

BIOKÉMIA

A Magyar Biokémiai Egyesület internetes folyóirata

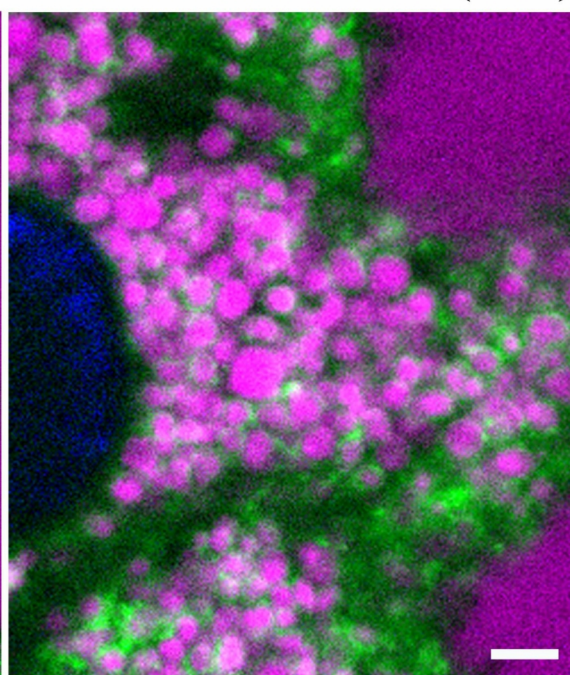
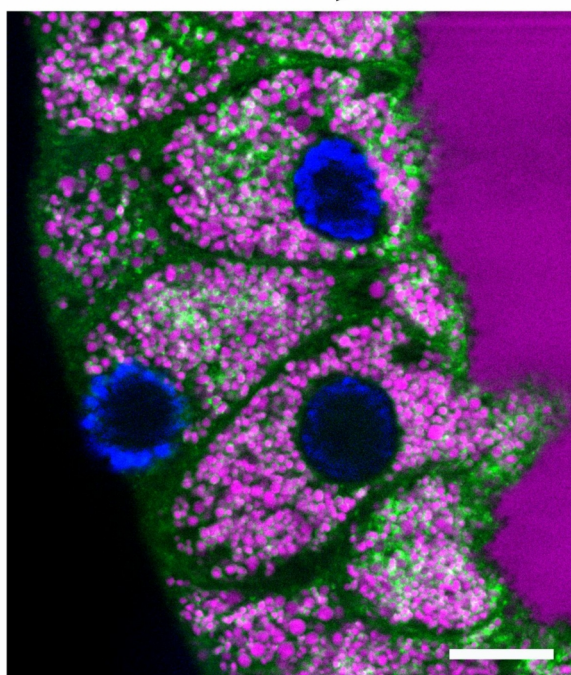
XLII. évfolyam 2. szám

2018. június

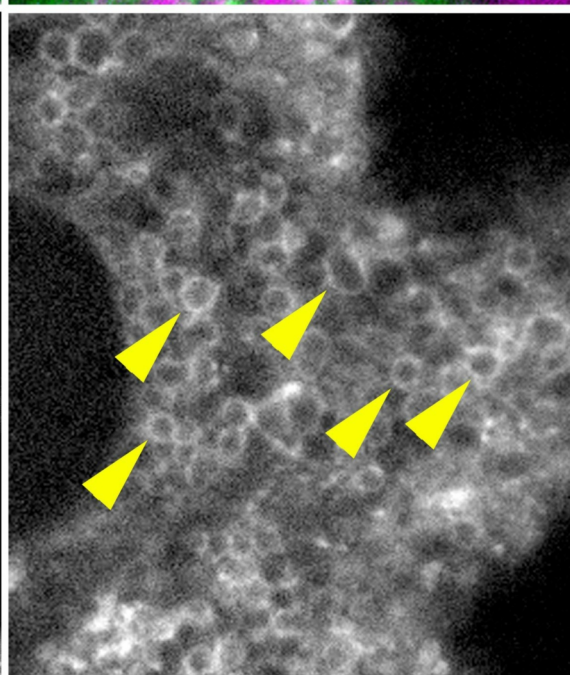
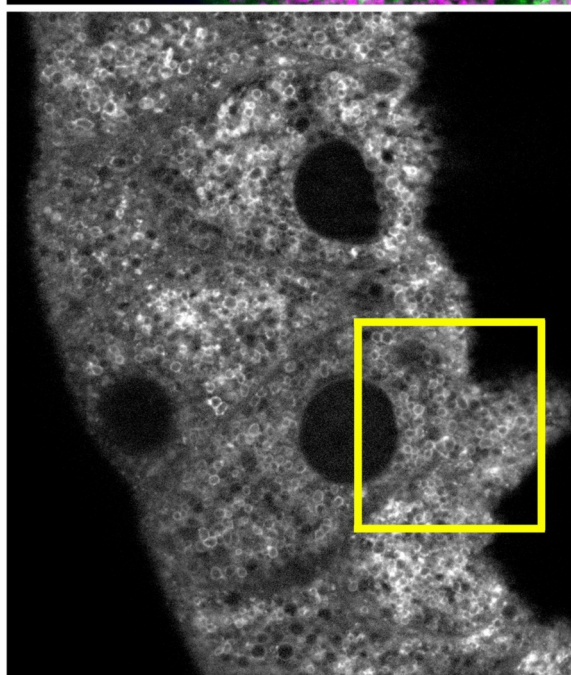
Glue-DsRed, GFP-Rab7

(-2h)

DAPI, DsRed, GFP



GFP



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 2. SZÁM

2018. június

TARTALOMJEGYZÉK

Címlapkép: Degradációra kijelölt szekrécios granulomok ecetmuslica késői lárvális nyálmirigyében. A sejtek magja kék, a szekrétum bíborvörös, a Rab7 zöld színben látható. A jobb oldali kép a bal oldali részletének nagyítása. A granulomok jelentős részének Rab7 (GFP) pozitív a membránja (sárga nyílfejek). A GFP csatorna szeparáltan, fekete-fehérben van feltüntetve. Méretvonalak balról jobbra: 20 μm és 5 μm . A kép a krinofágiával foglalkozó írás 4. ábrájának módosított formája (Csizmadia és mtársai, 37. oldal).

AKIKRE BÜSZKÉK VAGYUNK

Kitüntetések, díjak	4.
Pósfai György: Felvillanások	5.
Vonderviszt Ferenc: Nagyvázsonytól Veszprémig, Budapesten keresztül, Japánon át	16.

TUDOMÁNYOS CIKK

Csizmadia Tamás, Lőrincz Péter, Lőw Péter, Juhász Gábor: A krinofágia molekuláris mechanizmusának vizsgálata Drosophila lárvális és prepupalis nyálmirigyében	26.
Dedinszki Dóra, Szeri Flóra, Kozák Eszter, Pomozi Viola, Tőkési Natália, Mezei Tamás Róbert, Merczel Kinga, Tamás Arányi, András Váradi: A kötőszöveti betegségek terápiájának új útjai	46.

KONFERENCIA HIREK

FEBS3+ konferencia, Siófok	55.
----------------------------------	-----

KONFERENCIA BESZÁMOLÓK

48. Membrán-Transzport Konferencia, Sümeg	56.
Peptidkémiai Munkabizottság Ülése, Balatonszemes	62.

AKTUALITÁSOK

Venetianer Pál: Két évforduló	64.
A 70 éves Sarkadi Balázs és Váradi András köszöntése	72.
A 90 éves Medzihradzsky-Schweiger Hedvig és Medzihradzsky Kálmán köszöntése	76.

FELHIVÁS

Olvasói levelek	82.
-----------------------	-----

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 2018. MÁRCIUS 15. ÉS 2018. JÚNIUS 15. KÖZÖTT

Az idei **Lendület pályázati** felhívására 105-en jelentkeztek, közülük 21 fiatal kutató kezdheti meg tudományos munkáját a program keretében. Az új kutatócsoportok közül 8 az akadémiai kutatóhálózatban, 13 pedig valamelyik egyetemen folytatja munkáját. Az MBKE tagjai közül támogatást nyert:

Enyedi Balázs (Semmelweis Egyetem, Élettani Intézet), célja a szövetsérülés-gyulladást eredményező mechanizmusok vizsgálata.

FELVILLANÁSOK

Pósfai György
MTA Szegedi Biológiai Kutatóközpont, Biokémiai Intézet



A főszerkesztő ismételt unszolására írom ezeket a sorokat. Előre bocsátom, hogy szakmai pályafutásom részletes, rendezett bemutatására nem vállalkozom. Tudományos tevékenységemet is csak egy improvizációkkal teli kalandnak tekintem, dokumentumait sem őriztem meg (fogalmam sincs például, milyen konferenciákon, hány előadást tartottam). Inkább csak írok folyamatosan egy szöveget, talán így érdekesebb lesz nekem is, mi villan fel, mit dob fel szinte véletlenszerűen az emlékezet. Így is kételyeim vannak: szolgálhat-e valami ma is érvényes tanulsággal egy visszaemlékezés? Aligha. Hatalmas tempóban változik a világ: édesanyám, bár csak 100 km-re élt a Balatontól, felnőtt korában látta először. Mi már rendszeresen ott nyaraltunk, gyerekeim pedig ezer kilométerekre, szanaszét élnek a világban.

Miért lettem biológus? Öten vagyunk testvérek, mind fiúk, én a negyedik vagyok. Bátyáim már lefoglalták előttem a magas műszaki, matematikai, fizikai tudományokat, maradt nekem a biológia (öcsémnek meg már csak a geológia). De talán kódolva is volt bennem, gyerekkoromban mindig sok állatot tartottam, és rendszeresen kibicikliztem vadlesre a reggeli iskolakezdés előtt a tőlünk hét kilométerre fekvő jáki erdőbe. Volt is sok gikszer, elkésés, egyéb malőr. Csak egyetlen sztori: még első általánosban, mint az osztály legmegbízhatóbb tanulóját, elküldött a tanító néni az úttörőházba, hogy hozzak el húsz forintot. Ott meg is kaptam szépen, borítékban. Visszafelé nem siettem, és a Perint-patak partján fogtam egy gyíkot. Hova tehettem volna, mint a borítékba, a húszast meg a zsebembe. Az osztályba érve viszont már megfeledkeztem a dologról, átnyújtottam a borítékot... Szóval volt affinitásom a biológiához, de a matematikát is szerettem. (Édesanyám szerint ahol sok gyerek van, ott hamar megta-

nulnak jól számolni, nehogy pórul járjanak a testvéri osztozkodásnál.) A szombathelyi Nagy Lajos Gimnázium matematika tagozatára járva kiélveztük a kétkedés izgalmát, a levezetések tisztaságát, a teljes diszkusszió örömét. Kiváló matektanáraink voltak, igazából ők adtak valódi útravalót a tudományos pályához.

Egyébként akkoriban meglepően modern volt a biológia oktatása. A molekuláris biológia kezdeti éveiben jártunk, és a gimnáziumi tankönyv lépést tartott a kutatással. Első biológia óránkon kiderült, hogy én kívülről fújom bátyáim tankönyveit, így rögtön ígéretet kaptam az ötösre, mind a négy évre előre. Dolgozatokat persze írtam, de soha nem kellett felelnem. Így volt ez magyarból is: egy koncertről hazafelé magyartanárommal gyalogoltunk együtt, és kínomban az otthoni könyvespolcra leemelt olvasmányaimról meséltem neki – tőle is megkaptam négy évre a felelés alóli felmentést (jó nagy könyvespolc volt).

Mai szemmel nézve meglehetősen szerény körülmények között éltünk. Idősebbektől levetett ruhákban jártunk, cipőt talpaltattunk, folyton zsíroskenyeret ettünk, és – Monty Python után szabadon – egy nagy, hideg lyukban laktunk. Ugyanakkor nem éreztük ennek semmi hátrányát, még talán alkalmasabbak is voltak azok az idők az elmélyülésre. Ma óriási tömegű információ érhető el, de nem is becsüljük meg az értékét. Akkor képes voltam a kölcsön kapott „Az őz és vadászata” című könyvet kézírással lemásolni, vagy több száz latin madárnevet bemagolni (ezekre ma is emlékszem, nem úgy, mint az egyetemen tanultakra). Teniszpályáról zongoraórára, német tanfolyamról kóruspróbára (kiváló kamarakórusunk volt!) – nehezen érthető, de szinte minden nyitva állt előttünk, ráadásul ingyen.

Azt is nehéz ma elképzelni, a kommunikáció akkori lehetőségei mellett hogyan engedtek szüleim egyedül (csak én kaptam útlevelet) elvonatozni 10 évesen a svájci határra, soha nem látott, magyarul se tudó rokonokhoz egy hónapos

nyaralásra, vagy 14 évesen, szinte pénz nélkül egy stoppolós NDK-beli, madarászós csavargásra.

Középiskolásként hallottam egy interjút a rádióban az MTA Szegedi Biológiai Központról. Rögtön felkeltette az érdeklődésemet ez a modern, frissen indult intézmény. A továbbtanulási döntést azért nem kapkodtam el, megnéztem, milyen az egyetemi élet, meglátogattam bátyáimat. Sorra vettem a Műszaki Egyetemet, az ELTE-t, a JATE-t. Beültem előadásokra, kollégiumban aludtam, menzán ettem. Mindegyik tetszett, de Szegeden éppen egy fergeteges buliba csöppentem, ez aztán döntött.

Remekül teltek az egyetemi évek, még ha nem is a tudomány művelése ugrik be róla. A sok magolásnak kevés volt a haszna, de nem is volt túlságosan megerőltető. Összesen négy kisebb vizsgám lett négyes, a többi mind jeles. Valahogy mindig éreztem, mennyi kell a jó teljesítményhez, de ennél többet nem is fektettem a tanulásba. Ezt bírálatként is sokszor megkaptam, kisiskolás koromtól kezdve: nem teljesítem túl a dolgokat. Én meg nem értettem: ha van egy követelmény, amit kiválóan teljesítek, mit várnak még? Annyi mindenre kell az energia, annyi mindent ki kell próbálni... Ez az energiainimalizálás, úgy látszik, egész életemben elkísér, és szakmai témáimat is meghatározza.

Amikor komolyan kellett már venni a szakdolgozást, az SZBK Biofizikai Intézetében kerestem témát. Az elméleti biológia érdekelt, nem is volt akármilyen falat, ahogy a termodinamika főtételeit döntögettük szakvezetőm által adott angol nyelvű cikkek alapján (sajnos csak ekkor, szinte felnőtt fejjel kezdtem angolul tanulni, ez komoly hátrányt jelentett később is). Viszont szakvezetőm egyszer csak disszidált, én meg teljes fordulattal átnyergeltem a kísérletes biológiára, a Biokémiai Intézetbe, Udvardy Andor figyelme alá.

Innen már egyenes volt az út. 1981-től dolgozom az SZBK Biokémiai Intézetében. Kezdtém akadémiai ösztöndíjasként, a lépcsőfokokon át eljutva az igazgatói pozícióig.

Szép és élménydús időszak volt a nyolcvanas évek eleje. Mindig izgalmas egy tudományág hőskora, tele egyéniségekkel, kipróbálatlan utakkal, új ötletekkel. Volt, hogy kifeszített függőágyban aludtam a laborban, hogy éjszaka rá-ránézzek a kísérletre. A Venetianer-csoportban kezdtem, közvetlenül Kiss Antaltól tanultam sokat. Amit ma etikai kódexben olvasunk a tudományos munka kritériumairól, az természetes alap hozzáállás volt az intézetben. A témát tekintve a molekuláris biológia eszköztárát megalapozó restriktív-modifikációs enzimek felderítésébe kapcsolódtam be. A gének szabás-varrása, a génmérnöki munka aztán egész pályámon elkísért. Mai szemmel kissé primitív, de nagyon invenciózus megoldásokat követelő állapotok között dolgoztunk. Magunknak tisztítottuk a felhasznált enzimeket, saját tervezésű eszközöket gyártottunk gélek futtatásához, DNS analízishez.

A vállalkozó szellemnek nem voltunk szűkében. Egy jellemző, de mai szemmel – erőnléti, forgalmilag, általában – nehezen elképzelhető kaland: hirtelen ötlettel összeköttem Szegedet szülővárossal, hat nap alatt, napi 60 km-t gyalogolva, a fagyos áprilisi éjszakákat bokrok alatt töltve elsétáltam Szombathelyre. „Papírtalpú” tornacipőmben kissé megviselt az út. Amikor már Szombathelyen jártam, a zeneiskola előtt összetalálkoztam volt énektanárom feleségével. Honnan jössz? – kérdezte. Mondom, hogy Szegedről. Úgy nézel ki, mint aki gyalog jött – mondta, nevetve a saját viccén. (Nem is hitte el, hogy valóban gyalog jöttem.)

Doktorimat egy restriktív-modifikációs enzim pár metiláz tagja génjének kézműves szekvenálása és a szekvencia analízise képezte. Ez volt az első citozin-metiláz szekvencia. Ebből az időszakból egy, a metilázok homológ szakaszait leíró cikkben is szerző voltam. Első szerző a matematikus bátyám,

utolsó szerző a Nobel-díjas Rich Roberts, a cikk több mint 400 hivatkozást kapott (hivatkozott publikációk itt: <http://group.szbk.u-szeged.hu/sysbiol/posfai-gyorgy-lab-publications.html>).

Doktori után a következő nagy lépés az USA-beli tanulmányút volt. Két részletben csaknem öt évet töltöttünk a családdal a derűs egű Wisconsinban, Madison jeles egyetemén, Waclaw Szybalski laborjában. A főnök ikonikus alak volt a fág biológiában, és – milyen véletlen – ő használta először, messze korát megelőzően, a szintetikus biológia kifejezést. Később ez lett a szakterületem.

Az első amerikai út leginkább arról emlékezetes, hogy ismerkedtünk egy új létformával, alkalmazkodtunk az új körülményekhez, megtanultuk, milyen öntudatos állampolgárnak lenni. Sokat segített ebben a hasonló cipőben járó, előttünk érkezett magyar posztdoktorok közössége. Én két hónap után pontosan tudtam, milyenek az amerikaiak, egy év után elbizonytalanodtam, két év után pedig megállapítottam, hogy ugyanolyanok, mint mi. Legalábbis az alapvető mozgatórugók mindenkién azonosak. Manapság sokan hangoztatják, hogy a különböző kultúrákat nem lehet összeegyeztetni. Én a teljesen más kultúrájú koreai kollégámmal éreztem legjobban magamat, nem szűntünk meg egymást fapofával ugratni. Focicsapatom számtalan nációból tevődött össze, bizarr jelenet volt, amikor búcsúbulinkon amerikai zenészek játszották az igazi erdélyi tánccházi talpalávalót, és koromfekete, ghánai csatártársam ugrabugrált rá teljes átéléssel. Mindenkire ráférne pár év idegen környezetben (mondjuk láttam olyat is, akiről minden lepergett, több év külföld után is maradt ugyanaz, aki volt). Aztán ott voltak a tízezer km pluszos nyári túrák. Beutaztuk a bámulatos tájakat, a nemzeti parkokat, az USA csaknem minden államában jártunk.

Persze a tudományos lehetőségek is kinyíltak előttünk Amerikában. Minden napra esett egy érdekes előadás az egyetemen, állandó volt a szellemi pezsgés. Különösen a második út volt szakmailag meghatározó. A szomszéd épületben, Fred Blattner csoportjában fogtak bele egy igazán nagyszabású munkába, az

első teljes genomszekvenálásba. Az *E. coli* baktérium genomját igyekeztek meghatározni. Nagy durranás volt, de annak a csapdájába estek, hogy túl korán kezdtek bele. A módszerek primitívek voltak (radioaktív jelölést használó kézi szekvenáló módszer, átfedő, rendezett fág klónsorozat tagjainak szekvenálása, lassú szekvenciarendező szoftverek), lassan haladtak, és a később kezdő, de shotgun módszerrel, automata szekvenátorokkal, fejlettebb szoftverekkel operáló Craig Venter két másik bacigenommal is megelőzte őket (mondjuk ezek jóval kisebbek voltak a kóliénál). Mi átjártunk a Blattner-csoport gyűléseire, és figyelemmel kísértük a munkát. A lassúság miatt bajba kerültek, félúton kétségessé vált a szekvenálás finanszírozása. Újítani kellett, nagyobb lépésekben haladni.

Én akkor már előre céloztam: az volt a gondolatom, hogy előbb-utóbb minden szekvenciát ismerni fogunk, és – szemben a hagyományos, véletlenszerű módosításokkal, screen-ekkel, forward genetikai módszerekkel – célzott, precíz genomszerkesztési módszereket dolgozok ki. Be is segítettem Blattneréknek, módszereimmel két, egymást követő, a szekvenálás folyamatában soron következő, mintegy 100-100 kbp méretű genomdarabot vágtam ki a kóli kromoszómájából, ezt saját gélelektroforézis módszeremmel aztán olyan menynységben izoláltam, hogy abból már shotgun könyvtárat tudtak csinálni a szekvenáláshoz. Izgalmas munka volt.

Ekkor azonban lejárt a kint tartózkodás, hazajöttünk. Maradhattunk volna, de ez akkoriban nagy, örökre szóló elhatározást kívánt. Magamnak meg is fogalmaztam: a nagyobb család, a nyelv biztos használata, az ifjúkor helyszíne és beidegződései húztak haza. Ma egészen más lenne a helyzet, illetve gyerekeim már globalizálódtak, nem béklyózzák őket ilyen kötelékek.

Szakmailag sokat vesztettem a hazajövetellel. Az általam bevezetett újítást más folytatta helyettem, és míg a Blattner-csoport által nyomtatott diadalmas „We sequenced *E. coli*” pólón szerepel az én nevem is, a Science-cikkben (1997)

hátraszorultam a köszönetnyilvánításba. Ez a cikk eddig több mint 5000 idézetet kapott.

A sors azonban valamennyire kárpótolt. Blattnerék utána egy fontos patogén *E. coli* (O157:H7) szekvenálásába fogtak, és a végén szoros versenybe kerültek egy japán csoporttal. A genomot azonban sehogy sem tudták befejezni néhány különös viselkedésű szakasz miatt, és eszükbe jutottam, mint „genome engineer”. Kérésükre itthon megcsináltam a gondot okozó szakaszok kivágásához és szekvenálásához szükséges konstrukciókat (mellesleg közöltem velük, hogy a fontos Shiga-toxint termelő lizogén fág két példányban van meg a kromoszómán), így össze tudták rendezni a genomszekvenciát, és megnyerték a versenyt. Ezúttal már szerzőként szerepeltem a 2001-es Nature-cikkben, amely eddig szintén nem kevés (mintegy 1400) idézetet kapott.

A kólibaktérium és az amerikai partner aztán tovább is elkísért. Két évtizede módosítgatjuk csoportomban munkatársaimmal a baci genomját, házasítjuk a kólibaktériumot. Rengeteg feladatra használják az *E. coli*-t a kutatásban és az iparban, de gyakorlatilag a természetből kihalászott sejtet alkalmazzák a változatos feladatokra. Az volt az ötletem, hogy próbáljuk meg egyszerűsíteni a génkészletet: dobáljuk ki belőle a felesleget, ami csak ballasztot jelent a kémcsőben, feleslegesen fogyasztja az energiát (energiaminimalizálás!). Ehhez az alapot az összehasonlító genomika adta: csak a különféle kólitörzsek szekvenciájának közös elemeit („core” genom) tartjuk meg. A nagyszabású genomátalakításhoz új módszer is kellett, ezt egy szalvétára rajzoltam fel Frednek egy konferencia-reggelin; ezen úgy fellelkesült, hogy rögtön felajánlotta (nem egészen önzetlenül) a segítségét. A Howard Hughes Medical Institute grantja mellett részben ő finanszírozta a szegedi munkát, amit kezdetben egy PhD-hallgatómmal kettesben, majd más fiatalok bekapcsolódásával többen is végeztünk. (Mellesleg megjegyzem, mindig kis csoporttal, minimális számú együttműködővel dolgoztam. Ezt nem követendő példaként említem, egyszerűen szerettem magamban molyolni.) Az első, úttörő genomredukciós

publikációnk a Genome Research-ben jelent meg 2002-ben, ennek folytatása a 2006-os Science cikkünk. Végül odáig jutottunk, hogy a kóli génjeinek több mint egyötödét elimináltuk a genomból. Akkoriban valószínűleg ez volt a legnagyobb mértékben módosított élőlény. Ez az egyszerűsített baktérium teljesen jól működött, bizonyos szempontokból (genetikai stabilitás, uniformitás) még jobb is volt, mint a vad típus. Talán a legfőbb tanulság az, hogy hihetetlenül robusztusak, mindent kibírnak a baktériumok.

Erre az időre esett a szintetikus biológia új tudományág felfutása. Ennek egyik jól definiált trendje lett az általunk bevezetett genomredukció. A mi kólis munkánk nyomán vagy két tucat mikroorganizmus genomját egyszerűsítették eddig kisebb-nagyobb mértékben. A gyakorlati alkalmazásokon túl az élethez szükséges minimális génkészlet kérdése is összefügg a genomredukciós kísérletekkel. Craig Venter szintetikus *Mycoplasma* genomja is hasonló, csak másik irányú megközelítése az egyszerűsített genomoknak.

A génkészlet egyszerűsítésén túl nagyon sok egyéb célzott módosítást is végeztünk a kóli genomján. Ezek részben a felhasználhatóságot, a genetikai stabilitást növelik, részben a genomstruktúra felépítéséről adnak információt. Törzseinket egy biotechnológiai cég forgalmazza, s ezek ha nem is rengették meg a mikrobiológia laborok világát, sok mindenre használhatók. Az egyik legnagyobb léptékű genom-átalakítási – a kódrendszer átírására irányuló –, jelenleg is folyó munkában (George Church laborja) például a mi egyszerűsített törzsünk szolgál kiindulási alapul. Továbbá vannak ötleteink, hogyan lehetne még hatékonyabbá tenni a célorientált sejtkészítést; most is publikálás előtt áll egy törzsünk, amelynek szép jövője lehet a biotechnológiai alkalmazásokban.

Egész pályafutásom egysejtűek körül forgott. Lenyűgözött a kifinomultságuk, hatékonyságuk, a földi ökoszisztémában játszott döntő szerepük, és hajtott a vágy, hogy valamit teljesen megértek. Aztán kiderült, hogy még attól is messze vagyunk, hogy egy egyszerű baktériumot minden ízében, molekulájában megis-

merjünk. Sokkal bonyolultabb az élő sejt annál, mint amit képzeltünk. Ugyanakkor lelkesítő, hogy ha nem is ismerünk minden következményt, a genetikai anyagot szinte tetszés szerint, precízen változtathatjuk. *A la carte* gyárthatjuk a sejteket.

Arra is rá kellett jönnöm, hogy nemcsak az amerikaiak és koreaiak, hanem a baktériumok is hasonlítanak ránk. Minden életforma egy srófra jár: jól akarja érezni magát. Az evolúció automatikusan kialakult jutalmazó rendszerei a túlélést díjazták, nem is lehet másként. Lehet, hogy nehéz elhinni, de aki a bacik viselkedését jól ismeri, az embert is jobban érti.

A közel négy évtized alatt nagyot változott a tudomány világa. Iparszerű lett a kutatás, elbulvárosodott a kommunikáció, a fiatalok tanult receptek szerint építik karrierjüket. Mégis lelkes vagyok, ugyanis rendkívül izgalmas korba értünk: most nyílik lehetőség arra, hogy a négy milliárd éve vakon működő evolúciót kézbe vegyük, és mesterségesen irányítsuk, a véletlent felváltva a tudatos tervezés. E rendkívüli fordulat első lépései közé sorolható a mi munkánk, a kólibaktérium genetikai anyagának nagyszabású áttervezése is.

Munkám a publikációimban mérhető. Másokhoz képest nagyon kevés tudományos cikkem van, ötvennél is kevesebb. Viszont még ezt is soknak tartom, elég lett volna tíz. Ugyanis azt tartom (az energiaminimalizálás szellemében), csak olyat érdemes csinálni, ami valóban belekerül a tudomány fősodrába. Mondjuk olyan cikket publikálni, ami kap legalább 100 idézetet.

Csaknem másfél évtizede a Biokémiai Intézet igazgatója vagyok. Annak idején kollégáim lökdöstek előre, hogy vállaljam a feladatot. Az igazgatást akadálymentesítő szerepnek tartom: azon kell munkálkodni, hogy a munkatársak minél jobban a kutatásra koncentrálhassanak. Némi szerencsével ez sikerült is, nemzetközileg jól ismert műhelyek munkálkodnak jelenleg az intézetben. Ha nem lenne az elburjánzó, akadékoskodó bürokrácia, még az is mondhatnám,

könnyű szerep az igazgatóé. Döntéseket például, úgy érzem, sohase kell hoznom. Ha van egy probléma, mindig van egy olyan megoldás, amelyik a legcélszerűbbnek mutatkozik, azt kell választani.

Nem kerülhettem el, hogy különféle szervezetek munkájában részt vegyek. Két ciklusra az MTA Elnökségbe is beválasztottak. A sok hazai és nemzetközi bizottság és zsűri tagság fogyasztotta az időt és az energiát, de nem volt haszontalan. Sok okos embert ismertem meg, bölcsességet, józan ítélezést tanulhattam.

A tudomány sodra mellett aztán ott vannak az egyéb áramlatok. A családalapítás, gyereknevelés sodra: öt gyerekünk van, sorban biológus, matematikus, fizikus, informatikus, matematikus. Született gyereknevelő és tanár feleségem érdeme, hogy simán átvitorláztunk velük minden potenciális nehézségen. Emlékszem, amikor apám értesült ötödik gyerekünk érkezéséről, kicsit elgondolkodott, aztán azt mondta: hát, ha az Úr ad bárányt, ad majd hozzá legelőt is. Így is lett.

Úgy húsz éve írtam pár rövid novellát, elküldtem irodalmi folyóiratoknak, ebből aztán lett egy csomó folyóiratkiadás meg három novelláskötet (Friss Cipó-történetek, Vadakrul, Tull Úr intenzív élete)(www.posfaigyorgy.hu). Meglepően könnyű volt az elfogadtatás a szerkesztőknél. Talán írásaim újszerűsége miatt – történeteimbe megpróbáltam belecsempészni a természettudományos-evolúciós szemléletet, még ha az olvasók ezt nem is veszik észre. Racionális abszurdnak neveztem el a műfajt, írásaim alternatív valóságot kínálnak. Miért írok? Felüdülés összerakni egy írást, mint egy puzzle-t, és felszabadító a tudományos igazmondás kényszere után szabadon, gátlástalanul hazudni, költeni. Az energiaminimalizálás szellemében persze ezek a történetek is tömörek, rövidek. Nagy hangsúlyt azonban nem fektettem az írásra, tisztában lévén a mai olvasási szokásokkal, valamint tekintettel egyik mentorom, Réz Pál szókimondó,

szaporodással kapcsolatos – általam nem vállalt – tanácsára, hogyan kell betörni a mértékadó irodalmi körökbe.

A legkisebb élőlények, a baktériumok mellett a legnagyobbakkal is foglalkozom: másfél évtizede gyűjtöm, katalogizálom az ország méretes famatuzsálemeit. Egy könyvet is sikerült kiadatnom „Magyarország legnagyobb fái – Dendrománia” címmel. Lett belőle egy honlap is (www.dendromania.hu), és szerveződött egy valóságos mozgalom az öreg fák felkutatására. Sokan vesznek részt ebben, jelzik, ha találnak egy méretes fát, én meg elutazom oda, és lemérem. Csodálatos hobbi, remek emberekkel találkozom, és az ország szinte minden zugát bejárom. Nagy fa ügyben pedig szinte már hatóságként működöm.

Úgy tudom, az „Akikre büszkék vagyunk” sorozatban jelenik meg ez az írás, gondolom, az idén megkapott Széchenyi-díj miatt. Mit jelent a büszkeség? Nem tudom. Amit elértem, ami velem történt, az részben az örökölt génjeimnek, részben az alakító környezetnek köszönhető. Ahogy döntéseket se hoztam soha, csak a célszerű irányban haladtam, úgy a sodrásokban is csak a célszerű kapálózást végeztem, mire lennék hát büszke? Ahogy a divatos történész, Y. N. Harari írja, nem vagyunk mások, mint automatikus, biokémiai algoritmusok. Aki nem hiszi, nézze meg a baktériumokat, ott könnyebb ezt belátni.

Ennyi lett, amit egy szuszra írtam a kalandokról, improvizációkról. A főszerkesztő kérdezte még, mit üzennék a fiataloknak. Nos, azt *tanácsolom*, hogy menjenek a saját fejük után, *ne fogadjanak el tanácsot*. (Na, erre varrjanak gombot.)

NAGYVÁZSONYTÓL VESZPRÉMIG, BUDAPESTEN KERESZTÜL, JAPÁNON ÁT

Vonderviszt Ferenc
Bio-nanotechnológiai és Műszaki Kémiai Kutatóintézet,
Pannon Egyetem

*„Az ember a szíve mélyén örökké oda való,
ahol született” (Tamási Áron)*



Néhány napon át vívódtam, hogy érdekes lehet-e az én történetem a hazai biokémikus közösség számára, aztán végül arra jutottam, hogy tán igen. Manapság nem szokványos ez a fajta életút, de talán tanulságos.

Fontos azzal kezdenem, hogy Veszprém megyében, Nagyvázsonyban születtem, majd 8 éves koromtól Veszprémben nőttem fel. Középiskolai tanulmányaimat a veszprémi Lovassy László Gimnázium matematika tagozatán végeztem. Az Eötvös Loránd Tudományegyetemen 1982-ben szereztem fizikusi oklevelet, biofizika szakágazaton. Kutatói érdeklődésem már a kezdetektől fogva a határterületek felé vonzott. Fizikus egyetemi hallgatóként Gánti Tibor chemoton elmélettel foglalkozó munkacsoportjában kezdtem el tudományos problémákkal foglalkozni, az élet keletkezésének molekuláris történéseit kutatva. A DNS szálak hajlékonyságának kapcsán felvetődött kérdésekre választ keresve jutottam el a Központi Kémiai Kutatóintézetbe (KKKI), ahol diplomamunkámat Kertész Miklós irányítása mellett készítettem, kvázi egydimenziós anizotrop töltésátviteli rendszerek kvantumkémiai számításait végezve. A KKKI-ban diplomamunkásként eltöltött másfél év hasznos útravalót adott a számítógépes módszerek megismerése, alkalmazása és a modellszámítások elsajátítása révén.

Az egyetem elvégzése után Závodszy Péter hívására csatlakoztam munkacsoportjához az MTA Enzimológiai Intézetében, ahol a fehérjék általános

szerveződési elveinek kutatásával, a fehérjék feltekeredése során kialakuló intermedier állapotok jellemzésével és az immunkomplex-komplement kölcsönhatás molekuláris mechanizmusának tanulmányozásával foglalkoztam. Az Enzimológiai Intézetben eltöltött évek tudományos pályafutásom szempontjából meghatározóak voltak. Máig hálás vagyok az ott elsajátított szemléletmódért, amely a biológiai makromolekulák működésének megértésében kiemelt fontosságot tulajdonított a konformációs fluktuációkon alapuló dinamikus tulajdonságaiknak. Az Enzimológiai Intézetben ismertem meg azt a széles metodikai repertoárt (páztázó mikrokalorimetria, CD és fluoreszcencia spektroszkópia, analitikai ultracentrifugálás, kisszögű röntgenszórás, számítógépes grafika), amelyre a későbbiekben is mindig biztosan támaszkodhattam. „Multidomén fehérjék szerkezetének szerveződése” című disszertációmmal szereztem kandidátusi fokozatot 1989-ben.

Posztdoktori éveimet Japánban töltöttem Hotani Hirokazu professzor meghívására, az ERATO (Exploratory Reserch for Advanced Technology) program általa vezetett „Molecular Dynamic Assembly” projekt kutatójaként. Az egyedi fehérjék szintjéről itt már a szupramolekuláris komplexumok világába léptünk. Az önszerveződő, a környezeti változásokra aktívan reagálni képes biomolekuláris rendszerek tulajdonságainak megértése technológiai szempontból is alapvető fontosságú. A baktériumok flagellumok segítségével úsznak, amelyek helikális filamentumait egy sejtmembránba ágyazott, protonok által hajtott nanomotor forgatja. Namba Keiichi csoportjában azt kutattuk, hogy melyek azok a szerkezeti sajátosságok, amelyek a flagelláris filamentumok önszerveződő képességének és működésének hátterében állnak. Röntgendiffrakciós szerkezetvizsgálatok révén meghatároztuk a flagelláris filamentumok 20Å felbontású térszerkezetét, amelyet a Nature folyóiratban publikált teljes terjedelmű cikkben mutattunk be [1]. Kalorimetriás, NMR és CD spektroszkópiás, valamint proteolitikus kísérletek kombinált alkalmazásával megmutattuk, hogy a flagellumokat felépítő axiális fehérjék kiterjedt rendezetlen terminális régiókkal rendelkeznek [2-4]. A filamentumokká való polimerizáció

során az alegységek rendezetlen terminális régiói egymással kölcsönhatásba lépve helikális kötegeket alkotva stabilizálódnak, s ennek a folyamatnak meghatározó szerepe van az önszervezőképesség szabályozásában. Az utóbbi két évtizedben rendkívül intenzívvé vált a rendezetlen szerkezetű fehérjék kutatása. Mindezt közel 10 évvel megelőzve hívtuk fel arra a figyelmet, hogy a flagelláris filamentumok olyan fehérjékből épülnek fel, amelyek működésében fontos szerepet játszik szerkezeti rendezetlenségük.

Japán teljesen elvarázsolt. A lélegzetelállító tájak, az ősi kultúra, az emberek tisztessége és kedvessége. Máig is gyakran és mindig nagy örömmel térek vissza oda. Mostanában egyre gyakrabban, mert két felnőtt gyermekem is éppen Japánban él, s ha a kisunokámmal játszani akarok, akkor bizony irány Tokió. Olyan önzetlen és kiváló barátokra leltem Japánban, mint Namba Keiichi, aki most az Oszakai Egyetem professzora, és nemzetközi szinten kiemelkedő úttörője a biomolekulák röntgendiffrakciós és krio-elektronmikroszkópiás szerkezetkutatásának.

Japánból 1991-ben hazatérve nagy volt a csábítás, hogy Budapesten az Enzimológiai Intézetben folytassam kutatói pályámat, de végül a Veszprémi Egyetemet választottam. Budapest helyett azért döntöttem Veszprém mellett, mert a lelkem mélyén mindig haza vágytam, és kötelességemnek gondoltam, hogy szülőföldem gyarapodásához erőmhöz mérten hozzájáruljak. A fehérjékkel való kísérleti foglalatosságnak azonban nem voltak meg sem a tárgyi, sem a személyi feltételei a Veszprémi Egyetemen. Újra Japánba indultam, hogy támogatást szerezzek a veszprémi kutatási infrastruktúra kialakításához. 1994-1996 között immár Narában, a Panasonic cég által létrehozott International Institute for Advanced Research-ben ismét csatlakoztam Namba Keiichi laboratóriumához, ahol tovább folytattuk a flagelláris rendszerrel kapcsolatos kutatásainkat. Jelentős eredményeket értünk el a flagelláris filamentumok atomi szerkezetének meghatározásában és polimorfikus konformációváltásaik molekuláris mechanizmusának megértésében [5-7]. Az Enzimológiai Intézetben útravalóul kapott

fiziko-kémiai módszerek széles repertoárjának (kalorimetria, analitikai ultracentrifugálás, CD és fluoreszcencia spektroszkópia, keresztkötés és proteolitikus emésztés) alkalmazásával jellemeztük flagelláris filamentumok végét *in vivo* molekuláris sapkaként lezáró HAP2 fehérje szerkezetét és oligomerizációs tulajdonságait [8], és krio-elektronmikroszkópiás egyrészecskés szerkezetanalízis révén meghatároztuk az *in vitro* rekonstruált filamentum-HAP2 komplexum szerkezetét [9]. A kísérleti eredményekre alapozva modellt dolgoztunk ki a HAP2 sapka működésének molekuláris mechanizmusára, amely magyarázatot nyújtott arra, hogy a HAP2 komplexum miként képes a filamentumok végéhez erősen kötődve mégiscsak lehetővé tenni, hogy a centrális csatornán át a citoplazmából érkező flagellin alegységek alá beépülhessenek. A HAP2 sapka működésében a sapka és a filamentum nemkompatibilis szimmetriája és az alegységek rendezetlen terminális régióiban a kötődés során bekövetkező, rendezetlen-rendezett állapotok közötti szerkezeti átmenetek játszanak meghatározó szerepet. Akadémiai doktori disszertációm is ezen eredmények alapján készítettem el „*A flagelláris filamentumok önszerveződése és polimorfizmusa*” címmel, amelyet megvédve MTA doktora címet szereztem 2001-ben.

Japánból végleg hazatérve hozzáálltam Veszprémben a magas színvonalú molekuláris biofizikai kutatás feltételeinek megteremtéséhez. A kezdeti lépések megtételében nagy segítséget jelentett az ERATO kutatási program Keiichi barátom által vezetett „Protonic NanoMachines” projektjének támogatása, amelynek köszönhetően létrehoztuk a Molekuláris Biofizikai Kutatólaboratóriumot, s erőfeszítéseink eredményeként 2000 nyarán, a Veszprémi Egyetemen is megkezdődhettek a fehérjefizikai és bio-nanotechnológiai kutatások. A laboratórium tevékenységére alapozva 2004-ben a Pannon (Veszprémi) Egyetem Műszaki Informatikai Karán Bársony Istvánnal közösen megalakítottuk az ország első Nanotechnológia Tanszékét, amely kutatás-fejlesztési tevékenységében integrálta a molekuláris biológia, az anyagtudomány és nanotechnológia megközelítési módjait és metodikai arzenálját. Szervezeti átalakítások miatt 2009-ben a Nanotechnológia Tanszék beolvadt az egyetem Műszaki Kémiai Ku-

tatóintézetébe, amelyet most éppen én vezetek és nevében immár a bio-nanotechnológia kifejezés is szerepel. Csoportunk Bio-Nanorendszerek Laboratórium néven folytatta működését, s tevékenységünkben alapvető szerepet játszik a fehérjékből felépülő önszerveződő szupramolekuláris rendszerek kutatása során felismert törvényszerűségek bio- és nanotechnológiai alkalmazása. Kutatócsoportunkat a Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala 2014-ben Millenniumi Díjjal tüntette ki.

Kutatásaink személyi háttérének biztosítása érdekében 2006-ban Bársony István segítségével megalapítottam a Pannon Egyetem Molekuláris- és Nanotechnológiák Doktori Iskoláját, amely kiemelt feladatának tekintette, hogy hallgatóival magas színvonalon megismertesse a mikro- és nanoszerkezetek tervezésének, előállításának és jellemzésének legújabb módszereit, valamint betekintést nyújtson a biológiai makromolekulák nanotechnológiai alkalmazásába. Doktori iskolánk működésének meghatározó eleme volt a társult akadémiai intézetekkel (MFA, AKI, MGKI) kialakított hálózatos modell, és a velük való intenzív együttműködés. Bár doktoranduszaink rendre kiváló eredménnyel és publikációs teljesítménnyel végeztek, 2016-ban mégis be kellett szüntetnünk tevékenységünket, mert a viszonylag szűk egyetemi bázis miatt nem tudtunk megfelelni a MAB egyre változó, különösen a multidiszciplináris doktori iskolákat nehéz helyzetbe hozó kritériumainak.

Röviden szeretném bemutatni az elmúlt másfél évtizedben Veszprémben végzett kutatásainkat. A bakteriális flagellumok axiális fehérjéi egy speciális export-apparátus segítségével, a filamentumok centrális csatornáján keresztül jutnak el beépülési helyükre, a filamentumok végére. Az MTA Enzimológiai Intézetében Závodszy Péter csoportjával együttműködésben sikerült kiderítenünk, hogy a flagellin aminosavszekvenciájának 26-47 szegmense hordozza a felismerési jelet az exportapparátus számára. Eredményeinkről a Nature Biotechnology folyóiratban számoltunk be egy rövid közleményben [10]. Később megmutattuk, hogy a flagellin export-szignálját idegen fehérjékhez kapcsolva azok kijuttathatók a

sejtből a flagelláris exportrendszer segítségével [11], s ezáltal a flagelláris exportrendszer kiváló lehetőséget kínál a baktériumokban nagy mennyiségben termeltetett rekombináns fehérjék sejtből való hatékony kijuttatására.

A flagelláris filamentumokat felépítő flagellin fehérje megfelelő körülmények között *in vitro* önszerveződésre, nanocsövek kialakítására képes. Célul tűztük ki, hogy más fehérjéket is felruházzunk ezzel a képességgel. A flagellin alegységek erősen konzerválódott terminális régiói szorosan egymáshoz kapcsolódva vesznek részt a filamentumok belső magjának kialakításában, míg a polipeptidlánc variábilis középső része a filamentumok felületén elhelyezkedő D3 domént alkotja, ami nem vesz részt a filamentumépítésben [12]. Vizsgálataink megmutatták, hogy a D3 domén a filamentáris szerkezet megzavarása eltávolítható, helyére idegen fehérjék beépíthetők [13]. Eljárást dolgoztunk ki, amelynek segítségével a polimerizációra képes flagellin fehérjét összeépíthetjük más fehérjékkel oly módon, hogy mindkét fúziós partner funkcionális tulajdonságai megmaradjanak. Így polimerizációra képes enzimeket, célmolekulák specifikus felismerésére képes kötőfehérjéket vagy fluoreszcens jeladó alegységeket állíthatunk elő [14-16], amelyeket építőelemként használva különféle multifunkciós filamentáris nanoszerkezetek hozhatók létre, alkalmazási lehetőségeket kínálva a nanoszenzorikában, nanomedicinában és biotechnológiában. Jelenlegi kutatásaink fontos célkitűzése a flagellin alapú kötőfehérjékből bioszenzorok felületi érzékelő rétegének kialakítása [17-19]. Kísérleteinket az MTA TTK MFA Horváth Róbert által vezetett Nanoszenzorika Lendület Kutatócsoportjával közösen végezzük. Pósfai Mihály barátommal pedig módosított flagelláris filamentumokat templátként használva mágneses nanoszálak előállításával próbálkozunk [20].

Mindig is nagyon fontos volt számomra az MTA Veszprémi Területi Bizottsága (VEAB) keretében végzett tevékenységem. A VEAB az MTA regionális szervezete, amely a Közép- és Nyugat-dunántúli régió tudományos életét koordinálja és felügyeli. Mészáros Ernő akadémikus, a VEAB akkori elnöke 2002-ben kért fel a tudományos titkári teendőik ellátására, amelyet hat éven át végeztem,

2009-2014 között pedig a VEAB egyik alelnöke voltam. A VEAB tudományos titkáráként kezdeményeztem a Közép-dunántúli Regionális Innovációs Tanács létrehozását, amelynek elsődleges célja volt a tudomány és gazdaság közötti információáramlás felgyorsítása, a kutatási eredmények regionális hasznosulásának elősegítése. 2005-ben egyik kigondolója voltam a VEAB és a Pécsi Akadémiai Bizottság által közösen életre hívott és azóta évente megrendezésre kerülő Pannon Tudományos Nap konferenciának, amelynek elsődleges célja a Pannon régióban született legújabb tudományos eredmények bemutatása. 2004-ben megalapítottam a VEAB Nanotechnológiai Munkabizottságát, amelynek máig a vezetője vagyok.

Életutamra visszatekintve, nem volt egyszerű az Enzimológiai Intézet és Japán után Veszprémbe visszatérni. Sok időt és energiát felemésztett, hogy szinte nulláról elindulva Veszprémben felépítsem azt a kis világot, ahol kedvemre kutathatok. Bizonyára jóval gyorsabban is haladhattam volna a pályámon, többre vihettém volna, ha annak idején másként döntök. De egyáltalán nem bántam meg, hogy ezt az utat választottam. Minden nehézségért bőségesen kárpótolt a helyi közösség megbecsülése, amit kifejez a tőlük kapott, messze a valós érdemeken felüli sok-sok elismerés (Veszprém város Pro Urbe díja, Megyei Prima díj, Polinszky díj, VEAB Év Kutatója díj, VEAB Arany Emlékérem), és persze a legutóbbi Magyar Érdemrend Tisztikeresztje is, amit ugyan a köztársasági elnök adományoz, de az ajánlás innen érkezett.

Valamikor Budapest helyett Veszprémet választottam. Azóta egyfolytában érzem szülőföldem tiszteletét és szeretetét. Egykori általános iskolám előtt emléktábla őrzi, hogy valaha oda jártam, olyan hírességek nyomában, mint Géczi István olimpiai bajnok tornász, vagy a nemrégiben 720. kötetét kiadó Nemere István író, de említhetném akár vitéz Serényi Pista bácsit is, aki elsőként futotta keresztül Amerikát (megihletve a Forest Gump című film alkotóit), vagy a világhírű cirkuszi artista Egei Sanyi bácsit, aki egykoron egy ujjon állt kézen a japán császár előtt. Messziről nézve tán furcsa, gyerekes,

mulatságos dolgok ezek, de mégis valahol a kisvárosi lét sajátos báját tükrözik. Őszintén szólva, sohasem vágytam emléktáblára vagy kitüntetésekre, de most utólag mégis jó érzéssel tölt el, hogy mindez megtörtént velem.

Az utóbbi évtizedekben úgy érzem túlságosan versennyé vált már a kutatás, mintha eltűnőben volna a gondolatok tét nélküli szépsége. Lassan elveszünk a pályázatok és impakt faktorok rengetegében. Akkor már inkább az erdők rengetegét járom, akár hetente többször is. Mert hát a vidéki léthez a természet közelsége is hozzátartozik. Mindig megnyugtat a bakonyi erdők csendje és harmóniája.

Ezúton is szeretnék köszönetet mondani mestereimnek és barátaimnak, akiktől az elmúlt évtizedekben rengeteg segítséget és támogatást kaptam, név szerint is kiemelve Bársony Istvánt, Mészáros Ernőt, Namba Keiichit és Závodszy Pétert. Nélkülük minden másképp alakult volna.

Irodalomjegyzék

- [1] Namba, K., Yamashita, I., Vonderviszt, F. (1989) Structure of the core and central channel of bacterial flagella. *Nature*, **342**: 648-654.
- [2] Vonderviszt, F., Kanto, S., Aizawa, S.-I., Namba, K. (1989) Terminal regions of flagellin are disordered in solution. *J Mol Biol*, **209**: 127-133.
- [3] Vonderviszt, F., Aizawa, S.-I. & Namba, K. (1991) Role of the disordered terminal regions of flagellin in filament formation and stability. *J Mol Biol*, **221**: 1461-1474.
- [4] Vonderviszt, F., Ishima, R., Akasaka, K., Aizawa, S.-I. (1992) Terminal disorder: a common structural feature of the axial proteins of bacterial flagellum. *J Mol Biol* **226**: 575-579.
- [5] Mimori-Kiyosue, Y., Vonderviszt, F., Yamashita, I., Fujiyoshi, Y., Namba, K. (1996) Direct interaction of flagellin termini essential for polymorphic ability of flagellar filament. *Proc Natl Acad Sci USA*, **93**: 15108-15113.

- [6] Yamashita, I., Hasegawa, K., Suzuki, H., Vonderviszt, F., Mimori-Kiyosue, Y., Namba, K. (1998) Structure and switching of bacterial flagellar filament studied by X-ray fiber diffraction. *Nature Struct Biol*, **5**: 125-132.
- [7] Samatey, F., Imada, K., Nagashima, S., Vonderviszt, F., Kumasaka, T., Yamamoto, M., Namba, K. (2001) Structure of the bacterial flagellar protofilament and implications for a switch with sub-A precision. *Nature*, **410**: 331-337.
- [8] Vonderviszt, F., Imada, K., Furukawa, Y., Uedaira, H., Taniguchi, T., Namba, K. (1998) Mechanism of self-association and filament capping by flagellar HAP2. *J Mol Biol*, **284**: 1399-1416.
- [9] Yonekura, K., Maki, S., Morgan, D.G., DeRosier, D.J., Vonderviszt, F., Imada, K., Namba K. (2000) The bacterial flagellar cap as the rotary promoter of flagellin self-assembly. *Science*, **290**: 2148-2152.
- [10] Gál, P., Végh, B. M., Závodszy, P., Vonderviszt, F. (2006) Export signals. *Nature Biotechnol*, **24**: 900-901.
- [11] Dobó, J., Varga, J., Sajó, R., Végh, B. M., Gál, P., Závodszy, P., Vonderviszt, F. (2010) Application of a short, disordered N-terminal flagellin segment, a fully functional flagellar type III export signal, to expression of secreted proteins. *Appl Env Microbiol*, **76**: 891-899.
- [12] Vonderviszt, F., Namba, K. (2008) Structure, function and assembly of flagellar axial proteins. In: *Fibrous Proteins*. (Scheibel, T., Ed.), (Landes Biosciences, Austin) pp. 58-76.
- [13] Muskotál, A., Seregélyes, C., Sebestyén, A., Vonderviszt, F. (2010) Structural basis for stabilization of the hypervariable D3 domain of Salmonella flagellin upon filament formation. *J Mol Biol*, **403**: 607-615.
- [14] Szabó, V., Muskotál, A., Tóth, B., Mihovilovic, M. D., Vonderviszt, F. (2011) Construction of a xylanase A variant capable of polymerization. *PLoS One*, **6**: e25388.
- [15] Klein, A., Tóth, B., Jankovics, H., Muskotál, A., Vonderviszt, F. (2012) A polymerizable GFP variant. *Prot Eng Des Sel*, **25**: 153-157.

- [16] Klein, A., Kovács, M., Muskotál, A., Jankovics, H., Tóth, B., Pósfai, M., Vonderviszt, F. (2018) Nanobody displaying flagellar nanotubes. *Scientific Reports*, **8**: 3584.
- [17] Kovacs, N., Patko, D., Orgovan, N., Kurunczi, S., Ramsden, J. J., Vonderviszt, F., Horvath, R. (2013) Optical anisotropy of flagellin layers: in situ and label-free measurement of adsorbed protein orientation using OWLS. *Anal Chem*, **85**: 5382–9.
- [18] Kovacs, B., Patko, D., Szekacs, I., Orgovan, N., Kurunczi, S., Sulyok, A., Khanh, N. Q., Toth, B., Vonderviszt, F., Horvath, R. (2016) Flagellin based biomimetic coatings: from cell-repellent surfaces to highly adhesive coatings. *Acta Biomater*, **42**: 66–76.
- [19] Kovacs, B., Patko, D., Klein, A., Kakasi, B., Saftics, A., Kurunczi, S., Vonderviszt, F., Horvath, R. (2018) Bacteria repellent layer made of flagellin. *Sensors Actuators B Chem*, **25**: 839–45.
- [20] Bereczk-Tompa, É., Vonderviszt, F., Horváth, B., Szalai, I., Pósfai, M. (2017) Biotemplated synthesis of magnetic filaments. *Nanoscale*, **9**: 15062-15069.

A KRINOFÁGIA MOLEKULÁRIS MECHANIZMUSÁNAK VIZSGÁLATA *DROSOPHILA* LÁRVÁLIS ÉS PREPUPÁLIS NYÁLMIRIGYÉBEN

Csizmadia Tamás¹, Lőrincz Péter¹, Lőw Péter¹, Juhász Gábor^{1,2}

¹ELTE Anatómiai, Sejt- és Fejlődésbiológiai Tanszék, Budapest,

²MTA SZBK Genetikai Intézet, Szeged

Bevezetés

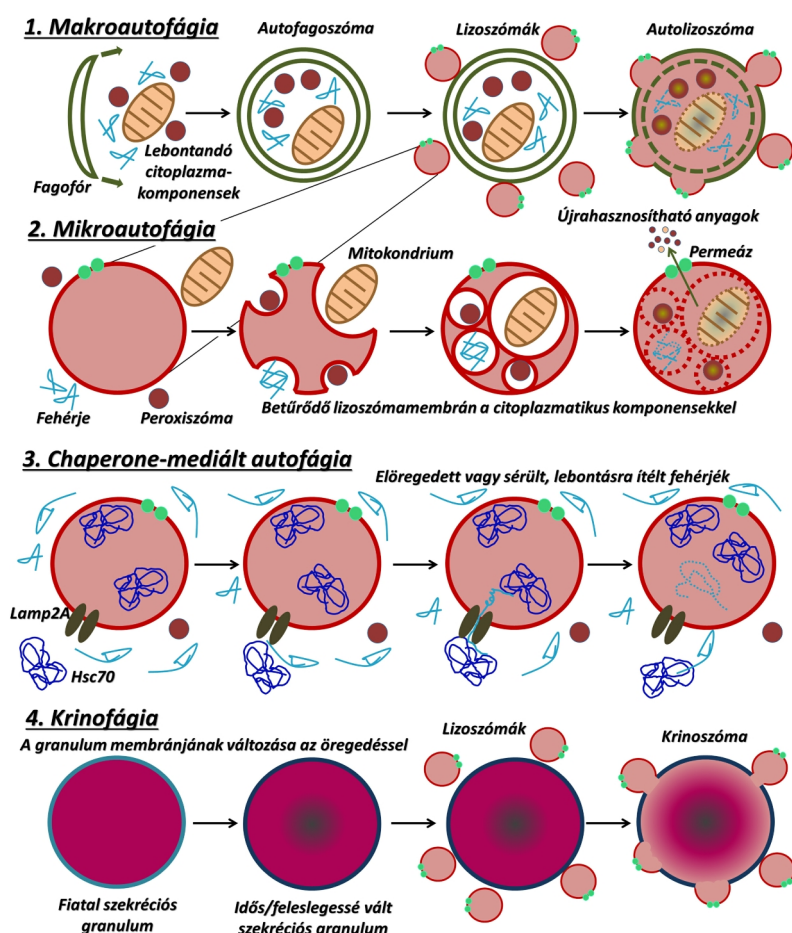
Az eukarióta sejtek egyik legfőbb jellegzetessége a megújulásra való képesség. A sejtek képesek elkülöníteni, lebontani, majd újrahasznosítani az anyagcsere folyamataik során megsérült, elöregedett vagy éppenséggel feleslegessé vált alkatrészeiket (makromolekulákat, sejtservecskéket), melyek anyagainak citoplazmába való reciklizálása által új makromolekulákat, organelumokat építhetnek fel aktuális szükségleteiknek megfelelően. Tulajdonképpen a sejt anyagainak környezeti hatásoktól függő átcsoportosítása, ezáltal megújítása zajlik. Mindehhez leginkább két sejten belüli degradációs rendszer működése járul hozzá: az ubiquitin-proteaszóma rendszer (UPR), illetve a sejtes önemésztési (autofág) folyamatok együttese. Az autofágia (a kifejezés az auto-saját és phagein-enni görög szóösszetételből ered) során a sejt saját anyagai emésztődnek meg, bomlanak le, majd hasznosulnak újra a sejt számára. A sejtes önemésztés folyamatai az alapján vannak elkülönítve egymástól, hogy a sejt saját anyagai milyen módon kerülnek közös térbe a lizoszómális enzimekkel. Mindezt figyelembe véve négy fő autofág folyamatot különböztetünk meg: *makro- és mikroautofágia, chaperon-mediált autofágia, valamint krinofágia* [1, 2].

A makroautofágia a legismertebb, legintenzívebben kutatott sejtes önemésztési forma. A folyamat során egy kettős membránnal határolt, térben csésze alakú membránciszterna (fagofór) jelenik meg a citoplazmában, amely annak egy meghatározott részét körülöleli, záródva pedig autofagoszómát hoz létre, amely citoplazmatikus komponenseket tartalmazó, kettős (külső és belső) membránnal

határolt vezikula (1. ábra). Az autofagoszómák kialakulását az *atg* (autophagy related genes) gének szabályozzák, felfedezésükért ítelték oda *Ohsumi Yoshinori* japán kutatónak 2016-ban az orvosi-élettani Nobel-díjat [3, 4]. Az autofagoszóma érési folyamatokon keresztülhaladva alkalmassá válik a lizoszómákkal való fúzióra. A két kompartment egyesülése során egyszeres membránnal határolt sejtszervecske, az autolizoszóma jön létre, melyben már a tényleges lebontási folyamatok zajlanak [5]. Az autolizoszóma jellemzője, hogy membránja mozaikos, azaz az autofagoszóma külső, illetve a lizoszóma membránjából származó membránlipideket és fehérjéket egyaránt tartalmazza, lumenében pedig a lebontásra ítélt citoplazmatikus komponensek és az aktív savas hidrolázok együtt vannak jelen. (Az autofagoszóma belső membránja az autolizoszómába kerülve, annak alacsony pH-jú környezete, ezáltal aktív enzimeinek hatására a körbezárt citoplazmatikus komponensekkel együtt lebomlik – 1. ábra). Az autofagoszóma-lizoszóma fúzió következtében a kialakuló autolizoszóma membránjába a lizoszómákra jellemző efflux transzporterfehérjék (*permeázok*) kerülnek. Ezeket keresztül a saját anyagok degradációjából származó monomerek visszajutnak a citoplazmába, ahol a sejt aktuális szükségleteinek megfelelően új makromolekulák és sejtszervecskék szintéziséhez, biogeneziséhez használnak fel [5].

A mikroautofágia során a lizoszóma közvetlen közelében elhelyezkedő citoplazma részletek kerülnek lebontásra. A folyamatban a lizoszóma membránja betűródik, mely így némi citoplazmát és a benne található organelumokat (például peroxiszómákat) juttat a lizoszóma üregébe. A betűródés során (mely tehát az endocitózisra emlékeztető, ám topológiailag azzal ellentétes irányultságú folyamatnak tekinthető) apró, a lizoszóma külső felszínének közeléből származó citoplazmatikus komponenseket tartalmazó vezikulák fűződnek le a lizoszóma lumenébe, ahol azok degradálódnak (1. ábra) [6]. A makro- és mikroautofágia elnevezése a folyamat során degradálódó anyag mennyiségére utal. Attól függően, hogy például egy peroxiszóma makro- vagy mikro-

autofágiával degradálódik, megkülönböztethetjük ezek altípusait is: makropexofágia és mikropexofágia [2].



1. ábra. Az autofágia négy fő formája.

A chaperone-mediált autofágia (CMA) során a citoplazmában elhelyezkedő *Hsc70* dajkafehérje ismer fel, és köt meg olyan fehérjéket, melyek előregedése, illetve sérülése következtében egy speciális aminosav szekvencia (KFERQ) annak belső apoláros magjából a poláros felszínére kerül. Tulajdonképpen ez a szekvencia szolgálja a rossz minőségű fehérjék *Hsc70* általi felismerését és megkötődését. A *Hsc70* ezeket a lizoszóma membránban elhelyezkedő *LAMP2A* fehérjék alkotta csatornához szállítja, ott letekeri, és a lizoszóma lumenébe juttatja (1. ábra). A *Hsc70* speciális formája a lizoszóma üregében is megtalálható, amely citoplazmatikus társától átveszi, és a lizoszómába húzza a degradálható fehérjét, ahol az lebomlik [7]. A fentiekben említett folyamatok klasszikus

értelemben véve autofág folyamatnak tekinthetőek, hiszen mindhárom esetben a sejt saját anyagai kerülnek lebontásra [8].

A negyedik egy kevésbé ismert, rég elfeledett sejtes önemésztési folyamat, a krinofágia (a folyamat neve a krinosz-elválaszt és phagein-enni görög szóösszetételből ered). A krinofágia során a sejt által megtermelt, ám kiürítésre nem kerülő, sérült, illetve előregedett szekrécións granulumok egyesülnek a lizoszómákkal (1. ábra). Ezáltal beltartalmuk degradálódik, majd visszajutva a citoplazmába anyagai újra felhasználásra kerülnek [2]. A krinofágia minden olyan sejtre jellemző tehát, amely fehérje- vagy peptid-tartalmú váladékot termel, majd ürít magából. Különösen az ilyen anyagok termelésére és ürítésére specializálódott mirigysejtekben (exokrin, endokrin és neuroendokrin sejtekben) működik igen intenzíven [2]. A szekrécións granulum-lizoszóma fúzió eredményeként egy, az autolizoszómához hasonló, egyszeres, kevert membránnal (membránlipidjei és fehérjei az egykori szekrécións granulumból és lizoszómából származnak) határolt degradáló sejtservecske jön létre, amit krinoszómának hívunk [9, 10]. Benne tehát közös térben helyezkednek el a sejt által megtermelt szekrétum és az aktív lizoszómális enzimek. A krinofágia nem tekinthető klasszikus értelemben autofág folyamatnak, mivel csupán a sejt által megtermelt, kiürítésre szánt szekrétum (amely nem vesz részt a sejt strukturális felépítésében, annak csupán egyfajta terméke) kerül általa lebontásra és újrahasznosításra. Tágabb értelemben véve azonban mégiscsak az autofág folyamatok közé soroljuk [8].

A krinofágia folyamatát 52 évvel ezelőtt fedezték fel. Azóta a folyamat molekuláris mechanizmusával és genetikai szabályozásával senki nem foglalkozott [11]. 2017 októberében jelent meg az ELTE Anatómiai, Sejt- és Fejlődésbiológiai Tanszék kutatásainak eredményeként a krinofágia molekuláris mechanizmusát elsőként feltáró közlemény [9]. A továbbiakban betekintést nyújtunk a krinofágia múltjába, legújabb vizsgálati módszereibe, valamint a vele kapcsolatos legfrissebb kutatási eredményekbe.

A krinofágia felfedezése

A szekréción granulum-lizoszóma fúzió jelenségét 1966-ban *Robert E. Smith* és *Marilyn G. Farquhar* fedezte fel nőstény patkányok adenohipofízisének tej-elválasztást serkentő (laktotróp) hormont termelő sejtjeinek ultrastrukturális vizsgálata során [11]. Kísérleteikben szoptató, illetve már nem szoptató, kicsinyeitől elválasztott patkányok laktotróp sejtjeiben figyelték a lizoszómális rendszer aktivitását. Arra lettek figyelmesek, hogy a még szoptató állatok hormontermelő sejtjeinek citoplazmájában igen fejlett szekréción apparátus (kiterjedt Golgi-készülék és durva felszínű endoplazmatikus retikulum hálózat) volt megfigyelhető. Emellett a sejtekben számos hormontartalmú szekréción granulum várt kiürítésre [11]. Ezzel szemben a már nem szoptató állatok sejtjeiben a szekréción apparátus visszafejlődött, számos komponense autofág vakuolák belsejében volt megtalálható. A szekréción granulumok száma jelentősen csökkent, valamint megfigyelhető volt a sötét, elektrondenz szekréción jelenléte a heterogén beltartalmú lizoszómák üregében úgy, hogy körülötte nem lehetett membránt kimutatni. Mindez arra utalt, hogy a szekréción granulum membránja közvetlenül egyesült a lizoszóma/autolizoszóma membránjával. Így kerülhetett a beltartalma a lizoszómális kompartment üregrendszerébe [11]. Ez a felfedezés azért is volt nagy jelentőségű, mert egyrészt utalt az autofágia, illetve a lizoszómális rendszer szerepére a sejtek működésének megváltozása során (a már feleslegessé vált organelumok eliminálásán keresztül), másrészt pedig felfedeztek egy addig nem ismert autofág folyamatot, azaz a krinofágiát. A folyamat nevét *Christian de Duve* adta a lebontandó komponens jellegére utalván [12]. A krinofágia azon túl, hogy részt vesz a feleslegessé vált szekréción granulumok lebontásában, szerepet játszik a szekréción mennyiségének sejten belüli szabályozásában is, ezáltal pedig hozzájárul a mirigysejtek homeosztázisához [2].

A krinofágia molekuláris mechanizmusának feltárása

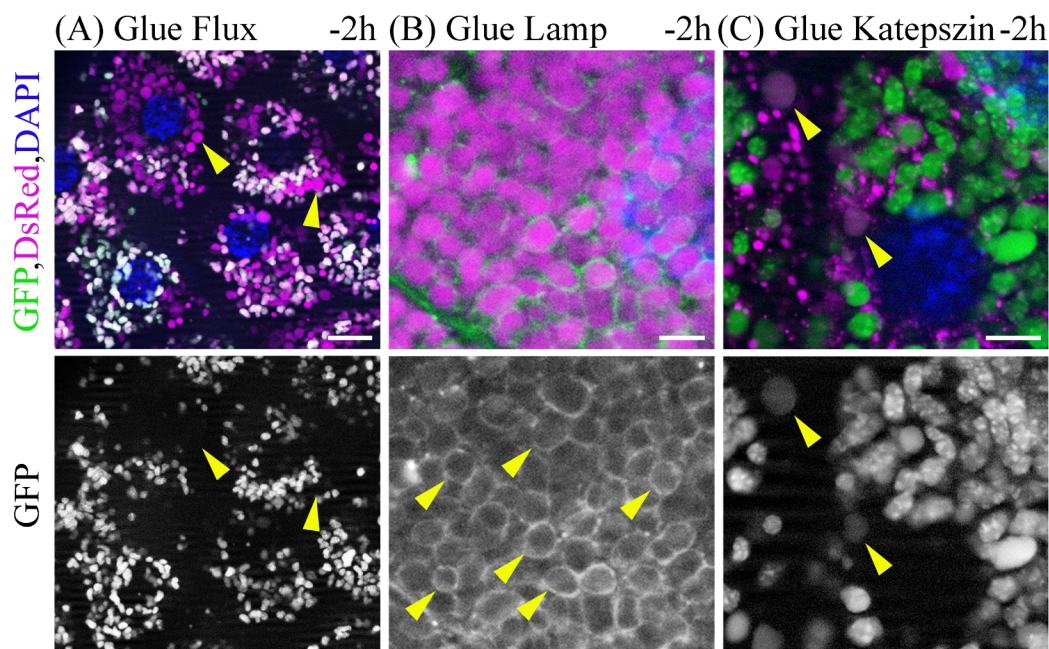
A folyamat molekuláris mechanizmusa egészen 2017 októberéig ismeretlen volt a tudomány számára. 1972-ben, 6 évvel a krinofágia felfedezését követően

megjelent egy tanulmány, melyben ultrastrukturális vizsgálatok alapján leírták, hogy az ecetmuslica egy közeli rokonának (*Drosophila pseudoobscura*) lárvális nyálmirigyében található, a kiürítés után a sejtekben maradó, ragasztóanyagot (glue) tartalmazó szekréciós granulumok multivezikuláris testekkel és lizoszómákkal egyesültek, beltartalmuk ezáltal degradálódott [13]. Felvetődött tehát, hogy az ecetmuslica (*Drosophila melanogaster*) késői lárvális nyálmirigyében is maradnak glue tartalmú szekréciós vezikulák, melyek feltehetően hasonló mechanizmussal, azaz krinofágiával eliminálódnak a sejtekből. Az ecetmuslica, mint közkedvelt genetikai, sejt- és fejlődésbiológiai modell-szerkezet kiválóan alkalmas olyan transzgenikus rendszerek létrehozására, melyek segítségével nyomon követhető a glue tartalmú szekréciós granulumok és lizoszómák egyesülésének folyamata és intenzitása a nyálmirigysejtekben az állat fejlődése során. A táplálkozást befejező muscicalárva nyálmirigye működést vált: kezdetben emésztőenzimek termelését és ürítését végzi, melyek segítségével előemészt, ezáltal pedig megkönnyíti a táplálék felvételét a lárva számára. Hormonális hatásokra az állat kimászik a tápközegből, vándorolni kezd, hogy alkalmas, biztonságos helyet keressen magának a bábozódáshoz. Ebben az időszakban nyálmirigye már nem emésztőenzimeket, hanem speciális, hiperglikozilált ragasztófehérjék összességét, glue-t termel. Ezek nagyméretű szekréciós vezikulákban tárolódnak a sejtekben, majd az ecdizon (vedlési hormon) szint emelkedés hatására kiürülnek a sejtekből. Ezeknek a ragacsos anyagot tartalmazó glue granulumoknak az ürítése igencsak komoly kihívást jelent a sejtek számára. Több, nemrég megjelent tanulmányban is leírták, hogy a glue granulum membrán és az apikális plazmamembrán fúzióját (exocitózis) követően a granulumok körül aktinból és nem izomban fellelhető miozinból álló rendszer épül fel, melynek összehangolt működése következtében a granulum összenyomódik, és mint a tubusból a fogkrém kinyomódik a szekréciós szerv lumenébe [14, 15]. Az exocitózist követően azonban számos granulum a sejtekben marad, melyek az akkor már intenzív lizoszóma-biogenezis következtében nagy eséllyel egyesülnek az aktív emésztőenzimeket tartalmazó kompartmentekkel, ezáltal beltartalmuk gyorsan lebomlik. Későbbi megfigyeléseink azt

mutatták, hogy a krinofágia 2 órával a bábozódás előtt (-2h) a legintenzívebb a nyálmirigysejtekben [9]. A korai publikációkat, illetve az *ecetmuslica* kínálta lehetőségeket (transzgenikus állatok, mutáns és géncsendesítési eljárások) figyelembe véve világossá vált számunkra, hogy az 52 éve felfedezett és leírt krinofágia molekuláris mechanizmusa vad típusú állatok lárváinak nyálmirigyében jellemezhető. A krinofágia folyamata sokáig csak elektronmikroszkópos módszerekkel (klasszikus morfológia, savas foszfatáz enzimreakció) volt vizsgálható [13]. Éppen ezért munkatársainkkal célul tűztük ki, hogy a krinofágia nyomon követésére alkalmas transzgenikus *muslica*rendszereket hozzunk létre, melyek segítségével különféle géneket csendesítve megkeressük azokat a faktorokat, melyek szükségesek a glue tartalmú szekréciós granulumok és lizoszómák egyesüléséhez, azaz a krinofágiához a *muslica*lárvák nyálmirigysejtjeiben. Eddig három ilyen rendszert hoztunk létre transzgenikus *ecetmuslica* segítségével:

Glue Flux rendszer, melyben a szekréciós granulumokban a *glue* fehérjék egy részéhez *GFP* (zöld), másik részéhez *DsRed* (bíborvörös) fluoreszcens fehérje van kapcsolva. A granulumokban a két komponens keverten fordul elő, így együttesen fehéres árnyalatban (átfedő zöld és bíborvörös) tűnnek fel a felvételeken. Fontos megjegyezni, hogy a GFP alacsony pH-jú környezetben elveszíti fluoreszkáló képességét, ezért kialszik. A *GlueFlux* konstrukció a szekréciós granulumok savasodásának vizsgálatára optima-lizált rendszer, amely hasonlóan működik a makroautofágia kutatásában gyakran használt *GFP-mCherry-Atg8a* tandem konstrukcióhoz [16]. Ebből következően azokban a szekréciós granulumokban, amelyek már egyesültek lizoszómákkal (krinoszómák) a GFP komponens már nem fluoreszkál, csupán a *DsRed* jelet lehet detektálni, ezek tehát csak bíborvörös színűek (2. ábra). Ezen rendszer segítségével el tudjuk különíteni egymástól a még intakt (fehér) szekréciós vezikulákat a már lebontás alatt állóktól (bíborvörös). A rendszer alkalmas tehát a szekréciós granulumok savasodásának és annak intenzitásának nyomon követésére [9]. Önmagában azonban ez a rendszer nem mutatja meg pontosan

azt, hogy ezekben a granulumokban a pH csökkenése ténylegesen a lizoszómákkal való fúzió következtében jött létre. Ennek eldöntése érdekében további fluoreszcens rendszereket fejlesztettünk ki.



2. ábra. A krinofágia folyamatának és intenzitásának nyomon követésére szolgáló transzgenikus rendszerek. (A): Glue Flux, (B): Glue Lamp, (C): Glue Katepszin. A zöld (GFP) csatorna mindegyik rendszerrel fekete- fehérben külön is fel van tüntetve. A sárga nyílhegyek az adott rendszerre jellemzően megnyilvánuló krinoszómákat jelölik. További részleteket lásd a szövegben. (Méretvonalak: (A): 20 μm , (B): 5 μm , (C): 10 μm .)

A *Glue Lamp* rendszer segítségével nyomon követhető a szekréciónal granulomok és lizoszómák fúziója. Ebben az esetben a granulomokban lévő glue csak DsRed-del (bíborvörös), a lizoszómák membránjában található *Lamp1* fehérje GFP-vel van megjelölve. A két kompartment fúziója során a lizo-szómális membránfehérje megjelenik a krinoszóma membránjában, így a bíborvörös színű granulomok membránja zöld gyűrűként tűnik elő (2. ábra). Ezen struktúrák jelenléte a sikeres szekréciónal granulom-lizoszóma fúzióra utal [9].

A *Glue Katepszin* rendszerrel nemcsak a szekréciónal szemcsék és lizoszómák egyesülését lehet nyomon követni, de segítségével megállapítható egy krinoszómáról, hogy az milyen idős (ebben a rendszerben ötvözve vannak a GlueFlux és GlueLamp rendszerek sajátosságai). A szekréciónal granulomokra

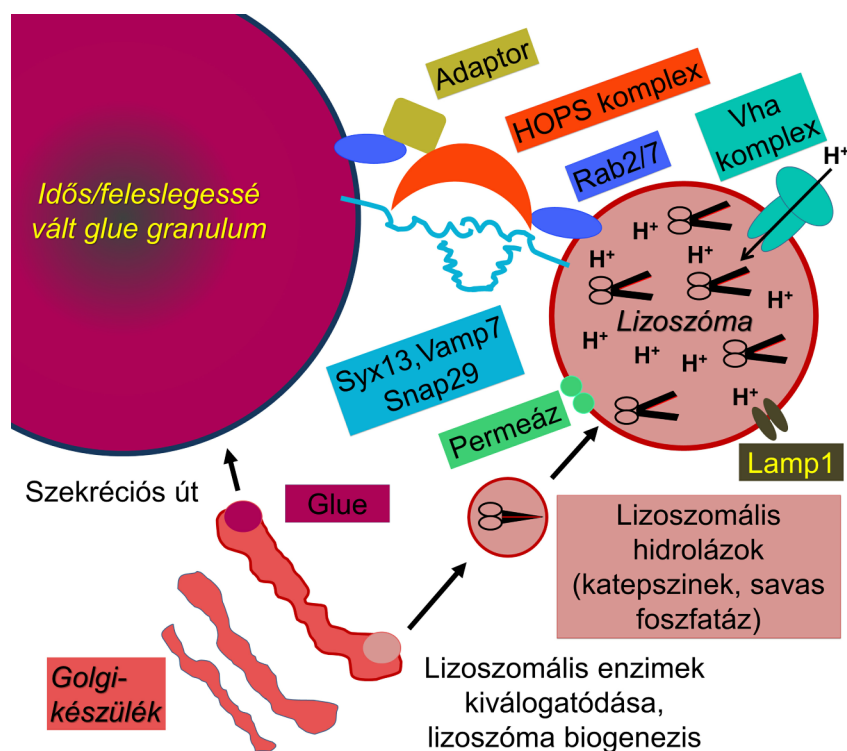
jellemző glue GFP-vel (zöld), a *katepszin-B* lizoszómális emésztőenzim *mCherry*-vel (bíborvörös) van megjelölve. Tudjuk, hogy a granulum GFP komponense folyamatosan halványodik, a kialakuló krino-szóma lumenében töltött idő és a csökkenő pH hatására. Tehát fiatal krinoszómaokban a GFP jel még erős, a katepszin jel gyenge. Ez az arány azonban az idő előrehaladtával megfordul, hiszen egyre több lizoszómával egyesül a glue granulum, és pH-ja oly mértékig lecsökken, hogy benne a GFP komponens kialszik, ellenben feldúsul a katepszin-B (*mCherry*) jel (bíborvörös) (2. ábra). Amíg tehát a fiatal krinoszóma GFP-re és *mCherry*-re is pozitív, addig az idősek csak *mCherry* pozitív, granulum méretű struktúrákként azonosíthatóak a fluoreszcens mikroszkópban [9]. Minden eddig ismertett rendszer tartalmaz egy, élesztőgombából származó komponenst (*Gal4*), melynek kifejeződését egy nyálmirigy specifikus promóter szakasz (*forkhead - fkh*) irányítja. Tehát a *Gal4* fehérje a nyálmirigyben fog expresszálódni. Ennek segítségével lehet kikapcsolni (például RNS interferenciával) és bekapcsolni adott géneket a sejtekben: a *Gal4* fehérje a megfelelő szekvenciához kötődve (*UAS Upstream Activating Sequence*) megindítja a mögötte elhelyezkedő génszakasz(ok) átírását [17].

Ezen transzgenikus rendszerek felhasználásával elsőként azonosítottuk azokat a membránfúziós folyamatokban szereplő komponenseket (pányvázó faktorokat, kis GTP-ázokat és SNARE fehérjéket), melyek működése nélkülözhetetlen a krinofágia folyamatához ecetmuslica lárvális nyálmirigyében [9].

A krinofágia molekuláris mechanizmusa

A szekréciónal granulom-lizoszóma fúzió vizsgálatának kezdetén minden olyan membránfúzióban szereplő faktort leteszteltünk, amely az autofagoszóma-lizoszóma fúzióban is érintett [9, 18-25]. A membránfúziós folyamatok nélkülözhetetlen elemei a pányvázó (tether) komplexek, melyek legfőbb funkciója az egyesülendő kompartmentek felismerése és a fúzióhoz szükséges megfelelő távolságban egymáshoz való rögzítése. Vizsgálataink során kiderült, hogy a késői endoszóma-lizoszóma, illetve az autofagoszóma-lizoszóma fúzió

során szerepet játszó *HOPS* (*HO*motypic fusion and *P*rotein *S*orting) pányvázó komplex a szekréciónak és lizoszómák egyesüléséhez is szükséges (3. ábra) [9]. Valószínűsíthető tehát, hogy a HOPS komplex minden olyan membránfúziós folyamatban szerepet játszik, amelyben adott organelum lizoszómával egyesül, így beltartalma degradációra ítélt. A Rab típusú kis GTP-ázok szerepe egyrészt az adott organelum membránidentitásának meghatározása (mivel lipid-horgonyuk révén képesek a membránokba ágyazódni), ezáltal szállításának segítése motorfehérjékhez való kapcsolatuk kialakítása révén. Másrészt pedig képesek a pányvázó komplexekhez kötődni, így a membránok és a pányvázó faktorok közti kapcsolat létrehozásában, ezáltal pedig a membránfúzióban játszanak fontos szerepet [26]. Az endoszomális és makroautofág lebontásban azonosított *Rab7*, valamint a Golgi-készülékről lefűződő, lizoszómák felé szállítódó kis vezikulákra jellemző *Rab2* ugyancsak szükségesek a krinofágia folyamatához (3. ábra) [9]. A membránfúziós folyamatokban a *SNARE* (*S*oluble *N*SF *A*ttachment protein *R*Eceptor) fehérjéknek van a legnagyobb szerepe.

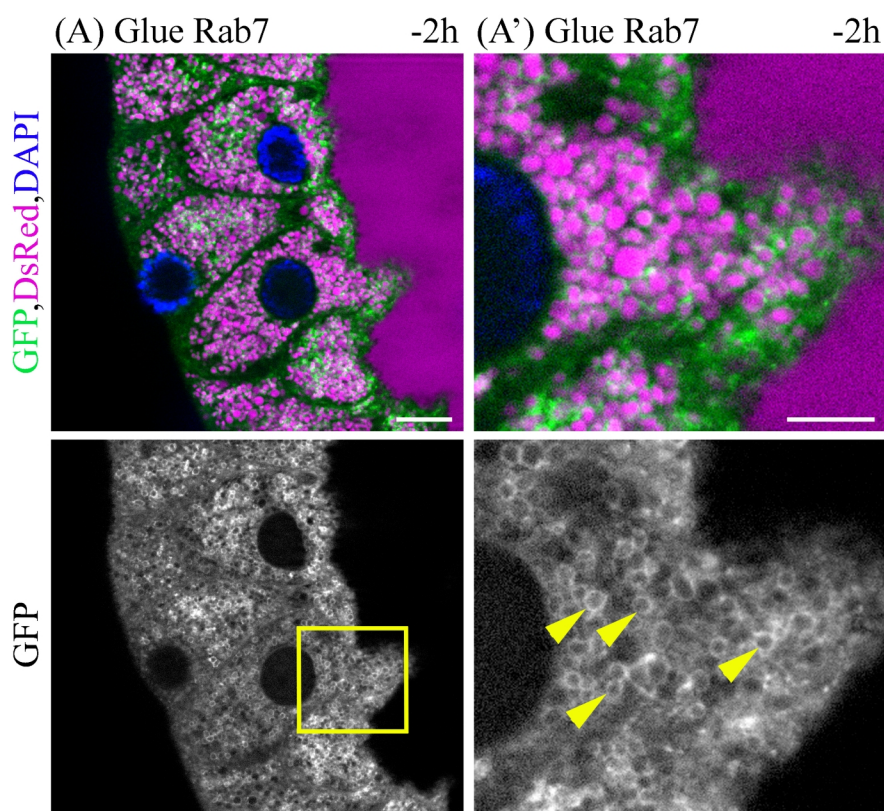


3. ábra. A krinofágia molekuláris mechanizmusának modellje.

A SNARE fehérjék többsége transzmembrán doménnel (TM) rendelkezik, mely segítségével az adott kompartment membránjában lokalizálódnak. Emellett rendelkeznek egy TM-hez közel elhelyezkedő SNARE (speciális coiled-coil) doménnel is, melynek egymás felismerésében, kötésében és így a membránok fúzióhoz szükséges közelségig húzásában van szerepe [27]. Ennek ellenére vannak olyan SNAP családba tartozó SNARE-ek, melyekből hiányzik a transzmembrán domén (ők szolubilisek), helyette azonban még egy SNARE doménnel rendelkeznek. Vizsgálataink során három SNARE génjének csendesítése mutatott krinofágia defektust. Ezek termékei közül egynek két SNARE doménje van: *Snap29* (Qbc), a többi a klasszikus SNARE fehérjékre jellemző motívumokat hordozza: a *Vamp7* (R), illetve a Qa típusú *Syntaxin 13* (*Syx13*) (3. ábra) [9]. Ezeknél a Q és R betűk a kialakuló komplex közepén (zero ionic layer) elhelyezkedő aminosavakra utalnak [27]. A *Snap29* (ubisnap) és a *Vamp7* az autofagoszóma-lizoszóma fúzióban is szerepet játszik. Látható, hogy a krinofágia membránfúziós apparátusa jelentős részben átfed a makroautofágiában is működővel: mindkét folyamathoz szükségesek a HOPS pányvázó komplex, a Rab2 és a Rab7 kis GTP-ázok, valamint a *Snap29* (Qbc) és *Vamp7* (R) SNARE fehérjék [9, 19, 21, 23, 25]. Eddigi megfigyeléseink alapján azt mondhatjuk, hogy csupán egy komponens mutat eltérést a két fúziós folyamat között: a Qa SNARE-ek, melyek a bejövő vezikula (a krinofágia esetében a szekréciós granulum) membránjában foglalnak helyet, ezáltal meghatározzák a fúziós apparátus számára egy adott kompartment identitását (3. ábra). Az érett, degradációra készen álló autofagoszómák külső membránja *Syntaxin 17* (*Syx17*) pozitív, míg az idős, lebontásra ítélt szekréciós granulumok membránja *Syntaxin 13* (*Syx13*) pozitivitást mutat [9, 25]. A Qa SNARE-ek valószínűleg meghatározzák azt, hogy milyen jellegű az adott kompartment, amely a lizoszómával való fúzióra van előkészítve (esetleg a sejtszervecske degradációra való kijelölésében is fontos szerepet játszhatnak).

A krinofágia kutatásának egyik legizgalmasabb kérdése az, hogy mi a molekuláris alapja annak, hogy egy szekréciós granulum az exocitózis helyett a

lizoszómális útvonalra terelődik, azaz hogyan jelöli ki, és ítéli degradációra a sejt a feleslegessé vált, esetleg sérült szekréciós granulumot.



4. ábra. (A) a Rab7 fehérje lokalizációja (zöld) *ecetmuslica* késői lárva nyálmirigysejtjeiben, két órával a bábozódás előttről (-2h). (A') az (A) panel kinagyított részlete (sárga négyzet). Jól látható, hogy a granulumok többségének membránja Rab7 pozitív (sárga nyílhegyekkel jelölve). Az (A) és (A') panelekhez tartozó zöld (GFP-Rab7) csatorna fekete-fehérben, külön is szerepel (méretvonalak: (A): 20 μm , (A'): 10 μm).

Eddigi eredményeink azt mutatják, hogy a Rab7 fehérje, amely normálisan a lizoszómákon is megtalálható, megjelenik a szekréciós granulumok membránjában 2 órával a bábozódás előtt álló állatok nyálmirigysejtjeiben (címlapkép és 4. ábra) [9]. Megállapítottuk azonban, hogy ha meggátoljuk a granulumok lizoszómákkal való egyesülését (például a HOPS komplex egyik alegységének – a *Vps16a* csendesítése által), akkor a Rab7 ennek ellenére is a granulumok membránjába kerül. Mindez azt sugallja, hogy a Rab7 más módon, a lizoszómáktól független útvonalon kerül a granulumok membránjába. Feltehetően a Rab7-nek is szerepe van a granulumok degradációra való kijelölésében. Tehát a lebontásra ítélt granulumok membránjában megtalálható a Rab7 és a Syx13

fehérje is [9]. Laborunkban a továbbiakban arra az izgalmas kérdésre keressük a választ, hogy milyen mechanizmusok által kerülnek ezek a fehérjék a lebontandó granulumok membránjába, vagyis mi a kijelölődés molekuláris mechanizmusa. Vizsgáljuk továbbá azt, hogy mik azok a jelátviteli utak, hálózatok, transzkripcionális szabályozási lépések, melyek krinofágiához vezetnek a nyálmirigysejtekben. Mindezen vizsgálatok pedig nemcsak a krinofágia, de egyéb membrántranszport folyamatok, például az autofagoszóma-lizoszóma fúzió szabályozásának alaposabb megértéséhez járulnak majd hozzá.

A krinofágia jelentősége az orvostudományban

A főként mirigysejtekben zajló szekréciós granulum degradáció a szintézisen és ürítésen túlmenően jelentős mértékben járul hozzá a szekrétum sejten belüli mennyiségének szabályozásához. Éppen ezért a krinofágia folyamatának sérülése zavart okoz a szekrétum sejten belüli mennyiségének és minőségének szabályozásában, ezáltal pedig a mirigysejtek működésében is [2]. Az autofág folyamatok jelentőségét már a hasnyálmirigy endokrin részét képező Langerhans-szigetekben fellelhető, inzulint termelő β -sejtekben is vizsgálták. Kimutatták, hogy a β -granulumok exocitózisának gátlása fokozza azok degradációját [28]. Ezek a granulumok kis méretüknél fogva lehetőséget biztosítanak arra, hogy a krinofágia mellett a sejt más autofág folyamatok, például makro- és mikroautofágia segítségével eliminálja őket [28]. Kimutatták azonban, hogy a sejt 2/3 részben a krinofágiát használja az inzulin tartalmú granulumok lebontására, feltehetően a folyamat gyorsasága és viszonylag egyszerű molekuláris mechanizmusa, illetve szabályozása miatt [29]. Fontos azonban megemlíteni, hogy a három autofág folyamat közül csupán a krinofágia az, amely során nem történik membrán degradáció a sejtekben (lásd az autofágia bevezetőt). A β -granulumok túlzott krinofágia útján való sejten belüli lebontása elégtelen mennyiségű inzulin ürítéséhez vezethet, amelynek szerepe lehet a II-es típusú diabétesz kialakulásában [28, 29]. Az exokrin pancreas mirigysejtjei inaktív előenzimeket (például tripszinogént) termelnek, raktároznak magukban, majd a szükségleteknek megfelelően ürítenek, amikor azok normál körülmények közt a

sejten kívül aktiválódnak. Kimutatták azonban, hogy ezeket a normálisan csak a bél üregében aktiválódó proenzimeket a sejten belül a lizoszómális enzimek is képesek aktiválni krinofágia révén. Ennek hatására a keletkező krinoszóma membránja sérül, az aktivált bélenzimek pedig kiszabadulva a sejtet elemésztik, amely ez által nekrozissal elpusztul, környezetében pedig gyulladást indukál [30, 31]. Az akut hasnyálmirigy-gyulladás kialakulásához tehát a fokozott krinofágia is nagymértékben hozzájárulhat.

A fent említett példák annak fontosságát jelzik, hogy fel kell tárjuk a krinofágia szabályozási útvonalait, hogy ezáltal még alaposabban megismerhessük, és így hatékonyabban kezelhessük a krinofágia defektus során főként mirigysejtekben fellépő betegségeket.

Összefoglalás

A szekrécios granulum-lizoszóma fúzió molekuláris mechanizmusát feltáró legelső publikáció az *ELTE Anatómiai, Sejt- és Fejlődésbiológiai Tanszékén* született meg, és a *The Journal of Cell Biology (JCB)* neves sejtbiológiai szaklapban jelent meg 2017 októberében [9]. Érdekességként megemlítjük, hogy a krinofágia jelenségét elsőként leíró tanulmány is a *JCB*-ben jelent meg 51 évvel korábban, 1966 novemberében [11]. A 2017-ben megjelent tanulmányunkban leírtuk, hogy az *ecetmuslica* lárvális nyálmirigyében maradó glue tartalmú szekrécios granulumok krinofágiával bomlanak le, valamint, hogy ez a folyamat természetes módon aktiválódik az egyedfejlődés során. Megállapítható volt tehát, hogy a *muslica* lárvális nyálmirigye kiváló modellrendszerül szolgál a krinofágia molekuláris alapjainak feltárásához. Leírtuk továbbá, hogy a makroautofágia és a krinofágia fúziós apparátusa jelentős részben átfed egymással: jelenlegi ismereteink alapján azt mondhatjuk, hogy a különbség csupán a Qa SNARE-ek tekintetében van. A krinofágia folyamatának újszerűsége, valamint orvostudományi jelentősége miatt a *JCB* cikkünkről egy kapcsolódó összefoglaló írást is közölt a 2018. januári, nyomtatásban megjelenő számában „*Gluing together the pieces of crinophagy*” címmel (<http://jcb.rupress.org/content/>

217/1/05). Belátható, hogy a sejtbiológia tárgy-körén belül a krinofágia jelenleg még igencsak kiaknázatlan, fehér foltnak számító, rendkívül izgalmas kutatási terület. Ezt jól jelzi, hogy cikkünket egymástól függetlenül két alkalommal is beválogatták a legérdekesebb orvosbiológiai publikációkat listázó Faculty of 1000 Prime gyűjteményébe (<https://f1000.com/prime/732033464> és https://f1000.com/prime/thefaculty/member/4444276291711389/contact?utm_medium=email&utm_source=prime_ypp).

Orvosbiológiai jelentősége miatt a közeljövőben számos krinofágiával foglalkozó publikáció várható, mely emlős rendszerekben is leírja, azonosítja a folyamat molekuláris mechanizmusában szereplő faktorokat (a fúziós apparátus erős konzerváltsága miatt tanulmányunk iránymutatónak tekinthető). Reményeink szerint mindez előbb-utóbb olyan gyógyszerek kifejlesztéséhez vezet, melyek segítségével hatékonyabban kezelhetőek, esetleg megelőzhetőek lesznek a II-es típusú diabéteszhez vagy az akut hasnyálmirigy-gyulladásához vezető elváltozások.

Irodalomjegyzék

- [1] Marzella, L., Ahberg, J., Glaumann, H. (1981) Autophagy, heterophagy, microautophagy and crinophagy as the means for intracellular degradation. *Virchows Archiv B, Cell pathology including molecular pathology*, **36: (2-3)** 219-34.
- [2] Weckman, A., Di Ieva, A., Rotondo, F., Syro, L.V., Ortiz, L.D., Kovacs, K., Cusimano, M.D. (2014) Autophagy in the endocrine glands. *Journal of molecular endocrinology*, **52: (2)** R151-63.
- [3] Takáts, S., Nagy, P., Juhász, G. (2014) Az autofágia szerepének és szabályozásának vizsgálata *Drosophila* modellen. *Biokémia*, **38: (4)** 17-30.
- [4] Takáts, S., Juhász, G. (2016) Az autofágia élettani vizsgálatáért odaítélt Nobel-díj. *Biokémia*, **40: (4)** 30-40.
- [5] Feng, Y., He, D., Yao, Z., Klionsky, D.J. (2014) The machinery of macroautophagy. *Cell research*, **24: (1)** 24-41.

- [6] Mijaljica, D., Prescott, M., Devenish, R.J. (2011) Microautophagy in mammalian cells: revisiting a 40-year-old conundrum. *Autophagy*, **7**: (7) 673-82.
- [7] Cuervo, A.M., Wong, E. (2014) Chaperone-mediated autophagy: roles in disease and aging. *Cell research*, **24**: (1) 92-104.
- [8] 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., Jaattela, 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., Munz, 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. *The EMBO journal*, **36**: (13) 1811-1836.
- [9] Csizmadia, T., Lorincz, P., Hegedus, K., Szeplaki, S., Low, P., Juhasz, G. (2018) Molecular mechanisms of developmentally programmed crinophagy in *Drosophila*. *The Journal of cell biology*, **217**: (1) 361-374.
- [10] Ahlberg, J., Beije, B., Berkenstam, A., Henell, F., Glaumann, H. (1987) Effects on in vivo and in vitro administration of vinblastine on the perfused rat liver--identification of crinosomes. *Experimental and molecular pathology*, **47**: (3) 309-26.
- [11] Smith, R.E., Farquhar, M.G. (1966) Lysosome function in the regulation of the secretory process in cells of the anterior pituitary gland. *The Journal of cell biology*, **31**: (2) 319-47.
- [12] Klionsky, D.J., Cuervo, A.M., Dunn, W.A., Jr., Levine, B., van der Klei, I., Seglen, P.O. (2007) How shall I eat thee? *Autophagy*, **3**: (5) 413-6.

- [13] Harrod, M.J., Kastriasis, C.D. (1972) Developmental studies in *Drosophila*. II. Ultrastructural analysis of the salivary glands of *Drosophila pseudoobscura* during some stages of development. *Journal of ultrastructure research*, **38: (5)** 482-99.
- [14] Rouso, T., Schejter, E.D., Shilo, B.Z. (2016) Orchestrated content release from *Drosophila* glue-protein vesicles by a contractile actomyosin network. *Nature cell biology*, **18: (2)** 181-90.
- [15] Segal, D., Zaritsky, A., Schejter, E.D., Shilo, B.Z. (2018) Feedback inhibition of actin on Rho mediates content release from large secretory vesicles. *The Journal of cell biology*, **217: (5)** 1815-1826.
- [16] Kimura, S., Noda, T., Yoshimori, T. (2007) Dissection of the autophagosome maturation process by a novel reporter protein, tandem fluorescent-tagged LC3. *Autophagy*, **3: (5)** 452-60.
- [17] Duffy, J.B. (2002) GAL4 system in *Drosophila*: a fly geneticist's Swiss army knife. *Genesis*, **34: (1-2)** 1-15.
- [18] Jiang, P., Nishimura, T., Sakamaki, Y., Itakura, E., Hatta, T., Natsume, T., Mizushima, N. (2014) The HOPS complex mediates autophagosome-lysosome fusion through interaction with syntaxin 17. *Molecular biology of the cell*, **25: (8)** 1327-37.
- [19] Takats, S., Piracs, K., Nagy, P., Varga, A., Karpati, M., Hegedus, K., Kramer, H., Kovacs, A.L., Sass, M., Juhász, G. (2014) Interaction of the HOPS complex with Syntaxin 17 mediates autophagosome clearance in *Drosophila*. *Molecular biology of the cell*, **25: (8)** 1338-54.
- [20] McEwan, D.G., Popovic, D., Gubas, A., Terawaki, S., Suzuki, H., Stadel, D., Coxon, F.P., Miranda de Stegmann, D., Bhogaraju, S., Maddi, K., Kirchof, A., Gatti, E., Helfrich, M.H., Wakatsuki, S., Behrends, C., Pierre, P., Dikic, I. (2015) PLEKHM1 regulates autophagosome-lysosome fusion through HOPS complex and LC3/GABARAP proteins. *Molecular cell*, **57: (1)** 39-54.
- [21] Hegedus, K., Takats, S., Boda, A., Jipa, A., Nagy, P., Varga, K., Kovacs, A.L., Juhász, G. (2016) The Ccz1-Mon1-Rab7 module and Rab5 control distinct steps of autophagy. *Molecular biology of the cell*, **27: (20)** 3132-3142.

- [22] Fujita, N., Huang, W., Lin, T.H., Groulx, J.F., Jean, S., Nguyen, J., Kuchitsu, Y., Koyama-Honda, I., Mizushima, N., Fukuda, M., Kiger, A.A. (2017) Genetic screen in *Drosophila* muscle identifies autophagy-mediated T-tubule remodeling and a Rab2 role in autophagy. *eLife*, **6**.
- [23] Lorincz, P., Toth, S., Benko, P., Lakatos, Z., Boda, A., Glatz, G., Zobel, M., Bisi, S., Hegedus, K., Takats, S., Scita, G., Juhasz, G. (2017) Rab2 promotes autophagic and endocytic lysosomal degradation. *The Journal of cell biology*.
- [24] Itakura, E., Kishi-Itakura, C., Mizushima, N. (2012) The hairpin-type tail-anchored SNARE syntaxin 17 targets to autophagosomes for fusion with endosomes/lysosomes. *Cell*, **151: (6)** 1256-69.
- [25] Takats, S., Nagy, P., Varga, A., Piracs, K., Karpati, M., Varga, K., Kovacs, A.L., Hegedus, K., Juhasz, G. (2013) Autophagosomal Syntaxin17-dependent lysosomal degradation maintains neuronal function in *Drosophila*. *The Journal of cell biology*, **201: (4)** 531-9.
- [26] Gillingham, A.K., Sinka, R., Torres, I.L., Lilley, K.S., Munro, S. (2014) Toward a comprehensive map of the effectors of rab GTPases. *Developmental cell*, **31: (3)** 358-73.
- [27] Baker, R.W., Hughson, F.M. (2016) Chaperoning SNARE assembly and disassembly. *Nature reviews. Molecular cell biology*, **17: (8)** 465-79.
- [28] Marsh, B.J., Soden, C., Alarcon, C., Wicksteed, B.L., Yaekura, K., Costin, A.J., Morgan, G.P., Rhodes, C.J. (2007) Regulated autophagy controls hormone content in secretory-deficient pancreatic endocrine beta-cells. *Molecular endocrinology*, **21: (9)** 2255-69.
- [29] Uchizono, Y., Alarcon, C., Wicksteed, B.L., Marsh, B.J., Rhodes, C.J. (2007) The balance between proinsulin biosynthesis and insulin secretion: where can imbalance lead? *Diabetes, obesity & metabolism*, **9 Suppl 2:** 56-66.
- [30] Halangk, W., Lerch, M.M., Brandt-Nedelev, B., Roth, W., Ruthenbueger, M., Reinheckel, T., Domschke, W., Lippert, H., Peters, C., Deussing, J. (2000) Role of cathepsin B in intracellular trypsinogen activation and the onset of acute pancreatitis. *The Journal of clinical investigation*, **106: (6)** 773-81.

- [31] Van Acker, G.J., Saluja, A.K., Bhagat, L., Singh, V.P., Song, A.M., Steer, M.L. (2002) Cathepsin B inhibition prevents trypsinogen activation and reduces pancreatitis severity. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, **283**: (3) G794-800.



Csizmadia Tamás 2013-ban szerzett biológus diplomát, majd tanulmányait Dr. Lőw Péter vezetésével az ELTE Anatómiai, Sejt- és Fejlődésbiológiai Tanszékén doktorandusként folytatta. 2015-től ugyanitt tudományos segédmunkatársként dolgozik. 2013-ban csatlakozott Prof. Dr. Juhász Gábor laborjához, ahol azóta is az *ecetmuslica* lárvális nyálmirigyében zajló szekréciós granulum-lizoszóma fúzió (krinofágia) molekuláris mechanizmusának és genetikai szabályozásának tanulmányozását végzi. Munkatársaival 2017-ben leírta a krinofágiában szerepet játszó faktorokat, különös tekintettel a Syntaxin 13-ra, melyről kiderült, hogy a folyamatra specifikus SNARE komplex tagjaként működik. Kutatási feladatai mellett jelenleg is aktívan vesz részt a tanszék oktatási feladataiban. Érdeklődési területe leginkább a szekréciós granulumok biológiájára koncentrálódik. Jelenleg a szekréciós szemcsék érési folyamatai, valamint azok degradációra való kijelölése, továbbá a krinofágia jelátviteli hálózatának feltárása foglalkoztatja.



Lőrincz Péter 2009-ben szerzett biológus diplomát, majd Prof. Dr. Sass Miklós témavezetésével kezdte meg doktori tanulmányait az ELTE Anatómiai Sejt- és Fejlődésbiológiai Tanszékén, ahol 2012 januárjától egyetemi tanársegédként dolgozik, 2017-ben PhD fokozatot szerzett. 2014 nyarától Prof. Dr. Juhász Gábor kutatócsoportjában az endoszómák és autofagoszómák érési folyamatait vizsgálja. 2016-ban munkatársaival azonosítja a korai endoszómák pályvázásához szükséges a tudomány számára új mini-CORVET komplexet és eredményeiért 2016-ban elnyerte az Új Nemzeti Kiválósági Program doktorjelölti ösztöndíját. 2017-ben munkatársaival azonosított egy új, a lizoszómális lebontáshoz nélkülözhetetlen fehérjét, a Rab2-t. Jelenleg is az ELTE Anatómiai Sejt- és Fejlődésbiológiai Tanszék oktatója, kutatója, érdeklődésének a fókuszában továbbra is az autofagoszómák és endoszómák érési folyamata áll.



Lőw Péter 1988-ban szerzett biológus diplomát, majd 1995-ben PhD fokozatot Sass Miklós témavezetésével az ELTE TTK-n. Posztdoktorként az Egyesült Királyságban az ubiquitin-proteaszóma rendszert vizsgálta, a University of Bath Biológia Intézetében, Professor Stuart Reynolds laborjában a Wellcome Trust kutatási támogatásával. 2001-ben a proteaszóma-alegységek elektronmikroszkópos immuncitokémiai lokalizációjáért elnyerte a Magyar Elektronmikroszkópos Díjat. 2001-2004-ig Békésy György posztdoktori ösztöndíjas volt, 2006-ban elnyerte az Öveges József Ösztöndíjat. 2009-ben habilitált, 2010 óta az ELTE Anatómiai, Sejt- és Fejlődésbiológiai Tanszékének vezetője. 2011 óta foglalkozik az autofágia *Drosophila* lárvális nyálmirigy programozott lebontásában betöltött szerepének kutatásával.



Juhász Gábor az autofágia vizsgálatából írta szakdolgozatát (1999, ELTE), PhD disszertációját (2004, ELTE) és MTA Doktora értekezését (2016). 2004-2006 között a Minnesota-i Egyetemen dolgozott Tom Neufeld kutatócsoportjában, majd 2009-ben Wellcome Trust támogatással alapított saját labort az ELTE-n. 2015-től az MTA SZBK Lendület *Drosophila* Autofágia kutatócsoportját vezeti tudományos tanácsadóként, emellett félállású egyetemi tanárként továbbra is oktat és kutat az ELTE Anatómiai, Sejt- és Fejlődésbiológiai Tanszékén. Számos díj (pl. Bolyai ösztöndíj 2 alkalommal, Bolyai plakett) nyertese, a Molekuláris Sejt- és Neurobiológia Doktori program vezetője az ELTE-n, és az Autophagy szaklap (ötéves átlagos impakt faktor: 11,019)

társzerkesztője (Associate Editor).

A KÖTŐSZÖVETI BETEGSÉGEK TERÁPIÁJÁNAK ÚJ ÚTJAI

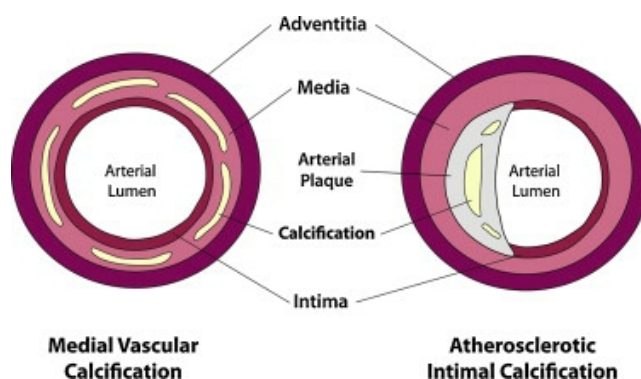
**Dedinszki Dóra¹, Szeri Flóra¹, Kozák Eszter^{1,2}, Pomozi Viola^{1,3},
Tőkési Natália¹, Mezei Tamás Róbert^{4,5}, Merczel Kinga^{1,6},
Tamás Arányi¹, András Váradi¹**

**¹MTA TTK Enzimológiai Intézet, ²ELTE Immunológiai Tanszék,
³University of Hawaii, Department of Cell and Molecular Biology, John
A. Burns School of Medicine, Honolulu, HI, USA, ⁴Central European
University, Department of Mathematics and its Applications;
⁵MTA Rényi Alfréd Matematikai Kutatóintézet, ⁶BME Alkalmazott
Biotechnológiai és Élelmiszertudományi Tanszék**

A gerincesekben az evolúció során kialakult az a szabályozó mechanizmus, amely a kalciumból és a foszfátból álló komplex szerkezetű kristályos biominerált a szervezetben csak a szükséges helyeken, a megfelelő időben és pontos formában engedi kialakulni. Ez az, amit hétköznapi nyelven csont- és fogképződésnek nevezünk. A kalciumfoszfát alapú hidroxipatit a kollagén vázokon épül. Kollagén azonban az egész testünkben jelen van, a kötőszöveti mátrix legfontosabb eleme. Finom szabályozási mechanizmusok gondoskodnak arról, hogy a meszesedés, a hidroxipatit-képződés a puha szövetekben és a kötőszövetben ne indulhasson meg. Ismert azonban számos olyan patológiás állapot, betegség, amelyeket a kötőszövetek meszesedése jellemez, ez érintheti a bőrt, a vesét, a szemet. Legsúlyosabb következményként az artériák középső rétegét képező simaizom rostok alkotta struktúrában alakul ki hidroxipatit lerakódás (lásd 1. ábra bal oldali panel), amely következtében az érfal elveszíti rugalmasságát. Ez pedig nagyon súlyos keringési betegségekhez vezet.

A patológiás jelenség kiváltó oka lehet genetikai és környezeti, valamint a természetes öregedés következményei is szerepet játszhatnak. A puhaszöveti meszesedés egyik fontos inhibitora a pirofoszfát, egy természetes metabolit, amely a keringésben kb. 1-2 mikromólos koncentrációban van jelen. A vérben megjelenő pirofoszfát jó részének forrása a máj [1]. Két olyan monogén

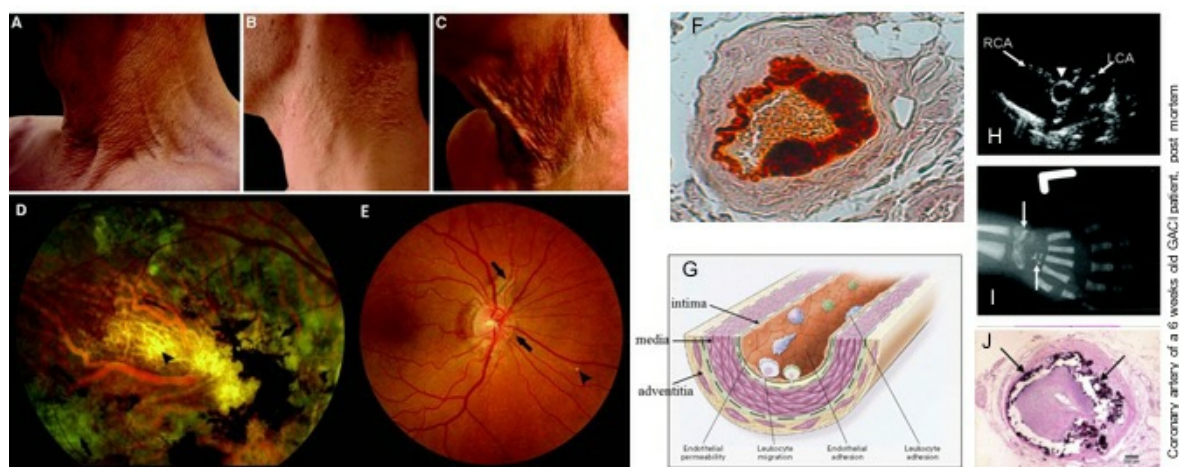
öröklődő betegség ismert – ezeket a patológiás meszesedés genetikai modelljeinek tekintjük –, amelyek a pirofoszfát termelődés zavarával függenek össze. A kevésbé súlyos kór a pseudoxanthoma elasticum (PXE), az érintett betegek várható élettartama nem csökken, életminőségük azonban igen, mert 40-50 éves koruk körül sokan elveszítik látásukat a szemben kialakult meszesedés miatt. Emellett a bőrben jelentkeznek kellemetlen tünetek, és az alsó végtagokban a keringés nem kielégítő volta a jele a betegségnek. A másik kórkép, a csecsemőkorban általános artéria-meszesedés (generalized arterial calcification in infancy, GACI) sokkal súlyosabb, és az érrendszerben manifesztálódó tünetek miatt az újszülöttek egy része nem éri meg a harmadik hónapot. A GACI már magzati korban is kimutatható.



1. ábra. Arteriosclerosis és atherosclerosis. Arteriosclerosis az erek falának, elsősorban simaizomból és elasztikus rostokból felépülő középső (media) rétegét érintő elváltozás. Az itt kialakuló kalcifikáció következményként az erek elveszítik rugalmasságukat (bal ábra). Atherosclerosis során az erek belső falán (intima) jelennek meg koleszterinből, kalcium-foszfátból és zsírból álló lerakódások (plakkok), amely az erek lumenének beszűkülésével jár.

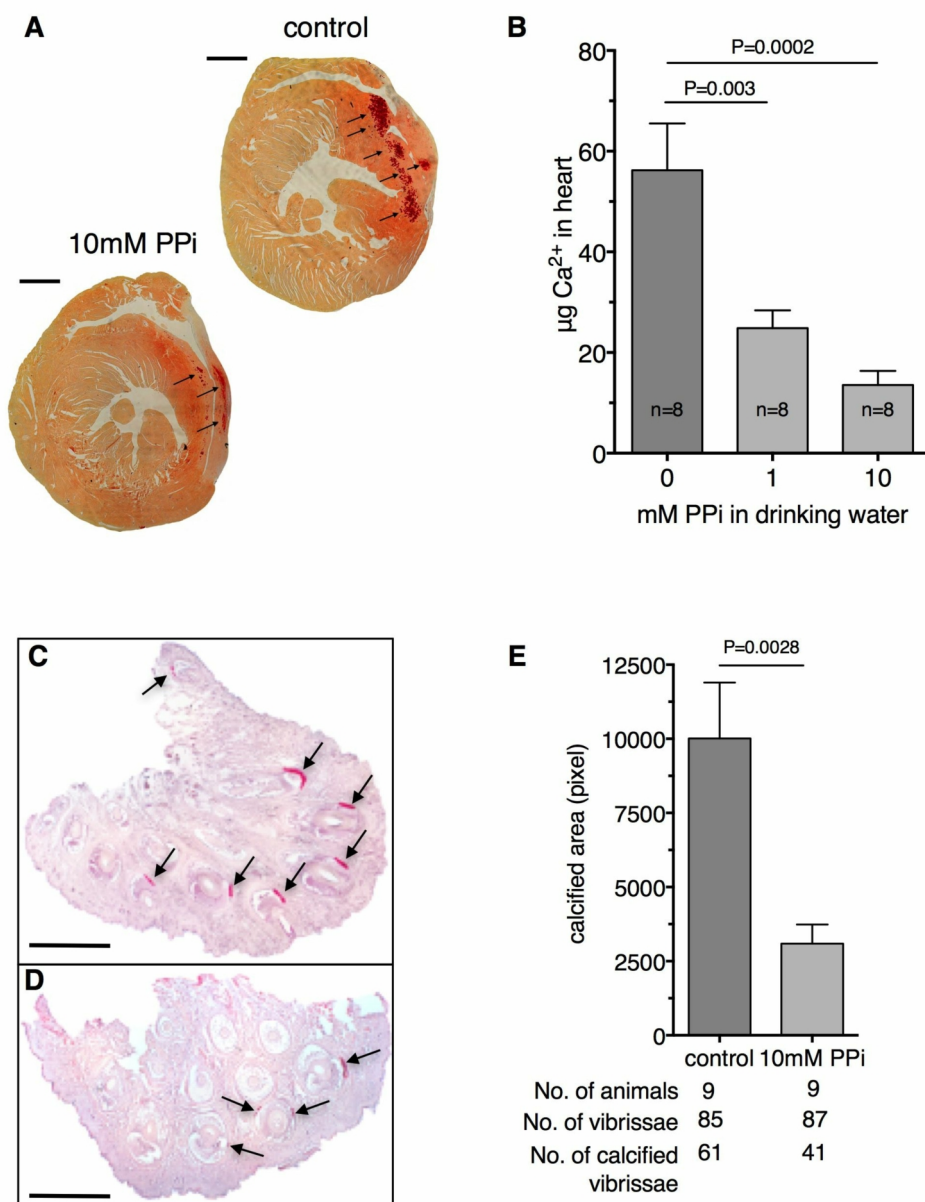
A PXE genetikai oka egy transzporter fehérjét kódoló génben, az ABCC6-ban bekövetkező mutáció. A betegek mintegy 70%-a legalább egy misszensz mutációt hordozó alléllal rendelkezik. Korábbi munkánkban olyan terápiás megoldásokon dolgoztunk, amelyek során a misszensz mutáns humán fehérje konformációját „korigáltuk” *in vivo*, így azt működőképessé tettük. Ezekhez a kutatásokhoz a betegség egérmodelljét használtuk, amelyben a kötőszöveti meszesedés tünetei a beteg emberhez hasonlóképpen jelentkeznek. A humanizált egér-modellünkben sikerült a meszesedést meggátolni, ezzel egy allél-specifikus terápia alapjait teremtettük meg [2-4].

Mintegy két éve vált ismertté, hogy mind a PXE, mind a GACI betegségre a vér alacsony pirofoszfát-szintje jellemző [1, 5].

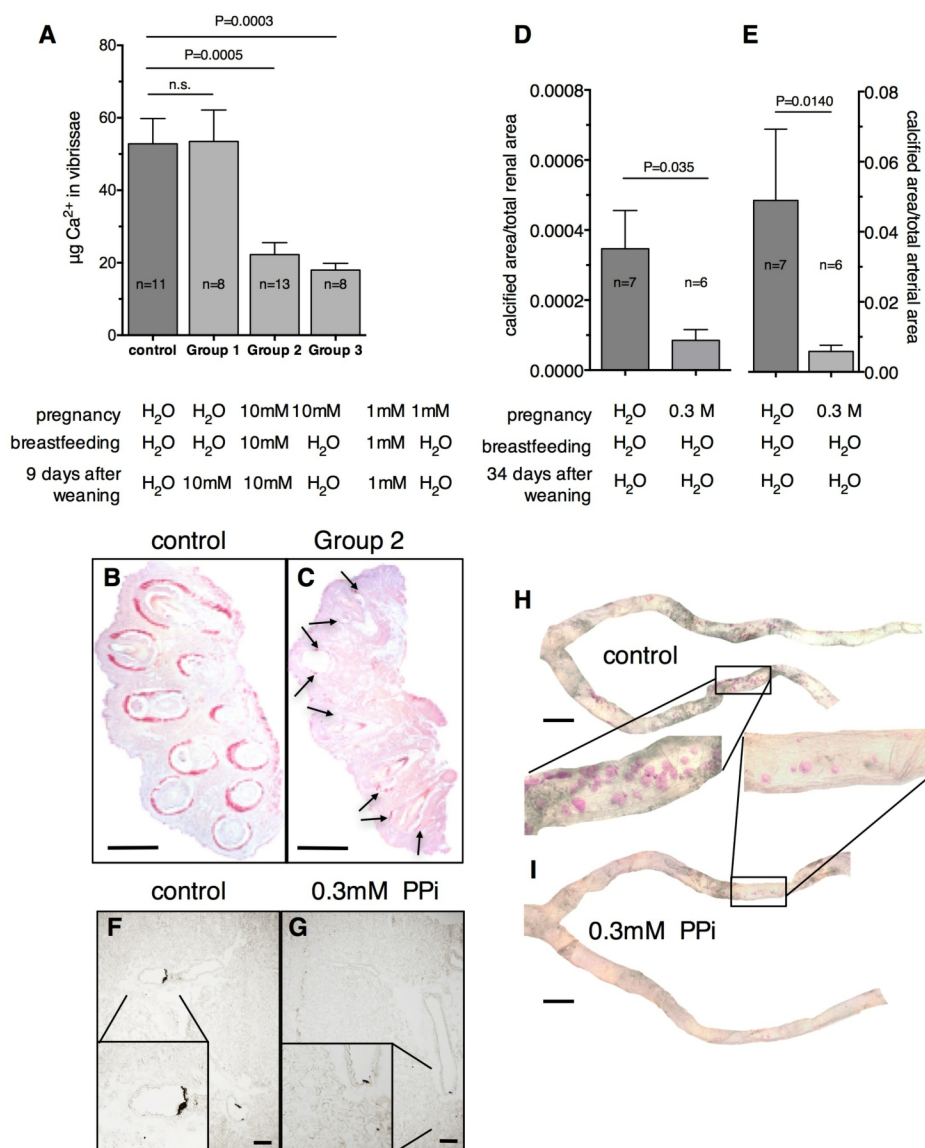


2. ábra. PXE és GACI szimptomák. (A-E) A PXE tünetei az artériák falában megjelenő kalcifikáció mellett a bőrben és a retina Bruch membránjában jelentkeznek. (F-G) PXE és GACI megbetegedések során a közepes méretű artériák falában megfigyelhető, a media rétegét érintő elváltozás, kalcifikáció. (H-I) A GACI tünetei már magzati korban kialakulnak, és elsősorban az érrendszeri tünetek miatt az újszülöttek egy része nem éri meg a harmadik hónapot.

Amikor kiderült, hogy ebben a betegségben is a pirofoszfát alacsony szintje a valószínű funkcionális ok, mint mindenki más, mi is örültünk a holland barátaink felfedezésének (ráadásul egy kicsi részünk nekünk is volt benne, mert egy kritikus kísérletet mi végeztünk el), de az első gondolatunk nekünk is az volt: milyen kár, hogy nem lehet ezt az egyszerű vegyületet szájon át adott gyógyszerként alkalmazni, és egyszerű, a természetes metabolitra alapuló szubsztitúciós terápiát kialakítani. Ugyanis általánosan elfogadott (volt), hogy ez a vegyület biológiailag nem hasznosul („bioavailability zero”). Az okát is tudtuk: az emésztőrendszerünkben nagyon sok olyan enzim működik – részben saját sejtjeink, részben pedig a bélflóra baktériumai termelik ezeket – , amelyek igen hatékonyan bontják a pirofoszfátot (nukleázok, foszfatazok). Mindez már-már dogmaként szerepelt minden idevágó tudományos közleményben jó pár évtizedre visszamenőleg. Mi azonban kíváncsiak voltunk, milyen kísérletek alapján vonták le ezt az – egyébként logikus – állítást. Főleg az okozott fejtörést, hogy hogyan mérték a pirofoszfátszintet a vérben? Hiszen az egyáltalán nem egyszerű, ma is csak néhány labor képes azt megbízhatóan meghatározni.



3. ábra. A szájon át bejuttatott pirofoszfát a PXE egér szívizomban indukált és a bajuszszőrtüszőben spontán kialakuló meszesedési tüneteit is képes volt mérsékelni. (A) A szívizom fagyasztásos sérülés indukálta meszesedése (meszes területek nyíllal jelölve). Kontroll (vízzel itatott) és 10 mM koncentrációjú pirofoszfát oldattal itatott állat szívizom-metszete. (B) A szívizom kalcium-tartalma a fagyasztásos sérülést követően, komplexometriás módszerrel meghatározva. Az állatok 0, 1 ill. 10 mM koncentrációjú pirofoszfát oldatot ittak a sérülés előtti naptól kezdve az azt követő 4. napig. (C, D) A PXE egerek bajuszszőrtüszőinek Alizarin Reddel festett tipikus metszetei (meszes területek nyíllal jelölve). A PXE egerekben kialakuló spontán meszesedés első biomarkere a bajuszszőrtüszőt körülvevő kötőszövetes tokban figyelhető meg. A fenti kép egy kezeletlen, vízzel itatott állatból, míg az alsó kép egy leválasztástól 22 hetes koráig 10 mM pirofoszfát oldattal itatott állatból származik. (E) A kalcifikáció morfometriás módszerrel történő kvantitatív meghatározása. Az adatok kiértékelése Mann-Whitney nemparametrikus próbával történt.



4. ábra. A GACI betegséget modellező egértörzs több különböző, spontán meszesedő szövetében kialakuló kalcifikáció gátlása orálisan adagolt pirofoszfáttal. (A) A bajuszszőrtüszőket tartalmazó szöveti minták kalciumtartalma, komplexometriás módszerrel meghatározva. Kontroll csoport: a heterozigóta anyák és utódaik vízben tartva, az utódok 30 napos koráig. 1. csoport: a kontroll csoporthoz hasonlóan tartva, de az utódok leválasztásuktól kezdve (21. nap) 10 mM pirofoszfát oldatot kaptak 9 napon keresztül. 2. csoport: a heterozigóta anyák és az utócai 1 mM pirofoszfát oldaton tartva a vemhesség, illetve a laktációs időszak alatt, valamint a leválasztást követően a 9. napig. 3. csoport: az anyák 1 mM pirofoszfát oldaton tartva csak a vemhesség alatt. (B, C) Különböző csoportokból származó egerek Alizarin Reddel festett, bajuszszőrtüszőket tartalmazó tipikus metszetei. (D) A veseartériák kalcifikációjának mértéke. A heterozigóta anyák vemhesség alatt vagy vizet, vagy 0,3 mM pirofoszfát oldatot ittak, majd az utódok 55. napos korukig ivóvízen tartva. (E) A hátsó lábak artériáinak kalciumtartalma. A heterozigóta anyák vemhesség alatt vagy vizet, vagy 0,3 mM pirofoszfát oldatot ittak, majd az utódok 55. napos korukig ivóvízen tartva. (F, G) Tipikus vese-metszetek a kontroll állatokból, és a csak a vemhesség alatt 0,3 mM pirofoszfát oldatot fogyasztó anyák utódaiból. A metszetek Yasue-protokollal kezelték, a festést Emmanuel Letavernier (Franciaország, Párizs) végezte. (H, I) Alizarin Reddel festett tipikus hátsó láb artériák a kontroll állatokból, és a vemhesség alatt 0,3 mM pirofoszfát oldatot fogyasztó anyák utódaiból. Az adatok kiértékelése Mann-Whitney nemparametrikus próbával történt.

A legnagyobb meglepetésünkre azonban az eredeti kísérletek(et) nem sikerült a publikációkban megtalálnunk, pedig majd ötven évre mentünk vissza az időben. Egy napon azt mondtuk magunknak: hiszen mi pár hét alatt ellenőrizni tudjuk, mindez igaz-e: itt a meszesedő PXE-állatmodell a laboratóriumban, itassuk az egereket pirofoszfát oldattal. Legnagyobb csodálatunkra a szájon át az ivóvízzel bejuttatott pirofoszfát meggátolta a meszesedés kialakulását!

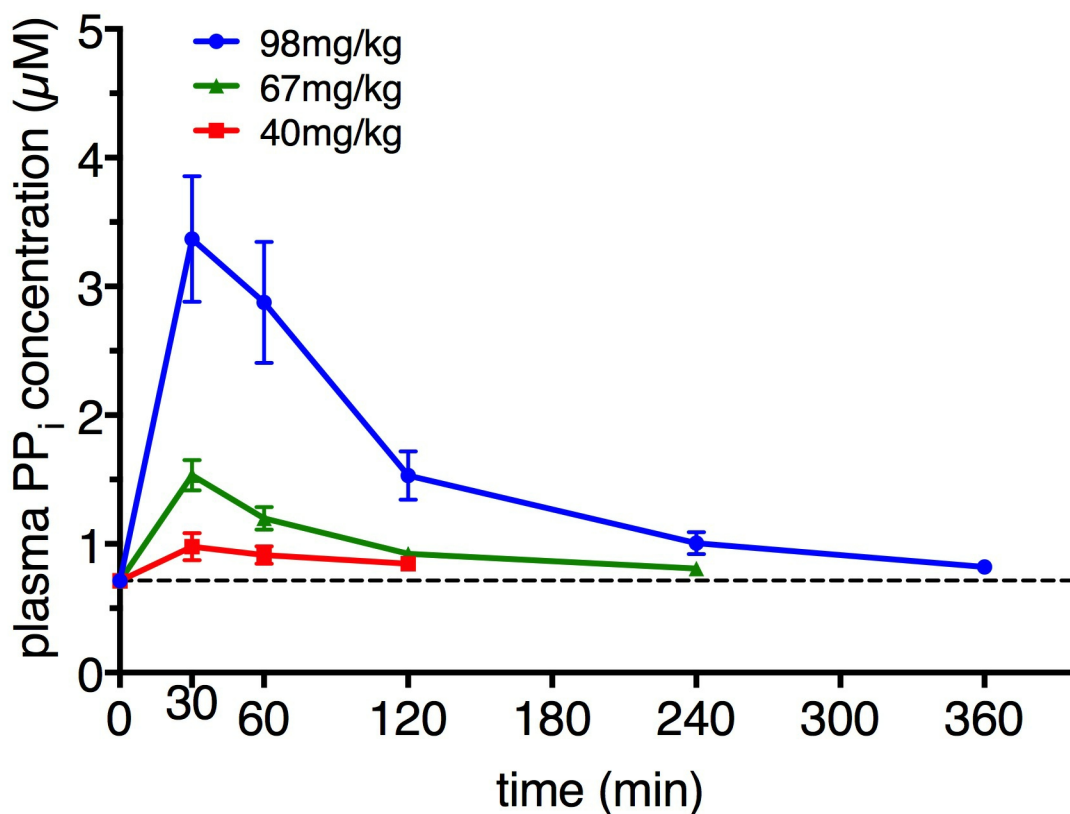
Ekkor a másik, súlyosabb genetikai betegség, a csecsemőkori általános artériameszesedés egérmódelijéhez nyúltunk, és ezekben az egerekben is sikerült megakadályoznunk a tüneteket.

Azt is kimutattuk, hogy a szer megjelenik az állatok keringésében, tehát legalább egy része felszívódik, mielőtt lebomlana. Ennyi pedig elég a meszesedés gátlásához. Megfelelő engedély birtokában önkénteseken (saját magunkon és kollégáinkon) kipróbáltuk, hogy a szájon át bejuttatott pirofoszfát észlelhető-e a véráramban. Amit egyébként – ahogy már fent jeleztük – nem túl egyszerű megmérni. De a laboratóriumunkban rendelkezésre álltak a megfelelő analitikai módszerek, és azt találtuk, hogy emberben is felszívódik a vegyület, és könnyen elérhető az a dózis, amelyik a betegekben már helyreállítaná a normális plazma pirofoszfát-szintet.

Mindez azt jelenti, hogy munkánk eredményeként előtérbe kerül egy nagyon egyszerű, nagyon olcsó terápiás megoldás, hiszen ez az anyag nem mérgező. Az élelmiszeripar nagy mennyiségben használja „állományjavítóként”, még néhány bébiételben is engedélyezett. És mindez itt volt az orrunk előtt, csak „bedőltünk” a dogmának. Szerencsére csak egy kis időre.

Ha azt kérdezi valaki, mi a legváratlanabb, a legérdekesebb eredményünk, talán az, hogy rájöttünk, a súlyosabb betegség, a GACI egereiben a szer csak akkor hatásos (az utódokra), ha azt az anya a terhesség idején kapja. Tehát a meszesedés kezdeti tüneteit kell megakadályozni, amelyek az utód egerekben

már a magzati korban kialakulnak. Ez összevág azzal, hogy az emberi betegség is „veleszületett”, az artériák és az ízületek meszesedése már az újszülötteken kimutatható.



5. ábra. A szájon át adagolt tetraszódium pirofoszfát felszívódása embereknél. Az önkéntesek 43, 72, 110 mM (pH 8.0) koncentrációjú tetraszódium pirofoszfát oldatot fogyasztottak, amelyek rendre 40 mg/kg ($n = 10$), 67 mg/kg ($n = 10$), illetve 98 mg/kg ($n = 9$) dózisnak felelnek meg. A plazma pirofoszfátszintje az oldat elfogyasztása előtt (0 perc), illetve azt követően 30, 60, 120, 240 és 480 perccel került meghatározásra.

Az EMBO Molecular Medicine szerkesztője, ahol a cikkünk megjelent [6], külön kiemeltette, hogy az esetleges terápiás alkalmazás milyen alacsony költségű megoldással szolgál egy olyan, a fent említettél nagyobb betegségcsoportnál, amelyre eddig nem állt rendelkezésre oki terápia. Ugyanis a kötőszöveti meszesedés számos betegség – némelykor igen súlyos – velejárója. Jelenleg ilyen betegségek állatmodelljeivel kezdünk „barátkozni”.

A történehez tartozik, hogy 2017. november végén a finnországi Tampere University Clinic Ritka Betegségek osztályának vezetője írt nekünk, és elmondta,

annyira perspektivikusnak gondolják az általunk javasolt terápiás megoldást, hogy úgy határoztak, a körzetükhöz tartozó PXE-betegeket ezzel az egyszerű, a szájon át bejutatott pirofoszfát-terápiával fogják kezelni. Mi vállaltuk, hogy részt veszünk a személyre szabott dózis kidolgozásában, ugyanis individuális különbségek észlelhetők a felszívódás kinetikájában, mértékében. Ez a munka januárban elkezdődött, két beteg felszívódási görbéit határoztuk meg, őket már ezzel a terápiával kezelik Tamperében. Mi pedig izgatottan várjuk, hogy az artériáik meszesedése csökken, vagy legalábbis nem romlik tovább. Mivel a PXE lassan progrediáló betegség, nem biztos, hogy ez hamar kiderül.

Irodalomjegyzék

- [1] Jansen, R.S., Duijst, S., Mahakena, S., Sommer, D., Szeri, F., Váradi, A., Plomp, A., Bergen, A.A., Elferink, R.P.J.O., Borst, P. et al. (2014) ABCC6-mediated ATP secretion by the liver is the main source of the mineralization inhibitor inorganic pyrophosphate in the systemic circulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, **34**: 1985-1989.
- [2] Le Saux, O., Fulop, K., Yamaguchi, Y., Ilias, A., Szabo, Z., Brampton, C.N., et al. (2011) Expression and in vivo rescue of human ABCC6 disease-causing mutants in mouse liver. *PLoS One*, 6(9): e24738.
- [3] Pomozi, V., Brampton, C., Fülöp, K., Chen, L.H., Apana, A., Li, Q., Uitto, J., Le Saux, O., Váradi, A. (2014) Analysis of pseudoxanthoma elasticum-causing missense mutants of ABCC6 in vivo; pharmacological correction of the mislocalized proteins. *J Invest Dermatol*, **134(4)**: 946-953.
- [4] Pomozi, V., Brampton, C., Szeri, F., Dedinszki, D., Kozák, E., van de Wetering, K., Hopkins, H., Martin, L., Váradi, A., Le Saux, O. (2017) Functional Rescue of ABCC6 Deficiency by 4-Phenylbutyrate Therapy Reduces Dystrophic Calcification in *Abcc6*^{-/-} Mice. *J Invest Dermatol*, **137(3)**: 595-602.
- [5] Rutsch, F., Ruf, N., Vaingankar, S., Toliat, M.R., Suk, A., Höhne, W., Schauer, G., Lehmann, M., Roscioli, T., Schnabel, D. et al. (2003) Mutations in ENPP1 are associated with 'idiopathic' infantile arterial calcification. *Nat Genet*, **34**: 379-381.

- [6] Dedinszki, D., Szeri, F., Kozák, E., Pomozi, V., Tőkési, 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*, **11**: 1463-1470.

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

Kedves Kolléga!

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

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

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

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

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

A szervező bizottság nevében baráti üdvözlettel,

Buday László
A Magyar Biokémiai Egyesület elnöke

48. MEMBRÁN-TRANSZPORT KONFERENCIA

Talán kevesen tudják, hogy a Sümegi Membrán-Transzport Konferencia a legnagyobb hagyománnyal bíró biokémiai témájú konferencia hazánkban. Az idén már 48. alkalommal hagyományos időpontban, május 15-18 között és mostanra már hagyományos helyszínen, a Hotel Kapitányban került megrendezésre. A rutinos résztvevők nyilván tudják, de a többiek számára érdemes leszögezni, 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, nano- és gyógyszer tudomány művelői. A konferencia egyik fő vonzereje éppen a multidiszciplinaritás, amely fokozottan alkalmat ad egymás munkájának megismerésére, esetleges együttműködések megalapozására.

A hagyománytisztelet a szervezők munkáját is nagyon megkönnyíti, mivel a program szerkezete adott (<https://www.remmedicon.hu/269/48-membran-transzport-konferencia/program>). A délután 5 órás kezdés lehetővé teszi, hogy ország bármelyik részéről kényelmesen odaérhessen mindenki, regisztráljon és elfoglalhassa a szobáját. A rövid megnyitót követően történik a Romhányi és Kovács Tibor díjak átadása és a díjazottak előadása. Az idei évben a Romhányi György Alapítvány kuratóriuma L. Kiss Annának (Semmelweis Egyetem, Anatómiai, Szövet- és Fejlődéstani Intézet, Budapest) ítélte a díjat, aki a kaveolákról, a kaveola-mediált endocitózisról, illetve a kaveolák gyulladásozó folyamatokban betöltött szerepéről tartott igen színvonalas 45 perces előadást. A korábbi évekhez hasonlóan a konferencia kuratóriuma Kovács Tibor díjat adományozott két, 35. életévét még be nem töltött, kiváló eredményeket felmutató fiatal kutatónak; Tajti Gábornak (Debreceni Egyetem, ÁOK, Biofizikai és Sejtbiológiai Intézet) és Nagy Szilvia Krisztinának (Semmelweis Egyetem, Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Patobiokémiai Intézet, Budapest). Ők

a gyulladásszerű bélbetegségekben résztvevő T-sejt altípusok immunológiai és elektrofiziológiai karakterizálásáról, illetve oxidatív fehérje foldingra képes *in vitro* translációs rendszer kifejlesztéséről beszéltek 20-20 percben.

A sümegi konferenciák a kutatók közötti párbeszédet kívánják elősegíteni. A koncepció abból indul ki, hogy egy kis ország néhány szakterületének művelői évente gyűlnek össze, tehát nem várható, hogy nagyszámú befejezett történet kerülhet bemutatásra. Adjunk inkább lehetőséget a különböző stádiumú kutatások poszteren történő prezentálására, ahol van idő a diskusszióra és elhangozhatnak olyan kérdések, amelyek nem biztos, hogy egy népes hallgatóságot érdekelnének. Ennek megfelelően, általában harminc, nagyrészt meghívott előadás szerepel a programban, amelyek a konferencia három délelőttjén kávészünettel elválasztva, napi két, nagyjából 120 perces szekcióban kerülnek lebonyolításra. A két délután így teljes egészében megmarad a kiállítók meglátogatása, a kötetlen beszélgetések és a két poszterszekció számára. A poszterek ugyan a konferencia kezdetétől a végéig fent vannak az állványokon, de a prezentálóknak csak a számukra kijelölt szekció ideje alatt kell a poszterük mellett tartózkodni. Ez a viszonylag kényelmes menetrend, párosítva a helyszín adottságaival, valóban jó lehetőséget biztosít az eszmecserekre, az esetleges együttműködések kialakítására, megbeszélésére.

A sümegi konferenciák szintén kiemelt feladatuknak tekintik a fiatal kutatók fejlődésének támogatását. 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. A szakértő zsűri - akiknek ezúton is szeretném megköszönni a munkáját - a 71 poszter közül kilencet választott ki díjazásra (sorrendben):

Katona Éva (Debreceni Egyetem, ÁOK, Anatómiai, Szövet- és Fejlődéstani Intézet),

Juhász Tamás (Debreceni Egyetem ÁOK, Anatómiai, Szövet- és Fejlődéstani Intézet),

Mászi Anikó (Semmelweis Egyetem, Orvosi Biokémiai Intézet),

Cserepes T. Mihály (Kísérletes Farmakológiai Osztály, Országos Onkológiai Intézet, Budapest),

Gyöngy Zsuzsanna (Debreceni Egyetem; Biofizikai és Sejtbiológiai Intézet),

Kurucz Andrea (Debreceni Egyetem, Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet),

Németh Krisztina (Semmelweis Egyetem, Genetikai, Sejt- és Immunbiológia Intézet),

Varga B. I. Gergely (MTA SzBK, Genetikai Intézet, Szeged)

Gudmann Péter (MTA SzBK, Biokémiai Intézet, Szeged)

Itt természetesen a tudományos munka színvonala mellett a kitartást is díjaztuk, mivel csak azok jöhettek szóba, akik pénteken, az utolsó tudományos szekcióban elő is tudták adni az eredményeiket. Szintén a pályakezdő kutatókat segítő, az idén is meghirdetésre került a regisztrációs díj elengedésére irányuló pályázat a 35. életévet még be nem töltött fiatal kutatók, elsősorban PhD hallgatók részére. A Romhányi György Alapítvány jóvoltából mind a 18 beérkezett pályázatot támogatni tudtuk.

Az elmúlt években folyamatosan emelkedett a Sümegi Membrán-Transzport Konferenciák tudományos színvonala. Az idén sorrendben *Sejtorganellumok*, *Üléseknök: Tretter László (Semmelweis Egyetem, Orvosi Biokémiai Intézet); Jelátvitel, Üléseknök: Benyó Zoltán (Semmelweis Egyetem, Klinikai Kísérleti Kutató Intézet); Membránok, membránkomponensek, Üléseknök: Balogi Zsolt (PTE ÁOK, Biokémiai és Orvosi Kémiai Intézet); Szerkezeti fehérjék, Üléseknök: Panyi György (Debreceni Egyetem, ÁOK Biofizikai és Sejtbiológiai Intézet); Immunitás, Üléseknök: Honti Viktor (MTA SZBK, Genetikai Intézet, Szeged)* témákban hangzott el összesen 30 előadás. Formabontó módon, a *Sejtorganellumok* szekció angol nyelven zajlott, mivel az idén prominens személyiséget sikerült előadónak meghívni: Paolo Bernardit, a University of Padova, Department of Biomedical Sciences kutatóját. Az ő nevéhez fűződik többek közt a mitokondriális permeabilitás tranzíciós pórus szerkezetének felderítése, amely eredmény jelentősen befolyásolta a sejthalál

mechanizmusairól alkotott elképzeléseinket. Őszintén remélem, hogy a konferencia résztvevői meg voltak elégedve a tudományos program színvonalával. Amennyiben igen, az természetesen az elnökök érdeme, akik a Tudományos Bizottság tagjaként összeállították szekcióik programját. Ha valakiben hiányérzet, vagy esetlegesen negatív vélemény alakult ki, azért szintén természetesen én vagyok a felelős.

Történt viszont az idén egy olyan kezdeményezés, amelyet mindenképpen érdemes lenne továbbvinni. A Greiner Bio-One minden reggel 7 órai kezdettel 5 km-es várkerülő futást szervezett. Személy szerint nem jósoltam nagy jövőt a dolognak, de minden nap vastagon 10 feletti résztvevővel és változó összetételben összejött a csapat, akik kivétel nélkül mind teljesítették a távot. A többi társasági program színvonalát nyilván a büdzsé behatárolta. De a lovagi torna nem lett kevésbé látványos, a Búgócsiga együttes nem csinált rosszabb hangulatot és az ételfelhozatal sem lett gyengébb, mint amilyen tavaly volt. Az összesen 165 résztvevő remélhetőleg jól érezte magát. Számomra mindenképpen kiemelkedő volt az idei sümegi konferencia, amihez hozzájárult, hogy elmehettem matrónak Tretter Laci vitorlására, amikor vendégét, Paolo Bernardit meghívta egy rövid hajókázásra. Elég változékony időt fogtunk ki. Volt szélcsend és 20 csomós szél (csak rövid ideig), kétszer áztunk ronggyá, elromlott a motor, ezért vitorlával kellett beállnunk Badacsonyra. Volt tehát minden, szerencsére Paolo is élvezte a dolgot.

Egy konferencia sikerességének megítélése során manapság megkerülhetetlen az anyagi oldal. Hol van már az az idő, amikor egy társaság a bevétel érdekében rendezett konferenciát. Örömmel jelenthetem, hogy sikerült elkerülnünk a deficitet. Ez ügyben természetesen nagy köszönettel tartozom a 12 kiállítónak, de leginkább a Remedicon Kft.-nek, akik minimális díjazásért immár hosszú évek óta professzionális színvonalon megszervezik a konferencia nem-tudományos vonatkozásait. Azt gondolom, hogy a tavaszi szorgalmi időszak

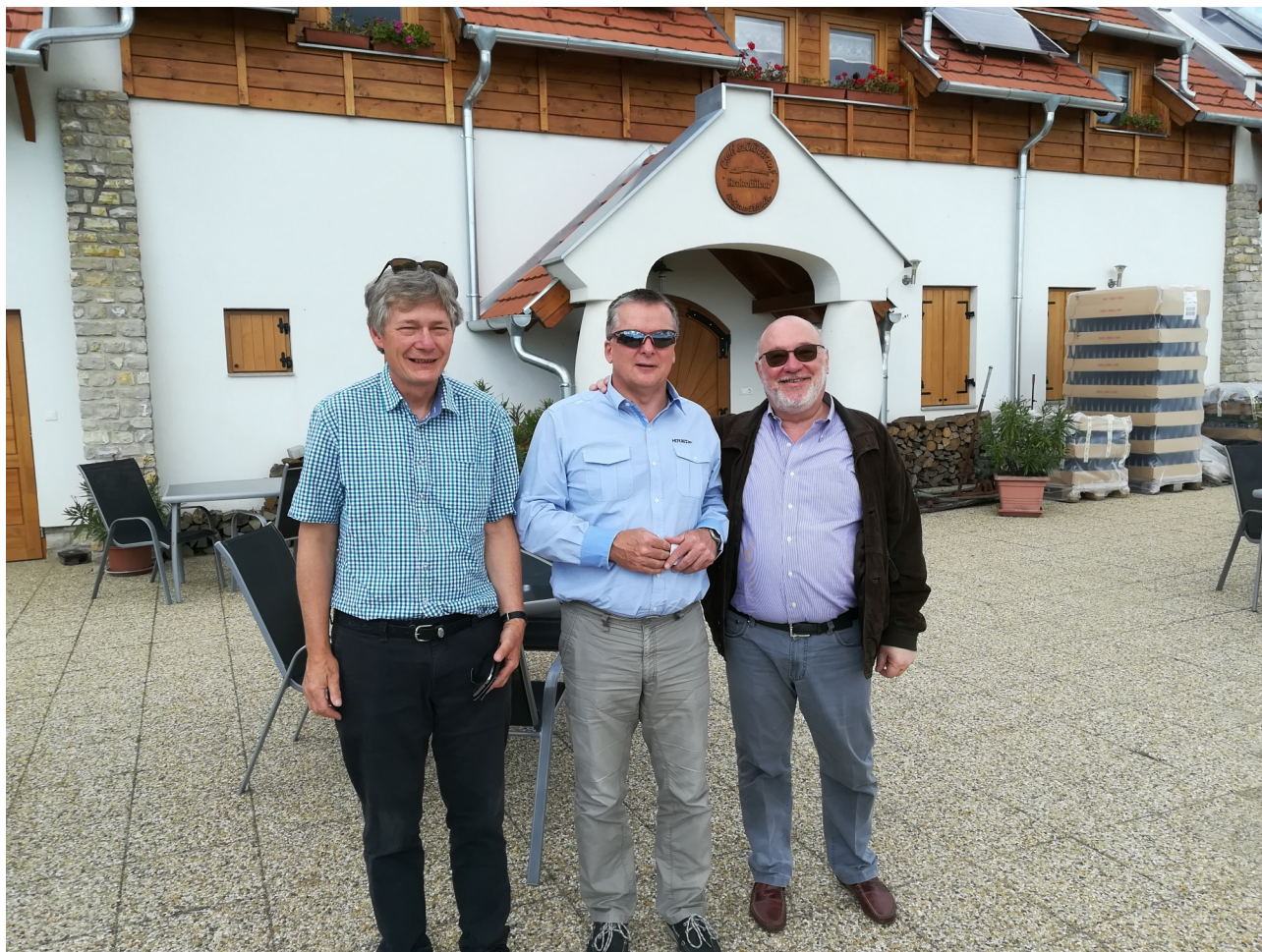
befejezését közvetlenül követő időpont, a helyszín kiváló környezeti és kulturális adottságai, valamint a konferencia hagyományosan kötetlen légköre, párosulva a szakmai lehetőségekkel mindenkinek ideális körülményeket biztosít a szűk négy nap tartalmas eltöltésére.

Találkozunk Sümegen 2019 májusában, akkor már Tóth Szilvia Zita (SzBK, Növénybiológia Intézet) szervezésében!

Gallyas Ferenc
PTE ÁOK Biokémiai és Orvosi Kémiai Intézet



A konferencia helyszíne.



Tretter László, Gallyas Ferenc és Paolo Bernardi a Csali pincészet előtt, útban Badacsonyba, vitorlázni.

**BESZÁMOLÓ A PEPTIDKÉMIAI MUNKABIZOTTSÁG
2018. ÉVI TUDOMÁNYOS ÜLÉSÉRŐL**

Az MTA Szerves és Biomolekuláris Kémiai Tudományos Bizottság keretében működő Peptidkémiai Munkabizottság ez évi tudományos ülését május 28.-30. között a szokásokhoz híven a Richter Gedeon Nyrt. üdülőjében tartotta, Balatonszemesen. A rendezvényen a munkabizottság tagjain kívül számos előadó, érdeklődő és kiállító, összesen 77 fő vett részt.

A gazdag tudományos program 9 szekciójában 41 előadás hangzott el, amelyek bemutatták a hazai peptid- és fehérjekutatás legfrissebb eredményeit. Örvendetesen sok PhD hallgató jött el és számolt be a kutatási eredményeiről. A néhány éves hagyományt követve egy angol nyelvű szekció is megrendezésre került, amiben 6 előadás hangzott el, részben Magyarországon dolgozó külföldi kutatók, részben hazai előadók által. A 2016-ban elhunyt Hollósi Miklós pro-fesszor, a magyar peptidkutatás meghatározó alakját 4 egykori munkatárs, illetve tanítvány előadása idézte fel a *Peptidek szerkezete, dinamikája című emlékülésen*. A további szekciók a következő témaköröket ölelték fel: *Peptidek és fehérjék szerkezetvizsgálata, Peptid konjugátumok, Szintézisek, Biológiai hatások I- II, Elméleti kémia I-II*.

Első este a vacsora után került sor a Peptidkémiai Munkabizottság nyilvános ülésére, ahol frissen sült pogácsa és remek borok kóstolása mellett felköszöntöttük Wollemann Máriát 95. és Penke Botondot 75. születésnapja alkalmából. Továbbá Medzihradzsky Kálmánnak és feleségének, Medzihradzskyné Schweiger Hedwignek is szerettünk volna gratulálni 90. születésnapjuk alkalmából, azonban ők sajnos egyéb elfoglaltságaik miatt nem tudtak részt venni, ezért ezúton is boldog születésnapot és jó egészséget kívánunk nekik. A köszöntések után Perczel András gondolatébresztő előadása hangzott el *Sejtalkotók határ nélkül* címmel a membránok nélküli sejtalkotók jelentőségéről (Shorter, Nature Chemistry 8, p. 528, 2016).

A rendezvényen 4 cég (ABL&E-JASCO Magyarország Kereskedelmi és Szolgáltató Kft., Gen-Lab Kft., Merck Kft., VWR International Kft.) mutatta be a termékeit kiállítás formájában és szponzori támogatással, illetve a most is igen népszerű, a cégek által feltett kérdéseket tartalmazó Totóhoz felajánlott nyereményekkel támogatta a Munkabizottsági Ülést. Nekik és a Molar Chemicals Kft.-nek ezúton is köszönjük a szponzori támogatást.

Kedden ebéd után sor került a Peptidkémiai Munkabizottság tisztújító ülésére, ahol a korábbi elnök és titkár újabb 3 évre megválasztásra került.

A délutáni tudományos szekciók szünetében a remek időjárást kihasználva lehetőség volt a Balaton vizében megmártózni, illetve focizni. Találkozunk jövőre, ugyanitt!

Tóth Gábor
elnök

Szűcs Mária
titkár



KÉT ÉVFORDULÓ

Venetianer Pál
MTA Szegedi Biológiai Kutatóközpont

1953. április 25-én, 65 éve jelent meg a Nature-ben a DNS molekula szerkezetének hipotetikus modelljére javaslatot tevő, Watson és Crick által jegyzett alig kétoldalas közlemény, amelyet sok tudománytörténész a huszadik század, sőt egyesek minden idők legfontosabb felfedezése bejelentésének tartanak [1]. Ez persze vitatható. Az azonban nem, hogy ennek hatása a tudományon kívüli világban, a teljes emberi kultúrában, talán csak Einstein relativitáselméletének visszhangjához hasonlítható. A két szerző (és harmadikként Maurice Wilkins) kilenc évvel később, 1962-ben kapott Nobel-díjat „a nukleinsavak molekuláris szerkezetére és annak az élő anyagban történő információátadásban játszott szerepére vonatkozó felfedezéseikért”. Később mindhárman a nagyközönségnek szóló önéletrajzi műben számoltak be erről (Watson: *The double-helix*, Crick: *What mad pursuit*, Wilkins: *The third man of the double-helix*), amelyek közül Watsoné hosszú ideig szerepelt a best-seller listákon és a tudomány világában is széleskörű (nem csak pozitív) visszhangot keltett. De születtek életrajzi művek a felfedezésben részes, de a Nobel-díjból kimaradt Rosalind Franklinról is (Sayre: *Rosalind Franklin and DNA*, Maddox: *The dark lady of DNA*), sőt róla egy sikeres színdarab is készült (Ziegler: *Photograph 51*), amelynek londoni előadásában, a világsztár Nicole Kidman játszotta a tudós szerepét. Cricknek az a levele, amelyben 11 éves fiával közli, hogy: „...Jim Watsonnal tettünk egy valószínűleg rendkívül fontos felfedezést”, több mint hatmillió dollárért kelt el a Christie's cég árverésén. Ez volt a legnagyobb összeg, amit valaha fizettek egy levélért. A „kettős-spirál” kulturális ikonná vált (nota-bene: tévesen, minthogy a double-helix nem spirál), amit mutat, hogy például az 50. évforduló alkalmából New Yorkban fotókiállítás volt, ahol 50 művész mutatta be a legkülönbözőbb technikákkal készült DNS által ihletett műalkotásait. Salvador Dali több képén is szerepel a DNS, számos tudományos központot díszít DNS-szobor, sőt egyedül London városában 21

DNS-szobor található. Két spanyol zeneszerző CD-t jelentetett meg, amelyen 10 bakteriális gén szekvenciájára készült zene szól. Ahogy Liszt Bach nevére írt fugát, úgy használták fel a szerzők a DNS szekvenciát (G, C és A hang van a zenében, a T helyett némileg önkényesen D-t használtak). Az irodalomban, sőt a költészetben, se szeri se száma a DNS-re és annak szerkezetére történő utalásoknak.

Mindezek fényében, a mából visszatekintve talán meglepő, hogy a cikk korabeli visszhangja egyáltalán nem volt szenzációs. A röntgendiffrakciós szerkezetkutatással foglalkozó szakemberek szűk csoportja számára kétség kívül meggyőző volt a modell. Így azok a kollégák (Franklin, Gosling, Wilkins), akik a modell megalkotásához szükséges kísérleti adatokat, felvételeket szolgáltatottak, de a cikk elkészültéig nem értettek egyet Watson és Crick megközelítésmódjával és elképzeléseikkel, megváltoztatták véleményüket és hozzájárultak, hogy az ő eredményeiket velük együtt közölje a Nature [2, 3]. Ugyancsak meggyőzte a modell szépsége és eleganciája az intézetet igazgató Nobel-díjas Bragg-et. A genetikusok és biokémikusok többsége azonban inkább csak egy érdekes spekulációnak tekintette. Két akkoriban prominens, mértékadó biokémikus (Peter Campbell és Thomas Work) szerint: „...a gén lényegében egy elvont eszme, és hiba volna ezt az eszmét a nukleinsav vagy a fehérje ruhájába öltöztetni”. Még Watson mentora, Delbrück is így írt hozzá intézett levelében: „Az az érzésem, ha a ti szerkezetetek igaz, és a replikációról szóló javaslatotoknak bármi igazságtartalma van, akkor el fog szabadulni a pokol és az elméleti biológiának rendkívül zűrzavaros kora fog elkövetkezni”.

Akkoriban még nem volt divatos a szcientometria, de későbbi adatgyűjtések tanúsága szerint a megjelenés utáni első két évben elég gyér volt a cikkekre történő hivatkozások száma (jóval kevesebb mint 100). Ezekben az években a legnívósabb folyóiratokban is számos közleményben javasoltak alternatív modelleket, és vitatták a Watson-Crick hipotézist. Ma már az is tudható, hogy az 1962-ben kapott Nobel-díj odaítélését a bizottságban sokan elleneztek,

korainak tartva azt, mivel a hipotetikus modell helyessége még nem volt bizonyítva. Ez a kísérleti bizonyíték csak több mint húsz évvel a modell megalkotása után született meg [4], és a legenda szerint mikor ezt a szerző Alex Rich megtelefonálta Watsonnak, ő azt válaszolta, hogy: „köszönöm, húsz év óta ma aludtam először nyugodtan”. Noha ezt a mondatot Watson nyilvánvalóan viccnek szánta, valami bizonytalanság nyilván bujkált bennük. A cikk egy fontos mondatát („It has not escaped our notice that the specific pairing we have postulated immediately suggests a possible copying mechanism for the genetic material.”) az emberi genom DNS-szekvenciájának megfejtését bejelentő sajtóértekezleten Bill Clinton akkori amerikai elnök joggal nevezte „az évszázad understatement”-jének. A szerzők utólagos vallomása szerint ez a mondat egy vita kompromisszumos feloldásaként született meg. Crick óvatosan ekkor még nem akart beszélni a lehetséges biológiai implikációról, míg a türelmetlenebb Watson félt attól, hogy esetleg más vonja le ezt a következtetést a modellből. A cikk megfogalmazása idején még nem ismerték Franklin és Wilkins legújabb eredményeit, amelyekről szóló cikket az övékkel együtt közölte a Nature [2, 3]. Ez magabiztosabbá tette őket, és így az alig egy hónappal később publikált második közös cikkükben már egyértelműen tárgyalták a modell biológiai következményeit [5]. Pontosabban: a génreplikációra vonatkozó következményt. Kódolásról, fehérjeszintézisről még ebben a cikkben sem esett szó, noha a gondolatot, hogy a gének valamilyen módon kódolják a fehérjék szerkezetét már Schrödinger felvetette híres könyvében, 1944-ben. Annak tudatában, hogy a genetikai anyag a DNS, már Hinshelwood [6] és Dounce [7] is spekuláltak arról, hogy a DNS-en, mint valamilyen öntőmintán („templát”-on) formálódna a fehérjék. A modell közzlése után természetesen mindkét szerzőt kezdte foglalkoztatni ez a probléma is. Crick a következő évtizedet a kódolási probléma nagyrészt elméleti, kriptográfiai problémái megfejtésének szentelte. Watsont inkább a lehetséges biokémiai mechanizmus kísérleti megközelítése érdekelte, noha az experimentális munka neki sem volt erőssége. Crick, akit feldühített Watson későbbi könyve a „Kettős spirál”, annak nyitó mondatát („Sohasem láttam Francis Cricket szerénynek.”) úgy kommentálta, hogy ha ő írt

volna könyvet erről a történetről az úgy kezdődne, hogy: „Rossz volt nézni, ahogy Jim hozzáfogott egy narancs meghámozásának”.

És ezen a ponton áttérhetünk a második évfordulóra: James Dewey Watson, a molekuláris biológia aranykorának (1944-66) egyik utolsó élő óriása idén, április 6-án lett 90 éves. Watson „poetikusan ifjú korban (©Rejtő Jenő)”, 25 évesen, lényegében jelentős tudományos előélet nélkül tette a Nobel-díjas felfedezést, ebben talán csak Joshua Lederberg előzte meg (ő 21 évesen fedezte fel a bakteriális rekombinációt), bár a Nobel-díj idején már 34 éves öregúr volt. (Ebből a szempontból a rekorder, Watson cambridge-i főnöke, William Lawrence Bragg, a maga 25 évesen elnyert Nobel-díjával). A két Nature-cikk megjelenése után Watson visszatért az USA-ba, majd 1956-ban megkapta első állandó állását a Harvardon, ahol a következő húsz év során bejárta a kötelező számárlétra a full-professzorságig. Ennek az útnak érdekes epizódja, hogy a Nobel-díj után 1000 dolláros fizetésemelést kért, ezt azonban az egyetemi vezetés megtagadta tőle. Tudományos munkássága abból a paradoxonból indult ki, hogy ekkor már tudott volt, hogy a DNS a sejtmagban van, viszont a fehérjeszintézis elsősorban a citoplazmában folyik, tehát nem lehet a DNS a közvetlen templát. Feltételezte, hogy a közvetítő molekula az RNS. Közölt Rich-el egy elméleti cikket az RNS lehetséges térszerkezetéről [8], majd elkezdett foglalkozni az akkor még mikroszómának nevezett riboszómák tulajdonságaival, feltételezve, hogy a bennük lévő RNS a keresett közvetítő. Ezt a nézetet Belozerszkij és Szpirin 1958-ban megjelent cikke [9] kivégezte, majd a párizsi úgynevezett PaJaMo kísérlet [10] eredményeként kialakult a molekuláris biológia vezető kutatóiban a meggyőződés, hogy léteznie kell egy eleddig ismeretlen új típusú RNS-nek, amely közvetíti az információt a DNS-től a fehérjék felé. Ennek bizonyítását, a messenger-RNS létének kimutatását két csapat végezte el Meselson [11], illetve Watson laboratóriumában [12] a CalTech-en és a Harvardon. Ez az 1961-ben megjelent cikk Watson legfontosabb kísérleti eredménye a kettős-spirál felfedezése után.

Harvardi professzorként, majd 1968-tól közel negyven éven át a Cold Spring Harbor Laboratory igazgatójaként Watson nagyszerű mesternek (és nem mellékesen pénzszerzőnek) bizonyult. Igazgatósága alatt vált a CSHL a világ molekuláris biológiájának egyik vezető intézményévé. Ennek egyik bizonyítéka az a sok világhírű kutató, köztük öt későbbi Nobel-díjas (Gilbert, Capecchi, Horvitz, Roberts, Sharp), akiknek pályája e két intézmény valamelyikében, Watson vezetése alatt indult, vagy teljesedett ki. Nagyon fontos eredménye ezeknek az évtizedeknek azoknak a nagyszerű tan- és kézikönyveknek a megírása, illetve szerkesztése, amelyek máig sikeres alapművek: „Molecular biology of the gene (1965)”, „Molecular biology of the cell (1983)” és „Recombinant DNA (1985)”. Watson kulturális ikonná válása azonban nem ezeknek a műveknek köszönhető, hanem az 1968-ban megjelent „The double-helix”-nek. Erről a legilletékesebb, ő maga, azt nyilatkozta, hogy élete legfontosabb műve, mivel a DNS szerkezetét nyilván más is megfejtette volna, nem sokkal később, mint ők, de ezt a nagyszerű könyvet más nem írhatta volna meg. Ez a könyv hosszú ideig szerepelt a New York Times best-seller listáján, irodalmi Nobel-díjra is javasolták, de már megjelenése előtt is botrányok voltak körülötte, ugyanis Watson a kéziratot megküldte több szereplőnek, akik élénken tiltakoztak a megjelenés ellen. Crick például azt írta a szerzőnek: „... a te történelemszemléleted körülbelül a harmadosztályú női magazinok színvonalán áll”. A megjelenés után Erwin Chargaff (aki Watsont és Cricket olyan pojácáknak tartotta, akiknek fogalmuk sincs a kémiáról) megsemmisítő kritikával szedte ízekre [13], de még az egyébként dicsérő kritikusok is sok mindenben elmarasztalták, például Lwoff [14] így írt: „Rosalind Franklinról alkotott képe kegyetlen. Azok a megjegyzések, amelyeket öltözékére és bájtalanságára tesz, teljesen elfogadhatatlanok. Pusztán az a tény, hogy Watson és Crick egész munkája Rosalind Franklin röntgenképeiből indult, és hogy Jim kihasználta Rosalind eredményeit, türelemre és jóindulatra kellett volna, hogy indítsa őt”. Az ekkor már évtizede halott Franklinról írt rosszindulatú soraiért egyébként később Watson bocsánatot is kért. A „Kettős-spirál” közönségsikere elsősorban annak köszönhető, hogy Watson rendkívül színes, eredeti stílusban ír és

sikeresen deheroizálja a tudományt és a tudósokat. Néhány idézet: „...Joshua (a Nobel-díjas Lederbergről van szó) 3-5 órás non-stop rabelaisi bőségű szónoklatai minden hallgatót meggyőztek arról, hogy egy enfant terrible áll előttük. Hozzájárult ehhez az az istenszerű tulajdonsága, hogy méreteiben évről-évre tágult nyilván azzal a céllal, hogy előbb-utóbb kitöltse a világegyetemet.” A kétszeres Nobel-díjas Pauling „...szokásos drámai érzékével tartotta az előadást...mintha egész életében a szórakoztató iparban dolgozott volna...fel-le ugrált az előadói dobogón, úgy mozgatva karjait, mint egy bűvész, aki éppen egy nyulat készül kihúzni a cipőjéből”. „Ellentétben a népszerű nézettel, amelyet az újságok és a tudósok mamái támogatnak, tisztában kell lenni azzal, hogy a tudósok jó része nemcsak korlátolt és unalmas, hanem egész egyszerűen ostoba is.” Ez a friss, frivol, megbotránkoztató hang későbbi, nagyközönségnek szánt műveire is jellemző, mint már a címek is tanúsítják: „Genes, Girls and Gamow” (2002), „Avoid boring people” (2007).

Életpályája utolsó szakaszán ez a megbotránkoztatási hajlandóság (rá sokkal jellemzőbb volt az „enfant terrible” epithon ornans, mint Lederbergre, akit ő jellemezett így a könyvében) már súlyos következményekre vezetett. Szexistának minősülő megjegyzéseit (arról, hogy a kövér nők jobbak a szexben, vagy hogy a kutatónőkkel az a baj, hogy szeretik sírással elintézni a problémákat) még csak enyhe sajtó-felzúdulás követte, de egy rasszistának minősülő mondata (a feketék szellemi képességeiről) miatt a felháborodás akkora volt, hogy a Cold Spring Harbor Laboratory megszüntette állását. A Watsonnal személyes baráti viszonyt ápoló Hargittai István szerint Watson egészen biztosan nem rasszista, csak hajlamos az ilyen meggondolatlan és megbotránkoztató kijelentésekre. Az is Watsonra vall, hogy állásvesztése után anyagi gondjaira hivatkozva elárverezte Nobel-aranyérmét, amelyet később egy orosz milliárdos visszavásárolt számára.

No, de egy ünnepi megemlékezés korunk egyik legnagyobb élő tudósáról nem zárulhat ilyen negatívumokkal, beszéljünk tehát arról is, hogy Watson élete

során számos fontos társadalmi és tudományos ügyért állt ki. Így tiltakozott a vietnami háború, majd az USA nukleáris fegyverkezési programja ellen. 2003-ban 21 másik Nobel-díjossal együtt aláírta a humanista kiáltványt. Keményen fellépett a GMO-ellenes mozgalmak ellen. Egyik ilyen cikkében bejelentette, hogy egész eddigi életében aktív, anyagilag is támogató híve volt különböző „zöld” mozgalmaknak, de azok GMO-ellenessége miatt beszünteti támogatásukat, mondván: „Ha az, amit a DNS-ről mondanak (a környezetvédők), ostobaság - és jól tudjuk, hogy az - vajon lesz-e ok arra, hogy figyeljünk rájuk, amikor a mezőgazdasági vegyszerezés, vagy a Mississipi elszennyezésének veszélyeiről beszélnek?”. A Humán Genomprogram megszületésében jelentős szerepet játszott és annak első két évében tudományos igazgatója volt.

90 éves születésnapjának legméltóbb ünneplése minden bizonnyal az volt, hogy amikor a kínai Shenzen városában március 16-án ünnepélyesen megnyitották a „Watson-Center” nevű hatalmas modern kutatóközpontot (a 2016-ban Londonban megnyílt „Crick-Institute” versenytársaként), az agg ünnepelet végig sétálhatott az eléje terített vörös szőnyegen, hogy felavassa azt.

Irodalomjegyzék

- [1] Watson, J.D., Crick, F.H.C. (1953) A structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature*, **171**: 737-738.
- [2] Franklin, R.E., Gosling, R.G. (1953) Molecular configuration in sodium thymonucleate. *Nature*, **171**: 740-741.
- [3] Wilkins, M.H.F., Stokes, A.R., Wilson, H.R. (1953) Molecular structure of deoxypentose nucleic acids. *Nature*, **171**: 738-740.
- [4] Wang, A.H.J., Quigley, G.J., Kolpak, F.J., Crawford, J.L., van Boom, J.H., van der Marel, G., Rich, A. (1979) Molecular structure of a left-handed double helical DNA fragment at atomic resolution. *Nature*, **282**: 680-686.
- [5] Watson, J.D., Crick, F.H.C. Genetical implications of the structure of deoxyribonucleic acid. *Nature*, **171**: 964-967.

- [6] Caldwell, P.C., Hinshelwood, C. (1950) Some considerations on auto-synthesis in bacteria. *J Chem Soc* 3156-3159.
- [7] Dounce, A.L. (1952) Duplicating mechanism for peptide chain and nucleic acid synthesis. *Enzymologia*, **15**: 251-258.
- [8] Rich, A., Watson, J.D. (1954) Physical studies on ribonucleic acid. *Nature*, **173**: 995-996.
- [9] Belozersky, A.N., Spirin, A.S. (1958) A correlation between the composition of deoxyribonucleic acid and ribonucleic acids. *Nature*, **182**: 111-112.
- [10] Pardee, A.B., Jacob, F., Monod, J. (1959) The genetic control and cytoplasmic expression of inducibility in the synthesis of β -galactosidase by *E. coli*. *J Mol Biol*, **1**: 165-168.
- [11] Brenner, S., Jacob, F., Meselson, M. (1961) An unstable intermediate carrying information from genes to ribosomes for protein synthesis. *Nature*, **190**: 576-581.
- [12] Gros, F., Hiatt, H., Gilbert, W., Kurland, C.G., Risebrough, R.W., Watson, J.D. (1961) Unstable ribonucleic acid revealed by pulse labelling of *Escherichia coli*. *Nature*, **190**: 581-585.
- [13] Chargaff, E. (1968) A quick climb up Mount Olympus. *Science*, **159**: 1448-1449.
- [14] Lwoff, A. (1968) Truth, truth, what is truth (about how the structure of DNA was discovered)? *Scientific American*, **219**: 133-138.



Venetianer Pál 1935-ben született Budapesten. 1957-ben végezte el az ELTE biológia-kémia szakát, és kezdett dolgozni a budapesti Orvostudományi Egyetem Orvosi Vegytani Intézetében, Straub F. Brunó mellett. 1965-ben a biológiai tudomány kandidátusa, 1975-ben doktora. 1987-ben lett az MTA levelező, 1996-ban rendes tagja. 1971 óta az SzBK Biokémiai Intézetében dolgozik, volt csoportvezető, igazgatóhelyettes, igazgató, főigazgató, jelenleg emeritus professzor. Dolgozott 1965-66-ban és 1973-74-ben az USA Nemzeti Egészségügyi Intézetében (NIH) és 1999-2000-ban a Kiotói Egyetemen. 1981-ben európai Ferdinand Springer-díjat és Akadémiai-díjat, 1985-ben Állami-díjat kapott, 1997-ben a Köztársasági Érdemérem Középkeresztjével, 1998-ban a „Szegedért”

alapítvány fődíjával tüntették ki. Tankó Béla életműdíj (Magyar Biokémiai Egyesület): 2014, Az év ismeretterjesztő tudósa (Tudományos Újságírók Klubja): 2014. Hazánkból elsőként választották 1992-ben EMBO taggá (később a szervezet irányító tanácsának tagja, majd alelnöke is volt), tagja a londoni Academia Europea-nak és a német Leopoldina Akadémiának.

BESZÁMOLÓ A „TRANZSPORTEREK CSODÁLATOS VILÁGA” NEMZETKÖZI SZIMPÓZIUMRÓL BUDAPEST, 2018. ÁPRILIS 20.

Idén tölti be 70-dik születésnapját az Enzimológiai Intézet két kiváló kutatója, Sarkadi Balázs és Váradi András. Tudományos munkásságuk elismeréseként a Magyar Tudományos Akadémia emeritus professzori címet adományozott számukra. Tanítványaik eme jeles eseményeket megünnepeleendő tudományos szimpóziumot szerveztek az MTA Biológiai Osztályának és az MTA Természettudományi Kutatóközpontjának támogatásával. A „Transzporterek csodálatos világa” rendezvényre több kiemelkedő kutatót sikerült előadóként megnyerni a világ minden tájáról. Megnyitó beszédében Pokol György, az MTA-TTK főigazgatója méltatta a két ünnepeelt tudományos eredményeit, kiemelte iskolateremtő munkásságukat és szakmai igényességüket, amellyel hozzájárultak közvetlen környezetük (a főigazgatótól az egyetemi hallgatókig) folyamatos fejlődéséhez.

A megnyitó beszéd után az első előadást Piet Borst (Netherlands Cancer Institute, Amsterdam) tartotta „My first 25 years with Balazs and Andras” címmel, amelyben nagyon élvezetes stílusban összefoglalta azt a vitáktól sem mentes, ám nagyon gyümölcsöző szakmai barátságot, amely az ABC transzporter kutatás területén kezdődött közel 25 éve. Susan Bates (Columbia University, New York, USA) az ABC transzporterek jelentőségéről beszélt, elsősorban a rákos megbetegedések során kialakuló gyógyszer-rezisztenciák kapcsán. A szekciót Ivics Zoltán (Paul Ehrlich Institute, Langen, Germany) előadása zárta, aki az általa és a később előadó Izsvák Zsuzsa által, „életre csókolt” Csipkerózsika (*Sleeping Beauty*) transzpozon rendszer humán génterápiás felhasználásának lehetőségeit és a jelenleg is folyó klinikai kipróbálásokat mutatta be. Felvetette azt a lehetőséget, hogy a transzpozonos kutatások kapcsán létrejött kollaboráció és akár az általa most tartott előadás is pusztán azon a tipográfiai tévedésen alapul, hogy valaki rosszul írta le a transzporterzon szót...

Egy rövid kávészünet után kezdődtek a délelőtti második szekciójának előadásai, ahol a sort Irwin M. Arias (NIH, Bethesda, USA) érdekesítő előadása nyitotta a polarizált sejtekkel folytatott kutatásairól. Michael M. Gottesman (NIH, Bethesda, USA), az NIH egykori igazgatója előadása is a transzporterek rákterápiában játszott szerepére fókuszált, kiemelve a gyógyszer-rezisztencia jelenségét. Hajdú János (Uppsala University, Sweden) szerkezetkutató a membránfehérjék vizsgálatának új lehetőségeit mutatta be, majd Izsvák Zsuzsa (MDC, Berlin, Germany) következett: előadásában az őssejteket vette górcső alá, az egyedfejlődés különböző szakaszaiban megjelenő populációikat és az azonosításukra használható transzpozon elemeket ismertette meg a hallgatósággal. A délelőtti szekció zárásaként Sarkadi Balázs és Váradi András köszönték meg egy zenés-táncos produkcióval a neves vendégeknek a részvételt, előadva a „Ripacsok” című magyar film „Egyedül nem megy” című dalát. Az ebédszünet előtt a több mint 200 résztvevő még egy közös fotózásra gyűlt össze az Intézet aulájában (1. ábra), és itt volt lehetőség megtárgyalni a poszter szekció kereteiben bemutatott eredményeket is.

A délutánt Fésűs László akadémikus, az MTA Biológiai Osztályának elnöke nyitotta meg, tudományos munkásságuk elismerése mellett kiemelve Balázs és András életének és munkásságának közös vonásait. Ezután kaptak szót az ünnepeltek „régis tanítványai”, akik rövid előadásokban foglalták össze azokat a tudományos mérföldköveket, amelyeket az Ünnepeltek szakmai irányítása alatt értek el. Sorrendben Szakács Gergely (Medical University Wien, Inst. of Enzymology, RCNS HAS): „From ABC to XYZ/Zengő ABC”; Krajcsi Péter (Solvo Biotechnology) „ABC transporter assays – an industry perspective/ABC transporter tesztek – ipari szempontok”; Pomozi Viola (Inst. of Enzymology, RCNS HAS) „You are what you eat – Experience and adventures in Hawaii/Az vagy amit megeszel – Hawaii tapasztalatok és élmények” és Apáti Ágota (Inst. of Enzymology, RCNS HAS) „Stem cells or as you like it/Őssejtek vagy amit akartok” című előadását hallhattuk. A biológiai tudomány széles spektrumát lefedő előadások is bizonyítják, hogy a két ünnepelt professzor iskolateremtő

munkássága az elmúlt évtizedekben milyen tág palettán mozgott, és milyen gyakran tekintettek ki a szűknek amúgy sem mondható kutatási irányaikból.

A következő szünetben a tudományos érdeklődés keltette éhséget és szomjúságot a születésnap tortával és a koccintásra felkínált pohár pezsgővel olthatták a megjelentek (2. ábra). A szünet után került sor a szintén tanítványok által összeállított és bemutatott meglepetés zenei produkciókra: Kolacsek Orsolya (ének), Telbisz Ágnes (hegedű), Hegedűs Tamás (brácsa), Szakács Gergely (bögő) és Tátrai Péter (zongora) részvételével. A meglepetések sora a névre szóló vendégkönyvek átadásával és a megújított honlap (<http://biomem.hegelab.org/biomembrane/>) bemutatásával folytatódott, majd lehetőséget kapott a két legtapasztaltabb tanítvány, Tordai Attila és Welker Ervin (azaz az első PhD hallgatók), hogy az Ünnepelek munkájáról és közös emlékeikről már kötetlenebb formában előadást tartsanak.

Az esemény a régi kollégákkal és barátokkal folytatott beszélgetéssel zárult. A „Transzporterek csodálatos világa” nemzetközi szimpózium szervezőbizottsága: Apáti Ágota, Fetter Dávid, Fülöp Krisztina, Hegedűs Tamás, Homolya László, Lesti Judit, Szakács Gergely, Német Katalin, Orbán Tamás, Rieth Katalin, Tordai Attila, Telbisz Ágnes, Welker Ervin. Szponzorai: Biospirál Kft., Solvo Biotechnology, Bio-Science Kft., Oncompass Medicine, Thermo-Fisher Scientific, Beck pince.

Apáti Ágota
tudományos főmunkatárs
MTA-TTK Enzimológiai Intézet
apati.agota@ttk.mta.hu



1. ábra. A szimpózium résztvevői az MTA-TTK aulájában.



2. ábra. Az ünnepeltek és a születésnap tortája.

SZÜLETÉSNAPI ÜNNEPSÉG AZ ELTE TERMÉSZETTUDOMÁNYI KAR HARMÓNIA TERMÉBEN

Az ELTE Szerves Kémiai Tanszéke, az MTA-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoportja és az MTA-ELTE Fehérjemodellező Kutatócsoportja 2018. április 20-án köszöntötte 90. születésnapja alkalmából Medzihradzky-Schweiger Hedvig ny. tudományos főmunkatársat, címzetes docent és Medzihradzky Kálmán akadémikust. Az ünnepség helyszíne az ELTE TTK lágymányosi északi tömbje volt. Az ünnepi program jubileumi faültetéssel kezdődött, majd a Harmónia Teremben köszöntőkkel, zenéléssel folytatódott, végül közös fotóval, állófogadással és kötetlen beszélgetésekkel zárult.

Az ünnepi esemény házigazdája Klinghammer István korábbi rektor és Perczel András tanszékvezető egyetemi tanár, akadémikusok voltak. A bensőséges hangulatú összejövetelen megjelentek az ünnepeltek korábbi munkatársai, tanítványai, családtagjaik, valamint a kutatócsoportok jelenlegi munkatársai, doktoranduszai, a Béres cég vezetői (Béres József, Béres Klára) a Richter Gedeon Zrt., a Semmelweis Egyetem és az ELTE más intézeteinek munkatársai.

Medzihradzky Kálmán és Medzihradzky-Schweiger Hedvig indexét egyetemi tanulmányaik megkezdésekor még a Pázmány Péter Tudományegyetem adta ki, de 1950-ben vegyészként már az ELTE-n végeztek. Jubileumi Arany Diplomájukat 2000-ben, Gyémánt Diplomájukat 2010-ben, Vas Diplomájukat pedig 2015-ben vehették át.

Medzihradzky Kálmán az 1949/1950-es tanévben utolsó éves vegyészként „szaktanári engedéllyel végzett önálló bűvárkodást” (a szaklaboratórium korabeli elnevezése) folytatott és hónapokig tartó kitartó munkával az IG Farben cég eljárása alapján a szikrázóan kék színű „Indigosolblau” antrakinon típusú indigófestéket állította elő. Talán ennek a festéknek köszönheti, hogy Buckner Győző akadémikus, a szerves kémia tanszék vezetője arra kérte, hogy kap-

csolódjon be a poliglutaminsavak szerkezetének feltárására irányuló vizsgálatokba. Elhagyva a színezékek világát, megismerkedett a peptidkémiaiával, amelynek hamarosan nemzetközileg elismert szaktekintélye lett. Kutatásai közül a legfontosabbakat említve az emberi adrenokortikotróp hormon (ACTH) teljes szintézisét valósították meg Bajusz Sándorral és a Kisfaludy Lajossal, munkájukat Állami Díjjal (1970) is elismerték. A továbbiakban a melanocita stimuláló hormon (MSH), valamint opiát peptidek szerkezet-hatás összefüggéseinek tanulmányozásával foglalkozott. 1970-ben nagydoktori fokozatot szerzett és ugyanabban az évben egyetemi tanárrá nevezték ki. 1982-ben az MTA levelező, 1990-ben pedig rendes tagjává választották. Medzihradszky Kálmán az ELTE rektorhelyettese (1980-83), az ELTE TTK dékánja (1983-89), a Kémiai Tanszékcsoporthoz (1989-93) és az MTA-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoport vezetője (1990-98) volt, 1999-től *professor emeritus*. A Köztársasági elnök a Magyar Köztársasági Érdemrend Középkeresztjével tüntette ki (1998). Munkásságáért további számos elismerésként az Akadémiai Díj (1962), Állami Díj (1970), valamint a *Honoris Causa Pro Scientia* Aranyérem (2001), a Bruckner Győző díj (2004), és az Eötvös-díj (2005) birtokosa, az ELTE díszdoktora (2003). Rangos nemzetközi elismerésként a Csehszlovák Tudományos Akadémia Heyrovsky-érmében, 2002-ben pedig az European Peptide Society J. Rudinger díjában részesült.

Medzihradszky-Schweiger Hedvig szintén végzős vegyészként kapcsolódott be a Bruckner-tanszéken akkor induló mikroanalitikai vizsgálatokba. Kutatói pályája során útjára indította és több mint öt évtizeden át vezette a szerves kémiai mikroanalíziseket végző, mai napig működő mikroanalitikai laboratóriumot. Ugyancsak kutatási témái közé tartozott az α -melanotropin hormon szerkezet-hatás összefüggés vizsgálata, a korszerű aminosavanalízis módszerek alkalmazása az MTA-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoport munkáihoz kapcsolódóan. 1998-ban a Magyar Köztársasági Érdemrend Kiskeresztjével tüntették ki.

A kutató házaspárt köszöntő megszólalásokat Lovász László, az MTA elnöke, Szalay Péter, az ELTE rektorhelyettese és Surján Péter, az ELTE TTK dékánja kezdte. Méltatták az ünnepeltek tudomány iránti elkötelezettségét, szakmai sikereit, valamint Medzihradszky professzor egyetemi vezetőként eltöltött éveinek produktivitását, a professzor úr egyetem iránti elkötelezettségét.

Hudecz Ferenc akadémikus, korábbi rektor és kutatócsoport vezető, valamint kollégáik - Iván Béla és Sohár Pál akadémikusok, Benyhe Sándor, Süliné Vargha Helga, Magyar Anna, Bősze Szilvia, Róka András – és a család nevében Medzihradszky Zsófia köszöntötték a házaspárt.

A beszédekben szóba kerültek a korai kutató évek a pusztaszeri úti Központi Kémiai Kutató intézetben, a szegedi együttműködések, a kirándulások és azok a hobbik, amelyek fontos részei - a szakma mellett - az ünnepeltek életének. Az egybegyűltek láthatták a kaktuszok, a bélyegek és a borkészítés, a tarokk kártya jelenlétét a tudományos témák mellett a házaspár életében. Az ünnepelteknek – távollétében – levélben fejezte ki jókívánságait Professzor David Andreu, aki a European Peptide Society elnökeként és peptidkémikusként hosszú ideje ismeri a tudósházaspárt.

Horváth Ákos, Weiszbürg Tamás, Szendrő Péter a tudományos diákköri mozgalom elkötelezettjeként méltatták Medzihradszky Kálmán munkásságát, rámutatva arra, hogy professzor úr kutatócsoport vezetőként, kutatóként sokat tett azért, hogy a tudományos diákköri munka népszerű legyen a hallgatók körében.

Az ünnepi eseményen az ELTE Művészeti Együttes Bartók Béla Énekkarának tagjaiból álló kórus, valamint az Egyetemi Koncertzenekar tagjaiból álló vonós-négyes tette - a zenén keresztül is - igazán emlékezetessé ezt a jeles ünnepet. Az együttes nevében Tóth Mária és Kotchy András köszöntötte az ünnepelteket, akik évtizedek óta jelen vannak mind az énekkar, mind pedig a koncert zenekar fellépéseiben.

Különleges ajándékként egy rövidfilmet tekintettek meg az ünnepeltek és az egybegyűltek, „Levél a jövőből” címmel, amelyet Perczel András akadémikus, tanszékvezető felkérésére Orbán Tamás, producer, televíziós kreatív vezető (a film megtekinthető: <https://www.youtube.com/watch?v=wZh66fo7F2E> a link-en) készítette.

A köszöntőket követte Medzihradszky-Schweiger Hedvig és Medzihradszky Kálmán megszólalása, akik köszöntötték az őket ünneplő kollégákat, családtagokat, beszéltek hitvallásukról, pályájukról.

Az ünnepségről készült galériát, videót az alábbi linkre kattintva tekinthetik meg: <https://www.elte.hu/content/medzihradszky-kalman-90.t.16497>. Az ünnepségen elhangzott köszöntőkhöz tartozó prezentációk az MTA-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoport honlapján láthatók.



Jubileumi fáültetés, ELTE TTK, Lágymányos, 2018. április 20.



Az ünnepség házigazdái Klinghammar István és Perczel András, valamint a köszöntőt mondó Lovász László, Surján Péter, Szalay Péter.



Az ünnepeltek a család nevében Medzihradzky Zsófia, kollégáik pályatársaik nevében Iván Béla, Süliné Vargha Helga, Benyhe Sándor, Magyar Anna és Hudecz Ferenc köszöntötte.



Medzihradzky Schweigert Hedvig és Medzihradzky Kálmán köszönti az ünneplőket. Az ELTE Művészeti Együttes Bartók Béla Énekkarának tagjaiból álló kamarakórusa is csatlakozott a köszöntőkhöz.

United States Patent Office 3,816,880
Patented May 16, 1974

1

2

ABSTRACT
PROCESS FOR THE PREPARATION OF HUMAN α -MSH AND PROTECTED α -MSH ANALOGS
 Kálmán Medzihradszky, Hedvig Hedvig Schwieger, László Kálmán Schwiger, László Kálmán Schwiger, László Kálmán Schwiger and László Kálmán Schwiger, Budapest, Hungary, assignors to Medzihradszky Hedvig and Schwieger László Kálmán, Budapest, Hungary.

NO CLAIMING (Continuation of abandoned application No. 785,442, filed Aug. 5, 1973. This application, Dec. 9, 1973, Ser. No. 483,624)

Chemical synthesis, application (Hungary, Sept. 16, 1966, H. 166,139; U.S. Pat. 3,647,817; H. 166,139; U.S. Pat. 3,647,817)

U.S. Cl. 368-112.9 **Int. Cl. C07C**

ABSTRACT OF THE DISCLOSURE
 This invention relates to the synthetic preparation of human α -melanotropin and analogues biologically active polypeptides having an amino acid sequence corresponding to that of natural α -melanotropin.

This application is a continuation of application Ser. No. 100,814, filed Sept. 8, 1972 and now abandoned. It is a continuation-in-part of Ser. No. 100,814, filed Sept. 8, 1972 and now abandoned.

Volume 67, number 1 STEM LETTERS August 1978

SMALL PEPTIDES WITH MELANOCYTE-STIMULATING ACTIVITY

K. MEDZIHRADESKY and H. MEDZIHRADESKY-SCHWIEGER
 Director of Organic Chemistry, Eötvös University, Budapest H-1052 Budapest, Alkotmány Str. 4, Hungary

Received 7 June 1978

1. Introduction **2. Materials and methods**

Earlier investigations aiming at the elucidation of the relationship between the chemical structure and melanocyte-stimulating activity of α -melanotropin were synthesized by the classical routes in the laboratory. Detailed accounts of these syntheses will be published in the near future.

α -Melanotropin, enkephalins and their fragments were synthesized by the classical routes in the laboratory. Detailed accounts of these syntheses will be published in the near future.

The Bio-Organic Chemistry of α -Melanotropin

K. Medzihradszky
 Institute of Organic Chemistry,
 Eötvös University, Budapest, Hungary

I. Introduction	247
II. Structure-Activity Relationships	248
III. Search of the Active Site	250
IV. α -Melanotropin Analogs	255
A. Modification of the N- and C-Termini	255

Peptide Science
 is now an independent journal!
 One of the Peptide Science (CSP) titles

Journal of Peptide Science
 The official journal of the European Peptide Society

Research Article

A simple method for monitoring the cysteine content in synthetic peptides

Kata Horváti, Soltész Bócsa, Ferenc Hudecz, Hedvig Medzihradszky-Schwieger

Medzihradszky Schwieger Hedvig és Medzihradszky Kálmán, tudományos publikációk (válogatás).

FELHÍVÁS

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

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