

BIOKÉMIA

A Magyar Biokémiai Egyesület internetes folyóirata

XXXVII. évfolyam 1. szám

2013. március



BIOKÉMIA

A Magyar Biokémiai Egyesület internetes folyóirata

Szerkesztőbizottság:

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

Főszerkesztő:

Szűcs Mária

szucs.maria@brc.mta.hu

Technikai szerkesztő:

Bérdi Péter

berdipeter@gmail.com

XXXVII. ÉVFOLYAM 1. SZÁM

2013. március

TARTALOMJEGYZÉK

Címlapkép: Signalink - egy jelátviteli útvonal gyűjtemény (lásd Korcsmáros Tamás írását)

PROLÓGUS	3.
AKIKRE BÜSZKÉK VAGYUNK	
Kitüntetések, díjak	4.
Buday László Tankó Béla-díjat kapott	6.
Falus András a Magyar Érdemrend Középkereszt a Csillaggal kitüntetésben részesült	8.
Gombos Imre, Török Zsolt, Vígh László: A stresszfehérje válasz membrán függésének vizsgálata ultraérzékeny, nagy feloldású mikroszkópiával	10.
Homolya László: ABC transzporterek úton útfélen	17.
Korcsmáros Tamás: Jelátviteli és tehetséggondozási hálózatok	28.
A 2012. ÉVBEN MEGJELENT KIEMELKEDŐ KÖZLEMÉNYEK LISTÁJA ...	40.
A 70 ÉVES PENKE BOTOND KÖSZÖNTÉSE	47.
KONFERENCIA HÍREK	48.
EGYESÜLETI HÍREK	53.
HIRDETÉSEK	54.
NEKROLÓGOK	
Búcsú Boross Lászlótól	55.
Elhunyt Friedrich Péter	56.
Friedrich Péter: Fél évszázad a Karolina úton	60.
TUDOMÁNY ÉS MŰVÉSZET	
Datki Zsolt: Infravörös fotográfia	65.



Örömteli húsvéti ünnepeket kívánunk minden kedves 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)

PROLÓGUS



Újságunknak 2013-tól új technikai szerkesztője van, **Bérdi Péter** (e-mail címe: berdipeter@gmail.com), aki jelenleg az SZTE-GYTK Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézetének laborasszisztense. Az SZTE-TTIK biológia B.Sc. szakán diplomázott 2010-ben, de hobbiként régóta végez kiadványszerkesztői és honlapkészítési tevékenységet. Sok sikert kívánunk a munkájához!

Egyúttal megköszönjük korábbi technikai szerkesztőnknek, Dr. Márki Árpádnak, az SZTE-GYTK Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézet adjunktusának négyéves lelkiismeretes, precíz, kreatív és áldozatos tevékenységét.

A Magyar Biokémiai Egyesület 2012 novemberében ünnepelte 50 éves jubileumát, amelyre ünnepi kiadványt jelentetett meg. Ez a Biokémia újság XXXVI. Évfolyam 3-4. összevont számaként jelent meg. Jelen kötetünkben így a szokásos 3 hónap helyett az elmúlt 6 hónap híreiről, eseményeiről adunk betekintést.

AZ MBKE TAGJAINAK ELISMERÉSEI 2012. JÚNIUS ÉS 2013. MÁRCIUS 15 KÖZÖTT

A Magyar Biokémiai Egyesület megalakulásának 50. évfordulója alkalmából rendezett Jubileumi Konferencián **Gráf László** akadémikus, az ELTE TTK Biokémia Tanszék emeritus professzora **Tankó Béla életmű díjat, Buday László**, az MBKE alelnöke, az MTA Természettudományi Kutatóközpont Enzimológiai Intézet igazgatója **Tankó Béla díjat** vehetett át eddigi munkássága elismeréseként.

Falus András, a Semmelweis Egyetem Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézetének egyetemi tanára, akadémikus, az immunológia, a hisztaminbiológia, a molekuláris genetika terén végzett több évtizedes, határainkon túl is nagyra becsült tudományos, kutatói munkásságáért, oktatói, publikációs és közéleti tevékenysége elismeréseként **Magyar Érdemrend Középkereszt a Csillaggal** (polgári tagozata) kitüntetésben részesült.

Kondorosi Évát, az MTA levelező tagját, az MTA Szegedi Biológiai Kutatóközpont tudományos tanácsadóját az **Európai Kutatási Tanács** (ERC) 22 fős stratégiai vezetőtestületének 8 új tagja közé választották. A Tudományos Tanács feladata az európai kutatói közösség képviselőjeként az innovatív kutatások elősegítése. Kondorosi Éva, valamint férje, a tavaly elhunyt Kondorosi Ádám, a hazai növényi molekuláris biológia iskolateremtő alakjai kapták 2012-ben megosztva az **International Society for Molecular Plant-Microbe Interactions nemzetközi díját**.

Gábor Dénes-díjat kapott **Vígh László**, az MBKE alelnöke, akadémikus, az MTA Szegedi Biológiai Kutatóközpont Biokémiai Intézet kutatóprofesszora, címzetes egyetemi tanár a „membrán termoszenzor” hipotézis megalkotásáért, a stresszfehérjealapú gyógyszerkutatás és -fejlesztés új alapokra helyezésében játszott úttörő munkásságáért, a különböző betegségek potenciálisan új diagnosztikai eljárásaként alkalmazható lipidomika magyarországi bevezetésében vállalt meghatározó szerepéért, a Biopolisz program kidolgozását segítő alkotó közreműködéséért és tudományszervező munkásságáért.

In Memoriam Gábor Dénes elismerésben részesült **Csermely Péter**, az MBKE alelnöke, a Semmelweis Egyetem Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Pathobiokémiai Intézetének egyetemi tanára a fiatal tehetségek iskolateremtő felkutatása, felkarolása, támogatása és gondozása, a hálózatépítés terén végzett több évtizedes áldozatos munkájáért.

Az MTA védnökségével meghirdetett **L'Oréal-UNESCO Magyar Ösztöndíj a Nőkért és a Tudományért** pályázatán az 55 év alatti kategóriában **Vértessy G. Beáta**, az MBKE Főtitkára, az MTA Természettudományi Kutatóközpont Enzimológiai Intézet tudományos tanácsadója érdemelte ki az elismerést. Kutatásai a daganatos sejtek megértéséhez és az ellenük való küzdelemhez, valamint fertőző mikroorganizmusokkal szemben nyújthat majd segítséget.

Kéri György, a Semmelweis Egyetem Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Pathobiokémiai Intézetének kutatóprofesszora Széchenyi-díjat kapott a gyógyszerkutatás, azon belül elsősorban a jelátviteli terápia területén végzett igen eredményes, úttörő jelentőségű kutatómunkájáért, a peptidhormonszármazékok, illetve az antitumor hatású kinázgátló hatóanyagok kutatása területén elért eredményeiért, valamint a TT232 jelű peptidszármazék mint tumorelleses gyógyszer-hatóanyag és egy új vezető molekulakereső technológia kifejlesztéséért.

A **Straub plakett** 2012. évi díjazottja **Kiss Antal** (MTA Szegedi Biológiai Kutatóközpont, Szeged), a „Straub Örökség” Alapítvány által adományozott **Farkas Tibor emlékplakett** 2012. évi díjazottja **Gombos Imre** (MTA Szegedi Biológiai Kutatóközpont, Szeged).

Tíz kimagasló szellemi és tudományos teljesítményt felmutató, harminc év alatti fiatal kutató vehette át a Magyar Tudományos Akadémián a 2007-ben alapított **Junior Prima Díjat** a magyar tudomány kategóriában, egyesületünk tagjai közül **Korcsmáros Tamás**, az ELTE TTK Biológiai Intézet, Genetikai Tanszék kutatócsoport vezetője, aki emellett cégvezető, kiemelkedő tehetséggondozó és nagy sikerű, sok ezer fős nemzetközi tudományos rendezvények szervezője. A sejtek kommunikációs hálózatát bioinformatikai módszerek segítségével vizsgálja. Eredményei közé tartozik egy hiánypótló jelátviteli adatbázis létrehozása és kapcsolatrendszerének széles körű elemzése.

Akadémiai Ifjúsági Díjban részesült **Rácz Boglárka**, a Pécsi Orvostudományi Egyetem Általános Orvostudományi Kar Biokémiai és Orvosi Kémiai Intézet egyetemi adjunktusa „A PARP1 extranukleáris hatásainak vizsgálata” című pályamunkájáért.

A **Lendület Fiatal Kutatói Program** 2012. évi nyerteseinek ismertetőjéből (Biokémia XXXVI. ÉVFOLYAM 2. SZÁM 2012. június) sajnálatos módon kimaradt **Homolya László**, az MTA Természettudományi Kutatóközpont Molekuláris Farmakológiai Intézet munkatársa, aki „Az ABC transzporterek működésének vizsgálata polarizált sejtekben” című tudományos programjával nyert támogatást nyert. A díjazottól szíves elnézést kérünk és mostani számunkban örömmel közöljük a kutatási témát bemutató írását, lásd 17. oldal.

Gratulálunk a kitüntetetteknek!

BUDAY LÁSZLÓ TANKÓ BÉLA-DÍJAT KAPOTT



A Tankó Béla-díj a magyar biokémikus közösség legnagyobb szakmai elismerése, így nagy örömet és büszkeséget jelentett számomra, hogy a Magyar Biokémiai Egyesület 50 éves jubileumának évében, 2012-ben nekem ítéltek oda ezt a rangos díjat. Ilyen kitüntetés elnyerése mérföldkövet jelent egy kutató életében, mely arra sarkallja az embert, hogy végigtekintsen eddigi életútján.

Az orvosegyetemi évek alatt már felkeltette érdeklődésemet a kémia, biokémia, így nem meglepő, hogy diákkörösnek jelentkeztem a Semmelweis Orvostudományi Egyetem I. sz. Kémiai-Biokémiai Intézetébe (ma Semmelweis Egyetem, Orvosi Vegytani, Biokémiai és Pathobiokémiai Intézet). Először két évet Mészáros Károlynál tanultam, majd tartós külföldi elutazását követően Faragó Anna munkacsoportjába kerültem, ahol a diákköri munkától kezdve egészen Faragó professzor asszony 2006-os nyugdíjba vonulásáig dolgoztam. Faragó Anna meghatározó hatással volt egész életutamra: nemcsak a szakma rejtelmeit tanította meg nekem, hanem olyan erkölcsi példát is mutatott személyes életútjával, melyre akkor és a mi napig is büszkén támaszkodhatom. Ma már pontosan tudom: ha nem az ő munkacsoportjába visz a sors diákkörösként, akkor ezt a sikeres életutat biztosan nem tudom bejárni.

Kandidátusi disszertációm 1991-ben védtem meg a protein kináz C izoenzim vizsgálatából, majd ezt követően 1992 és 1994 között FEBS ösztöndíjjal Londonba kerültem Julian Downward munkacsoportjába. A fogadó intézmény, az Imperial Cancer Research Fund (ma Cancer Research UK), Európa legnagyobb független rákkutató intézménye kiváló lehetőséget adott az élvonalbeli kutatáshoz. Magamnak úgy is szoktam fogalmazni: jókor voltam jó helyen. Így volt lehetséges, hogy sikerült felfedeznünk a növekedési faktorok jelpályájában azt, hogy a Ras fehérjék milyen mechanizmussal aktiválódnak. Eredményeinket számos közleményben publikáltuk, melyek közül kiemelném az elsőszerzős Cell, illetve a társzerzős Nature cikkeket: mára már mind a kettő ezer feletti hivatkozást kapott.

Hazajöveletemet követően, ahogy említettem, Faragó Anna munkacsoportjában folytattam munkámat, a fókuszba a tirozin kinázokkal működő jelpályák kerültek. Sikerült felismernünk számos új jelátviteli utat, mely az EGF receptortól kiindulva szabályozza a sejtek alakváltozásait, illetve mozgását. Ezek közül kiemelném a Vav2 kicserélő faktor által mediált utat, mely a Rac kis G-fehérjén keresztül hat, illetve a Tks4/HOFI fehérjén keresztüli jelpályát, melyet Geiszt Miklóssal és Lányi Árpád munkacsoportjaival elsőként sikerült leírunk. Sikerült előállítanom a Tks4 hiányos egeret, mely igen jelentős morfológiai eltéréseket tartalmaz vad típusú társaihoz képest. Ezen génhányos eger vizsgálata jelenleg igen intenzíven folyik hazai és nemzetközi együttműködésben.

A tirozin kinázokkal működő jelpályákban alapvető szerepet játszanak az ún. állványfehérjék. Ezeknek nincsen semmilyen enzimatis aktivitása, ugyanakkor számos protein-protein interakcióra képes fehérje-domént tartalmaznak, melyeket tipikusan rendezetlen peptid-szakaszokat tartalmazó szekvenciák kötik össze. Szerkezetük ezáltal ideális multiprotein komplexek kialakítására. Sikerült kimutatnunk, hogy az egyik ilyen állványfehérje az Nck kapcsoló fehérjén keresztül komplexet képez az EphB1 receptor tirozin kinázzal. A komplex kialakulását követően a kináz foszforilálja a Caskin1 SH3 doménjét, mégpedig a 296-os és 336-os tirozin oldalláncokon. Bár mások is kimutattak már tirozinon foszforilált SH3 domént, nekünk sikerült először bizonytanunk, hogy a foszforiláció megváltoztatja az SH3 domén szerkezetét. Ezzel egy új regulátor mechanizmusa került felismerésre, mely olyan fehérje-fehérje interakciókat szabályozhat, melyeket SH3 domének hoznak létre.

Faragó Anna úgy tanított engem, hogy nem lehet magas szinten művelni az egyetemi oktatómunkát, ha az ember nem végez egyben színvonalas kutatómunkát is. E gondolatot magamévá téve egyetemi oktatóként igyekeztem szerepet vállalni a hazai felsőoktatásban, mind graduális, mind posztgraduális szinten. 2009-től a Semmelweis Egyetem (SE) részállású egyetemi tanárként másodéves orvostanhallgatóknak tartok tantermi előadásokat biokémia tárgykörben. Kurzusokat tartok továbbá a Pázmány Péter Katolikus Egyetem Információs Technológiai Karán, illetve az ELTE Biológiai Doktori Iskolájának Szerkezeti Biológiai Programjában. A SE Tudományos Diákköri Tanácsának közel 10 évig voltam titkára, ugyanakkor számos diákkörös hallgatóm nyert el értékes helyezéseket mind az egyetemi, mind az országos diákköri konferenciákon. A doktori képzés területén eddig 4 Ph.D. hallgatóm nyert el tudományos fokozatot, míg 2013-ban és 2014-ben további 3 hallgató védi meg várhatóan disszertációját.

Az oktatás és a kutatás mellett igyekszem szerepet vállalni a tudományos közéletben is. 2005-2010 között főtitkára voltam a Magyar Biokémiai Egyesületnek. 2010-ben az egyesület alelnökének választottak meg. 2001 óta a Magyar Biokémiai Egyesület Jelátviteli Szakosztályának - Gergely Pállal együtt - társelnöke vagyok: eddig három sikeres konferenciát rendeztünk Hőgyészen (2001), Egerben (2003) és Esztergomban (2012). Többször voltam tagja az OTKA Biokémiai és Molekuláris Biológiai Bizottságának, illetve jelenleg is tagja vagyok az ETT Humán Reprodukciós Bizottságának, a Debreceni Egyetem Doktori és Habilitációs Bizottságának, az ELTE Habilitációs Bizottságának és az ETT Klinikai és Kísérletes Onkológiai Bizottságának. 2011-től elnöke vagyok az MTA Biológiai Tudományok Osztálya Molekuláris Biológiai, Genetikai és Sejtbiológiai Tudományos Bizottságának. 2012-ben megválasztottak az AKT Élettudományi Szakbizottság tagjának.

Buday László
igazgató
MTA Természettudományi Kutatóközpont
Enzimológiai Intézet
Budapest

FALUS ANDRÁS ÉLETÚTJA



1947. június 9-én születtem Budapesten, de életem első pár évében legtöbb időt Pásztón, anyai nagyszüleim házában töltöttem. Édesapám pénzügyi jogász, édesanyám egészségügyi adminisztrátor volt, testvérem (sajnos) nincsen.

A Szent István téri, majd a Bocskai úti általános iskola után a budai József Attila gimnáziumba jártam, orosz-latin szakra. Ebben a négy évben nagyon sok minden érdekelt, az irodalomtól az építészetig, a röplabdától a versmondásig. Harmadikos gimnazista koromban édesanyám egy kollegáján keresztül tudomást szereztem az Orvosegyetem egyik intézetében középiskolásoknak szervezett biológiai előadásokról. Ezt Straub F. Brúno szervezte, ifjú munkatársai közül többek között Csányi Vilmos, Venetianer Pál, Mile Imre, Gaál Ödön és Tóth Miklós foglalkozott velünk. Ekkor volt 10 éves a Watson-Crick féle DNS modell, amiről lelkesen közvetített és érdekes tartalmú előadásokat hallgattunk. Párhuzamosan bejártam édesanyám akkori munkahelyére, ahol egy nagyszerű élettanász-farmakológus, Szentiványi Mátyás békaszív preparátumokon végzett nagyon izgalmas kísérleteiben vehettem részt.

Ez a két élmény meghatározta a pályaválasztásomat, biológusnak jelentkeztem az ELTE TTK-ra. A felvételt megkönnyítette, hogy az Országos Biológia Tanulmányi Versenyen bejutottam az első 10 közé. Az egyetemi évek alatt egyre jobban érdekelt az immunológia, itt megint egy nagyszerű tudós-tanárról, Gergely Jánosról kell szólnom, akinek egyénisége, stílusa nagyon megfogott és egy életre elkötelezett az immunológia (különösen az immunológia genetikai részei) irányában. Az Összehasonlító Élettani Tanszéken diákköröztem, élvezve azt a sokszínű tudományos kultúrát, amit Ádám György teremtett meg.

Ez a két élmény meghatározta a pályaválasztásomat, biológusnak jelentkeztem az ELTE TTK-ra. A felvételt megkönnyítette, hogy az Országos Biológia Tanulmányi Versenyen bejutottam az első 10 közé. Az egyetemi évek alatt egyre jobban érdekelt az immunológia, itt megint egy nagyszerű tudós-tanárról, Gergely Jánosról kell szólnom, akinek egyénisége, stílusa nagyon megfogott és egy életre elkötelezett az immunológia (különösen az immunológia genetikai részei) irányában. Az Összehasonlító Élettani Tanszéken diákköröztem, élvezve azt a sokszínű tudományos kultúrát, amit Ádám György teremtett meg.

1970-ben kaptam diplomát, majd az Összehasonlító Élettani Tanszéken neuroimmunológiai témán dolgoztam, amiből egyetemi doktori fokozatot szereztem. 1975-ben az Országos Reuma és Fizioterápiás Intézet Immunológiai Osztályára kerültem, ahol klinikai immunológiai munkát végeztem, majd 1990-től az ORFI Molekuláris Biológiai Osztályának vezetője lettem. 1983-ban a biológiai tudomány kandidátusává (téma: egy membránfehérje, a beta-2- mikroglobulin szerepe), 1990-ben a biológiai tudomány doktorává (téma: komplementgenetika) minősítettek. Az ELTE Immunbiológiai Tanszéke javaslatára címzetes egyetemi docensi, majd 1992-től címzetes egyetemi tanári címet adományoztak. 1994-ben orvostudomány szakágban a Semmelweis Egyetemen habilitáltam és elnyertem a Biológiai (később Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai) Intézet igazgatói megbízását. 2012-ben, elmúlva 65 éves, megváltam igazgatói megbízásomtól, de egyetemi tanárként tovább oktatok több egyetemen. A Magyar Tudományos Akadémia levelező tagjának 2001-ben, rendes tagjának 2007-ban választottak meg. 2012-ben az Európai Akadémia tagjának választottak. Intézetigazgatói megbízásom alatt bevezettem az immunológia és a genetika oktatását a Semmelweis Egyetemen, tankönyvem „Az immunológia molekuláris

és élettani alapjai” címen három kiadásban jelent meg, a Buzás Edit és Rajnavölgyi Évával írt „Az immunológia alapjai” c. tankönyvünk második kiadása ősszel kerül ki a nyomdából. A Pázmány Péter Katolikus Egyetem Információs Technológiai Karának molekuláris bionikai szakán immunológiát és rendszerbiológiát tanítok. Negyedik éve oktatok a „Computational Biology and Medicine” című tárgyat amerikai és BME-s informatikus hallgatóknak az óbudai Aquincum Institute of Technology-n.

Doktori programomban irányításommal eddig 38 fiatal szerezte meg a Ph.D. fokozatot, heten hamarosan védenek. Oktatói tevékenységem mellett rendszeresen tartok tudományos ismeretterjesztő előadásokat, 2010 óta a Tudományos Ismeretterjesztő Társaság természettudományi alelnöke vagyok. Tudományos érdeklődésem az elmúlt 18-20 évben a gyulladásbiológia, a molekuláris genetika és a histaminbiológia felé irányult, de kedvenc kutatási területemként az immun genomikát tudnám kiemelni. Újabban az epigenetikai szabályozás, valamint a gén- illetve mikroRNS hálózatok bioinformatikája felé fordult a figyelmem. Kilenc tudományos könyvet írtam és szerkesztettem. Több mint 450 tudományos publikációra közel 6000 idézetet kaptam. Korábban a Magyar Immunológiai Társaság és az MTA Immunológiai Bizottságának elnöke voltam. Én rendeztem az első Immun genomikai Világkongresszust (2004) és az első Nemzetközi Immuninformatikai Konferenciát (2006) is. Alapító tagja vagyok a Nemzetközi Immunomikai Társaságnak. Az évek során számos nemzetközi tudományos folyóirat szerkesztője, illetve szerkesztőbizottságának lettem a tagja. Elismeréseim közé tartozik a Széchenyi-díj, Neumann-díj, J.B. West Award, Akadémiai Díj, Semmelweis-díj, Kesztyűs Lőránd-émlékérem, „Az év ismeretterjesztő tudósa” díj és 2012-ben a Magyar Érdemrend Középkereszt a Csillaggal kitüntetésben részesültem. A Henry G. Kunkel Society (New York) első Magyarországon dolgozó választott tagja vagyok.

2012-től lettem az Országos Köznevelési Tanács tagja és a Nemzeti Kulturális Alap kurátora. Felvételi előkészítők tartásával részt veszek a hazai roma felzárkóztatási programban. Az MTA-ban, akadémikustársaim támogatásával a „Biológiai háttéranyag” internetes szöveggyűjtemény kezdeményezője és szervezője vagyok. Kopp Mária professzor asszonnyal együtt társalapítója voltam és szervezője vagyok a hazai és európai EDUVITAL Egészségnevelési Társaságnak (www.eduvital.net).

Feleségem, valamikori évfolyamtársam, Dr. Hajnal Anna biológus, családterapeuta, három felnőtt gyermekem és tizenegy unokám van. Érden élek egy családi házban. Hobbyjaim közé tartozik (kutatói és oktatói-ismeretterjesztői munkámon felül) a színház, a film és a mozgás. Nagyon szeretem a klasszikus zenét. Rendszeresen írok, az írás szenvedélye - édesanyám beszélt róla mindig - 5 éves korom óta él bennem. Két kötetem jelent meg (Kékbordó oltárok, Koinonia Kiadó, 2009; Égigérő prímszavak, Scolar Kiadó, 2011). Büszke vagyok a zseniális Juhász Ferenc és Lator László segítő kritikáira. A harmadik kötet most érlelődik bennem. Évekig festettem, főleg akvarelleket. Úgy tartom, hogy művészet élvezete nélkül nem nagyon lehet élni, ezzel Isten egy különleges csodája érint meg mindannyiunkat.

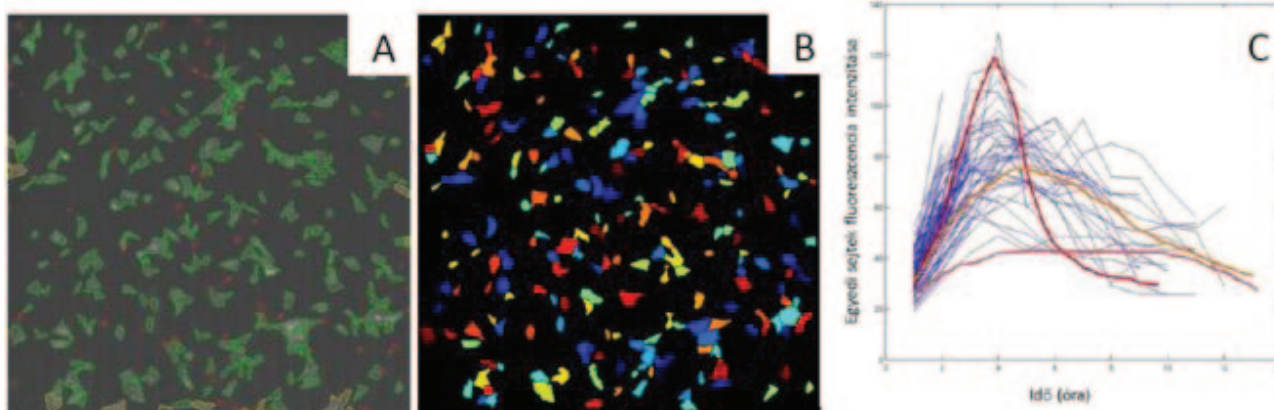
A STRESSZFEHÉRJE VÁLASZ MEMBRÁN FÜGGÉSÉNEK VIZSGÁLATA ULTRAÉRZÉKENY, NAGY FELOLDÁSÚ MIKROSKÓPIÁVAL

*Gombos Imre, Török Zsolt, Vígh László
MTA Szegedi Biológiai Kutatóközpont, Szeged*

A molekuláris chaperonok családjába tartozó hősokkfehérjék (Hsp) számos funkcióval rendelkeznek. Megannyi létfontosságú enzimatikus folyamat szabályozó faktora lehetnek; segédkeznek a fehérjeszintézis során, hogy az éppen készülő polipeptid láncok képesek legyenek felvenni a kívánt harmadlagos, negyedleges szerkezetet, de a sérült szerkezetű fehérjék újrateremtésében – vagy ha a hiba már jóvátehetetlen – a már sürgősséget igénylő fehérjék lebontásában is fontos szerepük van. Ha az élő sejtet stressz éri, például UV sugárzás, ozmotikus stressz vagy magas hőmérséklet stb. a hibás szerkezetű, vagy denaturálódott fehérjék száma megnő, amit a sejt e fehérjék mihamarabbi eliminálásával és a további denaturáció megakadályozásával próbál orvosolni. Ehhez elengedhetetlen a szükséges hősokkfehérje chaperonok expressziójának megemlése [1]. A Hsp-k génexpresszióját szabályozó faktor, a HSF-1 a sejtet ért stressz következtében aktiválódik, trimerizálódik és a sejtmagba vándorolva a DNS hősokk géneket kódoló szakaszaihoz kapcsolódva aktiválja azokat [2]. A klasszikus elmélet szerint a HSF-1 aktivációjáért felelős jel a fehérjék denaturációjával indul [3]. Kutatócsoportunk azonban bizonyította, hogy nem csak a fehérjék káros szerkezetváltozása vezethet a hősokkgének aktivációjához (hősokkválaszhoz). A sejtek membránjai is képesek – bonyolult és finoman szabályozott mikrodomén-szerkezetük megváltozásán keresztül - érzékelni a stresszt és molekuláris kapcsolóként - egy bizonyos küszöbérték fölött - stresszválaszt indítani [4-7]. A membránok e hőérzékelő képességének, a hősokk alatt, után bekövetkező szerkezeti változásainak vizsgálata azonban sokszor a legmodernebb mikroszkópiás képalkotási eljárásokat igényli. Akár a sejtek Hsp szintjét vizsgáljuk, akár a membránjaik rendezettségét, fluiditását a klasszikus módszerek (Western-blot, fluoreszcencia anizotrópia mérés) mindig több százezer, esetenként több millió sejt együttes válaszáról tudósítanak. Mára azonban világossá vált, hogy egy adott sejtpopuláció egyes sejtjei egyedi módon és mértékben képesek reagálni az őket ért hatásokra [8]. A heterogén sejtpopulációk egy sejt szintű vizsgálata egyre gyakoribb daganatos sejtek esetében, hiszen például egy multidrog rezisztens egyed felismerése, jellemezése egy populációban kulcsfontosságú lehet a gyógyszerkutatásban [9-10].

Csoportunkban egy egyedi építésű, nagyérzékenységű, nagy információtartalmú mikroszkóppal követjük órákon keresztül egyszerre több száz sejt hősokkválasztát. E „sejt profilong”-nak nevezett vizsgálathoz olyan modell sejtvonalakat használunk, amelyek tartalmaznak egy Hsp70 vagy Hsp25 promóter által hajtott sárga fluoreszcens fehérjét, YFP-t termelő riporter konstrukciót. Így amint a sejtek bekapcsolják saját hsp génjeiket, a mesterségesen bevitt konstrukcióról elkezd termelődni a YFP, amelyet fluoreszcens mikroszkópiával detektálhatunk. A termelődni kezdő fluoreszcens fehérje mennyiségét, az általa emit-

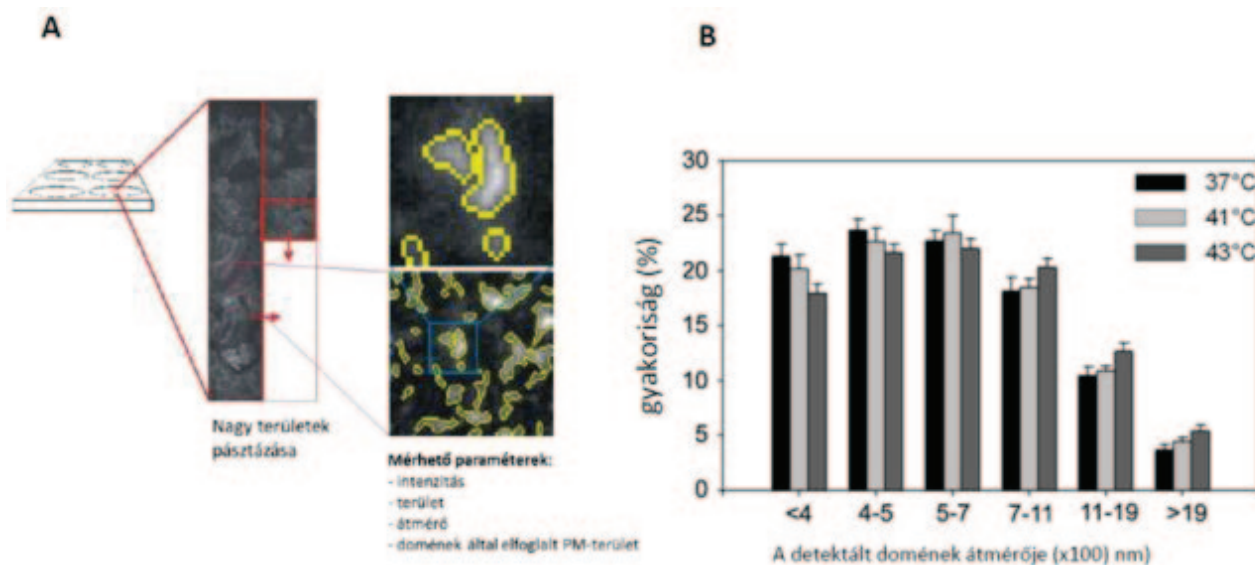
tált fény intenzitását arányosnak tekinthetjük a sejt által termelt saját Hsp expressziójával. Ily módon egyedileg követhetjük minden egyes megfigyelt sejt hősokkválasztát. Eredményeink szerint vannak „gyorsan” és „lassan” válaszoló sejtek, de nemcsak a válasz időbeli lefutásában, hanem annak intenzitásában is lényegi különbségeket figyeltünk meg. A sejtek nagy többsége közel azonos mértékben expresszálja a riporter fehérjét, de vannak kirívóan magas, illetve alacsony promóteraktivitást mutató egyedek is.



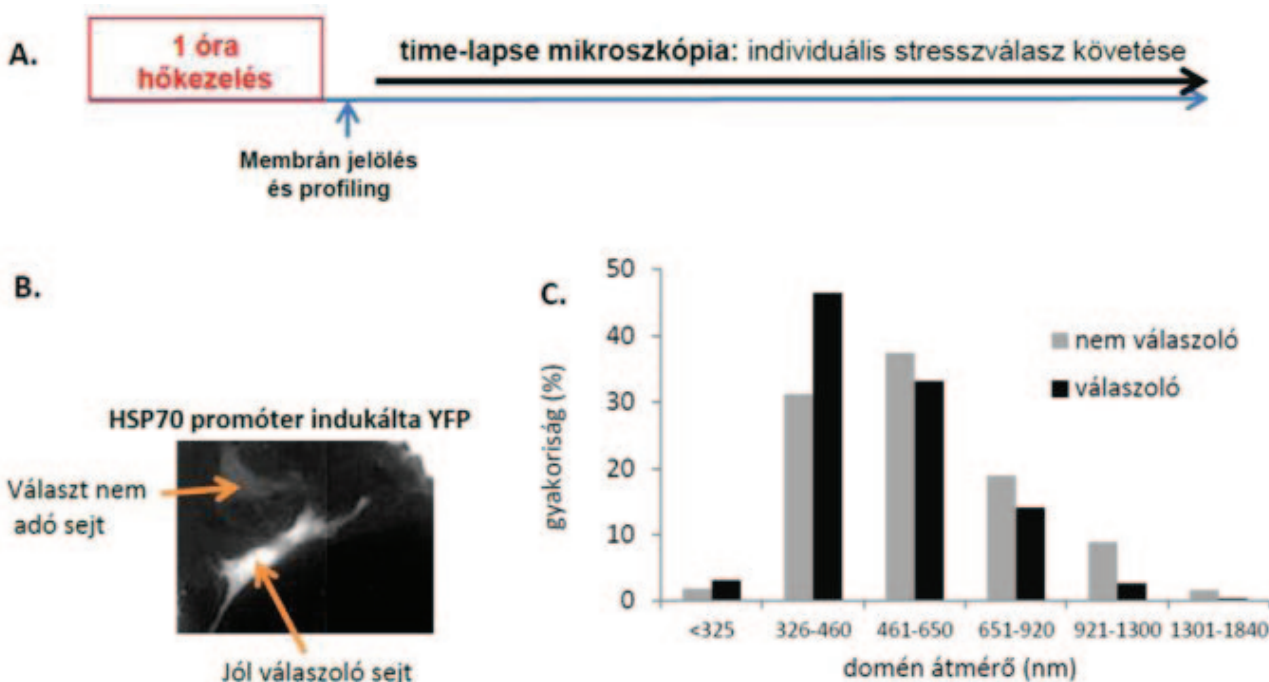
1. ábra. Képanalízis és adatelemzés fázisai. A) A nagyméretű mikroszkópiás képeken a képkorrekciót követően azonosítani kell a sejteket jelentő fényes területeket, B) majd mindegyik sejt kap egy egyedi szín azonosítót és az időben egymás után következő képeken mindig ugyanezen színnel szerepel, így követhető akár órákon át. A sejtek fluoreszcencia intenzitását időben ábrázolva képet kapunk a vizsgált Hsp promóter aktivitásáról, áttételesen a sejtek hősokkválaszáról. Az ábra C) panelén különböző színnel jelöltünk három jellemzően más dinamikájú hősokkválaszt.

Mivel egyik legfőbb érdeklődési körünk, hogy a heterogén hősokkválasz miként kapcsolódik a sejtek membránjainak változásával - vagyis, hogy van-e összefüggés az egyes sejtek membránszerkezetének különbségei és az adott hősokkválasz között - a „sejt profiling”-ot kombináltuk a „membrán profiling”-gal, ami annyit tesz, hogy a sejteknek nemcsak a hősokkválaszát vizsgáljuk, hanem mintegy sejtenkénti membrántérképet is készítünk róluk közvetlenül a hőkezelés után, fluoreszcensen jelölt lipid analógok segítségével. A fluoreszcensen jelölt szfingomielin vagy koleszterin fényes struktúrákként jelöli ki a membrán koleszterinben és szfingolipidekben egyébként is gazdag mikrodoménjeit (lipid raft) (2. ábra).

Az utólagos képanalízis segítségével az említett mikrodoméneket és meghatározzuk méretüket, intenzitásukat, az általuk elfoglalt összes membrán területét stb. Megfigyeléseink szerint a hőmérséklet emelkedésével a domének méreteloszlása is változott; 41 °C, illetve 43 °C-os előkezelést követően kevesebb kis méretű és több nagyobb méretű mikrodomén figyelhető meg (2 B. ábra) [7]. Ha a 43 °C-os mintán megfigyelhető, tehát már megnövekedett doméneket tovább vizsgáltuk és két csoportra osztottuk a sejteket, a hősokkválaszt nem adó és a jól válaszoló sejtek membrántérképét összehasonlítva azt az érdekes eredményt kaptuk, hogy a válaszadó sejtek membrándoménjeinek méreteloszlása a kisebb mérettartomány felé tolódott a „néma” sejtekéhez képest.

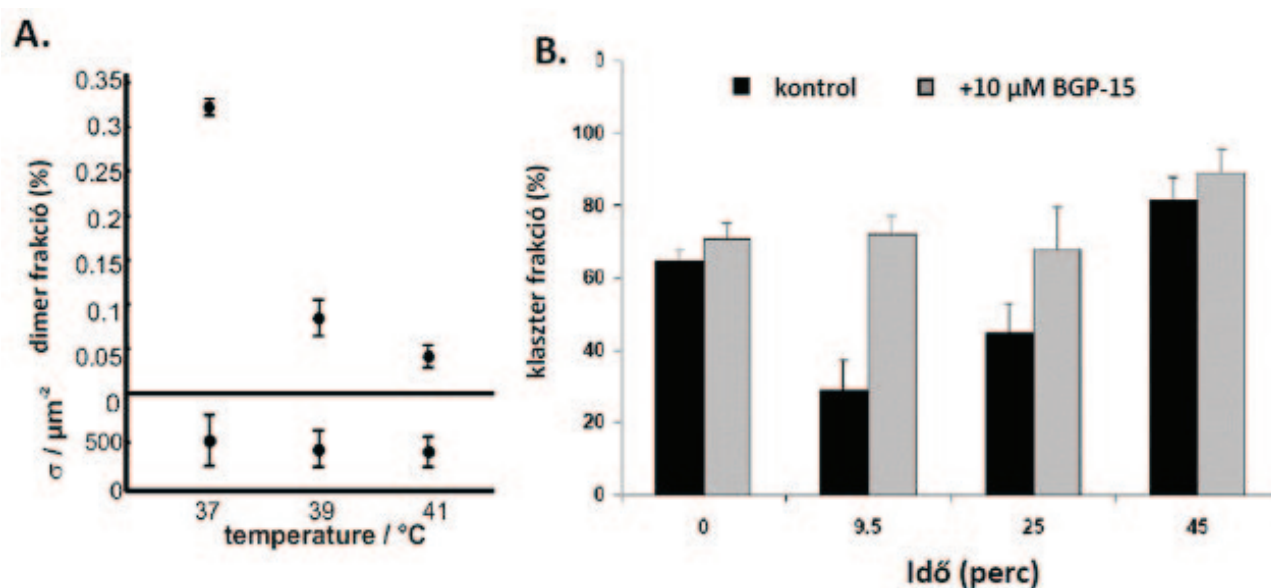


2. ábra. Membrán profiling. A) A „Time Delay and Integration” technika segítségével nagyfelbontású hosszú csík alakú felvételeket készíthetünk a sejtekről, vagy azok alsó, letapadó plazmamembránjáról. Ezen hosszú csíkok utólagos összeillesztése eredményeként kapunk olyan nagyméretű képeket, melyeken akár több száz sejt tanulmányozható nagy részletgazdagsággal. A képek CellProfiler-rel való analizise a fluoreszcensen jelölt membrándomének méretének, intenzitásának analizisét teszi lehetővé. B) A doménméret eloszlás változása magas hőmérséklet kezelés hatására.



3. ábra. Membrán profiling heterogén hő sokkválasz vizsgálattal kombinálva. A) A kísérlet 1 óra vízfürdőben végzett hő sokkal kezdődik, amit a membrándomének jelölése és mikroszkópiás térképezése követ, majd félóránként képeket készítve követjük a Hsp promóter indukálta fluoreszcens fehérje kifejeződését. B) A heterogén hő sokkválasz egy szemléletes példája 8 órával a hő sokk után: egymás mellett egy erős hő sok választ adó és egy gyengén reagáló sejt. C) a hypo- és hiperaktív sejtek doménméret eloszlása különböző: a nem válaszoló sejteken kevesebb kis és több nagyobb domén figyelhető meg.

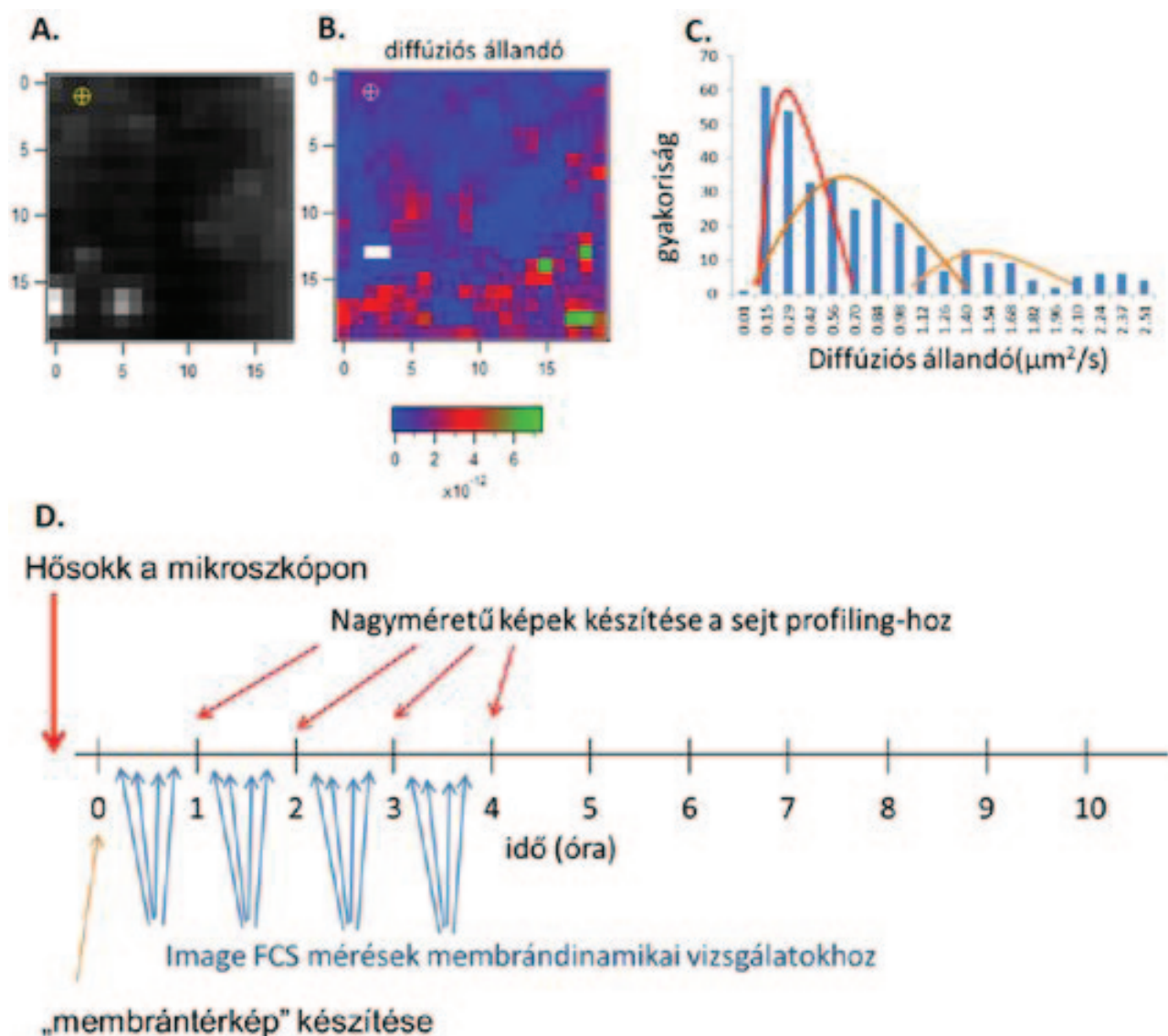
E technikával azonban csak a „lomhább”, időben viszonylag stabil szerveződéseket tudjuk vizsgálni. Kíváncsiak voltunk, hogyan változik a membránok domén-szerkezete a hősök során, ha nagyobb időbeli felbontást használunk. A linzi Johannes Kepler Egyetem biofizikai intézetében kifejlesztett „Thinning Out Clusters while Conserving the Stoichiometry of Labelling” (TOCCSL) elnevezésű, egy molekula követéses mikroszkópia segítségével monitoroztuk a kisméretű dinamikus domének struktúrális változásait [11]. A kísérleteket zöld fluoreszcens fehérjével jelölt glikofoszfatidilinozitol (GPI) horgonyzott fehérjerészletet expresszáló CHO sejteken végeztük. A GPI-mGFP próba a már előzőekben is említett lipid raftok intrinsic markerének tekinthető. Ezen struktúrák valódi dinamikájának követéséhez milliszekundumos időfelbontás szükséges, a legkisebbek mérete pedig rendszerint olyan kicsi, hogy a mikroszkópos feloldási limit alá esik, ezért csak egy-egy gyorsan mozgó pontnak látszanak. A detektált pontok intenzitásából azonban számolható, hogy egy adott fényes folt egy vagy több fluorofórt tartalmaz. Analízisünk azt mutatta, hogy 37 °C-on a markerek kb. egyharmada kettessel „utazik” egy-egy gyorsan mozgó lipid tutajban [12]. A hőmérséklet emelésével azonban csökken a több fluorofórt is tartalmazó pontok aránya, ami arra utal, hogy a több próbát is tartalmazó domének stabilitása csökken. Ez a folyamat már igen korán bekövetkezik; legnagyobb meglepetésünkre, a lázas állapotot jelentő 39 °C-on pl. már egyharmadára csökken a dimereket tartalmazó domének száma.



4. ábra. Fluoreszcensen jelölt lipid raftok stabilitásának vizsgálata TOCCSL módszerrel. A) A dinamikus lipid raftok stabilitása csökken a hőmérséklet emelkedésével. B) A néhány percen belül bekövetkező dezintegrálódást a több markert tartalmazó domének újraképzése követi. A BGP-15 hősök-koindukátor kismolekula stabilizálja a raftok szerkezetét.

Ha az előzőekben leírt kísérletet úgy végeztük, hogy foszfát puffer (HBBS) helyett a fiziológias körülményekhez közelebb álló tenyésztési médiumban tartottuk a sejteket a mérés közben, akkor 37 °C-on a megfigyelt lipid raftok 64 %-a tartalmazott egynél több, vagyis 2, 3 vagy 4 GPI-mGFP markert (klaszter frakció). A sejteket 39,5 °C-ra helyezve a klaszter frakció percekben belül ismét har-

madára esett, ami a domlének dezintegrálódására utal [13]. Ezt követően azonban a raft integritás újra növekedésnek indult és 45 perc elteltével elérte, sőt kis mértékben meg is haladta a kiindulási szintet. Ebben a kísérletben megvizsgáltuk azt is, hogy miként hat e membrán szerkezeti változásra egy membránaktív hősokk-koindukáló szer, a hidroximsav BGP-15. A hősokk-koindukáló szerek önmagukban nem okoznak hősokkválaszt, hőkezeléssel együtt viszont többszörösére emelik a normál hősokkválaszt során expresszálódó Hsp-k mennyiségét. A BGP-15 kezelt sejteken elmaradt a kontroll sejteken megfigyelt raft dezintegráció, így elmondható, hogy ez a molekula biztosan megváltoztatja a plazmamembrán jelképző és jeltovábbító tulajdonságait hősokk közben [14].



5. ábra. Image FCS és kombinálása a meglévő mérési módszereinkel. A) Fluoreszcencia intenzitás kép egy 20x20 pixel méretű membránterületről. B) Az előző terület diffúziós állandói pixelenként (pixelenkénti autokorrelációs analízisből számolva). C) A vizsgált területen mért diffúziós állandók eloszlásának egy lehetséges csoportosítása. D) Tervünk a már működő membrán és sejt profiling kombinálása a membrándinamikai vizsgálatokkal: a mérés elején készített membrántérkép, illetve a mérés során folyamatosan elemzett hősokkválaszt alapján automatikusan kiválasztott sejtek membránján Image FCS mérésekkel vizsgálhatók a membrándomének legdinamikusabb változásai.

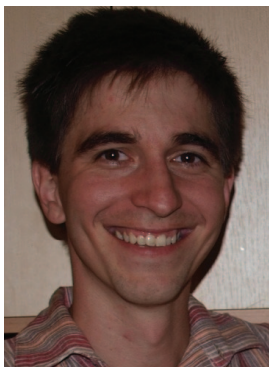
A fent említett módszerek alkalmazásai, illetve a velük kapott eredményeink bizonyítják, hogy célunk, vagyis, hogy megtaláljuk azt a hidat, amely a magas hőmérséklet során bekövetkező korai membráneseményeket összeköti a sok órával később bekövetkező stresszfehérje expresszióval - esetleg a hősokk során szerzett termotoleranciával -, elérhető. Jelenleg is azon dolgozunk, hogy még behatóbban tudjuk tanulmányozni a plazmamembrán hőmérséklet változására, vagy bármilyen membránaktív molekulával történő kezelésre létrejött finom, dinamikus változásait. Ehhez egy újabb, nemrégiben bevezetett mikroszkópiás módszert is használunk: az „Image based Fluorescence Correlation Spectroscopy”, vagyis a képalapú FCS-t [15]. Ha megjelöljük a vizsgált sejtek plazmamembránját valamely fluoreszcens próbával és a membránról 1-4 ezred-másodpercenkénti képfrissítéssel filmet készítünk, a „mozi” képkockáit pixelenként analizálva ún. autokorrelációs függvényt számolhatunk, amelyből meghatározható a sejtfelületen mozgó, jelölt molekulák diffúziós állandója pixelenként. Lényegében tehát egy adott terület diffúziós térképét kaphatjuk meg e technikával. Tervünk, hogy ezt a módszert integráljuk a fentebb leírt sejt- és membrán profiling módszerekkel, így a hősokk hatását egyedi sejtenként tudjuk követni egy izogenikus, de heterogén módon viselkedő sejtpopulációban a legdinamikusabb ms-os időskálán bekövetkező membránváltozásoktól az időben stabilabb és méretben nagyobb membránomén térképezésén keresztül, egészen a folyamat vége felé bekövetkező hsp gén aktivációig.

A hősokk fehérje molekuláris chaperonok expressziója, celluláris lokalizációja membrán finomszerveződéssel összefüggő változásainak - akár az individuális sejtek szintjén is nyomon követhető - monitorozása, illetve hátterének megértése nem csak a stresszbiológiában, de a „stresszfehérje alapú” gyógyszerkutatásban és fejlesztésben is óriási előrelépést fog majd jelenteni.

Irodalomjegyzék

- [1] Whitesell, L., Lindquist, S.L. (2005) HSP90 and the chaperoning of cancer. *Nature Reviews Cancer*, **5**: 761–72.
- [2] Westerheide, S.D., Morimoto, R.I. (2005) Heat shock response modulators as therapeutic tools for diseases of protein conformation. *J Biol Chem*, **280**: 33097–33100.
- [3] Morimoto, R.I. (1998) Regulation of the heat shock transcriptional response: cross talk between a family of heat shock factors, molecular chaperones, and negative regulators. *Genes Dev*, **12**: 3788–3796.
- [4] Vígh, L., Horváth, I., Maresca, B., Harwood, J.L. (2007) Can the stress protein response be controlled by “membrane-lipid therapy”? *Trends Biochem Sci*, **32**: 357–363.
- [5] Vígh, L., Török, Z., Balogh, G., Glatz, A., Piotto, S., Horváth, I. (2007) Membrane-regulated stress response: a theoretical and practical approach. *Adv Exp Med Biol*, **594**: 114–131.
- [6] Török, Z., Tsvetkova, N.M., Balogh, G., Horváth, I., Nagy, E., Péntes, Z., Hargitai, J., Bensaude, O., Csermely, P., Crowe, J.H., Maresca, B., Vígh, L. (2003) Heat shock protein coinducers with no effect on protein denaturation specifically modulate the membrane lipid phase. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **100**: 3131–3136.
- [7] Nagy, E., Balogi, Z., Gombos, I., Akerfelt, M., Björkbohm, A., Balogh, G.,

- Török, Z., Maslyanko, A., Fiszer-Kierzkowska, A., Lisowska, K., Slotte, P.J., Sistonon, L., Horváth, I., Vígh, L. (2007) Hyperfluidization-coupled membrane microdomain reorganization is linked to activation of the heat shock response in a murine melanoma cell line. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **104**: 7945–7950.
- [8] Singh, D.K., Ku, C.-J., Wichaidit, C., Steininger, R.J., Wu, L.F., Altschuler, S.J. (2010) Patterns of basal signaling heterogeneity can distinguish cellular populations with different drug sensitivities. *Molecular Systems Biology*, **6**: 369.
- [9] Inda, M.-M., Bonavia, R., Mukasa, A., Narita, Y., Sah, D.W.Y., Vandenberg, S., Brennan, C., Johns, T.G., Bachoo, R., Hadwiger, P., Tan, P., Depinho, R.A., Cavenee, W., Furnari, F. (2010) Tumor heterogeneity is an active process maintained by a mutant EGFR-induced cytokine circuit in glioblastoma. *Genes & Development*, **24**: 1731–45.
- [10] Perlman, Z.E., Slack, M.D., Feng, Y., Mitchison, T.J., Wu, L.F., Altschuler, S.J. (2004) Multidimensional drug profiling by automated microscopy, *Science*, **306**: 1194–8.
- [11] Moertelmaier, M., Brameshuber, M., Linimeier, M., Schütz, G.J., Stockinger, H. (2005) Thinning out clusters while conserving stoichiometry of labeling. *Applied Physics Letters*, **87**: 263903.
- [12] Brameshuber, M., Weghuber, J., Ruprecht, V., Gombos, I., Horváth, I., Vígh, L., Eckerstorfer, P., Kiss, E., Stockinger, H., Schütz, G.J. (2010) Imaging of mobile long-lived nanoplateforms in the live cell plasma membrane. *J Biol Chem* **285**: 41765–71.
- [13] Gombos, I., Crul, T., Piotto, S., Güngör, B., Török, Z., Balogh, G., Péter, M., Slotte, J.P., Campana, F., Pilbat, A.-M., Hunya, A., Tóth, N., Literati-Nagy, Z., Vígh, L., Glatz, A., Brameshuber, M., Schütz, G.J., Hevener, A., Febbraio, M.A., Horváth, I., Vígh, L. (2011) Membrane-Lipid Therapy in Operation: The HSP Co-Inducer BGP-15 Activates Stress Signal Transduction Pathways by Remodeling Plasma Membrane Rafts. *PloS One*, **6**: e28818.
- [14] Crul, T., Toth, N., Piotto, S., Literati-Nagy, P., Tory, K., Haldimann, P., Kalmár, B., Greensmith, L., Torok, Z., Balogh, G., Gombos, I., Campana, F., Concilio, S., Gallyas, F., Nagy, G., Berente, Z., Gungor, B., Peter, M., Glatz, A., Hunya, A. (2013) Hydroximic Acid derivatives: pleiotropic hsp co-inducers restoring homeostasis and robustness. *Curr Pharmaceutical Design*, **19**: 309–46.
- [15] Sankaran, J., Shi, X., Ho, L.Y., Stelze, E.H.K.r, Wohland, T. (2010) ImFCS: A software for Imaging FCS data analysis and visualization. *Optics Express*, **18**: 25 25468.



Gombos Imre 1978. december 25-én született Püspökladányban. A debreceni Tóth Árpád Gimnázium biológia tagozatos tanulójaként érettségizett. 1997-ben felvételt nyert az ELTE TTK biológus szakára, ahol 2002-ben szerzett immunológus, 2003-ban biológia tanár diplomát. Szakdolgozóként csakúgy, mint doktoranduszként az ELTE immunológiai tanszékén dolgozott Dr. Matkó János vezetésével. Ő ismertette és szerettette meg vele a fluoreszcens mikroszkópiát és jó néhány biofizikai mérőmódszert, melyeket azóta is használ. Immunológusi Ph.D. fokozatát 2007-ben kapta. 2005 szeptembere óta a Szegedi Biológiai Kutatóközpont Biokémiai Intézetében dolgozik a Dr. Vígh László által vezetett Membrán és Stresszbiológiai Kutatócsoportban. 2007-ben és 2009-ben 3-3 hónapot töltött a linzi Johannes Kepler Egyetem Biofizikai Intézetében Gerhard Schütz laboratóriumában. Az ott tanult technikákat is használva dolgozik jelenleg is az SzBK-ban és leginkább ultraszenzitív mikroszkópiás mérésekkel próbál hozzájárulni a kutatócsoport eredményeihez.

ABC TRANZSPORTEREK ÚTON ÚTFÉLEN

Homolya László

MTA TTK, Molekuláris Farmakológiai Intézet,
Molekuláris Sejtbiológiai Laboratórium, Budapest

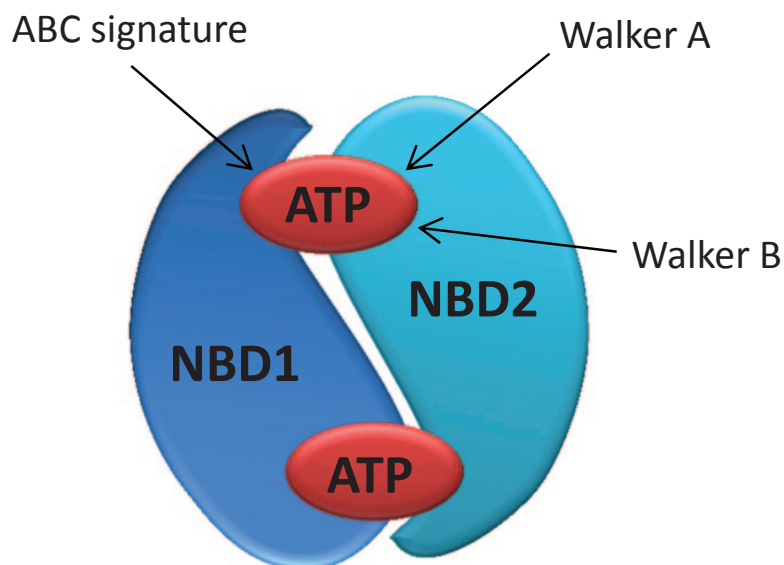
Összefoglalás

A különböző ABC transzporterek igen fontos szerepet látnak el a szervezet határfelületei anyagforgalmának szabályozásában. Ezek az élettani határolók polarizált sejtekből állnak, melyek szoros sejtkapcsolattal kapcsolódnak egymáshoz, megakadályozva az anyagok szabad áramlását. A polarizált sejtekben megfelelő rend szerint helyezkednek el a transzporter fehérjék, és funkciójuk révén meghatározzák a különböző anyagok áthaladását a határfelületeken. Kutatásainkban arra keresünk választ, hogy az egyes ABC transzporterek milyen úton kerülnek el a feladatuk ellátásához szükséges cél-kompartimentbe, milyen tényezők határozzák meg ott a sorsukat, és milyen szabályozó mechanizmusok működtetik a transzporter fehérjék sejten belüli vándorlását. Munkánk során elsősorban a májat alkotó poláris sejtekre: hepatocitákra és epevezetéksejtekre összpontosítjuk figyelmünket, de reményeink szerint ezekkel a vizsgálatokkal általánosabb érvényű összefüggésekre tudunk majd fényt deríteni.

Bevezetés

Az ABC transzporterek a membránfehérjéknek egy különleges csoportját alkotják, melyek szerkezeti hasonlóságuk ellenére rendkívül széleskörű élettani funkcióval bírnak. Közös jellemzőjük, hogy az ATP-ázokra jellemző Walker A és Walker B konzervált aminosav szekvenciákon kívül egy ún. „ABC signature” motívumot is tartalmaznak. Ezeket a szekvenciákat egy citoplazmatikus domén foglalja magában, melyből két ilyen egység alakít ki közösen egy-egy ATP-kötő helyet fej-láb orientációban (1. ábra). A két említett nukleotid-kötő doménon kívül az ABC transzporterek alapszerkezetéhez tartozik két, egyenként 6 transzmembrán hélixből álló transzmembrán domén is [1]. A nukleotid-kötő és transzmembrán doménok a baktériumokban sokszor külön-külön alegységekként jelennek meg és közösen alakítják ki a teljes fehérjét. Az emberi szervezetben jelenlévő 48 ABC transzporter viszont jellemzően egyetlen polipeptidláncként tartalmazza a két-két említett domént. Előfordul a humán ABC fehérjék között azonban az is, hogy két féltranszporter dimerként hozza létre a teljes, működőképes transzportert.

A legtöbb ABC fehérje aktív transzporter, az ATP hidrolízis és/vagy kötés energiáját hasznosítva bizonyos anyagok szelektív átjutását biztosítja a membránok egyik oldaláról a másikra. A fehérjecsalád tagjai között azonban találunk ioncsatornát is (pl. CFTR – cisztikus fibrózis transzmembrán regulátor), vagy ioncsatornát szabályozó receptort (pl. SUR1 – szulfonurea receptor 1). Ennek a szelektív transzport funkciónak különös jelentősége van a szervezet határfelületein, mint a bél, a máj, a tüdő, a méhlepény, a vér-agy gát, a vér-here gát stb. Ezeket az élettani határolókat polarizált, azaz aszimmetrikus (epitél vagy endotél) sejtek alkotják, melyek egymáshoz szoros sejtkapcsolattal kapcsolódva meggátolják az anyagok szabad áramlását az elhatárolt térrészek között.



1. ábra. ABC transzporterek nukleotid-kötő doménjeinek (NBD) fej-láb orientációja. Az ABC fehérjékben a két citoplazmatikus domén közösen alakít ki két ATP-kötő helyet úgy, hogy az egyik NBD-ben lévő Walker A és Walker B konzervált motívum a másik NBD-ben lévő „ABC signature” szekvenciával helyezkedik szembe, és fordítva.

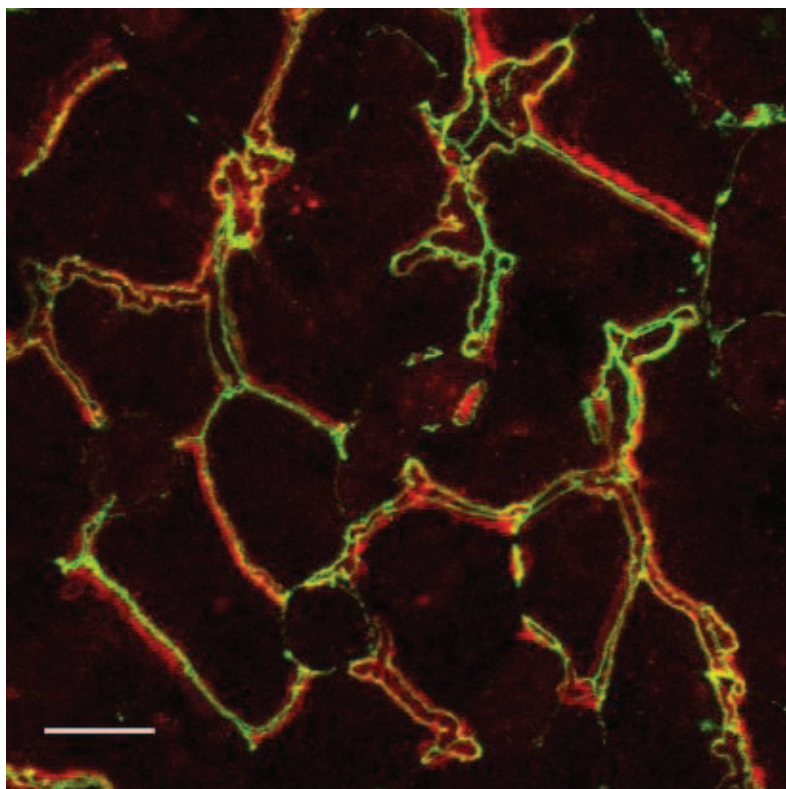
Ezekben a polarizált sejtekben kifejeződő transzporter fehérjék szigorú rend szerint helyezkednek el a megfelelő membránrészben, és összehangolt működésük révén jön létre a határfelületen kialakuló eredő transzport, ezáltal ezek a transzporterek alapvetően befolyásolják gyógyszermolekulák, valamint toxikus anyagok szervezeten belüli eloszlását [2]. Az egyes transzporterek sejtfelszínen való megjelenése – mint minden egyéb dolog a sejtekben – nem statikus, mind transzkripcionálisan, mind poszt-transzkripcionálisan szabályozott. Túl azon, hogy a transzporter fehérje szintetizálódik, processzálódik, kijut a sejtfelszínre, majd egy idő után beszedődik és degradálódik, azaz a sejtfelszíni membránfehérjék szokásos életútján túl, számos példát találunk arra, hogy a transzporter fehérje egy intracelluláris rezervoárban „parkol”, és csak megfelelő stimulus esetén kerül nagyobb mennyiségben a sejtfelszínre [3]. Egyes ABC fehérjék esetén azt is feltételezik, hogy maga a transzportlépés egy intracelluláris kompartmentben (pl. endoszómában) történik, és exocitózissal kombinálva valósul meg a transzportált anyag szekréciója [4].

Az MTA Természettudományi Kutatóközpont Molekuláris Farmakológiai Intézetében az MTA Lendület program támogatásával nemrégiben megalakult Molekuláris Sejtbiológia Laboratóriumban az ABC transzporterek vizsgálata terén végzett kutatásaink három fő irányba folynak. Egyrészt orvos-biológiai jelentőségük miatt a lipid-anyagcserében szerepet játszó ABC transzporterek működését, transzport-mechanizmusát és szabályozását tanulmányozzuk. Másrészről kutatásaink a toxikológiai és farmakológiai szempontból fontos humán májsejtmodellek transzporter szemléletű vizsgálatát célozzák. Fő célkitűzésünk ezen a területen, hogy humán pluripotens őssejtek differenciáltságával megfelelő minőségű hepatocita-szerű sejtet tudjunk előállítani. Kutatásaink harmadik irányvonalát pedig az ABC transzporterek polarizált sejtekben történő mozgásának tanulmányozása képviseli. Ebben az írásban az ABC transzporterek szerepét kívánom áttekinteni a májat alkotó polarizált sejtekben: a hepatociták és epevezetéksejtekben, kitérve azokra a részleges ismeretekre, amelyet az ABC transzporterek

májsejtekben történő mozgásáról tudunk.

Polarizált sejtek a májban

A máj számos nélkülözhetetlen fontosságú élettani funkcióban tölt be meghatározó szerepet, mint a szénhidrát- és lipidanyagcsere, a vas és bizonyos vitaminok raktározása, az epe szekréció vagy a méregtelenítés. Ezen feladatok ellátásában sokszor az ABC transzporterek is meghatározó szerephez jutnak. A máj fő tömegét alkotó polarizált epitél sejtek, a hepatociták sajátos szövettani elrendeződést mutatnak. Apikális membránjukkal összefordulva közösen alakítanak ki egy parányi csatornácskát, az epekanalikulust, amelyek azután egy összefüggő hálózatot alkotva hozzák létre az epe kiválasztását, illetve összegyűjtését szolgáló kanalikuláris rendszert (2. ábra). Az epekanalikulusok szoros sejtkapcsolattal vannak összecipzárázva, biztosítva az erős detergens hatású epe elhatárolását. A hepatociták, melyek bazolaterális felszíne a keringéssel áll kapcsolatban (szinuszoidális oldal), szorosan egymás mellé rendeződve a felnőtt májban egysejtrétegű struktúrát alkotnak.



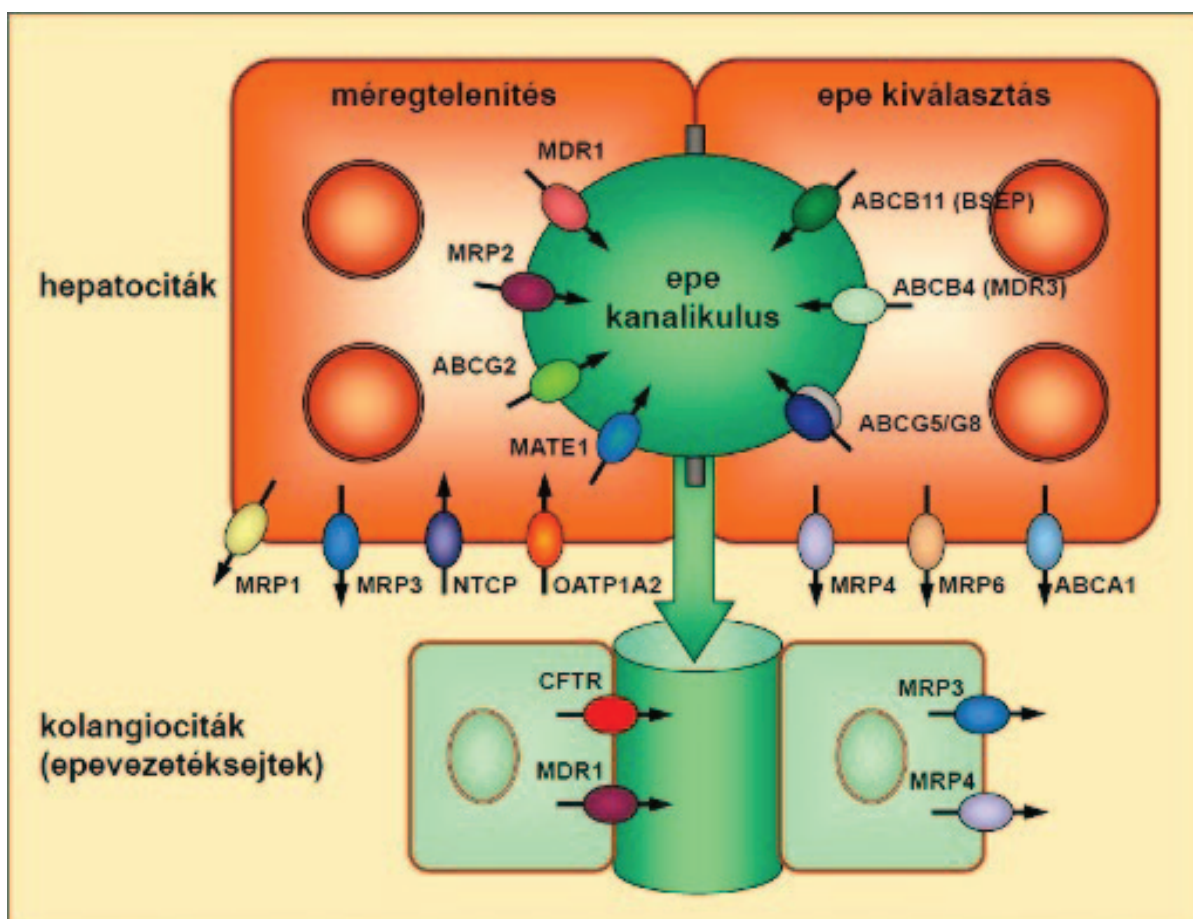
2. ábra. Kanalikuláris hálózat a hepatociták között. Primer patkány hepatociták 20 napos polarizált kultúráján immunfluoreszcens festéssel tettük láthatóvá az epecsatornácskákat. Zöld: ZO-1 tight junction fehérje, piros: ABCB1 (MDR1), a kanalikuláris membránban rezidens ABC transzporter. A képen a többrétegű konfokális mikroszkópos felvétel maximális intenzitás alapján történt projekciója látható, a skála 20 μm -t jelöl.

A két térrész szoros lehatárolása, illetve a vér és az epe ellentétes irányú áramlása lehetővé teszi az anyagok nagyfokú koncentrációját. Az epe elvezetését szolgáló epevezetékek falát egy más típusú polarizált epitél sejt, a kolangiocita (epevezetéksejt) borítja, mely nagymértékben hozzájárul az epe végleges víz- és sóösszetételének kialakításához is. Az említett két főbb májsejt-típus kiegészül még a szinuszoidális endotél sejtekkel, melyek ugyan polarizált sejteknek tekinthetők, azonban nem látnak el barrier funkciót, mivel egymáshoz kevésbé szorosan illeszkednek, mint az említett epitél sejtek. Két további sajátos sejtípus van jelen a májban: a zsírt és A-vitamint raktározó pericita jellegű periszinuszoidális sejtek, vagy Ito sejtek, illetve a makrofág eredetű és funk-

ciójú Kupffer sejtek. Ez utóbbi két sejtípus azonban nem tekinthető polarizált sejteknek.

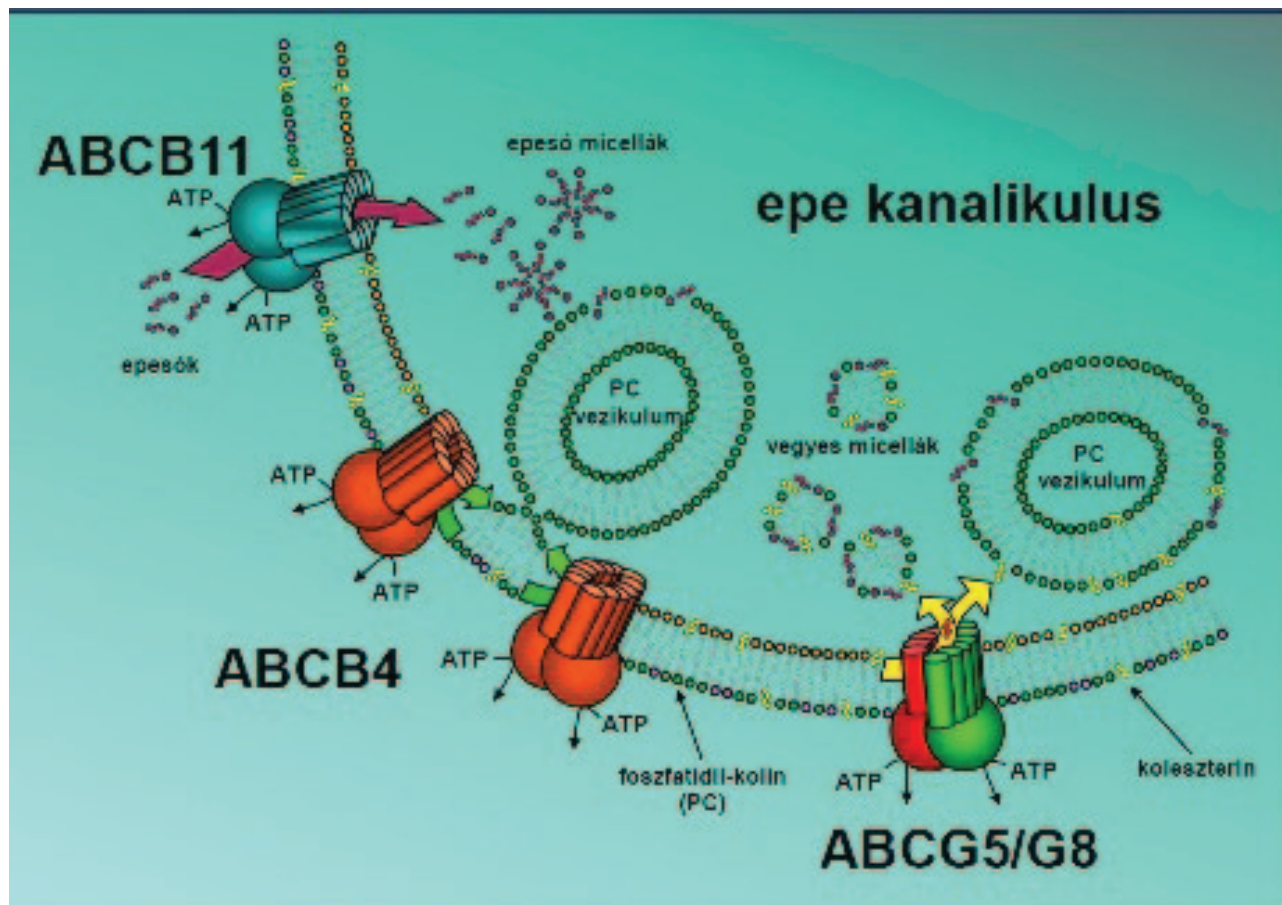
ABC transzporterek szerepe a májsejtekben

Számos ABC fehérje fejeződik ki az egyes májsejt-típusokban, nagymértékben hozzájárulva a máj különböző funkcióihoz (3. ábra). Jelen ismereteink szerint az epeszekréciót kizárólag a hepatociták apikális, azaz kanalikuláris membránjában elhelyezkedő, összehangoltan működő ABC transzporterek végzik (4. ábra). Az ABCB11 vagy a korábbi elnevezés szerint BSEP (bile salt export pump) fehérje felelős az epesók az epekanalikulusokba történő aktív transzportjáért [5]. Az ABCB4 (MDR3) transzporter egy foszfatidil-kolin (PC) flippáz, azaz a membrán kettős lipidréteg belső oldaláról a külső oldalára átfordítja a foszfatidil-kolint, megbontva ezzel a stabil membrán struktúrát, és előidézve a PC-tartalmú vezikulák lefűződését [6]. Ezek a lipidvezikulák aztán beoldják az ABCB11 által a kanalikuláris lumenbe transzportált epesókat. Az epe a PC és epesók által alkotott vegyes micellákon, valamint a PC vezikulákon kívül számottevő mennyiségű koleszterint is tartalmaz. A koleszterin az epébe történő jutását szintén ABC transzporterek, az ABCG5 és ABCG8 fehérjék végzik [7].



3. ábra. Az ABC transzporterek elhelyezkedése a két főbb májsejt típusban, a hepatocitákban és kolangiocitákban. A máj polarizált epitél sejtjeiben az ABC transzporterek is aszimmetrikusan helyezkednek el. A sejt-specifikus expresszió és a megfelelő orientáció közösen biztosítja az anyagok szelektív és irányított (vektoriális) transzportját. Az ABC fehérjéken kívül néhány egyéb, a máj szempontjából meghatározó fontosságú membrántranszportert is feltűntünk.

A legáltalánosabban elfogadott nézet szerint ez a két féltranszporter obligát heterodimerként működve aktív transzport révén a koleszterin molekulát kiemeli a membránban elfoglalt szokásos pozíciójából, hozzáférhetővé téve a kanalikuláris lumenben lévő, említett lipid-akceptorok, a PC vezikulák és vegyes micellák számára.



4. ábra. ABC transzporterek szerepe az epeszekrécióban. Az ábrán a hepatociták kanalikuláris membránjának egy részlete látható, melyben az ABCB11 (BSEP), az ABCB4 (MDR3), és az ABCG5/ABCG8 heterodimer ABC fehérje megfelelő szubsztrát-molekulákat: epesókat, foszfatidil kolint és koleszterint juttatnak a kanalikuláris lumenbe, közösen alakítva ki így az epe összetételét. Részletesebb leírás a szövegben található.

Szintén nagyon fontos szerepet játszanak a különféle ABC transzporterek a máj méregtelenítő funkciójában (3. ábra). Az ABCC2 (MRP2) egy multispecifikus transzporter, amely a kanalikuláris membránban elhelyezkedve különféle szerves anionok, elsősorban glutation- glükoronid- és szulfát-konjugátum molekulák transzportját végzi [8]. Ez gyakorlatilag az utolsó lépést jelenti a detoxifikációs folyamatban, mely során a különböző xenobiotikumok és endobiotikumok a vérodalról bejutva a májsejtekbe egy oxidációs, majd egy konjugációs lépést követően az ABCC2 által végrehajtott aktív transzport eredményeként kerülnek az epébe. Emellett fontos szerephez jutnak a méregtelenítésben a kanalikuláris membránban elhelyezkedő multidrog transzporterek is, az ABCB1 (MDR1) és

az ABCG2 homodimer, melyek csak kismértékben átfedő, de rendkívül széles szubsztrát-felismerő képességük révén a különféle toxikus molekulák tárházát képesek az epébe juttatni [9, 10].

A hepatociták bazolaterális membránjában szintén egy sor ABC transzporter kifejeződik. Ezek közül kiemelendő az ABCA1, amely igen fontos szerepet tölt be a HDL hepatikus szintézisében azáltal, hogy elősegíti a koleszterin az apolipoprotein A-I-re juttatását [11]. Az ABC család tagjai közül is számos kifejeződik a hepatociták bazolaterális oldalán. Ezek szerepe még nem teljesen tisztázott, de sok esetben azt feltételezik, hogy egy túlfolyó rendszer részét képezik ezek a bazolaterális transzporterek, azaz amikor nem elégséges az epeoldali szekréció a véroldalra történik a toxikus anyagok illetve konjugált molekulák ürítése [12].

A hepatocitáknál kevésbé tanulmányozott az epevezetéksejtek ABC transzporter készlete. Ennek a sejttípusnak jellegzetessége az intenzív só és víz szekréció, amelynek a koordinálásában nagymértékben részt vesz egy ABC transzporter, a CFTR (cisztikus fibrózis transzmembrán regulátor). A Kupffer sejtek, mint szöveti makrofágok, a hepatocitáktól és kolangiocitáktól teljesen eltérő ABC transzporter készlettel rendelkeznek; leginkább a lipid háztartásban és a lebontó folyamatokban szerepet játszó ABC fehérjék (ABCA1, ABCA5, ABCG1, ABCG4, ABCD-k) jellemzik ezt a sejttípust [13].

Sejtpolaritás a hepatocitákban

A polarizált membrándomének szerkezeti és funkcionális kialakítása a hepatocitákban alapvető fontosságú az epe kiválasztó és méregtelenítő funkció megfelelő ellátásához. A májsejtek depolarizálása vagy csak polaritásának csökkenése is a máj károsodásához vezet, elsősorban az erős detergens hatású epesók felhalmozódása miatt. Intenzív kutatás próbálja azonosítani azokat a tényezőket, amelyek meghatározóak a sejtpolaritás kialakításában és fenntartásában. Ezek közé tartozik például a szoros sejtkapcsolatok kialakítása, a különböző sejtváz elemek szerveződése, bizonyos motorfehérjék működése és az egyes membránkomponensek specifikus szállítását biztosító endoszóma szubpopulációk sejten belüli mozgása. Ha a polarizációs gépezet bármelyik eleme sérül akár genetikai defektus következtében, akár szerzett módon (pl. vírusfertőzés vagy droghatás következtében), az intracelluláris kolesztázis, azaz az epesók hepatocitákban történő felhalmozódásához vezet. Ennek messzebb ható következménye a hepatociták pusztulása, májgyulladás, fibrózis, végül halál.

Az egyes ABC transzporterek a kívánt membránrészbe való juttatása, illetve ott tartása elengedhetetlenül szükséges a transzportfunkció megfelelő ellátásához. Több olyan örökletes betegség ismert, ahol egy ABC transzporter nem jut el a megfelelő helyre és ezáltal nem tudja betölteni szerepét. A legismertebb ezek közül a cisztikus fibrózis, a kaukázusi populációban leggyakoribb örökletes betegség, ahol a mutáns CFTR a sejten belül ragad és azután degradációs útra terelődik [14]. A hepatocitákban is találunk ilyenre példát, az epeszekrécióban kulcsfontosságú ABCB4 (MDR3) és ABCB11 (BSEP) egyes mutációi mögött is nem megfelelő lokalizáció áll, ami végül a PFIC (progresszív familiális intrahepatikus kolesztázis) betegség II, és III. altípusához vezet [15, 16]; de ide

sorolhatók a hepatociták bazolaterális membránjában rezidens ABCC6 (MRP6) fehérje hibás lokalizációt okozó mutációi is, amelyek a PXE (pseudoxantóma elasztikum) betegséghez vezetnek [17].

Ma még kevés ismerettel rendelkezünk arról, hogy milyen mechanizmusok hátrózzák meg az ABC transzporterek sejten belüli utazását, illetve a megfelelő membránrészbe való juttatását. Nyilvánvalóan nem is beszélhetünk egységes mechanizmusról, hiszen az egyes ABC transzporterek cél-kompartmentje és sejten belüli életútja egészen különböző lehet. Ismeretes, hogy a hepatocitákban specifikusan kifejeződő és a konjugátum transzportért felelős ABCC2 (MRP2) fehérjét egy PDZ-kötő fehérje, az EBP50 horgonyozza a kanalikuláris membránhoz [18]. Hasonlóképpen feltételezik, hogy az epevezetéksejtekben kifejeződő CFTR apikális lokalizációját alapvetően meghatározza az EBP50 állványfehérjével való kölcsönhatás [19]. A hepatocitákban bazolaterálisan elhelyezkedő ABCA1 transzporter pedig a szintrofin nevű PDZ-kötő fehérjével lép kölcsönhatásba [18, 20].

A polarizált hepatocitákban az apikális membránfehérjék (pl. a transzferin receptor) célba juttatása elsődlegesen az ún. transzcitotikus úton történik, azaz ezek a membránfehérjék a szintézist, majd a Golgi apparátusban történő processzálást követően először a bazolaterális membránba kerülnek, majd endo- és exocitózis révén kerülnek át a szoros sejtkapcsolatok túlsó oldalára, azaz a kanalikuláris membránba [21]. Ezt a mechanizmust a kanalikuláris ABC transzporterek esetében nem írták még le, de – meg kell jegyezni – nem is igen tanulmányozták. Érdekes módon néhány kanalikuláris ABC transzporter esetében azt mutatták ki, hogy nem transzcitózis útján, hanem közvetlenül a Golgi apparátusból jutnak az apikális membránba. Részletesen tanulmányozták az epesók transzportjáért felelős ABCB11 (BSEP) útját, és azt találták, hogy ez a fehérje folyamatosan internalizálódik, majd egy endoszóma szubpopuláción keresztül visszatér a kanalikuláris membránba. Sőt, a transzporter nagyobb hányada intracellulárisan helyezkedik el a rab11a-specifikus, recirkuláló endoszómákban, melyeket a miozin Vb motorfehérje mozgat [22, 23]. Az, hogy ez mennyire általánosítható séma a többi kanalikuláris ABC transzporterre, továbbra is nyitott kérdés marad, azonban az ABCB1 (MDR1) és az ABCC2 (MRP2) esetében is kimutatták a Golgi apparátusból közvetlen az apikális felszínre történő vándorlást, viszont ezeket a transzportereket a recirkuláló endoszómákban nem észlelték [24-26].

A bazolaterális elhelyezkedésű ABCA1 - feltételezések szerint - a funkciójához kötötten egy sajátos transzcitotikus utat jár be. Úgy vélik, hogy az ABCA1 által mediált koleszterin transzport nem a sejtfelszínén, hanem intracellulárisan történik, azaz miután az apolipoprotein A-I (Apo A-I) kötődik sejtfelszínén az ABCA1-hez, a komplex gyorsan internalizálódik, és a tényleges transzportlépés az endoszómában zajlik, majd a naszcens HDL (Apo A-I + koleszterin) exocitózis révén kerül az extracelluláris térbe, végül a keringésbe. Ebben a folyamatban az ABCB11 esetében megismert recirkuláló endoszóma rendszertől különböző, rab8-specifikus endoszóma szubpopuláció vesz részt [4, 27].

Az energia metabolizmus és a hepatocita polaritás kapcsolata

Nemrégiben egy igen érdekes felfedezés látott napvilágot, mely során kapcsolatot mutattak ki az epitel sejtek polaritása és energiaháztartása között. Az AMP-aktivált protein kináz (AMPK) egy szerin-treonin protein kináz, amely kulcsszerepet tölt be a sejtek energia szabályozásában. A különböző celluláris stresszek (pl. hipoxia, ischemia, glükóz-szint csökkenés) hatására aktiválódik az AMPK, és az energiafogyasztást csökkenti, illetve az energiatermelést elősegítő folyamatokat indítja el [28]. Az AMPK elsődleges szabályozója az ATP/AMP arány, de upstream kinázok is befolyásolják az AMPK aktivitását. Ezek közül a kalmodulin-kináz-kináz β nem fejeződik ki a májban, viszont az LKB1 (liver kinase B1) számottevő mennyiségben jelen van a hepatocitákban. Nemrégiben kimutatták, hogy az LKB1 a fajok széles skáláján, az ecetmuslicától az emlősökig meghatározó szerepet tölt be az epitel sejtek polaritásának szabályozásában [29-32]. Ezen felül arra is fény derült, hogy az LKB1/AMPK kináz rendszer részt vesz a hepatociták kanalikuláris hálózatának kialakításában és fenntartásában is, aminek előfeltétele a sejtek megfelelő polaritása.

Ugyan többféle sejtes rendszerben kimutatták az LKB1 és AMPK szabályozó szerepét a sejtpolaritásban, a reguláció konkrét mechanizmusáról ma még nincs elképzelésünk. A legtöbb sejtpolaritás vizsgálatban azt találták, hogy az LKB1 közvetlenül foszforilálja az AMP α alegységét, viszont olyan hipotézis is napvilágra látott, hogy az LKB1 az AMPK aktiválásától függetlenül is képes szabályozni a sejtek polaritását. A laboratóriumunkban jelenleg folyó kutatómunka során az ABC transzporterek sejten belüli vándorlásának különböző útjait és ennek szabályozó mechanizmusait kívánjuk feltárni polarizált epitel sejtekben, elsősorban a májat alkotó hepatocitákra fordítva figyelmünket. E kérdés fontos orvosi-biológiai jelentőséggel bír, hiszen - ahogy fentebb említettem - számos örökletes betegség köthető ezeknek a transzporter fehérjéknek a nem megfelelő celluláris elhelyezkedéséhez, de ezen felül fontos mozzanat az is, hogy az ABC transzporterek alapvetően befolyásolják a toxikus anyagok és a gyógyszermolekulák kiválasztását, illetve szervezeten belüli eloszlását.

Irodalomjegyzék

- [1] Zolnericiks, J.K., Andress, E.J., Nicolaou, M., and Linton, K.J. (2011) Structure of ABC transporters. *Essays in Biochemistry*, 50(1): p. 43-61.
- [2] Sarkadi, B., Homolya, L., Szakacs, G., and Varadi, A. (2006) Human multidrug resistance ABCB and ABCG transporters: participation in a chemoprotection defense system. *Physiol Rev*, 86(4): p. 1179-236.
- [3] Wang, N., Ranalletta, M., Matsuura, F., Peng, F., and Tall, A.R. (2006) LXR-induced redistribution of ABCG1 to plasma membrane in macrophages enhances cholesterol mass efflux to HDL. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 26(6): p. 1310-6.
- [4] Cavelier, C., Rohrer, L., and von Eckardstein, A. (2006) ATP-Binding cassette transporter A1 modulates apolipoprotein A-I transcytosis through aortic endothelial cells. *Circ Res*, 99(10): p. 1060-6.
- [5] Stieger, B., Meier, Y., and Meier, P.J. (2007) The bile salt export pump. *Pflugers Arch*, 453(5): p. 611-20.
- [6] Oude Elferink, R.P. and Paulusma, C.C. (2007) Function and pathophysiology of the bile salt export pump.

- ological importance of ABCB4 (MDR3 P-glycoprotein). *Pflugers Arch*, 453(5): p. 601-10.
- [7] Kusters, A., Kunne, C., Looije, N., Patel, S.B., Oude Elferink, R.P., and Groen, A.K. (2006) The mechanism of ABCG5/ABCG8 in biliary cholesterol secretion in mice. *J Lipid Res*, 47(9): p. 1959-66.
- [8] Nies, A.T. and Keppler, D. (2007) The apical conjugate efflux pump ABCC2 (MRP2). *Pflugers Arch*, 453(5): p. 643-59.
- [9] Sarkadi, B., Homolya, L., Szakacs, G., and Varadi, A. (2006) Human multidrug resistance ABCB and ABCG transporters: participation in a chemoinnity defense system. *Physiological reviews*, 86(4): p. 1179-236.
- [10] Sarkadi, B., Ozvegy-Laczka, C., Nemet, K., and Varadi, A. (2004) ABCG2 -- a transporter for all seasons. *FEBS Lett*, 567(1): p. 116-20.
- [11] Oram, J.F. and Vaughan, A.M. (2006) ATP-Binding cassette cholesterol transporters and cardiovascular disease. *Circ Res*, 99(10): p. 1031-43.
- [12] Konig, J., Rost, D., Cui, Y., and Keppler, D. (1999) Characterization of the human multidrug resistance protein isoform MRP3 localized to the basolateral hepatocyte membrane. *Hepatology*, 29(4): p. 1156-63.
- [13] Ye, D., Hoekstra, M., Out, R., Meurs, I., Kruijt, J.K., Hildebrand, R.B., Van Berkel, T.J., and Van Eck, M. (2008) Hepatic cell-specific ATP-binding cassette (ABC) transporter profiling identifies putative novel candidates for lipid homeostasis in mice. *Atherosclerosis*, 196(2): p. 650-8.
- [14] Kunzelmann, K. and Schreiber, R. (1999) CFTR, a regulator of channels. *J Membr Biol*, 168(1): p. 1-8.
- [15] de Vree, J.M., Jacquemin, E., Sturm, E., Cresteil, D., Bosma, P.J., Aten, J., Deleuze, J.F., Desrochers, M., Burdelski, M., Bernard, O., Oude Elferink, R.P., and Hadchouel, M. (1998) Mutations in the MDR3 gene cause progressive familial intrahepatic cholestasis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(1): p. 282-7.
- [16] Kagawa, T., Watanabe, N., Mochizuki, K., Numari, A., Ikeno, Y., Itoh, J., Tanaka, H., Arias, I.M., and Mine, T. (2008) Phenotypic differences in PFIC2 and BRIC2 correlate with protein stability of mutant Bsep and impaired taurocholate secretion in MDCK II cells. *American journal of physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*, 294(1): p. G58-67.
- [17] Ilias, A., Urban, Z., Seidl, T.L., Le Saux, O., Sinko, E., Boyd, C.D., Sarkadi, B., and Varadi, A. (2002) Loss of ATP-dependent transport activity in pseudo-xanthoma elasticum-associated mutants of human ABCC6 (MRP6). *The Journal of Biological Chemistry*, 277(19): p. 16860-7.
- [18] Hegedus, T., Sessler, T., Scott, R., Thelin, W., Bakos, E., Varadi, A., Szabo, K., Homolya, L., Milgram, S.L., and Sarkadi, B. (2003) C-terminal phosphorylation of MRP2 modulates its interaction with PDZ proteins. *Biochem Biophys Res Commun*, 302(3): p. 454-61.
- [19] Swiatecka-Urban, A., Duhaime, M., Coutermarsh, B., Karlson, K.H., Col-lawn, J., Milewski, M., Cutting, G.R., Guggino, W.B., Langford, G., and Stanton, B.A. (2002) PDZ domain interaction controls the endocytic recycling of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *J Biol Chem*, 277(42): p. 40099-105.

- [20] Okuhira, K., Fitzgerald, M.L., Sarracino, D.A., Manning, J.J., Bell, S.A., Goss, J.L., and Freeman, M.W. (2005) Purification of ATP-binding cassette transporter A1 and associated binding proteins reveals the importance of beta1-syntrophin in cholesterol efflux. *The Journal of Biological Chemistry*, 280(47): p. 39653-64.
- [21] Polishchuk, R., Di Pentima, A., and Lippincott-Schwartz, J. (2004) Delivery of raft-associated, GPI-anchored proteins to the apical surface of polarized MDCK cells by a transcytotic pathway. *Nat Cell Biol*, 6(4): p. 297-307.
- [22] Wakabayashi, Y., Lippincott-Schwartz, J., and Arias, I.M. (2004) Intracellular trafficking of bile salt export pump (ABCB11) in polarized hepatic cells: constitutive cycling between the canalicular membrane and rab11-positive endosomes. *Mol Biol Cell*, 15(7): p. 3485-96.
- [23] Wakabayashi, Y., Dutt, P., Lippincott-Schwartz, J., and Arias, I.M. (2005) Rab11a and myosin Vb are required for bile canalicular formation in WIF-B9 cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102(42): p. 15087-92.
- [24] Kipp, H. and Arias, I.M. (2000) Intracellular trafficking and regulation of canalicular ATP-binding cassette transporters. *Seminars in Liver Disease*, 20(3): p. 339-51.
- [25] Kipp, H. and Arias, I.M. (2000) Newly synthesized canalicular ABC transporters are directly targeted from the Golgi to the hepatocyte apical domain in rat liver. *The Journal of Biological Chemistry*, 275(21): p. 15917-25.
- [26] Fu, D. and Arias, I.M. (2012) Intracellular trafficking of P-glycoprotein. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 44(3): p. 461-4.
- [27] Linder, M.D., Mayranpaa, M.I., Peranen, J., Pietila, T.E., Pietiainen, V.M., Uronen, R.L., Olkkonen, V.M., Kovanen, P.T., and Ikonen, E. (2009) Rab8 regulates ABCA1 cell surface expression and facilitates cholesterol efflux in primary human macrophages. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 29(6): p. 883-8.
- [28] Hardie, D.G. (2007) AMP-activated/SNF1 protein kinases: conserved guardians of cellular energy. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 8(10): p. 774-85.
- [29] Baas, A.F., Kuipers, J., van der Wel, N.N., Batlle, E., Koerten, H.K., Peters, P.J., and Clevers, H.C. (2004) Complete polarization of single intestinal epithelial cells upon activation of LKB1 by STRAD. *Cell*, 116(3): p. 457-66.
- [30] Amin, N., Khan, A., St Johnston, D., Tomlinson, I., Martin, S., Brenman, J., and McNeill, H. (2009) LKB1 regulates polarity remodeling and adherens junction formation in the *Drosophila* eye. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106(22): p. 8941-6.
- [31] Barnes, A.P., Lilley, B.N., Pan, Y.A., Plummer, L.J., Powell, A.W., Raines, A.N., Sanes, J.R., and Polleux, F. (2007) LKB1 and SAD kinases define a pathway required for the polarization of cortical neurons. *Cell*, 129(3): p. 549-63.
- [32] Lee, J.H., Koh, H., Kim, M., Kim, Y., Lee, S.Y., Karess, R.E., Lee, S.H., Shong, M., Kim, J.M., Kim, J., and Chung, J. (2007) Energy-dependent regulation of cell structure by AMP-activated protein kinase. *Nature*, 447(7147): p. 1017-20.



Homolya László a Budapesti Műszaki Egyetemen szerzett biológus-mérnöki diplomát 1992-ben. Kutatásait az Országos Heamatológiai Intézetben (később OGYK, majd OVSZ) az MTA Membránbiológiai Kutatócsoport keretében folytatta. 1995-98 között vendégkutatóként dolgozott az USA-beli Cisztikus Fibrózis Központban (Chapel Hill, NC). 2000-ben szerzett kandidátusi fokozatot, majd 2012-ben nyerte el az MTA doktora címet. 2010/11-ben tanulmányokat folytatott az USA-beli National Institutes of Health (Bethesda, MD) Sejtbiológiai és Metabolizmus programjának keretében. Jelenleg az MTA TTK Molekuláris Farmakológia Intézetében az MTA Lendület Programjának támogatásával végzi kutatásait.

JELÁTVITELI ÉS TEHETSÉGGONDOZÁSI HÁLÓZATOK

Korcsmáros Tamás
ELTE Genetikai Tanszék, Budapest
korcsmaros@netbiol.elte.hu

A Junior Prima Díj Magyar Tudomány kategóriájának a díjátadásán az alábbi mottót fogalmaztam meg: „Egy molekuláris hálózat megismerése rendkívül izgalmas kapcsolatokra mutathat rá, de a körülöttünk lévő, emberi kapcsolatoknál nincsenek fontosabbak.” A következőkben ezekről a molekuláris és emberi kapcsolatokról és kettőségükről szeretnék beszámolni.

Bevezető

A Kutató Diák Mozgalomnak (<http://kutdiak.hu>) köszönhetően már harmadikos gimnazistaként lehetőségem nyílt bekapcsolódni a hazai biokémiai kutatásba. Egy érdekes véletlen folytán éppen a Mozgalmat megalapító Csermely Péter laboratóriumában, a Semmelweis Egyetem Orvosi Vegytani Intézetében kezdtem el dolgozni. A témám, amely az egyetemi TDK témám is lett, a sejten belüli redox-változás vizsgálata volt cukorbetegségben és alfa-1-antitripszin tekeredési zavarban szenvedő patkányokban, illetve egerekben. A középiskolai labormunka során megismerkedhettem a biokémiai kutatás módszertanával, amely fontos alapjául szolgált a későbbi bioinformatikai kutatásaimnak.

A kutatással párhuzamosan egyre nagyobb szerepet vállaltam a Kutató Diák Mozgalomban, 2002-ben megválasztottak a Kutató Diákok Országos Szövetsége alelnökének, majd elnökének. Ebben az időben nagy növekedés történt a Mozgalom életében: 500-ról 1000-re nőtt a kutató diákok száma, több új versenyt és regionális selejtezőt is elindítottunk, valamint megnyitottuk a KutDiák irodát, és felvettük az első állandó alkalmazottat. Miután „nyugdíjba vonultam” mint középiskolás, a Mozgalmat anyagilag támogató Kutató Diákokért Alapítvány Felügyelő Bizottságának lettem a vezetője.

Az ELTE biológus szakát 2002 és 2007 között végeztem el. Mi voltunk az első évfolyam, akik már az új Lágymányosi Kampuszon kezdték meg a tanulmányaikat. Az egyetemi évek alatt a kutatás mellett három különböző szervezési munkában is részt tudtam vállalni. 2004-2007 között az ELTE Biológus TDK hallgatói elnöke voltam. Érdekesség, hogy közvetlen „elődöm” Szathmáry Eörs volt, ugyanis leköszönése után nem választottak újabb hallgatói vezetőt. Zboray Géza oktatói TDK vezető támogatásával újra elindítottuk a biológus TDK-ázó hallgatók önszerveződő mozgalmát, és jelenleg már a negyedik hallgatói vezetés segíti a TDK konferenciák szervezését. A 2005-ben Budapesten megrendezett 30. FEBS és 9. IUBMB Kongresszus szervezőbizottságának titkáraként lehetőségem nyílt a konferencia előkészítő munkálataiban segíteni. A konferencia hat napja alatt pedig főkoordinátorként a rendezvényen önkéntesként segédkező 180 KutDiák és doktorandusz munkáját irányítottam a konferencia gördülékeny lebonyolítása érdekében. Életem egyik meghatározó élménye volt a rekordszámú, több mint 2600 főt vendégül látó konferencia szervezésében részt venni. 2006-ban több kollégámmal együtt céget alapítottunk (Predinet Kft.), hogy a kutatásaink során

keletkezett módszerek üzleti felhasználását elősegítsük. A cég ügyvezetőjeként így megismerkedhettem menedzsment, pályázatírási és szabadalmi témákkal is.

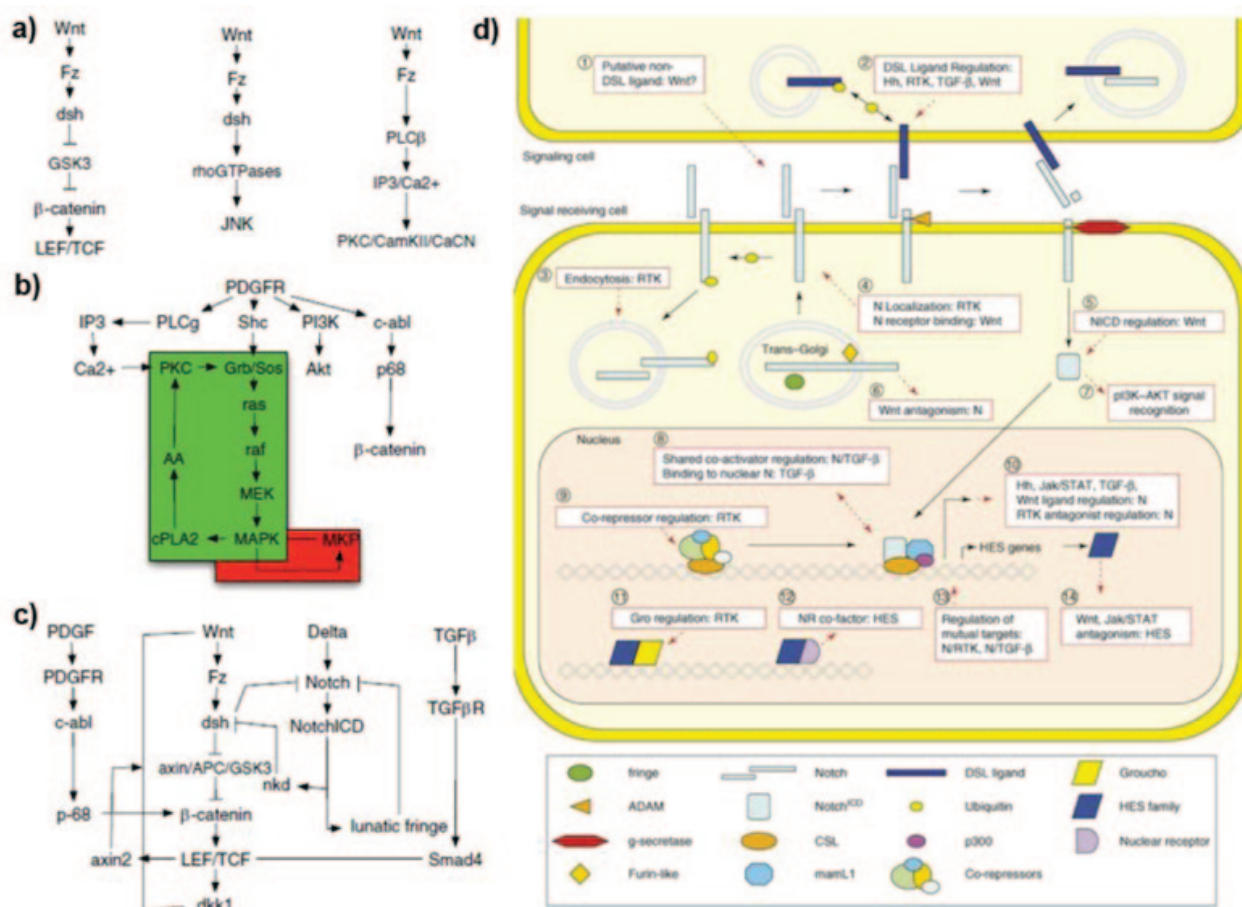
2008-ban kerültem kutatóként az ELTE Genetikai Tanszékére, ahol 2010-ben Vellai Tibor támogatásának köszönhetően megalapítottam a NetBiol Hálózatbiológiai csoportot (<http://netbiol.elte.hu>). A csoport, melynek jelenleg nyolc tagja van, fő kutatási témája az extracelluláris térből a sejtmagba érkező jelátviteli útvonalak hálózata és ezek szabályozásának rendszerszintű vizsgálata. Célunk, hogy olyan adatbázisokat és honlapokat hozzunk létre, amelyeket komoly számítástechnikai tudással nem rendelkező, kísérletes kutatók is könnyen tudnak használni. Továbbá a létrehozott adatbázisok segítségével elemzéseket végzünk, hogy rámutassunk eddig kevésbé látható összefüggésekre és lehetséges új génfunkciókra vagy gyógyszercélpontokra a sejt jelátviteli hálózatában.

A jelátviteli hálózatok

Az élőlények makroszkopikus és mikroszkopikus változatosságát az egyes sejtekben működő jelátviteli és regulációs rendszerek alakítják ki. A jelátviteli útvonalak alapvető szerepet játszanak számos sejtteni folyamat szabályozásában, mint amilyen a sejtosztódás, differenciáció, sejtpusztulás és anyagcsere. Továbbá fontos szerepük van az immun- és hormonrendszer működésének, valamint a stressz-adaptációnak és az öregedési folyamatnak a szabályozásában. A jelátviteli rendszerek orvosi biológiai fontosságát jelzi, hogy hibás működésük sokféle rendszerszintű betegség (pl. rák, cukorbetegség, neurodegeneratív elváltozások) kiváltó oka lehet. Az általunk vizsgált jelátviteli útvonalak sejten kívülről érkező jeleket érzékelnek és továbbítanak a sejtmag felé. E kívülről érkező jelek (ligandumok) specifikus receptorokhoz kötődnek, majd jelerősítő és jeltovábbító molekulák segítségével az általuk közvetített biológiai információ a sejtmagba jut, ahol specifikus génexpressziós mintázatot generál.

Érdekes módon a jelátviteli pályák száma (típusa) viszonylag alacsony, konzerváltak és nagyobb taxonokra jellemzőek. Egy-egy pályát csupán néhány – maximum 10-20 – fehérje alkot. Ez látszólagos ellentmondásban áll a jelátviteli útvonalak által létrehozott sejt típusok sokféleségével. A kevés számú jelátviteli útvonal nagyobb számú jel lefutási lehetőségeit elsődlegesen a jel lefutást befolyásoló kofaktorok, valamint a pozitív és negatív visszacsatolások okozzák. Az elmúlt évtized kutatásai rámutattak arra, hogy a tapasztalt változatosságának az is az oka, hogy az útvonalak nem önállóak, hanem ún. cross-talkokon keresztül sűrűn összekapcsoltak [1] (1. ábra). Sőt, ezek a cross-talkok kevésbé konzerváltak, mint az útvonalon belüli kapcsolatok [2; 3]. Mivel az egyes útvonalak által továbbítható jelek száma és kombinációja véges és alacsony, az útvonalak közötti cross-talkok új bemenet/kimenet lehetőségeket teremtve jelentősen képesek növelni a lehetséges jellefutás-kombinációkat, és így a kialakítható fenotípusok számát is.

Ugyanakkor egy-egy új kapcsolat két útvonal között komoly szabályozási kérdéseket is felvet. Meg kell őrizni a beérkező jel specifikusságát, hogy a megfelelő útvonalon haladjon, illetve biztosítani kell, hogy az egyes transzkripció faktorok a megfelelő beérkező jelekhez hűen aktiválódjanak [6].



1. ábra. A jelátviteli útvonalak és hálózatok felépítése, a cross-talkok jelentősége. a) A WNT ligandum által aktivált lineáris elrendezésű jelátviteli útvonalak. **b)** Pozitív és negatív visszacsatolási hurkok egy növekedési faktor (PDGF) által aktivált MAPK kaszkádban. A pozitív visszacsatolás zölddel, a negatív pirossal van jelölve. Itt az is látható, hogy az aktiválás hatására nemcsak a MAPK, hanem egyéb útvonalak felé is haladhat a jel. **c)** A PDGF, a WNT, a Notch és a TGF-β jelátviteli útvonalak közötti cross-talkok által alkotott jelátviteli hálózat. **d)** A humán Notch útvonal és az ezzel kapcsolatban álló további útvonalak. Ezen a példán látható, hogy a Notch útvonal szinte minden komponensére hatnak más útvonalak (piros dobozból kimenő piros nyilak), illetve az, hogy a Notch útvonal is több másik útvonalra hat (piros dobozba menő fekete nyilak). A kétirányú piros nyilak jelölik az oda-vissza hatás. Források: a-c) [4] d) [5].

A cross-talkok szabályozása több szinten és mechanizmussal valósulhat meg. Az eddig feltárt, leggyakoribb megoldások során a cross-talkok szabályozása állványfehérjéken keresztül, feed-back hurkok (pl., cross-pathway inhibition) segítségével, kinetikai szigeteléssel, vagy tér és időbeli expressziós mintázatok segítségével valósul meg [7-10].

Annak ellenére, hogy a hálózatos elképzelés ma már általánosan elterjedt, a jelátviteli útvonalak definíciója csak keveset változott. Léteznek szerkezeti, funkcionális, szövet- és betegség-specifikus szempontok alapján meghatározott útvonalak. Ennek következtében a cross-talkok kutatása is ugyanezen szempontok szerint különbözik. Vannak olyan vizsgálatok, amelyek a cross-talkok szerepét egy-egy sejtsors, sejttípus, illetve egy vagy több útvonal szemszögéből vizs-

gálják. A cross-talkok vizsgálatához pontos útvonal és útvonalhatár definícióra van szükség. Gerstein és munkatársai egy 2007-es tanulmányukban összefoglalták az ezekkel kapcsolatos problémákat. Rámutattak arra, hogy a különböző rendszereken, különböző céllal készített útvonalak együttes vizsgálata nem megfelelő a cross-talkok vizsgálatához [11]. Bauer-Mehren és munkatársai pedig arról készítettek egy összefoglalót, hogy ehhez a megváltozott szemlélethez és a cross-talkok rendszerszintű vizsgálatához új típusú útvonal-adatbázisokra van szükség [12].

Mindezen szempontokat és kutatási témákat figyelembe véve 2006-ban egy együttműködés alakult három különböző háttérű kutatócsoport között. Vicsek Tamás biofizikai hálózatkutató csoportja, Csermely Péter biokémiai hálózatkutató csoportja és Vellai Tibor genetikai és jelátviteli kapcsolatok feltárásával foglalkozó kísérletes csoportja célul tűzte ki, hogy interdiszciplináris megközelítéssel elkészítenek egy új jelátviteli adatbázist. A munkában Farkas Illés biofizikus, Szalay-Bekő Máté informatikus és jómagam vettünk részt, több KutDiákkal és TDK hallgatóval együttműködve. Közös munkánk eredményeként 2010-ben megjelent a Signalink adatbázis első verziója [2], majd nemrég a második verzió is [13].

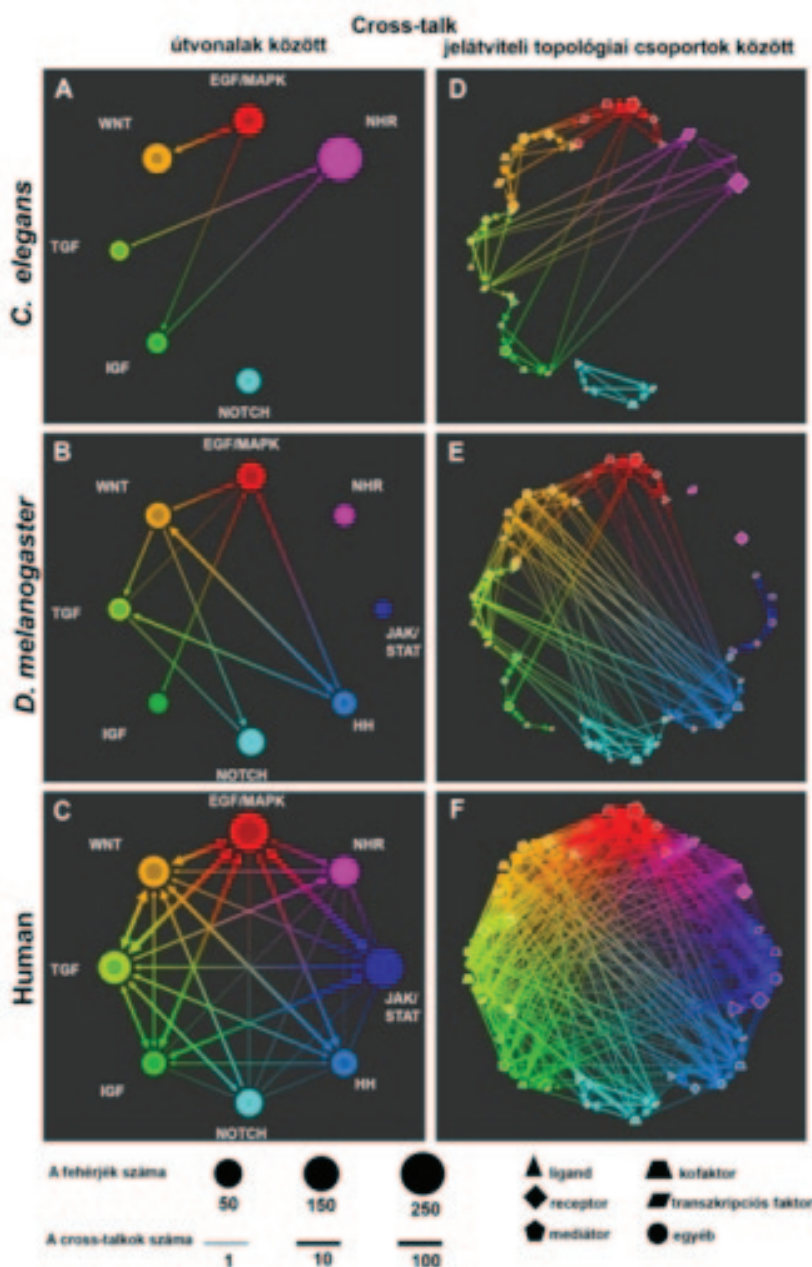
A Signalink jelátviteli útvonal-adatbázis

Az alapvető célunk egy új és egységes jelátviteli adatbázis létrehozása volt a korábbiakban bemutatott paradigmaváltás miatt. 2006-2010 között egy olyan hiánypótló adatbázist készítettünk, amely megfelel a legmodernebb hálózatos szemléletnek és objektíven rendszerezett útvonalakra épül. A Signalinknek keresztelt adatbázis (<http://signalink.org>) a fonálféreg *Caenorhabditis elegans*, a gyümölcslégy *Drosophila melanogaster* és az ember főbb jelátviteli útvonalainak egységes gyűjteményét tartalmazza. A sok elérhető osztályozási rendszer közül [14] Pires-daSilva és Sommer összefoglalója alapján választottuk ki azt a nyolc jelátviteli útvonalat, amelyet az adatbázisba rendeztünk. Ezek az útvonalak – EGF/MAPK (Epidermal Growth Factor/Mitogen-Activated Protein Kinase), TGF- β (Transforming Growth Factor-beta), Wingless/WNT (Wingless and iNT-like), Hedgehog (Hh), inzulin/IGF-1 (Insulin-like Growth Factor-1), JAK/STAT (Janus Activating Kinase/Signal Transducer and Activator of Transcription), Notch és a nukleáris hormon receptor útvonalak – központi jelentőségűek az egyedfejlődés és a felnőtt élet során egyaránt [15]. Ezeknek az útvonalaknak a megkülönböztetése biokémiailag és evolúciósan is indokolt, mivel az egyes útvonalakra különböző biokémiai mechanizmusok jellemzőek, amelyek egy útvonalon belül hasonló evolúciós eredettel rendelkeznek. Az adatbázis készítése során egységes szabályok szerint kézzel gyűjtöttük a genetikai és fizikai kapcsolatokat bizonyító adatokat. A Signalink adatbázisban a fehérjék és a kapcsolatok szöveti jellemzők nélkül szerepelnek, így a létrejött hálózat lehetséges kapcsolati gyűjteménynek is nevezhető. A jelátviteli komponensekre vonatkozó szövet- és betegség-specifikus jellemzőket expressziós mintázatok hozzáadásával lehet a jelátviteli hálózathoz rendelni. A Signalink adatbázis elemzésével új jelátviteli fehérjéket prediktáltunk, lehetséges gyógyszer-célpontokra tettünk javaslatot, valamint rendszerszinten azonosítottunk és részletesen elemeztünk jelátviteli cross-talkokat [2; 16-19].

Cross-talkok elemzése és ábrázolása

A SignaLink az első olyan nagyméretű jelátviteli útvonal-adatbázis, amelyben lehetőség van a cross-talkok rendszerszintű összehasonlítására. Erre a cross-talkok nagy száma és az egységes gyűjtés mellett a cross-talkok irányának feltűntetése is lehetőséget adott. A cross-talkok összehasonlítását a SignaLinkben szereplő fajokon belül és a fajok között is elvégeztük, valamint megvizsgáltuk az egyes emberi szövetekre jellemző cross-talkokat is.

A részletes összehasonlító elemzések mellett fontosnak éreztük az ún. útvonal-hálózatok ábrázolását is. Az útvonal-hálózatok jellemzője, hogy a hálózat pontjai nem fehérik, hanem útvonalak vagy jelátviteli pozíció-csoportok. Az ilyen ábrázolási mód segítségével a jelátviteli hálózatot az útvonalak szintjén tudjuk vizsgálni, kiemelve az útvonalak közötti cross-talkokat (2. ábra).



2. ábra. A SignaLink jelátviteli útvonalainak és a közöttük lévő irányított cross-talkoknak útvonal alapú ábrázolása. A pontok mérete arányos az adott jelátviteli útvonal vagy pozíció csoport méretével, míg a vonalak és nyilak vastagsága az adott irányba tartó cross-talkok összesített számával (logaritmikus skálán). Az egyes útvonalak központi részei sötétebb színnel, a mellék régiók világosabb színnel vannak jelölve. **a-c)** Az útvonalak közötti cross-talk-hálózat. Emberben minden útvonal kapcsolatban van a másikkal. **d-f)** A jelátviteli pozíció-csoportok közötti cross-talkok hálózata. Emberben szinte minden jelátviteli pozíció csoport részt vesz a cross-talkokban, míg a másik két fajban főleg csak a kofaktorok és a mediátorok működnek így. Készült a [2] publikáció nyomán.

C. *elegans*-ban a nyolcból csak hat útvonal aktív, mivel a JAK/STAT és a Hedgehog útvonal az evolúció során visszafejlődött [15]. A kevesebb számú útvonal mellett ráadásul ritka a cross-talk-hálózat, hiszen a lehetséges 30 cross-talk típusból csak 5 van jelen. Ezek közül a legtöbb cross-talk az EGF/MAPK és WNT útvonal között van, amelyek méretüknél fogva is a legtöbb fehérjét tartalmazó útvonalak. Érdekes módon a cross-talkok összesített iránya egy-egy útvonal között néha különbözik, azaz néhány útvonal kapcsolat aszimmetrikus.

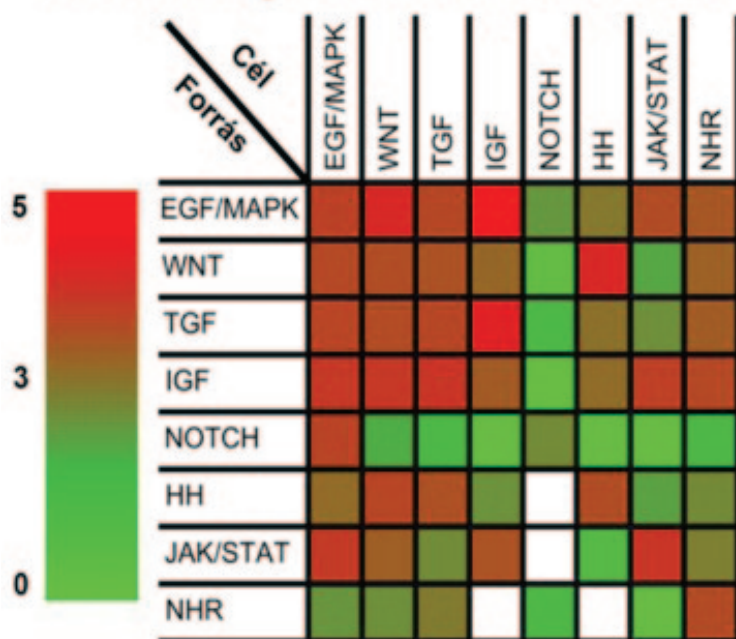
D. *melanogaster*-ben mind a nyolc vizsgált útvonal aktív, de az NHR és a JAK/STAT útvonalak izoláltak, nem rendelkeznek cross-talkokkal. Nem számítva az NHR (Nuclear Hormone Receptor) és JAK/STAT útvonalakat, a gyümölcslégy cross-talk-hálózata sűrű, a 30 lehetséges cross-talk típusból 16 jelen van. A legtöbb cross-talk a WNT és Hedgehog útvonalak között van, ráadásul ez pont aszimmetrikus cross-talk, mivel a Hedgehog útvonalból a WNT útvonalba kb. kétszer annyi cross-talk van, mint az ellenkező irányba.

Emberben mind a nyolc útvonal aktív és mind össze van kötve egymással. Mivel az útvonalak között lévő 28 kapcsolat irányított, összesen 56 különböző cross-talk típus lehetséges. Ezen 56 lehetséges kapcsolattípusból mindössze 4 nincs jelen. A legtöbb cross-talk az EGF/MAPK útvonalat köti össze a WNT, TGF- β , IGF és JAK/STAT útvonalakkal. Szemben a másik két fajjal, emberben az NHR útvonal minden más útvonallal kapcsolatban van, amelynek fő oka a transzkripciós faktorok kapcsolódásai a sejtmagban. Emberben jellegzetes aszimmetrikus cross-talk az EGF/MAPK és TGF- β közötti kommunikáció. Ebben az esetben sokkal több (összesen 160) cross-talk megy a TGF- β útvonalból az EGF/MAPK-ba, mint az ellenkező irányba (összesen 104).

Az embernél tapasztalt sűrű cross-talk-hálózat komoly szabályozási kérdéseket vet fel. Ezért megvizsgáltuk a cross-talkok szövet-specifikus jelenlétét. Annak érdekében, hogy a cross-talkok szövet-specifikus tulajdonságát felderítsük, mRNS expressziós mintázatokat használtunk fel. Aktívnak tekintettünk egy adott szövetben egy kapcsolatot, ha a kapcsolódó fehérjépart kódoló mindkét mRNS expresszálódik az adott szövetben. Ez egy közelítés, mivel feltételezhető, hogy azon fehérjék, amelyek mRNS-e expresszálódik, azok jelen vannak. Természetesen ez nem jelenti azt, hogy az adott mRNS biztosan transzlálódik, hiszen a mikroRNS-ek képesek ezt gátolni, vagy a frissen keletkező fehérjét az ubiquitin-proteaszóma rendszer le tudja bontani. Ami biztos, hogy azon fehérjék, amelyek mRNS-e nem expresszálódik, biztosan nem lehetnek jelen, tehát a kapcsolataik nem lehetnek aktívak. Öt különböző szövet (végbél, izomszövet, hámszövet, máj és kardiovaszkuláris) együttes expresszióját vizsgáltuk meg a SignaLink adatsoron. A vizsgálat során minden egyes útvonalpár esetén megnéztük, hogy az összes SignaLinkben szereplő kapcsolatból hány van jelen a vizsgált 5 szövetben, és ez utóbbit átlagoltuk. Ezt követően útvonalpáronként összegeztük az egyes fehérje-fehérje kapcsolatra kapott átlagos szöveti jelenléteket. Az eredmény ábrázolása céljából egy irányított kapcsolatokat bemutató kapcsolat-mátrixot készítettünk, ahol az egyes kapcsolatok aktivitását (jelenlétét) egy színskálával jeleztük (3. ábra). A kapcsolat-mátrix lehetőséget biztosít arra, hogy azonosítsunk olyan aktív kapcsolatokat is, ahol különbséget

látunk két útvonalpár irányított kapcsolatában (aszimmetrikus cross-talkok). Azonban jelentős különbséget sehol sem találtunk az egyes cross-talk típusok között. A mátrix elrendezése miatt a mátrix főátlójában kiegészítő információkat láthatunk, mivel itt nem útvonalak közötti, hanem az egyes útvonalakon belüli kapcsolatok szerepelnek. Érdekes módon a Notch útvonalat leszámítva minden útvonal jelen van a legtöbb vizsgált szövetben és a cross-talkjaikban jelentős különbségeket találtunk. Ez alapján két csoportra osztottuk az útvonalpárokat, amelyek az átlagtól eltérő aktivitással rendelkeztek. Az alábbi nagyobb útvonalak cross-talkjai az átlagnál kevésbé voltak aktívak: EGF/MAPK-IGF, IGF-JAK/STAT, EGF/MAPK-JAK/STAT, IGF-TGF- β és IGF-WNT (3. ábra, zöld színnel jelölt kockák). Három nagyobb és több kisebb útvonal cross-talkjai ezzel szemben az átlagnál gyakrabban aktívak: EGF/MAPK-NHR, NHR-TGF- β és NHR-WNT (3. ábra, piros színnel jelölt kockák). Utóbbiak részletesebb vizsgálata rámutatott arra, hogy ennek egyik oka a SMAD3 fehérje (SMA- and MAD-related protein 3), amely több útvonalban is jelen van és aktív cross-talkja van a legtöbb vizsgált szövetben. A SMAD3 a fibrogenézis folyamatának egyik fontos eleme, így a vizsgált szövetekben gyakran expresszálódik [20; 21].

A szövetek átlagos száma, ahol a cross-talk aktív



3. ábra. A cross-talkok szöveti aktivitásának vizsgálata. Színskála jelöli a szövetek átlagos számát, ahol a cross-talk aktív. A pirosához közeli szín jelzi, hogy az adott cross-talk gyakori mind az 5 vizsgált szövetben, míg a zöldhöz közeli szín a ritka, vagy egyáltalán nem jellemző szöveti megjelenést mutatja. A kapcsolat-mátrix elrendezéséből fakadólag a mátrix főátlójában nem cross-talkok, hanem az egyes útvonalakon belüli kapcsolatok aktivitása látható. A fehérrel jelölt kocka azt jelzi, hogy a Signalink nem tartalmaz cross-talkot abban az irányban. Készült a [2] publikáció nyomán.

A cross-talkok orvosi vonatkozásai

Sok rákhoz köthető fehérje cross-talkban vesz részt és több jelátviteli útvonalban van funkciója [22]. A cross-talkban résztvevő fehérjék patológiás relevanciáját az adja, hogy a hálózat kitüntetett pontján helyezkednek el. Itt egy változás rendszerszintű hatással járhat, és a jel megfelelő irányú elterelésével akár ellentétes hatású jelet is továbbíthat egy megváltozott (mutációt szenvedett) fehérje [23; 24]. A Signalink adatbázis elemzésével hepatocelluláris karcinómára jellemző expresszió-változásokat azonosítottunk a cross-talkban résztvevő fehérjék körében [2].

Mindezek után nem meglepő, hogy a cross-talkokat alkotó fehérjék gyógyszer-

rekkel történő támadása hatékony gyógyszerfejlesztési stratégia [25-27]. Ugyanakkor számos példa létezik a cross-talk fehérjéket támadó gyógyszerjelöltek kudarcáról, amelynek gyakori okai a nem ismert, vagy nem figyelembe vett rendszerszintű információk [28-30]. A jelátviteli útvonalak és az ezek átfedésében lévő fehérjék hálózati és rendszer tulajdonságainak minél teljesebb körű ismerete elősegítheti hatékony új gyógyszerek kifejlesztését [31-33].

Signalink 2 – szabályozási kapcsolatok komplex adatbázisa

A Signalink adatbázis nemrég elkészült 2. verziója [13] a korábbihoz képest frissített irodalmi gyűjtést tartalmaz, valamint az útvonalakat alkotó komponensek transzkripcionális, poszt-transzkripcionális és poszt-transzlációs szabályozóit is (4. ábra).



4. ábra. A Signalink 2 adatbázis készítésének menete és az alkalmazott források felsorolása. Részletek a szövegben. Készült a [13] publikáció nyomán.

A Signalink 2 készítése során először irodalmi hivatkozások alapján beemeltük a jelátvitelben fontos állvány-fehérjéket (scaffoldokat) és az endocitózisban szerepet játszó fehérjéket az adatbázisba. Majd az ELM-server segítségével olyan fehérjéket (foszfatazókat, ubikvitin-ligázokat stb.) kerestünk, amelyek módosítani képesek a jelátviteli komponenseket. Valamint további kölcsönható fehérjéket is kerestünk fehérje-fehérje kapcsolatokat tartalmazó adatbázisok segítségével (BioGrid, DroID, HPRD, WIB), és egy algoritmus segítségével megbecsültük a kapcsolatok irányát. A jelátviteli útvonalak transzkripcionális és poszt-transzkripcionális szabályozásának felderítése céljából a JASPAR adatbázis segítségével a transzkripciós faktorok és a gének promótereinek kapcsolatát jósoltuk meg, illetve egyéb transzkripciós faktor – gén adatbázisokat integrál-

tunk (EdgeDB, PAZAR, REDFly). Ezt követően pedig a transzkriptumokat gátolni képes miRNS-ek hálózatát integráltuk (Tarbase, TargetsCan, mirBase, mirna.org, miRecords). Végezetül a miRNS-eket szabályozó transzkripció faktor – miRNS adatbázisokat integráltuk (PutMir, Transmir, ENCODE), hogy a miRNS-eken keresztül bekövetkező, transzkripcionális cross-talkok is vizsgálhatóak legyenek a SignaLink 2-vel. A SignaLink 2 weboldalán (<http://signalink.org>) az egyes fehérjék és kapcsolataik vizualizálhatóak, illetve különböző fájl-formátumokban (Cytoscape, BioPAX, SBML, PSI-MI, CSV) letölthetőek az egyes útvonalak és szabályozási kapcsolataik.

A kísérletek tervezésének és kiértékelésének a támogatása

Az elméleti kutatások mellett a SignaLink adatbázis a kísérlettervezések és kiértékelések során is hasznos forrás lehet. Az elmúlt évben Farkas Illéssel együttműködésben kifejlesztettünk egy ingyenesen elérhető alkalmazást, a PathwayLinkert (<http://PathwayLinker.org>), amely – többek között – a SignaLink adatain alapul, és a kísérlettervezések és kiértékelésekben segíti a bioinformatikai háttérrel nem rendelkező kutatókat. A PathwayLinker felhasználva a sejt ismert fehérje-fehérje hálózatát, a beadott fehérjéről vagy gyógyszerhatóanyagokról képes megmondani és ábrázolni, hogy milyen távol vannak egy-egy jelátviteli útvonaltól. Ez azért nagyon fontos, mert a kísérletek során gyakran úgy módosítanak 1-1 fehérjét, hogy annak nem tervezett globális vagy meglepő hatása van a rendszerre, amely megnehezíti a kísérletek lebonyolítását vagy értékelését. Az is kevésbé ismert, de gyakori probléma, hogy a kísérlet elvégzéséhez egy olyan anyagot vagy mutáns hátteret alkalmaznak a kutatók, amely a kísérlet elvégezhetősége szempontjából fontos, de a detektált eredményt nem megfelelően torzítja [34].

Zárszó – további tervek

Az itt bemutatásra került adatbázisok és weboldalak részletes leírása elérhető kutatócsoportunk honlapján (<http://netbiol.elte.hu>). Jelenlegi terveink, munkáink között szerepel a SignaLink további fejlesztése és bővítése zebrahal és Arabidopsis adatokkal, valamint a SignaLink összekapcsolása sejtbiológiai folyamatok (pl. autofágia) szabályozásával. Mindezen eredményeket együttműködő partnereim, korábbi témavezetőim, valamint lelkes és nagy háttértudású diákjaim csapatmunkájának köszönhetően értük el.

Nemrég elvállaltam a Kutató Diákokért Alapítvány kuratóriumának elnöki tisztjét, így közvetve Csermely Pétertől vettem át a Kutató Diák Mozgalom vezetését. Az elmúlt 10 hónapban megújítottuk a Mozgalom honlapját (<http://kut-diak.hu>), modernizáltuk a diákok számára elérhető mentor-adatbázis internetes elérhetőségét, valamint Vigh Lászlóval közösen megszerveztük az I. Élettudományi TUDOK konferenciát az MTA Szegedi Biológiai Kutatóközpontjában. Céлом, hogy sok jelenlegi és jövőbeni középiskolás diáknak legyen lehetősége már tinédzserként megismerkedni a tudomány világával. Remélem, hogy minél többen közülük olyan szerencsések lesznek, mint én, és már pályájuk korai szakaszán is különleges baráti- és munkakapcsolatokat fognak tudni kialakítani.

Irodalomjegyzék

- [1] Papin, J.A., Hunter, T., Palsson, B.O., Subramaniam, S. (2005) Reconstruction of cellular signalling networks and analysis of their properties. *Nat Rev Mol Cell Biol* 6: 99–111.
- [2] Korcsmáros, T., Farkas, I.J., Szalay, M.S., Rovo, P., Fazekas, D., Spiro, Z., Bode, C., Lenti, K., Vellai, T., Csermely, P. (2010) Uniformly curated signaling pathways reveal tissue-specific cross-talks and support drug target discovery. *Bioinformatics* 26: 2042–2050.
- [3] Ulitsky, I. és Shamir, R. (2007) Pathway redundancy and protein essentiality revealed in the *Saccharomyces cerevisiae* interaction networks. *Mol Syst Biol* 3: 104.
- [4] Kestler, H.A., Wawra, C., Kracher, B., Kuhl, M. (2008) Network modeling of signal transduction: establishing the global view. *Bioessays* 30: 1110–1125.
- [5] Hurlbut, G.D., Kankel, M.W., Lake, R.J., Artavanis-Tsakonas, S. (2007) Crossing paths with Notch in the hyper-network. *Curr Opin Cell Biol* 19: 166–175.
- [6] Haney, S., Bardwell, L., Nie, Q. (2010) Ultrasensitive responses and specificity in cell signaling. *BMC Syst Biol* 4: 119.
- [7] Behar, M., Dohlman, H.G., Elston, T.C. (2007) Kinetic insulation as an effective mechanism for achieving pathway specificity in intracellular signaling networks. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104: 16146–16151.
- [8] Bhattacharyya, R.P., Remenyi, A., Yeh, B.J., Lim, W.A. (2006) Domains, motifs, and scaffolds: the role of modular interactions in the evolution and wiring of cell signaling circuits. *Annu Rev Biochem* 75: 655–680.
- [9] Kholodenko, B.N. (2006) Cell-signalling dynamics in time and space. *Nat Rev Mol Cell Biol* 7: 165–176.
- [10] Freeman, M. (2000) Feedback control of intercellular signalling in development. *Nature* 408: 313–319.
- [11] Lu, L.J., Sboner, A., Huang, Y.J., Lu, H.X., Gianoulis, T.A., Yip, K.Y., Kim, P.M., Montelione, G.T., Gerstein, M.B. (2007) Comparing classical pathways and modern networks: towards the development of an edge ontology. *Trends Biochem Sci* 32: 320–331.
- [12] Bauer-Mehren, A., Furlong, L.I., Sanz, F. (2009) Pathway databases and tools for their exploitation: benefits, current limitations and challenges. *Mol Syst Biol* 5: 290.
- [13] Fazekas, D., Koltai, M., Turei, D., Módos, D., Palfy, M., Dul, Z., Zsakai, L., Szalay-Bekő, M., Lenti, K., Farkas, I.J., Vellai, T., Csermely, P., Korcsmáros, T. (2013) Signalink 2 -- a signaling pathway resource with multi-layered regulatory networks. *BMC Syst Biol* 7: 7.
- [14] Bader, G.D., Cary, M.P., Sander, C. (2006) Pathguide: a pathway resource list. *Nucleic Acids Res* 34: D504–D506.
- [15] Pires-daSilva, A. és Sommer, R.J. (2003) The evolution of signalling pathways in animal development. *Nat Rev Genet* 4: 39–49.
- [16] Korcsmáros, T., Szalay, M.S., Rovo, P., Palotai, R., Fazekas, D., Lenti, K., Farkas, I.J., Csermely, P., Vellai, T. (2011) Signalogs: orthology-based identification of novel signaling pathway components in three metazoans. *PLoS One* 6: e19240.

- [17] Palfy, M., Remenyi, A., Korcsmáros, T. (2012) Endosomal crosstalk: meeting points for signaling pathways. *Trends Cell Biol* 22: 447–456.
- [18] Farkas, I.J., Korcsmáros, T., Kovacs, I.A., Mihalik, A., Palotai, R., Simko, G.I., Szalay, K.Z., Szalay-Beko, M., Vellai, T., Wang, S., Csermely, P. (2011) Network-based tools for the identification of novel drug targets. *Sci Signal* 4: pt3.
- [19] Bozoky, B., Savchenko, A., Csermely, P., Korcsmáros, T., Dul, Z., Ponten, F., Szekely, L., Klein, G. (2013) Novel signatures of cancer-associated fibroblasts. *Int J Cancer* DOI: 10.1002/ijc.28035.
- [20] Roberts, A.B., Piek, E., Bottinger, E.P., Ashcroft, G., Mitchell, J.B., Flanders, K.C. (2001) Is Smad3 a major player in signal transduction pathways leading to fibrogenesis? *Chest* 120: 43S–47S.
- [21] Flanders, K.C. (2004) Smad3 as a mediator of the fibrotic response. *Int J Exp Pathol* 85: 47–64.
- [22] Huang, Y.J., Hang, D., Lu, L.J., Tong, L., Gerstein, M.B., Montelione, G.T. (2008) Targeting the human cancer pathway protein interaction network by structural genomics. *Mol Cell Proteomics* 7: 2048–2060.
- [23] Mimeault, M. és Batra, S.K. (2010) Frequent deregulations in the hedgehog signaling network and cross-talks with the epidermal growth factor receptor pathway involved in cancer progression and targeted therapies. *Pharmacol Rev* 62: 497–524.
- [24] Hanahan, D. és Weinberg, R.A. (2000) The hallmarks of cancer. *Cell* 100: 57–70.
- [25] Kumar, N., Afeyan, R., Kim, H.D., Lauffenburger, D.A. (2008) Multipathway model enables prediction of kinase inhibitor cross-talk effects on migration of Her2-overexpressing mammary epithelial cells. *Mol Pharmacol* 73: 1668–1678.
- [26] Korcsmáros, T., Szalay, M.S., Bode, C., Kovacs, I.A., Csermely, P. (2007) How to design multi-target drugs: Target-search options in cellular networks. *Exp Op Drug Discovery* 2: 799–808.
- [27] Spiro, Z., Kovacs, I.A., Csermely, P. (2008) Drug-therapy networks and the prediction of novel drug targets. *J Biol* 7: 20.
- [28] Rajasethupathy, P., Vayttaden, S.J., Bhalla, U.S. (2005) Systems modeling: a pathway to drug discovery. *Curr Opin Chem Biol* 9: 400–406.
- [29] Jia, J., Zhu, F., Ma, X., Cao, Z., Li, Y., Chen, Y.Z. (2009) Mechanisms of drug combinations: interaction and network perspectives. *Nat Rev Drug Discov* 8: 111–128.
- [30] Sergina, N.V., Rausch, M., Wang, D., Blair, J., Hann, B., Shokat, K.M., Moasser, M.M. (2007) Escape from HER-family tyrosine kinase inhibitor therapy by the kinase-inactive HER3. *Nature* 445: 437–441.
- [31] Berger, S.I. és Iyengar, R. (2009) Network analyses in systems pharmacology. *Bioinformatics* 25: 2466–2472.
- [32] Barabasi, A.L., Gulbahce, N., Loscalzo, J. (2011) Network medicine: a network-based approach to human disease. *Nat Rev Genet* 12: 56–68.
- [33] Csermely, P., Korcsmáros, T., Kiss, H.J., London, G., Nussinov, R. (2013) Structure and dynamics of molecular networks: A novel paradigm of drug discovery: A comprehensive review. *Pharmacol Ther* <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.01.016>.
- [34] Farkas, I.J., Szanto-Varnagy, A., Korcsmáros, T. (2012) Linking proteins to signaling pathways for experiment design and evaluation. *PLoS One* 7: e36202.

Korcsmáros Tamás 1982-ben született Budapesten. Egyetemi tanulmányait az ELTE TTK biológus szakán végezte. 2000-ben, középiskolásként csatlakozott Prof. Csermely Péter Stresszfehérje Kutatócsoportjához. 2005-től Csermely Péter és az ELTE Genetikai Tanszékén dolgozó Vellai Tibor témavezetése mellett készítette diploma munkáját, majd doktori értekezését egy hiánypótló jelátviteli útvonal-adatbázisról. 2010-ben megalapította az ELTE Genetikai Tanszékén a NetBiol Hálózatbiológiai Csoportot. 2001 óta önkéntes szervezőként segíti középiskolai és egyetemi tehetséggondozó mozgalmak működését. Részt vett az ELTE Bioinformatika kurzusának kidolgozásában, 4 éve oktat az ELTE-n és a Semmelweis Egyetemen. 2012-ben meghívták a Cambridge-i Európai Bioinformatikai Intézetbe is tanítani. Eddig 7 nemzetközi, 1000 fő feletti konferencia szervezője volt. A létrehozott jelátviteli adatbázisért 2009-ben megkapta a FEBS Young SysBio Investigator díjat. 2012-ben Juhász-Nagy Pál Tehetséggondozói Díjjal, az MTA Bolyai János Tudományos Ösztöndíjával és Junior Prima Díjjal értékelték tehetséggondozói és tudományos munkásságát.



**2012. ÉVBEN MEGJELENT
KIEMELKEDŐ KÖZLEMÉNYEK LISTÁJA**

Arslan M.A., Chikina M., Csermely P., Sóti C. (2012) Misfolded proteins inhibit proliferation and promote stress-induced death in SV40-transformed mammalian cells. *FASEB J.* 26:766-777. IF: 5.712

Ángyán A.F., Perczel A., Gáspári Z. (2012) Estimating intrinsic structural preferences of de novo emerging random-sequence proteins: is aggregation the main bottleneck? *FEBS Lett.* 586:2468-2472. IF: 3.538

Bai P., Virág L. (2012) Role of poly(ADP-ribose) polymerases in the regulation of inflammatory processes. *FEBS Lett.* 586(21):3771-3777. IF: 3.538

Bánhegyi G., Margittai E., Szarka A., Mandl J., Csala M. (2012) Crosstalk and barriers between the electron carriers of the endoplasmic reticulum. *Antioxid. Redox. Signal.* 16(8):772-80. IF: 8.456

Bányai L., Kerekes K., Patthy L. (2012) Characterization of a Wnt-binding site of the WIF-domain of Wnt inhibitory factor-1. *FEBS Lett.* 586:3122-3126. IF: 3.538

Borics A., Mallareddy J.R., Timári I., Kövér K.E., Keresztes A., Tóth G. (2012) The effect of pro(2) modifications on the structural and pharmacological properties of endomorphin-2. *J. Med. Chem.* 55:8418-8428. IF: 5.248

Buljan M., Chalancon G., Eustermann S., Wagner G.P., Fuxreiter M., Bateman A., Babu M.M. (2012) Tissue-Specific Splicing of Disordered Segments that Embed Binding Motifs Rewires Protein Interaction Networks. *Mol. Cell.* 46(6):871-883. IF: 14.178

Cadenas C., Vosbeck S., Hein E.-M., Hellwig B., Langer A., Hayen H., Franckenstein D., Böttner B., Hammad S., Marchan R., Hermes M., Selinski S., Rahnenföhrer J., Peksel B., Török Zs., Vigh L., Jan G. Hengstler J.G. (2012) Glycerophospholipid profile in oncogene-induced senescence. *Biochim. Biophys. Acta* 1821:1256-1268. IF: 5.269

Cheng T.M., Goehring L., Jeffery L., Lu Y.E., Hayles J., Novák B., Bates P.A. (2012) A structural systems biology approach for quantifying the systemic consequences of missense mutations in proteins. *PLoS Comput. Biol.* 8(10): e1002738. IF: 5.220

Cuellar-Herrera M., Velasco A.L., Velasco F., Chavez L., Orozco-Suarez S., Armagán G., Turunc E., Bojnik E., Yalcin A., Benyhe S., Borsodi A., Alonso-Vanegas M., Rocha L. (2012) Mu opioid receptor mRNA expression, binding, and functional coupling to G-proteins in human epileptic hippocampus. *Hippocampus* 22:122-127. IF: 5.176

Csala M., Kereszturi É., Mandl J., Bánhegyi G. (2012) The endoplasmic reticulum as the extracellular space inside the cell: role in protein folding and glycosylation. *Antioxid. Redox. Signal.* 16(10):1100-8. IF: 8.456

Csépányi-Kömi R., Sirokmány G., Geiszt M., Ligeti E. (2012) ARHGAP25, a novel Rac GTPase-activating protein, regulates phagocytosis in human neutrophilic granulocytes. *Blood* 119(2):573-82. IF: 9.898

Darula Z., Sherman J., Medzihradszky K.F. (2012) How to dig deeper? Improved enrichment methods for mucin core-1 type glycopeptides. *Mol. Cell. Proteomics* 11(7):O111.016774. IF: 7.398

Fehér T., Bogos B., Méhi O., Fekete G., Csörgő B., Kovács K., Pósfai G., Papp B., Hurst L.D., Pál C. (2012) Competition between Transposable Elements and Mutator Genes in Bacteria. *Mol. Biol. Evol.* 29:3153-3159. IF: 5.550

Fisher D., Krasinska L., Coudreuse D., Novák B. (2012) Phosphorylation network dynamics in the control of cell cycle transitions. *J. Cell Sci.* 125:4703-4711. IF: 6.111

Fodor K., Wolf J., Erdmann R., Schliebs W., Wilmanns M. (2012) Molecular requirements for peroxisomal targeting of alanine-glyoxylate aminotransferase as an essential determinant in primary hyperoxaluria type 1. *PLoS Biol.* 10(4):e1001309. IF: 11.452

Garai A., Zeke A., Gógl G., Tőro I., Fördös F., Blankenburg H., Bárkai T., Varga J., Alexa A., Emig D., Albrecht M., Reményi A. (2012) Specificity of linear motifs that bind to a common mitogen-activated protein kinase docking groove. *Sci. Signal.* 5(245):ra74. IF: 7.500

Gyimesi M., Harami G.M., Sarlós K., Hazai E., Bikádi Z., Kovács M. (2012) Complex activities of the human Bloom's syndrome helicase are encoded in a core region comprising the RecA and Zn-binding domains. *Nucl. Acids Res.* 40(9):3952-3963. IF: 8.026

Gyimesi G., Borsodi D., Sarankó H., Tordai H., Sarkadi B., Hegedűs T. (2012) ABCMdb: database for comparative analysis of mutations in ABC transporters, and potential framework for a general application. *Human Mutation* 33(11):1547-56. IF: 5.686

Héja D., Harmat V., Fodor K., Wilmanns M., Dobó J., Kékesi K.A., Závodszy P., Gál P., Pál G. (2012) Monospecific inhibitors show that both mannan-binding lectin-associated serine protease (MASP)-1 and -2 are essential for lectin pathway activation and reveal structural plasticity of MASP-2. *J. Biol. Chem.* 287:20290-20300. IF: 5.328

Héja D., Kocsis A., Dobó J., Szilágyi K., Szász R., Závodszy P., Pál G., Gál P. (2012) Revised mechanism of complement lectin-pathway activation revealing

the role of serine protease MASP-1 as the exclusive activator of MASP-2. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 109:10498-10503. IF: 9.681

Horváth I., Glatz A., Nakamoto H., Mishkind M.L., Munnik T., Saidi Y., Goloubinoff P., Harwood J.L., Vigh L. (2012) Heat shock response in photosynthetic organisms: membrane and lipid connections. Prog. Lipid Res. 51:208-220. IF:10.667

Kapp G.T., Liu S., Stein A., Wong D.T., Reményi A., Yeh B.J., Fraser J.S., Taunton J., Lim W.A., Kortemme T. (2012) Control of protein signaling using a computationally designed GTPase/GEF orthogonal pair. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 109:5277-5282. IF: 9.681

Képiró M., Várkuti B.H., Bodor A., Hegyi G., Drahos L., Kovács M., Málnási-Csizmadia A. (2012) Azidoblebbistatin, a photoreactive myosin inhibitor. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 109(24):9402-9407. IF: 9.681

Kidmose R.T., Laursen N.S., Dobó J., Kjaer T.R., Sirotkina S., Yatime L., Sottrup-Jensen L., Thiel S., Gál P., Andersen G.R. (2012) -Structural basis for activation of the complement system by C4 cleavage. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 109:15425-15430. IF: 9.681

Kiss B., Duelli A., Radnai L., Kékesi K.A., Katona G., Nyitray L. (2012) Crystal structure of the S100A4-myosin IIA tail fragment complex reveals an asymmetric target binding mechanism. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 109:6048-6053. IF: 9.681

Kolozsvári B., Bakó É., Bécsi B., Kiss A., Czikora Á., Tóth A., Vámosi Gy., Gergely P., Erdődi F. (2012) Calcineurin regulates endothelial barrier function by interaction with and dephosphorylation of myosin phosphatase. Cardiovasc. Res. 96(3):494-503. IF: 6.064

Koscsó B., Csóka B., Selmeczy Zs., Himer L., Pacher P., Virág L., Haskó G. (2012) Adenosine augments IL-10 production by microglial cells through an A2B adenosine receptor-mediated process. J. Immunol. 188:445-453. IF: 5.788

Kovács K., Erdélyi K., Hegedus Cs., Lakatos P., Regdon Zs., Bai P., Haskó Gy., Szabó É., Virág L. (2012) Poly(ADP-ribosyl)ation is a survival mechanism in cigarette smoke-induced and hydrogen peroxide-mediated cell death. Free Rad. Biol. Med. 53:1680-1688. IF: 5.423

Kozma D., Simon I., Tusnády G.E. (2012) CMWeb: an interactive on-line tool for analysing residue-residue contacts and contact prediction methods. Nucl. Acids Res. 40:W329-33. IF: 8.026

Ligeti E., Welti S., Scheffzek K. (2012) Inhibition and termination of physiological responses by GTPase activating proteins. Physiol. Rev. 92(1):237-72. Review. IF: 26.866

Lu L.X., Domingo-Sananes M.R., Huzarska M., Novak B., Gould K.L. (2012) Multisite phosphoregulation of Cdc25 activity refines the mitotic entrance and exit switches. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 109:9899-9904. IF: 9.681

Ma X., Kovács M., Conti M.A., Wang A., Zhang Y., Sellers J.R., Adelstein R.S. (2012) Nonmuscle myosin II exerts tension but does not translocate actin in vertebrate cytokinesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 109(12):4509-4514. IF: 9.681

Marcolongo P., Fulceri R., Giunti R., Margittai E., Bánhegyi G., Benedetti A. (2012) The glucose-6-phosphate transport is not mediated by a glucose-6-phosphate/phosphate exchange in liver microsomes. *FEBS Lett.* 586(19):3354-9. IF: 3.538
Margittai É., Löw P., Stiller I., Greco A., Garcia-Manteiga J.M., Pengo N., Benedetti A., Sitia R., Bánhegyi G. (2012) Production of H₂O₂ in the endoplasmic reticulum promotes in vivo disulfide bond formation. *Antioxid. Redox. Signal.* 16(10):1088-99. IF: 8.456

Matúz K., Mótyán J., Li M., Wlodawer A., Tözsér J. (2012) Inhibition of XMRV and HIV-1 proteases by pepstatin A and acetyl-pepstatin. *FEBS J.* 279(17):3276-3286. IF: 3.790

Muha V., Horváth A., Békési A., Pukáncsik M., Hodoscsek B., Merényi G., Róna G., Batki J., Kiss I., Jankovics F., Vilmos P., Erdélyi M., Vértessy B.G. (2012) Uracil-containing DNA in *Drosophila*: stability, stage-specific accumulation, and developmental involvement. *PLoS Genet.* 8(6):e1002738. IF: 8.694

Nagy L., Szanto A., Szatmari I., Szeles L. (2012) Decision-making by macrophages and dendritic cells using heterodimeric nuclear receptors to sense their lipid environment. *Physiol. Reviews* 92(2):739-789. IF: 26.866

Nagy L. (2012) Would eating carrots protect your liver? A new role involving NKT cells for retinoic acid in hepatitis. *Eur. J. Immunol.* 42:1677-1680. IF: 5.103

Nagy L., Szanto A., Szatmari I., Széles L. (2012) Nuclear hormone receptors enable macrophages and dendritic cells to sense their lipid environment and shape their immune response. *Physiol. Reviews* 92:739-789. IF: 26.866

Nagy L.G., Házi J., Szappanos B., Kocsubé S., Bálint B., Rákhely G., Vágvölgyi C., Papp T. (2012) The Evolution of Defense Mechanisms Correlate with the Explosive Diversification of Autodigesting Coprinellus Mushrooms (Agaricales, Fungi). *Sys. Biol.* 61:595-607. IF: 10.225

Okaz E., Argüello-Miranda O., Bogdanova A., Vinod P.K., Lipp J.J., Markova Z., Zagoriy I., Novak B., Zachariae W. (2012) Meiotic Prophase Requires Proteolysis of M Phase Regulators Mediated by the Meiosis-Specific APC/C(Ama1). *Cell* 151:603-618. IF: 32.403

Oláh J., Zotter Á., Hlavanda E., Szunyogh S., Orosz F., Szigeti K., Fidy J., Ovádi J. (2012) Microtubule assembly-derived by dimerization of TPPP/p25. Evaluation

of thermodynamic parameters for multiple equilibrium system from ITC data. *Biochim. Biophys. Acta* 1820:785-794. IF: 5.000

Panca R., Fuxreiter M. (2012) Interactions via intrinsically disordered regions: What kind of motifs? *IUBMB Life* 64(6):513-520. IF: 3.514

Pálffy M., Reményi A., Korcsmáros T. (2012) Endosomal crosstalk: meeting points for signaling pathways. *Trends Cell. Biol.* 22(9):447-56. IF: 12.354

Papp D., Lenti K., Módos D., Fazekas D., Dúl Z., Türei D., Földvári-Nagy L., Nussinov R., Csermely P., Korcsmáros T. (2012) The NRF2-related interactome and regulome contain multifunctional proteins and fine-tuned autoregulatory loops. *FEBS Lett.* 586(13):1795-1802. IF: 3.538

Papp D., Csermely P., Sőti C. (2012) A role for SKN-1/Nrf in pathogen resistance and immunosenescence in *Caenorhabditis elegans*. *PLoS Pathog.* 8:e1002673. IF: 9.130

Papp K, Szittner Z, Prechl J. (2012) Life on a microarray: assessing live cell functions in a microarray format. *Cell. Mol. Life Sci.* 69(16):2717-25. IF: 6.570

Ratajewski M., de Boussac H., Sachrajda I., Bacquet C., Kovács T., Váradi A., Pulaski L., Arányi T. (2012) ABCC6 Expression Is Regulated by CCAAT/Enhancer-Binding Protein Activating a Primate-Specific Sequence Located in the First Intron of the Gene. *J. Invest. Dermatol.* 132(12):2709-17. IF: 6.314

Pesti S., Balázs A., Udupa R., Szabó B., Fekete A., Bögel G., Buday L. (2012) Complex formation of EphB1/Nck/Caskin1 leads to tyrosine phosphorylation and structural changes of the Caskin1 SH3 domain. *Cell Commun. Signal.* 10(1):36. IF: 5.500

Redondo-Nieto M., Maunoury N., Mergaert P., Kondorosi E., Bonilla I., Bolaños L. (2012) Boron and calcium induce major changes in gene expression during legume nodule organogenesis. Does boron have a role in signalling? *New Phytol.* 195:14-19. IF: 6.645

Robaszekiewicz A., Erdélyi K., Kovács K., Kovács I., Bai P., Rajnavölgyi É., Virág L. (2012) Hydrogen peroxide-induced poly(ADP-ribosyl)ation regulates osteogenic differentiation-associated cell death. *Free Rad. Biol. Med.* 53:1552-1564. IF: 5.423

Rocha L., Alonso-Vanegas M., Villeda-Hernández J., Mújica M., Cisneros-Franco J.M., López-Gómez M., Zavala-Tecuapetla C., Frías-Soria C.L., Segovia-Vila J., Borsodi A. (2012) Dopamine abnormalities in the neocortex of patients with temporal lobe epilepsy. *Neurobiol. Dis.* 45:499-507. IF: 5.403

Sarlós K., Gyimesi M., Kovács M. (2012) RecQ helicase translocates along single-stranded DNA with a moderate processivity and tight mechanochemical coupling. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 109:9804-9. IF: 9.681

Sharifpoor S., van Dyk D., Costanzo M., Baryshnikova A., Friesen H., Douglas A.C., Youn J.Y., Vandersluis B., Myers C.L., Papp B., Boone C., Andrews B.J. (2012) Functional wiring of the yeast kinome revealed by global analysis of genetic network motifs. *Genome Res.* 22:791-801. IF: 13.608

Simon-Vecsei Z., Király R., Bagossi P., Tóth B., Dahlbom I., Caja S., Csoz É., Lindfors K., Sblattero D., Nemes É., Mäki M., Fésüs L., Korponay-Szabó I.R. (2012) A single conformational transglutaminase 2 epitope contributed by three domains is critical for celiac antibody binding and effects. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 109(2):431-436. IF: 9.681

Spiró Z., Arslan M.A., Somogyvári M., Nguyen M.T., Smolders A., Dancsó B., Németh N., Elek Z., Braeckman B., Csermely P., Sőti C. (2012) RNA interference links oxidative stress to the inhibition of heat stress adaptation. *Antiox. Redox Signal.* 17:890-901. IF: 8.500

Szalay-Bekő M., Palotai R., Szappanos B., Kovács I.A., Papp B., Csermely P. (2012) ModuLand plug-in for Cytoscape: determination of hierarchical layers of overlapping network modules and community centrality. *Bioinformatics*, 28:2202-2204. IF: 5.468

Szántó M., Brunyánszki A., Kiss B., Nagy L., Gergely P., Virág L., Bai P. (2012) Poly(ADP-ribose) polymerase-2: emerging transcriptional roles of a DNA repair protein. *Cell. Mol. Life Sci.* 69(24):4079-4092. IF: 6.570

Szenes A., Pál G. (2012) Mapping hidden potential identity elements by computing the average discriminating power of individual tRNA positions. *DNA Res.* 19:245-58. IF: 5.164

Szondy Z., Garabuczi E., Tóth K., Kiss B., Köröskényi K. (2012) Thymocyte death by neglect: contribution by engulfing macrophages. *Eur. J. Immunol.* 42:1662-1667. IF: 5.103

Tompa P. (2012) On the supertertiary structure of proteins. *Nat. Chem. Biol.* 8(7):597-600. IF: 14.690

Tompa P. (2012) Intrinsically disordered proteins: a 10-year recap. *Trends Biochem. Sci.* 37(12):509-16. IF: 10.840

Tretter L., Adam-Vizi V. (2012) High Ca(2+) load promotes Hydrogen peroxide generation via activation of α -glycerophosphate dehydrogenase in brain mitochondria. *Free Rad. Biol. Med.* 53:2119-2130. IF: 5.423

Vamos E.E., Boros I.M. (2012) The C-terminal domains of ADA2 proteins determine selective incorporation into GCN5-containing complexes that target histone H3 or H4 for acetylation. *FEBS Lett.* 586:3279-3286. IF: 3.538

Várkuti B.H., Yang Z., Kintses B., Erdélyi P., Bárdos-Nagy I., Kovács A.L., Hári P., Kellermayer M., Vellai T., Málnási-Csizmadia A. (2012) A novel actin binding site of myosin required for effective muscle contraction. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 19(3):299-306. IF: 12.712

Wirth R., Kovács E., Maróti G., Bagi Z., Rákhely G., Kovács K.L. (2012) Characterization of a biogas-producing microbial community by short-read next generation DNA sequencing. *Biotechnol. Biofuels* 5:41. IF: 6.088

Wojtasz L., Cloutier J.M., Baumann M., Daniel K., Varga J., Fu J., Anastassiadis K., Stewart A.F., Reményi A., Turner J.M., Tóth A. (2012) Meiotic DNA double-strand breaks and chromosome asynapsis in mice are monitored by distinct HORMAD2-independent and -dependent mechanisms. *Genes Dev.* 26:958-73. IF: 13.892

PENKE BOTOND KÖSZÖNTÉSE



2012. október 12.-én ünnepeltük Penke Botond akadémikus 70. születésnapját a Szegedi Akadémiai Bizottság Székházában, ahol egy bensőséges hangulatú tudományos üléssel is megemlékeztünk az iskolateremtő tudós munkásságáról.

Penke Botond 1942. október 13.-án született az akkor Magyarországhoz tartozó Beregszászon. Tanulmányait Szatmárcsekén kezdte, Debrecenben volt középiskolás, majd az ELTE TTK-n szerzett biológia-kémia szakos tanári oklevelet. 1965-től az akkori JATE Szerves Kémiai Tanszékre került Szegedre, Kovács Kálmán professzor meghívására. Ez idő óta a Szegedi Tudományegyetem, illetőleg jogelődjeinek munkatársa, tanársegédttől a tanszékvezető egyetemi tanárig tartó beosztásokban. 2001-ban lett az MTA tagja.

Szerteágazó érdeklődése miatt számos kutatási irányt művelt, illetve honosított meg a fehérjék aminosav összetételének újszerű meghatározásától a szintetikus peptidkémiaán keresztül az elméleti kémiáig, a receptor tisztítástól a neurodegenerációig. Munkássága során foglalkozott peptidhormonok analógjainak szintézisével, radioimmuno-assay módszerek kidolgozásával, peptid-szulfátészterek előállításának új eljárásaival. Az utóbbi években érdeklődése részben az elméleti kémiai módszerek felhasználása, illetőleg a peptidok különböző betegségek patomechanizmusában betöltött szerepére irányult, különös tekintettel az Alzheimer-kórra. Több mint háromszáz tudományos közleménye jelent meg, melyekre több ezer idézetet kapott. Iskolateremtő tevékenységét számos sikeres tanítványa is jelzi. Számos kitüntetésnek, nívós tudományos díjnak a birtokosa. A mai napig aktívan dolgozik, tagja a Magyar Tudományos Akadémia Szupramolekuláris és Nanoszerkesztési Anyagok Kutatócsoportjának, számos tudományos együttműködésnek részese.

Professzor Úrnak további jó egészséget és sikereket kívánunk!¹

Tóth Gábor
Tanszékvezető egyetemi tanár
SZTE ÁOK
Orvosi Vegytani Intézet

Szűcs Mária
tudományos tanácsadó
SZTE ÁOK
Orvosi Vegytani Intézet és
MTA SZBK



¹ A Szegedért Alapítvány tudományos kuratóriumának 2013. évi díját Penke Botond akadémikusnak ítélte.

MEGHÍVÓ

Tisztelt Kollégánk!

A **Magyar Biokémiai Egyesület (MBKE)**, a **Magyar Genetikusok Egyesülete (MAGE)** és a **Sejt- és Fejlődésbiológiai Szakosztály**, felismerve a tagjainkat összekötő érdeklődési köröket, 2013-ban első ízben nagyjelentőségű közös rendezvényt szervez (2013. április 5-7, Siófok),

**„Hungarian Molecular Life Sciences 2013
(Molekuláris Élettudományi Konferencia 2013)”**

címmel.

A három nagy múltú, rokon szakterületek kutatóit összefogó egyesület a közös szervezéssel a legnagyobb hazai élettudományi konferenciát hívja életre. Felsőoktatási intézményekből, továbbá a Magyar Tudományos Akadémia valamint a minisztériumok által fenntartott kutatóintézetekből, mintegy négyszáz résztvevőt várunk. Az egyesített konferencia felvállalja mindhárom egyesület hagyományait, így a rendezvény a **X. Magyar Genetikai Kongresszus, a XVII. Sejt- és Fejlődésbiológiai Napok, valamint a Magyar Biokémiai Egyesület 2013. évi vándorgyűlése** is lesz egyben. A közös szervezés a korábban elkülönült szakterületek integrálásával lehetőséget nyújt arra, hogy a hazai élettudományi konferenciák történetében új minőséget hozzunk létre. A konferencia célja fórumot teremteni a **klasszikus és molekuláris biokémia és sejtbiológia, a szerkezeti biológia, a fejlődésbiológia, a klasszikus és molekuláris genetika, az emberi betegségek molekuláris biológiája, a rendszerbiológia, a szintetikus biológia, a genomika és a bioinformatika** területén dolgozó kutatók számára. Az egyesített konferenciát hagyományteremtő szán-

dékkal szervezzük. Alkotó szellemű, a szakmai megbeszéléseket központba állító, de egyben elegáns kongresszust szeretnénk szervezni, ahol régi ismerősök találkozhatnak, és új munkakapcsolatok szülehetnek.

A konferenciánkat a minden igényt kielégítő siófoki, Hotel Azúr konferenciaközpontjában rendezzük meg. A helyszínt úgy választottuk, hogy az előadó termek és a poszterkiállítások, valamint a cégek kiállításai az éttermekkel és a szállodai szobákkal egy épületegyüttesben helyezkedjenek el, ahol bőségesen vannak szakmai megbeszélésre alkalmas közösségi terek, valamint kikapcsolódást szolgáló létesítmények is.

Meggyőződésünk, hogy az egyesített konferencia páratlan lehetőséget nyújt a hazai és külföldi kutatók számára, hogy multidiszciplináris nézőpontból tekinthessünk egymás kutatási területére. Ezennel tisztelettel hívjuk Önöket, legyenek résztvevői ennek a molekuláris biológiai kutatások számára fontos újszerű kezdeményezésnek. Számítunk az Önök részvételére abban, hogy kiváló hangulatú, emelkedett és emlékezetes, mindnyájuk számára hasznos tudományos rendezvényt hozhassunk létre. Az előadások nyelve angol.

A beküldött előadás anyagokat is angol nyelven várjuk. A konferenciát a Diamond Congress Kft-vel együttműködésben szervezzük. A Diamond Congress munkatársai kérésre további részletes információval szolgálnak.

A konferencia szervezői nevében:

Prof. Fésüs László

Dr. Erdélyi Miklós

Prof. Szabó Gábor

Prof. Vértessy G. Beáta

Prof. Putnoky Péter

Prof. Sass Miklós

MBKE

MAGE

Sejt- és Fejlődésbiológiai
Szakosztály

43. MEMBRÁN-TRANSZPORT KONFERENCIA SÜMEG, 2013. MÁJUS 21-24.

Kedves Kollégák!

Örömmel értesítünk minden kedves korábbi résztvevőt és érdeklődő kutatót, hogy az immár több mint négy évtizedes tradíciókkal rendelkező, soron következő Membrán-Transzport Konferenciát **2013. május 21-24.** között rendezzük meg Sümegen. A konferencia fő témái között szerepel a membránszerkezet és dinamika, kölcsönhatások, a változatos (celluláris, organelláris, vezikuláris) membránfunkciók, ABC-transzporterek, membránfehérje-modellezés, jelátvitel és angiogenezis. A konferencia hagyományosan multidiszciplináris jellege miatt azonban nagy szeretettel várunk minden biokémiai, biofizikai, genetikai, élet-tani, immunológiai vagy nano- és gyógyszer tudományi témát, amely közvetlenül vagy közvetve kapcsolódik a biológiai transzportfolyamatokhoz és membránokhoz. A program végső összeállításában kifejezett célunk, hogy megjelenítsük a különböző kutatási területek meghatározó hazai kutató személyiségeit illetve a figyelemreméltó eredményeket felmutató fiatal kutatókat.

A sümegi Membrán-Transzport Konferencia résztvevőinek hagyományosan igen színes és tág – az alaptudományoktól a klinikai témákon át az alkalmazott kutatásig terjedő – érdeklődési palettája, a kutatógenerációk széles – a tudományos diákköröstől a szenior kutatóig terjedő – spektruma, illetve a tartalmas kulturális programokkal és elmélyült szakmai párbeszéddel színezett baráti, családi légkör mindig is kitüntetett vonzerőt jelentett a hazai konferenciák között. Feltett szándékunk, hogy az idei szervezés témaválasztásaival és megújult társasági programjaival tovább öregbítse a konferencia hírnevét.

A konferencia helyszíne idén is a **Hotel Kapitány** lesz, és a szervezésben a **Remedicon Kft.** segítségére támaszkodunk. A szakmai programok összeállí-

tásában tevékeny szerepet vállal a Magyar Biofizikai Társaság Membrán- illetve Molekuláris Biofizikai Szekciója. Köszönettel tartozunk kiállítóinknak és szponzorainknak, akik támogatása lehetővé teszi programjaink magas színvonalú szervezését.

További információk, a határidők, a regisztrációs, szállásfoglalási és absztrakt-beküldési felületek a Remedicon Kft. megújult honlapján érhetők el: www.remedicon.hu

Pályázati felhívás Kovács Tibor díjra

A korábbi évekhez hasonlóan a konferencia kuratóriuma Kovács Tibor díjat adományoz két, 35. életévét még be nem töltött, kiváló eredményeket felmutató fiatal kutatónak. Pályázni a konferenciára benyújtott absztrakt, szakmai önéletrajz és publikációs jegyzék elektronikus megküldésével lehet: kellermayer.miklos@med.semmelweis-univ.hu. A díjazottak a konferencia nyitóünnepségét követően tartják (a vitával együtt) 20 perces előadásukat.

Határidő 2013. március 17.

Felhívás a Romhányi György Alapítvány Pályázatára

Idén is meghirdetésre kerül a részvételi díj pályázat a 35. életévet még be nem töltött fiatal kutatók, elsősorban PhD hallgatók részére. Pályázni a konferenciára benyújtott absztrakt, szakmai önéletrajz és publikációs jegyzék elektronikus megküldésével lehet: kellermayer.miklos@med.semmelweis-univ.hu.

Határidő 2013. március 17.

Üdvözlettel,

*Dr. Kellermayer Miklós
Semmelweis Egyetem
Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet*

PEPTIDKÉMIAI MUNKABIZOTTSÁG ÜLÉSE

Az MTA Szerves és Biomolekuláris Kémiai Tudományos Bizottság keretében működő Peptidkémiai Munkabizottság 2013. május 29-31 között tartja éves ülését, immár hagyományosan Balatonszemesen a Richter Gedeon Vegyészeti Gyár NyRt. üdülőjében.

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

További információ az alábbi címen kapható:

Dr. Mező Gábor

MTA-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoport

tel.:(1)-372-2500/1433,1426

email: gmezo@elte.hu

A munkabizottsági ülés támogatói:



Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt., Budapest,

Alapítvány a Magyar Peptid- és Fehérjekutatásért, Budapest

TISZTELT KOLLÉGÁK!

A Magyar Biokémiai Egyesület jogosult arra, mint „Az egyesülési jogról szóló 1989. évi II. törvény” szabályai szerint létrejött szervezet, hogy magánszemélyek adóbevallásuk során adójuk 1%-át az Egyesületnek ajánlják fel.

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

19815730-2-09

Értékes támogatásukat előre is köszönve, üdvözlettel

Fésüs László
elnök

Vértessy Beáta
főtitkár

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, 2011-2012-es években megjelent magyar vagy idegen nyelven publikált tudományos dolgozattal. A pályázó a pályázati határidő lejártakor nem lehet több 35 évesnél.

A beérkező pályázatokat a Kuratórium elbírálja, és 2013-ben 2 díjat oszt ki: 50 000 Ft-t a szemészeti biokémia és 50 000 Ft-t a retinakutatás témában. A díjakat és az oklevelet a Magyar Szemorvostársaság Kongresszusán adjuk át.

**A pályázatok beadási határideje 2013. április 30,
Prof. Dr. Janáky Márta, SZTE ÁOK Szemészeti Klinika,
6720 Szeged, Korányi fasor 10-11 címre.**

Szeged, 2013. március 5.

Prof. Dr. Janáky Márta
az Alapítvány a Tudományos Szemészetért
Kuratórium elnöke

**BÚCSÚ BOROSS LÁSZLÓ PROFESSZORTÓL*
(1931-2012)**

„Mors terribilis iis, quorum cum vita omnia extiguuntur, non iis quorum laus emori non potest.”

Kedves rokonok, barátok, kollégák! Cicero szavaival Búcsúzom Boross Lászlótól. Valóban a halál csak azok számára rettenetes, akik számára az élettel minden véget ér, de nem azoknak, akiknek emlékét mások szeretete és tisztelete megőrzi. Boross Lászlót életében szeretet és tisztelet övezte, s ez teszi emlékét maradandóvá, most is, amikor már fizikai lényében nem lehet közöttünk.

A pályatársak és kollégák nevében búcsúzom. Tudományos pályafutása Pécsen, Cholnoky professzor intézetében indult, és a Magyar Tudományos Akadémia Biokémiai Intézetében, Budapesten, a Karolina úton bontakozott ki. Amikor itt fiatal kutatóként első lépéseimet tettem a pályán, akkor Boross László már tekintélyes csoportvezető volt. Őszinte érdeklődéssel fogadta kérdéseimet és sietett segítségemre, ha hozzáfordultam tanácsért. Már akkor megfogott alapos tudása és elkötelezettsége a tudomány iránt. Sok-sok érdekes beszélgetést folytattunk több mint egy évtizeden át szakmáról és a világ dolgairól. Hiányzott, amikor elment, hogy Szegeden elfoglalja a Biokémiai Tanszék katedróját. Laci jeles alakja volt a magyar biokémiának, de otthonosan mozgott a világban is. Jó kapcsolatokat ápolt Szentgyörgyi Alberttel, Bay Zoltánnal, Ephraim Kachalsky-val, Izrael néhai biokémikus államelnökével, akinél hosszabb időt töltött vendégprofesszorként. Kapcsolatunk Budapestről történt távozása után mindvégig fennmaradt. Nyugalomba vonulása után is be-benézett az Intézetbe, s ilyenkor is kitűnt töretlen érdeklődése és tájékozottsága a biokémia legújabb dolgaiban. Jó volt vele beszélgetni.

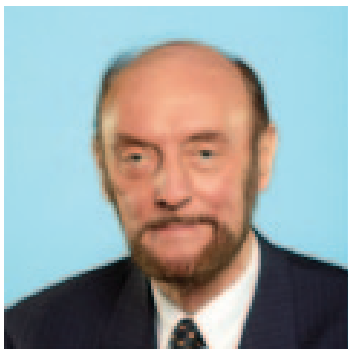
Most amikor búcsút veszünk Boross Lászlótól, tudjuk, hogy egy jeles tudóst, türelmes és eredményes professzort és egy jó kollégát veszítettünk el. Szomorúságunkat az enyhíti, hogy tudása és munkája nem volt eredménytelen. Tovább él tanítványaiban, s az idő múlásával, most már mondhatom, tanítványainak tanítványaiban, akik méltón képviselik a Karolina úton, szerte az országban, s a nagyvilágban a precizitásáról és alaposágáról híres Boross iskolát.

Búcsúzunk azzal, hogy szakmai hagyatékát és emlékét őrizve dolgozunk tovább.

Budapest, 2013. január 12.

Závodszy Péter
MTA Természettudományi Kutatóközpont
Enzimológiai Intézet, Budapest

*Elhangzott Boross László búcsúztatásán, a városmajori katolikus templomban.

**FRIEDRICH PÉTER
(1936-2013)**

A Magyar Biokémiai Egyesület 2012-ben ünnepelte fennállásának 50 éves évfordulóját. Az MTA épületében, az alapítás helyszínén tartott, sokáig emlékezetes ünnepi emlékülésen néhányan jelen voltak azok közül, akik ezen időszak alatt végig az Egyesület tagjaiként tevékenykedtek a hazai biokémiáért. Képletesen ezek közé tartozott Friedrich Péter tagtársunk is; személyesen nem volt ott az emlékülésen, de az Egyesületért végzett önzetlen munkája, nagyszerű nemzetközi kapcsolatépítési képessége, személyiségének varázsa benne volt a levegőben, a felszólalásokban. Jó volt tudni, hogy meglátogathatjuk, vele is fel tudjuk idézni az öt évtized sikereit, jeles eseményeit. Ez év januárjától Péter már nincs közöttünk.

Friedrich Péter 1936-ban született Budapesten. A Budapesti Orvostudományi Egyetemen 1960-ban diplomázott, majd a miskolci városi kórház központi gyakornokaként dolgozott. 1962-től az MTA Biokémiai Intézetének kutatója, vezető munkatársa - 17 éven keresztül, mint az intézet igazgatója. 1996 és 2002 között az MTA Biológiai Osztályának elnöke volt.

„Nagyon nehéz egy nekrológban arról írni, hogy „mennyi jót neveltünk együtt”. Mivel mégis ez az igazság, kénytelen vagyok ehhez tartani magam. Péter számára minden olyan projekt, amelyben együtt vettünk részt, egyszerre volt halálosan komoly és egyben rettenetesen szórakoztató is. Igazából az 1970-es évek végén, egy hazai kis biokémiai konferencián ismertem meg először, ahol átfogó előadásokat tartottak az akkori „nagyok”, én meg lelkesen hozzászóltam, hogy milyen jó így összefüggésekben hallani a tudomány egyes területeiről. Péter is hozzászólt, és kicsit fintorogva megjegyezte, hogy „a közlemények gondos olvasgatása viszont nem helyettesíthető és többnyire hatékonyabban tájékoztat”. Azóta is emlékszem, hogy mindenki csúfosan nézett rám, viszont a szünetben Péter kedvesen rám vigyorgott és azt mondta, hogy ne legyenek abban biztos, hogy a megjegyzése pont nekem szólt.

Mivel szomszédos épületekben dolgoztunk a Karolina út és Diószegi út sarkán, és Péter mindenkivel jóban volt, hamar rájöttem, hogy egyedül ő tud olyan jól angolul, hogy nemzetközi lapok számára is azonnal elfogadható nyelvvé tudja átformálni döcögő angolságú cikkeinket. Szerintem ez volt akkoriban, a 70-es években a legfontosabb jövedelme - hivatalos fordítóként látta el ezt a feladatot, és persze még a szakmai marhaságokat is kijavította. Igaz, hogy 1965-ben már egy szerzős BBA cikke jelent meg, majd 1967-68-ban Oxfordban dolgozott tanulmányúton, de amint kiderült, igazából szótárból tanult meg angolul, amikor az Orvosegyetem elvégzése után - a már megkezdett kutatói munka ellenére - két évre egy miskolci orvosi rendelőbe száműzték. (Sarkadi Balázs)

Nagy nemzetközi visszhangot váltottak ki az enzimek szupramolekuláris szerveződésével kapcsolatos kutatásai és e tárgyban írott monográfiája. Ugyancsak jelentős eredményeket ért el kutatócsoportja a memória molekuláris alapjainak feltárásában. A tudományban is mindig az érdekességet, a szépséget kereste. Feledhetetlenek azok a fehérjekomplexek, amelyeket eprekből és mindenféle más gyümölcsökből rakott ki, mint ahogy örök emlék marad az is, ahogyan előadásain a gyümölcslegyek memóriájának változásait szapora szárny-csapásokkal illusztrálta. A tényeket mindig színükről és visszájukról egyszerre szemlélő fanyar humorának érzékeltetésére hadd idézzünk egy bekezdést a memóriáról adott egyik interjújából.

„Mi tekinthető a fenti folyamatban „emléknyomnak”? Leegyszerűsítve a választ: a káliumcsatorna foszforiláltsága. Ha a P-csoportot lehasító protein foszfatáz (PP) enzimek hatására ez megszűnik, az eredeti magatartás visszaáll. Talán kiábrándító, hogy a sokat keresett, misztifikált emléknyom mindössze egy foszforsav – hasonló ahhoz, ami a hajdan népszerű Trisó súrolószerben volt. Ne feledjük azonban, hogy a polcon tartott foszforsav nem emléknyom. Ezzé csak akkor nemesedik, ha egy idegsejt-kapcsolat megfelelő részletében egy membrán-kálium-csatorna fehérjéjébe a fent vázolt módon beépül. Ha ezt a sejtes szerkezetet durván elroncsoljuk, építőköveire esik szét, és másodlagos folyamatok az alkatrészeket felismerhetetlenné szabdalják. Az „emléknyom” voltaképpen az a sejtes-molekuláris elrendezettség, amelyet ilyenkor óhatatlanul megsemmisítünk. Ha egy vitrin tartalmát darabokra zúznánk, majd a törmeléket beöntenénk egy ép vitrinbe, a korábbi biedermeier hangulatot hiába keresnénk.” (<http://beszelo.c3.hu/cikkek/a-tanulas-es-a-memoria-molekularis-alapjai>)

Friedrich Péter 1986 és 1990 között egyesületünk alelnöke, 1990 és 2005 között pedig elnöke volt. Elnöksége alatt az egyesület új kezdeményezésként három igen sikeres angol nyelvű nemzetközi konferenciát szervezett „International Conference of the Hungarian Biochemical Society” néven, az elsőt 1993-ban Debrecenben, majd Szegeden (1995) és Pécsen (1997). Ezt követően a szegedi nemzetközi konferencián megalakult Molekuláris Biológia Szakosztály rendezett tíz éven át nagy léptékű konferenciákat, rugalmasan alkalmazkodva az adott korszak igényeihez és lehetőségeihez.

A nevéhez fűződik az 1990-es hazai FEBS kongresszus megszervezése. 1990 és 1992 között a FEBS elnöke volt. 2005-ben megkapta a FEBS-ért végzett munka legmagasabb kitüntetését, a FEBS Diplome d’Honneur-t. 1990-ben a szervező munkálatok finisében vette át az irányítást. A Biokémia újságban így foglalta össze a szervezés nehézségeit: „A megbízható, rutinos szervező titkár elmenekült a süllyedő hajóról, a helyére felvett dinamikus fiatalembert pedig pár hónapon belül nekünk kellett menesztelnünk, mert a dinamizmusa meghaladta az elfogadható mértéket... Fél évvel a kongresszus kezdete előtt úgy álltunk, mint a szedett fa.”

Sarkadi Balázs: „A következő érdemi találkozásunk már az 1990-es magyarországi 20. FEBS konferencia előjátéka volt, amikor mindketten a Magyar Biokémiai Egyesület elnökségi tagjai voltunk (elnökünk, Straub F. Brunó ak-

koriban nemigen ért rá velünk foglalkozni), és hosszú vajúdas után kiderült, hogy a konferencia rendezése egyáltalán nem halad, rettenetes bukás várható, ha nem lépünk valamit. Péter villámcsapás-szerűen átvette a kezdeményezést, gyorsan kialakított egy hatékony stábot, és attól kezdve (Péter titkárnője Bíró Éva minden energiájának felhasználásával) az Enzimológiai Intézet folyosóján, egy hűtőszekrény tetején sikerült megszervezni a többszáz fős nemzetközi konferenciát. Ezt sehogy máshogy nem lehetett megtenni, mint folyamatos röhögések közepette, hiszen akkor még nem volt igazi számítógépes háttér, az absztraktokat egy üres irodában raktuk szét és csoportosítottuk, a programot és az absztrakt füzetet is kézzel raktuk össze és szinte laponként hordoztuk a nyomdába. Persze a konferencia teljes siker lett (bár közben a két helyszín, a Műegyetem és a Közgáz Egyetem között éppen lezárták a Szabadság hidat, és a nagy európai felszabadulási hullámban (1990!) százával jelentek meg az ugyan nem regisztrált, de boldogan utazóképesse vált orosz, román, litván, lett, bolgár stb. kutatók. Nekik – mit volt mit tenni - gyorsan valamilyen olcsó szállást kellett szerezni, ingyen belépőt adni, és de facto vajas kenyeret osztogatni éhenhalás ellen a regisztrációs ablakoknál. Közben napi FEBS újságot szerkesztettünk és adtunk ki, küzdöttünk a beragadó diabetitókkal („hát nem vagyunk egy vetítő nemzet”, mondta Péter), álltunk a portán és kísérgeltük az elveszett résztvevőket. Aki ebben a kalandban részt vett (és persze sokan voltunk) sosem fogja elfelejteni Péter örökös biztató mosolyát, a percenként kiosztott sztorikat és vicceket, közben az abszolút biztonságos főszervezői működést. Péternek minden téren hasonló volt a hozzáállása – ha viccelt, az mindig komoly dolog volt, de megsértődni sem lehetett, akármilyen emlékezetes maradt is egy-egy mondása. Akár az MBKE elnökeként, akár az MTA Biológiai Osztály elnöki szerepében, egyszerre volt hatékony és laza, jókedvű, de szigorú és elfogadható. Mindig egy-egy új arca jelent meg. Egyszer a FEBS elnökségét vittük el vacsorázni az MTA Székház akkor elkészült, gyönyörűen helyreállított klub-éttermébe. Háttérként halk zongoramuzsika szólt, a klubban profi zongorista szolgáltatta a műsort. A vacsora vége felé Péter odalépett hozzá, és megkérdezte, hogy nem próbálhatná-e ki a hangszert. A kicsit habozó zenész végül beleegyezett, és utána – mindannyiunk teljes elképedésére – egy fantasztikus műsor következett:



Péter világ-szlágereket, Chopin mazurkákat és magyar nótákat játszott vegyesen, de remekül, a legprofibb módon. A boldogan tapsoló éttermi közönség előtt meghajolt, visszajött az asztalhoz és szolidan megjegyezte: egyetemista koromban bárzongoristaként kerestem a kenyeremet, úgy látszik még most is egész jól megy...”

Friedrich Péter a 2005-ös FEBS kongresszus és IUBMB konferencia elnöke volt. Az ő nevéhez fűződik a kongresszus jelmondatának kitalálása: “The protein world – Science is fun!” Valóban Friedrich Péter számára a fehérjék világa az öröm kifogyhatatlan forrása volt. Ennek illusztrálására álljon itt néhány idézet egyik

diákjával, Jékely Gáspárral való levelezéséből:

“A Csopak-Arácsi birtokunk évről-évre fejlődik. A telek felső végében lévő bungalow-t felújítottam, és bevezettem a telefont, lap-toppal, printerrel és internettel. Így minden nyáron én tudtam meg elsőnek, ha egy cikkünket visszautasították.”

“Csoportunk biológiai koncepciója vitathatatlan: SZB kb. egy hónapja szült, Alig egy hete, TA gravida, AG-nak szintén egy hete fia született, Attila is mintha gömbölyödne... Spét-reakcióként Magának is van magzata. Igazán örülök, hogy szaporodik a nemzet kiművelt része is, csak azt nem tudom, hogy az OTKA-nak miként számíthatom fel e biológiai produkciót.”

“Most kaptam kézhez az SZBK International Advisory Board-jának a legfrissebb jelentését. Megdöbbenve írták, hogy intézetünkben a csoportvezetők többségének életkora 60 év felett van. Ez odakint nonszensz, de megállapítják, hogy ezek a serény múmiák manapság még többet termelnek, mint a kölyök-múmiák. Későn érő nemzet vagyunk. De annál zamatosabb.”

Pétert nagyon kedvelték külföldi kutatási partnerei, a FEBS tisztségviselői, általában a nemzetközi biokémikus közösség. Halálának hírére sokan telefonáltak, fejezték ki részvétüket. Richard Perham, a FEBS Journal szerkesztő bizottságának elnöke írja: „I have heard that Peter Friedrich has died. I am very sorry to learn this - I think I must have met Peter on my first visit to Budapest in 1965. I was invited to Elődi's laboratory as a PhD student after the FEBS meeting in Vienna. We all had shared interests in glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase and aldolase at the time. Later our interests crossed again in chemical crosslinking and supramolecular enzyme structure. I always enjoyed his company.”

Befejezésként álljon itt Csermely Péter Egyesületünk nevében elmondott temetési beszédének egyik gondolata: „Azon a napon, amikor Friedrich Péter eltávozott közülünk, egy gyertyát gyújtottam az emlékére. Azaz inkább hármat, mert Péterhez csak olyan gyertya illett, amelynek három kanóca volt. Ahogyan a megemlékezés végén elfújtam a gyertyákat, kettő elaludt ugyan, de a harmadik..., a harmadik égve maradt. Pontosan így maradnak velünk Friedrich Péter gondolatai, és magával ragadó, elbűvölő egyéniségének példája.”

2013. február

Fésüs László, Sarkadi Balázs és Csermely Péter

FÉL ÉVSZÁZAD A KAROLINA ÚTON¹

Friedrich Péter

Megszámoltam minap, mennyi ideje dolgozom a Karolina úti kutatóintézetben és megdöbbsentem: közel voltam az 50 évhez! Ehhez hozzávehetem azt az öt évet, amit a Puskin utcai Orvosi Vegytani Intézetben töltöttem, mint diákkörös. Straub F. Brunó professzor, az OVI igazgatója, amikor először hívott minket össze, zöldfülű kezdőket, így fogadott: ne szépítsük, maguk most idejönnek és zavarnak minket. De ha komolyan gondolják ezt a kutatósdit, akkor ne hagyják lerázni magukat.

Én nem hagytam, és 6. éves medikus koromra két pályadíjat nyertem: Az E. coli béta-galaktozidáz enzimének induktív szintézise és Enzimek szerepe az orvosi diagnosztikában című dolgozattal. Ez összevetve kollégáimmal igen szép teljesítménynek számíthatott. Abban az évben (1960) az OVI-ba egyetlen frissen végzett hallgató sem jelentkezett. Joggal reméltem, hogy ezt az állást megkapom.

A meglepetés akkor ért, amikor az egyetemi elosztó-bizottság leült velem terveimet megbeszélni. Az OVI említésére az elnöknő felkapta a fejét: az már foglalt – mondta. Kisebbségi vita kerekedett köztünk, ami felesleges volt, sőt káros. A bizottságtól azt várták, hogy minél több munkás-paraszt-származású végzőst juttasson egyetemi álláshoz, nehogy az osztályidegen elem megrontsa az ifjúságot. Én polgári származék voltam, enyhe klerikális beütéssel és nem voltam KISZ-tag (1956 még közel volt). A pesti kutatólabor helyett ajánlotta a diósgyőri kórház rutin-laborját. Nem fogadtam el, de azért megkaptam. Pár hónap múlva Miskolcon voltam. A laborban kevés volt a munka és unalmas. Délután sportoltam, este pedig magyar szakcikket angolra-fordítását gyakoroltam az Acta Microbiologica számára.

Straub professzortól volt egy ígéretem, hogy ha az egyetem nem megy, megpróbál bevinni az MTA Biokémiai Intézetébe. December közepén távirat érkezett tőle: „tud.smtársi állás, 1800Ft/hó, MTA Biokémiai Int.ben elfoglalható, 1962. jan. 2.-án. 8 hónapi próbaidővel. Elfogadja? Straub.” Elfogadtam. Nem volt nálam boldogabb ember széles BAZ megyében. Belépésem délelőttjén felkerestem dolgozószobájában.

- Nyolc hónapja van, hogy bizonyítson, - figyelmeztetett. Szedje össze magát. Most már magán múlik...
- Összeszedtem magam. Elbocsátásról többé nem esett szó. Csak idén, tavasz közeledtén, amikor visszavonulok.

¹ Friedrich Péter kivételes egyéniségét (beleértve kitűnő, olykor szarkasztikus humorát is) tükrözi az alábbi írása, amit három évvel ezelőtt írt, összefoglalva a Karolina úti intézettel elválaszthatatlan pályáját. Az írás publikálatlan, de eredetileg egy, az intézetről szóló, de meg nem valósult kiadvány számára készült.

Kutatás a Biokémiai Intézetben

Igyekszem a magam élményeire szorítkozni. Sommásan: ficáncoltam, mint hal a vízben! Reggeltől estig kísérleteztem, sokat pancsoltam. Szabolcsi Gertrud csoportjában kaptam helyet. Első munkanapomon azt a feladatot osztották rám, hogy hozzak el Csepelről két nagy kannyulat, GAPD preparálás céljára. Hazafelé taxival jöhöttem. Mikor megérkeztem az Intézetbe, a preparatív laborban sokan várakoztak, arra kíváncsian, hogy hogyan állom ki a próbát. A nyulat akkoriban úgy vágták, hogy két ember elkapta két-két lábát, egy a füleit és ugyanez a személy levágta - éles késsel - a nyúl fejét. A mosdó felett elvéreztettem, ekkorra már úgy néztünk ki, mint a Greve-tér a francia forradalomban. A közönség némi csalódással feloszlott, hogy a próbát szemrebbenés nélkül kiálltam. Nézőim figyelmen kívül hagytak egy igen fontos tényezőt: az én orvosi végzettségemet. Aki hat éven keresztül vérző emberek között tevékenykedett, azt nem lehet vérző nyulakkal meglepni.

A GAPD preparálása igen egyszerű. A nyulakról lemaceráljuk az izmokat, ledaráljuk és vízzel extraháljuk: egy adag általában egy 5 literes uborkásüvegben elfér. Porított NH_4SO_4 -et adagolunk a kevertetett kivonathoz. Egy bizonyos ionerősségnél a GAPD hirtelen kikristályosodik. Ez azonnal látszott, mert a mikrokristályok selymes fényt („schlieren”) adtak az üvegnek. Analóg módon lehetett előállítani több más glikolitikus enzimet, amikkel szerkezet-funkció összefüggés kísérleteket végeztünk. Mindenkinek megvolt a saját vagy csoporttémája. A témák igen közel álltak egymáshoz, így csaknem mindenki érdemben hozzá tudott szólni a másik munkájához. Ha egy csoport elért valami eredményt, azt munkabeszámolóra, illetve cikkvitára bocsájtotta. Intézetvezetői engedély nélkül cikket beküldeni tilos volt!

Első tudományos munkámat a GAPD fotóoxidációs módosításáról Polgár Lacival végeztem. Kiszámítottuk, hogyha az első nap éjfélkor elindítjuk a kísérletet, másnap kora délután érünk a végére. Felváltva aludtunk egy kanapén és felváltva vettünk mintákat; ez volt életem „legszellemesebb” kísérlete. A kísérlet sikerült, a cikket megírtuk, beküldtük a Nature-be. Ugyan hová küldhettük volna?! A folyóirat csekély változtatásokkal elfogadta. Akkor ezt teljesen természetesnek találtuk.

Munkabeszámoló és cikkvita

Straub professzor ragaszkodott hozzá, hogy minden cikk átmenjen az előzőekben már említett kettős szűrőn. Munkabeszámoló és cikkvita – minden héten, kedden, 9 órakor kezdődött. Ezekon minden kutatónak részt kellett venni. A fiatalokat sokat ostorozták, hogy nem nézik át a cikkvita és munkabeszámoló dokumentumait és nem szólnak hozzá. Igen ám, de az akkori öregek azonnal magukhoz ragadták a szót, a fiataloknak, ha volt is kérdésük, nem volt módjuk feltenni. Azt hiszem, én javasoltam, hogy kövessük a brit hadsereg tisztgyűléseinek gyakorlatát: ezen a legfiatalabb tiszt szól elsőnek, őt követik az egyre rangosabbak. Hiszen ha a tábornok szól, további vitának helye nincs. Ezt a sémát követtük éveken keresztül. A Prof. e sémát továbbfejlesztette. Teljesen váratlanul rámutatott valakire és kérdezte: magának mi a véleménye? Kínos volt, ha nem volt vélemény. Senki sem lehetett biztonságban...

What's New's Club és tudományos publicisztika

1967-ben kandidátusi fokozatot nyertem enzim-koenzim kölcsönhatások témából, majd egy éves ösztöndíjat fogadhattam el az EMBO-tól. Egy évet töltöttem Oxfordban a Biochemistry Department-ban, ahol Prof Keith Dalziel laboratóriumában birkamájából kellett enzimeket preparálnom és kinetikailag jellemeznem.

Hazajövetelem után önálló csoportvezető lettem, az első két hallgatóm Arányi Péter és Hajdú János, mindkettő jelentős karriert futott be. Aztán kineveztek az Intézet tudományos titkárává. Ez, azt hiszem, akkor többet jelentett, mint ma.

A szakmai horizontunkat tágítani kellett, ezért megszerveztem a What's New's Club-ot, mely egészen olyan volt, mint egy mai Journal Club, csak intenzívebb. Minden csütörtökön ebéd után egy fiatal adott elő, hogy egy érdekes, de közvetlen témánkkal nem összefüggő cikket referáljon. A WNC igen hamar népszerű lett, presztízs volt benne fellépni, csak számomra kissé fárasztó és időigényes volt a fiatal kutatók felkészítése. Mintegy két éves működés után a szervezést átadtam másnak, aki aztán az egészet lassan elaltatta. Szelleme azonban a különböző Intézeten belüli és kívüli Journal Club-okban ma is tovább él. A leglelkesebb Journal Club szervező „Sumi bácsi” volt, teljes nevén Prof. Verne Schumaker, de mindenki csak becenevén szólította. Sumi bácsi full professor volt egy amerikai egyetemen, de elkövette azt a könnyelműséget – alighanem Závodszy Péter rábeszélésére –, hogy egy évet Magyarországon, a mi Intézetünkben töltsön, mint visiting professor. Azt hiszem volt benne némi altruisztikus hajlam a gyengébbek istápolására. Először az Akadémia folyosóján találkoztam vele; Závodszy Péter bemutatott egymásnak. A vendég végigmért, majd nagyon nem-angolos tagolással magára mutatott: I - am - shoe - maker. Magamra mutattam: I - am - bio - chemist! Barátságunk meg volt alapozva.

Sumi bácsi egy évig szervezte a Journal Club-ot a Vérellátó előadótermében, közvetlen ebéd után. És ez volt a baj. Miután bemutatta az előadót, majd helyet foglalt a hallgatósággal szemben, ekkor kezdődött Sumi gigászi, de eredménytelen küzdelme a rátörő álmosággal. Vitézül küzdött, de nem volt esélye. Erőfeszítéseit furcsa mimikai és hangeffektusokkal kísérte. A hallgatóság ifjabb, felelőtlen elemei igyekeztek lekottázni e konkrét programzenét. Mihelyt az előadó befejezte, Sumi bácsi felpattant és széles mosollyal az előadó felé fordult: „Wasn't it nice?” – csak helyeselni tudtunk.

Tempora mutantur et nos mutamur...

A világ közben gyorsan és jelentősen változott. A nyugati kutatóhelyek felé megnyílt az út, idehaza világkongresszusok szervezésével vonzottuk a külföldi kollegákat. FEBS és IUB kongresszusokat szerveztünk Budapesten, 1974-ben, 1990-ben és 2005-ben. A külföld számára látottságunk nagyon emelkedett. 1984-ben írtam egy angol nyelvű monográfiát (Friedrich P.: Supramolecular Enzyme Organization. Quarternary Structure and Beyond, 1984, 1986, Akadémiai, Pergamon Press.) Ezen könyv alapján védtem meg tudományok doktora tiziseimet.

Mintegy 15 éven át voltam a Magyar Biokémiai Egyesület elnöke. A szervező központ a Karolina úton volt, a szervező titkár: Bíró Éva. Közben 2 évig voltam a FEBS elnöke. A végén megjutalmaztak egy Diplome d'honneur-rel, ami a legmagasabb FEBS kitüntetés.

Az idők Intézetünkben is változtak.

- Nemzetközi színvonalú kutatók értek be, mint Patthy László, Polgár László etc.
- Straub F. Brunó 1986-ban visszavonult az intézet igazgatásától, helyét Keleti Tamás vette át, aki engem helyettesévé nevezett ki.
- Intézetünk bauxitbetonból készült szerkezete sürgős felújításra szorult. Keserves idők következtek. Az A-épületben lévő csoportok változatos helyekre lettek beszorítva: a B- épületbe, a műhelybe, Intézetünkkel szomszédos lakásokba, a Farkasréti Temető mögötti lakóházba.
- Keleti Tamás kiemelt igazgatói célfeladatnak tekintette a felújítás ellenőrzését. A szerződést be nem tartó kivitelezővel bonyolult bírósági ügybe keveredett. 1989 novemberében egy bírósági tárgyalásról jövet, a 12-es busz Moszkva téri állomásánál vitte el a szívhalál.

Halála után 17 évig én igazgattam az Intézetet, eközben az MTA levelező, majd rendes tagja lettem (1993, 1998). Az MTA Biológiai Osztályának elnöki teendőit 1996-2002-ig láttam el.

A rendszerváltás után lehetett és kellett is küzdeni az alap kutatásért, az akadémiai kutatóintézetekért. Napilapok hasábjain érveltünk az OTKA megtartása mellett, nyílt levelet írtunk (629 aláíróval) Horn Gyula miniszterelnöknek (Magyar Nemzet, 1995. november 9.). Nem tudom, harcos publicisztikánknak volt-e valami hatása, de az OTKA ma is működik.

Szabolcsi Gertrud akadémikus hosszantartó súlyos betegség után 1993-ban hunyt el. A Fiumei úti Temető kert ravatalozójában – Straub prof. kérésére – én búcsúztattam.

Straub professzor 1996-ban, felesége halála után 3 évvel távozott közülünk. A magyar biokémiában betöltött szerepét és jelentőségét a gyászbeszéd tömören összefoglalja:

„A legszűkebb kör, az Őt legtovább közelről látók, a Karolina úti Enzimológiai Intézet nevében veszek most végső búcsút tisztelt és szeretett főnöküktől, Straub F. Brunótól.

A legutóbbi időket leszámítva, naponta akárhányszor találkozhattunk Vele, amint csendesen cigarettázva sétálgatott szobája előtt a folyosón. Több mint negyedszázadon át volt abszolút tekintély és hatalom intézetünkben: abban a szcientometriai előtti ántivilágban az Ő érdeklődése volt impakt faktorunk, ritka dicsérete idézettségünk és meggyőződésem, hogy értékelése megbízhatóbb volt, mint a mai, mégoly objektív, kvantitatív módszerek. Szellemi ereje teljében vonult nyugállományba és azonnal, egyik napról a másikra elvágott minden szálat, ami

az intézet vezetéséhez kötötte: semmibe bele nem szólt, tanácsot csak kérésre adott, de a hozzá fordulót mindig szívesen fogadta. A nagy emberhez illő példát adott arról, hogyan kell elmenni: elegánsan félreállt, mintegy intve nekünk: tessék uraim, most magukon a sor!

Igen, tisztelt Professzor Úr, értettük és értjük immár e végső intést és megörnyed tőle a hátunk: a Szent-Györgyi – Straub vonalat továbbvinni gigászi feladat és mi óriások nem vagyunk. Erőnk és képességünk véges, de akaratunk lehet határtalan: fogadjuk itt a nyitott sír előtt, hogy minden tőlünk telhetőt megteszünk azért, hogy felnőhessenek e szegény országban új Szent-Györgyi Albertek és Straub F. Brunók!”

(Friedrich Péter 1996. március 7.-i, a Farkasréti temetőben elhangzott búcsúztatója)

* * *

Jóval a fenti szomorú események előtt, tehát az Intézet első virágjában, amikor az alapító atyák, anyák maguk is potensek voltak, a kutatás mellett a jókedv is jellemezte a Karolinát. Az ántivilágban három hivatalos ünnep volt, melyet meg kellett tartani: április 4, május 1 és november 7. A hivatalos ünnepeket a többség nagyon unta, de aztán megtalálták a módját, hogy jól szórakozzanak. A protokoll ünnepségből házibulit csináltunk. Az ünnepi beszédet mindig egy fiatal kutató tartotta, akik abban vetélkedtek, hogy ki tudja a legrövidebb beszédet tartani botrány nélkül. Úgy emlékszem a pálmát Hajdu János vitte el 50 másodperces idővel. Ekkor már álltak a hangfalak és hamarosan bömbölt az akkor éppen aktuális tánczene. A büféasztalokon minden volt, mi szem-szájnak ingere: italok, sok kipukkadt virsli a nagy 15 literes, alumínium, preparáláshoz használatos edényben, sör, bor, amit csak a szakszervezet fedezni tudott. A büfé után következett a műsor, melynek számait mi írtuk és adtuk elő. E vidám blóddlikben sokszor igen csípős megjegyzések hangzottak el az Intézet vezetőire. Becsületükre legyen mondva, ők nevettek rajta legjobban. Azt hitték, viccelünk... Műsor után tánc, mely gyakran éjfél utánig tartott. Hogy e bulik népszerűségét érzékeltessem, elárulom, legtöbb hölgy tupírozott frizurát csináltatott és vadonatúj kisesztélyi ruhában jelent meg e jelentős eseményen. A férfiak öltönyben, fehér ingben, nyakkendőben parádéztek. Ki hitte volna, hogy a Téli Palota ostroma ilyen hatást vált ki a Karolina úton?!

Amikor a twist nevű tánc divatba jött, és a rendőr már nem vitte el a táncoló párokat, az első adandó mozgalmi ünnepségen Závodszy Péter és én jól megtáncoltattuk az Intézet hölgyeit. Azért mi, mert mi voltunk a két legfiatalabb férfi kutató. Két nap múlva mozdulni se tudtunk az izomláztól...

Zárszó

Intézetünk nagy változások előtt áll. Új igazgatót és új telephelyet kap az ELTE kampuszán. Postai címéből is eltűnik a Karolina megjelölés. Kiszolgált. Köszönjük, Karolina!



A fotográfia - szép magyar nyelven a fényírás - a XXI. század egyik legáltalánosabban űzött hobbija. A gyerekektől az idősebbekig, a teljesen amatőröktől az elismert profiig, vagy éppen a művészekig bárki gyorsan és könnyedén készíthet fényképeket. Ami száz évvel ezelőtt akár órákba is telhetett, vagy húsz évvel ezelőtt körülményesebb volt, azt ma másodpercek alatt megoldhatjuk az exponálástól a nyomtatásig. Ez a kozmopolita fényképezési hullám teljességében átalakította a fotózásról alkotott összes korábbi elképzelést, vagy mondhatni, a szűk szakma által szubjektíven létrehozott mesterséges szabályokat. Valójában lényegtelen a mérlegelés, mert legyen bár amatőr, profi, vagy művész, a céljuk ugyanaz marad: megörökíteni valamit az empirikus környezetből. Van, aki csak a családjának, párjának, és van, aki a nagyvilágnak, vagy éppen csak önmagának fényképez. Van, akinek a képei érzéseket és rácsodálkozást keltenek, és van, aki az alkotásával még az érdekes jelzőt sem tudja kivívni magának. Van, aki galériákban mutatja be műveit, és van, aki csak az internetet használja publikációs platformnak. A fotográfia lényege minden esetben ugyanaz marad: megragadni és megörökíteni a momentumot. Akár tudatos, akár ösztönös, de benne van az ember legősibb szenvedélye, a vadászat. Ez a pillanat vadászata, és a legszebb trófea az időtállóság, egy pici halhatatlanság.

A fényképezés két legfontosabb eleme a fény és az árnyék, amelyek közös „tánca” adja egy fénykép lelkét. Hobbimmal szeretném elkalauzolni önöket egy másik, általunk láthatatlan fénydimenzióba, az infravörös világába.



Itt a fény-árnyék játék teljesen kifordul önmagából, eltér a megszokottól. Ha teátrális szeretnék lenni, azt is mondhatnám, hogy ez a fény szürrealista tartománya: a lombzat fehér, az égbolt és a víz fekete, az emberi bőr sima, a tetoválás erős kontrasztú stb. A fotográfia középkorának számító 1950-es években a színes technika elterjedésével párhuzamosan megjelentek a speciálisan infravörös fényre érzékeny filmek is. Ez a korszak egészen az ezredfordulóig egyeduralgó volt ebben a műfajban. A modern digitális fényképezőgépekben lévő elektromos érzékelők érzékenysége meghaladja az infra filmekét, azonban a készüléket komoly „műtétnek” kell alávetni ahhoz, hogy ebben az emberi szem által láthatatlan tartományban fotózni tudjunk. Nagyon kevesen vállalkoznak ilyen költséges hobbira. A világon fotózó emberek körében 1% alatt van az infra-fotósok száma. A valódi infravörös tartományban (800 nm felett) nincsenek színek, a képek monokróm (egy színárnyalatú) formában készülnek el. A színek hiányáért jócskán kárpótol az a kontraszt- és tónusvilág, amely nagyságrendekkel meghaladja a látható tartományban készült képekét.



Munkám során a természet szépségének sokoldalúságából merítettem ihletet, vadásztam a pillanatokot és e fotográfiai közegen keresztül szeretném bemutatni önöknek ezt a fantasztikus „másvilágot”. Kellemes hangulatot, vizuális élvezetet és őszinte gyermeki rácsodálkozást szeretnék majd kiváltani a képeket megtekintők körében.

**Datki Zsolt László**

1978-ban születtem Sepsiszentgyörgyön (Erdély). Szegeden 17 éve élek. Az egykori József Attila Tudományegyetemen kezdtem biológusi tanulmányaimat, diplomát már a Szegedi Tudományegyetem egykori TTK karán szereztem. A doktori idegtudományok iskoláját az Orvostudományi Karon végeztem, itt kaptam Ph.D. fokozatot az Alzheimer-kór és más neurodegeneratív betegségek mechanizmusának kutatásából. Már középiskolás koromtól foglalkozok mikroszkópos fotográfiával, amely egészen napjainkig elkísért pályámon. Az infravörös fényképezést napi szinten alkalmazom munkámban, így ettől már csak egy lépés volt, hogy ezt a különleges technikát a polgári életbe is kivi-gyem, művészi alkotások céljából. Fő alkotási irányelvem a minimális mennyiségű fény és a maximális emocionális hatás keresztmetszetéből származó élmény megteremtése. Az infravörös fényképezés mostanra már teljes részét képezi életemnek.