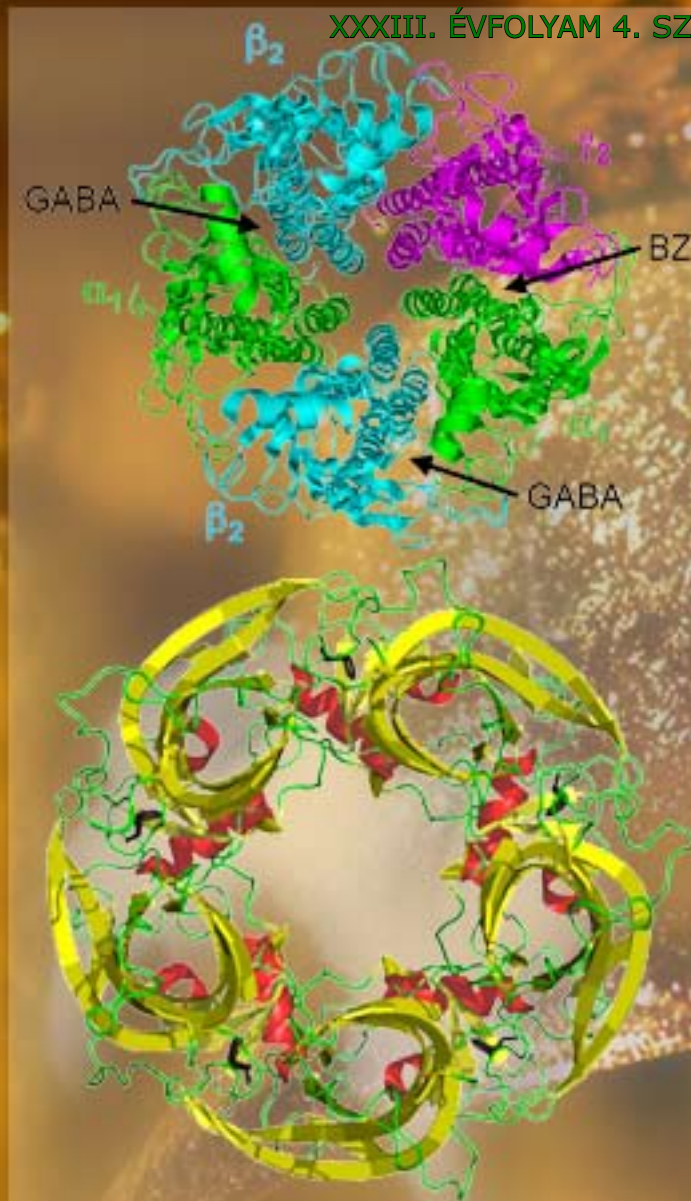


BIOKÉMIA

A Magyar Biokémiai Egyesület internetes folyóirata

XXXIII. ÉVFOLYAM 4. SZÁM 2009. december



BIOKÉMIA

A Magyar Biokémiai Egyesület internetes folyóirata

Szerkesztőbizottság:

Bősze Szilvia, Erdődi Ferenc, Ifj. Gallyas Ferenc, Keserű György, Kiricsi Mónika (titkár),
Nyitrai László, Sarkadi Balázs, Székács András, Szondy Zsuzsa, Váradi András

Főszerkesztő:

Szűcs Mária

Technikai szerkesztő:

Márki Árpád

XXXIII. ÉVFOLYAM 4. SZÁM

2009. december

TARTALOMJEGYZÉK

Címlapkép: *Evolúció; variációk. A GABA_A receptor szerkezete (fent, lásd Maksay Gábor írásának 4. ábráját) és ahogy egy művész látja. Boros Borbála „Aranyhalak-acetilkinin receptor” című festménypárja (középen és lent).*

SZERKESZTŐI ROVAT

- Bemutatkozik az új szerkesztőbizottság 3.

AKIKRE BÜSZKÉK VAGYUNK

- Kitüntetések, díjak 8.
- A Magyar Köztársasági Érdemrend Tisztikeresztje 2009. évi díjazottja, Kiss István 9.
- 2009. évi Jedlik Ányos kitüntetésben részesült Kovács Kornél 12.

TUDOMÁNYOS KÖZLEMÉNYEK

- Maksay Gábor: Allosztéria: ioncsatornák és receptorok 19.

TUDOMÁNY ÉS MŰVÉSZET

- Gráf László: Fehérjeművészet 30.

KIEMELKEDŐ KÖZLEMÉNYEK LISTÁJA: 2008 34.

HIRDETÉSEK 38.

KONFERENCIA BESZÁMOLÓK

- A Biokémiai Egyesület 2009. évi Vándorgyűlése, Budapest 42.

AKTUALITÁSOK

- Hogyan játssza ki immunrendszerünket a H1N1 influenzavírus? 45.
- Az MTA Immunológiai Bizottság felhívása 46.

NEKROLÓG 47.

VITAFÓRUM

- Felhívás 48.
- Várady András: Impakt faktor vagy citáció? 49.
- Melléklet 50.

Örömteli ünnepeket és
kívánunk minden ked-



sikeres, boldog újévet
ves olvasónknak!

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)



Bősze Szilvia, szerkesztőbizottsági tag

Az ELTE TTK-n végeztem biológia-kémia szakos tanárként 1991-ben. Középiskolában tanítottam 1997-ig, gimnáziumi érettségi vizsgáztatásban azóta is részt veszek. Az ELTE-MTA Peptidkémiai Kutatócsoportban 1992-ben kezdtem el munkámat és jelenleg is itt dolgozom tudományos főmunkatársként. Ph.D. fokozatot 1998-ban szereztem és 2001 óta vagyok a Mikro- és Peptidanalitikai Laboratórium vezetője. Külföldi tanulmányutak: University of Nottingham, Hospital Duran i Reynals, Barcelona és University of Palermo. Kutatási területem: B- és T-sejt epitópok (interleukin-6, *Mycobacterium tuberculosis* immundomináns fehérjék és autoimmun betegségekben szerepet játszó antigének) meghatározása, szintetikus peptidantigének *in vitro* funkcionális hatásának meghatározása, szerkezet-hatás összefüggések felderítése. 2005 óta foglalkozom antituberkulotikus hatású vegyületek fertőzött makrofágokba történő specifikus célbajuttatására alkalmas rendszerek fejlesztésével.

Erdődi Ferenc, szerkesztőbizottsági tag

A KLTE TTK vegyész szakán végeztem 1979-ben. Azóta a DE Orvos- és Egészségtudományi Centrum (korábban Debreceni Orvostudományi Egyetem) Orvosi Vegytani Intézetében dolgozok. A Jelátviteli Kutatócsoportot és az egyetem Bioinkubátor-központjának Biomolekuláris Interakció Szolgáltató Laboratóriumát vezetem. Az MTA doktora címet 2002-ben kaptam meg. 2003-ban neveztek ki egyetemi tanárnak. Kutatásaim a foszfoserin/treonin specifikus protein foszfatázok szerkezetének, fehérje-fehérje kölcsönhatásainak és lokalizációjának szabályozó szerepére irányulnak különböző szövetekben (simaizom, agy) és sejtekben (idegsejtek, daganatos sejtvonalak) normál és patológiás állapotokban. Többször vettem részt külföldi tanulmányúton, hosszabb ideig az USA-ban (University of Illinois, Chicago, 1986-1988; University of Arizona, Tucson, 1991-1993), rövidebb ideig Németországban (University of Bochum) és Japánban (Mie University, School of Medicine). 1998-2001 között Széchenyi Professzori, 2002-ben Széchenyi István Ösztöndíjban részesültem. Tudományos diákköri hallgatók témavezetésének elismeréseként 2001-ben Pro Scientia díjat, 2003-ban az Országos Tudományos Diákköri Tanács Mestertanár kitüntető címét kaptam. 2003-tól a Biochemical Journal Editorial Advisory Panel tagja vagyok. A MBKE Intéző Bizottságának és a Biokémia Szerkesztő Bizottságának 2006-tól vagyok tagja debreceni területi képviselőként. Hobbijaim: utazás, olvasás, sport (tenisz).

Ifj. Gallyas Ferenc, szerkesztőbizottsági tag

Az ELTE TTK-n szereztem okleveles vegyészdiplomatát 1985-ben. A POTE-n kaptam Ph.D. fokozatot idegrendszeri jelátviteli folyamatok témában 1995-ben, ugyanott habilitáltam 2001-ben. A biológiai tudomány doktora címet 2008-ban nyertem el. A Richter Gedeon Rt. Farmakológiai Kutató központban kezdtem el dolgozni, 1988 óta oktatok és kutatok a POTE-n, illetve a PTE ÁOK-n. Jelenleg egyetemi docens vagyok a PTE ÁOK Biokémiai és Orvosi Kémiai Intézetében, emellett 3 évig vezettem a PTE TTK Testnevelési és Sporttudományi Intézet Sportbiológiai tanszékét. 1990-1992 és 1995-1997 között Japánban a Nemzeti Idegtudományi Intézetben, majd 2002-2004 között a Bristol Egyetemen kutattam különböző tudományos alapítványok ösztöndíjaként. Öt hazai és két nemzetközi szakmai szervezetnek vagyok tagja. Jelenleg a sejthalál mechanizmusainak, különös tekintettel az oxidatív stressz és a mitokondriális permeabilitás folyamatainak vizsgálatával foglalkozom. Kedvtelésből focizom, vitorlázok és síelek.

Keserű György Miklós, szerkesztőbizottsági tag

A BME vegyészmérnöki karán végeztem 1991-ben. 1994-ben a kémiai tudomány kandidátusa, majd 2003-ban az MTA doktora fokozatot szereztem meg. 1996-1999 között a Sanofi-Aventis CHINOIN laborvezetőjeként dolgoztam, majd 1999-ben a Richter Gedeon Gyógyszergyár laborvezetője lettem. 2003-tól feladatom a különböző gyógyszercélpontok (főként G-protein kapcsolt receptorok, ioncsatornák és enzimek) nagy áteresztőképességű biológiai tesztelési lehetőségének kialakítása és megvalósítása. Célunk olyan rekombináns rendszerekben, illetve izolált fehérjéken megvalósítható többszáz ezer adatpontot eredményező *in vitro* mérések (funkcionális aktivitás, kötődési affinitás) fejlesztése és kivitelezése, amelyek eredményeképpen a gyógyszerkutatás kiindulópontjául szolgáló ortosztérikus és allostérikus ligandumok azonosíthatóak. Jelenleg a Richter originális kémiai kutatásának szakmai irányításáért vagyok felelős. Tagja vagyok a Molecular Diversity (Springer), a Drug News and Perspectives és a Drugs of the Future (Thomson-Reuters) folyóiratok szerkesztőbizottságának. Büszke vagyok arra, hogy közvetlenül vehettem részt a Richter Gedeon két, előrehaladott klinikai fázisban lévő gyógyszerjelöltjének, az antipszichotikus hatású cariprazine[®] és a fájdalomcsillapító hatású radiprodil[®] felfedezésében.

Kiricsi Mónika, szerkesztőbizottsági titkár

A JATE TTK okleveles vegyész és középiskolai kémia tanár szakán végeztem 1998-ban. Olasz nyelvtanári diplomát 1999-ben kaptam a JGYTF-en. Ph.D. tanulmányaimat a SZTE ÁOK Biokémia Intézetében, a „Biokémia, biofizika, sejtbiológia” doktori programban végeztem. Közben két és fél évig vendég Ph.D. hallgatóként Kanadában, az Albertai Egyetem Biokémia Intézetében dolgoztam. Doktori munkám során elsősorban antibakteriális peptidok és membránok közötti kölcsönhatások biofizikai vizsgálatával, valamint vázizom-biokémiával, izomregenerációval foglalkoztam. 2005 óta az SZTE TTIK Biokémiai és Molekuláris Biológiai Tanszékén dolgozom, jelenleg adjunktusként. Kutatási területem: epigenetikai vizsgálatok tumoros sejtvonalakban. Szabadidőmben két kisgyermekemet nevelgetem, és idegen nyelveket tanulok, olvasok.

Nyitray László, szerkesztőbizottsági tag

Az ELTE TTK biológus szakán végeztem 1981-ben, azóta a Biokémiai Tanszék munkatársa vagyok, 1997-től egyetemi docensként, 2007-től tanszékvezetőként. Biológushallgatók generációit oktatam és oktatom ma is a biokémia és a molekuláris biológia rejtelseire. Több évet dolgoztam az USA-ban, a Boston Biomedical Research Institute-ban, majd a Brandeis Egyetemen, az utóbbin Szent-Györgyi András laboratóriumában, akit fő szakmai mentoromnak tekintek. Több hónapot töltöttem Japánban, a Gunma Egyetemen. 1997-2004 között Széchenyi Professzori, illetve Széchenyi István Ösztöndíjban részesültem. 2008-ban az ELTE Tudományos Diákköri Érmét nyertem el. Fő kutatási területem a motorfehérjék, elsősorban a miozin, valamint a miozinokhoz kötődő fehérjék molekuláris és szerkezeti biológiája, fehérje-fehérje kölcsönhatások vizsgálata.

Sarkadi Balázs, szerkesztőbizottsági tag

Általános orvosi diplomámat a Semmelweis Egyetemen szereztem 1972-ben, 1995 óta habilitált egyetemi tanár, 2008-tól kutató professzor vagyok. 1986 óta a biológiai tudomány doktora, 2004 óta az MTA levelező tagja vagyok. 1972-től az Országos Vérellátó Szolgálat (többször megváltozott nevű) Kutató Intézetében dolgozom, hosszabb tanulmányutakat töltöttem az USA-ban és Kanadában. 1992-től a Magyar Biokémiai Egyesület alelnöke, 1996-tól az MTA Membránbiológiai Kutatócsoportjának vezetője vagyok. 1995-ben és 2000-ben Howard Hughes Medical Institute támogatást, 1996-ban Tankó Béla díjat, 1997-ben Széchenyi Professzori Ösztöndíjat, 2003-ban Akadémiai Díjat, 2006-ban Gábor Dénes díjat nyertem el. Fő kutatási területem a biológiai membránok szerkezete és működése, valamint az ABC transzporterek vizsgálata. Az elmúlt években főként az emberi őssejtek membránfehérjéinek kutatásával foglalkozom. Rendszeresen jelennek meg a tudománypolitikával, elsősorban az őssejtek biológiájával és orvosi felhasználásával kapcsolatos népszerűsítő közleményeim.

Székács András, szerkesztőbizottsági tag

Az MTA doktora (kémia), az MTA Növényvédelmi Kutatóintézet tudományos tanácsadója, az Ökotoxikológiai és Környezetanalitikai Osztály vezetője vagyok. Főbb szakterületeim: növényvédő szerek hatásai, ökotoxikológiája; immunanalitikai rendszerek (immunoassay, immunszenzor) fejlesztése és alkalmazása; enzim inhibitorok szintézise, inhibíciós mechanizmusvizsgálatok; bioaktív vegyületek kvantitatív szerkezet-hatás összefüggés vizsgálata (QSAR); genetikailag módosított szervezetek (GMO) környezeti kockázatelemzése. A Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetemen

habilitált egyetemi oktató, a Szent István Egyetemen a Környezettudományi Doktori Iskola törzstagja vagyok. A Biokémia folyóirat szerkesztőbizottsági tagja 1995 óta vagyok, a felelős szerkesztő tisztséget 1998-2008 között töltöttem be.

Szondy Zsuzsa, szerkesztőbizottsági tag

A DOTE Általános Orvosi Karán végeztem 1983-ban. Azóta a DE Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézetében dolgozom, jelenleg tanszékvezető egyetemi tanárként. Az orvostudomány doktora címet 2002-ben kaptam meg. Az egyetem befejezését követően az Indianapolis Egyetem Tumorbiológiai Intézetében, az Oxfordi Egyetem Biokémiai Intézetében és a Karolinska Intézet Toxikológiai Intézetében folytattam rövidebb-hosszabb

ideig kutatómunkát. Érdeklődési területem az apoptotikus sejtek elhalásának, felismerésének és eltakarításának szabályozása, és az ennek zavaraihoz kapcsolódó gyulladáshoz vezető folyamatok pathomechanizmusának tanulmányozása. Emellett rengeteget oktatok. Munkámat elsőként jutalmazta a L'Oréal Hungary/UNESCO „Nők a tudományért” díjával. A fiatal kutatók neveléséért Mestertanári kitüntetésben részesültem. A World Journal of Gastroenterology szerkesztőbizottsági tagjaként dolgozom 3 éve. Szabadidőmben 100 %-os anya vagyok. Örökbefogadott kislányom jelenleg 7 éves, és minden érdekli a világból.

Szűcs Mária, főszerkesztő

A JATE TTK okleveles vegyész szakán végeztem 1977-ben. Azóta az SZBK Biokémiai Intézetében dolgozok, 1990-től önálló témacsoport vezetőként, 1997 óta tudományos tanácsadóként. A biológiai tudomány doktora címet 1997-ben kaptam meg. Büszke vagyok, hogy a hazai membrán receptor és heterotrimer G-fehérje kutatás születésénél bábáskodhattam. Közel öt évet töltöttem az USA különböző laboratóriumaiban (St. Louis University, State University of New York, University of Connecticut Health

Sciences Center), rövid tanulmányúton voltam az MRC-ban Cambridge-ben és a University of Renee Descartes-on Párizsban. Az *Acta Biologica Szegediensis* szerkesztőbizottsági tagja 2007 óta, a *Biokémia* internetes folyóirat főszerkesztője 2009. januártól vagyok Jelenlegi kutatási területeim: az opioid függőség molekuláris mechanizmusai, a receptorok regulációs folyamatai, receptor-receptor interakció, G-protein mediált szignál transzdukció. Hobbim az utazás.

Várad András, szerkesztőbizottsági tag

1972-ben végeztem vegyészként az ELTE TTK-n, 2002-ben lettem az MTA doktora. Összesen három évet töltöttem az USA-ban, a Cornell, a Yale és a Thomas Jefferson Egyetemeken. Az MTA Enzimológiai Intézetében az általam vezetett csoport munkássága két nagyobb kutatási téma körül alakult ki: aktív transzporterek, elsősorban ABC-transzporterek vizsgálata, valamint a molekuláris genetikai diagnosztika módszereinek kidolgozása és hazai elterjesztése. 1992-től érdeklődésem a multidrogrezisztencia transzporterek felé fordult, ezek működési mechanizmusát tanulmányoztuk. Ekkor alakult ki a máig tartó tudományos együttműködés a Sarkadi Balázs által vezetett kutatócsoporttal. 2001 óta kutatásaink a humán ABCC/MRP-család egyik tagja, az ABCC6 fehérjére fókuszálnak, az *ABCC6* gén mutációi egy ritka öröklődő kötőszöveti betegséget, a pseudoxanthoma elasticum-t okozzák. Rendszeresen tanítok a SE-n és az ELTE doktori iskolájában. Hobbim a kerékpározás és az ócskapiacok intenzív látogatása, ahol karóragyűjteményemet igyekszem bővíteni.

Az **Eötvös József-koszorú** az Eötvös József íróról elnevezett elismerés. Az MTA Elnöksége az 1992. decemberi rendkívüli Közgyűlés határozatának nyomán a kiemelkedő tudományos életmű elismerésére „Eötvös József Koszorú” elnevezéssel kitüntetést alapított, amely díszoklevélből, ezüstéremből és jelvényből áll. A kitüntetett személy jogosult a „Laureatus Academiae” vagy „Laureata Academiae” címet használni. A kitüntetés átadására a Magyar Tudomány napján, november 3-án kerül sor. Az MTA Elnöksége 2009-ben kiemelkedő tudományos életműve elismeréseként Eötvös József-koszorúval tüntette ki:

Machovich Raymundot, a biológiai tudomány doktorát, a Semmelweis Egyetem Orvosi Biokémiai Intézetének egyetemi tanárát, a trombózis kutatása terén kifejtett tudományos tevékenységéért. Szakterületén nemzetközileg jól ismert, iskolateremtő kutató. Vezetése alatt számos kutató nyert PhD vagy kandidátusi fokozatot. Számos kitüntetés, elnyert pályázat, iskolateremtő személyisége jelzi eredményes munkásságát.

Udvardy Andort, a biológiai tudomány doktorát, az MTA Szegedi Biológiai Központ Biokémiai Intézetének kutató professzorát, több évtizedes nemzetközi hírű molekuláris biológiai kutató munkásságáért, elsősorban a sejtek biológiai fehérjelebontó apparátusának megismerése és működés módjának megértése terén tett alapvető felfedezéseiért.

2009. évi Jedlik Ányos-díjban részesült Kovács Kornél, az MTA doktora, az SZTE Biotechnológiai Tanszék tanszékvezető egyetemi tanára és az MTA Szegedi Biológiai Központ Biofizikai Intézet tudományos tanácsadója. A Jedlik Ányos-díjat a Magyar Szabadalmi Hivatal elnökének kezdeményezésére az ipari és kereskedelmi miniszter alapította 1996-ban, a magyar szabadalmi rendszer centenáriumi évében. Célja a kimagaslóan sikeres feltalálói tevékenység, valamint a kiemelkedő színvonalú és hatékonyságú iparjogvédelmi munkásság elismerése. Évente öt díj adományozható.

A Magyar Köztársaság nagyra becsüli a nemzet szolgálatában, az ország fejlődésének elősegítésében, a haza érdekeinek előmozdításában és az egyetemes emberi értékek gyarapításában kifejtett kimagasló, példamutató tevékenységet. Ezek elismerésére az Országgyűlés Magyar Köztársasági Érdemrendet és Magyar Köztársasági Érdemkeresztet alapított. **Az MTA elnökének előterjesztésére a Magyar Köztársaság elnöke a Magyar Köztársasági Érdemrend Tisztikeresztje kitüntetést adományozta az augusztus 20-i állami ünnep alkalmából** a hazai genetikai kutatások nemzetközi elismertetése érdekében végzett tudományos tevékenysége elismerésül **Kiss Istvánnak**, az MTA Szegedi Biológiai Központ Genetikai Intézet tudományos tanácsadójának.

Gratulálunk a kitüntetetteknek!

EGY ÉLETÚT...

Pápán születtem 1943-ban. A háborúra nem emlékszem, de annál több emlékképem van az azt követő évekről: nyomorék katonaruhás emberek kéregetnek az utcán féllábbal, láb nélkül, kar nélkül, elhagyott Tigris tank az utca túloldalán, bombatölcsérek. Édesapám 1948-ban tért haza orosz hadifogságból, összesen 40 kilóval, de egészségesen. A következő évben Szegedre helyezték főiskolai tanárként, és családunk azóta is itt él. Gyermekek- és ifjúkorom, iskolai és egyetemi éveim, családom és egész életpályám idejét a Tisza-Maros szögéhez.



A Szegedi József Attila Tudományegyetemen 1966-ban végeztem biológia-kémia szakon. Utolsó évben pályázat útján nyertem három éves akadémiai gyakornoki ösztöndíjat, amely már a leendő Szegedi Biológiai Központhoz verbuválta a fiatal kutatókat. Első évemet a Szegedi Orvosegyetem Orvoscémiai Intézetében töltöttem, majd átkerültem a Mikrobiológiai Intézetbe, ahol Ivánovics György professzor irányításával a *Bacillus subtilis* porfirinszintézisben hibás mutánsait izoláltam és jellemeztem. Nagyon sokat tanultam Ivánovics professzor úrtól és munkatársaitól, mondhatom, hogy a „kutatói iskolát” itt jártam ki.

Közben folyt a Straub Brúnó akadémikus által alapított MTA Biológiai Központ (SzBK) építése. 1971-ben készült el az épület egyik fele, ahová a négy új intézet mindjárt be is költözött. Én az Alföldi Lajos vezette Genetikai Intézethez csatlakoztam, ami Budapestről költözött le a Központba. Bár az orvosi Mikrobiológián marasztaltak volna, én lelkes ifjúként mindenképpen az SZBK-ba vágytam. Straub főigazgató olyan intézetet szervezett, és olyan szellemet honosított meg, amely abban az időben pártját ritkította: az intézeteket fiatal emberekkel töltötték fel, a vezetők sem voltak idősebbek 40-45 évesnél. A kutatók kiválasztásánál és az előmenetelnél nem érvényesültek politikai szempontok, hanem csak a tudományos eredmények számítottak. Bátorították a külföldi kapcsolatok építését és elősegítették a fiatalok hosszabb külföldi tanulmányútjait. Munkakörileg kötelező volt az angol állami nyelvvizsga letétele. A tudományos témák kiválasztásában fő szempont volt olyan modern kutatási irányok indítása, amelyeknek nem volt hagyománya Magyarországon: molekuláris biológia, sejtgenetika, fotoszintézis-kutatás, növényi nitrogén-kötés, stb. Én egy olyan induló témához csatlakoztam, amelynek célja a rovarok fejlődését és metamorfózisát irányító ecdizon/vedlési hormon illetve a juvenilhormon hatásmechanizmusának tanulmányozása volt. A kezdeti csótány, sáska stb. kísérletek után hamar felismertük, hogy a jövő az ecetmuslicáé (*Drosophila melanogaster*), ami egy teljes átalakulással fejlődő rovar és egyszersmind a genetikai kutatás páratlan modell rendszere. Bár a „reakciós mendelizmus-morganizmus”-t a Tudományos Akadémia már jóval azelőtt „rehabilitálta”, még élt Liszenko emléke, és a *Drosophilával* való „játszózást” a külső szemlélők néha komolytalannak tartották. Az ilyen irányú kritika kivédésében lényeges volt Alföldi Lajos intézetigazgató segítsége. Csoportunk azóta is

a legerősebb „muslicás” csoport Közép-Európában.

Első hosszabb tanulmányutamat a Rockefeller Alapítvány ösztöndíjasaként a Harvard Egyetemen Carol Williams laboratóriumában töltöttem 1972-1973-ban, ahol a *Manduca sexta* (dohány bagolypille) metamorfózisának hormonális szabályozásán dolgoztam. Hazatérésem után, 1974-ben az SzBK a UNDP segítségével meghívta vendégkutatóként James Fristrom-ot, egy kitűnő *Drosophila* genetikust a Kaliforniai Egyetemről (Berkeley). Jim Fristrom fél évig dolgozott az SzBK-ban, és alapvetően tőle tanultuk a genetikai analízis módszereit és szemléletét. Ebben az időszakban az *ecetmuslica* bábozódásának genetikai szabályozásával foglalkoztam a bábozódásban hibás mutánsok segítségével. Részletesen jellemeztem az ún. *Broad-complex*-szet, amely az ekdizon-receptor egyik lényeges segédfaktorát kódolja. Ebben a munkában együttműködtem Igor Zsimulev csoportjával, akik hasonló témán dolgoztak a SzU Tudományos Akadémia Szibériai Tagozatának Genetikai Intézetében. A munkát a Fristrom laboratóriumában Berkeley-ben folytattam vendégkutatóként 1983-85 között. Ott hallottam Michael Bishopnak, a UCB professzorának egy szemináriumát a proto-onkogénekről, aki ezért a felismerésért Nobel díjat kapott 1989-ben tanítványával, Harold Varmus-szal megosztva. A téma annyira megfogott, hogy hazatérésem után, 1990-től kezdve ezen a területen kezdtem dolgozni. A P transzpozon segítségével nagyszámú inszerciós mutánst izoláltunk *Drosophilában*, és kiválogattuk azokat, amelyekben az inszerció ún. tumor-szuppresszor géneket inaktívált. A funkció-vesztett mutánsokban az osztódó szövetek (imágókorongok, agyi neuroblasztok) letális, tumoros túlnövekedését figyeltük meg. Ezen az úton több új tumor-szuppresszor gént azonosítottunk *Drosophilában*, amelyeknek emlősökben is van homológja. Kiemelendő az a hosszú távú együttműködés, amely ebben a témában Bernard Mechler csoportjával (Német Rákkutató Központ, Heidelberg) alakult ki.

A nagy P elem mutáns-gyűjteményünknek még közlés előtt híre ment, és számos megkeresést kaptunk olyanoktól, akik speciális fejlődési mutánsokat kerestek. Megtisztelő volt a *Drosophila* Genom Projekt felkérése, hogy a P elem mutánsainkkal csatlakozzunk egyik programjukhoz, amelynek célja éppen ilyen inszerciók izolálása volt. Meghívásukra én és Szabó Kornélia munkatársam egymást váltva dolgoztunk egy-egy évig Berkeleyben, és mutánsainkkal döntően hozzájárultunk a *Drosophila* 2. kromoszómájának P inszerciós telítéséhez.

Legutóbbi, most induló vállalkozásunk az ún. FMRFamid-related (FR) neuropeptidok és receptoraik hatásmechanizmusának genetikai analízise. Ezeket a peptideket speciális neuronok termelik, amelyek axonjaik közvetítésével más neuronokhoz továbbítják vagy neuroszekrétumként a hemolimfába ürítik őket. E peptidek mint neurohormonok sokféle hatást fejtenek ki az idegrendszerben és más célszervekben (emésztőrendszer, háti edény, stb.). *Drosophilában* több mint 40 neuropeptid ismeretes. A genom projekt azonosította a peptidek és receptorok génjeit, és ezzel megnyílt az út a genetikai analízisük előtt.

Tudományos karrierem főbb állomásai voltak még: egyetemi doktorátust Szegeden „Népköztársasági gyűrés” kitüntetéssel 1971-ben szereztem; 1980-ban kandidátusi, 2000-ben MTA Doktora fokozatot kaptam. 1995-2000 között el-

nyertem a Howard Hughes Medical Institute támogatását, 2002-2006 között Széchenyi Professzori Ösztöndíjban részesültem, 2009-ben megkaptam a Magyar Köztársasági Érdemrend Tiszti Keresztjét. Eddig 55 közleményem jelent meg (impakt faktor:175), ebből 2 magyar nyelven. Idegen hivatkozások száma: 1328, Hirsch index: 20.

Végezetül hadd' idézzem néhai Ivánovics professzor úr ifjú titánoknak szóló mondását: „Tudja, fiam, dolgozik, mint a gőzhangya, és száz ötletből jó, ha egy bejön. De hát ez a Tudomány!”

Kiss István
MTA doktora
tudományos tanácsadó
MTA SZBK Genetikai Intézet

EGY JÓ CSAPAT

A 2009-es év számomra két, teljesen váratlan meglepetéssel szolgált: Jedlik Ányos-díjat kaptam és átvehettem a Mestertanár Aranyérmét is. Ezeket megelőzően soha, semmiféle hivatalos elismerésben nem volt részem, kivéve persze a Kiváló Úttörő címet, amit az én korosztályom gyerekkorában szinte kötelezően megkapott. Az elismerésnek következményei vannak, ilyen volt az is, hogy a Biokémia folyóirat kedves, de szívósan kitartó főszerkesztője hónapokon keresztül ostromolt, hogy írjak magamról, a kutatásaimról. Az efféle publikációk megfogalmazásában nincs gyakorlatom, halasztgattam tehát a dolgot, ameddig lehetett, de végül beadtam a derekamat.

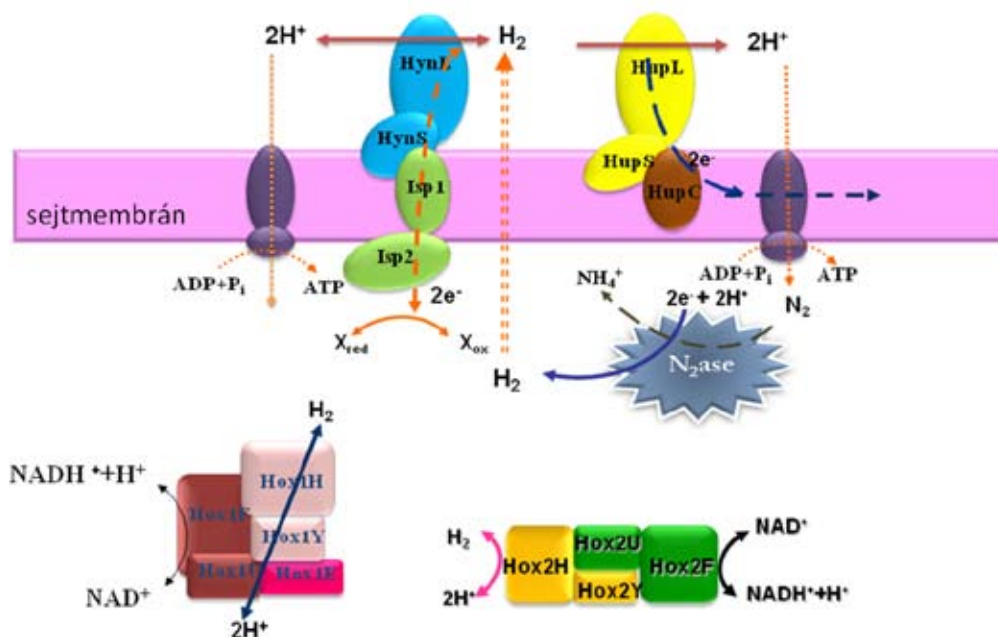


Kezdeném ott, hogy tíz éves korom óta Szegeden élek, itt végeztem biológusként 1971-ben az akkor még József Attila nevét viselő egyetemen. Abban az évben nyitotta meg kapuit az MTA Szegedi Biológiai Központja, pontosabban a mai laborépület első fele. Itt kezdtem el az Életet, ami a laborban való serénykedésen kívül éjfélig tartó asztalitenisz csatákat és az azt követő, az élet és a tudomány lényegét kereső óriási vitákat is jelentett. Garay Andrástól nemcsak a molekuláris aszimmetria eredetének kutatásával kapcsolatos ismereteket, hanem a tudományos gondolkodás, kérdésfeltevés alapjait is megtanultam. Legfőbb szakmai tanítómesterem sajnos néhány év múlva Amerikába távozott, amit akkoriban disszidálásnak hívtak és kellemetlen következményekkel járt az itthon maradt munkatársakra nézve is. Nekünk, akik a Garay csoport tagjai voltunk, témát kellett váltani. Maga a „Prof” azaz Straub F. Brunó adta ki erre a parancsot, nyilván ő is kapta valahonnan az utasítást. Bagyinka Csabával találtuk ki, hogy az enzimműködés megértésének általános megközelítése érdekében először tanulmányozzuk, hogyan működik a legegyszerűbb reakciót katalizáló enzim, onnan a bonyolultabbak felé már könnyedén haladhatunk tovább. Ez igazán eredeti és jó stratégiának látszott 29-30 éves fejjel. A biokémia legegyszerűbb, enzim katalizálta reakciójában két elektron és két proton képez egy molekula hidrogént, természetesen a körülményektől függően visszafelé is megy a dolog. A reakciót a hidrogenáz enzim katalizálja. Ezt nagyjából 30 éve tanultuk meg és egyértelműnek tűnt, hogy hidrogenáz kutatással kezdjük a világmegváltó tervet. Persze azóta sem értjük pontosan, hogyan működik ez az egyszerű feladatot meglehetősen bonyolult módon megoldó enzim és Csabával a megközelítési módszereink is elváltak egymástól. A hidrogenáz azonban nagyon izgalmas területet nyitott meg, a redox fémtartalmú enzimek működése biokémiai és biofizikai szempontból egyaránt érdekes. Időközben a világ meghatározó döntéshozói felfogták azt, amiről a kutatók már régóta beszéltek: óriási környezeti katasztrófákhoz vezet a fosszilis energiahordozók féktelen habzsolása, ráadásul egyre kevesebb maradt belőlük. A hatékonyan használható, megújuló energiahordozókat előállító technológiák kidolgozására globálisan is nagyon kevés idő maradt. A megoldások kétségséges keresése különösen fontos és ígéretes jövőt jósol a biológiai

hidrogéntermelésben kulcsszerepet játszó hidrogenázoknak, ezért nem túlzunk, amikor a pályázatainkban erre hivatkozunk. De az 1970-es évek végén még a hivatalos álláspont az volt, hogy a vasfüggöny megállítja – az emberek és gondolatok szabad mozgásán kívül - a globális energiaválság beáramlását is, tehát itthon csak az alapkutatói jelentőség számított a témaválasztásnál.

Szerencsénk volt a vizsgálat tárgyának kiválasztásával. Mivel hidrogenázok csak mikroorganizmusokban fordulnak elő, célszerűen olyan baktériumot kerestünk, amelyiket olcsón lehet szaporítani, egyszerűen lehet vele dolgozni és lehetőleg nem patogén. Hamarosan leszűkült a kör a fototróf baktériumokra, közülük az akkor még alig ismert és ma is csak kevesek által tanulmányozott *Thiocapsa roseopersicina* fototróf bíbor kénbaktériumot választottuk ki, amelyik megfelelt a kritériumoknak és ráadásul egészen csinos hidrogenáz aktivitással rendelkezett.

1994 óta dolgozom együtt Rákhely Gáborral, akivel elkezdtük a molekuláris biológiai vizsgálatokat a *T. roseopersicina*-n és hamarosan egy lelkes fiatalokból álló csapat gyűlt össze körülöttünk. Idővel kiderült, hogy ez a baktérium 5 különböző hidrogenáz kódoló géncsaládot tartalmaz, ezek közül legalább 4-ről aktív hidrogenáz is képződik. Ezzel a *T. roseopersicina* a mai ismereteink szerint világbajnok, mert nincs még egy olyan mikroba, amelyik ilyen sokféle hidrogenázzal rendelkezne (1. ábra) A nagyszámú, különféle szerkezeti felépí-

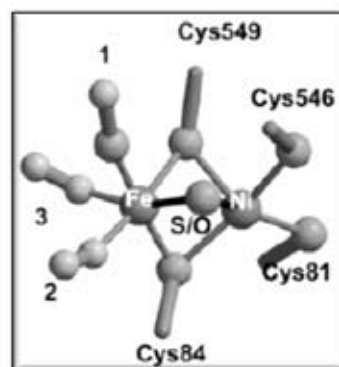
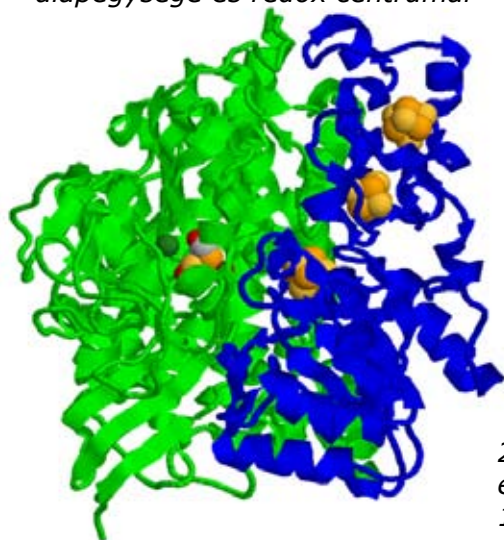


1. ábra A *T. roseopersicina* aktív hidrogenázainak alegység szerkezete és lokalizációja. A hidrogén termelésben és hasznosításban két membrán-kötött (*Hup*, *Hyn*) és két citoplazmatikus (*Hox1* és *Hox2*) Ni-Fe hidrogenáz vesz részt, amelyekben a heterodimer alap struktúrához további alegységek kötődnek. Az ábrán feltüntettük a hidrogén termelésben fontos szerepet játszó nitrogénáz enzimet is.

tésű, de azonos reakciót katalizáló enzim jelenléte egy törzsben lehetőséget kínál a hidrogenázok összehasonlító vizsgálatára, az egyes szerkezeti elemek pontos funkciójának és a változatos anyagcsere utaknak a feltérképezésére. A

T. roseopersicina összes hidrogenáza az ún. NiFe-hidrogenázok közé tartozik, amelyeknek az aktív centrumában Ni és Fe tartalmú redox komplex található és közös elem egy heterodimer fehérje váz, amely otthont ad ennek a komplexnek, valamint az elektronok fehérjén belüli mozgását lehetővé tevő FeS kockáknak (2. ábra). A sokféle hidrogenáz jelenléte azonban nem csak a kutatással meg-

2A. A NiFe-hidrogenázok heterodimer alapegysége és redox centrumai



2B. A NiFe aktív centrum felépítése és kapcsolódása a fehérjéhez.
1-3: két CN- és egy CO ligand

2. ábra 2A. Egy Ni-Fe hidrogenáz minimum két alegységből áll. A nagyobbik (zöld) tartalmazza a fehérjeláncba mélyen eltemetve az érzékeny redox aktív centrumot, a kis alegység (kék) hordozza az elektronok mozgását a fehérjében lehetővé tevő FeS kockákat. A FeS kockák más elektron transzport fehérjékben, pl. ferredoxinokban is előfordulnak.

2B. A Ni-Fe aktív centrum csak a hidrogenázokban található heteroatomos redox rendszer. A két fématomot a fehérjéhez cisztein oldalláncok rögzítik. A Fe atomon három kétatomos ligand (2 cianid és egy szénmonoxid) található, amelyek szerepéről nem sokat tudunk, de nélkülük az enzim nem aktív.

válaszolandó kérdések számát növeli, hanem a rendszer összetettsége miatt jelentősen megnehezíti a kísérletek tervezését, hiszen például bizonyos esetekben egy hidrogenáz mutáns törzsben a kiütött enzim funkcióját részben vagy egészben valamelyik másik átveheti. A problémák számát szaporítja, hogy a redox centrumok összeszerelését és a fehérje vázba való rögzítését nagyszámú molekuláris szerszám, kisegítő fehérje végzi, amelyek között vannak pleiotrópok, de olyanok is, amelyek csak 1-1 hidrogenáz szerelését, érését végzik. Ráadásul a *T. roseopersicina* genomban a hidrogenázokkal kapcsolatos sok struktúr- és kisegítő gén szétszórva helyezkednek el, ami azonosításukat a hagyományos módszerekkel (pl. random mutagenézis) gyakorlatilag lehetetlenné teszi. Ezért néhány éve nagy fába vágtuk a fejszénket: megszekvenáltuk a *T. roseopersicina* teljes genomját. A baktérium genom szekvenálás manapság az USA-ban vagy Japánban szinte rutin vállalkozásnak számít, a környékünkön azonban ilyesmit nem csináltak, így át kellett bukdácsolni a genom szekvenálás nem kevés szá-

mú buktatóin. Ma már az annotálásnál tartunk és néhány makacs lyukat kell még betömnünk a szekvenciában, de a lényeges ismeretek a birtokunkban vannak. Így könnyebben lehet tervezni a hidrogén anyagcserében szerepet játszó metabolikus útvonalak feltérképezését, összetett transzkripció és proteomikai vizsgálatát.

Menet közben sokat megtudtunk az egyes hidrogenázokról. Az egyikük különösen stabilnak bizonyult, ami azért fontos, mert a hidrogenázok általános jellemzője, hogy a redox fémtartalmú fehérjék zöméhez hasonlóan nagyon könnyen és irreverzibilisen elvesztik aktivitásukat. Egy másik hidrogenázunk kiváló hidrogén termelőként viselkedik, nagyon kevés baktériumban fordul elő hasonló tulajdonságú és felépítésű enzim, így ez a baktérium az egyedüli, amely fényhajtotta hidrogén termelésre képes hidrogenázával, mégpedig kitartóan teszi ezt. Ez az enzim viszont egyelőre csak az élő sejtben stabil. A sokféle hidrogenáz egyike sem alkalmas arra, hogy a gyakorlatban használható, hidrogéntermelő katalizátorként alkalmazzuk, de az egyes enzimek tulajdonságaiból össze lehetne gyúrni egy valóban jó enzimet az ipari szintű biohidrogén termeléshez. Ehhez előbb meg kell értenünk, melyik enzim tulajdonságért melyik szerkezeti elem a felelős, ami még igen sok, alapos és részletes kísérletes munkát igényel. Munkánkat kiterjedt nemzetközi együttműködésben végezzük, több 5., 6. és 7. EU Keretprogram Projektben vettünk/veszünk részt, sikeresen koordináltam az európai biohidrogén kutatásokat 6 éven keresztül a COST együttműködési program keretében. Az utóbbi különösen hasznos volt, mert gyakorlatilag minden számottevő európai és számos tengerentúli laboratóriummal napi szakmai kapcsolatot alakítottunk ki, pontosan tudtuk/tudjuk, hol és milyen irányban folynak a kutatások még mielőtt publikálnák az eredményeket, tehát azt is látjuk, kivel és miben érdemes kooperálni. Természetesen a széleskörű együttműködések a nemzetközi ismertségünket is növelték és olyan technikákhoz jutottunk így hozzá, amelyek mások számára elérhetetlenek voltak.

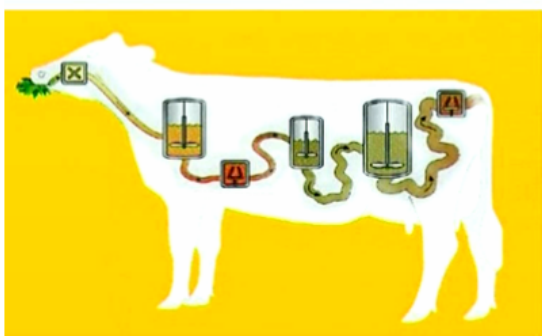
A *T. roseopersicina*-n kívül az évek során megszerettünk és a laboratóriumunkba befogadtunk számos más mikróbát is, amelyeknek ilyen-olyan, hidrogén metabolizmussal kapcsolatos tulajdonsága felkeltette az érdeklődésünket. Ezért kezdtük el vizsgálni a termofil baktériumokat, hipertermofil archaeákat és metanotróf baktériumokat. Az előbbieket természetesen a genetikailag beépített hő stabilitásuk miatt érdekesekek, az utóbbiak pedig azért, mert egyszerre legalább három, könnyen elillanó gáznemű szubsztrátot kell kezelniük (metán, oxigén, hidrogén); izgatott bennünket, hogyan tudják ezt megoldani.

Az egymással összefüggő, de egyre sokoldalúbb témák sokaságával úgy tudtunk megküzdeni, hogy 1996-ban meghívtak a – ma már Szegedi Tudományegyetem Természettudományi és Informatikai Karán működő Biotechnológiai Tanszék vezetőjének. Ettől kezdve közvetlen kapcsolatunk volt a biológus hallgatókkal, egyre többen csatlakoztak hozzánk diplomamunkásként és Ph.D. hallgatóként. A tanszék állapotára jellemző volt, hogy amikor átvettem, az egyetem egyetlen hontalan, egyetemi területtel nem rendelkező egysége volt. Az SzBK felszámolt raktárépületében találtunk otthonra, így nem szakadtunk el az SzBK-tól sem, ahol a Biofizikai Intézetben – Ormos Pál intézetigazgató és Dudits Dénes főigaz-

gató támogatásával – tovább működött az SzBK-s kutatócsoportunk is. A két helyszín alig 50-80 méterre van egymástól, technikailag tehát nem volt nehéz megszervezni a munkát és az egyetemi életben járatlan vezetőként ez kényelmes menekülési útvonalat biztosított a csoportunk számára az SzBK irányába – ha mégsem válna be az egyetemi élet. Bevált, azóta is kihasználjuk az egyetemi környezet előnyeit (zömmel értelmes, szorgos fiatalok dolgoztak és dolgoznak nálunk, sajnos ilyenekre ma már egyre nehezebb rátalálni az ún. bolognai felsőoktatási rendszer okozta, elembertelenedett tömegképzés szürke tömegében) és az SzBK minőségi kutatási háttérét. Két éve az SzTE új biológiai épületében igazán szép és színvonalas környezetben „lakunk”, az SzBK szomszédságában és a többi biológus tanszék társaságában. Elsősorban a hallgatóinknak, az ő sikeres OTDK szereplésüknek köszönhetem a Mestertanár Aranyérmet.

A hidrogén anyagcsere kérdései vezettek el bennünket a biogáz termeléssel kapcsolatos – már ma is közvetlen gyakorlati értékeket eredményező - kutatásokhoz. A kérdésfelvetés rendkívül egyszerű volt. Tudjuk, hogy a biogázt termelő, mikrobiológiai szempontból rendkívül összetett és bonyolult mikroba konzorciumok tevékenységük során a reakciósor közepe táján hidrogént is termelnek. Azt is tudjuk, hogy a végtermék biogázban csak legfeljebb nyomokban fordul elő hidrogén. A kérdés az volt, hogy hová lesz a hidrogén „útközben” és az egésznek van-e köze a biogáz termeléshez. Kiderült, hogy van, és a hidrogén anyagcserének a biogáz termelés hatékonyságában – tehát az egész technológia gazdaságosságában - meghatározó szerepe van. Ezzel általánosan azt is bizonyítottuk, hogy a biogáz képződésért felelős, jól szervezett és jórészt ma még ismeretlen mikrobiológiai tápláléklánc megértésével hatékonyabb, tehát gazdaságosabb eljárásokat lehet kimunkálni. Ha majd egyszer eljutunk a bölcsességnek arra a fokára, amit például az általában nem túl okosnak tartott szarvasmarha az ösz-

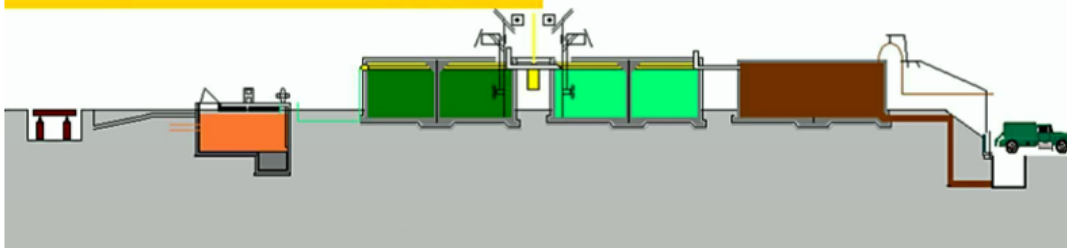
Tehén: 2-3 nap



Az ember készíttette biogáz üzemekben a tartózkodási idő:

Mezofil: 30-60 nap

Termofil: 15-30 nap



3. ábra A biogáz termelés biotechnológiai kihívása. Létezik a természetben példa arra, hogy a folyamat sokkal hatékonyabban megy végbe, mint az ember által épített berendezésekben. A megoldást az jelenti, hogy meg kell értenünk a kérődzők összetett gyomrában zajló összetett mikrobiológiai eseményeket.

szetett gyomrában megvalósít (3. ábra), akkor rengeteg megújuló energiahordozót állíthatunk elő mindenféle, itthon található szerves „hulladékból” olcsóbban, mint az importált olaj vagy földgáz.

A felismerésekből magyar és nemzetközi szabadalmak születtek, de a hazai helyzetre jellemző módon sem az SzBK-nak, sem az SzTE-nek nem volt pénze a szolgálati szabadalmak fenntartási díjának kifizetésére. Az SzBK szabadalom elűszott, az SzTE egy Kft-nek értékesítette a nemzetközi szabadalmunk hasznosítási jogát, amely iránt ma már komoly érdeklődés mutatkozik. Az eredményeink felcsigázták a világ legnagyobb ipari enzimgyártó cégének érdeklődését, talán velük sikerül a szellemi termékeinket értékesíteni. Azt hiszem, elsősorban ezt a munkát díjazták az innovációt elismerő Jedlik Ányos-díjjal.

Lassacskán híre ment annak, hogy mi Szegeden „baci idomítással” foglalkozunk, és a mikróbákkal időnként szót tudunk érteni, előfordul, hogy hallgatnak ránk. Innen indult a tevékenységünk harmadik „lába”, a bioremediáció, tehát a különféle hulladékok, veszélyes anyagok biotechnológiai ártalmatlanítása. Sokan jönnek hozzánk a „probléma tulajdonosok”, akik azt szeretnék, hogy az általuk melléktermékként keletkező, vagy más úton felhalmozott veszélyes vegyületek „eltűnjenek”, tehát találjunk olyan mikroorganizmust, amely hatékonyan lebontja, ártalmatlanítja a szennyeződést. A feladatokat megoldani gyakran egyáltalán nem könnyű, például a Garé falu melletti veszélyes hulladéktárolóban felhalmozott mintegy 150 000 tonna szennyezett földet ártalmatlanítani képes baktérium közösség kifejlesztésén évekig dolgoztunk, mire a baktériumok egyáltalán életben maradtak a rengeteg gyilkos vegyület jelenlétében. Amikor megszületett a megoldás, már nem volt pénz a kármentesítésre... Azért itt is akadnak érdekes alapkutatói feladatok, például a bioremediációs munkák vezettek el bennünket a mikrobiális detergenseket gyártó törzsek tanulmányozásához.

Összefoglalva, öröm és büszkeség, hogy egy nemzetközi szinten is elismert és jelentős kutatási erőt, tapasztalatot és infrastruktúrát magáénak mondható csapatot sikerült építeni és – eddig még – működésben tartani. Igyekszünk egészséges egyensúlyt teremteni az alap és alkalmazott kutatások között, szerintem mindkettő rendkívül érdekes, fontos kihívásokat fogalmaz meg és egymást kiegészítő, gyakran stimuláló, és még gyakrabban szinte szétválaszthatatlan irányzatot jelent a tudományos kutatásban. Lehet ugyan, hogy sohasem fogják a mikróbáink csodálatos teljesítményeit megújuló energiatermelésre vagy hulladékok ártalmatlanítására hasznosítani, nekünk azonban az is intellektuálisan élvezetes tevékenységet jelent, hogy megpróbáljuk megérteni, mit, mikor, hogyan és miért csinálnak. Persze alig titkolva bízunk abban, hogy valakik majd üzemi technológiákat is varázsolnak ezekből az eredményekből...

Kovács Kornél
Az MTA doktora,
az SzTE Biotechnológiai Tanszék tanszékvezető egyetemi tanára,
az MTA SzBK Biofizikai Intézet tudományos tanácsadója



3. A szegedi baci-idomítók csapata.

ALLOSZTÉRIA: IONCSATORNÁK ÉS RECEPTOROK

Maksay Gábor

MTA Kémiai Kutatóközpont

Összefoglalás

Az allosztéria kölcsönhatások láncolata, amelyben egy ligandum kötődése megváltoztatja egy biopolimer egymástól távoli kötőhelyeinek affinitását, alegységi kooperativitását, vagy funkciója (pl. jelátvitel, katalízis) hatékonyságát. A fogalmat ötven éve vezették be a biokémia területén. Számos tudományág átvette, elsősorban a farmakológia. Jelentése bővült a fehérjék és receptorok oligomerszerkezetének egyre részletesebb megismerése következtében. Jelen közleményben áttekintem a fogalom változását és az allosztéria modelljeit. A példák óriási tárházából, a molekuláris farmakológia területéről, elsősorban ioncsatorna funkciójú neurotranszmitter receptorokkal illusztrálom az allosztéria mechanizmusát. A Biokémia következő számában az allosztéria molekuláris evolúciójáról és tervezhetőségéről lesz szó.

Bevezetés

Mint megannyi tudományos elnevezés, az allosztéria is görög eredetű. Az *allos* jelentése „más”, a *stereos* pedig „térbeli”-t (objektum, hatás) jelent. Pontosan ötven éve Max Perutz röntgenkristallográfiával feltárta a hemoglobin szerkezetét és megnyitotta az utat a fehérje oligomerek kooperativitása [1] és az allosztéria felismeréséhez. Munkája jelentőségét 1962-ben kémiai Nobel díjjal ismerték el. A kooperativitás úgy definiálható, mint (fehérje) alegységek kölcsönhatása, amelyben egy alegység konformációs változása megváltoztatja a többi alegység konformációját. Az allosztériát sokféleképpen definiálják. Összevetve a kooperativitás és allosztéria fenti definícióját (lásd az összefoglalásban), látható, hogy hasonló értelemben használt fogalmak, de míg a kooperativitás az alegységek egészének, az allosztéria inkább távoli (kötő)helyeknek a kölcsönhatására utal.

Ha egy adatbázisban az *alloster* szótőre végzünk keresést, a kapott tíz-húsz ezer közlemény mintegy fele még mindig az allosztéria fogalmát bevezető biokémia területére esik. Az ismert szerkezetű fehérjék többsége (50-70 %) ugyanis oligomer. A találatok másik fele más (élet)tudományokra esik, és ezek közül a 90-es évek óta egyre inkább kiemelkedik a farmakológia. Ez arra vezethető vissza, hogy egyre több farmakológiai receptor oligomerszerkezetét ismerjük meg.

Allosztéria modellek

A hemoglobin és enzim oligomerek működésének értelmezésére Monod, Wyman és Changeux (MWC) bevezették az allosztéria '*concerted*', vagy szimmetria modelljét [2]. Az eredeti MWC modell egyensúlyt feltételez a ligandum nélküli homooligomerek különböző állapotai, konformációi között. Az oligomer szerkezete szimmetrikus, a protomerek konformációja összehangoltan és együtt változik meg (minden-vagy-semmi). A ligandumok kötődése során a protomerek szimmetrikus elrendeződése megmarad, de az eleve meglévő oligomer konformációk

egyensúlya eltolódik. Az MWC modellt kiterjesztették monomer enzimekre [3]. Ha ugyanis a katalitikus lépést egy lassú, tranziens folyamat (konformáció változás vagy másik ligandum kötődése) előzi meg, pozitív vagy negatív kooperativitás jön létre [3]. Az MWC modellel szemben áll Koshland, Némethy és Filmer (KNF) szekvenciális allosztéria modellje [4]. A KNF modell szerint a protomerek konformációs változása aszimmetrikus és nem egyidejű. A ligandumok egymás után, növekvő affinitással kötődnek, a ligandum és kötőhely ugyanis egymáshoz idomul (*induced fit*).

Az igen gyors folyamatokat követő nagyműszerek (pl. NMR) egyre inkább feltárják a fehérjék konformációs együttesének dinamikáját [5]. Kimutatták, hogy a ligandum szelektál a fehérje eleve létező konformációi között, kötődése a leginkább megfelelőhöz eltolja a konformációk egyensúlyát, az MWC modellel hasonlóan [5-7]. De a ligandum kötődése mégis átrendezi, optimalizálja a biopolimer oldalláncait, a KNF modell szerint. A konformációs szelekció és '*induced fit*' egyaránt szerepet játszik a kötődés molekuláris felismerés fázisában [5], viszont az '*induced fit*' hatása nem feltétlenül gyűrűzik távolabbra. Mindazonáltal úton vagyunk az MWC és KNF modellek antitéziséből szintézisük felé.

Farmakológiai allosztéria

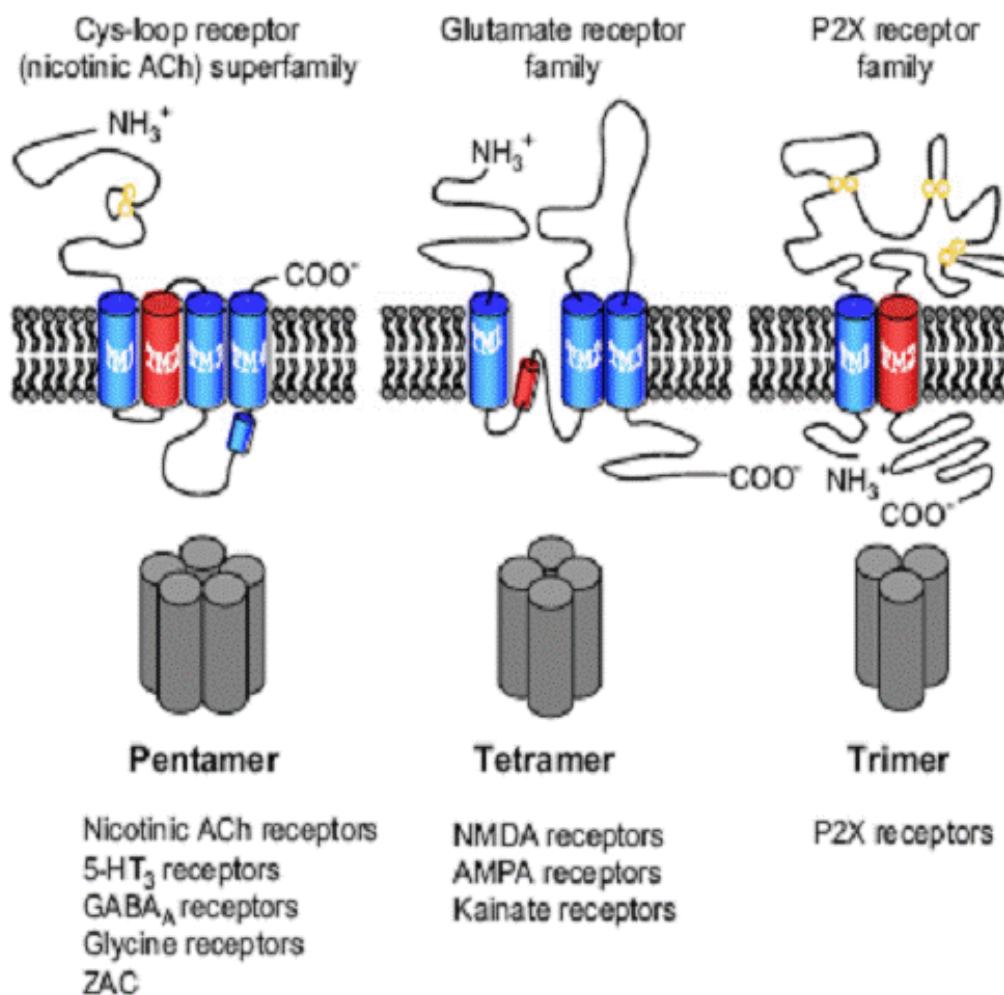
Kezdetben tehát az allosztéria fehérje alegységek kölcsönhatására vonatkozott. Farmakológiai alkalmazását azonban kiterjesztették az egy alegységen lévő kötőhelyek kölcsönhatásaira, amelyekben az agonista kötőhelye kitüntetett, és máshol vannak az allosztérikus kötőhelyek. A farmakológia fejlődéstörténetének egy olyan időszakában vette át az allosztéria fogalmát, amikor a receptor még szerkezet/arc nélküli fogalom volt. Radioaktív ligandumok kötődésvizsgálata segítségével lehetett eldönteni, hogy ha egy ligandum fokozza a kötődést, az máshol, tehát allosztérikus helyen kötődik. A kompetitív leszorító viszont azonos, új keletű kifejezéssel *ortosztérikus* helyen kötődik. Látni fogjuk azonban, hogy a farmakológiai receptorok szerkezetének megismerése időközben az ortosztérikus és allosztérikus kötőhelyek megkülönböztetését bizonytalanná tette.

Changeux az MWC modellt kiterjesztette a kémiai jelátvitelre [8], és a nikotinos acetilkolin receptort (nAChR) választotta vizsgálati modellnek [9]. Az allosztéria ugyanolyan kulcsfontosságú számos más folyamatban, mint az enzimkatalizált metabolizmus, protein *fold*ing, receptor *trafficking*, génszabályozás és apoptózis. Mindazonáltal a jelátvitel jó választásnak bizonyult, a kémiai neurotranszmisszió feltárása ugyanis az elmúlt évtizedek egyik sikertörténete. Farmakológiailag nem optimális, hogy az agonisták és kompetitív antagonisták a neurotranszmissziót közvetlenül, nagy vonalakban befolyásolják. Az allosztérikus szabályozás alkalmasabb a neurotranszmisszió farmakológiai finomhangolására. Másrészt az allosztérikus kötőhelyek szerkezete kevésbé konzervatív, különbségeik lehetővé teszik alegység-szelektív gyógyszerek kifejlesztését.

Ioncsatorna receptorok: szerkezet és jelátvitel

A membránba ágyazott receptorokat nehéz kristályosítani, ezért röntgenkristallográfiai szerkezetük csak részben ismeretes. Viszont a feszültségfüggő K⁺ (Kv) ioncsatornák finomszerkezete az ezredforduló óta ismert [10]. MacKinnon

ezért már 2003-ban kémiai Nobel díjat kapott, Agree-vel, aki az aquaporinok (víz-csatornák) szerkezetét tárta fel. A kémia területén legrangosabb díj odaítélése egyrészt azt támasztja alá, hogy a sejtmembrán csatornái kiemelkedően fontosak, másrészt azt, hogy szerkezetük feltárása már kémiai, atomi szintű felbontást ért el.

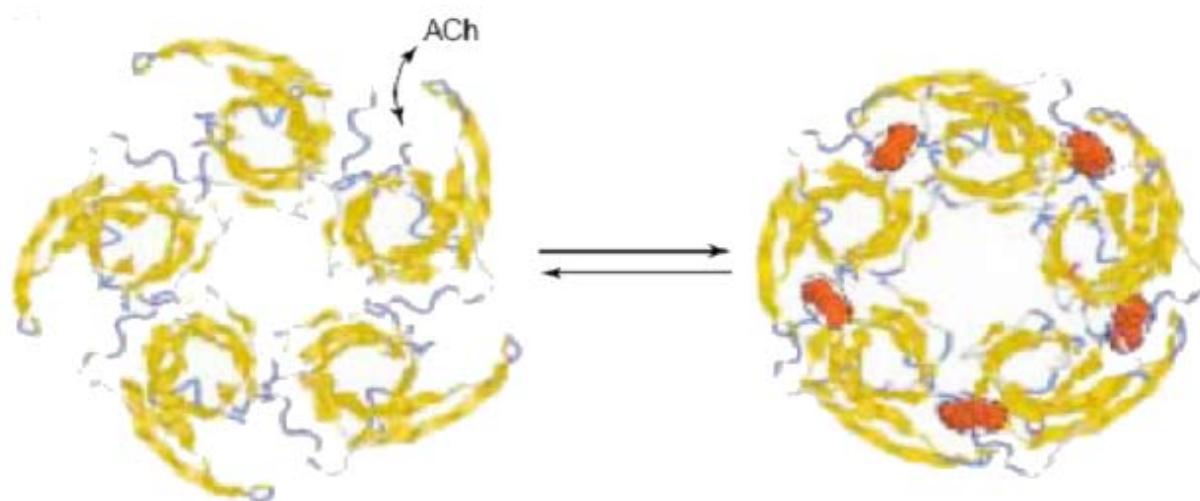


1. ábra. Ligandum-kapuzott ioncsatornák (LGIC) három szerkezeti csoportja [11]. ZAC: Zn^{2+} -aktivált kation csatorna.

Mi indokolta a nAChR-ok kiválasztását az allosztéria MWC modellje érvényességének kiterjesztésére? Ennek belátásához tekintsük át az ioncsatorna receptorok szerkezeti csoportosítását. Az *International Union of Pharmacology Committee on Receptor Nomenclature and Drug Classification* szerint a G proteinekhez kapcsolt, hét transzmembrán (TM) hélixet tartalmazó receptorok supercsaládja mellett az ionotróp (ioncsatorna) receptorok a legjelentősebbek. Az 1. ábrán látható a ligandum-kapuzott ioncsatornák (*ligand-gated ion channel, LGIC*) három szerkezeti csoportja [11]. Legtöbbjüket neurotranszmitter nyitja. Az első csoportot egy jellegzetes diszulfid hídról 'Cys-loop' családnak nevezték el. Újabban azonban elterjedt a pLGIC elnevezés, utalva pentamer szerkezetükre, ami megkülönbözteti őket a másik két csoporttól. Az NMDA, AMPA és kainát típusú glutamát receptorok ugyanis tetramer, az ATP-kapuzott P2X receptorok kation

csatornái pedig trimer szerkezetűek.

A pLGIC alegységek négy TM hélixet tartalmaznak. Az öt alegység TM2 régiója fog közre egy ioncsatornát. A pLGIC szupercsalád igen jelentős receptorokat tartalmaz. A nAChR-ok mellett ide tartoznak a szerotonin 5-HT₃ típusú receptorai, a γ -aminovajsav A-típusú receptora (GABA_AR) és a glicin receptor (GlyR). A GABA az agyban, a glicin pedig a gerincvelőben a legfontosabb gátló típusú neurotranszmitter. Az elektromos rája nAChR-okban gazdag, ezért ez volt az első pLGIC-klónozás forrása. Changeux munkacsoportja kimutatta, hogy a nAChR alegységek hat (A-F) (kötő)régiója fogja közre az agonista acetilkolin kötőhelyét. A nAChR után klónozták számos hasonló szekvenciájú pLGIC receptor alegységeit. A nAChR azonban mindmáig vezető szerepet játszik a szupercsalád szerkezetének megismerésében. Feltárták a nyitott nAChR pentamer szerkezetét elektron mikroszkópiával, acetilkolin jelenlétében gyorsfagyasztva, a deszenzitizáció és visszacsukódás megelőzésére [12]. A pórusnyitás modellje szerint a TM2 hélixek 'félrebecsáklása' nyitja a csatornát [12]. Aztán csigából izoláltak egy acetilkolin kötő fehérjét (AChBP), amelyben az alegységek aminosav-sorrendje ~30%-ban homológ a pLGIC alegységek extracelluláris, N-terminális szakaszával. Az AChBP röntgenszerkezetében a gyűrűs pentamer alegységei között kötőüregek vannak [13], amelyeket a Changeux kötőhely modell A-F szakaszai fognak közre. Az MWC modell szerint a pentamer szerkezete nyitott és zárt kötőüreggel egyaránt hengersizmetrikus (2. ábra).

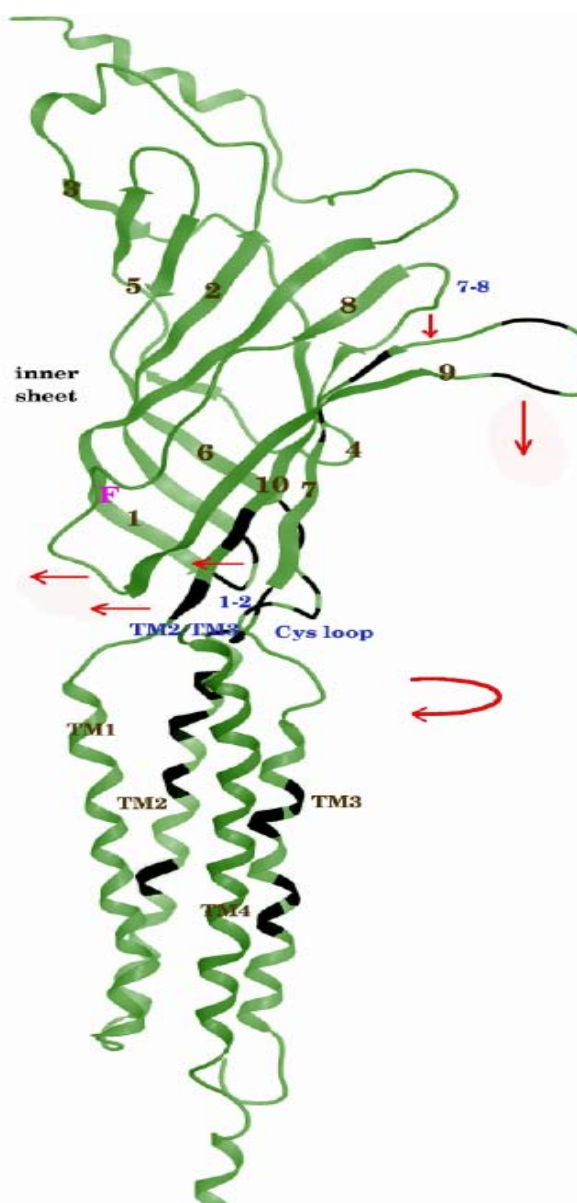


2. ábra. Nikotinos acetilkolin receptorok extracelluláris részének felülnézete a szimmetrikus MWC modell szerint [8]. Nyitott kötőüregekkel az öt alegység zárt ioncsatornát fog közre. Acetilkolin (piros) kötődése zárja az üregeket és eltolja az egyensúlyt a nyitott csatornák felé.

A pLGIC pentamerek szerkezete homológia modellezéssel vizsgálható, kezdetben csak a csatorna extracelluláris torzója, aztán a teljes csatorna is, kombinálva a nAChR elektronmikroszkópos képével. Manapság molekuladinamikai szimulációval már a jelátvitel, pórusnyitás folyamata is tanulmányozható [14]. Az alegységek közötti üregben az agonisták kötődése behúzza a C-(hajtű)kanyart, ami csapóajtóként a kötőüregre zárul. A kötőüreg bezáródását modellezni lehet AChBP

alegységek dimerje alapján. Ha az A-C kötőrégiókat tartalmazó fő alegységet lépésenként elforgatjuk, a C-kanyar ráfordul a kötőüregre, a komplementer alegységre (lásd a 2. ábrán). Ilyen módon modelleztük a szerotonin receptor 5-HT_{3AB} heterodimer kötőüregének kontrakcióját az 5-HT_{3A} alegység rotációjával [15]. A konformációs átmenetekbe szerotonint dokkolva képet kaptunk az agonista és a kötőrégiók kölcsönhatásának változásáról, ami a jelátvitelt elindítja. A kontrakció során a kation-π kölcsönhatások és hidrogén hidak hálózata átrendeződik [15, 16].

Az utóbbi években számos ismeret halmozódott fel a pLGIC alegységek pontmutációinak a jelátvitelre kifejtett hatására [17]. A 3. ábrán, az AChBP egy alegysége és a hozzákapcsolt TM régiók peptidvázán feketén vannak jelölve azok a pLGIC szekvencia szakaszok, amelyekben a pontmutációk befolyásolták az agonisták pLGIC-nyitó hatását [18].



3. ábra. Egy pLGIC alegység szerkezete (az intracelluláris, C-terminális szakasz nélkül) az AChBP röntgen- és a nAChR elektronmikroszkópiás szerkezete alapján. A peptidváz zöld szalag diagramjában feketével van jelölve azoknak a homológ aminosavaknak a pozíciója, amelyek mutációi a pLGIC jelátvitelt befolyásolták. A β-redők és TM hélixek jelölése barna, az összekötő hurkoké kék, piros nyilak pedig a jelátvitel konformációs változásainak irányát mutatják molekuladinamikai szimuláció alapján [14, 18].

A mutánsok termodinamikai vizsgálatából arra lehet következtetni, hogy agonisták kötődése az ioncsatorna kinyílásához vezető konformációs hullámot indít [19]. Ez az allosztérikus kommunikációs kaszkád (*trajectory*) a feketével jelölt szakaszok mentén halad. A 3. ábrán piros nyilak jelzik a kaszkád lépcsőit. Molekuladinamikai szimuláció is alátámasztja ezt a folyamatot [14]. A C-kanyarral összekötött merev β-redők (3. ábra, **9** és **10**) másik vége mérleghintaként ellentétesen (a 3. ábrán balra) mozdul el, magával húzva az **1-2** és Cys hurkokat, valamint a

TM2 és TM3 régiók „tetejét”, ami velük ionos kölcsönhatásban van. Ez a TM3 és a csatornafali TM2 hélixek elfordulásához vezet, ami a pórust kitágítja, és lehetővé teszi a penetráló ionok áthaladását. Ilyen allosztérikus jelátviteli kaszkád érvényes az összes pLGIC-re [17], amit megerősít egy nyitott és zárt, teljes pLGIC röntgenszerkezetének összehasonlítása is [20]. Összefoglalva, a pLGIC család alegységeinek szerkezete részben feltárható pontmutációk hatása és homológia modellezés alapján. Az agonisták kötődéséből aktivációt kiváltó konformációs változásokat pedig számos közvetett bizonyíték és molekuladinamikai szimuláció valószínűsíti.

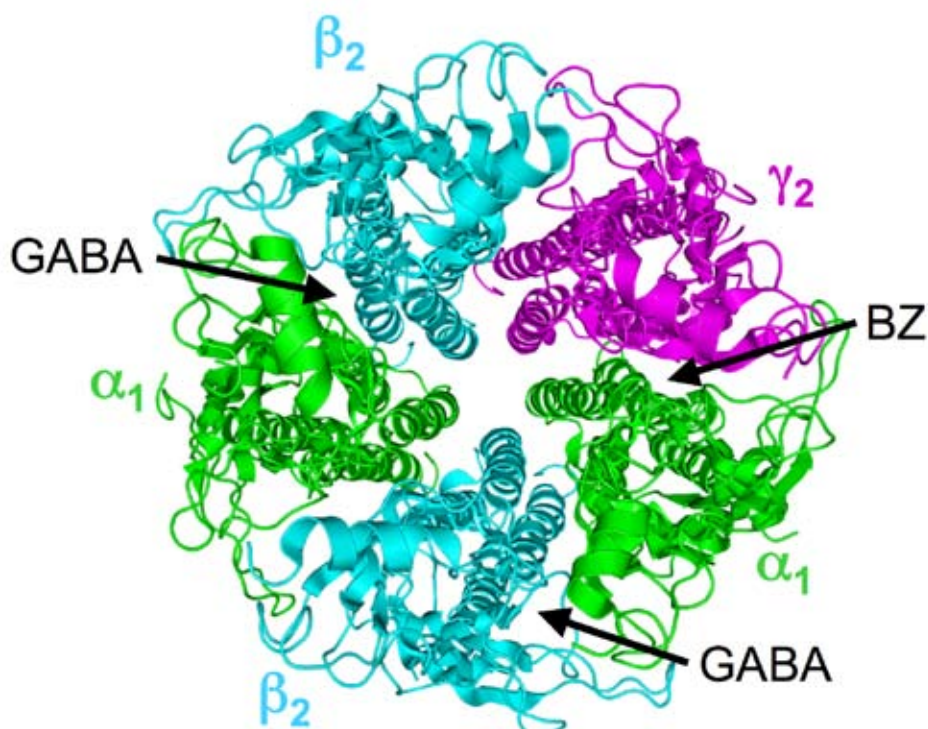
A pLGIC receptorok a kémiai jelátvitel mechanizmusát illusztrálták. Más ioncsatornák fizikai inger (elektromos és mechanikai feszültségváltozás) hatására nyílnak. A feszültségfüggő K^+ ioncsatornák három doménjének, a feszültség-szenzor, aktivációs kapu és ionszelektivitás-szűrő allosztérikus csatolását is feltárták [21]. Pontmutációik sokad-rendű termodinamikai ciklusainak csatolása (*high-order cycle-coupling*) kimutatta az allosztéria pályája (*trajectory*) menti aminosavak energetikai csatolását. A szimmetrikus homotetramer ioncsatorna kooperatív kinyitása, protomerjeinek állapotváltozása együtt zajlik, az MWC modell szerint [21]. Összegezve az ioncsatornák jelátviteli konformációs változásait, a protomerek ligandumkötő vagy szenzor doménjétől az aktivációs kapuig gyűrűznek tova a kölcsönhatások, lefolyásuk viszont párhuzamos mindegyik protomerben.

pLGIC kötőhelyek kölcsönhatása

Az ioncsatorna receptorok aktivációjához több agonista kötődése szükséges. Kérdés, hogy hány agonista és hol? Ezt tisztázta alegységenként jelölt homopentamer pLGIC csatornák egyenkénti (*single channel patch-clamp*) elektrofiziológiai vizsgálata [22]. Már három, nem szomszédos (1/2, 3/4, 4/5) alegység között kötődő agonista is elégséges az ötnek megfelelő maximális ion fluxus (*full agonizmus*) kiváltásához. Ez pedig a betöltött kötőüregek ugyanolyan térbeli viszonyát jelenti, mint ami benzodiazepin ligandumok allosztérikus hatásához szükséges $GABA_A$ R-on. A sokféle $GABA_A$ R heteropentamer egyik leggyakoribb szerkezeti összetétele a 4. ábrán és a címlapon látható.

Két (nem szomszédos) β/α alegység-határfelületen kötődik egy-egy GABA molekula, a benzodiazepinek pedig α/γ határfelületen kötődnek. Szerkezetüktől függően pozitív vagy negatív irányban módosíthatják a GABA jelátvitelét, a 'neutrális' benzodiazepinek pedig mindkét hatást antagonizálják. A kétirányú, allosztérikus farmakológiai szabályozás jelenségét éppen benzodiazepinekre ismerték fel először. Két agonista molekula hatásához képest a harmadik úgy növeli a homopentamer kooperativitását, mint egy benzodiazepin két GABA hatását. Tehát az allosztéria MWC modellje érvényes a pseudo-szimmetrikus oligomerszerkezetre is.

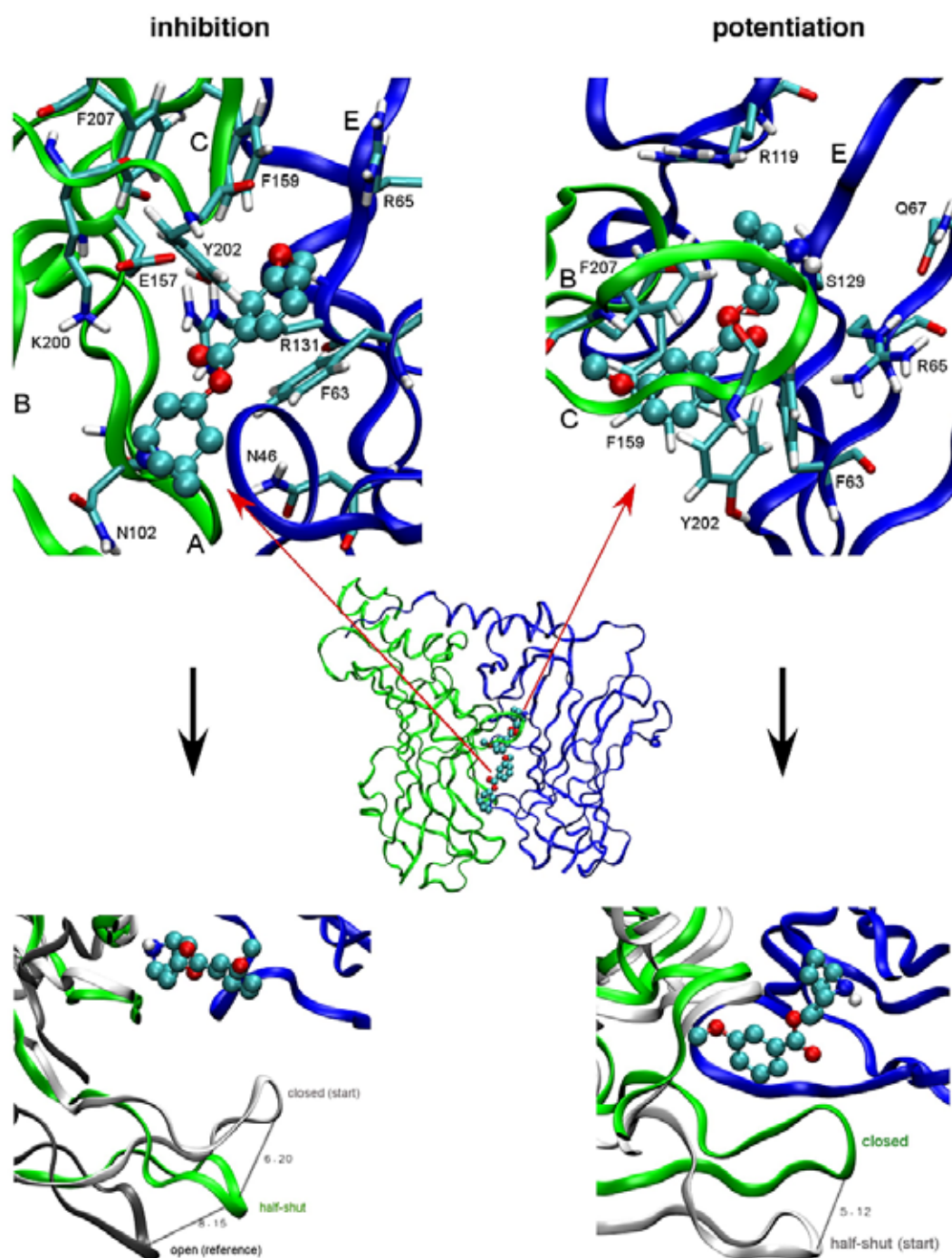
A pLGIC ioncsatornák kinyitásához egy agonista több molekulájának kötődése szükséges, az NMDA típusú glutamát receptor-csatornákat pedig kétféle ko-agonista, glutamát és glicin nyitja [23]. Tehát az agonista kötőhely, a kitüntetett viszonyítási pont (*origo*) nem egyértelmű. Ráadásul a hengerszimmetrikus ioncsatornák alegységei között nagyon hasonló ortosztérikus és allosztérikus kötő-



4. ábra. A $GABA_A$ R pentamer szerkezete felülnézetben. A GABA és benzodiazepin (BZ) kötőüregeket nyilak jelzik (a nAChR szerkezete alapján, N. Unwin, 2005, PDB: 2BG9).

üreges találatok, lásd a GABA és benzodiazepinek kötőhelyeit (4. ábra). Egyazon ligandum pedig különböző irányban befolyásolhatja a funkciót. Ez többnyire különböző kötőhelyeken történik. Így például egyes barbiturátok különböző kötőhelyeken, mikromólos affinitással potenciálják $GABA_A$ R agonisták csatornanyitó hatását, szubmillimólos koncentrációban pedig közvetlenül kinyitják a csatornát [24]. A neuroszteroidok, a $GABA_A$ R alegység-szelektív endogén ligandumai, a TM hélixek közötti különböző üregekben nanomólos affinitással potenciálják a GABA-t, mikromólosan pedig közvetlenül kinyitják az ioncsatornát [25]. Mikromólos koncentrációban Zn^{2+} -ionok kötődése a GlyR alegységek fázishatárán fokoz, millimólos Zn^{2+} pedig a pórusokban gátol [26, 27]. Az érzéstelenítő hatású etomidát, propofol és az alifás alkoholok a $GABA_A$ R TM2 és TM3 hélicei közti üregben kötődve mikromólos koncentrációban potenciálják az agonistákat [28]. Alkohol kötőüreg több, hasonló szerkezetű pLGIC receptoron található, akár csak neuroszteroid és barbiturát kötőhely. Tehát a pLGIC-ek allosztérikus szabályozása nem korlátozódik a $GABA_A$ R-okra, viszont kiemelkedő farmakológiai jelentőségük miatt ezek a gyógyszerkutatók preferált célpontjai. Számos alegység-szelektív és nagyaffinitású allosztérikus modulátort fejlesztettek gyógyszerre a $GABA_A$ R-ok különböző kötőhelyeire.

A pLGIC GlyR-okkal viszont a gyógyszerkutatók sokáig mostohán bánt. Eddig allosztérikus modulátoraik egyikét sem fejlesztették gyógyszerre [26]. Minthogy a GlyR α -alegységei homopentamerjeként is funkcióképesek, mechanizmus vizsgálatokra alkalmasabb, mint a heteromer pLGIC receptorok. Egy-egy ligandum többnyire különböző kötőhelyeken fejt ki különböző hatásokat, viszont egyes tropeinek, tropin észterek, az α_1 GlyR azonos, ortosztérikus kötőhelyein, külön-



5. ábra. Tropeinek gátló és fokozó hatása rekombináns α_7 GlyR funkciójára [29]. A homopentamer homológia modellezése az AChBP szerkezetére és tropeinek dokkolása alapján. Fent: azok az aminosavak vannak feltüntetve, amelyek mutációja befolyásolta a tropein (golyós ábra) gátló (bal) és potenciáló (jobb) hatását. Az alegységek peptidvázán A-F kötőrégiók. Középen: molekuladinamikai szimuláció és dokkolás a tropein kétféle stabil kötődésmódját eredményezte az agonisták kötőüregénél, két (zöld és kék) alegység között. Felül: a pentamer receptor oldalnézeti részlete. Lent: a kötőüreg és C-kanyar felületében. Balra lent: a tropein gátló kötődése, C-kanyar pozíciója közepén (alul, zöld), a kötőüreg nyitva. Jobbra lent: a tropein potenciáló pozíciójában behúzza a C-kanyart, mint az agonisták; az üreg bezárul, ami jelátvitelt eredményez.

bőző módon kötődve fejtenek ki ellentétes hatást [29]. Nanomólos affinitással az agonistákat potenciálják, mikromólos koncentrációban pedig gátolnak. Az α_1 alegység egyes pont mutációi hasonlóan, mások eltérően hatottak egy tropein gátló és potenciáló hatására [29]. Az 5. ábra bal felső részén látható, hogy azok az aminosavak, amelyek mutációja eliminálta a gátlást, közrefogják a kötőüreget, amelyben a tropein dokkoláskor kiköt. Molekuladinamikai szimuláció során a tropein egy másik pozícióban is stabilan megül (5. ábra, jobbra fent), miközben a C-kanyart magára húzza. Ezt a pozíciót azon aminosavak övezik, amelyek mutációi a potenciáló hatást befolyásolták. Tehát a tropein kétféle kötődésmódja a kötőüreg eltérő konformációival társul.

A gátló kötődés a kötőüreget nyitva hagyja (balra lent), úgy, mint a kompetitív antagonisták kötődése. A 'potenciáló' kötődésmódban azonban a kötőüreg bezárul (5. ábra, jobbra lent), úgy, mint az agonisták kötődése következtében, ami csatornanyitást vált ki. Mivel a tropeinek gátló kötődése is az agonisták kötőüregében történt, egyértelműen ortosztérikus gátlásnak nevezhető. Ugyanaz a tropein azonban ugyanolyan kötőüregben, más kötődésmódban potenciáló hatású. Ez vajon ortosztérikus vagy allosztérikus potenciálás? Ha ennek megválaszolásához a 4. ábra öt alegységét a modellben GlyR α alegységekre cseréljük, a pentamerhez glicin kötődik a GABA helyén. A tropeinek, ugyanott kötődve, kompetitív gátlást fejtenek ki. Egy másik ugyanolyan, de glicin-mentes kötőüregben viszont allosztérikusan potenciálják a glicin hatását. Érdekes módon az α_1 GlyR egyik (E jelű) kötőregiójában R119 különböző mutációi ellentétesen hatottak a tropein gátló és fokozó hatására [29]. R119A a gátlásra nem hatott, de a növekményt felszámolta. R119K pedig a gátlást szüntette meg, a potenciálást viszont erősen fokozta. Tehát a 119. aminosav szerkezete mikro-kapcsolóként befolyásolja a jelátvitel irányát, jellegét. Figyelemre méltó, hogy egy másik pLGIC-ben a homológ helyzetű Y143 szerepet játszik az 5-HT₃ receptor aktivációjában, valamint az agonisták és a kötőüreg hidrogén híd hálózatának átrendeződésében [15]. De a G proteinhez kapcsolt receptorok aktivációjában is kimutattak egy-egy evolúciósan konzervált arginin és tirozin mikro-kapcsolót, amelyek különböző rotamer konformációkban a hét TM hélix kapcsolatrendszerét állítanák át a receptor aktív és inaktív állapotai között [30].

A fenti példák pLGIC receptorok allosztérikus szabályozására vonatkoztak, de számos allosztérikus modulátort fejlesztettek ki glutamát receptorokra is, különösen az NMDA típusúakra, kognitív hatású gyógyszerré. Bár receptoraik alegységszerkezete másfajta, de működésük és allosztérikus szabályozásuk jellege sok hasonlóságot mutat a pLGIC receptorokéval. Szintén szimmetrikusak, dimerek dimerjei [23, 31]. Az NMDA receptor működése koincidencia detektorhoz hasonlít. A membrán depolarizáció megszünteti a Mg²⁺ gátló hatását, az NMDA agonisták (glutamát és glicin) pedig az alegységek N-terminális lebenyibe ágyazott kötőüregeket kagylóhéjszerűen bezárják, ami elindítja a csatornanyitáshoz vezető jelátviteli kaszkádot. Modulátoraik (Zn²⁺, Mg²⁺, H⁺, poliaminok, neuroszteroidok és ifenprodil) kötőüregeinek hasonló bezárulása allosztérikus szabályozást eredményez [23]. A bemutatott példák azt illusztrálják, hogy a receptorok oligomerszerkezetének egyre részletesebb megismerése a farmakológiai allosztéria mechanizmusának egyre mélyebb megértéséhez vezet, és a

fogalom felülvizsgálatára késztet.

Az idén kettős Darwin jubileumot ünneplünk: a tudós 200 éve született, és a „Fajok Eredete” című korszakalkotó műve 150 éve, novemberben jelent meg. A jubileum tiszteletére a *Biokémia* mostani számának címlapja a pLGIC receptorok evolúciójának egyfajta festészeti parafrázisa, ahogy én látom; Boros Borbála „Aranyhalak-acetilcolin receptor” című festménye kiegészítve a 4. ábrával. A *Biokémia* következő számában az allosztéria hajtóerejéről, tervezhetőségéről és molekuláris evolúciójáról lesz szó.

Irodalom

- [1] Perutz, M.F., Rossmann, M.G., Cullis, A.F., Muirhead, H., Will, G., North, A.C.T. (1960) Structure of haemoglobin. A three-dimensional Fourier synthesis at 5.5Å resolution, obtained by X-ray analysis. *Nature* **185**, 416-422.
- [2] Monod, J., Wyman, J., Changeux, J.P. (1965) On the nature of allosteric transitions: A plausible model. *J. Mol. Biol.* **12**, 88-118.
- [3] Ainslie, G.R., Shill, J.P., Neet, K.E. (1972) Transients and cooperativity. *J. Biol. Chem.* **247**, 7088-7096.
- [4] Koshland, D.E., Némethy, G., Filmer, D. (1966) Comparison of experimental binding data and theoretical models in proteins containing subunits. *Biochemistry* **5**, 365-385.
- [5] Boehr, D.D., Nussinov, R., Wright, P.E. (2009) The role of dynamic conformational ensembles in biomolecular recognition. *Nature Chem. Biol.* doi: 10.1038/nchembio.232.
- [6] Tsai, C.J., Ma, B., Nussinov, R. (1999) Folding and binding cascades: Shifts in energy landscapes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **96**, 9970-9972.
- [7] Smock, R.G., Gierasch, L.M. (2009) Sending signals dynamically. *Science* **324**, 198-203.
- [8] Changeux, J.P., Edelstein, S.J. (2005) Allosteric mechanisms of signal transduction. *Science* **308**, 1424-1428.
- [9] Changeux, J.P., Devillers-Thiéry, A., Chemouilli, P. (1984) Acetylcholine receptor: an allosteric protein. *Science* **225**, 1335-1345.
- [10] Zhou, M., Morais-Cabral, J.H., Mann, S., MacKinnon, R. (2001) Potassium channel receptor site for the inactivation gate and quaternary amine inhibitors. *Nature* **411**, 657-661.
- [11] Collingridge, G.L., Olsen, R.W., Peters, J., Spedding, M. (2009) A nomenclature for ligand-gated ion channels. *Neuropharmacology* **56**, 2-5.
- [12] Unwin, N. (1995) Acetylcholine receptor channel imaged in the open state. *Nature* **373**, 37-43.
- [13] Brejc, K., van Dijk, W.J., Klaassen, R.V., Schuurmans, M., van der Oost, J., Smit, A.B., Sixma, T.K. (2001) Crystal structure of an ACh-binding protein reveals the ligand-binding domain of nicotinic receptors. *Nature* **411**, 269-276.
- [14] Cheng, X.; Wang, H.; Grant, B.; Sine, S.M.; McCammon, J.A. (2006) Targeted molecular dynamics study of C-loop closure and channel gating in nicotinic receptors. *PLOS Comput. Biol.* **2**, 1173-1184.
- [15] Maksay, G.; Simonyi, M.; Bikádi, Z. (2004) Subunit rotation models activation of serotonin 5-HT_{3AB} receptors by agonists. *J. Computer-Aided Mol. Design* **18**, 651-664.
- [16] Dougherty, D.A. (1996) Cation- π interactions in chemistry and biology: a new view of benzene, Phe, Tyr, and Trp. *Science* **271**, 163-168.

- [17] Sine, S.M., Engel, A.G. (2006) Recent advances in Cys-loop receptor structure and function. *Nature* **440**, 448-455.
- [18] Maksay, G. (2009) Ligand-gated pentameric ion channels, from binding to gating. *Current Molecular Pharmacology*, **2**, 253-262.
- [19] Grosman, C., Zhou, M., Auerbach, A. (2000) Mapping the conformational wave of acetylcholine receptor channel gating. *Nature* **403**, 773-776.
- [20] Bocquet, N., Nury, H.; Baaden, M., Le Poupon, C., Changeux, J.P., Delarue, M., Corringer, P.J. (2009) X-ray structure of a pentameric ligand-gated ion channel in an apparently open conformation. *Nature* **457**, 111-114.
- [21] Zandany, N., Ovadia, M., Orr, I., Yifrach, O. (2008) Direct analysis of cooperativity in multisubunit allosteric proteins. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **105**, 11697-11702.
- [22] Rayes, D., De Rosa, M.J., Sine, S.M., Bouzat, C. (2009) Number and locations of agonist binding sites required to activate homomeric Cys-loop receptors. *J. Neurosci.* **29**, 6022-6032.
- [23] Gielen, M., Le Goff, A., Stroebel, D., Johnson, J.W., Neyton, J., Paoletti, P. (2008) Structural rearrangements of NR1/NR2A NMDA receptors during allosteric inhibition. *Neuron* **57**, 80-93.
- [24] Amin, J., Weiss, D.S. (1993) GABA_A receptor needs two homologous domains of the beta-subunit for activation by GABA but not by pentobarbital. *Nature* **366**, 565-569.
- [25] Hosie, A.M., Wilkins, M.E., da Silva, H.M.A., Smart, T.G. (2006) Endogenous neurosteroids regulate GABA_A receptors through two discrete transmembrane sites. *Nature* **444**, 486-489.
- [26] Laube, B., Maksay, G., Schemm, R., Betz, H. (2002) Modulation of glycine receptor function: a novel approach for the therapeutic intervention at inhibitory synapses? *Trends Pharmacol. Sci.* **23**, 519-527.
- [27] Miller, P.S., Topf, M., Smart, T.G. (2008) Mapping a molecular link between allosteric inhibition and activation of the glycine receptor. *Nature Struct. Mol. Biol.* **15**, 1084-1093.
- [28] Mihic, S.J., Ye, Q., Wick, M.J., Koltchine, V.V., Krasowski, M.D., Finn, S.E., Mascia, M.P., Valenzuela, C.F., Hanson, K.K., Greenblatt, E.P., Harris, R.A., Harrison, N.L. (1997) Sites of alcohol and volatile anaesthetic action on GABA_A and glycine receptors. *Nature* **389**, 385-389.
- [29] Maksay, G., Laube, B., Schemm, R., Grudzinska, J., Drwal, M., Betz, H. (2009) Different binding modes of tropeines mediating inhibition and potentiation of α_1 glycine receptors. *J. Neurochem.* **109**, 1725-1732.
- [30] Nygaard, R., Frimurer, T.M., Holst, B., Rosenkilde, M.M., Schwartz, T.W. (2009) Ligand binding and micro-switches in 7TM receptor structures. *Trends Pharmacol. Sci.* **30**, 249-259.
- [31] Sobolevsky, A.I., Rosconi, M.P. Gouaux, E. (2009) X-ray structure, symmetry and mechanism of an AMPA-sutype glutamate receptor. *Nature* **462**, 745-756.



Maksay Gábor vegyészként diplomázott az ELTE-n 1973-ban. Azóta az MTA Kémiai Kutatóközpontban dolgozik, 1984-től a Biomolekuláris Kémiai Intézet Molekuláris Farmakológiai Osztályán, osztályvezető és tudományos tanácsadó munkakörökben. MTA Ifjúsági Díjas (1982), a biológiai tudomány doktora (1993), az MTA Bioorganikus Kémiai Munkabizottság titkára (1986-2005), a *Current Molecular Pharmacology* szerkesztőbizottsági tagja. Hosszabb tanulmányút: *Univ. of Texas Health Science Center at San Antonio, TX, USA, associate professor* (1982-1984). A *Max-Planck-Institute für Hirnforschung* (Frankfurt/M, NSzK) és *Neuroscience Research Centre of MSD* (Harlow, UK) intézetekben töltött el rövidebb időt. Szakterületei: receptorológia, iontróp neurotranszmitter receptorok, kötődés, funkció és modellezés.

FEHÉRJEMŰVÉSZEZET

A tudomány és művészet egyaránt az igazság és szépség felderítésére törekszik. Kifejezőmódjuk azonban jelentősen különbözik egymásétól. A tudományos kutató általában akkor használ fel előadásában képzőművészeti alkotásokat, ha mondanivalóját a szélesebb nyilvánosság számára is érthetővé kívánja tenni. Magam is ezt a módszert használtam a Mindentudás Egyetemén 2005 november 28-án tartott előadásomban, melynek címe „Fehérjeszobrászat: az alkotás öröme és haszna” volt. A Magyar Biokémiai Vándorgyűlés „Structural Biology and Art” szekciójában ez év augusztus 25-én tartott előadásomban arra tettem kísérletet, hogy M.C. Escher és F. Hundertwasser néhány művének animálásával olyan fehérjeszerkezeti jelenségeket láttassak, amelyeket még nem tudunk kellő tudományos pontossággal leírni. Ez az írás a konferencián elhangzott előadásom gondolatmenetét és stílusát követi. Kérem ezért Olvasóimat, hogy írásomat ne a tudományos dolgozatoknak kijáró szakmai szigorral olvassák!

Eszmefuttatásom jelentős részt abból az élményből táplálkozik, amit Straub F. Brunónak a fehérjék szerkezetéről írt tanulmányai jelentettek számomra. Őszintén megvallom, hogy ezekkel a munkáival már csak halála után, egy róla szóló emlékelőadásra (4th International Congress of the WHMA, August 27-29, 1998, Budapest) való felkészülés közben ismerkedtem meg. Részletes kifejtés helyett álljon itt néhány mondat Straub 1964-ben megjelent tanulmányából [1]:



1. ábra Maurits Cornelius Escher, holland grafikus
Az ábrára klikkelve lejátszhatja az animációt.

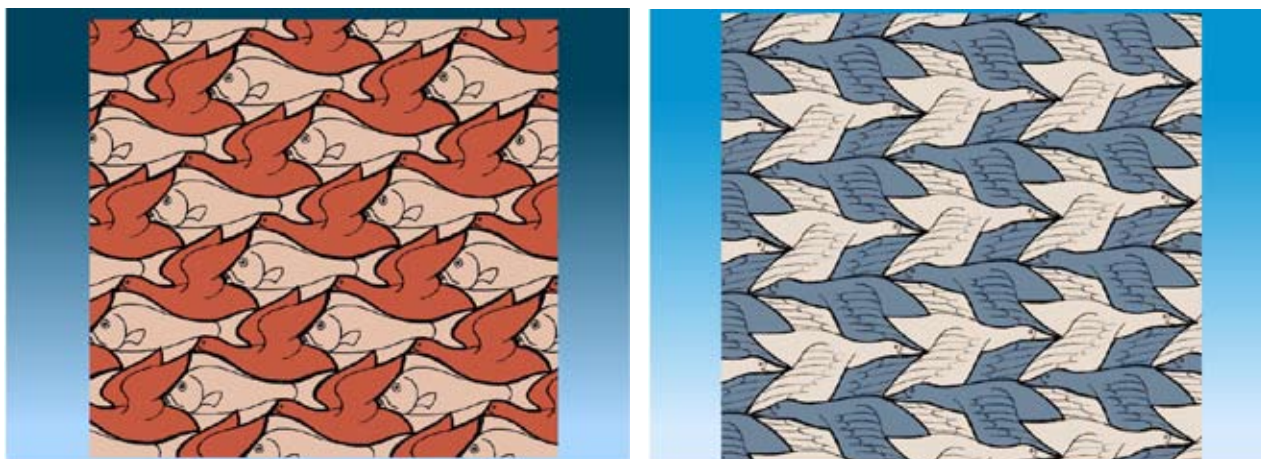
„Fluctuation, envisaged by Linderstrom-Lang as a necessary property of a protein in solution, becomes the basis of the physiological changes which occur when an enzyme molecule is exposed to environmental influences including substrates, ions, hormones, and other interacting materials. We have to admit that the steric structure of an enzyme is fluctuating between a number of slightly different conformations in the same environment and it may suffer pronounced changes if this environment is changing, yet all the time it remains the native enzyme”. Straub F. Brunó a fentiekben egy olyan víziót fogalmaz meg a fehérjék

szerkezetéről és működéséről, amelynek igazi értelmét csak napjainkban kezdjük felfogni. A röntgenkristallográfia hosszú egyeduralma, a hatvanas évektől elejétől a 90-es évek elejéig, a fehérjék merev szerkezetéről alkotott felfogást erősítette. A közelmúlt fehérjedinamikai kutatásai és a rendezetlen szerkezetű fehérjék felfedezése nagymértékben módosították ugyan ezt a szemléletet, ismereteim szerint azonban még mindig nem áll rendelkezésünkre olyan kísérletes módszer, amellyel az oldatban lévő fehérjék belső mozgásai olyan atomi pontossággal követhetők lennének, mint amilyen atomi pontossággal határozható meg

a kristályos fehérje szerkezete. Így aztán maradt még tere a képzeletnek.

Nem én vagyok az első, aki Maurits Cornelius Escher, holland grafikus műveiben felismerte a fehérjék kristályszerkezetét meghatározó rendező elveket, a szimmetriát, a komplementaritást, a szigorúan pontos térkitöltést. A művész gazdag munkásságából ad izelítőt az 1. ábra. A csoda azonban az, vagy inkább varázslat, hogy ezek a szigorú rendben szerkesztett grafikák és fametszetek a nyüzsgő mozgás érzetét keltik bennünk. A halak úsznak, a madarak szárnyalnak. Ezt szeretném szemléltetni a művész két grafikájának életrekeltésével, 2. ábra. A két animációval természetesen az a célom, hogy M.C. Escher alkotásaival illusztráljam azokat a fehérjeszerkezeti fluktuációs ciklusokat, melyről a fenti idézetben Straub professzor beszélt.

Az ELTE Szerkezeti Biokémia doktori program rendezvényein Vértessy Beáta (MTA SZBK Enzimológiai Intézet, Budapest) tanítványai több ízben beszámoltak egy különös DNS-hibajavító enzim, a dUTPáz szerkezetéről és működéséről. A homotrimer felépítésű és háromszög alakú enzim szerkezeti modellje engem M.C. Escher „Kígyók” című alkotására emlékeztet. Az egymásba fonódó három kígyó forgási szimmetriája megegyezik az enzim egymásba fonódó alegységeivel. Ez adta az ötletet a BIOKÉMIA folyóirat legutóbbi számában (XXXIII. évfolyam 3. szám) megjelent címlapkép komponálásához. A fotómontázsok az „Összefonódás” címet adtuk. Az enzim dUTPáz inhibitorral és Mg^{+2} kofaktoral alkotott komplexének kristályszerkezete (pdb ID 3EHW) nyilvánvalóvá tette,

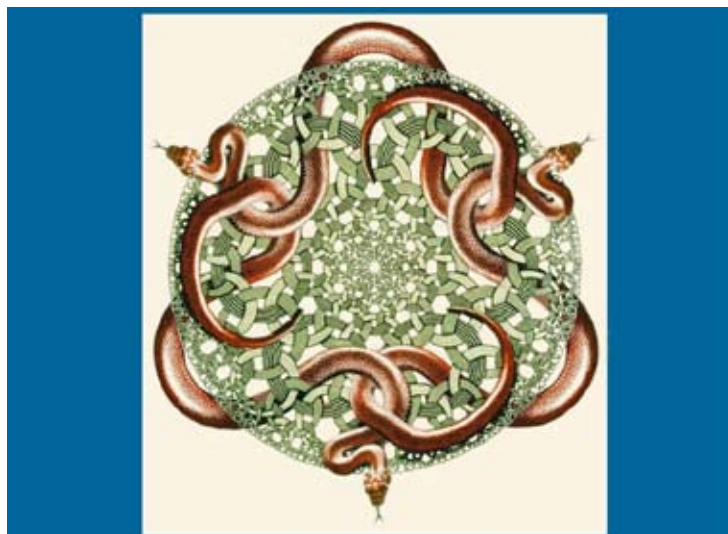


2. ábra A halak úsznak, a madarak szárnyalnak. Az ábrákra klikkelve lejátszhatja az animációkat.

hogy a homotrimer enzimnek három aktív centruma van, melyek felépítésében mindhárom alegység részt vesz. De vajon hogyan befolyásolja ez az intím szerkezeti összefonódás az enzim dinamikus működését? Alkalmas kísérleti módszer hiányában ennek a bonyolult problémának a mérlegelésekor is csak a fantáziánkra hagyatkozhatunk. Megkockáztatom, természetesen csak tréfásan és az egzakt tudományok iránti mély tisztelettel, hogy a dUTPáz alegységek összehangolt működésének titkát egyelőre M.C. Escher kígyóiban kell keresnünk (3. ábra).

A múlt század 80-as éveinek derekán, az Amerikában elsajátított új technológia,

az irányított mutagenézis bővítésében, az ELTE Biokémiai Tan-
székén azt a célt tűztem ki ma-
gam elé, hogy munkatársaimmal
felderítem a két rokonszerkezetű
szerin proteáz, a pankreatikus
tripszin és kimotripszin markánsan
eltérő szubsztrátspecifitásának
szerkezeti okát. A probléma
egyszerűnek látszott, hiszen a
két specifitás közti különbsé-
get akkoriban minden szakem-
ber a két enzim kötőzsebének
alján elhelyezkedő aminosav, az
aszparaginsav (a tripszinben) és
szerin (a kimotripszinben) külön-
bözőségére vezette vissza. Az egyszerű aminosavcserek azonban nem vezettek
eredményre. Hosszú évek során jutottam arra a kísérletes alapon nyugvó fel-
tételre, hogy a tripszin és kimotripszin különböző szubsztrátspecifitásának
hátterében, néhány aminosav különbözőségén túl, a két proteáz aktivációs
doménjeinek eltérő szerkezeti plaszticitása áll.



3. ábra Kígyók és a dUTPáz működése.

Az ábrára klikkelve lejátszhatja az animációt.

A probléma kísérletes tisztázására irányuló legutóbbi kutatásainkkal [2] egyidőben
figyeltem fel Friedensreich Hundertwasser osztrák építész és grafikus munkás-
ságára (4. ábra). A művészt bemutató rövid összeállítás utolsó képei, az én ol-
vasatomban, a fehérjék feltekeredésének (folding) mikéntjét feszegetik. Ugyan
Hundertwasser aligha tudott a fehérjéről, a „The Small Way” című alkotásába



4. ábra Friedensreich Hundertwasser.

Az ábrára klikkelve lejátszhatja az animációt.



5. ábra Tripszinogén aktiváció mechanizmusa.

Az ábrára klikkelve lejátszhatja az animációt.

némi fantáziával beleképzeltük a tripszinogén aktiváció mechanizmusát, majd
a katalízis során feltételezhetően bekövetkező finom szerkezetváltozásokat (5.
ábra). Számomra ezek a szívdobbanások fejezik ki legérzékletesebben azt, amit
a fehérjék működéséről gondolok.

Az animációk Baksa Balázs (Al-Ba Filmstúdió, Kecskemét) animációsfilm-rendező

művészetét dicsérik. Öröm volt vele dolgozni. Hasonlóan felemelő élmény volt együttműködni Szűcs Mária és Márki Árpád szerkesztőkkel. Türelmüket és odaadásukat ezúton is köszönöm.

Irodalomjegyzék

- [1] Straub F. B. (1964), Formation of the Secondary and Tertiary Structure of Enzymes. *Advances in Enzymology* 2, 89-114.
- [2] Gombos L., Kardos J., Patthy A., Medveczky P., Szilágyi L., Málnási-Csizmadia A. and Gráf L. (2008), Probing Conformational Plasticity of the Activation Domain of Trypsin: The Role of Glycine Hinges, *Biochemistry* 47, 1675-1684.

Gráf László **ELTE Biokémiai Tanszék**



Gráf László az ELTE TTK-n szerzett vegyészdiplomát 1965-ben. 1985-ig a budapesti Gyógyszerkutató Intézetben dolgozott, 1975-től a Biokémiai Intézet vezetőjeként. 1968-ban doktorált, 1972-ben a biológiai tudomány kandidátusa, 1982-ben a biológiai tudomány doktora lett, 2001 óta az MTA rendes tagja. 1972–1973, 1980–1981 és 1984–1986 időszakokban a University of California, San Francisco Hormonkutató Intézetében dolgozott. 1981–1982 között a New York University Experimental Psychiatry tanszékének társprofesszora volt. 1986-2007 között az ELTE Biokémiai Tanszékét vezette. Jelenleg is az ELTE Szerkezeti Biokémia Program vezetője. Érdeklődésének középpontjában a szerin proteázok működési mechanizmusa áll. *Ars poeticája* szerint a tudományos kutatás nem áll távol a művészeti tevékenységektől. A közelmúltban nagysikerű képzőművészeti kiállítást szervezett az MTA Székházban „A fehérjék színes világa” címen.

KIEMELKEDŐ KÖZLEMÉNYEK LISTÁJA - 2008

Balogi Z., Cheregi O., Giese K.C., Juhasz K., Vierling E., Vass I., Vigh L., Horváth I. (2008) A mutant small heat shock protein with increased thylakoid association provides an elevated resistance against UV-B damage in *synechocystis* 6803. *J. Biol. Chem.* 283: 22983-22991. IF: 5.581

Bereczki E., Bernát G., Csont T., Ferdinandy P., Scheich H., Sántha M. (2008) Overexpression of human apolipoprotein B-100 induces severe neurodegeneration in transgenic mice. *J. Proteome Res.* 7: 2246–2252. IF: 5.675

Buday L., Downward J. (2008) Many faces of Ras activation. *BBA-Rev. Cancer* 1786: (2)178-187. IF: 7.264

Carré C., Ciurciu A., Komonyi O., Jacquier C., Fagegaltier D., Pidoux J., Tricoire H., Tora L., Boros I.M., Antoniewski C. (2008) The *Drosophila* NURF remodelling and the ATAC histone acetylase complexes functionally interact and are required for global chromosome organization. *EMBO Rep.* 9: 187-192. IF: 7.450

Chung J., Nguyen A.-K., Henstridge D.C., Holmes A.G., Chan M.H.S., Mesa J.L., Lancaster G.I., Southgate R.J., Bruce C.R., Duffy S.J., Horváth I., Mestril R., Watt M.J., Hooper P.L., Kingwell B.A., Vigh L., Hevener A., Febbraio M.A. (2008) HSP72 protects against obesity-induced insulin resistance. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 105: 1739–1744. IF: 9.598

Ciurciu A., Komonyi O., Boros I.M. (2008) Loss of ATAC-specific acetylation of histone H4 at Lys12 reduces binding of JIL-1 to chromatin and phosphorylation of histone H3 at Ser10. *J. Cell Sci.* 121: 3366-3372. IF: 6.383

Csermely P. (2008) Creative elements: network-based predictions of active centres in proteins, cellular and social networks. *Trends Biochem. Sci.* 33:569-576. IF: 14.994

Dobrosi N., Tóth B.I., Nagy G., Dózsa A., Géczy T., Nagy L., Zouboulis C.C., Paus R., Kovács L., Bíró T. (2008) Endocannabinoids enhance lipid synthesis and apoptosis of human sebocytes via cannabinoid receptor-2-mediated signaling. *FASEB J.* 22(10): 3685-95. IF: 6.791

Eizert H., Bander P., Bagossi P., Sperka T., Miklóssy G., Boross P., Weber I.T. and Tözsér J. (2008) Amino acid preferences of retroviral proteases for amino-terminal positions in a type 1 cleavage site. *J. Virol.* 82(20):10111-10117. IF:5.332

Eizert H., Bander P., Bagossi P., Sperka T., Miklóssy G., Boross P., Weber I.T., Tözsér J. (2008) Amino acid preferences of retroviral proteases for amino-terminal positions in a type-1 cleavage site. *J. Virol.* 82(20):10111-7. IF: 5.332

Escribá P.V., González-Ros J.M., Goñi F.M., Kinnunen P.K.J., Vigh L., Sánchez-Magraner L., Fernández A.M., Busquets X., Horváth I., Barcelo-Coblijn G. (2008) Membranes: a meeting point for lipids, proteins and therapies. *J. Cell. Mol. Med.* 12: 829-875. IF: 6.807

- Gáspári Z., Pál G., Perczel A. (2008) A redesigned genetic code for selective labeling in protein NMR. *Bioessays* 30: 772-780. IF:5.402
- Grau B., Popescu C., Torroja L., Ortuno-Sahagun D., Boros I., Ferrus A. (2008) The transcriptional adaptor Ada3 of *Drosophila* is required for histone modification, position effect variegation and transcription. *Mol. Cell. Biol.* 28: 376-385. IF: 6.420
- Hegedűs C., Lakatos P., Oláh G., Tóth B.I., Gergely S., Szabó É., Bíró T., Szabó Cs., Virág L. (2008) Protein kinase C protects from DNA damage-induced necrotic cell death by inhibiting poly(ADP-ribose) polymerase-1 *FEBS Lett.* 582:1672-1678. IF: 3.263
- Horemans N., Szarka A., De Bock M., Raeymaekers T., Potters G., Bánhegyi G., Guisez Y. (2008) Dehydroascorbate and glucose are taken up into *Arabidopsis thaliana* cell cultures by two distinct mechanisms. *FEBS Lett.* 582:2714-2718. IF: 3.263
- Itoh T., Fairall L., Amin K., Inaba Y., Szanto A., Balint B.L., Nagy L., Yamamoto K., Schwabe J.W. (2008) Structural basis for the activation of PPARgamma by oxidized fatty acids *Nat. Struct. Mol. Biol.* 15: 924-31. IF: 11.085
- Kardon T., Senesi S., Marcolongo P., Legeza B., Bánhegyi G., Mandl J., Fulceri R., Benedetti A. (2008) Maintenance of luminal NADPH in the endoplasmic reticulum promotes the survival of human neutrophil granulocytes. *FEBS Lett.* 582:1809-1815, IF: 3.263
- Katona R.L., Sinkó I., Holló G., Szűcs K.S., Praznovszky T., Kereső J., Csonka E., Fodor K., Cserpán I., Szakál B., Blázsó P., Udvardy A., Hadlaczy G. (2008) A combined artificial chromosome-stem cell therapy method in a model experiment aimed at the treatment of Krabbe's disease in the Twitcher mouse. *Cell Mol. Life Sci.* 65(23): 3830-3838. IF: 5.239
- Kerényi Z., Mérai Z., Hiripi L., Benkovics A., Gyula P., Lacomme C., Barta E., Nagy F., Silhavy D. (2008) Inter-kingdom conservation of mechanism of nonsense-mediated mRNA decay. *EMBO J.* 27(11):1585-95. IF:8.662
- Kovács D., Kalmár É., Török Zs., Tompa P. (2008) Chaperone activity of ERD10 and ERD14, two disordered stress-related plant proteins. *Plant Physiol.* 147: 381-390. IF: 6.367
- Kun Á., Papp B., Szathmáry E. (2008) Computational identification of obligatorily autocatalytic replicators embedded in metabolic networks. *Genome Biol.* 9(3): R51. IF: 6.589
- Lercher M.J., Pál Cs.: Integration of horizontally transferred genes into regulatory interaction networks takes many million years. (2008) *Mol. Biol. Evol.* 25: 559-567. IF: 6.438
- Margittai É., Löw P., Szarka A., Csala M., Benedetti A., Bánhegyi G., Hársfalvi J. (2008) Intraluminal hydrogen peroxide induces a permeability change of the endoplasmic reticulum membrane. *FEBS Lett.* 582: 4131-4136. IF: 3.263
- Margittai É., Löw P., Szarka A., Csala M., Benedetti A., Bánhegyi G. (2008) Intraluminal hydrogen peroxide induces a permeability change of the endoplasmic reticulum membrane. *FEBS Lett.* 582:4131-4136. IF: 3.263

Mendelboum Raviv S., Horváth A., Aradi J., Bagoly Z., Fazakas F., Batta Z., Muszbek L., Hársfalvi J. (2008) 4-thio-deoxyuridylate-modified thrombin aptamer and its inhibitory effect on fibrin clot formation, platelet aggregation and thrombus growth on subendothelial matrix. *J. Thromb. Haemost.* 6:1761-71. IF: 5.947

Menendez-Arias L. and Tözsér J. (2008) HIV-1 protease inhibitors: effects on HIV-2 replication and resistance protease. *Trends Pharmacol. Sci.* 29(1):42-49. IF: 9.610

Menendez-Arias L., Tözsér J. (2008) HIV-1 protease inhibitors: effects on HIV-2 replication and resistance. *Trends Pharmacol. Sci.* 29:42-9. IF: 9.610

Nagy L., Tontonoz P. (2008) Of Vitruvian mice and men *FEBS Lett.* 582(1), IF: 3.263

Narayan M., Welker E., Zhai H., Han X., Xu G., McLafferty F.W., Scheraga H.A. (2008) Detecting native folds in mixtures of proteins that contain disulfide bonds. *Nat. Biotechnol.* 26: 427-429. IF: 22.848

Narbonne-Reveau K., Senger S., Pál M., Herr A., Richardson H.E., Asano M., Deák P., Lilly M.A. (2008) APC/CFzr/Cdh1 promotes cell cycle progression during the *Drosophila* endocycle. *Development* 135: 1451-1461. IF: 7.293

Notebaart R.A., Teusink B., Siezen R.J., Papp B. (2008) Co-regulation of metabolic genes is better explained by flux coupling than by network. *Distance. Plos Comput. Biol.* 4: 157-163. IF: 6.236

Oláh J., Klivényi P., Gardián G., Vécsei L., Orosz F., Kovacs G.G., Westerhoff H.V., Ovádi J. (2008) Increased glucose metabolism and ATP level in brain tissue of Huntington's disease transgenic mice. *FEBS J.* 275(19):4740-4755. IF: 3.396

Orosz F., Ovádi J. (2008) TPPP orthologs are ciliary proteins. *FEBS Lett.* 582(27):3757-3764. IF: 3.263

Ovádi J. (2008) The tubulin polymerization promoting protein, TPPP/p25. *IUBMB Life* 60(9): 637-642. IF: 2.857

Palotai R., Szalay M.S., Csermely P. (2008) Chaperones as integrators of cellular networks: changes of cellular integrity in stress and diseases. *IUBMB Life* 60:10-18. IF: 2.857

Putics Á., Végh E.M., Csermely P., Sőti C. (2008) Resveratrol induces the heat shock response and protects human cells from severe heat stress. *Antioxid. Redox. Sign.* 10: 65-76. IF: 5.484

Rakonczay Z. Jr., Hegyi P., Dósa S., Iványi B., Jármay K., Biczó G., Hracskó Z., Varga I.S., Karg E., Kaszaki J., Varró A., Lonovics J., Boros I., Gukovsky I., Gukovskaya A.S., Pandol S.J., Takács T. (2008) A new severe acute necrotizing pancreatitis model induced by L-ornithine in rats. *Crit. Care Med.* 36: 2117-2127. IF: 6.283

Sinzelle L., Kapitonov V.V., Grzela D.P., Jursch T., Jurka J., Izsvák Z., Ivics Z. (2008) Transposition of a reconstructed Harbinger element in human cells and functional homology with two transposon-derived cellular genes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 105: 4715-4720. IF: 9.598

Somogyi K., Sipos B., Péntes Z., Kurucz É., Zsámboki J., Hultmark D., Andó I. (2008) Evolution of genes and repeats in the Nimrod superfamily. *Mol. Biol. Evol.* 25:2337-2347. IF: 6.438

Symmons O., Váradi A., Arányi T. (2008) How segmental duplications shape our genome: recent evolution of ABCC6 and PKD1 Mendelian disease genes. *Mol. Biol. Evol.* 25(12):2601-13. IF: 6.438

Szájli E., Fehér T., Medzihradzky K.F. (2008) Investigating the Quantitative Nature of MALDI-TOF MS. *Mol. Cell Proteomics* 7:2410-2418. IF: 9.425

Szakács G., Váradi A., Ozvegy-Laczka C. and Sarkadi B. (2008) The role of ABC transporters in drug absorption, distribution, metabolism, excretion and toxicity (ADME-Tox). *Drug Discov. Today* 13:379-393. IF:6.761

Szántó A., Röszer T. (2008) Nuclear receptors in macrophages: A link between metabolism and inflammation. *FEBS Lett.* 582(1):106-16. IF: 3.263

Szatmári I., Nagy L. (2008) Nuclear receptor signalling and dendritic cells connects lipids, the genome and immune function *EMBO J.* 27: 2353-62. IF: 8.662

Walisko O., Schorn A., Rolfs F., Devaraj A., Miskey Cs., Izsvák Zs., Ivics Z. (2008) Transcriptional activities of the sleeping beauty transposon and shielding its genetic cargo with insulators. *Mol. Ther.* 16: 359-369. IF: 5.862

Wooldridge A.A., Fortner C.N., Lontay B., Akimoto T., Nepl R.L., Facemire C., Datto M.B., Kwon A., McCook E., Li, P., Wang S., Thresher R.J., Miller S.E., Perriard J.C., Gavin T.P., Hickner R.C., Coffman T.M., Somlyo A.V., Yan Z., Haystead, T.A. (2008) Deletion of the protein kinase A/protein kinase G target SMTNL1 promotes an exercise-adapted phenotype in vascular smooth muscle. *J. Biol. Chem.* 283(17):11850-11859. IF:5.581

ALAPÍTVÁNY A TUDOMÁNYOS SZEMÉSZETÉRT

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

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

A díjra pályázni lehet biokémiai vagy szemészeti élettani kutatómunka illetve retinakutatás alapján készített, 2007-2008 évben megjelent magyar vagy idegen nyelven publikált tudományos dolgozattal. A pályázó a pályázati határidő lejártakor nem lehet több 35 évesnél.

**A pályázatok beadási határideje 2010. április 30.
A beérkező pályázatokat a Kuratórium elbírálja és
2009-ben 2 díjat oszt ki,
50 000 Ft-t a szemészeti biokémia és
50 000 Ft-t a retinakutatás témában.**

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

Szeged, 2009. december 14.

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

KUTATÓI POZÍCIÓ

az Evolúciós Rendszerbiológia Csoportban (MTA SZBK)

A Evolúciós Rendszerbiológia Csoportba keresünk motivált biológus munkatársat. A sikeres jelentkező fő feladata élesztőgombával (*S. cerevisiae*) végzett rendszerbiológiai kísérletek elvégzése lesz: mutánsok létrehozása, nagyléptékű törzs keresztezés, fitness mérések, az adatok feldolgozása a bioinformatikus csoporttal kooperációban. Továbbá: az aktuális kutatási téma nemzetközi irodalmának nyomon követése, részvétel szakmai publikációk és pályázatok elkészítésében.

További információ a csoportról:

<http://www.brc.hu/sysbiol/index.html>

Feltételek: szakirányú felsőfokú végzettség, angol nyelvtudás

Előnyt jelent: sokoldalú molekuláris biológiai gyakorlati tapasztalatok
jártasság a modellszervezet használatában

A jelentkezéseket angol önéletrajzzal a cpal@brc.hu címre várjuk.

Pál Csaba
csoportvezető

PÁLYÁZATI FELHÍVÁS

A Magyar Tudományos Akadémia
Támogatott Kutatócsoportok Irodája

igazgatója pályázatot hirdet

a

Membránbiológiai Kutatócsoport

tudományos munkatárs

közalkalmazotti munkakörének betöltésére

Feladatkör: ABC fehérjék sejtbiológiai és biokémiai vizsgálata

- » sejtbiológiai és biokémiai kutatások tervezése, irányítása és végzése,
- » az eredmények közzlése nemzetközi és hazai szaklapokban és konferenciákon,
- » aktív részvétel pályázatok elkészítésében.

Pályázati feltételek:

- » felsőfokú végzettség,
- » büntetlen előélet,
- » tudományos fokozat,
- » magas szintű angol nyelvismeret,
- » felhasználói szintű informatikai ismeretek.

Előnyt jelent:

- » több éves szakmai gyakorlat, módszertani és elméleti ismeretek molekuláris biológiai és kromatográfiás módszerek területén,
- » bioinformatikai tapasztalat.

Jogállására, illetményére és egyéb juttatásaira a közalkalmazottak jogállásáról szóló 1992. évi XXXIII. törvényben és a végrehajtására kiadott 49/1993. (II.26.) Kormányrendeletben előírt rendelkezések alkalmazandók. A kinevezés határozott időre, 2010. január 1-től 2010. december 31-ig szól, 3 hónap próbaidő kikötésével. A munkakör az elbírálást követően 2010. január 1-én betölthető.

A pályázatnak tartalmaznia kell:

- » a pályázó szakmai életútját részletesen bemutató, fényképes szakmai önéletrajzot, és motivációs levelet,
- » egyetemi végzettséget, tudományos fokozatot, idegen nyelvtudást igazoló dokumentumok másolatát,
- » a pályázó jelenlegi munkahelyének megnevezését, beosztását, munkaköri besorolását,
- » a pályázó publikációs jegyzékét,
- » három hónapnál nem régebbi keletű hatósági erkölcsi bizonyítványt, vagy az ennek megkéréséről szóló igazolást,
- » **a pályázó nyilatkozatát, hogy a pályázati anyagában foglalt személyes adatainak a pályázati eljárással összefüggésben szükséges kezeléséhez hozzájárul.**

A pályázatoknak egy példányban 2009. december 22. napja 24 óráig kell postára adni
az MTA-SE Membránbiológiai Kutatócsoport, 1113 Budapest Daróczi u. 24.
címre.

A zárt borítékra kérjük ráírni: „**Pályázat a tudományos munkatárs munkakörére**”

A pályázat elbírálásának rendje:

A pályázati feltételeknek megfelelő jelentkezők közül az előértékelés alapján kiválasztottak személyes meghallgatására kerül sor. A TKI igazgatója a Kutatócsoport vezetőjével konzultálva dönt az állás betöltéséről.

A sikeres pályázó a döntést követő 3 napon belül értesítést kap.

A pályázati hirdetemény a KSZK honlapján december 7-én jelent meg.

A pályázatot munkakörrel kapcsolatban felvilágosítást ad: *Dr. Hegedűs Tamás tudományos főmunkatárs; telefon: 1-372 4353, www.hegelab.org*

METABOLÉ PANTÓN GLÜKÜ¹; beszámoló a Biokémiai Egyesület 2009. évi Vándorgyűléséről

A Biokémiai Egyesület Vándorgyűlései, az elnevezésnek megfelelően, körbejárják az ország biokémiai fellegvárait. Ebben az évben augusztus 23-26 között Budapest, az ELTE Kongresszusi Központ adott helyet a rendezvénynek. Hat szekcióban 43 előadást hallgathatott meg, és 67 posztert tekinthetett meg a 178 résztvevő. A szervezőbizottság (e sorok íróján kívül **Buday László** és **Vértessy Beáta**) arra törekedett, hogy az arisztotelészi maximát követve minél változatosabb programot állítson össze. Ennek jegyében a szakmai szekciók betekintést adtak a kémiai biológia, az *in silico* biológia, a biofizika („Fehérjégek”) és a molekuláris orvostudományok („Humán betegségek molekuláris biológiája”) területére is. A változatosságot fokozta, hogy a meghívott előadóink között kémikusok, fizikusok, matematikusok, orvosok, biofizikusok, immunológusok is voltak. A konferencia legérdekesebb színfoltja (kis képzavarral a „legédesebb”) a **Gráf László** professzor szervezte „Szerkezeti biológia és képzőművészet” című szekció és az ehhez kapcsolódó, fehérje térszerkezetek ihlette képzőművészeti kiállítás volt. Mindkettő nagy sikert aratott a közönség körében. (A műalkotásokból készült válogatás illusztrálta a Vándorgyűlés előadás és poszter összefoglalóit közlő, nyomtatásban is megjelent Biokémia XXXIII./3. számot, de a jelen elektronikus számban is folytatódik a művészeti szekció utóélete, I. „Tudomány a művészetben” szekció).

A Vándorgyűlésre négy plenáris előadót hívtunk meg. **Hajdú János**, a szerkezeti biológia világhírű képviselője (jelenleg az Uppsala és a Stanford Egyetemek professzora) a biomolekuláris szerkezetkutatást is (talán) forradalmasító szabad-elektron-lézerekkel elért legelső kísérletekről számolt be igen izgalmas előadásában. **Hutvagner György** (Dundee Egyetem) a kisméretű szabályozó RNS-ek sokféleségéről tartott érdekes előadást. **Kúnos György** (az MTA külső tagja, az NIH Alcohol Abuse and Alcoholism Intézetének tudományos igazgatója) előadása egy súlyos egészségügyi probléma, az ún. metabolikus szindrómára molekuláris háttéréről szólt. A betegsége jellemző, magas zsírtartalmú étrenddel kiváltható inzulin-rezisztencia a jelátviteli útvonalak kölcsönhatása révén a perifériás endokannabinoid receptorokon keresztül alakul ki, felvetve annak a lehetőségét, hogy szelektív CB1 receptor blokkolókból a metabolikus szindróma elleni gyógyszer fejleszthető. A negyedik plenáris előadó **Nagy László** (DEOEC Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet) volt, aki szintén jelátviteli útvonalak, nevezetesen a PPAR γ magreceptor és az IL-4 citokin útvonalak közötti kölcsönhatásról beszélt, amely sejtspecifikus génexpresszió szabályozáson keresztül a lipidanyagcsere egyedi szabályozását teszi lehetővé immunsejt szubpopulációkban.

A Vándorgyűlés hagyományainak megfelelően a Bio-Science Kft. által meghirdetett, a legjobb molekuláris biológiai témájú közlemény szerzője/szerzői részére kiírt pályázat nyertese **Orbán Tamás**, az MTA-SE Membránbiológiai Kutatócsoport tagja a megnyitó napon tartott előadásában humán embrionális őssejte-

1: A változatosság/változás mindennél édesebb (Arisztotelész); ua., mint *Varietas delectat* (Cicero)

ken végzett kutatásairól számolt be. Egy olyan 'Sleeping Beauty' transzpozon-alapú rendszert hoztak létre, amelyben egy „kétarcú” promóter segítségével a génbevitel hatékonysága és a kardiomiocitákká differenciáltatott sejtcsoport kiválogatása egyaránt megoldható. Az idei pályázatra benyújtott tudományos közlemények magas színvonala arra indította az MBKE vezetőségét, hogy maga is szponzoráljon egy díjat, amelyet **Széles Lajos**, a DE OEC Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézetének munkatársa nyert el. A konferencia zárónapján megtartott előadásában bemutatta, hogy a kalcitriol a dendritikus sejtekben a tolerogén fenotípust aktív génexpresszió szabályozáson keresztül váltja ki.

A konferencia egyes szekcióihoz kapcsolódó „poszter bejárások” és a szekcióelnökök döntése alapján a legjobbnak ítélt poszterek fiatal szerzőit a „Vándorgyűlés legjobb posztere” oklevéllel jutalmaztuk. A díjazottak munkájukról rövid előadást is tarthattak a konferencia zárónapján. A nyertesek: **Nagy Gergely** (MTA Enzimológiai Intézet), **Kolozsvári Bernadett** (DEgyetem OEC Orvosi Vegytani Intézet), **Rapali Péter** (ELTE Biokémiai Tanszék) és **Hegedűs Csaba** (DEgyetem OEC Orvosi Vegytani Intézet).

A szekciók programjainak összeállításáért a szervezőbizottság nevében ezúton is köszönetemet fejezem ki a szekcióelnököknek. A további elhangzott előadások közül, személyes érdeklődésem és értékelésem alapján szeretnék néhányat kiemelni. Több szekcióban is előkerült a sajnos manapság is fontos téma, a *Mycobacterium* okozta tuberkulózis. **Bősze Szilvia** (ELTE-MTA Peptidkémiai Kutatócsoport) az anti-tuberkulotikumok biokonjugátum formájában történő sejtbejuttatási lehetőségeiről és hatásairól számolt be a „Kémiai biológia” szekcióban. Az „*In silico* biológia” szekcióban **Grolmusz Vince** (ELTE Matematikai Intézet) a fehérjehálózatok, többek között a *Mycobacterium* interaktom matematikai eszközökkel történő vizsgálatának olyan elemeiről beszélt, amelyekkel konkrét biológiai kérdésekre kaphatunk válaszokat. **Mészáros Bálint** (MTA Enzimológiai Intézet) előadása ugyanebben a szekcióban *Mycobacterium* proteom bioinformatikai analízise alapján mutatta ki, hogy ez a prokarióta faj számos eukarióta szabályozási mechanizmust is „megtanult”. A „Fehérjégek” szekcióban a legtöbb újdonságot **Haracska Lajostól** (SZBK Genetikai Intézet) hallottam, aki a DNS-hibajavításban szerepet játszó és a kutatásuk tárgyát képező DNS-helikázok és DNS-polimerázok működéséről tartott előadást. A „Jelátviteli rendszerek” szekció az előadások és poszterek számát tekintve is a legnépesebb volt. **Mocsai Attila** (SE Élettani Intézet) a gyakori autoimmun betegség, a reumatoid arthritisz molekuláris mechanizmusainak tanulmányozása kapcsán bemutatta az általuk feltárt új jelátviteli pályát, amely a jövőben új terápiás beavatkozás támadáspontja lehet. **Lontay Beáta** (DE Orvosi Vegytani Intézet) Amerikában végzett kutatási eredményiről számolt be, amelynek során azt a meglepő felfedezést tették, hogy az eddig csak citoskeletális fehérjének gondolt SMTNL1, transzkripció kofaktorként a sima- és vázizom terhességhez való adaptációjában tölthet be szabályozó szerepet. A „Makromolekuláris kölcsönhatások” szekcióban az egyik legsikeresebb magyar gyógyszerkutató csoport vezetője, **Kéri György** (Vichem Kft és SE Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Pathobiokémiai Intézet) előadásában a jeltovábbítási terápiával kapcsolatos racionális gyógyszertervezés általuk kifejlesztett új, 'Nested Chemical Library'

elnevezésű technológiai platformját és annak alkalmazását mutatta be. A fehérje kölcsönhatások vizsgálatára irányított evolúciós módszert alkalmaz **Pál Gábor** (ELTE Biokémiai Tanszék), aki előadásában komplementrendszer-gátlók sikeres kifejlesztéséről beszélt. Végül a „Humán betegségek molekuláris biológiája” szekció egyik csúcspontját számomra **Váradi András** (MTA Enzimológiai Intézet) beszámolója jelentette, aki a 46 humán ABC transzporter fehérje közül az ABCC6 eddig még ismeretlen fiziológiás szubsztrátjának felderítése terén végzett nyomozásról számolt be, bemutatván, hogy a keresett molekula valószínűleg a K-vitamin metabolizmussal hozható kapcsolatba.

A Vándorgyűlés fő szociális programján, a budafoki Promontor Schola vendég-házában, mediterrán környezetben elfogyasztott gálavacsorán debreceni kollégáink jó része nem tudott megjelenni. A véletlen (pontosabban a FIFA) ugyanis úgy rendelte, hogy a Loki ugyanabban az időben játszott a BL főtáblára jutást biztosító győztes mérkőzését a Puskás Stadionban. Bízom benne, hogy nem csak az ott szurkoló kollégák lettek gazdagabbak egy sportélménnyel, de valamennyi résztvevő kellemes élményekkel a tarsolyában térhetett haza az ELTE látványosi kampuszán megtartott 2009. évi Biokémia Vándorgyűlésről.

Nyitray László
tanszékvezető egyetemi docens
ELTE Biokémiai Tanszék

HOGYAN JÁTSSZA KI IMMUNRENDSZERÜNKET A H1N1 INFLUENZAVÍRUS?

Az egyes esetekben súlyos légzőszervi fertőzésekért felelős, embernél és állatnál egyaránt rendkívül fertőző H1N1 influenzavírus olyan stratégiát fejlesztett ki, amellyel el tud bújni az immunrendszerünk védelméért felelős sejtek elől. A Dr. Béatrice Riteau (INRA) és Dr. Nathalie Rouas-Freiss (CEA) által vezetett kutatócsoportok kimutatták, hogy a H1N1 törzshöz tartozó referenciavírus által kiváltott fertőzést követően az embernél a tüdő epiteliális sejtjei esetében HLA-G molekula kifejeződése figyelhető meg. A HLA-G olyan fehérje, amely elsősorban a terhesség során jelenik meg. Ez a molekula teszi lehetővé, hogy az immunrendszer sejtjeinek gátlásával az anya szervezete tolerálja a magzatot, amelyet elméletileg idegen testként érzékelve az immunrendszer ölüsejtjei eltávolítanának a szervezetéből.

A H1N1 által fertőzött sejtek tehát HLA-G molekulát fejeznek ki, ezért az immunrendszer nem ismeri fel, és nem öli meg őket: lehetővé válik tehát, hogy a szervezetben elszaporodjanak, megbetegedést váltsanak ki, amely akár fatális kimenetelű is lehet. Ezen túlmenően a vírus virulenciája összefüggésben lehet a kifejezett HLA-G mennyiségével. Ez a felfedezés magyarázatot adhat arra, hogy a terhes nők miért reagálnak érzékenyebben a H1N1 influenzavírusra. Mivel a terhes nők szervezete nagy mennyiségben termel HLA-G molekulát, az immunrendszerük már a fertőzést megelőzően gátolva van, ami még inkább elősegíti ennek a molekulának a kifejeződését.

Ez a felfedezés, amely rávilágít arra, hogyan játssza ki a H1N1 vírus az immunrendszerünket, rendkívüli fontosságú: lehetővé teszi ugyanis, hogy a kutatók a vírus virulenciáját blokkoló rendszert fejlesszenek ki.

Forrás:

A Francia Magyarországi Nagykövetség Tudományos Hírlevele alapján

Kontaktszemély:

Beatrice Riteau

MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA IMMUNOLÓGIAI BIZOTTSÁG FELHÍVÁSA

1. Az új, H1N1 típusú influenza ellen a lakosság döntő többsége védtelen.
2. A jelenleg Magyarországon forgalomban lévő, elölt vírust tartalmazó, új influenza elleni vakcina hatékony védelmet alakít ki szervezetünkben és jelentősen csökkenti AZ influenzás megbetegedés kockázatát, ezáltal a lehetséges szövődmények számát is.
3. Az oltás kapcsán esetenként fellépő enyhe mellékhatásokat túlnyomó részben a vakcinában jelenlévő segédanyagok okozzák, amelyek szükségesek a hatékony immunválasz kialakításához, és ezért nélkülözhetetlenek. Hangsúlyozzuk, hogy ezek a mellékhatások enyhék, nem súlyosabbak azoknál, amelyeket az évtizedek óta alkalmazott - hasonló technológiával készült - szezonális influenza elleni oltások során alakulnak ki.
4. A vitaminok önmagukban hatástalanok az influenzafertőzés ellen, azonban az egészséges életmód és helyes táplálkozás alapvető fontosságú a megfelelő ellenálló képesség kialakításában.
5. A súlyosbodó járványhelyzet miatt javasoljuk, hogy orvosukkal egyeztetve minél többen és minél hamarabb oltassák be magukat, tekintettel arra, hogy a védettség kialakulásához körülbelül két hét kell.
6. Az oltással nem csak saját magát, de a környezetében élőket is védi.

Kérem segítségét abban, hogy ez az információ minél szélesebb körben terjesztésre kerüljön! Kérdéseivel kapcsolatban készséggel állunk rendelkezésre.

Dr. Kacskovics Imre
(+36-30-757-7870)
a Magyar Tudományos Akadémia
Immunológiai Bizottság titkára

ELHUNYT DÉNES GÉZA AKADÉMIKUS

Életének 85. évében, 2009. október 31.-én elhunyt Dénes Géza akadémikus, aki 1986-90 között a Magyar Biokémiai Egyesület elnöke volt.

Dénes Géza 1925. október 28.-án született Orosházán. Orvosi tanulmányait a Szegedi illetve a Budapesti Orvostudományi Egyetemen végezte, 1954-ben kapott diplomát. 1954-1970 között a Budapesti Orvostudományi Egyetem Orvosi Vegytani Intézetében kutatott és oktatott. 1961-62 és 1969-70 között a Harvardon illetve a Montanai Állami Egyetemen volt vendégprofesszor. 1970-79 között az MTA Szegedi Biológiai Központ Biokémiai Intézetében, majd 1979-től nyugdíjba vonulásáig az MTA Kémiai Kutatóközpontjában volt tudományos tanácsadó.

Munkásságának fő területe az aminosav bioszintetikus utak és azok szabályozásának vizsgálata volt. Már a hatvanas években számos közleménye jelent meg munkacsoportjának vezető nemzetközi folyóiratokban az arginin bioszintézisről és a bioszintézist szabályozó alloszterikus enzimekről különböző organizmusokban. Az alloszterikus enzimek vizsgálata a hatvanas években kiemelkedő jelentőségű terület volt, a jelenséget azokban az években fedezték fel.

A kutatás mellett az orvostanhallgatók oktatásában is intenzíven részt vállalt. Orvosi-kémia és biokémia gyakorlatokat és előadásokat tartott, vizsgáztatott a hallgatók nagy örömeire.

A Szegedi Biológiai Központ felépülése után munkáját ott folytatta, az új intézet megszervezése, új kutatógárda felnevelése is feladata volt.

A Kémiai Kutatóközpontban testidegen vegyületek metabolizmusának vizsgálatát illetve az emlős és mikrobiális rendszerek nukleozid anyagcseréjének tanulmányozását kezdeményezte. Ennek a munkának egyik eredménye lett a Hevizos vírusellenes gyógyszer kifejlesztése.

A tudományok doktora fokozatot 1970-ben szerezte meg, munkásságát 1967-ben Akadémiai Díjjal ismerték el. Az MTA levelező tagjává 1973-ban, rendes tagjává 1985-ben választották. Tevékenyen részt vett az ország tudományos életében, tagja volt a Tudományos Minősítő Bizottság több szakbizottságának, valamint a CHINOIN Kutatási Tanácsának. 1986-ban a European Federation of Biochemical Society tanácsának tagjává választották és ugyanebben az évben a Budapesti Műszaki Egyetem Vegyészmérnöki Karán címzetes egyetemi tanárrá nevezték ki. A MTESZ Biotechnológiai Koordinációs Bizottság elnöke lett 1987-ben és a Kertészeti és Élelmiszeripari Egyetem Kémiai intézetének Igazgatója 1988-ban. 1995 óta a New York Academy of Sciences tagja.

A tudós biokémikusok nemzedékeit nevelte fel, tanítványai ma meghatározó szerepet töltenek be a magyar tudományos életben. Széleskörű szakmai tudása, nagy műveltsége és nem utolsósorban kritikai szemlélete, szerénysége révén nagy elismerés és megbecsülés övezte munkatársai körében és külföldön is.

Emlékét megőrizzük!

Vereczkey László
tudományos osztályvezető
MTA Kémiai Kutatóközpont Bioorganikus Kémiai
Intézet Farmakobiokémiai Osztály

FELHÍVÁS

A Biokémia folyóirat szerkesztőbizottsága – kihasználva az internetes megjelenés előnyeit – új, interaktív rovatot indít **Vitaforum** címmel, amely folyamatosan frissítve az Egyesület honlapján olvasható. Itt olvasóink hozzászólásai, reflexiói jelennek meg egy-egy témára koncentrálnak, de új vitatémák indítására is várunk javaslatokat.

Első alkalommal a decemberi számban megjelent, a magyarországi kutatóhelyekről kikerült sikeres közleményekről szóló írásunkhoz várunk hozzászólásokat.

A hozzászólásokat a főszerkesztőnek kérjük beküldeni a szucsm@brc.hu email címre.

Tisztelt Olvasók,

Érdekes ötletnek tartottam a magas impaktfaktorú folyóiratokban megjelent cikkek összegyűjtését. Felmerült bennem, hogy - ugyan a „gyűjtés” célját a szerkesztőség nem definiálta - de nyilvánvalóan valamilyen „minőségi” szempontként értelmezte az folyóiratok impakt faktorát.

Egy-egy közleménynek-kutatónak-tudományos műhelynek a saját tudományterületére kifejtett hatását a kiváltott visszhang, vagyis a cikk(ek)re történt hivatkozások száma jelzi a legjobban. Természetesen az impakt faktor (IF) is a citációkhoz kötődik - mintegy megelőlegezett citáció. Az impakt faktor azonban a folyóiratokhoz, és nem az egyes cikkekhez rendelt jelzőszám: adott időszakban (az előző két naptári évben) az adott folyóiratban megjelent összes cikkre kapott összes hivatkozás osztva a cikkek számával. Az IF lehet használható mutatószáma egy folyóiratnak, de nagyon rossz „jóslási értékkel” rendelkezik a folyóiratban megjelent egyes cikkeket illetően. Ennek az az oka, hogy a cikkek citációinak halmaza nem normál eloszlást mutat, hanem a cikkek közül néhányra az átlagot sokszorososan meghaladó számban hivatkoznak, míg a cikkek többségére az átlagtól jelentősen elmaradó számban. (A teljesség kedvéért említem csak meg azt a harmadik „mérőszámot”, amelyet széleskörűen alkalmaznak a tudományos teljesítmény jellemzésére, de aminek jelen fejtegetéshez nincsen köze. Ez a Hirsch-index, amely egy kutató - esetleg kutató-közösség - teljesítményét méri hosszabb időintervallumban.)

Tehát a citációkra voltam kíváncsi, és abból indultam ki, hogy a kiemelkedően teljesítő cikkeket már publikálásuk után viszonylag rövid idővel érdemes összegyűjteni: így információ-gazdagabb „gyűjteményhez” juthatunk, mint a közlő folyóiratok impakt faktorát figyelve. Kíváncsiságomat kielégítendő átnéztem azokat a cikkeket, amelyeket a 2004 – 2007 években magyar kutatóhelyekről publikáltak, ezeket sorbaraktam a kapott citációk száma alapján. Elkülönítettem a cikkek felső 1%-át, majd ezek közül a „molekuláris biológiai” témájukat. A mellékelt listák ezeket az citációs táblázatokat tartalmazzák éves bontásban, lásd Melléklet. Ezeket tekinthetjük a magyar szerzők részvételével publikált cikkek közül a kiemelekedően sikereseknek (a kapott hivatkozások alapján).

Külön táblázatban tüntettem fel az általam létrehozott adatbázisok jellemzőit:

Év	Összes „hungar*” cikk	Top 1%	Mol.biol.	Citáció
2004	5499	55	30	79 - 193
2005	6080	61	20	57 - 270
2006	6106	62	24	44 - 215
2007	6421	65	13	28 - 215

Módszertan:

Az ISI Web of Science nyilvános citációs adatbázis adatait használtam. A keresést az „address” field-ben megadott „hungar*” kulcsszóval futattam, minden évben külön-külön. Így minden olyan közlemény megjelent, amelyben akár a Hungary, akár a Hungarian kifejezés legalább egy szerző affiliációjában szerepelt¹. Az évenkénti külön keresés (2004, 2005, 2006 és 2007) pedig azt szolgálta, hogy minden, egymással összehasonlított közlemény hozzávetőlegesen azonos „korú” legyen. Valamennyi keresést egy adott napon (2009. május 18.) futattam, és még ugyanazon a napon egyszer megismétltem.

Nem különböztettem meg a cikkeket abból a szempontból, hogy a szerzők közül hány a magyarországi, hányadik szerző stb. A konzorciumok által publikált cikkek is bekerültek az adatbázisba, ha a konzorcium tagjai között magyarországi szerzőt találtam. Nem vizsgáltam, hogy a közlemény review-e, módszertani cikk, elméleti cikk etc.

A kigyűjtött cikkeket a kapott idézetek alapján rangsoroltam, majd az összes cikk felső egy százalékát különválasztottam. Például, ha egy adott évben 5000, a fenti kritériumnak (hungar*) megfelelő cikket találtam az adatbázisban, akkor azt az 50-t különítettem el, amely a citációs rangsor felső 1 %-ában esett. (Érdemes megjegyezni, hogy a cikk-sokaság a folyóiratokban megjelent konferencia-absztraktokat is tartalmazta, amelyekre csak nagyon ritkán érkezik hivatkozás.) Ebből az 50 közleményből kiválasztottam azokat, amelyeket molekuláris biológiai témájúnak ítéltam a címe (esetenként az absztrakt) alapján. Ahogy a fenti táblázat adatai mutatják, az összes cikk száma 5500 és 6500 közé esik a kérdéses periódusban, és a molekuláris biológiai témájúak a felső 1% változó hányadát (egy ötödtől a feléig) teszik ki.

Az évenkénti listák a cikkek teljes bibliográfiai adatait tartalmazzák, feltüntetve a kapott citációk számát, lásd Melléklet.

Lehetséges hibák:

1. Habár mindenegyres keresést kétszer futattam, előfordulhat, hogy valamelyik közleményt a program nem találta meg.
2. Citációként az összes hivatkozást figyelembevettem, tehát a saját hivatkozásokot is. Viszonylag rövid idő időtartamon belül és magas citációs számoknál ez a hiba nem jelentős.
3. Elképzelhető, hogy – habár a tematikai ablakot (molekuláris biológia) igen szélesre tártam, valamelyik, egyébként ide illő cikket, kihagytam.

¹ Megismétltem a keresést a vélhetően nagyobb merítést adó „hung*” kifejezés segítségével szeptemberben. (Köszönöm Veresné Dékány Máriának (SZBK Könyvtár), hogy erre felhívta a figyelmemet.) Valóban, átlagosan mintegy 5%-kal több találatot kaptam. Elvégeztem a fent leírt elemzéseket ezeken az adat-sorokon is, és a felső 1%-t illetően ugyanarra az eredményre jutottam, mint az első elemzés esetében.

4. Véleményem szerint a cikkek további szisztematikus szűrése (hány magyar szerző, konzorciumi, review-elméleti cikk, etc.) nem szükséges. Általánosságban: nincs a világon két cikk, amit teljesen „igazságosan”, azaz teljesen „egyenlő mércével” lehetne megítélni bármilyen adott kritérium-rendszer alapján.

Arra kérem az olvasókat, hogy mindenféle korrekciót, kiegészítést juttassanak el hozzám.

Mire jó mindez?

Tekintettel arra, hogy a legáltalánosabban elfogadott, nem származtatott adatok (citációk száma) alapján szűrtem, és a válogatás értéksemleges módon történt, az adatok sokféle kérdés megválaszolására alkalmasak, sokféleképpen elemezhetőek. Biztos vagyok benne, hogy szinte mindenki első lépésként a saját cikkeit keresi majd. És ingerült lesz, ha egyet sem, vagy ha túl keveset talál. Tehát szinte mindenki haragudni fog rám.

Szerintem az ilyen típusú adatok alkalmasak a Magyarországon illetve a magyarországi kutatóhelyek közreműködésével művelt legeredményesebb kutatási témák, tudományos területek megismerésre. Ezzel szorosan összefügg, hogy melyek azok a hazai kutatóintézetek, tanszékek, amelyekből a „top” cikkek kikerülnek.

Néhány záró megjegyzés:

Fenti írásom első egy olyan sorban, amely a lap egy új rovatát, a Vitaforumot indítja útjára. Ráadásul az írás maga is reflexió a Biokémia folyóiratban korábban megjelent, a cikkek impakt faktorát alapul vevő „Kiemelkedő közlemények listája” sorozatra. Nagyon remélem, hogy sokan elmondják majd a véleményüket. Egyet ne felejtsünk el: az itt leírtak nem valamiféle „golden standard” megalkotásának az igényével születtek. Igyekeztem a legegyszerűbb módszereket, feltevéseket alkalmazni. Biztos vagyok abban, hogy szinte mindenki másképpen csinálná. Pontosan ez az, amire biztatok mindenkit: készítsen ilyesfajta elemzéseket, ismerjük meg azokat is. Pontosan tegye fel a kérdést, amire választ keres, és tartsa szemelőtt, hogy olyan fogalmakkal dolgozzon, amelyek alkalmasak a feltett kérdés megválaszolására. A tudományos teljesítmény mérése nem egyszerű feladat, és az azzal foglalkozó tudománynak megvan a kialakult módszertana. Nagyon remélem, hogy sokan elmondják majd a véleményüket. A nyilvánosságnak szánt hozzászólásokat szucsm@brc.hu email címre várjuk, lásd „Felhívás” című írásunkat.

Várad András
SZB tag
MTA SZBK Enzimológiai Intézet
e-mail: varadi@enzim.hu

2004, total numer of articles: 5499

Number of mol-biol. articles in the top 1% (55) articles: 30

Data collected on May 18, 2009

J Almaas, E; Kovacs, B; Vicsek, T; Oltvai, ZN; Barabasi, AL
Global organization of metabolic fluxes in the bacterium Escherichia coli NATURE
2004 427 6977 839 843
CITED: 193

J Hasko, G; Cronstein, BN
Adenosine: an endogenous regulator of innate immunity TRENDS IN IMMUNOLOGY
2004 2533 39
CITED: 161

J Hurst, LD; Pal, C; Lercher, MJ
The evolutionary dynamics of eukaryotic gene order NATURE REVIEWS
GENETICS 2004 5 4 299 310
CITED: 160

J Krishnamurthy, P; Ross, DD; Nakanishi, T; Bailey-Dell, K; Zhou, S; Mercer, KE;
Sarkadi, B; Sorrentino, BP; Schuetz, JD
The stem cell marker Bcrp/ABCG2 enhances hypoxic cell survival through
interactions with heme JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY 2004 279 24218
24225
CITED: 145

J Smani, T; Zakharov, SI; Csutora, P; Leno, E; Trepakova, ES; Bolotina, VM
A novel mechanism for the store-operated calcium influx pathway
NATURE CELL BIOLOGY 2004 6 2 113
CITED: 130

J Geiszt, M; Leto, TL
The Nox family of NAD(P)H oxidases: Host defense and beyond JOURNAL OF
BIOLOGICAL CHEMISTRY 2004 279 51715 51718
CITED: 126

J Ane, JM; Kiss, GB; Riely, BK; Penmetsa, RV; Oldroyd, GED; Ajax, C; Levy, J;
Debelle, F; Baek, JM; Kalo, P; Rosenberg, C; Roe, BA; Long, SR; Denarie, J;
Cook, DR Medicago truncatula DMI1 required for bacterial and fungal symbioses
in legumes SCIENCE 2004 303 5662 1364 1367
CITED: 123

J Bock-Marquette, I; Saxena, A; White, MD; DiMaio, JM; Srivastava, D Thymosin
beta 4 activates integrin-linked kinase and promotes cardiac cell migration,
survival and cardiac repair NATURE 2004 432 7016 466 472
CITED: 120

J Chen, KC; Calzone, L; Csikasz-Nagy, A; Cross, FR; Novak, B; Tyson, JJ
Integrative analysis of cell cycle control in budding yeast MOLECULAR BIOLOGY
OF THE CELL 2004 15 8 3841 3862

CITED: 111

J Sreedhar, AS; Csermely, P
Heat shock proteins in the regulation of apoptosis: new strategies in tumor
therapy - A comprehensive review PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS 2004
101 3 227 257

CITED: 106

C Ito, M; Nakano, T; Erdodi, F; Hartshorne, DJ
Myosin phosphatase: Structure, regulation and function MOLECULAR AND
CELLULAR BIOCHEMISTRY 2004 259 1-2 197 209

CITED: 106

J Papp, B; Pal, C; Hurst, LD
Metabolic network analysis of the causes and evolution of enzyme dispensability
in yeast

NATURE 2004 429 6992 661 664

CITED: 102

J Mocsai, A; Humphrey, MB; Van Ziffle, JAG; Hu, YM; Burghardt, A; Spusta, SC;
Majumdar, S; Lanier, LL; Lowell, CA; Nakamura, MC

The immunomodulatory adapter proteins DAP12 and Fc receptor gamma-chain
(FcR gamma) regulate development of functional osteoclasts through the Syk
tyrosine kinase PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF
THE UNITED STATES OF AMERICA 2004 101 16 6158 6163

CITED: 102

J Choi, HK; Mun, JH; Kim, DJ; Zhu, HY; Baek, JM; Mudge, J; Roe, B; Ellis,
N; Doyle, J; Kiss, GB; Young, ND; Cook, DR Estimating genome conservation
between crop and model legume species PROCEEDINGS OF THE NATIONAL
ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA 2004 101 43
15289 15294

CITED: 101

J Lakatos, L; Szittyá, G; Silhavy, D; Burgyan, J
Molecular mechanism of RNA silencing suppression mediated by p19 protein of
tombusviruses

EMBO JOURNAL 2004 23 4 876 884

CITED: 100

J Ozvegy-Laczka, C; Hegedus, T; Varady, G; Ujhelly, O; Schuetz, JD; Varadi, A;
Keri, G; Orfi, L; Nemet, K; Sarkadi, B

High-affinity interaction of tyrosine kinase inhibitors with the ABCG2 multidrug
transporter MOLECULAR PHARMACOLOGY 2004 65 6 1485 1495

CITED: 98

J Tompa, P; Csermely, P

The role of structural disorder in the function of RNA and protein chaperones
FASEB JOURNAL 2004 18 11 1169 1175

CITED: 97

J Wagner, D; Przybyla, D; Camp, ROD; Kim, C; Landgraf, F; Lee, KP; Wursch, M;
Laloi, C; Nater, M; Hideg, E; Apel, K

The genetic basis of singlet oxygen-induced stress responses of Arabidopsis
thaliana SCIENCE 2004 306 5699 1183 1185

CITED: 95

J Rusten, TE; Lindmo, K; Juhasz, G; Sass, M; Seglen, PO; Brech, A; Stenmark,
H Programmed autophagy in the Drosophila fat body is induced by ecdysone
through regulation of the PI3K pathway DEVELOPMENTAL CELL 2004 7 2 179
192

CITED: 93

C Sarkadi, B; Ozvegy-Laczka, C; Nemet, K; Varadi, A ABCG2 - a transporter for
all seasons FEBS LETTERS 2004 567 1 116 120

CITED: 93

J Fuxreiter, M; Simon, I; Friedrich, P; Tompa, P Preformed structural elements
feature in partner recognition by intrinsically unstructured proteins JOURNAL OF
MOLECULAR BIOLOGY 2004 338 5 1015 1026

CITED: 93

J Tompa, P; Buzder-Lantos, P; Tantos, A; Farkas, A; Szilagyi, A; Banoczi, Z;
Hudecz, F; Friedrich, P On the sequential determinants of calpain cleavage
JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY 2004 279 20 20775 20785

CITED: 90

J Gulyas, AI; Cravatt, BF; Bracey, MH; Dinh, TP; Piomelli, D; Boscia, F; Freund,
TF Segregation of two endocannabinoid-hydrolyzing enzymes into pre- and
postsynaptic compartments in the rat hippocampus, cerebellum and amygdala
EUROPEAN JOURNAL OF NEUROSCIENCE 2004 20 2 441 458

CITED: 89

J Kovacs, M; Toth, J; Hetenyi, C; Malnasi-Csizmadia, A; Sellers, JR Mechanism of
blebbistatin inhibition of myosin II JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY 2004
279 34 35557 35563

CITED: 88

J Valoczi, A; Hornyik, C; Varga, N; Burgyan, J; Kauppinen, S; Havelda, Z Sensitive
and specific detection of microRNAs by northern blot analysis using LNA-modified
oligonucleotide probes NUCLEIC ACIDS RESEARCH 2004 32 22 e175

CITED: 86

J Spat, A; Hunyady, L

Control of aldosterone secretion: A model for convergence in cellular signaling pathways *PHYSIOLOGICAL REVIEWS* 2004 84 2 489 539

CITED: 83

J Neven, B; Callebaut, I; Prieur, AM; Feldmann, J; Bodemer, C; Lepore, L; Derfalvi, B; Benjaponpitak, S; Vesely, R; Sauvain, MJ; Oertle, S; Allen, R; Morgan, G; Borkhardt, A; Hill, C; Gardner-Medwin, J; Fischer, A; Saint Basile, GD

Molecular basis of the spectral expression of CIAS1 mutations associated with phagocytic cell-mediated autoinflammatory disorders CINCA/NOMID, MWS, and FCU *BLOOD* 1 2004 103 7 2809 2815

CITED: 82

J Henkel, JS; Engelhardt, JI; Siklos, L; Simpson, EP; Kim, SH; Pan, TH; Goodman, JC; Siddique, T; Beers, DR; Appel, SH

Presence of dendritic cells, MCP-1, and activated microglia/macrophages in amyotrophic lateral sclerosis spinal cord tissue *ANNALS OF NEUROLOGY* 2004 55 2 221 235

CITED: 81

J Marchetti, L; Klein, M; Schlett, K; Pfizenmaier, K; Eisel, ULM

Tumor necrosis factor (TNF)-mediated neuroprotection against glutamate-induced excitotoxicity is enhanced by N-methyl-D-aspartate receptor activation - Essential role of a TNF receptor 2-mediated phosphatidylinositol 3-kinase-dependent NF-kappa B pathway *JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY* 2004 279 31 32869 32881

CITED: 79

J Choi, HK; Kim, D; Uhm, T; Limpens, E; Lim, H; Mun, JH; Kalo, P; Penmetsa, RV; Seres, A; Kulikova, O; Roe, BA; Bisseling, T; Kiss, GB; Cook, DR

A sequence-based genetic map of *Medicago truncatula* and comparison of marker colinearity with *M-sativa* *GENETICS* 2004 166 3 1463 1502

CITED: 79

2005, total numer of articles: 6080

Number of mol-biol. articles in the top 1% (61) articles: 20

Data collected on May 18, 2009

J Farrant, M; Nusser, Z

Variations on an inhibitory theme: Phasic and tonic activation of GABA(A) receptors *NATURE REVIEWS NEUROSCIENCE* 2005 6 3 215 229

CITED: 270

J Jagtap, P; Szabo, C

Poly(ADP-ribose) polymerase and the therapeutic effects of its inhibitors *NATURE REVIEWS DRUG DISCOVERY* 2005 4 5 421 440

CITED: 184

J Tompa, P

The interplay between structure and function in intrinsically unstructured proteins
FEBS LETTERS 2005 579 15 3346 3354

CITED: 124

J Sugiyama, H; Gyulai, R; Toichi, E; Garaczi, E; Shimada, S; Stevens, SR;
McCormick, TS; Cooper, KD

Dysfunctional blood and target tissue CD4(+)CD25(high) regulatory T cells
in psoriasis: Mechanism underlying unrestrained pathogenic effector T cell
proliferation JOURNAL OF IMMUNOLOGY 2005 174 1 164 173

CITED: 108

J Dodd, AN; Salathia, N; Hall, A; Kevei, E; Toth, R; Nagy, F; Hibberd, JM; Millar,
AJ; Webb, AAR Plant circadian clocks increase photosynthesis, growth, survival,
and competitive advantage SCIENCE 2005 309 5734 630 633

CITED: 105

J Pingoud, A; Fuxreiter, M; Pingoud, V; Wende, W

Type II restriction endonucleases: structure and mechanism CELLULAR AND
MOLECULAR LIFE SCIENCES 2005 62 6 685 707

CITED: 97

J Makara, JK; Mor, M; Fegley, D; Szabo, SI; Kathuria, S; Astarita, G; Duranti, A;
Tontini, A; Tarzia, G; Rivara, S; Freund, TF; Piomelli, D

Selective inhibition of 2-AG hydrolysis enhances endocannabinoid signaling in
hippocampus NATURE NEUROSCIENCE 2005 8 9 1139 1141

CITED: 92

J Dosztanyi, Z; Csizmok, V; Tompa, P; Simon, I

IUPred: web server for the prediction of intrinsically unstructured regions of
proteins based on estimated energy content BIOINFORMATICS 2005 21 16
3433 3434

CITED: 91

J Molnar, A; Csorba, T; Lakatos, L; Varallyay, E; Lacomme, C; Burgyan, J
Plant virus-derived small interfering RNAs originate predominantly from highly
structured single-stranded viral RNAs JOURNAL OF VIROLOGY 2005 79 12
7812 7818

CITED: 84

J Soti, C; Nagy, E; Giricz, Z; Vigh, L; Csermely, P; Ferdinandy, P Heat shock
proteins as emerging therapeutic targets BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY
2005 146 6 769 780

CITED: 83

J Tompa, P; Szasz, C; Buday, L

Structural disorder throws new light on moonlighting TRENDS IN BIOCHEMICAL SCIENCES 2005 30 9 484 489

CITED: 80

J Yang, K; Puel, A; Zhang, SY; Eidenschenk, C; Ku, CL; Casrouge, A; Picard, C; von Bernuth, H; Senechal, B; Plancoulaine, S; Al-Hajjar, S; Al-Ghonaium, A; Marodi, L; Davidson, D; Speert, D; Roifman, C; Garty, BZ; Ozinsky, A; Barrat, FJ; Coffman, RL; Miller, RL; Li, XX; Lebon, P; Rodriguez-Gallego, C; Chapel, H; Geissmann, F; Jouanguy, E; Casanova, JL

Human TLR-7-, -8-, and -9-mediated induction of IFN-alpha/beta and -lambda is IRAK-4 dependent and redundant for protective immunity to viruses IMMUNITY 2005 23 5 465 478

CITED: 75

J Fu, DL; Szucs, P; Yan, LL; Helguera, M; Skinner, JS; von Zitzewitz, J; Hayes, PM; Dubcovsky, J Large deletions within the first intron in VRN-1 are associated with spring growth habit in barley and wheat MOLECULAR GENETICS AND GENOMICS 2005 273 1 54 65

CITED: 70

J Pal, C; Papp, B; Lercher, MJ

Adaptive evolution of bacterial metabolic networks by horizontal gene transfer NATURE GENETICS 2005 37 12 1372 1375

CITED: 69

J Kalo, P; Gleason, C; Edwards, A; Marsh, J; Mitra, RM; Hirsch, S; Jakab, J; Sims, S; Long, SR; Rogers, J; Kiss, GB; Downie, JA; Oldroyd, GED

Nodulation signaling in legumes requires NSP2, a member of the GRAS family of transcriptional regulators SCIENCE 2005 308 5729 1786 1789

CITED: 69

J Elkind, NB; Szentpetery, Z; Apati, A; Ozvegy-Laczka, C; Varady, G; Ujhelly, O; Szabo, K; Homolya, L; Varadi, A; Buday, L; Keri, G; Nemet, K; Sarkadi, B

Multidrug transporter ABCG2 prevents tumor cell death induced by the epidermal growth factor receptor inhibitor Iressa (ZD1839, Gefitinib) CANCER RESEARCH 2005 65 5 1770 1777

CITED: 63

J Takacs-Vellai, K; Vellai, T; Puoti, A; Passannante, M; Wicky, C; Streit, A; Kovacs, AL; Muller, F Inactivation of the autophagy gene bec-1 triggers apoptotic cell death in C-elegans CURRENT BIOLOGY 2005 15 16 1513 1517

CITED: 61

J Kofalvi, A; Rodrigues, RJ; Ledent, C; Mackie, K; Vizi, ES; Cunha, RA; Sperlagh, B Involvement of cannabinoid receptors in the regulation of neurotransmitter release in the rodent striatum: A combined immunochemical and pharmacological analysis JOURNAL OF NEUROSCIENCE 2005 25 11 2874 2884

CITED: 60

J Berton, G; Mocsai, A; Lowell, CA Src and Syk kinases: key regulators of phagocytic cell activation TRENDS IN IMMUNOLOGY 2005 26 4 208 214

CITED: 59

C Dobrev, D; Friedrich, A; Voigt, N; Jost, N; Wettwer, E; Christ, T; Knaut, M; Ravens, U The G protein-gated potassium current I-K_v(ACh) is constitutively active in patients with chronic atrial fibrillation CIRCULATION 2005 112 24 3697 3706

CITED: 58

J Csermely, P; Agoston, V; Pongor, S The efficiency of multi-target drugs: the network approach might help drug design TRENDS IN PHARMACOLOGICAL SCIENCES 2005 26 4 178 182

CITED: 57

2006, total number of articles: 6106

Number of mol-biol. articles in the top 1% (62) articles: 24

Data collected on May 18, 2009

J Szakacs, G; Paterson, JK; Ludwig, JA; Booth-Genthe, C; Gottesman, MM Targeting multidrug resistance in cancer NATURE REVIEWS DRUG DISCOVERY 2006 5 3 219 234

CITED:215

J Katona, I; Urban, GM; Wallace, M; Ledent, C; Jung, KM; Piomelli, D; Mackie, K; Freund, TF Molecular composition of the endocannabinoid system at glutamatergic synapses JOURNAL OF NEUROSCIENCE 2006 26 21 5628 5637

CITED:94

J Lakatos, L; Csorba, T; Pantaleo, V; Chapman, EJ; Carrington, JC; Liu, YP; Dolja, VV; Calvino, LF; Lopez-Moya, JJ; Burgyan, J Small RNA binding is a common strategy to suppress RNA silencing by several viral suppressors EMBO JOURNAL 2006 25 12 2768 2780

CITED:85

J Sarkadi, B; Homolya, L; Szakacs, G; Varadi, A
Human multidrug resistance ABCB and ABCG transporters: Participation in a
chemoimmunity defense system *PHYSIOLOGICAL REVIEWS* 2006 86 4 1179
1236

CITED:76

J Gadsby, DC; Vergani, P; Csanady, L
The ABC protein turned chloride channel whose failure causes cystic fibrosis
NATURE 2006 440 7083 477 483

CITED:72

J Szabadics, J; Varga, C; Molnar, G; Olah, S; Barzo, P; Tamas, G
Excitatory effect of GABAergic axo-axonic cells in cortical microcircuits *SCIENCE* 0036-8075
10.1126/science.1121325 JAN 13 2006 311 5758 233 235

CITED:69

J Conrath, U; Beckers, GJM; Flors, V; Garcia-Agustin, P; Jakab, G; Mauch, F;
Newman, MA; Pieterse, CMJ; Poinssot, B; Pozo, MJ; Pugin, A; Schaffrath, U;
Ton, J; Wendehenne, D; Zimmerli, L; Mauch-Mani, B
Priming: Getting ready for battle *MOLECULAR PLANT-MICROBE INTERACTIONS* 2006
19 10 1062 1071

CITED:69

J Hunyady, L; Catt, KJ
Pleiotropic AT(1) receptor signaling pathways mediating physiological and
pathogenic actions of angiotensin II *MOLECULAR ENDOCRINOLOGY* 2006 20
5 953 970

CITED:67

J Martella, V; Ciarlet, M; Banyai, K; Lorusso, E; Cavalli, A; Corrente, M; Elia, G;
Arista, S; Camero, M; Desario, C; Decaro, N; Lavazza, A; Buonavoglia, C
Identification of a novel VP4 genotype carried by a serotype G5 porcine rotavirus
strain *VIROLOGY* 2006 346 2 301 311

CITED:65

J Beers, DR; Henkel, JS; Xiao, Q; Zhao, WH; Wang, JH; Yen, AA; Siklos, L;
McKercher, SR; Appel, SH
Wild-type microglia extend survival in PU.1 knockout mice with familial amyotrophic lateral sclerosis
PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA 2006 103 43
16021 16026

CITED:65

J Locke, JCW; Kozma-Bognar, L; Gould, PD; Feher, B; Kevei, E; Nagy, F; Turner,
MS; Hall, A; Millar, AJ
Experimental validation of a predicted feedback loop in the multi-oscillator clock
of *Arabidopsis thaliana* *MOLECULAR SYSTEMS BIOLOGY* 1744-4292 2006 2 59

CITED:59

J Sonkoly, E; Muller, A; Lauerma, AI; Pivarcsi, A; Soto, H; Kemeny, L; Alenius, H; Dieu-Nosjean, MC; Meller, S; Rieker, J; Steinhoff, M; Hoffmann, TK; Ruzicka, T; Zlotnik, A; Homey, B IL-31: A new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation JOURNAL OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY 2006 117 2 411 417

CITED:58

J Chinopoulos, C; Adam-Vizi, V
Calcium, mitochondria and oxidative stress in neuronal pathology - Novel aspects of an enduring theme FEBS JOURNAL 2006 273 3 433 450

CITED:58

J Adam-Vizi, V; Chinopoulos, C
Bioenergetics and the formation of mitochondrial reactive oxygen species TRENDS IN PHARMACOLOGICAL SCIENCES 2006 27 12 639 645

CITED:57

J Ueyama, T; Geiszt, M; Leto, TL
Involvement of Rac1 in activation of multicomponent Nox1- and Nox3-based NADPH oxidases MOLECULAR AND CELLULAR BIOLOGY 2006 26 6 2160 2174

CITED:55

J Brzuszkiewicz, E; Bruggemann, H; Liesegang, H; Emmerth, M; Oeschlager, T; Nagy, G; Albermann, K; Wagner, C; Buchrieser, C; Emody, L; Gottschalk, G; Hackert, J; Dobrindt, U How to become a uropathogen: Comparative genomic analysis of extraintestinal pathogenic Escherichia coli strains PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA 2006 103 34 12879 12884

CITED:52

J Merai, Z; Kerényi, Z; Kertész, S; Magna, M; Lakatos, L; Silhavy, D
Double-stranded RNA binding may be a general plant RNA viral strategy to suppress RNA silencing JOURNAL OF VIROLOGY 2006 80 12 5747 5756

CITED:52

J Varnai, P; Thyagarajan, B; Rohacs, T; Balla, T
Rapidly inducible changes in phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate levels influence multiple regulatory functions of the lipid in intact living cells JOURNAL OF CELL BIOLOGY 2006 175 3 377 382

CITED:49

J Plum, L; Ma, XS; Hampel, B; Balthasar, N; Coppari, R; Munzberg, H; Shanabrough, M; Burdakov, D; Rother, E; Janoschek, R; Alber, J; Belgardt, BF; Koch, L; Seibler, J; Schwenk, F; Fekete, C; Suzuki, A; Mak, TW; Krone, W; Horvath, TL; Ashcroft, FM; Bruning, JC Enhanced PIP3 signaling in POMC neurons causes K-ATP channel activation and leads to diet-sensitive obesity JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION 2006 116 7 1886 1901

CITED:49

J Queralt, E; Lehane, C; Novak, B; Uhlmann, F
Downregulation of PP2A(Cdc-95) phosphatase by separase initiates mitotic exit
in budding yeast CELL 2006 125 4 719 732

CITED:46

C Lechan, RM; Fekete, C Kalsbeek, A, Fliers, E, Hofman, MA, Swaab, DF,
VanSomeren, EJW, Buijs, RM
The TRH neuron: a hypothalamic integrator of metabolism HYPOTHALAMIC
INTEGRATION OF ENERGY METABOLISM PROGRESS IN BRAIN RESEARCH 2006
153209 235

CITED:45

J Szabadkai, G; Bianchi, K; Varnai, P; De Stefani, D; Wieckowski, MR; Cavagna,
D; Nagy, AI; Balla, T; Rizzulo, R
Chaperone-mediated coupling of endoplasmic reticulum and mitochondrial Ca²⁺
channels JOURNAL OF CELL BIOLOGY 2006 175 6 901 911

CITED:44

J Mocsai, A; Abram, CL; Jakus, Z; Hu, YM; Lanier, LL; Lowell, CA Integrin signaling
in neutrophils and macrophages uses adaptors containing immunoreceptor
tyrosine-based activation motifs NATURE IMMUNOLOGY 2006 7 12 1326
1333

CITED:44

J Sperlagh, B; Vizi, ES; Wirkner, K; Illes, P
P2X(7) receptors in the nervous system PROGRESS IN NEUROBIOLOGY 2006 78
6 327 346

CITED:44

2007, total numer of articles: 6421

Number of mol-biol. articles in the top 1% (65) articles: 13

Data collected on May 18, 2009

J Landgraf, Pablo; Rusu, Mirabela; Sheridan, Robert; Sewer, Alain; Iovino,
Nicola; Aravin, Alexei; Pfeffer, Sebastien; Rice, Amanda; Kamphorst, Alice O.;
Landthaler, Markus; Lin, Carolina; Socci, Nicholas D.; Hermida, Leandro; Fulci,
Valerio; Chiaretti, Sabina; Foa, Robin; Schliwka, Julia; Fuchs, Uta; Novosel,
Astrid; Mueller, Roman-Ulrich; Schermer, Bernhard; Bissels, Ute; Inman, Jason;
Phan, Quang; Chien, Minchen; Weir, David B.; Choksi, Ruchi; De Vita, Gabriella;
Frezzetti, Daniela; Trompeter, Hans-Ingo; Hornung, Veit; Teng, Grace; Hartmann,
Gunther; Palkovits, Miklos; Di Lauro, Robert; Wernet, Peter; Macino, Giuseppe;
Rogler, Charles E.; Nagle, James W.; Ju, Jingyue; Papavasiliou, F. Nina; Benzing,
Thomas; Lichter, Peter; Tam, Wayne; Brownstein, Michael J.; Bosio, Andreas;
Borkhardt, Arndt; Russo, James J.; Sander, Chris; Zavolan, Mihaela; Tuschl,
Thomas

A mammalian microRNA expression atlas based on small RNA library sequencing
CELL 2007 129 7 1401 1414

CITED: 215

J Pel, Herman J.; de Winde, Johannes H.; Archer, David B.; Dyer, Paul S.; Hofmann, Gerald; Schaap, Peter J.; Turner, Geoffrey; de Vries, Ronald P.; Albang, Richard; Albermann, Kaj; Andersen, Mikael R.; Bendtsen, Jannick D.; Benen, Jacques A. E.; van den Berg, Marco; Breesstraat, Stefaan; Caddick, Mark X.; Contreras, Roland; Cornell, Michael; Coutinho, Pedro M.; Danchin, Etienne G. J.; Debets, Alfons J. M.; Dekker, Peter; van Dijck, Piet W. M.; van Dijk, Alard; Dijkhuizen, Lubbert; Driessen, Arnold J. M.; d'Enfert, Christophe; Geysens, Steven; Goosen, Coenie; Groot, Gert S. P.; de Groot, Piet W. J.; Guillemette, Thomas; Henrissat, Bernard; Herweijer, Marga; van den Hombergh, Johannes P. T. W.; van den Hondel, Cees A. M. J. J.; van der Heijden, Rene T. J. M.; van der Kaaij, Rachel M.; Klis, Frans M.; Kools, Harrie J.; Kubicek, Christian P.; van Kuyk, Patricia A.; Lauber, Juergen; Lu, Xin; van der Maarel, Marc J. E. C.; Meulenberg, Rogier; Menke, Hildegard; Mortimer, Martin A.; Nielsen, Jens; Oliver, Stephen G.; Olsthoorn, Maurien; Pal, Karoly; van Peij, Noel N. M. E.; Ram, Arthur F. J.; Rinas, Ursula; Roubos, Johannes A.; Sagt, Cees M. J.; Schmoll, Monika; Sun, Jibin; Ussery, David; Varga, Janos; Vervecken, Wouter; de Vondervoort, Peter J. J. van; Wedler, Holger; Wosten, Han A. B.; Zeng, An-Ping; van Ooyen, Albert J. J.; Visser, Jaap; Stam, Hein

Genome sequencing and analysis of the versatile cell factory *Aspergillus niger* CBS 513.88 NATURE BIOTECHNOLOGY 2007 25 2 221 231

CITED: 109

J Szabo, C; Ischiropoulos, H; Radi, R Peroxynitrite: biochemistry, pathophysiology and development of therapeutics NATURE REVIEWS DRUG DISCOVERY 2007 6 8 662 680

CITED: 96

J Bean, J; Brennan, C; Shih, JY; Riely, G; Viale, A; Wang, L; Chitale, D; Motoi, N; Szoke, J; Broderick, S; Balak, M; Chang, WC; Yu, CJ; Gazdar, A; Pass, H; Rusch, V; Gerald, W; Huang, SF; Yang, PC; Miller, V; Ladany, M; Yang, CH; Pao, W
MET amplification occurs with or without T790M mutations in EGFR mutant lung tumors with acquired resistance to gefitinib or erlotinib PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA 2007 104 52 20932 20937

CITED: 96

J Uchigashima, M; Narushima, M; Fukaya, M; Katona, I; Kano, M; Watanabe, M Uchigashima, Motokazu; Narushima, Madoka; Fukaya, Masahiro; Katona, Istvan; Kano, Masanobu; Watanabe, Masahiko

Subcellular arrangement of molecules for 2-arachidonoyl-glycerol-mediated retrograde signaling and its physiological contribution to synaptic modulation in the striatum JOURNAL OF NEUROSCIENCE 2007 27 14 3663 3676

CITED: 49

J Sickmeier, M; Hamilton, JA; LeGall, T; Vacic, V; Cortese, MS; Tantos, A; Szabo, B; Tompa, P; Chen, J; Uversky, VN; Obradovic, Z; Dunker, AK
DisProt: the database of disordered proteins NUCLEIC ACIDS RESEARCH 2007 35D786 D793

CITED: 46

J Pamplona, A; Ferreira, A; Balla, J; Jeney, V; Balla, G; Epiphonio, S; Chora, A; Rodrigues, CD; Gregoire, IP; Cunha-Rodrigues, M; Portugal, S; Soares, MP; Mota, MM

Heme oxygenase-1 and carbon monoxide suppress the pathogenesis of experimental cerebral malaria NATURE MEDICINE 2007 13 6 703 710

CITED: 43

J Fuxreiter, M; Tompa, P; Simon, I Local structural disorder imparts plasticity on linear motifs BIOINFORMATICS 2007 23 8 950 956

CITED: 42

J Tress, ML; Martelli, PL; Frankish, A; Reeves, GA; Wesselink, JJ; Yeats, C; Olason, PI; Albrecht, M; Hegyi, H; Giorgetti, A; Raimondo, D; Lagarde, J; Laskowski, RA; Lopez, G; Sadowski, MI; Watson, JD; Fariselli, P; Rossi, I; Nagy, A; Kai, W; Stirling, Z; Orsini, M; Assenov, Y; Blankenburgh, H; Huthmacher, C; Ramirez, F; Schlicker, A; Denoued, F; Jones, P; Kerrien, S; Orchard, S; Antonarakis, SE; Reymond, A; Birney, E; Brunak, S; Casadio, R; Guigo, R; Harrow, J; Hermjakob, H; Jones, DT; Lengauer, T; Orengo, CA; Patthy, L; Thornton, JM; Tramontano, A; Valencia, A

The implications of alternative splicing in the ENCODE protein complement PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA 2007 104 13 5495 5500

CITED: 40

J Blois, SM; Ilarregui, JM; Tometten, M; Garcia, M; Orsal, AS; Cordo-Russo, R; Toscano, MA; Bianco, GA; Kobelt, P; Handjiski, B; Tirado, I; Markert, UR; Klapp, BF; Poirier, F; Szekeres-Bartho, J; Rabinovich, GA; Arck, PC

A pivotal role for galectin-1 in fetomaternal tolerance NATURE MEDICINE 2007 13 12 1450 1457

CITED: 38

J Parrish-Aungst, S; Shipley, MT; Erdelyi, F; Szabo, G; Puche, AC Quantitative analysis of neuronal diversity in the mouse olfactory bulb JOURNAL OF COMPARATIVE NEUROLOGY 2007 501 6 825 836

CITED: 33

J Berghuis, P; Rajnicek, AM; Morozov, YM; Ross, RA; Mulder, J; Urban, GM; Monory, K; Marsicano, G; Matteoli, M; Canty, A; Irving, AJ; Katona, I; Yanagawa, Y; Rakic, P; Lutz, B; Mackie, K; Harkany, T Hardwiring the brain: Endocannabinoids shape neuronal connectivity SCIENCE 2007 316 5828 1212 1216

CITED: 32

J Varnai, P; Toth, B; Toth, DJ; Hunyady, L; Balla, T
Visualization and manipulation of plasma membrane-endoplasmic reticulum contact sites indicates the presence of additional molecular components within the STIM1-Orai1 complex JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY 2007 282 40 29678 29690

CITED: 29

J Gaborit, N; Le Bouter, S; Szuts, V; Varro, A; Escande, D; Nattel, S; Demolombe, S
Regional and tissue specific transcript signatures of ion channel genes in the non-diseased human heart JOURNAL OF PHYSIOLOGY-LONDON 2007 582 2 675 693

CITED: 28