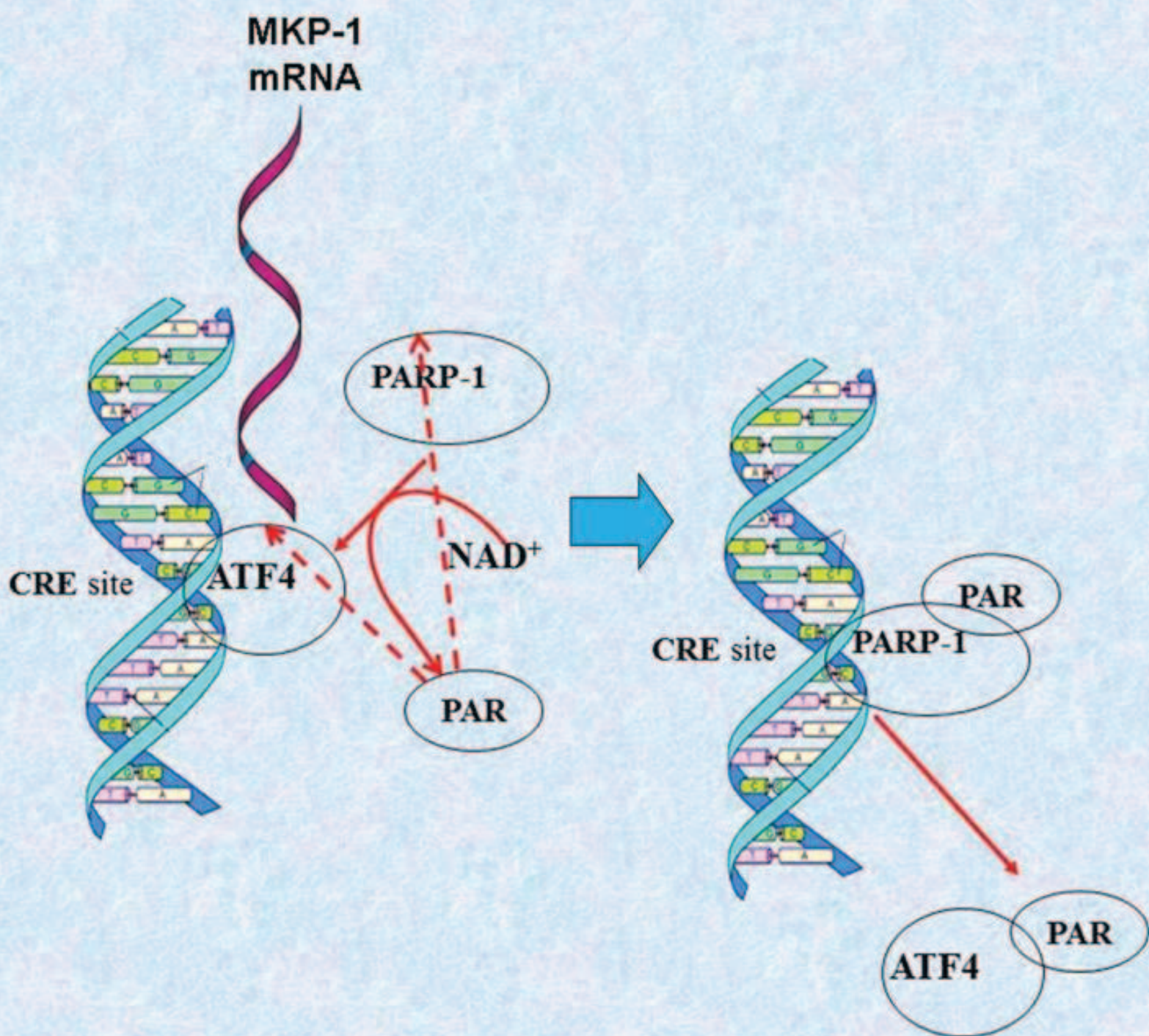


BIOKÉMIA

A Magyar Biokémiai Egyesület internetes folyóirata

XXXIX. évfolyam 4. szám

2015. december



BIOKÉMIA

A Magyar Biokémiai Egyesület internetes folyóirata

Szerkesztőbizottság:

Bősze Szilvia, Erdődi Ferenc, Ifj. Gallyas Ferenc, Geiszt Miklós,
Kiricsi Mónika (titkár), Maksay Gábor, Nyitray László, Sarkadi Balázs,
Székács András, Szondy Zsuzsa

Főszerkesztő:

Szűcs Mária

szucs.maria@brc.mta.hu

Technikai szerkesztő:

Bérdi Péter

info@remekdesign.hu

XXXIX. ÉVFOLYAM 4. SZÁM

2015. december

TARTALOMJEGYZÉK

Címlapkép: Transzkripciós szabályozás PARiláció útján (Gallyas és Sümegi, lásd 16. oldal)

AKIKRE BÜSZKÉK VAGYUNK

Kitüntetések, díjak	4.
Simonné Sarkadi Livia, IUPAC „Distinguished Women in Chemistry or Chemical Engineering” díjat kapott	5.

HAZAI TUDOMÁNYOS MŰHELYEK

PTE ÁOK Biokémiai és Orvosi Kémiai Intézet Oxidatív Stressz Mechanizmusai Kutatócsoport	13.
---	-----

REVIEW

Nagy Gergely Nándor, Marton Livia: Újra reflektorfényben a trópusi betegségek	20.
Vértessy G. Beáta: A DNS-hibák javítási útvonalai	26.

TUDOMÁNYOS KÖZLEMÉNY

Gógl Gergő és mtársai: Útban a MAPKAP-kináz aktiváció megértése felé	31.
Penke Botond, Fülöp Livia: Életmód- és táplálkozási-faktorok szerepe az Alzheimer-kór prevenciójában	39.

KONFERENCIA BESZÁMOLÓ

Zeke András: FEBS3+ konferencia, Portorož	53.
---	-----

KONFERENCIA HIRDETÉSEK

Az MBKE 2016. évi vándorgyűlése, Szeged	64.
FEBS konferencia, 2016	65.

FELHIVÁSOK

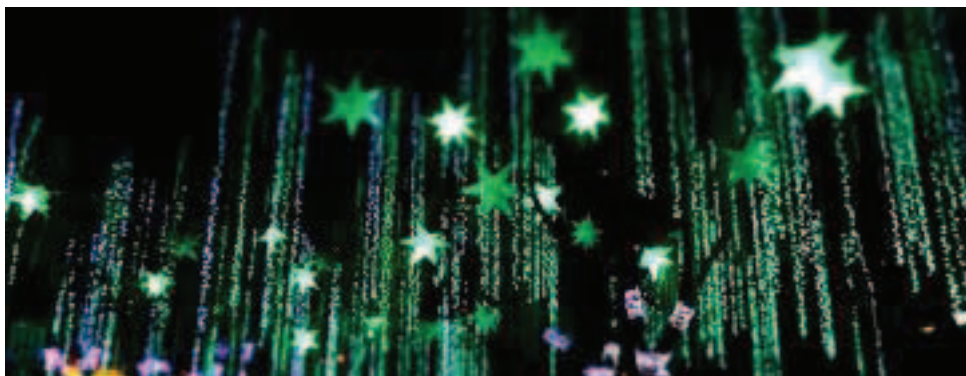
A 2015. évi kiemelkedő cikkek listájának beküldése	66.
Alapítvány a Tudományos Szemészetért pályázat	67.

EGYESÜLETI HIREK

MBKE FÓRUM	69.
------------------	-----

TUDOMÁNY ÉS HOBBI

Wollemann Mária: Miért szeretem a madarakat?	70.
--	-----



Kellemes karácsonyi ünnepeket és békés, boldog, tudományban gazdag új évet kívánunk!

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)

AZ MBKE TAGJAINAK ELISMERÉSEI 2015. AUGUSZTUS 30. ÉS 2015. NOVEMBER 30. KÖZÖTT

Az **Academia Europea Tanácsa** tagjai közé választotta **Fésüs Lászlót**, az MBKE elnökét (DE ÁOK Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet) és **Nagy Ferencet** (MTA SzBK Növénybiológiai Intézet). Az intézmény célkitűzései között szerepel az európai kutatások eredményeinek népszerűsítése és terjesztése, az interdiszciplináris és nemzetközi kutatási együttműködések támogatása, valamint a társadalom figyelmének felhívása a tudományos eredmények hasznosságára.

Kéri György, a biológiai tudomány doktora, a Semmelweis Egyetem egyetemi tanára, a Vichem Kft. tudományos igazgatója a Richter Gedeon Nyrt. és az MTA által alapított **Bruckner Győző-díjban** részesült a kinázgátlók és jelátviteli terápia fejlesztése területén elért kiemelkedő eredményeiért.

Kimagasló kutatói életműve elismeréseként **Ovádi Judit**, a biológiai tudomány doktora, az MTA TTK tudományos tanácsadója, egyetemi tanár az MTA Elnöksége által adományozott **Eötvös József-koszorút** kapta.

Gratulálunk a kitüntetetteknek!

SIMONNÉ SARKADI LIVIA

„Légy büszke arra, ami voltál,
s igyekezz különb lenni annál,
ami vagy.”

/Herman Ottó/



Nagy megtiszteltetés számomra, hogy a European Association for Chemical and Molecular Sciences, EuCheMS és a hazai tudományos szervezetek (BCE, MKE, MTA) támogatásával 2015-ben elnyertem a Kémiai Világszervezet, az IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) „Distinguished Women in Chemistry or Chemical Engineering Awards” elnevezésű kitüntetését¹.

Az IUPAC 2011-ben, a Kémia Nemzetközi évében a női kémikusok és vegyészmérnökök munkájának elismerésére és a fiatal női kutatók ösztönzésére alapította a díjat. 2011-ben elsőként 23 elismert kutató kapta meg a nemes kitüntetést, közöttük két magyar kémikus akadémikus, Hargittai Magdolna és Tóth Klára professzor asszonyok, a BME munkatársai. 2013-ban a világ minden részéről érkezett jelölések közül 11 kiválasztott vehette át az elismerést. Nagy örömmel fogadtam az értesítést arról, hogy a több mint 35 éves eredményes oktatói, kutatói és tudományszervezői munkásságom elismeréseként 2015-ben a 12 díjazott egyike vagyok. A díj átadására 2015. augusztus 11-én Koreában, Busan-ban a 45th IUPAC World Congress alkalmával került sor.

Azt gondolom, hogy a díjak, kitüntetések jelzésértékű elismerések nem csupán az egyén számára, hanem az általa képviselt tevékenységnek egyaránt. A női tudományos életpálya támogatása és elismerése napjainkban kiemelt feladatként jelöltetik meg, ami mutatja e terület még mindig javítandó helyzetét. Jóérzésű meglepetéssel töltött el, hogy a hazai fórumok mellett a nemzetközi sajtó is érdeklődéssel fordult felém a kitüntetésnek köszönhetően. Örömmel vettem a Biokémia újság felkérését is, hogy mutassam be röviden eddigi életutamat az újság olvasói számára.

Pályafutásom egyes eredményeit bizonyos tekintetben lehet kivételesnek mondani, de azt remélem, hogy a jövőben egyre kevésbé lesz kivételes a hasonló életút fiatal pályatársaim körében.

¹ Lásd *BIOKÉMIA* XXXIX. évfolyam 2. szám 2015. júniusi szám, a szerkesztőbizottság megjegyzése.

Az ember életének alakulását nagyon sok körülmény befolyásolhatja, amelyek közül a legfontosabbak talán a gyermekkori hatások. Debrecenben születtem és életem meghatározó 18 évét ott töltöttem. Gyerekkorom nagyon színes és mozgalmas volt. A város tradicionális polgári értékrendje családukban is erősen megnyilvánult. A zene, a sport, a művészetek szeretete és a tanulás fontossága magától értetődő volt. A Mester utcai Zene-óvodában kezdtem a zenével ismerkedni Rimóczy Gáborné, Éva néni vezetésével. Lukin Laci bácsi (ha szabad így neveznem az országosan ismert Lukin László tanár urat) vezette, gyermekeknek tartott hangversenyeken nőtem fel, szerettem meg a hangszeres zenét és váltam a mai napig tartóan rendszeres hangverseny látogatóvá.

A Zene-óvodából egyenes út vezetett a Debreceni Péterfia utcai Általános és Ének-zene tagozatú iskolába, amelynek keretén belül hat éven át zongorázni tanultam a Debreceni Simonffy Emil Állami Zeneiskolában (Balassy Tamásné, majd Illés Kálmánné vezetésével további 2 évig továbbképzős voltam a gimnázium ideje alatt). Énekkarosként mind az általános iskolai, mind a gimnáziumi kórusal rendszeresen jártunk előadásokra és Budapestre is rádiófelvételre.

A zenetanulás mellett 6 éves koromban elkezdtem sportolni versenyszerűen a DVSC, majd DMTE művészi torna (ma ritmikus sportgimnasztika) szakosztályában Czibere Endréné, Janka néni vezetésével. Az akkoriban rendezett vidéki országos bajnokságokon számos érmet, közöttük aranyérmet is szereztem.

A mozgás és zene szeretete a tánchoz is elvezetett. 14 éves koromban a debreceni Postás tánciskolában kezdtem klasszikus táncokat tanulni és 18 éves koromig eredményesen szerepeltünk táncpartnereimmel együtt a táncversenyeken.

A zenetagozatú általános iskolában a zenetanítás mellett a többi tantárgy oktatására is nagy hangsúlyt fektettek. Szerencsére kiváló tanárok alapozták meg a lehetőséget azok számára is, akik nem zenei pályát kívántak választani a jövőben. Visszagondolva nem is tudom, hogyan fért bele az a sokféle tevékenység az időmbe amellet, hogy kitűnő tanuló voltam. Természetesen, ahogy teltek az évek és a pályaválasztás egyre közelebb került, úgy csökkent a tanulás melletti egyéb tevékenységeim intenzitása és vált egyre inkább szabadidős elfoglaltsággá.

Jó tanuló lévén nagyon sok tantárgy tartozott a kedvenceim közé, így pályaválasztásomat megalapozandó vagy inkább eldöntendő megfontolás alapján gimnáziumba mentem, és középiskolai tanulmányaimat a debreceni Tóth Árpád Gimnáziumban (TÁG) végeztem.

Debreceniként meg kell említenem, hogy a gimnáziumi évek egyik fontos közösségformáló eseménye volt akkoriban az augusztus 20.-i Virágkarneválon való részvételre való felkészülés. Kedves élmény számomra, hogy az 1970-es évek elején tagja voltam annak a csapatnak, amellyel a TÁG megnyerte a virággal feldíszített kocsik előtti bemutató csoportok versenyét, amikor rendhagyó módon a gimnázium nem tornagyakorlattal, hanem cselszton táncbemutatóval szerepelt.

A középiskolában két rendkívüli tanárnak köszönhető, hogy a természet-tudományos tárgyak, különösen a biológia és a kémia felé nőtt meg az érdeklődésem. A legjobb barátnőm édesanyja, Dr. Vincze Lászlóné, Edit néni és Dr. Kónya Józsefné, Klári néni meghatározó volt szakmai pályafutásom alakulásában. A kémiát tanító Dr. Kónya Józsefné első éves gimnazista koromban osztályfőnököm is volt. Szakfelügyelőnek való kinevezése miatt egy év után le kellett adnia az osztályfőnökséget, de a tárgyat végig tanította nekünk. Klári néni emlékét a nevével fémjelzett Hajdú-Bihar megyei kémiai tárgyú emlékpályázat örökíti tovább az utókor számára.

Érettségi után felvételt nyertem a Budapesti Műszaki Egyetem (BME) Vegyészmérnöki Karára, ahol a Szerves és Biológiai Vegyipari Szakon szereztem okleveles vegyészmérnöki diplomát. Nagy váltás volt számomra az otthon melegéből az egyetemi kollégiumba költözni és Budapesten kezdeni önálló életemet. Mivel a döntésem személyes érzelmi alapon született, egyértelműnek adódott a kihívásnak való megfelelés.

Végzésemet követően a BME Biokémiai és Élelmiszertechnológiai Tanszékén kezdtem el dolgozni (ma Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudományi Tanszék). Az évek során végigjártam a ranglétrát és megszereztem a tudományos fokozatokat, kezdve a műszaki doktori címmel (1986), folytatva a kémiai tudományok kandidátusa fokozattal (1991), 1999-ben habilitáltam (Dr. habil cím), 2000-2003 között Széchenyi Professzori ösztöndíjban részesültem, 2010-ben szereztem meg az MTA Doktora címet.

Oktatási feladataim közül kiemelt fontosságúnak tartom a vegyészmérnökök, biomérnökök és környezetmérnökök számára a biokémia alaptárgy előadását és a tárgyhoz kapcsolódó gyakorlatok vezetését, valamint élelmiszeranalitikai gyakorlatvezetést. Eddig közel száz hallgató szakdolgozatát és diplomamunkáját irányítottam és nyolc PhD hallgató doktori témájának voltam témavezetője.

Oktatói munkámat még mindig töretlen lelkesedéssel és odaadással végzem. Hallgatóim közül sokakkal a mai napig tartjuk a kapcsolatot. Örömmel tölt el, amikor nagyobb eseményekről értesítenek akár külföldön, akár itthon dolgoznak.

A több mint 30 éves BME-s oktatói tevékenységemet követően, a szűkebb szakterületemről érkező felkérést elfogadva, 2012-től a Budapesti Corvinus Egyetem (BCE) Élelmiszertudományi Karán az Élelmiszerkémiai és Táplálkozástudományi Tanszék tanszékvezető egyetemi tanára lettem. Kapcsolatom alma materemmel nem szakadt meg, hiszen egyetemi magántanárként továbbra is nagy örömmel tartom a biokémia előadásokat a környezetmérnökök számára a Műegyetemen.

Új megbízatásom okán a temérdek adminisztrációs munka mellett fő oktatási feladatom a BCE Élelmiszermérnök BSc, a BCE Szőlész Borász BSc, valamint a SOTE Táplálkozástudományi MSc hallgatóinak számára az élelmiszerkémia alaptárgy előadása. Természetesen a szakdolgozat, diplomamunka és PhD munka témavezetését is folytatom.

Az egyetemi oktató életének másik alappillére választott tudományterületének művelése, kutatómunka végzése. Talán a közösségi munka, a csapatmunka szelleme alapozta meg, hogy kutatói tevékenységemet is a széleskörű együttműködés jellemzi, amire publikációim számos hazai és nemzetközi szerzőtársi, intézményi sokszínűsége szolgál bizonyítékkal.

A BME Tanszéken való bennmaradásommal, a diplomamunkám folytatásaként az aminosavakkal kapcsolatos kutatási terület egyértelmű irány volt. A fehérjeépítő aminosavak mellett a növényi és állati eredetű élelmiszerek jellemző szabad aminosav és biogén amin, poliamin összetételének nagy szerepe van az élelmiszer-minősítésében és eredetvizsgálatában.

A későbbi együttműködési lehetőségek révén az élelmiszer-minőséggel és élelmiszer-biztonsággal összefüggő kutatásaim kiegészültek növényi stresszfiziológiai kutatásokkal, melyek a szabad aminosavak és poliaminok stresszválaszban betöltött szerepének kiderítésére irányulnak. Ez utóbbi kutatási területet az MTA ATK Mezőgazdasági Intézetének (Martonvásár) munkatársaival, elsősorban Dr. Galiba Gáborral és Dr. Kocsy Gáborral kialakított közel 30 éves együttműködés keretében műveljük. A növények abiotikus stressztűrésének (hideg, só, szárazság) molekuláris és genetikai összefüggéseivel kapcsolatos kutatási témában különböző érzékenységgű búzafajtákban, kromoszóma

szubsztitúciós- és rekombináns vonalakban hasonlítottuk össze a szabad aminosav- és a poliamintartalomban bekövetkező változásokat, és határoztuk meg az adaptációs folyamatokat szabályozó kromoszómákat és kromoszómarégiókat.

Az élelmiszerek biogén amin tartalmának és táplálkozásfiziológiai összefüggéseinek vizsgálatával 1992-ben, Karlsruheban töltött kilenc hónapos németországi vendégprofesszori tanulmányutam során kezdtem el mélyebben foglalkozni. A biogén aminok egyéb fontos tulajdonságuk mellett pszeudoallergiás tünetek kiváltásáért is felelősek lehetnek az érzékeny egyénekben. Az élelmiszerintolerancia és a biogén aminok összefüggésének kérdése ez idő tájt került európai szinten is előtérbe. A Karlsruhe-i egyetem területén működő Német Szövetségi Táplálkozástudományi Kutatóintézet Mikrobiológiai Osztályával együttműködve az elsők között mutattuk ki az élelmiszerek mikrobiológiai állapota és biogén amin tartalma közötti szoros összefüggéseket a reformtáplálkozás jegyében forgalomba hozott csomagolt, tálalásra kész növényi csíra és saláta készítmények vizsgálata alapján, és hívtuk fel a figyelmet az ezzel kapcsolatos élelmiszerminőségi és biztonsági vonatkozásokra. A tanulmányutam során végzett kutatási eredményekből 5 publikáció született. A későbbiekben kutatásainkat kiterjesztettük a fermentációval előállított élelmiszerek (pl. sajt, bor) vizsgálatára is. A biogén aminokkal kapcsolatos kutatási eredményeink alapján meghívást kaptam magyar szakértőként az akkor e témában induló európai COST programokban (1996-2006) való részvételre. A tématerület jelenlegi fontosságát mutatja, hogy az Európai Biztonsági Hivatal (EFSA) 2010-ben adatgyűjtési akciót indított, bekérve az európai élelmiszerekkel kapcsolatos kutatási eredményeket. Laboratóriumunk közel 3000 adattal járult hozzá az adatbank létrehozásához. Az azóta megszületett statisztikai eredmény rámutatott a további teendőkre, pl. standard meghatározási módszer kidolgozására, a toxikológiai vizsgálatok elmélyítésére, a határértékek szabályozásának kialakítására stb. A jelenlegi kutatási irányok az élelmiszerek biogén amin tartalmának csökkentési lehetőségeit tanulmányozzák, amelyek új élelmiszeripari technológiák kialakítására is lehetőséget adhatnak.

A kutatómunka során gyakran előfordul, hogy az eredmények elérése érdekében analitikai módszerfejlesztésekkel is kell foglalkozni, illetve mód lehet új módszerek kidolgozására. Kutatómunkám során az elválasztástechnikai módszerekben szereztem jártasságot, így módszerfejlesztéseim elsősorban új folyadékkromatográfiás módszerek kidolgozásában nyilvánultak meg. Nagy élmény volt számomra, hogy kezdő oktatóként, kutatóként a 80-as években

megismerkedhettem a túlnyomásos rétegekromatográfia magyar feltalálóiival, Dr. Tyihák Ernővel és Dr. Mincsovics Emillel, valamint munkatársaikkal és beleláthattam egy műszerfejlesztési folyamatba. E lehetőség révén az élelmiszerekben leggyakrabban előforduló biogén aminok meghatározására elsőként dolgozhattam ki túlnyomásos rétegekromatográfiás eljárásokat. Örömmel tölt el, hogy barátságukat a mai napig magaménak tudhatom.

Az egyetemi oktató, kutató életének harmadik alappillére a szakmai közéletben való aktív részvétel. Iskolás koromtól kezdődően a közösségi életben való részvétel és annak formálása teljesen természetes számomra, amire talán Édesapám tevékenysége adta a példát, aki Debrecenben közgazdászként és a Centrum Áruház osztályvezetőjeként elismert közéleti tevékenységet is folytatott. Községi munkám elismeréséül számos oklevelet kaptam. A diplomám megszerzését követően több hazai és nemzetközi szakmai szervezet munkájába kapcsolódtam be. Az idő múlásával és remélem tevékenységem okán, némelyekben vezető szerepet tölthetek be.

Kiemelt hazai és nemzetközi tudományos közéleti tevékenységeim közé az alábbiak tartoznak:

- MTA Kémiai Osztály, Köztisztületi tag (1991-), nem akadémikus közgyűlési képviselő (2013-),
- Az MTA Élelmiszertudományi Tudományos Bizottság, Élelmiszerfehérjekémiai Munkabizottságának **elnöke** (1996-)
- 2011-ben, a Kémia Nemzetközi Évében választottak a Magyar Kémikusok Egyesülete **első női elnökének** (az MKE több mint 100 éves történetében) és újraválasztásomat követően az idén megkezdtem második ciklusomat, ami 2018-ig tart,
- Nemzetközi szinten a EuCheMS Élelmiszerkémiai Divíziójában 1996-tól veszek részt magyar képviselőként, 2005-2008 titkár, 2009-2014-ig (a lehetséges két cikluson keresztül) az **elnöki** tisztséget töltöttem be. Az első női és egyben közép-európai elnök voltam a Divízió közel 40 éves történetében. A EuCheMS Igazgató Tanácsában 2010-2013 között delegált tagként a 18 Divízió elnökeinek képviselőjét láttam el. 2014-től önálló jogkörrel, választott tagként tevékenykedem.

Fontos nemzetközi tevékenységeim között tartom számon az Európai Kémiai Tematikus Hálózat Szervezetben (European Chemistry Thematic Network Association, ECTNA), 2000-2012 között a BME képviselőjeként végzett

munkámat, amelynek során részt vettem az EuroBachelor és EuroMaster Diploma feltételrendszerének, valamint a biológiai kémia tárgy tematikájának kidolgozásában és az elektronikus vizsgateszt létrehozásában. Magyarországon, ismereteim szerint az ELTE-n és a Debreceni Egyetemen működik európai vizsgaközpont.

Tudományszervezői tevékenységem részeként több nemzetközi folyóirat szerkesztőbizottságában veszek részt (pl. European Food Research and Technology; Food and Nutrition Research; Chemistry Central Journal), valamint számos hazai és nemzetközi konferencia sorozat Tudományos Szervező Bizottságának vagyok állandó tagja (pl. EuroFoodChem; Cocoa, Coffee and Tea; Chemical Reactions in Foods; In Vino Analitica Scientica; Környezetvédelmi Analitikai és Technológiai konferencia). Örömmel jelenthetem, hogy a XIX. EuroFoodChem nemzetközi konferenciát 2017-ben Budapesten rendezzük meg.

A szakmai pályafutás alakulása, a szorgalmas és elkötelezett munkavégzésen kívül, nagymértékben függ (legalábbis saját példám tekintetében) a mentoroktól, akik megadják a lehetőséget képességeink kibontakoztatására. Tudományos pályafutásomban meghatározó személyiségként kell megemlítenem László Radomir professzor urat, aki a BME tanszékvezető egyetemi tanáraként a tanszékére munkatársként választott, majd a későbbiekben példaértékű módon adta át a stafétát, mind az oktatás, mind a tudományszervezés területén. Hálás vagyok, hogy utóda lehettem a biokémia tárgy előadójaként és megírhattam a 2007-ben Typotex kiadó által megjelentetett „Biokémia mérnök szemmel” c. tankönyvet, ami több egyetemen alaptankönyvként tölti be feladatát. Büszke vagyok arra, hogy az MTA Élelmiszerfejlesztési-kémiai Munkabizottságában, szintén utódként, közel két évtizede láthatom el az elnöki feladatokat. Köszönettel tartozom professzor úrnak azért is, hogy bevezetett a EuCheMS nemzetközi tudományos szervezet munkájába, ahol az Élelmiszerkémiai Divízióban, mint már előbb említettem, két cikluson keresztül elnöki tisztséget töltöttem be. Azt remélem, hogy eddigi tevékenységemmel sikerült meghálálnom professzor úr bizalmát és nem okoztam csalódást.

Záró gondolatként a női kutatók témakörében szeretnék röviden szólni a Wiley kiadásában megjelent „European Women in Chemistry” c. könyvről, amelynek egyik ötletgazdája és szerkesztője voltam. A Kémia Nemzetközi Évére (2011) készülve a EuCheMS Igazgató Tanácsának ülésein ötleteket gyűjtöttünk tudományterületünk európai szintű méltó megünnepléséhez. Mivel Maria

Skłodowska-Curie (az első női kitüntetett) Kémiai Nobel-díjának 100. évfordulója adta az alapot a kiemelt évhez, kézenfekvő volt a javaslatom egy női kutatókról szóló kiadvány elkészítésére. Szerkesztő társammal, Prof. Jan Apothekerrel (Hollandia) az volt az elképzelésünk, hogy a kiemelkedő teljesítményt elért kémikusnőkről ne csupán száraz életrajzi leírások, hanem érdekes történetekkel tarkított fejezetek íródjanak. A EuCheMS Kémiotörténeti Munkabizottsága közreműködésével 2010-ben óriási lelkesedéssel láttunk munkához, hogy a könyv elkészüljön a 2011. január 27-28-án Párizsban, az UNESCO központban tartott ünnepélyes megnyitóra. Bár én „csak” a szerkesztői munkát végeztem, sokszor éreztem úgy, hogy sokkal könnyebb egy fejezetet megírni, mint 22 szerző munkáját koordinálni. Végül sikerrel jártunk és személyesen adhattam át a könyv egy-egy tisztelet példányát Prof. Ada Yonatnak (Kémiai Nobel-díj, 2009), valamint Prof. Hélène Langevin-Joliotnak, Maria Curie unokájának.

A könyvben 54, jól ismert (köztük a 4 női Kémiai Nobel-díjas) és kevésbé ismert, női portré olvasható 18 országból, természetesen magyar kutatókról is. A történetek jól példázzák, hogy milyen nehézségekkel kellett megküzdnie a korábbi időkben azoknak a hölgyeknek, akik tanulásra adták a fejüket és szerettek volna a tudományos életben is aktívan részt venni.

Talán számos szempontból a mai napig nehezebb egy tudományos női karriert felépíteni, de a könyvbéli példák is mutatják, hogy sok kitartással és elkötelezettséggel, valamint megfelelő támogatottsággal elérhető a kitűzött cél, akár a Nobel-díj is. Magam is azt gondolom, hogy elsősorban a rátermettség és nem a biológiai nem határozza meg a szakmai eredményeket és a kiválóságot.

Még egyszer szeretném megköszönni mindazoknak, akik segítették eddigi pályafutásomat és továbbra is számítok közreműködésükre, hiszen jó néhány aktív év még előttem áll.

Simonné Prof. Dr. Sarkadi Livia
egyetemi tanár, tanszékvezető,
Budapesti Corvinus Egyetem, Élelmiszertudományi Kar, Élelmiszerkémiai és
Táplálkozástudományi Tanszék;
intézet igazgató,
BCE Élelmiszerminőségi, -biztonsági és Táplálkozástudományi Intézet
e-mail: livia.sarkadi@uni-corvinus.hu; sarkadi@mail.bme.hu

OXIDATÍV STRESSZ MECHANIZMUSAI KUTATÓCSOPORT A PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM ÁOK BIOKÉMIAI ÉS ORVOSI KÉMIAI INTÉZETÉBEN

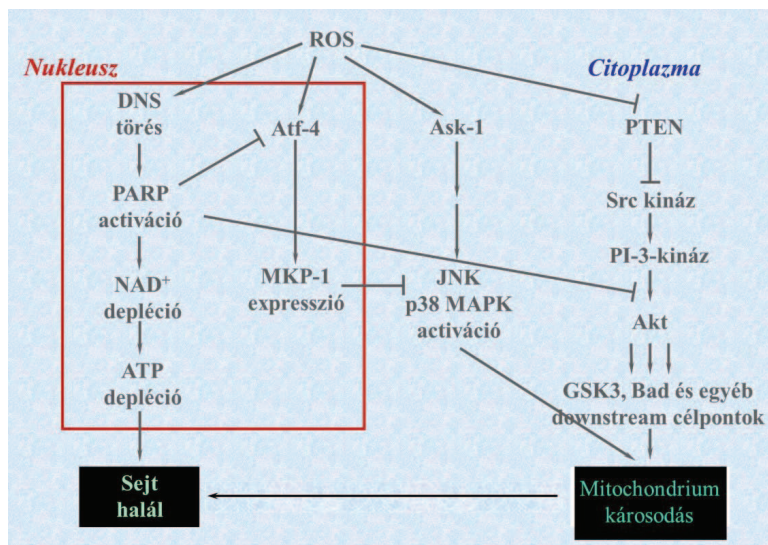
Ifj. Gallyas Ferenc és Sümegi Balázs
PTE ÁOK Biokémiai és Orvosi Kémiai Intézet
e-mail: ferenc.gallyas@aok.pte.hu

A kutatócsoport bemutatásához megpróbáltunk ihletet meríteni néhány korábbi lapszámból. Irigykedve olvastuk a szeptemberi számban, hogy „Az Apoptózis Jelátviteli Kutatócsoport 1993-ban alakult”, továbbá „... jelenleg a Debreceni Egyetem Élettudományi Központjában (ÉTK) található és 10 munkatárssal működik”. Utána pedig átfogó képet kapunk a csoport fő tudományos témájáról. Minden világos. A mi csoportunk esetében még a hely sem biztos. Amennyiben a közlemények alapján próbálunk eligazodni, munkahelyként van feltüntetve a PTE ÁOK Biokémiai és Orvosi Kémiai Intézet, a Szentágothai Kutató Központ és az MTA-PTE Nukleáris-Mitokondriális Interakciók Akadémiai Kutatócsoport. Nem könnyebb a csoport tagjainak behatárolása sem; 7 és 17 között bármilyen számnak van relevanciája, ha csak a diplomás kutatókat tekintjük. Csermely Péter segítségével talán fel tudnánk vázolni az Intézet kutatóinak hálózatát, amely egy dinamikusan változó képet adna, Sümegi Balázs professzorral, mint hangsúlyos csomóponttal a közepén. Kicsit könnyebb a helyzet a kutatási téma tekintetében; az utóbbi 15 évben Balázs érdeklődésének középpontjában az oxidatív stressz mechanizmusainak vizsgálata áll.

Az oxidatív stressz néhány nukleáris és extranukleáris hatása

Az oxidatív stresszt többnyire csak pejoratív értelemben használják, noha számos fiziológiás folyamatban (chemotaxis [1], hormon szintézis [2-3], immunválasz [4], citoszkeleton remodelling [5], szöveti fejlődés [1, 2, 5], Ca^{2+} homeostasis [6] stb.) nélkülözhetetlen. Valójában akkor van baj, ha a változatos forrásból származó reaktív oxigén és nitrogén származékok (ROS/RNS) mennyisége meghaladja a sejtek ellenük irányuló védelmi mechanizmusainak teljesítőképességét [7]. Ilyenkor makromolekuláris szinten lipid peroxidáció, fehérje oxidáció és DNS törések képződése következik be [7-20], amelyek összessége öregedéshez [8], valamint neurodegeneratív, egyéb degeneratív, kardiovaszkuláris, cerebrovaszkuláris, gyulladásos, daganatos és számos más betegség kialakulásához vezet [9-10].

Az oxidatív stressz a sejteken belül számos mechanizmust aktivál, amelyek közül azokat emelnénk ki, amelyekkel foglalkoztunk (1. ábra).



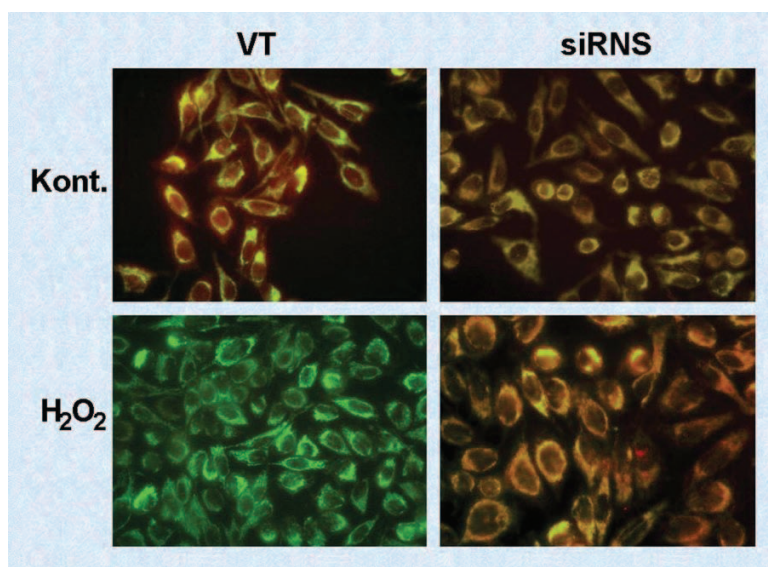
1. ábra. Oxidatív stressz indukálta mechanizmusok. A hegyes nyilak aktivációt, a tompák gátlást jelentenek. A magyarázatot lásd a szövegben.

Amint azt az előzőekben említettük, az oxidatív stressz többek között DNS törésekhez vezet. Az eukariota sejtmagban milliós kópiaszámban előforduló poli(ADP-ribóz) polimeráz (PARP) enzim DNS-kötő doménjével hozzákötődik a törés helyéhez, ezáltal aktiválódik. Szubsztrátját, a NAD^+ -ot nikotinamidra és ADP ribózra hasítja, utóbbiból elágazó polimereket szintetizál saját maga, hisztonok, transzkripciós faktorok és más nukleáris célfehérjék glutamát oldalláncaira. Az aktiválódott PARP enzim odavonzza a DNS javító fehérjéket a törés helyéhez, ezáltal segítve a hiba kijavítását [11]. Amennyiben a jelentős oxidatív stressz a PARP túlzott aktiválását okozza, a megnövekedett NAD^+ felhasználás NAD^+ depléciohoz vezethet [12]. Mivel pedig a NAD^+ szintézise energetikailag drága ($4 \text{ ATP}/\text{NAD}^+$), a folyamat ATP depléciót, ezáltal nekrotikus sejthalált eredményezhet [12] (1. ábra). Ezzel párhuzamosan az oxidatív stressz mitokondriumot károsító mechanizmusokat is aktivál. Az Ask-1 kinázon keresztül aktiválja a mitogén aktiválta protein kináz (MAPK) kaszkádot, ezáltal a mitokondrium membránrendszerét destabilizáló c-Jun N-terminális kinázt (JNK) és a p38 MAPK-t. Természetesen védelmi mechanizmusok is beindulnának, nevezetesen megnőne a MAPK-kat szabályozó MAPK foszfatáz-1 (MKP-1) expressziója, és az oxidációra érzékeny foszfatáz tenzin analóg (PTEN) tönkremenetele következtében felszabadulna a gátlás alól a citoprotektív foszfatidil-inozitol 3-kináz (PI3K)-Akt útvonal. Azonban saját eredményeink szerint a PARP aktivációja mindkét védelmi mechanizmust gátolja [13-16]. Tehát a PARP aktivációja azt is eredményezi, hogy a mitokondrium integritását károsító

folyamatok kerülnek túlsúlyba, így pro-apoptotikus fehérjék szabadulnak ki az intermembrán térből, beindítva az apoptotikus sejthalál mechanizmusait (1. ábra). A kiáramló citokróm c kaszpáz mediálta, míg az apoptózis indukáló faktor (AIF) és az endonukleáz G a mitokondriumból történő felszabadulást követően a nukleuszba transzlokálódva fejt ki apoptotikus hatását [17]. Érdekes módon, PARP aktiváció során preferáltan AIF mediálta apoptózis történik [18].

PARP aktiváció hatása a citoprotektív mechanizmusokra

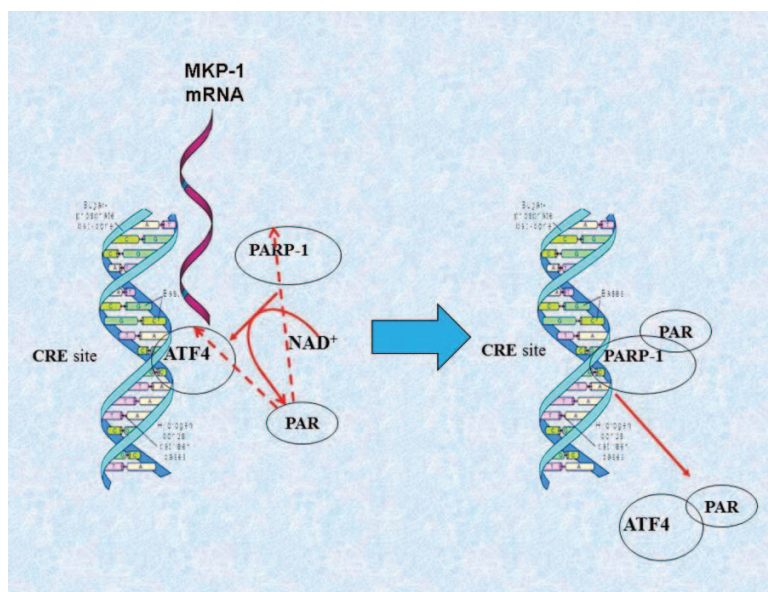
Csoportunk publikálta elsőként, hogy a PARP gátlása önmagában is a korábban említett citoprotektív útvonalak jelentős aktiválásához vezet, és ez a hatás nem a gátlószerek mellékhatására vezethető vissza, mert a PARP gén csendesítésével is kiváltható [14, 16]. Oxidatív stressz során ezek az útvonalak természetesen szintén aktiválódnak, de nem képesek kivédeni a mitokondriumot károsító hatásokat (2. ábra). A PARP gátlása esetén a protektív útvonalak olyan mértékben aktiválódnak, hogy képesek felülkerekedni a PARP gátlás következtében lecsökkent károsító mechanizmusok hatásán [13-16] (2. ábra).



2. ábra. PARP gátlás hatása a mitokondriális membránpotenciálra. Az ábrán JC-1 membránpotenciál függő fluoreszcens festékekkel festett WRL-68 sejtek reprezentatív felvételei láthatóak [14]. A zöld szín erősen lecsökkent, míg a vöröses-sárgás színek a normál membránpotenciált mutatják.

Az elmúlt évek egyik legnagyobb hatású eredményeként sikerült felderítenünk a PARP gátlás MAPK aktivációra gyakorolt hatásának mechanizmusát. Oxidatív stressz során a MAPK-ok aktivációját némi időeltolódással követi az MKP-1 kifejeződésének növekedése, amely korlátozza a MAPK-ok aktivációját [19]. Szisztematikus géncsendesítéses kísérletekkel felderítettük, hogy a PARP az ATF4 transzkripciós faktoron keresztül gátolja az MKP-1 expresszióját. Az aktív

PARP PAR-ilálja az ATF4-et, amely ennek következtében kevésbé kötődik a DNS CRE szabályozó eleméhez. Az így felszabadult CRE helyhez a szintén PAR-ilált PARP asszociálódik, tovább akadályozva az ATF4 bekötését, ezáltal az MKP-1 kifejeződését (3. ábra).



3. ábra. PARP aktiváció okozta MKP-1 szuppresszió mechanizmusa. A magyarázatot lásd a szövegben.

Betegségmodellek

A mechanizmusok felderítése mellett klinikus kollégákkal együttműködésben különböző oxidatív stresszel kapcsolatos betegségmodellekben vizsgáltuk PARP gátlók, antioxidáns tulajdonságú természetes vegyületek és mitokondriumra ható kismolekulák hatását. Legaktívabb partnerünkkel, az I. sz. Belgyógyászati Klinika kutatóival együttműködésben a fenti vegyületek hatását vizsgáltuk ischemia-reperfúziós, akut és krónikus kísérletes szívelégtelenség, illetve krónikus magas vérnyomás okozta kardiális és érrendszeri remodelling során. A II. sz. Belgyógyászati Klinikával akut vesekárosodás és 2-es típusú diabetes, a Sebészeti Klinikával vese transzplantáció, a Neurológiai Klinikával sclerosis multiplex témakörében folytattunk kísérleteket. De foglalkoztunk a krónikus hipoperfúzió okozta retinadegenerációval az Anatómiai Intézet és a Természettudományi Kar Biológiai Intézetével együttműködve. Az Onkoterápiás Intézet 3 nálunk PhD-zett fiatal orvosával közösen számos daganatos sejtkultúrás rendszeren szintén számos vizsgálatot végeztünk. Mindezekből a kísérletekből mintegy 80 folyóirat közlemény, 8 szabadalom, számos pályázat, köztük egy MTA Kutatócsoport, 20 PhD és 1 MTA doktori disszertáció született. Az eredményeket csaknem kizárólag hazai együttműködések keretein belül értük el, mindössze két külföldi vezető

kutatóval működünk szorosabban együtt; Szabó Csabával (Department of Anesthesiology, University of Texas Medical Branch, Galveston, TX, USA) és Tigyi Gáborral (Department of Physiology, University of Tennessee Health Science Center, Memphis, TN, USA). Itthon közleményekkel bizonyítható módon folytatunk együttműködést Szegedről Vích Lászlóval (Szegedi Biológiai Kutatóközpont, Biokémia Intézet), Debrecenből Virág Lászlóval (Debreceni Egyetem ÁOK, Orvosi Vegytani Intézet), Budapestről Tretter Lászlóval (Semmelweis Egyetem, Orvosi Biokémiai Intézet) és Mandl Józseffel (Semmelweis Egyetem, Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Patobiokémiai Intézet). Ipari partnereink közül az N-Gene Kutatási és Fejlesztési Kft.-t, a Richter Gedeon Nyrt.-t és a villányi borászokat (Polgár László, Bock József, Gere Attila) emelném ki. Utóbbi partnerekhez stílszerűen kapcsolódik egy mostanában készült fotó, amelyen az intézet és ezen belül a kutatócsoport tagjai láthatóak (4. ábra).



4. ábra. Csoportkép Villányban, a Tiffán Borház előtt. Dölt betű a csoport tagjait jelöli. Balról Sáfrány Ernő (technikus), Horváth Anita (vegyésztechnikus), Pásztor Irma (vegyésztechnikus), Boronkai Árpád (volt PhD-s, Onkológia), Hocsák Enikő (tudományos munkatárs), Debreceni Balázs (docens), Bognár Zita (adjunktus), Berente Zoltán (docens), Kovács Krisztina (docens), Sümegi Balázs (professzor), Antal Gyöngyi (vegyésztechnikus), Bellyei Szabolcs (volt PhD-s, Onkológia), Bognár Rita (adminisztrátor), Jakus Péter (adjunktus), Antus Csenge (PhD hallgató), Adamikné Andrea (adminisztrátor), Szabó Alíz (adjunktus), Veres Balázs (docens), Lengyel Anna (tanársegéd), Farkas Viktória (adjunktus), Tapodi Antal (adjunktus), Fekete Katalin (adjunktus), Halász Heléna (vegyésztechnikus), Horváth Bertalan (vegyésztechnikus), Deres László (volt PhD-s, I-es Belgyógyászat), Gallyas Ferenc (professzor), Girán László (vegyésztechnikus).

A humán erőforrás mellett a kutatócsoport komoly infrastruktúra felett rendelkezik. Az intézetnek saját állatháza, valamint sejtkultúrás-, biokémiai és molekuláris biológiai-, tömegspektrometriás- és képalkotási facilitásai vannak. Nyitottak vagyunk arra, hogy mindezen erőforrások felhasználásával további együttműködő partnereket találjunk, és új tudományos projekteket indítsunk.

Irodalomjegyzék

- [1] Fosen, K.M., Thom, S.R. (2014) Hyperbaric oxygen, vasculogenic stem cells, and wound healing. *Antioxid Redox Signal*, **21**: 1634-1647.
- [2] Weston, C.E., Feibelman, M.B., Wu, K., Simon, E.E. (1999) Effect of oxidant stress on growth factor stimulation of proliferation in cultured human proximal tubule cells. *Kidney Int*, **56**: 1274-1276.
- [3] Harrison, D.G. (1997) Endothelial function and oxidant stress. *Clin Cardiol*, **20**:II-11-7.
- [4] Dupré-Crochet, S., Erard, M., Nüße, O. (2013) ROS production in phagocytes: why, when, and where? *J Leukoc Biol*, **94**: 657-670.
- [5] Wilson, C., González-Billault, C. (2015) Regulation of cytoskeletal dynamics by redox signaling and oxidative stress: implications for neuronal development and trafficking. *Front Cell Neurosci*, **9**: 381.
- [6] Calcium in ischemic cell death. Kristián, T., Siesjö, B.K. (1998) *Stroke*, **29**: 705-718.
- [7] Darley-Usmar, V., Wiseman, H., Halliwell, B. (1995) Nitric oxide and oxygen radicals: a question of balance. *FEBS Lett*, **369**: 131-135.
- [8] Sohal, R.S., Weindruch, R. (1996) Oxidative stress, caloric restriction, and aging. *Science*, **273**: 59-63.
- [9] Oxidative Stress in Cancer, AIDS, and Neurodegenerative Diseases (1997) (Montagnier, L., Olivier, R., Pasquier C. Eds.) (CRC Press) pp. 1-676.
- [10] Oxidative Stress and Inflammation in Non-communicable Diseases - Molecular Mechanisms and Perspectives in Therapeutics (2014) (Camps, J. Ed.) (Springer) pp. 1-487.
- [11] Jeggo, P.A. (1998) DNA repair: PARP - another guardian angel? *Curr Biol*, **8**: R49-51.
- [12] Erdélyi, K., Bakondi, E., Gergely, P., Szabó, C., Virág, L. (2005) Pathophysiologic role of oxidative stress-induced poly(ADP-ribose) polymerase-1 activation: focus on cell death and transcriptional regulation. *Cell Mol Life Sci*, **62**: 751-759.

- [13] Veres, B., Gallyas, F. Jr., Varbiro, G., Berente, Z., Osz, E., Szekeres, G., Szabo, C., Sumegi, B. (2003) Decrease of the inflammatory response and induction of the Akt/protein kinase B pathway by poly-(ADP-ribose) polymerase 1 inhibitor in endotoxin-induced septic shock. *Biochem Pharmacol*, **65**: 1373-1382.
- [14] Tapodi, A., Debreceni, B., Hanto, K., Bogнар, Z., Wittmann, I., Gallyas, F. Jr., Varbiro, G., Sumegi, B. (2005) Pivotal role of Akt activation in mitochondrial protection and cell survival by poly(ADP-ribose)polymerase-1 inhibition in oxidative stress. *J Biol Chem*, **280**: 35767-35775.
- [15] Mester, L., Szabo, A., Atlasz, T., Szabadfi, K., Reglodi, D., Kiss, P., Racz, B., Tamas, A., Gallyas, F. Jr., Sumegi, B., Hocsak, E., Gabriel, R., Kovacs, K. (2009) Protection against chronic hypoperfusion-induced retinal neurodegeneration by PARP inhibition via activation of PI-3-kinase Akt pathway and suppression of JNK and p38 MAP kinases. *Neurotox Res*, **16**: 68-76.
- [16] Racz, B., Hanto, K., Tapodi, A., Solti, I., Kalman, N., Jakus, P., Kovacs, K., Debreceni, B., Gallyas, F. Jr., Sumegi, B. (2010) Regulation of MKP-1 expression and MAPK activation by PARP-1 in oxidative stress: a new mechanism for the cytoplasmic effect of PARP-1 activation. *Free Radic Biol Med*, **49**: 1978-1988.
- [17] van Gurp, M., Festjens, N., van Loo, G., Saelens, X., Vandenabeele, P. (2003) Mitochondrial intermembrane proteins in cell death. *Biochem Biophys Res Commun*, **304**: 487-497.
- [18] Chen, M., Zsengellér, Z., Xiao, C.Y., Szabó, C. (2004) Mitochondrial-to-nuclear translocation of apoptosis-inducing factor in cardiac myocytes during oxidant stress: potential role of poly(ADP-ribose) polymerase-1. *Cardiovasc Res*, **63**: 682-688.
- [19] Tucsek, Z., Radnai, B., Racz, B., Debreceni, B., Priber, J.K., Dolowschiak, T., Palkovics, T., Gallyas, F.Jr., Sumegi, B., Veres, B. (2011) Suppressing LPS-induced early signal transduction in macrophages by a polyphenol degradation product: a critical role of MKP-1. *J Leukoc Biol*, **89**: 105-111.

ÚJRA REFLEKTORFÉNYBEN A TRÓPUSI BETEGSÉGEK

Nagy Gergely Nándor^{1,2}, Marton Livia^{1,3}

¹MTA Természettudományi Kutatóközpont, Enzimológiai Intézet

²Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar

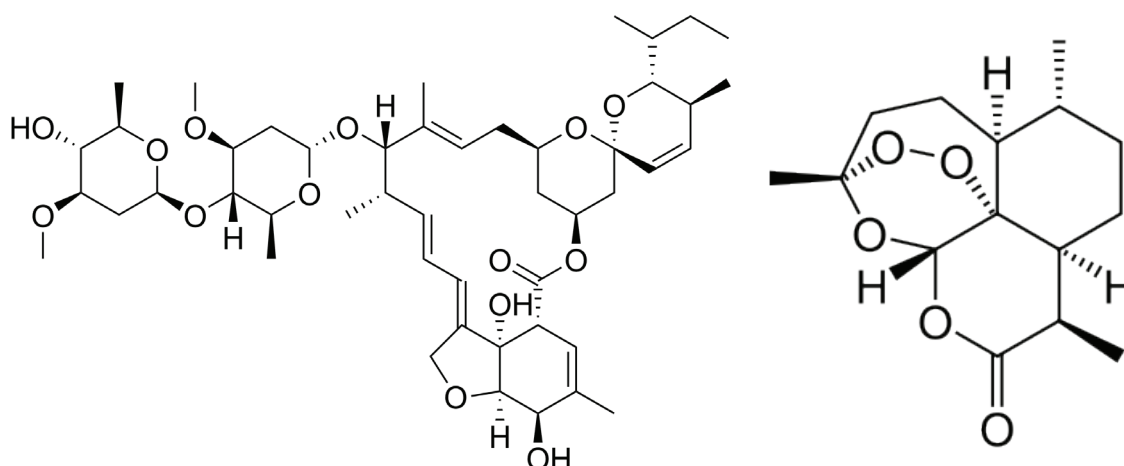
³Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar

A Karolinska Intézet 2015. november 5.-i döntése alapján az idei orvosi- élettani Nobel-díjat megosztva fele részben William C. Campbell amerikai és Satoshi Ōmura japán kutatónak ítélte „fonálférgek elleni új terápiákat megalapozó felfedezésekért”, valamint fele részben Youyou Tu kínai kutatónak a „malária elleni új kezeléshez vezető eredményeiért” (Nobelprize.org, 2015).

A bizottság idei döntését különlegessé teszi, hogy az elmúlt hat évtizedben nem osztottak orvosi- élettani Nobel-díjat fertőző betegség elleni szer felfedezéséért. Noha Harald zur Hausen humán papilloma vírussal kapcsolatos munkásságát 2008-ban hasonló módon ismerték el, ugyanakkor ebben az esetben a vírus hatásmechanizmusának felfedező kutatása során elért kulcsfontosságú eredményeket méltatták. Az elmúlt fél évszázadban is számos gyógyszer fejlesztettek ki fertőző betegségek gyógyítására. A Nobel Bizottság idei döntése annak jelentőségét tükrözi, hogy a díjazott felfedezések az emberiség nagy tömegeit érintő betegségek kezelésében, illetve felszámolásában értek el áttörést.

A folyami vakság (*onchocerciasis*) és a limfatikus filariázis (melynek súlyos változata elefantiázisként ismeretes) az ún. elhanyagolt trópusi betegségek közé tartozik, és mintegy 150 millió fertőzés köthető hozzájuk. Ezeket a betegségeket rendre az *Onchocerca volvulus* és a Filarioididea családba tartozó parazita fonálférgek okozzák. Ezek a kórokozók komplex életciklussal rendelkeznek, emberről emberre vagy légy, illetve szúnyog vektoron keresztül terjednek. A folyami vakságot okozó férgek mikrofilaria embriói a testben vándorolva eléri a szemet is, gyulladást és végső soron vakságot okozva. A limfatikus filariázis esetén a fonálféreg mikrofilaria embriói a keringési rendszerben vándorolnak. A férgek számának növekedésével krónikus gyulladást okoznak, károsítják a kitágult nyirokereket. Az így keletkezett elzáródások vezetnek a betegség jellemző ödémás tüneteinekhez.

A fenti betegségek kezelésére ma már szinte kizárólagosan használt gyógyszer, az ivermektin felfedezése a '70-es években baktérium törzsek vizsgálatával kezdődött. Satoshi Ōmura több ezer különböző talajmintában keresett *Streptomyces* baktérium törzseket, melyek számos, különböző szerkezetű bioaktív molekulát képesek előállítani. Ezek közül néhányat a gyógyászatban is sikerrel használtak, erre példa a sztreptomicin tuberkulózis ellenes szer. Ōmura az izolálás és a laborban tenyésztés technikai nehézségeinek áthidalása után ötven ígéretes baktérium törzset küldött el klinikai hatástanulmányra a Merck kutatólaboratóriumába. Itt William Campbell parazitológus egér modellállaton vizsgálta a parazitémia csökkenését a liofilizált baktérium kultúra hatására. Az azonosított egyetlen hatásos kultúrából különböző molekulákat izoláltak, és elvégezték azok kémiai jellemzését. Így találtak rá az avermektin 16 tagú makrociklusos lakton származékra (1. ábra, baloldalt). A klinikai fejlesztés során sikerült létrehozni az avermektin még hatásosabb, szemi-szintetikus származékát, az ivermektint. A hatóanyag állatgyógyászatban elért páratlan sikere után felismerték annak jelentőségét a filariázis típusú megbetegedések kezelésében. Noha az ivermektin nem öli meg a kifejlett férgeket, évi mindössze egyszeri kezelés révén képes eliminálni az embrionális mikrofilaria kórokozókat, így megakadályozva a betegség súlyosbodását, valamint továbbterjedését a teljes közösség kezelése esetén [1]. A Merck és a WHO kivételes összefogásának eredményeképpen a rászorulóknak ingyen hozzájuthatnak a gyógyszerhez a kezelés teljes időtartama alatt [2].



1. ábra. Az Avermectin B1b valamint az Artemizinin. Forrás: wikipedia.

A malária napjainkban is igen nagy népegészségügyi problémát jelentő fertőző betegség. A *Plasmodium* paraziták által okozott, szúnyog vektoron keresztül terjedő fertőzés világszerte 200 millió embert érint és mintegy fél millió halálesetét okoz évente. A paraziták életciklusa két részre osztható, szexuális

fejlődésük a szúnyogban, míg aszexuális fejlődésük az emberben zajlik. Összetett életciklusuk során számos fejlődési alakjuk ismeretes, amelyek az emberi szervezetben tipikusan a májban és a vörösvértestekben találhatók meg. A vérben megjelenő új parazita generáció okozza a betegség jellegzetes tünetét, a szabályos időközönként megjelenő lázrohamot. A malária kezelése egyrészt a szúnyogról áterjedő fertőzés megakadályozásával, másrészt hagyományosan kinin-és klorokin származékokkal történt. Az 1960-as években, klorokinnal szemben széleskörűen megjelenő parazita rezisztencia miatt a malária mortalitás megnövekedett. Ez idő tájt kezdte meg munkáját Youyou Tu és csoportja egy nagy kínai nemzeti projekt keretében új malária ellenes szerek felfedezésére. Kutatása során olyan recepteket keresett a hagyományos kínai orvostudomány leiratai között, melyeket évezredek óta lázas megbetegedések gyógyítására használtak. Így bukkant rá az *Artemisia annua* (egynyári üröm) gyógynövényre, amely több száz receptúrában szerepelt. A gyógynövény kivonatát rágcsálókat fertőző malária parazitákon tesztelve jelentős (12-40%) gátló hatást tapasztaltak. A további kísérletek során kiderült, hogy a kivonási eljárás módosításával (forralás helyett hideg kivonás éterrel) fertőzött egereken és majmokon a parazitémia teljes megszűnése is elérhető lett. Az embereken való kipróbálás során bizonyítást nyert, hogy a gyógynövény kivonat gyorsan csökkenti a lázat és a vérben található paraziták számát. Az izolált aktív hatóanyagot artemizininnek nevezték el és további jellemzése során meghatározták kémiai szerkezetét (1. ábra, jobboldalt). Ez a szeszkviterpén lakton típusú vegyület a malária ellenes szerek új csoportjába tartozik, amely a paraziták korai fejlődési állapotának gyors elpusztítására képes. A gyógyszer elleni rezisztencia kialakulásának megakadályozására az Egészségügyi Világszervezet (WHO) ajánlásának megfelelően az artemizinin kombinációs terápiában alkalmazzák. A felfedezés jelentőségét bizonyítja, hogy kiegészítő vektor kontrollal együtt 2000-2013 között közel 50%-al csökkent a malária mortalitási rátája világszerte [3].

A Campbell, Ōmura és Tu munkássága részén kifejlesztett két gyógyszercsalád hatásosságát és szükségességét alátámasztja, hogy mindkét azonosított hatóanyag származéka szerepel a WHO Alapvető Gyógyszerek Listáján (List of Essential Medicines), melyek az egészségügy legfontosabb alapvető gyógyszereit tartalmazzák [4] *A most elismert felfedezések terápiás használatának köszönhetően, továbbá a folyami vakság és a limfatikus filariázis esetén a WHO az érintett országok többségében 2025-re prognosztizálja a betegségek felszámolását [5].*

A felfedezések létrejöttét megvizsgálva ismét beigazolódott a sokat hangoztatott tapasztalat, hogy jelentős eredmények eléréséhez szükség van kutatók együttműködésére, a mások által felhalmozott ismeretek használatára, valamint gyógyszergyárak, államok támogató részvételére.

Továbbra is van még tér fejlődésre a fertőző betegségek elleni küzdelemben

A malária-ellenes terápia további fejlesztését sürgeti az artemizinin-rezisztens malária parazita törzsek megjelenése az elmúlt évtizedben [6], így szükségessé vált új, lehetőleg újszerű szerkezettel és hatásmechanizmussal rendelkező hatóanyagok azonosítása, valamint hatásos oltás kifejlesztése. Az ivermektinnel szembeni rezisztencia is megjelenhet, ahogyan bizonyos ghánai közösségekben is leírták [7]. A fonalférges okozta betegség gyógyíthatóságán túl figyelmet kell fordítani az ún. elhanyagolt trópusi betegségek körébe tartozó további, súlyos betegségekre, még ha kevesebb embert is érintenek. A tuberkulózis, valamint számos további bakteriális fertőzés esetén a multirezisztens kórokozó törzsek jelentenek új kihívásokat. Remélhetőleg az ezen a területen elért erőfeszítések eredményeképp módjuk lesz a fenti betegségekben érintett területen az embereknek a fellélegzésre, a tudományos társadalomnak pedig az ünneplésre.



2. ábra William C. Campbell, Satoshi Ōmura és Youyou Tu.

Forrás: <http://www.nobelprize.org>

William C. Campbell 1930-ban született Írországbán. 1952-ben diplomázott a dublini Trinity College-ban. PhD-tanulmányait az amerikai Wisconsin Egyetemen folytatta. 1957-1990 között a Merck Gyógyászati Kutatások Intézetének kutatója, majd 1984-től 1990-ig szenior kutatója és fejlesztési, vizsgálati igazgatója volt. Jelenleg a New Jersey-i Drew Egyetem emeritus kutatója.

Satoshi Ōmura 1935-ben született Japánban. A Yamanashi Egyetemen diplomázott, majd a Tokiói egyetemen két PhD fokozatot szerzett gyógyszer tudományok, valamint kémia területeken. 1965-1971 között a japán Kitaszato Intézet kutatója, 1975-2007 között professzora volt. Jelenleg a Kitasato Egyetem kiváló (Distinguished) emeritusz professzora, valamint Wesleyan Egyetem (USA) Max Tischler kémia professzora.

Youyou Tu 1930-ban született Kínában, 1955-ben diplomázott a Pekingi Orvosi Egyetemen. A Kínai Népköztársaság akkori politikája és nemzetközi elszigeteltsége miatt nem szerzett posztgraduális címet, valamint nem volt lehetősége külföldi kutatások végzésére. Kutatásait végig a Kínai Orvostudományi Akadémián (jelenleg China Academy of Chinese Medical Sciences) végezte. Tu az első kínai Orvostudományi Nobel-díjazott, (valamint a Kínai Népköztársaság első állampolgára, akinek természettudományi területen ítéltek oda Nobel-díjat).

Hazai vonatkozások

Hazánkban is előfordul a fonálféreg okozta trichinellózis betegség, melyet az emlősök bélcsatornájában és izomzatában élő **trichina** (*Trichinella spiralis*) fonálféreg okoz. Mivel húsevés révén az emberre is áterjed, állatorvosi és orvosi problémákat okoz. Magyarországon a Szent István Egyetemen (Farkas Róbert), valamint az ELTE TTK Genetikai Tanszéken (Vellai Tibor) folynak fonálférgekkel kapcsolatos kutatások.

A **malária** egészen a XX. század közepéig hazánkban is előforduló fertőző betegség volt, így a trópusi medicina kutatásának is régre visszanyúló gyökerei vannak Magyarországon. Id. Jancsó Miklós az élete nagy részében Kolozsváron dolgozó orvos, európai hírű, a Nobel-díjas Ronald Ross által is elismert maláriakutató. A Szegedi Tudományegyetemhez kapcsolódó további két nemzetközi hírű kutató Földes József, a Központi Klinikai Mikrobiológiai Labor első igazgatója, valamint Dr. Bálint Gábor Sándor. Napjainkban komoly kutatások folynak az új típusú maláriaellenes vegyületek azonosításában fontos alapkutatás területén Vértessy Beáta (BME, MTA TTK) kutatócsoportjában, valamint a malária diagnosztika területén Kézsmárki István (BME Fizikai Tanszék), az MTA Lendület program 2014. évi nyertesének laboratóriumában.

Irodalomjegyzék

- [1] Ōmura, S., Crump, A. (2014) Ivermectin: panacea for resource-poor communities? Trends in Parasitology, 30(9): 445–455. <http://doi.org/10.1016/j.pt.2014.07.005>
- [2] Crump, A., Omura, S. (2011) Ivermectin, „Wonder drug” from Japan: the human use perspective. Proc Japan Academy, Series B, 87(2): 13–28. <http://doi.org/10.2183/pjab.87.13>.
- [3] World Health Organization. (2014) World Malaria Report.
- [4] WHO Medicines. (2010) WHO Model List of Essential Medicines, (October), 1–43. [http://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70780-7](http://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70780-7).
- [5] WHO. (2013) Sustaining the drive to overcome the global impact of neglected tropical diseases. Second WHO Report on Neglected Tropical Diseases, 3.9: 67–71.
- [6] Klein, E. Y. (2013) Antimalarial drug resistance: a review of the biology and strategies to delay emergence and spread. Intern J Antimicrobial Agents, 41(4): 311–7. <http://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2012.12.007>.
- [7] Osei-Atweneboana, M. Y., Awadzi, K., Attah, S. K., Boakye, D. A., Gyapong, J. O., Prichard, R. K. (2011) Phenotypic evidence of emerging ivermectin resistance in *Onchocerca volvulus*. PLoS Neglected Tropical Diseases, 5(3): e998. <http://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000998>.



Marton Livia a Szegedi Tudományegyetem Gyógyszerésztudományi Karán diplomázott 2012-ben. Kutatásait diákkörös hallgatóként kezdte a Solvo Biotechnológiai Zrt.-nél, antimaláriás hatóanyagok transzporter kölcsönhatásainak *in vitro* vizsgálatával. Jelenleg az MTA TTK Enzimológiai Intézetében doktorjelöltként dolgozik Vértessy Beáta témavezetésével. Doktori munkájának témája egy új malária ellenes gyógyszercélpont, a *Plasmodium falciparum* CTP:foszfokolin citidilil-transzferáz sejtbeli vizsgálata.



Nagy Gergely Nándor 2009-ben szerzett kitüntetéses vegyészmérnöki diplomát a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetemen. Kutatásait diákkörös hallgatóként kezdte meg Nagy József témavezetésével, szubsztituált 1,2,4-triazonik szintézise és fotoáttrendeződése témájában. PhD kutatómunkáját az MTA TTK Enzimológiai Intézetében, Vértessy Beáta kutatócsoportjában végezte. PhD fokozatát 2015-ben szerezte meg, fertőző kórokozók létfontosságú, nukleotid átalakítást végző enzimek katalitikus mechanizmusának vizsgálata témában. Jelenleg ugyanezen kutatócsoportban dolgozik, fő témája a *Plasmodium falciparum* CTP:foszfokolin citidililtranszferáz lipid bioszintézis enzim szabályozó szerepének molekuláris szintű értelmezése.

A DNS-HIBÁK JAVÍTÁSI ÚTVONALAI¹

Vértessy G. Beáta^{1,2}

¹MTA Természettudományi Kutatóközpont, Enzimológiai Intézet

²Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar

Az idei kémiai Nobel-díjat három kutató nyerte el: Thomas Lindahl, Aziz Sancar és Paul Modrich, a „DNS-javítás mechanizmusát elemző tanulmányaikért”. A hármójuk között egyenlő arányban megosztott elismerés annak az úttörő munkának szolt, mellyel a három kutató három különböző DNS-hibajavító mechanizmust fedezett fel és írt le részletesen (1. ábra) (Nobelprize.org, 2015).



Photo: Cancer Research UK

Tomas Lindahl



Photo: K. Wolf/AP Images for HHMI

Paul Modrich



Photo: M. Englund, UNC-School of Medicine

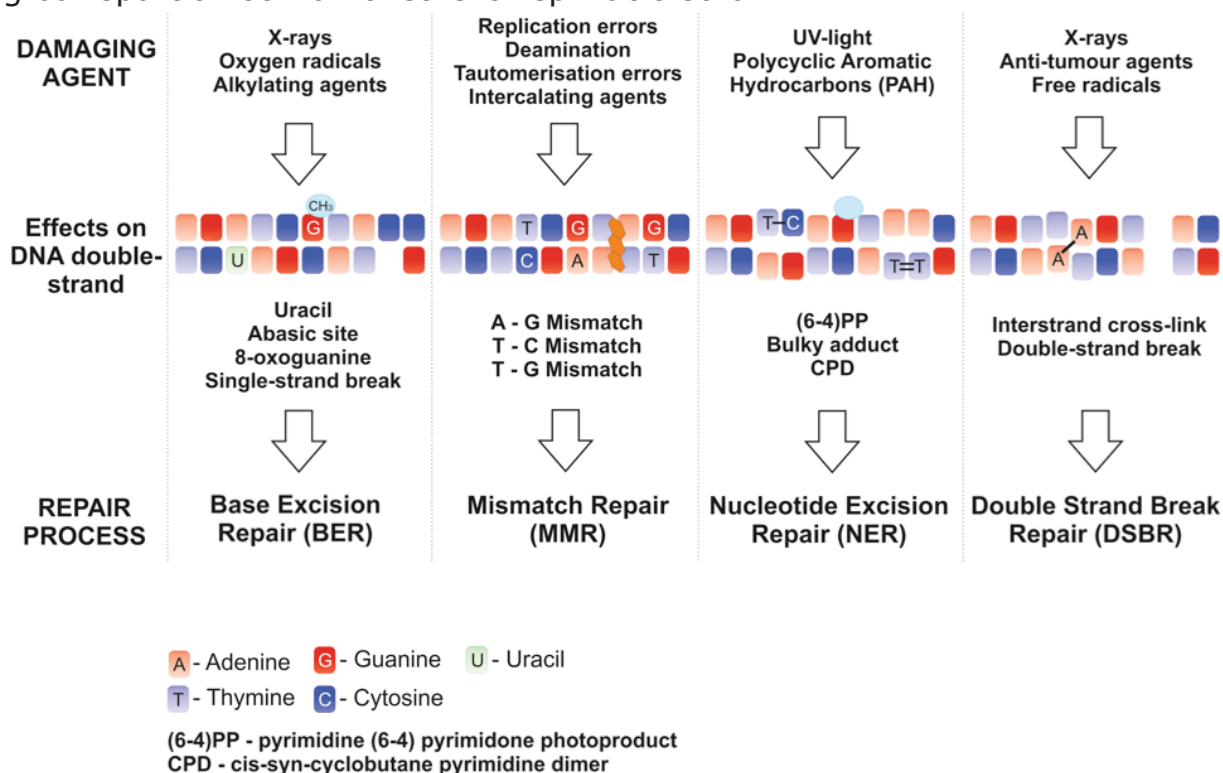
Aziz Sancar

1. ábra. Thomas Lindahl, Paul Modrich és Aziz Sancar. Forrás: <http://www.frontlinegenomics.com/wp-content/uploads/Nobel-prize-chemistry-2015.jpg>

Miért is van szükség a DNS-hibajavításra? A kérdés megválaszolása messze túlvisz minket azon a közismert tényen, hogy számos karcinogén anyag károsítja a DNS-t és mutációkat idéz el, melyek aztán tumoros elváltozásokhoz vezetnek. Ezeken a külső DNS-mutációkat előidéző hatásokon kívül ugyanis az egészséges környezetben, normális anyagcserét folytató sejtek DNS-e is állandó kémiai változásokat szenved el (2. ábra). Valójában Thomas Lindahl, a most kitüntetett kutatók doyenje, nem csupán az egyik DNS-javító mechanizmust fedezte fel, hanem korszakalkotó megfigyelése volt az is, hogy a DNS távolról sem olyan nagyon stabil makromolekula, mint korábban hitték. A DNS stabilitása kétségkívül jóval nagyobb, mint az RNS-é, de ugyanakkor a DNS-ben is jelen van számos

¹ Az ábrák és a bevezető mondatok kivételével másodközlés a www.mta.hu honlapon megjelent közlemény alapján.

olyan reaktív csoport, melyek normális életfolyamatok során kovalens kémiai módosításokon mennek át. Különösen érintettek ebben az aerób szervezetek, ahol a reaktív oxigéngyökök megjelenése gyakori. Egészséges élettani körülmények között is gyakran előfordulnak a bázisok átalakulásai, például dezaminálás, vagy a bázist a deoxiribózhoz kötő ún. glikozidos kötés hasadása, ami a bázis elvesztését, így a genetikai kód csorbulását jelenti. Az egyik leggyakoribb ilyen ún. spontán hiba az uracil megjelenése a DNS-ben a citozin dezaminálása révén. Ez – ha nem javítódik, akkor – egy C:G pár U:A párra való cseréjét fogja jelenteni, mert az uracil timinanalógnaként nem a citozin-pár guaninnal, hanem adeninnel fog bázispárt alkotni a következő replikáció során.



2. ábra. A DNS-ben előforduló hibák típusai és a javítás útjai.

A kémiai módosítások megváltoztatják tehát a DNS információtartalmát, és ezzel mutációkhoz vezetnek. A „DNS-tervjaz” módosulásai néha rejtve maradhatnak („csendes mutációk”, csak a genotípust érintik), ha nem járnak együtt aminosav cserével a fehérjekódoló génekben, de egyértelmű az is, hogy az aktív átírás alatt álló eukromatin jóval inkább ki van téve azon kémiai hatásoknak, melyek mutációkhoz vezetnek. Így a fenotípusban is megnyilvánuló hibák előfordulása gyakoribb. Lindahl kísérletesen bizonyította a spontán hibák létezését és azok keletkezési gyakoriságát is jellemezte – egy emberi sejt DNS-készletében naponta több ezer ilyen spontán módosulás megy végbe. Ezt a felfedezést nehéz a megfelelő szóval jellemezni: a korszakalkotó kifejezés is kevésnek tűnik itt –

ezelőtt a felismerés előtt ugyanis a DNS kettős hélix szépségesen szimmetrikus képe a tudományos világban társult a DNS makromolekula stabilitását általános elfogadott, jóllehet kísérletesen nem bizonyított, paradigmával. Gyakran megfigyelhető nagy felfedezések kapcsán, hogy olyan tézisek uralják gondolkodásunkat, melyek sajnálatosan nélkülözik a kísérletes bizonyítást, de mégis általánosan elfogadottak.

A DNS-ben tárolt információ megőrzéséért tehát az evolúció során szükségszerűen létrejöttek azok a DNS-hibafelismerő és -javító mechanizmusok, melyek őrzik a genom épségét. Több ilyen DNS-javító útvonal fordul elő, nagyban konzervált módon a baktériumoktól az emberig. Ezek az útvonalak specifikusak az egyes DNS-hibákra, és a most kitüntetett három kutató három ilyen útvonalat tárt fel. A DNS-javító útvonalak általános jellemzője, hogy időben és térben pontosan szabályozott együttműködésben jön létre több fehérje, köztük több enzim, részvételével. Minden folyamatban dedikált szerepe van a hibát felismerő, a hibát kihalászó és a hasítás után visszamaradt „lyuk” befoltozását végző fehérje komplexeknek. A hibafelismerő fehérjék a DNS szál mentén mozogva folyamatosan keresik a módosulásokat, és amikor egy-egy hibára rátalálnak, akkor ott lecövekelve odavonzzák a javításért felelős apparátus többi fehérjéjét. Thomas Lindahl érdeme az ún. bázis-kivágó javító mechanizmus pontos leírása (angol betűszóval BER, base-excision repair). A BER a DNS-alkotó bázisok (adenin, timin, guanin, citozin) változatos kémiai származékait ismeri fel, lényegi jellemzője, hogy számtalan módosított bázisra (pl. metil-adenin, oxo-guanin, uracil stb.) kiemelten specifikus felismerő enzimmel (DNS-glikozilázsal) kezdődik a folyamat, amely lehasítja a módosított bázist a DNS láncról.

Aziz Sancar kutatásait az UV-fény által indukált DNS-hibák javításának rejtélye motiválta. Ismert volt, hogy az UV-fény nagymértékben idéz elő DNS-módosulást, gyakran keresztkötéseket indukál szomszédos bázisok között. Az UV-fény által okozott hibák javító mechanizmusát Sancar baktériumokban írta le először, ezt az útvonalat nukleotid-kivágó javító mechanizmusnak (angol betűszóval NER, nucleotide excision repair) nevezzük. Sancar kísérletei és több kutatócsoport további munkája során az is nyilvánvalóvá vált, hogy ez az útvonal is evolúciósan megőrződött a többsejtű élőlényekben, jóllehet itt a javításért felelős fehérjék más családokba tartoznak, de funkcionálisan nagyban konzervált módon végzik az UV-fény okozta hibák felismerését és javítását. Sancar felfedezésének kiemelkedő jelentősége abban (is) rejlik, hogy a NER mechanizmus nemcsak az UV-fény okozta hibákat javítja, hanem ugyanez a mechanizmus felelős számos

egyéb károsodás javításáért is, ezen belül például a cigarettafüstben található karcinogén anyagok, vagy a szervezetben zajló méregtelenítő folyamatokban keletkező, sajnálatosan még az eredeti méreganyagoknál is jóval reaktívabb anyagcsere termékek és a DNS-be beékelődő molekulák által okozott hibák javításáért.

A harmadik kutató, Paul Modrich az ún. hamis párokat javító mechanizmus (angol betűszóval MMR, mismatch repair) felfedezéséért kapta az elismerést. Ez a felfedezés azért is volt megkapóan zseniális, mert az MMR során a javító rendszer egyedi módon olyan hibát kezel, ahol a felismerésben nem lehet támaszkodni arra a viszonylag egyszerű dologra, hogy valami kémiai módosított, eredetileg a DNS-be nem való „DNS-idegen” anyagot kell keresni. Itt ugyanis a hiba abban rejlik, hogy a normális DNS bázisok nem a megfelelő helyen vannak, nevezetesen nem a Watson-Crick bázispárosodásnak megfelelően állnak szemben egymással, hanem rosszul párosodtak, például adenin nem timinnel, hanem guaninnal vagy citozinnal áll szemben. Ilyen hibák gyakran előfordulnak egyrészt a DNS megkettőződése során, másrészt a DNS-ben génkifejeződést szabályozó 5-metil citozin dezaminálása révén, amikor egy guanin-timin hamis pár jön létre. Így – paradox módon – a génkifejeződésben rendkívül fontos 5-metil citozin egyben mutációs forrópont is a DNS-ben. A hamis párok között létrejövő nem kovalens kölcsönhatások (hidrogén-hidak) kevésbé erősek, mint a helyes párosodást jellemző kötőerők, így a hamis párok helyén a DNS kettős hélix szerkezete kissé fellazul, ami a felismerést segíti. No de még ha meg is történt a felismerés, akkor is van itt egy bökkenő: két normális DNS alkotó bázissal áll szemben a javító rendszer, melyiket kell kivágni? Melyik bázis hordozza a megőrzendő információt? Ennek a feladványnak a kezelése az MMR rendszerben konzervatív logikát követ: a megőrzendő bázis az lesz, ami a kettős hélixben a régebbi DNS szálon van. Így a problémát visszavezették arra a kérdésre, hogy milyen módon lehet megkülönböztetni a régi és az új szálát. Baktériumokban erre egy DNS-metilációs mechanizmus működik, ami a replikáció után még tranziens módon rövid ideig eltérő mintázatot ad a régi és az új szálon. Többsejtű élőlényekben a jelenlegi tudásunk szerint a replikáció során az új szál szükségszerűen rövidebb voltát ismeri fel a rendszer. Nyilvánvaló, hogy ezen megkülönböztetések csak akkor működhetnek jól, ha az MMR szorosan kapcsolt a DNS megkettőződéséhez – valóban, ez a kapcsolat több módon is biztosítódik az élő sejtben.

A DNS-hibák javító mechanizmusainak tisztázása már jelenlegi orvosbiológiai kutatásokban is lényegi új transzlációs terápiás eljárásokat tesz lehetővé.

Számos olyan alapkutatási eredmény is született, melyek nyilvánvaló lehetőséget kínálnak további terápiás eljárások tervezésére. A DNS-javító mechanizmusok célzott gátlásával a genom integritását lehet megbontani, ami sejthalált indukál. Ezen az elvi alapon minden olyan sejt célzottan támadható, melyben a DNS-megkettőződés aktívan folyik, így például a tumoros sejtek, vagy azon fertőző mikroorganizmusok (pl. vírusok, baktériumok), melyek a gazdaszervezetben aktívan szaporodnak. Továbbá, ezen mechanizmusok biokémiája részben egyelőre még beláthatatlan, óriási lehetőségeket jelent a DNS-alapú biotechnológiai eszközök fejlesztéséhez is – itt ugyanis számos DNS-fehérje komplex lehetőségeit lehet kiaknázni.

Saját kutatásaink a DNS-javítás területén egy még most is fennálló nagy ellentmondást igyekeznek tisztázni. Ma már tudjuk, hogy a DNS-ben számos olyan kémiai módosulás fordul elő, ami korábban DNS-idegennek vélt bázisok gyakori megjelenéséhez vezet. Ezen szokatlan bázisokat a tudományos szakirodalom túlnyomó része jelenleg „csupán” hibaként kezeli, jóllehet néhány úttörő közlemény már leírta, hogy például az uracil bázisnak milyen élettani szerepei is lehetnek. Ezen belül mi tártuk fel a DNS-beli uracil egyedfejlődésben és gazdaszervezet kölcsönhatásban játszott szerepét. Az ilyen irányú kutatásokat nagyban hátráltatja, hogy a DNS valódi kémiai összetételét és valódi szekvenciáját, a genom szekvenciáját sajnálatosan limitált módon ismerjük csupán. Ennek lényegi oka az, hogy a DNS-szekvenáló eljárásokban általában „csupán” arra van lehetőség, hogy a szekvenciát a négy alapbázis (adenin, timin, guanin, citozin) kontextusában ismerjük meg. Rejtve marad ezen eljárásokban a szokatlan bázisok eloszlási mintázata; például egybeolvasásra kerül az uracil a timinnel, a kémiai módosult bázisok a módosíthatatlannal. Egy okos további eljárást már kidolgoztak az 5-metil citozin és a citozin megkülönböztetésre, de ez csupán egy egyedi megközelítés. Célunk, hogy saját módszereinket a valós-idejű szekvenálás, illetve a nanopórusos szekvenálás által nyújtott lehetőségekkel párosítva le tudjuk írni a DNS-ben most még rejtett információt.



Vértessy G. Beáta a BME egyetemi tanára, az MTA TTK tudományos tanácsadója. Csoportjával a genomi integritás, ezen belül a DNS-ben előforduló uracil élettani szerepét kutatja, és több egyéb, orvosi biológiailag jelentős útvonalat is vizsgál. Kutatásait a Howard Hughes Medical Institutes, a Wellcome Trust, az ICGEB, az EU keretprogramjai, az MTA és az OTKA támogatja. Kutatócsoportjának több fiatal tagja jelentős hazai és nemzetközi elismerésekben, díjakban részesült. Vértessy Beáta a Fulbright Hungary kuratórium és a FEBS Advance Course Committee elnöke.

ÚTBAN A MAPKAP-KINÁZ AKTIVÁCIÓ MEGÉRTÉSE FELÉ¹

Gógl Gergő¹, Reményi Attila², Nyitray László¹

¹ELTE Biokémia Tanszék

²MTA TTK Enzimológiai Intézet

Összefoglaló

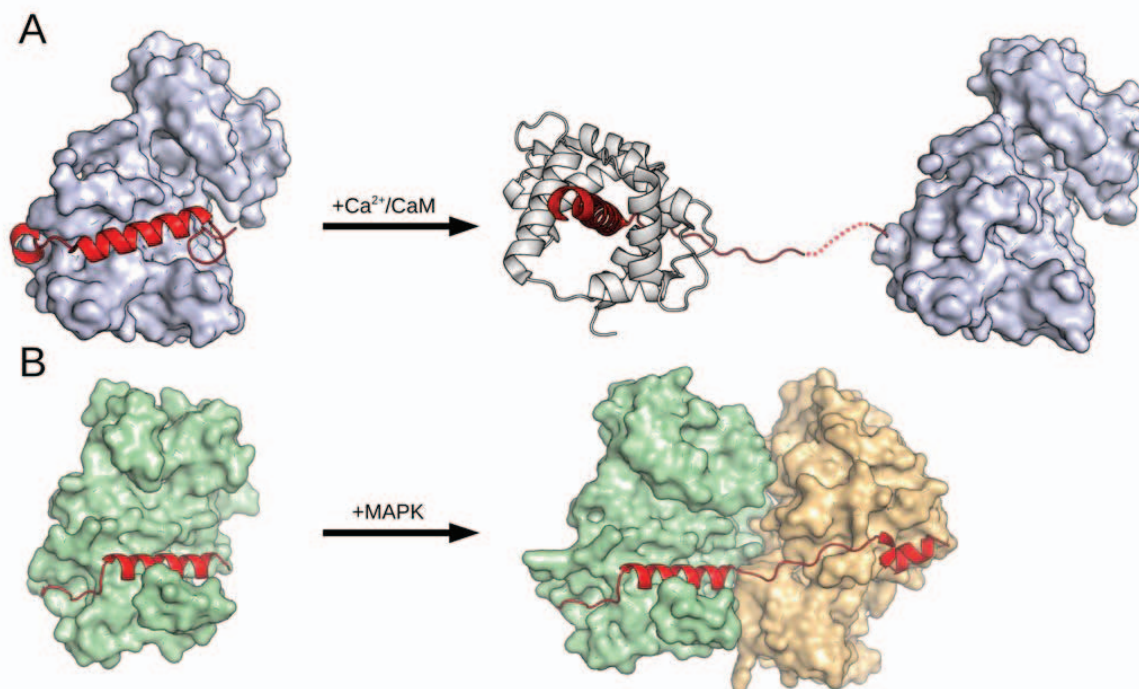
A mitogén-aktivált protein kinázokat (MAPK) aktiváló protein kinázok (MAPKAPK) jelátviteli útvonalak fontos effektorai és egyben a sejtnövekedés, illetve gyulladásos folyamatok szabályzói. A MAPKAPK-ok tagjai a szerkezet és funkció terén jól karakterizált kalcium/kalmodulin-aktivált kinázok (CaMK) családjának, de működésük – főképpen aktiválódásuk – molekuláris mechanizmusai mégis jórészt feltáratlanok. Ennek oka, hogy a szerkezeti hasonlóságok ellenére a MAPKAPK-ok eltérő módon szabályzódnak a többi CaMK-hoz képest. A cikk első felében bemutatjuk, hogy az egyedi autoinhibált MAPKAPK állapot szükséges feltétele az aktivátor MAP-kináz kötődésének, amely ezáltal roppant specifikus jelátviteli modulként tud működni. Ezután szerkezetileg és funkcionálisan jellemezzük a kalciumion-kötő S100 fehérjék MAPKAP-kinázokhoz történő kötődését, amely ugyan nagymértékben hasonlít a kalmodulin-CaMK kölcsönhatásra, ám mégis ellentétes funkcionális hatással rendelkezik; a kináz aktivációja helyett annak gátlása következik be. Az eredményeink alapján felállítottunk egy újszerű MAPKAPK aktivációs modellt.

Bevezetés

A reverzibilis poszttranszlációs módosítások az egyik legfontosabb elemei a sejten belüli jelátviteli folyamatoknak. Ezek közül is kiemelkedik a fehérjefoszforyláció, amelynek közvetítő enzimeit a protein kinázok és foszfatázok. Az általános kináz aktiváció első lépése az aktív hely előtt található aktivációs hurok foszforylációja egy másik kináz által. Ennek hatására az addig dinamikus, mozgékony aktivációs hurok rendeződik, így később képes lesz megkötni a foszforylálendő motívumokat (vagy az aktivációs hurok rendezetlensége a foszforyláció révén nő, s így hozzáférhető válik az aktív hely). A protein kinázokat 5-6 nagyobb csoportba lehet sorolni, amelyeken belül található tagok hasonló szabályozó mechanizmusokkal rendelkeznek. A kalcium/kalmodulin-aktivált kinázok (CaMK) egy ilyen csoportja az eukarióta protein kinázok családjának. Közös jellemzőjük a komplex aktivációs mechanizmusuk, ami az egyedi C-terminálisuknak köszönhető: extenziójuk egy

¹ Gógl Gergő a FEBS3+ portoroži konferenciáján elnyerte a legjobb poszternek járó díjat az S100 fehérjék komplexeit vizsgáló munkájáért (a szerkesztőbizottság megjegyzése).

helikális elemet alkotva visszakötődik az aktivációs hurok közelébe, blokkolva mind a foszforilálható szubsztrát, mind az ATP kötődését (1. ábra) [1].



1. ábra. A CaMK típusú kinázok aktiválódása és az RSK1-ERK2 katalitikus komplex kialakulása. (A) Az inaktív kalcium/kalmodulin-függő kinázoknak (CaMK) a C-terminálisa (pirossal színezve) visszakötődik az aktív hely közelébe. Kalciumion szignál hatására a CaM képes hozzákötődni az inhibitor régiót követő szakaszhoz, aminek következtében a kináz felszabadul a gátlás alól. (B) A MAPKAPK-ok, így az RSK1 is (zölddel színezve) hasonló gátlást mutatnak az inaktív szerkezetük alapján. A MAPK-kötő dokkoló motívum ugyancsak az inhibitor régiót követő rendezetlen régióban található, ám a MAPK-kötött (ERK2 narancs színnel színezve) heterodimer szerkezet alapján látható, hogy a MAPK kötés nem szabadítja fel a gátlás alól a MAPKAP-kinázokat.

Az intracelluláris kalciumion szint megemelkedése hatására a kalmodulin (CaM) kötődik az inhibitor hélixet követő szerkezet nélküli régióhoz, s mechanikailag lefejt a gátló hélixet a katalitikus doménról (1. ábra) [1, 2]. A MAPK-aktivált protein kinázok (MAPKAPK) a CaMK család tagjai, azonban az aktivációjuk nem igényel CaM kötést [3]. Az előbb leírt inaktív CaMK struktúrához képest az inaktív MAPKAPK szerkezetek annyiban térnek el, hogy az inhibitor hélix nemcsak blokkolja az aktivációs hurkot, hanem annak kanonikus helyére kötődve kilöki azt az aktív helyről [4, 5]. (A katalitikusan aktív állapot eléréséhez az aktivációs huroknak vissza kell kerülnie a kanonikus pozíciójába.) A család aktivátor kinázai a mitogén-aktivált protein kinázok (MAPK), amelyek az inhibitor hélixet követő rendezetlen régióhoz kötődnek egy lineáris motívumon keresztül [6, 7]. A foszfo-MAPK kötődése után képes foszforilálni a MAPKAPK aktivációs hurok szubsztrát pozícióit [8]. Jelenleg a megannyi inaktív szerkezet mellett egyetlen aktív MAPKAPK szerkezetet sem ismert.

MAPKAPK aktiválódás a MAPK kötődés hatására

A MAP-kinázok a róluk elnevezett jelátviteli útvonalakban található kináz kaszkád alján helyezkednek el és legfőbb tulajdonságuk, hogy specifikus dokkoló motívumokon keresztül kötődnek aktivátoraikhoz és szubsztrátjaikhoz is. A dokkoló motívum és a szubsztrát motívum térben el van választva, ami jelen esetben azért lényeges, mert a foszforilációs reakción túl a MAPK kötődése további szerkezeti átrendeződéseket is okozhat, hasonlóan, mint a CaM kötődése a CaMK-okhoz.

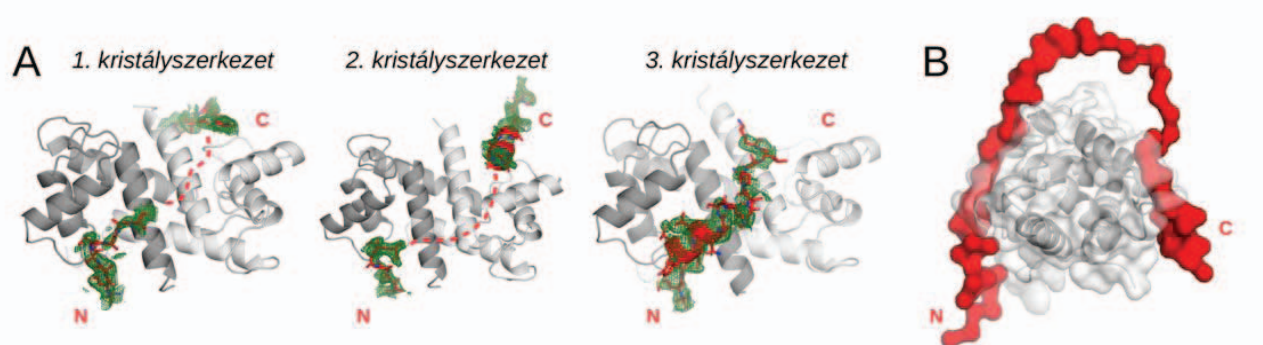
A MAPKAPK aktivációjára alapvetően kétféle szélsőséges modellt lehet elképzelni: a MAPK kötés önmagában felfejtheti az aktív hely közeléből az inhibitor hélixet, vagy a MAPKAPK aktivációs hurok csak foszforilált állapotában képes hatékonyan elfoglalni a kanonikus pozícióját [4]. Az előbbi eset kísértetiesen hasonlít a CaMK aktiválódására, utóbbi pedig azt feltételezi, hogy ezen kinázoknál az inhibitor hélix és az aktivációs hurok az aktív helyen kétféle szerkezetet vehet fel, s ezek egyensúlya inaktív állapotban az inhibitor hélix, míg aktív állapotban a foszforilált aktivációs hurok irányába tolódik el. Amennyiben az utóbbi modell felel meg jobban a valóságnak, akkor ennek mechanisztikus megértése fontos lehet a jövőben, például konformáció érzékeny inhibitorok tervezésében.

Hogy fényt derítsünk a MAPK kötés hatására, Reményi Attila munkacsoportjában kristályosítottuk az ERK2-RSK1 MAPK-MAPKAPK komplexet (1. ábra) [9]. A meghatározott szerkezetben az inhibitor hélix még mindig kötött állapotban maradt és az ERK2 kötő lineáris motívum egy feszített köztes szakaszon keresztül kapcsolódott hozzá. Meglepetésünkre, noha a szerkezet meghatározáshoz inaktív ERK2-t használtunk, egy másodlagos interakciós felszínt találtunk az RSK1 szubsztrát motívumot tartalmazó aktivációs hurokja és az ERK2 aktív helye között, ami igazolja, hogy egy katalitikusan kompetens állapotban kristályosodott ki a komplex. A szerkezetben így tisztán látszik, hogy a MAPK kötődése önmagában nem képes felnyitni a MAPKAPK aktív helyét, sőt az inhibitor hélix gátolt állapota szükséges feltétel ahhoz, hogy a MAPK foszforilálni tudja a MAPKAPK aktivációs hurkot. Ez alapján kizárható a korábban feltételezett MAPK kötődés általi aktivációs modell [4].

MAPKAPK aktiválódás CaMK/CaM-szerű S100 kötés hatására

Kutatásaink e szakaszában írták le először, hogy melanóma sejtekben túltermelt S100B gátolta az RSK1 ERK2 általi foszforilációját, feltételezhetően gátolva a sejtosztódásért felelős ERK útvonal egyes tumor szupresszor funkcióit [10].

Az S100B a CaM eredetű S100 fehérjecsald tagja, ám a CaM-nal ellentétben ezek a fehérjék homodimer szerkezetűek és a korai gerincesekben jelentek meg először [11]. Fiziológias funkciójuk kevésbé feltárt, de patológias szerepüket intenzíven kutatják, amit jól mutat az a tény, hogy az S100B-t már jó ideje prognosztikus melanóma markerként használják, bár a hatásmechanizmusa egyelőre ismeretlen [12]. A CaM-hoz hasonlóan kalciumion szignál hatására konformációs átrendeződés történik bennük, aminek hatására hozzáférhetővé válik (dimer természetüknél fogva) két szimmetrikus kötőzsebük [13].

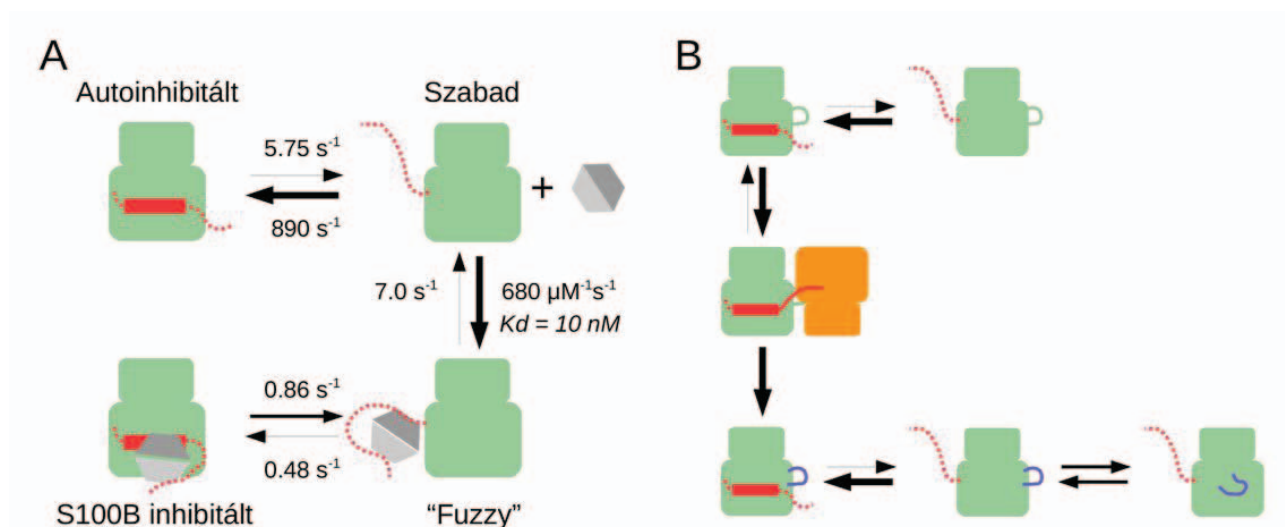


2. ábra. Az RSK1-S100B komplex szerkezeti leírása. (A) 3 megoldott független kristályszerkezetben háromféle konformációban találtuk az S100B (szürke) kötött RSK1 C-terminális peptidet (piros). A feltüntetett differencia elektronsűrűség a peptid beépítése előtti állapotot mutatja. (B) Ugyanennek a komplexnek oldatbeli kisszögű röntgenszórásból rekonstruált szerkezete.

Kezdeti hipotézisünk az volt, hogy az S100B a CaM-hoz hasonló módon képes kötődni, majd aktiválni az előzőleg foszforilált RSK1-et. Ez a modell a kísérletes megfigyelésekkel is összhangban volt: mivel az ERK2-vel versengve ugyanazon lineáris motívumhoz kötődik az RSK1 C-terminális régiójában, így S100B túltermelődéskor RSK1 inhibíciót várunk [10]. A minimális kötőmotívum azonosítása során az ERK2-vel való kompetíciót kísérletesen is bizonyítottuk: az S100B közvetlenül a C-terminális régióhoz kötődik, ami magában foglalja a MAPK-kötő lineáris motívumon kívül az inhibitor hélixet is. A komplexről több határszerkezetben sikerült kristályszerkezetet meghatározni, illetve NMR és kisszögű röntgenszórás segítségével az oldatbeli szerkezetébe is bepillantást nyertünk (2. ábra) [14]. Az eredményeink azt mutatják, hogy az S100B egy „fuzzy” (bolyhos) komplexet képez, ahol a szimmetrikus S100 kötőzsebek két ponton fogják meg az RSK1 kötőrégióját: az inhibitor hélix elejénél és a MAPK dokkoló motívum végénél (2. ábra) [14, 15].

Megfigyeléseinkből azt a következtetést vonhatjuk le, hogy nagy a szerkezeti hasonlóság a MAPKAPK-S100 és a CaMK-CaM komplexek között, hiszen mindkét

esetben a kalíciumion-kötő fehérje képes kibillenteni az aktív helyről az inhibitor régiót, aminek hatására a kináz aktív helye szabaddá válik. Ebből az következne, hogy az S100 kötés aktiválni fogja a MAPKAP-kinázt, ám kísérleteink ennek ellenére egyértelműen azt mutatják, hogy az S100B nemcsak az ERK2 általi aktivációt, de a foszforilált RSK1 saját kináz aktivitását is képes gátolni [14]. Kinetikai mérések alapján végül sikerült felállítanunk egy szerkezeti-mechanisztikus modellt, amely leírja az S100B kötődését az RSK1-hez: az RSK1 szabadon kétféle konformációs állapotban lehet, amelyek az inhibitor régió szerkezetében különböznek. A két állapot közti egyensúly lényegesen el van tolódva a gátolt állapot irányába, az S100B ellenben csak a szabad, rendezetlen szerkezetű C-terminális régióval képes kötődni, kialakítva így az általunk jellemzett „fuzzy” komplexet. Ez egy izomerizációs lépés során alakul át az inhibíciós komplexszé, amely felelős azért, hogy az S100B az RSK1 aktivitását is gátolja (3. ábra). Az RSK1-S100B komplex kialakulása tehát egy konformációs szelekciós lépéssel kezdődik (ahol az S100B preferáltan a „szabad” RSK1-hez kötődik, az „autoinhibítálthoz” nem), amit egy indukált illeszkedés izomerizációs lépés követ (a „fuzzy” komplexből kialakul az „S100B inhibált” funkcionális komplex (3. ábra) [14].



3. ábra. RSK1-S100B komplexképződés és az RSK aktiváció kinetikai modellje.

(A) Az S100B konformációs szelekcióval képes kötődni az RSK1 szabad C-terminálisához (piros színnel jelezve). Ez a komplex egy izomerizációs lépésen keresztül egy további gátolt állapotot eredményez, aminek a kialakulása így indukált illeszkedésnek tekinthető. A kinetikai konstansok stopped-flow kísérletekkel lettek meghatározva. (B) Az eddigi megfigyeléseink alapján felállítható MAPKAPK aktivációs modell egy több lépésből álló képet sejtet. A MAPK az inaktív állapotú MAPKAPK-hoz kötődve képes foszforilálni az aktivációs hurkot. A még mindig inhibált konformációban lévő, de foszforilált MAPKAPK két izomerizációs lépésen keresztül éri el a végleges, már aktívnek tekinthető állapotát. A panelen a foszforilált aktivációs hurkot kék színnel tüntettük fel.

Áttekintés

Sem az ERK2, sem az S100B kötés jellemzése nem oldotta meg a MAPKAP-kinázok aktivációs mechanizmusának a rejtélyét, de mindkettő rámutatott egy fontos pontra: az inaktív állapot esszenciális a MAPK általi aktivációs lépésben és az inhibitor hélix képes magától elválni az aktív helytől. Az RSK1 két konformációs állapotát a kinetikai méréseken felül még SAXS mérések is igazolták. Az inhibitor régiónak ebből a spontán letékeredéséből az is a következhet, hogy a felszabadult aktív helyhez az aktivációs hurok vissza tud kötődni, amit a MAPK katalizálta foszforiláció stabilizálni tud. Remélhetően a jövőben sikerül közvetlenül is megismerni egy aktív MAPKAPK atomi felbontású szerkezetet, de a jelenlegi, közvetett információink alapján az alábbi konszekutív aktivációs modell tűnik valószínűnek (3. ábra): az inaktív MAPKAPK-t a MAPK szelektíven képes foszforilálni az aktivációs hurkon található szubsztrát motívumon, amely ezután konformációs szelekcióval a MAPKAPK populáció egy kis hányadához, a szabad aktív hellyel rendelkezőhöz képes visszakötődni egy stabil aktív állapotot eredményezve.

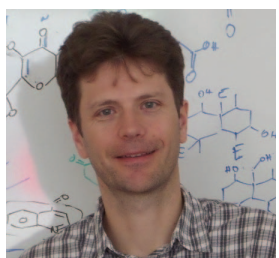
Irodalomjegyzék

- [1] Rellos, P., Pike, A. C. W., Niesen, F. H., Salah, E., Lee, W. H., von Delft, F., and Knapp, S. (2010) Structure of the CaMKII δ /calmodulin complex reveals the molecular mechanism of CaMKII kinase activation. *PLoS Biol*, **8**: e1000426.
- [2] Gaertner, T. R., Kolodziej, S. J., Wang, D., Kobayashi, R., Koomen, J. M., Stoops, J. K., and Waxham, M. N. (2004) Comparative analyses of the three-dimensional structures and enzymatic properties of alpha, beta, gamma and delta isoforms of Ca²⁺-calmodulin-dependent protein kinase II. *J Biol Chem*, **279**: 12484–12494.
- [3] Underwood, K., Parris, K., Federico, E., Mosyak, L., Czerwinski, R., Shane, T., Taylor, M., Svenson, K., Liu, Y., and Hsiao, C. (2003) Catalytically Active MAP KAP Kinase 2 Structures in Complex with Staurosporine and ADP Reveal Differences with the Autoinhibited Enzyme. *Structure*, **11**: 627–636.
- [4] Malakhova, M., Tereshko, V., Lee, S.-Y., Yao, K., Cho, Y.-Y., Bode, A., and Dong, Z. (2008) Structural basis for activation of the autoinhibitory C-terminal kinase domain of p90 RSK2. *Nat Struct Mol Biol*, **15**: 112–3.
- [5] Li, D., Fu, T.-M., Nan, J., Liu, C., Li, L.-F., and Su, X.-D. (2012) Structural basis for the autoinhibition of the C-terminal kinase domain of human RSK1. *Acta Crystallogr Sec D Biol Crystallogr*, **68**: 680–685.
- [6] Cargnello, M., and Roux, P. P. (2011) Activation and function of the MAPKs and their substrates, the MAPK-activated protein kinases. *Microbiol Mol Biol Rev*, **75**: 50–83.
- [7] Garai, Á., Zeke, A., Gógl, G., Törő, I., Ferenc, F., Blankenburg, H., Bárkai, T., Varga, J., Alexa, A., Emig, D., Albrecht, M., and Reményi, A. (2012) Specificity of linear motifs that bind to a common mitogen-activated protein kinase docking groove. *Sci Signal*, **5**: ra74.

- [8] Romeo, Y., Zhang, X., and Roux, P. P. (2011) Regulation and function of the RSK family of protein kinases. *Biochem. J.*, **441**: 553–569.
- [9] Alexa, A., Gógl, G., Glatz, G., Garai, Á., Zeke, A., Varga, J., Dudás, E., Jeszenői, N., Bodor, A., Hetényi, C., and Reményi, A. (2015) Structural assembly of the signaling competent ERK2–RSK1 heterodimeric protein kinase complex. *Proc Natl Acad Sci*, **112**: 2711–6.
- [10] Hartman, K. G., Vitolo, M. I., Pierce, A. D., Fox, J. M., Shapiro, P., Martin, S. S., Wilder, P. T., and Weber, D. J. (2014) Complex formation between s100b protein and the p90 ribosomal S6 kinase (RSK) in malignant melanoma is calcium-dependent and inhibits extracellular signalregulated kinase (ERK)-mediated phosphorylation of RSK. *J Biol Chem*, **289**: 12886–12895.
- [11] Donato, R. (2001) S100: A multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. *Int J Biochem Cell Biol*, **33**: 637–668.
- [12] Gogas, H., Eggermont, A. M. M., Hauschild, A., Hersey, P., Mohr, P., Schadendorf, D., Spatz, a., and Dummer, R. (2009) Biomarkers in melanoma. *Ann Oncol*, **20**: 8–13.
- [13] Kiss, B., Duelli, A., Radnai, L., Kekesi, K. A., Katona, G., and Nyitray, L. (2012) Crystal structure of the S100A4-nonmuscle myosin IIA tail fragment complex reveals an asymmetric target binding mechanism. *Proc Nat Acad Sci*, **109**: 6048–6053.
- [14] Gógl, G., Alexa, A., Kiss, B., Katona, G., Kovács, M., Bodor, A., Reményi, A., and Nyitray, L. (2015) Structural basis of Ribosomal S6 Kinase 1 (RSK1) inhibition by S100B Protein: modulation of the Extracellular Signal-regulated Kinase (ERK) signaling cascade in a calcium-dependent way. *J Biol Chem*, pii: jbc.M115.684928. [Epub ahead of print].
- [15] Tompa, P., and Fuxreiter, M. (2008) Fuzzy complexes: polymorphism and structural disorder in protein-protein interactions. *Trends Biochem Sc.*, **33**: 2–8.



Gógl Gergő kutatásait 2006-ban, még gimnáziumi évei alatt kezdte meg Friedrich Péter laboratóriumában az MTA Enzimológiai intézetében, ahonnan az egyetemi felvételét követően az ELTE Biokémia Tanszékén Reményi Attila újonnan alapított munkacsoportjához csatlakozott. Itt ismerkedett meg a protein kinázokkal, amelyek működésének szerkezeti alapjai azóta is foglalkoztatják. 2015-ben diplomázott az ELTE vegyész szakán, utána az ELTE Biokémia Tanszékén Nyitray László kutatócsoportjában, kettős témavezetéssel kezdte meg a doktori munkáját.



Reményi Attila biológus az Európai Molekuláris Biológiai Laboratórium-ban kezdte kutatásait és tízéves külföldi tartózkodás (Anglia, Németország, USA) után 2007-ben alapított kutatócsoportot az ELTE-n. 2013-ban az MTA Lendület programjának keretében hozta létre a Fehérje Kölcsönhatás Kutatócsoportot az MTA TTK Enzimológiai Intézetében. Kutatásai a sejtes rendszerek „értelmes” működését biztosító fehérje-fehérje kölcsönhatások révén felépülő jelátviteli komplexek működésének megértésére irányulnak.



Nyitrai László az ELTE TTK biológus szakán végzett 1981-ben. Azóta a Biokémia Tanszék munkatársa, 2007-től tanszékvezetőként, 2012-től egyetemi tanárként. 1985-ben, majd 1989-91-ben az Egyesült Államokban (Boston Biomedical Research Institute, majd Brandeis Egyetem) dolgozott. 1997-2004 között Széchenyi professzori ösztöndíjas volt. 2010-től az MTA doktora, 2013-ban Mestertanár Aranyérmet kapott. Fő érdeklődési területe a motorfehérjék és kalcium-kötő fehérjék molekuláris és szerkezeti biológiája, fehérje-fehérje kölcsönhatások sokoldalú vizsgálata.

ÉLETMÓD- ÉS TÁPLÁLKOZÁSI-FAKTOROK SZEREPE AZ ALZHEIMER-KÓR PREVENCIÓJÁBAN¹

Penke Botond, Fülöp Livia
SZTE Orvosi Vegytani Intézet, Szeged

Bevezetés

Hogyan határozhatjuk meg az Alzheimer-kórt (AK), amelynek a nevét az utolsó 30 évben több mint 100.000 cikkben említik? Mint önálló betegséget vagy inkább, mint egy kórosan felgyorsult, de egyébként normális öregedési folyamatot? Mai fogalmaink szerint az AK egyetlen betegségként való kezelése illúzió: az AK egy súlyos demenciával járó nagy betegségecsoport összefoglaló neve. A betegség első leírójáról, Alois Alzheimer német orvosról kapta a nevét [1], akinek egyik betege (August D.) súlyos demenciában szenvedett. A halála után elvégzett patológiai-szövettani vizsgálatok kimutatták, hogy az agyban a sejtek között kongóvörössel könnyen festődő amiloid lerakódások (plakkok), valamint az idegsejtekben ún. neurofibrilláris kötegek halmozódnak fel. Mindkét lerakódás fő komponensei fehérjék (β -amiloid, ill. hiperfoszfolizett tau, pTau). A betegség harmadik jellegzetessége a nagyfokú idegsejt pusztulás: a neuronoknak akár 30%-a is elhal a betegség előrehaladásával. Kezdetben a kolinerg rendszer sérül.

Az Alzheimer-kór 100 évvel ezelőtt az alacsony átlagéletkor miatt ritka betegségnek számított. A 65 év alatti, rendszerint 40-50. életév környékén kezdődő formát „korai AK-nak” hívjuk, ez a betegek kb. 1%-át jelenti. (Alzheimer első betege 51 éves volt, őt ma a „korai AK” csoportba sorolnánk.)

A betegségnek ugyan számos altípusa van [2], de valamennyire jellemző a kóros fehérjeképződéssel járó idegsejt elhalás (neurodegeneráció). Az AK ún. fehérjekonformációs betegség: a sejteket alkotó százezernyi fehérje közül néhány a természetes, natív szerkezetét megváltoztatja és toxikus szerkezetté alakul át. Számos más neurodegenerációs betegség jár kóros fehérjeképződéssel, ezek közül a Parkinson- és a Huntington-kór mellett a frontotemporális demencia (FTD), az amiotrófikus laterális szklerózis (ALS) és a prion-betegségek a legismertebbek.

A korán, a 40-50. életév környékén jelentkező AK genetikusan determinált, autoszomális domináns (APP, PS1, PS2 mutációk), családi öröklődésű betegség. A 65. életév fölött jelentkező ún. sporadikus vagy időskori AK (a betegek

¹ **A cikk a TÁMOP – 4.2.6-15/1 – 2015 – 0002 projekt beszámoló anyaga.**

99%-a) multifaktoros, klinikailag heterogén betegség. Talán nem is korrekt az „Alzheimer-kór” kifejezést használni egy multifaktoros betegségcsoportra, de a szakirodalomban már ez gyökerezett meg. A közös elnevezést az AK alcsoportok közös patológiája indokolja: mindegyikre jellemző a β -amiloid ($A\beta$) peptid akkumulációja az agyban.

A kilencvenes években egyszerűnek tűnt az AK elleni gyógyszerek tervezése. Az AK-t egységes betegségnek tekintették és kialakulását főleg az $A\beta$ toxikus hatásával magyarázták. Az eredeti amiloid-hipotézis [3] szerint az $A\beta$ (sok más fragmenssel együtt) egy membrán fehérjéből (amiloid prekursor protein, APP) keletkezik két enzim (a β - és γ -szekretáz) hatására. Ha túl sok $A\beta$ szintetizálódik, egy kritikus koncentráció fölött toxikus $A\beta$ -aggregátumok keletkeznek. Ezek a sejtek között kicsapódva amiloid plakkokat képeznek, ezek jelzik a betegség előrehaladását. A hipotézis szerint az idegsejteket az extracelluláris $A\beta$ szignalizációs hatásai teszik tönkre, Ca^{2+} áramlik be a sejtekbe, felborul a fehérjék foszforilációs egyensúlya, az idegsejteken belül is toxikus fehérjék (pl. pTau) csapódnak ki. A betegség először azokat az idegsejteket éri el, amelyek ingerület átvivője az acetilkolin. A megelőzés és gyógyítás lehetőségei: pótolni kell a hiányzó acetilkolint, korlátozni a Ca^{2+} influxot, megszüntetni az amiloid plakkokat, megelőzni az $A\beta$ és pTau keletkezését vagy közömbösíteni őket. Az 1995-től kezdődő AK-gyógyszerkutatásokat ezek a célok uralták.

A kolinészteráz-gátló gyógyszerek (donepezil, rivastigmin) és az idegsejtek Ca^{2+} -szintjét moduláló memantine® viszont csak rövid ideig hoznak javulást. A kutatások és klinikai vizsgálatok így nem igazolták az amiloid hipotézis minden részletét. Nem lehet tagadni, hogy az AK előrehaladásával mindenképpen megjelenik az $A\beta$ akkumuláció, de nem igazolódott, hogy minden altípusban ez indítja a betegséget. Felismerték viszont, hogy az $A\beta$ peptid valószínűleg az adaptív védekező mechanizmus része [4]. Kiderült, hogy elsősorban nem a már kicsapódott amiloid plakkok toxikusak, hanem a mozgékony $A\beta$ -oligomerek [5]. A családi öröklődésű AK-ban valóban $A\beta$ túltermelés van, de az időskori betegséget inkább az $A\beta$ bioszintézis és lebontás, eltávolítás (clearance) egyensúlyának zavara jellemzi. Emiatt sikertelennek bizonyultak az $A\beta$ -bioszintézist gátló β - és γ -szekretáz inhibitorokkal végzett kísérletek, amelyek számos mellékhatást eredményeztek. A monoklonális antitestekkel [6, 7] végzett passzív immunterápia sem volt sikeres: csökkent ugyan a plakkok száma, de a neurodegeneráció nem állt meg [8]. Hasonlóan sikertelenek voltak a pTau közömbösítését, eltávolítását célzó kísérletek is [9]. A kutatások visszatértek a kiindulópontra, a betegség

kialakulásának megértésére. Szent-Györgyi Albert szavaival: „*Amit meg akarunk gyógyítani, azt előbb meg kell értenünk... s ha már értjük, akkor gyógyítani is tudjuk a betegséget.*” Kimondhatjuk, hogy napjainkban az alap kutatások felvázoltak olyan irányokat, amerre érdemes elindulni a gyógyszerkutatóknak és esély adódik az AK prevenciójára és kezelésére. Igazán nagy siker egyelőre nem az AK terápiától, hanem a prevenciótól várható.

Hipotézisek az AK kialakulására, patomechanizmusára

A betegség multifaktoros jellege miatt számos AK-hipotézist közöltek a szakirodalomban, ezek körül csak a legfontosabbakat soroljuk fel:

- 1) A kolinerg hipotézis – az AK kiváltója az acetilkolin bioszintézis csökkenése, majd neurotransmitter hiány, a kolinerg neuronok pusztulása az agyban [10].
- 2) Az amiloid-kaszád hipotézist [3] a *Bevezetőben* részleteztük.
- 3) A tau-hipotézis szerint a neuronális diszfunkció, majd sejtpusztulás úgy indul el, hogy a sejtek mikrotubuláris rendszerének fontos alkotórésze, a tau fehérje hiperfoszforileződik, a mikrotubusok széthullanak és megszűnik az axonális transzport [11].
- 4) Az agyi keringés zavara, az agy vérellátásának csökkenése, a krónikus agyi hipoperfúzió, az O₂ és táplálékhiány váltja ki a neurodegenerációt [12].
- 5) A „mikron-stroke” hipotézis szerint az agyi kapillárisok folyamatos trombotikus elzáródása az AK kezdete [13].
- 6) Glutamát excitotoxicitás és Ca²⁺-influx hipotézis: a glutamát receptorok (pl. NMDA) túlaktiválása, a Ca²⁺-beáramlása a neuronokba olyan szignalizációs zavart okoz, ami felborítja az idegsejt homeosztatikus mechanizmusait [14].
- 7) Az öregedés spontán hozza magával az agyi homeosztázis lassú felborulását, de ez kezdeti szakaszában megállítható [15].
- 8) Neuroinflammáció hipotézise: az agyban akkumulálódó Aβ aktiválja az asztrocitákat és a mikroglia, ez váltja ki a neurodegeneratív folyamatokat a TNF citokinen keresztül [16, 17].
- 9) Mitokondrium (Mt) kaszkád hipotézis: az AK legelső lépése az Mt-DNS mutációja, ez vezet az elektron-transzport lánc működési zavaraihoz, ATP-hiányhoz, reaktív oxigén szabadgyökök, ROS képződéshez és egy búvós kör kialakulásához. Az ATP-hiány az ABC-transzporterekhez kötődő Aβ-clearance-et is csökkenti [18, 19].
- 10) Néhány nehézfémion (Zn, Cu, Fe) akkumulációs és disztribúciós-redisztribúciós zavara vezet az Aβ-akkumulációhoz és a toxikus Aβ-konformáció kialakulásához [20].

11) A neuroinflammáció szerepének ellentmond az a hipotézis, amely szerint nem a mikroglia túlaktiválása, hanem éppen fordítva, a gliasejtek alacsony aktivitása okozza a betegséget. Az aktivált mikroglia fagocitálja az agyban képződő A β -t és ezzel megakadályozza a neurodegenerációt [21, 22].

12) Az A β -clearance fontos elemei a vér-agy-gát (BBB) ABC-transzporterei, a glimfatikus rendszer és a perivaszkuláris keringés az agyban. Krónikus stressz, álmatlanság esetén ezek hatékonysága csökken [23, 24].

13) Az endoplazmás retikulum (ER) stressz esetén a chaperonok kivételével leáll a riboszomális fehérjeszintézis (unfolded protein response, UPR). Felhalmozódnak a hibás konformációjú fehérjék (pl. az A β), zavart szenved az ER-Mt Ca-ciklus, felborul a sejt Ca-homeosztázisa. Az UPR krónikussá válva beindítja a programozott sejthalált [25, 26].

14) Kalpain-hidroxinonenal-Hsp 70.1-katepszin kaskád hipotézis: az oxidációs-stressz 4-hidroxinonenal-képződést okoz, ez reagál a Hsp 70.1-nel, amely lizoszóma felbomláshoz és a katepszinek kiszabadulásához vezet [27].

A felsorolt hipotézisek (kevés kivétellel) nem mondanak ellent egymásnak. Inkább az az általános kép alakul ki, hogy az AK patomechanizmusának számos kiindulópontja van, amelyek egy közös pontban találkoznak: a patomechanizmus fontos lépése a hibás konformációjú, aggregálódó, toxikus fehérjeszerkezetek kialakulása [28]. Ha ezeket a clearance-rendszerek nem távolítják el a neuronokból, illetve az agyból, akkor ezek kölcsönhatásba lépnek a sejtorganellumokkal (mitokondriumok, ER, lizoszómák) és neuronális diszfunkció, majd neurodegeneráció következik be.

Proteomikai és genomikai (GWAS) vizsgálatok

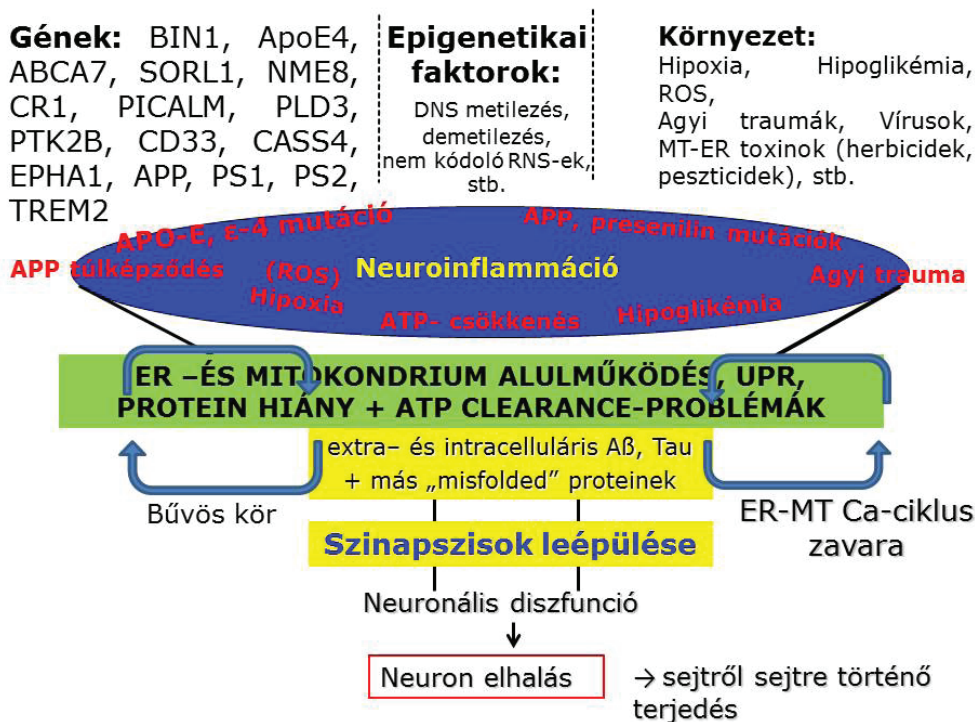
A proteom változások [29] és a humán genom vizsgálatok (Genome Wide Association Studies, GWAS) [30] eredményei alapján az időskori AK-t sejt szinten három fő változás jellemez:

- 1) endocitózis változások,
- 2) lipid metabolizmus változások,
- 3) immunválasz.

Ha részletesebben elemezzük ehhez a három úthoz tartozó sokféle genom variációt, a következő funkciók érintettek az AK-ban [30, 31]:

- Amiloid-út (APP-endocitózis, processing, A β -bioszintézis): 7 gén
- Endocitózis, szinaptikus funkciók: 11 gén
- Hippokampális szinapszis-funkciók: 2 gén
- Immunrendszer / neuroinflammáció: 13 gén
- Mikroglia és mieloid sejt-funkció: 1 gén
- Tau-patológia: 3 gén
- Axonális transzport, citoskeleton funkciók: 3 gén
- Lipid transzport és metabolizmus: 4 gén.

A proteom- és a genom-változások, variációk figyelembe vételével a β -amiloid képződése és eltávolítása az AK központi eseménye. Az időskori sporadikus AK ugyan mind megjelenésében, mind progressziójában heterogén betegség, de a sokféle kiváltó faktor (A β túltermelés, agyi keringés romlása, O $_2$ és táplálékhiány, neuroinflammáció, Mt-DNS mutációk és csökkent energiatermelés, ER-stressz és Ca $^{2+}$ -egyensúlyzavar) egy pontban találkozik. Ez az intracelluláris A β akkumuláció [32], ennek következménye pedig a neuron homeosztázisának felborulása. Ezeket az egymástól sokszor független faktorokat foglalja össze az 1. ábra.



1. ábra. A gének, az öregedés, az életmód és a környezeti faktorok kölcsönhatásai AK-ban.

Longitudinális megfigyelések, kísérletek az AK pontos leírására, megértésére

Az életmóddal, az öregedéssel és az AK előrehaladásával számos vizsgálat foglalkozott, csak a legfontosabbakat említjük meg:

- 1) Rotterdam-study 1995-96: az életmód és a diéta szerepe
- 2) Midlife AD risk factor study 1972-1998 (M. Kivipelto, 2001) [33]
- 3) Notre-Dame Nun-study 1991-2002 (D. Snowdon, Kentucky, USA-678 résztvevő) [34]
- 4) Rush Memory and Aging Project (C. Benett, Chicago, USA – 739 résztvevő)
- 5) Canadian Study of Health and Aging [35]
- 6) LipidDiDiet FP-7 EU-projekt, 2008-2015.

Ezeknek a tanulmányoknak alapján a következő általános kép alakult ki az időskori AK-ról:

- Az AK megjelenése szignifikáns korrelációt mutat más patológiás állapotokkal (diabétesz, metabolikus szindróma, kardiovaszkuláris betegségek, vaszkuláris demencia)
- A megelőzés fontos faktorai az életmód változtatás, beavatkozás az életstílusba [36, 37]:
 - mediterrán típusú, kalória restriktív diéta
 - mozgás, fizikai aktivitás (> 20 klinikai tanulmány)
 - alvászavarok megszüntetése (7 futó klinikai tanulmány)
 - az A β -clearance növelése az agyból (BBB efflux, a glimfatikus és perivaszkuláris keringés aktiválása)
 - agyi sérülések elkerülése vagy csökkentése
 - védekezés a kardiovaszkuláris betegségek ellen; a vérnyomás normalizálása, az agyi keringés épségének fenntartása.

Az AK rizikófaktorai

1. Nem módosítható rizikófaktorok: az öregedés, a családi előfordulás és a genetikai háttér

Az öregedés során az agyi homeosztázis is zavart szenved. Az öregedés a sejtjeink makromolekuláiban (fehérjék, nukleinsavak, lipidek) felhalmozódó kémiai változások eredménye. Az öregedés nem ok, hanem következmény – a rendszerben egyre növekvő valószínűséggel fordulnak elő rendellenességek. Az öregedés során megváltozik számos gén expressziója (pl. az apoptózissal, protein homeosztázissal, gyulladásos folyamatokkal kapcsolatos gének). Csökken a genom stabilitása, epigenetikai változások történnek. Túlexpresszálnak

a DNS-károsodást javító és az oxidatív stressz-válasszal kapcsolatos gének. Akkumulálódnak a mitokondriális DNS-mutációk, ez összesen 84 gént érint, közöttük az életfontosságú energia-generáló géneket. Csökken a mitokondriumok aktivitása, az ATP termelés, több ROS képződik, ez tovább károsítja a mitokondriumokat és bővös kör alakul ki. Ezeknek a változásoknak a sebessége teljesen egyéni: szerencsés genetikai háttérrel az öregedési folyamatok is lassúak. A családi öröklődésű AK ismert genetikai háttere mellett fontos felfedezés volt, hogy a lipid szállításban szerepet játszó apolipoprotein (ApoE) egyik formája (ApoEε4) sokszorosára növeli az időskori AK kockázatát [35, 37]. Ha mindkét lokuszon az ApoEε4 mutáció van jelen, akkor sem szükségszerű az AK bekövetkezése, ehhez más gének aktivitása is szükséges.

2. Részben befolyásolható rizikófaktorok

2.1. Kardioprotekció, az agyi keringés védelme

Az öregedés egyik következménye az agyi vérrellátás krónikus alulműködése, a krónikus cerebrális hipoperfúzió. A vérrellátás csökkenése magával hozza nemcsak az agy oxigén- és tápanyag-ellátásának csökkenését, hanem a BBB sejtjeinek sérülését is. A BBB alulműködése oxidatív stresszt és elhúzódó alacsony szintű gyulladást (chronic low-grade inflammation) [38] okoz, ugyanígy zavar támad a lokális véráramlást reguláló NO-termelésben is. Nő a BBB permeabilitása, csökken az agyban képződő toxikus anyagok (pl. β-amiloid) eltávolításának sebessége, mert az endotél sejtek mitokondriumai is alulműködnek, kevesebb ATP-t termelnek, tehát csökken az efflux-pumpák aktivitása. Bővös kör alakul ki, folyamatosan csökken az agyi vérrellátás szintje és megkezdődik a neurodegeneráció. Az Aβ növekvő agyi szintje károsítja a hajszálerek falát alkotó endotél sejteket, ez tovább növeli a BBB működés zavarát.

2.2. Táplálkozási faktorok

A mediterrán típusú étkezés előnyös oldala az olívaolaj fogyasztása, az olaj ugyanis gyulladás gátló vegyületet tartalmaz. Másik előnyös vonása a tengeri halak fogyasztása, ezek különösen gazdagok többszörösen telítetlen, hosszúlánccú ω-zsírsavakban. Ilyenek az eikosa-pentaénsav (EPA) és a dokoza-hexaénsav (DHA). Kísérleteink szerint a DHA megvédi az agyi kapillárisok falát alkotó endotél sejteket az Aβ toxikus hatásától [39], de ugyanúgy védi a DHA a neuronokat is.

Számos placebo kontrollált klinikai vizsgálatban próbálták meg igazolni az antioxidáns hatású vitaminok aktív szerepét AK prevencióban, de ezek a vizsgálatok nem adtak egyértelmű eredményt. Ennek ellenére általánosan

elfogadott, hogy az aszkorbinsav védi az idegsejt membránok többszörösen telítetlen zsírsavait az oxidációtól. A C-vitamin speciális transzporterrel (SVTC2: Na-dependens aszkorbát transzporter) jut át a vér-agy-gáton, koncentrációja az agyban éppen olyan magas, mint a szem csarnokvízben vagy a mellékvese velőállományában. Többféle táplálék kiegészítőt forgalmaznak viszonylag magas C- és E-vitamin, EPA és DHA tartalommal AK prevencióra (pl. Souvenaid).

Az Indiából származó fűszert, a kurkumát (a *Curcuma longa* szárított rizómájának őrleménye) számos betegség prevenciójában próbálják alkalmazni. AK prevenció céljából nagyszámú (30 fölötti) klinikai vizsgálatot végeztek a kurkumával, illetve egyik hatóanyagával, az antioxidáns kurkuminnal, de ezek között kevés a jól dokumentált, sikeres vizsgálat [40]. A kurkuma számos vegyületet tartalmaz, a kurkuminon kívül a ketocsoportot tartalmazó turmeronokat is és mindegyik aktív vegyülete nagyon hidrofób jellegű. A kurkuma extraktumok kétségtelenül neuroprotektív hatásúak, de alkalmazásukat nagyon korlátozza az aktív vegyületek rossz biológiai hozzáférhetősége (rossz vízdoldékonyság, rossz felszívódás, gyors kiürülés a szervezetből).

Nagy reményeket fűztek az antioxidáns és gyulladás gátló hatású rezveratrol alkalmazására is AK-prevenció céljából. A rezveratrolt egyaránt tartalmazza a vörösbor és a csokoládé. Ennek a vegyületnek a felszívódása is problémás, formulálása nem megoldott, effektív dózisa magas (~ 20mg/kg) (ez napi 100 liter vörösbor vagy kb. 60-80 kg csokoládé fogyasztásával lenne elérhető). Klinikai kísérletek folynak napi 1,5 g rezveratrol kapszulás bevitelére AK prevenció céljából.

2.3. Fizikai aktivitás

A legutóbbi 10 év kutatásai a fizikai aktivitás hiányát jelölik, meg mint a demencia, a kognitív hanyatlás legfontosabb faktorát. Egy egymással összefüggő csoportot lehet összeállítani azokból a betegségekből, melyeknek fontos rizikófaktor a fizikai inaktivitás („the disease of physical inactivity” [41]). A mozgás hiánya szisztémás, alacsony szintű gyulladást okoz, ez inzulin rezisztenciát, neurodegenerációt és ateroszklerózist válthat ki. Az életmód, öregedés és AK összefüggéseivel foglalkozó valamennyi tanulmány egyaránt azt igazolta, hogy a fizikai aktivitás fontos szerepet játszik az AK prevencióban. Az utóbbi 10 évben sikerült megtalálni azokat a faktorokat, amelyeket az izommozgás aktivál és sejtvédő, anti-apoptikus hatásúak.

A mitokondriumok a genomjaikban kódolt peptidek révén az anyagcsere aktív szabályozói. Egyik ilyen faktor a humanin. A mitokondriumban termelődő humanin 21, a citoszol forma 24 aminosavból áll. Nagyszámú vizsgálat igazolja a humanin neuroprotektív és citoprotektív hatását [42, 43]. A humanin és analógjai a Huntington-kór, a prion betegségek és a stroke állatmodelljein is neuroprotektív hatásúak, ezen túl jótékony hatást mutattak az ateroszklerózis, miokardiális ischémia és reperfüzió kezelésében is [44]. A humanin kölcsönhatásba lép a Bcl-2 család fehérjéivel és ezek modulálásával fejti ki citoprotektív, anti-apoptotikus hatását [45].

A humaninon kívül más mitokondriális eredetű peptidek is hatnak az anyagcserére, csökkentik az inzulin rezisztenciát, mérsékelik az elhízást és elősegítik az anyagcsere egyensúly beállítását [46]. Ilyen a 16 aminosavból álló MOTS-c nevű mitokondriális peptid [46], amelyet egér kísérletekben alkalmaztak és megakadályozta az obezitást.

A fizikai aktivitás, az izommozgás hormontermeléssel jár. Mai felfogásunk szerint az izom endokrin szerv, amelyben módosult adipociták termelik a hormonokat (miokinek, miosztatin, irizin) [47]. Az izommozgás aktiválja az irizin termelést, megemeli a zsírszövet anyagcsere szintjét és javítja a glükóz homeosztázist. Felmerült az irizin hormon terápiás alkalmazásának lehetősége metabolikus szindrómában és neurodegeneratív betegségekben. Az irizin ugyanis növeli a BDNF termelődést és növeli a telomerek hosszát [48], így talán az AK prevencióban is alkalmazást nyerhet. A testgyakorlás pozitív hatásait részben egy enzim, az extracelluláris szuperoxid-dizmutáz (exSOD) közvetíti [49].

2.4. Egyéb életmód faktorok

Az agyi sérülések elkerülése azért fontos, mert a neurodegenerációs folyamatok általában fokális eredetűek: egy adott fókuszból indulnak és terjednek át az anatómiailag összefüggő területekre. A vérnyomás normalizálása mind a magas, mind az alacsony vérnyomásra igaz, a kezeletlen vérnyomás-problémák az AK rizikófaktorai. A szellemi aktivitás megtartása jó korrelációban van az agyi keringéssel és ennek jó állapotban tartása az AK prevenciójának talán legfontosabb eleme.

Összefoglalva a lehetőségeket: életmódunkkal és táplálkozásunk helyes megválasztásával befolyásolni tudjuk az agyi leépülési és neurodegeneratív folyamatokat.

Irodalomjegyzék

- [1] Alzheimer, A. (1907) Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allg Zschr Psychiatr Psych gerichtl Med*, **64**: 146-148.
- [2] Lam, B., Masellis, M., Freedman, M., Stuss, D.T., Black, S.E. (2013) Clinical, imaging, and pathological heterogeneity of the Alzheimer's disease syndrome. *Alzheimers Research & Therapy*, **5**.
- [3] Hardy, J., Allsop, D. (1991) Amyloid Deposition as the Central Event in the Etiology of Alzheimers-Disease. *Trends in Pharmacological Sciences*, **12**: 383-388.
- [4] Castello, M.A., Soriano, S. (2014) On the origin of Alzheimer's disease. Trials and tribulations of the amyloid hypothesis. *Ageing Res Rev*, **13**: 10-12.
- [5] Walsh, D.M., Klyubin, I., Fadeeva, J.V., Cullen, W.K., Anwyl, R., Wolfe, M.S., Rowan, M.J., Selkoe, D.J. (2002) Naturally secreted oligomers of amyloid beta protein potentially inhibit hippocampal long-term potentiation in vivo. *Nature*, **416**: 535-539.
- [6] Bard, F., Barbour, R., Cannon, C., Carretto, R., Fox, M., Games, D., Guido, T., Hoenow, K., Hu, K., Johnson-Wood, K., Khan, K., Kholodenko, D., Lee, C., Lee, M., Motter, R., Nguyen, M., Reed, A., Schenk, D., Tang, P., Vasquez, N., Seubert, P., Yednock, T. (2003) Epitope and isotype specificities of antibodies to beta-amyloid peptide for protection against Alzheimer's disease-like neuropathology. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **100**: 2023-2028.
- [7] Hock, C., Konietzko, U., Streffer, J.R., Tracy, J., Signorell, A., Muller-Tillmanns, B., Lemke, U., Henke, K., Moritz, E., Garcia, E., Wollmer, M.A., Umbricht, D., de Quervain, D.J.F., Hofmann, M., Maddalena, A., Papassotiropoulos, A., Nitsch, R.M. (2003) Antibodies against beta-amyloid slow cognitive decline in Alzheimer's disease. *Neuron*, **38**: 547-554.
- [8] Mullane, K., Williams, M. (2013) Alzheimer's therapeutics: Continued clinical failures question the validity of the amyloid hypothesis-but what lies beyond? *Biochemical Pharmacology*, **85**: 289-305.
- [9] Yanamandra, K., Kfoury, N., Jiang, H., Mahan, T.E., Ma, S.M., Maloney, S.E., Wozniak, D.F., Diamond, M.I., Holtzman, D.M. (2013) Anti-Tau Antibodies that Block Tau Aggregate Seeding In Vitro Markedly Decrease Pathology and Improve Cognition In Vivo (vol 80, pg 402, 2013). *Neuron*, **80**: Cp4-Cp4.
- [10] Francis, P.T., Palmer, A.M., Snape, M., Wilcock, G.K. (1999) The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress - Reply. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, **67**: 558-558.
- [11] Grundke-Iqbal, I., Iqbal, K., Tung, Y.C., Quinlan, M., Wisniewski, H.M., Binder, L.I. (1986) Abnormal Phosphorylation of the Microtubule-Associated Protein-Tau (Tau) in Alzheimer Cytoskeletal Pathology. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **83**: 4913-4917.
- [12] Di Marco, L.Y., Venneri, A., Farkas, E., Evans, P.C., Marzo, A., Frangi, A.F. (2015) Vascular dysfunction in the pathogenesis of Alzheimer's disease - A review of endothelium-mediated mechanisms and ensuing vicious circles. *Neurobiol Dis*, **82**: 593-606.
- [13] Orehek, A.J. (2012) The Micron Stroke Hypothesis of Alzheimer's Disease and Dementia. *Medical Hypotheses*, **78**: 562-570.

- [14] Revett, T.J., Baker, G.B., Jhamandas, J., Kar, S. (2013) Glutamate system, amyloid beta peptides and tau protein: functional interrelationships and relevance to Alzheimer disease pathology. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, **38**: 6-23.
- [15] Ferrer, I. (2012) Defining Alzheimer as a common age-related neurodegenerative process not inevitably leading to dementia. *Progress in Neurobiology*, **97**: 38-51.
- [16] Heppner, F.L., Ransohoff, R.M., Becher, B. (2015) Immune attack: the role of inflammation in Alzheimer disease. *Nature Reviews Neuroscience*, **16**: 358-372.
- [17] Clark, I., Atwood, C., Bowen, R., Paz-Filho, G., Vissel, B. (2012) Tumor Necrosis Factor-Induced Cerebral Insulin Resistance in Alzheimer's Disease Links Numerous Treatment Rationales. *Pharmacological Reviews*, **64**: 1004-1026.
- [18] Swerdlow, R.H. (2011) Brain aging, Alzheimer's disease, and mitochondria. *Biochimica et Biophysica Acta-Molecular Basis of Disease*, **1812**: 1630-1639.
- [19] Swerdlow, R.H., Burns, J.M., Khan, S.M. (2014) The Alzheimer's disease mitochondrial cascade hypothesis: Progress and perspectives. *Biochimica et Biophysica Acta-Molecular Basis of Disease*, **1842**: 1219-1231.
- [20] Adlard, P.A., Bush, A.I. (2012) Metal chaperones: a holistic approach to the treatment of Alzheimer's disease. *Front Psychiatry*, **3**: 15.
- [21] Ramanan, V.K., Risacher, S.L., Nho, K., Kim, S., Shen, L., McDonald, B.C., Yoder, K.K., Hutchins, G.D., West, J.D., Tallman, E.F., Gao, S.J., Foroud, T.M., Farlow, M.R., De Jager, P.L., Bennett, D.A., Aisen, P.S., Petersen, R.C., Jack, C.R., Toga, A.W., Green, R.C., Jagust, W.J., Weiner, M.W., Saykin, A.J., Initia, A.D.N. (2015) GWAS of longitudinal amyloid accumulation on F-18-florbetapir PET in Alzheimer's disease implicates microglial activation gene IL1RAP. *Brain*, **138**: 3076-3088.
- [22] Condello, C., Yuan, P., Schain, A., Grutzendler, J. (2015) Microglia constitute a barrier that prevents neurotoxic protofibrillar A beta 42 hotspots around plaques. *Nature Communications*, **6**.
- [23] Tarasoff-Conway, J.M., Carare, R.O., Osorio, R.S., Glodzik, L., Butler, T., Fieremans, E., Axel, L., Rusinek, H., Nicholson, C., Zlokovic, B.V., Frangione, B., Blennow, K., Menard, J., Zetterberg, H., Wisniewski, T., de Leon, M.J. (2015) Clearance systems in the brain-implications for Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*, **11**: 457-470.
- [24] Elali, A., Rivest, S. (2013) The role of ABCB1 and ABCA1 in beta-amyloid clearance at the neurovascular unit in Alzheimer's disease. *Frontiers in Physiology*, **4**.
- [25] Hetz, C., Mollereau, B. (2014) Disturbance of endoplasmic reticulum proteostasis in neurodegenerative diseases. *Nature Reviews Neuroscience*, **15**: 233-249.
- [26] Li, S.H., Yang, L., Selzer, M.E., Hu, Y. (2013) Neuronal Endoplasmic Reticulum Stress in Axon Injury and Neurodegeneration. *Annals of Neurology*, **74**: 768-777.
- [27] Yamashima, T. (2013) Reconsider Alzheimer's disease by the 'calpain-cathepsin hypothesis'-A perspective review. *Progress in Neurobiology*, **105**: 1-23.

- [28] Musiek, E.S., Holtzman, D.M. (2015) Three dimensions of the amyloid hypothesis: time, space and 'wingmen'. *Nature Neuroscience*, **18**: 800-806.
- [29] Juhasz, G., Foldi, I., Penke, B. (2011) Systems biology of Alzheimer's disease: how diverse molecular changes result in memory impairment in AD. *Neurochem Int*, **58**: 739-750.
- [30] Beecham, G.W., Hamilton, K., Naj, A.C., Martin, E.R., Huentelman, M., Myers, A.J., Corneveaux J.J., Hardys, J., Vonsattel, J.P., Younkin, S.G., Bennett, D.A., De Jager, P.L., Larson, E.B., Crane, P.K., Kamboh, M.I., Kofler, J.K., Mash, D.C., Duque, L., Gilbertl, J.R., Gwirtsman, H., Buxbaum, J.D., Kramer, P., Dickson, D.W., Farrer, L.A., Frosch, M.P., Ghetti, B., Haines, J.L., Hyman, B.T., Kuku, W.A., Mayeux, R.P., Pericak-Vancel, M.A., Schneider, J.A., Trojanowski, J.Q., Reiman, E.M., Schellenberg, G.D., Montine, T.J. (2014) Genome-Wide Association Meta-analysis of Neuropathologic Features of Alzheimer's Disease and Related Dementias. *Plos Genetics*, **10**.
- [31] Van Cauwenberghe, C., Van Broeckhoven, C., Sleegers, K. (2015) The genetic landscape of Alzheimer disease: clinical implications and perspectives. *Genet Med*. 2015 Aug 27. doi: 10.1038/gim.2015.117. [Epub ahead of print].
- [32] LaFerla, F.M., Green, K.N., Oddo, S. (2007) Intracellular amyloid-beta in Alzheimer's disease. *Nature Reviews Neuroscience*, **8**: 499-509.
- [33] Kivipelto, M., Helkala, E.L., Laakso, M.P., Hanninen, T., Hallikainen, M., Alhainen, K., Soininen, H., Tuomilehto, J., Nissinen, A. (2001) Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *BMJ*, **322**: 1447-1451.
- [34] Snowdon, D. (2001) *Aging with Grace: What the Nun Study Teaches Us About Leading Longer, Healthier, and More Meaningful Lives*, Bantam Books, New York.
- [35] Lindsay, J., Laurin, D., Verreault, R., Hebert, R., Helliwell, B., Hill, GB., McDowell, I. (2002) Risk factors for Alzheimer's disease: A prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. *American Journal of Epidemiology*, **156**: 445-453.
- [36] Fratiglioni, L., Paillard-Borg, S., Winblad, B. (2004) An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *Lancet Neurology*, **3**: 343-353.
- [37] Fratiglioni, L. (1996) Epidemiology of Alzheimer's disease and current possibilities for prevention. *Acta Neurologica Scandinavica*, **93**: 33-40.
- [38] Aseervatham, G.S.B., Sivasudha, T., Jeyadevi, R., Ananth, D.A. (2013) Environmental factors and unhealthy lifestyle influence oxidative stress in humans-an overview. *Environmental Science and Pollution Research*, **20**: 4356-4369.
- [39] Veszélka, S., Toth, A.E., Walter, F.R., Datki, Z., Mozes, E., Fulop, L., Bozso, Z., Hellinger, E., Vastag, M., Orsolits, B., Kornyei, Z., Penke, B., Deli, MA. (2013) Docosahexaenoic acid reduces amyloid-beta induced toxicity in cells of the neurovascular unit. *J Alzheimers Dis*, **36**: 487-501.
- [40] Cox, K.H., Pipingas, A., Scholey, A.B. (2015) Investigation of the effects of solid lipid curcumin on cognition and mood in a healthy older population. *J Psychopharmacol*, **29**: 642-651.
- [41] Pedersen, B.K. (2011) Exercise-induced myokines and their role in chronic diseases. *Brain Behavior and Immunity*, **25**: 811-816.

- [42] Hashimoto, Y., Niikura, T., Tajima, H., Yasukawa, T., Sudo, H., Ito, Y., Kita, Y., Kawasumi, M., Kouyama, K., Doyu, M., Sobue, G., Koide, T., Tsuji, S., Lang, J., Kurokawa, K., Nishimoto, I. (2001) A rescue factor abolishing neuronal cell death by a wide spectrum of familial Alzheimer's disease genes and A beta (vol 98, pg 6336, 2001). *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **98**: 12854-12854.
- [43] Yen, K., Lee, C., Mehta, H., Cohen, P. (2013) The emerging role of the mitochondrial-derived peptide humanin in stress resistance. *Journal of Molecular Endocrinology*, **50**: R11-R19.
- [44] Gong, Z., Tas, E., Muzumdar, R. (2014) Humanin and age-related diseases: a new link? *Front Endocrinol (Lausanne)*, **5**: 210.
- [45] Zhai, D.Y., Luciano, F., Zhu, X.W., Guo, B., Satterthwait, A.C., Reed, J.C. (2005) Humanin binds and nullifies bid activity by blocking its activation of Bax and Bak. *Journal of Biological Chemistry*, **280**: 15815-15824.
- [46] Lee, C., Zeng, J., Drew, B.G., Sallam, T., Martin-Montalvo, A., Wan, J.X., Kim, S.J., Mehta, H., Hevener, A.L., de Cabo, R., Cohen, P. (2015) The Mitochondrial-Derived Peptide MOTS-c Promotes Metabolic Homeostasis and Reduces Obesity and Insulin Resistance. *Cell Metabolism*, **21**: 443-454.
- [47] Bostrom, P., Wu, J., Jedrychowski, M.P., Korde, A., Ye, L., Lo, J.C., Rasbach, K.A., Bostrom, E.A., Choi, J.H., Long, J.Z., Kajimura, S., Zingaretti, M.C., Vind, B.F., Tu, H., Cinti, S., Hojlund, K., Gygi, S.P., Spiegelman, B.M. (2012) A PGC1-alpha-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*, **481**: 463-U472.
- [48] Rana, K.S., Arif, M., Hill, E.J., Aldred, S., Nagel, D.A., Nevill, A., Randeva, H.S., Bailey, C.J., Bellary, S., Brown, J.E. (2014) Plasma irisin levels predict telomere length in healthy adults. *Age*, **36**: 995-1001.
- [49] Okutsu, M., Call, J.A., Lira, V.A., Zhang, M., Donet, J.A., French, B.A., Martin, K.S., Peirce-Cottler, S.M., Rembold, C.M., Annex, B.H., Yan, Z. (2014) Extracellular Superoxide Dismutase Ameliorates Skeletal Muscle Abnormalities, Cachexia, and Exercise Intolerance in Mice with Congestive Heart Failure. *Circulation-Heart Failure*, **7**: 519-30.



Penke Botond 1942-ben született, Beregszászon. 1965-ben végzett biológia-kémia szakos tanárként az ELTE-n. Pályafutását a szegedi József Attila Tudományegyetem Szerves Kémiai Tanszékén kezdte, majd 1977-től a Szegedi Orvostudományi Egyetem Orvosi Vegytani Intézetének docense. 1990-ben itt kapott egyetemi tanári megbízást. Magyarországi állásai mellett 1988–1989-ben a göttingeni Max Planck Kísérleti Orvostudományi Intézet, illetve több alkalommal a San Diego-i Salk Intézet vendégprofesszora volt. 1976-ban védte meg a kémiai tudomány kandidátusi, 1989-ben akadémiai doktori értekezését. Az MTA Szerves és Biomolekuláris Kémiai Bizottságának tagja. 2001-ben megválasztották az MTA levelező, 2007-ben pedig rendes tagjává. Akadémiai tisztségein túl a Magyar Peptidkémiai Társaság, a Magyar Gasztroenterológiai Társaság és a Magyar Kémikusok Egyesülete tagja, emellett az Európai és az Amerikai Peptid Társaság is felvette tagjai sorába. A *Journal of Peptide Science* és a *Current Protein and Peptide Science* című tudományos folyóiratok szerkesztőbizottsági tagja. 2012-től a Szegedi Tudományegyetem Orvosi Vegytani Intézetének professor emeritusa.



Fülöp Livia 1975. június 21-én született Mezőhegyesen. Gimnáziumi tanulmányait Szegeden, a Radnóti Miklós Kísérleti Gimnázium kémia tagozatán végezte. 1999-ben végzett a József Attila Tudományegyetem okleveles vegyész szakán summa cum laude minősítéssel. Doktori munkáját az SZTE Orvosi Vegytani Intézetében készítette el, doktori értekezését 2005-ben védte meg. Ugyanezen évtől az Intézet tanársegédjének nevezték ki. 2012-ben habilitált az SZTE ÁOK-n. 2014 óta docensként oktatja a magyar

és német nyelvű orvostanhallgatókat orvosi kémia tárgyból. Ugyanezen év októberétől az Intézetben belül működő Neurodegeneratív Betegségek Kutatócsoport vezetője. Tagja az MTA Biomolekuláris Kémia Alosztály Peptidkémiai Munkabizottságának és az MBKE-nek.

FEBS3+ KONFERENCIA, PORTOROŽ, SZLOVÉNIA - ÚTINAPLÓ

Nulladik nap

Kora hajnalban keltem. A fejemben még mindig kavargtak az előző napi „élmények”: a kísérletek kiértékelése, a beadott cikkünk körüli aggodalom és a majdani határidők. De a reggeli után mindez hamar feledésbe merült; megragadtam a bőröndöt és irány Szlovénia! Időben érkeztem az induláshoz, de a buszunkra még majdnem egy órát kellett várni a megbeszélt helyen. Szerencsére nem egyedül. Régi és mostani kollégák tarka hada vett körül, lehetőséget kínálva szakmai vitákra éppúgy, mint egyszerű, jóízű beszélgetésekre. Végül megérkezett a busz is (egyenesen Szegedről), felszálltunk és megindultunk a délnyugati határ felé. Hamar el is csendesült a társaság. A hosszú út monotonitását egyedül a táj sokszínűsége törte meg, az Alpok vonulatainak látványos hegyei és szurdokai, majd az Adria partja. A fárasztó, mintegy nyolcórás utazás végén nagy megkönnyebbüléssel ültünk le a szállodai szobánkban. Egy, a szomszéd étteremben töltött közös vacsora után hamar álomba merült mindenki, hogy a következő napra készüljön.

Első nap

Az első nap rögtön meg is tapasztaltuk, hogy milyen szeszélyes az Isztriai-félsziget időjárása szeptemberben. Felkelés után a szálloda étterme felé vettük az irányt, de a svédasztalos reggeli után jött a meglepetés. A hirtelen jött záporban, ami olyan volt, mintha dézsából öntötték volna, nagyjából egy óra hosszat ültünk hármasban a kollégákkal a bejárat előtt. De végül világos foltok támadtak a tenger feletti ólomszürke égbolton, jelezvén, a vihar hamarosan elvonul. Noha az egész tengerparton minden és mindenki csuromvizes lett (még a portoroži kávézó asztalai és székei is, ahova később leültünk), délutánra már nyoma sem maradt a pocsolyáknak. A konferencia tiszteletére visszatért a jó idő, és meg is maradt egészen szombatig. Így délben már semmi akadály nem volt, hogy felderítsük a konferencia helyszínét és elsők között regisztráljunk. A meredek tengerpartról nem kevesebb, mint 11 emeletet lifteztünk, hogy a konferenciatermeknél találjuk magunkat - bár ugyanez a szálloda másik, parkoló felőli bejáratánál belépve csupán a földszintnek számított. A regisztrációs pultnál sok-sok további ismerős arccal találkoztunk; a magyar csapat többi tagja, akik kocsival jöttek, ekkor csatlakoztak hozzánk. Kihasználva a szűkös időt, a konferencián kezünkbe nyomott kistáskát a szállodában ledobva gyorsan elrohantunk ebédelni.

Még éppen időben sikerült visszaérnünk a megnyitóra. A nyitó plenáris előadásra, amely egy számunkra rendkívül izgalmas témáról szólt. Mindannyiunk közös problémája, hogy az egyes makromolekuláris szerkezetvizsgáló módszerek által kapott adatokat hogyan lehet egymással „összeházasítani” vagy a modellezéssel összekapcsolni. Ezt a problémakört Andrej Šali professzor előadásában a teljes proteaszóma szerkezeti rekonstrukcióján keresztül jártuk végig. Utána máris tovább kalandoztunk a szerkezeti biokémia világában, és az EpCAM adhéziós fehérjék oligomerizációjáról és működéséről hallgathattunk egy szép és kerek (és nem kevésbé érdekes) előadást Brigitte Lenarčič jóvoltából. De nemcsak a szlovén szervezők örvendeztettek meg bennünket jó előadásokkal. Magyar részről Fuxreiter Mónika beszélt a fuzzy protein-komplexek világáról és furcsa világuk megértésére irányuló erőfeszítéseikről. Őt követte Nyitray László a daganatsejtek mozgásában fontos szerepet betöltő S100 fehérjék szerkezetének és működésének feltárásával. De lehetőséget kapott szereplésre az „ifjúság” is: Szabó Judit kolleganőnkét érte a megtiszteltetés, hogy izalmát leküzdve végül a más országból jött biokémikusoknak is elmagyarázza a dUTP-áz enzim kinetikájával szerzett tapasztalatait. Az utolsó előadás után csapatostul elvonultunk vacsorázni. Időközben összefutottunk a szlovén doktoranduszokkal is, akik történetesen a mellettünk levő asztalnál foglaltak helyet. Nem kis meglepetésemre, két ismerős emberrel is találkoztam: őket évekkkel ezelőtt épp hasonló, biokémiai konferenciákon ismertem meg; nagy volt tehát az öröm. Egy kiadós vacsora után mentünk csak vissza a „welcome party”-ra. Érdekes volt, mert a vendéglátóink borkóstolót tartottak tiszteletünkre, és egy jazz-zenekart is meghívtak, hogy kellemes esti zenével múlassuk az időt a meleg tengerparti szélben. A hűvös tengerben való éjszakai fürdőzés után végül fáradtan eltettük magunkat a következő napra.

Második nap

A második nap érdemes volt korán kelni. Bár én összejtekkel még nem foglalkoztam behatóbban, mégis rendkívül izgalmas volt Nagy András előadása. Megtudtuk, hogy a különféle „reprogramming” technikákkal nemcsak a természetben előforduló (helyesebben: természetesre hasonlító) összejtípusokat lehet létrehozni, hanem teljesen mesterséges típusokat is, és ezen állapotok ugyanolyan ígéretesek a jövő regeneratív orvoslása szempontjából, mint a természetes embrionális összejtek.

Az érdekesítő reggeli plenáris előadás után ki-ki az általa legérdekesebbnek ítélt párhuzamos szekcióba vonult, én a biotechnológia szekciót választottam.

A ljubljanaei szintetikus biológiai iskola jóvoltából egy látványos kísérlet eredményéről hallhattunk: Romana Jerala és kollegái sikerrel építettek egy teljesen mesterséges fehérjét, csupán coiled-coil elemek felhasználásával. Noha ennek a szokatlan „mű-fehérjének” a feltekeredése másképp megy végbe, mint a természetes fehérjéké (mert nincs hidrofób magja), szerkezete engedelmeskedik a tervezőasztalon megálmodott tetraéderez mintázatnak. Ezután a természetes fehérjék világába visszatérve az allergének szerkezetéről, illetve rekombináns, gyógyszeripari felhasználásáról (amit Gavrovič-Jankulovič professzor asszony szerbiai laborjában nagy rutinnal űznek) hallhattunk egy előadást. A sorrendet megtörve, a másik szekcióban megnéztem Apáti Ágota látványos videóit a differenciálódó őssejtekbe juttatott kalcium-szenzor molekulákról. A délelőtti szekció szünetét kivételesen nem kávézásra használtuk fel, hanem tettünk egy kis sétát a tengerparton, nyugati irányban. A szálláshelyünk ugyanis Portorož (olaszul Portorose) szélén feküdt, egészen közel a festői szépségű Piran (Pirano) városához. Piran velencei stílusban épült házai talán évszázadokkal előzték meg a Monarchia korát, amikor ez a tartomány (ahogyan Szlovénia egésze) Ausztria része volt. Ezen kiruccanás után siettünk vissza a konferenciára, nem utolsósorban azért, hogy Nagy Szilvia növényi mitogén-aktivált protein-kinázokról tartott előadására visszaérjünk. Az ebéd utáni szekciók még több tudományos csemegével szolgáltak. Kíváncsiságból végighallgattam a lipidomikai szekció több előadását is. Mario Brameshuber, Balogh Gábor és Liliom Károly előadásai nyomatékosították, hogy a membrán lipidek világa legalább olyan fontos és változatos, mint a fehérjéké, jóllehet a makromolekulákkal szemben a lipidek talán méltánytalanul kevés figyelmet kapnak. A gyulladás és immunológia szekcióban ezután megismerkedtem a katepszin proteázokat gátló cisztatin fehérjék világával, míg Veres Balázs kiváló előadásában a szeptikus sokk újfajta terápiás lehetőségeire hívta fel a figyelmünket.

A délutáni poszter-szekción nemcsak a kollegáim részvétele teremtetett már-már családias légkört, hanem a különféle, főleg szlovén és horvát biokémikusok izgalmas témái is (közülük néhányat személyesen is ismerek). Megtudtam például, hogy a szlovéniai Jožef Stefan intézetben milyen újszerű módszerekkel vizsgálják a katepszinek működését és a közöttük fennálló fehérje-fehérje kölcsönhatásokat (Mateja Prunk jóvoltából), de az endometriózis - máig megoldatlan - diagnosztikájának új módszereire is láthattunk példát. A társadalmi kérdéseket feszegető, késő délutáni plenáris ülésre (Science and Society) némi kétkedéssel mentünk be, de kellemesen csalódtunk. Az előadóink ugyanis közvetlen vitára ösztönöztek bennünket a tudományos etika és a tudományos

csalások meglehetősen sikamlós területén¹. A nap végén várt még ránk egy nagy élmény. Vacsora után egy helyi idegenvezető lelkes kalauzolásával nagy sétát tettünk a délelőtt már egy kicsit felfedezett Piran városában. A főtérről meredek utcák, sikátorok egész során keresztül jutottunk el a várfal tetejére, ahonnan fantasztikus kilátás nyílt az egész Trieszti-öbölre, a távoli városok: Trieszt (Trieste/Trst), Koper (Capodistria) és Izola (Isola) pislákoló fényei töltötték be a horizontot. A városka velencei stílusú templomát egy hasonlóan meredek erődfal övezi, ahonnan még jobb kilátás nyílt körbe-körbe az egész környékre. A látvánnyal eltelve, fáradtan sétáltunk vissza Portorožba, és igyekeztünk alaposan kialudni magunkat a következő napra.

Harmadik nap

A pénteki napunk volt a leghosszabb és talán legérdekesebb. Az izraeli vendégelőadó, Dr. Yarden a kináz-inhibitor rezisztens mellrák kezelésének három különféle lehetőségét vázolta fel, és látványos kísérletekkel támasztotta alá. A fehérje-szerkezeti szekcióban ezután szó volt a fehérjeszintézis hűségét biztosító, számomra is teljesen újszerű mechanizmusokról (Ita Gruič és Morana Dulič), az egymást foszforiláló protein kinázok szerkezeti finomságairól (Reményi Attila), valamint számos egyéb érdekes témáról. Később csatlakoztam a másik szekcióhoz, ahol a katepszinek biológiájával foglalkozó szlovén kutatócsoportok tagjai (Marko Fonovič és Ana Mitrovič) örvendeztettek meg érdekes előadásokkal. Ők nemcsak ezen proteázok szubsztrát-specifitását tárták fel, de beszámoltak egy sikeres inhibitor-fejlesztési programról is. A pénteki poszter szekcióra délben került sor. Ennek során éppúgy elmerülhettünk a proteázok szubsztrát-specifitását feltáró tömegspektrometriás módszerek rejtelseiben, mint egyes fehérjék foszforiláció-függő magi import-szabályozásában. Természetesen nem tudtunk ellenállni annak, hogy a program végeztével ne fürdjünk újból meg a szálloda előtt hullámozó nagy kék tengerben.

De a rövidre szabott ebédszünet után jött a nap igazi fénypontja, a kirándulás. Ennyi tudományos program után kellett egy kis szünetet tartanunk: vendéglátóink a híres skocjani barlangba (Škocjanska jama) vittek el bennünket egy buszos kirándulás keretében. Ezt a barlangrendszert több mint száz éve fedezték fel, de még ma is vannak feltáratlan részei. A földalatti folyó medréül is szolgáló barlang méretei lélegzetelállítóak. Az óriási, 10-15 méteres álló cseppkövek (sztalagmitok) és forrásmészkő teraszok között haladva értük el a folyó (Reka) barlangját. A

¹Fésüs László „Science Integrity in Publishing” című, a tudományos kutatás és közlés helyzetelemzését tartalmazó előadásának ábrái megtalálhatók a www.mbkegy.hu honlapon a Biokémia folyóirat/Fórum rovatban (a szerkesztőbizottság megjegyzése).

kolosszális üregekben a páratartalom közel 100%-os, így a kivilágítás ellenére is sejtelmes ködben haladtunk előre. A folyót a vízcsobogás már messziről jelzi, a 80 méternél magasabb csarnokban emelt vasbeton hídon lehet átkelni rajta. Noha a barlang tetején látható cseppkövek (sztalagmitok) szépségükben némiképp elmaradnak az Aggteleki-karszt hasonló képződményeitől, méreteik megdöbbenőek, ahogy a barlang mintegy 20-25 méter magas kijárata is. A híres szlovéniai Karst vidékén (innen ered a karszt kifejezés) lévő barlangrendszer a becslések szerint mintegy 3-5 millió évvel ezelőtt kezdett kialakulni. A korábbi üregek közül mára sok beomlott, így a kijáratként szolgáló, vad ciklámennel és páfrányokkal teli szurdokvölgy is valaha barlang lehetett. A szlovén szervezők a barlangászás után egy „kis” harapnivalóval kedveskedtek nekünk, amit az esti mulatozás és élő zenés koncert követett. A társaság késő estig táncolt a hegyek között megbúvó, barátságos Zemono udvarházban. A fantasztikus kilátást nyújtó épületről érdemes megemlíteni, hogy a XVII. században épült, a híres reneszánsz építész, Palladio stílusában, s a belső térben az eredeti freskók alatt fogyaszthattuk el vacsoránkat.

Negyedik nap

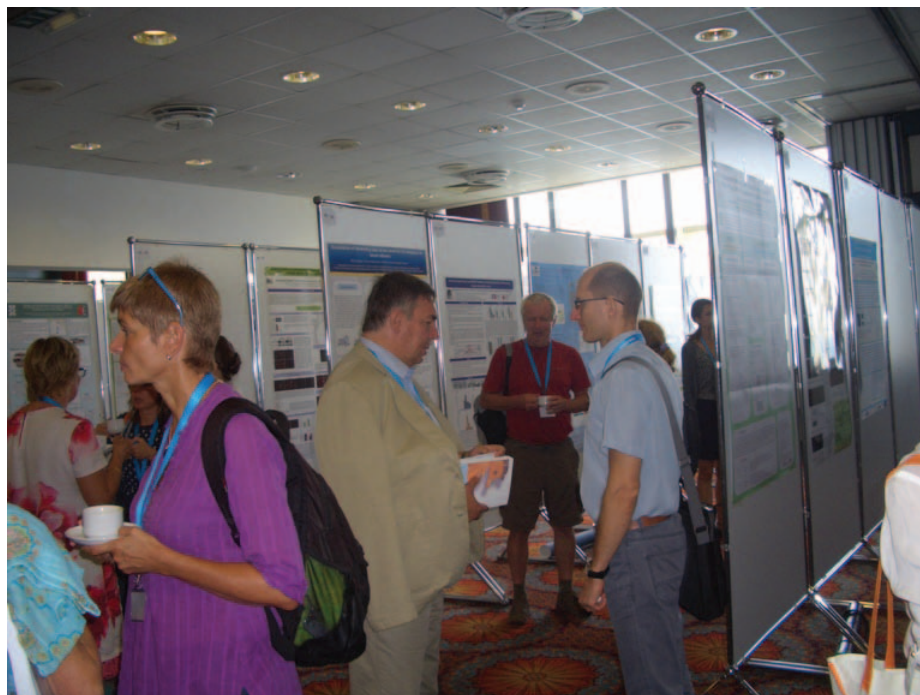
Az utolsó nap számomra különleges jelentőséggel bírt. A délelőtti szekcióban ekkor tartottam ugyanis a saját előadásomat. Így tehát kora reggel keltem, összecsomagoltam, megreggeliztem, kijelentkeztem a szállodából, aztán irány a konferenciaterem! Jó előre kipróbáltam a számítógépet, a vetítést, így nyugodtan ültem be a szekcióba, amit a bakteriális kooperáció modellezésének nagymestere, Pongor Sándor vezetett. Az ő előadása nyitotta meg a rendszerbiológiai szekciót, többek között látványos animációkkal fűszerezve. Majd az ERC pályázat nyertes horvát Iva Tolič következett, aki a mitotikus orsót alkotó rostok működéséről mutatott be nem kevésbé látványos videókat. Ekkor került rám a sor. A mitogén-aktivált protein kinázokkal (MAPK) kölcsönható fehérjék azonosításáról beszéltem, becslésem szerint egy kicsivel túllépve 15 perces időmet. Talán ez is közrejátszott abban, hogy sajnos nem kaptam kérdést. De a szünetben később bőséggel kárpótoltak: hárman is odajöttek hozzám, ilyen-olyan részlet után érdeklődve. Egy szlovén ismerőssel (Tilen Konte) elbeszélgetve az is kiderült, hogy ők már befejezték a rokon élesztő kinázokkal kapcsolatos munkát, és teljesen új témába fogtak. A kávészünet után még egy utolsó nagy plenáris előadást hallhattunk. Djordje Miljković mesélt nekünk a sclerosis multiplex állatmodelljeiről és arról, hogy az egyes egértörzsek közötti különbségekből milyen citokinek kritikus szerepére lehet következtetni. Noha lelkesen kérdeztünk, kénytelenek voltunk rövidre szabni, mert következett a díjátadó. Büszkék is lettünk, hiszen

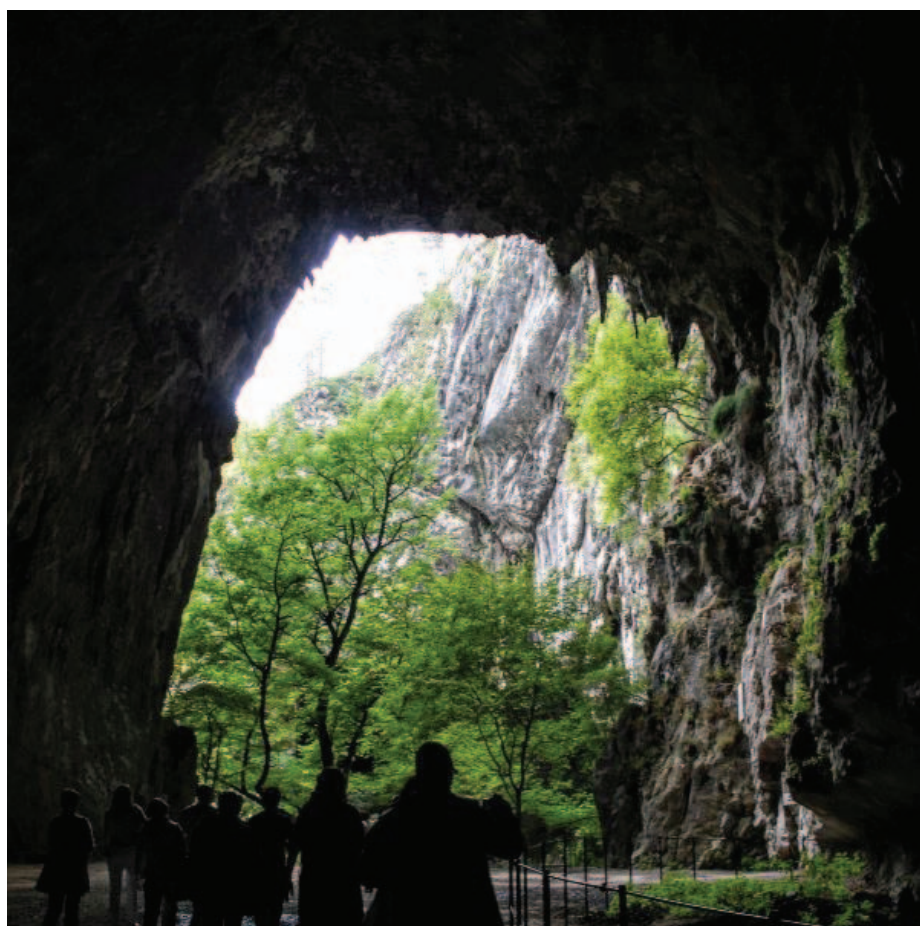
a legjobb poszternek járó díjat Gógl Gergő (ELTE TTK Biokémia Tanszék) nyerte el, az S100 fehérjék komplexeinek vizsgálata terén tett erőfeszítéseivel. A konferencia zárásakor elhangzott, hogy a több mint 300 résztvevő egyharmada szlovén, egyharmada magyar volt, de sokan voltak a horvátok és szerbek is, sőt 11 további ország kutatója is részt vett. A magas színvonalú tudományos programban 4 plenáris, 28 meghívott, 39 rövid előadás és 159 poszter bemutató szerepelt. Elhangzott, hogy a következő FEBS3+ konferencia minden bizonnyal Magyarországon lesz megtartva. Ezután ki-ki elbúcsúzott a régi és új ismerősöktől, és még egy rövid sétát tettünk a tengerparton. Majd felkaptuk a csomagokat, beszálltunk a buszba, és a tengerpartot elhagyva megindultunk az autópályán. Késő este fáradtan és gyűrötten, de büszkén és boldogan érkeztünk haza. Igazán minőségi tudományos programban volt részünk. Mindannyian, akik posztereket vagy előadást vittünk, szintén hozzájárultunk, hogy emeljük eme rövid, de izgalmas konferencia fényét.

Zeke András
MTA TTK
Enzimológiai Intézet

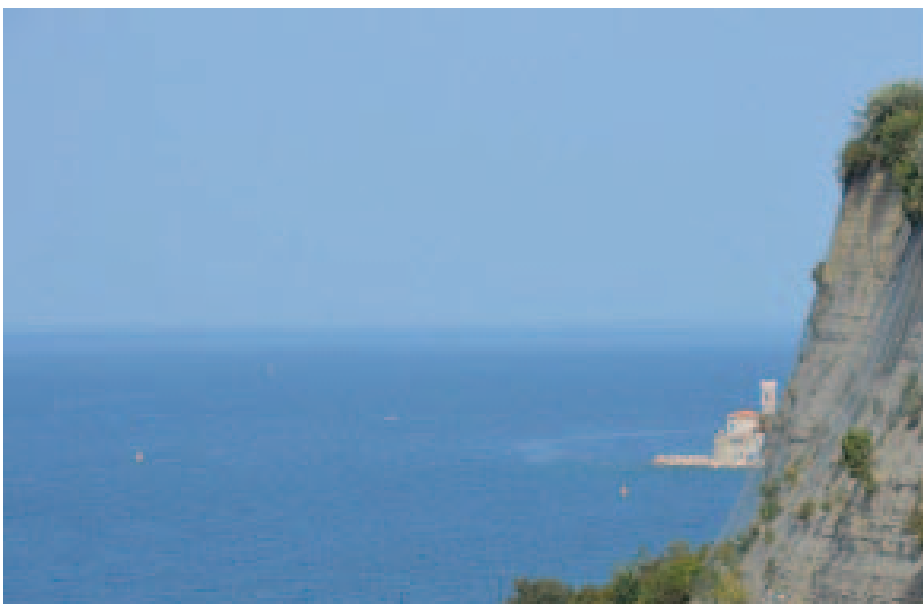












Fotók: Nyitray László, Szűcs Mária és <http://febs3.sbd.si/en/gallery.html>. A konferencián készült további, elsősorban a magyar résztvevőkről készült képek megtekinthetők a www.mbkegy.hu honlapon az Egyéb/Fotógalériák/FEBS3+_Portorož_2015 könyvtárban.

MEGHÍVÓ
A MAGYAR BIOKÉMIAI EGYESÜLET 2016. ÉVI
VÁNDORGYŰLÉSÉRE
SZEGED, 2016. AUGUSZTUS 28-31.

Kedves Kolléga!

Örömmel értesítjük, hogy a Magyar Biokémiai Egyesület Szegeden, az Ifjúsági Ház Rendezvényközpontban (Felső Tisza-part 2.) rendezi meg 2016. évi Vándorgyűlését augusztus 28-31 között. Az IH közvetlen környezetében több hotel, panzió, étterem, kulturális és szórakozási lehetőség van, így lehetőséget nyújt Szeged belvárosának a felfedezésére.

A konferencia hivatalos nyelve az angol, tervezett témakörei átfogják tudományterületünk hagyományos és legmodernebb területeit. A konferencián előadással, illetve poszterrel lehet részt venni. A plenáris előadók a tématerület nemzetközileg elismert szakemberei lesznek. A Vándorgyűlés szervezőbizottsága a beérkezett előadás kivonatok alapján - figyelembe véve a lehetséges előadások korlátozott számát - szerkeszti meg a végleges programot.

A konferencia főszervezője Boros Imre Miklós, e-mail cím:
borosi@bio.u-szeged.hu

A Vándorgyűlés felhívása és minden további információ az Egyesület honlapján lesz megtalálható (<http://www.mbkegy.hu>), illetve elektronikus levélben értesítjük az MBKE tagjait. A szervezésben a CONGRESS & HOBBY SERVICE Kft. (<http://congress-service.hu>) lesz a segítségünkre.

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

A szervező bizottság nevében baráti üdvözléssel,

Boros Imre Miklós
tanszékvezető egyetemi tanár
Szeged Egyetem
Biokémiai és Molekuláris Biológiai Tanszék



SAVE THE DATES

41ST FEBS CONGRESS

Molecular and Systems
Biology for a Better Life
September 03-08, 2016
Ephesus, Kuşadası, Turkey

CONGRESS PRESIDENT

Professor Nazmi Özer, PhD
Department of Medical Biochemistry
Faculty of Medicine
Near East University, Nicosia, TRNC

HOST SOCIETY

Turkish Biochemical Society
Hırfanlı Sokak No: 9/3
06700 Gaziosmanpaşa, Ankara, Turkey
www.turkbiyokimyaderneği.org.tr

CONGRESS VENUE

Kuşadası Ephesus Convention Center
Bayraklı Mahallesi, Çam Limanı Mevkii
09400 Kuşadası, Aydın, Turkey

TOPICS

- Gene Expression and Regulation
- Cell Functions at the Molecular Level
- From Systems Biology to Single Molecules
- Biochemical Aspects of the Immune Response
- Novel Advances in Cancer Research
- Molecular Basis of Cardiac Function and Regeneration
- Biomaterials
- Molecular Neurosciences, Aging and Oxidative Stress

CONFIRMED PLENARY SPEAKERS

- Elena Conti, Germany, Theodor Bacher Lecturer
- Alicia Kowalska, Brazil, PABMB Lecturer
- Seppo Meri, Finland
- Roel Nuss, USA, IUBMB Lecturer
- Jacques Pouyssegur, France, EMBO Lecturer
- James E. Rothman, "Nobel Prize Awardee in 2013", USA, Charing Lecturer
- Kari Stefansson, Iceland, Sir Hans Krebs Lecturer
- Anthony P.E. Turner, Sweden, Datta Lecturer
- Kamal Ugurbil, USA

CONTACT, PCO

Sevinç Sk. No: 38 Etiler 34467
Sarıyer, İstanbul, Turkey
Phone : +90 212 299 9984
Fax : +90 212 299 9977
E-mail: febs2016@kenes.com



www.febs2016.org

FELHÍVÁS

A Biokémia folyóirat szerkesztőbizottsága fontosnak tartja, hogy az MBKE tagjai értesüljenek tagtársaik kiemelkedő tudományos közleményeiről. Ezért a korábbi években közölt publikációs listák folytatásaként kérjük, hogy küldjék be:

a 2015-ban a FEBS Letters, FEBS Journal, FEBS Open Bio, Molecular Oncology, TIBS, IUBMB Life, FASEB Journal újságokban megjelent, valamint

IF > 5 (a 2013/2014-es SCI szerinti) cikkek listáját.

A listát a Biokémia újság márciusi számában tesszük közzé.

Beküldési határidő:

2016. február 15.

A listát Szűcs Mária főszerkesztőnek kérjük beküldeni a
szucs.maria@brc.mta.hu
e-mail címre.

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, az elmúlt évben megjelent magyar vagy idegen nyelven publikált tudományos dolgozattal. A pályázó a pályázati határidő lejártakor nem lehet több 35 évesnél.

A beérkező pályázatokat a Kuratórium elbírálja és 2016-ben 2 díjat oszt ki: **szemészeti (retinakutatás)** és **biokémiai témában**. A díjakat és az okleveleket a Magyar Szemorvostársaság Kongresszusán adjuk át.

**A pályázatok beadási határideje 2016. április 30,
Prof. Dr. Janáky Márta, SZTE ÁOK Szemészeti Klinika,
6720 Szeged, Korányi fasor 10-11 címre.**

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

TISZTELT TAGTÁRSAK!

Egyesületünk honlapján (www.mbkegy.hu) új könyvtárat létesítettünk „Archív dokumentumok” néven. Elsőként az MBKE Elnökségválasztó Küldött Közgyűlés (1986. május 13.) jegyzőkönyve és az alábbi jelöltek életrajza került felt, melyek megtekinthetők [ide kattintva](#) is.

Antoni Ferenc
Ádám Vera
Bajszár György
Barabás György
Dénes Géza
Dux László
Elődi Pál
Faragó Anna
Fésüs László
Ferencz Antal
Friedrich Péter
Gaál József
Gergely Pál
Gráf László
Hidvégi Egon
Husztai Zsuzsanna
Halász Anna
Jenei András
Kiss Béla
Kondorosi Ádám
Kovács Gábor
Kremmer Tibor
Lengyel Zoltán László
Machovich Raymund
Mandl József
Molnár János
Novák Ervin
Nyeste László
Orosz László
Polgár László
Sarkadi Balázs
Sajgó Mihály
Sik Tibor
Sümegi Balázs
Szentirmai Attila
Tigyi András
Tyihák Ernő
Venetianer Pál

Köszönjük Kiss Bélának, hogy a dokumentumot a rendelkezésünkre bocsátotta!

Szerkesztőbizottság

MBKE FÓRUM HÍREK

Fésüs László, a MBKE elnöke Portorozban, a „Molecules of Life” FEBS3+ konferencián, a „Science and Society Section”-ban „Science Integrity in Publishing” címmel tartott előadást 2015. szeptemberben. Az előadás ábrái a Fórumban a hozzászólások mellékletéből érhetők el, illetve [ide kattintva](#) is megtekinthetők.

A téma aktualitását jelzi, hogy a *Nature* és *Science* is több írást szentelt a tudományos közlés etikája és vadhajtasai elemzésének.

A 444 honlapján pedig „Kutatók gerillaforradalma zajlik a szabadon hozzáférhető tudásért” címmel jelent meg egy alapos elemzés december 3.-án. Ezek az írások szabadon hozzáférhetők a Fórumról.

Maksay Gábor

MIÉRT SZERETEM A MADARAKAT, AVAGY HOGYAN LETTEM MADARÁSZ?

Már gyerekkoromban is nagyon szerettem és egyben irigyeltem is a madarakat, különösen az iskolában és az internátusban, ahol szigorú szabályok szerint, csendben kellett ülni. Gyakran nézegettem ki az ablakon és figyeltem, hogy a madarak milyen szabadon röpködnek ide-oda, énekelnek, csicseregnek, míg nekünk csak a tízperces szünetben volt szabad egy kicsit szaladgálni és beszélgetni, repülni pedig egyáltalán nem tudunk.

A múlt század hatvanas éveiben, amikor már repülővel és turista útlevéllal lehetett Nyugatra utazni, én is kipróbáltam milyen a repülés, de szomorúan tapasztaltam, hogy ez sem az igazi, mivel az ezzel járó bürokrácián kívül még a fejem is nagyon fájt leszállás közben, és a jobb fülem is három napig bedugult.

Mikor a hetvenes években leköltöztünk a lányommal Szegedre, eleinte minden hétvégén Pestre mentünk édesanyámat látogatni. Amikor nemsokára meghalt, új hétvégi elfoglaltság után kutatva eszembe jutott, hogy egy korábbi szegedi élettani kongresszus alkalmával kilátogattunk egy kollégával a Korom-szigetre Beretzk Péter, a Fehér-tó Atyjának meghívására, ahol a danka sirályok fészkelését figyeltük meg. Újabb madár megfigyelések lehetősége csak úgy adódott, ha belépek a Magyar Madártani Egyesület Szegedi Csoportjába, ami rövidesen meg is történt, hiszen az ekkor már védett területre csak engedéllyel lehetett bejutni. A megfigyelésekhez ismerni kellett a madarakat, így elkezdtem utána olvasni a madár irodalomnak. Ekkor jöttem rá, hogy a madarak nem szórakozásból röpködnek ide-oda, hanem ösztöneiknek engedelmeskedve, életben maradásuk érdekében, részben táplálkozási, részben fióka nevelési célzattal, vagy ragadozók elől, esetleg a téli hidegek elől, valamint táplálkozási nehézségek miatt vándorolnak déli tájakra.

Mivel a madár megfigyeléshez nemcsak a fényképezés tartozik hozzá, hanem a madárhangok magnetofonos felvétele is, ami engem jobban is érdekelt, ezért elhatároztam, hogy legelőször a sirályok és gázló madarak vész- és riasztóhangját fogom megfigyelni. A riasztásra pedig befogtam Fánit, állandóan kísérő angol szetter vadászkutyámat (1. ábra).

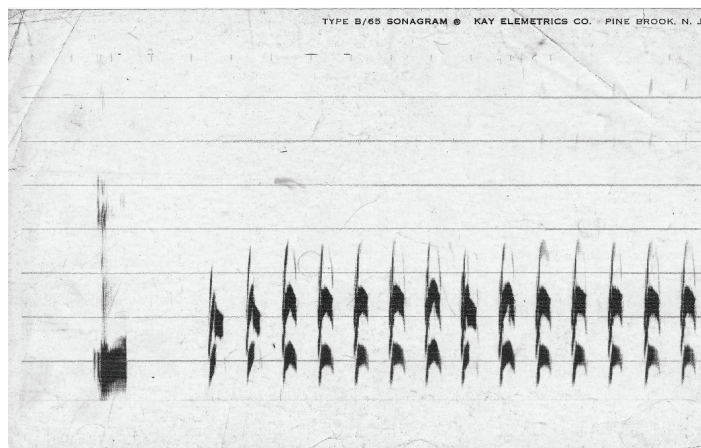


1. ábra. Fáni, a vadászeb madár lesen.



2. ábra. Gulipán.

A sikeres hangfelvételek között nemcsak a Fehér-tavon fészkelő dankasirályok, hanem a gulipán és riasztó hangja (2-3. ábra), a vöröslábú cankó, a búbos és a nagyoda is szerepelt [1].

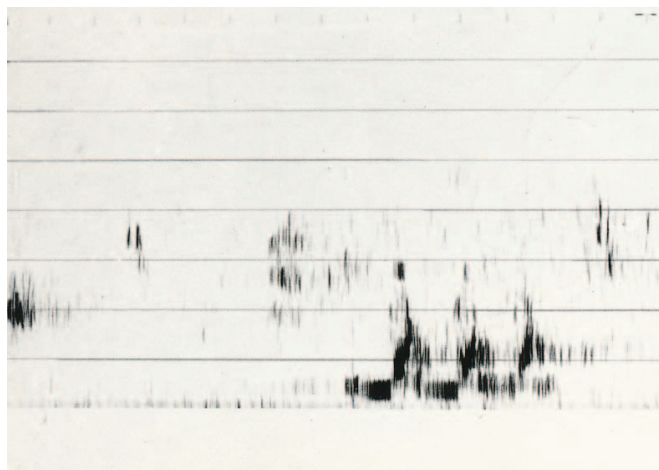


3. Gulipán riasztó hangjának spektrogramja. A függőleges tengelyen a frekvencia 1000 Herz-enként van feltüntetve, a vízszintes tengelyen az idő szerepel, a kiáltások közötti átlagos intervallum 0,24 sec.

A felvételek másik része a labodári gémtelenen készült, a Tisza árterén, Csanytelek és Felgyő között, ahol 1978-1983. április 16. és május 20. között figyeltem meg a bakcsóknál (4. ábra), hogy a közismert „kvak” csoportösszetartó, nem túl vonzó hang helyett a nászruhás, bóbítás hímek egy dallamos „la-la-la” hangot ismételtek (5. ábra). Ez egy párhívó, reklámozó hang, ami az irodalomban eddig nem volt ismert [2-3]. A felvételekhez nemcsak a magnetofon, hanem egy kölcsönkért bűvárruha is tartozott, hogy az ingoványos talajon közlekedni tudjak. A hangfelvételek publikálásához még fel kellett vennem a kapcsolatot az MTA Nyelvtudományi Intézetével, melynek spektrogrammos laboratóriuma akkoriban Pesten, a kultuszminisztériumban volt. Olaszky Gábor segítségével egy olyan hanganalizáló spektrográffal dolgoztunk, amely 85-8000 Herz között ábrázolta a hangfrekvenciát az időben (3. és 5. ábra).



4. ábra. Nászruhás hím bakcsó.



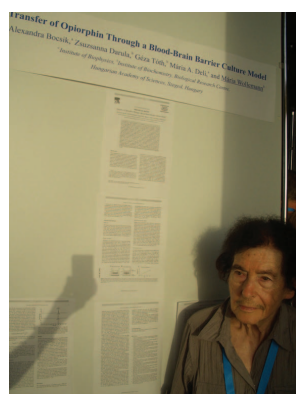
5. ábra. Hím bakcsó párhívó „la-la-la” hangjának spektrogrammja. A függőleges tengelyen a frekvencia 1000 Herz-enként van feltüntetve, egy „la”-hang időtartama 0,1 sec.

Már lassan 35 éve, hogy ezek a megfigyelések és analízisek elkezdődtek. Ma már csak az újszegedi ligetben sétálva etetem és fürkészem a madarakat, amelyeket azért továbbra is szeretek megfigyelni és hallgatni éneküket.

Irodalomjegyzék

- [1] Wollemann, M., Olaszy, G. (1977) Spectrogram analysis of different alarm calls in gulls and waders. *Agressologie*, **18**: 97-102.
- [2] Wollemann, M. (1980) Spectrogram analysis of the night heron (*Nycticorax nycticorax* L.) calls at the heronry of Labodár. *Tiscia (Szeged)* **15**: 131-137.
- [3] Wollemann, M. (1984) Spectrogram analysis of different calls at the heronry of Labodár. *Tiscia (Szeged)* **19**: 205- 210.

Wollemann Mária



1923. július 6-án születtem Budapesten. 1941-ben vettek fel a Szegedi Egyetem orvostudományi karára, ahol kitűnő képzést kaptam; kémiát Szent-Györgyi, Straub és Laki, gyógyszeriant Jancsó, mikrobiológiát Ivánovics, belgyógyászatot Rusznyák professzor adott elő, hogy csak a leghíresebbeket soroljam fel. 1945 után Budapesten Hetényi és Horányi professzorok voltak rám a legnagyobb hatással. Demonstrátor voltam a Szegedi Gyógyszerantani Intézetben, a Szövetantani Intézetben gyakornok, az orvosi biokémián először Szegeden, majd Pesten tanársegéd Straub professzornál. Végül 1949-1954 között az MTA Biokémiai Intézet munkatársa lettem. 1955-ben ideg biokémiai érdeklődésem miatt az Országos Idegsebészeti Intézetbe mentem, és ott az agytumороk biokémiájával foglalkoztam 15 évig. Ottani kutatásaimból írtam „Biochemistry of Brain Tumours” című könyvem, ami 1973-ban jelent meg az Akadémiai Kiadó

Bp., A Macmillan London és a University Park Press Baltimore kiadásában és amiből az akadémiai doktori értekezésemet írtam. 1971 óta dolgozom az MTA Biológiai Központ Biokémiai Intézetében, először a membráncsoport vezetőjeként, majd 1978-ban igazgató helyettesként egy évig, majd igazgatóként 1983-ig. 1985-ben mentem nyugdíjba tudományos tanácsadóként, de jelenleg is ott dolgozom státuszon kívül. A 80-as években csoportommal elindítottuk a molekuláris opioid receptor kutatásokat, azóta is ez a fő kutatási területem.