az egyesület, illetve a szervező iroda honlapján folyamatosan elérhetők lesznek.

Amennyiben felkeltettük érdeklődését, kérjük, hogy bejelentkezését, illetve tervezett prezentációjának összefoglalóját elektronikus úton **2009. június 15-ig** küldje el.

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

Budapest, 2009. március 11.

Baráti üdvözlettel a szervezőbizottság tagjai:

**Nyitrai László**  
**ELTE Biokémia**  
**Tanszék**

**Vértessy Beáta**  
**MTA SZBK Enzimológia**  
**Intézet**

**Buday László**  
**SE Orvosi Vegytani**  
**Intézet**

### **39. Membrán-Transzport Konferencia, Sümege 2009. 05. 19 - 2009. 05. 22**

Kedves Kollégák!

Örömmel értesítünk minden kedves, a Membrán Transzport Konferenciát eddig is látogató, ill. a jövőben a konferencián részt venni kívánó kollegát, hogy a hagyományoknak megfelelően a következő Membrán-Transzport Konferenciát 2009. május 19-22. között rendezzük meg Sümegen.

A 2009. évi konferencia fő témái között szerepel a membránhoz kötött elektron transzfer, sejthalál és mitokondrium, membránszerveződés és lipidomika, valamint a hálózatok molekuláris mechanizmusával kapcsolatos vizsgálatok ismertetése. Természetesen minden sejtbiológiai, molekuláris biológiai és biokémiai kutatás eredményét bemutató posztert szívesen fogadnak a szervezők, amennyiben azok a membránokkal és a biológiai transzport folyamatokkal kapcsolatosak.

A tudományos program szervezése során célunk, hogy a tématerületek vezető hazai kutatóit nyerjük meg eredményeik ismertetésére az egyetemi és akadémiai-, valamint gyógyszeripari és más kutatási-fejlesztési intézményekből.

A sümegi Membrán-Transzport Konferencia multidiszciplináris jellege mindig is különleges vonzerőt jelentett a hazai kutatási eredmények bemutatására. A résztvevők érdeklődésének széles spektruma (biokémia, sejtbiológia, biofizika, immunológia, genetika, élettan, farmakológia) kiterjedt lehetőségeket biztosít az alap- klinikai- és alkalmazott kutatásokat végzők hatékony eszmecseréjére. A résztvevők között a kutató generációk széles köre (a konferenciát alapító senior-kutatók, nemzetközi szinten elismert vezető kutatók, PhD hallgatók, diplomamunkát készítő hallgatók) megtalálhatók, ezért a konferencia értékes fóruma a fiatal kutatók továbbképzésének is. Mindez baráti, családi légkörrel is párosul, ami szintén jelentősen hozzájárul a konferencia hosszú évtizedekre visszatekintő sikeréhez. A szervezők mindent megtesznek azért, hogy e pozitív hagyományokat az ez évi összejövetele is gyarapítsák. Megújult társasági programmal várjuk a kedves résztvevőket. A konferencia központja az elmúlt évekhez hasonlóan a Hotel Kapitány lesz. Itt egy helyszínre tudjuk megszervezni az előadásokat, a poszter-szekciót és a kiállítókat.

További információk, on-line regisztráció, szállás lehetőségek kiválasztása és rendelése, absztraktok beküldése a [www.remedicon.hu](http://www.remedicon.hu) honlapon érhetőek el.

Pályázati felhívás Kovács Tibor díjra:

A korábbi évekhez hasonlóan a Kovács Tibor díjat a pályázók által beküldött absztrakt és szakmai önéletrajz alapján ítéli oda a bizottság két, 35 éven aluli fiatalnak. A díjazottak a konferencia első napján tartják 20 perces szakmai



előadásukat (amely az előadás vitáját is magában foglalja) a megnyitó ünnepséget követően. A pályázat beküldési határideje 2009. március 20. Kérjük, hogy a pályázatokat a szakmai szervező e-mail címére juttassák el ([banhegyi@unisi.it](mailto:banhegyi@unisi.it)).

Üdvözlettel:

**Dr. Bánhegyi Gábor**  
**Semmelweis Egyetem,**  
**Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és**  
**Patobiokémiai Intézet**

## JELENTKEZÉSI LAP

**A MBKE Gyógyszerbiokémiai Szakosztály munkaértekezletét Balatonőszödön, 2009. május 25-27. között rendezzük.**

**A szakosztály munkaértekezletén tervezett szekciók:**

- A gyógyszerkutatás közeljövőjének kilátásai
- Szerkezeti biológia a gyógyszerkutatásban
- Új módszerek az *in vitro* szűrésben
- Időskori megbetegedések kutatása

Az előzetes tudományos program és a jelentkezési lap az alábbi weboldalról letölthető:  
**<http://www.mbkegy.hu/htmls/konferenciak.html>**

|            |           |
|------------|-----------|
| Név:       | Beosztás: |
| Munkahely: | Telefon:  |
| Fax:       | Email:    |

**Részvételi díj (az érvényesíteni kívánt díjat jelöljék)**

A részvételi díj magában foglalja a szállás és teljes ellátás (3 nap, 2 éj) költségét és az idegenfor-galmi adót. 2006. szeptember 1.-től a rendezvényen biztosított étkezések 54% SZJA-val, az adóval növelt összeg további 29%-os TB járulékkal terheltek. A rendezvényeket 2003. január 1.-től ÁFA terheli, ezért a részvételi díj ÁFÁ-val kerül számlázásra. A részvételi díj teljes adótartalma 42%.

Regisztráció május 25.-án 13.00-tól

|               |             |                          |
|---------------|-------------|--------------------------|
| MBKE tagoknak | 66.000+ ÁFA | <input type="checkbox"/> |
| Nem tagoknak  | 69.000+ ÁFA | <input type="checkbox"/> |

**A kitöltött jelentkezési lapot, illetve annak a honlapról letöltött elektronikus változatát**

**2009. április 30.-ig Dr. Keserű György,**

**Richter Gedeon Rt. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21.**

**(telefon: 06-1-431-4605, fax: 06-1-432-6002, e-mail: [gy.keseru@richter.hu](mailto:gy.keseru@richter.hu))  
címre kérjük lehetőleg e-mail útján beküldeni.**

A részvételi díjat „Balatonőszöd” megjelöléssel, 2009. április 30.-ig kérjük átutalni az alábbi számlára:

Magyar Biokémiai Egyesület Gyógyszerbiokémiai Szakosztály  
OTP Bank Rt. Debrecen  
11738008-20831817

**Számlaadás:** Dr. Keresztes Tamásné, titkárságvezető

Postacím: MBKE, Debreceni Egyetem, Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet,  
Debrecen, Nagyerdei krt. 98., 4012 Pf. 6.

Telefon: +36-52-416-432, Fax: +36-52-314-989, e-mail: [mbke@indi.biochem.dote.hu](mailto:mbke@indi.biochem.dote.hu)

Budapest, 2009. március 30.

Dr. Keserű György Miklós  
szakosztályelnök

Részletes program

Május 25. hétfő délután

13.00 14.00 Regisztráció  
14.00 14.15 Megnyitó

ÜléseInők: Arányi Péter

A gyógyszerkutatás közeljövőjének kilátásai

|       |       |                    |  |
|-------|-------|--------------------|--|
| 14.15 | 14.45 | Szombathelyi Zsolt | A gyógyszeripari K+F rövidtávú jövőképe, Kósbányai perspektívák                        |
| 14.45 | 15.15 | Szolcsányi János   | Egyetemek szerepe a gyógyszerkutatásban  |
| 15.15 | 15.45 | Vas Áclám          | Gyógyszerkutatási Nemzeti Technológiai Platform: hol állunk most?                      |
| 15.45 | 16.05 | SZÜNET             |  |
| 16.05 | 16.35 | Vas Iлона          | EU-s és hazai pályázati lehetőségek a gyógyszerkutatásban                              |
| 16.35 | 17.05 | Nikodémus Antal    | A magyar gyógyszeripar erősítését szolgáló kormányzati program alapvonásai             |
| 17.05 | 17.35 | Sperlágh Beáta     | Új horizontok az akadémiai kutatás és a gyógyszerinnováció viszonylatában              |
| 17.35 | 18.05 | Kaló Zoltán        | Gyógyszeripari túlélési modellek változó gazdasági környezetben: nemzetközi kitekintés |
|       |       |                    |  |
| 19.00 |       | Vacsora            |  |
|       |       |                    |  |
|       |       |                    |  |

Május 26. kedd délelőtt

ÜléseInők: Keserű György

Szerkezeti biológia a gyógyszerkutatásban

|       |       |                 |  |
|-------|-------|-----------------|--|
| 9.30  | 10.00 | Harmat Veronika | Fehérjekrisztallográfia a fehérje-kölcsönhatások feltérképezésének szolgálatában                                       |
| 10.00 | 10.30 | Böcskei Zsolt   | Fehérjekrisztallográfia a gyógyszerkutatás különböző fázisaiban  |
| 10.20 | 10.50 | Perczel András  | Fehérje-fehérje kölcsönhatás tér szerkezeti és dinamikai vonatkozásai, ahogy azt a modern bio-NMR spektroszkópus látja |
| 10.50 | 11.20 | SZÜNET          |  |
| 11.20 | 11.50 | Kiss Róbert     | Új membránfehérje kristályszerkezetek és alkalmazhatóságuk a gyógyszertervezésben                                      |
| 11.50 | 12.20 | Ferenczy György | Szerkezet alapú modellezés a virtuális szűréstől az ADME tulajdonságokig   |
| 12.20 | 12.40 | VITA            |  |
|       |       |                 |  |
| 12.30 | 14.00 | Ebéd            |  |

**Május 26. kedd délután**  
**Üléselnök: Kiss Béla**

|       |       | Új módszerek az in vitro szűrésben |  |  |
|-------|-------|------------------------------------|--|--|
| 14.00 | 14.30 | Jeff Idle                          | Metabolomics to probe nuclear receptor activation in mouse and man             |  |
| 14.30 | 15.00 | Antoni Ferenc                      | Alloszterikus modulatorok: HTS nélkül nem megy                                 |  |
| 15.00 | 15.30 | Csutora Péter                      | High Content Screening – Molekulakeresés sejtfenotípus-változás alapján        |  |
| 15.30 | 16.00 | Szendró István                     | (Chip alapú szűrési módszerek)   |  |
| 16.00 | 16.30 | SZÜNET                             |  |  |
| 16.30 | 17.00 | Makara Gergely                     | Affinitás Alapú Biológiai Szűrés és Optimalizálás                              |  |
| 17.00 | 17.30 | Maksay Gábor                       | Termodinamika, receptor kötődés, entalpia szűrés                               |  |
| 17.30 | 18.00 | Szántay Csaba                      | Az NMR alapú ligandum szűrés helye és lehetőségei a modern gyógyszerkutatásban |  |
| 18.00 | 18.30 | VITA                               |  |  |
| 18.30 | 19.00 | Iván László                        | Az Öregedés Rendszerszemlélete és Gyakorlata                                   |  |
|       |       |                                    |  |  |
| 19.30 |       | Vacsora                            |  |  |

**Május 27. szerda délelőtt**  
**Üléselnök: Vas Ádám**

|       |       | Időskori megbetegedések kutatása |  |  |
|-------|-------|----------------------------------|--|--|
| 9.00  | 9.30  | Vécsei László                    | Kinureninek neurológiai kórképekben: új terápiás alternatívák.                         |  |
| 9.30  | 10.00 | Halmay László                    | Az időskori túlsúly dilemmája  |  |
| 10.00 | 10.30 | Vellai Tibor                     | Az autofágia szerepe az öregedési folyamatban és az időskori betegségek kialakulásában |  |
| 10.30 | 10.50 | SZÜNET                           |  |  |
| 10.50 | 11.20 | Erdei Anna                       | Fiataltható-e immunrendszerünk?  |  |
| 11.20 | 11.50 | Pákáski Magdolna                 | Alzheimer-kór: patomechanizmus, terápiás lehetőségek                                   |  |
| 11.50 | 12.10 | VITA                             |  |  |
|       |       |                                  |  |  |
|       |       |                                  |  |  |
|       |       |                                  |  |  |
| 12.30 |       | Ebéd                             |  |  |

**MTA Kémiai Tudományok Osztálya**

**Peptidkémiai Munkabizottság**

**Elnök: Dr. Mező Gábor**

**Titkár: Dr. Magyar Anna**

## **FELHÍVÁS**

A Peptidkémiai Munkabizottság 2009. évi tudományos ülését **május 26-28.** között tartja a Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt. balatonszemesi üdülőjében. Az ülészak kedd délután kezdődik és csütörtök, késő délután fejeződik be.

A peptidek, fehérjék izolálása, szintézise, tisztítása, szerkezetvizsgálata és biológiai aktivitása, valamint proteomika témakörökben várjuk előadók jelentkezését. Az előadások tervezett időtartalma 5, 10, 15 perc. Felhívom szíves figyelmét arra, hogy lehetőség van 2-3 átfogóbb (25-30 perces) előadás megtartására is, külföldi partnereik jelentkezését is várjuk.

### **A jelentkezési határidő 2009. május 1.**

A jelentkezés módjáról néhány héten belül további értesítést küldünk.

Tájékoztatásul közöljük, hogy az Alapítvány a Magyar Peptid- és Fehérjekutatásért Kuratóriuma döntésének megfelelően az Alapítvány hozzájárul a 2009. évi Peptidkémiai Munkabizottság tudományos ülészakán az MTA kutatóhelyeken és egyetemeken dolgozó előadók, munkabizottsági tagok és a PhD hallgatók étkezési költségeihez (reggeli: 555+ÁFA Ft; ebéd: 1190+ÁFA Ft; vacsora: 1020+ÁFA Ft). A szállás díj (2885+ÁFA Ft/éjszaka), az idegenforgalmi adó és az útiköltség térítésére lehetőség nincs.

**Minden további felmerülő kérdéssel kapcsolatban kérjük forduljanak Dr. Magyar Annához (tel: 1-20-90-555/1310, 1429 ; fax: 37-22-620; e-mail: [magyar@chem.elte.hu](mailto:magyar@chem.elte.hu))**



## **21ST IUBMB INTERNATIONAL CONGRESS AND 12TH FAOBMB CONGRESS OF BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY AUGUST 2-7, 2009, SHANGHAI, CHINA**

**Important Dates:** January 1 - April 30 for Early Registration

**Organizers:**

International Union of Biochemistry and Molecular Biology (IUBMB)

The Federation of Asian and Oceanian Biochemists and Molecular Biologists (FAOBMB)

The Chinese Society of Biochemistry and Molecular Biology (CSBMB)

**Co-organizer:**

Chinese Society for Cell Biology (CSCB)

Contact Information: [www.iubmb-faobmb2009.cn](http://www.iubmb-faobmb2009.cn); [iubmb09sec@sibs.ac.cn](mailto:iubmb09sec@sibs.ac.cn)

### **Confirmed Plenary Lecture Speakers**

- » Aaron J. Ciechanover, 2004 Nobel Laureate, Technion-Israel Institute of Technology, Israel
- » Kurt Wüthrich, 2002 Nobel Laureate, Swiss Federal Inst. of Technology Zürich, Switzerland
- » Sidney Altman, 1989 Nobel Laureate, Yale University, USA
- » Shinya Yamanaka, Director of Center for iPS Cells, Kyoto University, Japan
- » Robert G. Roeder, 2003 Albert Lasker Award; Rockefeller University, USA
- » Gregory J. Hannon, HHMI, Cold Spring Harbor Laboratory, USA
- » Victor Ambros, 2008 Albert Lasker Award; University of Massachusetts Medical School, USA
- » Mathias Uhlén, Vice-President of Royal Institute of Technology, Sweden
- » Gang Pei, President of Chinese Society for Cell Biology, Tongji University, China
- » Yi-Gong Shi, Tsinghua University, China

### **Major Programs**

#### **Theme 1: Genome Dynamics and Gene Regulation**

**Title of Symposia:** DNA replication and repair; Genome instability; Chromatin remodeling and epigenetics; Transcription control; Functional genomics; MicroRNA biology; Non-coding RNA and catalytic RNA; RNA processing and transport; Translational control.

#### **Theme 2: Protein Structure, Dynamics and Proteomics**

**Title of Symposia:** Structure of membrane proteins; Dynamics and structures of macromolecular complex; Protein folding, stability and quality control; Modeling and drug discovery; Protein trafficking; Protein profiling and interaction; Protein modification; Protein degradation; Proteomics.

#### **Theme 3: Cell Signaling and Network**

**Title of Symposia:** Genetic reprogramming; Cell fate determination; Cell cycle

control; Signaling networks; Stem cell biology; Bioenergetics and metabolism; Signaling and behaviors; Regulation of cell migration; Membrane trafficking.

#### **Theme 4 Molecular Basis of Diseases**

**Title of Symposia:** Protein misfolding and neurodegeneration; Molecular mechanism of cancer; Apoptosis and autophagy; Bacterial and viral infection; Stress responses and aging; Immunological and inflammatory disorders; Molecular diagnostics and therapeutics; Metabolic regulation and dysfunction.

#### **Confirmed Invited Speakers of Symposia (Partial)**

##### **Theme 1: Genome Dynamics and Gene instability**

Chris Glass, University of California, San Diego, USA. Frederick W. Alt, Harvard Medical School; USA. Yang Shi, Harvard Medical School, USA. Douglass Black, HHMI, University of California, Los Angeles; USA. Anna Marie Pyle, Yale University, USA. Peter Burgers, Washington University, St. Louis, USA. Guo-Min Li, University of Kentucky, UK. David Lilley, University of Dundee, UK. Tony Kouzarides, University of Cambridge; UK. Reinhard Lührmann, Max-Planck Institute of Biophysical Chemistry, Germany. Anne Ephrussi, European Molecular Biology Laboratory; Germany. Karl Ekwall, Karolinska Institute, Sweden. Pavel Georgiev, Institute of Gene Biology, RAS; Russia. Alberto Kornblihtt, Universidad de Buenos Aires, Argentina. Shigeaki Kato, University of Tokyo, Japan. Masatoshi Hagiwara, Tokyo Medical and Dental University, Japan. Huck Hui Ng, Genome Institute of Singapore, Singapore.

##### **Theme 2: Protein Structure, Dynamics and Proteomics**

Daniel Finley, Harvard Medical School, USA. Michael P. Rout, Rockefeller University, USA. You-Xing Jiang, HHMI, University of Texas Southwestern, USA. Arthur Horwich, HHMI, Yale University School of Medicine; USA. Brenda Schulman, HHMI, St. Jude Children's Research Hospital, USA. Ming Luo, HHMI, University of Alabama at Birmingham, USA. Zhi-Jian, James, Chen, HHMI, University of Texas Southwestern Medical Center, USA. John Bergeron, McGill University, Canada. Bente Vilsen, University of Aarhus; Denmark. Joao Morais-Cabral, Instituto Biologia Molecular Celular, Portugal. Tom Blundell, University of Cambridge; UK. Dirk Fasshauer, Max-Planck-Institute for Biophysical Chemistry, Germany. Glaucius Oliva, Universidade de Sao Paulo, Brazil. Jenny Martin, University of Queensland; Australia. Fu-Chu He, Beijing Institute of Radiation Medicine; China. R Sowhdhamini, Tata Institute of Fundamental Research, India. Yoshinori Ohsumi, National Institute for Basic Biology, Japan.

##### **Theme 3: Cell Signaling and Network**

Hai-Fan Lin, Yale University, USA. Sean Morrison, University of Michigan, USA. Tobias Meyer, Stanford University Medical Center, USA. Paul Insel, University of California at San Diego, USA. An-Ning Lin, The University of Chicago, USA. David Sabatini, Massachusetts Institute of Technology, USA. Kun-Liang Guan, University of California San Diego, USA. Gary L Johnson, University of Northern Carolina at Chapel Hill, USA. John Dick, University of Toronto, Canada. Steve Wilson,

University College London, UK. Dario Alessi, University of Dundee, UK. Tomas Hökfelt, Karolinska Institutet; Sweden. Rony Seger, Weizmann Institute of Science, Israel Robert Saint, Australian National University, Australia. Duan-Qing Pei, Guangzhou Institute of Biomedicine and Health, CAS, China. Shinichi Nishikawa, Center for Developmental Biology, RIKEN Kobe, Japan. .Tatsuo Kinashi, Kansai Medical University, Osaka, Japan Wan-Jin Hong, Institute of Molecular and Cell Biology, Singapore.

#### **Theme 4: Molecular Basis of Diseases**

Susan Ackerman, HHMI, The Jackson Laboratory, USA. Xiao-Jiang Li, Emory University School of Medicine, USA. Marie F. Chesselet, University of California, Los Angeles, USA. Jun-Ying Yuan, Harvard Medical School, USA. J. Marie Hardwick, Johns Hopkins University School of Medicine, USA. Gordon Lithgow, The Buck Institute for Advanced Age Research, USA. Michael Karin, University of California, San Diego; USA. Morrie Birnbaum, University of Pennsylvania School of Medicine; USA. Stephen J. Weiss, University of Michigan, USA. Ke Shuai, University of California, Los Angeles, USA. Fiona Watt, Cancer Research UK Cambridge Research Institute, UK. David Rubinsztein, University of Cambridge; UK. F. Ulrich Hartl, Max Planck Institute of Biochemistry; Germany. Brigitte Gicquel, Institut Pasteur, France. Maria G. Masucci, Karolinska Institutet, Sweden. Yosef Yarden, The Weizmann Institute of Science; Israel. David James, Garvan Institute of Medical Research, Sydney; Australia. Geoff Lindeman, The Walter and Eliza Hall Institute of Medical Research, Australia. Tao Xu, Institute of Biophysics, CAS, China. Jae Bum Kim, Seoul National University, Korea. Noboru Mizushima, Tokyo Medical and Dental University, Japan. Kazuhiro Nagata, Kyoto University, Japan.

EMBO CONFERENCE SERIES

**EMBO CONFERENCE ON NUCLEAR RECEPTORS**

25-29 September, 2009

Cavtat/Dubrovnik, Croatia

This biannual meeting traditionally brings together researchers from all over the world to meet in a pleasant resort of the Mediterranean to discuss developments on the field of nuclear hormone receptor research. This includes a wide spectrum from fundamental mechanistic studies to metabolism, clinical studies and drug development.



## Scientific Organisers

**Beatrice Desvergne and Laszlo Nagy**

## Co-organisers

**Malcolm Parker, Roland Schüle, Keith Yamamoto**

## Application Deadline

**1st July, 2009**

## Enquiries contact

**Ms. Nora Elek • embo2009@dote.hu****<http://cwp.embo.org/cfs2-09-03>**

## Plenary speakers

**Peter Fraser** (UK)  
**Bruce Spiegelman** (USA)

## Speakers

**Patricia V. Elizalde** (Argentina)  
**Ronald M. Evans** (USA)  
**Xiang-Dong Fu** (USA)  
**Christopher K. Glass** (USA)  
**Jan-Ake Gustafsson** (Sweden)  
**Gordon Hager** (USA)  
**Shigeaki Kato** (Japan)  
**Adriana Maggi** (Italy)  
**David Mangelsdorf** (USA)  
**Raphael Metivier** (France)  
**Daniel Metzger** (France)  
**Noa Noy** (USA)  
**Bert O'Malley** (USA)  
**Malcolm Parker** (UK)  
**Thomas Perlmann** (Sweden)  
**Didier Picard** (Switzerland)  
**Michela Plateroti** (France)  
**Catherine Postic** (France)  
**Fraydoon Rastinejad** (USA)  
**Kristina Schoonjans**  
 (Switzerland)  
**Roland Schüle** (Germany)  
**John Schwabe** (UK)  
**Henk Stunnenberg** (NL)  
**Peter Tontonoz** (USA)  
**Walter Wahli** (Switzerland)  
**Keith Yamamoto** (USA)

Additional 20 speakers will be selected from abstracts.

## Co-Sponsors



I am **Ozge Sozer**. After finishing Anatolian University as an environmental engineer in Eskisehir Turkey, I came to Hungary to participate on the International Training Course in the Institute of Plant Biology, Biological Research Center, Szeged in 2006. I am now a Ph.D. student at the University of Szeged. I have been working for three years in the Plant Lipid Function and Structure Group, Institute of Plant Biology, Biological Research Center under the supervision of Dr. Zoltan Gombos. My main research topic is the carotenoid effect on the photosynthetic machinery in *Synechocystis* PCC 6803, a favored model of the chloroplasts of higher plants. I have started to take pictures after moving to Szeged. I like to take photos about anything related to life, especially nature. To me, photography is a way of remembering good moments of life forever. I will have my first photo-exhibition this June in Turkey. I am excited to share my colorful life with all of you.



*The green umbrella*



*Taking a rest...*





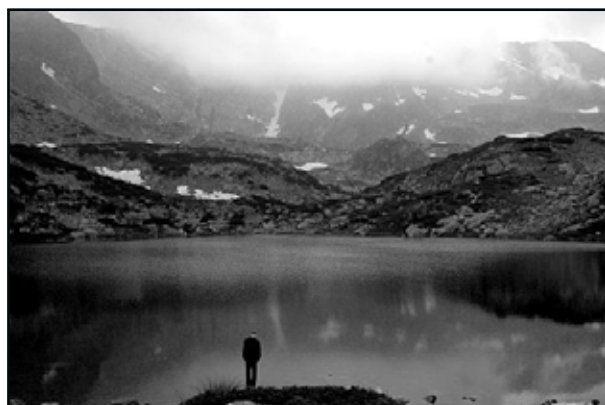
*Sunset over Tisza River (Szeged, Hungary)*



*Storm (Brno- Prague highway)*



*The Red reflection (Ayvalik, Turkey)*



*Solitude (Kaz Mountain, Turkey)*



*Before the rain (Vitosa Mountain, Bulgaria)*



*Above the clouds (Rila Mountain, Bulgaria)*