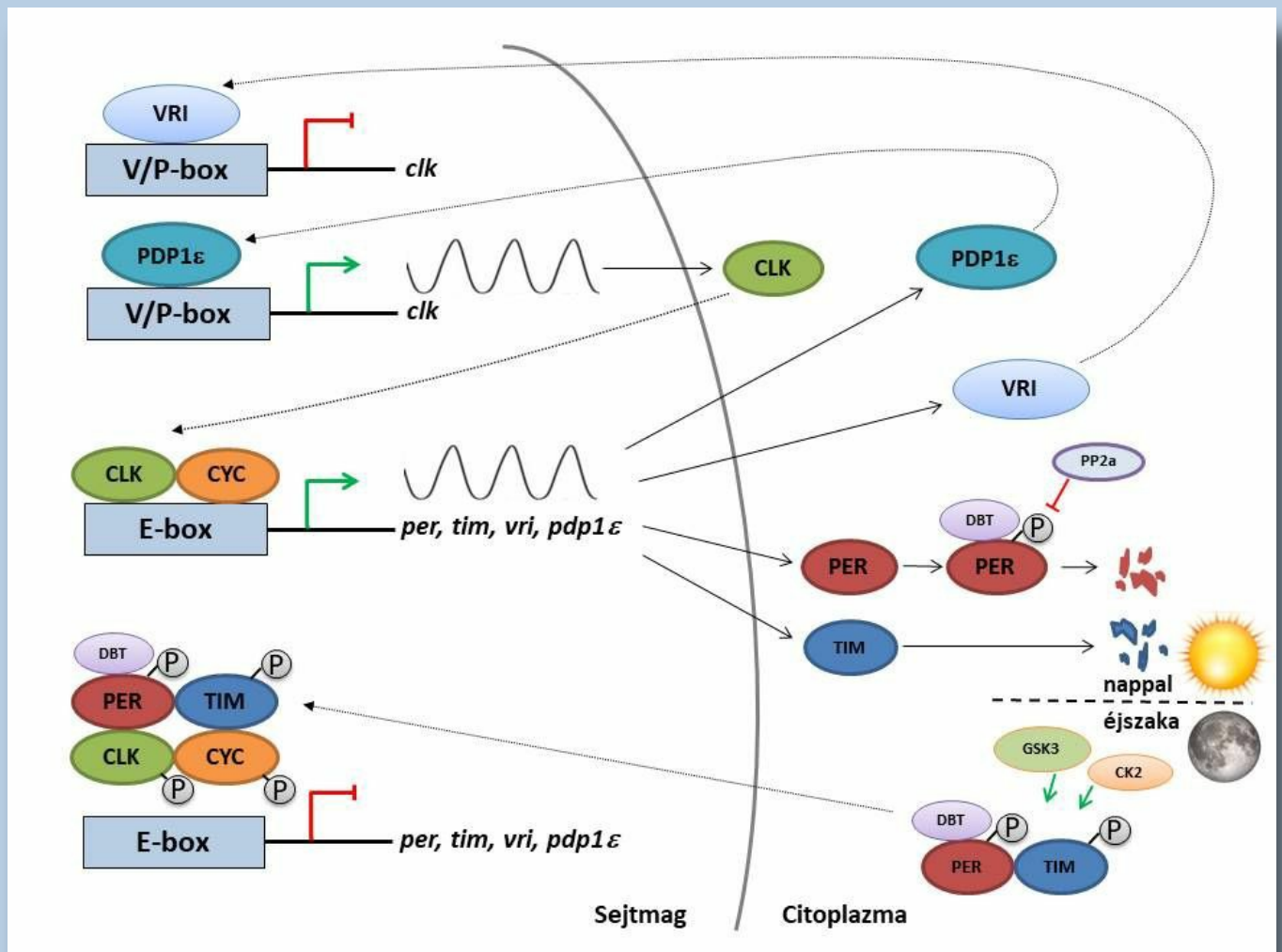


BIOKÉMIA

A Magyar Biokémiai Egyesület internetes folyóirata

XLI. évfolyam 4. szám

2017. 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

XLI. ÉVFOLYAM 4. SZÁM

2017. december

TARTALOMJEGYZÉK

Címlapkép: A Drosophila molekuláris órájában működő főbb visszacsatolási mechanizmusok (Ella és Káldy, lásd 16. oldal).

AKIKRE BÜSZKÉK VAGYUNK

Kitüntetések, díjak 3.

HAZAI TUDOMÁNYOS MŰHELYEK

Buday László: Tirozin kinázokkal működő jelátviteli utak vizsgálata az MTA TTK Enzimológiai Intézetének Jelátviteli munkacsoportjában 4.

REVIEW

Ella Krisztina és Káldi Krisztina: A kronobiológia ünnepe: a 2017. évi fiziológiai és orvostudományi Nobel-díj 13.

VISSZATEKINTÉS AZ ELMŰLT 50 ÉV KIEMELKEDŐ CIKKEIRE

Sóti Csaba és Csermely Péter: A 90 kDa-os hőszokk fehérje szerepe a sejtfolyamatokban 27.

AKTUALITÁSOK

70. születésnapján köszöntötték Fésüs Lászlót 39.

Pécsi Tudományegyetem Jubileum 650 43.

FELHÍVÁSOK

A 2017. évi kiemelkedő cikkek listájának beküldése 48.

Címlapkép pályázat 49.

Olvasói levelek 50.

Alapítvány a Tudományos Szemészetért pályázat 51.

KONFERENCIA HIREK

FEBS3+ konferencia, Siófok, 2018 52.

Meghitt karácsonyt és békés, boldog, sikerekben gazdag új évet kívánunk!

Kiadja a Magyar Biokémiai Egyesület
1117 Budapest, Magyar tudósok körútja 2.

<http://www.mbkegy.hu>

Felelős kiadó Dr. Buday László

Az engedély száma III/SZI/397/1977

HU ISSN 2060 8152 (Online)



AZ MBKE TAGJAINAK ELISMERÉSEI 2017. SZEPTEMBER 15. ÉS 2017. NOVEMBER 30. KÖZÖTT

A Magyar Tudomány Ünnepeén, Pécsen az MTA Elnöksége által adományozott **Eötvös József-koszorút** kapott **Wollemann Mária**, az orvostudomány doktora, az MTA Szegedi Biológiai Kutatóközpont Biokémiai Intézet nyugalmazott tudományos tanácsadója, közel 70 éves kutatómunkájáért, a hazai biokémiai receptorkutatások elindításában végzett úttörő munkásságáért, példaértékű iskolateremtő tevékenységéért.

A vidéki tudományos élet kiemelkedő teljesítést nyújtó fiatal kutatói közül a szakbizottságok javaslatára az MTA Pécsi Területi Bizottsága Elnökség döntése alapján a **PAB Tudományos Díjat Bugyi Beáta**, a Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar egyetemi docense, a PAB Spektroszkópiai Munkabizottság titkára vehette át.

A Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal által kidolgozott és első ízben meghirdetett **ÉLVONAL kiválósági programban** 12 olyan kutatócsoportvezető nyert el egyenként 150 és 300 millió forint közötti támogatást, amelyet a következő öt évben a kutatócsoportjuk létrehozására vagy bővítésére, és világszínvonalú eredményeket ígérő felfedező kutatási projektjük magyarországi megvalósítására fordíthatnak. Az MBKE tagjai közül **Reményi Attila** biológus, az MTA Természettudományi Kutatóközpont tudományos főmunkatársa kapott támogatást a Sejtnövekedést és sejthalált meghatározó MAP kináz alapú jelátviteli rendszerek című projektre.

Gratulálunk a kitüntetetteknek!

TIROZIN KINÁZOKKAL MŰKÖDŐ JELÁTVITELI UTAK VIZSGÁLATA AZ MTA TERMÉSZETTUDOMÁNYI KUTATÓKÖZPONT ENZIMOLÓGIAI INTÉZETÉNEK JELÁTVITELI MUNKACSOPORTJÁBAN

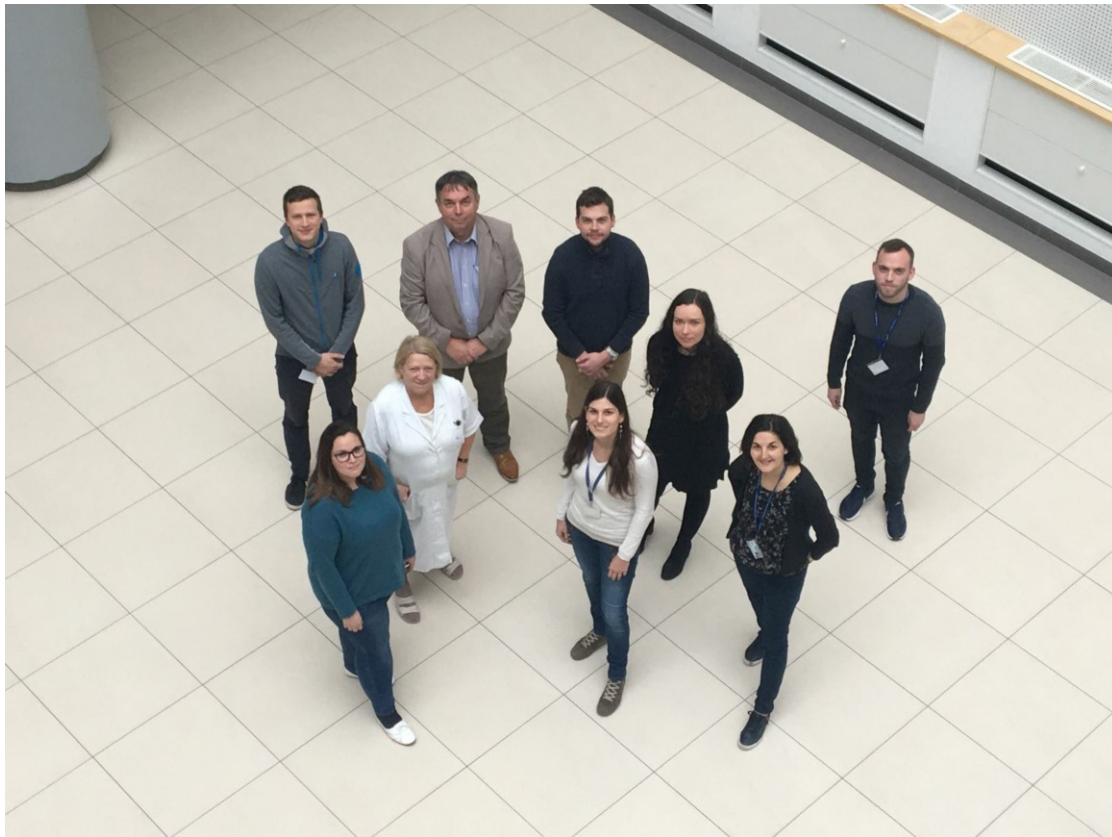
Buday László
az MTA levelező tagja
MTA TTK Enzimológiai Intézet
e-mail: buday.laszlo@ttk.mta.hu

Buday László 1988-ban általános orvosként végzett a Semmelweis Egyetemen. Tudományos munkáját Faragó Anna irányítása mellett kezdte el, kutatási témája a protein kinázok, azon belül a protein kináz C működésének és szabályozásának vizsgálata volt. 1992 és 1994 között hosszabb tanulmányúton vett részt Londonban, az Imperial Cancer Research Fund-nál (ma Cancer Research UK), ahol Julian Downward munkacsoportjában felfedezte a Ras fehérjék aktiválódásának mechanizmusát. Buday László 2005-ben alakított csoportot a Semmelweis Egyetem Orvosi Vegytani Intézetében, majd az MTA Lendület programjának támogatásával 2009-ben új csoportot hozott létre az MTA (akkor) SZBK Enzimológiai Intézetében, amely elsősorban a protein tirozin kináz jelpályák működését tanulmányozza. A Buday László akadémikus által vezetett Jelátviteli munkacsoport jelenlegi munkatársai az 1. ábrán láthatók Radnai László tudományos munkatárs kivételével, aki jelenleg hosszabb tanulmányúton az USA-ban tartózkodik. Buday László számos magyar kutatási támogatás mellett több nemzetközi kutatási pályázatot is elnyert: Association for International Cancer Research (UK, 1995-1998), Volkswagen-Stiftung (Németország, 1998-2000), Howard Hughes Medical Institute (USA, 2001-2005), Wellcome Trust Collaborative Grant Dr. Julian Downwarddal (UK, 2001-2004), Marie Curie Actions: Research Training Networks (EU, 2006-2010). Buday László témavezetésével eddig 7 munkatárs nyert el PhD fokozatot.

Epidermális növekedési faktor (EGF) jelpályája

Az EGF jelpályájának, illetve receptorának (EGFR) vizsgálata mindig is a legintenzívebb volt a növekedési faktorok jelátviteli útjai tekintetében. Ennek nem

csak az volt az oka, hogy az EGF fontos szerepet játszik számos sejtféleség növekedésében, differenciációjában vagy túlélésében, hanem az is, hogy kiderült, hogy a jelpálya szinte bármely elemének (genetikai) sérülése daganatos megbetegedésekhez vezethet.



1. ábra. A Jelátviteli munkacsoport munkatársai. Balról jobbra: Szeder Bálint (PhD hallgató), Koprivanacz Kitti (PhD hallgató), Haidar Afifné Zita (asszisztens), Buday László, Merő Balázs (PhD hallgató), Dülk Metta (PhD hallgató), Kudlik Gyöngyi (PhD hallgató), Vas Virág (tudományos munkatárs), Háhner Tamás (MSc hallgató).

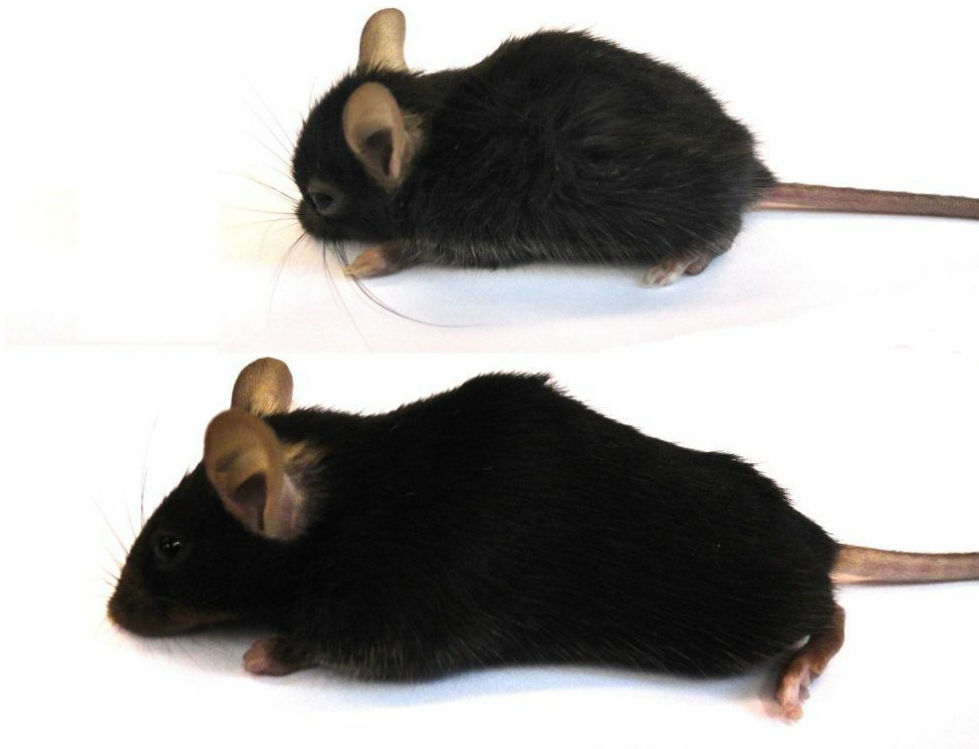
Nagyon fontos tehát, hogy az EGF jelpálya működését minél pontosabban megértsük, hiszen ezzel lehetőséget teremthetünk a célzott daganatterápia számára. Buday László külföldi tanulmányútja során leírta azt a mechanizmust, amellyel az EGF aktiválja a sejtmembránban található Ras fehérjét [1-4]. Később a munkacsoport az aktin citoskeleton szabályozás felé fordulva leírta azt a pontos mechanizmust, amellyel az EGF a Vav2-n (a Rho család aktiválódásáért felelő szabályozó faktor) keresztül befolyásolja a sejtek mozgását, alakváltozását [5-6].

A Tks (tyrosine kinase substrate) fehérjék szerepe az EGF jelpályában

Az első Tks fehérjét *Sara Courtneidge* és *mtsai* azonosították olyan sejtekből, melyek állandóan aktív (onkogén) Src tirozin kinázt expresszáltak [7]. A tirozinon foszforilált állványfehérjét először FISH-nek nevezték el, majd belátva, hogy ezen a néven a fehérjét nehéz megtalálni az internetes kereső-oldalakon, Tks5-nek (tyrosine kinase substrate with 5 SH3 domains) nevezték el [8]. Szintén 2005-ben Geiszt Miklós a Semmelweis Egyetem Élettani Intézetéből, illetve Lányi Árpád a Debreceni Egyetem Immunológiai Intézetéből azonosítottak egy olyan emberi gént, mely nagyon hasonlított a FISH/Tks5-höz. A gént elnevezték HOFI-nak (homologue of FISH), míg a gén szekvenciáját leközlötték az EMBL génbankban. Az első tudományos közleményt a HOFI fehérjéről szintén a Courtneidge labor publikálta 2009-ben, ahol a fehérjét át keresztelték Tks4-nek (tyrosine kinase substrate with 4 SH3 domains) [9]. A Tks4 fehérjének elsősorban az invazív sejtekre jellemző podoszómák/invadopódiumok kialakulásában feltételeztek szerepet.

Buday László munkacsoportja – az első időszakban a Geiszt és Lányi csoporttal együttműködésben – kimutatta, hogy a Tks4 fehérje szerepet játszik az EGF jelpályában, ugyanis EGF hatására az állványfehérje áthelyeződik a citoszólból a plazmamembrán közelébe és mikroszkópos képeken kolokalizál a cortactin nevű, az aktin citoszkeleton szabályozásában kulcsszerepet játszó fehérjével [10]. A Tks4 pontos szerepét feltérképezve a munkacsoport később kimutatta, hogy EGF hatására a Tks4 a Src kinázon keresztül komplexet képez az autofoszforilált EGF receptorral és kihelyeződik a plazma membránhoz. A membránhoz való kötődésében kulcsszerepet játszik a Tks4 fehérje lipid-kötő PX doménje, illetve az aktív PI 3-kináz. Ráadásul, daganatsejtekben Tks4 hiányában a sejtek nem voltak képesek vándorolni, megerősítve ezzel a Tks4 fontos szerepét a sejtmozgásban [11]. Elsőként mutatták azt is ki, hogy a Tks5 állványfehérje is szerepet játszik az EGF jelátviteli útjában [12].

2010-ben kiderült, hogy emberben a Tks4 fehérje hiánya, illetve génjének mutációja egy ritka, recesszíven öröklődő genetikai betegség, a Frank-ter Haar szindróma (FTHS) kialakulásához vezet [13]. Az FTHS számos szövet és szerv sérülésével járó összetett kórkép, mely sajnos fiatalon halálhoz vezet. A Buday munkacsoport előállított egy olyan Tks4 génhíányos egeret, mely hasonlóan a humán betegséghez, számos szövet és szerv sérülését mutatja, mint például a hosszúcsontok deformitását, a koponya rövidülését, a zsírszövet csökkent mértékét, valamint szív és keringési rendellenességeket (2. ábra). Kimutatták, hogy a Tks4 hiányos egerek csontvelejéből izolált mesenchymális őssejtek nem képesek csont-, illetve zsírszövet irányába differenciálódni [14]. Feltételezhetően így a Tks4 nemcsak a podoszómák kialakulásban vagy az EGF jelpályában játszik szerepet, hanem jelenléte befolyásolhatja a sejtek/szövetek differenciációs programjait is.



2. ábra. Tks4 génhíányos egér (fent) alomtársával.

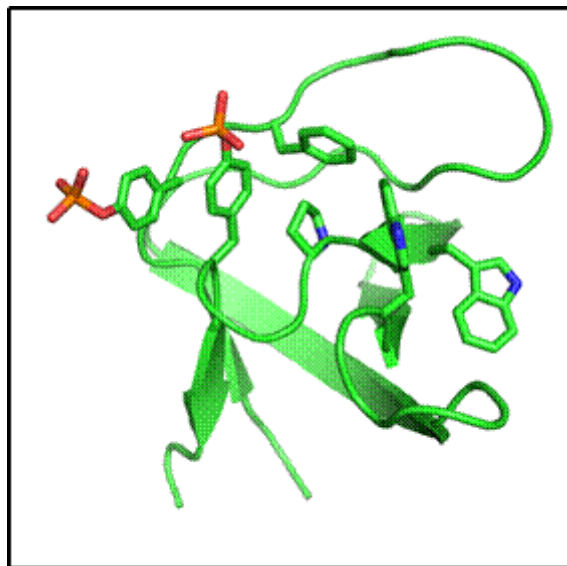
Egy idegrendszeri állványfehérje, a Caskin1 molekula vizsgálata

A tirozin kinázokkal működő jelátviteli utak számos esetben használnak állványfehérjéket, melyek felszínén az oda kötődő jelátviteli fehérjék molekuláris közelségbe kerülhetnek. Ilyen fehérje a kizárólag a központi idegrendszerben megtalálható Caskin1 állványfehérje, mely ugyan katalitikusan aktív centrumot nem tartalmaz, ugyanakkor ankirin-ismétlődések, SAM és SH3 domén, valamint számos prolinban-gazdag régió található meg benne. A munkacsoport Tompa Péter csoportjával együttműködve kimutatta, hogy a Caskin1 fehérjében található számos prolinban-gazdag régió a fehérjének rendezetlen szerkezetet kölcsönöz. Ez a szerkezet azonban funkcionális aktív, hiszen képes fehérjéket megkötni, így az Abi2 fehérje SH3 doménjét [15]. Az EphB1 receptor tirozin kináz működését vizsgálva bizonyították, hogy az aktivált receptor az Nck kapcsolófehérjén keresztül komplexet képez a Caskin1 molekulával. Érdekes módon a komplex képződés eredménye, hogy a receptor kináz két pozícióban megfoszforilálja a Caskin1 SH3 doménjét [16]. Friss eredménye a csoportnak, hogy a Caskin1 SH3 doménje képes lipidekkel való kölcsönhatás kialakítására *in vitro* [17]. Elkészítették a Caskin1/Caskin2 dupla génhiányos egeret, mely külső megjelenésében nem tér el a vad típusú egerektől. Ugyanakkor Schlett Katalin csoportjával (ELTE Neurobiológia és Élettani Tanszék) való együttműködésben kimutatták, hogy számos kognitív tesztben a génhiányos egerek alulteljesítenek, ráadásul bizonyos idegsejtek szinapszisai morfológiailag is eltérőnek bizonyultak (a kézirat megírás alatt).

SH3 domének potenciális szabályozása foszforiláció segítségével

A Buday munkacsoport számos olyan jelátviteli fehérjét vizsgált az elmúlt években, melyek Src homológia 3 (SH3) domént tartalmaztak [15, 18–22]. Az SH3 domének a gerincesekben a jelátviteli hálózatok fehérjeiben gyakran előforduló moduláris elemek, melyek elsősorban más fehérjék prolinban-gazdag szakaszait ismerik fel és kötik meg. Az irodalomban általában úgy tekintenek az SH3/prolin-gazdag ligand interakciójára, mint ami nem szabályozott módon alakul ki. Ugyanakkor a munkacsoport és más csoportok eredményei is azt

sugallják, hogy az SH3 domének lehetnek tirozin kinázok célpontjai [16, 23]. A munkacsoport ezért vizsgálni kezdte az SH3 domének tirozin foszforilációját, mint lehetséges szabályozási mechanizmust. Kimutatták, hogy az Abl1 vagy Abl2 kinázok SH3 doménjei in vitro képesek foszforilálódni tirozin oldalláncokon (3. ábra).



3. ábra. Kétszeresen foszforilált Abl1 SH3 domén kristályszerkezete. Zöld pálcika modellel az SH3 domén hidrofób kötőhelyét alkotó aminosav oldalláncok vannak kiemelve, míg a piros szín a beépült foszfátcsoportokat jelzi.

Tekintve, hogy ezek a tirozinok a prolinban-gazdag peptid-ligand hidrofób kötőhelyén találhatóak, foszforilációjuk gátolja a ligand kötődését (kézirát benyújtás előtt).

Irodalomjegyzék

- [1] Buday, L., Downward, J. (1993) Epidermal growth factor regulates p21ras through the formation of a complex of receptor, Grb2 adapter protein, and Sos nucleotide exchange factor. *Cell*, **73(3)**: 611–620.
- [2] Buday, L., Downward, J. (1993) Epidermal growth factor regulates the exchange rate of guanine nucleotides on p21ras in fibroblasts. *Mol Cell Biol*, **13(3)**: 1903–1910.

- [3] Egan, S.E., Giddings, B.W., Brooks, M.W., Buday, L., Sizeland, A. M., Weinberg, R. A. (1993) Association of Sos Ras exchange protein with Grb2 is implicated in tyrosine kinase signal transduction and transformation. *Nature*, **363(6424)**: 45–51.
- [4] Pronk, G. J., de Vries-Smits, A.M., Buday, L., Downward, J., Maassen, J.A., Medema, R.H., Bos, J.L. (1994) Involvement of Shc in insulin- and epidermal growth factor-induced activation of p21ras. *Mol Cell Biol*, **14(3)**: 1575–1581.
- [5] P. Tamás, P., Solti, Z., Bauer, P., Illés, A., Sipeki, S., Bauer, A., Faragó, A., Downward, J., Buday, L. (2003) Mechanism of epidermal growth factor regulation of Vav2, a guanine nucleotide exchange factor for Rac. *J Biol Chem*, **278(7)**: 5163–5171.
- [6] Tamás, P., Solti, Z., Buday, L. (2001) Membrane-targeting is critical for the phosphorylation of Vav2 by activated EGF receptor. *Cell Signal*, **13(7)**: 475–481.
- [7] Lock, P., Abram, C. L., Gibson, T., Courtneidge, S.A. (1998) A new method for isolating tyrosine kinase substrates used to identify fish, an SH3 and PX domain-containing protein, and Src substrate. *EMBO J*, **17(15)**: 4346–4357.
- [8] Seals D.F., Azucena E.F. Jr, Pass, I., Tesfay, L., Gordon, R., Woodrow, M., Resau, J.H., Courtneidge, S.A. (2005) The adaptor protein Tks5/Fish is required for podosome formation and function, and for the protease-driven invasion of cancer cells. *Cancer Cell*, **7(2)**: 155–165.
- [9] Buschman, M.D., Bromann, P.A., Cejudo-Martin, P., Wen, F., Pass, I., Courtneidge, S.A. (2009) The Novel Adaptor Protein Tks4 (SH3PXD2B) Is Required for Functional Podosome Formation. *Mol Biol Cell*, **20(5)**: 1302–1311.
- [10] Lányi, Á., Baráth, M., Péterfi, Z., Bogel, G., Orient, A., Simon, T., Petrovszki, E., Kis-Tóth, K., Sirokmány G., Rajnavölgyim É., Terhorstm, C., Buday, L (2011) The homolog of the five SH3-domain protein (HOFI/SH3PXD2B) regulates lamellipodia formation and cell spreading. *PLoS One*, **6(8)**: e23653.

- [11] Bögel, G., Gujdár, A., Geiszt, M., Lányi, Á., Fekete, A., Sipeki, S., Downward, J., Buday, L. (2012) Frank-ter Haar Syndrome Protein Tks4 Regulates Epidermal Growth Factor-dependent Cell Migration. *J Biol Chem*, **287(37)**: 31321–31329.
- [12] Fekete, A., Gel, G.B., Pesti, S., Péterfi, Z., Geiszt, M., Buday, L. (2013) EGF regulates tyrosine phosphorylation and membrane-translocation of the scaffold protein Tks5. *J Mol Signal*, **8(1)**: 8.
- [13] Iqbal, Z., Cejudo-Martin, P., de Brouwer, A., van der Zwaag, B., Ruiz-Lozano, P., Scimia, M.C., Lindsey, J.D., Weinreb R., Albrecht. B., Megarbane, A., Alanay, Y., Ben-Neriah, Z., Amenduni, M., Artuso, R., Veltman, J.A., van Beusekom, E., Oudakker, A., Millán, J.L., Hennekam, R., Hamel, B., Courtneidgem S.A., van Bokhoven, H. (2010) Disruption of the podosome adaptor protein TKS4 (SH3PXD2B) causes the skeletal dysplasia, eye, and cardiac abnormalities of Frank-Ter Haar Syndrome. *Am J Hum Genet*, **86(2)**: 254–261.
- [14] Dülk, M., Kudlik, G., Fekete, A., Ernszt, D., Kvell, K., Pongrácz, J.E., Merő, B.L., Szeder, B., Radnai, L., Geiszt, M., Csécsy, D.E., Kovács, T., Uher, F., Lányi, Á., Vas, V., Buday, L. (2016) The scaffold protein Tks4 is required for the differentiation of mesenchymal stromal cells (MSCs) into adipogenic and osteogenic lineages. *Sci Rep*, **6**: 34280.
- [15] Balázs, A., Csizmok, V., Buday, L., Rakács, M., Kiss, R., Bokor, M., Udupa, R., Tompa, K., Tompa, P. (2009) High levels of structural disorder in scaffold proteins as exemplified by a novel neuronal protein, CASK-interactive protein1. *FEBS J*, **276(14)**: 3744–3756.
- [16] Pesti, S., Balázs, A., Udupa, R., Szabó, B., Fekete, A., Bögel, G., Buday, L. (2012) Complex formation of EphB1/Nck/Caskin1 leads to tyrosine phosphorylation and structural changes of the Caskin1 SH3 domain. *Cell Commun Signal* **10(1)**: 36.
- [17] Koprivanacz, K., Tőke, O., Besztercei, B., Juhász, T., Radnai, L., Merő, B., Mihály, J., Péter, M., Balogh, G., Vigh, L., Buday, L., Liliom, K. (2017) The SH3 domain of Caskin1 binds to lysophosphatidic acid suggesting a direct role for the lipid in intracellular signaling. *Cell. Signal*, **32**: 66–75.

- [18] Buday, L., Khwaja, A., Sipeki, S., Faragó, A., Downward, J. (1996) Interactions of Cbl with two adapter proteins, Grb2 and Crk, upon T cell activation. *J Biol Chem*, **271(11)**: 6159–6163.
- [19] Wunderlich, L., Gohér, A., Faragó, A., Downward, J., Buday, L. (1999) Requirement of multiple SH3 domains of Nck for ligand binding. *Cell Signal*, **11(4)**: 253–262.
- [20] Wunderlich, L., Faragó, A., Downward, J., Buday, L. (1999) Association of Nck with tyrosine-phosphorylated SLP-76 in activated T lymphocytes. *Eur J Immunol*, **29(4)**: 1068–1075.
- [21] Illés, A., Enyedi, B., Tamás, P., Balázs, A., Bogel, G., Melinda, Lukács, Buday, L. (2006) Cortactin is required for integrin-mediated cell spreading. *Immunol Lett*, **104(1–2)**: 124–130.
- [22] Bögel, G., Gujdár, A., Geiszt, M., Lányi, Á., Fekete, A., Sipeki, S., Downward, J., Buday, L. (2012) Frank-ter Haar syndrome protein Tks4 regulates epidermal growth factor-dependent cell migration. *J Biol Chem*, **287(37)**: 31321–31329.
- [23] Tatárová, Z., Brábek, J., Rösel, D., Novotný, M. (2012) SH3 domain tyrosine phosphorylation--sites, role and evolution. *PloS One*, **7(5)**: e36310.

A KRONOBIOLOGIA ÜNNEPE: A 2017. ÉVI FIZIOLÓGIAI ÉS ORVOSTUDOMÁNYI NOBEL-DÍJ

Ella Krisztina¹ és Káldi Krisztina^{1,2}

¹Semmelweis Egyetem, Élettani Intézet

²Semmelweis Egyetem, Laboratóriumi Medicina Intézet

Rendkívüli élmény a tudománnyal foglalkozó ember életében, ha olyan kutatók kapnak Nobel-díjat, akiket régóta ismer, akiknek a korszakalkotó felismeréseihez kapcsolódik a napi munkája, akiknek az előadásait rendszeresen hallja konferenciákon, és akik az ő munkája iránt is érdeklődnek. Ez történt velünk idén októberben, amikor kiderült, hogy 2017-ben három amerikai kronobiológusnak, Jeffrey C. Hall-nak, Michael Rosbash-nek és Michael W. Young-nak ítelték oda a fiziológiai és orvostudományi Nobel-díjat. Érdemük a cirkadián óra több alapvető komponensének strukturális és funkcionális azonosítása volt, aminek nyomán mára érthetővé vált a sejtszintű időmérés molekuláris mechanizmusa. A több évtizedes kutatómunka, amit természetesen számos magas impakt faktorú közlemény fémjelzett, talán azért érett meg most a Nobel-díj bizottság elismerésére, mert e felfedezések nyomán indult meg az emlős óra feltérképezése és vált nyilvánvalóvá, hogy az emberi szervezetben is hasonló komponensekből álló és hasonló elv alapján működő rendszer képezi az endogén időmérés alapját. Kísérletes és epidemiológiai adatok alapján mára az is bizonyított, hogy a cirkadián ritmus tartós zavara komoly rizikótényező súlyos betegségek kialakulása szempontjából, és ez a tény rávilágít a cirkadián időméréssel kapcsolatos ismeretek komoly medicinális jelentőségére is. De vajon mikor is kezdődött az a történet, ami Nobel-díjra érdemes felismeréseket hozott magával?

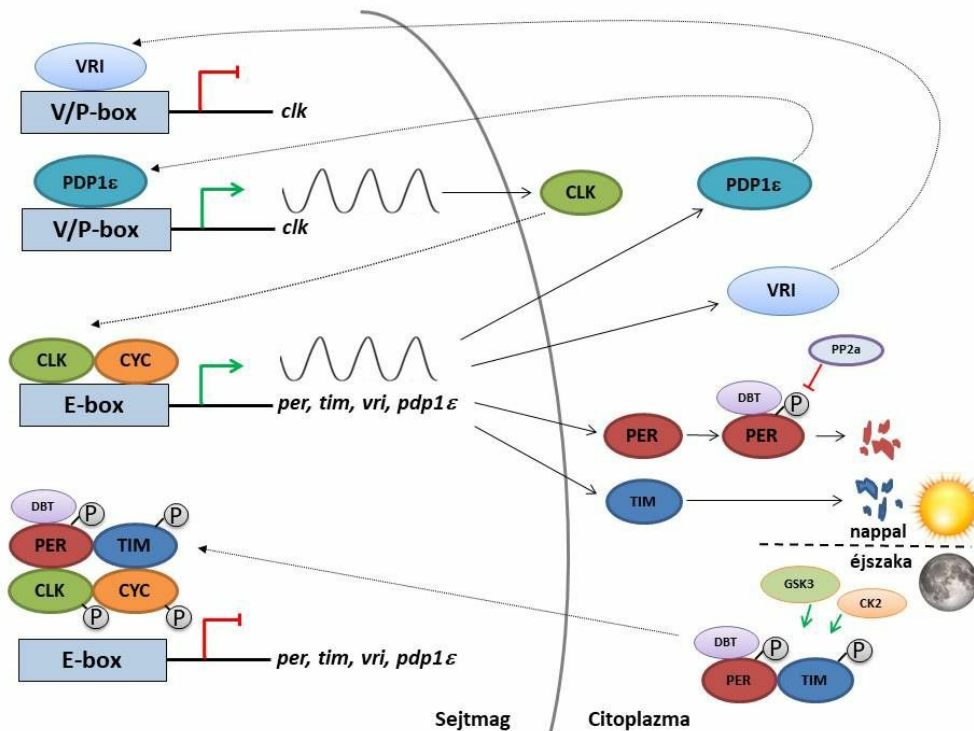
A XVIII. században jelent meg az első tudományos közlemény a cirkadián ritmussal kapcsolatban. Ez arról számolt be, hogy a növényi szervezet képes az idő mérésére, aminek révén akkor is megtartja levélmozgásainak napi ritmusát, ha a természetes környezetétől izolálva állandó körülmények között tartjuk, és

így nem érzékeli a napszakokhoz kötött fény és hőmérséklet változásokat [1]. Később élőlények sokaságában, az algáktól az emlősökig írták le különböző életműködések cirkadián ritmicitását, és a XX. század 60-as éveiben a Jürgen Aschoff által vezetett andechsi bunkerkísérlet eredményei egyértelműen bizonyították azt is, hogy az emberi szervezetben is működik cirkadián óra [2]. Akkor tekintünk egy szabályosan ismétlődő működést a cirkadián óra által irányított endogén ritmusnak, ha az állandó környezeti körülmények mellett is közel 24 órás periódushosszal, széles hőmérsékleti tartományban (hőmérséklet-kompenzáció) fennmarad, és ha környezeti változásokra reagálva, azokhoz időben alkalmazkodni képes. Mai elképzeléseink szerint a cirkadián időmérésnek két fő fiziológiai funkciója van. Egyrészt képessé teszi a szervezetet arra, hogy előre felkészüljön, és ezáltal hatékonyabban reagáljon periodikusan megjelenő környezeti változásokra, másrészt biztosítja az egymással antagonistikus biokémiai és fiziológiai folyamatok időbeli elválasztását. Bár a cirkadián ritmus jelenségét, mint alapvető biológiai működést évszázadok óta ismeri a tudomány, az csak jóval később kezdett körvonalazódni, hogy milyen molekuláris mechanizmussal valósulhat meg az időmérés, és ebben meghatározó volt a három Nobel-díjas kutató több évtizedes munkássága.

A *Drosophila* ritmusos viselkedésének kutatása a mutagenézisek hőskorszakában, a múlt század hetvenes éveiben indult. Seymore Benzer, amerikai genetikus és fiatal kollegája, Ron Konopka a szokványostól eltérő cirkadián ritmust mutató *ecetmuslica* mutánsokat izolált [3]. Három, egymástól lényegesen különböző törzset sikerült elkülöníteniük: az egyiknek az endogén periódushossza jóval hosszabb (29 óra), a másikkal jelentősen rövidebb (21 óra) volt, mint a vad típusé, míg a harmadik törzs egyáltalán nem mutatott ritmust. A tudományos fordulópontot az a felismerés hozta, mely szerint a három törzsben ugyanabban a génlókuszban következett be mutáció, azaz egyetlen gén variánsaihoz volt köthető a ritmus megváltozása. Ennek alapján az érintett gén a *period* (*per*) nevet kapta. E gén feltérképezése, a róla átíródó RNS azonosítása és ritmusos kifejeződésének kimutatása volt a három ideai Nobel-

díjas e területen elért első áttörő eredménye 1984-ben [4, 5]. 1988-ban Rosbash-nek és Hall-nak egy közös munka során sikerült kimutatni, hogy maga a PER fehérje is oszcillál [6], majd kevéssel ezután közölték a szemléletváltó alaphipotézist, mely szerint a PER gátolja saját génjének átíródását, és ez a negatív visszacsatolás képezi a ritmusgenerálás alapját [7]. 1994-ben Young munkacsoportja kimutatta, hogy a Timeless (TIM) nevű fehérje stabilizálja a PER-t és segíti sejtmagba kerülését [8, 9]. A PER és a TIM felfedezése óta eltelt évtizedekben e három tudós és más kutatócsoportok munkája révén a *Drosophila* óra számos új komponensét ismertük meg. A következőkben a mára kialakult óraműködési modellt ismertetjük nagyvonalakban [3, 10] (1. ábra). Déltől kezdődően a Clock (CLK) és a Cycle (CYC) transzkripciós faktorok által alkotott heterodimer E-box szekvenciákhoz kötődik a genomban és serkenti a génátírást [11-13]. Ilyen E-box szekvencia található többek között a *per* és a *tim* óragének promoterében. A *per* és a *tim* RNS szintjének emelkedését azonban csak órákkal később, azaz az esti időszakban követi a fehérjeszintek növekedése. Ennek oka, hogy a Double-Time (DBT) nevű kináz kezdetben nagy aktivitással foszforilálja a PER-t, a foszforilált PER pedig ubikvitinálódik és lebomlik a proteozóma útvonalon keresztül [14-16]. A DBT hatását egyrészt a protein foszfatáz 2A (PP2A) aktivitása [17], másrészt a TIM fokozatos felhalmozódása ellensúlyozza. A TIM ugyanis, komplexet alkotva a PER-rel, védi interakciós partnerét a foszforilációtól és a következményes degradációtól. A TIM lényeges tulajdonsága, hogy - amint arról később még szó lesz - fényérzékeny, így fontos szerepe van az óra fázisának beállításában fény-sötétség ciklusok mellett. Az esti-éjszakai időszakban felhalmozódó TIM és PER, magával víve a DBT-t is, a sejtmagba lép. A magba való transzportot segíti még például a kazein kináz 2 (CK2) és a glikogén szintetáz kináz 3 általi foszforiláció [18-21] és gátlólag hat rá a PER glikozilációja [22, 23]. A magban akkumulálódó PER-DBT-TIM komplex kötődik a CLK/CYC heterodimerhez és elősegíti annak hiperfoszforilációját [24, 25]. A hiperfoszforilált CLK/CYC komplex leválik a *tim* és *per* promoteréről, és így bezárul a negatív visszacsatolási hurok, a keletkezett negatív faktorok meggátolják a saját RNS-ük átírását. A PER és a TIM fehérjék

utánpótlása megszűnik, a fokozatosan foszforilálódó fehérjék lebomlanak, így a CLK/CYC komplex felszabadul a gátlás alól, és újra indul a ciklus.



1. ábra. A *Drosophila* molekuláris órájában működő főbb visszacsatolási mechanizmusok. Déltől kezdődően a CLK/CYC komplex az E-box szekvenciákon keresztül aktiválja a *per*, *tim*, *vri* és *pdp1ε* óragéneket. A nappali időszakban a foszforilálódó PER és a TIM fehérjék lebomlanak, majd az esti órákban felhalmozódnak és a sejtmagba lépnek. A nukleáris transzportot a CK2 és a GSK3 általi foszforiláció segíti. A magban a PER/TIM gátolja a CLK/CYC komplex transzkripció aktivitását. A másik szabályozó mechanizmus a VRI és PDP1ε fehérjéken keresztül valósul meg. A VRI szintézise gyorsan követi a transzkripcióját, és kötődve a *clk* promotor V/P eleméhez, gátolja a gén átírását. A PDP1ε csak később akumulálódik, és serkentőleg hat a *clk* átírására. Mindezek következtében a CLK aktivitás antifázisban oszcillál a PER/TIM komplexhez képest.

Egy másik visszacsatolási hurok, kölcsön hatva a PER és a TIM expresszióját szabályozó visszacsatolással, a *clk*-gén oszcillációját szabályozza. Ebben a visszacsatolásban a *vri* és a *PAR* domén *protein 1ε* (*pdp1ε*) gének játszanak fontos szerepet, amelyek kifejeződését szintén a CLK/CYC komplex aktiválja. A VRI fehérje megjelenése viszonylag szorosan követi a gén transzkripcióját, és kötődve a *clk* promotor V/P eleméhez, gátolja a gén átírását [26]. Ennek következtében a *clk* RNS nagyjából antifázisban oszcillál a *per*-hez és *tim*-hez viszonyítva. A PDP1ε csak később akumulálódik, és serkentőleg hat

a *clk* átírására, amivel felerősítheti az RNS oszcillációját [27, 28]. Mind az oszcilláló CLK/CYC, mind az időben szintén változó aktivitású VRI és PDP1 ϵ az említetteken kívül közvetlenül vagy közvetetten sok további gén kifejeződését szabályozza (pl. más transzkripciós faktorokon keresztül), aminek következtében számos sejtműködés mutat ritmikus aktivitást.

Bár az ismertett molekuláris történések állandó körülmények, azaz folyamatos sötétség esetén is lejátszódnak, természetes körülmények között az óraműködés fázisát a változó környezeti hatások (pl. fény, hőmérséklet, táplálékkínálat) befolyásolhatják, biztosítva ezzel a környezethez való megfelelő alkalmazkodást. E környezeti tényezők közül a fény órára gyakorolt hatásai a legjobban ismertek. A fényérzékelésért a FAD tartalmú, kék fényre érzékeny receptorfehérje, a Cryptochrome (CRY) felelős. Fény jelenlétében a CRY kapcsolódik a TIM-hez, és ez a komplex magához köti az ubikvitin ligáz aktivitású Jetlag-et. Mind a TIM, mind a CRY ubikvitinálódik, majd lebomlik [29-31]. Így a fény, megváltoztatva a TIM mennyiségét, a behatás hosszától, illetve időszakától függően befolyásolhatja a visszacsatolás sebességét és ezzel párhuzamosan az óra által szabályozott gének átírásának fázisát.

A szervezeti szintű ritmus létrehozásához agyféltekénként mintegy 150, az elhelyezkedés és a működés szempontjából különböző csoportokba sorolt „óraneuronra” van szükség. Bizonyos neuronok meghatározóak a fényérzékelésben, míg mások pl. a környezeti hőmérséklet változásaira reagálnak. A sejtek közötti kommunikáció vizsgálata, a neurotranszmitterek azonosítása jelenleg is intenzíven folyik. A legtöbbet vizsgált neuropeptid a pigment dispersing factor (PDF), ami fontos szerepet játszik a lokomotor aktivitás ritmusának létrehozásában [32].

A három Nobel-díjas kutatópályája tematikailag számos ponton kapcsolódott egymáshoz, ugyanakkor tudományos szemléletük egyedisége és felismeréseik komplementaritása rendkívül meghatározó volt a terület fejlődése

szempontjából. A következőkben szeretnénk nagyon röviden bemutatni pályafutásuk legfőbb állomásait, és fűszerezni azt néhány személyes kiegészítéssel. Jeffrey Hall 1971-ben posztdokorként kezdett kronobiológiával foglalkozni a California Institute of Technology Seymour Benzer által vezetett munkacsoportjában. Innen került asszisztens professzorként a Brandeis Egyetemre, ahol találkozott Michael Rosbash-sel, akivel az egyetemi sportcsarnok öltözőjében, kosárlabda edzéseket követően kezdtek közös kísérleti terveket szőni. Hamarosan életre szóló barátságot kötöttek, és sok éven át szorosan együttműködve végezték kutatásaikat. Hall azonban a 2000-es évek elejétől egyre szkeptikusabban tekintett az akadémiai pályára, a kutatásfinanszírozás szempontjait nyilvánosan is kritizálta [33], és mintegy 10 évvel ezelőtt kicsit megkeseredve visszavonult a tudományos pályától. Michael Rosbash vegyészként diplomázott, majd biofizikai doktorátust szerzett 1970-ben. Három év skóciai posztdoktori időszakot követően került a Brandeis Egyetemre, ahol jelenleg is dolgozik, és töretlen energiával vezeti munkacsoportját. Kronobiológiai konferenciák állandó résztvevője, minden előadást meghallgat, hozzászólásai színesítik a szekciót, rendkívül közvetlen a diákokkal, és láthatóan élvezi a népszerűséget. Rengeteget tesz a kronobiológia elismertetéséért, kifelé védi a mundér becsületét, befelé kemény a kritikája, rettegett reviewer. Michael Young, aki a legfiatalabb a három díjazott közül, a Texasi Egyetemen tanult biológiát, ahol korán bekapcsolódott a *Drosophila* kutatásba, és 1975-ben genetikából szerzett doktori címet. A Stanford Egyetemen töltött posztdoktori időszak után került New Yorkba a Rockefeller Egyetemre, ahol jelenleg is dolgozik. Szolid, barátságos, elegáns ember, igazi gentleman. Életművének rendkívüliségére jó példa lehet egy idén tavasszal a *Cell*-ben megjelent cikk. Az ebben közölt kutatás oly sok *Drosophila* órával kapcsolatos eredmény után egy öröklődő emberi megbetegedés hátterében tár fel egy mutációt a rovaréval homológ humán órában [34].

Bár egyelőre ritkán látjuk a pontos ok-okozati összefüggést a megzavart óraműködés és egy-egy kóros állapot kialakulása között, epidemiológiai adatok

sokasága alapján a cirkadián ritmus zavarát ma már egyértelmű rizikófaktornak tekintjük olyan, tömegeket érintő betegségek szempontjából, mint a diabetes mellitus, a magas vérnyomás és más szív- és érrendszeri megbetegedések, a rosszindulatú daganatok egyes formái, illetve egyes pszichiátriai megbetegedések [35, 36]. A cirkadián ritmus zavaráról akkor beszélünk, ha a belső időmérő rendszer és a környezet ritmusos változásai közötti összhang megbomlik. Emberben a cirkadián ritmus zavara sokkal gyakrabban vezethető vissza külső, mint belső okokra. Endogén eredetű zavarról akkor beszélünk, ha a cirkadián óra primer eltérése miatt működik hibásan az időmérés vagy a fázisbeállítás. Ilyen helyzet áll fenn például órafehérjék vagy azok működését befolyásoló faktorok mutációja esetén. Exogén hatásról beszélünk, ha megváltozott és gyakran egymásnak ellentmondó, azaz különböző időinformációt közvetítő külső tényezők (pl. időzónákat átlépő repülőutazás, éjszakai fényhatás, táplálékbevitel a nyugalmi időszakban) hatnak a cirkadián órára, és átmenetileg vagy tartósan megváltoztatják annak működését, illetve megzavarják a környezeti ritmussal való összhangját. Hasonló hatása van a több műszakos munkavégzésnek, ami az iparosodott társadalmakban a munkavégzők 20 %-át érinti. Ezen kívül a hagyományos időrendben dolgozók többségére, különösen a fiatalabb korosztályra jellemző a szociális jetlag, ami a hétfégi és hétköznapi alvásidőzítés eltéréseiből adódó ritmuszavart jelöli [37].

A cirkadián ritmus molekuláris és sejtszintű kutatásának Magyarországon is van múltja és jelene. Pécssett az 1960-as években Halász Béla anatómus volt a ritmuskutatás elindítója, az ő munkáját idézték azok az amerikai kutatók, akik 1972-ben megtalálták az óraműködésért felelős idegsejteket a suprachiasmaticus magban. Mess Béla, az Európai Ritmuskutató Társaság egyik alapítója, tudományos műhelyt hozott létre a pécsi orvosegyetem Anatómiai Intézetében, melyet Csernus Valér az 1990-es évektől, Nagy András 2011-től irányít. Az elmúlt néhány évben több olyan kutatásban vettek részt, ami az óragének gyógyászati jelentőségét vizsgálta. A pécsi Bőrklínika munkatársaival a melanoma malignum [38, 39], a Kyushu Egyetemmel a szezonális depresszió

[40], a Cambridge-i Egyetem egy munkacsoportjával közösen pedig az influenza vírusfertőzés kontextusában jelent meg közleményük [41]. Jelenleg a londoni Francis Crick Institute-tal van együttműködésük [42] a sejtciklus és a redox szabályozás témájában. Nagy Ferenc és Kozma-Bognár László munkacsoportja az MTA Szegedi Biológiai Kutatóközpontban a növényi óra felépítését, működését és az egyéb alapvető jelátviteli rendszerekkel való kölcsönhatását kutatja immár évtizedek óta. Elsőként írták le a fénybemenetet biztosító fotoreceptorok és az oszcillátor közti kölcsönös funkcionális kapcsolatot, aminek révén az óra képes saját fényérzékenységét időzíteni, és így robusztusabb oszcillációt létrehozni [43, 44]. Hozzájárultak annak igazolásához, hogy növényekben az óraműködés és az általa biztosított napszakos szabályozás növekedési-túlélési előnyt jelent [45]. Jelenlegi munkájuk elsősorban a növényi cirkadián óra működésében fontos szerepet játszó új gének/fehérjék azonosítására és jellemzésére irányul [46, 47], de vizsgálják az óra befolyását egyes fejlődésbiológiai folyamatokra is [48]. A Semmelweis Egyetem Élettani Intézetében működő munkacsoportunk egyik része egy modellorganizmus, a *Neurospora crassa* nevű fonalas gomba segítségével vizsgálja a cirkadián óra szabályozásának molekuláris mechanizmusait [49-52]. A munkacsoport többi tagja humán fehérvérsejtek ritmikus működését kutatja [53], és ehhez kapcsolódóan gyulladási állapotok cirkadián vonatkozásait igyekszik feltérképezni egérmodellen. Természetesen a ritmusvizsgálat palettája ennél szélesebb Magyarországon, hiszen a sejtbiológiai területen túl számos pszichiátriai és pszichológiai jellegű, elsősorban alvási paraméterekre vonatkozó kutatás foglalkozik a cirkadián óra szerepével. Kitekintésképpen munkacsoportunknak is vannak olyan vizsgálataik, amelyek célja a szociális jetlag fiziológiás működésekre gyakorolt hatásának mind alaposabb feltárása [54].

Irodalomjegyzék

- [1] deMairan, J.J. (1729) Observation Botanique. Histoire de L'Academie royale des sciences, Paris. pp. 35-6.

- [2] Aschoff, J. (1965) Circadian Rhythms in Man. *Science*, **148**: 1427-32.
- [3] Peschel, N., Helfrich-Forster, C. (2011) Setting the clock--by nature: circadian rhythm in the fruitfly *Drosophila melanogaster*. *FEBS Lett*, **85**: 1435-42.
- [4] Bargiello, T.A., Jackson, F.R., Young, M.W. (1984) Restoration of circadian behavioural rhythms by gene transfer in *Drosophila*. *Nature*, **312**: 752-4.
- [5] Reddy, P., Zehring, W.A., Wheeler, D.A., Pirrotta, V., Hadfieldm C., Hall, J.C., Rosbash, M. (1984) Molecular analysis of the period locus in *Drosophila melanogaster* and identification of a transcript involved in biological rhythms. *Cell*, **38**: 701-10.
- [6] Siwicki, K.K., Eastman, C., Petersen, G., Rosbash, M., Hall, J.C. (1988) Antibodies to the period gene product of *Drosophila* reveal diverse tissue distribution and rhythmic changes in the visual system. *Neuron*, **1**: 141-50.
- [7] Hardin, P.E., Hall, J.C., Rosbashm M. (1990) Feedback of the *Drosophila* period gene product on circadian cycling of its messenger RNA levels. *Nature*, **343**: 536-40.
- [8] Sehgal, A., Price, J.L., Man, B., Young, M.W. (1994) Loss of circadian behavioral rhythms and per RNA oscillations in the *Drosophila* mutant timeless. *Science*, **263**: 1603-6.
- [9] Vosshall, L.B., Price, J.L., Sehgal, A., Saez, L., Young, M.W. (1994) Block in nuclear localization of period protein by a second clock mutation, timeless. *Science*, **263**: 1606-9.
- [10] Crane, B.R., Young, M.W. (2014) Interactive features of proteins composing eukaryotic circadian clocks. *Annu Rev Biochem*, **83**: 191-219.
- [11] Allada, R., White, N.E., So, W.V., Hall, J.C., Rosbash, M. (1998) A mutant *Drosophila* homolog of mammalian Clock disrupts circadian rhythms and transcription of period and timeless. *Cell*, **93**: 791-804.
- [12] Darlington, T.K., Wager-Smith, K., Ceriani, M.F., Staknis, D., Gekakis, N., Steeves, T.D., Weitz, C.J., Takahashi, J.S., Kay, S.A. (1998) Closing the circadian loop: CLOCK-induced transcription of its own inhibitors per and tim. *Science*, **280**: 1599-603.

- [13] Rutila, J.E., Suri, V., Le, M., So, W.V., Rosbash, M., Hallm J.C. (1998) CYCLE is a second bHLH-PAS clock protein essential for circadian rhythmicity and transcription of *Drosophila* period and timeless. *Cell*, **93**: 805-14.
- [14] Grima, B., Lamouroux, A., Chelot, E., Papin, C., Limbourg-Bouchon, B., Rouyer, F. (2002) The F-box protein slimb controls the levels of clock proteins period and timeless. *Nature*, **420**: 178-82.
- [15] Kloss, B., Price, J.L., Saez, L., Blau, J., Rothenfluh, A., Wesley, C.S., Young, M.W. (1998) The *Drosophila* clock gene double-time encodes a protein closely related to human casein kinase Iepsilon. *Cell*, **94**: 97-107.
- [16] Price, J.L., Blau, J., Rothenfluh, A., Abodeely, M., Kloss, B., Young, M.W. (1998) double-time is a novel *Drosophila* clock gene that regulates PERIOD protein accumulation. *Cell*, **94**: 83-95.
- [17] Sathyanarayanan, S., Zheng, X., Xiao, R., Sehgal, A. (2004) Posttranslational regulation of *Drosophila* PERIOD protein by protein phosphatase 2A. *Cell*, **116**: 603-15.
- [18] Akten, B., Jauch, E., Genova, G.K., Kim, E.Y., Edery, I., Raabe, T., Jackson, F.R. (2003) A role for CK2 in the *Drosophila* circadian oscillator. *Nat Neurosci*, **6**: 251-7.
- [19] Ko, H.W., Kim, E.Y., Chiu, J., Vanselow, J.T., Kramer, A., Edery, I. (2010) A hierarchical phosphorylation cascade that regulates the timing of PERIOD nuclear entry reveals novel roles for proline-directed kinases and GSK-3beta/SGG in circadian clocks. *J Neurosci*, **30**: 12664-75.
- [20] Lin, J.M., Kilman, V.L., Keegan, K., Paddock, B., Emery-Le, M., Rosbash, M., Allada, R. (2002) A role for casein kinase 2alpha in the *Drosophila* circadian clock. *Nature*, **420**: 816-20.
- [21] Martinek, S., Inonog, S., Manoukian, A.S., Young, M.W. (2001) A role for the segment polarity gene shaggy/GSK-3 in the *Drosophila* circadian clock. *Cell*, **105**: 769-79.

- [22] Kaasik, K., Kivimae, S., Allen, J.J., Chalkley, R.J., Huang, Y., Baer, K., Kissel, H., Burlingame, A.L., Shokat, K.M., Ptáček, L.J., Fu, Y.H. (2013) Glucose sensor O-GlcNAcylation coordinates with phosphorylation to regulate circadian clock. *Cell Metab*, **17**: 291-302.
- [23] Kim, E.Y., Jeong, E.H., Park, S., Jeong, H.J., Edery, I., Cho, J.W. (2012) A role for O-GlcNAcylation in setting circadian clock speed. *Genes Dev*, **26**: 490-502.
- [24] Lee, C., Bae, K., Edery, I. (1999) PER and TIM inhibit the DNA binding activity of a Drosophila CLOCK-CYC/dBMAL1 heterodimer without disrupting formation of the heterodimer: a basis for circadian transcription. *Mol Cell Biol*, **19**: 5316-25.
- [25] Yu, W., Zheng, H., Houl, J.H., Dauwalder, B., Hardin, P.E. (2006) PER-dependent rhythms in CLK phosphorylation and E-box binding regulate circadian transcription. *Genes Dev*, **20**: 723-33.
- [26] Blau, J., Young, M.W. (1999) Cycling vrille expression is required for a functional Drosophila clock. *Cell*, **99**: 661-71.
- [27] Cyran, S.A., Buchsbaum, A.M., Reddy, K.L., Lin, M.C., Glossop, N.R., Hardin, P.E., Young, M.W., Storti, R.V., Blau, J. (2003) vrille, Pdp1, and dClock form a second feedback loop in the Drosophila circadian clock. *Cell*, **112**: 329-41.
- [28] Gunawardhana, K.L., Hardin, P.E. (2017) VRILLE Controls PDF Neuropeptide Accumulation and Arborization Rhythms in Small Ventrolateral Neurons to Drive Rhythmic Behavior in Drosophila. *Curr Biol*, **27**: 3442-53 e4.
- [29] Koh, K., Zheng, X., Sehgal, A. (2006) JETLAG resets the Drosophila circadian clock by promoting light-induced degradation of TIMELESS. *Science*, **312**: 1809-12.
- [30] Lin, F.J., Song, W., Meyer-Bernstein, E., Naidoo, N., Sehgal, A. (2001) Photic signaling by cryptochrome in the Drosophila circadian system. *Mol Cell Biol*, **21**: 7287-94.
- [31] Sathyanarayanan, S., Zheng, X., Kumar, S., Chen, C.H., Chen, D., Hay, B., Sehgal, A. (2008) Identification of novel genes involved in light-dependent CRY degradation through a genome-wide RNAi screen. *Genes Dev*, **22**: 1522-33.

- [32] Rieger, D., Shafer, O.T., Tomioka, K., Helfrich-Forster, C. (2006) Functional analysis of circadian pacemaker neurons in *Drosophila melanogaster*. *J Neurosci* **26**: 2531-43.
- [33] Hall, J.C. (2008) Q & A - Jeffrey C. Hall. *Current Biology*, **18**:R101-R3.
- [34] Patke A, Murphy PJ, Onat OE, Krieger AC, Ozcelik T, Campbell SS, Young MW. (2017) Mutation of the Human Circadian Clock Gene CRY1 in Familial Delayed Sleep Phase Disorder. *Cell*, **169**: 203-15 e13.
- [35] Haus, E.L., Smolensky, M.H. (2013) Shift work and cancer risk: potential mechanistic roles of circadian disruption, light at night, and sleep deprivation. *Sleep Med Rev*, **17**: 273-84.
- [36] Medic, G., Wille, M., Hemels, M.E. (2017) Short- and long-term health consequences of sleep disruption. *Nat Sci Sleep*, **9**: 151-61.
- [37] Wittmann, M., Dinich, J., Meroz, M., Roenneberg, T. (2006) Social jetlag: misalignment of biological and social time. *Chronobiol Int*, **23**: 497-509.
- [38] Lengyel, Z., Lovig, C., Kommedal, S., Keszthelyi, R., Szekeres, G., Battyani, Z., Csernus, V., Nagy, A.D. (2013) Altered expression patterns of clock gene mRNAs and clock proteins in human skin tumors. *Tumour Biol*, 34:811-9.
- [39] Lengyel, Z., Battyani, Z., Szekeres, G., Csernus, V., Nagy, A.D. (2013) Circadian clocks and tumor biology: what is to learn from human skin biopsies? *Gen Comp Endocrinol*, **188**: 67-74.
- [40] Nagy, A.D., Iwamoto, A., Kawai, M., Goda, R., Matsuo, H., Otsuka, T., Nagasawa, M., Furuse, M., Yasuo, S. (2015) Melatonin adjusts the expression pattern of clock genes in the suprachiasmatic nucleus and induces antidepressant-like effect in a mouse model of seasonal affective disorder. *Chronobiol Int*, **32**: 447-57.
- [41] Edgar, R.S., Stangherlin, A., Nagy, A.D., Nicoll, M.P., Efstathiou, S., O'Neill, J.S., Reddy, A.B. (2016) Cell autonomous regulation of herpes and influenza virus infection by the circadian clock. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **113**: 10085-90.
- [42] Nagy, A.D., Reddy, A.B. (2017) Redox Clocks: Time to Rethink Redox Interventions. *Free Radical Biol Med*, in press.

- [43] Bogнар, L.K., Hall, A., Adam, E., Thain, S.C., Nagy, F., Millar, A.J. (1999) The circadian clock controls the expression pattern of the circadian input photoreceptor, phytochrome B. *Proc Natl Acad Sci USA*, **96**: 14652-7.
- [44] Toth, R., Kevei, E., Hall, A., Millar, A.J., Nagy, F., Kozma-Bognar, L. (2001) Circadian clock-regulated expression of phytochrome and cryptochrome genes in *Arabidopsis*. *Plant Physiol*, **127**: 1607-16.
- [45] Dodd, A.N., Salathia, N., Hall, A., Kevei, E., Toth, R., Nagy, F., Hibberd, J.M., Millar, A.J., Webb, A.A. (2005) Plant circadian clocks increase photosynthesis, growth, survival, and competitive advantage. *Science*, **309**: 630-3.
- [46] Kevei, E., Gyula, P., Feher, B., Toth, R., Viczian, A., Kircher, S., Rea, D., Dorjgotov, D., Schäfer, E., Millar, A.J., Kozma-Bognár, L., Nagy, F. (2007) *Arabidopsis thaliana* circadian clock is regulated by the small GTPase *LIP1*. *Curr Biol*, **17**: 1456-64.
- [47] Terecskei, K., Toth, R., Gyula, P., Kevei, E., Bindics, J., Coupland, G., Nagy, F., Kozma-Bognár, L. (2013) The circadian clock-associated small GTPase *LIGHT INSENSITIVE PERIOD1* suppresses light-controlled endoreplication and affects tolerance to salt stress in *Arabidopsis*. *Plant Physiol*, **161**: 278-90.
- [48] Hajdu, A., Adam, E., Sheerin, D.J., Dobos, O., Bernula, P., Hiltbrunner, A., Kozma-Bognár, L., Nagy, F. (2015) High-level expression and phosphorylation of phytochrome B modulates flowering time in *Arabidopsis*. *Plant J*, **83**: 794-805.
- [49] Gyongyosi, N., Kaldi, K. (2014) Interconnections of reactive oxygen species homeostasis and circadian rhythm in *Neurospora crassa*. *Antioxid Redox Signal*, **20**: 3007-23.
- [50] Gyongyosi, N., Nagy, D., Makara, K., Ella, K., Kaldi, K. (2013) Reactive oxygen species can modulate circadian phase and period in *Neurospora crassa*. *Free Radic Biol Med*, **58**: 134-43.
- [51] Gyongyosi, N., Szoke, A., Ella, K., Kaldi, K. (2017) The small G protein *RAS2* is involved in the metabolic compensation of the circadian clock in the circadian model *Neurospora crassa*. *J Biol Chem* **292**: 14929-39.

- [52] Malzahn, E., Ciprianidis, S., Kaldi, K., Schafmeier, T., Brunner, M. (2010) Photoadaptation in *Neurospora* by competitive interaction of activating and inhibitory LOV domains. *Cell*, **142**: 762-72.
- [53] Ella, K., Csepanyi-Komi, R., Kaldi, K. (2016) Circadian regulation of human peripheral neutrophils. *Brain Behav Immun*, **57**: 209-21.
- [54] Haraszi, R.A., Ella, K., Gyongyosi, N., Roenneberg, T., Kaldi, K. (2014) Social jetlag negatively correlates with academic performance in undergraduates. *Chronobiol Int*, **31**: 603-12.



Ella Krisztina (szül. 1986) 2009-ben diplomázott az ELTE-n biológusként, molekuláris biológia/biokémia szakirányon. Ezután a Semmelweis Egyetem Élettani Intézetének Kronofiziológiai munkacsoportjában kezdett dolgozni, Káldi Krisztina témavezetésével. 2012-ben 3 hónapot töltött a Heidelbergi Egyetem Biokémia Központjában vendégkutatóként Prof. Michael Brunner laboratóriumában. PhD fokozatát 2017-ben szerezte. Jelenleg is az Élettani Intézetben dolgozik tanársegédként. Kutatási témája a leukociták és a gyulladási folyamatok cirkadián óra általi szabályozása.



Káldi Krisztina (szül. 1967) 1992-ben szerzett általános orvosi diplomát a Semmelweis Orvostudományi Egyetemen. Tudományos diákköri munkáját folytatva, az egyetem Élettani Intézetében, a Ligeti Erzsébet által vezetett munkacsoportban kezdett dolgozni, ahol PhD témája neutrofil granulociták és limfociták membrántranszport folyamatainak vizsgálata volt. 1998-ban szerzett PhD fokozatot. 1996 és 1998 között Münchenben ösztöndíjasként mitokondriális fehérjetranszporttal kapcsolatos kutatásokat végzett Walter Neupert intézetében. 2002-től 2006-ig a Heidelbergi Egyetemen Michael Brunner munkacsoportjában dolgozott, itt kezdett a molekuláris óra vizsgálatával foglalkozni. Tanulmányútjáról visszatérve, 2007-ben az Élettani Intézetben önálló kutatócsoportot hozott létre egy EMBO/HHMI startup támogatás segítségével. Munkatársaival jelenleg is a cirkadián ritmus sejtbiológiai és fiziológiai-patofiziológiai aspektusait vizsgálja.

Sóti, C., Vermes, Á., Haystead, T.A.J. and Csermely, P. (2003) Comparative analysis of the ATP-binding sites of Hsp90 by nucleotide affinity cleavage: A distinct nucleotide specificity of the C-terminal ATP-binding site. *Eur. J. Biochem.*, 270: 2421–2428 (letöltés itt)

A 90 kDa-os HŐSOKK FEHÉRJE SOKRÉTÚ SZEREPE A SEJTFOLYAMATOKBAN

Sóti Csaba és Csermely Péter
Semmelweis Egyetem, Orvosi Vegytani Intézet

Előzmények

A fenti, 2003-ban közölt munkát [1] 15 éves kutatás előzte meg munkacsoporthunkban. 1988 végén, egy kontrollkísérletben derült ki az az igen váratlan eredmény, hogy a 90 kDa-os hősokek fehérje (Hsp90) nemcsak az inzulin receptor hatására foszforilálódik, hanem önmagát is foszforilálja. Az autofoszforiláció furcsa karakterisztikát mutatott, kalcium ionok igen erősen aktiválták, és a foszforilációhoz szükséges ATP koncentráció a (szub)millimólos koncentráció tartományba esett a kinázoknál megszokott mikromólos koncentrációk helyett. A Hsp90 ATP-kötését már a kezdeti cikkben is más módszerekkel, így a kovalensen kötött radioaktív ATP jelöléssel is igazoltuk [2].

A Hsp90-ről a kilencvenes évek elején vált nyilvánvalóvá, hogy nemcsak a szteroidreceptorok érésében játszik fontos szerepet, hanem egy molekuláris chaperon (dajkafehérje). A Hsp90 chaperon hatásáról egy német munkacsoport által közölt első megfigyelések arra az eredményre vezettek, hogy a Hsp90 ATP-független chaperon hatással rendelkezik [3]. E megfigyelések kapcsán kb. tíz éves vita bontakozott ki az „ATP-hívők” (a mi munkacsoporthunk) és az „ATP-tagadók” (a többiek...) között. A vita során bemutattuk a Hsp90 ATP-függő konformációváltozásait [4], valamint a vele rokon endoplazmatikus retikulum-beli homológ fehérje, a Grp94 autofoszforilációját [5].

Az ATP-hitvita tényleges oka az ATP-kötés és ATP-függő funkciók szokatlanul magas ATP koncentrációt igénylő, speciális helyzete volt. Mai ismereteink fényében a Hsp90 igen magas ATP koncentráció igénye egy külön, fiziológias szabályozási mechanizmust tesz lehetővé, hiszen a fehérje aktivitása pont a stressz körülményei között fiziológiásan lecsökkenő ATP koncentráció tartományban csökken le, ellentétben a szokványos protein kinázok aktivitásával, amelyek aktivitását a fiziológias ATP koncentráció változások nem limitálják. Az ATP-kötést vitató munkák (pl. [6]) rendre olyan módszereket alkalmaztak az ATP-kötés kimutatására, amelyeket a protein kinázok mikromólos affinitású ATP-kötésére optimalizáltak, és amelyek a Hsp90 által igényelt millimólos ATP koncentrációk esetén alkalmatlanok voltak a kötés kimutatására.

Az ATP-vitát a Hsp90-ATP komplex 1997-ben közölt röntgendiffrakciós képe döntötte el [7], amely megmutatta, hogy a fehérje N-terminálisán elhelyezkedő ATP-kötőhely egy nagyon specifikus, a kinázok szokványos ATP-kötőhelyétől lényegesen különböző szerkezetű, csak nagyobb ATP koncentrációknál telíthető kötőhely. A Hsp90 N-terminális ATP kötőhelye elleni első specifikus gátlószer, a benzokinon antibiotikum geldanamycin [8] felfedezése újabb izgalmas fordulatot hozott a Hsp90 történetében és az élettudományokban. A geldanamycin specifikusan és hatékonyan gátolta a *v-src* tirozin-kináz aktivitását és az általa létrehozott malignus transzformációt [8]. Később kiderült, hogy a geldanamycin sok más tirozin-, illetve szerin/treonin-kináz és jónéhány ligandfüggő transzkripciós faktor funkciókiesését és proteaszómális degradációját okozza, mely a szteroid receptorok érésével kapcsolatos korai felismerések mechanizmusára is rávilágított [9]. A geldanamycin-Hsp90 komplex kristályosítása [10] és további mechanisztikus kísérletek nyomán fény derült arra, hogy a Hsp90 (ma már) több száz, az eukarióta sejt jelátviteli folyamataiban szereplő számos doménből álló, flexibilis és magában nem stabil szerkezetű enzim konformációját ATP-függően stabilizálja. A Hsp90 specifikus chaperon aktivitását úgy különböztetik meg a molekuláris chaperonok általános, denaturált fehérjék felé mutatott aktivitásától, hogy a szubsztrátokat „kliens”-eknek nevezik. A kliensek folyamatosan

növekvő, naprakész listája a Picard laboratórium honlapján érhető el: (www.picard.ch/downloads/Hsp90interactors.pdf). A listán leginkább a növekedési jelpályák kinázai dúsulnak fel, és ez a tény egy sor ígéretes, klinikai kipróbálás alatt álló rákellenes szer kifejlesztéséhez vezetett [11]. A Hsp90-nel és más chaperonokkal kapcsolatos terápiás lehetőségeket egy sokat idézett cikkünkben foglaltuk össze [12].

A cikk közvetlen előzményei és megszületése

A Hsp90 ATP-kötésének története azonban nem ér itt véget. Korai eredményeink alapján azt prediktáltuk, hogy a Hsp90 ATP-kötőhelye a fehérje C-terminálisán helyezkedik el [2, 4]. Az N-terminális ATP kötőhely kristályosításának idején végzett kísérleteink alapján továbbra is arra következtettünk, hogy a Hsp90 két, egymással kooperáló nukleotidkötőhellyel rendelkezik [13]. Ezen a vonalon tovább dolgozva, a 2003-as *Eur. J. Biochem.* cikkünk közvetlen előzményeként munkacsoportunknak [14] (Len Neckers NIH-beli munkacsoportjával párhuzamosan [15]) sikerült bizonyítania, hogy a Hsp90 nemcsak az N-terminális, hanem a C-terminális részén is rendelkezik egy ATP kötőhellyel. A munka során sikerült meghatározni a C-terminális ATP-kötéshez szükséges motívumot, feltártuk a két kötőhely kooperatív viszonyát és a C-terminális kötőhely specifikus gátlásával a Hsp90 és chaperon komplexek megváltozását [14].

A Hsp90 N- és C-terminális nukleotidkötése egyaránt különleges. Eredményeinket a konvencionális, nagy affinitású ATP kötőhelyek kimutatásával szemben olyan módszerek kombinációjával kaptuk, melyek az alacsony, millimólos tartományban is megbízhatóan működnek, a nukleotid nincs módosítva (így szterikus gátlás nem lép fel) és/vagy helyspecifikus információt nyújtanak. Módszereinket a *Biokémia* 2003-as évfolyamában foglaltuk össze [16]. Mivel a C-terminális kötőhely funkciója ismeretlen volt, ezért a megfelelő módszerek birtokában nekiláttunk, hogy jellemezzük a két kötőhely nukleotid specificitását. Az *Eur. J. Biochem.*-ben közölt fenti tanulmányunk [1] legfőbb üzenete, hogy az adenin (és citidin) nukleotidokra specifikus N-terminális kötőhellyel szemben a

C-terminális domén egyaránt képes a purin (ATP és GTP) valamint pirimidin (UTP és CTP) nukleotidokat befogadni, valamint sokkal jobban tolerálja az aromás gyűrű szubsztitúcióját.

A Hsp90-nel kapcsolatos kutatások folytatása

A C-terminális kötőhely nagy „toleranciája” nagy fejtörést okozott a Hsp90 közösségnek a kötőhely valós funkcióját illetően. Nemzetközi kollaborációban sejtes modellen még ebben az évben kimutattuk, hogy a C-terminális kötőhely gátlása meggátolja a Hsp90 kliens szteroidreceptorok (nevezetesen az androgén és a glukokortikoid receptor) aktivációját, és azok proteasomális degradációját okozza [17]. Ez az eredmény másokkal egyetemben a C-terminális kötőhely kliensek érésében és funkciójában betöltött szerepéről hozzájárult az újabb generációs Hsp90 inhibitorok fejlesztéséhez [18].

A C-terminális nukleotidkötés jelentőségének megértésére tett további erőfeszítéseink sikertelennek bizonyultak. Sőt, a kötőhely fiziológias funkcióját a mai napig nem sikerült feltárni. A Hsp90-nel kapcsolatos kutatásaink azonban tovább folytak. Emlős sejtmódelben azt a meglepő felfedezést tettük, hogy a Hsp90 ATP-függő funkciója szükséges a sejt struktúrális architektúrájának és integritásának fenntartásához [19]. Ezen eredményünk két évvel megelőzte azt a rendszerbiológiai megfigyelést, miszerint a Hsp90 az élesztő egyik legtöbb interakcióval rendelkező fehérjéje, a proteom több mint 20%-ával létesít kapcsolatot [20]. Greg Blatch-csel kollaborálva jellemeztük a Hsp90 és a Hop ko-chaperon kölcsönhatását [21]. Peter Piper csoportjával együttműködésben pedig megfigyeltük, hogy heterológ élesztő módelben külön-külön kifejezve a humán Hsp90 alfa és béta izoformáját az alfa izoforma jobban támogatta bizonyos kliensek funkcióját és kevésbé volt érzékeny az N-terminális ATP antagonistá letális hatására [22]. Ez a tanulmány az elsők között igazolta a Hsp90 izoformáinak eltérő élettani funkcióját, megvilágítva a stresszek és a daganatképződés során tapasztalható alfa izoforma túltermelődés jelentőségét és egy izoforma specifikus inhibitor terápias hasznát.

Szerteágazó kutatásaink a hálózatok és az öregedéstudomány irányába

A Hsp90 (és a hőszokkfehérjék) sokrétű interakciói inspirációt jelentettek a sejtes fehérje-fehérje kölcsönhatási és jelátviteli, majd később az egyéb hálózatok szerveződésének megértése irányába. Az egyik önálló kutatási irány chaperonokkal kapcsolatos megfigyelései feltárták a Hsp90 és más stresszfehérjék integráló, illetve kreatív, új funkciókat bekapcsoló szerepét a sejtek stresszválaszában [23-25].

A Hsp90 és a hőszokkválasz fehérje homeosztázisban betöltött központi szervező és védelmező szerepe a stresszek, stresszválaszok és az élettartam kapcsolatát vizsgáló hipotézisekre és kísérletekre sarkallt minket. A témában több összefoglalót írtunk [26-28] és modellt készítettünk [29]. Főbb eredményeink különféle modelleken leírják az immunserkentő cink hőszokkválaszt aktiváló [30], a degeneratív betegségekben és az öregedés során megjelenő oxidatív stressz és denaturált fehérjék hőszokkválaszt és sejtosztódást illetve stressz-toleranciát gátló hatását [31, 32].

Visszatérés a Hsp90-hez

Ezenközben a Hsp90 funkciójáról és a fehérje homeosztázisban betöltött szerepéről is gyarapodott a tudásunk [33], azonban - a daganatok kivételével - a Hsp90 öregedésben és különféle betegségekben játszott preventív és protektív funkciója jórészt tisztázatlan. Ezek a területek különösen fontosak lehetnek, hiszen a Hsp90 esszenciális fehérje, és központi szerepet játszik a hőszokkválasz szabályozásában. Ez újra felébresztette a Hsp90 iránti kíváncsiságunkat. Hamar Péterrel együttműködésben a toxikus és iszkémiás vesekárosodás megelőzésének lehetőségeit tanulmányozva azt találtuk, hogy a hormetikus lipopoliszacharid kezelés protektív hatásában kulcsszerepet játszik a Hsp90 LPS jelátvitelt facilitáló és hőszokk választ aktiváló működése [34]. Ezt a protektív hatást a C-terminális nukleotid kötőhely inhibitor novobiocin felfüggesztette.

Ez felveti a megfelelő Hsp90 funkció/kapacitás vesevédő szerepét, valamint azt is, hogy a Hsp90 inhibitorok alkalmazásánál érdemes lehet a vesefunkciót monitorozni.

Egy hosszútávú projektünkben a hősokkválasz és a metabolikus stressz (pl. az élettartamot megnyújtó eddigi leghatékonyabb beavatkozás, a kalória-csökkentés) kapcsolatát vizsgáltuk [28], és a véletlen révén botlottunk újra a Hsp90-be. Az egész onnan indult, hogy igazoltuk, hogy az első élettartamnövelő kismolekula, a resveratrol emlős sejtekben aktiválja a hősokkválaszt [35]. Ezen tovább haladva kezdeti (nem közölt) eredményeink azt mutatták, hogy a resveratrol és célpontja, a metabolikus stresszre aktiválódó szirtuin (SIRT1) deacetiláz túltermelése a HSF1 aktivációja révén növeli meg a *Caenorhabditis elegans* fonálférgék élettartamát. David Gems ezt az eredményünket látva egy EU6-os projekt találkozón megosztotta a szirtuin túltermelő törzsek genetikai hátterével kapcsolatos kételyeit. Ennek folyamányaként széleskörű nemzetközi együttműködésben igazoltuk, hogy a szirtuin túltermelés nem hosszabbítja meg a gerinctelen modellorganizusok élettartamát [36]. Közben publikálták a SIRT1 HSF1 aktiváló szerepét [37], azonban ezt különféle sejtmodelleken sem RNS interferenciával, sem SIRT1 génkiütött és túltermelő transzgen egerekből származó embrionális fibroblasztokon nem tudtuk megerősíteni (Nguyen M.T. és Sőtí C., nem közölt eredmények). A SIRT1 zsírszöveti anyagcserében játszott kulcsszerepét közölték NIH 3T3-L1 preadipocitákban [38]. Újabb meglepetésünkre, 3T3-L1 fibroblasztokban és differenciálódott adipocitákban nem sikerült SIRT1 fehérjét kimutatnunk (Nguyen M.T. és Sőtí C., nem közölt eredmények). Ezzel szemben megfigyeltük, hogy a Hsp90 N- és C-terminális ATP-kötőhelyének gátlása egyaránt gátolta az adipocita differenciációt [39]. A jelenség hátterében a zsírszöveti mesterregulátor peroxiszóma proliferátor aktivált receptor γ -t (PPAR γ) mint új Hsp90 klienst azonosítottuk. Kimutattuk, hogy átmeneti proteotoxikus (fehérje denaturáló) stresszek a Hsp90 kapacitás átmeneti csökkentése révén a PPAR γ funkciókieséséhez vezetnek és a stressz idejére reverzibilisen leállítják az adipogenezist. Ez a tanulmány azért volt különösen izgalmas, mert

példát hozott a Hsp90 sejtdifferenciációban játszott szerepére és stressz-függő szabályozó szerepére, valamint kapcsolatot tárt fel a fehérje homeosztázis és az élettartam meghatározásában fontos zsírszöveti működés között, és szerkesztői méltatást is kapott [40].

Perspektívák

Ugyan a Hsp90 biológiájáról egyre többet tudunk, gerinctelen modell organizmusok élettartamának meghatározásában betöltött funkciója ismeretlen. Jelenleg zajló vizsgálatainkból úgy tűnik, hogy a Hsp90 kapacitás csökkentése az életkortól függően, részben a FOXO ortológ DAF-16 transzkripciós faktor kompartmentalizációja révén modulálja a *C. elegans* élettartamát (Somogyvári M., Gecse E. és Sóti C., revízió alatt). Egy másik izgalmas kérdés, hogy vajon a Hsp90 kiterjedt klientúrájának szerveződésében szerepet játszik-e valamilyen rendezőelv, mely lehetőséget nyújtana a Hsp90-függő biológiai funkciók Hsp90 kapacitás általi moduláris szabályozására. Ezt a potenciálisan mind az öregedésre, mind a daganatbiológiára ható mechanizmust bioinformatikai-hálózatos és kísérletes módszerek kombinációjával kívánjuk felderíteni.

Irodalomjegyzék

- [1] Sóti, C., Vermes, Á., Haystead, T.A.J., Csermely, P. (2003) Comparative analysis of the ATP-binding sites of Hsp90 by nucleotide affinity cleavage: A distinct nucleotide specificity of the C-terminal ATP-binding site. *Eur J Biochem*, **270**: 2421-2428.
- [2] Csermely, P., Kahn, C.R. (1991) The 90-kDa heat shock protein (hsp-90) possesses an ATP binding site and autophosphorylating activity. *J Biol Chem*, **266**: 4943-4950.
- [3] Wiech, H., Buchner, J., Zimmermann, R., Jakob, U. (1992) Hsp90 chaperones protein folding in vitro. *Nature*, **358**: 169-170.
- [4] Csermely, P., Kajtár, J., Hollósi, M., Jalsovszky, G., Holly, S., Kahn, C.R., Gergely, P. Jr., Sóti, Cs., Mihály, K., Somogyi, J. (1993) ATP induces a conformational change of the 90-kDa heat shock protein (hsp90). *J Biol Chem*, **268**: 1901-1907.

- [5] Csermely, P., Miyata, Y., Schnaider, T., Yahara, I. (1995) Autophosphorylation of grp94 (endoplasmic reticulum chaperone). *J Biol Chem*, **270**: 6381-6388.
- [6] Jakob, U., Scheibel, T., Bose, S., Reinstein, J., Buchner, J. (1996) Assessment of the ATP binding properties of Hsp90. *J Biol Chem*, **271**: 10035-10041.
- [7] Prodromou, C., Roe, S.M., O'Brien, R., Ladbury, J.E., Piper, P.W., Pearl, L.H. (1997) Identification and structural characterization of the ATP/ADP-binding site in the Hsp90 molecular chaperone. *Cell*, **90**: 65-75.
- [8] Whitesell, L., Mimnaugh, E.G., De Costa, B., Myers, C.E., Neckers, L.M. (1994) Inhibition of heat shock protein HSP90-pp60v-src heteroprotein complex formation by benzoquinone ansamycins: essential role for stress proteins in oncogenic transformation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **91**: 8324-8328.
- [9] Pratt, W.B., Toft, D.O. (2003) Regulation of signaling protein function and trafficking by the hsp90/hsp70-based chaperone machinery. *Exp Biol Med (Maywood)*, **228**: 111-33.
- [10] Stebbins, C.E., Russo, A.A., Schneider, C., Rosen, N., Hartl, F.U., Pavletich, N.P. (1997) Crystal structure of an Hsp90-geldanamycin complex: targeting of a protein chaperone by an antitumor agent. *Cell*, **89**: 239-50.
- [11] Neckers, L., Workman, P. (2012) Hsp90 molecular chaperone inhibitors: are we there yet? *Clin Cancer Res*, **18**: 64-76.
- [12] Sőtö, C., Nagy, E., Giricz, Z., Vigh, L., Csermely, P., Ferdinandy, P. (2005) Heat shock proteins as emerging therapeutic targets. *Br J Pharmacol*, **146**: 769-780.
- [13] Sőtö, C., Csermely, P. (1998) Characterization of the nucleotide binding properties of the 90 kDa heat shock protein (hsp90). *J Biosci*, **23**: 347-352
- [14] Sőtö, C., Rácz, A., Csermely, P. (2002) A nucleotide-dependent molecular switch controls ATP binding at the C-terminal domain of Hsp90: N-terminal nucleotide binding unmasks a C-terminal binding pocket. *J Biol Chem*, **277**: 7066-7075.

- [15] Marcu, M.G., Chadli, A., Bouhouche, I., Catelli, M., Neckers, L.M. (2000) The heat shock protein 90 antagonist novobiocin interacts with a previously unrecognized ATP-binding domain in the carboxyl terminus of the chaperone. *J Biol Chem*, **275**: 37181-37186.
- [16] Sőti, C., Csermely P. (2003) Alacsony affinitású, nem konvencionális ligandkötőhelyek megközelítése nem tradícionális módszerekkel: a Hsp90 ATP kötőhelyeinek analízise. *Biokémia*, **27**: 2-7.
- [17] Rosenhagen, M.C., Sőti, C., Schmidt, U., Wochnik, G.M., Hartl, F.U., Holsboer, F., Young, J.C., Rein, T. (2003) The heat shock protein 90-targeting drug cisplatin selectively inhibits steroid receptor activation. *Mol Endocrinol*, **17**: 1991-2001.
- [18] Garg, G., Khandelwal, A., Blagg, B.S. (2016) Anticancer inhibitors of Hsp90 function: beyond the usual suspects. *Adv Cancer Res*, **129**: 51-88.
- [19] Sreedhar, A.S., Mihály, K., Pató, B., Schnaider, T., Steták, A., Kis-Petik, K., Fidy, J., Simonics, T., Maraz, A., Csermely, P. (2003) Hsp90 inhibition accelerates cell lysis. Anti-Hsp90 ribozyme reveals a complex mechanism of Hsp90 inhibitors involving both superoxide- and Hsp90-dependent events. *J Biol Chem*, **278**: 35231-40.
- [20] Zhao, R., Davey, M., Hsu, Y.C., Kaplanek, P., Tong, A., Parsons, A.B., Krogan, N., Cagney, G., Mai, D., Greenblatt, J., Boone, C., Emili, A., Houry, W.A. (2005) Navigating the chaperone network: an integrative map of physical and genetic interactions mediated by the hsp90 chaperone. *Cell*, **120**: 715-27.
- [21] Daniel, S., Bradley, G., Longshaw, V.M., Sőti, C., Csermely, P., Blatch, G.L. (2008) Nuclear translocation of the phosphoprotein Hop (Hsp70/Hsp90 organizing protein) occurs under heat shock, and its proposed nuclear localization signal is involved in Hsp90 binding. *Biochim Biophys Acta*, **1783**: 1003-1014.

- [22] Millson, S.H., Truman, A.W., Rácz, A., Hu, B., Panaretou, B., Nuttall, J., Mollapour, M., Sőti, C., Piper, P.W. (2007) Expressed as the sole Hsp90 of yeast, the alpha and beta isoforms of human Hsp90 differ with regard to their capacities for activation of certain client proteins, whereas only Hsp90beta generates sensitivity to the Hsp90 inhibitor radicicol. *FEBS J*, **274**: 4453-4463
- [23] Sőti, Cs., Pal, Cs., Papp, B., Csermely, P. (2005) Chaperones as regulatory elements of cellular networks. *Curr Op Cell Biol*, **17**: 210-215.
- [24] Mihalik, Á., Csermely, P. (2011) Heat shock partially dissociates the overlapping modules of the yeast protein-protein interaction network: a systems level model of adaptation. *PLoS Comput Biol*, **7**: e1002187.
- [25] Gyurkó, D., Sőti, C., Steták, A., Csermely, P. (2014) System level mechanisms of adaptation, learning, memory formation and evolvability: the role of chaperone and other networks. *Curr Prot Pept Sci*, **15**: 171-188.
- [26] Sőti C., Csermely P. (2003) Ageing and molecular chaperones. *Exp Gerontol*, **10**: 1037-1040.
- [27] Sőti, C., Csermely, P. (2007) Aging cellular networks: chaperones as major participants. *Exp Gerontol*, **42**: 113-119.
- [28] Dancsó, B., Spiró, Z., Arslan, M.A., Nguyen, M.T., Papp, D., Csermely, P., Sőti, C. (2010) The heat shock connection of metabolic stress and dietary restriction. *Curr Pharm Biotechnol*, **11**: 139-145.
- [29] Proctor, C.J., Sőti, C., Boys, R.J., Gillespie, C.S., Shanley, D.P., Wilkinson, D.J., Kirkwood, T.B.L. (2005) Modelling the actions of chaperones and their role in ageing. *Mech Aging Dev*, **126**: 119-131.
- [30] Putics, Á., Vödrös, D., Malavolta, M., Mocchegiani, E., Csermely, P., Sőti, C. (2008) Zinc supplementation boosts the stress response in the elderly: Hsp70 status is linked to zinc availability in peripheral lymphocytes. *Exp Gerontol*, **43**: 452-461.

- [31] Spiró, Z., Arslan, M.A., Somogyvári, M., Nguyen, M.T., Smolders, A., Dancsó, B., Németh, N., Elek, Z., Braeckman, B., Csermely, P., Sőti, C. (2012) RNA interference links oxidative stress to the inhibition of heat stress adaptation. *Antiox Redox Signal*, **17**: 890–901.
- [32] Arslan, M.A., Chikina, M., Csermely, P., Soti, C. (2012) Misfolded proteins inhibit proliferation and promote stress-induced death in SV40-transformed mammalian cells. *FASEB J*, **26**: 766-777.
- [33] Taipale, M., Jarosz, D.F., Lindquist, S. (2010) HSP90 at the hub of protein homeostasis: emerging mechanistic insights. *Nat Rev Mol Cell Biol*, **11**: 515-28.
- [34] Kaucsár, T., Bodor, C., Godó, M., Szalay, C., Révész, C., Németh, Z., Mózes, M., Szénási, G., Rosivall, L., Sőti, C., Hamar, P. (2014) LPS-induced delayed preconditioning is mediated by Hsp90 and involves the heat shock response in mouse kidney. *PLoS One*, **9**: e92004.
- [35] Putics, Á., Végh, E.M., Csermely, P, Sőti, C. (2008) Resveratrol induces the heat shock response and protects human cells from severe heat stress. *Antiox Redox Signaling*, **10**: 65-75.
- [36] Burnett, C., Valentini, S., Cabreiro, F., Goss, M., Somogyvári, M., Piper, M.D., Hoddinott, M., Stutphin, G.L., Leko, V., McElwee, J.J., Vazquez-Manrique, R.P., Orfila, A.-M., Ackerman, D., Au, C., Vinti, G., Riesen, M., Howard, K., Neri, K., Bedalov, A., Kaeberlein, M., Sőti, C., Partridge, L., Gems, D. (2011) Absence of effects of Sir2 overexpression on lifespan in *C. elegans* and *Drosophila*. *Nature*, **477**: 482-485.
- [37] Westerheide, S.D., Anckar, J., Stevens, S.M.Jr, Sistonen, L., Morimoto, R.I. (2009) Stress-inducible regulation of heat shock factor 1 by the deacetylase SIRT1. *Science*, **323**: 1063-1066.
- [38] Picard, F., Kurtev, M., Chung, N., Topark-Ngarm, A., Senawong, T., Machado De Oliveira, R., Leid, M., McBurney, M.W., Guarente, L. (2004) Sirt1 promotes fat mobilization in white adipocytes by repressing PPAR-gamma. *Nature*, **429**: 771-6.

- [39] Nguyen, M. T., Csermely, P., Sőti, C. (2013) Hsp90 chaperones PPAR γ and regulates differentiation and survival of 3T3-L1 adipocytes. *Cell Death Diff*, **20**: 1654-1663.
- [40] Cuaranta-Monroy I, Nagy L. (2013) PPAR γ needs a helping hand to make fat. *Cell Death Diff*, **20**:1599-600.



Sőti Csaba Budapesten született 1970-ben. A Semmelweis Egyetem Orvosi Vegytani Intézetének docense, az MTA doktora (2014). Érdeklődési területe a stressz, öregedés és tanulás, ezen belül az adaptív válaszok és a korai minták kialakulása és biológiai hatásai. 2008-ban Magyarországon másodikként alapított *C. elegans* laboratóriumot és tanítványaival számos módszert honosított meg. 55 tudományos közlemény és könyvfejezet szerzője, melyek független idézettsége ~3300, h-indexe 25. Tudományos eredményeit teljes egészében itthon végzett munkával érte el. Öt tudományos folyóirat, köztük a „Mechanisms of Ageing and Development” és a „Scientific Reports” szerkesztője. Témavezetőként négy megszerzett és egy folyamatban levő PhD fokozat, öt MSc szakdolgozat, valamint tizenhat diákköri díj részese. Fontosabb elismerései: MBKE Ifjúsági Előadói Díj (2002), Richter Gedeon díj (2003), az MTA Bolyai ösztöndíja (2003-2006, 2007-2010), Merit díj (2012, 2014, 2016), Huzella Tivadar díj és emlékérem (2014).



Csermely Péter 1958-ban született, a Semmelweis Egyetem Orvosi Vegytani Intézetének professzora, mestertanár. A Magyar Tudományos Akadémia levelező tagja és az Academia Europaea tagja. Jelenlegi kutatási területe a komplex rendszerek adaptációjával és a hálózatokkal kapcsolatos (<http://linkgroup.hu>). Eddig 15 könyve (köztük a *Stresszfehérjék* és a *Rejtett hálózatok ereje*) és több mint 250 tudományos cikke jelent meg, amelyek független Web-of-Science idézettsége 8000 feletti. 1995 óta számos hazai és nemzetközi tehetséggondozó mozgalmat indított el. 2006-tól tíz éven át a Nemzeti Tehetségsegítő Tanács (<http://tehetseg.hu>) alapító elnöke, 2012 és 2020 között az Európai Tehetségsegítő Tanács (<http://echa.info>) elnöke. 2015-től jelenleg már több mint 50 országra kiterjedő tehetséggondozó hálózatot hozott létre. 2008 és 2010 között a köztársasági elnök által felkért Bölcsék Tanácsa tagja volt. Több hazai és nemzetközi kitüntetésnek, így a Magyar Örökség-díjnak és az EU Descartes-díjának a birtokosa. Ashoka, Fogarty, Howard Hughes, Rockefeller és Templeton Awardee/Fellow.

**70. SZÜLETÉSNAPJÁN KÖSZÖNTÖTTÉK
FÉSÜS LÁSZLÓ EGYETEMI TANÁRT, AKADÉMIKUST,
EGYESÜLETÜNK EGYKORI ELNÖKÉT**

A Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Karának hagyományai szerint 5 évvel az új vezetői megbízást követően került sor a Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet legújabb eredményeinek bemutatására 2017. november 13-án a DAB Székházban. A tudományos ülésen *Fésüs László* professzort, az egyetem egykori rektorát, egyesületünk egykori elnökét is köszöntötték 70. születésnapja alkalmából.

Fésüs László 20 éven át, 1993-tól 2013-ig töltötte be az 1950-ben alakult Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet vezetői pozícióját. Irányítása alatt az intézet több mint 100 munkatársával, 20 oktató kutatójával a Debreceni Egyetem egyik nagy létszámú és tudományosan jelentős, dinamikusan fejlődő egységévé nőtte ki magát. Vezetése alatt indult el az a 11 jelenleg is működő kutató csoport, amely a DNS szerkezetétől a fehérjék evolúcióján keresztül a biológiai komplexitást együtt hordozó transzgenikus egérmodellek vizsgálatáig a biológia minden szintjén keresztül keres választ tudományos, sok esetben konkrét orvosi vonatkozású problémákra. Az elhangzott néhány rövid előadás címe ízelítőt nyújt az intézet által eredményesen vizsgált tudományos területekről:

Székvölgyi Lóránt: Gén hurkok, R-hurkok és kromoszóma törések: molekuláris komponensektől a térszerkezetig

Nagy László: A sejtspecifikus génkifejeződés epigenomika alapjai a „gyógyító” makrofágokban

Szatmári István: Immunsejtek újraformatálása transzkripciós faktorokkal

Fuxreiter Mónika: Fehérjedinamika és adaptáció

Szondy Zsuzsa: Az elhalt sejtek eltakarítása

Az intézet a kutató munka mellett három szolgáltató labort is üzemeltet, és évente 2500, különböző karokon és szakokon tanuló hallgató oktatásában vállal

jelentős szerepet több mint 100 kurzust hirdetve – emelte ki *Tőzsér József* jelenlegi intézetigazgató.

Az eseményen előadást tartott maga *Fésüs László* is „A transzglutaminázoktól a barna adipocitáig” címmel, aki emeritus professzorként tovább dolgozva máig is tele van izgalmas tudományos kérdésekkel.



Az elismert professzort kollégái, tanítványai és barátai köszöntötték 70. születésnapja alkalmából.



Szilvássy Zoltán rektor köszöntőjében kiemelte, hogy Fésüs professzor nemcsak a Debreceni Egyetemért tett sokat, hanem az ő személyes életében és karrierjében is meghatározó volt a közös munka.



Mátyus László, a Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Karának dékánja áttekintette Fésüs professzor életútját, munkásságát és méltatta az egyetemen sok évtizeden keresztül kifejtett kimagasló oktató, kutató és nevelő tevékenységét, melyért a kar nevében mondott köszönetet, majd oklevelet adott át Fésüs Lászlónak.



Fésüs professzort volt diákjai a transzglutamináz 3D printelt modelljével lepték meg.

Fésüs László Széchenyi-díjas orvos a magyar biokémia meghatározó személyisége, aki kutatásai során évtizedeken keresztül nemzetközileg is elismert eredményeket ért el egy szöveti fehérje keresztkötő enzim, a transzglutamináz működésének és biológiai szerepének megértésében, és úttörője szerepet töltött be a sejthalál program kutatásának megindulásában. Több mint 200 tudományos közlemény szerzője, a Magyar Tudományos Akadémia rendes tagja. Számos rangos kitüntetés közül kiemelkedő a Szent-Györgyi Albert-díj és a Semmelweis-díj, 2012-től Debrecen díszpolgára. Kiemelkedő szerepet töltött be a Debreceni Egyetem molekuláris biológiai irányú kutatásainak és képzésének elindításában, és a kutató munkát kiszolgáló Élettudományi Központ létrehozásában. 1999-ben az egykori Debreceni Orvostudományi Egyetem utolsó, egy éven át a 2000-ben létrejött Debreceni Egyetem első rektora volt. A tisztséget 2007-től 2010-ig is betöltötte. Az MBKE-nek 2005-2015 volt az elnöke, a FEBS publikációs bizottságának máig is eredményes vezetője.

A DAB Színházban tartott teltházas tudományos ülést a Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kara, a Debreceni Akadémiai Bizottság Orvostudományi és Biológiai Szakbizottsága és a DE ÁOK Biokémiai és Molekuláris Biológia Intézet közösen szervezte.



*Szondy Zsuzsa
egyetemi tanár*



PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM
JUBILEUM 650
UNIVERSITY OF PECS JUBILEE

A PTE 650. JUBILEUMÁNAK MARGÓJÁRA

A Magyarország kormánya által összesen 565 millió forinttal támogatott nagyszabású ünnepségsorozat eseményeinek rövid összefoglalását a Biokémia ez évi szeptemberi számában találhatja meg az érdeklődő olvasó. A jelen írás a szeptember 1-i ünnepély néhány szubjektív aspektusát, illetve a Nemzeti Agykutatási Program (NAP) záró konferencia fontosabb mozzanatait kívánja megragadni.

Sok mindenre alkalmas egy ilyen jeles dátum. Voltak, akik 650 medencehossz leúszásával (többen, váltóban) kívántak hozzájárulni az eseményekhez. A Magyar Nemzeti Bank 10.000 forint névértékű ezüst emlékérmét és annak 2000 forintos színesfém változatát (5-5000 darabos korlátozott példányszámban) bocsátotta ki ebből az alkalomból. Volt még többek közt szobor leleplezés, jubileumi ötletpályázat, komoly- és könnyűzenei koncertek és díszdoktoravatás. Engem leginkább az ünnepélyes tanévnyitón az ilyen alkalmakkor tradicionálisan elvárt kulturális betét fogott meg. Elsőként egy középkori hagyományőrző együttes, azt követően egy gyermekkórus lépett fel. Az tetszett, hogy igyekeztek az Egyetem alapításához korban minél közelebb eső zenét választani; a program Zsigmond-kori kódexekben és egyéb iratokban szereplő kották, kottarészletek alapján került összeállításra. Érdekesnek találtam, hogy az egyik darab elhangozhatott volna akár egy mai Michael Flatley táncbemutatón is (mindenki vonja le a saját konklúzióját).

Témánál maradva, igen figyelemre méltó volt a tanévnyitót követő NAP záró konferencia megnyitójának kulturális betéte is, Dóczi Tamás professzornak köszönhetően. A szinte csak Japánban elérhető virtuóz, Boros Misi (mostanra már inkább Mihály) szólót, majd négykezeset játszott korábbi mesterével, Bogányi Gergely Kossuth-díjas zongoraművésszel, az utóbbi művész kezdeményezésére és részvételével kifejlesztett egyedülálló formatervezésű, az eddig ismert hangszereknél gazdagabb hangképű, illetve hangzású csodazongorán. Nyilván, a zongora hangjának különleges voltára vonatkozóan szakértelem, illetve megfelelő vájt fül hiányában nem tudok nyilatkozni, de a formatervezése valóban egyedülálló és legalább annyira futurisztikus, mint az Enterprise űrhajó volt a maga korában.

A NAP záró konferenciának azért voltak a hazai tudományos élet szempontjából fontosabb vonatkozásai is. Emlékeztetőül, a kormány a NAP elindításával négy évre (2013–2017) összesen 12 milliárd forintot biztosított a Kutatási, Technológiai és Innovációs Alapból a program számára. A kormány nem titkolt szándéka az volt, hogy az egyéni kutatói kezdeményezésű pályázati rendszer fenntartása mellett egy olyan kiemelt központi tudományfinanszírozást valósítson meg, amely egy meglévően magas színvonalú területre fókuszál, és elősegíti annak nemzetközi élvonalba kerülését. Freund Tamás akadémikus javaslata alapján azért az agykutatásra esett a választás, mert az agykutatás Nobel-díjának nevezett Brain Prize-t 2011-ben elsőként három magyar származású kutató, Somogyi Péter (Oxford, UK), Freund Tamás (Budapest, Magyarország) és Buzsáki György (New York, USA) kapta, bizonyítva a tudományterület nemzetközi elismertségét. Továbbá, a betegbiztosítási rendszerek várhatóan két-három évtizeden belül már nem tudják finanszírozni a központi idegrendszeri megbetegedéseket a világ fejlett részein. Addigra minden negyedik, de lehet, hogy minden harmadik embert érint majd ilyen jellegű megbetegedés, és a következményes hatalmas társadalmi és gazdasági terheket érdemben csak felfedezéseken alapuló új kezelésekkel (gyógyszerek, beavatkozások) és megelőzési eljárásokkal lehet csökkenteni. Az Egészségügyi

Világszervezet szerint a világ fejlett részein jelenleg is az agy betegségeire fordítják az egészségügyi kiadások mintegy harmadát. 2010-ben 30 európai ország agyi betegségekből eredő éves költségterhét 798 milliárd euróra becsülték. Ez több, mint a szív- és érrendszeri betegségek, a rák és a diabétesz költségei együtt.

A NAP záró konferenciáját Bódis József rektor nyitotta meg, ezt követően Lovász László, az MTA elnöke méltatta a program eredményeit. Többek között elmondta, hogy az MTA a jövőben még tovább kívánja erősíteni az egyetemekkel történő együttműködését, és ebben a tekintetben is egy igen jó modell volt a most zárult NAP project. Pálinkás József, a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal elnöke bejelentette, hogy a program sikerére való tekintettel a kormányzat további hat és fél milliárd forinttal támogatja az új projectet, amely NAP 2.0 néven 2017. december elsejétől 4 éven át fut. Kiemelte, hogy mivel a NAP project első négy évében megvalósultak a projekt folyamatos működéséhez szükséges infrastrukturális beruházások, a NAP 2.0 támogatása csak látszólag tűnik kevesebbnek, a valóságban a kormány a korábbiakkal azonos feltételeket biztosít a program működtetéséhez. Sőt, ki szeretnék terjeszteni ezt a fajta célzott tudományfinanszírozási modellt más területekre is, elsőként a kvantumtechnológia területére, hangsúlyozottan anélkül, hogy forrásokat vonnának el a meglévő egyéni kutatói indíttatású pályázati rendszertől. Freund Tamás, az MTA alelnöke és a NAP elnöke az agy megismerését az emberiség és a tudomány legnagyobb intellektuális kihívásának nevezte. A NAP létjogosultságának és időszerűségének alátámasztására megemlítette, hogy a program bejelentését (2012. 12. 21.) követően hirdette meg az Európai Unió története legnagyobb tudományos programját, a 10 éves, 1,2 milliárd eurós Human Brain Project-et, az USA pedig a szintén 10 éves 1 milliárd dolláros BRAIN (Brain Research through Advancing Innovative Neurotechnologies) Initiative-et. Freund Tamás ismertette a NAP célrendszerét (a célokat rövid, közép és hosszú távra lebontva), valamint bemutatta a NAP A (legkiválóbb hazai kutató egyéniségek és laboratóriumok

felfuttatása) és NAP B (vezető kutatók hazacsábítása és új laboratóriumok létrehozása) források felhasználásának eredményeit, amelyeknek már most jelentős pozitív hatásai vannak; új laborok épültek/épülnek, kiváló szakemberek térnek haza Magyarországra és fejlődik az egészségügy infrastruktúrája is.

A NAP záró konferencia és 650. jubileum jelentőségét kiemelendő illusztris meghívottak előadásaira került sor, mielőtt a 10 NAP pillér vezetői ismertették volna a program eredményeit. Elsőként John O'Keefe (University College London, UK) tartott előadást, aki az agy helyzetérzékelő sejtjeinek felfedezéséért May-Britt Moserrel és Edvard Moserrel közösen orvostudományi Nobel-díjban részesült 2014-ben¹. *„Ne akkor publikálj, ha van valami eredményed; akkor publikálj, ha van mondanivalód”*. Ezek John O'Keefe szavai, amelyekhez tudományos pályafutása során hű maradt. Nyilvánvalóan volt mondanivalója, hiszen a megosztott Nobel-díjon kívül elnyerte a Feldberg Alapítvány díját (2001), a Grawemeyer-díjat (2006), a Brit Idegtudományi Társulat díját (2008), az Európai Idegtudományi Társaságok Szövetségének díját (2008), a Gruber Idegtudományi Díjat (2008), a Louisa Gross Horwitz-díjat (2013) és a Norvég Tudományos Akadémia Kavli-díját (2014). Rendkívül érdekes előadást tartott az entorhinális kérgi rácssejtek, illetve a hippocampus térbeli tájékozódásban betöltött szerepéről. Őt követte a másik két Nobel-díjas, Edward és May-Britt Moser (ebben a sorrendben). A Moser házaspár – az ötödik díjazott házaspár a Nobel-díjak történetében – a John O'Keefe által 1970-ben leírt helysejtekből kiindulva találta meg azokat a neuronokat, amelyek helyváltoztatáskor tüzelnek, ezáltal a környezet bemérését teszik lehetővé. Leírták továbbá a hippocampusban található sebesség, irány és objektum érzékelő sejteket, amelyek működéséről May-Britt Moser beszélt részletesebben. Mindezek az egymástól nehezen elválasztható eredmények forradalmasították a tudásunkat arról, hogyan működik az agy helymeghatározó funkciója, miként alakulnak ki azok a kognitív térképek, amelyek lehetővé teszik

¹ lásd Penke Botond: *Orvosi-élettani Nobel-díj 2014*, *BIOKÉMIA XXXIX/1: 46-50 (2015)*, (a szerkesztőbizottság megjegyzése).

a tájékozódást. Végezetül a Grastyán-tanítvány, Brain-díjas Buzsáki György, a *Rhythms of the Brain* (Oxford University Press 2006) című ismeretterjesztő alapmű szerzője az alvás és a hippocampus emlékezésben betöltött szerepéről beszélt. Az aktív közreműködésével felfedezett hippocampális éleshullám-fodrozódás az agyhullámok oszcillációinak egy olyan speciális formája, amely folytonos ismétlődése következtében segít az arra érdekes emléknymot rögzítő hálózatok „bevésésében”, ezáltal a hosszú-távú memória kialakulásában.

Ritkán adódik olyan alkalom, hogy ennyi prominens kutató (három Nobel- és két Brain-díjas) előadását lehessen egy rendezvény keretében meghallgatni. Emlékszem, milyen motiváló élményt jelentett, amikor James Watson, Francis Crick, Francois Jacob és Susumu Tonegawa prezentációit volt szerencsém meghallgatni egy, a Yakult üdítőital gyártó cég által szervezett konferencián Tokyóban. Hasonlóan szerencsésnek mondhatják magukat azok, akik részt vettek a NAP záró konferencián.

*Gallyas Ferenc
intézetvezető egyetemi tanár
PTE ÁOK Biokémiai és Orvosi Kémiai Intézet*

FELHÍVÁS

A Biokémia folyóirat szerkesztőbizottsága fontosnak tartja, hogy az MBKE tagjai értesüljenek tagtársaik kiemelkedő tudományos eredményeiről. A korábbi évekhez hasonlóan a márciusi lapszámban megjelentetjük a kiemelkedő közlemények listáját. **Azonban változnak a feltételek.** Kérjük, hogy küldjék be:

a 2017-ban a FEBS Letters, FEBS Journal, FEBS Open Bio, Molecular Oncology, TIBS, IUBMB Life, FASEB Journal újságokban megjelent, valamint

IF > 8 (a 2015/2016-os SCI szerinti) cikkek listáját.

Beküldési határidő:

2018. február 15.

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

CIMLAPKÉP PÁLYÁZAT

A Biokémia újság szerkesztőbizottsága pályázatot hirdet látványos, biológiai témájú fotók, ábrák beküldésére, amelyek közül a szerkesztőbizottság választja ki azokat, amelyek a későbbi lapszámok címlapjára kerülnek.

Pályázni magyar tudományos műhelyekben folyó munka során keletkezett, saját készítésű, máshol nem publikált, nagyfelbontású (300 dpi) képpel lehet. Szerzőnként maximum 3 db ábra küldhető be.

A képeket képi formátumú fájlban (jpeg, tif) formátumban kérjük, címmel, valamint rövid tartalmi és technikai leírással kiegészítve. A képeken számítógépes eljárással csak olyan módosítások lehetségesek, amelyek szakirodalomban történő közlésnél is megengedettek.

A pályázati anyagok beérkezésének ideje: **2018. február 15.**

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

FELHÍVÁS

A Biokémia folyóirat szerkesztőbizottsága egy új rovatot indít „**Olvasói levelek**” címen, ahová az olvasók beküldhetik az újság jelen rovataiba nem besorolható írásait, illetve a korábban megjelent cikkekre reflektáló gondolataikat, véleményüket. Az írások csak abban az esetben kerülnek közlésre, ha azok nyelvezetét és tartalmát a szerkesztőbizottság a Biokémia szellemiségével összeegyeztethetőnek tartja.

A leveleket Gallyas Ferenc szerkesztőbizottsági tagnak kérjük küldeni a következő e-mail címre: ferenc.gallyas@aok.pte.hu.

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 2017-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: 2018. 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*

MEGHIVÓ
A 'FROM MOLECULES TO LIVING SYSTEMS'
FEBS3+ KONFERENCIÁRA
SIÓFOK, 2018. SZEPTEMBER 2-5.

Kedves Kolléga!

Örömmel értesítjük, hogy a Magyar Biokémiai Egyesület Siófokon, a Hotel Azúr Rendezvényközpontban rendezi meg a 'From Molecules to Living Systems' konferenciát a Federation of European Biochemical Societies támogatásával. A szlovén, horvát és szerb biokémiai társaságokkal közösen rendezett FEBS3+ konferencia a 2012-es és 2015-ös hasonló események hagyományát folytatja, és egyben az MBKE 2018. évi vándorgyűlésének a szerepét is betölti.

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 konferencia szervezőbizottsága a beérkezett előadás kivonatok alapján - figyelembe véve a lehetséges előadások korlátozott számát - szerkeszti meg a végleges programot.

A konferencia tudományos szervezőbizottságának elnöke Buday László,
e-mail cím: buday.laszlo@ttk.mta.hu

A konferencia felhívása és minden további információ a konferencia honlapján lesz megtalálható (www.febs3balaton2018.hu), illetve elektro-nikus levélben értesítjük az MBKE tagjait.

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

A szervező bizottság nevében baráti üdvözlettel,

Buday László
A Magyar Biokémiai Egyesület elnöke