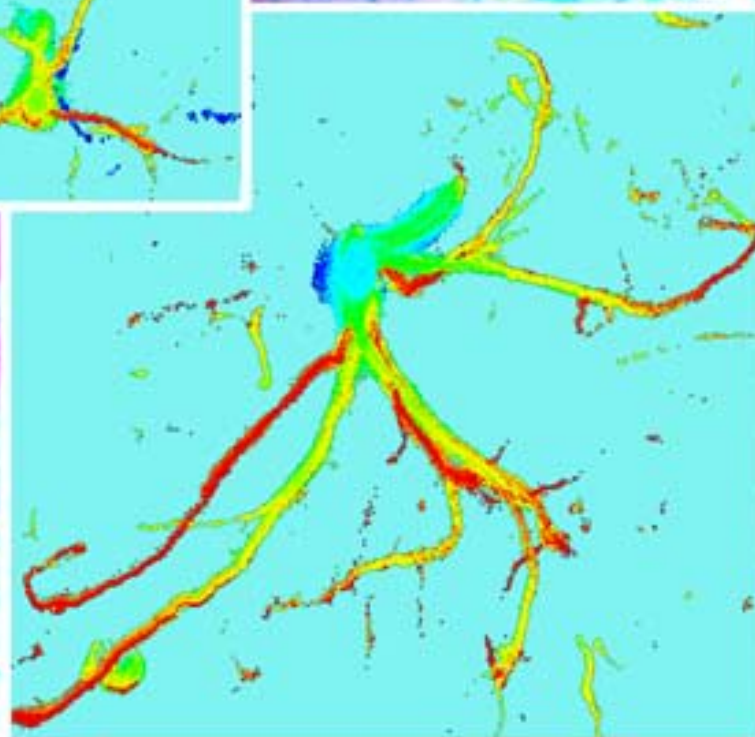
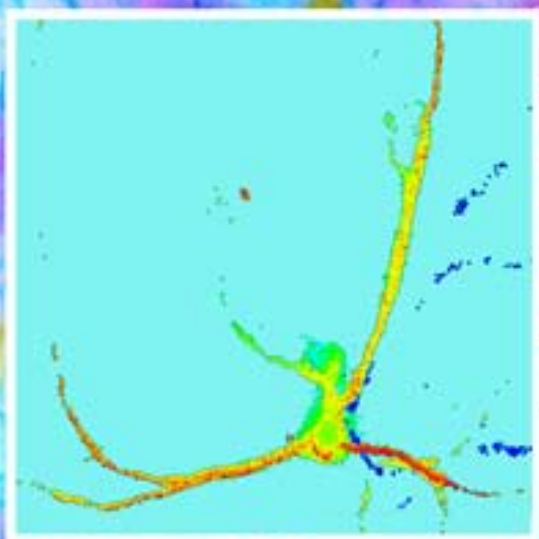


# BIOKÉMIA

A Magyar Biokémiai Egyesület internetes folyóirata  
XXXIII. ÉVFOLYAM 2. SZÁM 2009. június



# 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

Technikai szerkesztő:  
Márki Árpád

XXXIII. ÉVFOLYAM 2. SZÁM

2009. június

## TARTALOMJEGYZÉK

**Címlapkép:** *Asztrociták diabéteszes agyi ischaemiát követően.*

*Insertek: Asztrociták 3 dimenzióban. Konfokális mikroszkóp, GFAP és NeuN festés (lásd Murányi Marianna tudományos közleményét)*

### SZERKESZTŐI ÜZENET

- Felhívás az MBKE tagjait érintő eseményekről, kitüntetésekéről, díjakról való híradásra ..... 3.
- Útmutató hirdetőik számára ..... 4.

### AKIKRE BÜSZKÉK VAGYUNK

- A díjakról ..... 5.
- A Széchenyi-díj 2009. évi díjazottja, Penke Botond ..... 6.
- MTA Lendület program díjazottja, Buday László ..... 9.
- MTA Lendület program díjazottja, Papp Balázs ..... 11.

### HAZAI TUDOMÁNYOS ISKOLÁK

- Bemutatkozik a PTE ÁOK Biokémiai és Orvosi Kémiai Intézete ..... 12.

### TUDOMÁNYOS KÖZLEMÉNYEK

- Wollemann Mária: A TRP termoszenzoros és fájdalomérző receptorok molekuláris szerkezete és funkciója ..... 19.
- Murányi Marianna: Fehérjék, lipidek és nukleinsavak stressz indukálta poszttranszlációs modifikációja ..... 29.

### KIEMELKEDŐ KÖZLEMÉNYEK LISTÁJA: 2006, 2007 ..... 37.

### ÁLLÁSLEHETŐSÉGEK ..... 45.

### KONFERENCIA BESZÁMOLÓK

- 39. Membrán-Transzport Konferencia, Sümeg ..... 49.
- Az MBKE Gyógyszerbiokémiai Szakosztály 2009. évi munkaértekezlete, Balatonöszöd ..... 50.
- Az MTA Kémiai Osztály Peptidkémiai Munkabizottságának 2009. évi ülése, Balatonszemes ..... 52.

### MŰVÉSZSAROK

- Orgovány Erika alkotásai ..... 54.
- Macskatánc - a videó megtekintéséhez kattintson ide ..... 58.

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)



## **FELHÍVÁS**

A Biokémia folyóirat Szerkesztőbizottsága aktuális, friss híreket kíván szolgáltatni a közelgő rendezvényekről, ösztöndíj- és álláslehetőségekről és elindítunk egy műszerbörzét, ahol lehetőség nyílik eszközök, műszerek adás-vételére.

Várjuk cégek hirdetéseit, felhívásait, módszerismertetőit, amelyeket szeretnének megismertetni az MBKE tagjaival.

Beküldési határidő:  
**folyamatos**

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



## **Tisztelt Kollégák!**

A Biokémia online folyóirat olvasótábora a Magyar Biokémiai Egyesület tagja, 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 hirdetéseket, 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. Témakörei és olvasótábora folytán az elektronikus lap az eddigieknél is kedvezőbb fórumot biztosít a legkülönbélebb termelő, illetve kereskedelmi szolgáltató cégek számára termékeik ismertetésére, hirdetésére, népszerűsítésére. Az alábbiakban ismertetjük a lapban megjelentethető hirdetések technikai és pénzügyi részleteit.

Az elektronikus lapban a hirdetések oldalanként 50 eFt + ÁFA-ba kerülnek. Minden hirdetés külön oldalra kerül, így féloldalas hirdetések nem lesznek. Az állás és rendezvény hirdetések az MBKE tagjainak ingyenesek lesznek. Amennyiben a beküldött reklám grafikát illetve egyéb, szerkesztést igénylő anyagot tartalmaz, akkor az egyedileg meghatározott ár a hirdetési szerződés megkötésekor kerül megállapításra. Ugyancsak akkor kell megállapítani a beküldési határidőt.

A hirdetéseket 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 **Széchenyi-díj** magyar állami kitüntetés, a korábbi Állami Díj helyett 1990-től szolgál a tudományos élet kiemelkedő képviselőinek elismerésére. A díjat a Magyar Köztársaság elnöke – a miniszterelnök előterjesztésére – adományozza, és minden év március 15.-én adja át a Parlamentben. 2009-ben Széchenyi-díjjal tüntették ki **Penke Botondot**, az MTA rendes tagját, az SZTE Általános Orvostudományi Kar Orvosi Vegytani Intézetének egyetemi tanárát.

Az agyvisszaszívás érdekében hirdetett versenyt a **Lendület programmal** a Magyar Tudományos Akadémia. "Megpróbáljuk a legkiemelkedőbb fiatalokat, akik itthon vannak, vagy rövidebb-hosszabb ideig külföldön dolgoztak, itthon tartani, hazahívni, számukra lehetőséget biztosítani, hogy alkotópályájuk legeredményesebb szakaszában saját kutatócsoportot hozhassanak létre, saját kutatásaikat folytathassák" - ismertette a program céljait az MTA elnöke. A beérkezett anonim bírálatok alapján egy zsűri választotta ki a hat nyertes pályázatot, amelyek, bár nem egyenlő eloszlásban, de egyaránt reprezentálják az élet-, társadalom- és természettudományokat. A tervek szerint az MTA minden évben kiír egy ilyen pályázatot 4-6 csoport létrehozása céljából. Az MBKE Tagjai közül ketten, **Buday László** az MTA SZBK Enzimológiai Intézetében, **Pál Csaba** az MTA SZBK Biokémiai Intézetében alakíthat az idén új kutatócsoportot. Az ötéves periódus végén az MTA elbírálja a kutatócsoportok és vezetőjük tudományos teljesítményét. Ha megfelelnek a várakozásoknak, az Akadémia állandó kutatócsoportjaként folytathatják munkájukat. A tervek szerint az MTA minden évben kiír egy ilyen pályázatot 4-6 csoport létrehozása céljából.

**Gratulálunk a kitüntetetteknek!**

## PENKE BOTOND

Nem akarom túl sok személyes dologgal terhelni ezt az alapjában szakmai összefoglalót, de szokásom az elején kezdeni...



Beregszászon születtem a II. Világháború közepén, így még a háborús élményekből is kaptam. Az általános iskolát Szatmárcsekén végeztem el. Mai szemmel nézve abban az időben meglepően magas színvonalú oktatás volt, biológia és kémia szakkörrel. Utána a Fazekas Mihály gimnáziumba kerültem és kiváló tanáraim voltak – kémiából Dr. Jodál Károly, biológiából Ér Lajos.

Mindkét tárgy egyformán érdekelt, így az érettségi idején egyszerűen nem tudtam eldönteni, melyik szakot válasszam a továbbtanulásra. A problémát úgy oldottam meg, hogy biológia-kémia tanár szakra jelentkeztem az Eötvös Loránd Tudományegyetemre.

Az ELTE-n töltött öt évre mindig csodálattal fogok visszaemlékezni. Nagyon sok ismeretanyagot kaptunk a tanárainktól, nagyon magas szinten. Ma már megmosolyogtató furcsaság, hogy genetikából még egyszerre, egymás mellett tanultuk a Micsurin-Linenko nevével fémjelzett vonalat és a Mendel-Morgan féle modern genetikát. A gyakorlatvezető megsúgta, hogy az utóbbi az igaz...

Amikor az ELTE-n tanultam, akkoriban alakult ki a molekuláris biológia és akkor sikerült megfejteni a genetikai kódot. Professzorunk, Bíró Endre minden biokémiai előadásán közölte a legfrissebb eredményeket. Nirenberg és Ochoa nevéét már 1962-ben hallgatóként megismertem. A tantárgyak közül legjobban a biokémia vonzott, Bíró Endre és Mühlrad András munkái, de a végén a Szerves Kémiai Intézetben kötöttem ki, ott végeztem diákköri munkát. A kémia exakt jellege megfogott és nagyon sokáig nem is eresztett el.

Budapestet, mint várost nem tudtam megszokni, ezért őszintén örültem, hogy a Szegedi József Attila Tudományegyetem Szerves Kémiai Tanszékének vezetője, Kovács Kálmán meghívott Szegedre. Így kerültem a Dóm tér 8. alatt lévő intézetbe és ezt a döntésemet soha nem bántam meg. Most július 1-én lesz 44 éve, hogy itt dolgozom (leszámítva a külföldön, ösztöndíjasként eltöltött 4 évet), legfeljebb annyi változással, hogy a földszintről a kutatócsoport 1976-ban felköltözött a második emeletre, az Orvosi Vegytani Intézetbe. Straub Bruno professzor mondta egyszer itt Szegeden, hogy a kutatónak mozgékonynak kell lenni, új és új módszereket kell idegenben tanulni és a hűségjutalom a bányászoknak jár, őket megilleti, de a kutatónál az állandóan egy helyben maradás nem előny. Azt gondolom, a saját életemben és munkámban meg tudtam találni a szükséges egyensúlyt: sok helyen hosszú időt töltöttem metodikák tanulásával (Heidelberg, Gif-Sur-Yvette, Göttingen, San Diego), de mindig visszatértem és sikerült egy jó, összetartó kutatócsoportot megszerveznem Szegeden.

Szegeden először peptidhormonok szintézisével és hatásmechanizmus vizsgálatával foglalkoztunk. Nagyon érdekelt a gasztrointesztinális hormonok csoportja, a gyomorsavtermelés és az epehólyag összehúzódás mechanizmusa, ezért szintetizáltuk a gasztrint (17 aminosavból álló hormon) ill. kolecisztokinint (CCK; 8 aminosav). Kiderült viszont, hogy az említett hormonok nemcsak a tápcsatorna működését irányítják, hanem az agyban is termelődnek, vagyis neurohormonok. Telegdy Gyula ösztönzésére kezdtünk el foglalkozni a tetragasztrin és a CCK analógjainak szintézisével és vizsgálatával. A szilárd fázisú peptidszintézis teljesítőképességének bizonyítására előállítottuk az ACTH 1-24 hormont is. Nagyon érdekelt a stresszhatás teljes mechanizmusa, a kortiktrop release faktor (CRF) és az ACTH kölcsönhatása, a Salk Intézetben, San Diegoban részt vettem ezekben a kutatásokban. Felbukkant az a hipotézis is, hogy az Alzheimer-kór keletkezéséért alapjában véve a fokozott stresszhatás felelős. Ezt a hipotézist nem sikerült senkinek bebizonyítani, de mi is elkezdtünk ezzel az egyre gyakoribbá váló időskori betegséggel foglalkozni. A témaváltozáshoz az is hozzájárult, hogy az előző tanszékvezető, Kovács Kálmán professzor is megkapta ezt a betegséget és abban az időben semmilyen gyógyszeres kezelésre nem volt lehetőség.

Bár előfordul öröklött családi betegségként is 40-45 éves korban, az Alzheimer-kór legtöbbször a 65 éves kor után jelentkezik. Kóros emlékezetvesztés, a tanulási képesség hiánya, kismértékű személyiségváltozás jelzik a betegség kezdetét. A betegség előrehaladását, a tragikus leépülést sok film tárgyalta a közelmúltban meglepő pontossággal és nagy művészi erővel, ezek közül talán az „Iris”, a „Dániel, avagy rekviem egy karmesterért” és az „Egyre távolabb” a legismeretebbek.

A peptidkémia oldaláról indulva mi kezdetben csak egy egyszerű gyógyszerkutatási projektet indítottunk. Akkor már ismert volt, hogy a betegség keletkezésében kulcsszerepet játszik egy 42 aminosavból álló peptid, a  $\beta$ -amiloid ( $A\beta$  1-42). Rendkívül leegyszerűsítettük a problémát: az  $A\beta$  1-42 nyilvánvalóan valamilyen receptor közvetítésével fejt ki hatását. Az a feladatunk, hogy megtaláljuk az  $A\beta$  1-42 aktív centrumát, majd rövid peptidszekvenciákat és peptidmimetikumokat, lehetőleg antagonistákat szintetizáljunk az  $A\beta$  1-42 és receptora közötti kölcsönhatás megelőzésére. Ezek a lehetséges „ $A\beta$ -antagonisták” az Alzheimer-kór potenciális gyógyszerjelölt vegyületei.

Sikerült találnunk „aktív centrumot”, sajnálatos módon túl sokat is! Hidrofób jellegű, 5-6 aminosavból álló peptidszakaszok ezek, az  $A\beta$  1-42 molekula különböző részein elszórva helyezkednek el. Ezek a rövid peptidszakaszok valóban megakadályozzák az  $A\beta$  1-42 toxikus hatását in vitro és in vivo kísérletekben, de kiderült, hogy nem tekinthetők antagonistáknak. Valamilyen teljesen új értelmezést kellett keresnünk.

Az időskori betegségeknek egy nagy csoportja a rossz, denaturált fehérje szerkezetek kialakulásával magyarázható. Nagyon különböző betegségek tartoznak ide, nemcsak a központi idegrendszer neurodegeneratív betegségei (Alzheimer-, Parkinson-, Huntington-kór, amiotróf laterális szklerózis, Lewy-testes betegség), hanem a 2. típusú diabétesz is. Kiderült, hogy energetikai szempontból nézve

valamennyi polipeptidlánc legstabilabb állapota egy igen rendezett  $\beta$ -redőzött réteg szerkezet. Elvileg bármelyik fehérje eljuthat a felgombolyodás (folding) során ebbe a szerkezetbe. Ha már kialakul a  $\beta$ -redő, akkor spontán beindul a fehérje-aggregáció és kisebb-nagyobb szerkezetek (oligomerek, protofibrillumok, fibrillumok) keletkeznek. Fiatal korban számos mechanizmus gondoskodik róla, hogy ne keletkezzenek ilyen toxikus aggregátumok, illetve gondoskodik az eltávolításukról. Az öregedés folyamata viszont az ellenőrző és javító rendszerek fokozatos leromlását is okozza. Az endoplazmatikus retikulum minőségellenőrző funkciója csökken. A hősokk fehérjék is egyre kevésbé pontosan működnek, nem tudják megakadályozni a fehérjék rossz felgombolyodását (misfolding). Az ubiquitin-proteaszóma rendszer teljesítőképesége is romlik, a sejtekben egyre több rossz, denaturált, aggregált fehérjeszerkezet halmozódik fel. Egy idő után a lizoszomális rendszer sem tudja eltávolítani a toxikus fehérjecsomókat és a sejt működése zavart lesz, majd végül bekövetkezik a sejt pusztulása.

Azt találtuk, hogy a  $\beta$ -amiloid aggregátumoknak nincs kitüntetett receptoruk. Számos fehérjén képesek megkötődni, a membránokon is (NMDA-receptorok, integrinek), de a sejt belsejében is (GAPDH, tubulinok, kinázok). A  $\beta$ -amiloid aggregátumoknak nincs adekvát, jó kölcsönhatásuk fehérjékkel, minden kölcsönhatásuk nemkívánatos, rossz, a normális szignalizációt zavarja. Ez a felismerés viszont nagyon megkönnyítette a gyógyszertervezést: az A $\beta$ -aggregátumok minden kölcsönhatását meg kell akadályozni! Ennek egyik lehetősége az immunizáció, antitestek alkalmazása, immunprecipitáció. Mi a gyógyszertervezésnél egy másik megoldást alkalmaztunk: kis molekulájú anyagok segítségével távolítjuk el az idegsejtekből a toxikus A $\beta$ -aggregátumokat. Legveszélyesebbek (jó diffúzió készségük miatt) az A $\beta$  oligomerek, de a protofibrillumok és a fibrillumok is toxikusak, főleg azért, mert folyamatosan disszociálhatnak oligomerekké.

A Dél-Alföldi Neurobiológiai Tudásközpontban (DNT) elvégeztük 3 szabadalmaztatható új vegyület preklinikai vizsgálatát. Sikerült két olyan gyógyszerjelölt vegyülethez jutnunk, amelyek nem toxikusak, átjutnak a vér-agy gáton és az Alzheimer-kór egyik állatmodelljében megvédték a transzgen egereket a betegség kialakulásától. Az eddigi eredmények alapján reméljük, hogy valamelyik gyógyszerjelölt vegyületünk bekerül a további gyógyszerfejlesztési, klinikai fázisba.

**Penke Botond**  
**MTA rendes tagja**  
**SZTE Általános Orvostudományi Kar**  
**Orvosi Vegytani Intézet**  
**egyetemi tanár**



## **JELÁTVITELI MUNKACSOPORT ALAKULT AZ MTA SZBK ENZIMOLÓGIAI INTÉZETÉBEN**

Az elmúlt 10-15 évben áttörést hozott a sejtek jelátvitelének, működésük szabályozásának megértésében, hogy nemcsak enzimek és szubsztrátok léteznek, hanem olyan fehérjék, illetve fehérje modulok, melyek két vagy több fehérje komplexét hozhatják létre. Ezáltal az enzimek közel kerülhetnek szubsztrátjukhoz, fehérjék szubcelluláris elhelyezkedése változhat meg, stb. A protein komplexek létrehozásában kulcsszerepe van olyan fehérjéknek, melyeknek nincs enzimaktivitásuk, s feladatuk kizárólag a multiprotein komplexek szerveződésének elősegítése.

Jelenleg a fehérjekomplexek kialakulását elősegítő, enzimaktivitással nem rendelkező fehérjéket 4 nagy csoportra lehet osztani: kapcsoló-, horgony-, állvány- és dokkoló fehérjék. A kapcsoló fehérjék általában két fehérjét köthetnek össze, jellegzetes példájuk a Grb2 fehérje, mely az autofoszforilált tirozin kináz receptorokat kötheti össze az Sos kicserélő faktorról. A horgony fehérjék, mint az AKAP család, a protein kináz A enzim specifikus lokalizációját biztosítják az intracelluláris kompartmentekhez. Az állvány fehérjék rendszerint 4-5 fehérje-fehérje interakciós domént tartalmaznak, s több fehérje összekapcsolódását teszi lehetővé. Ilyen állvány fehérje a MAP kináz kaszkád megfelelő működését biztosító KSR1 fehérje. Végezetül a dokkoló fehérjék nagy molekulatömegűek és stimulus hatására tirozin oldalláncokon foszforilálódnak. Ilyen az inzulin szubsztrát 1 (IRS-1) fehérje, mely a hormon hatására közel 20 tirozinon foszforilálódhat, s ez lehetővé teszi, hogy számos, SH2 vagy PTB doménnel rendelkező fehérje kötődjön hozzá, melyek egy-egy jelátviteli utat képesek elindítani.

Az MTA elnöke által kiírt "Lendület" pályázat keretében egy jelátviteli munkacsoportot tervezek létrehozni az MTA SZBK Enzimológiai Intézetében. 3 állvány-fehérje működését kívánjuk vizsgálni, ezek a cortactin, a caskin család és a Tks4/HOFI. A cortactin és a Tks4/HOFI fehérje gyakorlatilag minden sejtben jelen van, és a sejtmozgás szabályozásában vesz részt. Ezzel szemben a caskin fehérjék kizárólag a neuronsejtekben találhatóak meg, és kitüntetett szerepük van az ún. posztzinaptikus denzitás organizációjában, azaz például a tanulási folyamatokban. A munkacsoport arra törekszik, hogy a legszínvonalasabb metodikai háttérrel közelítse meg az állványfehérjék működésének megértését, így alkalmazni kívánunk élesztő-két hibrid technikát, tömegspektrometriát és transzgenikus állatokat. Ennek értelmében már elkezdődött a caskin1, caskin2 és a Tks4/HOFI kondicionális génihiányos egerek előállításának. Ugyancsak a munkacsoport és egyben az Intézet munkáját segíti, hogy a pályázat keretében lehetőség van egy pásztázó lézer konfokális mikroszkóp beszerzésére.

**Buday László**

**MTA Szegedi Biológiai Központ  
Enzimológiai Intézet  
tudományos tanácsadó,  
igazgatóhelyettes  
(2009. július 1-től)**

**Semmelweis Egyetem Orvosi  
Vegyteni, Molekuláris Biológiai és  
Pathobiokémiai Intézet  
egyetemi tanár  
(részállásban)**



1988-ban szereztem meg az általános orvosi diplomámat a Semmelweis Orvostudományi Egyetemen. A kandidátusi fokozatot 1991-ben, míg az MTA doktora címet 1998-ban kaptam meg. 2009. július 1-től az MTA Szegedi Biológiai Központ Enzimológiai Intézetének tudományos tanácsadója, igazgatóhelyettese, míg részállásban a Semmelweis Egyetem Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Pathobiokémiai Intézet egyetemi tanára vagyok. 1992 és 1994 között FEBS ösztöndíjjal Julian Downward londoni laboratóriumában dolgoztam (Imperial Cancer Research Fund, Signal Transduction Laboratory). Jelentősebb tisztségeim: a Magyar Biokémiai Egyesület főtitkára, a Jelátviteli Szakosztály társelnöke, az Egészségügyi Minisztérium ETT Humán Reprodukciós Bizottságának tagja, a Debreceni Egyetem Doktori és Habilitációs Bizottság tagja, az OTKA Élettudományi Szakkollégium Molekuláris Biológiai Bizottság tagja.

Számos külföldi kutatási támogatást nyertem el, így munkámat – többek között - Howard Hughes Medical Institute, Wellcome Trust, Association for International Cancer Research támogatta. Legfontosabb kitüntetésem a következők: Széchenyi Professzori Ösztöndíj (1998-2001), Richter Gedeon-díj (1999, Semmelweis Egyetem), Széchenyi István-ösztöndíj (2001-2004), Kiváló Diákköri nevelő (2008, Semmelweis Egyetem), Magyar Köztársasági Érdemrend Tiszti Kereszt fokozat (2009). Eddig 44 tudományos közleményem, illetve 6 könyvfejezetem jelent meg, melyek összesített impakt faktora kb. 270, hivatkozásaim száma 3500, míg a független hivatkozások száma kb. 3250. H-indexem 21.

## ÚJ SZÁMÍTÓGÉPES RENDSZERBIOLÓGIAI CSOPORT AZ MTA SZBK BIOKÉMIAI INTÉZETÉBEN

Az élettudományok drámai változáson mentek keresztül az elmúlt évtizedben olyan technológiai fejlesztéseknek köszönhetően, melyek révén a sejt molekuláris alkotói és a köztük lévő kapcsolatok feltérképezhetővé váltak. Ugyanakkor ahhoz, hogy a genomléptékű adatsorokból megértsük a sejtek működését, új, rendszerszemléletű megközelítés vált szükségessé a molekuláris biológiában. Megszületett a rohamos ütemben fejlődő rendszerbiológia, amely fokozatosan alakítja át az élettudományi kutatások hagyományos területeit, a genetikától az evolúciobiológián át a gyógyszerfejlesztésig. A rendszerszintű megközelítések egyik legfőbb kihívása a kutatás egyes lépéseinek automatizálása, vagyis a hibára hajlamos, lassú és fáradságos emberi műveletek nagy sebességű, automatizált laboratóriumi és számítógépes módszerekkel történő kiváltása. A rendszerbiológiai kutatások automatizálását mozdíthatják elő a mesterséges intelligencia és robotikai módszerek újszerű alkalmazásai a kísérlettervezésben, hipotézisgenerálásban, mintázatkeresésben, és modellfejlesztésben.

Az SZBK Biokémiai Intézetében most megalakuló interdiszciplináris csoportunk célja, hogy számítógépes eljárások felhasználásával automatizáltan derítsünk fel génhálózatokat, építsünk biokémiai modelleket, és keressünk új antibakteriális hatóanyagkombinációkat. Egyik fő feladatunk egy „robotkutató” kiépítése lesz, amely már ismert antimikrobiális szerek újszerű, hatékony kombinációit fedezi fel. A robotkutató olyan optimális összetételű hatóanyagkötéleket fog keresni, amelyek: i) hatásosan gátolják az egyedi szerekkel szemben esetlegesen rezisztenciát mutató törzseket is, és ii) eközben az egyes szerekből a lehető legkisebb koncentrációt tartalmazzák. E cél érdekében automatizált laboratóriumi eszközöket fogunk heurisztikus keresési algoritmusokkal integrálni, és a kísérletvégrehajtást egy iteratív robotkutató keretbe ágyazzuk, ahol a vezérlő program a korábbi kísérletekből származó információ alapján választja ki a következő kísérletet.

**Papp Balázs**  
**tudományos főmunkatárs**  
**MTA Szegedi Biológiai Központ**  
**Biokémiai Intézet**



1977-ben születtem Debrecenben, ahol 2001-ben szereztem biológia –fizika tanári és biológus diplomát. Az Eötvös Loránd Tudományegyetemen végeztem doktori tanulmányokat az evolúciós genomika területén (ELTE Növényrendszertani Tanszék). Doktori éveim alatt több vezető európai kutatócsoportban dolgoztam (University of Bath, University of Manchester), ahol evolúciós rendszerbiológiai kutatásokba kapcsolódtam be. 2005-től a Human Frontiers Science Program posztdoktori ösztöndíjasaként Manchesterben kutattam, majd ugyanezen ösztöndíj támogatásával 2007-ben hazatelepültem. Azóta a Szegedi Biológiai Központ Biokémiai Intézetében folytatom a kutatásaimat. 2008-tól vagyok témavezetője az SZBK Evolúciós Rendszerbiológiai Csoportjának, majd 2009 júliusától az MTA Lendület programjának támogatásával önálló kutatócsoportot alapítottam. Az évek során több pályázatot és díjat nyertem, többek között 2007-ben Junior Prima Díjjal tüntettek ki.

**PTE ÁOK BIOKÉMIAI ÉS ORVOSI KÉMIAI INTÉZET**

**Prof. Dr. Sümegi Balázs**  
**MTA doktora**  
**intézetigazgató egyetemi tanár**  
**PTE ÁOK Biokémiai és Orvosi Kémiai Intézet**

**I. PARP gátlók hatásmechanizmusának vizsgálata**

Munkatársak: Dr. Kovács Krisztina, Ph.D., egyetemi adjunktus; Dr. Debreceni Balázs, Ph.D., egyetemi adjunktus; Dr. Bognár Zita, Ph.D., egyetemi adjunktus; Tapodi Antal, Ph.D., egyetemi adjunktus; Jakus Péter, egyetemi tanársegéd; Szabó Alíz, egyetemi tanársegéd

Intézetünkben évek óta foglalkozunk különféle poli(ADP-ribóz)polimeráz (PARP)-gátló vegyületek tesztelésével. Különféle in vitro és in vivo modellrendszeren kimutattuk, hogy az oxidatív stressz által indukált DNS károsodás a PARP enzim aktivációján keresztül szabályozza a mitogén aktivált protein- (MAP)-kináz és SRC/PI-3-kináz útvonalakat. Leírtuk a kapcsolatot a nukleáris PARP-1, és a citoplazmatikus SRC/PI-3-kináz-Akt kaskád és MAPK rendszer között, és ezen interakciók szerepét a nekrotikus sejthalál folyamatának szabályozásában. Kimutattuk a PARP-1 gátlás indukálta kináz aktivációk szerepét az oxidatív stressz által okozott mitokondriális membrán potenciál összeomlásban, majd a következményes nekrotikus sejthalálban. Feltételezzük, hogy a PARP-1 által termelt poli-ADP-ribóz (PAR) képes a magból a citoszolba jutni, és ott kötődhet a jelátvitelben fontos fehérjékhez, mely feltételezést az előzetes vizsgálataink alátámasztanak. Kísérleteink folytatásaként a tömegspektrometriával azonosított PAR-kötő fehérjék cDNS-ével szeretnénk transzfektálni a különféle sejteket és meghatározni, hogy melyek vesznek részt az oxidatív stressz kivédésében, és az SRC-PI-3-kináz-Akt útvonal szabályozásában. A PARP-1 és PAR gének citoszolikus kifejezésével olyan rendszert vizsgálunk, ahol meghatározhatók a PAR kötő fehérjék tulajdonságai stressz-mentes környezetben is, így feltárva a PARP-1 által közvetített citoplazmatikus kináz kaskád szabályozásának a hiányzó részleteit.

Az elmúlt 4 év legfontosabb tudományos közleményei:

- [1] Tapodi, A., Debreceni, B., Hanto, K., Bognar, Z., Wittmann, I., Gallyas, F., Varbiro, G., Sumegi, B. (2005) *J. Biol. Chem.* 280: 35767-35775.
- [2] Bognar, Z., Kalai, T., Palfi, A., Hanto, K., Bognar, B., Mark, L., Szabo, Z., Tapodi, A., Radnai, B., Sarszegi, Z., Szanto, A., Gallyas, F., Hideg, K., Sumegi, B., Varbiro, G. (2006) *Free Rad. Biol. Med.* 41: 835-848.
- [3] Kovacs, K., Hanto, K., Bognar, Z., Tapodi, A., Bognar, E., Kiss, G., Szabo, A., Rappai, G., Kiss, T., Sumegi, B., Gallyas, F. (2009) *Mol. Cell. Biochem.* 321: 155-164.
- [4] Kalai, T., Balog, M., Szabo, A., Gulyas, G., Jeko, J., Sumegi, B., Hideg, K. (2009) *J. Med. Chem.* 52: 1619-1629.



- [5] Szanto, A., Hellebrand, E.E., Bognar, Z., Tucsek, Z., Szabo, A., Gallyas, F., Sumegi, B., Varbiro, G. (2009) *Biochem. Pharmacol.* 77: 1348-1357.
- [6] Mester, L., Szabo, A., Atlasz, T., Szabadfi, K., Reglodi, D., Kiss, P., Racz, B., Tamas, A., Gallyas, F., Sumegi, B., Hocsak, E., Gabriel, R., Kovacs, K. (2009) *Neurotox. Res.* 16: 68-76.

## II. A mitokondriális sejthalál új regulátorai



**Dr. ifj. Gallyas Ferenc**  
**MTA doktora**  
**egyetemi docens**

Munkatársak: Rácz Boglárka, Ph.D., egyetemi adjunktus; Hocsák Enikő, Ph.D. hallgató; Solti Izabella, egyetemi tanársegéd

A mitokondriális membrán permeabilizációja (MMP) a sejtek egy védekező folyamata, mely meghatározza, hogy a sejt elhal-e vagy túléli a különféle károsító mechanizmust, mely a sejtet éri. Különféle pathológiás állapotokban, mint az ischemia-reperfúzió és neurodegeneratív betegségek, a mitokondriális membrán permeabilizáció gátlása megvédheti a sejtet az elhalástól. Az MMP fokozása ugyanakkor, új távlatokat nyithat meg a tumor ellenes küzdelemben. Munkánk során olyan új gének azonosítását végezzük, melyek szabályozzák a mitokondriális membrán permeabilizációt, ezáltal fontos új információt nyújtva a sejthalál folyamatáról. Emellett új gyógyszer targetek megismerését tűztük ki célul, melyek a fent említett, széles körben elterjedt betegségek lehetséges új gyógyszerei lehetnek. Előzetes vizsgálataink, valamint feltételezéseink alapján BH3 domaint tartalmazó és kis hő-sokk fehérjék (sHSP) olyan új csoportját vizsgáljuk, melyeknek fontos szerepük van mind a sejthalál, mind a tumorok invazív növekedésében. A SOUL-ról, egy BH3 domaint tartalmazó fehérjéről kimutattuk, hogy szerepe van mind a mitokondriális membrán permeabilizálásában mind a nekrotikus sejthalál facilitálásában, míg egy új humán kis hő-sokk-fehérje (HSP), a HSP16.2, a HSP90-nel kölcsönhatva a foszfatidilinozitol-3 kináz-Protein kináz B/Akt rendszer aktiválása útján stabilizálja a mitokondriális membrán-rendszereket, ezáltal akadályozza meg az oxidatív stressz-indukálta apoptózist. Új típusú MMP aktivátorok alkalmazása megoldást jelenthet az apoptózisra rezisztens tumorokkal szemben- ezzel egy új típusú tumor ellenes szer bevezetésére adva lehetőséget.

Legfontosabb tudományos közlemények:

- [1] Boronkai, A., Than, N.G., Magenheimer, R., Bellyei, S., Szigeti, A., Deres, P., Hargitai, B., Sumegi, B., Papp, Z., Rigo, J. (2005) *J. Clin. Pathol.* 58: 72-76.
- [2] Bellyei, S., Szigeti, A., Boronkai, A., Szabo, Z., Bene, J., Janaky, T., Barna, L., Sipos, K., Minik, O., Kravjak, A., Ohmacht, R., Melegh, B., Zavodszky, P., Than, G.N., Sumegi, B., Bohn, H., Than, N.G. (2005) *Placenta* 26: 34-46.

- [3] Kalai, T., Varbiro, G., Bogнар, Z., Palfi, A., Hanto, K., Bogнар, B., Osz, E., Sumegi, B., Hideg, K. (2005) *Bioorg. Med. Chem.* 13: 2629-2636.
- [4] Szigeti, A., Bellyei, S., Gasz, B., Boronkai, A., Hocsak, E., Minik, O., Bogнар, Z., Varbiro, G., Sumegi, B., Gallyas, F. (2006) *FEBS Lett.* 580: 6447-6454.
- [5] Bellyei, S., Szigeti, A., Boronkai, A., Pozsgai, E., Gomori, E., Meleg, B., Janaky, T., Bogнар, Z., Hocsak, E., Sumegi, B., Gallyas, F. (2007) *Apoptosis* 12: 97-112.
- [6] Bellyei, S., Szigeti, A., Pozsgai, E., Boronkai, A., Gomori, E., Hocsak, E., Farkas, R., Sumegi, B., Gallyas, F. (2007) *Eur. J. Cell Biol.* 86: 161-171.
- [7] Pozsgai, E., Gomori, E., Szigeti, A., Boronkai, A., Gallyas, F., Sumegi, B., Bellyei, S. (2007) *BMC Cancer* 7:233.
- [8] Pozsgai, E., Szigeti, A., Boronkai, A., Sumegi, B., Bellyei, S. (2008) *Cell. Oncology* 30: 270-271.
- [9] Szigeti, A., Minik, O., Hocsak, E., Pozsgai, E., Boronkai, A., Farkas, R., Balint, A., Bodis, J., Sumegi, B., Bellyei, S. (2009) *Anticancer Res.* 29: 717-724.

### III. Tömegspektrometriás és Proteomikai Laboratórium



**Vezető: Prof. Dr. Ohmacht Róbert**  
egyetemi tanár

Munkatársak: Bóna Ágnes (egyetemi gyakornok), Böddi Katalin (Ph.D. hallgató), Jámbor Éva (Ph.D. hallgató), Maász Gábor (egyetemi hallgató), Dr. Márk László (egyetemi adjunktus), Montskó Gergely (Ph.D. hallgató), Németh Viktória (Ph.D. hallgató), Dr. Szabó Zoltán (egyetemi adjunktus), Szemmelróthné Mátrai Erika (aszisztens), Dr. Takátsy Anikó (egyetemi tanársegéd), Váczy Alexandra (egyetemi hallgató)

Főbb projektek:

Fehérjék, fehérje töredékek, és egyéb patológiás biomarkerek analitikai vizsgálata nagyban hozzájárul a modern diagnosztika fejlődéséhez. Napjainkban számos olyan kutatás folyik, amely a betegségekre jellemző fehérjék és egyéb biomarkerek kimutatását célozza. A PTE ÁOK Biokémiai és Orvosi Kémiai Intézetében működő proteomikai labor jelentős tapasztalatokkal rendelkezik a komplett biológiai rendszerek, köztük a humán minták fehérje analitikai elemzése területén. Laboratóriumunkban rutinszerűen folyik állatmodell kísérletekből és a klinikai beteganyagból származó minták fehérjéinek szeparálása gélelektroforézis utáni HPLC-vel, majd a proteinek tömegspektrometriával történő azonosítása. Munkacsoportunk rendelkezik a modern fehérje analitika számára nélkülözhetetlen műszeres háttérrel (HPLC, MALDI TOF/TOF MS, IonTrap MS stb.), amelyre épülve gyors, hatékony és érzékeny analízis dolgozható ki. A mennyiségi vizsgálatokhoz ún. célzott „targeted” proteomikai vizsgálatokat alkalmazunk, amelyek során az egyes peptidek azonosítása és mennyiségi meghatározása nano- illetve  $\mu$ -HPLC-ESI multiple reaction monitoring (MRM) tandem tömegspektrometria segítségével történik.

A molekuláris patogenezis megértéséhez és leíráshoz a proteomikai vizsgálatokon kívül az endokrin metabolom rendszer komplex vizsgálatára is szükség van, ezért olyan gyors, nagy áteresztőképességű tömegspektrometriás módszer kifejlesztésére volt szükség, amely alkalmas humán biológiai minták szteroid profiljának meghatározására a hormon komponensek kémiai módosítása nélkül. Ezért a szteránváz vegyületek és azok metabolitjainak, molekuláris kölcsönhatásainak vizsgálatához az általunk kifejlesztett, nagyhatékonyságú MALDI TOF/TOF tömegspektrometriás módszerre épülő eljárást, illetve LC-MS/MS technikákat alkalmazzuk.

A szteroid hormonok kimutatása mellett jelentős eredményeket értünk el a — kiterjedt biológiai hatásokkal rendelkező — hipofízis adenilát cikláz aktiváló polipeptid (PACAP) tömegspektrometriás vizsgálata területén.

Legfontosabb közlemények:

- [1] Pálfi A.; Bartha É.; Copf L.; Márk L.; Gallyas F.; Veres B.; Kálmán E.; Pajor L.; Tóth K.; Ohmacht R.; Sümegi B. (2009) *J. Nutr. Biochem.* 20 (6): 418–425.
- [2] Böddi K.; Takátsy A.; Szabó Sz.; Markó L.; Márk L.; Wittmann I.; Ohmacht R.; Montskó G.; Vallant R.M.; Ringer T.; Bakry R.; Huck C.W.; Bonn G.K.; Szabó Z. (2009) *J. Sep. Sci.* 32 (2): 295–308.
- [3] Nagy G.; Lóránd T.; Patonai Z.; Montskó G.; Bajnóczky I.; Marcsik A.; Márk L. (2008) *Forensic Sci. Int.* 175 (1): 55–60.
- [4] Montskó G.; Boros B.; Takátsy A.; Ohmacht R.; Glasl S.; Krenn L.; Márk L.; Reznicek G. (2008) *Chromatogr.* 67 (5-6): 467–470.
- [5] Montskó G.; Pour Nikfardjam M.S.; Szabó Z.; Böddi K.; Lóránd T.; Ohmacht R.; Márk L. (2008) *J. Photochem. Photobiol. A* 196 (1): 44–50.
- [6] Hernádi L.; Pirger Zs.; Kiss T.; Németh J.; Márk L.; Kiss P.; Lubics A.; Tóth G.; Shioda S.; Nakajo S.; Reglődi D. (2008) *Neurosci.* 155 (2): 387–402.
- [7] Gaál V.\*; Márk L.\*; Kiss P.; Kustos I.; Tamás A.; Lubics A.; Németh V.; Németh A.; Reglődi D. (2008) *J. Mol. Neurosci.* 36 (1-3): 321–329.
- [8] Helyes Zs.; Pozsgai G.; Börzsei R.; Németh J.; Bagoly T.; Márk L.; Pintér E.; Elekes K.; Szolcsányi J.; Reglődi D. (2007) *Peptides* 28 (9): 1847–1855.
- [9] Pour Nikfardjam M.S.; Márk L.; Avar P.; Figler M.; Ohmacht R. (2006) *Food Chem.* 98 (3): 453–462.
- [10] Szabó Z.; Böddi K.; Márk L.; Szabó Gy.; Ohmacht R. (2006) Analysis of nitrate ion in nettle (*Urtica dioica* L.) by ion-pair chromatographic method on C30 stationary phase, *J. Agric. Food Chem.* 54 (12): 4082–4086.

#### IV. Mágneses magrezonancia (NMR) laboratórium; spektroszkópia és mikroképző



**Vezető: Berente Zoltán, Ph.D.**  
egyetemi docens

Munkatársak: Nagyné dr. Kiss Gyöngyi (Ph.D. hallgató, jelenleg külföldön); Bognár Eszter (Ph.D.hallgató)

Örökös tag: néhai Ősz Erzsébet, Ph.D.

Intézetünk egy OMFB-pályázat révén 1998-ban gazdagodott egy nagyfelbontású, mikroképzőre is alkalmas NMR-spektrométerrel. A készülék olyan kiépítettségű, amely 9,4 T térerősség mellett kis állatok vizsgálatára is lehetőséget nyújt, ami a mai napig egyedülálló „az Elbától keletre”. Ezen műszerrel vetett horgonyt Magyarországon a mágneses magrezonanciának az a kísérletes élettudományi ága, amelyben a minta élő szövet, vagy intakt élő állat lehet. A műszer három profil mentén szolgálja ki a régió ilyen irányú kutatási igényeit.

##### 1. Hagyományos kémiai szerkezetvizsgálat

Az intézetünkben működő Karotinoidkémiai Csoporttal, valamint karunk Szerves- és Gyógyszerkémiai Intézetével és Gyógyszerészi Kémiai Intézetével, továbbá a Természettudományi Kar Szervetlen Kémiai Intézetével együttműködésben szerves szintézisekből születő kismolekulák szerkezetének azonosítását és/vagy meghatározását végezzük. Ezen munkák keretében az elmúlt 10 évben több mint 30 nemzetközi közlemény született, amelyek hozzájárultak 5 Ph.D. disszertációhoz is.

##### *In situ* metabolizmusvizsgálat

a) Langendorff szerint perfundált izolált patkányszíveken vizsgáltuk a nagyenergiájú foszfortartalmú metabolitok koncentrációjának időbeli alakulását ischaemia-reperfúziós károsodásban, és ezeken keresztül *in situ* jellemeztük a myocardium energiametabolizmusát. A kreatin-foszfát és az ATP szintjét mintegy biomarkerként használva jellemeztük számos gyógyszerjelölt anyag (PARP-gátlók, antioxidánsok, SOD-mimetikumok stb.) kardioprotektív hatását. Indirekt módon a glükózfelvétel sebességét is monitoroztuk. Ezekből a munkákból mintegy 25 nemzetközi közlemény született, amelyek részét képezték 6 elkészült és további 3 készülőben lévő Ph.D. disszertációnak is.

b) Karunk Idegsebészeti Klinikájával, Laboratóriumi Medicina Intézetével és a Kaposvári Egyetemmel együttműködésben a víz viselkedését (tartózkodási idejét, diffúziós és egyéb transzportfolyamatait) vizsgáltuk különféle sejtkultúrákban és szövetmintákban valamint modelloldatokban. Ezekből a munkákból 5 nemzetközi közlemény született, amelyek jelentősen hozzájárultak 2 PhD disszertációhoz.



c) Néhány, az intézetben vizsgált placentafehérje esetén igazoltuk a szekvenciahomológia alapján várható enzimaktivitást. Ezekből a munkákból 2 közlemény született, amelyek 2 Ph.D. disszertációhoz járultak hozzá

## 2. *In vivo* mikroképződés

Számos betegségmodellben vizsgáltuk, hogy vannak-e MR-képződéssel vizualizálható, a károsodás mértékét jellemző biomarkerek, amelyeket utána potenciális terapeutikumok hatásosságának a jellemzésére használhatunk. A legsikeresebbek ezen a profilon belül a ciszplatin nefrotoxikus mellékhatása, a bakteriális lipopoliszacharidokkal keltett endotoxikus sokk esetén és a III-as típusú sclerosis multiplex cuprizone-nal előidézett modelljében voltunk, amelyekben PARP-gátlók és más gyógyszerjelöltek védőhatását is ki tudtuk mutatni. Ezekből a munkákból mintegy 15 nemzetközi közlemény született, ami hozzájárult 2 elkészült, és további 2 készülőben lévő PhD disszertációhoz.

Legfontosabb közlemények:

- [1] Halmosi, R., Berente, Z., Osz, E., Toth, K., Literati-Nagy, P., Sumegi, B. (2001) *Mol. Pharmacol.*, 59: 1497-1505.
- [2] Racz, I., Tory, K., Gallyas, F., Berente, Z., Osz, E., Jaszlits, L., Bernath, S., Sumegi, B., Rabloczky, G., Literati-Nagy, P. (2002) *Biochem. Pharmacol.*, 63: 1099-1111.
- [3] Veres, B., Radnai, B., Gallyas, F., Varbiro, G., Berente, Z., Osz, E., Sumegi, B. (2004) *J. Pharm. Exp. Ther.* 310: 247-255.
- [4] Schwarcz, A., Bogner, P., Meric, P., Correze, J.L., Berente, Z., Pal, J., Gallyas, F., Doczi, T., Gillet, B., Beloeil, J.C. (2004) *Magn. Reson. Med.* 51: 278-285.
- [5] Acs, P., Kipp, M., Norkute, A., Johann, S., Clarnier, T., Braun, A., Berente, Z., Komoly, S., Beyer, C. (2009) *Glia* 57: 807-814.

## V. Szeptikus sokk csoport

Tagjai: Veres Balázs, Ph.D., egyetemi adjunktus; Radnai Balázs, egyetemi tanársegéd; Tucsek Zsuzsa, Ph.D. hallgató

Mélyreható kutatások ellenére a szepszis még mindig világszerte vezető halálozási ok az intenzív terápiás osztályokon. A gyulladási válasz kialakulásában meghatározó szerepet játszik a Gram negatív baktériumok egyik sejtalkomponense, a lipopoliszacharid (LPS). Az elmúlt évek biztató klinikai eredményei ellenére az igazán hatásos terápia még várat magára. Az általunk vizsgált természetes és mesterséges anyagok és azok hatásmechanizmusának felderítése új irányt mutathat a szepszis és a szepszissel kapcsolatos kórképek kezelésében.

Korábbi munkáinkban sikeresen alkalmaztunk szintetikus PARP inhibitorokat LPS-indukálta szeptikus sokk modellben, egérben. A PARP inhibitorok védő ha-

tása a MAP kináz útvonalak gátlásán és a PI3K/Akt útvonal aktiválásán keresztül valósult meg, csökkentve a proinflammatorikus transzkripciós faktorok aktivitását és a gyulladáshoz kapcsolódó citokinek termelődését.

Csoportunk másik célja a természetben előforduló polifenolok és származékaik vizsgálata, melyek antioxidáns és antiinflammatorikus hatása régóta ismert. Kísérleteinkkel azt a hipotézist bizonyítottuk, hogy a fent leírt pozitív hatásokért nem csak az ismert nagymolekulájú polifenolok (katekin, kurkumin), hanem ezek mikrobiális degradációs termékei lehetnek felelősek. A ferulaldehid, egy vízoldékony polifenol degradációs termék, gátolta az NFκB transzkripciós faktor aktiválását, illetve csökkentette a gyulladáshoz kapcsolódó citokinek termelődését mind *in vivo* egér modellben, mind RAW 264.7 makrofág sejtvonalon. Hatásmechanizmusa eltér a PARP gátlóktól, mivel erős gyökfogó tulajdonsága mellett (oxigén és nitrogén tartalmú gyökök) mind a JNK, mind az Akt útvonalakat gátolta. Eredményeinkből kitűnik az Akt központi szerepe a gyulladáshoz kapcsolódó folyamatok jelátviteli rendszerében. További terveink között szerepel ezen kináz pontos szerepének meghatározása a TLR4 – NFκB útvonalban, illetve az Akt és a mitokondrium kapcsolatának vizsgálata az inflammációs folyamatokban, mely vizsgálatainkhoz primér májsejtkultúrát (Akt<sup>-/-</sup>, PTEN<sup>-/-</sup>) használunk.

Legfontosabb Közlemények:

- [1] Radnai, B., Tucsek, Z., Bogнар, Z., Antus, C., Mark, L., Berente, Z., Gallyas, F. Jr, Sumegi, B., Veres, B. (2009) J. Nutr. 139: 291-7.
- [2] Veres, B., Radnai, B., Gallyas, F. Jr, Varbiro, G., Berente, Z., Osz, E., Sumegi, B. (2004) J. Pharm. Exp. Ther. 310: 247-255.
- [3] Veres, B., Gallyas, F., Varbiro, G., Berente, Z., Osz, E., Szekeres, G., Szabo, C., Sumegi, B. (2003) Biochem. Pharm. 65: 1373-1382.



Balról jobbra: Radnai Balázs, Tucsek Zsuzsa, Veres Balázs

## A TRP TERMOSENZOROS ÉS FÁJDALOMÉRZŐ RECEPTOROK MOLEKULÁRIS SZERKEZETE ÉS FUNKCIÓJA

Wollemann Mária

MTA Szegedi Biológiai Központ Biokémiai Intézet

### Összefoglalás

A receptor klónozási módszerek alkalmazásával sikerült az elmúlt 11 évben a TRP termoszenzoros és nociceptív receptorok szerkezetét leírni. A TRP receptorok közül ebbe a csoportba tartozik a TRPV1, TRPV2, TRPV3, TRPV4, a TRPA és a TRPM8. Az első négy receptor hőérzékeny, míg az utóbbi kettő hideg érzékeny. Valamennyien nem-szelektív ioncsatornák, és általában 4 alegység képez egy csatornát. Egy kivétellel (TRPM8) jellemzőek rájuk az ankyrin gyűrűk, melyek az N-terminális közelében foglalnak helyet és a homomerizációban játszanak szerepet. E jelentős felfedezéseknek Magyarországon fontos előzményei voltak. A kutatások ezen a területen a mai napig eredményesen folytatódnak hazánkban. Szerkezetük és működésük megismerése fontos előrelépést jelentett a fájdalomcsillapítás területén.

### Bevezetés

TRP (tranzien receptor potenciál) termoszenzoros és fájdalomérző receptorok molekuláris szerkezetének első példáját, a TRPV1- (vanilloid) receptort 1997-ben írták le [12]. Azóta a TRPV és más TRP család számos tagja lett közismert, csupán a TRPV-ből hat egyedi típust klónoztak eddig. Mindmáig azonban a legtöbb vizsgálatot a TRPV1-el végezték, ezért ismertetésünket is ezzel a receptorral kezdjük el.

Mielőtt azonban részletesen elemeznénk ezek struktúráját, szeretném ismertetni, hogyan járultak hozzá magyar kutatók e téma kibontakozásához. Az első kutatások a szegedi Farmakológiai Intézetből Jancsó Miklós professzor vezetésével indultak, még a második világháború alatt. Ez idő tájt már ismert volt Szent-Györgyi Albert Nobel-díjának köszönhetően, hogy az itteni paprika értékes hatóanyaga a C-vitamin. Jancsó Miklós, a Farmakológiai Intézet nemrégiben kinevezett igazgatója a paprika egy másik hatóanyagát, a csípősségért felelős capsaicin hatását vizsgálta, melyről utólag kiderült, hogy a TRPV1-nek egyik legjelentősebb agonistája. Eredményeit, melyekről a későbbiekben a deszenzitizálásról szóló részben számolunk be, csak a háború után közölte le először a Kísérletes Orvostudományban 1949-ben [1], de amikor Budapest ostroma után 1945 tavaszán Szegedre érkeztünk, az intézet már jelentős mennyiségű capsaicinnal rendelkezett. Jancsó professzor korai halála után kutatásait felesége Jancsó Gábor Aranka és munkatársai [2,3], elsősorban Pórszász János [4] és Szolcsányi János [5] folytatták. Az utóbbiak Szegedről elköltözve a pécsi Gyógyszertani Intézetben kutatták a capsaicin hatását, majd Szolcsányi és munkatársai iskolát alapítva, jelenleg is eredményesen folytatják a TRP csatornák tanulmányozását. A téma azonban részben Szegeden maradt, mivel azt Jancsó Gábor, Jancsó Miklós fia, előbb édesanyjával, majd munkatársaival szintén sikeresen folytatta, amiről számos cikkben, többek között 1977-ben egy Nature közleményben is beszámoltak [3]. A kutatások Szegedről az USA-ba is áttértek, részben Karai László [6], aki Jancsó Gábor diákköröse volt, részben Oláh Zoltán [6,9] révén,

aki a Szegedi Biológiai Központból került Iadarola [6,9] csoportjába, majd onnan visszahozta a témát az SZBK Biokémiai Intézetébe, ekkor már molekuláris szinten. Budapestről és Debrecenből is neves kutatók kerültek ebben a témában az USA-ba, Blumberg [5,7,8,10,11] amerikai kutató csoportjával dolgozott Palkovits Miklós [7,11] és Mezey Éva [8], valamint Szabó Tamás [11], Ács Péter [10], Ács Géza [7,10], Szállási Árpád [5,8] és Bíró Tamás [10,11]. Utóbbi Debrecenbe visszatérve szintén eredményesen folytatta munkatársaival a kint elkezdett kutatásokat. Mindezek közzétételével csak azt szerettem volna illusztrálni, hogy a Szegeden elültetett paprika palánta milyen sikert aratott itthon és külföldön.

## A. Hőérzékeny TRPV receptorok

### A TRPV1 molekuláris szerkezete

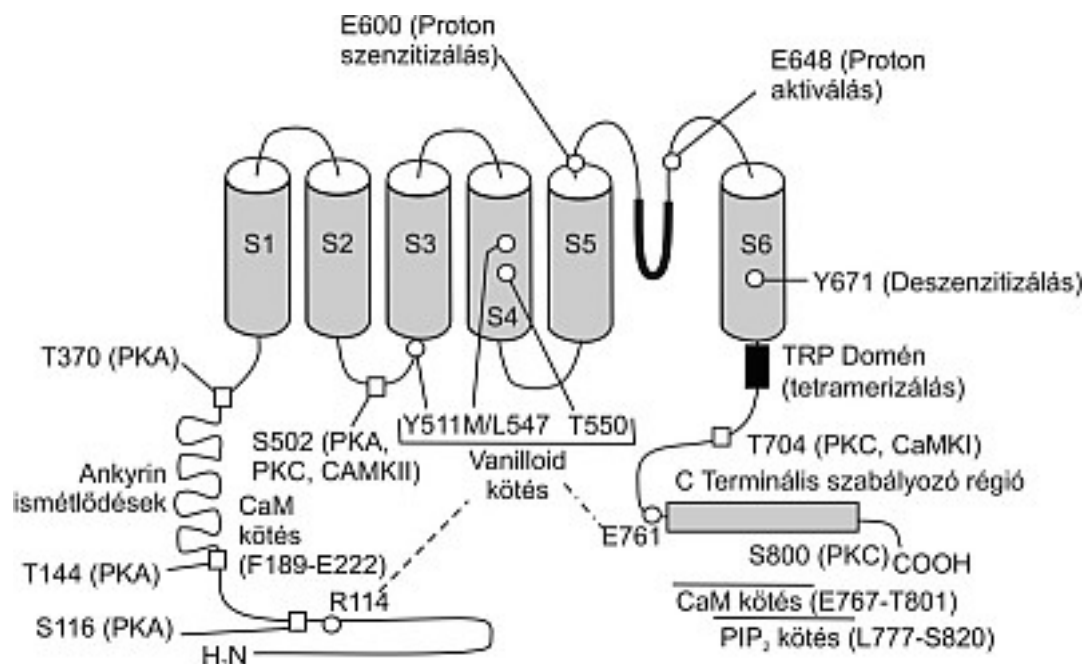
1997-ben Caterina és munkatársai klónozták az általuk capsaicin receptornak nevezett, hővel aktiválható, nem-szelektív kation-csatornát [12], amiről megállapították, hogy azonos a TRPV1-gyel. Ismert volt, hogy a capsaicin fokozza a plazmamembrán kation permeabilitását egyes fájdalomérző idegsejtekben, a hatást capsazepinnel (egy kompetitív antagonistával) gátolni lehetett. A receptor kutatásokat elősegítette, hogy *Euphorbia resiniferaból* izoláltak egy másik agonistát, a resiniferatoxint, RTX [5]. Ez már nanomólos koncentrációban is hatásos, így lehetővé vált receptor kötődésének közvetlen mérése izotópos módszerrel [7].

A capsaicin receptor szerkezetét cDNS klónozási módszerrel sikerült meghatározni, előbb a nukleotid szekvenciát, majd abból az aminosav-sorrendet átírni. A cDNS könyvtárat patkány hátsó gyöki idegdúc (DRG) mRNS-ből állították elő, ebből pool-okat készítettek, mely kb. 16,000 klónt tartalmazott és mindegyik pool-t emberi magzati vese-eredetű HEK203 sejtekbe transzfectálták. A transzfectált sejteket fluoreszcens kalcium szenzitív Fura-2 festékkel kezelték és vizsgálták a capsaicin hatását a sejten belüli kalcium szintre. Ilyen módon egy olyan pozitív pool-t tudtak elkülöníteni, mely sejtek citoplazmájában a kalcium koncentráció 3  $\mu$ M capsaicin hozzáadása után megnőtt. Ezt a pool-t ismételtelen elosztva újra megvizsgálták és így sikerült egyetlen klónt izolálni, mely 3-kilobázisú cDNS-ből állt. Mivel ez a klón mind capsaicinre, mind resiniferatoxinra reagált és ezen vegyületek között a vanilloid rész volt a közös, a receptort is vanilloid receptornak nevezték el. A fluoreszcens mikroszkópia mellett még elektrofiziológiai méréseket is végeztek, amivel kvantitatív módon sikerült kimutatni a capsaicin és RTX agonista, valamint a capsazepin és ruténium vörös antagonisták hatásait.

A klónozott TRPV1 receptor 838 aminosavból áll, hat transzmembrán régiót tartalmaz és egy rövid hidrofób nyúlvánnyal rendelkezik, mely az V. és VI. transzmembrán régiók között foglal helyet. Az N- és C-terminális egyaránt intracellulárisan helyezkedik el. Az N-terminális részben foglalnak helyet az ankyrin gyűrűk. Ezek száma változóan 3-6 tagú lehet. Egy gyűrű 33 aminosavból áll. Az ankyrin gyűrűk szerepet játszanak a homo- és heteropolimerizációban és a receptor transzlokációban is. A TRPV1 csatorna 4 alegységből áll. A homotetramer kialakulásában még a VI. transzmembrán régiót követő C-terminális rész (Glu<sup>684</sup>-Arg<sup>721</sup>) is



szerepet játszik, amely egyben a TRPV1 hőérzékenységeért is felelős.



**1. ábra.** A TRPV1 topológiai modellje és működéséhez szükséges doménjeinek ábrázolása (8). PKA: protein kináz A, CaM: kalmodulin, CaMKI, CAMKII: kalmodulin kináz I és II, PIP2: foszfatidilinozitol-difoszfát, PKC: protein kináz C.

A capsaicin molekula lipofil része a TRPV1 II. és III. transzmembrán doménjéhez, a vanilloid rész viszont a III. és IV. domén intracelluláris hurkában elhelyekedő Tyr<sup>511</sup> és Ser<sup>512</sup>-hez kötődik. Az RTX kötésében a Met<sup>547</sup>, Thr<sup>550</sup> és a III. és IV. transzmembrán régió játszik szerepet. A protonok az extracelluláris régióban hatnak. Az E<sup>600</sup> a proton szenzitizálásért, az E<sup>648</sup> a direkt aktiválásért felelős, a protonok még végighaladva a csatornán intracelluláris savasodást okoznak. Az antagonisták hatásvizsgálatánál a TRPV1 **D646N** aminosav cseréje csökkentette a ruténiumvörös affinitását és a receptor-ioncsatorna kation permeabilitását. A Tyr<sup>671</sup> jelenléte fontos szerepet játszik a Ca<sup>2+</sup> permeabilitásban. A TRPV1 hő aktiválásához szükség van a C-terminális végre. A nyúl és a csirke TRPV1 nem reagál capsaicinre és RTX-re, csak sav- és hőérzékenyek, mivel a Met<sup>547</sup> és Thr<sup>550</sup> helyett Leu-t és Ile-t tartalmaznak. Nyúlban termeltetett anti-patkány poliklonális antitest a protonaktiválást teljesen antagonizálta, míg a capsaicin hatást csak részlegesen gátolta. Nyúl eredetű monoklonális antitestek nem gátolták a capsaicin és a protonok hatását.

### **A TRPV1 lokalizációja**

Specifikus antitestekkel felnőtt patkányagyan kimutatták, hogy a TRPV1 nemcsak DRG-ben, hanem különböző agyi neuronokban, asztrocitákban és pericitákban egyaránt jelen van. A cannabis-1 receptor (CB1) és a TRPV1-receptor egyazon idegsejtben együtt fordulhat elő mind az agyan, mind a DRG-ben. A TRPV1 és az opioid receptorok között is mutattak ki kölcsönhatásokat. E kölcsönhatások molekuláris mechanizmusa még nem teljesen ismert. Leginkább a protein kináz A jött számításba, de a heterodimerek képződésének lehetősége is felmerült. A

TRPV1 mRNS-t az agyban csökkenő mennyiségben a következő helyeken mutatták ki: hypothalamus, cerebellum > cortex, striatum, mesencephalon > bulbus olfactorius, pons, hippocampus és thalamus. A TRPV-t a perifériás érző neuronokban több helyen is találtak (húgyutak, kardiovaszkuláris rendszer, légző rendszer, pancreas, gastrointestinális rendszer) [8-9].

### **A TRPV1 receptorok szenzitivizálása és deszenzitivizálása**

A TRPV1 receptorok farmakológiai sajátosságaihoz tartozik a szenzitivizálás és a deszenzitivizálás. A TRPV1szenzitivizálásnál allodynia, hyperalgesia, gyulladás és fájdalom léphet fel. E jelenségek mediátorai lehetnek a prosztaglandinok, az adenozin, szerotonin, bradikinin, hisztamin, ATP, savanyítást okozó anyagok és a foszforiláció. A protein kinázok közül a protein kináz A (PKA) a TRPV1 Ser<sup>116</sup>, Thr<sup>370</sup> és a Thr<sup>144</sup> aminosavakat foszforilálja az amino-terminális részben, ezen kívül még az Ser<sup>502</sup>-t a transzmembrán III-as régióban. A PKC szintén az Ser<sup>502</sup>-t és emellett a Ser<sup>800</sup>-t foszforilálja és ez által fokozódik a capsaicin és a protonhatás, valamint a TRPV1 hőmérsékleti küszöb is csökken [6].

A TRPV1 Ser<sup>800</sup>-as régiójában a C-terminális részhez kötődik még a foszfatidilinozitol-4,5-biszfoszfát (PIP2), mely tonikus gátló hatást fejt ki a csatorna működésére. A foszfolipáz C (PLC) aktiválására a PIP2 elbomlik, és a gátlás aktiválásba megy át.

A TRPV1 capsaicin által történő deszenzitivizálásának gyökerei, mint azt a bevezetőben említettem Jancsó Miklós és munkatársainak kutatásaiig vezethetők vissza. Ő a capsaicin deszenzitivizációs munkáiban nem tett különbséget a capsaicinre fellépő refrakter állapot és a különböző egyéb ingerek (káros hő, mechanikai nyomás, hisztamin, bradikinin, mustárolaj) által kiváltott rezisztencia között: "Ilyen deszenzibilizáló anyag a capsaicin, melynek hatása napokig tart és kémiailag nem specifikus jellegű. Ha tengerimalac vagy patkány szemébe többször egymásután capsaicin-oldatot cseppentünk, az fokozatosan deszenzibilizálódik úgy, hogy végül már egyáltalán nem érzi ennek az anyagnak az izgató hatását. Az így kezelt szemek más nagy hatású izgató és könnyfakasztó anyagokkal szemben is refrakter módon viselkednek: a szenzibilitás több mint ezerszeresen csökkenhet. Ismételt kezeléssel a bőr- és a légzőutak érző idegvégződéseit is sikerült deszenzibilizálni" [1].

Az újabb adatok tükrében a vanilloidok által okozott deszenzitivizálást több fázisra osztják. Az egyik fázis alatt, mely gyorsan megy végbe, a Ca<sup>2+</sup> beáramlása csökken, a második, lassú fázis viszont független a Ca<sup>2+</sup> ionoktól. A deszenzitivizáció valószínűleg egy olyan agonista által kiváltott konformáció változás, mely végül is a csatorna bezárásához vezet. A deszenzitivizáció alatt defoszforilálás jön létre, mely ellentéte a szenzitivizáció alatt végbemenő foszforilációnak. 8Bromo-cAMP hatására a PKA foszforilálja a Ser<sup>116</sup> és Thr<sup>370</sup> oldalláncokat. Calmodulin is képes Ca<sup>2+</sup>-dependens deszenzitivizációt létrehozni a karboxi terminálison azáltal, hogy a 780-801 aminosavakhoz kötődik. A calmodulin még az első ankyrin gyűrűhöz is kötődik (188-222), mely a TRPV1 amino terminális részében helyezkedik el. Az Y671K mutáns a TRPV1 hatodik transzmembrán részében szintén csökkent

Ca<sup>2+</sup> permeabilitással jár. A PIP2 is, mely a 777-820 nyolc pozitív töltésű aminosavhoz kötődik, részt vesz a TRPV1 gátlásában.

### **TRPV2**

A TRPV2-t a TRPV1 receptorhoz hasonlóan Caterina és mtsai klónozták 1999-ben [13], melyet eleinte VRL-1-nek (vanilloid receptor-like) neveztek el. A 761 (patkány) illetve 764 (emberi) aminosavból álló fehérjénél 50-60% aminosav homológia mutatható ki a TRPV1-el aszerint, hogy patkány, vagy emberi eredetű TRPV1-el vetették össze és 3 ankyrin gyűrűt tartalmazott. A TRPV1-hez hasonlóan ez is hővel aktiválható, de hőérzékenysége magasabb annál (52 °C) és ellentétben az előbbivel, capsaicinnel és savas pH-nál nem aktiválható, viszont ruténium vörössel gátolható, de capsazepinnel nem blokkolható. A receptort 2-APB (2-aminoetoxidifenilborát) aktiválja.

Immunocitokémiai módszerekkel kimutatták, hogy a TRPV2 a patkány DRG-ben főleg a közepes és nagy átmérőjű neuronokban képződik. A TRPV2-t tartalmazó DRG neuronok 20%-a TRPV1-et is expresszál. A TRPV2-t expresszáló neuronok harmada a DRG-ben és a trigeminális neuronokban CGRP-vel (calcitonin gene related protein) együtt található. A fentiekén kívül a TRPV2 még más perifériás szervekben is megtalálható immunfestési és RNS expressziós módszerekkel (aorta sima izom, tüdő, lép, bél), sőt az agyban is, de ezekben nem hőszenszitiv, és pontos fiziológiai funkciója sem ismert.

### **TRPV3**

A TRPV3 is egy nem-szelektív ioncsatorna, hasonlóan a többiekhez, és a hozzávetőleg 790 aminosavból álló fehérje aminosav-sorrendje 43%-ban egyezik meg a TRPV1 és TRPV4-el, illetve 41%-ban a TRPV2-vel [14]. Alacsony pH, capsaicin és RTX nem aktiválják. Aktiválási hőmérséklete 31-39 °C között van. Capsazepin nem gátolja csak ruténium vörössel gátolható. A kémiai anyagok közül csak a kámfor és a 2-APB aktiválja.

A TRPV3 az emberi DRG neuronokban immunocitokémiai módszerekkel kimutatható, de kisebb arányban (20%) fordul elő, mint a TRPV1 (70%). A TRPV3 főleg a bőr keratocitákban és a haj gyökerekben található. Magas expressziós szintet írtak le a központi idegrendszer ventrális motoneuronokban és a felső nyaki dúc szimpatikus neuronjaiban. Fiziológiai szerepük itt még nem ismert.

### **TRPV4**

A TRPV4 emlősökben 871-873 aminosavat tartalmazó ioncsatornát képez a többi TRPV csatornához hasonlóan [15]. Magas permeabilitású kalcium- és magnézium ionokkal szemben. A Ca<sup>2+</sup> permeabilitás két aszpartát jelenlétéhez köthető, nevezetesen a Asp<sup>672</sup> és Asp<sup>682</sup>-hoz a rövid hidrofób részben az V. és VI. transzmembrán régiók között. Ez a régió 13 aminosavból áll és a TRPV1, TRPV2 és TRPV4-ben egyaránt előfordul. Ez a régió felelős még a ruténium vörös feszültségfüggő csatorna blokkolásáért is. A TM-VI-ban egy fenilalanin oldallánc szük-

séges a  $\text{Ca}^{2+}$ -ionok által létrehozott deszenzitizáláshoz. Hasonó hatású az F707A mutáns is. A TRPV4 génhiányos egerekben a mechanikai ingerek által kiváltott reakció csökkent. A TRPV4 antiszensz oligonukleotidákkal a taxol által kiváltott mechanikai hiperalgéziát meg lehet szüntetni.

A TRPV4 ozmotikus úton, hővel és kémiai ingerekkel egyaránt aktiválható. Hőérzékenysége 24-30 °C fok között áll fenn. Kémiai ingerlése forbol észter származékokkal (4 $\alpha$ PDD-vel, mely nem PKC- és hőmérsékletfüggő, PMA-val, mely PKC- és hőmérsékletfüggő), valamint arachidonsavval, anandamiddal és 2AG (2-arachidonil glicerol)-lal, mely FFAH (zsírsavamid hidroláz)-függő és epoxieikozatrién savval vihető végbe.

A receptor előfordul a bőr hámsejtjeiben, a vese csatornáknakban, a bronchusokban, a tüdőszövetben, a verejtékmirigyekben, a cochleáris szőrsejtjeiben, a hypothalamus ozmoszenzoros sejtjeiben, a szívben, az érfalak sejtjeiben, a keratinocitákban. Egér 308-as keratocita sejtvonalon TRPV3 és TRPV4 egyaránt jelen van, utóbbi fordul elő magasabb koncentrációban. Feltételezik, hogy heterooligomereket is képesek alkotni. Alacsonyabb mennyiségben fordul elő a TRPV4 a DRG-ben és a trigeminális dúcokban. Immunfestéssel pozitivitást mutattak ki az emberi szimpatikus és paraszimpatikus idegrostokban melyek a bőrt, az izzadságmirigyeket és a vérereket idegzik be.

### **TRPV5 és TRPV6**

A TRPV5 és a TRPV6 nem tartoznak a hőérzékeny csatornák közé. Nagyfokú  $\text{Ca}^{2+}$ -ion szelektivitás jellemző rájuk, a hámsejtjeiben fordulnak elő, a TRPV5 a vesékben és a TRPV6 a bélben.

## **B. Hideg érzékeny TRP csatornák**

### **TRPM8**

A TRPM8 (transziens receptor potenciál melasztatin) az enyhe hideggel aktiválható receptorok közé sorolható. Aktivációs hőmérsékleti küszöbértéke 23-28 °C, mechanikai ingerlésre nem érzékeny, de kalcium érzékeny nem-szelektív ioncsatorna. Kémiai agonistája a mentol (viszonylag pH inszenzitiv) és az icilin (pH érzékeny), melyek az ingerküszöböt magasabb hőmérsékletre emelik. Gátló hatást fejtenek ki rá a BCTC (N-aryl-4-(2-pyridyl)piperazine-carboxamide) és a capsazepin, melyek mindketten TRPV1 gátlók is, de az utóbbi alacsonyabb koncentrációban gátolja a TRPV1-t, mint a TRPM8-t.

A TRPM8 1104 aminosavat tartalmaz. A G805A szubsztitúció elveszti icilin érzékenységét patkányban, csirkében a fordított helyettesítés icilin érzékenységet indukál, mivel ott eleve Ala<sup>805</sup> fordul elő a szekvenciában. Az Asn<sup>799</sup> és Asp<sup>802</sup> szintén hozzájárul az icilin érzékenységhez. A mentol érzékenységért a Thr<sup>745</sup> a TM-II helixben is felelős. A TRPM8 nem tartalmaz ankyrin gyűrűt [16].

A TRPM8 a DRG és a trigeminális szenzoros neuronok közül a kisebb átmérő-

júekben 15-20%-ban van jelen, amelyek a TrKA receptort (nagy affinitású NGF receptor) expresszálják.

### TRPA1

A káros hideg által aktivált ioncsatornák hőmérsékleti küszöbe 15-20 °C és a patkány DRG neuronok 4-13%-ban fordul elő. A TRPV1 pozitív egér DRG neuronok 30%-a TRPA1-et is koexpresszálják, melyek capsaicin és RTX szenzitív polimodális receptorok.

A TRPA1 (korábban ANKTM1) ahol az „A” ankyrint jelent, aktiválása 20-17 °C alatt történik, Ca<sup>2+</sup>-ionok és ozmotikus változások is aktiválják. Reaktív kémiai vegyületek kovalensen módosítják a TRPA1 csatorna N-terminális részének ciszteinjeit. Hasonlóképpen hatnak a 4-hidroxi-2-noneal, az akrolein, az allilizotiocianát, a diallil diszulfid, az N-metil maleimid, a mustárolaj, a fahéjaldehid, az eugenol, a gingerol, a BCTC, és a hidrogén hiperoxid, valamint a nem reaktív ligandok, mint az icilin, a trinitrofenol, a klotrimazol és a farnezil tioszalicilsav. Alacsony, szubmikromoláris mentol koncentrációk is aktiválnak. PLC (foszfolipáz C) is aktív, a hideg ingerre kiváltott hiperalgéziát okozva. A TRPA1 nem érzékeny a hőmérséklet emelésére és a hipotoniára sem. A TRPA1-t gátolja a ruténium vörös és a kámfor, valamint a mentol magas µM-os koncentrációban. A capsaicin és mustárolaj okozta deszenzitizációt a kannabinoidok újra aktiválják.

A TRPA1 szerkezetét 1120 aminosav alkotja, mely 14 ankyrin gyűrűt tartalmaz [17]. Az egér DRG neuronok mindössze 3,6%-ában fordul elő, de ezen sejtek 97 %-ában a CGRP (calcitonin gén regulált protein) és a VPR1 is jelen vannak. Újszülött patkány trigeminális neuronjaiban TRPA1 expresszálódik. Az V. transzmembrán domén felelős a mentol érzékenyséért, ezen belül emberben a Thr<sup>877</sup> és egérben a Gly<sup>878</sup>. *Drosophilában* a TRPA1 (dANKTM1) megfelelője hőérzékeny és 54%-ban azonos az egér TRPA1-el. Az ioncsatorna 25-29 °C-on aktiválódik, amely megközelíti a *Drosophila* által kedvelt környezeti hőmérsékletet.

### Következtetések

A TRP csatornák molekuláris szerkezetének megismerése nagyban elősegítette újabb fájdalomcsökkentő gyógyszerek kutatását és kifejlesztését. Hosszantartó deszenzitizáló hatásuk miatt egyes agonisták is (pld. reziniferatoxin, capsaicin, mentol) szerepelnek ezen a listán. Ennél jóval több kísérletet végeztek az antagonistákkal, melyek közül több már klinikai kipróbálás alatt van. Az irodalomban mintegy 20 TRPV1 antagonistát közöltek le eddig, melyek közül 6 klinikai kipróbálás alatt van. Az antagonisták bevezetését a klinikai gyakorlatba gátolja, hogy míg az agonisták csökkentik a testhőmérsékletet, az antagonisták általában növelik. A hosszantartó deszenzitizáló agonista kezelés elsősorban a krónikus, neuropatiás fájdalmak esetében alkalmazható helyileg. A többi termoszenzoros receptor terápiás kiaknázása ilyen téren némileg elmarad a TRPV1-től, eltekintve a mentoltól, mely a hidegérzékeny receptorokra hat. A TRP receptorok szerkezeti vizsgálata megvilágította a kötődés helyének fontosságát és az ebből eredő hatás különbözőségét a capsaicin és a reziniferatoxin esetében. A további



szerkezeti, ill. esetleges heterodimerizációs kísérletekben dől el, hogy milyen lehetőségei lesznek még a célzott terápiáknak.

**1. táblázat.** A TRP csatornák tulajdonságai

Típus	Az ioncsatorna aktiválási hőmérséklete	Ankyrin gyűrűk száma	Aminosavak száma
TRPV1	43 °C felett	3-6	838
TRPV2	52 °C	6	p761, h764
TRPV3	31-39 °C	4	790
TRPV4	24-30 °C	4	871-873 emlős
TRPM8	23-28 °C hűtésküszöb 15-20 °C ártalmas hideg	0	1104
TRPA	20-17 °C	14	1120

## IRODALOM

### a. Összefoglaló cikkek:

1. Szállási, Á., Cortright, D.N., Blum, C.E., Eid, S.R. (1999) Vanilloid (Capsaicin) receptors and mechanisms. *Pharmacol.Rev.* **512**, 160-211.
2. Julius, D., Basbaum, A.I. (2001) Molecular mechanisms of nociception. *Nature* **413**, 203-210.
3. Clapham, D.E. (2003) TRP channels as cellular sensors. *Nature* **426**, 517-524.
4. Cortright, D.N., Szállási, A. (2004) Biochemical pharmacology of the vanilloid receptor TRPV1. An update. *Eur. J. Biochem.* **271**, 1814-1819.
5. Ferrer-Montiel, A., Garcia-Martinez, C., Morenilla-Parao, C., Garcia-Sanz, N., Fernandez-Carvajal, A., Fernandez-Ballester, G., Planells-Cases, R. (2004) *Eur. J. Biochem.* **271**, 1820-1826.
6. Nagy, I., Sántha, P., Jancsó, G., Urbán, L. (2004) The role of the vanilloid (capsaicin) receptor (TRPV1) in physiology and pathology. *Eur. J. Pharmacol.* **500**, 351-369.
7. Szolcsányi, J., Pethő, G. (2006) History of ion channels in the pain sensory system. *Current Topics in Membranes* **57**, 21-72.
8. Caterina, M.J., Park, U. (2006) A polymodal sensor in the nociceptor terminal. *Current Topics in Membranes* **57**, 113-150.
9. Oh, U. (2006) Nociceptive signals to TRPV1 and its clinical potential. *Current Topics in Membranes* **57**, 151-180.
10. Tominaga, M. (2006) Gating, sensitization, and desensitization of TRPV1. *Current Topics in Membranes* **57**, 181-197.
11. Bevan, S. (2006) TRP Channels as thermosensors. *Current Topics in Membranes.* **57**, 199-239.

12. Szállási, Á., Cortright, D.N., Blum, C.A., Eid, S.R. (2007) The vanilloid receptor TRPV1: 10 years from channel cloning to antagonist proof-of-concept. *Nature Rev. Drug Discovery* **6**, 357-372.

## b. Idézett cikkek:

- [1] Jancsó Miklós és Jancsó Miklósné (1949) Érzőidegvégződés deszenzibilizálása. *Kísérletes Orvostudomány* **2**, 15.
- [2] Jancsó, N., Jancsó-Gábor, A., Szolcsányi, J. (1967) Direct evidence for neurogenic inflammation and its prevention by denervation and the pretreatment with capsaicin. *Br. J. Pharmacol.* **31**, 138-151.
- [3] Jancsó, G., Király, E., Jancsó-Gábor, A. (1977) Pharmacologically induced selective degeneration of chemosensitive primary sensory neurons. *Nature* **270**, 741-743.
- [4] Pórszász, J., György, L., Pórszász-Gibisz, K. (1955) Cardiovascular and respiratory effects of capsaicin. *Acta Physiol. Hung.* **8**, 61-76.
- [5] Szolcsányi, J., Szállási, Á., Szállási, Z., Joó, F., Blumberg, P.M. (1990) Resiniferatoxin : an ultrapotent selective modulator of capsaicin-sensitive primary afferent neurons. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **255**, 923-928.
- [6] Oláh, Z., Karai, L., Iadarola, M.J. (2002) Protein kinase C (alpha) is required for vanilloid receptor 1 activation. Evidence for multiple signaling pathways. *J. Biol. Chem.* **277**, 35752-35759.
- [7] Ács, G., Palkovits, M., Blumberg, P.M. (1994) [<sup>3</sup>H]Resiniferatoxin binding by the human vanilloid (capsaicin) receptor. *Mol. Brain. Res.* **23**, 185-190.
- [8] Mezey, E., Tóth, Z.E., Cortright, D.N., Arzubi, M.K., Krause, J.E., Elde, R., Guo, A., Blumberg, P.M., Szállási, A. (2000) Distribution of mRNA for vanilloid subtype 1 (VR1) and VR1-like immunoreactivity, in the central nervous system of the rat and human. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **97**, 3655-3660.
- [9] Kedei, N., Szabó, T., Lile, J.D., Treanor, J.J., Oláh, Z., Iadarola, M.J. Blumberg, P.M. (2001) Analysis of the quaternary structure of vanilloid receptor 1. *J. Biol. Chem.* **276**, 28613-28619.
- [10] Ács, G., Biró, T., Ács, P., Modarres, S., Blumberg, P.M. Differential activation and desensitization of sensory neurons by resiniferatoxin. *J. Neurosci.* **17**, 5622-5628.
- [11] Szabó, T., Biró, T., Gonzalez, A.F., Palkovits, M., Blumberg, P.M. (2002) Pharmacological characterization of vanilloid receptor located in the brain. *Mol. Brain Res.* **98**, 51-57.
- [12] Caterina, M.J., Schumacher, M.A., Tominaga, M., Rosen, T.A., Levine, J.D., Julius, D. (1997) The capsaicin receptor: A heat activated ion channel in the pain pathway. *Nature* **389**, 816-824.
- [13] Caterina, M.J., Rosen, T.A., Tominaga, M., Brake, A.J., Julius, D. (1999) A capsaicin receptor homologue with a high threshold for noxious heat. *Nature* **398**, 436-441.
- [14] Smith, G.D., Gunthorpe, M.J., Kelsell, R.E., Hayes, P.D., Reilly, P., Facer, P., Wright, J.E., Jerman, J.C., Walhin, J.-P., Ooi, L., Egerton, J., Charles, K.J., Smart, D., Randall, A.D., Anand, P., Davis, J.B. (2002) TRPV3 is a temperature-sensitive vanilloid receptor-like protein. *Nature* **418**, 186-190.
- [15] Liedtke, W., Choe, Y., Marti-Renom, M.A., Bell, A.M., Denis, C.S., Sali, A., Hudspeth, A.J., Friedman, J.M., Heller, S. (2000). Vanilloid receptor related osmotically activated channel (VR-OAC), a candidate vertebrate osmoreceptor. *Cell* **103**, 525-535.
- [16] McKemy, D.D., Neuhauser, W.M., Julius, D. (2002) Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation. *Nature* **416**, 52-58.

- [17] Story, G.M., Peier, A.M., Reeve, A.J., Eid, S.R., Mosbacher, J., Hricik, T.R., Earley, T.J., Hergarden, A.C., Andersson, D.A., Hwang, S.W., McIntyre, P., Jegla, T. Bevan, S. Patapoutian, A. (2003) ANKTM1, a TRP-like channel expressed in nociceptive neurons, is activated by cold temperatures. *Cell* **112**, 819-829.



*Wollemann Máriát a Pázmány Péter Tudományegyetem orvosi karán avatták orvosdoktorrá 1947-ben. 1946-1947-ig a szegedi, majd 1948-49-ig a budapesti orvosegyetemen dolgozott a Gyógyszertani, Anatómiai és Biokémiai Intézetekben. Ezután 1950-1954 között az MTA Biokémiai Intézetében, 1955-1970-ig az Országos Idegsebészeti Tudományos Intézetben, majd 1971 óta az MTA SZBK Biokémiai Intézetében dolgozott, ahol előbb csoportvezetői, majd igazgatóhelyettesi és 1979-1983-ig igazgatói funkciót töltött be, jelenleg nyugdíjas tudományos tanácsadóként tevékenykedik. Hosszabb tanulmányúton járt Berlinben, New Yorkban és Párizsban. Kandidátusi oklevelét 1954-ben, az orvostudományok doktora oklevelet 1968-ban kapta meg. Egy francia nyelvű tudományos könyve jelent meg a neurotranszmitterekről, és egy angol nyelvű az agytumороk biokémiájáról. Az MTA SZBK Biokémiai Intézetében 1979 óta opioid receptorokkal és a receptorok kölcsönhatásaival foglalkozik.*

## FEHÉRJÉK, LIPIDEK ÉS NUKLEINSAVAK STRESSZ INDUKÁLTA POSZTTRANZLÁCIÓS MODIFIKÁCIÓJA

**Murányi Marianna  
Biomedtek Ltd.**

### Összefoglalás

A sejtanyagcsere során melléktermékként reaktív molekulák is keletkeznek, melyek részt vehetnek a sejt szignáltranszdukciós folyamataiban, a felesleges molekulákat pedig a sejtek antioxidáns rendszerei semlegesítik. Az antioxidáns rendszer azonban túlterhelődik, ha a sejtet rendkívüli stressz éri. Ennek következménye a sejtet felépítő molekulák károsodása, súlyos esetben a sejt halála. A sejtet felépítő molekulákon a reaktív molekulák által okozott biokémiai módosítások változatosak, érinthetik a lipideket, szénhidrátokat, a fehérjéket és nukleinsavakat is. E tanulmány célja, hogy összefoglalja jelenlegi ismereteinket a sejtben keletkező reaktív molekulák keletkezésének körülményeiről, a sejtet felépítő molekulákon az általuk okozott biokémiai módosításokról és ezek fiziológiás és pathofiziológiás következményeiről.<sup>1</sup>

### Bevezetés

Jelenleg kétféle koncepció él a sejtben termelődő oxidánsokkal kapcsolatban. Az egyikben az oxidánsok mint káros molekulák szerepelnek, melynek következtében a sejt oxidatív stressztől szenved. A másikban ezek a molekulák fontos szerepet játszanak a sejtfunkciók fiziológiás regulációjában. Utóbbira számos példát említhetünk, így a szuperoxid anionnak a memória folyamataiban játszott nélkülözhetetlen szerepét [1]. Az oxidánsok mennyisége dönti el, hogy oxidatív stresszről vagy redox-regulációról beszélhetünk-e. E tanulmány célja, hogy összefoglalja jelenlegi ismereteinket a sejtben keletkező reaktív molekulák keletkezésének körülményeiről, a sejtet felépítő molekulákon az általuk okozott biokémiai módosításokról és ezek fiziológiás és pathofiziológiás következményeiről.

### Szabadgyökök keletkezése

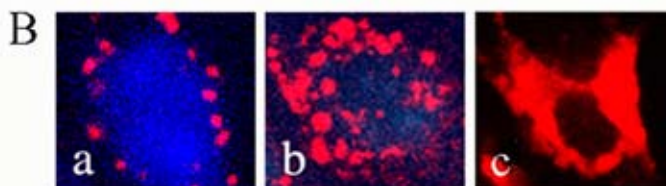
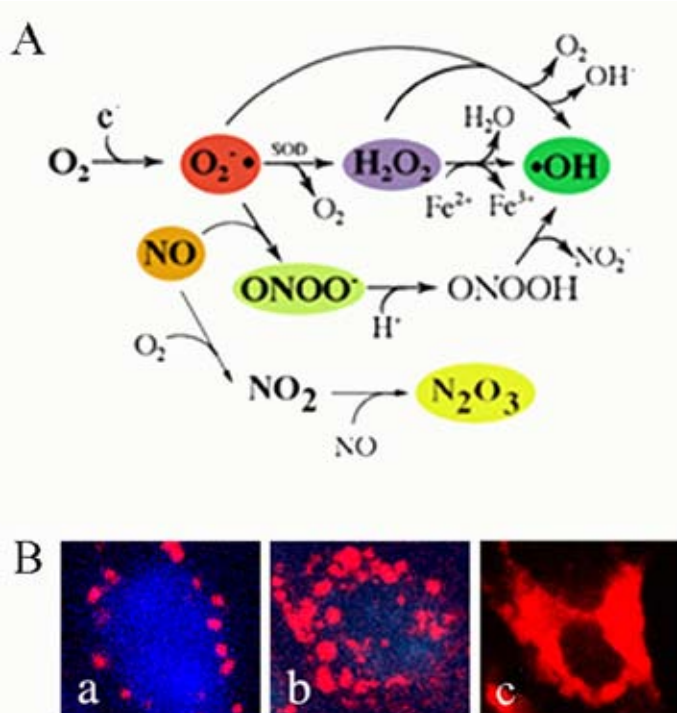
A sejtanyagcsere normális működése során számos káros molekula is keletkezik. Ezek közé tartoznak az oxidálószerke és a szabadgyökök (1. táblázat), utóbbiak külső elektronhéján párosítatlan elektronok keringenek, ebből fakadóan rendkívül reakcióképesek. Reaktív molekulák a sejt meghatározott pontjain keletkeznek, főként a mitokondriumokban és citoplazmában [2]. A sejtmembránban foszfolipidekből foszfolipáz-A2 hatására keletkező arachidonsav lebontása ciklooxigenáz által a keletkező prosztaglandinok és tromboxánok mellett szuperoxid ( $\cdot\text{O}_2^-$ ) is keletkezik melléktermékként. Jelenleg a legnagyobb jelentőséget a mitokondriumban végbemenő folyamatoknak tulajdonítunk. A légzési láncon átfutó elektronok egy része megszökik az I, III és IV mitokondriális komplexekről, melyek az ATP szintéziséhez szükséges proton-grádiens létrehozására, így ezek az elektronok közvetlenül a molekuláris oxigénre kerülnek, létrehozva a szuperoxid aniont [3]. Rendkívül reaktív gyök lévén, keletkezésének helyéhez közel azonnal

**1 Rövidítések jegyzéke:** ATP, adenzin-trifoszfát; iNOS, indukálható nitrogén-monoxid szintáz; NO, nitrogén-monoxid; ONNO-, peroxinitrit; PARP, poli-ADP-ribóz polimeráz; ROS, reaktív oxigénradikálok; SOD, szuperoxid-dizmutáz;

reagál más molekulákkal. Normális esetben a szuperoxid-dizmutáz továbbalakítja hidrogén-peroxiddá, melyet a glutation-peroxidáz és kataláz semlegesít, vízzé és oxigénné bontva azt, (1.ábra) [4]. A fiziológiás mennyiségben keletkezett szabadgyökök szerepére vannak már példák, így a szuperoxid mediátorként részt vesz az agy memória folyamataiban [1].

A mitokondriális funkciók elégtelen működésének következményeként a sejt oxidatív stressznek van kitéve, mely a mitokondriumot is károsítja [5]. Ha a légzési láncon megvalósuló folyamatok zavart szenvednek, akkor a molekuláris oxigénre kerülő elektronok következtében nagy mennyiségű szuperoxid anion keletkezik. A keletkező szuperoxid anion további reaktív oxigén- és nitrogéngyökök keletkezéséhez vezet. Ha a szuperoxid anion nitrogén-monoxiddal ( $\cdot\text{NO}$ ) találkozik a nitrogén-monoxid szintáz (iNOS) intenzív működésének eredményeként, akkor a két molekula reagál egymással és egy rendkívül reakcióképes és káros molekula, a peroxinitrit ( $\text{ONOO}^-$ ) keletkezik, mely a DNS, membránlipidek és fehérjék oxidációjával sejthalálhoz vezet. A peroxinitrit a fehérjék nitrozilációja által belevetkezőzhat a tirozin foszforilációs és defoszforilációs szignálutakba, valamint a mitokondriumban számos enzimet károsíthat, például a sejt energiatermelésében kulcsfontosságú ATP-szintetázt és más enzimeket a légzési láncban, valamint az antioxidáns enzimeket is [6]. A mitokondrium membránjának károsításával pedig beindíthatja az apoptotikus útvonalakat. A NO autooxidáción is áteshet, ennek következtében nitrogén-dioxid ( $\text{NO}_2$ ) és dinitrogén-oxid ( $\text{N}_2\text{O}_3$ ) keletkezik, amelyek a fehérjékkel reagálva módosítják azok cisztein szulfhidril csoportjait, ami az enzimek működésének megváltozásához vezet [1. ábra] [7].

Szabadgyökök nagy mennyiségben keletkeznek az agyban iszkémiás inzultust követően, melyet súlyosbít a hyperglükémiás/diabéteszes állapot [8]. Iszkémiás állapotban a



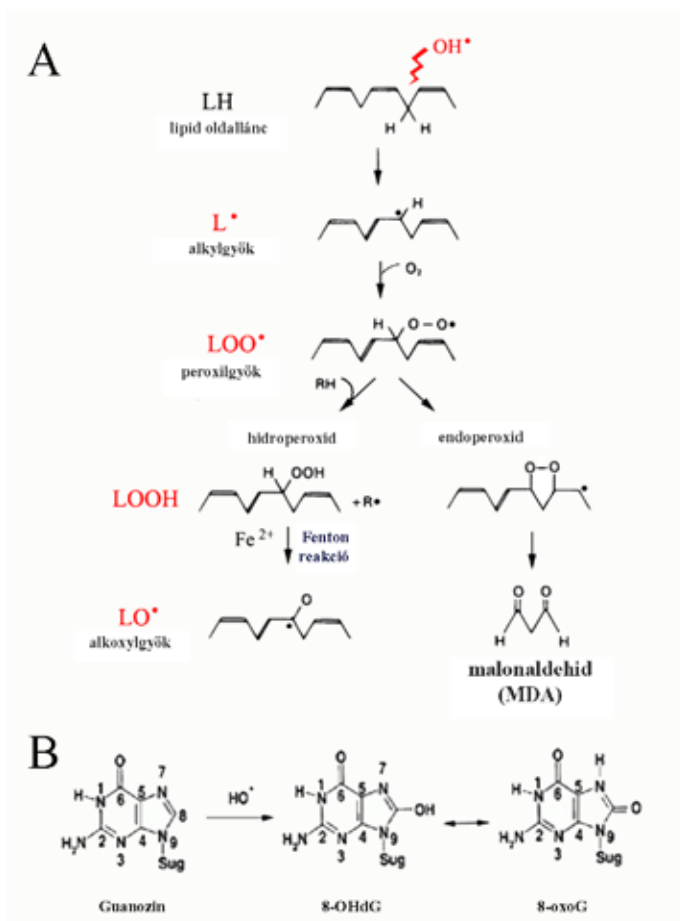
**1. ábra.** Reaktív oxigén- és nitrogéngyökök keletkezése. A mitokondriális légzési lánc elektronjai a molekuláris oxigénre kerülhetnek szuperoxid termelést eredményezve. A szuperoxid anion a szuperoxid-dizmutáz hidrogén-peroxiddá ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) alakítja, mely vas-katalizált spontán reakcióban vagy magával a szuperoxiddal reagálva reaktív hidroxilgyökké ( $\cdot\text{OH}$ ) alakulhat. A szuperoxid a nitrogén-monoxid szintáz enzimátikus működése során keletkező nitrogén-monoxiddal ( $\text{NO}$ ) is képes reagálni, mely peroxinitrit ( $\text{ONOO}^-$ ) keletkezéséhez vezet, utóbbi gyorsan lebomlik a szintén reaktív hidroxilgyökre és nitrit anionra ( $\text{NO}_2^-$ ). B. Szuperoxid anion termelődése globális ischaemiát követően normoglikémiás (a) és diabétes mellitusban szenvedő (b) patkány kortikális idegsejtjeiben és makrofágjaiban (c).



vérellátás serkentésének növelése céljából megnövekedett NO, illetve a megjelenő makrofágok által termelt NO a megnövekedett szuperoxid mennyiségével óriási mennyiségű peroxinitrit termelődéséhez vezet az idegsejtekben, melyek károsodást szenvednek és el is pusztulhatnak [9]. A mitokondrium működésének zavara tehát jelentős szerepet játszik a diabetes mellitus hatására kialakuló, agyi iszkémiát követő súlyosabb agyi károsodásokban.

A szuperoxidból keletkező hidrogén-peroxid is részt vesz a sejtben zajló

szignáltranszdukciós folyamatokban. Az antioxidáns enzimek kontrollja alól elszabadult  $H_2O_2$  károsítja a mitokondrium membránját a citokrom-c kiszabadulását okozva az intermembrán térből, mely a sejt apoptotikus útvonalait indítja be a sejt halálához vezetve [10]. Hidrogén-peroxidból átmeneti fémionok (vas, réz) jelenlétében rendkívül reaktív és káros molekula, a hidroxilgyök képződik, mely a DNS, membránlipidek és fehérjék oxidációjával jelentős károkat okoz a sejtekben [11].



**2. ábra.** Lipidperoxidáció és nukleinsavak oxidációja. A. Lipidperoxidáció. A hidroxilgyök a membrán telítetlen zsírsavaival (LH) reagál és alkyl és alkoxil gyököket ( $L^\bullet$ ) hoz létre. Autooxidálódás eredményeként lipid peroxidok és lipid peroxilgyökök ( $LOO^\bullet$ ) keletkeznek. Utóbbiak lipid oldallánccal reagálva lipid hidroperoxidokat (LOOH) és alkylgyököket hoznak létre megindítva egy öngerjesztő folyamatot. A lipid hidroperoxidok elősegítik a Fenton-reakciót, melyben a peroxidból átmeneti fémek hatására hidroxilgyökök képződnek. A lipid peroxidáció során káros anyagok is képződnek (malonaldehid, 4-hidroxi-nonenal). B. A guanozin bázis hidroxilációja vagy oxidációja következtében 8-hidroxi-deoxiguanozin (8-OHdG) és 7,8-dihidroguanozin (8-oxoG) keletkezik.

### Reaktív molekulák támadáspontjai és detektálásuk módszerei

A szabadgyökök támadáspontjai a DNS nukleotidjai, a lipidek kettős kötési és a fehérjék aminosav oldalláncai. A különböző szabadgyökök különféle változásokat idéznek elő a sejtet felépítő molekulákban. A rendkívül reaktív peroxinitrit és hidroxilgyök carbonilvegyületeket (aldehideket és ketonokat) hoz létre, valamint keresztkötéseket és lipid peroxidációt. A hidroxilgyök továbbá kovalens keresztkötéseket és további szabadgyökök képződését indukálja [12, 13].

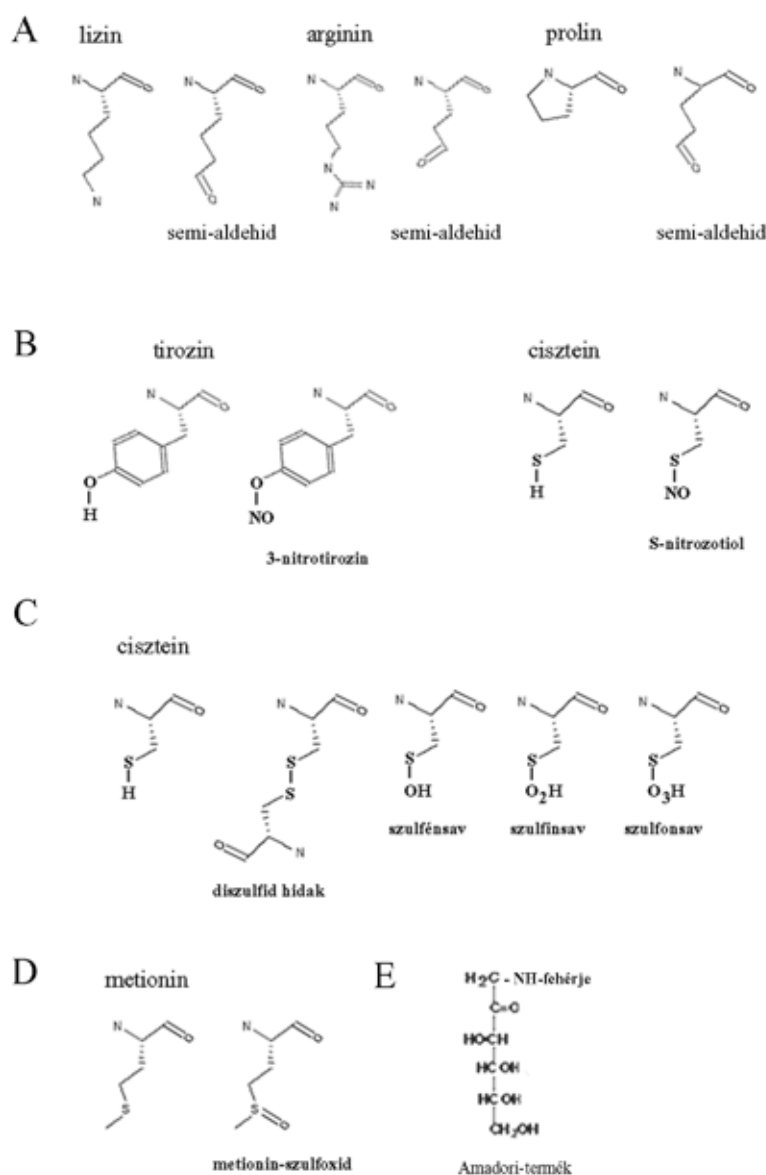
### Lipidek

A lipidek kettős kötéseiben okozott változások elindítója a hidroxilgyök,

mely a membrán telítetlen zsírsavaival (LH) reagál és alkyl és alkoxyil gyököket (L\*) hoz létre (2.A ábra). Ezek autooxidálódhatnak, melynek eredményeként lipid peroxidok és lipid peroxilgyökök (LOO\*) keletkeznek. Utóbbiak lipid oldalláncokkal reagálva lipid hidroperoxidokat (LOOH) és alkylgyököket hoznak létre, ezzel megindítva egy öngerjesztő folyamatot. A lipid hidroperoxidok elősegítik a Fenton-reakciót, melyben a peroxidból átmeneti fémek hatására hidroxilgyökök keletkeznek. A lipid peroxidáció során számos káros anyag képződik, például malonaldehid és 4-hidroxi-nonenal [14]. Mindkettő hosszú élettartamú molekula, melyek képesek a membránokon is áthatolni és számos fehérjét, lipidet és nukleinsavat károsítani. A lipidperoxidációt az F<sub>2</sub>-izoprosztánok (PGF<sub>2</sub> alfa izomerek) mérésével, illetve thiobarbiturátsavval (TBARS) lehet kimutatni [15].

### Fehérjék

A fehérjékben okozott oxidatív változások egyike a cisztein szulfhidril (-SH) oldalláncait érinti, mely következtében a fehérjék között keresztötések jönnek létre, módosítva vagy gátolva a fehérje funkcióját (3. ábra). Példaként említhető egy mitokondriális fehérje, az adenzin nukleotid transzlokátor, mely oxidatív stressznek kitéve részt vesz a mitokondrium belső membránjában elhelyezkedő nem-szelektív ioncsatorna pórus komplex kialakításában, melyen a kalcium és protonok kiáramlása miatt összeomlik a membránpotenciál [16]. Az ATP csökkent mennyisége korlátozza



**3. ábra.** Fehérjék modifikációja. A. Karboniláció. A hidrogénperoxid és a hidroxilgyök karbonilkötéseket (C=O) hoz létre bázikus aminosavakban. B. Tirozin és cisztein nitrozilációja. A szulfhidril és hidroxilcsoportokat nitrogénygyökök módosíthatják, nitrotirozint és S-nitrozotiolokat kialakítva. C. Szulfhidril oldalláncok modifikációja. A cisztein szulfhidril (-SH) oldalláncjai oxidálódnak, melynek következtében a fehérjék között keresztötések jöhetnek létre. D. Metionin oxidációja. Metionin oxidációjával metionin-szulfoxid keletkezik. E. Amadori-termék. A fehérjék glikozilációja, azaz glükózzal való kapcsolódása következtében jön létre az Amadori-termék, majd a késői glikozilációs végtermékek.

az ATPázok működését, mely végül a sejt ionegyensúlyának felborulásához és sejtpusztuláshoz vezet [16].

Az extracelluláris tér erősen oxidatív környezetében (elhanyagolható mennyiségű glutation, GSH) diszulfidok vannak többségben. Azonban a plazmamembránban elhelyezkedő, a sejt felszínére kinyúló kulcsfontosságú receptorokon és ioncsatornákon redukált thiolokat találunk. A citoplazmában az erősen redukált körülmények (GSH:GSSG=30:100) között többnyire szabad thiolok találhatóak [13]. A hidrogén-peroxid és peroxinitrit a fehérjék szulfhidril csoportjait oxidálja és ezzel keresztkötéseket hoz létre a fehérjén belül, fehérjék között vagy mindkettőn (3.C ábra) [17,18]. A szulfhidril csoportokat nitrogénygyökök is módosíthatják, így a nitrogén-monoxid autooxidációjával képződött  $N_2O_3$  S-nitrozothioloikat hoz létre (3.B ábra). Ennek kimutatására használatos a higanyos Griess-reakció vagy a DAN (diaminonaftalén) [15]. A peroxinitrit fő támadáspontjai a cisztein, metionin, fenilalanin és a tirozin aminosavak. A tirozinból 3-nitrotirozin keletkezik, amit az ellene termeltetett antitesttel lehet kimutatni immunhisztokémiai festéssel vagy Western-blot módszerrel (3.B ábra) [9].

A hidroxilgyök és a hidrogén-peroxid karbonilkötéseket (C=O) hoz létre bázikus aminosavakban (hisztidin, lizin, arginin), melynek következtében az aldehidhidak kialakulása a fehérjék keresztkötéseihez vezetnek [12]. A karbonilokat dinitrofenil-hidrazinnal lehet kimutatni és spektrofotométerrel mérni (3.A ábra) [15]. A metionin oxidációjával metionin-szulfoxid keletkezik. (3.D ábra).

A fehérjék egy másik, az öregedésben is szerepet játszó módosítása a glikoziláció, mely a fehérjék glükózzal való kapcsolódását jelenti. Cukorbetegségben ez jelentős, érinti mind a rövid, mind a hosszú élettartamú fehérjéket. A folyamat során a fehérjéhez Schiff-bázis kötéssel kötődik a glükóz, majd izomerizáció során kialakul a ketoaminkötést tartalmazó Amadori termék. Ez utóbbi a hosszú élettartamú szerkezeti fehérjék (pl. kollagén) esetében további átalakuláson megy keresztül, és kialakulnak a késői glikozilációs végtermékek (AGE, advanced glycation end products), melyek ellenállóak a lebontó enzimekkel szemben, felhalmozódnak és receptoraikhoz kötődve elősegítik szabadgyökök képződését, növekedési faktorokat indukálnak és megzavarják a haemostasiszt (3.E ábra) [19].

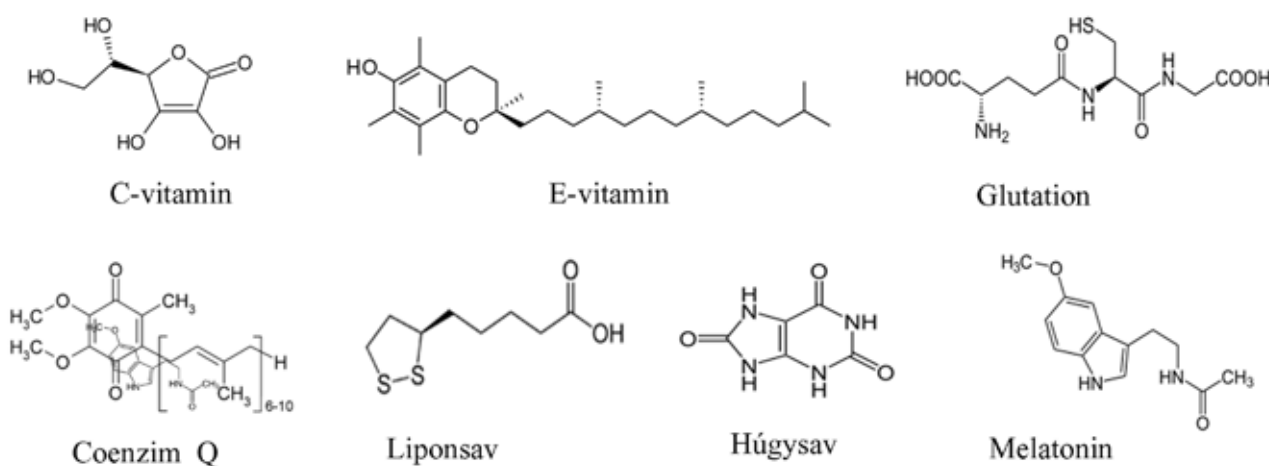
### Nukleinsavak

A nukleinsavakat érintő leggyakoribb módosulás a guanozin bázist érintő hidroxiláció vagy oxidáció, mely következtében 8-hidroxi-deoxiguanozin (8-OHdG), illetve 7,8-dihidrogvanozin (8-oxoG) keletkezik, melyek könnyedén alakulnak egymásba (2.B ábra) [20] [15]. A módosulás következtében a guanozin adeninnel alakít párt, melynek eredményeként mutáció jön létre, hiszen a helytelen párosodás miatt GC helyett AT jelenik meg a nukleinsavban. A sejtmaggal ellentétben a mitokondriumban alacsony a DNS-ben bekövetkező hibák javításának határfoka, ezért a mitokondriális DNS-t kiemelten érinti az oxidatív és nitrozatív stressz. A módosult guanint ellenanyaggal lehet kimutatni immunfestéssel vagy Western-blot módszerrel [9, 15], a DNS-ben bekövetkezett töréseket Comet módszerrel [21].

A DNS oxidatív károsodása, a DNS-en kialakuló lyukak aktiválják a sejt javító mechanizmusait, mely kezdő lépése a polyADP-riboziláció, egy reverzibilis poszttranszlációs fehérje módosítás. A transzkripció faktorok polyADP-ribozilációja képtelenné teszi a hisztonokat, hogy kötődjenek a DNS-hez, így lehetővé téve a javító enzimek DNS-hez való jutását. A polyADP-riboziláció 90%-áért a PARP-1 (E.C. 2.4.2.30, ADP-ribozil-transzferáz) a felelős. Aktivációját követően a NAD<sup>+</sup>-ot nikotinamidra és ADP-ribózra hasítja. A polymerizált ADP-ribózt ezután a megfelelő fehérjékhez kapcsolja [22]. Súlyos oxidatív stressz nagymértékű polyADP-ribozilációt indukál, melynek következtében nagy mennyiségű NAD<sup>+</sup> fogy, így az ATP mennyisége is lecsökken, mely sejtkárosodáshoz vezethet. A polyADP-riboziláció szerepet játszik számos más biológiai folyamatban is, például memória folyamatokban [23].

### Antioxidánsok

A reaktív molekulák által okozott károsodások elleni védekezés céljából a sejtek kifejlesztettek egy komplex antioxidáns védekezési rendszert, melynek tagjai között vannak szabadgyökfogók, például a glutation, tioredoxin, C és E vitamin,



**4. ábra.** Antioxidánsok. C-vitamin (aszorbinsav), E-vitamin (tocopherol), glutation, koenzim Q, liponsav, húgysav, melatonin.

illetve enzimek, például szuperoxid-dizmutáz, kataláz és glutation-peroxidáz (4. ábra) [24, 25].

A citoplazmában és az extracelluláris mátrixban elhelyezkedő szuperoxid-dizmutáz rezet tartalmaz, ellentétben a mitokondriális enzimmel, mely mangánt. Mindegyik forma a szuperoxid aniont alakítja át hydrogen-peroxiddá, melyet a kataláz és a glutation peroxidáz konvertál vízre és oxigénre. A szelént tartalmazó glutation peroxidáz ezen kívül a lipid peroxidokat is visszaalakítja GSH felhasználásával. A GSH a legfőbb citoplazmatikus antioxidáns, melyet három aminosav, cisztein, glicin és glutaminsav épít fel. A reakció következtében oxidálódott glutationt (GSSG) a glutation reduktáz regenerálja NADPH felhasználásával [26].

Az E-vitamin a lipid membránok fő szabadgyökfogója, míg a C-vitamin a sejt hidrophil részein fejti ki hatását, redukálja és ezzel semlegesíti a hidroxil, alkoxil és peroxil szabadgyököket, valamint fokozza a glutation-peroxidáz aktivitását. Az oxidálódott E-vitamin a C-vitamin, illetve a CoEnzim Q segítségével alakul vissza, a C-vitamint pedig a glutation redukálja [27,28]. A tobozmirigy hormona, a melatonin eredményes hidroxilgyökfogó, átjut a mitokondriális és sejtmag membránján, védelmet nyújtva a DNS károsodása ellen. Utóbbinak azonban a kor előrehaladtával csökken a mennyisége [29]. A purin lebontásából származó húgysav is véd a szabadgyökök ellen és megvédi a C-vitamint az oxidációtól, mivel megköti a szabad vas- és a réz-ionokat [30].

Amennyiben a sejtek nincsenek kitéve jelentős mértékű oxidatív és nitrozatív stressznek, a rendszer jól működik. Ha azonban nagy mennyiségű reaktív molekula képződik, a rendszer túlterhelődik, melynek sejtkárosodás, súlyos esetben sejthalál a következménye.

### Irodalomjegyzék

- [1] Kishida, K. T. Klann, E. (2007), Sources and Targets of Reactive Oxygen Species in Synaptic Plasticity and Memory, *Antioxid Redox Signal*, 9(2): 233-44.
- [2] Murphy, M. P. (2009), How mitochondria produce reactive oxygen species, *Biochem J*, 417: 1-13.
- [3] Turrens, J. F., Alexandre, A. Lehninger, A. L. (1985), Ubisemiquinone is the electron donor for superoxide formation by complex III of heart mitochondria, *Arch Biochem Biophys*, 237: 408-14.
- [4] Mates, J. M., Perez-Gomez, C. Nunez de Castro, I. (1999), Antioxidant enzymes and human diseases, *Clin Biochem*, 32: 595-603.
- [5] Fiskum, G. (1985), Mitochondrial damage during cerebral ischemia, *Ann Emerg Med*, 14: 810-5.
- [6] Lipton, S. A., Choi, Y. B., Pan, Z. H., Lei, S. Z., Chen, H. S., Sucher, N. J., Loscalzo, J., Singel, D. J. Stamler, J. S. (1993), A redox-based mechanism for the neuroprotective and neurodestructive effects of nitric oxide and related nitroso-compounds, *Nature*, 364: 626-32.
- [7] Torta, F., Usuelli, V., Malgaroli, A. Bachi, A. (2008), Proteomic analysis of protein S-nitrosylation, *Proteomics*, 8: 4484-94.
- [8] Muranyi, M. Li, P. A. (2006), Hyperglycemia increases superoxide production in the CA1 pyramidal neurons after global cerebral ischemia, *Neurosci Lett*, 393: 119-21.
- [9] Muranyi, M., Ding, C., He, Q., Lin, Y. Li, P. A. (2006), Streptozotocin-induced diabetes causes astrocyte death after ischemia and reperfusion injury, *Diabetes*, 55: 349-55.
- [10] Stridh, H., Kimland, M., Jones, D. P., Orrenius, S. Hampton, M. B. (1998), Cytochrome c release and caspase activation in hydrogen peroxide- and tributyltin-induced apoptosis, *FEBS Lett*, 429: 351-5.
- [11] Halliwell, B. Gutteridge, J. M. (1990), Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview, *Methods Enzymol*, 186: 1-85.
- [12] Nystrom, T. (2005), Role of oxidative carbonylation in protein quality control and senescence, *Embo J*, 24: 1311-7.
- [13] Ghezzi, P. (2005), Oxidoreduction of protein thiols in redox regulation, *Biochem Soc Trans*, 33: 1378-81.
- [14] Niki, E., Yoshida, Y., Saito, Y. Noguchi, N. (2005), Lipid peroxidation: mechanisms, inhibition, and biological effects, *Biochem Biophys Res Commun*, 338: 668-76.



- [15] Tarpey, M. M., Wink, D. A., Grisham, M. B. (2004), Methods for detection of reactive metabolites of oxygen and nitrogen: in vitro and in vivo considerations, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 286: R431-44.
- [16] Halestrap, A. P., Woodfield, K. Y., Connern, C. P. (1997), Oxidative stress, thiol reagents, and membrane potential modulate the mitochondrial permeability transition by affecting nucleotide binding to the adenine nucleotide translocase, *J Biol Chem*, 272: 3346-54.
- [17] Saurin, A. T., Neubert, H., Brennan, J. P., Eaton, P. (2004), Widespread sulfenic acid formation in tissues in response to hydrogen peroxide, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101: 17982-7.
- [18] Quijano, C., Alvarez, B., Gatti, R. M., Augusto, O., Radi, R. (1997), Pathways of peroxynitrite oxidation of thiol groups, *Biochem J*, 322 (Pt 1): 167-73.
- [19] Boulanger, E., Wautier, J. L., Dequiedt, P., Schmidt, A. M. (2006), [Glycation, glycoxidation and diabetes mellitus], *Nephrol Ther*, 2 Suppl 1: S8-16.
- [20] Niles, J. C., Wishnok, J. S., Tannenbaum, S. R. (2006), Peroxynitrite-induced oxidation and nitration products of guanine and 8-oxoguanine: structures and mechanisms of product formation, *Nitric Oxide*, 14: 109-21.
- [21] Collins, A. R. (2009), Investigating oxidative DNA damage and its repair using the comet assay, *Mutat Res*, 681: 24-32.
- [22] Virag, L., Szabo, C. (2002), The therapeutic potential of poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors, *Pharmacol Rev*, 54: 375-429.
- [23] Cohen-Armon, M., Visochek, L., Katzoff, A., Levitan, D., Susswein, A. J., Klein, R., Valbrun, M., Schwartz, J. H. (2004), Long-term memory requires polyADP-ribosylation, *Science*, 304: 1820-2.
- [24] Urso, M. L., Clarkson, P. M. (2003), Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation, *Toxicology*, 189: 41-54.
- [25] Nemeth, E., Feher, J., Nagy, V., Lengyel, G., Feher, J. (2006), [The role of antioxidants in prevention], *Orv Hetil*, 147: 603-7.
- [26] Pompella, A., Visvikis, A., Paolicchi, A., De Tata, V., Casini, A. F. (2003), The changing faces of glutathione, a cellular protagonist, *Biochem Pharmacol*, 66: 1499-503.
- [27] Brigelius-Flohe, R., Traber, M. G. (1999), Vitamin E: function and metabolism, *Faseb J*, 13: 1145-55.
- [28] Crane, F. L. (2008), The evolution of coenzyme Q, *Biofactors*, 32: 5-11.
- [29] Reiter, R. J., Acuna-Castroviejo, D., Tan, D. X., Burkhardt, S. (2001), Free radical-mediated molecular damage. Mechanisms for the protective actions of melatonin in the central nervous system, *Ann N Y Acad Sci*, 939: 200-15.
- [30] Proctor, P. (1970), Similar functions of uric acid and ascorbate in man? *Nature*, 228: 868.



*Kutatómunkámat az MTA Szegedi Biológiai Központ G-protein mediált szignáltranszdukciós csoportjában biológus hallgatóként kezdtem 1999-ben. Eredményeimrel 2. helyezést értem el az OTDK Neurobiológiai Szekciójában 2001-ben. A diploma megszerzése után Hawaii Egyetemen, a Semmelweis Egyetem Klinikai Kísérleti Kutató- és Humán Élettani Intézetében, és a New York Egyetemen folytattam kutatásaimat a neurobiológia területén. Tudományos tevékenységem és publikációim kiterjednek az opioid addikció, agyi ischaemia, diabetes mellitus, Alzheimer-kór és memória kutatás területére. Jelenleg a BioMedTek Ltd. tudományos tanácsadójaként együttműködésekert segítek elő magyar kutatócsoportok és amerikai kutatócégek között.*

**KIEMELKEDŐ KÖZLEMÉNYEK LISTÁJA - 2006**

- Adam-Vizi V, Christos Chinopoulos.: Bioenergetics and the formation of mitochondrial reactive oxygen species. *Trends in Pharmacological Sciences*, 27(12): 639-645, 2006
- Agostini, M., Schoenmakers, E., Mitchell, C.S., Szatmari, I. Savage, D., Smith, A.G., Rajanayagam, O., Semple, R., Luan, J., L Bath, R.K., Zalin, A.N, Labib, M., Kumar, S., Simpson, H., Blom, D., Marais, D., Schwabe, J.W.R., Baroso, I., Trembath, R., Wareham, N., Nagy, L., Gurnell, M., O’Rahilly, S. and Chatterjee, V.K.K. Non-DNA binding, dominant-negative, human PPAR $\gamma$  mutations cause lipodystrophic insulin resistance *Cell Metabolism* 4:303-311, 2006
- Arányi T, Páldi A. The constant variation: DNA methylation changes during preimplantation development. *FEBS Lett.* 580(28-29):6521-6, 2006
- Bognar Z, Kalai T, Palfi A, Hanto K, Bognar B, Mark L, Szabo Z, Tapodi A, Radnai B, Sarszegi Z, Szanto A, Gallyas F Jr, Hideg K, Sumegi B, Varbiro G. A novel SOD-mimetic permeability transition inhibitor agent protects ischemic heart by inhibiting both apoptotic and necrotic cell death. *Free Radic Biol Med.* 41(5):835-48., 2006
- Chinopoulos C, Adam-Vizi V.: Calcium, Mitochondria and Oxidative Stress in Neuronal Pathology: Novel Aspects of an Enduring Theme. *FEBS Journal*, 273(3): 433-450, 2006
- Ciurciu A., Komonyi O., Pankotai T., Boros I.M.: The Drosophila HAT Gcn5 and transcriptional adaptor Ada2a are involved in nucleosomal histone H4 acetylation. *Mol Cell Biol.* 26: 9413-9423, 2006
- Csala M, Bánhegyi G, Benedetti A: Endoplasmic reticulum: A metabolic compartment. *FEBS Lett.*, 580, 2160-2165, 2006
- G. Hegyi and J. Belágyi Intermolecular cross-linking of F-actin alters the dynamics of its interaction with H- meromyosin in the weak-binding state. *FEBS Journal* 273, 1896-1905, 2006
- Kardon T, Noel G, Vertommen D, Schaftingen Van E: Identification of the gene encoding hydroxyacid-oxoacid transhydrogenase, an enzyme that metabolizes 4-hydroxybutyrate. *FEBS Lett.*, 580, 2347-2350, 2006
- Kertész S, Kerényi Z, Mérai Zs, Bartos I, Pálffy T, Barta E, Silhavy D Both introns and long 3’ UTRs operate as cis-acting elements to trigger nonsense-mediated decay in plants. *Nucleic Acids Research* 34(21):6147-57, 2006
- Kovács, M., Thirumurugan, K., Knight, P. J., Sellers, J. R. Load-dependent mechanism of non-muscle myosin 2. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 104: 9994-9, 2007
- L. Nagy, R. Schüle and H. Gronemeyer Twenty years of nuclear receptors *EMBO Reports* 7(6): 579-584, 2006

- Li H., Rauch T., Chen Z.X., Szabo P.E., Riggs A.D., Pfeifer G.P.: The histone methyltransferase SETDB1 and the DNA methyltransferase DNMT3A interact directly and localize to promoters silenced in cancer cells. *J Biol Chem.* 281: 19489-19500, 2006
- Mergaert P, Uchiumi T, Alunni B, Evanno G, Cheron A, Catrice O, Mausset AE, Barloy Hubler F, Galibert F, Kondorosi A, Kondorosi E: Eukaryotic control on bacterial cell cycle and differentiation in the Rhizobium-legume symbiosis. *P Natl Acad Sci USA* 103: 5230-5235, 2006
- Müller M, Klein I, Kopácsi S, Remaley AT, Rajnavölgyi E, Sarkadi B and Váradi A Co-expression of human ABCG5 and ABCG8 in insect cells generates an androstan stimulated membrane ATPase activity. *FEBS Lett* 580, 6139-44., 2006
- Nardai G., Vegh E. M., Prohaszka Z., Csermely P.: Chaperone-related immune dysfunction: an emergent property of distorted chaperone networks. *Trends Immunol.*, 27:74-79, 2006
- Oláh J, Tőkési N, Vincze O, Horváth I, Lehotzky A, Erdei A, Szájli E, Medzihradszky K M, Orosz F, Kovács G G, Ovádi J Interaction of TPPP/p25 protein with glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase and their co-localization in Lewy bodies *FEBS Lett* 580:(25) 5807-5814, 2006
- Orosz F, Oláh J, Ovádi J Triosephosphate isomerase deficiency: facts and doubts *IUBMB Life* 58: 703-715, 2006
- Osváth S, Herényi L, Závodszy P, Fidy J, Köhler G Hierarchic Finite Level Energy Landscape Model – to Describe the Refolding Kinetics of Phosphoglycerate Kinase *Journal of Biological Chemistry* 281, 24375–24380,, 2006
- Ovádi J Spotlight on Ovádi Judit *FEBS Lett* 580: 2401- p., 2006
- Pal C., Papp B., Lercher M. J., Csermely P., Oliver S. G., Hurst L. D.: Chance and necessity in the evolution of minimal metabolic networks. *Nature*, 440:667-670, 2006
- Pál G, Kouadio JLK, Artis DR, Kossiakoff AA, Sidhu SS Comprehensive and quantitative mapping of energy landscapes for protein-protein interactions by rapid combinatorial scanning *J BIOL CHEM* 281: 22378-22385, 2006
- Papp E, Száraz P, Korcsmáros T, Csermely P: Changes of endoplasmic reticulum chaperone complexes, redox state, and impaired protein disulfide reductase activity in misfolding  $\alpha$ -antitrypsin transgenic mice. *FASEB J.*, 20, 1018-1020, 2006
- Piccirella S., Czegle I., Lizák B., Margittai É., Senesi S., Papp E., Csala M., Fulceri R., Csermely P., Mandl J., Benedetti A., Bánhegyi G.: Uncoupled redox systems in the lumen of the endoplasmic reticulum: pyridine nucleotides stay reduced in an oxidative environment. *J. Biol. Chem.* 281, 4671-4677, 2006
- Pósfai Gy., Plunkett III G., Fehér T., Frisch D., Keil G.M., Umenhoffer K., Kolisnychenko V., Stahl B., Sharma S.S., de Arruda M., Burland V., Harcum S.W., Blattner F.R.: Emergent properties of reduced-genome *Escherichia coli*. *Science* 312: 1044-1046, 2006

- Rauch T., Li H., Wu X., Pfeifer G.P.: MIRA-Assisted Microarray Analysis, a New Technology for the Determination of DNA Methylation Patterns, Identifies Frequent Methylation of Homeodomain-Containing Genes in Lung Cancer Cells. *Cancer Res.* 66: 7939-7947, 2006
- Raynaud C, Sozzani R, Glab N, Domenichini S, Perennes C, Cella R, Kondorosi E, Bergounioux C: Two cell-cycle regulated SET-domain proteins interact with proliferating cell nuclear antigen (PCNA) in Arabidopsis. *Plant J* 47: 395-407, 2006
- Sahin-Tóth M, Kukor Z, Nemoda Zs: Human cationic trypsinogen is sulfated on Tyr154. *FEBS J.*, 273, 5044-5050, 2006
- Sarkadi B, Homolya L, Szakács G and Váradi A Human multidrug resistance ABCB and ABCG transporters: participation in a chemoimmunity defense system. *Physiol Rev* 86, 1179-236., 2006
- Sharma M.K., Watson M.A., Lyman M., Perry A., Aldape K.D., Deák F., Gutmann D.H.: Matrilin-2 expression distinguishes clinically relevant subsets of pilocytic astrocytoma. *Neurology* 66: 127-130, 2006
- Szatmari, I, Vámosi, G., Brazda, P., Balint L. B., Benko, S., Széles, L., Jeney, V., Özvegy-Laczka, G., Szántó, A., Barta, E., Balla, J., Sarkadi, B. and Nagy, L. PPAR $\gamma$  regulated ABCG2 expression confers cytoprotection to human dendritic cells *Journal of Biological Chemistry* 281:23812-23823, 2006
- Szatmari, I., Pap, A., Ruehl, R., Ma, J.X., Illarionov, P.A., Besra, G.S., Rajnavolgyi, E., Dezso, B. and Nagy, L. PPAR $\gamma$  controls CD1d expression by turning on retinoic acid synthesis in developing human dendritic cells *Journal of Experimental Medicine* 203:2351-2362, 2006
- Szegedi V., Juhász G., Rózsa É., Juhász-Vedres G., Datki Zs., Fülöp L., Bozsó Zs., Lakatos A., Laczkó I., Farkas T., Kis Zs., Tóth G., Soós K., Zarándi M., Budai D., Toldi J., Penke B.: Endomorphin-2, an endogenous tetrapeptide, protects against A $\beta$ 1-42 in vitro and in vivo. *THE FASEB Journal.* 20: 1191-1193, 2006
- Szigeti A, Bellyei S, Gasz B, Boronkai A, Hocsak E, Minik O, Bogнар Z, Varbiro G, Sumegi B, Gallyas F Jr. Induction of necrotic cell death and mitochondrial permeabilization by heme binding protein 2/SOUL. *FEBS Lett* 580(27):6447-54, 2006
- Szondy Z, Mastroberardino PG, Váradi J, Farrace MG, Nagy N, Bak I, Viti I, Wieckowski MR, Melino G, Rizzuto R, Tósaki A, Fesus L, Piacentini M. Tissue transglutaminase (TG2) protects cardiomyocytes against ischemia/reperfusion injury by regulating ATP synthesis. *Cell Death Differ.* 13:1827-1829, 2006
- Toth J, Gombos L, Simon Z, Medveczky P, Szilagyi L, Graf L, Malnasi Csizmadia A Thermodynamic analysis reveals structural rearrangement during the acylation step in human trypsin 4 on 4-methylumbelliferyl 4-guanidinobenzoate substrate analogue. *J BIOL CHEM* 281: (18) 12596-12602, 2006
- Turu G, Szidonya L, Gáborik Zs, Buday L, Spat A, Clark AJL, Hunyady L: Differential  $\beta$ -arrestin binding of AT $_1$  and AT $_2$  angiotensin receptors. *FEBS Lett.*, 580, 41-45, 2006

- Tusnády GE, Sarkadi B, Simon I and Váradi A Membrane topology of human ABC proteins. FEBS Lett 580, 1017-22., 2006
- Yang, Y., Kovács, M., Sakamoto, T., Zhang, F., Kiehart, D. P., Sellers, J. R. Dimerized *Drosophila* myosin VIIa: a processive motor. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 103: 5746-51., 2006
- van de Velde W, Guerra Jcp, de Keyser A, de Rycke R, Rombauts S, Maunoury N, Mergaert P, Kondorosi E, Holsters M, Goormachtig S: Aging in legume symbiosis. A molecular view on nodule senescence in *Medicago truncatula*. Plant Physiol 141: 711-720, 2006
- Vígh, L., Török, Zs., Balogh, G., Glatz, A., Piotto, S., Horváth, I.: Membrane regulated stress response: a theoretical and practical approach. In: Molecular Aspects of the Stress Response: Chaperones, Membranes And Networks. (Ed. by Csermely, P. and Vigh, L.) Springer Series: Advances in Experimental Medicine and Biology, Vol. 594: 114-131, 2006
- Walisko O., Izsvák Z., Szabo K., Kaufmann C.D., Herold S., Ivics Z.: Sleeping Beauty transposase modulates cell-cycle progression through interaction with Miz-1. P Natl Acad Sci USA 103: 4062-4067, 2006



**KIEMELKEDŐ KÖZLEMÉNYEK LISTÁJA, 2007**

- Bánhegyi G, Benedetti A, Csala M, Mandl J: Stress on redox. *FEBS Lett.*, 581, 3634-3640, 2007
- Beinrohr, L., Harmat, V., Dobó, J., Lőrincz, Zs., Gál, P., and Závodszy, P. C1 inhibitor serpin domain structure reveals the likely mechanism of heparin potentiation and conformational disease *J. Biol. Chem.* 282, 21100-21109, 2007
- Berezki E., Gonda S., Csont T., Korpos É., Zvara Á., Ferdinándy P., Sántha M.: Overexpression of Biglycan in the Heart of Transgenic Mice: An Antibody Microarray Study. *J. Proteome Res.* 6: 854-861, 2007
- Bodai L, Pardi N, Ujfaludi Z, Berezki O, Komonyi O, Balint E, Boros IM., 2007 Daxx-like protein of *Drosophila* interacts with Dmp53 and affects longevity and Ark mRNA level. *J Biol Chem.* 282(50), 36386-93, 2007
- Böde C., Kovács I. A., Szalay M. S., Palotai R., Korcsmáros T., Csermely P.: Network analysis of protein dynamics. *FEBS Lett.*, 581:2776-2782, 2007
- Buday L., Downward J.: Roles of cortactin in tumor pathogenesis. *Biochim. Biophys. Acta*, 1775:263-273, 2007
- Chen F, Archambault F, Kar A, Lio' P, D'Avino P, Sinka R, Lilley K, Laue E, Deák P, Capalbo L, Glover D.M.: Multiple Protein Phosphatases Are Required for Mitosis in *Drosophila*. *Current Biol.* 17: 293-303, 2007
- Csala M., Margittai É., Senesi S., Gamberucci A., Bánhegyi G., Mandl J., Benedetti A.: Inhibition of hepatic glucose 6-phosphatase system by the green tea flavanol epigallocatechin gallate. *FEBS Lett.* 581, 1693-1698, 2007
- Csont T., Berezki E., Bencsik P., Fodor G., Görbe A., Zvara Á., Csonka C., Puskás L.G., Sántha M., Ferdinándy P.: Hypercholesterolemia increases myocardial oxidative and nitrosative stress thereby leading to cardiac dysfunction in apoB-100 transgenic mice. *Cardiovasc. Res.* 76: 100-109, 2007
- Farkas, I., Dombrádi, V., Miskei, M., Szabados, L., Koncz Cs.: Arabidopsis PPP family of serine/threonine phosphatases. *Trends Plant Sci.* 12, 169-176, 2007
- Gyurján I. Jr., Molnár A., Borsy A., Stéger V., Hackler L. Jr., Zomborszky Z., Papp P., Duda E., Deák F., Lakatos P., Puskás L.G., Orosz L.: Gene expression dynamics in deer antler: mesenchymal differentiation toward chondrogenesis. *Mol. Genet. Genomics* 277: 221-235, 2007
- Harrison R., Papp B., Pál C., Oliver S.G., Delneri D.: Plasticity of genetic interactions in metabolic networks of yeast. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 104: 2307-2312, 2007
- Hlavanda E., Klement E., Kókai E., Kovács J., Vincze O., Tóké N., Orosz F., Medzihradszky K. F., Dombrádi V., Ovádi J.: Phosphorylation blocks the activity of tubulin polymerization-promoting protein (TPPP); Identification of sites targeted by different kinases. *J. Biol. Chem.* 282, 29531-29539, 2007

- Ivics Z., Katzer A., Stüwe E.E., Fiedler D., Knespel S., Izsvák Z.: Targeted sleeping beauty transposition in human cells. *Mol Ther.* 15: 1137-44, 2007
- Jakó É, Ittész P, Szenes Á, Kun Á, Szathmáry E, Pál G In silico detection of tRNA sequence features characteristic to aminoacyl-tRNA synthetase class membership. *Nucleic Acids Res* 35:(16) 5593-5609, 2007
- Kevei Z., Loughon G., Mergaert P., Horváth G.V., Kereszt A., Jayaraman D., Zaman N., Marcel F., Regulski K., Kiss G.B., Kondorosi A., Endre G., Kondorosi E., Ané J.-M.: 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase1 interacts with NOR1 and is crucial for nodulation in *Medicago truncatula*. *Plant Cell Preview*, in press, 2007
- Kintses B, Gyimesi M, Pearson DS, Geeves MA, Zeng W, Bagshaw CR, Malnasi Csizmadia A Reversible movement of switch 1 loop of myosin determines actin interaction. *EMBO J* 26:(1) 265-274, 2007
- Knütter I., Hartrodt B., Tóth G., Keresztes A., Kottra G., Mrestani-Klaus C., Born I., Daniel H., Neubert K., Brandsch M.: Synthesis and characterization of a new and radiolabeled high-affinity substrate for H<sup>+</sup>/peptide cotransporters. *FEBS Journal* 274: 5905–5914, 2007
- Kurucz É., Márkus R., Zsámboki J., Fölkl-Medzihradzky K., Darula Zs., Vilmos P., Udvardy A., Krausz I., Lukacsovich T., Gateff E., Zettervall C.J., Hultmark D., Andó I.: Nimrod, a putative phagocytosis receptor with EGF repeats in *Drosophila* plasmatocytes. *Current Biol.* 17: 649-654, 2007
- Li H, Mukherjee N, Soundararajan U, Tárnok Zs, Barta Cs, Khaliq S, Mohyuddin A, Kajuna SLB, Mehdi SQ, Kidd JR, Kidd KK: Geographically separate increases in the frequency of the derived ADH1B\*47His allele in eastern and western Asia. *Amer. J. Hum. Genet.* 81, 842-846, 2007
- Malnasi-Csizmadia A, Toth J, Pearson DS, Hetenyi C, Nyitray L, Geeves MA, Bagshaw CR, Kovacs M Selective perturbation of the Myosin recovery stroke by point mutations at the base of the lever arm affects ATP hydrolysis and phosphate release. *J Biol Chem* 282(24): 17658-17664, 2007
- Marcolongo P, Piccirella S, Senesi S, Wunderlich L, Gerin I, Mandl J, Fulceri R, Bánhegyi G, Benedetti A: The glucose-6-phosphate transporter - hexose-6-phosphate dehydrogenase - 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 system of the adipose tissue. *Endocrinology* 148, 2487-2495, 2007
- Millson S, Truman AW, Rácz A, Panaretou B, Nuttall J, Mollapour M, Sőti Cs, Piper PW: Expressed as the sole Hsp90 yeast, the  $\alpha$  and  $\beta$  isoforms of human Hsp90 differ with regard to their capacities for activation of certain client proteins, whereas only Hsp90 $\beta$  generates sensitivity to the Hsp90 inhibitor radicicol. *FEBS J.*, 274:4453-4463, 2007
- Miskey C., Papp B., Mátés L., Sinzelle L., Keller H., Izsvák Zs., Ivics Z.: The ancient mariner sails again: Transposition of the human Hsmar1 element by a reconstructed transposase and activities of the SETMAR protein on transposon ends. *Mol. Cell. Biol.* 27: 4589-4600, 2007

- Németh AL, Medveczky P, Tóth J, Siklódi E, Schlett K, Patthy A, Palkovits M, Ovádi J, Tókesi N, Németh P, Szilágyi L, Gráf L Unconventional translation initiation of human trypsinogen 4 at a CUG codon with an N-terminal leucine - A possible means to regulate gene expression FEBS J 274:(6) 1610-1620, 2007
- Nagy E., Balogi Z., Gombos I., Akerfelt M., Bjorkbom A., Balogh G., Török Z., Maslyanko A., Fiszer-Kierzkowska A., Lisowska K., Slotte P.J., Sistonen L., Horváth I., Vigh L.: Hyperfluidization-coupled membrane microdomain reorganization is linked to activation of the heat shock response in a murine melanoma cell line. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 104: 7945-7950, 2007
- Nakamoto H., Vigh L.: The small heat shock proteins and their clients. Cell. Mol. Life Sci. 64: 294-306, 2007
- Pál Cs., Maciá M.D., Oliver A., Schachar I., Buckling A.: Coevolution with viruses drives the evolution of bacterial mutation rates. Nature 450: 1079-1081, 2007
- Pál M., Nagy O., Ménesi D., Udvardy A., Deák P.: Structurally related TPR subunits contribute differently to the function of the anaphase promoting complex in *Drosophila melanogaster*. J. Cell. Sci. 120: 3238-3248, 2007
- Pérez-Pérez J.M., Serralbo O., Vanstraelen M., González C., Criqui M.C., Genschik P., Kondorosi E., Scheres B.: Specialization of CDC27 function in the *Arabidopsis thaliana* anaphase-promoting complex (APC/C). Plant J., in press, 2007
- Rauch T., Wang Z., Zhang X., Zhong X., Wu X., Lau S.K., Kernstine K.H., Riggs A.D., Pfeifer G.P.: Homeobox gene methylation in lung cancer studied by genome-wide analysis with a microarray-based methylated CpG island recovery assay. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 104: 5527-5532, 2007
- Rauch T., Zhong X., Wu X., Wang M., Kernstine K.H., Wang Z., Riggs A.D., Gerd P. Pfeifer G.P.: High-resolution mapping of DNA hypermethylation and hypomethylation in lung cancer. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 105(1):252-7, 2007
- Rácz B, Gallyas F Jr, Kiss P, Tamás A, Lubics A, Lengvári I, Röth E, Tóth G, Hegyi O, Verzál Z, Fabricsek C, Reglodi D. Effects of pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) on the PKA-Bad-14-3-3 signaling pathway in glutamate-induced retinal injury in neonatal rats. Neurotox Res. 12(2):95-104, 2007
- Sarang Z, Mádi A, Koy C, Varga S, Glocker MO, Ucker DS, Kuchay S, Chishti A, Melino G, Fésűs L, Szondy Z. Tissue transglutaminase (TG2) facilitates phosphatidylserine exposure and calpain activity in calcium-induced death of erythrocytes. Cell Death Differ. 14: 1842-1844, 2007
- Steták A, Veress R, Ovádi J, Csermely P, Kéri Gy, Ullrich A Nuclear translocation of Pyruvate-Kinase M2 isoform induces programmed cell death Cancer Res 67: 1602-1608, 2007
- Szalay M.S., Kovács I.A., Korcsmáros T., Böde Cs., Csermely P.: Stress-induced rearrangements of cellular networks: Consequences for protection and drug design. FEBS Lett., 581, 3675-3680, 2007

- Szatmari, I., Töröcsik, D., Agostini, M., Nagy, T., Gurnell, M., Barta, E., Chatterjee, K. and Nagy, L. PPAR $\gamma$  regulates the function of human dendritic cells primarily by altering lipid metabolism *Blood* 110:3271-3280, 2007
- Székvölgyi L., Rákosy Zs., Bálint B.L., Kókai E., Imre L., Vereb Gy., Bacsó Zs., Goda K., Varga S., Balázs M., Dombrádi V., Nagy L., Szabó G.: Ribonucleoprotein-masked nicks at 50-kbp intervals in the eukaryotic genomic DNA. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 104, 14964-14969, 2007
- Szollosi A, Nenquin M, Aguilar-Bryan L, Bryan J, Henquin JC. Glucose stimulates Ca<sup>2+</sup> influx and insulin secretion in 2-week-old beta-cells lacking ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels. *J Biol Chem.* 282(3):1747-56, 2007
- Szollosi A, Nenquin M, Henquin JC. Overnight culture unmasks glucose-induced insulin secretion in mouse islets lacking ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels by improving the triggering Ca<sup>2+</sup> signal. *J Biol Chem.* 282(20):14768-76, 2007
- Tóth, J., Varga, B., Kovács, M., Málnási-Csizmadia, A., Vértessy, B. G. Kinetic mechanism of human dUTPase, an essential nucleotide pyrophosphatase enzyme. *J. Biol. Chem.* 282(46): 33572-82., 2007
- Vigh L., Horváth I., Maresca B., Harwood J.L.: Can the stress protein response be controlled by 'membrane-lipid therapy'? *Trends Biochem. Sci.* 32: 357-363, 2007
- Wissing J., Jansch L., Nimtz M., Dieterich G., Hornberger R., Kéri G., Wehland J., Daub H.: Proteomics analysis of protein kinases by target class-selective prefractionation and tandem mass spectrometry. *Mol. Cell Proteomics*, 6:537-547, 2007
- Zsuzsanna Birkó, Sylwia Bialek, Krisztina Buzás, Emília Szájli, Björn A. Traag, Katalin F. Medzihradszky, Sebastien Rigali, Erik Vijgenboom, András Penyige, Zoltán Kele, Gilles P. van Wezel, and Sándor Biró. The Secreted Signalling Protein Factor C Triggers the A-factor Response Regulon in *Streptomyces griseus*. *Molecular & Cellular Proteomics* 6.7, 1248-1256, 2007

## ÁLLÁSHIRDETÉS

A Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Általános Orvostudományi Kar Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet a következő állást hirdeti meg:

### ***egyetemi tanársegéd / adjunktus***

#### **A pályázat benyújtásának módja**

Levélben, postai úton, cím: Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Általános Orvostudományi Kar Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet, 4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.

#### **A pályázat benyújtásának feltételei**

- » Felsőfokú végzettség, természettudományos diploma: *biológus, molekuláris biológus, vegyész, orvos*
- » Molekuláris és sejtbiológiai ismeretek.
- » Ph.D. fokozat (Élettudományi területen szerzett).
- » Szakterületének alapos ismerete, annak széles körű, korszerű áttekintése.
- » A szakmai közéletben való részvétel.
- » Egy idegen nyelven szabadon képes legyen kommunikálni.

#### **A pályázó által a pályázathoz csatolandó iratok, igazolások felsorolása**

Önéletrajz, diplomamásolat(ok), nyelvvizsgamásolat(ok)

#### **A pályázat benyújtásának határideje**

2009. július 15.

#### **A pályázat elbírálásának határideje**

2009. július 20.



## ÁLLÁS ÉS PHD ÖSZTÖNDÍJ LEHETŐSÉGEK

**Téma:** az autofágia szabályozásának és szerepének vizsgálata molekuláris genetikai és sejtbiológiai módszerekkel *Drosophila*-n.

**Álláslehetőségek:** jelenleg egy tudományos munkatársi (posztdok) és 3-4 PhD hallgatói pozíciót szeretnénk betölteni.

**Projektek:** az autofágiában szereplő gének azonosítása microarray és *in vivo*, teljes genom RNS interferencia teszteléssel, majd néhány kiválasztott gén részletes vizsgálata.

### **További információk:**

Juhász Gábor, PhD

[szmrt@elte.hu](mailto:szmrt@elte.hu)

<http://juhaszlab.elte.hu>

ELTE Anatómiai, Sejt- és Fejlődésbiológiai Tanszék  
1117 Budapest, Pázmány s. 1/C. 6.520.

## PREDÁTOROK – INTERAKTÍV KIÁLLÍTÁS A RAGADOZÓK TITOKZATOS VILÁGÁRÓL

### Magyar Természettudományi Múzeum

Nem szűkölködik látványelemekben a Magyar Természettudományi Múzeum legújabb interaktív kiállítása, mely azzal a céllal jött létre, hogy közelebb hozza a ragadozók titokzatos világát, eloszlassa a bennünk élő tévhitet, félelmeket arról, hogy a ragadozó életmódú fajok vérengző vadállatok lennének. Számos, a múzeum gyűjteményeiben található ragadozóval találkozhatunk, ha a tárlatot végigjárjuk, továbbá megismerhetjük zsákmányszerzési technikáik változatosságát, megtudhatjuk, hogyan kutatják fel a prédát, milyen eszközöket és milyen trükköket vetnek be a sikeres vadászat érdekében. A kiállítás óriási, mozgómozgatható modelljei és az interaktív játékok segítségével rengeteg izgalmas kérdésre kaphatunk választ, így például arra is, hogy hogyan szövi hálóját a pók, hogyan csap le áldozatára a kobra, vagy hogy miért csíkos a tigris és pöttyös a jaguár.



*Vajon túlélhető a krokodil harapása? A kiállításon kiderül!*

### **Extra tipp: családi hétvégék a predátorok között**

A predátorok jegyében rendezett családi hétvégéken a látogatók személyesen találkozhatnak a téma szakértőivel: zoológusokkal, botanikusokkal, a pókok, a hüllők, a madarak és a kételtűek szakértőivel. Amíg a felnőttek és a nagyobb gyerekek beszélgetések, interaktív bemutatók során a legavatottabb szakemberektől értesülhetnek a legújabb kutatási eredményekről, elméletekről, a család fiatalabb tagjai kézműves-foglalkozáson vehetnek részt.

**A részvétel ingyenes.**

**Időpontok:**

- » április 4.,
- » június 6.,
- » szeptember 12.,
- » október 3.

**Helyszín:** Magyar Természettudományi Múzeum,  
1083 Budapest, Ludovika tér 2–6.

**A kiállítás megtekinthető:** 2009. március 18. – november 23.

**Nyitva tartás:** 10–18 óráig, szünnap: kedd

**Belépőjegy:**

- » felnőtt: 1400 Ft
- » diák (6–26 év): 750 Ft

**A múzeum honlapja:** [www.mttm.hu](http://www.mttm.hu)

## 39. MEMBRÁN-TRANSPORT KONFERENCIA, SÜMEG, 2009. MÁJUS 19-22.

A hagyományoknak megfelelően a honi "hártyászok" május harmadik hetében ismét összegyűltek Sümegen. A konferenciát a Romhányi György Alapítvány és a Magyar Élettani Társaság Membrántudományi Szakosztálya szervezte, a Nemzeti Kutatási és Technológiai Hivatal támogatásával. A mintegy 180 résztvevő eredményeit 37 előadás és 78 poszter formájában ismertette. A rendezvény fő témái között a membránhoz kötött elektron transzfer, sejthalál és mitokondrium, membránszerveződés és lipidomika, valamint a hálózatok molekuláris mechanizmusával kapcsolatos vizsgálatok ismertetése szerepelt. Tíz külföldről érkező előadót is vendégünként üdvözölhattünk.

A sümegi Membrán-Transzport Konferencia immár évek óta az egyik legnépszerűbb hazai rendezvény az élettudományok területén. A siker elsősorban azok érdeme, akik megteremtették azt és hosszú évek során hozzájárultak fejlődéséhez. Közülük idén köszöntöttük a 80 éves Somogyi Jánost, a konferencia egyik alapítóját, valamint a 70 éves Módis Lászlót és Kellermayer Miklóst. A Romhányi-díj ez évi díjazottja, Szollár Lajos „Romhányi György és az egyetem eszméje” címmel tartott gondolatébresztő és igen időszerű előadást. A fiatal kutatók Kovács Tibor-díját ifj. Rakonczay Zoltán (SZTE ÁOK) és Márk László (PTE ÁOK) kapta.

A rendezvény multidiszciplináris jellege idén is kidomborodott. A résztvevők érdeklődésének széles spektruma (biokémia, sejtbiológia, biofizika, immunológia, genetika, élettan, farmakológia) kiterjedt lehetőségeket biztosított 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) volt jelen. A baráti, családi légkör jelentősen hozzájárult a konferencia hosszú évtizedekre visszatekintő sikeréhez. Reméljük, hogy a 39. Membrán-Transzport Konferencia résztvevői is kellemes emlékekkel távoztak, a tudományos és társasági program egyaránt megelégedésükre szolgált. Szeretettel várjuk őket, illetve azokat is, akik idén nem tudtak eljönni, jövőre a 40. konferencián.

**Bánhegyi Gábor**  
**a konferencia szervezője**  
**Semmelweis Egyetem Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Patobiokémiai Intézet**  
**egyetemi tanár**

## AZ MBKE GYÓGYSZERBIOKÉMIAI SZAKOSZTÁLY 2009. ÉVI MUNKAÉRTEKEZLETE, BALATONÖSZÖD

2009. május 25-27 között, a hagyományoknak megfelelően Balatonöszödön került megrendezésre az MBKE Gyógyszerbiokémiai Szakosztály éves munkaértekezlete. A rendezvényen ezúttal négy témakörben hangzottak el előadások. Az első szekció a gyógyszerkutatás közeljövőjének kilátásaival foglalkozott. Nyitóelőadásként Szombathelyi Zsolt, a Richter kutatási igazgatója beszélt a magyar gyógyszeripari K+F közelmúltbeli eredményeiről és a jövő kihívásairól, majd Szolcsányi János (PTE) akadémikus és Sperlágh Beáta (KOKI) foglalta össze az egyetemi és akadémiai szféra eredményeit, kitérve a kooperációk lehetőségére és szerepére. Vas Ádám (Richter) előadásában hallhattunk a nemrégiben megalakult Gyógyszerkutatási Nemzeti Technológiai Platform első lépéseiről, míg Duda Ernő (BSz) a Biotechnológiai Szövetség szerepéről beszélt. A szekcióban elhangzott Vass Ilona (NKTH) előadása, aki a kormányzat EU-s és hazai pályázati lehetőségeit gyűjtötte csokorba, míg Kaló Zoltán a gyógyszerkutatás közgazdasági összefüggéséről tartott nagy érdeklődéssel kísért előadást.

A második szekcióban elhangzott előadások a szerkezeti biokémia gyógyszerkutatási alkalmazásait taglalták. Harmath Veronika (ELTE) és Böcskei Zsolt (Sanofi-aventis) a röntgenkrisztallográfia, Perczel András (ELTE) a fehérje NMR, míg Ferenczy György (Sanofi-aventis) és Kiss Róbert (Richter) a számítógépes gyógyszertervezés új eredményeiről és azok gyógyszerkutatási jelentőségéről beszéltek. Vértessy Beáta (MTA Enzimológiai Int.) kutatócsoportja a Mycobacterium tuberculosis okozta fertőzések ellen kidolgozott új, multidiszciplináris megközelítését ismertette szerkezeti biológiai nézőpontból. A harmadik szekcióban a gyógyszerkutatás korai szakaszában alkalmazható új in vitro szűrési módszerek kerültek tárgyalásra. Az első előadást meghívott külföldi vendégünk, Jeff Idle tartotta. Idle professzor előadása a metabolomikai megközelítés egy praktikus alkalmazásáról szólt, munkacsoportja a módszert magi receptorok aktíválásának tanulmányozásában találta hasznosnak. Antoni Ferenc (EGIS) az alloszterikus modulátorok azonosítására alkalmas in vitro módszereket foglalta össze, majd Csutora Péter (Sanofi-aventis) a high content screening technológia egy sikeres alkalmazásáról számolt be. Madarász Emília és Szendrő István egy jelölésmentes, optikai bioszenzorokat felhasználó, új szűrési eljárást mutatott be. Makara Gergely (AMRI) bemutatta az általuk kifejlesztett ALIS affinitás alapú szűrési módszert, majd Maksay Gábor (KKK) és ifj. Szántay Csaba (Richter) a termodinamikai méréseken alapuló entalpiaszűrésről, illetve az NMR alapú kötődési vizsgálatokról tartott előadást. A szekciót Kasza Ildikó (BioScience) áramlási citometriával foglalkozó előadása zárta. Az utolsó szekcióra, amely az időskori megbetegedések kutatásával foglalkozott, szerdán délelőtt került sor. A szekció első előadója Vécsei László professzor (SZTE) volt, aki a kinureninek neurológiai kórképekben feltételezhető új terápiás alternatíváiról beszélt. Ezt követően Halmy László (Magyar Elhízástudományi Társaság) az időskori túlsúly problémáiról, Vellai Tibor (ELTE) az autofágia öregedési folyamatokban betöltött szerepéről, Erdei Anna (ELTE) pedig az időskori megbetegedések immunológiai vonatkozásairól tartott érdekes előadást. Pákáski Magdolna (SZTE) az Alzheimer-kór



patomechanizmusáról és a jelen klinikai gyakorlat terápiás lehetőségeiről beszélt. A szimpóziumot két külföldi előadó, Hans Pirard és Spring Karsten zárták, akik a PerkinElmer és a Harvard Apparatus cégek új termékeit mutatták be a résztvevőknek. A rendezvényen mintegy 100 résztvevő és 28 előadó vett részt. A zsúfolt tudományos program adta némileg korlátozott lehetőségek ellenére a konferencia szüneteiben és az esti szabad program alkalmával a hallottak továbbgondolására és számos jó hangulatú, közvetlen szakmai beszélgetésre is lehetőség nyílt. Reméljük, hogy a kedvező fogadtatást nyert szakmai program és a hagyományosan magas színvonalú vendéglátásnak köszönhetően a 2010. évi rendezvényünkön még több résztvevőt köszönhetünk. Jövőre a munkaértekezlet várhatóan május 17.-19. között kerül megrendezésre.

**Keserű György**  
**szakosztályelnök**  
**Richter Gedeon NyRt.**  
**főosztályvezető-helyettes**

## **AZ MTA KÉMIAI OSZTÁLY PEPTIDKÉMIAI MUNKABIZOTTSÁGÁNAK 2009. ÉVI ÜLÉSE, BALATONSZEMES**

Az MTA Kémiai Osztály Peptidkémiai Munkabizottságának 2009. évi ülése május 26.-28. között, a Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt. balatonszemesei üdülőjében került megrendezésre, melyen a Munkabizottság tagjain kívül - a szokásnak megfelelően - nagyszámú előadó és érdeklődő (összesen 103 fő) vett részt.

A tudományos program az elmúlt évekhez hasonlóan igen gazdag volt, az ülésen 20 intézet 60 munkatársa számolt be a legújabb eredményeiről és vett részt szakmai vitákban, a következő témakörökben: új lehetséges antituberkulotikumok, fehérje-fehérje kölcsönhatások, béta fehérjék, szerkezet-hatás összefüggések, biokonjugátumok, kemotaxis, peptidok/fehérjék szerkezet vizsgálata, peptid mimetikumok, peptid epitópok, szintézis, fehérje módosítás, peptid evolúció/bioszintézis. Új színpont volt Bajusz Sándor (Ötven év a peptidkutatásban: kelles emlékeim) és Medzihradszky Kálmán (Elvesztett gyöngyszemek) által tartott két előadás, melyekben kutatómunkájukra emlékeztek vissza.

„Fontos peptidkémiai mozzanatok 2008-ban” címmel egy új sorozat indult, melynek keretében Perczel András (GFP feltekeredése és működésének molekuláris háttere) tartott egy összefoglaló előadást a 2008-as kémiai Nobel díj tudományos hátteréről.

A Munkabizottság „fehérasztal” mellett tartott esti nyilvános ülésén Penke Bontodot köszöntötték abból az alkalmából, hogy több évtizedes eredményes kutatói, oktatói tevékenységéért megkapta - a legmagasabb állami tudományos elismerést - a Széchenyi díjat. Vitaindító előadásában a fehérjék felgombolyodásáról (folding), natív és denaturált szerkezetükről, az élő rendszer védekező mechanizmusairól beszélt.

A munkabizottsági ülés megszervezését az Alapítvány a Magyar Peptid- és Fehérjekutatásért, a Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Nyrt, az ABL&E-JASCO Magyarország Kft, az Auro-Science Consulting Kft, az Edison House Holding Zrt, az Eppendorf Austria GmbH, a Gen-Lab Kft, a Kvalitex Kft, az S-Biotech Kft. és az Uratim Kft. támogatta.

**Magyar Anna**  
**a Peptidkémiai Munkabizottság titkára**  
**MTA-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoport**  
**tudományos főmunkatárs**

**AZ MTA KÉMIAI OSZTÁLY PEPTIDKÉMIAI MUNKABIZOTTSÁGÁNAK 2009. ÉVI  
ÜLÉSÉNEK RÉSZTVEVŐI**





## ORGOVÁNY ERIKA

### festőművész

Gyulán született 1953-ban, egyéniségét meghatározó gyermekkori élmények Kondoroson érték. 1965-től Szegeden él. A Szegedi Tanárképző Főiskolán biológia-rajz-művészettörténet szakos diplomát kapott 1977-ben. Mestere, Vinkler László irányította a festői pálya felé. Művészetére hatással volt Fontos Sándor és a Mártélyi Szabadiskola inspiráló alkotói közössége (1981- 97). Fontos szerepet töltött be életében a felnövekvő ifjúság művészeti nevelése. Elismert rajzpedagógus.

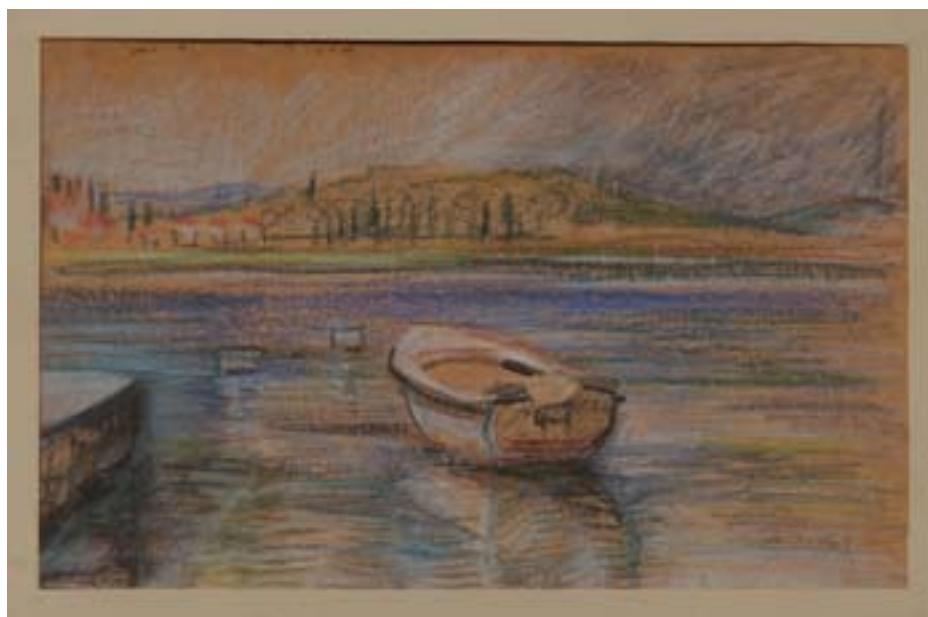


1987-ben a Szegedi Sajtóház Galériájában mutatkozott be önálló kiállításon, azóta folyamatosan fest. Számos önálló és kollektív kiállításon szerepeltek munkái (Budapest, Szeged, Kiskunfélegyháza, Kiskunhalas, Pécs, Miskolc, Szabadka, Szőgyén, Muszyna). Természet elvű festő, akit a konkrét élmények inspirálnak. Lírai hangvételi alkotásai érzékeny lelkialkatát tükrözik, az élet rejtett összefüggéseit fürkészi.

Művei hazai és külföldi magán és közgyűjteményekben találhatóak, pl. Szeged Megye Jogú Város Önkormányzata, Hódmezővásárhely Megye Jogú Önkormányzat, Szőgyéni Galéria, Mórahalom Város Önkormányzat, Hajdúnánási Városi Galéria

Kapcsolatfelvételi lehetőség:

[orgovany.uw.hu](http://orgovany.uw.hu)



*Szigliget Hegymagasról (olaj-vászon, 24x31)*



Vágtató ló (olaj, farost 30x40)



Sirályok (triptihon olaj- vászon 64x45)





Magány (tempera, fatábla, 40x 60 cm)

### **Mi van a héj alatt**

Örök sötétség tapad a felszín belső felére.  
Ez a fordított világ,  
ez a pokol. Egyforma az éje,  
mindene kő-szerű, lobogástalan, fekete láng.  
Ez a pokol: belőle hajlik ki az élet,  
a hánytorgó, e nyugalomból! Göröngy, fű, ember, állat,  
belőle fakad mind, mely sebet és csókot cserélget,  
a pokolból, mind, valahányon a fény elárad!

Mindennek külső és belső íve --  
melyik a visszája, melyik a színe?  
van-e harmadik ív: árny nélküli fény?

Rögtől szívig, minden dalol;  
nem ésszel, lényével válaszol,  
mint egy nő, vagy egy költemény.

Weöres Sándor



Virágcsokor tollrajz, tus 28x37



Rák és hal (olaj, farost)

A szeretet az egyetlen ésszerű és kielégítő válasz az emberi létezés problémájára.

Erich From



Sakk (tollrajz, tus 43x31)

1. e4 e5, 2. Vf3 Hc6, 3. Fc4 Hf6, 4. He2 Fc5, 5. a3 d6, 6. 0-0 Fd4, 7. Vd3 Hh5, 8. h3 Fe2x, 9. Ve2x Hf4, 10. Ve1 Hd4, 11. Fb3 Hh3x+, 12. Kh2 Vh4, 13. g3 Hf3+, 14. Kg2 He1x+, 15. Be1x Vg4, 16. d3 Ff2x, 17. Bh1 Vg3x+, 18. Kf1 Fd4, 19. Ke2 Vg2+, 20. Kd1 Vh1x+, 21. Kd2 Vg2+, 22. Ke1 Hg1, 23. Hc3 Fc3x+, 24. bc3 Vc2 matt

Napóleon - Kempelen Farkas /Sakk gép/  
Schönbrunn 1809

[MACSKATÁNC](#)

[VIDEÓ - Utánozza a gazdinénit](#)

