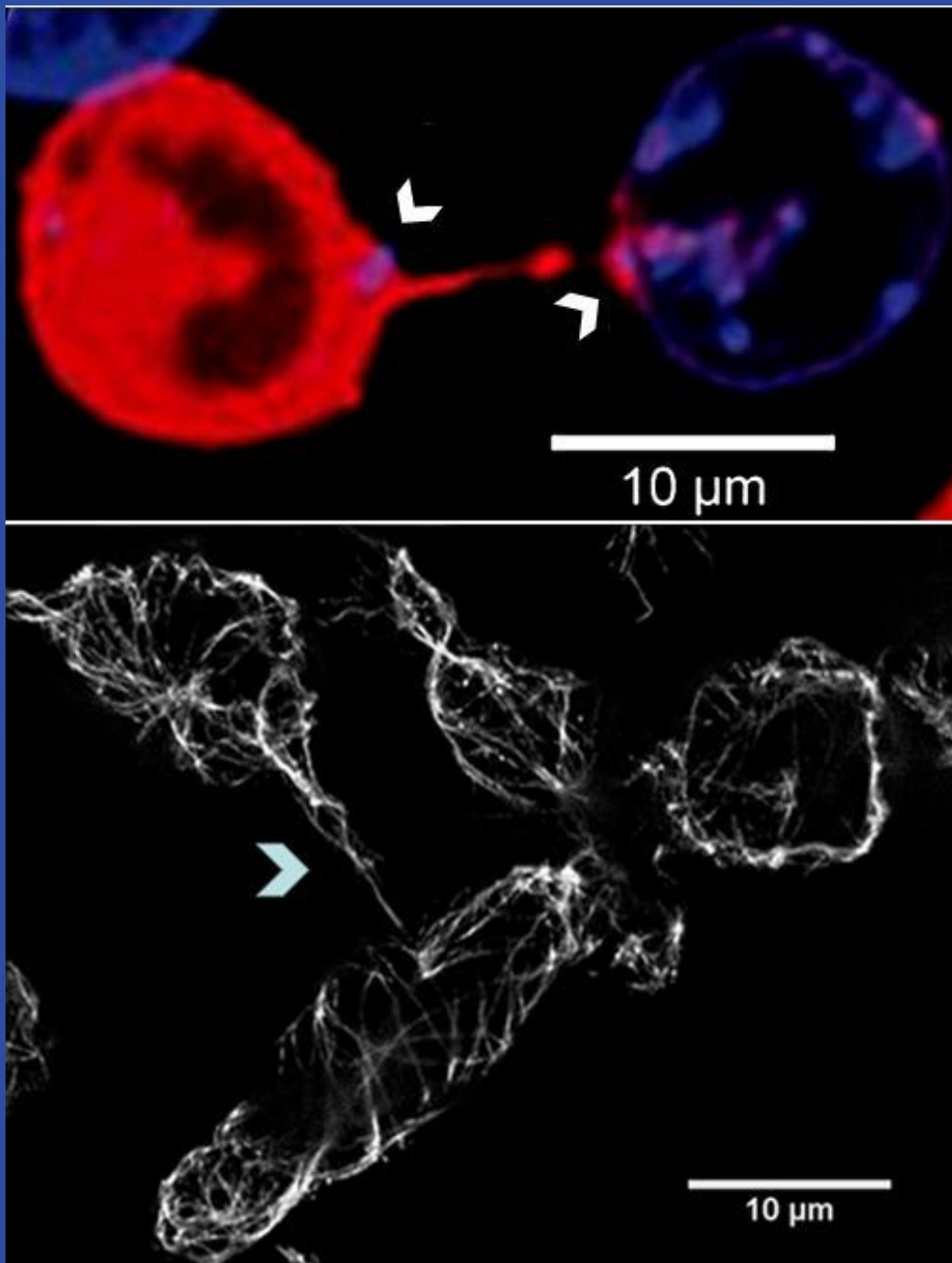


# BIOKÉMIA

A Magyar Biokémiai Egyesület internetes folyóirata

XLII. évfolyam 1. szám

2018. március



# 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

**XLII. ÉVFOLYAM 1. SZÁM**

**2018. március**

## TARTALOMJEGYZÉK

*Címlapkép: Membrán nanocső kapcsolat B limfociták között. Fent: Piros (diI) és lila (diD) sejtmarkerrel festek B sejtek a ko-kultúrában nanocsövön keresztül „kicserélik membrántartalmukat” (ld. fehér nyílak a konfokális mikroszkópos képen). Lent: Ugyanezen B sejteket összekötő „tunneling” nanocsövek az aktin filamentumokon kívül mikrotubulust is tartalmaznak (ld. Alexa488-antitubulin fluoreszcencia szuper-rezolúciós SIM mikroszkópiás képe; fehér nyíl), I. Matkó János és Szabó-Meleg Edina, 6. oldal.*

### AKIKRE BÜSZKÉK VAGYUNK

Kitüntetések, díjak ..... 4.

### HAZAI TUDOMÁNYOS MŰHELYEK

Matkó János és Szabó-Meleg Edina: „Kötéltáncosok és csőlakók”:  
hogyan is működnek az immunsejteket összekapcsoló intercelluláris  
membrán nanocső hálózatok ..... 6.

### VISSZATEKINTÉS AZ ELMŰLT 50 ÉV KIEMELKEDŐ CIKKEIRE

Gráf László: Az endorfinok felfedezése: az én verzióm. Visszapillantás  
és tanulságok ..... 38.

**A 2017. ÉVBEN MEGJELENT KIEMELKEDŐ KÖZLEMÉNYEK LISTÁJA .... 56.**

### KONFERENCIA HIREK

48. Membrán-Transzport Konferencia, Sümeg ..... 62.

FEBS3+ konferencia, Siófok ..... 63.

43. Febs Congress, Prague, Czech Republic ..... 65.

### FEBS HÍREK

A historical virtual issue to celebrate the 50th anniversary of FEBS Letters ... 66.

'50 Years of Molecular Life Sciences with FEBS Letters' symposium,  
Heidelberg ..... 69.

50 years of The FEBS Journal ..... 70.

### FELHÍVÁS

Farkas Tibor plakett ..... 81.

### TUDOMÁNY ÉS MŰVÉSZET

Címlapkép pályázat 2018 eredményhirdetése ..... 82.

Címlapkép pályázatra beküldött alkotások ..... 83.

*Örömteli húsvéti ünnepeket kívánunk minden kedves olvasónknak!*



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) | HU ISSN 0133-8455 (Nyomtatott)

**AZ MBKE TAGJAINAK ELISMERÉSEI  
2017. NOVEMBER 30. ÉS 2018. MÁRCIUS 15. KÖZÖTT**

A tudományos élet kiemelkedő képviselőinek elismerésére alapított **Széchenyi-díjat** kapott:

**Hunyady László** (Semmelweis Egyetem ÁOK, Élettani Intézet igazgató, egyetemi tanár) a vérnyomás-szabályozásban központi szerepet játszó angiotenzin-receptor és más G-fehérjéhez kapcsolt receptorok működésének vizsgálata terén folytatott, kiemelkedő kísérleti endokrinológiai és receptorélettani kutatásai, valamint az általános orvosképzésben végzett magas szintű oktatói és vezetői tevékenysége elismeréseként,

**Pósfai György** (MTA Szegedi Biológiai Kutatóközpont Biokémiai Intézet igazgató, tudományos tanácsadó) a szintetikus biológia területén a mikroorganizmusok genetikai állományának egyszerűsítésére irányuló nemzetközileg is elismert kutatásai, valamint a molekuláris biológia eszköztárának bővítéséhez, a mikroorganizmusok genetikai anyagának feltérképezéséhez és tervezetten történő átalakításához hozzájáruló gén-szerkesztési eljárások kidolgozása során végzett munkája elismeréseként.

**Magyar Érdemrend Tisztikereszt polgári tagozat** kitüntetésben részesült **Vonderviszt Ferenc** (Pannon Egyetem Bio-nanotechnológiai és Műszaki Kémiai Kutatóintézet igazgató, egyetemi tanár).

**Haracska Lajos** (MTA Szegedi Biológiai Kutatóközpont Genetikai Intézet, tudományos tanácsadó) kapta a karcinogenezis témakörében végzett kutatásaiért az idei **Szent-Györgyi Talentum Díjat**. A díjat az elmúlt egy-két évben publikált, nemzetközi szinten is meghatározó felfedezésért ítéli oda a Szegedi Orvosbiológiai Kutatások Jövőjéért Alapítvány.

**Várad** **András**, az MTA Természettudományi Kutatóközpont Enzimológiai Intézet tudományos tanácsadója **Friedrich Péter** díjban részesült.

Tizennyolc fiatal kutató vehette át az **Akadémiai Ifjúsági Díjat**. A díj célja elsősorban a pályamunkájuk és intézeti igazgatójuk minősítése alapján arra érdemes fiatal kutatók minél nagyobb számban való elismerése, tudományos munkájuk ösztönzése, támogatása. Az MBKE tagjai közül:

**Dedinszki Dórá**t, az MTA Természettudományi Kutatóközpont Enzimológiai Intézet tudományos munkatársát „A kötőszöveti meszesedés terápiája – preklinikai eredmények” című pályamunkájáért jutalmazták.

**Gratulálunk a kitüntetetteknek!**

**BEMUTATKOZIK AZ ELTE TTK IMMUNOLÓGIAI TANSZÉK  
ÉS A PTE ÁOK BIOFIZIKA INTÉZET  
NANOCŐHÁLÓZAT KUTATÓ KONZORCIUMA****„ KÖTÉLTÁNCOSOK ÉS CSŐLAKÓK ”: HOGYAN IS MŰKÖDNEK  
AZ IMMUNSEJTEKET ÖSSZEKAPCSOLÓ INTERCELLULÁRIS  
MEMBRÁN NANOCŐ HÁLÓZATOK?**

**<sup>1</sup>Matkó János és <sup>2</sup>Szabó-Meleg Edina**

**<sup>1</sup>ELTE, Biológiai Intézet, Immunológiai Tanszék;**

**<sup>2</sup>PTE, ÁOK, Biofizikai Intézet**

**Összefoglalás**

A membrán nanocsövek a filopódiumokra hasonlító, az irodalmi adatok és saját, főként immunsejtekre fókuszáló vizsgálataink szerint kb. 10-150 µm hosszúságú és 200-1000 nm vastagságú, membránnal határolt struktúrák. Ezen „sejtnyúlványok” egy része vékonyabb és zárt végű, míg mások vastagabbak és mindkét végükön nyitottak, lehetővé téve a cső belsejében ionok, mRNS, miRNS, vezikulák, lizozóma és mitokondrium organellumok transzportját. Emellett leírtak mikrobiális transzfert is a nanocsövek felszínén, valamint lehetőség nyílik a sejtek fehérjeállományának intercelluláris „átadására” (trogocytózis) is a nanocsövek membránjában, igen nagy távolságokra is. A bemutatott vizsgálataink szerint az immun- (főként B) sejtekben a nanocsőképződés erősen függ a sejtek érettségi/differenciáltsági állapotától. Kimutattuk, hogy ezen különbségek egyrészt a sejtadhéziót és kiterülést („spreading”) befolyásoló sejtfelszíni integrin expressziós mintázat és az extracelluláris mátrix fehérjék közötti kölcsönhatásnak, másrészt a sejtmembrán megváltozott lipidösszetételének a következményei. Vizsgálataink felhívták a figyelmet arra is, hogy a sejtmembrán aktuális lipid raft tartalma meghatározza a potenciálisan kinövő nanocsövek számát, míg a koleszterin, noha esszenciális a raftok stabilizálásában, túl magas membrán szintje esetén gátolja a nanocsőképződést a membrán-rugalmasság csökkentése révén. Adataink megerősítették azt a korábbi hipotézist, hogy a nanocső növekedés és visszahúzódás egyensúlyát

alapvetően az aktin-polimerizáció/depolimerizáció egyensúly hajtja, továbbá kimutattuk a miozin 2a nem-izom motorfehérje szabályozó szerepét is ebben. Végül igazoltuk, hogy az immunsejtek (B és T limfociták, valamint makrofágok) képesek a nyitott végű ún. „tunneling” (alagútképző) nanocsöveken (TNT) keresztül egymás között MHC-antigén komplexek, mitokondriumok, lizoszómák valamint membrán raftban gazdag, jelenleg még ismeretlen molekuláris összetételű mikrovezikulák intercelluláris transzportjára. Mindezen folyamatok az immunrendszer működését sokrétűen befolyásolhatják, többek között pl. az antigén bemutatás, kostimuláció, T sejttes (celluláris) immunválasz fokozása, vagy a sejthalál szabályozása és ezen keresztül az egyes immunsejt populációk homeosztázisának szabályozása révén.

## Bevezetés

A sejtekből kinövő különböző aktin-tartalmú struktúrák, mint pl. filopódiumok vagy mikrovillusok már régóta ismertek a szakirodalomban. 2004-ben egy más típusú struktúrát, a membrán nanocsöveket (NT) és ezek hálózatait is megismerhettük az ideg- és az immunrendszer sejtjein [1-4]. Ezen úttörő tanulmányokban megismert, membránnal határolt, vékony és hosszú (100-1000 nm vastagságú, 30-300  $\mu\text{m}$  hosszúságú) struktúrák egy része zártvégű, egy másik típusuk pedig vastagabb és nyitott végű [5-6]. Ez utóbbiak intercelluláris kommunikációs csatornákként is képesek működni, így az „alagútképző” (tunneling nanotube, TNT) nevet kapták. Annak ellenére, hogy már sokféle sejt típus fiziológiás és patológiás körülmények közötti nanocsöves hálózaton keresztüli kommunikációját leírták [3-4, 7-9], továbbra sem teljesen világos, hogy milyen kritikus gének, molekulák, illetve mechanizmusok állnak a nanocsövek keletkezése és visszahúzódása, valamint irányultságuk mögött [10].

A nanocsövek biológiai jeletősége *in vitro* már sokrétűen bizonyítást nyert. A TNT-n keresztül többek között ionok (pl.  $\text{Ca}^{2+}$ ), mRNS, miRNS, prionok, membránfehérjék, membrán mikrodomének, vezikulák, intracelluláris organelumok transzportját és ezek potenciális funkcionális jelentőségét is leírták már [11-20].

Ezen transzport folyamatok („a csőlakók mozgásai”) nagyrészt a nanocső membránjában vagy a cső belsejében zajlanak, utóbbi esetben aktin- vagy mikrotubulus-kapcsolt motorfehérjék közreműködésével [15, 22].

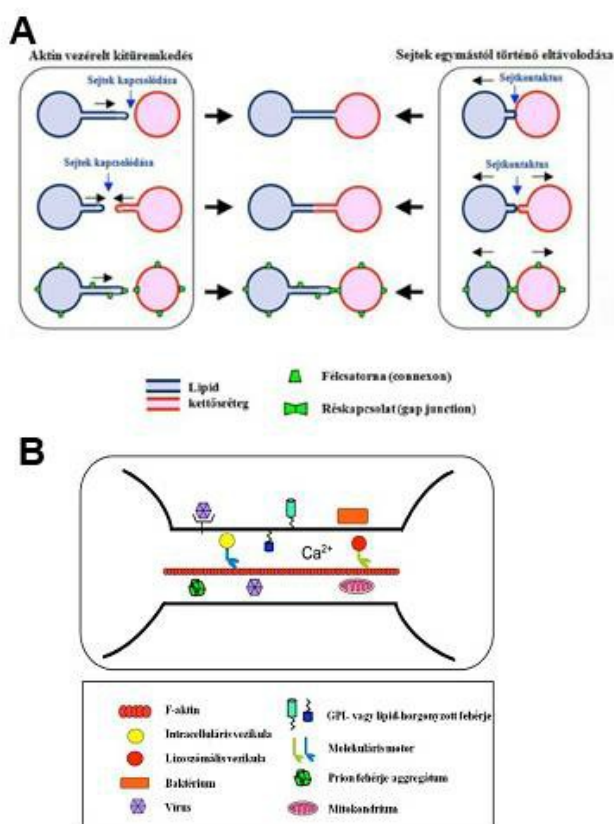
Ezen túlmenően, a nanocsövek felszínén is zajlanak transzport folyamatok („a kötéláncosok mozgásai”), melyek pl. mikróbák (baktériumok, vírusok) sajnos számunkra nem kedvező intercelluláris szóródását (a keresztfertőzés folyamatát) segítik elő [5, 23-26]. Újabban kimutatták, hogy a sejthalál folyamata során is kommunikálnak a „halódó” és az ép sejtek egymással „streamer”-nek nevezett, tipikusan vékony és hosszú nanocsöveken keresztül, akár sejthalál szignálokat közvetítve, vagy éppenséggel a sejthaláltól megmentő mitokondriumok transzferét elősegítve [18, 27-28]. Számos patológiaszituációban, pl. gyulladásos [29] vagy neurodegeneratív folyamatokban [30-31] feltételezik az intercelluláris kommunikáció vagy éppen a „mis-kommunikáció” esszenciális szerepét. Egy érdekes kuriózumként érdemes megemlíteni, hogy egymástól független baktérium törzsek képesek pl. egymás metabolikus „keresztáplálására” kokultúrában, intercelluláris nanocső-hidakon keresztül [32].

Végül az utóbbi évek egyik jelentős felismerése volt, hogy a tumor sejtek különféle típusai is képesek nanocsőhálózatokon keresztül kommunikálni. Ilyen módon képesek pl. egymás között mitokondriumok, rezisztencia faktorok cseréjére, illetve a stróma sejtekkel is kommunikálni nanocsöveken keresztüli mikroRNS transzport útján [33-37].

Figyelembe véve az utóbbi időben növekvő számú közvetlen kísérletes bizonyítékot is a nanocsövek/NT hálózatok *in vivo* megjelenését illetően [38-42], az előbbieken említett újabb megfigyelések kiemelik a nanocső hálózatokon keresztüli új intercelluláris sejtkommunikációs útvonal orvos-biológiai jelentőségét. Meg kell említeni mindenképpen, hogy nemcsak a neurodegeneratív betegségek, illetve a tumorok esetén tapasztalt, orvosi szempontból is



érdekes funkciók miatt kerültek a TNT-k az érdeklődés középpontjába, hanem az immunrendszer sejtjei közötti kommunikáció is gyakran nanocsöveken keresztül valósul meg, fontos effektor, illetve immunszabályozó funkciókkal kísérvé [39, 43]. Ilyen kommunikációt válthatnak ki myeloid, illetve lymphoid eredetű immunsejteknek pl. a sejteket érő különböző külső stresszhatások [27], a CD40L-receptor kölcsönhatás vagy bakteriális termékek dendritikus sejtekben [43-44], a komplement aktiváció opsonizált B limfocitákon [28] vagy a természetes ölősejtek aktiváló NK receptorának ligand kötése [45].



**1. ábra. A membrán nanocsövek képződésének lehetséges mechanizmusai és a nanocsöveken keresztüli transzport folyamatok.** (A) A nanocsövek képződhetnek az egyik sejt felől a másik felé induló aktin vezérelt membrán kinövés által vagy két sejt egyidejű kölcsönös, egymás felé irányuló nanocső növesztése révén. Az egyirányú kapcsolódás megvalósulhat connexon fehérjék és réskapcsolat (gap junction) közreműködésével is. Másrészt nanocsöves kapcsolatok kialakulhatnak sejtsztódást követően a leány sejtek eltávolodása során vagy előzetes, tartósabb sejtkapcsolatokat (mint pl. immunológiai szinapszis) követően. (B) A kialakuló nanocső kapcsolatokon keresztül azok belsejében ionok, vezikulák, sejtorganelumok, prion fehérje aggregátumok, miRNS vagy vírusok intercelluláris transzportja egyaránt megvalósulhat, feltehetően különböző motorfehérjék közvetítésével. Ezen kívül a csövek felszínén is megvalósulhat baktériumok intercelluláris transzportja. (Forrás: [20])

Mindezen, alig több mint egy évtized alatt felhalmozódó hatalmas ismeretanyag mellett persze számos alapvető kérdés még nyitott vagy erősen ellentmondásos maradt a nanocsövek képződésének mechanizmusát, illetve az azt szabályozó tényezőket illetően. A nanocsőképződés indukciójában szerepet játszó géneket, fehérjéket illetően csak néhányat lehet említeni, melyek esetében egyértelműsíthető általános szerepük többféle sejttípus esetében is. Így pl. kiemelhető az M-Sec (vagy másnéven TNFaip2) mint kulcsmolekula, melyről Ohno és munkatársai kimutatták, hogy a RalA kismolekulatömegű GTPázzal és az exociszta komplexszel kooperációban képes nanocsőképződést indukálni, az aktin hálózat átrendeződése révén [10, 46-47]. Az indukciós komplex stabilizálásában kimutatták továbbá az LST1 szerepét is [48]. Zurzolo és mtsai. a prion-szerű „misfolded” fehérjék (mint pl. az amyloid  $\beta$ ,  $\alpha$ -synuclein vagy tau) nanocsöveken keresztüli intercelluláris transzportjának részleteit vizsgálva arra a következtetésre jutottak, hogy a filopódiumok és a nanocsövek megkülönböztethetők egymástól azon tulajdonság alapján, hogy a VASP (vazodilátor stimulált foszfoprotein)/CDC42 sejtciklus reguláló fehérje/IRSp53 (inzulin receptor tirozin kináz szubsztrát BAR-domén típusú fehérje) hálózat ellentétes (pozitív, illetve negatív) szabályozó hatást fejt ki a filopódium, illetve TNT képződésre [49], bár ezen szabályozás részletei is még több ponton ellentmondásosak maradtak.

Továbbra sem ismert azonban, hogy milyen tényezők, molekulák vesznek részt pl. a sejtből kinövő membrán nanocsövek térbeli irányításában. Bár egy 35 kDa molekulatömegű transzmembrán receptort, a RAGE (Receptor for Advanced Glycosylation Endproduct) fehérjét és egyik ismert ligandumának, az S100A4  $\text{Ca}^{2+}$ -kötő fehérjének a gradiensét feltételezték, mint egy ilyen irányító rendszert [21, 50], azonban a RAGE erősen korlátozott és szövetspecifikus expressziójának fényében valószínűleg nem általános érvényű a szerepe. Feltételezhető, hogy egyéb eddig ismeretlen, hasonló gradiens-szenzor rendszerek is felelősek lehetnek az irányításért.

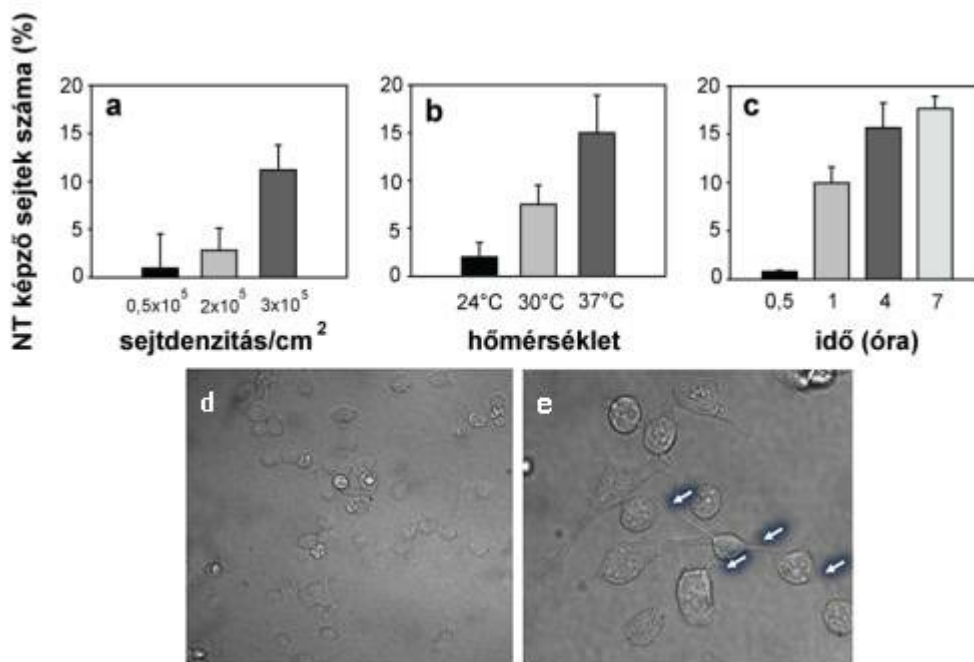
Noha a legtöbb adat a nanocsöveket illetően az immunrendszer sejtjein áll rendelkezésre, ez sajnos nem vonatkozik a B sejtekre, az ellenanyagfüggő humorális immunválasz kulcssejtjeire, amelyek ugyancsak feltételezhető kulcsszereplői fontos celluláris kommunikációs hálózatoknak az immunválasz során. Ezen kívül számos fontos részlet a környezeti kölcsönhatások, az integrinek, az intracelluláris szabad  $Ca^{2+}$  szint és az akto-miozin rendszer nanocsőképződésben betöltött szerepét illetően még nincs részleteiben feltárva. A most röviden bemutatásra kerülő kutatásaink elsődleges célja a B sejtek példáján keresztül (ahol számos B sejt vonal és primer B sejt típus segítségével az érési folyamat, illetve differenciálódás különböző stádiumait is modelleztük) az említett, még ismeretlen vagy ellentmondásos részletek tisztázása volt. Továbbá, célunk volt a plazmamembrán lipid összetétele, mikrodomén struktúrája és mechanikus tulajdonságai, valamint a nanocső képzési hajlam közötti összefüggések vizsgálata is, hiszen ezt a fontos kérdést, mely különféle lipid-anyagcsere zavart betegségek esetében különösen érdekes lehet, még nem tanulmányozták egyáltalán molekuláris szinten részleteiben. Két kiemelendő kísérleti stratégiai megközelítést alkalmaztunk kutatásaink során, egyrészt a mikroszkópos képalkotás élősejtes, szuperrezolúciós formáját, másrészt a „membrán lipidológiai” kérdések kapcsán egy nagy érzékenységgű és feloldású ún. „shotgun” tömegspektrometriás lipidomikai analízist.

## **Eredmények és megvitatásuk**

### **A B sejtek sajátos morfológiájú nanocső hálózatokat képeznek, érettségi és differenciáltsági állapotuktól függő módon**

Vizsgálataink középpontjában a B limfociták állnak, mert az immunrendszerben az antitest-termelő B limfociták az adaptív humorális immunválasz kulcskomponensei, ahol a nanocsövek fontos szerepet játszhatnak. Az immunrendszer egyéb sejtjei is képesek membrán nanocsövek létrehozására, de amíg pl. a T limfociták, illetve a makrofágok között kialakult csövekről már széles körű ismeretekkel rendelkezünk a szakirodalomból [5, 7, 23, 51-52], addig a B sejtek közötti membrán nanocsövek jóval kevésbé

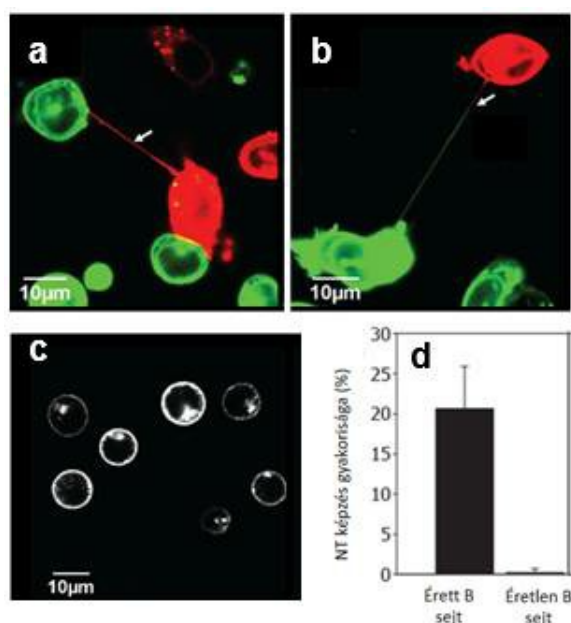
karaktérizáltak. Ezért vizsgálataink során célunk volt a B sejtek közötti membrán nanocsövek *in vitro* képződéséhez vezető optimális környezeti feltételek (hőmérséklet, gáz-atmoszféra, extracelluláris mátrix modell felszín, inkubációs idő stb.) feltérképezése.



**2. ábra. Az érett egér B sejtek membrán nanocső képzésének denzitás, hőmérséklet és idő függése.** (a) Alacsony ( $0,5\text{-}2 \times 10^5/\text{cm}^2$ ) sűrűség esetén az érett B sejtek kis számban képeznek NT-t, feltehetőleg az egymástól való nagy távolság miatt, míg a  $3 \times 10^5/\text{cm}^2$  denzitás optimális az NT képződéshez. (b) A sejtek NT képző képessége szobahőmérsékleten ( $\sim 24^\circ\text{C}$ ) alacsony, az NT-t képző sejtek gyakorisága a hőmérséklet emelkedésével nő. Az optimális hőmérséklet a sejtek számára az NT képzéshez  $37^\circ\text{C}$ . (c) Az NT képző sejtek gyakorisága az idő előrehaladtával nő, amelyet a sejtek időköz-beni osztódása is elősegít. Az eredmények három párhuzamos mérés átlag értékeit mutatják, mintánként minimum 500 sejtől számolva (átlag $\pm$ SD). (d) Érett egér B sejtek  $25^\circ\text{C}$ -on fibrinektin nélkül inkubálva. A sejtek között nanocsövek nem láthatók. (e) Érett egér B sejtek  $37^\circ\text{C}$ -on fibronektinnel bevont felszínen inkubálva. A sejtek között kiterjedt nanocsőhálózat alakul ki.

Vizsgálataink alapján az érett B sejtek spontán módon képesek kiterjedt membrán-nanocső hálózat létrehozására, azonban kizárólagosan a fizioiógiaához közelálló körülmények között. Az érett B sejtek szobahőmérsékleten pl. ritkán hoznak létre nanocsöveket (csupán a sejtek 0-5%-a, ennek feltételezett oka a sejtmembrán csökkent fluiditása), számuk  $37^\circ\text{C}$ -on éri el a maximumot (10-15%) egy optimális kezdeti sejtdenzitás

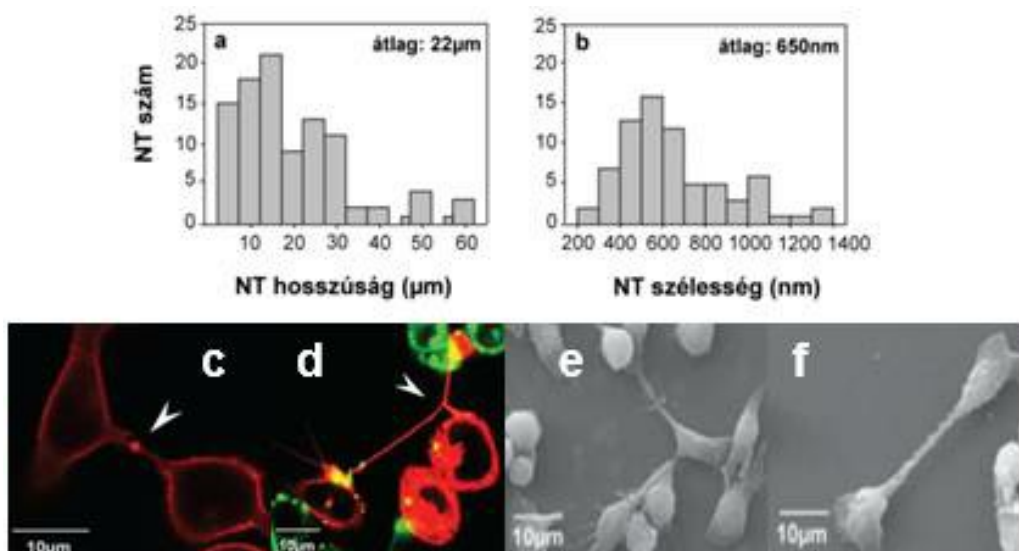
mellett ( $3 \times 10^5/\text{cm}^2$ ) (2.a,b ábra). Magasabb hőmérséklet ( $40-42^\circ\text{C}$ ) sejthalálhoz vezet. A B sejtek nanocső formáló képessége időfüggést is mutat (2.c ábra), miszerint az NT-képző sejtek gyakorisága nő az idő előrehaladtával: 1-2 órás inkubálás ( $37^\circ\text{C}$ , 5%  $\text{CO}_2$ ) esetén a sejtek 10-15%-a formál nanocsöveket, az inkubációs idő emelésével (4-7 óra) ez csupán kismértékben emelkedik meg (15-20%). Hosszabb inkubációs idők alkalmazásakor a gyors osztódás miatt a sejtszám/sejtsűrűség jelentős megnövekedése az eredmények kiértékelhetetlenségét okozza és fokozott sejthalál is megfigyelhető.



**3. ábra. Az érett és éretlen egér B sejtek NT képzése.** (a) A DiI-al (1,1'-Diocta-decyl-3,3,3',3'-Tetramethyl-indocarbocyanine Perchlorate; piros) és DiD-el (1,1'-Dioctadecyl-3,3,3',3'-Tetramethylindo-dicarbo-cyanine, 4-Chlorobenzenesulfo-nate Salt; zöld) jelölt érett B sejtek között kialakult NT egyirányú, mivel kizárólag a DiI-al jelölt sejt fluoreszcens jelét expresszálja, vagyis a piros sejt membránja alkotja az NT-t. (b) A DiI-al (piros) és DiD-el (zöld) festett érett B sejtek között kialakult NT kétirányú, mivel mindkét sejt fluoreszcens jelét expresszálja, azaz mindkét sejt membránja részt vett az NT kialakulásában (ami történhetett aktin vezérelt úton vagy előzetes sejt-sejt (pl. immunológiai szinapszis) kapcsolatot követően, a sejtek szétválása következtében). (c) Az éretlen B sejtek nem képeznek nanocsöveket, még az optimális környezeti feltételek ( $37^\circ\text{C}$ , 5%  $\text{CO}_2$ , fibronectin bevonat) biztosítása mellett sem. (d) Amíg az érett B sejtek kiterjedt nanocsőhálózat létrehozására képesek, addig az éretlen B sejtek nem rendelkeznek membrán nanocsőformáló képességgel. A felvételek Olympus IX81 inverz CLSM készülékkel (60x olaj immerziós objektív, (N.A.: 1.1) készültek.

A B sejtek a fent említett körülmények mellett megfelelő extracelluláris mátrixot is igényelnek. Sima boroszilikát felszínen és poly-L-lizinnel vagy csak kollagénnel bevont felületen a sejtek lekerekedett alakúak, nem képeznek NT-eket

(2.d ábra). Ezzel szemben fibronektin és laminin bevonatokon a sejtek letapadnak az aljzathoz, szétterülnek, és kb. 10-15%-uk NT-ket is képez (2.e ábra). Érdekes módon az éretlen B sejtek a fiziológiához igen közeli körülmények biztosítása mellett sem formálnak NT-ket (3. ábra).



**4. ábra. Az érett B sejtek közötti membrán nanocsövek morfológiai változatossága és méreteloszlása.** (a) Az érett B sejtek által képzett NT-k szélessége 5 és 65  $\mu\text{m}$  között változik, az átlagos szélességük 22  $\mu\text{m}$ , amely 1,5-2 sejt távolságnak feleltethető meg ( $n \geq 100$ ). (b) Az NT-k vastagsága rendkívül nagy variációt mutat, 200 nm-től egészen 1400 nm-ig változhat, az átlagos vastagságuk 650 nm ( $n \geq 100$ ). (c) Repräsentatív felvétel Alexa647 festékekkel konjugált CTX-B-vel jelölt sejtek osztódását követően kialakuló NT-ről. A jól látható osztódási gyűrű (fehér nyíl) jelzi, hogy az NT az osztódó sejtek szétválásakor alakult ki (Olympus IX81 inverz CLSM, 60x olaj immerziós objektív, N.A.: 1.1). (d) DiI-al jelölt (piros) sejtek között kialakuló elágazó NT reprezentatív felvétele (Olympus IX81 inverz CLSM, 60x olaj immerziós objektív, N.A.: 1.1). (e, f) Érett B sejtekről és a közöttük kialakult vastag NT-ről készült pásztázó (scanning) elektron mikroszkópiás (SEM) (ZEISS EVO 40XVP, 5000x nagyítás) felvételeken látható, hogy az NT-k végei kiszélesednek, nyitott végűek, valamint a sejtekkel ellentétben nem tapadnak a felszínhez. A statisztika Olympus IX81 inverz konfokális lézerpásztázó mikroszkópiával (CLSM) (60x olaj immerziós objektív, (N.A.: 1.1) és strukturált illuminációs szuperrezolúciós mikroszkópiával (SIM) (Zeiss Elyra S1, 63x, N.A.: 1.4 objektív) készített felvételek alapján készült DiI és Alexa488-CTX-B jelölt sejtek által képzett NT-kről. Az eredmények három független mérésből származnak, legalább 100 sejtől számolva.

Vizsgálataink alapján az érett B sejtek által kialakított NT-k morfológiája rendkívül változatos. A képződött NT-k között nyitott (mindkét végén tölcsérszerűen kiszélesedő) és zárt csövek is megfigyelhetők (4.d-f ábra). A sejtek által képzett NT-k gyakran elágaznak és jellegzetes,  $120^\circ$ -os szöget bezáró hármasszerű elágazást alkotnak (4.d ábra). Egyes NT-ken látható az osztódási gyűrű is, bizonyítva, hogy az NT az osztódó sejtek között, a sejtek szétválásakor alakult ki (4.c ábra).

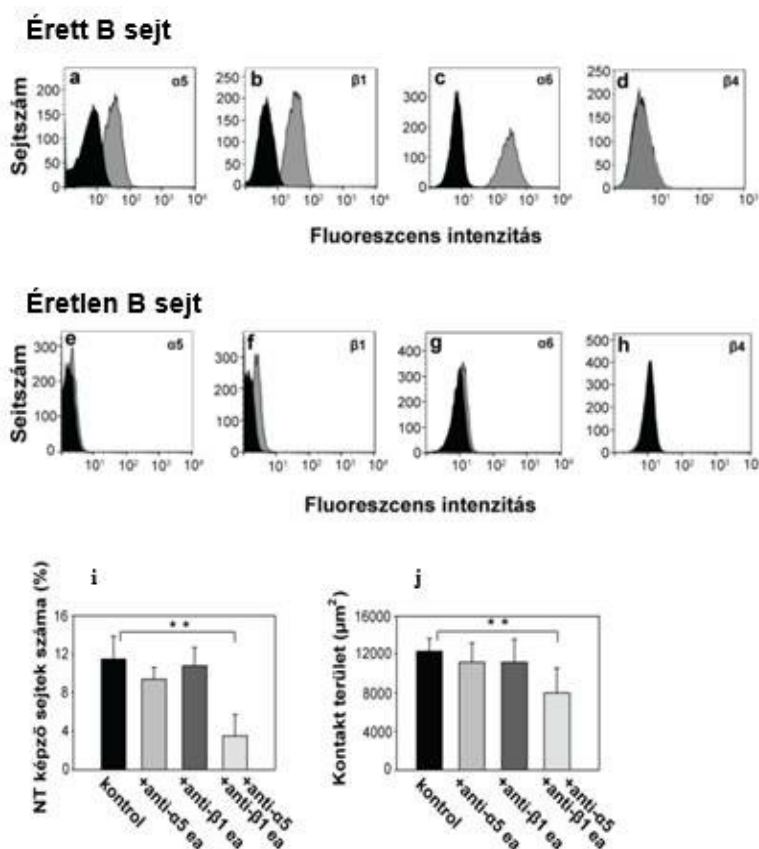
Továbbá a B sejtek nanocsövei a többi sejtnyúlványtól eltérően nem rögzülnek az aljzatra, hanem a tápfolyadékban szabadon lebegnek (4.e,f ábra). A B sejtek nanocsövei hosszúság és vastagság eloszlásuk alapján is nagy változatosságot mutatnak. Az NT-k átlagosan 650 nm vastagságúak, ugyanakkor átmérőjük széles határok között mozog (200–1400 nm) (4.b ábra).

Átlagos hosszúságuk  $\sim 22 \mu\text{m}$ , (4.a ábra), ugyanakkor egyes speciális sejttypusnál, mint pl. mandula B sejtek, elérheti a  $150 \mu\text{m}$  hosszt is. A T sejtek nanocsöveivel összehasonlítva, az átlagos hosszúság nagyjából megegyezik, ugyanakkor a B sejtek NT-i feltűnően vastagabbak (4.b ábra) [23].

### **A limfociták nanocsőképző kapacitása szelektív integrin expressziófüggést mutat**

Mivel a limfociták nanocsőképzése szempontjából meghatározónak bizonyult az alkalmazott extracelluláris fehérje típusa (NT növekedés kizárólag fibronectin, illetve laminin bevonaton volt tapasztalható), ezért az extracelluláris mátrix szerepének feltárására további vizsgálatokat végeztünk. Jól ismert [53], hogy a sejtadhéziós molekulák legnagyobb csoportját alkotó sejt felszíni integrinek a flexibilis FN-III doménon keresztül képesek szelektív kölcsönhatásra a fibronectinnel (FN). Az érett és éretlen egér B sejtek nanocsőhálózat képzésére való alkalmasságát így vsz. többek között a felszínükön aktuálisan expresszált integrinek mintázata és szintje is befolyásolja. A megfigyelt különbségnek tehát egyik lehetséges oka, hogy amíg az érett sejtek expresszálják a FN receptoraként ismert  $\alpha 5/\beta 1$ , valamint a laminin receptoraként ismert  $\alpha 6/\beta 1$  integrineket (5.a-d ábra), addig az éretlen B sejtek egyik integrin receptor kombinációt sem expresszálják (5.e-h ábra). Az egyes integrin láncok szelektív blokkolása vezetett arra a megállapításra, hogy a sejtek NT-formálása és adhézioja szoros összefüggést mutat, továbbá, hogy az adhézio hatására a sejtek addigi kerek alakja megváltozik és szabálytalan alakot vesz fel, a sejtek mintegy „kiterülnek” az extracelluláris mátrix fehérjéken (ECM) (5.i,j ábra). Eredményeink azt mutatják, hogy a B limfociták érése vagy differenciálódása

során tapasztalható változó integrin-expressziós mintázat meghatározó az ECM fehérjékkel való kölcsönhatáson keresztül az NT képződés szabályozásában.



**5. ábra. Az érett és éretlen B sejtek integrin expressziója és a fibronectin-B sejt kontaktus jelentősége a nanocső képződésben.** (a-d) Az érett B sejtek magasan expresszálják az FN receptor  $\alpha 5 \beta 1$  és a laminin receptor  $\alpha 6 \beta 4$   $\alpha 6 \beta 1$  integrinek láncait. (e-h) Az éretlen B sejten nem detektálható  $\alpha 5$ ,  $\alpha 6$  és  $\beta 4$  lánc, míg a  $\beta 1$  lánc alacsony expressziót mutat. Az  $\alpha 5$ ,  $\alpha 6$  és  $\beta 4$  láncok hiánya következtében nem alakulnak ki az FN és laminin receptoraként ismert integrinek. A hisztogramokon a kontroll sejtek fekete, míg az ellenanyaggal jelölt sejtek fluoreszcens intenzitása szürke színnel van jelölve. A reprezentatív hisztogramok három párhuzamos mérés egyikéből származnak. A mérésekhez FACS Calibur áramlási citométert és Cell-Quest szoftvert alkalmaztunk, az eredményeket pedig FlowJo segítségével értékeltük ki. (i) Az NT-t képző érett B sejtek gyakorisága kis mértékben csökken az FN receptor  $\alpha 5$  integrin láncának ellenanyaggal történő blokkolása következtében, nem változik a  $\beta 1$  láncának blokkolását követően, azonban szignifikánsan csökken az  $\alpha 5/\beta 1$  láncainak együttes blokkolásakor. (j) Az NT-t képző sejtek számához hasonlóan, a sejtek kontakt területe az FN-nel nem változik jelentősen az  $\alpha 5$  vagy  $\beta 1$  láncok blokkolása következtében, azonban a két lánc együttes blokkolása szignifikáns csökkenést eredményez. A kiértékeléshez a sejtekről készült felvételek Olympus IX81 inverz CLSM készülékkel (60x olaj immerziós objektív (N.A.: 1.1) készültek. Az eredmények három független mérésből származnak, legalább 100 sejtől számolva (átlag $\pm$ SD).



Az FN és laminin a sejtekkel való kölcsönhatásukat követően szignalizációs útvonalakat indítanak el, amelyek nagyban hozzájárulnak a sejtek adhéziójához [54-55]. A laminin képes szabályozni a B sejtek fejlődését vagy effektor funkcióit, kiemelten az  $\alpha 6$  integrin láncon keresztül [56-57]. Jól ismert, hogy az ECM-sejt kapcsolatnak meghatározó szerepe van a sejtek adhéziós, migrációs és citoszkeletális folyamataiban [53, 58-59].

Ezek az eredmények összevetve az általunk kapott eredményekkel bizonyítják, hogy az ECM-sejt kapcsolatnak kiemelt szerepe van a sejtadhézióban és a sejtek szétterülésének folyamatában, valamint meghatározó faktor a sejtek NT képzésében is.

Ezt támasztja alá az is, hogy az NT-t nem képző éretlen egér B sejten nem sikerült kimutatnunk az FN vagy laminin receptoraiként ismert integrineket. Ezen sejtek esetében nem tapasztaltunk sem adhéziót sem a sejtek szétterülését FN és laminin ECM-en sem. Összességében tehát elmondható, hogy az ECM-sejt kölcsönhatásnak meghatározó szerepe van a sejtek adhéziós és szétterülési folyamataiban, amelyek fontos faktorok a sejtek NT képzésében. Úgy gondoljuk, a T sejteknél tapasztalt hasonló eredmények alapján, hogy ezen eredményünk legalábbis limfoid sejtekre általános érvényű lehet.

**A nanocső „növekedés és visszahúzódás egyensúlyt”  $Ca^{2+}$ -függő fehérjéken keresztül az aktin polimerizáció-depolimerizáció kontrollálja, amit a B sejtekben a miozin 2a motorfehérje is szabályoz**

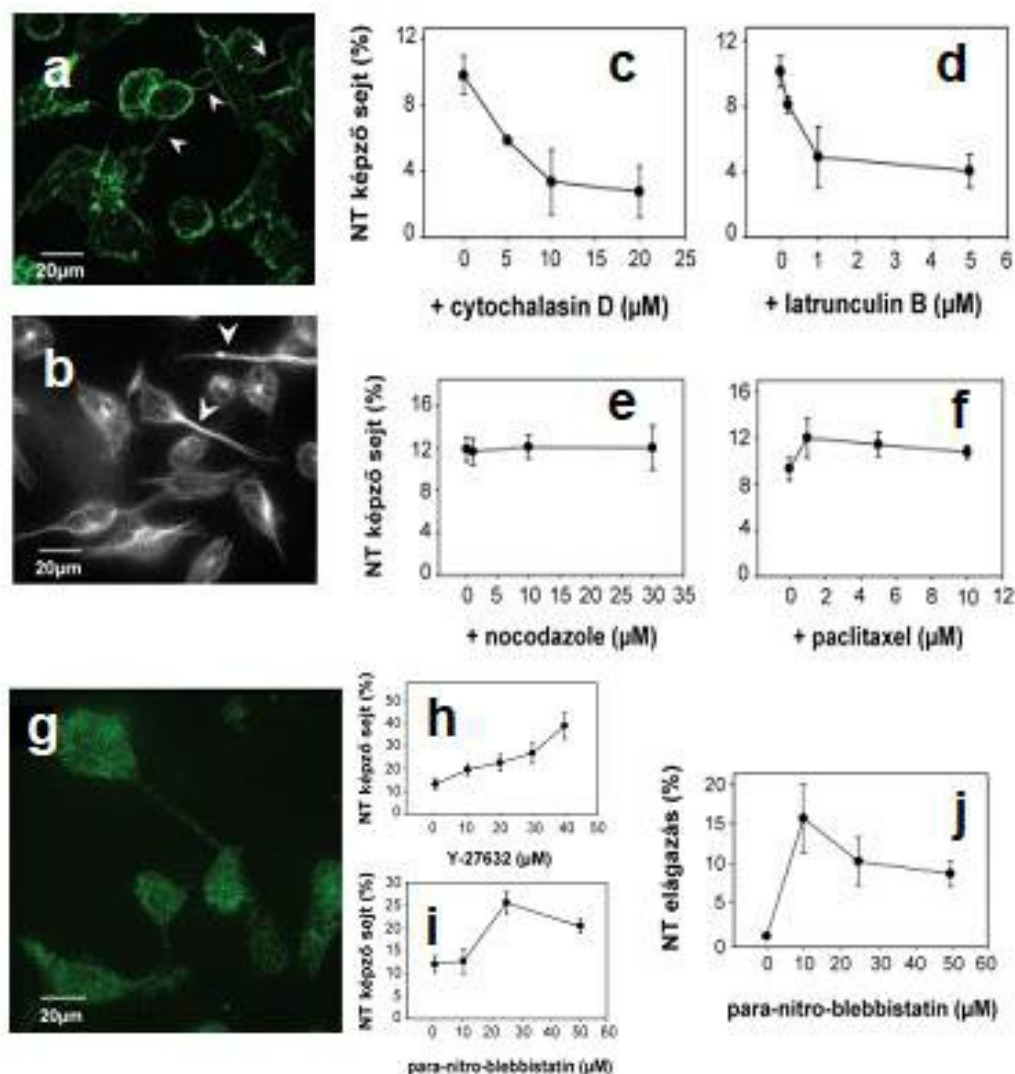
Nagyfelbontású strukturált megvilágítású (SR-SIM) mikroszkópiával sikerült bizonyítanunk, hogy az általunk vizsgált B sejtek közötti NT-k mindegyike tartalmaz F-aktint és a többségük (~85 %) – a T sejtek nanocsöveitől eltérő módon – mikrotubulust is (6.a,b ábra) [14, 23]. Felmerül a kérdés, mi lehet ezeknek a citoszkeletális elemeknek a jelentősége az NT-k életében. Ezért vizsgálatokat végeztünk mind az aktin, mind a mikrotubulus NT-képződésben és stabilitásban betöltött szerepének tisztázására. A sejteket aktin, illetve mikro-

tubulus polimerizációt gátló anyagokkal kezeltük. Az aktin polimerizáció gátlását citochalasin D-vel és latrunculin B-vel végeztük. Mindkét kezelés már viszonylag kis koncentrációban is jelentősen lecsökkentette az NT-k számát (6.c,d ábra). A mikrotubulus polimerizáció gátlására nocodazolt, a mikrotubulusok stabilizálására paclitaxelt alkalmaztunk. Ezek az általunk alkalmazott koncentrációk egyikén sem okoztak változást az NT-k számában (6.e,f ábra).

Az eredmények alapján az F-aktinnak elengedhetetlen szerepe van az NT-k kialakításában, ugyanakkor a mikrotubulusok sem az NT-k képződésében, sem azok stabilizálásában nem vesznek közvetlenül részt. Ezek alapján feltételezhető, hogy az aktin „aktív vázfehérjéje” az NT-k-nek, míg a mikrotubulus passzív szerepet játszik, feltehetően az intercelluláris transzport közvetítésében érintett.

A mikrotubulus szerepe a transzport folyamatban még ismeretlen, feltételezésünk szerint esetenként motorfehérjékkal együttműködve vesz részt vezikulák és sejt organellumok szállításában.

A  $Ca^{2+}$  ionnak kiemelt szerepe van a sejt működésében, részt vesz a sejt aktivációban, az effektor funkciókban, a jelátviteli folyamatokon keresztül a gén expresszióban, valamint a sejt differenciációban [60-61]. Továbbá, a citoplazma  $Ca^{2+}$  szintje az aktin hálózat átrendeződését is szabályozza [62-65]. A  $Ca^{2+}$  mobilizáció és a citoskeleton átrendeződése közötti kapcsolat a T sejtek aktivációjában jól ismert [66]. A B sejtekben az intracelluláris szabad  $Ca^{2+}$  szint és az aktin polimerizáció-depolimerizáció egyensúlya között fordított (inverz) kapcsolat áll fenn, vagyis a magas intracelluláris szabad  $Ca^{2+}$  szint negatívan befolyásolja a filamentáris aktin mennyiségét [62], ezáltal az olyan aktin alapú sejnyúlványok növekedését, mint amilyenek a membrán nanocsövek. Kísérleteinkben ionomycinnel, illetve thapsigarginnal kontrollált  $Ca^{2+}$  szint változások hatásán keresztül igazoltuk a kalcium ionok közvetlen szerepét a nanocsőképződésben [67].



**6. ábra. Az F-aktin és a mikrotubulusok jelenléte és szerepe az érett B sejtek által képzett membrán nanocsövekben és a miozin 2a nanocsőképződést szabályozó hatása.** (a) Alexa488-al konjugált phalloidinnal jelölt B sejtek. Az F-aktinról készült SIM (Zeiss Elyra S1, 63x N.A.: 1.4 objektív) felvételeken jól látható, hogy a sejtek által képzett összes NT gazdag F-aktinban. (b) SIM (Zeiss Elyra S1, 63x N.A.: 1.4 objektív) felvétel anti-tubulin elsődleges és Alexa488 másodlagos ellenanyaggal jelölt érett B sejtekről. Mind a sejtekben, mind az általuk képzett NT-kben kimutatható a mikrotubulusok jelenléte. A sejtek kezelése az NT kialakulást megelőzően cytochalasin D (c) vagy latrunculin B (d) aktin inhibitorral az NT képző sejtek gyakoriságának csökkenését idézi elő koncentráció függő módon. A mikrotubulus polimerizáció gátlása az NT kialakulása előtt nocodazole inhibitorral (e) vagy a mikrotubulus stabilizálása az NT növekedést megelőzően paclitaxel (f) hozzáadásával. A kezelések nincsenek hatással a sejtek NT képző kapacitására. Az eredmények három független mérésből származnak, mintánként legalább 500 sejtől számolva. (g) Repräsentatív SIM (Zeiss Elyra S1, 63x N.A.: 1.4 objektív) felvétel miozin IIA-t expresszáló A488-al konjugált antimiozin IIA ellenanyaggal jelölt érett B sejtekről. (h) A sejtek miozin IIA aktivitásának blokkolása Y-27632 inhibitorral (Rho-kináz gátlás) növeli az NT képző sejtek számát koncentráció függő módon. (i) Szintén a koncentráció növelésével növekszik az NT képző sejtek gyakorisága para nitroblebbistatin inhibitorral történő kezelés hatására, azonban magas koncentrációnál (50 μM) visszaesik ez az érték. A csökkenést a para-nitro-blebbistatin magas koncentrációban való alkalmazása során bekövetkezett citotoxikus hatásnak tulajdonítjuk. (j) Az NT-k között kialakuló elágazások száma 10 μM para-nitroblebbi-statinnál még emelkedik, azonban 25 és 50 μM-nál az érték fokozatosan csökken, feltehetően szintén a magas koncentrációnál fellépő citotoxikus hatás következtében.

## Hogyan befolyásolja a plazmamembrán aktuális lipidösszetétele a nanocső képződést?

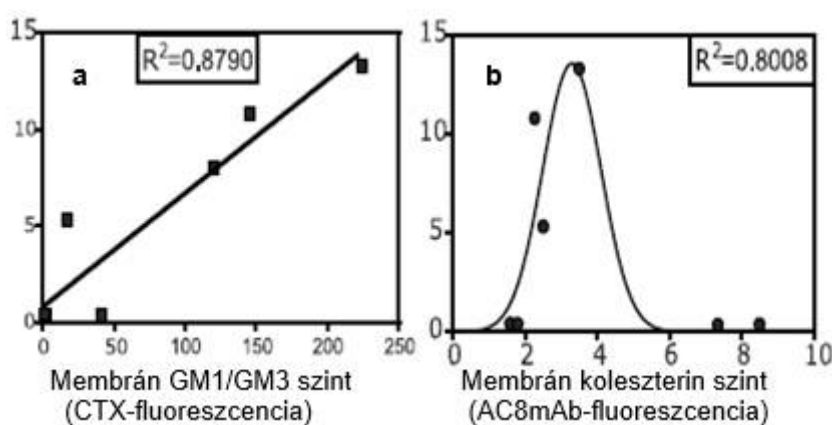
Liposzóma modellrendszereken és intakt sejteken végzett kutatások eredményei azt mutatták, hogy a membránok lipid komponensei sokféle tulajdonságuk alapján képesek befolyásolni a nanocső struktúrák „nanomechanikai kihúzásához” szükséges erőt, mint pl. a membrán-görbületet befolyásoló térszerkezeti tulajdonságaik vagy a membrán mechanikai tulajdonságait/rendezettségét befolyásoló stabilizáló tulajdonságaik (pl. koleszterin, szfingolipidek) [68-78].

Nemrégén publikált vizsgálataink [79], melyek a B limfociták teljes érési/differenciálódási folyamatát és tumoros transzformációit is felölelő sejt-együttesen (primer sejtek és sejtvonalak egér, valamint humán forrásból) zajlottak, néhány igen fontos és új következtetéshez vezettek. Ezen kutatások során alapvetően egy új, komplex lipidomikai analízist is alkalmaztunk az éretlen (nanocsőképzésre képtelen) és az érett (nanocsövek spontán képzésére hajlamos) B sejtek összehasonlítására membrán lipid összetétel vonatkozásában. Ezen túlmenően megvizsgáltuk néhány, a lipidomikai analízisben kiszűrt lipid membránszintjének célzott módosításával azoknak a sejtmembrán rendezettségére, mechanikai tulajdonságaira (elaszticitás) és nanocsőképzésre gyakorolt hatásait.

Ezen vizsgálatokból kiderült, hogy a nanocsőképződést jelentősen segítik a raftofil foszfatidilkolin (PC) lipid speciestek, a membrán belső rétegében feldúsuló, többszörösen telítetlen zsírsavláncokat tartalmazó lipidek (PUFA/DHA) vagy a pozitív membrángörbületet indukálni képes, nagy „fej-térkitöltésű” glikozilált ceramidok, gangliozidok (GlcCer, LacCer, GM1/GM3) [79]. Egy másik igen fontos megfigyelés az volt, hogy a nanocsőképződés gyakorisága a membrán gangliozid (GM1/GM3) szintjével szoros, lineáris korrelációt, míg a membrán koleszterin szinttel egy maximumon átmenő, közel Gauss-i összefüggést mutatott. Mindkét membrán lipid féleség arról ismert, hogy az ún. „lipid raft”

membrán mikrodomének domináns komponensei, többek között limfocitákban is [78, 80].

Eredményeinket úgy értelmezzük, hogy a szfingolipid mennyisége egyértelműen meghatározhatja a sejtmembrán területegységére jutó lipid tutajok (raftok) számát. Bár a koleszterin szükséges ezen mikrodomének stabilizálásához, azonban túlzottan magas membrán szintje a membránviszkozitás/rigiditás növekedéséhez vezet, ami a rugalmasság csökkenése révén a nanocsőképződést gátolhatja, összhangban adatainkkal (7.a,b ábra).



**7. ábra. A plazma membrán szfingolipid (gangliozid) és koleszterin szintjének összefüggése a nanocsőképződés gyakoriságával.** Az ábra a nanocsövet képző sejtek %-os arányát mutatja a sejt membrán gangliozid (a), illetve membrán koleszterin (b) szintjének függvényében. A gangliozid szintet telítésben alkalmazott fluoreszcens cholera toxin B (Alexa488-CTX), míg a koleszterin szintet fluoreszcensen jelzett monoklonális anti-koleszterin antitest (A488-AC8 mAb) segítségével, áramlási citometriával határoztuk meg. Mindkét mérés-sorozatban 9 különböző érettségi stádiumú, illetve differenciáltsági állapotú egér, illetve humán B sejtvonalat alkalmaztunk [79].

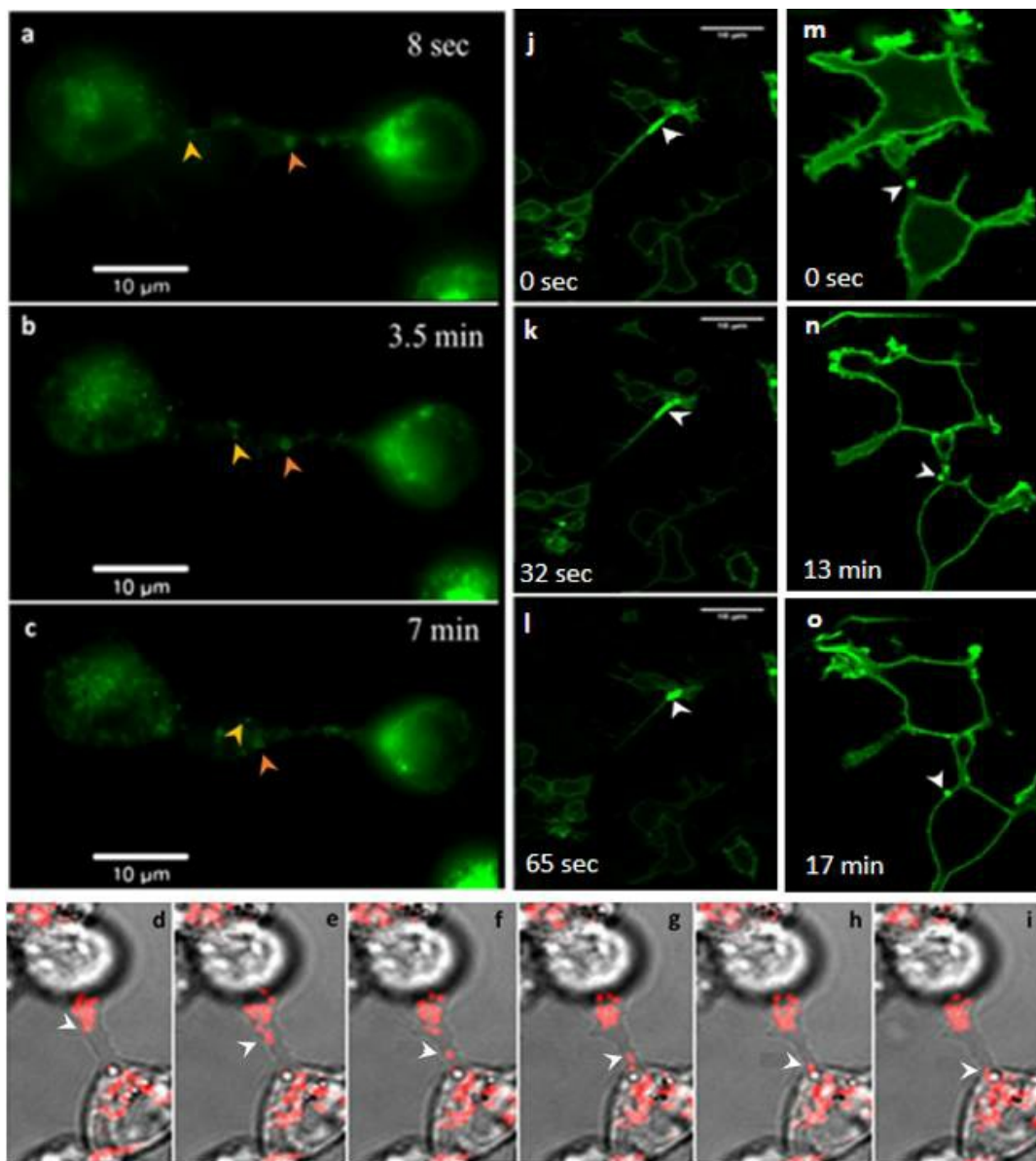
Továbbá, más csoportok korábbi eredményeivel is összhangban arra a fontos következtetésre jutottunk, hogy nagy valószínűséggel az aktuális „lipid raftok száma” (főként a PIP2-ben gazdag raftoké) a potenciális membrán-aktin cito-szkeleton kapcsolódási pontok számának [79, 81-82] befolyásolásán keresztül is szabályozhatja a nanocsőképződés gyakoriságát.

## **A B sejtek és makrofágok képesek membrán mikrovezikulák, ko-stimulátor membránfehérjék és mitokondriumok intercelluláris transzportjára a nanocsőhálózatokon keresztül**

A membrán nanocsövekről már több sejttípuson kimutatták, hogy az intercelluláris anyagtranszport folyamatokban játszanak szerepet. Mivel a B sejtek közötti membrán nanocsövek funkciójáról eddig semmilyen irodalmi adattal nem rendelkezünk, ezért vizsgálatainkat ezirányban is kiterjesztettük. Nagyfelbontású SIM kísérleteink alapján az érett B sejtek képesek membrán mikrovezikulumok akár kétirányú transzportját megvalósítani (8.a-c ábra) nanocsöveken keresztül [67, Matkó és társai, 2017, *MAF Journal*, közlésre beküldve]. A sejtek az őket összekötő nanocsövek révén képesek tudomást szerezni egymás energiaállapotáról, így egy esetleges energiahiány észlelésekor azt mitokondriumok NT-n keresztül történő átadásával képesek ellensúlyozni (8.d-i ábra). Gurke és munkatársai beszámoltak endocitikus organellek átjutásáról egyik sejtől a másikba NT-ken keresztül [15], valamint mitokondrium transzportját is leírták PC12 sejtek között, amelyek szerepe az apoptózis folyamatában lévő sejtek „megmentése” volt [18].

Ezek alapján a B sejtek között létrejövő mitokondrium transzportnak is lehet az a szerepe, hogy az egészséges sejtek segítséget nyújtsanak más sejteknek mintegy menekülési utat biztosítva a sejthalál folyamatától. Ez pedig befolyásolhatja a B sejtek homeosztázisát is.

A mikrovezikuláris és mitokondriális anyagátadási folyamatok a B sejtek NT-inek belsejében valósulnak meg, ugyanakkor az NT-k membránjában is végbemehetnek transzportolyamatok. Ilyen, az NT-k felszínén történő anyagátadás például az immun kostimulátor fehérjék intercelluláris áramlása (8.j-o ábra). A B sejtek felszínén expresszálandó kostimulációs molekulák nélkülözhetetlenek az antigén bemutatás folyamatában és az immunológiai szinapszis kialakulásában, ezért ezeknek a molekuláknak az NT-n keresztüli transzportja lényeges lehet bizonyos immunológiai folyamatokban (pl. sejt aktiváció).



**8. ábra. Érett B sejteket és makrofágokat összekötő NT-n keresztül megvalósuló transzport folyamatok.** (a-c) Az érett B sejtek által képzett membrán nanocsövek belsejében kétirányú mikrovezikula transzport valósul meg, A488-CTX-B-vel (leírt vezikula marker) jelölt sejtek SIM (Zeiss Elyra S1, 63x N.A.: 1.4 objektív) felvételén jól látható a sejtekben és az NT-kben a membrán vezikulumok jelenléte, a reprezentatív SIM felvételen kétirányú vezikulum transzportot detektáltuk. (d-i) Time-lapse felvétel MitotrackerOrange-al (piros, mitokondrium marker) festett érett B sejtekről. Jól látható, hogy a sejtek közötti NT mitokondriumban gazdag. A teljes mitokondrium transzport ideje 96 másodperc. A felvételek Zeiss LSM 710 CLSM készülékkel (63x olaj immerziós objektív, N.A.: 1.4) készültek. (k-m) Elektroporációval transzfektált GFP-CD86 immun kostimulátor fehérje transzportja makrofágok között az NT-k belsejében tipikusan nagy méretű vezikulumokban valósul meg. A felvételek Zeiss LSM 710 CLSM készülékkel (63x olaj immerziós objektív, N.A.: 1.4) készültek. (n-p) Elektroporációval bejutított GFP-CD86 immun kostimulátor fehérje transzportja érett B sejtek között az NT-k membránjában valósul meg. A felvételek Zeiss LSM 710 CLSM készülékkel (63x olaj immerziós objektív, N.A.: 1.4) készültek. (A nyilak a csőben mozgó mikrovezikulákra mutatnak, a kétféle szín az a-c paneleken két ellenkező irányba mozgó mikrovezikulára mutat.)

A CD86 kostimulátor fehérje az egyik legfontosabb olyan molekula, amely részt vesz a T sejt aktivációban és így a celluláris immunválaszban [83]. A CD86 molekulák transzportjának vizualizációjához a fehérjét fluoreszcens plazmid formájában transzfekcióval juttattuk be egér B sejtekbe, illetve makrofágokba. Bár mindkét sejtípus esetén egyértelmű bizonyítékot találtunk az NT-ken keresztül megvalósuló CD86 transzportra, azonban a transzport mechanizmusa lényegesen eltért. Amíg a CD86 fehérje a B sejtek NT-inek membránjában transzportálódott (8.m-o ábra), addig a makrofágok esetén a sejteket összekötő NT-k belsejében, körülbelül 5  $\mu\text{m}$  hosszú és 1  $\mu\text{m}$  vastag vezikulumokban (8.j-l ábra). Bár az eltérő anyagátadási mintázat megértése további vizsgálatokat igényel, feltételezzük, hogy annak háttérében az egyes sejtípusokra jellemző lipidek eltérő internalizációs útvonalai, illetve a CD86 fehérje sejten belüli eltérő tárolási mechanizmusai állnak.

### **A nanocsőhálózatok immunregulációs és orvosbiológiai jelentősége**

A sejtek között kialakuló NT-k rendkívül kiterjedt hálózatokká fejlődhetnek, sokoldalú biológiai struktúrák. Számos fiziológias folyamatban játszanak fontos szerepet: pl. immunválasz, sejt vándorlás vagy regeneráció. Az NT-k különböző szignálok, molekulák transzportjával vesznek részt az intercelluláris kommunikációban: többek között különböző sejt- (pl. mitokondrium, korai endoszóma, endoplazmatikus retikulum, lizoszóma) és plazmamembrán komponensek, vezikulumok, fehérjék és elektromos jelek egyirányú- vagy kétirányú szállításával. Ugyanakkor szerepet játszhatnak vírusok [5], (pl. HIV [84]), baktériumok [5, 85], prionok [86] sejtek közötti terjedésében.

Gerdes és munkatársai kétirányú, aktív szállítási mechanizmust figyeltek meg élő csirke embrióban lévő NCC (idegtarék /*neural crest cells*/) sejtek között kialakult NT-n keresztül, ahol az anyagcserélődésen át a sejtek pozicionálási információkat osztottak meg egymással, ami a későbbi helyzetüket határozta meg [87]. A mikrotubulus asszociált tau fehérje is képes primer neuronok között terjedni NT-k közreműködésével. Ennek a multifunkcionális fehérjének döntő



szerepe van a neurodegeneratív betegségek létrejöttében, így az amyloid béta peptidek szállításán keresztül az Alzheimer-kór kialakulásában [88].

Az NT-k tehát rendkívül sokoldalú folyamatok révén képesek részt venni az élő rendszerek működésében. Szerepet játszanak a sejtek közötti kommunikációban és számos fiziológiás folyamatban, pl. az immunválasz kialakításában, sejtek és élő rendszerek fejlődésében, a sejtek vándorlásában, a javítási folyamatokban, a regenerációban és végül, de nem utolsósorban különböző patogének terjesztésében.

Az immunrendszer egyes sejtjes elemei között kialakuló nanocsőhálózatokon keresztül pedig fontos pozitív, illetve negatív immunszabályozó/ moduláló hatások jöhetnek létre, mint pl. antigének (MHC-I és MHC-II kötött peptidek) és kostimulátor (B7 fehérje család) fehérjék intercelluláris kicserélődése/"szóródása", mely a celluláris (T sejtjes) immunválasz hatékonyságát fokozhatja, vagy a sejthalál szabályozásán keresztül befolyásolhatják egyes sejtpopulációk homeosztázisát is [43, 67, 89].

Hogy a nanocsövek megjelenése „áldás” vagy „átok” egyelőre nem tisztázott. Funkciójuk és működésük alapos megismerése új lehetőségeket nyithat az orvostudományban az egyes betegségek patomechanizmusának mélyebb megismerésében, valamint terápiájában is; a nanocsőhálózatok adta lehetőségek kihasználásával lehetővé válhat gyógyszer hatóanyagot tartalmazó porózus szilikon nanorészecskék vagy nanogyöngyök szállítása, és a beteg szövetekbe való bejuttatásán túl, az érintett szövetek sejtjei közötti terjesztésében is [90].

### **Köszönetnyilvánítás**

Köszöntettel tartozunk Osteikoetxea-Molnár Anikónak, Tóth Eszternek, Oszvald Ádámnak, Izsépi Emesének (ELTE, Biológia Intézet, Immunológiai Tanszék) Biri Beátának (ELTE, Biológiai Intézet, Biokémiai Tanszék) a kutatások beindításában és az immunológiai és sejtbiológiai alapkísérletek elvégzésében

játszott alapvető szerepükért, Bozó Tamásnak és Kellermayer Miklósnak (SE, Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet, Budapest) a membrán nanomechanikai (AFM) vizsgálatokért, Németh Péternek (MTA TTK, Budapest) a SEM képek előállításáért, Toshiyuki Yamajinak és Kentaro Hanadának (NIID, Tokyo, Japán) a szfingolipid-mutáns sejtvonalak előállításáért és rendelkezésünkre bocsátásáért, Péter Máriának, Balogh Gábornak és Vígh Lászlónak (MTA SzBK, Szeged) a részletes lipidomikai adatok előállításáért és azok értelmezésében nyújtott értékes segítségükért, AliReza Ghadaksaznak, Halász Henriettnek és Madarász Tamásnak a vezikulattranszport vizsgálatok SR-SIM mikroszkópiás analíziséért, Harami Gábornak (ELTE, Biokémia) és Huber Krisztinának az immunsejtek GFP-CD86 konstrukcióval történő transzfektálásának optimalizációjáért, Kovács Mihálynak, Derényi Imrének, Nyitray Lászlónak (ELTE, TTK) és Nyitrai Miklósnak (PTE ÁOK, Biofizikai Intézet) a projekt során végig tanúsított lelkes érdeklődésükért, segítőkészségükért és az igen értékes, folyamatos szakmai vitákért. Munkánk az NKFIH OTKA K104971 pályázat, az Emberi Erőforrások Minisztériuma ÚNKP-17-4-IV kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának, illetve a GINOP-2.3.2-15-2016-00036 támogatásával készült.

### Irodalomjegyzék

- [1] Rustom, A., Saffrich, R., Markovic, I., Walther, P., Gerdes, H.H. (2004) Nanotubular Highways for Intercellular Organelle Transport. *Science*, **303**: 1007-1010.
- [2] Önfelt, B., Nedvetzki, S., Yanagi, K., Davis, M. (2004) Cutting Edge: Membrane Nanotubes Connect Immune Cells. *J Immunol*, **173(3)**: 1511-3.
- [3] Gerdes, H.H., Carvalho, R.N. (2008) Intercellular transfer mediated by tunneling nanotubes. *Curr Opin Cell Biol*, **20**: 470-475.
- [4] Davis, D.M., Sowinski, S. (2008) Membrane nanotubes: dynamic long-distance connections between animal cells. *Nat Rev Mol Cell Biol*, **9**: 431-436.

- [5] Önfelt B., Nedvetzki, S., Benninger, R.K., Purbhoo, M.A., Sowinski, S., Hume, A.N., Seabra, M.C., Neil, M.A., French, P.M., Davis D.M. (2006) Structurally Distinct Membrane Nanotubes between Human Macrophages Support Long-Distance Vesicular Traffic or Surfing of Bacteria. *J Immunol*, **177**: 8476-8483.
- [6] Gerdes, H.H., Bukoreshtliev, N.V., Barroso, J.F.V. (2007) Tunneling nanotubes: A new route for the exchange of components between animal cells. *FEBS Letters*, **581**: 2194-2201.
- [7] Marzo, L., Gousset, K., Zurzolo, C. (2012) Multifaceted roles of tunneling nanotubes in intercellular communication. *Front Physiol*, **3**: 1-14.
- [8] Austefjord, M.W., Gerdes, H.H., Wang X. (2014) Tunneling nanotubes: Diversity in morphology and structure. *Commun Integr Biol*, **7**: e27934.
- [9] Rustom, A. (2016) The missing link: does tunnelling nanotube-based supercellularity provide a new understanding of chronic and lifestyle diseases? *Open Biol*, **6**: 160057.
- [10] Kimura, S., Hase, K., Ohno, H. (2012) Tunneling nanotubes: Emerging view of their molecular components and formation mechanisms. *Exp Cell Res*, **318**: 1699-1706.
- [11] Gurke, S., Barroso, J.F.V., Gerdes H.H. (2008) The art of cellular communication: tunneling nanotubes bridge the divide. *Histochem Cell Biol*, **129**: 539-550.
- [12] Wang, X., Veruki, M.L., Bukoreshtliev, N.V., Hartveit, E., Gerdes. H.H. (2010) Animal cells connected by nanotubes can be electrically coupled through interposed gap-junction channels. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **107**: 17194-19199.
- [13] Gousset, K., Schiff, E., Langevin, C., Marijanovic, Z., Caputo, A., Browman, D.T., Chenouard, N., de Chaumont, F., Martino, A., Enninga, J., Olivo-Marin, J.C., Männel, D., Zurzolo, C. (2009) Prions hijack tunnelling nanotubes for intercellular spread. *Nat Cell Biol*, **11**: 328-336.

- [14] Davis, D.M. (2009) Mechanisms and functions for the duration of intercellular contacts made by lymphocytes. *Nat Rev Immunol*, **9**: 543–555.
- [15] Gurke, S., Barroso, J.F.V., Hodneland, E., Bukoreshtliev, N.V., Schlicker, O., Gerdes, H.H. (2008) Tunneling nanotube (TNT)-like structures facilitate a constitutive, actomyosin-dependent exchange of endocytic organelles between normal rat kidney cells. *Exp Cell Res*, **314**: 3669–3683.
- [16] Smith, I.F., Shuai, J., Parker, I. (2011) Active generation and propagation of Ca<sup>2+</sup> signals within tunneling membrane nanotubes. *Biophys J*, **100**: 37–39.
- [17] Rainy, N., Chetrit, D., Rouger, V., Vernitsky, H., Rechavi, O., Marguet, D., Goldstein, I., Ehrlich, M., Kloog, Y. (2013) H-Ras transfers from B to T cells via tunneling nanotubes. *Cell Death Dis*, **4**: e726.
- [18] Wang, X., Gerdes, H.H. (2015) Transfer of mitochondria via tunneling nanotubes rescues apoptotic PC12 cells. *Cell Death Differ*, **22**: 1181–1191.
- [19] Watkins, S.C, Salter, R.D. (2005) Functional connectivity between immune cells mediated by tunneling nanotubules. *Immunity*, **23**: 309–318.
- [20] Abounit, S., Zurzolo, C. (2012) Wiring through tunneling nanotubes - from electrical signals to organelle transfer. *J Cell Sci*, **125**: 1089–1098.
- [21] Sun, X, Wang, Y., Zhang, J., Tu, J., Wang, X.J., Su, X.D, Wang, L., Zhang, Y. (2012) Tunneling-nanotube direction determination in neurons and astrocytes. *Cell Death Dis*, **3**: e438.
- [22] Wang, Z.G., Liu, S.L., Tian, Z.Q., Zhang, Z.L., Tang, H.W., Pang, D.W. (2012) Myosin-Driven Intercellular Transportation of Wheat Germ Agglutinin Mediated by Membrane Nanotubes between Human Lung Cancer Cells. *ACS Nano*, **6**: 10033–10041.
- [23] Sowinski, S.et al., (2008) Membrane nanotubes physically connect T cells over long distances presenting a novel route for HIV-1 transmission. *Nat Cell Biol*, **10**: 211–219.
- [24] Eugenin, E.A., Gaskill, P.J., Berman, J.W. (2009) Tunneling nanotubes (TNT) are induced by HIV-infection of macrophages: A potential mechanism for intercellular HIV trafficking. *Cell Immunol*, **254**: 142–148.

- [25] Roberts, K.L., Manicassamy, B., Lamb, R.A. (2015) Influenza A Virus Uses Intercellular Connections To Spread to Neighboring Cells. *J Virol*, **89**: 1537–1549.
- [26] Hashimoto, M., Bhuyan, F., Hiyoshi, M., Noyori, O., Nasser, H., Miyazaki, M., Saito, T., Kondoh, Y., Osada, H., Kimura, S., Hase, K., Ohno, H., Suzu, S. (2016) Potential Role of the Formation of Tunneling Nanotubes in HIV-1 Spread in Macrophages. *J Immunol*, **196**: 1832-1841.
- [27] Arkwright, P.D., Luchetti, F., Tour, J., Roberts, C., Ayub, R., Morales, A.P., Rodríguez, J.J., Gilmore, A., Canonico, B., Papa, S., Esposti, M.D. (2010) Fas stimulation of T lymphocytes promotes rapid intercellular exchange of death signals via membrane nanotubes. *Cell Res*, **20**: 72–88.
- [28] Beum, P.V., Lindorfer, M.A., Beurskens, F., Stukenberg, P.T., Lokhorst, H.M., Pawluczko, A.W., Parren, P.W., van de Winkel, J.G., Taylor, R.P. (2008) Complement Activation on B Lymphocytes Opsonized with Rituximab or Ofatumumab Produces Substantial Changes in Membrane Structure Preceding Cell Lysis. *J Immunol*, **181**: 822-832.
- [29] Ranzinger, J., Rustom, A., Abel, M., Leyh, J., Kihm, L., Witkowski, M., Scheurich, P., Zeier, M., Schwenger, V. (2011) Nanotube Action between Human Mesothelial Cells Reveals Novel Aspects of Inflammatory Responses. *PLoS One*, **6**: e29537.
- [30] Garden, G.A., La Spada, A.R. (2012) Intercellular (Mis)communication in Neurodegenerative Disease. *Neuron*, **73**: 886–901.
- [31] Ariazi, J., Benowitz, A., De Biasi, V., Den Boer, M.L., Cherqui, S., Cui, H., Douillet, N., Eugenin, E.A., Favre, D., Goodman, S., Gousset, K., Hanein, D., Israel, D.I., Kimura, S., Kirkpatrick, R.B., Kuhn, N., Jeong, C., Lou, E., Mailliard, R., Maio, S., Okafo, G., Osswald, M., Pasquier, J., Polak, R., Pradel, G., de Rooij, B., Schaeffer, P., Skeberdis, V.A., Smith, I.F., Tanveer, A., Volkmann, N., Wu, Z., Zurzolo, C. (2017) Tunneling Nanotubes and Gap Junctions—Their Role in Long-Range Intercellular Communication during Development, Health, and Disease Conditions. *Front Mol Neurosci*, **10**: 333.

- [32] Pande, S., Shitut, S., Freund, L., Westermann, M., Bertels, F., Colesie, C., Bischofs, I.B., Kost, C. (2015) Metabolic cross-feeding via intercellular nanotubes among bacteria. *Nat Commun*, **6**: 6238.
- [33] Osswald, M. et al. (2015) Brain tumour cells interconnect to a functional and resistant network. *Nature*, **528**: 93–98.
- [34] Thayanithy, V., Dickson, E.L., Steer, C., Subramanian, S., Loum E. (2014) Tumor-stromal cross talk: direct cell-to-cell transfer of oncogenic microRNAs via tunneling nanotubes. *Transl Res*, **164**: 359-365.
- [35] Lou, E., Fujisawa, S., Morozov, A., Barlas, A., Romin, Y., Dogan, Y., Gholami, S., Moreira, A.L., Manova-Todorova, K., Moore, M.A. (2012) Tunneling Nanotubes Provide a Unique Conduit for Intercellular Transfer of Cellular Contents in Human Malignant Pleural Mesothelioma. *PLoS One*, **7**: e33093.
- [36] Lou, E., Fujisawa, S., Barlas, A., Romin, Y., Manova-Todorova, K., Moore, M.A., Subramanian, S. (2012) Tunneling nanotubes: A new paradigm for studying intercellular communication and therapeutics in cancer. *Commun Integr Biol*, **5**: 399-403.
- [37] Pasquier, J., Guerrouahen, B.S., Al Thawadi, H., Ghiabi, P., Maleki, M., Abu-Kaoud, N., Jacob, A., Mirshahi, M., Galas, L., Rafii, S., Le Foll, F., Rafii, A. (2013) Preferential transfer of mitochondria from endothelial to cancer cells through tunneling nanotubes modulates chemoresistance. *J Transl Med*, **11**: 94.
- [38] Teddy, J.M. (2004) In vivo evidence for short- and long-range cell communication in cranial neural crest cells. *Development*, **131**: 6141-6151.
- [39] Chinnery, H.R., Pearlman, E., Paul, G. (2008) Cutting Edge: Membrane Nanotubes In Vivo: A Feature of MHC class II+ cells in the mouse cornea. *J Immunol*, **180**: 5779-5783.
- [40] Seyed-Razavi, Y., Hickey, M.J., Kuffová, L., Mcmenamin, P.G., Chinnery, H.R. (2013) Membrane nanotubes in myeloid cells in the adult mouse cornea represent a novel mode of immune cell interaction. *Immunol Cell Biol*, **91**: 89–95.

- [41] Caneparo, L., Pantazis, P., Dempsey, W., Fraser, S.E. (2011) Intercellular bridges in vertebrate gastrulation. *PLoS One*, **6**: e20230.
- [42] Pyrgaki, C., Trainor, P., Hadjantonakis, A.K., Niswander, L. (2010) Dynamic Imaging of Mammalian Neural Tube Closure. *Dev Biol*, **344**: 941-947.
- [43] Zaccard, C.R., Rinaldo, C.R., Mailliard, R.B. (2016) Linked in: immunologic membrane nanotube networks. *J Leukoc Biol*, **100**: 81–94.
- [44] Zaccard, C.R., Watkins, S.C., Kalinski, P., Fecek, R.J., Yates, A.L., Salter, R.D., Ayyavoo, V., Rinaldo, C.R., Mailliard, R.B. (2015) CD40L induces functional tunneling nanotube networks exclusively in dendritic cells programmed by mediators of type-1 immunity. *J Immunol*, **194**: 1047–1056.
- [45] Chauveau, A., Aucher, A., Eissmann, P., Vivier, E., Davis, D.M. (2010) Membrane nanotubes facilitate long-distance interactions between natural killer cells and target cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **107**: 5545–5550.
- [46] Kimura, S., Hase, K., Ohno, H. (2013) The molecular basis of induction and formation of tunneling nanotubes. *Cell Tissue Res*, **352**: 67–76.
- [47] Hase, K., Kimura, S., Takatsu, H., Ohmae, M., Kawano, S., Kitamura, H., Ito, M., Watarai, H., Hazelett, C.C., Yeaman, C., Ohno, H. (2009) M-Sec promotes membrane nanotube formation by interacting with Ral and the exocyst complex. *Nat Cell Biol*, **11**: 1427-1432.
- [48] Schiller, C., Diakopoulos, K.N., Rohwedder, I., Kremmer, E., von Toerne, C., Ueffing, M., Weidle, U.H., Ohno, H., Weiss, E.H. (2013) LST1 promotes the assembly of a molecular machinery responsible for tunneling nanotube formation. *J Cell Sci*, **126**: 767-777.
- [49] Delage, E., Cervantes, D.C., Pénard, E., Schmitt, C., Syan, S., Disanza, A., Scita, G., Zurzolo, C. (2016) Differential identity of Filopodia and Tunneling Nanotubes revealed by the opposite functions of actin regulatory complexes. *Sci Rep*, **6**: 39632.

- [50] Ranzinger, J., Rustom, A., Heide, D., Morath, C., Schemmer, P., Nawroth, P.P., Zeier, M., Schwenger, V. (2014) The receptor for advanced glycation end-products (RAGE) plays a key role in the formation of nanotubes (NTs) between peritoneal mesothelial cells and in murine kidneys. *Cell Tissue Res*, **357**: 667-679.
- [51] Manes, T.D., Pober, J.S. (2013) TCR-driven transendothelial migration of human effector memory CD4 T cells involves Vav, Rac, and myosin IIA. *J Immunol*, **190**: 3079-3088.
- [52] Davis, D.M. (2009) Mechanisms and functions for the duration of intercellular contacts made by lymphocytes. *Nat Rev Immunol*, **9**: 543-555.
- [53] Puklin-Faucher, E., Gao, M., Schulten, K., Vogel, V. (2006) How the headpiece hinge angle is opened: New insights into the dynamics of integrin activation. *J Cell Biol*, **175**: 349–360.
- [54] Sa, S., Wong, L., McCloskey, K.E. (2014) Combinatorial Fibronectin and Laminin Signaling Promote Highly Efficient Cardiac Differentiation of Human Embryonic Stem Cells. *Biores Open Access*, **3**: 150–161.
- [55] De Oliveira Ramos, G., Bernardi, L., Lauxen, I., Filho, M.S.A., Horwitz, A.R., Lamers, M.L. (2016) Fibronectin modulates cell adhesion and signaling to promote single cell migration of highly invasive oral squamous cell carcinoma. *PLoS One*, **11**: 1–18.
- [56] Ambrose, H.E., Wagner, S.D. (2004)  $\alpha 6$ -Integrin is expressed on germinal centre B cells and modifies growth of a B-cell line. *Immunology*, **111**: 400–406.
- [57] Borland, G., Cushley, W. (2004) Positioning the immune system: Unexpected roles for alpha6-integrins. *Immunology*, **111**: 381–383.
- [58] Chen, L., Vicente-Manzanares, M., Potvin-Trottier, L., Wiseman, P.W., Horwitz, A.R. (2012) The integrin-ligand interaction regulates adhesion and migration through a molecular clutch. *PLoS One*, **7**: e40202



- [59] Danen, E.H.J., Sonneveld, P., Brakebusch, C., Fässler, R., Sonnenberg, A. (2002) The fibronectin-binding integrins  $\alpha 5\beta 1$  and  $\alpha v\beta 3$  differentially modulate RhoA-GTP loading, organization of cell matrix adhesions, and fibronectin fibrillogenesis. *J Cell Biol*, **159**: 1071–1086.
- [60] Berridge, M.J., Lipp, P., Bootman, M.D. (2000) The versatility and universality of calcium signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol*, **1**: 11-21.
- [61] Lewis, R.S. (2001) Calcium Signaling Mechanisms in T Lymphocytes. *Annu Rev Immunol*, **9**: 497–521.
- [62] Maus, M., Medgyesi, D., Kiss, E., Schneider, A.E., Enyedi, A., Szilágyi, N., Matkó, J., Sármay, G. (2013) B cell receptor-induced  $Ca^{2+}$  mobilization mediates F-actin rearrangements and is indispensable for adhesion and spreading of B lymphocytes. *Leukoc Biol*, **93**: 537–547.
- [63] Yoneda, M., Nishizaki, T., Tasaka, K., Kurachi, H., Miyake, A., Murata, Y. (2000) Changes in actin network during calcium-induced exocytosis in permeabilized GH3 cells: Calcium directly regulates F-actin disassembly. *J Endocrinol*, **166**: 677–687.
- [64] Li, C., Fultz, M.E., Parkash, J., Rhoten, W.B., Wright G.L. (2001)  $Ca^{2+}$ -dependent actin remodeling in the contracting A7r5 cell. *J Muscle Res Cell Motil*, **22**: 521–534.
- [65] Rotrosen, D., Gallin, J.I. (1986) Histamine type i receptor occupancy increases endothelial cytosolic calcium, reduces f-actin, and promotes albumin diffusion across cultured endothelial monolayers. *J Cell Biol*, **103**: 2379–2387.
- [66] Babich, A., Burkhardt, J.K. (2013) Coordinate control of cytoskeletal remodeling and calcium mobilization during T-cell activation. *Immunol Rev*, **256**: 80-94.
- [67] Osteikoetxea-Molnár, A. et al. (2016) The growth determinants and transport properties of tunneling nanotube networks between B lymphocytes. *Cell Mol Life Sci*, **73**: 4531-4545.

- [68] Lokar, M., Kabaso, D., Resnik, N., Sepčić, K., Kralj-Iglič, V., Veranič, P., Zorec, R., Iglič, A. (2012) The role of cholesterol-sphingomyelin membrane nanodomains in the stability of intercellular membrane nanotubes. *Int J Nanomedicine*, **7**: 1891-1902.
- [69] McMahon, H.T., Gallop, J.L., (2005) Membrane curvature and mechanisms of dynamic cell membrane remodelling. *Nature*, **438**: 590-596.
- [70] Raucher, D., Sheetz, M.P. (1999) Characteristics of a membrane reservoir buffering membrane tension. *Biophys J*, **77**: 1992–2002.
- [71] Sun, M., Graham, J.S., Hegedüs, B., Marga, F., Zhang, Y., Forgacs, G., Grandbois, M. (2005) Multiple membrane tethers probed by atomic force microscopy. *Biophys J*, **89**: 4320–4329.
- [72] Sun, M., Northup, N., Marga, F., Huber, T., Byfield, F.J., Levitan, I., Forgacs, G. (2007) The effect of cellular cholesterol on membrane-cytoskeleton adhesion. *J Cell Sci*, **120**: 2223–2231.
- [73] Derényi, I., Jülicher, F., Prost, J. (2002) Formation and Interaction of Membrane Tubes. *Physical Rev Letters*, **88**: 238101.
- [74] Cuvelier, D., Derényi, I., Bassereau, P., Nassoy, P. (2005) Coalescence of Membrane Tethers: Experiments, Theory, and Applications. *Biophys J*, **88**: 2714-2726.
- [75] Veranic, P., Lokar, M., Schütz, G.J., Weghuber, J., Wieser, S., Hägerstrand, H., Kralj-Iglic, V., Iglic, A. (2008) Different Types of Cell-to-Cell Connections Mediated by Nanotubular Structures. *Biophys J*, **95**: 4416–4425.
- [76] Parasassi, T., Gratton, E., Yu, W.M., Wilson, P., Levi, M. (1997) Two-photon fluorescence microscopy of laurdan generalized polarization domains in model and natural membranes. *Biophys J*, **72**: 2413–2429.
- [77] Owen, D.M., Rentero, C., Magenau, A., Abu-Siniyeh, A., Gaus, K. (2011) Quantitative imaging of membrane lipid order in cells and organisms. *Nat Protoc*, **7**: 24-35.

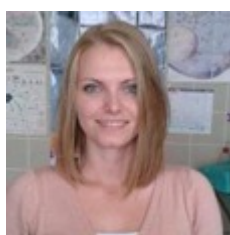
- [78] Gombos, I., Steinbach, G., Pomozi, I., Balogh, A., Vámosi, G., Gansen, A., László, G., Garab, G., Matkó, J. (2008) Some new faces of membrane microdomains: A complex confocal fluorescence, differential polarization, and FCS imaging study on live immune cells. *Cytom*, **73**: 220–229.
- [79] Tóth, E.A., Oszvald, Á., Péter, M., Balogh, G., Osteikoetxea-Molnár, A., Bozó, T., Szabó-Meleg, E., Nyitrai, M., Derényi, I., Kellermayer, M., Yamaji, T., Hanada, K., Vígh, L., Matkó, J. (2017) Nanotubes connecting B lymphocytes: High impact of differentiation-dependent lipid composition on their growth and mechanics *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Biol Lipids*, **1862**: 991–1000.
- [80] Gombos, I., Kiss, E., Detre, C., László, G., Matkó, J. (2006) Cholesterol and sphingolipids as lipid organizers of the immune cells' plasma membrane: Their impact on the functions of MHC molecules, effector T-lymphocytes and T-cell death. *Immunol Lett*, **104**: 59–69.
- [81] Matkó, J., Szöllösi, J. (2005) Regulatory Aspects of Membrane Microdomain (Raft) Dynamics in Live Cells BT. In: *Membrane Microdomain Signaling: Lipid Rafts in Biology and Medicine*. (Mattson, M.P., Ed.) Totowa, NJ: Humana Press, pp.15–46.
- [82] Kwik, J., Boyle, S., Fooksman, D., Margolis, L., Sheetz, M.P., Edidin, M. (2003) Membrane cholesterol, lateral mobility, and the phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate-dependent organization of cell actin. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **100**: 13964–13969.
- [83] Nurieva, R.I., Liu, X., Dong, C. (2009) Yin-Yang of costimulation: crucial controls of immune tolerance and function. *Immunol Rev*, **229**: 88–100.
- [84] Wang, Y., Cui, J., Sun, X., Zhang, Y. (2011) Tunneling-nanotube development in astrocytes depends on p53 activation. *Cell Death Differ*, **18**: 732–742.
- [85] Dubey, G.P., Ben-Yehuda, S. (2011) Intercellular nanotubes mediate bacterial communication. *Cell*, **144**: 590–600.
- [86] Gousset, K., Zurzolo, C. (2009) Tunnelling nanotubes: A highway for prion spreading? *Prion*, **3**: 94–98.

- [87] Gerdes, H.H., Rustom, A., Wang, X. (2013) Tunneling nanotubes, an emerging intercellular communication route in development. *Mech Dev*, **130**: 381–387.
- [88] Tardivel, M., Bégard, S., Bousset, L., Dujardin, S., Coens, A., Melkim, R., Buée, L., Colin, M. (2016) Tunneling nanotube (TNT)-mediated neuron-to neuron transfer of pathological Tau protein assemblies. *Acta Neuropathol Commun*, **4**: 117.
- [89] Schiller, C., Huber, J.E., Diakopoulos, K.N., Weiss, E.H. (2013) Tunneling nanotubes enable intercellular transfer of MHC class I molecules. *Hum Immunol*, **74**: 412–416.
- [90] Zhang, J., Zhang, Y. (2013) Membrane nanotubes: Novel communication between distant cells. *Sci China Life Sci*, **56**: 994–999.



**Matkó János** a Debreceni Egyetem vegyész szakán végzett 1976-ban. 24 éven át a Debreceni Egyetem ÁOK Biofizikai és Sejtbiológiai Intézetében dolgozott, s közben 1984-ben és 86-ban összesen 10 hónapot töltött ösztöndíjas kutatóként a Max Planck Biofizikai Kémia Kutatóintézetben (Göttingen, Németország). MTA-NSF ösztöndíjasként 1988-ban 5 hónapot dolgozott a New York State University-n (Syracuse, USA), majd postdoc-ként 2 és fél évet a Johns Hopkins University Biológia Intézetében (Baltimore, USA).

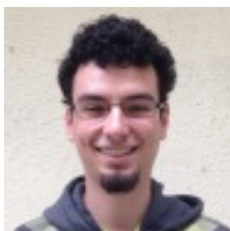
1997-től az MTA doktora, 1999-2002 között Széchenyi professzori ösztöndíjas. 2000 óta az ELTE Immunológia Tanszékén dolgozik professzorként. Fő érdeklődési területe a biológiai membránok finomszerkezetének és a sejtek közötti közvetlen kommunikációs útvonalakat biztosító struktúrák, az immunológiai szinapszisok és membrán nanocső hálózatok működésének és funkcionális jelentőségének megértése.



**Osteikoetxea-Molnár Anikó** biológusként az ELTE-n végzett 2012-ben, majd PhD tanulmányait a Sejtkommunikáció kutatócsoportban végezte a B és T limfociták között kialakuló nanocsőhálózatok kialakulásának mechanizmusait vizsgálva. Doktori értekezését 2018 januárjában védte.



**Tóth Eszter Angéla** okleveles környezetkutatóként végzett a Pécsi Tudományegyetemen 2009-ben. Két év környezettudományi PhD tanulmány után Budapestre került, ahol az ELTE Immunológiai Tanszékén tudományos segédmunkatársként, majd PhD hallgatóként végzett kutatómunkát. Kutatási területe a membrán koleszterin, membrán lipidösszetétel és a lipid raftok autoimmun betegségeken, valamint a limfoid sejtek közötti nanocsőhálózatok kialakulásában játszott szerepének felderítése volt.



**Oszvald Ádám** biológus BSc diplomát szerzett az ELTE-n, és ezt követően csatlakozott az ELTE Immunológiai Tanszék Sejtkommunikáció kutatócsoport-hoz. MSc diplomáját a BME Biomérnök szakán szerezte, diplomamunkáját a nanocső kutatási témából készítette. Itt elsősorban a membrán lipid-összetétele és mechanikai tulajdonságai, valamint a nanocsövek kialakulása közötti összefüggések konfokális és atomerő mikroszkópiás vizsgálatával foglalkozott. Jelenleg a Semmelweis Egyetem Immunológiai programjában PhD hallgató.



**Szabó-Meleg Edina** a PTE egyetemi adjunktusa. 2003-ban végzett a PTE Biológia szakán. PhD tanulmányait az ÁNTSZ Baranya Megyei Intézetének Regionális Virologiai Laboratóriumában végezte. Doktoranduszként hazánkban egyedülként foglalkozott a nyers és tisztított szennyvizek molekuláris virológiai vizsgálatával, ezzel négy évtizedes szünet után újraindítva a szennyvízből történő vírus kimutatást. PhD tanulmányainak végeztével, 2007-ben került a PTE ÁOK Biofizikai Intézetébe, ahol citoskeletonális fehérjék vizsgálatával kezdett foglalkozni. 2007-ben két hetet töltött a Mayo Klinikán (Rochester, USA) fehérjetisztítási technikák tanulmányozásával. Gyermek-

keinek születését követően munkáját a membrán nanocsövek funkciójának felderítése irányában folytatja, elsősorban konfokális és nagyfelbontású SIM mikroszkópos technikák használatával. A Membrán Nanocsőhálózatok Kutatócsoport vezetője. Kutatásai mellett magyar és angol nyelven is aktívan részt vesz a biofizika tárgy oktatásában.



**Halász Henriett** BSc tanulmányainak idején kapcsolódott be a Kutatócsoport munkájába. A membrán nanocsövek témában két diplomadolgozatot írt, 2017-ben kezdte meg PhD tanulmányait. Kutatásait a membrán nanocsövek transzportfolyamatokban betöltött szerepének területén végzi.

**Madarász Tamás** vegyészként végtett a PTE-n, 2014-ben csatlakozott a Membrán Nanocsőhálózatok Kutatócsoport-hoz. Jelenleg harmadéves PhD hallgatóként a membrán nanocsövek kialakulásának mechanizmusait kutatja.

**Alireza Ghadaksaz** elsőéves PhD hallgató. Biológusként végzett az ELTE Természettudományi Karán, diplomadolgozatát az ottani Immunológia Tanszéken írta Prof. Matkó János vezetésével, majd 2017-ben a pécsi csoport-hoz kapcsolódva a nanocsövek növekedését, és a különböző immunsejtek között kialakult intercelluláris kommunikációs struktúrákat vizsgálja.

Gráf, L., Rónai, A.Z., Bajusz, S., Cseh, G. and Székely, J.I. (1976) Opioid agonist activity of  $\beta$ -lipotropin fragments: A possible biological source of morphine-like substances in the pituitary. FEBS Lett., 64:181–184 [12]  
(letöltés itt)

## **AZ ENDORFINOK FELFEDEZÉSE: AZ ÉN VERZIÓM VISSZAPILLANTÁS ÉS TANULSÁGOK**

**Gráf László**

**ELTE TTK Biokémiai Intézet**

1965 tavaszán végeztem az Eötvös Loránd Tudományegyetem TTK vegyész szakán. Édesapám erőltette ugyan, hogy a nagybátyámhoz hasonlóan magam is orvos legyek, azonban próbálkozásaimat két ízben is elutasította az Orvosegyetem. Az első alkalommal azzal a magyarázkodással, hogy „értelmiségi túljelentkezés” van, másodízben arra hivatkozva, hogy már „foglalok” egy helyet az Eötvös Egyetemen. Végül fiam teljesítette a makacs atyai kívánságot: mint klinikus orvos dolgozik a Semmelweis Egyetem III. Belgyógyászati Klinikáján, a Kútvölgyi úton. Három évtizeddel ezelőtt nagybátyám volt ennek a klinikának országos hírű hematológia professzora.

A „pályaválasztásommal” azonban én sem jártam rosszul. 1965 szeptemberétől, több amerikai tanulmányúttal megszakítva, 21 évet töltöttem a budapesti Gyógyszerkutató Intézetben, ahol a hetvenes évek során kutatói pályám feltehetően legsikeresebb tudományos eredményeimet értem el.

### **Az első szárnycsapások**

Utólag visszapillantva szerencsés választás volt, hogy elfogadtam a Gyógyszerkutató Intézeti (GYKI) állást. Főnököm, Dr. Cseh György Biokémiai Osztályára kerültem, aki a rendelkezésére álló néhány embert, köztük Kaufer Lászlót, természetes forrásból kinyert, ún. „lipidmobilizáló” hormonok [1] vizsgálatával foglalkoztatta. Kaufer Laci, a nálam jó néhány évvel idősebb, orvosegyetemen

képzett, de diplomát sohasem szerzett diák volt, aki bohókás, mindig derűs természetével sok vidám órát szerzett nekünk a laborban. Nem kis részt azokkal a vizelet frakcionálási kísérleteivel, amelyek mindig valami kisebb katasztrófával végződtek. Egy ízben azonban mindössze egy hajszálon múlt, hogy nem én robbantottam fel az intézetet. Egy 50 l-es üveg ballonban 90 %-os, hűtött acetonnal készített precipitátumot igyekeztem a hatalmas JUAN-centrifugák csöveibe tölteni, amikor is az üveg elpattant, s a kiömlött aceton elárasztotta a padlót. Este nyolc óra tájt lehetett, s egyedül Kaufer Laci segítségére számíthattam. Páni hangulatban, kettesben lapátoltuk az orrfacsaró folyadékot a vizes lefolyókba. Egy kis szikra elintézhetett volna bennünket. Akkoriban lehetett, amikor Patak Emma kezdő technikus (férjhezmenetele után Énekes Vilmosné) csatlakozott hozzánk. Nyugdíjazásáig kitartott mellettem. A legrátermettebb és leghűségesebb munkatársaim egyike volt. Talán csak Patthy Andrásról mondhatom el ugyanezt. András gyógyszerész, a peptidanalitika nemzetközi hírű szakembere. Örök támaszom.

Cseh György hamarosan beleegyezett abba, hogy a vizelet témát Kaufer Lacira hagyva én a sertés és emberi hipofízis elülső lebeny (agyalapi mirigy) extraktumaival foglalkozzak. Ezek tíz-tizenegy fehérje és fehérje-poliszacharid (glükoprotein) összetételű szubsztanciát termelnek, és ezáltal számos perifériás mirigy hormonkibocsátását szabályozzák. Sikerült izolálnunk négy különböző lipolitikus polipeptidet, a sertés  $\gamma$ - és  $\beta$ -lipotropint, az emberi hipofízis  $\beta$ -lipotropinját és a sertés adrenokortikotropin (ACTH) is [2-5]. Cseh György kezdeményezte, hogy a lipotropinok aminosavszekvenciáit Sajgó Mihály irányítása mellett az MTA Karolina úti Biokémiai Intézetében határozzam meg. Akkor Sajgó Mihály volt az egyetlen magyar kutató, aki nagyméretű fehérjék aminosav szekvenciájának a felderítésével foglalkozott. Üdítő volt a vele való munka. A  $\gamma$ - és  $\beta$ -lipotropinok szerkezetvizsgálata mellett más izgalmas peptidanalitikai problémák tisztázására is maradt időm. Régen foglalkoztatott az a kérdés, hogy a kémiai szintézissel előállított emberi ACTH [6] kémiai viselkedése különbözik a sertés hipofízisből izolált ACTH-étól. Újra vizsgáltam a 39 aminosavból álló természetes

ACTH szekvenciáját, arra a felismerésre jutva, hogy a valóságos ACTH szekvencia [5] több pozícióban eltér az évekkorábban publikált szekvenciától. Ennek alapján célszerű volt újra szintetizálni az orvosi célra szánt humán ACTH-t is [6, 7]. A sertés és emberi ACTH aminosav szekvencia korrekciójának az az igaz története, hogy ezt a munkát mi végeztük el először a Gyógyszerkutató Intézetben és eredetileg a BBRC-ben kívántuk publikálni. Néhány hónappal a beküldés után a lap szerkesztősége kéziratunk közlését elutasította. Miközben vitatkoztam a BBRC-vel, a Nature folyóiratban svájci szerzők publikálták a mienkkel betűről-betűre megegyező eredményt [5, 8]. Bizonyítékként elküldtem a BBRC-nek a Nature cikk másolatát. A főszerkesztő válaszában igazat adott nekem és kérte, hogy ismét küldjem el neki a saját cikkünket újbóli értékelésre. Ekkora hülyét már nem akartam csinálni magamból. Lezártam a meddő vitát. És magamban maradtam azzal a nyomasztó és máig tisztázatlan kérdéssel, hogy ki tájékoztathatta a svájci kutatókat a magyar eredményekről? Úgy tűnik, hogy ez a „közlékenység” a magyar kutatás felső körei (politikusokról most szó ne essék), esetleg „jó barátok” részéről sem mindig a magyar érdekeket szolgálja.

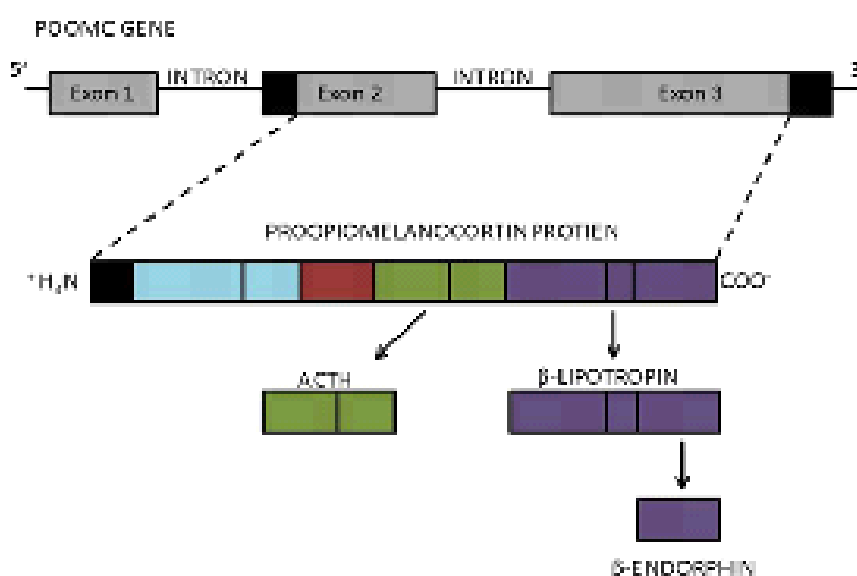
Az igazság kedvéért el kell azt is ismernem, hogy a GYKI nem volt egy bántóan politizáló intézmény. Olyan mértékben sem, hogy az zavarta volna az intézetben kialakult barátságos munkaköri és baráti légkört. Noha ezek itt sem voltak mindig őszinték. Egy érdekes, pályafutásom szempontjából is jelentős esetet szeretnék felidézni. Amikor megismertem a kínai származású amerikai professzor, Choh Hao Li munkásságát, aki a különböző hipofízis hormonok, de elsősorban a humán növekedési hormon (HGH) felfedezésével tette magát híressé, levelet írtam neki, kérve arra, hogy vendégkutatóként fogadjon be San Franciscó-i laboratóriumába. A kommunikálás akkori tempójában 1970-ig tartott, míg egyik levelében végül felvetette, hogy alkalmazásomat illetően komolyan mérlegelné három prominens magyar tudós írásos ajánlását. Nem kis rábeszélő képességembe került, míg meggyőztem Cseh Györgyöt, Bruckner Győzöt és Straub F. Brunót is az ajánló levelek megírására. Choh Hao Li ezeket jó szívvel fogadta, különösen Straub professzor elragadtatott szavait méltányol-



ta, de látogatásomat további feltételhez kötötte. Arra kért, hogy 1971-ben vegyek részt azon a milánói „Növekedés és növekedési hormon” konferencián [9], amit két neves olasz neurobiológus, A. Pecile és E.E. Müller rendeztek Li professzor tiszteletére. A Gyógyszerkutató Intézet igazgatója, Láng Tibor hozzájárult utazásomhoz. Egy héttel az indulásom előtt az útlevelemnek azonban nyoma veszett az intézeti adminisztráció útvesztőiben. Kétségbeestem és hirtelen elhatározással felhívtam az Olasz Nagykövetséget. A konzullal sikerült beszélnem, aki meglepetten közölte velem, hogy az útlevelem hetek óta átvételre készen vár rám a követségen. Ezek után intézetem személyzeti osztály vezetőjéhez rohantam ismét, abban a naiv hitben, hogy ő majd tisztázza a helyzetet. Csalódnom kellett. Szücs Lajosné megfenyegetett azzal, hogy megakadályozza az utamat, ha tovább erősködöm. Vargha Lászlóhoz, az intézet tudós igazgatójához fordultam, aki a „vonalas” igazgatóhelyettes, az egyébként jó szándékú Láng Tibor közbenjárásával végre „megszerezte” az útlevelemet. Egynapos késéssel repültem Milánóba, ahol még aznap délután megtartottam a prolaktin dezamidálódásáról szóló rövid előadásomat. Kérkedhetnék azzal, hogy feldúlt lelki állapotomban tartott bemutatkozásommal vettem le a lábáról C.H. Li-t, de nem ez volt a teljes igazság. Később, egy jó hangulatú kínai vacsorán, Berkeley-ben, C.H. Li tréfásan azzal „hibáztatta” szépséges feleségét, Annie Li-t, hogy valójában ő beszélte rá férjét a meghívásomra. Ennél nagyobb elismerésre aligha számíthattam.

A San Franciscó-i látogatásra való felkészülésem hónapjai zavartalanul teltek Budapesten. Eltekintve attól a nem lényegtelen körülménytől, hogy az intézetem személyzetise kikötötte, hogy csak a barátnőmmel, Egervári Mártával való házasságomat követően utazhatok a tengerentúlra. Egyedül. Három nappal a felszállásom előtt szűk körben, de Szücs Lajosné jelenlétében tartottuk meg a polgári esküvőt. Ekkor kaptam kézhez az útlevelemet is. Kockázatos, de életre szólóan gyümölcsöző vállalkozásba fogtam. Fanyar iróniával közöltem meglepett barátaimmal, hogy „egy házasság sikerét az első magányosan töltött év sikere

alapozza meg”. Csak annyit tehetek ehhez, hogy ez az Amerikában egymagam-ban töltött első év szakmailag valóban sikeres volt, egyébiránt nagyon keserves. Lám, belejöttem az útleírásba. Most valóban örömmel mesélném el izgalmas San Franciscó-i élményeimet. Rosszakat és jókat egyaránt. Talán majd egyszer máskor. Itt az endorfinokkal való élményeimről készülök beszámolni. De előre bocsájtom: privát kalandjaimnál tudományos kutatásaim sem voltak kevésbé kalandosak. Első San Franciscó-i tanulmányutam (1972-73) során hét darab cikket publikáltam Li-vel, ezek közül azonban csak egy foglalkozott a  $\beta$ -lipotropinnal: ez a Li által publikált birka  $\beta$ -lipotropin [1] szekvenciájának a korrekciója volt [10]. Közel álltunk a  $\beta$ -endorfin felfedezéséhez, hiszen a birka  $\beta$ -lipotropin szerkezetmódosítása éppen a  $\beta$ -endorfin valós szekvenciáját tisztázta.  $\beta$ -endorfinról azonban 1976 tavaszáig senki sem beszélt. Elébe vágva a történetnek, itt egy összefoglaló ábrával szeretném illusztrálni a proopiomelanocortin prekursor fehérjéből származó peptidek szerkezeti kapcsolatait (1. ábra). Az  $\alpha$ -lipotropin elsietett névadás szüleménye, ilyen polipeptid valójában nem létezik. Helyét a 91-tagú polipeptid, a  $\beta$ -lipotropin foglalta el, amelyről kiderült, hogy az 58-tagú  $\gamma$ -lipotropin és a 31-tagú  $\beta$ -endorfin előanyaga (1. ábra) [1-4].

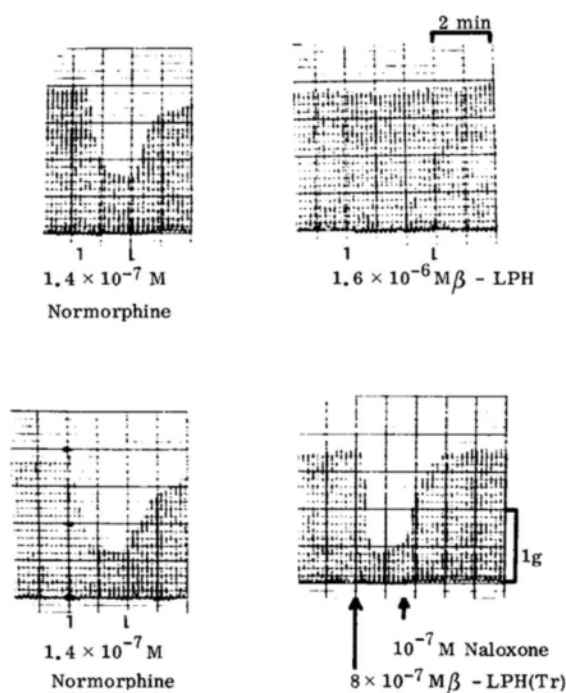


**1. ábra. Az adrenocorticotropin (ACTH), a  $\beta$ -lipotropin ( $\beta$ -LPH) és a  $\beta$ -endorfin ( $\beta$ -LPH-(61-91)-peptid) származása és szerkezeti viszonyai.** Az ACTH és  $\beta$ -LPH a proopiomelanocortin prekursor fehérjéből, a  $\beta$ -endorfin a  $\beta$ -LPH-ből keletkezik specifikus proteázos hasítással (Forrás: Wikipedia).

## **Szárnyalás**

Az endorfinok hazai kutatása valójában 1975 decemberének egyik fagyos reggelén, Visegrádon, a Nagyvillám szálloda parkolójában kezdődött. Egy nemzetközi szimpóziumról távozóban, a parkolóban műanyag homokozó lapáttal kapargattam a szélvédőre fagyott vastag jégréteget. „Így ez nem fog menni” – szólalt meg mögöttem Murray Saffran kanadai tudós, akinek már csak származása révén is ismernie kellett a jeges autók felolvasztásának módját. Neves neurobiológus volt, aki csak úgy mellékesen *in vitro* módszert fedezett fel az ACTH mennyiségi meghatározására. Évekkel korábban találkoztunk Amerikában, ezért tudhatott a lipotropinok iránti érdeklődésemről. Egy vödör forró vizet hozatott a konyháról, hogy azzal locsolgassuk a befagyott ablaküveget. S közben elmesélte a „nagy újságot”: „Olvastad már a skótok cikkét?”- kérdezte. Beismertem, hogy még nem olvastam. „Hughes és Kosterlitz néhány hónappal korábban a Nature-ben közölték két, enkefalinoknak nevezett öttagú peptid agyból történő izolálását és aminosav szekvenciáját [11]” – újságolta és felhívta a figyelmemet arra, hogy a nagyobb mennyiségben megjelenő peptid, a Tyr-Gly-Gly-Phe-Met (Met-enkefalin) szerkezetű megegyezik a lipotropinok 61-65-ös pozíciójában található aminosav szekvenciával (1. ábra). Hughes és Kosterlitz felfedezése lázba hozott, mert egy pillanat alatt megvilágosodott előttem, hogy az enkefalinszerű ópiát anyagot vagy anyagokat egy tripszinszerű proteáz hasíthatja ki a lipotropinból. Első utam Budapesten a laboromba vitt. Rövid tripszines emésztésnek vetettem alá néhány milligramm sertés  $\beta$ -lipotropint és felkerestem Rónai Andrást, aki a Farmakológiai Osztályon dolgozott. Néhány napra volt szüksége, amíg az állatházból beszerezte a tengeri malacokat, melyek kipreparált vékonybél darabkáin tesztelte a lipotropin hidrolizátum morfinszerű aktivitását. Rónai mögött toporogva vártam az eredményt. A  $\beta$ -lipotropin tripszines hidrolizátumának hatására kitért a mutató az alaphelyzetből, ami az ópiát aktivitás jele volt. Örömmel összeöleleztünk. Először és utoljára pályafutásunk során. Kár, hogy nem tettük meg sűrűbben. Pedig elég okunk lett volna erre. A  $\beta$ -lipotropin szerkezetébe zárt ópiát hatás tripszinnel történő felszabadítását tudomásunk szerint mi demonstráltuk

először a világon [12] (2. ábra). A 2. ábra az eredeti, 1976 telén készült ábrát mutatja be. András jó szándékú, de alapvetően mogorva fiú volt. A legtöbb esetben óriási gyökérpipáját szürcsölve csoszogott be a laboromba, és minden lelkesedés nélkül mormogta: „No, Atya, jó hírem van számodra”. Legtöbb vitánk tárgya az volt, hogy az alaposan megtisztított sertés  $\beta$ -lipotropin esetenként izolált szerven is mérhető aktivitása a  $\beta$ -lipotropin saját tulajdonsága-e vagy inkább szennyezéstől származik? A konkurens irodalom erre akkor még nem adott egyértelmű választ. András kitartott amellett a nézete mellett, hogy a  $\beta$ -lipotropin saját jogán opioid peptid [13]. Az öttagú Met-enkefalin és a különböző méretű  $\beta$ -endorfin N-terminális fragmensek összehasonlító farmakológiai vizsgálata még a 76-os év folyamán nyilvánvalóvá tette azonban, hogy a  $\beta$ -lipotropin lényegében véve inaktív tengerimalac ileum és egér vas deferens in vitro tesztekben (2. ábra), míg a 31-tagú  $\beta$ -endorfin különböző fragmensei hosszúktól függő mértékben aktívak a különböző teszteken [14, 15].



**2. ábra. A  $\beta$ -lipotropin ( $\beta$ -LPH) tripszines hasításával opioid aktivitású peptid szabadul fel belőle.** A kísérletet tengerimalac vékonybélből preparált longitudinális izomdarabkával végeztük. Az izomcsíkból elektromos ingerléssel kiváltott kontrakciókat a normorphine gátolta (bal alsó és felső kísérlet), míg a homogén  $\beta$ -LPH nem gátolta a kontrakciót (jobb felső kísérlet). A  $\beta$ -LPH triptikus hidrolizátuma azonban a normorphinével összemérhető hatást váltott ki az izolált szerven (jobb alsó kísérlet) [12].

Ez az összefüggés felvetette azt a máig is csak részben tisztázott kérdést, hogy az endorfin fragmensek C-terminális régiói befolyásolják-e az enkefalin szegmens  $\mu$ - és  $\delta$ -ópiát receptorokhoz való kötődésének affinitását [15]?

A Gyógyszerkutató Intézet „endorfin csapata”, ahogy annak idején néha neveztek bennünket, négy vezető kutatóból állt. Bajusz Sándor peptidkémikus volt köztünk a legtapasztaltabb, s szerintem a legokosabb kutató. Különös tehetséggel és eredményességgel nyúlt a legkülönbözőbb kisméretű gyógyszerhatású peptidekhez és analógjaihoz. Az endorfin korszak kezdete előtt két teljesen különböző hatásmechanizmusú gyógyszerjelölt fejlesztéséért kapott egy-egy Állami Díjat. Az endorfin-csapat törzséhez azonban elsősorban az oldatfázisú kémiai szintézissel könnyen előállítható, enkefalin méretű peptidek szintézise révén kapcsolódott. Első kirobbanó sikere ebben a témakörben egy „szuperaktív” enkefalin analóg, a (D-Met<sup>2</sup>, Pro<sup>5</sup>)enkefalinamid kémiai szintézise volt [16]. Nevezhetnénk akár felfedezésnek is. A hármunkhoz képest feltűnően elegánsan öltözött és rendkívül ambiciózus Székely József Iván volt a csoport negyedik tagja. Végzettségét tekintve orvos volt, az Orvosi Osztály tanácsadója, aki az endorfin téma kezdetétől fogva elkötelezte magát az ópiát peptidek *in vivo* farmakológiai hatásvizsgálatával. Miután csoportunk a 70-es vége felé közeledve túljutott sikerei csúcspontján, a CRC Press felkérésére elvállalta a téma farmakológiájának öt (!) vaskos tanulmánykötetben való feldolgozását.

Amikor 2017 december elején kerekas tolószékemben ülve írom ezeket a sorokat Bajusz Sándorról, Rónai Andrásról és Székely Józsefről, a szívemet szorongatja a fájdalom. Már egyikük sem él, és nem kérdezhetem meg a véleményüket arról sem, hogy egyetértenek-e a visszaemlékezésemmel. Egyáltalán nem biztos. Jó lenne azt írni, hogy önzetlen és kiváló barátok voltunk. Ez részben igaz. Ám a helyzet ennél bonyolultabb. Úgy voltunk barátok, hogy egymásra utalt bennünket a különbözőségünk. Mindannyian tisztában voltunk azzal, hogy sikereink közös erőfeszítésből származnak ugyan, de nem teljesen azonos értékűek. Talán ez így van rendjén. A probléma inkább az volt, hogy

intézeti főnökeink és a magyar biokémia vezető személyiségei nem méltányolták (talán még ma sem tennék?) az akkori világban példátlanul kiemelkedő magyar tudományos teljesítményt. Jobb híján legalább egy, négyünk között felosztható Állami vagy Munka Hőse Díjjal jutalmazhatták volna brigádunkat. Ez annak idején, a maga idejében szóba se jött. Álljon ezért itt néhány adalék munkánk szakmai súlyának és visszhangjának a bemutatására. 1976-1977-ben négyen közösen 24 tudományos közleményt publikáltunk, melyekre megközelítőleg 600 mértékadó hivatkozást kaptunk. A nemzetközi összehasonlítás tekintetében ennél többet mond a konkurens csoportok munkamenetének és kutatásaik előzményeinek összehasonlítása. Azok a munkacsoportok [17-20] értek el gyorsabb és megalapozottabb eredményt, amelyek az enkefalinok felfedezése előtt már jártasak voltak a lipotropinok kutatásában. Li és mtsai 1965-ben [1], saját csoportom 1968-ban [4] izolált először  $\beta$ -lipotropint. A témában mérföldkő volt a 31-tagú  $\beta$ -endorfin, az első analgetikus hatású természetes polipeptid kémiai azonosítása és biológiai aktivitásainak kimutatása [12, 17, 20]. D. Chung, Li legközelebbi munkatársa az endorfint teve hipofízisből izolálta, amit egy iraki diák hozott magával a San Franciscó-i laboratóriumba. C.H. Li úgy vélte, hogy a tevében egyéb állatfajokhoz képest gyorsabb a  $\beta$ -lipotropin szelektív hasadása  $\beta$ -endorfinná. Saját munkánk legnagyobb elismerést kiváltó fénypontja az volt, hogy elsőként mutattuk ki a sertés  $\beta$ -endorfin *in vivo* fájdalomcsillapító aktivitását patkányon és egéren [20-21].

Mielőtt végképp összezavarnám az olvasót a lipotropinok és endorfinok görögbetűs jelölésének „logikájával”, még egy, akár az elsőbbség kérdését is érintő történetet kell elmesélnem. Dave Chungtól hallottam, hogy az 1975/76-os év fordulóján a teve endorfin szerkezetvizsgálatát követően időszerűvé vált az új polipeptid elnevezése. Mint a  $\beta$ -lipotropin korábban ismerttetett történetéből is kitűnhetett, Li professzor rendkívüli jelentőséget tulajdonított az általa izolált új hatóanyagok gyors elnevezésének. Néhány évvel később, a Li-laborban töltött második látogatásom, 1980-81 során egy érdekes növekedési hormon fragmen-sünk elnevezésével kapcsolatban aggodalmaskodtam amiatt, hogy munkánk

nem egészen újszerű: hasonló fragmenst U.J. Lewis, egy La Jolla-i kutató már korábban publikált. Mire Li öntudatosan leintett: „Ide figyelj, László, ha én egyszer nevedet adom egy ilyen munkához, akkor néhány év múlva már csak rám és az én elnevezésekre fognak emlékezni”. Legalábbis az endorfinok esetében Choh Hao Linek ez a stratégiája beigazolódott. A  $\beta$ -lipotropint és a  $\beta$ -endorfint Li nevezte el, ma is így hívják őket. Az én koncepcióm más volt. A sertés  $\beta$ -endorfin izolálása és ópiát aktivitásának felfedezése idején [20, 21] C.H. Li nomenklatúráját még nem ismerhettük, és a „magyar” endorfint nem a polipeptid vélt funkciójára, hanem általunk meghatározott kémiai szerkezete alapján neveztük el LPH-(61-91)-nek [20, 21]. További érdekessége az elnevezésről folyó vitának az volt, hogy 1975/76 fordulóján R. Guillemin (francia származású Nobel-díjas tudós) C.H. Livel való személyes találkozása alkalmával San Franciscóban (ezt is Dave Chungtól hallottam) elmondta, hogy két kisebb méretű ópioid peptidet izolált hypothalamusból. Li és Chung teve endorfinról szóló munkája akkor már kézirat stádiumban volt, és Li ragaszkodott a teve endorfin  $\beta$ -val történő jelöléséhez. Így történt, hogy Guillemin a francia akadémia gyorsírésében  $\alpha$ - és  $\gamma$ -elnevezést használt saját peptidjeinek a megkülönböztetésére [19].

Érdekes itt egy rövid kitérőt tennünk az 1977-es orvosi Nobel-díj történetének felidézéséről. A díjat három neurokémikus között osztották fel: Roger Guillemin és Andrew Schally egy évtizedes versengés eredményeképpen lényegében véve ugyanazoknak a hypothalamus hormonoknak, a gonadotropin felszabadító, a tireotropin felszabadító hormonoknak és a szomatosztatinnak a kémiai azonosításáért kapták a díjat, míg Rosalyn Yalow egy új, polipeptidek és fehérjék kimutatására alkalmas technika, a „radioimmunoassay” felfedezésével érdemelte ki a magas kitüntetést. A magyar neuroanatómiai iskola tagjai (Szentágothai János, Halász Béla, Palkovits Miklós) a hypothalamus-hipofízis axis funkciójának vizsgálata során R. Guillemin és A. Schally felfedezésével összemérhető fontosságú eredményre jutottak ugyan, a teljességet feltáró kémiai munka azonban, finoman szólva, elkerülte a magyar neurobiológusok

figyelmét. Sokan értetlenül álltak azelőtt is, hogy C.H. Li a hipofízis hormonok felderítéséért és kémiai azonosításáért sem kapta meg az olyannyira vágyott Nobel-díjat. Pedig ez a munka, első bepillantásra legalábbis, semmivel sem szerényebb, bár talán kevésbé látványos, mint Guillemin és Schally teljesítménye a hypothalamus fronton. Anélkül, hogy hivatalos személlyel beszéltem volna az ügyről, az a vélemény alakult ki bennem, hogy a Nobel bizottság megsokallhatta a fehérje és peptid hormonok felfedezése terén kialakult dömpinget. Guillemin és Schally nyilván megérdemelt díját tovább nem oszthatták úgy, hogy C.H. Li-nek is helyet szorítsanak ebben a körben. Sokan megkérdőjelezték ugyanakkor R. Yalow díjazását. Talán még kevésbé lett volna etikus (más tudományterületek várományosaival szemben) egy olyan új díjat nyitni, amivel az enkefalin és endorfin kutatás körül kialakult tolongás kutatóit elégíthették volna ki. Így aztán elvetélt egy újabb magyar esély is.

Még két momentum említésével szeretnék visszautalni az „én sztorimra”. 1976 és 1977 GYKI-s sikerei végre felébresztették Láng Tibor nemzeti öntudatát, hogy egy  $\beta$ -endorfin témájú szimpóziumot rendeztessen. Ő (vagyis az intézet) állta a költségeket, és engem bízott meg a szimpózium tudományos programjának szervezésével. A vendégek közül több kiválóság fogadta el a meghívásunkat: J. Hughes, C.H. Li, D. Krieger, R. Mains és A. Herz. Nemzetközi tudományos pályafutásom és társadalmi kapcsolataim kibontakozásának fontos állomása volt ez a hét [22]. Külföldi kollégáim egy néhány nap leforgása alatt ízelítőt kaptak a szocialista magyar virtusból. Szociális programunk fénypontja egy etyeki boros pincében tett látogatás volt, ahol az akkori TSZ elnöke bográcsgulyással traktálta a résztvevőket. Ezt követően frissen sült rétest kaptunk. C.H. Li másnap reggel szemrehányást tett nekem, amiért előző este nem figyelmeztettem arra, hogy gulyás lesz a főétel. Szenzációs volt a leves, mondta, de csak egy kanálnyit kóstolt meg. További ínycsiklandó fogásokra tartalékolta az étvágyát. Semmiképpen sem rétesre. Másnap délután arra kért, vigyem el egy galériába, hogy vehessen magának valami emléket. Egy Czóbel Béla rajzra beszéltem rá (néhány ezer forintért), ami aztán hosszú éveken keresztül az otthoni dolgozó



szobáját díszítette. Egy igazi Picasso, talán két Henry Moore és ki tudja még milyen más nagyságok társaságában. Halála után egyik leánya, Ann-si Li kinyomozta, hogy Magyarországról származik a Czóbel, és azt adandó alkalommal nekem ajándékozta. Ez sem volt egy mindennapi találkozás.

1980-ban már a családommal, feleségemmel és három és fél éves fiammal utaztam San Franciscóba, hogy ismét C.H. Li laboratóriumában dolgozhassak. Immár másod ízben. Újabb egy évet töltöttünk itt. Az endorfin téma sikereit magam mögött hagyva, az emberi növekedési hormon (HGH) receptorkötő helyének a vizsgálatával foglalkoztam. Míg az endorfin téma a hetvenes évek derekán mondhatni forradalmi áttörést hozott, a növekedési hormon szerkezet-funkció kutatása a 80-as évek elején ennél szerényebb visszhangot váltott ki. 1981 nyarán mégis fájdalmas volt a búcsú C.H. Li-től és a várostól, amikor kanárisárga, óriási U-HAUL csomagterrel kibővített, dugig zsúfolt Ford Pinto Station Wagon kocsinkon elindultunk Nyugat felé, hogy Jack Keruac nyomdokain, szép tempósan elhajtsunk a lenyűgöző New Yorkba. Itt további egy évet dolgoztam Abel Lajtha Ward's Island-i laboratóriumában, több ízben is Nagy Andrással közös témán. Nagy András és családja közelségének is köszönhető, hogy ez az év is kellemesen telt. Annak ellenére, hogy Márta (a feleségem) érkezésünk utolsó napjaival kezdődően újabb gyermekáldás komplikációival küzdött, mígnem a New York Egyetem szülészeti ambulanciáján egy magyar (!) orvos meg nem állapította, hogy nejemnek placenta previája van. Több héten keresztül tartó aggodalmunk csak akkor enyhült, amikor 1981 októberében a csipetnyi koraszülött kislányt, második gyermekünket, Gráf Franciska Jennifert remegő kezeim közé foghattam. Jennyke amerikai állampolgár lett, „álombogár”, mint ahogy évekkel később nevezte magát. Mindez a sok izgalom alig hátráltatta Andrással közös munkánkat, amely az enkefalinok receptoraihoz való kötődése és degradációja közti lehetséges kapcsolat felderítésére irányult [23]. Lajtha Ábel irántam érzett bizalmát mi sem bizonyítja jobban, mint az, hogy mindent elkövetett annak érdekében, hogy további évekre is vele maradjak, és mihamarabb átvegyem tőle az intézet vezetését. Pedig jobb húzás lett volna az

azóta világhírűvé vált Nagy Andrásnak ajánlani az állást. Utólag magam sem értem, hogy én miért vettem el a lehetőséget. 1982 ősze nemcsak Lajtha ajánlata körüli vívódásom, hanem az endorfinok iránti érdeklődésem végét is jelentette.

A téma azonban még egyszer utolért. Már 16 éve az ELTE Biokémiai Tanszékének vezetőjeként ismert proteázok működésmechanizmusát kutattam munkatársaimmal, amikor Széchenyi díjat kaptam. A díj indoklása a következő volt: „A  $\beta$ -lipotropinnal kapcsolatos alapvető munkásságáért, a  $\beta$ -endorfin felfedezéséért, szerkezeti és funkcionális tulajdonságainak jellemzéséért és egyes proteázok működésmechanizmusainak felderítése terén végzett úttörő munkásságáért”. A szöveget nyilván nem én írtam. Két héttel a díj nyilvánosságra hozatala után levelet kaptam Székely Józseftől. Gratulált a kitüntetéshez, majd kifogásolta, hogy bár én főleg a  $\beta$ -endorfinért kaptam az elismerést (honnan tudta?), őt méltatlanul kihagytuk (kik?) a díjból. Ennyire emlékszem. Válaszlevelem három mondatát azonban majdnem pontosan idézhetem: 1) Sajnálom, hogy annak idején, 1976-77-ben, munkánk csúcspontján, nem kaptunk négyen megosztott díjat, 2) a  $\beta$ -endorfint csak olyan csoportok fedezhették fel, ezt mutatja a nemzetközi példa, amelyek jártasak voltak a hipofízis lipotropinjainak kutatásában, 3) díjamat nem én kezdeményeztem, hanem Gergely János, Damjanovich Sándor és Kondorosi Ádám, három kiváló akadémikus, akik harminc éves töretlen kutatói munkásságomat kívánták jutalmazni.

Sajnálom Jóska. Nagyon sajnálom, hogy csalódottságunkon ritkán kerekedik felül az igazságérzetünk. Őszinte szeretettel emlékszem Rád és gondolok az együtt töltött boldog időkre.

Itt köszönöm meg azoknak a munkatársaknak az együttműködését és kitartását is, akiket a fentiekben még nem említettem: Barát Erzsébet, Pethő Bertalan és Hollósi Miklós.

**Szárnyszegetten**

Nagy lemaradásom volt a géntechnológia tudományának akárcsak felületes megismerése és alkalmazása terén. New Yorkból a 80-as évek elején visszatérve a Gyógyszerkutató Intézetbe, valósággal vágytam arra, hogy fordítsak a pályámon. Kívánságom gyorsan teljesült, és egy újabb nagy élménnyel ajándékozott meg a sors. 1984-ben harmadízben is kijutottam San Franciscóba, ugyanabba a laboratóriumba, amelyben C.H. Li-vel dolgoztam korábban. De akkor már W.J. Rutter volt a főnök. Egy újabb nagyszerű tudós, Li-étől alapvetően eltérő stílussal és szemlélettel. Érdeemes elgondolkozni azon, hogy az amerikai tudomány a korszellemet követve milyen átütő erejű, gyors változásokra képes. Itthon ilyesmi aligha képzelhető el.

C.H. Li pályafutása csúcspontján dolgozott a Hormone Research Laboratory-ban, mindaddig, amíg a hipofízis hormonok iránti érdeklődés valamelyest hanyatlani nem kezdett. Li nyugdíjazása után (akkor még Amerikában is volt nyugdíj korhatár) W.J. Rutter, a rekombináns DNS technika egyik úttörője vette át a labor irányítását. Új emberekkel, főleg fiatalokkal és új projektekkal és határtalan lelkesedéssel. Ebbe az első sodorba kerültem én is a növekedési hormon receptorának klónozásával és a tripszin irányított mutagenézisével. Rutter beleegyezett abba, hogy ez utóbbi témát hazatérésem után is folytassam. Medzihradszky Kálmán dékán úr hathatós támogatásával kerültem az ELTE Biokémiai Tanszékének élére. Élettörténetem leírását itt megszakítom abban a reményben, hogy pályafutásomnak erről az endorfin-korszakhoz hasonlóan sikeres, ha nem is annyira fordulatos szakaszáról még beszámolhatok majd egy másik alkalommal.

Befejezésképpen szeretnék azonban néhány tanulságot levonni, s talán tanácsot adni az új generáció számára. Mindenekelőtt arról, hogy egy kutatói pálya alakulása és sikere szempontjából a közvetlen munkatársakkal, a vezető professzorokkal, főnökeinkkel való viszonyunk meghatározó jelentőségű. Elsősorban az, hogy megbecsüljük társaink igyekezetét és teljesítményét. Ha

van megbecsülni valónk. Ez a megbecsülés az igazi közös siker alapja. Mint ahogy az is, hogy megpróbáljuk elkerülni a rosszképességű, pláne a rosszhiszemű munkatársakkal való munkát. Tudomásul kell vennünk, hogy tehetségünk különböző, s megfelelő körülmények között el kell fogadnunk a tehetségesebb munkatárs vezető szerepét. Ennek a képességnek hiánya, ki mondom, ahogy gondolom, a magyar kutatás rákfenéje. Az irigység tönkreteszi a munka örömet, és lehetetlenné az átütő erejű, nemzetközi léptékű tudományos eredmények elérését. Ennek azonban objektív okai is lehetnek. Például az – pályakezdemésem óta hiszek ebben –, hogy az egyetemek és az Akadémia között máig sem kellően harmonikus a kapcsolat. Szándékosan leegyszerűsítem a helyzetet, ha azt mondom, hogy az Akadémiát az utóbbi években megerősítették az ún. Lendület pályázatok, míg az egyetemek kifejezetten oktatásra szánt forrásai (ha voltak ilyenek) lassan elapadtak. Drámai átalakításra lenne szükség, az egyetemek személyi állományának és vezetőségének szakmai megerősítésére, akár oly módon, hogy a Tudományos Akadémia legsikeresebb kutatóinak adunk pozíciót egy-egy tanszék, tanszékcsoport, egyetemi kar, stb. élén. Erre szerencsére már vannak példák. A kutatásra szánt kincstári pénzt természetesen úgy osztjuk el, hogy az egyetemi oktatás ne szenvedjen hátrányt. Párhuzamos megoldás lenne a nemzetközi körforgásban élvonalbeli külföldi kutatók és tanárok szerződéses egyetemi alkalmazása. Az ilyen jellegű változások szele nem hagyná érintetlenül az egyetemi hierarchia avitt rendszerét sem.

Szó sincs arról, hogy elégedetlen lennék a múltammal. 72 éves koromig aktív voltam, 11 tanítványomat juttattam külföldi ösztöndíjhoz, kedvemre való mozgalmass és sikeres életet éltem. Talán fegyelmezettebb és céltudatosabb lehettem volna. Pár éve sem az öregedés szegte szárnyaimat, hanem sorsszerűen balul sikerült térdműtéteim, végül a bal lábam amputációja kényszerítették kerekesszékre. Nincs esélyem arra, hogy még egyszer két lábon közlekedjek. Aki ezt a gyötrelmet nem élte meg, azt sem érti, hogy miért ilyen nyomott

hangulatban zárom írásomat. Mégiscsak abban a reményben, hogy a fiatalok tanulnak majd a sikereimből és a tévedéseimből egyaránt.

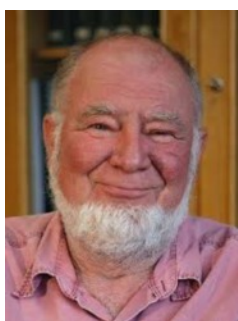
Külön köszönöm Szűcs Mária és Nyitray László biztatását ennek az újabb „endorfin sztori”-nak a megírásához.

#### Irodalomjegyzék

- [1] Li, C.H., Barnafi, L., Chretien, M., Chung, D. (1965) Isolation and amino-acid sequence of beta-LPH from sheep pituitary glands. *Nature*, **208(5015)**: 1093-4.
- [2] Tamasi, G., Cseh, G., Graf, L. (1969) Effects of porcine beta-lipotrophic hormone on lipid metabolism. *Experientia*, **25(4)**: 360-1.
- [3] Graf, L., Cseh, G., Medzihradzsky -Schweige H. (1969) Isolation of gamma-lipotrophic hormone from porcine pituitary glands. *Biochim Biophys Acta*, **175(2)**: 444-7.
- [4] Cseh, G., Graf, L., Goth, E. (1968) Lipotropic hormone obtained from human pituitary gland. *Febs Lett*, **2(1)**: 42-44.
- [5] Graf, L., Bajusz, S., Patthy, A., Barat, E., Cseh, G. (1971) Revised amide location for porcine and human adrenocorticotrophic hormone. *Acta Biochim Biophys Acad Sci Hung*, **6(4)**: 415-8.
- [6] Kisfaludy, L., Low, M., Medzihradzsky, K., Bajusz, S., Lang, Z., Paulay, Z., Szporny, L. (1974) Process for the preparation of human acth and protected human acth. US Patent 3,810,880 A
- [7] Kisfaludy, L., Low, M., Schon, I., Szirtes, T., Sarkozi, M.S., Bajusz, S., Turan, A., Beks, R., Juhasz, A., Graf, L. (1976) Process for the preparation of biologically active polypeptides containing aspartyl group. US Patent US3953415 A
- [8] Riniker, B., Sieber, P., Rittel, W., Zuber, H. (1972) Revised amino-acid sequences for porcine and human adrenocorticotrophic hormone. *Nat New Biol*, **235(56)**: 114-5.

- [9] Growth and growth hormone. Proceedings of the second International Symposium on Growth Hormone. Milan, May 5-7, 1971. Edited by Pecile, A., Müller, E.E., *Excerpta Medica*, Amsterdam.
- [10] Graf, L., Li, C.H. (1973) Action of plasmin on ovine beta-lipotropin: revision of the carboxyl terminal sequence. *Biochem Biophys Res Commun*, **53(4)**: 1304-9.
- [11] Hughes, J., Smith, T.W., Kosterlitz, H.W., Fothergill, L.A., Morgan, B.A., Morris, H.R. (1975) Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature*, **258(5536)**: 577-80.
- [12] Graf, L., Ronai, A., Bajusz, S., Csheh, G., Szekely, J.I. (1976) Opioid agonist activity of beta-lipotropin fragments: a possible biological source of morphine-like substances in the pituitary. *Febs Lett*, **64(1)**: 181-4.
- [13] Ronai, A.Z., Szekely, J.I., Graf, L., Dunai-Kovacs, Z., Bajusz, S. (1976) Morphine-like analgesic effect of a pituitary hormone, beta-lipotropin. *Life Sci*, **19(5)**: 733-8.
- [14] Ronai, A., Graf, L., Szekely, I., Dunai-Kovacs, Z., Bajusz, S. (1977) Differential behaviour of LPH-(61-91)-peptide in different model systems: comparison of the opioid activities of LPH-(61-91)-peptide and its fragments. *Febs Lett*, **74(2)**: 182-4.
- [15] Graf, L., Cseh, G., Barat, E., Ronai, A.Z., Szekely, J.I., Kenessey, A., Bajusz, S. (1977) Structure-function relationships in lipotropins. *Ann N Y Acad Sci*, **297**: 63-83.
- [16] Bajusz, S., Ronai, A.Z., Szekely, J.I., Graf, L., Dunai-Kovacs, Z., Berzetei, I. (1977) A superactive antinociceptive pentapeptide, (D-Met<sup>2</sup>, Pro<sup>5</sup>)-enkephalinamide. *Febs Lett*, **76(1)**: 91-2.
- [17] Li, C.H., Chung, D. (1976) Isolation and structure of an untriantapeptide with opiate activity from camel pituitary glands. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **73(4)**: 1145-8.
- [18] Bradbury, A.F., Smyth, D.G., Snell, C.R. (1976) Biosynthetic origin and receptor conformation of methionine enkephalin. *Nature*, **260 (5547)**: 165-6.

- [19] Ling, N., Burgus, R., Guillemin, R. (1976) Isolation, primary structure, and synthesis of alpha-endorphin and gamma-endorphin, two peptides of hypothalamic-hypophysial origin with morphinomimetic activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **73(11)**: 3942-6.
- [20] Graf, L., Szekely, J.I., Ronai, A.Z., Dunai-Kovacs, Z., Bajusz, S. (1976) Comparative study on analgesic effect of Met5-enkephalin and related lipotropin fragments. *Nature*, **263(5574)**: 240-2.
- [21] Graf, L., Barat, E., Patthy, A. (1976) Isolation of a COOH-terminal beta-lipotropin fragment (residues 61--91) with morphine-like analgesic activity from porcine pituitary glands. *Acta Biochim Biophys Acad Sci Hung*, **11(2-3)**: 121-2.
- [22] Gráf, L., Palkovits, M., Rónai, A.Z. Endorphins '78: international workshop conference, Budapest, Hungary, 2-6 October 1978, Magyar Tudományos Akadémia, International Union of Physiological Sciences, Magyar Élettani Társaság. Excerpta Medica, 1978.
- [23] Gráf L, Nagy A, Lajtha A. (1982) Enkephalin-hydrolyzing peptidases of rat brain membranes: are they topographically/functionally coupled to opiate receptors? *Life Sci*, **31(16-17)**: 1861-5.



**Gráf László** 1942-ben született Zalaegerszegen. 1965-ben szerzett vegyész diplomát az ELTE-n. A budapesti Gyógyszerkutató Intézetben 10 évig tudományos munkatárs, majd 10 évig a Biokémiai Osztály vezetője. A San Franciscó-i Egyetem Hormonkutató Intézetében és a New York-i Neurokémiai Központban 7 évig kutatott. 1984-86 között a San Franciscó-i Egyetemen sajátította el a rekombináns DNS-technikát. Az ELTE Biokémiai Tanszékén 1985-től egyetemi tanár, 1986-tól tanszékvezető. Itt új kutatási témát indított, mely a szerin-proteázok működési mechanizmusának további vizsgálatára irányul. 1972-től kandidátus, 1982-től akadémiai doktor. Az MTA levelező tagja 1993-tól, 2001-től rendes tag. Akadémiai és Széchenyi-díjas.

**KIEMELKEDŐ KÖZLEMÉNYEK LISTÁJA 2017.**

**I) IF>8**

Bódi, Z., Farkas, Z., Nevozhay, D., Kalapis, D., Lázár, V., Csörgő, B., Nyerges, Á., Szamecz, B., Fekete, G., Papp, B., Araújo, H., Oliveira, J.L., Moura, G., Santos, M.A.S., Székely, T. Jr., Balázsi, G., Pál, C. (2017) Phenotypic heterogeneity promotes adaptive evolution. *PLoS Biol*, 15(5): e2000644. IF: 9,797

Boeynaems, S., Bogaert, E., Kovacs, D., Konijnenberg, A., Timmerman, E., Volkov, A., Guharoy, M., De Decker, M., Jaspers, T., Ryan, V.H., Janke, A.M., Baatsen, P., Vercruyssen, T., Kolaitis, R-M., Daelemans, D., Taylor, J.P., Kedersha, N., Anderson, P., Impens, F., Sobott, F., Schymkowitz, J., Rousseau, F., Fawzi, N.L., Robberecht, W., Van Damme, P., Tompa, P., Van Den Bosch, L. (2017) Phase Separation of C9orf72 Dipeptide Repeats Perturbs Stress Granule Dynamics. *Mol Cell*, 65(6): 1044-1055.e5. IF: 14,714

Chung, S.J., Nagaraju, G.P., Nagalingam, A., Muniraj, N., Kuppusamy, P., Walker, A., Woo, J., Győrffy, B., Gabrielson, E., Saxena, N.K., Sharma, D. (2017) ADIPOQ/adiponectin induces cytotoxic autophagy in breast cancer cells through STK11/LKB1-mediated activation of the AMPK-ULK1 axis. *Autophagy*, 13(8): 1386-1403. IF: 8,593

Cortés, M., Sanchez-Moral, L., de Barrios, O., Fernández-Aceñero, M.J., Martínez-Campanario, M.C., Esteve-Codina, A., Darling, D.S., Győrffy, B., Lawrence, T., Dean, D.C., Postigo, A. (2017) Tumor-associated macrophages (TAMs) depend on ZEB1 for their cancer-promoting roles. *EMBO J*, 36(22): 3336-3355. IF: 9,792

de Barrios, O., Győrffy, B., Fernández-Aceñero, M.J., Sánchez-Tilló, E., Sánchez-Moral, L., Siles, L., Esteve-Arenys, A., Roué, G., Casal, J.I., Darling, D.S., Castells, A., Postigo, A. (2017) ZEB1-induced tumorigenesis requires senescence inhibition via activation of DKK1/mutant p53/Mdm2/CtBP and repression of macroH2A1. *Gut*, 66(4): 666-682. IF: 16,658

Dedinszki, D., Szeri, F., Kozák, E., Pomozi, V., Tókési, N., Mezei, T.R., Merczel, K., Letavernier, E., Tang, E., Le Saux, O., Arányi, T., van de Wetering, K., Váradi, A. (2017) Oral administration of pyrophosphate inhibits connective tissue calcification. *EMBO Mol Med*, 9(11): 1463-1470. IF: 9,249



Finn, R.D., Attwood, T.K., Babbitt, P.C., Bateman, A., Bork, P., Bridge, A.J., Chang, H.Y., Dosztányi, Z., El-Gebali, S., Fraser, M., Gough, J., Haft, D., Holliday, G.L., Huang, H., Huang, X., Letunic, I., Lopez, R., Lu, S., Marchler-Bauer, A., Mi, H., Mistry, J., Natale, D.A., Necci, M., Nuka, G., Orengo, C.A., Park, Y., Pesseat, S., Piovesan, D., Potter, S.C., Rawlings, N.D., Redaschi, N., Richardson, L., Rivoire, C., Sangrador-Vegas, A., Sigrist, C., Sillitoe, I., Smithers, B., Squizzato, S., Sutton, G., Thanki, N., Thomas, P.D., Tosatto, S.C., Wu, C.H., Xenarios, I., Yeh, L.S., Young, S.Y., Mitchell, A.L. (2017) InterPro in 2017-beyond protein family and domain annotations. *Nucleic Acids Res*, 45(D1): D190-D199. IF: 10,162

Galluzzi, L., Baehrecke, E.H., Ballabio, A., Boya, P., Bravo-San Pedro, J.M., Cecconi, F., Choi, A.M., Chu, C.T., Codogno, P., Colombo, M.I., Cuervo, A.M., Debnath, J., Deretic, V., Dikic, I., Eskelinen, E.L., Fimia, G.M., Fulda, S., Gewirtz, D.A., Green, D.R., Hansen, M., Harper, J.W., Jäätelä, M., Johansen, T., Juhasz, G., Kimmelman, A.C., Kraft, C., Ktistakis, N.T., Kumar, S., Levine, B., Lopez-Otin, C., Madeo, F., Martens, S., Martinez, J., Melendez, A., Mizushima, N., Münz, C., Murphy, L.O., Penninger, J.M., Piacentini, M., Reggiori, F., Rubinsztein, D.C., Ryan, K.M., Santambrogio, L., Scorrano, L., Simon, A.K., Simon, H.U., Simonsen, A., Tavernarakis, N., Tooze, S.A., Yoshimori, T., Yuan, J., Yue, Z., Zhong, Q., Kroemer, G. (2017) Molecular definitions of autophagy and related processes. *EMBO J*, 36(13): 1811-1836. IF: 9,792

Halász, L., Karányi, Z., Boros-Oláh, B., Kuik-Rózsa, T., Sipos, É., Nagy, É., Mosolygó-L, Á., Mázló, A., Rajnavölgyi, É., Halmos, G., Székvölgyi, L. (2017) RNA-DNA hybrid (R-loop) immunoprecipitation mapping: an analytical workflow to evaluate inherent biases. *Genome Res*, 27(6): 1063-1073. IF: 11,922

Harami, G.M., Seol, Y., In, Y., Ferencziová, V., Martina, M., Gyimesi, M., Sarlós, K., Kovács, Z.J., Nagy, N.T., Sun, Y., Vellai, T., Neuman, K.C., Kovács, M. (2017) Shuttling along DNA and directed processing of D-loops by RecQ helicase support quality control of homologous recombination. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 114(4): E466-E475. IF: 9,661

Horvath, B.M., Kourova, H., Nagy, S., Nemeth, E., Magyar, Z., Papdi, C., Ahmad, Z., Sanchez-Perez, G.F., Perilli, S., Blilou, I., Pettkó-Szandtner, A., Darula, Z., Meszaros, T., Binarova, P., Bogre, L., Scheres, B. (2017) Arabidopsis Retinoblastoma related directly regulates DNA damage responses through functions beyond cell cycle control. *EMBO J*, 36(9): 1261-1278. IF: 9,792

Katheder, N.S., Khezri, R., O'Farrell, F., Schultz, S.W., Jain, A., Rahman, M.M., Schink, K.O., Theodossiou, T.A., Johansen, T., Juhász, G., Bilder, D., Brech, A., Stenmark, H., Rusten, T.E. (2017) Microenvironmental autophagy promotes tumour growth. *Nature*, 541(7637): 417-420. IF: 40,137

Kenesi, E., Carbonell, A., Lózsa, R., Vértessy, B., Lakatos, L. (2017) A viral suppressor of RNA silencing inhibits ARGONAUTE 1 function by precluding target RNA binding to pre-assembled RISC. *Nucleic Acids Res*, 45(13): 7736-7750. IF: 10,162

Kulcsár, P.I., Tálas, A., Huszár, K., Ligeti, Z., Tóth, E., Weinhardt, N., Fodor, E., Welker, E. (2017) Crossing enhanced and high fidelity SpCas9 nucleases to optimize specificity and cleavage. *Genome Biol*, 18(1): 190. IF: 11,908

Lőrincz, P., Tóth, S., Benkő, P., Lakatos, Z., Boda, A., Glatz, G., Zobel, M., Bisi, S., Hegedűs, K., Takáts, S., Scita, G., Juhász, G. (2017) Rab2 promotes autophagic and endocytic lysosomal degradation. *J Cell Biol*, 216(7): 1937-1947. IF: 7,955

Mills, M., Harami, G.M., Seol, Y., Gyimesi, M., Martina, M., Kovács, Z.J., Kovács, M., Neuman, K.C. (2017) RecQ helicase triggers a binding mode change in the SSB-DNA complex to efficiently initiate DNA unwinding. *Nucleic Acids Res*, 45(20): 11878-11890. IF: 10,162

Montiel, J., Downie, J.A., Farkas, A., Bihari, P., Herczeg, R., Bálint, B., Mergaert, P., Kereszt, A., Kondorosi, É. (2017) Morphotype of bacteroids in different legumes correlates with the number and type of symbiotic NCR peptides. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 114(19): 5041-5046. IF: 9,661

Mukhopadhyay, P., Horváth, B., Rajesh, M., Varga, Z.V., Gariani, K., Ryu, D., Cao, Z., Holovac, E., Park, O., Zhou, Z., Xu, M.J., Wang, W., Godlewski, G., Paloczi, J., Nemeth, B.T., Persidsky, Y., Liaudet, L., Hasko, G., Bai, P., Boulares, H., Auwerx, J., Gao, B., Pacher, P. (2017) PARP inhibition protects against alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*, 66: 589-600. IF: 12,486

Myant, K.B., Cammareri, P., Hodder, M.C., Wills, J., Von Kriegsheim, A., Győrffy, B., Rashid, M., Polo, S., Maspero, E., Vaughan, L., Gurung, B., Barry, E., Malliri, A., Camargo, F., Adams, D.J., Iavarone, A., Lasorella, A., Sansom, O.J. (2017) HUWE1 is a critical colonic tumour suppressor gene that prevents MYC signalling, DNA damage accumulation and tumour initiation. *EMBO Mol Med*, 9(2): 181-197. IF: 9,249

Nagymihály, M., Veluchamy, A., Györgypál, Z., Ariel, F., Jégu, T., Benhamed, M., Szűcs, A., Kereszt, A., Mergaert, P., Kondorosi, É. (2017) Ploidy-dependent changes in the epigenome of symbiotic cells correlate with specific patterns of gene expression. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 114(17): 4543-4548. IF: 9,661

Németh, G., Laszlovszky, I., Czobor, P., Szalai, E., Szatmári, B., Harsányi, J., Barabássy, Á., Debelle, M., Durgam, S., Bitter, I., Marder, S., Fleischhacker, W.W. (2017) Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*, 389: 1103-1113. IF: 47,831

Notebaart, R.A., Kintsjes, B., Feist, A.M., Papp, B. (2017) Underground metabolism: network-level perspective and biotechnological potential. *Curr Opin Biotechnol*, 49: 108-114. Review IF: 9,294

Nyikó, T., Auber, A., Szabadkai, L., Benkovics, A., Auth, M., Mérai, Z., Kerényi, Z., Dinnyés, A., Nagy, F., Silhavy, D. (2017) Expression of the eRF1 translation termination factor is controlled by an autoregulatory circuit involving readthrough and nonsense-mediated decay in plants. *Nucleic Acids Res*, 45(7): 4174-4188. IF: 10,162

Peeters, K., Van Leemputte, F., Fischer, B., Bonini, B.M., Quezada, H., Tsytlonok, M., Haesen, D., Vanthienen, W., Bernardes, N., Gonzalez-Blas, C.B., Janssens, V., Tompa, P., Versées, W., Thevelein, J.M. (2017) Fructose-1,6-bisphosphate couples glycolytic flux to activation of Ras. *Nat Commun*, 8(1): 922. IF: 12,124

Periyasamy, M., Singh, A.K., Gemma, C., Kranjec, C., Farzan, R., Leach, D.A., Navaratnam, N., Pálinkás, H.L., Vértessy, B.G., Fenton, T.R., Doorbar, J., Fuller-Pace, F., Meek, D.W., Coombes, R.C., Buluwela, L., Ali, S. (2017) p53 controls expression of the DNA deaminase APOBEC3B to limit its potential mutagenic activity in cancer cells. *Nucleic Acids Res*, 45(19): 11056-11069. IF: 10,162

Piovesan, D., Tabaro, F., Mičetić, I., Necci, M., Quaglia, F., Oldfield, C.J., Aspromonte, M.C., Davey, N.E., Davidović, R., Dosztányi, Z., Elofsson, A., Gasparini, A., Hatos, A., Kajava, A.V., Kalmar, L., Leonardi, E., Lazar, T., Macedo-Ribeiro, S., Macossay-Castillo, M., Meszaros, A., Minervini, G., Murvai, N., Pujols, J., Roche, D.B., Salladini, E., Schad, E., Schramm, A., Szabo, B., Tonello, F., Tsigos, K.D., Veljković, N., Ventura, S., Vranken, W., Warholm, P., Uversky, V.N., Dunker, A.K., Longhi, S., Tantos, A., Tompa, P., Tosatto, S.C. (2017) DisProt 7.0: a major update of the database of disordered proteins. *Nucleic Acids Res*, 45(D1): D219-D227. IF: 10,162

Safonov, A., Jiang, T., Bianchini, G., Gyórfy, B., Karn, T., Hatzis, C., Pusztai, L. (2017) Immune Gene Expression Is Associated with Genomic Aberrations in Breast Cancer. *Cancer Res*, 77(12): 3317-3324. IF: 9,122

Salari, V., Scholkmann, F., Vimal, R.L.P., Császár, N., Aslani, M., Bókkon, I. (2017) Phosphenes, retinal dark noise, negative afterimages and retinogeniculate projection: A review of a new explanatory framework based on endogenous ocular luminescence. *Prog Retin Eye Res*, 60: 101-119. IF: 11,587

Sormanni, P., Piovesan, D., Heller, G.T., Bonomi, M., Kukic, P., Camilloni, C., Fuxreiter, M., Dosztanyi, Z., Pappu, R.V., Babu, M.M., Longhi, S., Tompa, P., Dunker, A.K., Uversky, V.N., Tosatto, S.C., Vendruscolo, M. (2017) Simultaneous quantification of protein order and disorder. *Nat Chem Biol*, 13(4):339-342. IF: 15,066

Varga, J., Dobson, L., Remenyi, I., Tusnady, G.E. (2017) TSTMP: target selection for structural genomics of human transmembrane proteins. *Nucleic Acids Res*, 45: D325-330. IF: 10.162

Wang, Q., Yang, S., Liu, J., Terecskei, K., Ábrahám, E., Gombar, A., Domonkos, A., Szűcs, A., Körmöczi, P., Wang, T., Fodor, L., Mao, L., Fei, Z., Kondorosi, E., Kalo, P., Kereszt, A., Zhu, H. (2017) Host-secreted antimicrobial peptide enforces symbiotic selectivity in *Medicago truncatula*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 114(26): 6854-6859. IF: 9,661

Xue, X., Bredell, B.X., Anderson, E.R., Martin, A., Mays, C., Nagao-Kitamoto, H., Huang, S., Győrffy, B., Greenson, J.K., Hardiman, K., Spence, J.R., Kamada, N., Shah, Y.M. (2017) Quantitative proteomics identifies STEAP4 as a critical regulator of mitochondrial dysfunction linking inflammation and colon cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 114(45): E9608-E9617. IF: 9,661

Zhai, L., Ladomersky, E., Lauing, K.L., Wu, M., Genet, M., Gritsina, G., Győrffy, B., Brastianos, P.K., Binder, D.C., Sosman, J.A., Giles, F.J., James, C.D., Horbinski, C., Stupp, R., Wainwright, D.A. (2017) Infiltrating T Cells Increase IDO1 Expression in Glioblastoma and Contribute to Decreased Patient Survival. *Clin Cancer Res*, 23(21): 6650-6660. IF: 9,619

**KIEMELKEDŐ KÖZLEMÉNYEK LISTÁJA 2017.  
II) BIOKÉMIAI SZERVEZETEK KIADVÁNYAI**

Boratkó, A., Csortos, C. (2017) TIMAP, the versatile protein phosphatase 1 regulator in endothelial cells. *IUBMB Life*, 69(12): 918-928. Review. IF: 3,141

Gógl, G., Biri-Kovács, B., Póti, Á.L., Vadászi, H., Szeder, B., Bodor, A., Schlosser, G., Ács, A., Turiák, L., Buday, L., Alexa, A., Nyitray, L., Reményi, A. (2017) Dynamic control of RSK complexes by phosphoswitch-based regulation. *FEBS J*, Editor's Choice 285(1): 46-71. IF: 3,902

Horváth, G., Biczók, L., Majer, Z., Kovács, M., Micsonai, A., Kardos, J., Toke, O. (2017) Structural insight into a partially unfolded state preceding aggregation in an intracellular lipid-binding protein. *FEBS J*, 284(21): 3637-3661. IF: 3,902

Karasik, A., Ledwitch, K.V., Arányi, T., Váradi, A., Roberts, A., Szeri, F. (2017) Boosted coupling of ATP hydrolysis to substrate transport upon cooperative estradiol-17- $\beta$ -D-glucuronide binding in a *Drosophila* ATP binding cassette type-C transporter. *FASEB J*, 32(2): 669-680. IF: 5,498

Kedves Kollégák!

A **48. sümegi Membrán-transzport Konferencia** szervezőbizottsága elnökeként nagy örömmel és tisztelettel köszöntök minden kedves korábbi résztvevőt és érdeklődő kutatót.

Konferenciánk az idén is hagyományos időpontban és már-már hagyományos helyszínen, **május 15-18** között a Hotel Kapitányban kerül megrendezésre. A rutinos résztvevők számára nyilván nem újdonság, de az újak kedvéért leszögezném, hogy a konferencia neve félreértésre adhat okot. Hangsúlyozottan nem egy szűk szakterület specialistái szoktak összegyűlni májusban Sümegen, hanem a biokémia, biofizika, élettan, kutató orvostudomány, genetika, immunológia vagy nano- és gyógyszer tudomány művelői. A konferencia egyik fő vonzereje éppen a multidiszciplinaritás, amely fokozottan alkalmat ad egymás munkájának megismerésére, esetleges együttműködések megalapozására.

Az idei konferencia javasolt témakörei: Immunitás, Szerkezeti fehérjék, Organellumok patobiokémiája, Jelátvitel és Membránok, membrán-komponensek is inkább irányadó vezérfonalak, semmint behatároló kategóriák. A sümegi konferenciák másik hagyományos célja a fiatal kutatók fejlődésének támogatása. Ezt a célt szolgálja a lehetőségekhez képest alacsony részvételi díj, és a Fiatal Kutatók Fóruma szekció, amely teret ad a legjobb poszterek eredményeinek rövid szóbeli bemutatására.

Az elmúlt években folyamatosan emelkedett a sümegi Membrán-transzport Konferenciák tudományos színvonala. Ezen tendencia eredményes folytatása érdekében kérek minden vezető kutatót, hogy jöjjön el, és hozza magával minél több fiatal munkatársát. A tavaszi szorgalmi időszak befejezését közvetlenül követő időpont, a helyszín kiváló környezeti és kulturális adottságai, valamint a konferencia hagyományosan kötetlen légköre párosulva a szakmai lehetőségekkel ideális körülményeket biztosít a szűk négy nap tartalmas eltöltésére.

További információk és regisztrálás: <https://www.remmedicon.hu/269/48-membran-transzport-konferencia>

Találkozunk Sümegen 2018 májusában!

*A kongresszus szervezői nevében  
ifj. Gallyas Ferenc  
PTE ÁOK Biokémiai és Orvosi Kémiai Intézet*



Dear Colleagues and Friends,

It is my great honour and pleasure to cordially invite you, on behalf of the Czech Society for Biochemistry and Molecular Biology and equally in my capacity of acting Chairman of the Local Organizing Committee, to the 43rd FEBS Congress, to be held during 7–12 July 2018 in our beautiful city of Prague.

The 2018 edition of the FEBS Congress sees Prague featured as the host city for an important large international gathering in the molecular life sciences for the fourth time! The very first occasion dates back to 1968, when the 5th FEBS Meeting was held just a few weeks before the Warsaw Pact invasion of Czechoslovakia that kept the country in isolation until 1989. Nonetheless, the second opportunity arose in 1988, with the 14th Congress of the International Union of Biochemistry held in Prague thanks to the efforts of the Czechoslovak Biochemical Society. The most recent experience goes back only 9 years, to 2009, when the 34th FEBS Congress entitled 'Life's Molecular Interactions' was held. The eloquence of this title was confirmed by more than 2000 participants from almost 70 different countries willing to share knowledge and eager to learn from their fellow scientists. It is thus more than obvious that the year 2018 has a very symbolic meaning for us. Not only do we celebrate exactly 50 years from the first encounter of FEBS and Prague in 1968 but we equally celebrate the 100th anniversary of establishment of independent Czechoslovakia.

While preparing the programme for the 43rd FEBS Congress we have aimed to cover a broad spectrum of topics in the fields of biochemistry and molecular biology, ranging from fundamental subjects and approaches – such as signalling cascades and interactions, and the application of modern omics technologies in biochemistry and genetics – to topics influencing the daily life of our society, including medicine, biotechnology and plant chemistry. Hence, we find the title of the 43rd edition of the FEBS Congress 'Biochemistry Forever' very apt for our

intentions. Our hope is equally that this 'forever' will exceed the scope of biochemistry and will reach far beyond – in terms of content and time – and last but not least will bring together scientists from all over the world.

We hope that you will be able to join us in celebrating FEBS 2018 in Prague and, beyond the science, enjoy summer days in our vibrant and cosmopolitan capital – the 'city of a hundred spires'.

We look forward to welcoming you to Prague in 2018 for the 43rd FEBS Congress!  
Yours sincerely,

Tomáš Zima  
Chairman of the Local Organizing Committee

Forrás: <https://2018.febscongress.org/welcome-message>



**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](http://www.febs3balaton2018.hu)), illetve elektronikus 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*

## A HISTORICAL VIRTUAL ISSUE TO CELEBRATE THE 50TH ANNIVERSARY OF FEBS LETTERS



In 1967 during the 4th FEBS Meeting in Oslo, the Secretary General of FEBS, W.J. Whelan, presented the idea of launching a journal for the rapid communication of short reports in Biochemistry, Biophysics and Molecular Biology. The first issue of *FEBS Letters* appeared just one year later, in July 1968, with Satya Prakash Datta acting as Managing Editor. It is the year of the presentation of the Nobel Prize in Physiology or Medicine to Holley, Khorana and Nirenberg, 'for their interpretation of the genetic code and its function in protein synthesis'. The

first tRNA crystals have just been produced. Okazaki demonstrates that newly synthesized DNA consists of fragments that are attached later to one another to generate long continuous strands. Britten and Kohne are about to publish that 'hundreds of thousands' of repeated sequences exist in the genomes of higher organisms. Thus, the young journal appeared during an era when the foundation is being laid for modern Molecular Biology, and Biochemical research is more robust than ever. In its year of launch, *FEBS Letters* featured 144 articles. Since then, the journal has grown considerably and has witnessed the publication of several landmark papers.

In 2018, *FEBS Letters* is celebrating its 50th anniversary. To mark the occasion, we selected 50 outstanding research articles published in *FEBS Letters* over the last 50 years, which have become landmarks in the field of Molecular Biology. We have collected them for you in a **Virtual Issue** which we feel is of historical value, besides being of scientific interest. You will find among them one of the

articles that earned Yoshinori Ohsumi the 2016 Nobel Prize in Physiology or Medicine [1]; the identification of the human estrogen receptor ER $\beta$  [2]; the discovery of MDM2 as an E3 ubiquitin ligase for p53 [3]; the cloning of green fluorescent mice [4]; or Sanger's invention of thin acrylamide gels for DNA sequencing [5], just to name a few. The articles span numerous fields of interest. We have grouped them under the categories of Autophagy, Cell Death, Cell Signalling, Cytoskeleton and Cell Junctions, Channels and Carriers, Classical Biochemistry, Structural Biology, Metabolism, Neuroscience, Cancer Biology, Stem Cells, and Technologies. We invite you to explore the past, present, and future of Biochemistry and Molecular Biology by taking a closer look at our collection.

We have further used this Virtual Issue as a starting point for the organization of our 50<sup>th</sup> Anniversary Symposium, „**50 Years of Molecular Life Sciences with FEBS Letters**“, which will be held in Heidelberg on the 24th and 25th of May 2018. We invited twenty outstanding scientists, picked among the authors of the articles collected in the Virtual Issue, to be the speakers at our symposium. The response was very enthusiastic and the result is a broad-scope meeting of exceptional quality, which we hope will reach out to as many of you as possible.

For the time being, we hope you enjoy this Virtual Issue, and we are looking forward to receiving further excellent articles in the near future!

[1] Tsukada M and Ohsumi Y (1993) Isolation and characterization of autophagy-defective mutants of *Saccharomyces cerevisiae*. *FEBS Lett* 333, 169-174.

[2] Mosselman S, Polman J and Dijkema R (1996) ER $\beta$ : identification and characterization of a novel human estrogen receptor. *FEBS Lett* 392, 49-53.

[3] Honda R, Tanaka H, Yasuda H (1997) Oncoprotein MDM2 is a ubiquitin ligase E3 for tumor suppressor p53. *FEBS Lett* 420, 25-27.

[4] Okabe M, Ikawa M, Kominami K, Nakanishi T, Nishimune Y (1997) 'Green mice' as a source of ubiquitous green cells. *FEBS Lett* 407, 313-319.

[5] Sanger F. and Coulson AR (1978) The use of thin acrylamide gels for DNA sequencing. *FEBS Lett* 87, 107-110.

*FEBS Letters Editorial Office*

Forrás: <https://www.febs.org/news/a-historical-virtual-issue-to-celebrate-the-50th-anniversary-of-febs-letter/>

Dear Colleagues and Friends,

**FEBS Letters is celebrating its 50th anniversary in 2018.** In the past 50 years, Biochemistry and Molecular Biology have grown and developed into vast and diverse fields of knowledge, and FEBS Letters has published over 45,000 articles to contribute to research dissemination. To mark the occasion, we are celebrating the anniversary with a scientific symposium.

We set out to compile a Virtual Issue to collect all the best papers published in FEBS Letters over these 50 years. There have been so many seminal studies, and historical milestones published in FEBS Letters, that it was hard to choose the fifty best papers. We finally came up with a list of twenty exceptional authors, selected from these outstanding articles, whom we invited to give a talk at our symposium entitled "**50 Years of Molecular Life Sciences with FEBS Letters**" in Heidelberg.

The scope of the symposium is very broad, and particularly suited to scientists at an early stage of their career, who are interested in widening their views and learning about the past, present and future of diverse scientific topics first hand by the experts in the field.

Nevertheless, we invite everyone to register and to attend the Symposium, regardless of the stage of their career. There is no registration fee, and Youth Travel Fund grants are available for young scientists. We hope you will enjoy the symposium as much as we enjoyed organising it!

Best wishes,

*Felix Wieland*  
*FEBS Letters Managing Editor*

Forrás: <https://50yearsfebsletters.febsevents.org/>

The **FEBS**  
Journal

Volume 123 Supplement X Month 2017 | ISSN 1234-567X

www.febsjournal.org

THE **FEBS JOURNAL**  
TURNS **50!**

**50!**

 **FEBS PRESS**  
science publishing by scientists

WILEY

Forrás: <https://www.febs.org/our-publications/50-years-of/>

BIOKÉMIA  
XLII. évfolyam 1. szám 2018. március

## 50 years of *The FEBS Journal*: looking back as well as ahead

Emily J. Chenette<sup>1</sup> and Seamus J. Martin<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> The FEBS Journal Editorial Office, Cambridge, UK

<sup>2</sup> Department of Genetics, The Smurfit Institute, Trinity College, Dublin, Ireland

In this issue, we're celebrating the 50th anniversary of *The FEBS Journal*. But – we'll let you in on a little secret here – the journal is actually over 100 years old. *The FEBS Journal* started life in 1906 as the German-language journal *Biochemische Zeitschrift*. In April 1966, the Federation of European Biochemical Societies (FEBS), the German Gesellschaft für Biologische Chemie and the publisher Springer-Verlag reached an agreement wherein FEBS would continue publishing *Biochemische Zeitschrift* under a different name: *European Journal of Biochemistry*. The editorial board, helmed by Editor-in-Chief Claude Liébecq, first convened in Heidelberg in July 1966, the first submission was received in September 1966, and the first issue of *European Journal of Biochemistry* appeared on 1 March 1967 [1] (Fig. 1). In 2005, *European Journal of Biochemistry* was renamed *The FEBS Journal*.

The journal has come far since volume 1, issue 1 (see Fig. 2 for a timeline of notable events). Initially, manuscripts could be submitted in any of three languages – German, French or English – indeed, the first submission was in German. However, by 1970, most submissions were in English [1]. The journal published just over 150 manuscripts in its first year, with the first issue containing 18 papers. Today, we count over 32 000 manuscripts in the journal's archives and publish around 320 manuscripts each year (Fig. 3).

Review articles began appearing in the journal's pages in 1986, with a review titled 'Micellar enzymology' by Ilya Berezin and colleagues that focused on 'experimental approaches to modelling the enzymatic function of biological membranes' [2]. Reviews have since made up an increasingly important part of the journal's pages and really came into their own under current Editor-in-Chief Seamus Martin. He developed and launched several new review types – State-of-the-Art Reviews, Discovery-in-Context Reviews, Structural Snapshots and Viewpoints – that are among the journal's most highly cited and downloaded content.

### Editorial board

In its 50-year history with FEBS, the journal has been led by four Editors in Chief. After 22 years with the journal, Claude Liébecq passed the editorial baton to

Philipp Christen in 1988. This coincided with the relocation of the journal's editorial office from Liège, Belgium, to Zürich, Switzerland. Richard Perham took the reins in 1998 as the journal's third Editor-in-Chief and moved the editorial office from Zürich to Cambridge, UK (where it remains today). In 2014, Seamus Martin became the journal's fourth Editor-in-Chief – and it is safe to say that the publishing landscape that we currently navigate looks a lot different now compared with 50 years ago.

Each Editor-in-Chief has presided over an editorial board and advisory board of active and well-respected scientists representing different fields in the molecular life sciences. The first board comprised 21 scientists, with Sir Hans Krebs assuming the role of Honorary Chairman. The board has expanded and contracted over the years to meet the demands facing the journal – such as changes to the numbers of submissions, research areas, and demographics of our authors and readers. Today, the journal's editorial board comprises 28 members from diverse fields, who each bring unique viewpoints and spirited discussions to the manuscripts that they handle (not to mention our annual editorial board meeting). Several of our board members (Alex Wlodawer, Kevin Ryan, Pura Muñoz-Cánoves and Colin Adrain) are also involved in commissioning review content, and we are very grateful for their sterling efforts on behalf of the journal.

### Technology

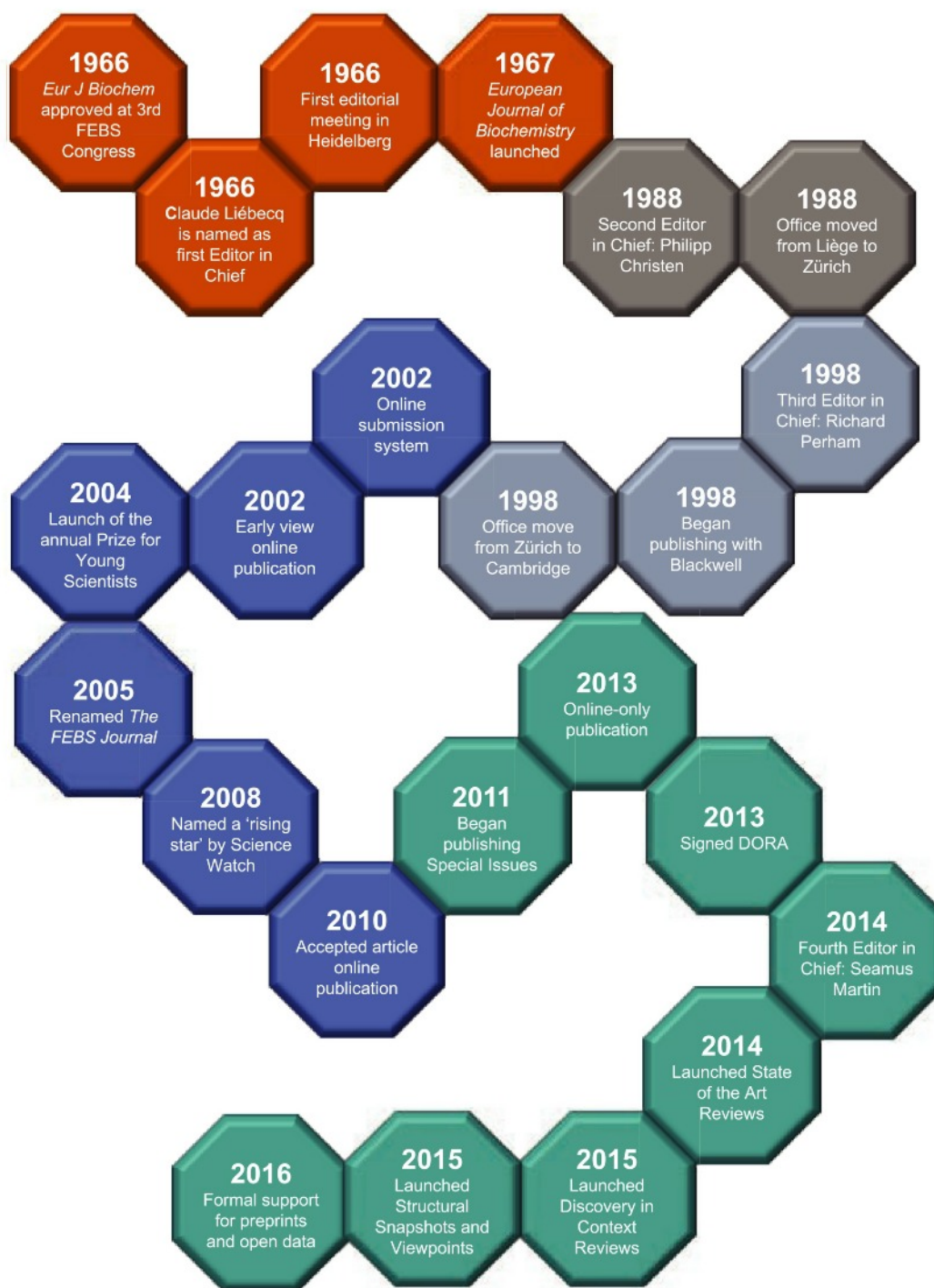
No doubt many of our readers will remember a time when multiple hard copies of manuscripts and associated figures (labelled on the back with the first author's name and indicating which way was up) were sent to journals for review and publication. Indeed, the process of printing out a paper for submission to a journal and mailing it to the journal's editorial offices used to be quite an ordeal that the internet age has completely eliminated. The journal's first computer programme for tracking submissions was developed in 1998 by editorial secretary Sarah Meredith, and at the time, authors hotly anticipated a FAX from the journal's editorial office conveying positive news [1]. We moved to an online submission system in 2002 and



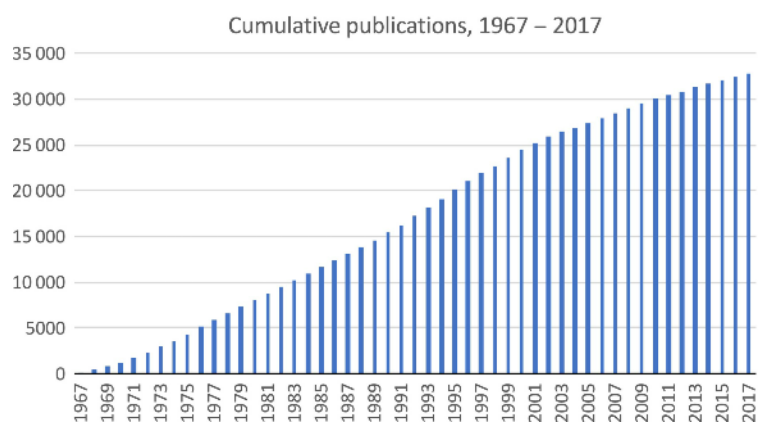
**Fig. 1.** Front cover of volume 1, issue 1, of *European Journal of Biochemistry* [1]. The cover is signed by S. Prakash Datta, Bo G. Malmström, Claude Liébecq, Hermann Mayer-Kaupp, Sir Hans Krebs, Alexander Pihl, Uriel Z. Littauer and William J. Whelan.



Editorial



**Fig. 2.** A timeline of notable events in the journal's 50-year history.



**Fig. 3.** Cumulative number of papers published by the journal, 1967–2017.

have, for better or worse, stayed with the same submission system since then: ScholarOne Manuscripts. Most communication happens through e-mail these days, of course, though we occasionally field phone calls from authors and look forward to meeting authors, referees and readers in person at conferences and lab visits.

Technological changes have occurred on the publishing side, too. In 2002, manuscripts that had been accepted for publication, copyedited and typeset began to be published online before formal inclusion in one of the journal's issues – this was known as 'early view' online publication and helped ensure that research was rapidly disseminated. However, in 2010, we went a step further by publishing the accepted (i.e. not copyedited or typeset) version of an article online just 3–4 days after formal acceptance. In part because of its growing online presence, the journal adopted online-only publishing in 2013. A single volume of the journal is printed each year and delivered to the

editorial office in Cambridge (Fig. 4). Because the journals archives are online, we do not routinely revisit these physical back issues, though every now and then it is nice to dust off and flip through an old volume and marvel at how far molecular biology has come in such a short time.

The journal website received a major overhaul in 2016 coinciding with the launch of FEBS Press, which consolidated all of the FEBS journals (*The FEBS Journal*, *FEBS Letters*, *Molecular Oncology* and *FEBS Open Bio*) onto the same publishing platform, published by Wiley. The transition to FEBS Press was quite a complex process, involving several publishers, protracted and detailed negotiations and many long meetings, but all managed with aplomb by László Fésüs who oversees all of the FEBS Press journals in his role as Chairman of the FEBS Publications committee. Our new website has a fresh look, is easy to navigate and has some very useful features such as the ability to view forthcoming papers, our most highly



**Fig. 4.** The physical archives of *European Journal of Biochemistry/The FEBS Journal* in the editorial office in Cambridge, UK.

## Editorial

downloaded content, or the most highly cited papers in different time windows, all with the click of a tab. The creation of FEBS Press also brings new coherence and focus to all of the journals published by FEBS, enabling closer cooperation between the different journal editorial teams, and the development of cross-journal initiatives.

Changes outside of our office doors have also affected how we work. Although the journal has always considered manuscripts that were previously (or concurrently) posted to a recognised preprint repository, we made this policy official in 2016 with an amendment to our author guidelines. Also in 2016, we began offering authors a home for their large unstructured datasets via an automated link with the data-sharing site figshare. To date, seven authors have availed themselves of this link and you can browse, download and reuse their raw data at <https://wiley.figshare.com/febsj>. Although all primary research articles are freely available 1 year after publication (and all review content is available for free immediately upon publication), the journal also offers authors the option to make their work open access. In 2012, just five authors elected to do so, but in 2016, 34 open-access manuscripts were published.

### Notable papers

As the editorial and technical side of *The FEBS Journal* have evolved over time, so, too, has the content that it receives and publishes. Although we take pride in every paper that we publish, we have selected a handful of papers that truly stand out (Box 1 – updated from [3]). One paper in the very first issue of the journal was destined to become an instant classic, as described by former Editor-in-Chief Claude Liébecq [1]:

[The first] volume also contained the description of the ‘protein sequenator’, by P. Edman and G. Begg. We owed this favour to a trip Samuel M. Rapoport had made to Australia a few months before; he had visited the St-Vincent’s School of Medical Research in Melbourne and convinced Edman to offer his contribution for the first issue of the journal. This soon became one of Current Contents’ ‘citation classics’. It helped establish the reputation of the journal at once.

Indeed, Edman and Begg’s paper has been cited 3043 times [4]. Other historical methodology papers have also attracted wide attention, such as Bonner and Laskey’s 1974 paper entitled ‘Film detection method for tritium-labeled proteins and nucleic acids in polyacrylamide gels’ (9297 citations) [5], or Pelham and

Jackson’s 1976 paper entitled ‘Efficient messenger-RNA-dependent translation system from reticulocyte lysates’ (3893 citations) [6].

As the years rolled on, however, the papers tended to shift from the methodological to the biological. The journal published the first descriptions of 2-(2-hydroxyethylamino)-6-benzylamino-9-methylpurine (olomoucine) [7] and roscovitine [8] as inhibitors of cyclin-dependent kinases and cell-cycle progression in 1994 and 1997, respectively. In these papers, Meijer and colleagues noted that the above-mentioned compounds blocked cell-cycle progression of *Xenopus* oocytes. A neat coda to these early papers was published more than 15 years later by Jeon and Lee, who showed that morpholino-directed depletion of Aurora A kinase in zebrafish activated the spindle assembly checkpoint and induced mitotic arrest *in vivo* [8]. The techniques and models might have evolved, but it is thrilling to see the same sorts of fundamental biological insights into cell-cycle regulation reported across the decades.

Indeed, many fundamental early discoveries on proteins that have since gained wide recognition were published in *The FEBS Journal*. 1986 was a particularly notable year for this, as the journal published papers on p53 [9] and protein kinase C (PKC) [10]. By our count, there were 183 papers on p53 before 1986, and an astonishing 87 663 in the 30 years since. Similarly, just 23 papers on PKC were published before 1986, whereas 32 227 papers have been published in the intervening years. One highlight in 1990 was a manuscript by Nishida and colleagues describing the identification of a MAP kinase in PC12 cells [11] – this landmark paper was among the early efforts to understand signal transduction downstream of EGF and NGF.

These early signalling papers formed a foundation that enabled subsequent research in more biologically relevant settings. Indeed, in recent years, signalling and cancer have gone hand-in-hand in the journal [12–18], as have papers investigating signalling in the context of immune responses and inflammation [19–22]. Strong papers reporting insights into the nature of crosstalk between apoptosis and autophagy [23], as well as the regulation of apoptosis [24,25], autophagy [26–28] and necroptosis [29,30], have all found homes in the journal’s pages. The journal’s interest in cell death was recognised in 2016, with the comprehensive and excellent Special Issue on Cell Death Control, coordinated by Jerry Chipuk and Editor-in-Chief Seamus Martin [31–44].

But it is not all life and (cell) death within the journal’s pages – structural studies have always been an important focus for the journal. This long-standing

**Box 1.** Notable papers published in *European Journal of Biochemistry/The FEBS Journal*

- Edman P & Begg G (1967) A protein sequenator. *Eur J Biochem* **1**, 80–91.
- Mitchell P & Moyle J (1969) Estimation of membrane potential and pH difference across cristae membrane of rat liver mitochondria. *Eur J Biochem* **7**, 471–484.
- Bonner WM & Laskey RA (1974) Film detection method for tritium-labeled proteins and nucleic acids in polyacrylamide gels. *Eur J Biochem* **46**, 83–88.
- Heinrich R & Rapoport TA (1974) Linear steady-state treatment of enzymatic chains – general properties, control and effector strength. *Eur J Biochem* **42**, 89–95.
- Pelham HRB & Jackson RJ (1976) Efficient messenger-RNA-dependent translation system from reticulocyte lysates. *Eur J Biochem* **67**, 247–256.
- Von Heijne G (1983) Patterns of amino-acids near signal-sequence cleavage sites. *Eur J Biochem* **133**, 17–21.
- Banks L, Matlashewski G & Crawford L (1986) Isolation of human-p53-specific monoclonal antibodies and their use in the studies of human p53 expression. *Eur J Biochem* **159**, 529–534.
- Woodgett JR, Gould KL & Hunter T (1986) Substrate-specificity of protein-kinase-C – use of synthetic peptides corresponding to physiological sites as probes for substrate recognition requirements. *Eur J Biochem* **161**, 177–184.
- Gotoh Y, Nishida E, Yamashita T, Hoshi M, Kawakami M & Sakai H (1990) Microtubule-associated protein (MAP) kinase activated by nerve growth-factor and epidermal growth-factor in PC12 cells – identity with the mitogen-activated MAP kinase of fibroblastic cells. *Eur J Biochem* **193**, 661–669.
- Galiegue S, Mary S, Marchand J, Dussosoy D, Carriere D, Carayon P, Bouaboula M, Shire D, Lefur G & Casellas P (1995) Expression of central and peripheral cannabinoid receptors in human immune tissues and leukocyte subpopulations. *Eur J Biochem* **232**, 54–61.
- Meijer L, Borgne A, Mulner O, Chong JPI, Blow JJ, Inagaki N, Inagaki M, Delcros JG & Moulinoux JP (1997) Biochemical and cellular effects of roscovitine: a potent and selective inhibitor of the cyclin-dependent kinases cdk2, cdk5. *Eur J Biochem* **243**, 527–536.
- Arner ESJ & Holmgren A (2000) Physiological functions of thioredoxin and thioredoxin reductase. *Eur J Biochem* **267**, 6102–6109.
- Kurreck J (2003) Antisense technologies – improvement through novel chemical modifications. *Eur J Biochem* **270**, 1628–1644.
- Weber MJ (2005) New human and mouse microRNA genes found by homology search. *FEBS J* **272**, 59–73.
- Altschul SF, Wootton JC, Gertz EM, Agarwala R, Morgulis A, Schaffer AA & Yu YK (2005) Protein database searches using compositionally adjusted substitution matrices. *FEBS J* **272**, 5101–5109.
- Dunker AK, Cortese MS, Romero P, Iakoucheva LM & Uversky VN (2005) Flexible nets – the roles of intrinsic disorder in protein interaction networks. *FEBS J* **272**, 5129–5148.
- Gialeli C, Theocharis AD & Karamanos NK (2011) Roles of matrix metalloproteinases in cancer progression and their pharmacological targeting. *FEBS J* **278**, 16–27.
- Zhou FF, Yang Y & Xing D (2011) Bcl-2 and BclxL play important roles in the crosstalk between autophagy and apoptosis. *FEBS J* **278**, 403–413.
- Wu S, Zhou F, Zhang Z & Xing D (2011) Mitochondrial oxidative stress causes mitochondrial fragmentation via differential modulation of mitochondrial fission–fusion proteins. *FEBS J* **278**, 941–954.
- Buske P, Przybilla J, Loeffler M, Sachs N, Sato T, Clevers H & Galle J (2012) On the biomechanics of stem cell niche formation in the gut – modelling growing organoids. *FEBS J* **279**, 3475–3487.
- Milne JLS, Borgnia MJ, Bartesaghi A, Tran EEH, Earl LA, Schauder DM, Lengyel J, Pierson J, Patwardhan A & Subramaniam S (2013) Cryo-electron microscopy – a primer for the non-microscopist. *FEBS J* **280**, 28–45.
- Norheim F, Langlete TM, Hjorth M, Hølen T, Kielland A, Stadheim HK, Gulseth HL, Birkeland KI, Jensen J & Drevon CA (2014) The effects of acute and chronic exercise on PGC-1 $\alpha$ , irisin and browning of subcutaneous adipose tissue in humans. *FEBS J* **281**, 739–749.
- Ma Y, Ma J, Zhang X, Chen W, Yu L, Lu Y, Bai L, Shen B, Huang X & Zhang L (2014) Generation of eGFP and Cre knockin rats by CRISPR/Cas9. *FEBS J* **281**, 3779–3790.
- Katsuragi Y, Ichimura Y & Komatsu M (2015) p62/SQSTM1 functions as a signaling hub and an autophagy adaptor. *FEBS J* **282**, 4672–4678.
- Mompeán M, Romano V, Pantoja-Uceda D, Stuaní C, Baralle FE, Buratti E & Laurents DV (2016) The TDP-43 N-terminal domain structure at high resolution. *FEBS J* **283**, 1242–1260.
- Aloraifi F, McDevitt T, Martiniano R, McGreevy J, McLaughlin R, Egan CM, Cody N, Meany M, Kenny E, Green AJ, Bradley DG, Geraghty JG & Bracken AP (2015) Detection of novel germline mutations for breast cancer in non-BRCA1/2 families. *FEBS J* **282**, 3424–3437.
- Peng R, Lin G & Li J (2016) Potential pitfalls of CRISPR/Cas9-mediated genome editing. *FEBS J* **283**, 1218–1231.
- Pennisi R, Antocchia A, Leone S, Ascenzi P & di Masi A (2017) Hsp90 $\alpha$  regulates ATM and NBN functions in sensing and repair of DNA double-strand breaks. *FEBS J* **284**, 2378–2395.

## Editorial

interest is revealed by excellent structural papers on proteins involved in neurodegenerative diseases [45–48], as well as early structural insights into cell adhesion [49–51]. More recently, the journal has published structural data that might help inform drug discovery, including structures of colchicine-binding site inhibitors in complex with tubulin [52], SYK in complex with new inhibitors [53], and the *Mycobacterium tuberculosis* ketol-acid reductoisomerase [54] and penicillin-binding protein PonA1 [55].

However, the tides seem to be shifting so that technology-driven papers are again rising in profile. In 2005, the year before Fire and Mello won their Nobel Prize in Physiology or Medicine for their discovery of RNA interference, the journal published a report on the 'systematic search for interspecies orthologues of miRNA precursors' from Michel Weber [56]. The interest in miRNAs has never waned – these papers consistently rank among the journal's most highly cited and downloaded content. However, CRISPR-mediated gene editing technology is proving to be just as exciting. The first CRISPR papers appeared in 2014 [57,58], with a fantastic review published at the end of 2014 [59] that brought many new potential authors and readers to the journal and resulted in a feed-forward loop of wonderful papers and reviews [60–64]. The interest in the topic was so great that, in 2016, John Doench coordinated a Special Issue devoted to CRISPR/Cas9-mediated gene editing [65–74].

### New article types

In recent years, we have introduced several new article types to add diversity to our content, and these are proving very popular with our readership. 'State-of-the-Art' reviews, which are written by leading experts in their fields, have become our flagship review format and we have published over 100 of these since 2014. The latter reviews are very heavily downloaded and cited and are provided free to view from the moment of publication. *The FEBS Journal* has a long association with the structural biology community and 'Structural Snapshots', which we launched in 2015, focus on important structures that are novel or have important biological or therapeutic relevance. Our 'Viewpoints' series, also introduced in 2015, deal with novel hypotheses, ideas or views on current topics. These articles are typically provocative or controversial and we have published some highly notable contributions in this series thus far that have generated considerable discussion and feedback. One of our favourite new article types, the first of which we published in 2015, are called 'Discoveries-in-Context' perspectives. These

are written by scientists who have made major breakthroughs in their areas and discuss their personal views and insights on how their breakthrough occurred, what was known at the time, how the discovery was made, and so on. 'Discoveries-in-Context' articles provide a fascinating perspective on how science is done and reveal the often serendipitous and unpredictable nature of science. To offer guidance and career support to the next generation of scientists, we introduced 'Words-of-Advice' articles in 2016, which are also proving very popular with our readership. These articles cover topics such as 'how to write a scientific paper', 'scientific career paths', 'how to avoid common pitfalls of manuscript and figure preparation', and 'how to write a grant or fellowship application'. And finally, we will also introduce a new article type in 2018, called 'A Guide to....', that will address methodology or terminology in cutting edge fields (more about this below).

### Looking ahead

So, what will the next 50 years hold? We know that scientific publishing won't bear much of a resemblance to the current process as preprints and postpublication review rise in importance and prominence. We certainly hope that there will always be a place for society journals such as ours that exist to serve and support scientists, or as the FEBS Press strapline reads: 'science publishing by scientists'. However, 'hope' is not an acceptable long-term survival strategy in the days of megajournals and predatory publishers, and we focus our efforts on providing the best possible service for our authors and readers – by eliminating page and colour figure charges, offering all review content for free from the moment of publication, providing fast peer review and limiting the number of rounds of revisions, and capping each issue at a maximum of 10 primary research papers to ensure that every paper that we publish is highly visible. We are also continuously striving to improve the look and reach of every paper we publish by working closely with authors of accepted manuscripts to enhance the presentation of their figures and key message of their paper. This year, we've also introduced a figure-checking step for all accepted manuscripts to ensure that the data published in *The FEBS Journal* is robust and meets the highest standards of integrity. At this point, we have also mapped out five potential Special Issues to be published in 2018 and 2019 – eagle-eyed readers might have already spotted the first few reviews in our Cancer and Inflammation Special Issue, which should be published early in 2018.

We are also developing additional new article types and features that should come online within the next year as well. As one example of this, we will launch a new type of article called 'A Guide to...' that will provide cutting edge information concerning fast-moving fields where the terminology is complex and evolving (e.g. microRNA targets, cytokines/chemokines) or methodologies that are used to explore a pathway or process (ER stress, cell death, autophagy, cell cycle). We are also travelling more than ever to meet our authors and readers at conferences and lab visits and solicit feedback on the journal and publishing processes more generally.

Regardless of what the future holds, we thank you, our authors and readers, for being part of the past 50 years of the journal, and look forward to the journey ahead. Why not become part of our next 50 years by submitting a manuscript to us in the year ahead?

## References

- Liebecq C (1992) A brief history of the European Journal of Biochemistry on the occasion of its 25th anniversary. *Eur J Biochem* **204**, 421–432.
- Martinek K, Levashov AV, Klyachko N, Khmelnski YL & Berezin IV (1986) Micellar enzymology. *Eur J Biochem* **155**, 453–468.
- Purton M & Perham R (eds) (2004) FEBS at 50: Half a Century Promoting the Molecular Life Sciences. Third Millennium Publishing Limited, London.
- Edman P & Begg G (1967) A protein sequenator. *Eur J Biochem* **1**, 80–91.
- Bonner WM & Laskey RA (1974) A film detection method for tritium-labelled proteins and nucleic acids in polyacrylamide gels. *Eur J Biochem* **46**, 83–88.
- Pelham HRB & Jackson RJ (1976) An efficient mRNA-dependent translation system from reticulocyte lysates. *Eur J Biochem* **67**, 247–256.
- Vesely J, Havlicek L, Strnad M, Blow JJ, Donella-Deana A, Pinna L *et al.* (1994) Inhibition of cyclin-dependent kinases by purine analogues. *Eur J Biochem* **224**, 771–786.
- Meijer L, Borgne A, Mulner O, Chong JPJ, Blow JJ, Inagaki N *et al.* (1997) Biochemical and cellular effects of roscovitine, a potent and selective inhibitor of the cyclin-dependent kinases cdc2, cdk2 and cdk5. *Eur J Biochem* **243**, 527–536.
- Banks L, Matlashewski G & Crawford L (1986) Isolation of human-p53-specific monoclonal antibodies and their use in the studies of human p53 expression. *Eur J Biochem* **159**, 529–534.
- Woodgett JR, Gould KL & Hunter T (1986) Substrate specificity of protein kinase C. Use of synthetic peptides corresponding to physiological sites as probes for substrate recognition requirements. *Eur J Biochem* **161**, 177–184.
- Gotoh Y, Nishida E, Yamashita T, Hoshi M, Kawakami M & Sakai H (1990) Microtubule-associated-protein (MAP) kinase activated by nerve growth factor and epidermal growth factor in PC12 cells. Identity with the mitogen-activated MAP kinase of fibroblastic cells. *Eur J Biochem* **193**, 661–669.
- Brauburger K, Akyildiz S, Ruppert JG, Graeb M, Bernkopf DB, Hadjihannas MV *et al.* (2014) Adenomatous polyposis coli (APC) membrane recruitment 3, a member of the APC membrane recruitment family of APC-binding proteins, is a positive regulator of Wnt- $\beta$ -catenin signalling. *FEBS J* **281**, 787–801.
- Browne BC, Hochgräfe F, Wu J, Millar EKA, Barraclough J, Stone A *et al.* (2013) Global characterization of signalling networks associated with tamoxifen resistance in breast cancer. *FEBS J* **280**, 5237–5257.
- Devlin JR, Hannan KM, Ng PY, Bywater MJ, Shortt J, Cullinane C *et al.* (2013) AKT signalling is required for ribosomal RNA synthesis and progression of E $\mu$ -Myc B-cell lymphoma *in vivo*. *FEBS J* **280**, 5307–5316.
- Fan Y, Shen B, Tan M, Mu X, Qin Y, Zhang F *et al.* (2014) Long non-coding RNA UCA1 increases chemoresistance of bladder cancer cells by regulating Wnt signaling. *FEBS J* **281**, 1750–1758.
- Gupta J & Nebreda AR (2015) Roles of p38 $\alpha$  mitogen-activated protein kinase in mouse models of inflammatory diseases and cancer. *FEBS J* **282**, 1841–1857.
- Mansour MA, Hyodo T, Ito S, Kurita K, Kokuryo T, Uehara K *et al.* (2015) SATB2 suppresses the progression of colorectal cancer cells via inactivation of MEK5/ERK5 signaling. *FEBS J* **282**, 1394–1405.
- Monteverde T, Muthalagu N, Port J & Murphy DJ (2015) Evidence of cancer-promoting roles for AMPK and related kinases. *FEBS J* **282**, 4658–4671.
- Fiil BK & Gyrd-Hansen M (2014) Met1-linked ubiquitination in immune signalling. *FEBS J* **281**, 4337–4350.
- Elton L, Carpentier I, Staal J, Driege Y, Haegman M & Beyaert R (2016) MALT1 cleaves the E3 ubiquitin ligase HOIL-1 in activated T cells, generating a dominant negative inhibitor of LUBAC-induced NF- $\kappa$ B signaling. *FEBS J* **283**, 403–412.
- Dansako H, Ueda Y, Okumura N, Satoh S, Sugiyama M, Mizokami M *et al.* (2016) The cyclic GMP-AMP synthetase-STING signaling pathway is required for both the innate immune response against HBV and the suppression of HBV assembly. *FEBS J* **283**, 144–156.
- Elliott PR & Komander D (2016) Regulation of Met1-linked polyubiquitin signalling by the deubiquitinase OTULIN. *FEBS J* **283**, 39–53.

## Editorial

- 23 Zhou F, Yang Y & Xing D (2011) Bcl-2 and Bcl-xL play important roles in the crosstalk between autophagy and apoptosis. *FEBS J* **278**, 403–413.
- 24 Su S, Liu J, He K, Zhang M, Feng C, Peng F *et al.* (2016) Overexpression of the long noncoding RNA TUG1 protects against cold-induced injury of mouse livers by inhibiting apoptosis and inflammation. *FEBS J* **283**, 1261–1274.
- 25 Kocab AJ & Duckett CS (2016) Inhibitor of apoptosis proteins as intracellular signaling intermediates. *FEBS J* **283**, 221–231.
- 26 Montagna C, Rizza S, Maiani E, Piredda L, Filomeni G & Ceconi F (2016) To eat, or NOT to eat: S-nitrosylation signaling in autophagy. *FEBS J* **283**, 3857–3869.
- 27 Katsuragi Y, Ichimura Y & Komatsu M (2015) p62/SQSTM1 functions as a signaling hub and an autophagy adaptor. *FEBS J* **282**, 4672–4678.
- 28 Pensa S, Lloyd-Lewis B, Sargeant TJ, Resemann HK, Kahn CR & Watson CJ (2014) Signal transducer and activator of transcription 3 and the phosphatidylinositol 3-kinase regulatory subunits p55 $\alpha$  and p50 $\alpha$  regulate autophagy *in vivo*. *FEBS J* **281**, 4557–4567.
- 29 Kearney CJ, Cullen SP, Clancy D & Martin SJ (2014) RIPK1 can function as an inhibitor rather than an initiator of RIPK3-dependent necroptosis. *FEBS J* **281**, 4921–4934.
- 30 Feoktistova M & Leverkus M (2015) Programmed necrosis and necroptosis signalling. *FEBS J* **282**, 19–31.
- 31 Green DR (2016) The cell's dilemma, or the story of cell death: an entertainment in three acts. *FEBS J* **283**, 2568–2576.
- 32 Salvesen GS, Hempel A & Coll NS (2016) Protease signaling in animal and plant-regulated cell death. *FEBS J* **283**, 2577–2598.
- 33 Martin SJ (2016) Cell death and inflammation: the case for IL-1 family cytokines as the canonical DAMPs of the immune system. *FEBS J* **283**, 2599–2615.
- 34 Chipuk JE & Martin SJ (2016) Special issue on cell death: murder, mystery (and a little bit of mayhem) in Manhattan. *FEBS J* **283**, 2565–2567.
- 35 Oberst A (2016) Death in the fast lane: what's next for necroptosis? *FEBS J* **283**, 2616–2625.
- 36 Kupka S, Reichert M, Draber P & Walczak H (2016) Formation and removal of poly-ubiquitin chains in the regulation of tumor necrosis factor-induced gene activation and cell death. *FEBS J* **283**, 2626–2639.
- 37 Iurlaro R & Muñoz-Pinedo C (2016) Cell death induced by endoplasmic reticulum stress. *FEBS J* **283**, 2640–2652.
- 38 Villa E & Ricci J-E (2016) How does metabolism affect cell death in cancer? *FEBS J* **283**, 2653–2660.
- 39 Opferman JT (2016) Attacking cancer's Achilles heel: antagonism of anti-apoptotic BCL-2 family members. *FEBS J* **283**, 2661–2675.
- 40 Luna-Vargas MPA & Chipuk JE (2016) The deadly landscape of pro-apoptotic BCL-2 proteins in the outer mitochondrial membrane. *FEBS J* **283**, 2676–2689.
- 41 Zheng JH, Viacava Follis A, Kriwacki RW & Moldoveanu T (2016) Discoveries and controversies in BCL-2 protein-mediated apoptosis. *FEBS J* **283**, 2690–2700.
- 42 Delgado ME, Grabinger T & Brunner T (2016) Cell death at the intestinal epithelial front line. *FEBS J* **283**, 2701–2719.
- 43 Blander JM (2016) Death in the intestinal epithelium—basic biology and implications for inflammatory bowel disease. *FEBS J* **283**, 2720–2730.
- 44 Liu C, Workman CJ & Vignali DAA (2016) Targeting regulatory T cells in tumors. *FEBS J* **283**, 2731–2748.
- 45 Mompeán M, Romano V, Pantoja-Uceda D, Stuardi C, Baralle FE, Buratti E *et al.* (2016) The TDP-43 N-terminal domain structure at high resolution. *FEBS J* **283**, 1242–1260.
- 46 Danielsson J, Pierattelli R, Banci L & Gräslund A (2007) High-resolution NMR studies of the zinc-binding site of the Alzheimer's amyloid  $\beta$ -peptide. *FEBS J* **274**, 46–59.
- 47 Crescenzi O, Tomaselli S, Guerrini R, Salvadori S, D'Ursi AM, Temussi PA *et al.* (2002) Solution structure of the Alzheimer amyloid  $\beta$ -peptide (1–42) in an apolar microenvironment. *Eur J Biochem* **269**, 5642–5648.
- 48 Sticht H, Bayer P, Willbold D, Dames S, Hilbich C, Beyreuther K *et al.* (1995) Structure of amyloid A4-(1–40)-peptide of Alzheimer's disease. *Eur J Biochem* **233**, 293–298.
- 49 Gurrath M, Muller G, Kessler H, Aumailley M & Timpl R (1992) Conformation/activity studies of rationally designed potent anti-adhesive RGD peptides. *Eur J Biochem* **210**, 911–921.
- 50 Pokutta S, Herrenknecht K, Kemler R & Engel J (1994) Conformational changes of the recombinant extracellular domain of E-cadherin upon calcium binding. *Eur J Biochem* **223**, 1019–1026.
- 51 Kern A, Eble J, Golbik R & Kuhn K (1993) Interaction of type IV collagen with the isolated integrins  $\alpha 1\beta 1$  and  $\alpha 2\beta 1$ . *Eur J Biochem* **215**, 151–159.
- 52 Wang Y, Zhang H, Gigant B, Yu Y, Wu Y, Chen X *et al.* (2016) Structures of a diverse set of colchicine binding site inhibitors in complex with tubulin provide a rationale for drug discovery. *FEBS J* **283**, 102–111.
- 53 Lee SJ, Choi J-S, Han B-G, Kim HS, Song H-J, Lee J *et al.* (2016) Crystal structures of spleen tyrosine kinase in complex with novel inhibitors: structural insights for design of anticancer drugs. *FEBS J* **283**, 3613–3625.

- 54 Lv Y, Kandale A, Wun SJ, McGeary RP, Williams SJ, Kobe B *et al.* (2016) Crystal structure of *Mycobacterium tuberculosis* ketol-acid reductoisomerase at 1.0 Å resolution – a potential target for anti-tuberculosis drug discovery. *FEBS J* **283**, 1184–1196.
- 55 Filippova EV, Kieser KJ, Luan C-H, Wawrzak Z, Kiryukhina O, Rubin EJ *et al.* (2016) Crystal structures of the transpeptidase domain of the *Mycobacterium tuberculosis* penicillin-binding protein PonA1 reveal potential mechanisms of antibiotic resistance. *FEBS J* **283**, 2206–2218.
- 56 Weber MJ (2004) New human and mouse microRNA genes found by homology search. *FEBS J* **272**, 59–73.
- 57 Zhou J, Wang J, Shen B, Chen L, Su Y, Yang J *et al.* (2014) Dual sgRNAs facilitate CRISPR/Cas9-mediated mouse genome targeting. *FEBS J* **281**, 1717–1725.
- 58 Ma Y, Ma J, Zhang X, Chen W, Yu L, Lu Y *et al.* (2014) Generation of *eGFP* and *Cre* knockin rats by CRISPR/Cas9. *FEBS J* **281**, 3779–3790.
- 59 Ma Y, Zhang L & Huang X (2014) Genome modification by CRISPR/Cas9. *FEBS J* **281**, 5186–5193.
- 60 Bence M, Jankovics F, Lukácsovich T & Erdélyi M (2017) Combining the auxin-inducible degradation system with CRISPR/Cas9-based genome editing for the conditional depletion of endogenous *Drosophila melanogaster* proteins. *FEBS J* **284**, 1056–1069.
- 61 Ma Y, Yu L, Pan S, Gao S, Chen W, Zhang X *et al.* (2017) CRISPR/Cas9-mediated targeting of the *Rosa26* locus produces Cre reporter rat strains for monitoring Cre-*loxP*-mediated lineage tracing. *FEBS J* **284**, 3262–3277.
- 62 Peng R, Lin G & Li J (2016) Potential pitfalls of CRISPR/Cas9-mediated genome editing. *FEBS J* **283**, 1218–1231.
- 63 Peng J, Zhou Y, Zhu S & Wei W (2015) High-throughput screens in mammalian cells using the CRISPR-Cas9 system. *FEBS J* **282**, 2089–2096.
- 64 Vartak SV & Raghavan SC (2015) Inhibition of nonhomologous end joining to increase the specificity of CRISPR/Cas9 genome editing. *FEBS J* **282**, 4289–4294.
- 65 Doench JG (2016) CRISPR/Cas9 gene editing special issue. *FEBS J* **283**, 3160–3161.
- 66 Mojica FJM & Rodriguez-Valera F (2016) The discovery of CRISPR in archaea and bacteria. *FEBS J* **283**, 3162–3169.
- 67 Miles LA, Garippa RJ & Poirier JT (2016) Design, execution, and analysis of pooled *in vitro* CRISPR/Cas9 screens. *FEBS J* **283**, 3170–3180.
- 68 Vora S, Tuttle M, Cheng J & Church G (2016) Next stop for the CRISPR revolution: RNA-guided epigenetic regulators. *FEBS J* **283**, 3181–3193.
- 69 Tschaharganeh DF, Lowe SW, Garippa RJ & Livshits G (2016) Using CRISPR/Cas to study gene function and model disease *in vivo*. *FEBS J* **283**, 3194–3203.
- 70 Zamanian M & Andersen EC (2016) Prospects and challenges of CRISPR/Cas genome editing for the study and control of neglected vector-borne nematode diseases. *FEBS J* **283**, 3204–3221.
- 71 Lin J & Musunuru K (2016) Genome engineering tools for building cellular models of disease. *FEBS J* **283**, 3222–3231.
- 72 Mohr SE, Hu Y, Ewen-Campen B, Housden BE, Viswanatha R & Perrimon N (2016) CRISPR guide RNA design for research applications. *FEBS J* **283**, 3232–3238.
- 73 Yee J-K (2016) Off-target effects of engineered nucleases. *FEBS J* **283**, 3239–3248.
- 74 Haussecker D (2016) Stacking up CRISPR against RNAi for therapeutic gene inhibition. *FEBS J* **283**, 3249–3260.



## FELHÍVÁS

A Straub Örökség Alapítvány a néhai Farkas Tibor akadémikus emlékére létrehozta és 2006-ban meghirdette a **Farkas Tibor Plakettet**, fiatal (35 év alatti), magyar anyanyelvű lipid és/vagy membránkutató számára. A plakett évente kerül kiosztásra.

Ez évben **2018. április 15-ig** lehet pályázni, elfogadott közleményekkel. A pályázati anyaghoz angolul írt önéletrajzot és két ajánlólevelet kérünk csatolni. Az ajánlott postai küldeményben feladott pályázati anyag címzettje:

Vígh László Kuratóriumi Elnök  
MTA Szegedi Biológiai Központ (SzBK) Biokémiai Intézet  
6726 Szeged, Temesvári krt. 62.

A Farkas Tibor Plakett díjazottjának kiválasztásáról - a Straub Örökség Alapítvány felkérésére - egy három tagú nemzetközi zsűri dönt.

A Plakettel járó díj nettó 200 ezer (kettőszáz ezer) Ft. A Farkas Plakett – szokásaink szerint - az SzBK-ban, a Straub Napok keretében kerül kiosztásra (ez évben is várhatóan május végén), ahol a Plakett díjazottja munkáját egy 25 perces előadásban ismerteti.

*Vígh László*  
*Kuratóriumi Elnök*

**CÍMLAPKÉP PÁLYÁZAT 2018 EREDMÉNYHIRDETÉSE**

Köszönjük a Biokémia újság szerkesztőbizottsága által kiírt címlapkép pályázatra beküldött alkotásokat. Összesen 11 kép érkezett, 7 pályázótól. A szerkesztőbizottság szavazása alapján az alábbi sorrend alakult ki:

- 1. Lőrincz Péter: Ecetmuslica fejlődő szárnya (30 órás bábból)*
- 2. Lőrincz Péter: Ecetmuslica lárvális kiválasztósejtjei korai endoszómát, késői endoszómát és cisz-Golgi készüléket felismerő ellenanyaggal történt immunfestéssel*
- 3. Matkó János és Szabó-Meleg Edina: Membrán nanocső kapcsolat B limfociták között (lásd jelen lapszám címlapja)*
- 4. Csizmadia Tamás: Ecetmuslica nyálmirigysejtek apoptózisa*

Gratulálunk a nyerteseknek! A kiválasztott képek későbbi lapszámok címlapján jelennek meg.

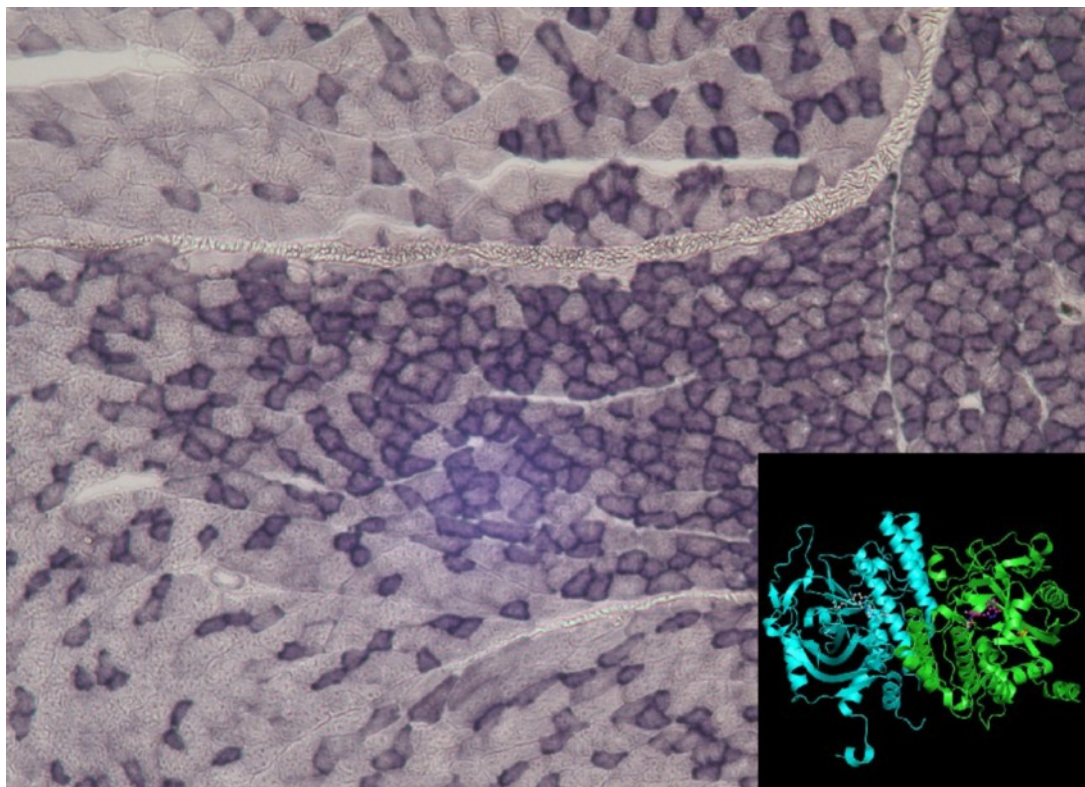
Természetesen ez egy szubjektív vélemény, döntse el mindenki a képeket megnézve, hogy neki melyik tetszik.

*a Biokémia szerkesztőbizottsága*

**Bay Péter**

Debreceni Egyetem ÁOK, Orvosi Vegytani Intézet

Szukcinát-dehidrogenáz enzimkémiai festés a PARP-2 knockout egerek soleus es gastrocnemius izmában. A krisztallográfiás kép a PARP-2 katalitikus doménjének röntgenkrisztallográfiás képe (PDB azonosító: 4tvj).

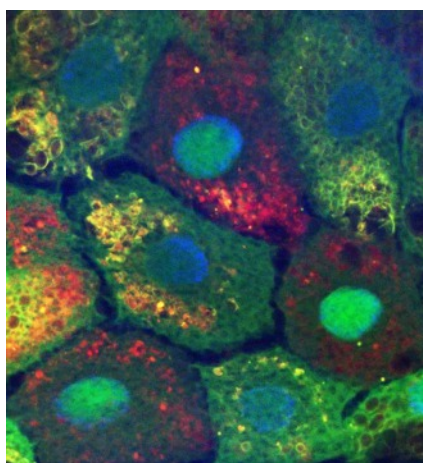


**Csizmadia Tamás**

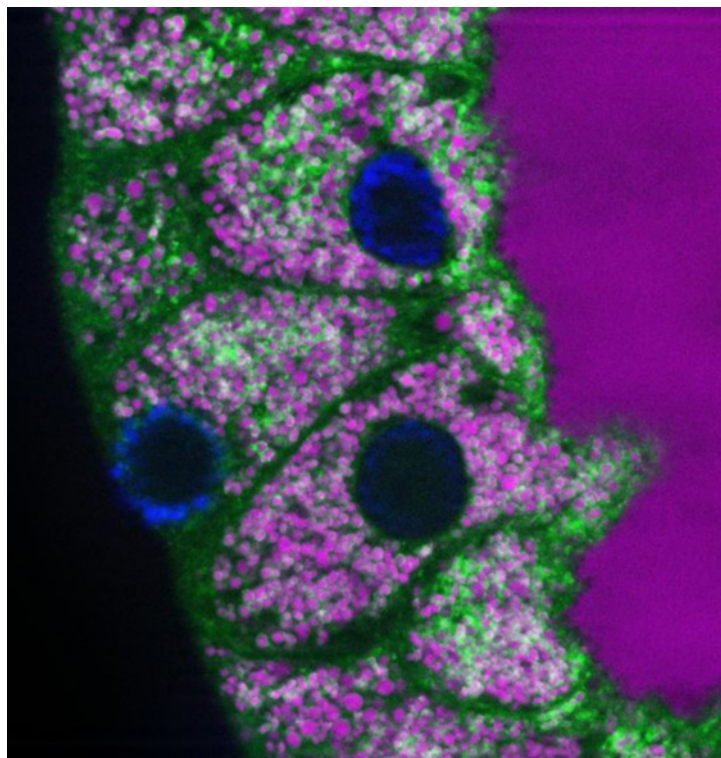
ELTE-TTK Anatómiai, Sejt-és Fejlődésbiológiai Tanszék  
Csoportvezető: Juhász Gábor

1. kép. Haldokló nyálmirigysejtek ecetmuslica (*Drosophila melanogaster*) báb-jából, 11 órával a bábozódást követően

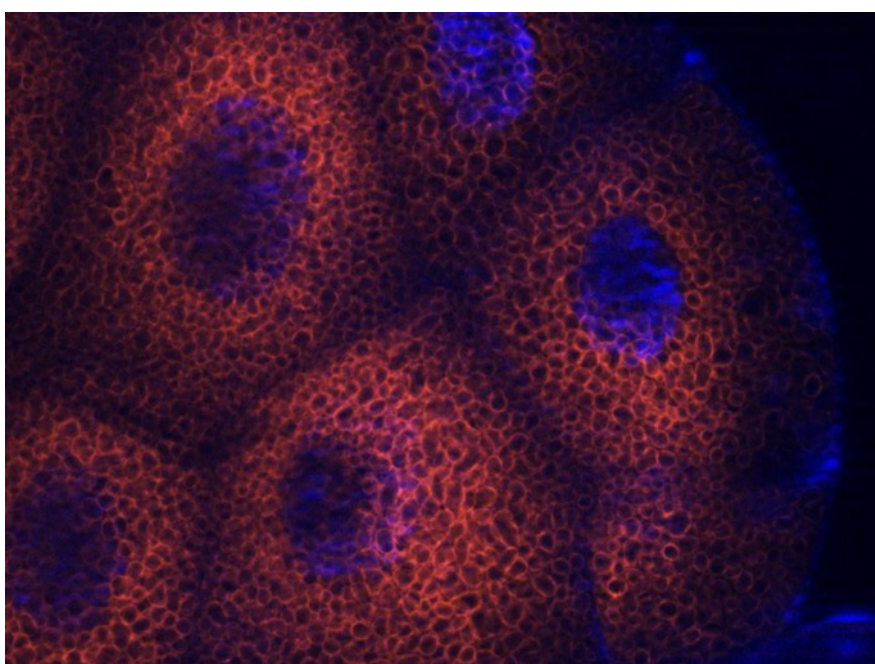
Az ecetmuslica lárvális szervei, köztük a nyálmirigy is a posztembrionális fejlődés során lebomlanak. Ehhez főként a programozott sejthalál I-es típusa, az apoptózis járul hozzá, emellett azonban sejtes önemésztési (autofág) folyamatok is szerepet játszanak. Az apoliner nevű fúziós fluoreszcens konstrukcióval nyomon követhető az apoptotikus enzimrendszer, a kaszpázok aktivációja: az apoliner fúziós fehérje egy TM (transzmembrán) doménnel rendelkező mRFP-t (piros komponens), valamint egy ehhez kapcsolt, NLS (nukleáris lokalizációs szignál) szignállal ellátott GFP-t (zöld) tartalmaz. A kettőt kaszpáz érzékeny régió köti össze egymással. Alapesetben az apoliner piros és zöld komponense együtt (sárga) lokalizálódik, kijelölve a sejt membránrendszerét. Az apoptózis indukciója során a sejt kaszpázai aktiválódnak, melyek a target fehérjéken túl a túltermelt apolinert is hasítani kezdik (kaspáz érzékeny régió szerepe). Így a piros komponens TM-je segítségével a membránokhoz lokalizálva marad, míg a felszabaduló GFP NLS szignálja segítségével a sejtmagba jut. Azokban a sejtekben tehát, melyek citoplazmájában a piros, magjában pedig a zöld komponens dominál aktív kaszpázok vannak jelen, melyek a sejt apoptotikus szétesését indukálják. A sejtmagok kék (és helyenként, a kaszpázaktiváció előrehaladottságától függően zöld) színben tűnnek fel. (UAS-Apoliner és DAPI).



2. kép. Megpecsételődött sorsú szekrécios szemcsék *ecetmuslica* késői lárvális nyálmirigyében A bábozódás előtt egy órával a ragasztóanyag (glue) tartalmú szekrécios granulomok merokrin szekréciónal (exocitózis) ürülnek a szerv lumenébe. A glue fehérje DsRed-del van megjelölve, amely így a szekrétumot rajzolja ki a sejtekben (szekrécios granulomokba csomagolva) és a lumenben (ürült forma). A szekréción végeztével a sejtben maradó szekrécios szemcsék degradációra jelölődnek ki a Rab7 késői endoszóma marker segítségével, amelyet itt GFP jelöl (GFP-Rab7). A lebontásra ítélt DsRed pozitív granulomok körül zöld gyűrűként jelenik meg a GFP-Rab7. A kijelölődést követően a granulomok gyorsan egyesülnek a lizoszómákkal (krinofágia), így beltartalmuk lebontódik, majd újrahasznosíthatóvá válik a sejt számára. A sejtmagok kék színben tűnnek fel. (Glue-Red;UAS-GFP-Rab7;fkhGal4 és DAPI).



3. kép. Buborékok a sejtekben *ecetmuslica* vándorló lárva nyálmirigyéből  
A szekréciós granulumok exocitózisa tipikus membránfúziós folyamat, amelynek során a granulumok membránja egyesül a sejt apikális membránjával. Ehhez SNARE (Soluble NSF Attachment protein REceptor) fehérjék szükségesek, melyek a membránfúziós folyamatok legfőbb végrehajtói. A képen pirossal van megjelölve egy vezikuláris (vSNARE), a szinaptobrevin (Syb), mely így csak a granulumok membránját rajzolja ki a fúzió előtt. A sejtmagok kék színben tűnnek fel. (*ptcGal4,UAS-nSyb-GFP* és DAPI).



Mindhárom felvétel endogén módon termelt fluoreszcens fehérjék segítségével és DAPI sejtmagfestéssel készült. A fotókat Carl Zeiss Axioimiger Z1-es epifluoreszcens mikroszkóppal készítettem, a közlésben megengedett utómunkálatokat Adobe photoshop CS3 programmal végeztem.

**Dugmonits Krisztina Nikoletta és Zahorán Szabolcs**

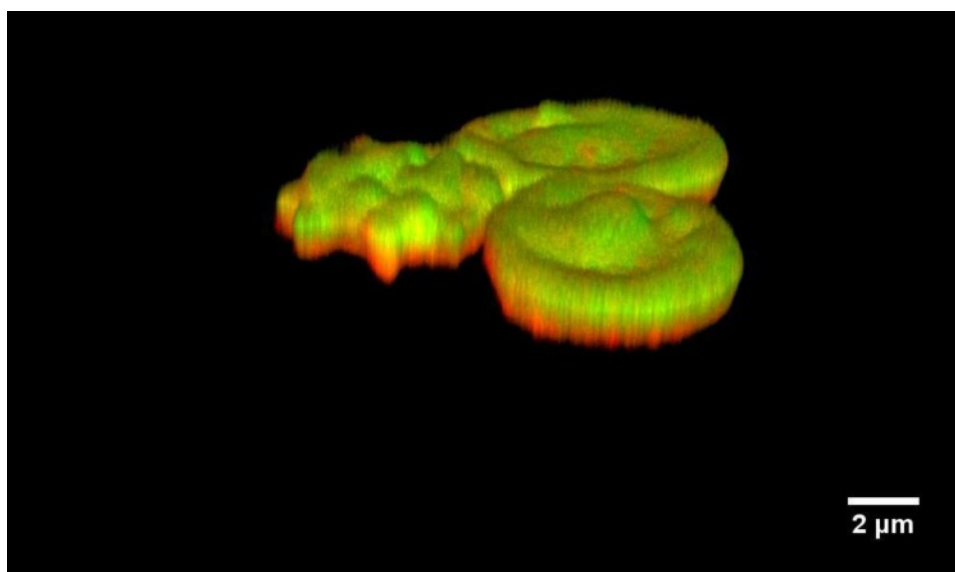
Szegedi Tudományegyetem, Biokémiai és Molekuláris Biológiai Tanszék

Molekuláris stresszbiológia csoport

Csoportvezető: Hermes Edit

Különböző morfológiájú vörösvértestek

A pályamű vörösvértesteket ábrázol, melyek köldökzsinórvérből glutáraldehid fixálás után, ún. *ghost-membrán* preparálással készültek. A képet az SZTE-ÁOK I. sz. Belgyógyászati Klinikán készítettünk Zeiss LSM 880 konfokális mikroszkóp segítségével. A képen három vörösvértest immuncitokémiai jelölése látható. A képalkotás során „Z-stack” sorozatot készítettünk, melyből az Image J szoftver segítségével készült 3D projekciót mutatjuk be. A szerkesztés utáni kép a valóságnak megfelel. Ahogy a képen is látszik, a három vörösvértestből egy tüskés fenotípusú *echinocyta* látható, mely kialakulhat különböző stressz hatásokra, illetve az öregedő sejtek is hasonló sejtformát vehetnek fel. Mellette az egészséges vörösvértestekre jellemző bikonkáv formát láthatjuk. A harmadik vörösvértest a két állapot közötti átmenetet mutatja, ahol még látható a normál forma, de már valamilyen membrán kitüremkedés megfigyelhető rajta. Képalkotás paramétereit: 40x/1.4 olaj immerziós objektív, 8.0x zoom, képfelbontás: 1024 x 1024, 16-bit, 18 szelet (z: 7.62  $\mu\text{m}$ ). Az immuncitokémiai jelölés anti-NOS3 (mouse) és anti-pSer1177-NOS3 (rabbit) ellenanyaggal történt. Másodlagos ellenanyagként Goat – anti - mouse Alexa-Fluor 647 és Goat – anti - rabbit Alexa Fluor 488 alkalmaztunk.

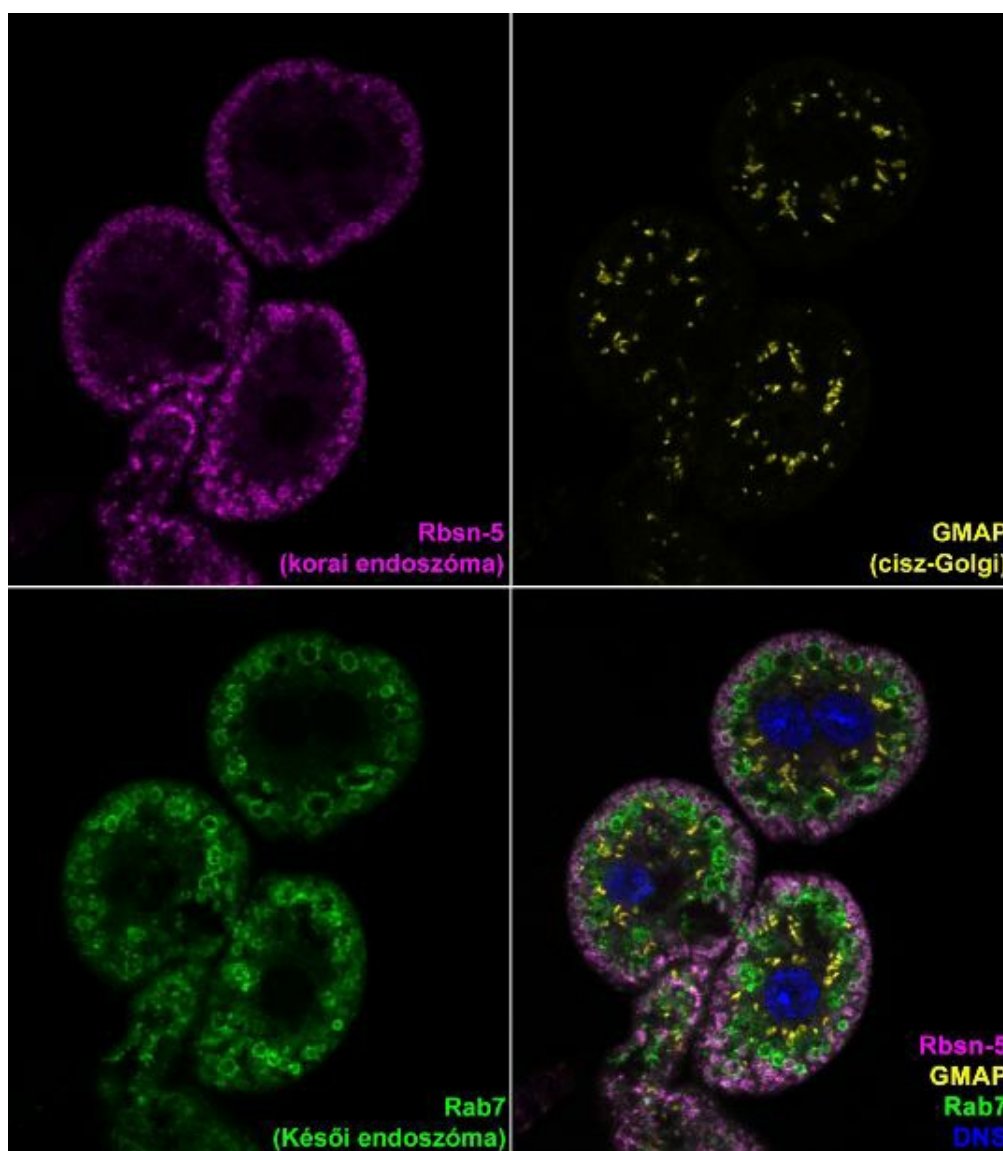


**Lőrincz Péter**

ELTE Anatómiai, Sejt- és Fejlődésbiológiai Tanszék

Csoportvezető: Juhász Gábor

1. kép. *Ecetmuslica* lárvális kiválasztósejtjei korai endoszómát, késői endoszómát és cisz-Golgi készüléket felismerő ellenanyaggal történt immunfestéssel. A kép 63x objektívvel, Zeiss LSM800 lézerkonfokális mikroszkóppal készült.





2. kép. *Ecetmuslica* fejlődő szárnya (30 órás bábból), amely az engrailed gén mintázatának megfelelően (a szárny poszterior felében) piros fluoreszcens fehérjét fejez ki. Zöld fluoreszcens fehérjét pedig azok a sejtek fejeznek ki, amelyben a Notch jelátvitel aktív, kirajzolva a fejlődő erezetet. A kép 63x objektívvel és Apotome 1 grid konfokális egységgel felszerelt Zeiss AxioImager Z1 mikroszkóppal készült.



**Maksay Gábor**

MTA TTK Szerves Kémiai Intézet

Csontváry és a biokémiai szimmetria hierarchiája (peptidek translációs pszeudo-szimmetriája; Rubik-fehérje 27-mer; karboxiszóma ikozaéder).

Kapcsolódó irodalom:

Maksay, G., Marsh, J. (2017) Signalling assemblies: the odds of symmetry.

*Biochemical Society Transactions*, **45**: 559-611.

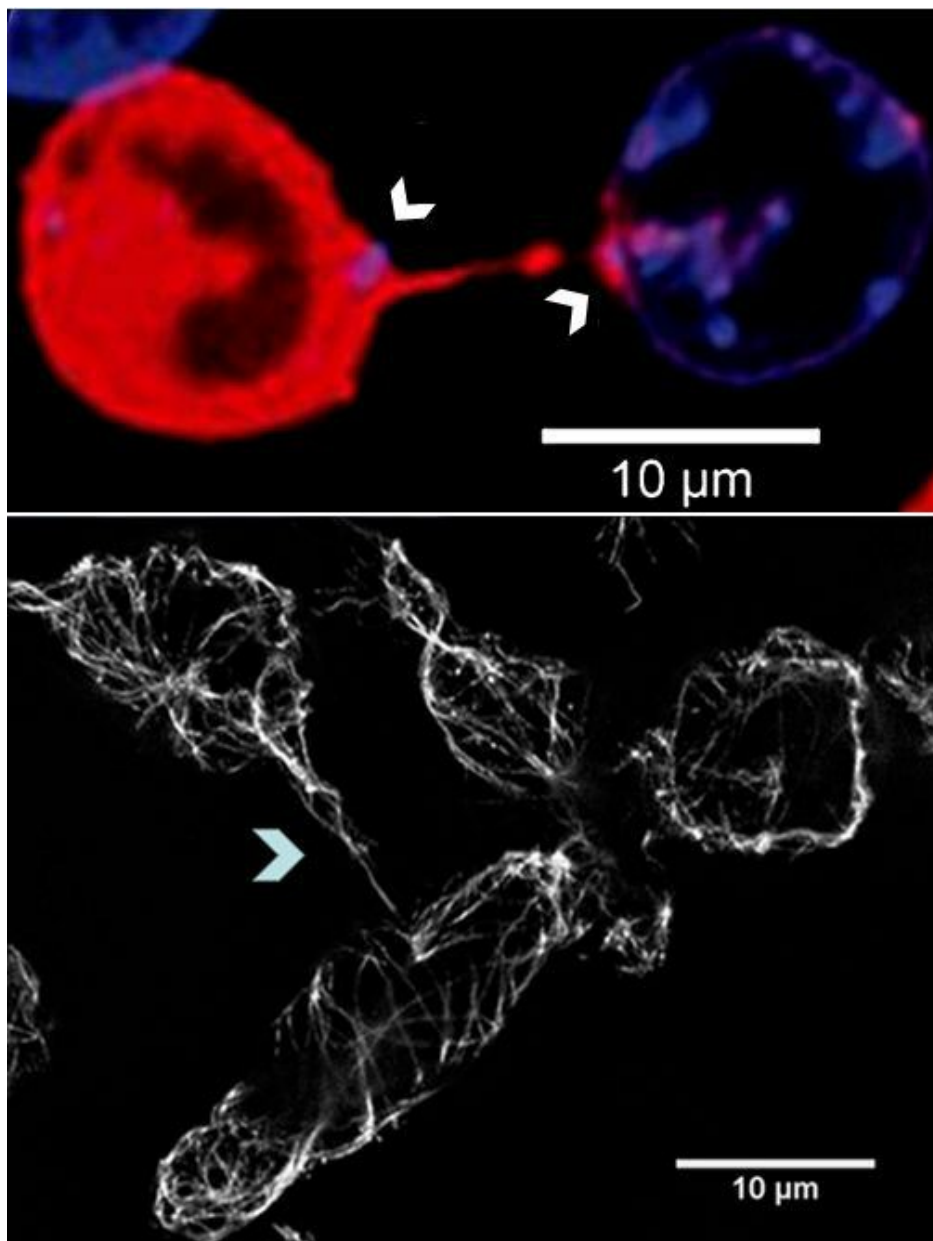


**<sup>1</sup>Matkó János és <sup>2</sup>Szabó-Meleg Edina**

<sup>1</sup>ELTE, Biológiai Intézet, Immunológiai Tanszék; <sup>2</sup>PTE, ÁOK, Biofizikai Intézet

Membrán nanocső kapcsolat B limfociták között.

A fotó az immunsejtek közötti nanocsöves hálózatokon keresztüli intercelluláris kommunikáció/transzport mechanizmusainak felderítésére irányuló kutatásaink eredményeiről beszámoló három nemzetközi folyóirat közlemény nyersanyagából lett kiválasztva, mely képek a megjelent publikációkban nem szerepelnek. Mivel itt főleg élősejtes konfokális fluoreszcens (CLSM) (~250 nm feloldás) és szuperrezolúciós strukturált illuminációs (SR-SIM) (~80-90 nm feloldás) mikroszkópiás technikákat alkalmaztunk a nanocsöves kapcsolatok vizsgálatára, így a képen felül egy CLSM és alul egy SR-SIM képet mutatunk be ugyanazon A20 érett egér B-sejtekről. A kép *felső fele* azt mutatja be, hogy a DiI(kék) és a DiD (vörös) sejt-nyomjelzőkkel jelzett A20 érett egér B-sejtek 1:1 arányban kevert ko-kultúrájában a sejtek membrántartalma kicserélődik a sejtek között kialakuló nanocsőhidakon keresztül (*lásd fehér nyilak*). Az *alsó képen* azt mutatjuk be, hogy az ugyanezen sejtek között kialakuló nanocsöves kapcsolatban a csövek belsejében mikrotubulusok is találhatóak (*lásd fehér nyíl*), ami egyáltalán nem jellemző minden nanocsöves kapcsolatra (a felvételen szereplő sejteket a nanocsövek kialakulását követően fixálás és permeabilizálás után Alexa 488-anti-tubulin ellenanyaggal jelöltük és SR-SIM mikroszkópiával detektáltuk).



**Then Mária**

Semmelweis Egyetem Farmakognóziai Intézet

## 1. kép. Szomorú irisz

A fotó (Pentax Optio M20 kamera, 300 dpi) elkészítése és összeállítása a ma 7 éves Jasztrab Angéla Jázmin, Dr. Then Mária unokája nevéhez fűződik. A kép 3 évvel ezelőtt készült, a névnapi ajándékként kapott női szirmot a kislány a saját balkonládájában helyezte el, vigyázva, hogy az irisz szirmai sokáig legyenek szépek.



## 2. kép. Csigák levendulatörzsön

A fotó (Pentax Optio M20 kamera, 300 dpi) egy kompozíció, melynek ötlete és elkészítése szintén Jasztrab Angéla Jázmin nevéhez fűződik. Már 4 éves korában felfedezte, mennyire sok, szép, érdekes és különböző csigaház létezik. Különösen a rajzolatuk tetszett meg neki, ami felkeltette érdeklődését és elkezdte gyűjtögetni őket, majd gondosan válogatva elhelyezte a levendula törzsön, vigyázva arra, hogy mindegyik csigaház érvényesüljön a képen és jó helyen legyen. Később továbbfejlesztette a művét és a levendula törzsre egy szép rózsát is elhelyezett, hogy kellemes illat vegye körül a csigák házát, de sajnos ez már nem látszik a képen. (Ökokörnyezet)

