

BIOKÉMIA

A Magyar Biokémiai Egyesület internetes folyóirata

XLVIII. évfolyam 2. szám

2024. június



BIOKÉMIA

A Magyar Biokémiai Egyesület internetes folyóirata

Szerkesztőbizottság:

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

Főszerkesztő:

Szűcs Mária
szucs.maria@brc.hu

Rovatvezetők:

Gallyas Ferenc (Fórum)
Nyitray László (PhD disszertációk bemutatása, FEBS Network szemelvények)
Sarkadi Balázs (Áttekintő közlemények)

Technikai szerkesztő:

Bérdi Péter
berdipeter@gmail.com

XLVIII. ÉVFOLYAM 2. SZÁM

2024. június

TARTALOMJEGYZÉK

Címlapkép: Bernáth Sándor: Héja (Accipiter gentilis)

SZERKESZTŐI ROVAT

Szűcs Mária: Főszerkesztői búcsú 4.
Lontay Beáta, Buday László: Köszöntő 6.

AKIKRE BÜSZKÉK VAGYUNK

Kitüntetések, díjak 7.

HAZAI TUDOMÁNYOS MŰHELYEK

Csala Miklós: Időszerű kutatási témák a lipidmetabolizmus területén 8.

REVIEW

Benyhe Sándor: Változásban a kannabisz megítélése: vajon gyógyszer
lesz-e a drogból 18.

TUDOMÁNYOS CIKK

Nagy Kinga, Vértessy G. Beáta: Policiklusos aromás szénhidrogénekkal
szennyezett talajok kármentesítési módszerei 42.

ÁTTEKINTŐ KÖZLEMÉNYEK AZ MBKE TAGJAINAK TOLLÁBÓL

Felhívás 62.
Lista 63.
Közlemények 64.

PHD DISSZERTÁCIÓK BEMUTATÁSA

Felhívás 65.
Mendik Péter: Fehérje transzlokációk szerepe és vizsgálata fehérje-fehérje
interakciós hálózatokban 66.

KONFERENCIA HIRDETÉSEK

Annual Meeting of the Hungarian Biochemical Society, Budapest 73.
FEBS Advanced Lecture Course: 5th Danube Conference on Epigenetics,
Budapest 74.

KONFERENCIA BESZÁMOLÓK

Peptidkémiai Munkabizottság 2024. évi tudományos ülése, Balatonszemes ... 75.

EGYESÜLETI HÍREK

Bemutatkozik az MBKE Junior Section 77.

Hungarian FEBS Junior Section Flyer	78.
FELHIVÁSOK	
Epigenetikai díj	79.
NEKROLÓG	
Elhunyt Simon István, Széchenyi-díjas biofizikus	80.
FEBS NETWORK SZEMELVÉNYEK	
Szemelvények	82.
FÓRUM	
Felhívás	88.

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)

FŐSZERKESZTŐI BÚCSÚ

Kedves Kollégák! Tisztelt Olvasók!

Tizenöt év után búcsúzom a Magyar Biokémiai Egyesület folyóiratának, a *BIOKÉMIA* újságnak a főszerkesztői posztjától és honlapjának szerkesztésétől. Nehéz a *búcsú*, még akkor is, ha én kértem a felmentésemet.

Öröm és megtiszteltetés volt számomra, hogy *15 éven át* a magyar biokémikus közösséget és áttételesen a magyar tudományt szolgálhattam. Remek csapat állt mellettem, *köszönet* a Biokémia újság valamennyi szerkesztőbizottsági tagjának a közös munkáért, a támogatásukért. Hálával tartozom Bérdi Péter technikai szerkesztőnek áldozatos, igényes munkájáért, Rédei Ferenc webmesternek a gyors „postázás”-ért és a honlap működtetéséért. Hálás vagyok az Egyesület mindenkori vezetőinek, a tagságnak és az újság szerzőinek a bizalmáért, támogatásáért.

A *BIOKÉMIA* egyedülállóan folyamatos tudományos egyesületi szakmai kiadvány Magyarországon, 1977 óta negyedévenként új lapszámmal jelentkezik (a 47 év alatt csak néhány kötet maradt el). Megalakulása óta szakmai kommunikációs csatornát jelent és hírmondóként szolgál egy egységes hazai biokémikus közösség működésében. Bagdy Dániel alapító szerkesztő 20 évig állt az újság élén. Székács András főszerkesztőként 1998-2008 között tartalmilag és külső megjelenésében is megújította az újságot.

2009 márciusában a vezetésemmel az újság új, harmadik korszaka, a **Világháló Kora** kezdődött. Az egyre gyorsuló ütemben fejlődő világunk, a napjainkban zajló digitális forradalom létszükségletté teszi az információáramlás gyorsaságát a tudományos életben is, emellett a kapcsolódás térbeli- és időbeli korlátainak feloldását. Megszüntettük a nyomtatott kiadványt, a lapszámok *online* jelennek meg negyedévenként az Egyesület honlapján (<https://www.mbkegy.hu/apps/mbkegy/pages/index.html#!/Biokem/-1>), ahol bárki (nemcsak az Egyesület tagjai) számára ingyenesen elérhető. A *web kommunikáció* a tagsággal https protokollon, biztonságosan történik, az aktuális eseményekről, új lapszámok megjelenéséről Hírlevelet, illetve RSS-csatornán értesítést küldünk. A nyomtatási költségek elmaradása lehetővé teszi a professzionális megjelenést, nagy felbontású, színes képek, fotók, valamint animáció, hanganyag közlését is. A lapszámok magas színvonalú, korszerű szerkesztése kiadványszerkesztő

szoftverrel történik. Az elektronikus folyóirat megjelenés gyors, költséghatékony és kényelmes.

A szerkesztőbizottsággal közösen igyekeztünk olyan lapot csinálni, ami megszólítja az olvasót, *aktuális, érdekes, hasznos, alkalmanként szórakoztató információkat* nyújt. Az online megjelenő *BIOKÉMIA* a vezetésem alatt a hagyományok megtartása mellett új irányokba nyitott. A lap egyes rovataiban közlésre kerültek szakcikkek, egy-egy tudományterület újabb eredményeit bemutató tudományos közlemények, szakmai összefoglalók kiemelkedő hazai és nemzetközi kutatásokról, prominens tudósaink életútjának bemutatása, hazai tudományos műhelyek bemutatkozása, tudománytörténeti visszatekintések, tagtársaink által írt, jelentős nemzetközi folyóiratokban megjelent cikkek listája. Ezek mellett a biokémikusokat érintő aktuális, friss híreket, információkat, konferencia- és rendezvényfelhívásokat, konferencia beszámolókat közöltünk, cégszerű, intézményi vagy egyéni hirdetések jelentek meg. Figyelmet fordítottunk a fiatal kutatók szerzőként történő bevonására, külön rovatot hoztunk létre a már sikeresen megvédett PhD disszertációk összefoglalóinak megjelenítésére.

Örömmel tölt el, hogy szerzőink és olvasóink között nemcsak a Magyar Biokémiai Egyesület tagjai, hanem más szakterületekről jövő kutatók is szerepelnek. Büszke vagyok rá, hogy 15 éves működésünk alatt valamennyi lapszám időben megjelent. Speciális évfordulós kiadványokat (MBKE 40 éves, FEBS 50 éves) és konferencia köteteket is szerkesztettünk.

Utódomnak, a főszerkesztői posztot átvevő Alexa Anitának jó munkát, a biokémikusok közösségének még nagyon sok tartalmas, élvezetes *BIOKÉMIA* lapszámot kívánok!

Szűcs Mária
Biokémia újság
főszerkesztő
(2009-2024)

KÖSZÖNTŐ

A Magyar Biokémiai Egyesület 2024 áprilisában tartott közgyűlésén búcsúztattuk a Biokémia folyóirat főszerkesztőjét, Szűcs Máriát, aki tizenöt év aktív munka után köszönt le erről a tisztségéről. A Biokémia folyóirat alapító szerkesztője Bagdy Dániel volt, aki 20 évig állt az újság élén, majd őt követte Székács András (1998-2008), aki a folyóirat főszerkesztőjeként tartalmilag és külső megjelenésében is megújította az akkor még nyomtatásban megjelenő újságot. Szűcs Mária 2009-ben történt megbízása ismét lényeges változásokat hozott a Biokémia életében.

A főszerkesztői pozícióról leköszönő kutató-főszerkesztő a HUN-REN SZBK Biokémiai Intézet biológia tudomány doktoraként és tudományos tanácsadóként a heptahelikális receptorok, neuropeptidek és az opioid toleranciát és dependenciát kísérő molekuláris mechanizmusokra irányuló kutatási területen dolgozott. Emellett tudományos tájékoztatás területén végzett munkája kimagasló, amit végtelen precizitás, szakmaszeretet és nagyon sok áldozatvállalás jellemezett. Szűcs Mária alapvetően újította meg a folyóirat megjelenését, tartalmát, és a mai kor elvárásainak megfelelően az online megjelenésű lett. Munkássága során 60 lapszám jelent meg, mind szakmailag, mind megjelenésében kifogástalan szerkesztésben.

A Biokémia folyóirat gondozása mellett fokozott figyelmet fordított az Egyesület honlapjának frissítésére is. Munkája eredményeként a magyar biokémiai közösség tagsága bepillantást nyerhetett a hazai tudományos iskolák munkájába, aktuális pályázati felhívásokról kapott tájékoztatást, értesülhetett rendezvényeiről, és kitekintést kapott a FEBS anyaszervezet hirdetéseibe és eseményeibe is. Az elmúlt évek során új rovatokkal is gazdagodott a folyóirat, így az összefoglaló cikkek absztraktjai, a frissen fokozatot szerzett PhD hallgatók disszertációinak összefoglalói is helyet kaptak a szakmai cikkek és munkacsoport bemutatók között.

A Biokémia folyóirat főszerkesztői feladatát Alexa Anita veszi át, aki a Biokémia folyóirat szerkesztőségi tagjaival tovább folytatja a Biokémia folyóirat szerkesztési feladatát.

A Magyar Biokémiai Egyesület vezetősége és az Egyesület tagsága nevében szeretnénk megköszönni Szűcs Mária tizenöt éven át folytatott munkáját!

Buday László
elnök

Lontay Beáta
főtitkár

AZ MBKE TAGJAINAK ELISMERÉSEI 2024. MÁRCIUS 15. ÉS 2024. JÚNIUS 15. KÖZÖTT

A **Nemzeti Tudósképző Akadémia Talentum-díját** vehette át:

Kintses Bálint, a HUN-REN Szegedi Biológiai Kutatóközpont Biokémiai Intézetének tudományos főmunkatársa az újraprogramozott bakteriofágokkal antibiotikum-rezisztenciát előre jelző kutatásaiért,

Matta Csaba, a Debreceni Egyetem Anatómiai, Szövet és Fejlődéstani Intézetének egyetemi docense a porcképződés génexpressziós mintázatának feltárása és a porcregenerációs eljárások elősegítése érdekében végzett munkájáért.

Juhász Gábor, a Szegedi Biológiai Kutatóközpont Genetikai Intézetének tudományos főmunkatársa kapta idén a **Straub Plakettet** a különféle lizoszómális reciklizáló útvonalak (autofágia, endocitózis, fagocitózis, krinofágia) molekuláris mechanizmusainak és élettani jelentőségének vizsgálatában elért eredményeivel.

MTA Bolyai János Kutatási Ösztöndíj Pályázat nyertesei 2024-ben:

Enyedi Kata Nóra, Eötvös Loránd Tudományegyetem

Nagy Gergely Nándor, Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem

Visnovitz Tamás, Semmelweis Egyetem

Az MTA támogatásával huszonegy új **Lendület kutatócsoport** végezheti kutatását hazai kutatóhelyeken. Az MBKE tagjai közül haladó kategóriában támogatást nyert:

Tóth Szilvia Zita (HUN-REN Szegedi Biológiai Kutatóközpont), A fotoszintetikus áram és a hidrogéntermelés zöldalgákban: A mechanizmusoktól az alkalmazási lehetőségekig.

Gratulálunk a kitüntetetteknek!

AKTUÁLIS KUTATÁSI TÉMÁK A LIPIDMETABOLIZMUS TERÜLETÉN

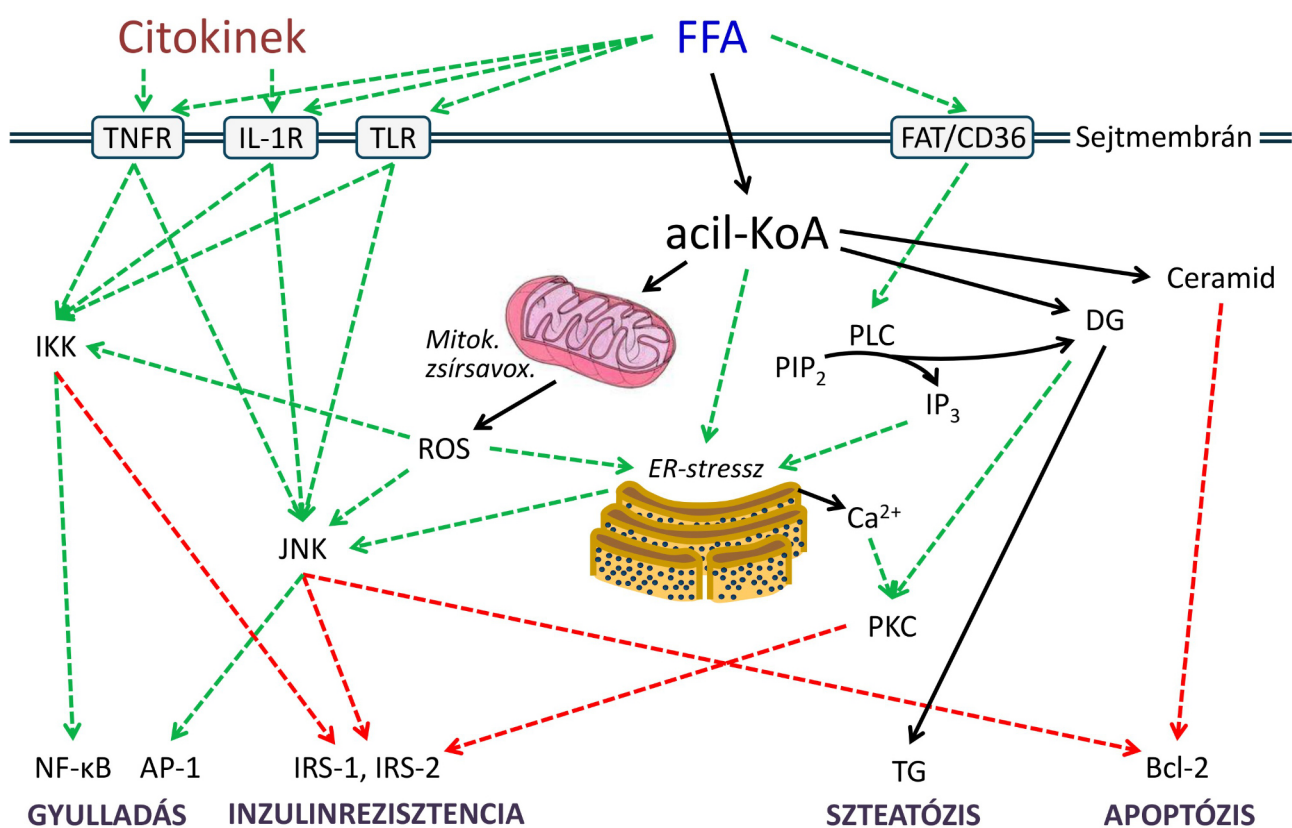
Csala Miklós
Semmelweis Egyetem, Molekuláris Biológiai Tanszék
e-mail: csala.miklos@semmelweis.hu

A Semmelweis Egyetem Molekuláris Biológiai Tanszékén tevékenykedő Lipid-metabolizmus Kutatócsoport olyan témákat vizsgál, amelyekben a sejtek valamilyen okból megváltozott lipidanyagcseréjének kóros szerepe feltételezhető vagy bizonyított. Ismert, hogy bizonyos lipidek fontos membránalkotók, részt vesznek jelátviteli folyamatokban és egyes fehérjék membránhoz kötésében és akár hormonok előanyagaiként is használhatók, továbbá – a trigliceridek (TG-k) az erre specializált zsírszövetben – tápanyagraktárként, szigetelő- és védőréteg-képzőként is szolgálnak. A TG-kben raktározott telített, egyszeresen vagy többszörösen telítetlen zsírsavak összetételét alapvetően a szintézisben részt vevő, fajspecifikus enzimek határozzák meg, így éhezésben vagy fizikai aktivitás esetén sejtjeink e raktárból rendszerint optimális arányban jutnak „szabad” zsírsavakhoz. Gondot okozhat, ha a szabad zsírsavak kínálata rendellenesen megemelkedik, vagy ha a táplálék sajátos zsírsavösszetétele, a zsírsavak módosításában és/vagy a lipidek szintézisében részt vevő enzimek nem megfelelő működése, esetleg a sejtek lipidfelvételének szabályozási zavara jelentősen módosítja a keletkező lipidek mennyiségét és minőségét.

Transzzsírsavak metabolizmusának, sejttoxicitásának és esetleges védőhatásának vizsgálata sejtes modellben

A tartósan magas zsírsavszintek sokféle sejtet károsítanak, de ezt különösen a hasnyálmirigy β -sejtekben tartják fontosnak, és bizonyították a bioszintetikus lipidintermedierek, különösen a ceramidok és a DG-k felhalmozódásának szerepét is, ami endoplazmatikus retikulum (ER)-stresszt, inzulinrezisztenciát és apoptózist indukál (1. ábra). A palmitát (16:0) és az oleát (18:1 *cis*- Δ 9) toxicitását széles körben vizsgálták, és többszörösen bebizonyosodott, hogy a palmitát sejtkárosító hatása lényegesen súlyosabb, sőt ezt együtt alkalmazott oleát enyhíteni is képes [1]. A transzzsírsavak (TFA-k) nem szintetizálódnak az emberi szervezetben, de táplálékból általában jelentős mennyiségben szívódnak fel. Az a széles körben elterjedt nézet, hogy a TFA-k, különösen az ipari eredetűek, egészségtelenek és hozzájárulnak az elhízáshoz, a szív- és érrendszeri betegségekhez és a cukorbetegséghez, főként *in vivo* vizsgálatokon alapul, és a jelenség hátterében lévő molekuláris mechanizmusok még

tisztázásra várnak. Az ipari eredetű elaidát (18:1 transz- Δ 9) és a kérődzőkből származó vakcenát (18:1 transz- Δ 11) metabolizmusáról és az általuk okozott sejtkárosodásokról nagyon kevés adat áll rendelkezésre. Sejttenyészeteken végzett *in vitro* vizsgálatokkal hatékonyan és standardizálható módon lehet nyomon követni a TFA-k metabolikus sorsát, de ehhez a zsírsavak és származékaik kvantitatív mérését biztosító megbízható analitikai technikákra van szükség. A kutatócsoport által kidolgozott gázkromatográfiás – lángionizációs (GC-FID) módszer [2] alkalmas a sejtek vagy szövetek zsírsavprofiljának elemzésére, és ezáltal a különböző TFA-k beépülésének tanulmányozására is.



1. ábra. Szabad zsírsavak (FFA) sejt szintű toxicitása. Az FFA-k sejt felszíni receptorokon keresztül is elősegítik a gyulladás és az inzulinrezisztencia kialakulását, de káros hatásuk nagymértékben metabolikus mechanizmusokon alapul. Az aktivált zsírsav (acil-KoA) a mitokondriális oxidáción keresztül oxidatív stresszt, az endoplazmás retikulum (ER) kalciumkiáramlását fokozva ER-stresszt válthat ki, de a belőle képződő digliceridek (DG) és ceramidok szintén ártalmasak bizonyos sejtekben. A triglicerid- (TG) felhalmozódás egy viszonylag kevésbé citotoxikus menekülési útvonal a zsírsavfelhalmozódás kivédésére. AP-1: mitogén transzkripciós faktor, a fos és jun dimere, FAT/CD36: zsírsav-receptor és -transzporter, IKK: inhibitor-kappa-kináz, IL-1R: interleukin-1-receptor, IRS: inzulin-receptor-szubsztrát, IP₃: inozitol-triszfoszfát, JNK: c-Jun-N-terminális-kináz, NF-κB: gyulladásos transzkripciós faktor, TLR: toll-like receptor, TNFR: tumornekrózis-alfa-receptor, PKC: protein-kináz C izoenzimek, PIP₂: foszfatidil-inozitol-biszfoszfát, PLC: foszfolipáz C, ROS: reaktív oxigénintermedierek.

A csoport egy fordított fázisú folyadékkromatográfiás elektropray tandem tömegspektrometriás (HPLC-ESI-MS/MS) módszert fejlesztett ki a különféle

ceramidok, digliceridek (DG-k) és TG-k egyidejű meghatározására. Belső sztenderdként olyan, pl. C17:0 zsírsavat tartalmazó vegyületeket használunk, amelyek nem fordulnak elő a sejtmintákban [3]. E módszereket rendszeresen alkalmazzuk különböző BSA-konjugált zsírsavakkal (palmitát, oleát, elaidát, vakcenát és kombinációik) kezelt HepG2 humán hepatocelluláris karcinóma, illetve HEK293T humán embrionális veseeredetű sejteken.

A kutatócsoport összehasonlította az említett négy zsírsav hatását a RINm5F inzulinómasejtek életképességére és apoptózisára, valamint a bennük kialakuló ER-stresszre, JNK-foszforilációra és autofágiára, továbbá a sejtek ceramid- és DG-tartalmára. A palmitát és az oleát hatásai egybecsengtek az irodalmi adatokkal. A két vizsgált TFA pedig – az oleáthoz hasonlóan és a palmitáttal ellentétben – csak nagyobb koncentrációban csökkentette a sejtek életképességét, és enyhe hatást gyakorolt az ER-stresszre (pl. PDI, BiP, IRE1, PERK, ATF6, foszforilált eIF2 α , IRE1, PERK), az apoptózisra (hasított kaszpáz-3 és CHOP-indukció) és az autofágiára (LC3-II : LC3-I arány és elektronmikroszkópia). A palmitát lényegesen nagyobb mértékben növelte a ceramid- és a DG-szinteket, mint bármelyik telítetlen zsírsav, vagyis egyértelmű volt a korreláció a lipidintermedierek felhalmozódása és a sejtkárosodás súlyossága között [4]. A TFA-k palmitáttoxicitással szembeni védőhatásának vizsgálatához az elaidátot és a vakcenátot a palmitáttal együtt adtuk a sejtekhez. Mindkét TFA jelentősen javította a sejtek életképességét és csökkentette az apoptózist a palmitáttal kezelt sejtekben. Enyhén mérsékeltek a palmitát által kiváltott ER-stresszt, de ebben lényegesen kevésbé voltak hatásosak, mint az oleát. Mindhárom telítetlen zsírsav jelentősen csökkentette a palmitát beépülését a sejtbe és megakadályozta a ceramid- és DG-akkumulációt, ami alátámasztja a lipidintermedierek felhalmozódása és a károsodás súlyossága közötti összefüggést. Figyelemre méltó, hogy kísérleteinkben jelentős különbség mutatkozott a cisz- és transz-telítetlen zsírsavak között, ugyanis lényegesen több elaidát vagy vakcenát épült be a ceramidokba és a DG-kbe, mint oleát. A TFA-k és az oleát ceramid- és DG-szintézisben való felhasználása közötti markáns különbség hosszútávon valószínűleg számottevő egészségügyi hatásokkal jár és ezért ennek molekuláris háttere további vizsgálatokat érdemel [5]. A zsírsavak metabolizmusának és toxicitásának vizsgálatát HepG2 sejtekre is kiterjesztettük. Míg a TFA-k önmagukban alkalmazva csak kismértékben voltak károsabbak e sejtekre, mint az oleát, addig kombinált kezelésekben figyelemre méltóan kevésbé védtek a palmitát toxicitásával szemben. Ezek a különbségek szintén jól korreláltak a zsírsavak felhalmozódó DG-kbe és

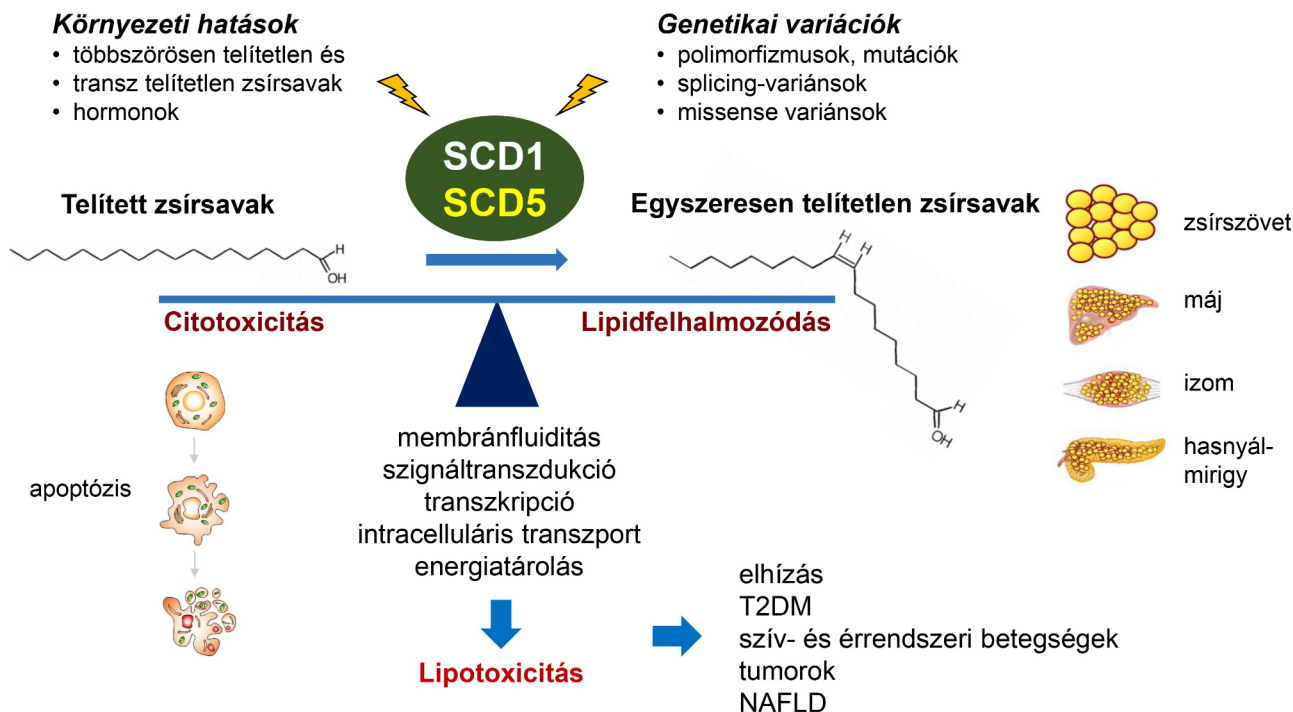
ceramidokba való beépülésével [6]. Mivel a TFA-k szfingolipidek szintézisében való felhasználásáról semmilyen adat nem áll rendelkezésre, a kutatócsoport igyekszik azonosítani a TFA-tartalmú ceramidok előállításáért felelős ceramid-szintáz (CerS). A CerS enzimes család hat humán izoenzimet foglal magába (CerS1-6), melyek különböző hosszúságú zsírsavakat képesek beépíteni a ceramidokba. Fenti eredményeink szerint ehhez nem csak endogén zsírsavakból, hanem táplálékeredetű TFA-kból képzett acil-KoA-t is felhasználhatnak. Kísérleteinkben az egyes izoenzimek mRNS szintű csendesítése után mérjük a sejtekhez adott különböző zsírsavak (palmitát, oleát, elaidát vagy vakcenát) beépülését az újonnan képződő ceramidokba.

A zsírsav-deszaturázok kifejeződését és működését befolyásoló tényezők

A telített zsírsavak kiegyensúlyozatlan túlkínálata különösen ártalmas a sejtekre, és ez rámutat a telítetlen zsírsavak szintézisének elkötelező lépését katalizáló sztearil-KoA-deszaturázok (SCD-k) szerepének fontosságára (2. ábra). Az SCD-k az ER membránjában elhelyezkedő enzimek, amelyek képesek kialakítani az első kettős kötést bizonyos telített acil-KoA molekulák (palmitoil- vagy sztearil-KoA) szénláncának 9-es és 10-es szénatomja között. Ehhez molekuláris oxigénre és NADH-tól vagy NADPH-tól származó elektronokra van szüksége, és az utóbbiakat egy elektrontranszfer-lánc juttatja el hozzájuk. A két humán SCD izoforma közül az SCD1 szinte minden sejtben megtalálható, míg az SCD5 főként az agyban, hasnyálmirigyben, herében és petefészekben számottevő. A kutatócsoport kimutatta, hogy a szóban forgó $\Delta 9$ -deszaturációban nem a kiszolgáló elektrontranszfer, hanem maga az SCD1 enzim sebességmeghatározó. Az SCD1 overexpressziója jelentősen megemelte, míg az SCD1-hez kapcsolódó elektronátvivő fehérjék overexpressziója nem befolyásolta a telítetlen/telített zsírsavak arányát HEK293T sejtekben. Az elektronellátás nem volt sebességkorlátozó sem a palmitáttal kezelt sejtekben, sem a fokozott SCD1-expressziójú sejtekben [7].

Az SCD1 alapvető és összetett szerepet játszik egyes anyagcsere-betegségekben, mivel a telítetlen zsírsavak szintézisével egyrészt elősegíti a zsírraktározást, másrészt segítheti a telített zsírsavak toxicitásával szembeni sejtvédekezést. Az enzim fokozott aktivitása vagy túltermelődése a 2-es típusú diabetes mellitus (T2DM) kiváltó tényezője is lehet. Fontos tehát megismerni azokat a – részben genetikai – tényezőket, amelyek befolyásolhatják az SCD1 termelődését és működését, mert ezeknek orvosi szempontból is jelentős

hatásuk lehet. Bár több tanulmány feltárta, hogy az SCD1 expresszióját különböző telített és cisz-telítetlen zsírsavak befolyásolják, a táplálékkal felvett TFA-k lehetséges szabályozó szerepét még nem tanulmányozták.



2. ábra. A sztearil-KoA-deszaturázok (SCD-k) patofiziológiai szerepe és működésüket befolyásoló tényezők. Az SCD-k egyrészt csökkenthetik a toxikus telített zsírsavak felhalmozódását, másrészt elősegíthetik a trigliceridek képződését és a szteatózist. Aktivitásuk elsősorban a génexpresszió szintjén szabályozódik.

A kutatócsoport luciferáz riporterrendszer segítségével tanulmányozta a vakcenát és az elaidát hatását az SCD1 expressziójára HEK293T és HepG2 sejtekben. Azt találtuk, hogy az elaidát az SCD1 fehérje- és mRNS-szintjét, valamint az SCD1 promóter aktivitását egyaránt jelentősen megemeli, de a vakcenát ilyen hatást nem váltott ki [8]. A kutatócsoport sejtes modellben vizsgálta az SCD1 gyakori missense rs2234970 (M224L) polimorfizmusának következményeit és azt találta, hogy a ritka (Leu224) variáns magasabb szinten expresszálódik, és ennek háttérében mind az mRNS, mind a fehérje hosszabb féléletideje áll. A nagyobb enzimmennyiség megnövekedett telítetlen:telített zsírsavaránnyal is járt a sejtek magasabb oleát- és palmitoleát-tartalma miatt. Ráadásul a Leu224 SCD1 fehérjét különböző zsírsavak is stabilizálták. Bár a Leu224 variáns felhalmozódása T2DM-betegek csoportjában is megfigyelhető volt, a különbség statisztikailag nem volt szignifikáns. Az eredmények azt mutatják, hogy az rs2234970 polimorfizmus minor variánsa az SCD1 megnövekedett kifejeződése révén hozzájárulhat az elhízással összefüggő metabolikus rendellenességek, köztük a T2DM kialakulásához [9]. Az SCD1 gén

promóterének négy gyakori polimorfizmusát (rs1054411, rs670213, rs2275657, rs2275656) vizsgálva nem találtunk eltérést az SCD1 kifejeződésében (promóteraktivitás, mRNS- és fehérjeszint), de az rs1054411 ritka allélja esetén különböző zsírsavak jelenlétében megnőtt az SCD1 szintje. Az *in vitro* rendszerben sikerült azt is igazolni, hogy ez a promótervariáns csökkent affinitást mutat az ETS1 transzkripciófaktor iránt, amint ezt az *in silico* analízis előre jelezte. Bár a T2DM-mel való összefüggést nem sikerült bizonyítani, az rs1054411 promóterpolimorfizmus zsírsavfüggő és feltehetőleg ETS1 által közvetített hatása további vizsgálatot érdemel, mivel szerepe lehet bizonyos lipidanyagcserével kapcsolatos állapotok kialakulásában [8].

A kutatócsoport a szövetspecifikusabban termelődő és még az SCD1-nél is kevésbé tanulmányozott SCD5 izoenzimre is kiterjesztette vizsgálatait. Az SCD5 promóterrégióját luciferáz riporter rendszerrel határoztuk meg, és kimutattuk, hogy annak aktivitása erősen sejttípus-specifikus és különböző zsírsavakra alapvetően érzéketlen. Az SCD5 promóter adatbázisokban fellelhető rs3811792 és rs6841081 polimorfizmusai közül előbbiről kimutattuk, hogy *in silico* több transzkripciófaktor kötőhelyét is módosítja, és *in vitro* luciferáz riporter rendszerben a ritkább, T allélja jelentősen csökkentette a promóteraktivitást. Ráadásul ezen egy nukleotidot érintő polimorfizmus (SNP) orvosi jelentőségét az is alátámasztja, hogy eset-kontroll vizsgálatunkban mind a T1DM, mind a T2DM előfordulásával statisztikailag szignifikáns asszociációt mutatott. Az rs3811792 polimorfizmus ritka allélja hozzájárulhat a cukorbetegség kialakulásához, és ebben az SCD5 alacsonyabb promóteraktivitásának szerepe lehet [10]. Az SCD5 esetén nem csak a fehérjeszint, hanem az alternatív splicing (AS) alakulása is ígéretes tumormarker lehet, azonban a gén két feltételezett transzkriptváltozata (A és B) még megerősítésre szorul. A kutatócsoport nemrégiben kimutatta mindkét variáns létezését különféle humán szövetekben és humán eredetű sejtvonalakban. Az SCD5A kifejeződése mindenütt lényegesen erősebb volt, mint az SCD5B-é, és egy optimalizált minigén rendszer felhasználásával sikerült bizonyítani, hogy ez az egyenlőtlen splicing az SCD5B-re specifikus splice-szekvencia gyengébb felismerhetőségének tulajdonítható. Fontos lehet, hogy a splice-helyeken lévő természetes, egy nukleotidot érintő variációk (SNV-k) az SCD5A dominanciáját nagymértékben módosították (rs1430176385_A, rs1011850309_A) vagy akár meg is fordították (rs1011850309_C). Mivel a polimorfizmusok befolyásolhatják a lipidanyagcsere tumorasszociált átprogramozását, a feltárt jelenség prognosztikai jelentőséggel bírhat és új, személyre szabott terápiás megközelítésekben is hasznosítható

lehet [11]. Az SCD5 A és B variánsok eltérő 3' UTR régióját vizsgálva igyekszünk azonosítani az ezekben lévő miRNS kötőhelyeket, illetve e kötőhelyeket érintő polimorfizmusokat. A rendelkezésre álló molekuláris genetikai adatok alapján felvetődött az SCD5 szerepe a korai embrionális fejlődésben, valamint számos idegrendszeri megbetegedésben (mielinizációs zavarok, arc- és agykoponya fejlődési rendellenességei, Alzheimer kór, autizmus stb.). Nemrégiben azonosítottak egy c.626G>C (p.W209S) missense mutációt az *SCD5* génben, mely felelőssé tehető egy családi halmazódást mutató, nem szindrómához kötött siketség kialakulásáért. A háttérben lévő molekuláris mechanizmus azonban még tisztázatlan. A kutatócsoport jelenleg vizsgálja a mutáció *SCD5* génexpresszióra, valamint az enzimfehérje degradációjára gyakorolt hatását *in vitro*.

A PCSK9 enzim metabolikus szerepének vizsgálata

Ismert, hogy a zsírban gazdag étrend (HFD) növeli a diszlipidémia kockázatát és ezáltal hozzájárulhat az ateroszklerózis, a cukorbetegség és a zsírmáj kialakulásához. A máj lipidanyagcseréjében a háttérben bekövetkező változásokról kevés adat áll rendelkezésre, ezért a kutatócsoport megvizsgálta 20 hétig HFD-n tartott egerek májában a TG-, DG- és ceramidszintek alakulását, valamint a lipidhomeosztázisban szerepet játszó négy kulcsfontosságú gén (*PCSK9*, *LDLR*, *CD36* és *ANXA2*) expresszióját, továbbá *PCSK9* knock-out (KO) egereket is vizsgált a *PCSK9* feltételezett kulcsszerepének ellenőrzésére [12]. Kimutattuk, hogy HFD hatására a májban csökken a *PCSK9* és nő az *ANXA2*, az *LDLR* és a *CD36* expressziója. A *PCSK9*^{-/-} egerek májában szintén emelkedett az *LDLR* fehérjeszintje, ám az *ANXA2* és a *CD36* expressziója nem változott szignifikánsan. HFD-ben jelentősen nőtt az összes mért TG és DG szintje a májban, továbbá emelkedett az egyszerűen telítetlen és telített TG-k és DG-k aránya, és a *PCSK9*^{-/-} egerek májzsírprofilja nagyon hasonlóan változott. Mindez azt mutatja, hogy a HFD downregulálja a *PCSK9* expresszióját a májban, és olyan változásokat okoz a máj lipidösszetételében, amelyek a *PCSK9*-hiányban is kialakulnak. Az *LDLR* és a *CD36* expressziójának *Pcsk9* általi modulációja tehát hozzájárulhat a lipidhomeosztázis HFD-ben észlelt változásaihoz. A *PCSK9* egyre alaposabb megismerése alapján körvonalazódik az az elképzelés, hogy az enzim kulcsszerepet játszhat a nem alkoholos zsírmáj (*non-alcoholic fatty liver disease* – NAFLD) helyett manapság egyre inkább metabolikus diszfunkcióhoz társuló zsírmáj (*metabolic dysfunction-associated fatty liver disease* – MAFLD) betegség kialakulásában. Legújabb eredményeink szerint a *PCSK9* enzim nem csak a máj lipidösszetételét befolyásolja, hanem a májsejtek cukorháztartására

is szignifikáns hatással van. A PCSK9 egyik legismertebb funkciója, hogy elősegíti a plazmamembrán egyes fehérjéinek internalizációját (pl. a lipidháztartásban fontos LDLR, CD36 vagy az antigénfelismerésben jelentős szerepet betöltő MHC fehérjék recirkulációja).



3. ábra. A Lipidmetabolizmus Kutatócsoport. Balról jobbra: Orosz Gabriella (PhD ösztöndíjas), Sipeki Szabolcs (docens), Sarnyai Farkas (adjunktus), Tamási Viola (docens), Kereszturi Eva (docens), Szelényi Péter (adjunktus), Novákné Molnár Viktória (segédasszisztens), Tibori Kinga (PhD ösztöndíjas), Szénási Béláné (szakasszisztens), Csala Miklós (egyetemi tanár), Zámbo Veronika (adjunktus).

Vizsgáljuk feltételezett szerepét az inzulin-receptor (IR) mennyiségének szabályozásában, ami a PCSK9-gátlók indikációs területét is kitérít. A PCSK9-inhibitorok az ateroszklerózis terápiájában is egyre inkább előtérbe kerülnek, azonban egyelőre csak két gátló antitestet sikerült szabadalmaztatni. Az alapkutatás mellett csoportunk közreműködik olyan alkalmazott kutatásban is, amelynek célja a PCSK9/LDLR működését befolyásoló új növényi hatóanyagok azonosítása.

Irodalomjegyzék

- [1] Zambo, V., Simon-Szabo, L., Szelényi, P., Kereszturi, E., Banhegyi, G., Csala, M. (2013) Lipotoxicity in the liver. *World J Hepatol*, **5(10)**: 550-7.

- [2] Somogyi, A., Mátyási, J., Górnagy, Z., Sarnyai, F., Csala, M., Tóth, B. (2021) Application of Gas Chromatography – Flame Ionization Detection to Study Cellular Incorporation of Dietary Trans Fatty Acids of Medical Importance. *Period Polytech Chem Eng*, **65(2)**: 149-157.
- [3] Somogyi, A., Berinkeiné Donkó, M., Sarnyai, F., Becskereki, G., Csala, M., Tóth, B. (2020) Simultaneous Quantitative Determination of Different Ceramide and Diacylglycerol Species in Cultured Cells by Using Liquid Chromatography–Electrospray Tandem Mass Spectrometry. *Period Polytech Chem Eng*, **64(4)**: 421-429.
- [4] Sarnyai, F., Donko, M.B., Matyasi, J., Gor-Nagy, Z., Marczi, I., Simon-Szabo, L., Zambo, V., Somogyi, A., Csizmadia, T., Low, P., Szelenyi, P., Kereszturi, E., Toth, B., Csala, M. (2019) Cellular toxicity of dietary trans fatty acids and its correlation with ceramide and diglyceride accumulation. *Food Chem Toxicol*, **124**: 324-335.
- [5] Sarnyai, F., Somogyi, A., Gor-Nagy, Z., Zambo, V., Szelenyi, P., Matyasi, J., Simon-Szabo, L., Kereszturi, E., Toth, B., Csala, M. (2020) Effect of cis- and trans-Monounsaturated Fatty Acids on Palmitate Toxicity and on Palmitate-induced Accumulation of Ceramides and Diglycerides. *Int J Mol Sci*, **21(7)**: 2626.
- [6] Sarnyai, F., Kereszturi, E., Szirmai, K., Matyasi, J., Al-Hag, J.I., Csizmadia, T., Low, P., Szelenyi, P., Tamasi, V., Tibori, K., Zambo, V., Toth, B., Csala, M. (2022) Different Metabolism and Toxicity of TRANS Fatty Acids, Elaidate and Vaccenate Compared to Cis-Oleate in HepG2 Cells. *Int J Mol Sci*, **23(13)**: 7298.
- [7] Zambo, V., Simon-Szabo, L., Sarnyai, F., Matyasi, J., Gor-Nagy, Z., Somogyi, A., Szelenyi, P., Kereszturi, E., Toth, B., Csala, M. (2020) Investigation of the putative rate-limiting role of electron transfer in fatty acid desaturation using transfected HEK293T cells. *FEBS Lett*, **594(3)**: 530-539.
- [8] Tibori, K., Zambo, V., Orosz, G., Szelenyi, P., Sarnyai, F., Tamasi, V., Ronai, Z., Csala, M., Kereszturi, E. (2024) Allele-specific effect of various dietary fatty acids and ETS1 transcription factor on SCD1 expression. *Sci Rep*, **14(1)**: 177.
- [9] Tibori, K., Orosz, G., Zambo, V., Szelenyi, P., Sarnyai, F., Tamasi, V., Ronai, Z., Matyasi, J., Toth, B., Csala, M., Kereszturi, E. (2022) Molecular Mechanisms Underlying the Elevated Expression of a Potentially Type 2 Diabetes Mellitus Associated SCD1 Variant. *Int J Mol Sci*, **23(11)**: 6221.

- [10] Zambo, V., Orosz, G., Szabo, L., Tibori, K., Sipeki, S., Molnar, K., Csala, M., Kereszturi, E. (2022) A Single Nucleotide Polymorphism (rs3811792) Affecting Human SCD5 Promoter Activity Is Associated with Diabetes Mellitus. *Genes (Basel)*, **13(10)**: 1784.
- [11] Orosz, G., Szabo, L., Bereti, S., Zambo, V., Csala, M., Kereszturi, E. (2023) Molecular Basis of Unequal Alternative Splicing of Human SCD5 and Its Alteration by Natural Genetic Variations. *Int J Mol Sci*, **24(7)**: 6517.
- [12] Nemeth, K., Toth, B., Sarnyai, F., Koncz, A., Lenzinger, D., Kereszturi, E., Visnovitz, T., Kestecher, B.M., Osteikoetxea, X., Csala, M., Buzas, E.I., Tamasi, V. (2023) High fat diet and PCSK9 knockout modulates lipid profile of the liver and changes the expression of lipid homeostasis related genes. *Nutr Metab (Lond)*, **20(1)**: 19.

VÁLTOZÁSBAN A KANNABISZ MEGÍTÉLÉSE: VAJON GYÓGYSZER LESZ-E A DROGBÓL?¹

Benyhe Sándor
HUN-REN Szegedi Biológiai Kutatóközpont, Biokémiai Intézet

Ez az összefoglaló áttekinti a kender növényben (*Cannabis sativa*) található biológiailag aktív anyagok kémiáját és biokémiáját, tömören ismerteti a kannabisz drogok tulajdonságait és működésük hatásmechanizmusait, valamint bemutatja a kannabisz orvosi alkalmazásának témakörét is.

Fűben, fában orvosság van – tartja a népi mondás. Hasonlóképpen gondolta ezt Melius Juhász Péter (1532-1572) tudós református püspök, a Herbárium („az fáknek, füveknek neveiről és hasznáról”) című magyar nyelvű korai botanikai könyv szerzője is: „A Bölcs Isten... megékesítötte... a földet... Fáknek, Füveknek... sokféle... voltával, melyekkel az embereknek nemcsak testeket táplálnának, hanem... ha betegségek történnek, Orvossággal testeket gyógyítanak” (forrás: <https://mek.oszk.hu/05100/05122/>).

A növényekben, gombákban, de a talajlakó („soil microbiome”), a bőrfelszíni („skin microbiome”) és a bélflóra („gut microbiome”) mikroorganizmus közösségekben is biológiailag aktív vegyületek változatos sokasága termelődik, a hatóanyagok egy része gyógyhatású is, közülük néhány ténylegesen is használatban van változatos alkalmazási célokkal és lehetőségekkel. A „microbiome” koncepció kb. egy évtizede megjelent a gyógynövények világában is [1].

A mikrobiális és növényi eredetű hatóanyagok többnyire másodlagos anyagcsere termékek (más néven szekunder metabolitok). Az anyagcsere során rendszeresen képződő ún. köztes szerves vegyületek többnyire nem befolyásolják a növekedést, fejlődést, vagy a szaporodást. A másodlagos anyagcsere-termékek jelenléte gyakran egy filogenetikai csoporton belül is csak bizonyos fajokra korlátozódik. A **szekunder metabolitok** fontos szerepet játszanak a kártevők elleni növényi védekezésben és egyéb, fajok közötti védekezésben.

¹A cikk anyaga 2024 februárjában előadás formájában ismertetésre került a Magyar Biológiai Társaság (MBT) Szegedi Csoportjának 492. előadó ülésén.

A másodlagos anyagcseretermékek gyógyszerek, illatszerek, aromák vagy éppen növényvédőszerke előállításának alapanyagai. Külön csoportnak tekinthetők a növényi **alkaloidák**, amik bázikus karakterű, nitrogéntartalmú természetes anyagok gyűjtőneve. Jelenleg több tízezer alkaloida ismert, sok közülük jellegzetes farmakológiai és/vagy erősen mérgező tulajdonsággal is rendelkezik. Általában elfogadott, hogy az alkaloidokban az N-atom többnyire gyűrűbe zárt heterociklusos, esetleg aromás karbociklusos szerkezet része. Tudománytörténeti tény és érdekesség, hogy az első megismert alkaloida a máknövényből (*Papaver somniferum*), pontosabban az ópiumból izolált morfin volt [2]. Maga az alkaloida elnevezés ennél későbbi, ami Carl Friedrich Meißner német gyógyszerész személyéhez kapcsolódik (1819). A másodlagos anyagcseretermékek és az alkaloidák egyben a molekula-szerkezet és a közvetített biológiai hatások sokféleségnek, illetve változékonyságnak képviselői is, amit akár egyfajta „kémiai biodiverzitásként” is értelmezhetünk [3-5].

A növényi eredetű hatóanyagok és az alkaloidák között élvezeti szereket is találunk. Felhasználásuk, illetve fogyasztásuk módozatai szerint a három fő csoport, illetve típus az alkohol ivás, a nikotin tartalmú dohányfüst és más égéstermékek belélegzése, azaz a dohányzás (cigaretta, szivar, pipa), valamint a kábítószerelés, más néven drogozás. A leggyakoribb, egyben a legfontosabb kábítószerke az **(I)** opiátok (fájdalomcsillapító analgetikumok), a **(II)** kannabisz-félék (kender eredetű változatos készítmények), valamint a **(III)** serkentő hatású (pszichostimuláns) kokain és rokon vegyületei (1. táblázat).

1. táblázat. A jelentős élvezeti szerek használatának globális adatai

	Érintettség a népességben	Mortalitás
Alkohol	~ 280 millió az alkoholbetegek / alkoholisták száma világszerte	~ 3 millió halálest / év
Dohányzás	~ 1,3 milliárd ember dohányzik	~ 8 millió halálest / év
Opiátok	~ 60 millió ember rendszeres opiát használó, többségük drogfüggő	Opiát túladagolásban 125 ezer ember halt meg 2019-ben
Kokain	~ 20 millió fogyasztó világszerte	~ 20 ezer halálest évente
Kannabisz	Kb. 147 millió ember rendszeres kannabisz fogyasztó	???

Ezek az élvezeti szerek igencsak elterjedtek az emberi populációkban, ráadásul

morbiditásuk és mortalitásuk is kiugróan magas értékeket mutat. Az 1. táblázat szerint világszerte a dohányzás szedi a legtöbb áldozatot, majd az alkohol következik a mortalitási sorban. A kábítószeresek közül az opiátok a leginkább végzetesek. Az utcai heroin túladagolása („aranylövés”) vagy az ópium szívás miatti halálozás ugyan visszaszorulóban van, viszont az orvosilag javasolt és receptre felírt (!) fájdalomcsillapító opiát gyógyszerekkel (hydrocodone = Vicodin®, oxycodone = OxyContin®, Percocet®, oxymorphone = Opana®, morphine = Kadian®, Avinza®, tramadol, fentanil / fentanyl, petidin / pethidine / meperidin / Demerol® stb.) kapcsolatos visszaélések és a következményes letalitás (végzetes légzésdepresszió, „overdose death”) is ijesztően növekszik az utóbbi két évtizedben, elsősorban az Egyesült Államokban [6-8].

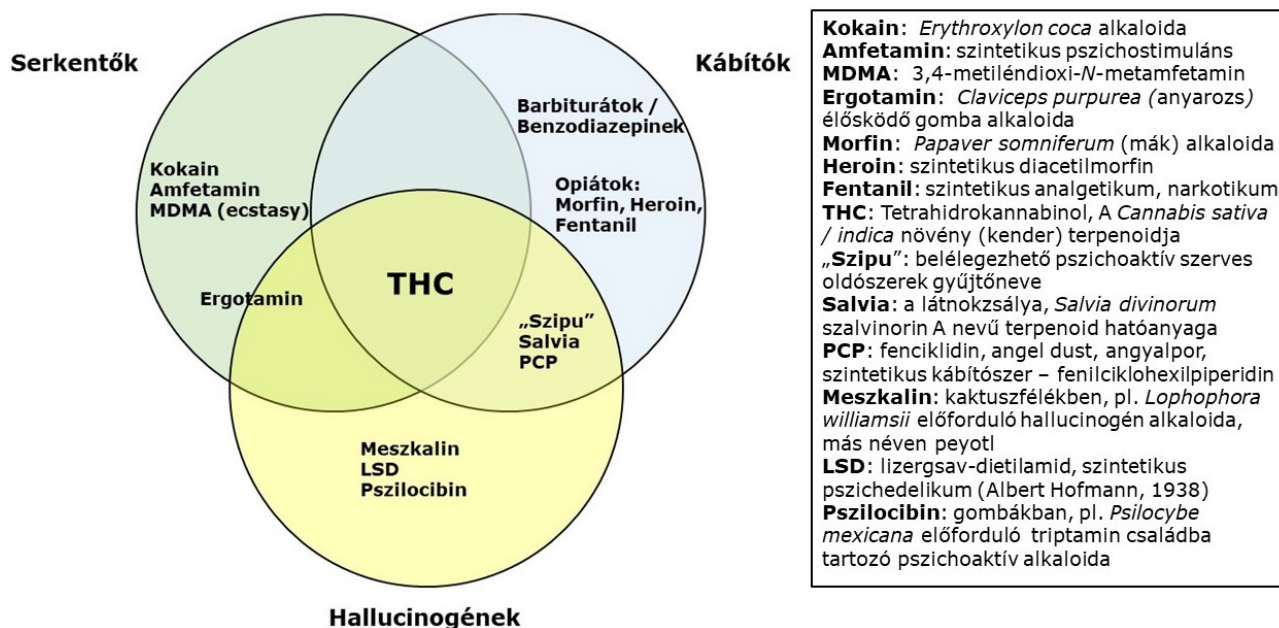
2. táblázat. Alkohol, dohány és kábítószeres (drogok) bemutatása

	Típusok és formulák	A „szerek” növényi háttere	Kémiai hatóanyag
Alkohol	Bor, sör, tömény italféleiségek	Szőlő, <i>Vitis vinifera</i> Árpa, <i>Hordeum vulgare</i> (+ <i>Saccharomyces</i> gomba)	Etilalkohol (etanol)
Dohány, dohányzás	Cigaretta, szivar, pipa, tubák	Dohány <i>Nicotiana tabacum</i>	Nikotin
Opiátok	Kábító-fájdalomcsillapítók, Intravénás heroin, (Ópium szívás)	Máknövény <i>Papaver somniferum</i>	Morfin (morfiom) Heroin, Tramadol, Fentanil
Kokain	Kokalevél rágás Kokain ,por’ szippantás	Kokacserje <i>Erythroxylum coca</i>	Kokain
Kannabisz származékok	Marihuána, hasis, „fű”, füves cigi	Kender <i>Cannabis sativa / indica</i>	Tetrahydrokannabinol, THC

Az opiátokhoz, vagy a serkentő pszichostimulánsokhoz (kokain, amfetamin) képest a kannabisz drogok használata általában nem jelent közvetlen életveszélyt, mivel a fitokannabinoidok egyáltalán nem, vagy csak kevésbé toxikus vegyületek [9]. A kannabisz változatok ugyan a legszélesebb körben elterjedt illegális kábítószeresek, de csak ritkán tekinthetők a halálozások okozati tényezőjének. Mindazonáltal a kannabisz fogyasztás is végzetesnek bizonyulhat olyan körülmények között, amikor fennáll a traumás fizikai sérülés veszélye (pl. ’betépett’ gépjárművezető közlekedési balesete), vagy olyan egyéneknél, akiknek idült szívbetegségük van [10]. A 2. táblázat a természetes forrásokból származó legfontosabb élvezeti szerek és felhasználásuk néhány egyéb jellegzetességét ismerteti.

A kábítószer fogyasztásban használt drogok három nagyobb hatástani csoportba sorolhatók: **(I)** a kábító-fájdalomcsillapítók vagy narkotikumok, **(II)** a serkentők (stimulánsok vagy pszichostimulánsok), valamint **(III)** a hallucinogén szerek (1. ábra).

A leggyakoribb drogtípusok



1. ábra. A legfontosabb drogféleségek csoportosítása.

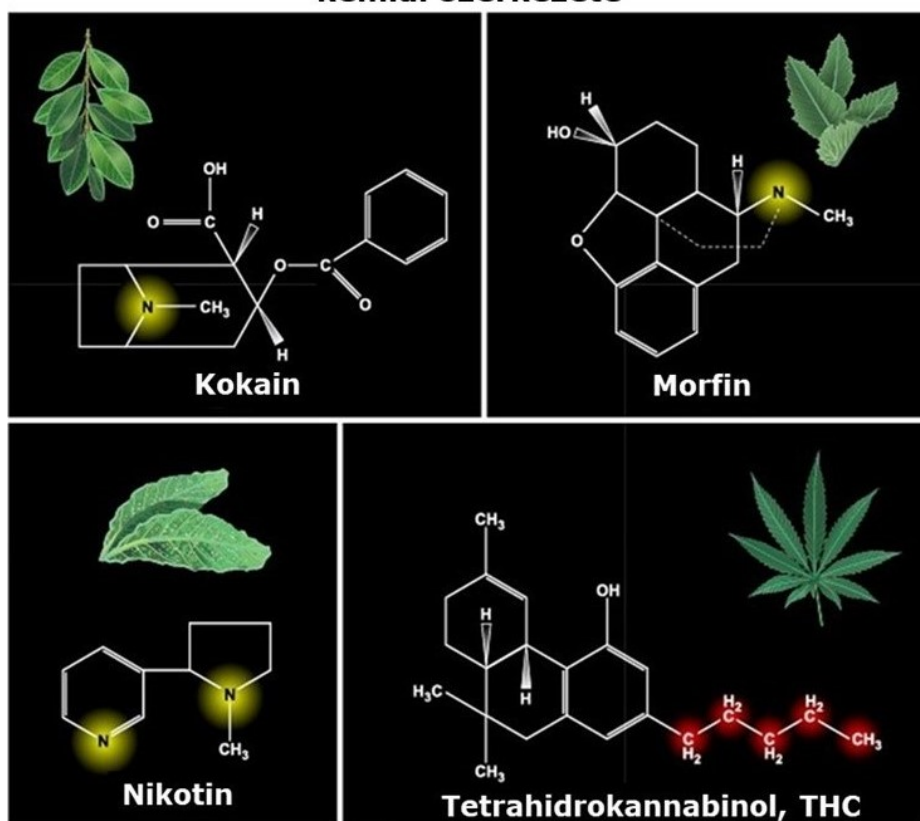
Számos drog hatástanilag kevert tulajdonságokat mutat, ezért az egyes vegyületek csoportba sorolása nem is mindig egyszerű. A kendernövény fő hatóanyaga, a tetrahydrocannabinol (THC) ebből a szempontból is az egyik legkomplexebb hatású vegyület; hibrid hatásspektrumát jól illusztrálja centrális elhelyezkedése a képen (1. ábra).

A THC és a kenderben előforduló többi fitokannabinoid molekula is szekunder metabolitok ugyan, de nem alkaloida vegyületek, hiszen hiányzik belőlük az N-atom. Kivételnek számít az elsőként leírt pszichoaktív endokannabinoid molekula, az anandamide (N-arachidonoyl ethanolamine) [11], mert ez egy nitrogén atomot is tartalmazó zsírsav-származék ([5Z,8Z,11Z,14Z]-*N*-[2-hydroxyethyl]icosa-5,8,11,14-tetraenamide), bár ezt sem sorolják az alkaloidák közé. A morfin, a kokain és a nikotin viszont jellegzetes alkaloida származékok. Kémiai szerkezetüket a 2. ábra mutatja.

A kendernövényben legalább 500 különböző másodlagos anyagcsere termék

szintetizálódik, ezek többsége (kb. 125 vegyület) a fitokannabinoidok közé tartozik [12]. A mintákban található szekunder metabolitok kémiaiag nagyon változatosak: mono- és szeszkviterpének, terpenoidok, fenolok, flavonoidok, trigliceridek, toxikus szennyező anyagok, de még valódi alkaloida molekulák is képződnek a bioszintézis folyamán (pl. cannabisativine, anhydrocannabisativine, neoechinulin A és dihydroxy-isoechinulin izomerek) [13].

Növényi eredetű élvezeti szerek hatóanyagainak kémiai szerkezete



2. ábra. Növényi eredetű élvezeti szerek hatóanyagainak kémiai szerkezete. Közülük három fontos és közismert alkaloida, de a kenderben található THC egy N-atomot nem is tartalmazó terpenoid struktúra.

A kannabisz és THC forrása, a kender egy Ázsiában őshonos egyéves lágyszárú növény, amit elsősorban rosttartalma miatt haszonnövényként termesztettek és termesztenek ma is. A kendernövény kétlaki, szélporozta, idegen megporzású (allogám). A kétlaki növények olyan növényfajok, amelyek elkülönült ivaros szervekkel rendelkeznek, azaz a hím (porzós) és női (termős) virágzataik külön-külön egyedeken nyílnak (3. ábra). A kendernövény taxonómiai besorolása, az egyes fajok, a termesztett fajták és kultivárok („cultivar”) elnevezései korántsem tekinthetőek véglegesnek [14].

Hazánkban a vadon élő kender (*Cannabis sativa*) mezők, szántók és parlagterületek ruderalis gyomtársulásainak növénye. Az egész világon elterjedt mind vadon termő, mind pedig kultivált haszonnövényként. Korábban meglehetősen jelentős nagyüzemi termesztése Magyarországon manapság teljesen visszaszorult. A kendert azonban a vonatkozó törvényi tiltás ellenére is termesztik illegálisan szabadföldi körülmények között is, vagy üvegházakban, esetleg fóliasátrakban kannabisz drogok előállítására és forgalmazására céljából.

A kétlaki kendernövény és ivaros egyedeinek megjelenési formái



- 1 Herbáriumi minta, *Cannabis sativa* L.
- 2 Herbáriumi minta, *Cannabis indica* Lam. [forrás: McPartland and Guy (2017)]
- 3 Hím- (balra) és női virágzatú (jobbra) kendernövények
- 4 Hím növény példány ('porzós' kender)
- 5 Nőivarú növény példány ('magvas' kender)

3. ábra. A porzós és a női virágzatú kétlaki kendernövények alaktana.

A kender elterjedt növény, ami a mérsékelt és a meleg éghajlaton is sokfelé megterem; a botanikai- és/vagy rendszertani- (taxonómia) szempontokból megkülönböztetett kender fajokat (esetleg fajtákat, változatokat) Közép-Ázsia különböző részeiről származtatják. A rostonövény virágpora (pollen) allergén hatású. A valódi kender virágpora viszont nem annyira egészség károsító, mint a tőle taxonómiai teljesen elkülönülő, csupán névrokoságban lévő „vadmender”-ként elhíresült parlagfű, a fészkes-virágzatúak (*Asterales*, korábban *Compositae*) közé tartozó *Ambrosia elatior* gyomnövény ártalmas pollenje.

A *Cannabis sativa* növény anyagcsere folyamataiban egyebek között fitokannabinoidokat szintetizál és tárol is a hajtásokon ülő ragadós, mirigyes, gyantás fedőszőrökben (trichomákban), amelyek főképpen a növényi hajtásvégeken találhatók, és a legnagyobb sűrűségben a nőivarú egyedek termős virágzatában fordulnak elő. A trichómák viszkózus, ragacsos gyantarétege védőgátat képez a gombákkal, rovarokkal és a növényevőkkel

szemben. A növényi védekező funkciókon túl a trichómák működése miatt ragadós a drogként is használt „fű” és deres maga az élő növény: a fedőszőrök termelik ugyanis azt a gyantát, amelyekből a hasis változatok, a BHO-k („butane hash oil”), shatterek és waxok készülnek.

A szárított, megtermékenyítetlen (termős) kendervirágzatot hívják marijuanának, illetve marihuánának (4. ábra). Ennek jellegzetes fogyasztási módja a száraz növényi törmelék cigaretta-papírba sodrása, a jobb éghetőség kedvéért gyakran dohánnyal is keverve. A „joint” jelentése: csak marihuánát tartalmazó cigaretta. Ha dohánnyal kevert a marihuána, akkor inkább „spliff” a készítmény szleng megnevezése.



4. ábra. A változatos kannabisz drogok két domináns megjelenési formája.

Hasonlóan a legtöbb kábítószerhez, a kannabisz drogformulák is nagyon változatosak. Szekrényekben, polcokon, fiókok mélyén, asztalokon, hátizsákban, iskolatáskában, de akár nadrág- és kabátzsebekben lapulhatnak a drogozáshoz szükséges kellékek, amiket a szakirodalom és egyre inkább a köznyelv is parafernáliáknak nevez (5. ábra). A tárgyiasult parafernáliákon (pipa, gyanta, morzsolt növényi szárítmányok stb.) túl a marihuána használatot, így a füves cigaretták szívását többnyire egy jellegzetes és összetéveszthetetlen szag is kíséri, amit a füstben lévő illékony kénvegyületek, terpének és flavonoidok okoznak.

A rostot és drogokat is szolgáltató kendernövény bizonyos értelemben gyógynövény is, vagy legalábbis a múltban annak tekintették. A kendermag (ami botanikailag a női virágzatokon képződő makkocskas-termés) a korábbi években hivatalosan bejegyzett gyógyhatású termék volt Magyarországon

semen cannabis, illetve *fructus cannabis* megnevezéssel. A jelenleg érvényes Magyar Gyógyszerkönyv „Pharmacopoea Hungarica” (*Ph. Hg.*) viszont már nem tartalmazza ezt a készítményt.

Kannabisz drogos 'kellékek' - parafernáliák



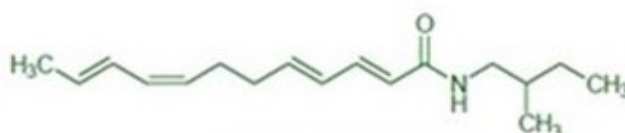
5. ábra. Kannabisz drogtípusok (parafernáliák) sokfélesége.

Érdeemes annak is utána nézni, hogy mennyiben kurrens tudományos téma a kannabisz kérdéskör, illetve a kannabinoidik kutatása? A National Library of Medicine PubMed adatbázisa (*NLM-MedLine*) a szakterület néhány releváns kulcsszavának webes keresése során az alábbi találatokat adta: „cannabis” 35,229 előfordulás; „marijuana” 47,691; „hashish” 35,735; „THC” 14,505; „tetrahydrocannabinol” 12,629; „cannabinoid receptor” 18,722; „CB receptor” 11,054; „phytocannabinoid” 1,346; „endocannabinoid” 13,373; „medical cannabis” 14,506. A viszonylag nagy találati számok azt igazolják, hogy a kender hatóanyagainak és a kannabinoidok hatásmechanizmusának megismerése kétségtelenül a napjainkban folyó kutatások centrumában vannak. Ha a keresés során a publikációk megjelenésének idővonalát is követjük, akkor dinamikus növekedést figyelhetünk meg a kannabisz témában közölt szaktudományos cikkek számában.

A kannabiszról és használatáról körülbelül 12 000 évvel ezelőtti korszakból

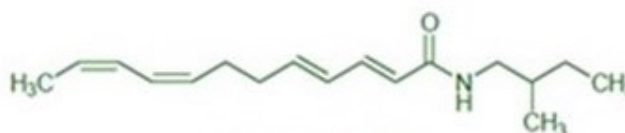
vannak adatok (vagy legalábbis sejtések) a közép-ázsiai Altaj-hegység vidékéről. A kendernövény és a kendermag folyamatosan kísérte a nomád népek vándorlását. A kannabisz gyógyászati felhasználására vonatkozó történeti értékű legkorábbi feljegyzések Kínára, Egyiptomra és Görögországra (Hérodotosz, Dioszkoridész) vonatkoztak, majd feltűntek forrásadatok a rómaiaktól (Római Birodalom) is, főleg az idősebb Plinius és Galenus révén. A 19. században olyan orientalisták, mint Silvestre de Sacy (orientalista nyelvész, pl. a hashish név etimológiájának ismertetője) és a muszlim és indiai kultúrákkal kapcsolatba kerülő nyugati orvosok (O'Shaughnessy és Moreau de Tours) ismertették és javasolták a kannabisz gyógyászati felhasználásának lehetőségeit Európában.

Kannabinoid hatású neolignán és alkamid hatóanyagok a bíbor kasvirág gyökeréből



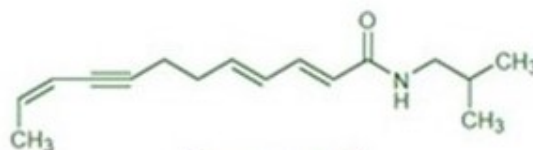
Compound 1

dodeca-2E,4E,8Z,10E-tetraenoic acid 2-methylbutylamide



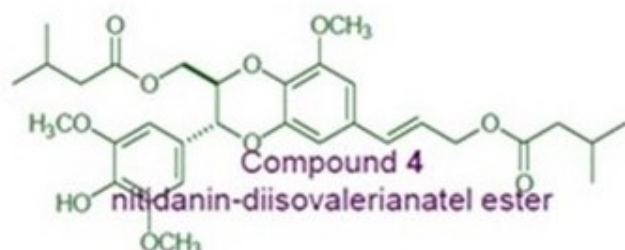
Compound 2

dodeca-2E,4E,8Z,10Z-tetraenoic acid 2-methylbutylamide



Compound 3

dodeca-2E,4E,10Z-trien-8-ynoic acid isobutylamide



Compound 4

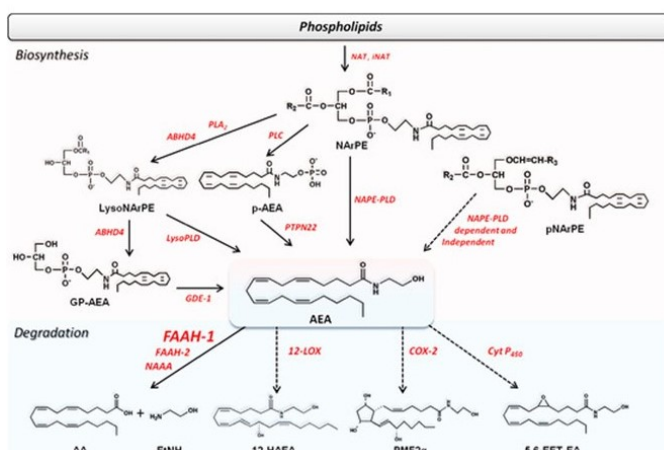
nitidanin-diisovalerianatol ester

6. ábra. *Echinacea purpurea* gyógynövény gyökerében azonosított fitokannabinoid hatóanyagok kémiai szerkezete.

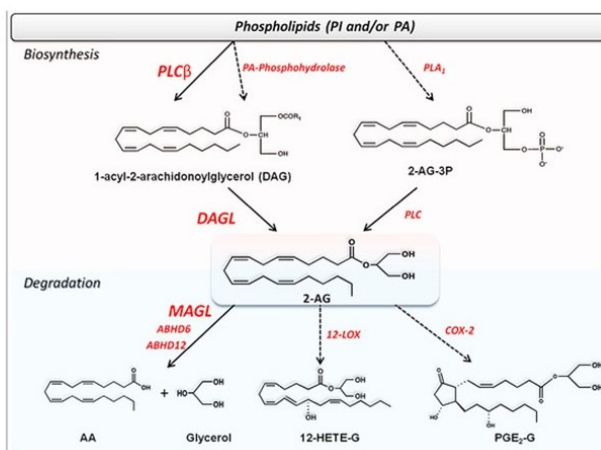
A fő pszichoaktív fitokannabinoid, a tetrahidrokannabinol (THC) szerkezetét Izraelben Mechoulam és Gaoni határozták meg 1964-ben [15]. Ez a felfedezés megnyitotta a kaput számos későbbi fejlesztés előtt az endokannabinoid rendszer (ECS) kutatásának területén. Az ECS tudományos ismereteinek fejlődése új kontextusba helyezi a kannaabisz liberalizációjáról szóló szakmai és társadalmi vitákat is.

Endokannabinoidok: kémiai szerkezet és bioszintézis

N-arachidonylethanolamine (AEA, anandamide)



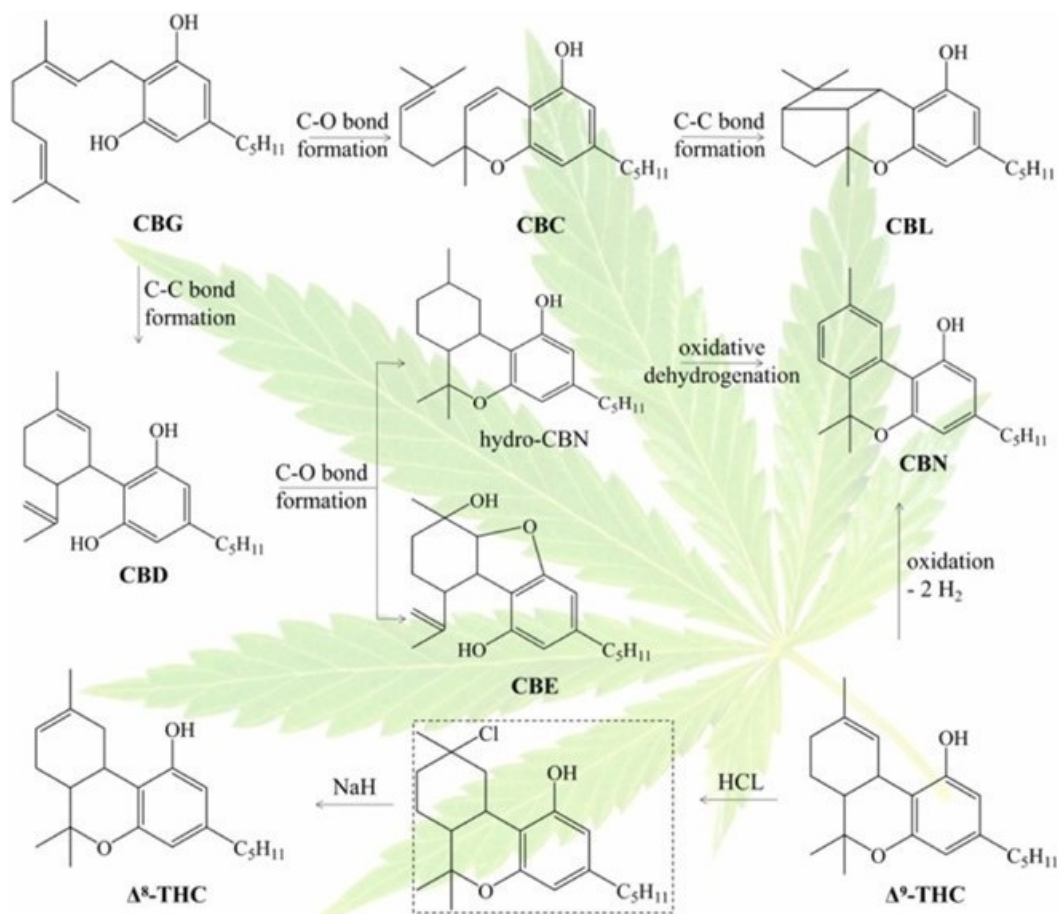
2-arachidonoylglycerol (2-AG, noladin ether)



7. ábra. A két legismertebb, domináns endokannabinoid molekula szerkezetének és keletkezésének vázlatos bemutatása.

A fitokannabinoidokról sokáig úgy gondolták, hogy csak a *Cannabis* növény-nemzetségben fordulnak elő, de mára *Rhododendron* fajokban, egyes hüvelyesekben, a *Radula* („liverwort”, májfű) nemzetségben és néhány gombában is felfedezték őket [16]. Saját kutatásunkban a bíbor kasvirág (*Echinacea purpurea*) gyökerében mutattunk ki új fitokannabinoid hatóanyagokat, amelyek az alkamidok és a neolignánok közé tartoznak [17]. Ebben a kísérletes munkában az SZTE GYTK Farmakognóziai Intézet, az MTA SZBK Biokémiai Intézet és az MTA KOKI együttműködő kutatói vettek részt. Az *Echinacea purpurea* gyökereiből kivont kloroformos extraktum kivonatának többszöri kromatográfiás elválasztása 19 vegyület izolálásához vezetett. Négy természetes terméket, közülük három alkamidot és egy nitidanin-diizovalerianátot azonosítottak gyógyszer-kémikus kollégáink, és öt további eredeti új vegyületet mutattak ki ebben a gyógynövény fajban.

A négy újonnan azonosított anyag kémiai szerkezetét a 6. ábra mutatja. Patkány agyi membránfrakciókban végzett receptor-közvetített, agonista ligand indukált G-protein aktivációs *in vitro* biokémiai kísérletek alapján az új molekulák parciális és inverz agonista ligandoknak mutatkoztak.



CBG: Cannabigerol, **CBC:** Cannabichromene, **CBL:** Cannabicyclol
CBE: Cannabielsoil, **CBN:** Cannabinol, **THC:** Tetrahydrocannabinol

8. ábra. Fitokannabinoid hatóanyagok: nevezéktan és kémiai szerkezet.

Eddig kétféle endogén kannabinoid-receptor agonistát azonosítottak. Ezek többszörösen telítetlen zsírsavak etanolamidjai – az arachidonil-etanolamid (anandamid, „anandamide”) az amidsorozat legismertebb vegyülete [18] – és a 2-arachidonil-glicerol, az egyetlen ismert endokannabinoid az észter-sorozatban. Most bemutatunk egy példát egy harmadik, éter típusú endokannabinoidra, a 2-arachidonil-gliceril-éterre (noladin-éter), amelyet sertésagyból izoláltak [19].

A (-)-Delta9-tetrahydrokannabinol (Δ^9 -THC) és a (-)-kannabidiol a kender-

növény domináns hatóanyagai eltérő farmakológiai profilokkal: a Δ^9 -THC aktiválja a kannabinoid CB1 és CB2 receptorokat, azonban a (-)-kannabidiol nem. Egy sor további fitokannabinoid, így a nabidiol-DMH (DMH-1,1-dimetil-heptil-), (+)-7-OH-kannabidiol-DMH, és a (+)-7-COOH-kannabidiol-DMH egyaránt mutatott központi és perifériás (bélrendszeri, gyulladásgátló és perifériás fájdalom) hatásokat is egerekben. Bár az összes (+)-kannabidiol kötődik a kannabinoid CB1 és CB2 receptorokhoz, csak a (+)-7-OH-kannabidiol-DMH volt centrálisan aktív, míg a további (+)-kannabidiol analóg csak a periférián működött, pl. markánsan gátolta a székletürítést. A (+)-kannabidiol-DMH és a (+)-7-OH-kannabidiol-DMH hatásait részben antagonizálta a kannabinoid CB1 receptor antagonist SR141716, de nem hatott rá a szelektív CB2 receptor antagonist SR144528 kezelés CB1(-/-) genotípusú receptorhiányos „knockout” egerekben [20, 21]. A legfontosabb bioaktív fitokannabinoidok kémiai szerkezetét, továbbá a vegyületek képződésének és átalakulásának vázlatos folyamatait a 8. ábra illusztrálja.

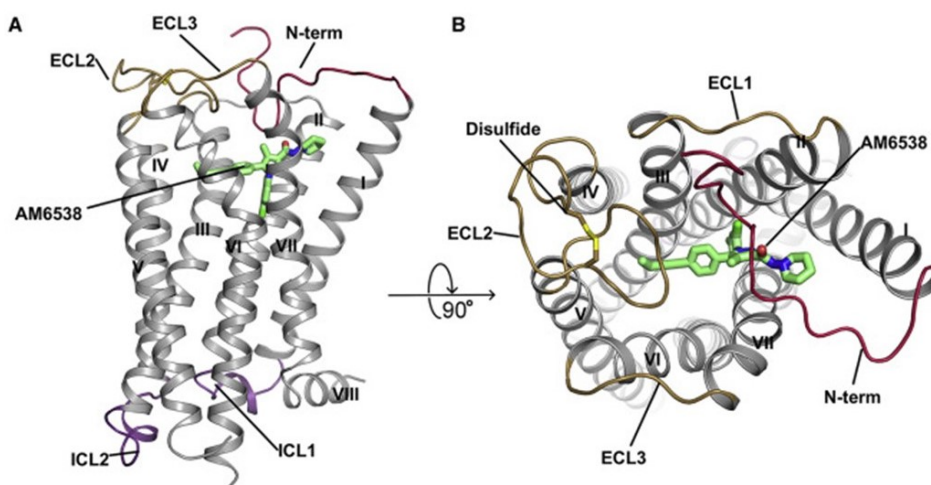
3. táblázat. A CB1 és a CB2 kannabinoid receptorok jellegzetességei

A kannabinoid receptorok tulajdonságai		
A receptor neve	CB1 receptor	CB2 receptor
Típusa	7TM GPCR (class A)	7TM GPCR (class A)
A receptor fehérje mérete	472 aminosav	360 aminosav
A proteint kódoló humán gén neve és kromoszomális lokalizációja	CNR1 gén, 6-os kromoszóma, 6q15 lókus, 8 exon	CNR2 gén, 1-es kromoszóma, 1p36.1 lókus, 5 exon
Heterodimerizációs receptor partnerek	Adenosine A _{2A} receptor, D2 dopamin receptor, mű-opioid receptor (MOR), CB2	CXCR4 chemokine receptor, CB1 receptor
Endogén ligand(ok)	2-Arachidonoylglycerol (teljes agonista); Anandamide (parciális agonista)	2-Arachidonoylglycerol (2-AG)
Szelektív agonista ligandok	Arachidonylcyclopropylamide (ACPA), WIN55,212-2 Arachidonyl-2-chloroethylamide (ACEA)	β -caryophyllene (BCP), LEI-102, APD371, HU308, CP55,940
Szelektív antagonist ligandok	AM251 (Tocris) CP945598 (Tocris) Rimonabant (SR)	AM630 (inverz agonista), SR144528, AM10257
Jellemző jelátviteli útvonalak	Gi/o aktiváció, cAMP \downarrow , Ca ²⁺ influx \downarrow , β -arrestin, MAPK...	Erk1/2 és Akt foszforiláció, Gs indukált IL6 szekréció

A fitokannabinoidok, endokannabinoidok és szintetikus analógjainak biológiai hatásait sejt felszíni, pontosabban a sejtmembránokba integrálódott kannabinoid receptor fehérjék (CB receptorok) közvetítik. A kannabinoid receptorok: CB1 és CB2, két G-fehérje-kapcsolt úgynevezett 7TM szerkezetű, egyetlen, a plazmamembránok lipid kettős rétegébe merülő feltekeredett fehérjeláncból álló receptor, amelyek mind a központi, mind pedig a perifériás idegrendszerben is előfordulnak és szerteágazó biológiai hatásokat közvetítenek [22]. A CB2 receptorok megtalálhatók még egyes perifériás szövetekben és szervekben is, pl. lép, mandula, csecsemőmirigy, zsírsejtek, különféle vérsejtek, továbbá fontos szerepet játszanak az immunrendszer működésében is.

Mindkét CB receptor fehérjét sikeresen kristályosították szelektív ligandjuk jelenlétében (ko-kristályosítás), majd meghatározták a ligand-receptor komplex nagy felbontású röntgen-diffrakciós szerkezetét [23-25]. A CB1 receptor - AM6538 agonista komplex szerkezetét a 9. ábra mutatja be.

Az emberi CB1 kannabinoid receptor kristályszerkezete

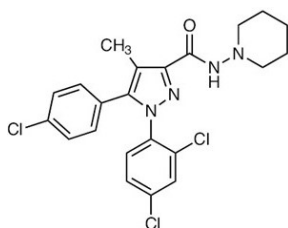


Hua et al., 2016, Cell **167**, 750–762.

9. ábra. A CB1 receptor-AM6538 agonista komplex kristályszerkezete. A hét transzmembrán hélix (7TM régiók), az extracelluláris (ECL1-3) és az intracelluláris (ICL1-3) hurkok a CB1 receptor kristály-szerkezetének alapján meghatározott relatív helyzete.

A CB1 receptor szelektív SR141716 jelű antagonistá ligand (rimonabant, Acomplia, Zimulti) története nagyon tanulságos, de sajnos nem nevezhető egy sikeres sztorinak. Két évvel gyógyszerként való bevezetése és sikeresen felfutó forgalmazása után a Sanofi-Aventis vállalat ezt a terméket kényszerűségből visszavonta. Gyógyszerként való alkalmazása előtt a kötelező preklinikai vizsgálatok során kimutatták, hogy napi 20 mg rimonabant szignifikánsan

csökkentette a testsúlyt és a derékbőrséget elhízott emberekben, sőt javította a lipid-profil és a glükóz-kontrollt is. A metabolikus szindróma gyakorisága is jelentősen csökkent a megfigyelések szerint. A rimonabant adagolása biztonságosnak tűnt akár két évig tartó kezelés során is. Gyógyszer-gyógyszer, gyógyszer-élelmiszer vagy gyógyszer-betegség kölcsönhatást sem találtak és mellékhatások (hányinger, szédülés, hasmenés, ízületi fájdalom és hátfájás) is csak viszonylag ritkán fordultak elő [26]. A rimonabant sikertelenségét utóbb kapcsolatba hozták a korábban szelektív CB1 receptor antagonistának deklarált hatóanyag inverz agonista hatásaival is [27].



Rimonabant

szelektív CB1 receptor antagonist

SR141716; Acomplia, Zimulti (kereskedelmi nevek)
elhízás elleni étvágycsökkentő / anorektikus
gyógyszerként engedélyezték és forgalmazták
Európában (2006)

2008-ban kivonták a forgalomból

súlyos pszichiátriai mellékhatásai miatt
(öngyilkosság!)



10. ábra. Egy kannabisz receptor antagonist gyógyszer, a rimonabant emlékezetes felemelkedése és bukása.

A rimonabant ugyan már nem gyógyszer, ennek ellenére kísérletes tudományos vizsgálata továbbra is folyik. Kutatói munkánk során magunk is dolgoztunk rimonabanttal. Kimutattuk, hogy ez a szelektív CB1 receptor antagonist a heterogén opioid receptorokkal is kölcsönhatásba léphet. CB1 receptor hiányos „knockout” egerek agyában kimutattuk, hogy a rimonabant csökkentette a *mű*- (MOR) és a *delta*- (DOR) opioid receptorok mRNS-ének expresszióját [28]. Kísérletesen igazoltuk, hogy a *mű*-opioid receptorok jelátvitelére rimonabant kezeléssel is gátolható patkány agyban, ráadásul ez a folyamat CB1 receptoroktól független mechanizmussal történt [29]. Mikromoláris koncentrációkban a rimonabant direkt, azaz ebben az esetben is a CB1 receptoroktól független módon gátolta az opioid *delta*-receptorok agonista ligand kötését és a következményes G_{i/o}-fehérje aktivációt a jelátvitel során

[30]. Bizonyítottuk azt is, hogy a κ -opioid (KOR) receptorok ligand kötése és jelátviteli mechanizmusa, továbbá a receptor fehérje expressziója is gátolható volt kis dózisú rimonabant kezeléssel, az inhibícióban ebben az esetben sem működtek közre kannabinoid CB1 receptorok [31].

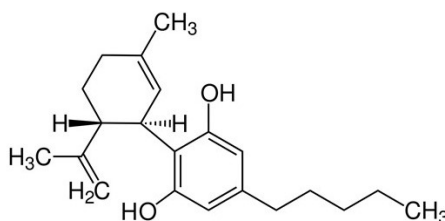
Laboratóriumunk is részt vett rimonabant szerkezeti motívumot tartalmazó többfunkciós bivalens receptor ligandok kutatásfejlesztésében is olaszországi kooperációs partnerekkel együttműködve. Prof. Adriano Mollica és munkatársai egy rimonabant-opioid peptid fúziós hibrid molekulát terveztek és szintetizáltak. Kísérleteink alapján megállapítottuk, hogy az új bivalens vegyület receptor kötődési profilja és biológiai aktivitása szignifikánsan megváltozott a molekulahibridet alkotó kiindulási komponensekhez (szülővegyületek) képest. A bivalens ligand MOR szelektivitása nagyobb volt, mint a kiindulási enkefalin-szerű opioid tetrapetid (Tyr-d-Ala-Gly-Phe) fragmentumé [32]. Két másik ígéretes opioid-kannabinoid bivalens ligand is készült a szegedi és a chietipescarai kutatók együttműködésében, az egyik a CB receptor agonista JWH-018 és az opioid oxycodone konjugátuma volt, míg a másik molekulahibrid a JWH-108-hoz fuzionált opioid tetrapetid volt [33].

Cannabidiol, CBD



2005-ben Kanadában törzskönyvezték a **Sativex** gyógyszert, amely egy görcsoldó, illetve fájdalomcsillapító szájspray SM betegek számára.

Az **Epidiolex** is CBD tartalmú kivonat, amit epilepsziában (főként a Dravet, valamint a Lennox-Gastaut szindróma) szenvedők kezelésére fejlesztett ki a GW Pharmaceuticals brit gyógyszer cég



11. ábra. A Janus-arcú kannabinoid CBD: biztosan nem drog, és már gyógyszerként is funkcionál.

Szegedi laboratóriumainkban a rimonabant származékok kutatásfejlesztése és kísérletes tanulmányozása mellett további kannabinoidokkal kapcsolatos vizsgálatokra is sor került. Az CB receptor endogén agonista noladin éterről kimutattuk, hogy agyi CB2 receptorok közreműködésével gátolni képes a MOR aktivációját [34]. Egy másik kísérletsorozatban pedig azt igazoltuk, hogy

hosszabb időtartamú krónikus szisztémás kinurénsav-kezelés régió-specifikus módon fokozta a CB1 kannabinoid receptorok mennyiségét patkány agyban [35]. Molekula-dinamikával és a receptor-ligand kölcsönhatások, valamint az agonistákkal indukált receptor aktiváció folyamatainak számítógépes modellezésével foglalkozó kémikus kollégáink meghatároztak és jellemeztek egy ún. konzervált poláris jelátviteli csatornát, ami a modell szerint fontos szerepet játszik a kannabinoid CB1 receptorok működésében és aktivációjában [36].

Az utóbbi években világszerte megjelent és jelenleg is terjedőben van az ún. **orvosi kannabisz** („medical cannabis”) használata. A kifejezés részben a hatóanyagok típusát jelent, másrészt pedig az újszerű, szemléletváltó (a kannabisz nem drog!) és innovatív gyógykezelési eljárásokra vonatkozik [37, 38].

4. táblázat. Orvosi kannabisz alkalmazások

„Medical cannabis” kezelések végzése a klinikumban különbféle kórképekben és betegségekben			
Hányinger, hányás (vomitus, emesis)	Epilepszia	Elhízás („obesity”)	Tourette- szindróma
Fájdalom	Zöld hályog, glaukóma	Anorexia	Szorongás („anxiety”)
Gyulladások	Szkizofrénia	Parkinson-kór	Depresszió
Szklerózis multiplex	Kardio- vaszkuláris betegségek	Huntington-kór	Pánikbetegség
Autizmus	Iszkémia / sztrók	Álmatlanság	Prion betegség
Poszt-traumás stressz szindróma (PTSD)	Rákbetegségek	Alzheimer-kór	Pszichózisok
Kényszerbetegség, („obsessive compulsive behavior”)	Motoros neuronbetegség, idegsorvadás, (ALS)	Metabolikus szindróma	

Források: Maroon és Bost, *Surgical Neurology International*, 2018, 9:91; Mecha és mtsai. *Handbook of Cannabis and Related Pathologies*. Elsevier; 2017. pp. 893-904.

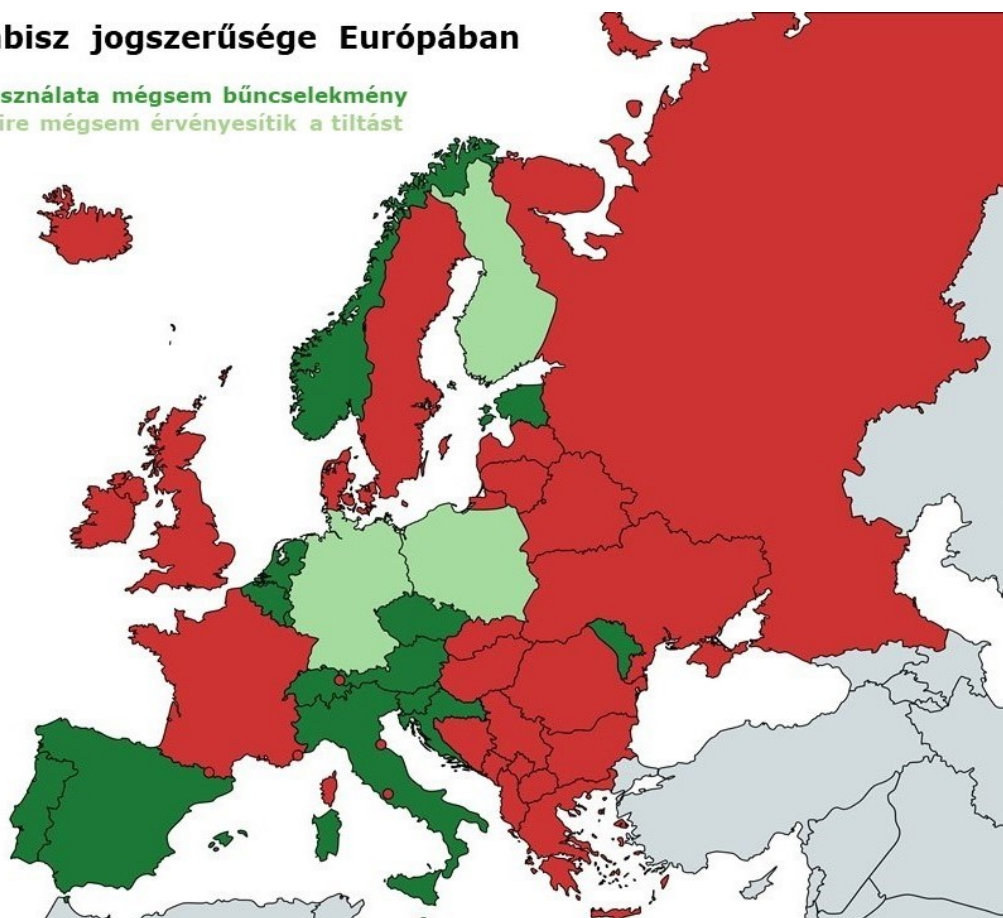
A kannabidiol (CBD), a kendernövényben a második legnagyobb mennyiségben előforduló fitokannabinoid, ami a klinikumban is ígéretes lehet mint gyulladáscsökkentő és fájdalomcsillapító gyógyszer, de akár szorongás-gátlóként, vagy epilepszia ellenes hatóanyagként is bizonyíthat. A kannabidiol a

kender zöld hajtásaiból, de a szárított marihuánából is kinyerhető. A CBD-t és egyéb orvosi kannabisz származékokat sokféle betegség modellben vizsgálták már és terápiás potenciáljukat jelenleg is intenzíven kutatják [39-41].

Napjainkban még mindig nincs egységes jogszabályi háttere a kannabisz drogok és az orvosi kannabisz megítélésének az Európai Unióban, hanem ebben a kérdéskörben jelenleg az egyes tagállamok törvénykezése az irányadó (12. ábra). Friss adat szerint az Európai Unió legnépesebb államában, Németországban 2024. április 1-jén újraszabályozták és lényegében legalizálták a kannabisz fogyasztását.

A kannabisz jogszerűsége Európában

- Tiltott ugyan, de használata mégsem bűncselekmény
- Illegális, de többnyire mégsem érvényesítik a tiltást
- Tiltott / illegális



12. ábra. A kannabisz hatóanyagok és használatuk törvényi megítésének összehasonlítása európai országokban.

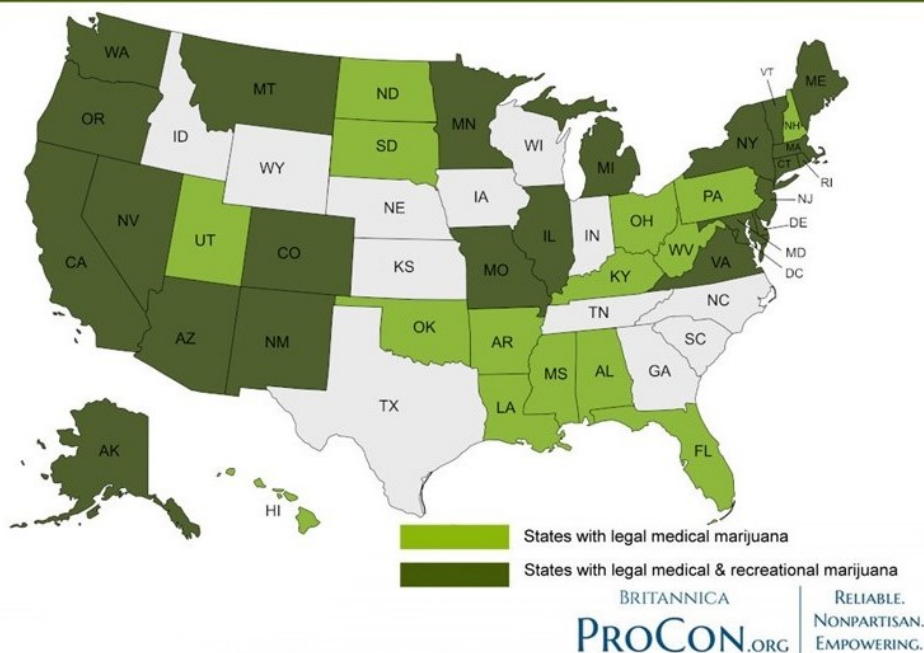
Hazánkban az érvényben lévő törvényi szabályozás még mindig meglehetősen szigorú:

„66/2012. (IV. 2.) kormányrendelet: a kábítószerekkel és pszichotróp anyagokkal kapcsolatban --- 20. *kannabisz:* a magok kivételével a kannabisz

(kender) növény bármilyen elnevezéssel jelölt virágzó vagy termő ágvégződése, amelyekből a gyantát még nem vonták ki; --- 21. *kannabisz növény*: minden *Cannabis* nemzetséghez tartozó növény. **2012. évi C. törvény a Büntető Törvénykönyvből, 461. §:** (2) A 176–180. § alkalmazásában a kábítószer csekély mennyiségű, ha *kannabisz növény* esetén a növényegyedek száma legfeljebb öt. --- A (kannabisz) kábítószer termesztés **alapesetben 5 évig terjedő szabadságvesztéssel** büntetendő. Jelentős mennyiség esetén a büntetési tétel akár **10 év** is lehet.”

A kannabisz (marijuana) törvényi megítélése az USA egyes tagállamaiban

Legal Medical & Recreational Marijuana States



13. ábra. A kannabisz hatóanyagok és használatuk törvényi szabályozásának tagállam szintű különbözőségei az Amerikai Egyesült Államokban.

A kannabisz droghasználat európai elterjedtségét a 15-64 éves korosztályban vizsgálta az ENSZ Kábítószer-ellenőrzési és Bűnmegelőzési Hivatala (United Nations Office on Drugs and Crime, UNODC) 2017 és 2020 között. Néhány ország lakosságának érintettsége az alábbi számarányokkal jellemezhető: Franciaország 11%, Spanyolország 10,5%, Olaszország, Hollandia és Horvátország 10-10%, Csehország és Svájc 9-9%, Finnország 8%, Anglia, Németország, Belgium és Írország 7-7%, Ausztria 6,3%, Portugália 5%, Lengyelország és Szlovákia 3,8-3,8%, Románia 3,5%, Görögország 2,8%,

Szerbia és Ukrajna 2-2%. Magyarország 1,3%-os adatánál csak Törökország 1,1%-os lakosság arányos kannabisz drog-használata volt kisebb. A meglehetősen alacsony szintet mutató (egyben kedvező, sőt hízelgő) hazai kannabisz drogfogyasztási adat akár a törvényi szigor következménye is lehet, vagy esetleg a magyar lakosság viselkedési és szociológiai habitusát jeleníti meg.

Ugyancsak meglepően változatos képet mutat a kannabisz-fogyasztás törvényi megítélése és szabályozása az Amerikai Egyesült Államokban (USA), tükrözve a drogprobléma kérdéskör orvosi-, szaktudományos-, jogi- és társadalmi megítélésének végletes megosztottságát a nagy ország egyes tagállamainak szintjén (13. ábra). Az európai országokhoz hasonlóan a kannabisszal kapcsolatos „drogos ügyek”, de a „medical cannabis” perspektivikus orvosi alkalmazásainak véleményezése és engedélyeztetése erősen átpolitizált.

Napjainkban a kannabisz kérdéskör és a kannabinoidokkal kapcsolatos kutatások is forró pontokat, egyben tudományos kihívásokat jelentenek. A különböző országok és társadalmak, sőt még az egyes emberek viszonyulása a kannabiszhoz továbbra is meglehetősen eltérő és gyakran ellentmondásos is. Változó világunkban a kannabinoid hatóanyagokat egyre kevésbé tekintik addiktív drogoknak, hanem előtérbe került rekreációs szerekként, sőt terápiás gyógyszerként való alkalmazásuk is [42-50]. Arra a kérdésre, hogy a gyorsan terjedő és intenzív reklámozással is támogatott „medical cannabis” használata mennyiben válik be a gyógyításban, vagy inkább csak egy divatos és minden bizonnyal jól jövedelmező üzlet-e, akár úgy is válaszolhatunk, miképpen a drámaíró Shakespeare Hamletje: **„That is the question”**.

Irodalomjegyzék

- [1] Köberl, M., Schmidt, R., Ramadan, E.M., Bauer, R., Berg, G. (2013) The microbiome of medicinal plants: diversity and importance for plant growth, quality and health. *Frontiers in microbiology*, **4**: 400.
- [2] Krishnamurti, C., Rao, S.C. (2016) The isolation of morphine by Serturmer. *Indian journal of anaesthesiology*, **60**: 861-862.
- [3] Singh, S.B., Pelaez, F. (2008) Biodiversity, chemical diversity and drug discovery. *Progress in drug research*, **65**: 143-174.
- [4] Insuasti-Cruz, E., Suárez-Jaramillo, V., Mena Urresta, K.A., Pila-Varela, K.O., Fiallos-Ayala, X., Dahoumane, S.A., Alexis, F. (2022) Natural

- biomaterials from biodiversity for healthcare applications. *Advanced healthcare materials*, **11**: e2101389.
- [5] Bhambhani, S., Kondhare, K.R., Giri, A.P. (2021) Diversity in chemical structures and biological properties of plant alkaloids. *Molecules*, 2021 **26**: 3374-3403.
- [6] Strang, J., Volkow, N.D., Degenhardt, L., Hickman, M., Johnson, K., Koob, G.F., Marshall, B.D.L., Tyndall, M., Walsh, S.L. (2020) Opioid use disorder. *Nature reviews disease primers*, **6**: 3.
- [7] Ciccarone, D.(2021) The rise of illicit fentanyls, stimulants and the fourth wave of the opioid overdose crisis. *Current opinions in psychiatry*, **34**: 344-350.
- [8] Britch, S.C., Walsh, S.L. (2022) Treatment of opioid overdose: current approaches and recent advances. *Psychopharmacology (Berl)*, **239**: 2063-2081.
- [9] Breijyeh, Z., Jubeh, B., Bufo, S.A., Karaman, R., Scranio, L. (2021) Cannabis: A toxin-producing plant with potential therapeutic uses. *Toxins (Basel)*, **13**: 117.
- [10] Rock, K.L., Englund, A., Morley, S., Rice, K., Copeland, C.S. (2022) Can cannabis kill? Characteristics of deaths following cannabis use in England (1998-2020). *Journal of psychopharmacology*, **36**: 1362-1370.
- [11] Devane, W.A., Hanus, L., Breuer, A., Pertwee, R.G., Stevenson, L.A., Griffin, G., Gibson, D., Mandelbaum, A., Etinger, A., Mechoulam, R. (1992) Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*, **258**: 1946-1949.
- [12] Radwan, M.M., Chandra, S., Gul, S., ElSohly, M.A. (2021) Cannabinoids, phenolics, terpenes and alkaloids of *Cannabis*. *Molecules*, **26**: 2774.
- [13] Duggan, P.J. (2021) The chemistry of cannabis and cannabinoids. *Australian journal of chemistry*, **74**: 369-387.
- [14] McPartland, J., Guy, J.W. (2017) Models of Cannabis taxonomy, cultural bias, and conflicts between scientific and vernacular names. *The botanical review*, **83**: 327-381.
- [15] Gaoni, Y., Mechoulam, R. (1964) Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish. *Journal of american chemical society*, **86**: 1646-1647.
- [16] Gülck, T., Møller, B.L. (2020) Phytocannabinoids: origins and bio-synthesis. *Trends in plant sciences*, **25**: 985-1004.
- [17] Hohmann, J., Rédei, D., Forgó, P., Szabó, P., Freund, T.F., Haller, J., Bojnik, E., Benyhe, S. (2011) Alkamides and a neolignan from *Echinacea purpurea*

- roots and the interaction of alkamides with G-protein-coupled cannabinoid receptors. *Phytochemistry*, **72**: 1848-1853.
- [18] Vogel, Z., Barg, J., Levy, R., Saya, D., Heldman, E., Mechoulam, R. (1993) Anandamide, a brain endogenous compound, interacts specifically with cannabinoid receptors and inhibits adenylate cyclase. *Journal of neurochemistry*, **61**: 352-355.
- [19] Hanus, L., Abu-Lafi, S., Frider, E., Breuer, A., Vogel, Z., Shalev, D.E., Kustanovich, I., Mechoulam, R. (2001) 2-arachidonyl glyceryl ether, an endogenous agonist of the cannabinoid CB1 receptor. *Proceedings of the national academy of sciences USA*, **98**: 3662-3665.
- [20] Welling, M.T., Deseo, M.A., Bacic, A., Doblin, M.S. (2022) Biosynthetic origins of unusual cannabimimetic phytocannabinoids in *Cannabis sativa* L: A review. *Phytochemistry*, **201**: 113282.
- [21] Stone, N.L., Murphy, A.J., England, T.J., O'Sullivan, S.E. (2020) A systematic review of minor phytocannabinoids with promising neuroprotective potential. *British journal of pharmacology*, **177**: 4330-4352.
- [22] Howlett, A.C., Abood, M.E. (2017) CB₁ and CB₂ receptor pharmacology. *Advances in pharmacology*, **80**: 169-206.
- [23] Hua, T., Vemuri, K., Pu, M., Qu, L., Han, G.W., Wu, Y., Zhao, S., Shui W., Li, S., Korde, A., Laprairie, R.B., Stahl, E.L., Ho, J.H., Zvonok, N., Zhou, H., Kufareva, I., Wu, B., Zhao, Q., Hanson, M.A., Bohn, L.M., Makriyannis A., Stevens, R.C., Liu, Z.J. (2016) Crystal structure of the human cannabinoid receptor CB₁. *Cell*, **167**: 750-762.
- [24] Shao, Z., Yin, J., Chapman, K., Grzemska, M., Clark, L., Wang, J., Rosenbaum, D.M. (2016) High-resolution crystal structure of the human CB1 cannabinoid receptor. *Nature*, **540**: 602-606.
- [25] Li, X., Hua, T., Vemuri, K., Ho, J.H., Wu, Y., Wu, L., Popov, P., Benchama, O., Zvonok, N., Locke K., Qu L., Han G.W., Iyer M.R., Cinar, R., Coffey, NJ, Wang, J, Wu M, Katritch, V, Zhao, S, Kunos, G, Bohn, LM, Makriyannis, A, Stevens, RC, Liu, ZJ. (2019) Crystal structure of the human cannabinoid receptor CB2. *Cell*, **176**: 459-467.
- [26] Patel, P.N., Pathak, R. (2007) Rimonabant: a novel selective cannabinoid-1 receptor antagonist for treatment of obesity. *American Journal of health-system pharmacy*, **64**: 481-489.
- [27] Soler-Cedeno, O., Xi, Z.X., (2022) Neutral CB1 receptor antagonists as pharmacotherapies for substance use disorders: rationale, evidence, and challenge. *Cells*, **11**: 3262.

- [28] Páldyová, E., Bereczki, E., Sántha, M., Wenger, T., Borsodi, A., Benyhe, S. (2007) Altered gene expression and functional activity of opioid receptors in the cerebellum of CB1 cannabinoid receptor knockout mice after acute treatments with cannabinoids. *Acta biologica hungarica*, **58** Suppl: 113-129.
- [29] Zádor, F., Ötvös, F., Benyhe, S., Zimmer, A., Páldy, E. (2012) Inhibition of forebrain μ -opioid receptor signaling by low concentrations of rimonabant does not require cannabinoid receptors and directly involves μ -opioid receptors. *Neurochemistry international*, **61**:378-388.
- [30] Zádor, F., Kocsis, D., Borsodi, A., Benyhe, S. (2014) Micromolar concentrations of rimonabant directly inhibits delta opioid receptor specific ligand binding and agonist-induced G-protein activity. *Neurochemistry international*, **67**: 14-22.
- [31] Zádor, F., Lénárt, N., Csibrány, B., Sántha, M., Molnár, M., Tuka, B., Samavati, R., Klivényi, P., Vécsei, L., Marton, A., Vizler, C., Nagy, G.M., Borsodi, A., Benyhe, S., Páldy, E. (2015) Low dosage of rimonabant leads to anxiolytic-like behavior via inhibiting expression levels and G-protein activity of kappa opioid receptors in a cannabinoid receptor independent manner. *Neuropharmacology*, **89**: 298-307.
- [32] Mollica, A., Pelliccia, S., Famigliani, V., Stefanucci, A., Macedonio, G., Chiavaroli, A., Orlando, G., Brunetti, L., Ferrante, C., Pieretti, S., Novellino, E., Benyhe, S., Zádor, F., Erdei, A., Szűcs, E., Samavati, R., Dvorácskó, S., Tömböly, C., Ragno, R., Patsilnakos, A., Silvestri, R. (2017) Exploring the first Rimonabant analog-opioid peptide hybrid compound, as bivalent ligand for CB1 and opioid receptors. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, **32**: 444-451.
- [33] Dvorácskó, S., Keresztes, A., Mollica, A., Stefanucci, A., Macedonio, G., Pieretti, S., Zádor, F., Walter, FR, Deli, MA, Kékesi, G, Bánki, L, Tuboly, G, Horváth, G, Tömböly, C. (2019) Preparation of bivalent agonists for targeting the mu opioid and cannabinoid receptors. *European journal of medicinal chemistry*, **178**: 571-588.
- [34] Páldyová, E., Bereczki, E., Sántha, M., Wenger, T., Borsodi, A., Benyhe S. (2008) Noladin ether, a putative endocannabinoid, inhibits mu-opioid receptor activation via CB2 cannabinoid receptors. *Neurochemistry international*, **52**: 321-328.
- [35] Zádor, F., Nagy-Grócz, G., Dvorácskó, S, Bohár Z, Cseh EK, Zádori D, Párdutz, Á., Szűcs, E., Tömböly, C., Borsodi, A., Benyhe, S., Vécsei, L. (2020) Long-term systemic administration of kynurenic acid brain region

- specifically elevates the abundance of functional CB1 receptors in rats. *Neurochemistry international*, **138**: 104752.
- [36] Sarkar, A., Mitra, A., Borics, A. (2023) All-atom molecular dynamics simulations indicated the involvement of a conserved polar signaling channel in the activation mechanism of the type I cannabinoid receptor. *International journal of molecular sciences*, **24**: 4232.
- [37] Amin, M.R., Ali, D.W. (2019) Pharmacology of medical cannabis. *Advances in experimental medicine and biology*, **1162**: 151-165.
- [38] Pisanti, S., Bifulco, M. (2019) Medical Cannabis: A plurimillennial history of an evergreen. *Journal of cellular physiology*, **234**: 8342-8351.
- [39] Mecha, M., Feliú, A., Carrillo-Salinas, F., Guaza, C. (2017) *Handbook of Cannabis and Related Pathologies*. Elsevier; p. 893-904.
- [40] Maroon, J., Bost, J. (2018) Review of the neurological benefits of phytocannabinoids. *Surgical neurology international*, **9**: 91.
- [41] Blebea, N.M., Pricopie, A.I., Vlad, R.A., Hancu, G. (2024) Phytocannabinoids: Exploring pharmacological profiles and their impact on therapeutical use. *International journal of molecular sciences*, **25**: 4204.
- [42] Cerdá, M., Mauro, C., Hamilton, A., Levy, N.S., Santaella-Tenorio, J., Hasin, D., Wall, M.M., Keyes, K.M., Martins, S.S. (2020) Association between recreational marijuana legalization in the United States and changes in marijuana use and Cannabis use disorder from 2008 to 2016. *JAMA Psychiatry*, **77**: 165-171.
- [43] Gabarin, A., Yarmolinsky, L., Budovsky, A., Khalfin, B., Ben-Shabat, S. (2023) Cannabis as a source of approved drugs: A new look at an old problem. *Molecules*, **28**: 7686.
- [44] Canseco-Alba, A, Rodríguez-Manzo, G. (2023) *Cannabis*: Drug of abuse and therapeutic agent, two sides of the same coin. *Revisita de investigacion clinica*, **75**:105-128.
- [45] Maccarrone, M., Di Marzo, V., Gertsch, J., Grether, U., Howlett, A.C., Hua, T., Makriyannis, A., Piomelli, D., Ueda, N., van der Stelt, M. (2023) Goods and bads of the endocannabinoid system as a therapeutic target: Lessons learned after 30 years. *Pharmacological reviews*, **75**: 885-958.
- [46] Dawson, D., Stjepanović, D., Lorenzetti, V., Cheung, C., Hall, W., Leung, J. (2024) The prevalence of cannabis use disorders in people who use medicinal cannabis: A systematic review and meta-analysis. *Drug and alcohol dependence*, **257**: 111263.
- [47] Czégény, Z., Nagy, G., Babinszki, B., Bajtel, Á., Sebestyén, Z., Kiss, T., Csupor-Löffler, B., Tóth, B., Csupor, D. (2120) CBD, a precursor of THC in

- e-cigarettes. *Scientific reports*, **11**: 8951.
- [48] Vida, R.G., Strauss, L.V., Bajtel, Á., Kiss, T., Csupor, D., Fittler, A. (2023) Safety and risks of CBD oils purchased online: unveiling uncertain quality and vague health claims. *Frontiers in pharmacology*, **14**: 1273540.
- [49] Rhee, T.G., Rosenheck, R.A. (2022) Admissions to substance use treatment facilities for cannabis use disorder, 2000-2017: Does legalization matter? *American journal of addictions*, **31**: 423-432.
- [50] Charitos, I.A., Gagliano-Candela, R., Santacroce, L., Bottalico, L. (2021) The Cannabis spread throughout the continents and its therapeutic use in history. *Endocrine, metabolic and immune disorder - drug targets*, **21**: 407-417.



Benyhe Sándor részmunkaidős nyugalmazott tudományos tanácsadó a HUN-REN Szegedi Biológiai Kutatóközpont Biokémiai Intézetében, ahol 2022-ig az akkortájt megszűnt Opioid Receptor Kutatócsoportot vezette. Biológus diplomáját a szegedi József Attila Tudományegyetem Természettudományi Karán 1981-ben szerezte. Egyetemi doktori fokozatát 1991-ben, a biológiai tudomány kandidátusa minősítést 1994-ben kapta meg. 2006 óta az MTA Doktora cím birtokosa. Tagja az MTA köztestületének és az MTA Peptidkémiai Munkabizottságának. Az SZTE SZAOK Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola oktatója és tisztagja. Negyvenkét éven keresztül folytatott neurobiokémiai alapkutatót és hatóanyag (receptor-ligand) fejlesztést a G-protein kapcsolt receptorok szakterületen. A neuropeptidok köréből az opioid és antiopiát peptidok családját kutatta és a szerkezet-hatás összefüggések elemzése mellett szintetikus peptid ligandanalógok fejlesztésével is foglalkozott. A ligand-receptor kölcsönhatások átfogó tanulmányozásán kívül a transzmembrán jelátviteli utakban résztvevő proteinek működésének vizsgálata állt érdeklődése középpontjában. Mentorált doktorandusz tanítványai közül tíz szerzett PhD fokozatot.

POLICIKLUSOS AROMÁS SZÉNHIĐROGÉNEKEL SZENNYEZETT TALAJOK KÁRMENTESÍTÉSI MÓDSZEREI

Nagy Kinga^{1,2}, Vértessy G. Beáta^{1,2}
**¹Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem,
Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar,
Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudományi Tanszék**
²HUN-REN Természettudományi Kutatóközpont, Enzimológiai Intézet

Összefoglalás





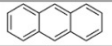



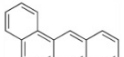
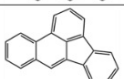
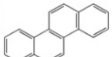
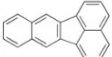
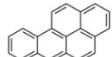
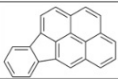

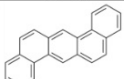
A policiklusos aromás szénhidrogének (PAH) kondenzált aromás gyűrűkből felépülő, rendkívül lipofil vegyületek, melyek többnyire tökéletlen égési folyamatokban keletkeznek. A környezetben tartósan megmaradnak, és rendkívül káros egészségügyi hatásokat okozhatnak. A PAH-okkal szennyezett talajok helyreállítása kihívást jelent ezen vegyületek toxicitása és mutagenitása miatt. A PAH-szennyezett talajok kezelésére különféle kármentesítési technikákat fejlesztettek ki, beleértve fizikai, kémiai és biológiai elven működő módszereket is. A cikkben részletesen bemutatjuk és értékeljük a jelenleg talajkármentesítésre használt módszereket. A szennyezett talaj kármentesítési technikájának kiválasztásakor több szempontot is figyelembe kell venni. Ilyen például a szennyezés típusa, koncentrációja és eloszlása, a helyszín körülményei, a szabályozási követelmények, a költségek és az időkorlátok. Olyan tényezőket is figyelembe kell venni, mint a technika hatékonysága, a környezeti hatás és a hosszú távú fenntarthatóság. Ezért fontos, hogy a talajmentesítési módszer kiválasztása előtt alapos helyszínértékelést és megvalósíthatósági tanulmányt készítsenek. Ezenkívül gyakran előnyös a különböző módszerek kombinálása vagy egymás utáni alkalmazása a kármentesítési teljesítmény és hatékonyság optimalizálása érdekében.

Bevezetés

A policiklusos aromás szénhidrogének (PAH) olyan szerves vegyületek csoportja, amelyek több kondenzált aromás gyűrűből állnak. Elsősorban tökéletlen égés során, mint pl. a kőszén, a nyersolaj vagy a benzin pirolízisekor keletkeznek. Az Amerikai Egyesült Államok Környezetvédelmi Ügynöksége (US EPA) által felsorolt 16 elsődleges szennyezőként („priority pollutants”) azonosított PAH szerkezetét és néhány fizikai-kémiai tulajdonságát az 1. táblázat foglalja össze. Ezen 16 PAH-referenciavegyület körét a US EPA részint toxicitásuk és az emberre vonatkozó expozíciós potenciáljuk, részint pedig a veszélyes anyagokkal szennyezett területeken tapasztalt előfordulási gyakoriságuk, valamint az egyes kongenerekre rendelkezésre álló ismeretek mennyisége

alapján állította össze. Más, heterociklusos PAH-ok aromás gyűrűik szerkezetében olyan atomokat is tartalmazhatnak, mint a kén, nitrogén és oxigén. Kémiai természetüket tekintve semleges, hidrofób, apoláris molekulák. Fizikai és kémiai jellemzőik, mint például a vízdoldhatóság (a 16 US EPA PAH-ra vonatkozóan $1,9 \times 10^{-7}$ – $1,59 \times 10^{-3}$ g/l) és a hidrofobicitás, függenek a molekulatömegetől, illetve az atomi összetételtől, így ezek a jellemzők eltéréseit okoznak az egyes kongenerek illékonyságában, a különböző oldószerekben mutatott oldhatóságában és a biogeokémiai ciklus során tapasztalható viselkedésében.

1. táblázat. Az Amerikai Egyesült Államok Környezetvédelmi Ügynöksége (US EPA) által felsorolt 16 elsődleges szennyezőként („priority pollutants”) azonosított PAH szerkezete és néhány fizikai-kémiai tulajdonsága

Név	Képlet	Szerkezet	Molekulatömeg [g/mol]	Olvadáspont ^a [°C]	Forráspont ^a [°C]	LogK _{ow} ^a	Vízdoldhatóság 25°C (µg/L) ^a
Naftalin	C ₁₀ H ₈		128	81	218	3,00–4,00	3,17 × 10 ⁴
Acenaftilén	C ₁₂ H ₈		152	95	270	3,70	-
Acenaftén	C ₁₂ H ₁₀		154	96,2	279	3,92–5,07	3,93 × 10 ³
Fluorén	C ₁₃ H ₁₀		166	115-116	294	4,18	1,98 × 10 ³
Antracén	C ₁₄ H ₁₀		178	218	342	4,46–4,76	73
Fenantrén	C ₁₄ H ₁₀		178	100,5	338	4,45	1,29 × 10 ³
Fluorantén	C ₁₆ H ₁₀		202	108,8	383	4,90	260
Pirén	C ₁₆ H ₁₀		202	150,4	393	4,90	135
Benzo(a)antracén	C ₁₈ H ₁₂		228	160,7	425	5,61–5,70	14
Krizén	C ₁₈ H ₁₂		228	253,8	431	5,61	2
Benzo(b)fluorantén	C ₂₀ H ₁₂		252	168,3	481	6,57	1,2 ^b
Benzo(k)fluorantén	C ₂₀ H ₁₂		252	215,7	480	6,84	0,76
Benzo(a)pirén	C ₂₀ H ₁₂		252	178,1	496	6,004	3,8
Indeno(1,2,3-cd)pirén	C ₂₂ H ₁₂		276	163	536	7,66	62
Benzo(g,h,i)perilén	C ₂₂ H ₁₂		276	278,3	542	7,23	0,26
Dibenzo(a,h)antracén	C ₂₂ H ₁₄		278	266,6	535	5,80–6,50	2,49 ^b

^aLukić B. et al. [29]

^bNCBI [1]

A PAH-ok környezetszennyező anyagok, mivel negatív hatással lehetnek az emberi egészségre és a környezetre egyaránt, károsak lehetnek a vadon élő állatokra, és megzavarhatják az ökoszisztémákat. Toxicitásuk szerkezetüktől, méretüktől és gyűrűszámuktól függ. Egyes PAH-kongenereknek való kitettséget összefüggésbe hozták a rák, légzőszervi és szív-érrendszeri problémák, valamint fejlődési és reprodukciós problémák növekvő kockázatával [1, 2]. A PAH-ok zsírolldható molekulák, ezért gyorsan eloszanak a szövetek között, és a testzsírban halmozódnak fel. Metabolizmusuk a citokróm P450 enzimcsalád által közvetített egyes funkciójú oxidázrendszeren keresztül megy végbe, melynek első lépéseként oxidáció vagy hidroxilezés zajlik le [3]. Sajnálatos módon pont a lebontási folyamat során keletkeznek a PAH-okból azok a reaktív metabolitok (epoxidok, dihidrodiolok), melyek a rákkeltő, DNS károsító hatás kifejtéséért felelősek [4]. Az egyéneknek a PAH-ok káros hatásaira való érzékenységében mutatkozó különbségek részben a lebontásban résztvevő enzimek expressziós szintjei közötti különbségeknek, részben a gének genetikai eltéréseinek tudhatók be [5].

A PAH-okat bár nem szintetizálják kémiai úton ipari célokra, de ezen egészségügyi kockázatok ellenére is szerves intermediereként felhasználják különböző iparágakban. , például színezékek, műanyagok és növényvédő szerek összetevőinek előállításához. Néhány konkrét példa PAH-ok felhasználására:

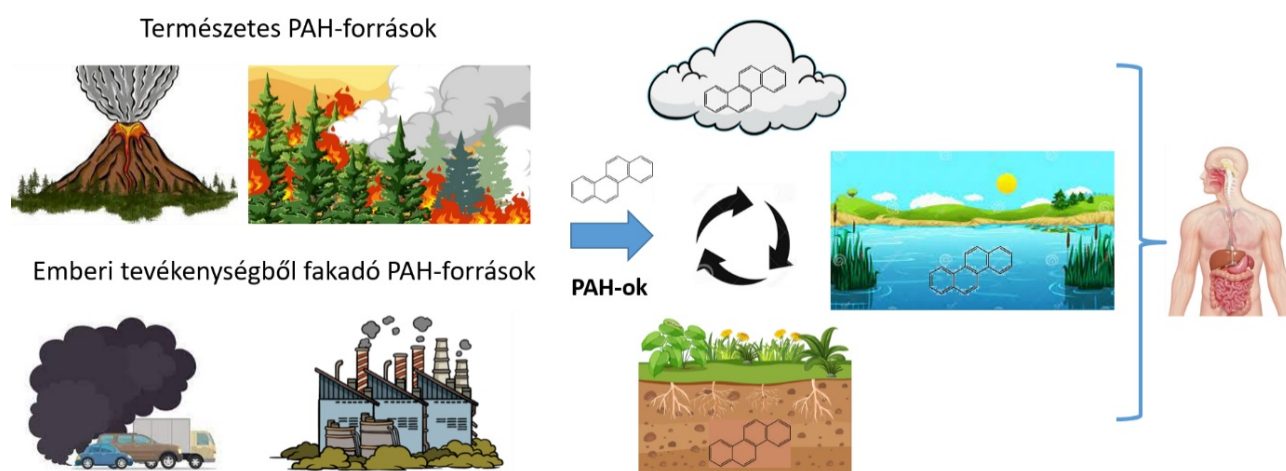
- Acenaftén: pigmentek, színezékek, műanyagok, növényvédő szerek és gyógyszerek gyártása,
- Antracén: hígítószer favédőszerekhez, festékek és pigmentek gyártásához,
- Fluorantén: mezőgazdasági vegyszerek, színezékek és gyógyszerek gyártása,
- Fluorén: gyógyszerek, pigmentek, színezékek, növényvédő szerek és hőre keményedő műanyagok gyártása,
- Fenantrén: gyanták és növényvédő szerek gyártása,
- Pirén: pigmentek gyártása [6].

Ez önmagában nem okoz problémát, azonban fokozottan ügyelni kell rá, hogy a káros anyagok ne jussanak ki a környezetbe. Ezenkívül megtalálhatók az aszfaltban és más építőanyagokban is [3]. A szénhidrogének tökéletlen égetésekor keletkezve és a környezetbe jutva ez a típusú szennyezés gyakran megtalálható a levegőben, vizekben és talajokban [3]. Míg a PAH-ok a természetben is előfordulnak (pl. iszapvulkán), az emberi tevékenységek,

például a fosszilis tüzelőanyagok elégetése, az ipari folyamatok és a hulladékégetés jelentősen megnövelték jelenlétüket a környezetben [7]. Európában a PAH-okkal legszennyezettebb országok közé tartozik Montenegro és Horvátország, ahol a talajban megtalálható szennyező anyagok mintegy 36, illetve 29%-át teszik ki a policiklusos aromás szénhidrogének. Ez a szám Magyarországon 6% (2011-es adatok) [8].

A PAH-ok talajba jutása történhet közvetlenül is, de a levegőbe kerülve is átterjedhetnek a talajokba és a vizekbe (1. ábra). A talajokban megtalálhatóak mind kicsi, mind pedig nagy molekulatömegű PAH-ok. Ezek a szennyező anyagok hosszú időn keresztül is megmaradhatnak a talajokban, mivel felezési idejük igen hosszú, akár 8 év is lehet [9]. Talajok esetében a szennyezettség mértékét tekintve négy szintet különböztetnek meg: nem szennyezett (< 0,200 mg/kg), enyhén szennyezett (0,200–0,600 mg/kg), közepesen szennyezett (0,600–1,000 mg/kg) és erősen szennyezett (> 1,000 mg/kg) [10].

Folyamatos erőfeszítések folynak a PAH-szennyezés csökkentését célzó és az emberi egészségre és a környezetre gyakorolt hatásának csökkentésére szolgáló új technológiák és eljárások kifejlesztésére. A tisztítási technológia megválasztásánál szempont lehet, hogy az adott szennyezésre milyen technológia alkalmazható jó hatásfokkal, ami függhet a szennyezett talaj tulajdonságaitól (pl. permeabilitás, pórustérfogat, hőmérséklet, szemcseméret, vízkapacitás, talajvízszint stb.), illetve az adott technológia költségigényétől [11].



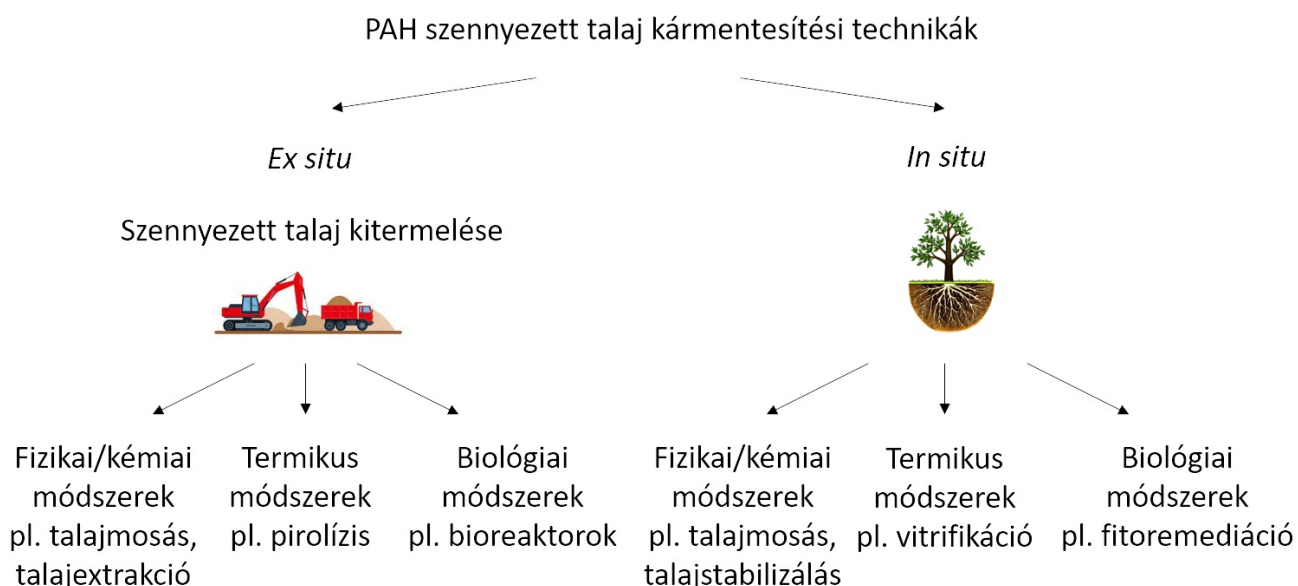
1. ábra. A PAH-ok forrásai és körforgásuk a természetben. A PAH-oknak vannak természetes forrásaik is, azonban az emberi tevékenységek által is bekerülhetnek a környezetbe, ahol természetes körforgásban vesznek részt. Az emberi szervezetbe bekerülhetnek mind a levegőből (pl. belélegezve), vízből (pl. szennyezett vízi élőlényeket fogyasztva), mind pedig a talajból (pl. szennyezett növény elfogyasztásával).

PAH-szennyezett talajok kármentesítési technológiái

A kármentesítési technikákat csoportosíthatjuk aszerint, hogy szükség van-e a szennyezett talaj kitermelésére és elszállítására. Eszerint megkülönböztetünk *in situ* (a szennyezett talaj kezelése helyben történik) és *ex situ* (a szennyezett talaj feltárását igénylik) technológiákat (2. ábra) [10, 11].

Az *ex situ* módszerek fő előnye, hogy magas eltávolítási arányt érhetünk el, szabályozni lehet a kezelési feltételeket, és sokféle szennyeződéssel kezelhető ilyen módon. Általában rövidebb időtartamot igényelnek, mint az *in situ* kezelések. Az *ex situ* módszerek hátrányai azonban, például a magas költségek, a nagy energiafogyasztás, nagy mennyiségű hulladék, valamint a szállítás és ártalmatlanítás jelentette környezeti teher [11, 12].

Az *in situ* módszerek fő előnye, hogy csökkentik az expozíció és a másodlagos szennyeződés kockázatát, minimalizálják a terület zavarását, valamint csökkentik a kármentesítés költségeit. Az *in situ* módszerek hátrányai például a korlátozott alkalmazhatóság, az alacsony hatékonyság, a monitorozás nehézségei, valamint a talaj minőségére és a mikroorganizmusokra gyakorolt esetleges káros hatások [9, 12].



2. ábra. PAH szennyezett talajok lehetséges kármentesítési technikái.

A módszerválasztás során számos szempontot kell figyelembe venni. Ilyen lehet például a szennyezett terület mérete. A méret növekedésével inkább az *in situ* technológiák a kedvezőbbek. Emellett fontos szempont még a szennyezett terület környezetvédelmi besorolása. Védett területen szintén az *in situ*

technológiákat részesítik előnyben. A szennyezés súlyosságának és toxicitásának növekedése, a szennyezés inhomogenitása, valamint a beavatkozás sürgőssége pedig az *ex situ* módszerek alkalmazását indokolják [16].

A PAH-szennyezett talajok kezelésére számos fizikai és/vagy kémiai, illetve biológiai lehetőség áll rendelkezésre. Ezek előnyeit, illetve hátrányait foglaljuk össze a következőkben.

I. *Ex situ* módszerek

Az *ex situ* eljárások lényege, hogy a szennyezett talajt nem az eredeti helyén kezelik, hanem megfelelő berendezésekkel kitermelik, és vagy a helyszínen, vagy szállítás után egy központi lerakóhelyen kezelik, ártalmatlanítják. Ezen módszerek előnye, hogy kevésbé érzékenyek a geológiai szerkezet inhomogenitására, a talaj átteresztőképességére és a szennyező anyagok talajban való eloszlásának egyenletességére.

A kitermeléssel történő kármentesítés hátránya – a nagy helyigény, valamint a magasabb kezelési költségek – a legközelebbi alkalmas lerakóhely távolsága a mentesítendő területtől nagymértékben befolyásolja a költségeket. A szennyezett terület kitermelésekor szigorú munkavédelmi szabályokat kell betartani, a dolgozók fokozott veszélynek vannak kitéve, továbbá fennáll a terület további szennyeződésének kockázata [14].

1) Fizikai/kémiai eljárások

A fizikai/kémiai eljárások előnye, hogy nagyfokú szennyezés is kezelhető velük, azonban a felhasznált vegyszerek miatt nagy az ökológiai lábnyomuk.

a. Talajmosás/talajextrakció

A PAH-ok talajból való eltávolítására a talajmosás előnyös módszer, mivel egy egyszerű, alacsony költségű és enyhe működési körülmények mellett működő eljárás. Nagyfokú szennyezés is kezelhető ezzel a módszerrel, így akár más (pl. biológiai) eljárások előkezeléseként is alkalmazható [10, 14].

A szennyező anyagokat vízzel vagy valamilyen szerves oldószerrel leoldják a talajrészecskékről, vagy mechanikai erővel távolítják el. Ez lehet erős vízszugár vagy különböző berendezésekben létrehozott nyírófeszültség (pl. forgódob) [18]. Nem vízoldható szennyezők esetében a megfelelő vegyszerek használata (pl. felületaktív anyagok – nátrium-dodecil-szulfát) ugyan fokozza a mosási

hatékonyságot, azonban növeli a módszer ökológiai lábnyomát, tönkretetheti a talajszerkezetet és megváltoztathatja a fizikai/kémiai tulajdonságait is [16, 17]. A talaj intenzív mosása (más szerves anyag hozzáadása nélkül is) mindenképpen talajkárosodáshoz vezethet, hiszen a szennyező anyag mellett a hasznos talajalkotók is kimosódnak a talajból, így a mosást követően általában szükség van a talaj revitalizációjára [21]. A folyamat során a mosófolyadékot minden esetben valamilyen eljárással meg kell tisztítani a szennyező anyagoktól, amely költségessé teszi az eljárást.

b. Oxidáció

Az oxidációs technikák kifejezetten hatékonyak bizonyulnak a nagy molekulatömegű PAH-ok eltávolításában. *Ex situ* és *in situ* is alkalmazható technika. Hagyományosan hidrogén-peroxid, ózon (vizes vagy gáz formában befecskendezve) vagy permanganát adagolásával érik el a PAH-ok oxidációs folyamat által való lebontását. A modernebb megközelítés során két vagy több reagenst alkalmaznak, amely során erősen reaktív gyökök keletkeznek. Ilyen például a Fenton-reagens, amely hidrogén-peroxid és vas(II)-szulfát keveréke, vagy a Perozone™ rendszer, amely ózon és hidrogén-peroxid keveréke. A kémiai oxidáció elősegíti a biológiai lebontó folyamatokat, így a két technika jól kombinálható. A módszer előnyei közé tartozik a nagy hatékonyság a szennyezők széles spektrumán, a körülmények dinamikus változtathatósága, a kezelés rövid ideje, illetve az, hogy más technikákkal jól kombinálható. Hátránya a nagy vegyszerigény, melyek nagy része erősen korrozív és mérgező [22–24].

c. Adszorpció/deszorpció

Az adszorpció a szennyezőanyag porózus közeg nagy fajlagos felületén történő reverzibilis megkötődését jelenti. A szorbciós mechanizmusok a szorbátum-szorbens kötés jellegétől függően három csoportba sorolhatók, ezek a szorpció, a kémiai és az elektrosztatikus szorpció. Az adszorpcióra használt szorbensek lehetnek természetes vagy szintetikus, illetve szerves vagy szervetlen anyagok. A szorbció széles körben alkalmazható remediációs technika szerves szennyező anyagok (növényvédő szerek és különböző szénhidrogének) eltávolítására [22, 23]. Az eljárás végrehajtása egyszerű és rugalmas, és *in situ* vagy *ex situ* is elvégezhető. Az *ex situ* eljárás alkalmazása lehetővé teszi a szorbens egymást követő felhasználását, regenerálását és a regenerátum hasznosítását. Amennyiben a szorbens nem regenerálható, akkor megfelelően ártalmatlanítani kell, ami ennek az eljárásnak a hátránya. Általánosságban elmondható, hogy e technika előnye abban rejlik, hogy nagyszámú különböző, rendelkezésre álló és

olcsó természetes szorbens, valamint a szennyező anyagok célcsoportjaira nagy szelektivitású szintetizált szorbensek állnak rendelkezésre, bár a célzott szorbensek szintézise megdrágíthatja a szorpciós eljárás megvalósítását [25].

Deszorpción alapuló remediációs technológia a talajt szennyező szénhidrogének termikus deszorpciója, amikor a hő hatására mozgékonyá vált szennyezőanyag gőz formájában leválik a talajszemcsék felületéről és a gőzfázisból kinyerhető, összegyűjthető lesz [21]. A termikus eljárásokkal részletesebben a 2) pontban foglalkozunk.

2) Termikus eljárások

a. Égetés/Pirolízis

Az égetés és a pirolízis közötti legnagyobb különbség az oxigén jelenléte vagy hiánya. Égetés során a 900-1200 °C-on történik a szerves alkotók elpárolgatása és égetése. A folyamat során a szerves szennyező anyagokból CO₂ és víz képződik. Általában a nehezen lebomló, toxikus szerves anyagokkal nagy koncentrációban szennyezett talajok tisztítására alkalmazott technika. A gőzök és a füstgázok kezeléséről természetesen gondoskodni kell [10, 24].

Pirolíziskor a szerves szennyezők lebontása magas hőfokon (> 400 °C) oxigén jelenléte nélkül történik. A szerves anyagok különböző gázokra és szilárd anyagokra bomlanak. Ez megbízható technológia, amely nagy rugalmasságot biztosít a tervezésben és a működtetésben, emellett magas szennyezőanyag-tisztítási hatékonyságot lehet elérni. Itt lehet egy látszólagos ellentmondás, miszerint a PAH-ok maguk is pirolíziskor keletkeznek, azonban e vegyületek további hőkezelése már a lebomlásukhoz vezet. Az égetéssel szembeni előnye, hogy a folyamat során nem termelődik CO₂. Alacsony üzemeltetési és karbantartási költség jellemzi, valamint energiatermelési lehetőséget is ad. A módszer korlátai közé tartozik, hogy a talaj megnövekedett nedvességtartalma növeli a kezelés költségeit, és bizonyos gázok, mint például a CO, H₂, CH₄, amelyek a művelet során felszabadulnak, szintén aggodalomra adnak okot [28]. A termikus módszerek talán legnagyobb hátránya, hogy a talajt élettelen anyaggá változtatják [25].

3) Biológiai eljárások

Az *ex situ* biológiai eljárások során a szennyezőanyagok lebontását mikrobák végzik. Minden esetben törekednek a mikrobiális aktivitás fokozására, amely

egyrészt lehet a talaj természetes mikrobanépsége, de ez kiegészülhet a lebontásra szelektált mikrobák hozzáadásával is.

a. Agrotechnikai eljárás/talajműveléses kezelés (landfarming)

Az egyik legegyszerűbb bioremediációs technikának számít. Könnyen tervezhető és kivitelezhető, valamint lehetővé teszi nagy mennyiségű szennyezett talaj kezelését alacsony környezeti és energiaköltséggel. Az eljárás során a szennyezett talajt vékony (~ 40 cm) rétegben helyezik el, majd többszöri átforgatással, optimális levegőztetéssel, tápanyagok hozzáadásával és öntözéssel fokozzák a mikroorganizmusok aktivitását, ami elősegíti a szennyező anyagok aerob biológiai lebontását. A szennyezés tovaterjedésének megakadályozása céljából a kezelt területet valamilyen jól záró (pl. műanyag) fóliával fedik le. Az eljárás hátránya, hogy viszonylag lassú lebontást tesz lehetővé (7-12 hónap, de kedvezőtlen időjárási körülmények között lehet több is), nagy helyigényű, valamint erős kitértség jellemzi az időjárási viszonyoknak (pl. fagyban vagy szárazságban szinte teljesen leáll a lebontás). Emellett az illékony szennyező anyagok még a biodegradációt megelőzően távozhatnak a közegből, ami a szennyezés lebontása helyett csak a szennyezés kihígulását és levegőbe való áttevődését eredményezi [26, 27].

b. Biágyas kezelés

A kitermelt szennyezett talajt először 2-4 m magas halmokba gyűjtik és lefedik, majd a kezelés célja a mikrobiális aktivitás elősegítése költséghatékony módon, ellenőrzött tápanyag-utánpótlás, levegőztetés és öntözési gyakorlatok révén. A kezelési idő átlagosan 4-6 hónap. Előnye, hogy egy kisebb területen nagy mennyiségű szennyezett talaj kezelhető, valamint hidegebb területeken is hatékonyabb lebontást tesz lehetővé, mint a talajműveléses eljárás [28, 29]. Hátránya, hogy *ex situ* technológia, vagyis a szennyezett talajt ki kell termelni, ami költséges lehet, valamint a talajkondicionálás költségei sem elhanyagolhatóak. Emellett a nagy szennyezőanyag-koncentráció toxikus lehet a mikrobák számára, ami gátolhatja a lebontást [33].

c. Bioreaktoros kezelés

A szennyezett talaj kezelése ebben az esetben zárt tartályban, reaktorban történik. A talajból ebben az esetben először vízzel elkeverve iszapot készítenek, majd ezt a híg iszapot kevertetik a reaktorban oxigén és tápanyagok hozzáadása mellett, ami kiegészülhet szelektált kultúrák hozzáadásával is. Nagy előnye, hogy jól kontrollálhatók a körülmények, például a koncentrációk, pH,

hőmérséklet, a keverés és a levegőztetés mértéke. Illékony szennyező anyagok is kezelhetők ezzel a módszerrel, valamint rövidebb kezelési idő is jellemzi a többi *ex situ* biológiai eljáráshoz képest. Ennél a technikánál viszonylag kis kockázattal alkalmazhatóak génmódosított mikrobák is, mivel a tisztított talaj természetbe való visszajuttatását megelőzően el lehet őket pusztítani. Hátránya, hogy egyszerre csak kevesebb mennyiségű talaj kezelhető ezzel a módszerrel, valamint költségesebb, mint az előzőekben tárgyalt eljárások [9, 31, 32].

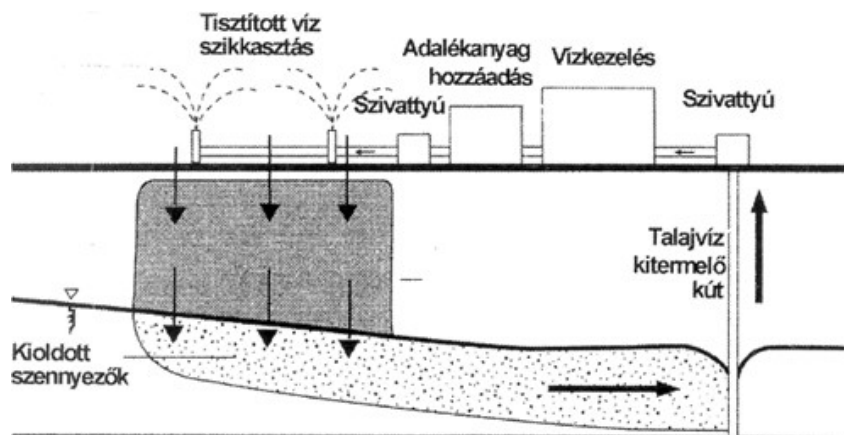
II. *In situ* módszerek

In situ remediáció alkalmazásakor a szennyezett talajt természetes, heterogén és kevésbé ellenőrzött környezetben kell kezelni. Emiatt a kezelési idő jellemzően hosszabb az *ex situ* alkalmazásokhoz képest, valamint a kezelés egyenletességét nehéz biztosítani. A kármentesítés nyomon követése is nehézkes lehet. Ugyanakkor költséghatékonyabban, nagyobb technológiai felszerelések nélkül megvalósíthatóak, illetve a szennyező anyagok terjedése is kiküszöbölhető, mivel nem kell a szennyezett talajt szállítani [16]. *In situ* kezelés alkalmazásakor a biológiai módszerek alkalmazása célszerű a környezeti kockázat és az ökoszisztéma megóvása érdekében [36], de használatosak fizikai/kémiai és termikus módszerek is.

1) Fizikai/Kémiai módszerek

a) Talajmosás

A talajöblítés során a szennyezett zónát a megfelelő oldattal árasztják el a szennyeződés eltávolítása érdekében. A mosófolyadék víz, amely a hatékonyságnövelés érdekében kiegészülhet adalékanyagokkal (pl. savak, felületaktív anyagok, komplexképzők, oxidáló és redukáló szerek).



3. ábra. *In vitro* talajmosás sematikus ábrája. (Forrás: [39])

A mosófolyadékot befecskendezik vagy beszivároztatják a szennyezett területre. A szennyező anyagok szolubilizáció, emulzióképződés vagy kémiai reakció révén mobilizálódnak. Miután áthaladt a szennyeződési zónán, a szennyező anyagot tartalmazó folyadékot összegyűjtik és a felszínre hozzák, mivel azt további kezelések révén ártalmatlanítani kell [34, 35] (3. ábra).

Viszonylag egyenletes és vízáteresztő talajban az öblítés az egyik leghatékonyabb módszer [40]. A módszer fő hátránya a szennyeződések nem szennyezett területekre való terjedésének potenciális veszélye, valamint, hogy a szennyezett mosófolyadékot valahogy vissza kell nyerni, és utána kezelni és ártalmatlanítani kell [15].

b) Talajstabilizálás, talajszilárdítás

A szilárdítás és stabilizálás, más néven hulladékrogzítás, fizikai és kémiai módszerekkel is működik. *Ex situ* és *in situ* is alkalmazható. A szilárdítási technológiák a hulladékot szilárd anyaggá kapszulázzák, vagyis fizikailag megkötik a szennyező anyagot és stabilizált tömbbe zárják. Szilárdítás során a legelterjedtebben alkalmazott anyagok a különböző cementalapú mátrixok, azonban ezek alkalmazhatósága szerves szennyezők esetén korlátozott. Szerves szennyezők esetén alkalmazható pl. aszfalt, illetve cement alkalmazása esetén a kötődés elősegítésére/fokozására megoldás lehet felületaktív anyagok használata, melyek közvetítésével már a szerves szennyezők is hozzákötethetők a cementek alkotórészeihez, melyek ezután megszilárdíthatók [12, 38, 39].

A stabilizációs technológiák csökkentik a hulladék veszélyességi potenciálját azáltal, hogy a szennyező anyagokat kevésbé vízdékony, kevésbé mozgékony, illetve kevésbé mérgező formává alakítják. Stabilizáció során a legelterjedtebben alkalmazott anyagok közé tartozik az aktív szén és különböző agyagásványok. Agyagásványok esetében, amennyiben azok fémionjait kvaterner ammóniumionokkal cseréljük ki, a hidrofób jellegű szerves szennyező anyagok megkötődése elősegíthető. Egyes stabilizálószer (pl. bioszén) javíthatják a talaj egészségét a talaj szerkezetének javításával, tápanyagok (N, P és K) hozzáadásával, az ásványi műtrágyák okozta savasodás mérséklésével és a vízmegtartó képesség növelésével. A stabilizáló anyagok szabályozott felszabadulású reagenseket/mikrobákat is tartalmazhatnak a hosszabb távú helyreállítás javítása érdekében. A technológia fő előnye, hogy olcsó és nagyon gyors, azonban a hatékonysága korlátozott, hosszú távon az időjárás hatásai és a víz beszivárgása befolyásolhatja a stabilizált tömeg integritását, ami a

szennyeződés mobilizálódását eredményezheti [12, 38, 39].

c) Elektrokinetikai eljárások

Ez innovatív *in situ* technika a fémekkel, anionokkal és szerves anyagokkal szennyezett talajok kezelésére. A földre elektródokat helyeznek (anód és katód), melyekre alacsony intenzitású egyenáramot kapcsolnak. Ekkor az elektródok között a talajban elektrooszmózis, elektroforézis és elektrolízis játszódik le. Az apoláris szerves vegyületeket az elektrooszmózis által kiváltott vízáramlás szállítja. A hatékonyságnövelés érdekében megfontolandó felületaktív anyagok adagolása, hogy megnöveljék ezen szennyezők oldhatóságát. Ezenkívül más elektrolízishatások, mint például a diffúzió, az adszorpció, a komplexképződés és a kicsapódási reakciók szintén hozzájárulnak a folyamathoz. A szennyező anyagokat folyamatosan el kell távolítani az elektródokról, hogy a folyamat ne álljon le [12, 40]. Az elektrokinetikai eljárások fő előnye, hogy hatékonyan kezelhetők finomszemcsés, kis áteresztőképességű talajok, amelyek más módszerekkel nehezen kezelhetők lennének. Elsősorban olyan területeken érdemes alkalmazni, ahol az elektromos energia könnyen és olcsón hozzáférhető [12, 37]. A módszernek azonban korlátai is vannak. Az elektródák közelében zajló elektrolízisreakciók megváltoztatják a talaj pH-ját, amely negatív hatással lehet a mikrobaközösségre, valamint az elektródák között lehetnek stagnáló zónák, ahol a migráció nagyon lassú [44].

2) Termikus eljárások

Az *in situ* termikus eljárások középpontjában a hőmérséklet növelésével csökkentik a viszkozitást, valamint a szennyezők adszorpcióját a talajrészecskékhez, valamint növelik az oldhatóságot. Bizonyos működési paraméterek, mint pl. a kezelés ideje, a fűtés és a hőmérséklet szabályozható a hőkezelés során. Ezeket a kezeléseket leggyakrabban gyors talajtisztításra használják:

- szennyező anyagok mobilitásának fokozásával (forró levegő/gőz befecskendezési eljárás),
- a szennyező anyagokat kevésbé mérgező maradványokká való átalakításával (pirolíziseljárás),
- a szennyező anyagok talajtól való elválasztásával (mikrohullámú fűtés/termikus deszorpció eljárás),
- a szennyező anyagok immobilizálásával (vitrifikációs eljárás),
- a szennyező anyagok megsemmisítésével (égetési eljárás).

A melegítés nem távolítja el a szennyeződések, hanem megváltoztatja azok biológiai, kémiai és fizikai tulajdonságait, valamint a talaj és a talajvíz tulajdonságait. Összességében a fűtés javítja más technológiák teljesítményét, ami végső soron csökkenti a helyreállítási időkereteket és költségeket [35, 37]. A termikus eljárások *in situ* alkalmazásának a fő hátránya a körülmények, mint pl. a pontos hőmérséklet, oxigénszint, a talajinhomogenitás nehezen szabályozható volta, valamint a magas kezelési hőmérséklet negatív hatásai a talaj szerkezetére és a mikroflórára [42, 43].

3) Biológiai módszerek

A biológiai szennyezőanyag *in situ* lebontása egyrészt történhet a talajban természetesen jelen lévő mikrobák, növények és gombák által úgy, hogy a folyamatba kívülről nem avatkozunk be. Ez azonban nagyon lassan lejáró folyamat, melyet nagyban gyorsíthatunk a körülmények optimalizálásával, tápanyagok, enzimek, kitenyésztett mikrobák hozzáadásával. A biológiai kezeléseket ma már széles körben alkalmazzák alacsony költségük és környezeti előnyeik miatt [12, 37].

A biológiai módszerek két nagy csoportra oszthatók:

a) Bioremediáció

A bioremediáció során a talajba jutott szerves szennyezőanyagokat mikroorganizmusok segítségével bontják le. Két általános megközelítést használnak általában: a biostimuláció és a bioaugmentáció. A legszélesebb körben használt bioremediációs eljárás a biostimuláció. Ekkor az őshonos mikroorganizmusok fejlődésének helyszíni feltételeit optimalizálják, mint például a levegőztetés, a tápanyagok hozzáadása, a pH és a hőmérséklet. Bioaugmentációkor az autochton mikroorganizmusok stimulálása mellett, a szennyező anyagokra adaptált specifikus mikrobákat vagy mikrobiális lebontó szereket (pl. enzimek) is adnak a talajhoz [12, 37, 44].

Számos mikrobáról leírták, hogy hatékony PAH-ok lebontásában. Ilyen mikrobafajok többek között: *Pseudomonas*, *Sphingomonas*, *Micrococcus*, *Xanthomonas*, *Corynebacterium*, *Enterobacter*, *Paenibacillus*, *Bacillus*, *Aeromonas*, *Microbulbifer*, *Mycobacteria*, *Acinetobacter*, *Aspergillus*. A mikrobák általi lebontás is valamilyen oxidációs reakcióval kezdődik. Ezt a reakciót mikrobatípustól függően katalizálhatják mono- vagy dioxigenázok, peroxidázok vagy lakkázok [4, 48].

A bioremediáció korlátai közé tartozik, hogy hideg időben nagyon lelassul a lebontás. A talaj oxigénhiányos részein, anaerob körülmények között szintén lelassul vagy teljesen lehetetlen egyes szennyező anyagok lebontása. Emellett előfordulhat, hogy a szennyezés a mikrobák számára nem elérhető helyen vagy formában van jelen, illetve egyes szennyezők (pl. nehézfémek) jelenléte gátolhatja a biológiai aktivitást [33, 45].

b) Fitoremediáció

A fitoremediáció a zöld növények és azok társult mikrobiális közösségének felhasználása a szennyeződés csökkentése érdekében. A növények általi kármentesítés többféleképpen is megvalósulhat:

- A talajban egyes növények stabilizálhatnak bizonyos környezetszennyező anyagokat (fitostabilizáció).
- Felvehetik a szennyező anyagokat, melyet lebontanak vagy átalakulhatnak ártalmatlan metabolitokká (fitodegradáció).
- A szennyezők el is raktározódhatnak a növény szöveiben (fitoakkumuláció),
- vagy kipárologhatnak a légkörbe (fitovolatilizáció).
- Emellett a növények gyökerei egy sor szerves vegyületet szabadítanak fel, amelyek serkentik a mikroorganizmusok aktivitását a rizoszférában, növelve a biológiai lebomlás hatékonyságát (rizoszférikus degradáció).

Számos növény esetében leírták, hogy hatékony a talaj PAH-szennyezett-ségének csökkentésében, ezek általában valamilyen fűfélék (többek között pl. indiánfű, vesszős köles, lucerna). A fitoremediáció a szennyeződések eltávolítása mellett javítja a talaj általános minőségét és állagát [12, 37, 46, 47]. A rengeteg előny mellett azonban ennek a módszernek is megvannak a maga korlátai. A talaj minőségének (pH, tápanyagok, nedvesség, textúra) és az éghajlatnak megfelelőnek kell lennie a növények növekedéséhez. Túl magas szennyezőanyag-koncentráció szintén negatív hatással lehet a növények életképességére. A növények általi lebontás csak bizonyos talajmélységig megvalósítható, a mélyebben lévő szennyeződések a növények számára nem hozzáférhetőek [49].

III. Feltörekvő technológiák

Ezek a fejlődés alatt álló technológiák többnyire biológiaiak, és várhatóan előre mozdulást hoznak a „zöld biotechnológia” irányába. Ilyen technológiák pl.:

1) Nanoremediáció

Az utóbbi időben a nanoremediáció a kutatás és fejlesztés egyik fő fókuszává vált: 1,0-100 nm méretű reaktív felülettel bevont részecskéket alkalmaznak, amelyek a szennyező anyagok méregtelenítését, átalakulását eredményezik. A nanorészecskék maximális felület/tömeg-aránya maximalizálja a hasznos felületet, amelyen a remediációs folyamatok végbemehetnek, ezzel csökkentve a kezelési időt és költségeket. Ezenkívül lehetővé teszi a mélyebb talajrétegek helyreállítását is, amelyek más módszerekkel nem elérhetőek [40].

A nanoanyagok használata segíthet csökkenteni a szennyező anyagok mikroorganizmusokra gyakorolt toxicitását is. A felület növelésével és a kémiai reakciókhoz szükséges aktiválási energia csökkentésével növelik a mikroorganizmusok hatékonyságát a hulladékok és a mérgező anyagok lebontásában, aminek következtében a biológiai kármentesítés ideje és költsége is összességében csökken [9, 48].

Mint minden más módszernek, ennek az igen ígéretes technológiának is megvannak a maga hátrányai. Az élelmiszerláncba vagy az ivóvízforrásba való bekerülésével ezek a részecskék átkerülhetnek emberbe vagy más élő szervezetekbe, oxidatív stresszválaszt, tüdőtoxicitást, mutagenezist és sejthalált okozva. Eltávolításuk pedig jelentős problémát jelenthet kis méretük miatt [40].

2) Génmódosított élőlények alkalmazása

Ígéretes megközelítés a bioremediáció hatékonyságának növelésére a genetikailag módosított mikroorganizmusok ellenőrzött használata. A szennyezés azonosítása után lehetőség van célzott biokatalizátor tervezésére, amely hatékonyan tudja lebontani a szennyező anyagot (hatékonyabban, mint a természetesen jelenlévők). Lehetőség van a mikrobákba új, hatékony anyagcsereutak beépítésére, már meglévők hatékonyságának fokozására, illetve a lebontó enzimek szubsztrátspecifitásának bővítésére. A genetikailag módosított mikroorganizmusokkal támogatott bioremediáció gazdaságilag megtérülő, egyszerű és gyors. Mindazonáltal megvannak a technikának a veszélyei is. A horizontális génátvitel és a génmódosított organizmus ellenőrizetlen szaporodása mindenképpen olyan problémák, melyeket figyelembe kell venni [9, 22, 49]. Erre egy megoldást jelenhet olyan tisztított enzimek használata, melyek nem tartalmaznak már semmilyen genetikai anyagot, csupán a lebontásért felelős fehérjéket. Ez ugyan megnöveli

a kezelési költségeket, azonban csökkenti a környezeti veszélyeket [46].

Köszönetnyilvánítás

Köszönjük a 2017-1.3.1-VKE-2017-00013 projekt támogatását.

Irodalomjegyzék

- [1] National Toxicology Program. 15th Report on Carcinogens. (2021) https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK590951/table/polycyclicaromatichydrocarbons_t01/%0A.
- [2] Kim, K.-H., Jahan, S.A., Kabir, E., Brown, R.J.C. (2013) A review of airborne polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) and their human health effects. *Environ Int*, **60**: 71–80.
- [3] Abdel-Shafy, H.I., Mansour, M.S.M. (2016) A review on polycyclic aromatic hydrocarbons: Source, environmental impact, effect on human health and remediation. *Egypt J Pet*, **25**: 107–23.
- [4] Sakshi., Haritash, A.K. (2020) A comprehensive review of metabolic and genomic aspects of PAH-degradation. *Arch Microbiol*, **202**: 2033–58.
- [5] Shimada, T., Fujii-Kuriyama, Y. (2004) Metabolic activation of polycyclic aromatic hydrocarbons to carcinogens by cytochromes P450 1A1 and 1B1. *Cancer Sci*, **95**: 1–6.
- [6] Abdel-Shafy, H.I., Mansour, M.S.M. (2016) A review on polycyclic aromatic hydrocarbons: Source, environmental impact, effect on human health and remediation. *Egypt J Pet*, **25**: 107–23.
- [7] Nisbet, I.C.T., LaGoy, P.K. (1992) Toxic equivalency factors (TEFs) for polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs). *Regul Toxicol Pharmacol*, **16**: 290–300.
- [8] Van Liedekerke, M., Prokop, G., Rabl-Berger, S., Kibblewhite, M., Louwagie, G. (2013) Progress in the Management of Contaminated Sites in Europe. *Publ Off Eur Union*, **EUR 26376**: JRC85913.
- [9] Nam, K.J., Li, Q., Heo, S.K., Tariq, S., Loy-Benitez, J., Woo, T.Y., Yoo, C.K. (2021) Inter-regional multimedia fate analysis of PAHs and potential risk assessment by integrating deep learning and climate change scenarios. *J Hazard Mater*, **411**: 125149.
- [10] Ailijiang, N., Zhong, N., Zhou, X., Mamat, A., Chang, J., Cao, S., Hua, Z., Li, N. (2022) Levels, sources, and risk assessment of PAHs residues in soil and plants in urban parks of Northwest China. *Sci Rep*, **12**: 21448.
- [11] Valizadeh, S., Lee, S.S., Choi, Y.J., Baek, K., Jeon, B.-H., Andrew Lin, K.-Y., Park, Y.-K. (2022) Biochar application strategies for polycyclic aromatic

- hydrocarbons removal from soils. *Environ Res*, **213**: 113599.
- [12] Azubuiké, C.C., Chikere, C.B., Okpokwasili, G.C. (2016) Bioremediation techniques–classification based on site of application: principles, advantages, limitations and prospects. *World J Microbiol Biotechnol*, **32**: 180.
- [13] Kuppasamy, S., Thavamani, P., Venkateswarlu, K., Lee, Y.B., Naidu, R., Megharaj, M. (2017) Remediation approaches for polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) contaminated soils: Technological constraints, emerging trends and future directions. *Chemosphere*, **168**: 944–68.
- [14] Koul, B., Taak, P. (2018) Ex situ Soil Remediation Strategies. *Biotechnol Strateg Eff Remediat Polluted Soils*, p. 39–57.
- [15] Fernández Rodríguez, M.D., García Gómez, M.C., Alonso Blazquez, N., Tarazona, J.V. (2014) Soil Pollution Remediation. *Encycl Toxicol*, p. 344–55.
- [16] Tomei, M.C., Daugulis, A.J. (2013) Ex Situ Bioremediation of Contaminated Soils: An Overview of Conventional and Innovative Technologies. *Crit Rev Environ Sci Technol*, **43**: 2107–39.
- [17] Patel, A.B., Shaikh, S., Jain, K.R., Desai, C., Madamwar, D. (2020) Polycyclic Aromatic Hydrocarbons: Sources, Toxicity, and Remediation Approaches. *Front Microbiol*, **11**.
- [18] Feng, D., Lorenzen, L., Aldrich, C., Maré, P.W. (2001) Ex situ diesel contaminated soil washing with mechanical methods. *Miner Eng*, **14**: 1093–100.
- [19] Zoghi, P., Mafigholami, R. (2023) Optimisation of soil washing method for removal of petroleum hydrocarbons from contaminated soil around oil storage tanks using response surface methodology. *Sci Rep*, **13**: 15457.
- [20] Qiu, Y., Xu, M., Sun, Z., Li, H. (2019) Remediation of PAH-Contaminated Soil by Combining Surfactant Enhanced Soil Washing and Iron-Activated Persulfate Oxidation Process. *Int J Environ Res Public Health*, **16**: 441.
- [21] Lee, S.-H., Kim, S.-O., Lee, S.-W., Kim, M.-S., Park, H. (2021) Application of Soil Washing and Thermal Desorption for Sustainable Remediation and Reuse of Remediated Soil. *Sustainability*, **13**: 12523.
- [22] Gitipour, S., Sorial, G.A., Ghasemi, S., Bazyari, M. (2018) Treatment technologies for PAH-contaminated sites: a critical review. *Environ Monit Assess*, **190**: 546.
- [23] Ferrarese, E., Andreottola, G., Oprea, I.A. (2008) Remediation of PAH-contaminated sediments by chemical oxidation. *J Hazard Mater*, **152**: 128–39.
- [24] Motamedimehr, S., Gitipour, S. (2019) Sub- and Supercritical

- Decontamination of Oil-Based Drill Cuttings: A Review. *Environ Energy Econ Res*, **3**: 225–40.
- [25] Ugrina, M., Jurić, A. (2023) Current Trends and Future Perspectives in the Remediation of Polluted Water, Soil and Air—A Review. *Processes*, **11**: 3270.
- [26] Mirzaee, E., Sartaj, M. (2023) Remediation of PAH-contaminated soil using a combined process of soil washing and adsorption by nano iron oxide/ granular activated carbon composite. *Environ Nanotechnology, Monit Manag*, **20**: 100800.
- [27] Bianco, F., Race, M., Papirio, S., Esposito, G. (2023) A critical review of the remediation of PAH-polluted marine sediments: current knowledge and future perspectives. *Resour Environ Sustain*, **11**: 100101.
- [28] Kuppusamy, S., Palanisami, T., Megharaj, M., Venkateswarlu, K., Naidu, R. (2016) Ex-Situ Remediation Technologies for Environmental Pollutants: A Critical Perspective. p. 117–92.
- [29] Lukić, B., Panico, A., Huguenot, D., Fabbricino, M., van Hullebusch, E.D., Esposito, G. (2017) A review on the efficiency of landfarming integrated with composting as a soil remediation treatment. *Environ Technol Rev*, **6**: 94–116.
- [30] Paudyn, K., Rutter, A., Kerry Rowe, R., Poland, J.S. (2008) Remediation of hydrocarbon contaminated soils in the Canadian Arctic by landfarming. *Cold Reg Sci Technol*, **53**: 102–14.
- [31] Jørgensen, K.S., Puustinen, J., Suortti, A.-M. (2000) Bioremediation of petroleum hydrocarbon-contaminated soil by composting in biopiles. *Environ Pollut*, **107**: 245–54.
- [32] Whelan, M.J., Coulon, F., Hince, G., Rayner, J., McWatters, R., Spedding, T., Snape I. (2015) Fate and transport of petroleum hydrocarbons in engineered biopiles in polar regions. *Chemosphere*, **131**: 232–40.
- [33] Sayara, T., Sánchez, A. (2020) Bioremediation of PAH-Contaminated Soils: Process Enhancement through Composting/Compost. *Appl Sci*, **10**: 3684.
- [34] Bala, S., Garg, D., Thirumalesh, B.V., Sharma, M., Sridhar, K., Inbaraj, B.S., Tripathi, M. (2022) Recent Strategies for Bioremediation of Emerging Pollutants: A Review for a Green and Sustainable Environment. *Toxics*, **10**: 484.
- [35] Forján, R., Lores, I., Sierra, C., Baragaño, D., Gallego, J.L.R., Peláez, A.I. (2020) Bioaugmentation Treatment of a PAH-Polluted Soil in a Slurry Bioreactor. *Appl Sci*, **10**: 2837.
- [36] Maitra, S. (2018) In situ bioremediation - an overview. *Res J Life Sci*

- Bioinformatics, Pharm Chem Sci*, **4(6)**: 576–98.
- [37] Lee, L., Zhai, X., Lee, J. (2007) INDOT Guidance Document for In-Situ Soil Flushing.
- [38] Koul, B., Taak, P. (2018) In Situ Soil Remediation Strategies. *Biotechnol Strateg Eff Remediat Polluted Soils*, p. 59–75.
- [39] Puzder, T., Dr. Csáki, F., Dr. Gruiz, K., Dr. Horváth, Z., Márton, T., Sajgó, Z. (2001) Kármentesítési kézikönyv 4.
- [40] Kuppusamy, S., Palanisami, T., Megharaj, M., Venkateswarlu, K., Naidu, R. (2016) In-Situ Remediation Approaches for the Management of Contaminated Sites: A Comprehensive Overview. p. 1–115.
- [41] Shen, Z., Jin, F., O'Connor, D., Hou, D. (2019) Solidification/Stabilization for Soil Remediation: An Old Technology with New Vitality. *Environ Sci Technol*, **53**: 11615–7.
- [42] Ma, F., Wu, B., Zhang, Q., Cui, D., Liu, Q., Peng, C., Li, F., Gu, Q. (2018) An innovative method for the solidification/stabilization of PAHs-contaminated soil using sulfonated oil. *J Hazard Mater*, **344**: 742–8.
- [43] Lima, A.T., Kleingeld, P.J., Heister, K., Loch, J.P.G. (2011) Removal of PAHs from contaminated clayey soil by means of electro-osmosis. *Sep Purif Technol*, **79**: 221–9.
- [44] Sharma, H.D., Reddy, K. (2004) Geoenvironmental Engineering: Site Remediation, Waste Containment, and Emerging Waste Management Technologies. (John Wiley & Sons, Hoboken, N. J.) *Environ Int*, **35**: 50–5.
- [45] Vidonish, J.E., Zygourakis, K., Masiello, C.A., Sabadell, G., Alvarez, P.J.J. (2016) Thermal Treatment of Hydrocarbon-Impacted Soils: A Review of Technology Innovation for Sustainable Remediation. *Engineering*, **2**: 426–37.
- [46] Colombano, S., Davarzani, H., van Hullebusch, E.D., Ignatiadis, I., Huguenot, H., Zornig, C., Guyonnet, D. (2020) In Situ Thermal Treatments and Enhancements: Theory and Case Study BT - Environmental Soil Remediation and Rehabilitation: Existing and Innovative Solutions. p. 149–209.
- [47] Vásquez-Murrieta, M.S., Hernández-Hernández, O.J., Cruz-Maya, J.A., Cancino-Díaz, J.C., Jan-Roblero, J. (2016) Approaches for Removal of PAHs in Soils: Bioaugmentation, Biostimulation and Bioattenuation. *Soil Contam - Curr Consequences Furth Solut*.
- [48] Ismail, N.A., Kasmuri, N., Hamzah, N. (2022) Microbial Bioremediation Techniques for Polycyclic Aromatic Hydrocarbon (PAHs)—a Review. *Water, Air, Soil Pollut*, **233**: 124.

- [49] Juwarkar, A.A., Singh, S.K., Mudhoo, A. (2010) A comprehensive overview of elements in bioremediation. *Rev Environ Sci Bio/Technology*, **9**: 215–88.
- [50] Mahjoub, B. (2013) Plants for Soil Remediation. *RSC Green Chem*, p. 106–43.
- [51] Allamin, I.A., Shukor, M.Y. (2021) Phytoremediation of PAHs in Contaminated Soils: A Review. *Bioremediation Sci Technol Res*, **9**: 1–6.
- [52] Rizwan, M., Singh, M., Mitra, C.K., Morve, R.K. (2014) Ecofriendly Application of Nanomaterials: Nanobioremediation. *J Nanoparticles*, **2014**: 1–7.
- [53] Kour, D., Khan, S.S., Kour, H., Kaur, T., Devi, R., Judy, C., Rai, P.K., McQuestion, C., Spells, S., Bianchi, A., Mohan, R., Rai, A.K., Yadav, A.N. (2022) Microbe-mediated bioremediation: Current research and future challenges. *J Appl Biol Biotechnol*, : 6–24.



Kelemenné Nagy Kinga a BME Vegyész-mérnöki és Biomérnöki Karán, Biomérnök mesterszakon végzett 2014-ben. 2013-ban kiemelt I-helyezést ért el a kar TDK konferenciáján, 2014-ben elnyerte a Kar Kiváló Hallgatója díjat. PhD tanulmányait a BME Oláh György Doktori Iskolájában folytatta Vértessy Beáta témavezetésével, ahol 2019-ben fokozatot szerzett. 2018 óta dolgozik a BME Alkalmazott Biokémia és Élelmiszertudományi Tanszékén, 2019 óta egyetemi adjunktusként. 2007 óta a HUN-REN TTK Enzimológiai Intézet Genom Metabolizmus Kutatócsoport tagja. Tagja az MTA Molekuláris Biológiai, Genetikai és Sejtbiológiai Bizottságának. Elsődleges kutatási területe a genomai uracilszint mennyiségének, szerepének és hatásainak vizsgálata. Emellett számos belföldi és külföldi kollaborációban vesz részt, köztük több környezetvédelmi vonatkozásúban.



Vértessy G. Beáta, az MTA levelező tagja, az Academia Europaea tagja, MTA doktora, a HUN-REN TTK Enzimológiai Intézet kutató professzora, a BME egyetemi tanára. A L'Oréal Unesco díjazottja, Mestertanár Aranyérmes. Publikációs aktivitását >140 cikk, > 8000 citáció, H-index: 43 jellemzik. Szakterülete a szerkezeti és molekuláris biológia, ahol fő területe a genomai integritás fenntartásában kulcsfontosságú dUTPáz enzimcsalád működésének jellemzése, tumorelles kemoterápiák kutatása, a dUTPázok reakciómechanizmusának leírása. A DNS-beli uracil szerepének egyik felfedezője. Sikeres, rangos díjakat elnyert kutatók nevelője (22 PhD fokozat). Az általa irányított Biostruct Laboratórium nemzetközi kurzusok színtere.

FELHÍVÁS

A Biokémia folyóiratban meg kívánjuk jelentetni a tagtársaink által írt, jelentős nemzetközi folyóiratokban megjelent angol nyelvű áttekintő (review) cikkeket. Biztosak vagyunk benne, hogy ez lehetővé tenné a hazai laboratóriumokban művelt témák jobb megismerését, anélkül, hogy a szerzőknek bármilyen külön munkát jelentene.

Az „Áttekintő közlemények az MBKE tagjainak tollából” című rovatban a megjelenés formája az első oldal pdf változata (amennyiben ezt a folyóirat engedi) és egy, a cikkhez vezető link.

A review-k gyűjtését, szerkesztését Sarkadi Balázs vállalta, az első oldal pdf-et és a linket számára (sarkadi@biomembrane.hu) kérjük elküldeni.

A beküldés folyamatos.

A Biokémia szerkesztőbizottsága

ÁTTEKINTŐ KÖZLEMÉNYEK AZ MBKE TAGJAINAK TOLLÁBÓL

(Szerkesztette: Sarkadi Balázs)

Juhász, K.Z., Hajdú, T., Kovács, P., Vágó J, Matta, C., Takács, R. (2024) Hypoxic Conditions Modulate Chondrogenesis through the Circadian Clock: The Role of Hypoxia-Inducible Factor-1 α . *Cells*, **13(6)**: 512.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10969332/>



Review

Hypoxic Conditions Modulate Chondrogenesis through the Circadian Clock: The Role of Hypoxia-Inducible Factor-1 α

Krisztián Zoltán Juhász, Tibor Hajdú , Patrik Kovács , Judit Vágó, Csaba Matta ^{*,†} and Roland Takács ^{*,†}

Department of Anatomy, Histology and Embryology, Faculty of Medicine, University of Debrecen, H-4032 Debrecen, Hungary; juhasz.krisztian@anat.med.unideb.hu (K.Z.J.); hajdu.tibor@med.unideb.hu (T.H.); patrik.kovacs@med.unideb.hu (P.K.); vago.judit@med.unideb.hu (J.V.)

* Correspondence: matta.csaba@med.unideb.hu (C.M.); takacs.roland@med.unideb.hu (R.T.)

† These authors contributed equally to this work.

Abstract: Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) is a heterodimer transcription factor composed of an alpha and a beta subunit. HIF-1 α is a master regulator of cellular response to hypoxia by activating the transcription of genes that facilitate metabolic adaptation to hypoxia. Since chondrocytes in mature articular cartilage reside in a hypoxic environment, HIF-1 α plays an important role in chondrogenesis and in the physiological lifecycle of articular cartilage. Accumulating evidence suggests interactions between the HIF pathways and the circadian clock. The circadian clock is an emerging regulator in both developing and mature chondrocytes. However, how circadian rhythm is established during the early steps of cartilage formation and through what signaling pathways it promotes the healthy chondrocyte phenotype is still not entirely known. This narrative review aims to deliver a concise analysis of the existing understanding of the dynamic interplay between HIF-1 α and the molecular clock in chondrocytes, in states of both health and disease, while also incorporating creative interpretations. We explore diverse hypotheses regarding the intricate interactions among these pathways and propose relevant therapeutic strategies for cartilage disorders such as osteoarthritis.

Keywords: chondrogenesis; hypoxia; circadian clock; transcription factor; osteoarthritis; HIF-1



Citation: Juhász, K.Z.; Hajdú, T.; Kovács, P.; Vágó, J.; Matta, C.; Takács, R. Hypoxic Conditions Modulate Chondrogenesis through the Circadian Clock: The Role of Hypoxia-Inducible Factor-1 α . *Cells* **2024**, *13*, 512. <https://doi.org/10.3390/cells13060512>

Academic Editors: Weibo Luo and Yingfei Wang

Received: 15 January 2024

Revised: 11 March 2024

Accepted: 12 March 2024

Published: 14 March 2024



Copyright: © 2024 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Hyaline cartilage is the most abundant type of cartilage in the human body and is present in areas such as the trachea and the bronchi, nose, epiphyseal growth plate, sternum, ventral segments of the ribs, and synovial joints. The primary function of articular cartilage is to provide a resilient surface with minimal friction in almost every synovial joint in the body, where it plays a crucial role in resisting compressive and shear forces [1].

Maintaining the organized architecture of articular cartilage is essential for its function. Damage to articular cartilage can lead to musculoskeletal conditions. Osteoarthritis (OA) is the most common form of chronic inflammatory joint diseases (arthritis), and a leading cause of musculoskeletal disability worldwide [2]. OA is a whole joint disease, involving all joint tissues, such as the articular cartilage, synovial membrane, subchondral bone, meniscus, and infrapatellar fat pad [3], and is characterized by the progressive degeneration of articular cartilage. However, articular cartilage has a limited capacity for regeneration [2]. As articular cartilage degenerates, symptoms such as joint pain, swelling, stiffness, and loss of joint movement arise. OA can affect any joint but most commonly impacts the knee, the hip, the spine, and the joints of the hand [4]. A combination of factors, such as joint structure and function, the weight-bearing nature of articular cartilage, and the specific type of mechanical load, contribute to why OA predominantly affects specific joints while sparing others. Ankle OA, for example, is often secondary to factors such as trauma, chronic ankle instability, malalignment, and arthropathies [5]. OA is a heterogeneous disease with multiple etiologies, clinical phenotypes, and molecular endotypes, which

PHD DISSZERTÁCIÓK BEMUTATÁSA ROVAT FELHÍVÁSA

A Biokémia folyóirat szerkesztőbizottságában felmerült, hogy a bárki számára élőben meghallgatható, de korlátozott nyilvánosságú doktori védések és a szintén nem túl széles körben olvasott doktori disszertációk mellett egy tavaly elindított rovat keretében teremtsünk lehetőséget a PhD fokozatukat a biokémia területén frissen megszerző fiatalok számára az eredményeik rövid formában történő bemutatására. Ugyan készül minden értekezés mellé egy téziszfüzet, de úgy gondoljuk, hogy egy pár oldalas, illusztrációkkal ellátott összefoglaló közlésével szélesebb nyilvánossághoz jutnak a tudomány jövőjét képviselő fiataljaink.

Bíztatunk minden, a Biokémia újságot olvasó doktori témavezetőt, hogy kérjék meg doktoranduszaikat, hogy éljenek ezzel a lehetőséggel, és kérjük minden PhD védéshez közeledő doktorandusz olvasónkat, hogy írjanak egy összefoglalót a disszertációjukban bemutatott eredményeikről.

A kéziratokat, a Biokémia újság honlapján (<https://www.mbkegy.hu/apps/mbkegy/pages/index.html#!/ContentById/900>) megtalálható formai követelmények betartásával, az újságban 2022-ben közölt korábbi összefoglalókat mintául véve kérjük elküldeni az alábbi címre:

Nyitray László
Rovatvezető
e-mail: nyitray@elte.hu

FEHÉRJE TRANSZLOKÁCIÓK SZEREPE ÉS VIZSGÁLATA FEHÉRJE-FEHÉRJE INTERAKCIÓS HÁLÓZATOKBAN

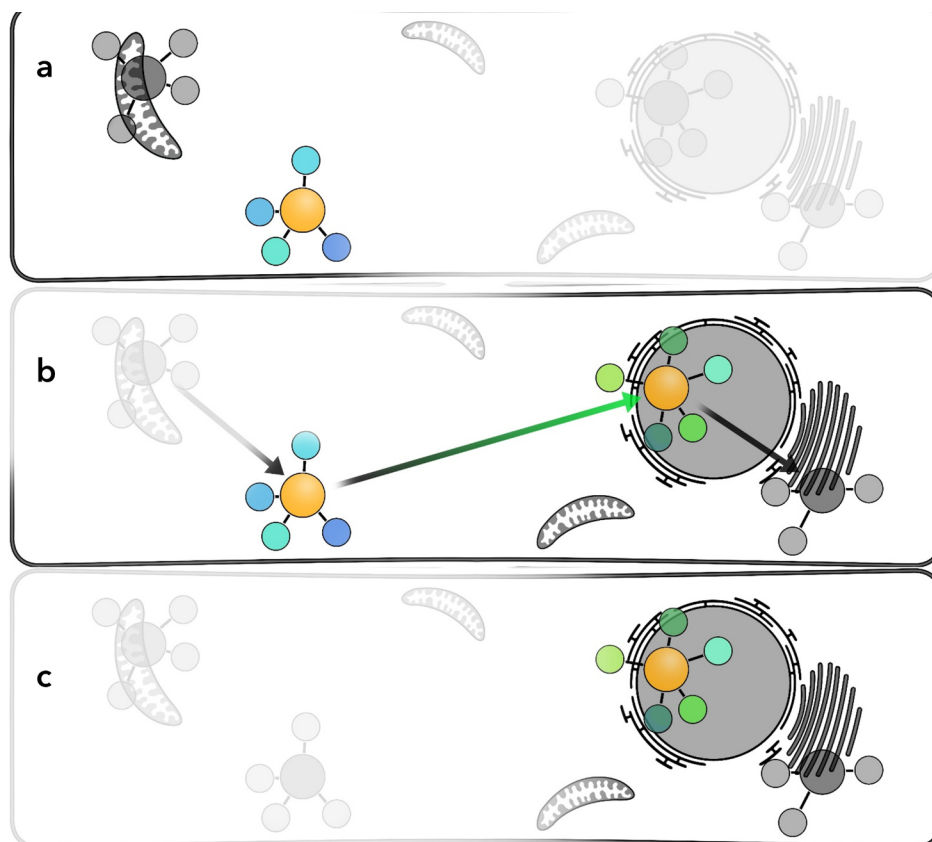
Mendik Péter
Semmelweis Egyetem, Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet,
Molekuláris Biológiai Tanszék
e-mail: petermendik@gmail.com

Témavezetők: Prof. Csermely Péter, Dr. Veres Dániel

A sejtek szubcelluláris kompartmentumai fontos szerepet játszanak a sejten belüli fiziológiai folyamatok szabályozásában. Az intracelluláris folyamatok szabályozásának hibái különböző betegségek kialakulásához vezethetnek. Azonban ezen kompartmentumokra nem tekinthetünk úgy, mint egy rigid rendszer konstans szereplőit, hanem sokkal inkább egy folyamatosan változó, dinamikus rendszert kell elképzelnünk, melyben nemcsak a kompartmentumokban lejátszódó folyamatok változnak, hanem a kompartmentumokban megtalálható fehérjék mennyisége és minősége is változik [1]. Manapság a régóta ismert membránnal határolt kompartmentumokon túl egyéb sejten belüli mikrokompartmentumokat is megkülönböztetünk, ilyenek létrejöhetnek például fázisszeparáció következtében is.

A transzlokálódó fehérjék a szubcelluláris kompartmentumok között mozognak, ezáltal nagyon különböző interakciós partnereik lehetnek különböző kompartmentumokban. Így a fehérje transzlokáció fontos szerepet tölt be a sejten belüli jeltovábbítás folyamatában, összeköti a sejten belüli fehérjehálózatot kompartmentumokon átívelően. A fehérje transzlokáció egy olyan folyamat, amelynek következtében megváltozik egy adott fehérje szubcelluláris lokalizációja. Viszont ennek a folyamatnak nincsen egyértelmű definíciója, transzlokáció alatt gének vagy RNS-ek transzlokációját is érthetjük. Kutatásunkban a fehérje transzlokációt rendszerbiológiai megközelítésből definiáltuk. Eszerint a fehérje transzlokáció során egy érett fehérje szabályozott módon áthelyeződik szubcelluláris terek között. Szubcelluláris térként definiáltuk a ComPPI [2] adatbázis logikáját követve a következőket: citoplazma, extracelluláris tér, mitokondrium, sejtmag, membrán, szekréciós útvonal. A szubcelluláris tereket azért ezen a szinten definiáltuk, mert kutatásunk során olyan adatok álltak rendelkezésre rendszerszintű vizsgálatokhoz, amelyeknek felbontása megfelelt ezeknek a kompartmentumoknak, de ettől függetlenül az újabb és újabb vizsgálati módszerek egyre

részletesebb megismerését teszik lehetővé a sejten belüli szerveződésnek, így ez a felbontás a későbbiek során növelhető (1. ábra).

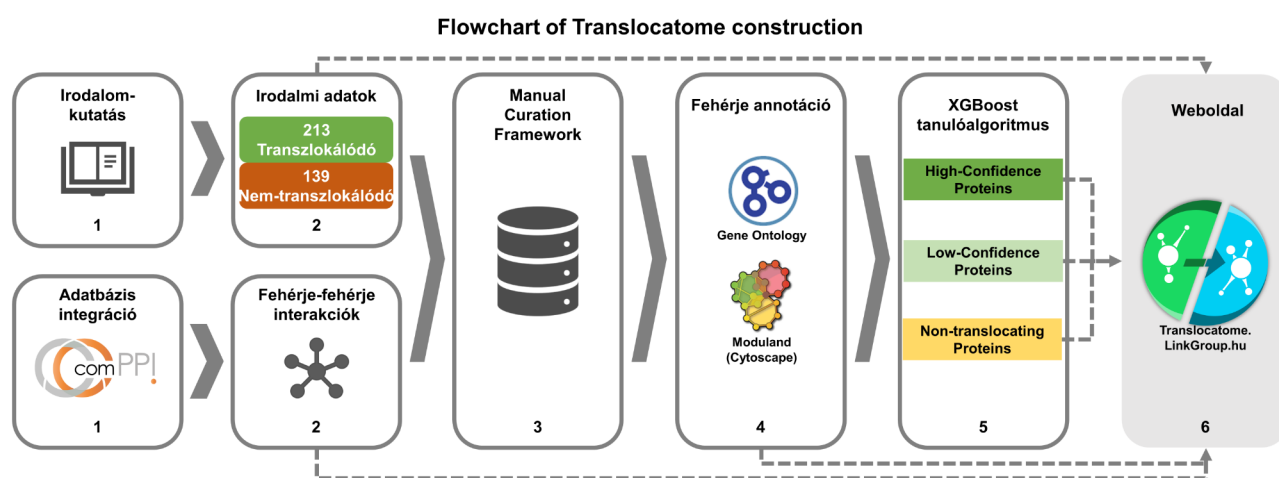


1. ábra. Az ERK2 (MAPK1) fehérje transzlokációja. a) A fehérjének van egy citoplazmái lokalizációja. **b)** Bizonyos külső jelek hatására a fehérje a sejtmagba transzlokálódhat. **c)** A sejtmagban új funkciókat lát el, pl. részt vesz a génextpresszó szabályozásában.

A fehérje transzlokációk következtében a transzlokálódó fehérje interakciós partnerei megváltoznak, ez pedig megváltozott sejtfunciókat eredményez. Vannak azonban olyan folyamatok, amelyek bár megváltoztatják a fehérjék sejten belüli elhelyezkedését, azonban mégsem tekinthetők definíciónk szerint fehérje transzlokációnak, mivel nem okoznak funkcionális változást (lásd részletesebben [3]).

A fehérjék kapcsolatai hálózatokkal is reprezentálhatóak. A hálózatok nódusai megfelelnek a fehérjéknek, és amennyiben két fehérje között van interakció, akkor azokat egy hálózatban élek kötik össze. Egy irányított hálózatban az éleknek lehet iránya is. A Boole modellek esetében minden nódusnak van egy állapota, amely vagy aktív vagy inaktív lehet, és ezen állapotokat függvényel írhatjuk le. Ilyen Boole modelleket elterjedten használnak biológiai folyamatok számítógépes modellezésére [4].

PhD munkám első fázisában létrehoztunk egy új adatbázist, melyet Translocatome-nak nevezünk el [3]. Ez az adatbázis az irodalomban leírt első adatbázis, amely célzottan humán transzlokálódó fehérjéket tartalmaz. Az adatbázis 213 manuálisan kurált fehérjére épül, melyeket irodalmi adatok alapján részletesen jellemeztünk (2. ábra). Ezen fehérjék esetében többek között információt gyűjtöttünk a fehérjék lokalizációjáról, transzlokációs mechanizmusáról, az ebben szerepet játszó interakciós partnerekről és az érintett jelátviteli folyamatokról. Az adatbázis összesen 13066 humán fehérjét tartalmaz, azok 151889 interakciójával.



2. ábra. A Translocatome adatbázis fejlesztése: **1)** a Translocatome adatbázis bemeneti adataként irodalomkutatásból származó adatok és a ComPPI adatbázis adatai szolgálnak, **2)** az irodalomkutatásból származó adatokból összeállítottunk egy 213 transzlokálódó fehérjéből és 139 nem transzlokálódó fehérjéből álló fehérje készletet, **3)** az adatokat egy erre a célra kialakított Manual Curation Frameworknek nevezett adatbázisban tároltuk, amely kommunikál a ComPPI adatbázissal, **4)** a fehérjéket hálózatos és Gene Ontology paraméterekkel annotáltuk, **5)** ezen paraméterek alapján egy gépi tanulólgoritmus transzlokációs valószínűségük szerint 3 csoportba sorolta a fehérjéket, **6)** eredményeinket a translocatome.linkgroup.hu weboldalon szabadon elérhetővé tettük.

A Translocatome adatbázisban szereplő transzlokálódó fehérjéket vizsgálva kimutattuk, hogy a transzlokálódó fehérjék hálózatos paraméterei eltérnek a többi fehérje paramétereitől. A transzlokálódó fehérjékre magasabb fokszám (azt mutatja, hogy egy fehérjének hány interakciós partnere van) és magasabb hídsági együttható (azt mutatja, hogy egy fehérjének mennyire fontos „híd” szerepe van a fehérje modulok közötti kommunikációban) jellemző. Erre a felismerésre alapoztuk további transzlokálódó fehérjék predikcióját, melyet az XGBoost gépi tanulólgoritmus segítségével hajtottunk végre. A tanulólgoritmus a fenti hálózatos paramétereken túl vizsgálta a fehérjék funkcionális jellemzőit is, a Gene Ontology adatbázisból származó paraméterek alapján, amelyek a molekuláris funkcióra, a fehérjéhez köthető biológiai

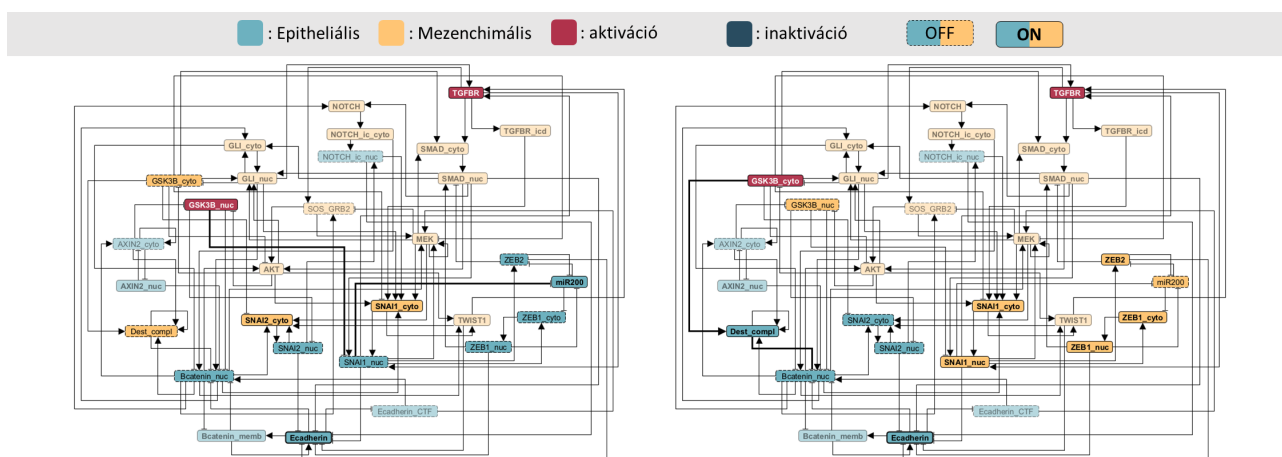
folyamatokra celluláris komponensre vonatkoztak. Az algoritmus megfelelő működéséhez 139 ismerten nem transzlokálódó fehérjét is hozzáadtunk az adatbázishoz. A tanulóalgoritmus minden egyes fehérjéhez egy transzlokációs evidencia pontszámot határozott meg (Translocation Evidence Score, TES), és ez alapján a fehérjéket nagy valószínűséggel transzlokálódó (1133 fehérje), kis valószínűséggel transzlokálódó (3268 fehérje) és nem transzlokálódó fehérje (8665 fehérje) csoportokba soroltuk.

A legmagasabb TES értékkel rendelkező fehérjék között szerepel a p63 fehérje is, mely fiziológiásan a sejtmagban helyezkedik el, azonban adenocarcinomás és prosztatarákos sejtekben megtalálható a citoplazmában és ennek prognosztikai jelentősége van [5]. Ez alátámasztja, hogy a predikációs algoritmusunk megfelelő célpontokat azonosít, amelyek esetében a transzlokáció kísérletes felderítése indokolt lehet.

További kutatásaink arra irányultak, hogy bemutassuk, hogyan teszik lehetővé a Translocatome adatbázisban szereplő adatok a szubcelluláris dinamika pontosabb leírását és megértését. Ennek a vizsgálatát az epitheliális-mezenchimális átmenet (EMT) *in silico* modelljében kezdtük meg. Első lépésként bizonyítottuk, hogy a jelátviteli fehérjék között nagyobb arányban találhatóak nagy valószínűséggel transzlokálódó fehérjék (15%), mint általánosságban a fehérjék között (9%), és az EMT-ben még magasabb ezen fehérjék aránya (33%).

Annak érdekében, hogy a transzlokálódó fehérjék szubcelluláris dinamikára kifejtett hatását vizsgálhassuk, szükségünk volt egy viszonyítási alapra. Ennek egy Steinway és mtsai. által leírt EMT modellt [6] vettünk, mely 19 fehérjét és 70 élt tartalmaz. Első lépésként megvizsgáltuk, hogy ebben a modellben mely fehérjék azok, amelyek esetében a Translocatome adatai alapján feltételezhető a transzlokáció. Ezen fehérjék esetében célzott irodalomkutatást végeztünk, és amennyiben a transzlokációjuk releváns volt az EMT esetében, akkor ezeket a transzlokációkat hozzáadtuk a modellhez. A transzlokálódó fehérjék a modellben két nódusként jelennek meg, az egyik nódus az egyik kompartmentumban meglévő fehérjéket, míg a másik nódus egy másik kompartmentumban meglévő fehérjéket reprezentálja, így elérhető, hogy egy fehérje egyszerre csak egyik nódusban váljon aktívvá. Az általunk létrehozott hálózatban a nódusok száma 30-ra nőtt [7].

Az *in silico* modellek előnye, hogy lehetővé teszik nagyon sokféle beavatkozás szimulálását. Vizsgálataink során a modellünk nódusait véletlenszerűen aktiváltuk/inaktiváltuk és azt vizsgáltuk, hogy ennek milyen hatása van. A rendszernek volt két stabil állapota, amelyek megfeleltek az epitheliális és a mezenchimális fenotípusoknak (az egyes stabil állapotokban megfigyelhető fehérje aktivitások alapján). Találtunk azonban olyan perturbációkat, amelyek a rendszert ebből a stabil állapotból képesek kimozdítani és egy másik (akár hibrid) stabil állapotba juttatni. Egyik eredményünk, amely szépen bemutatja a transzlokáció jelentőségét azt mutatta, hogy a TGF- β által indukált EMT a GSK3- β kompartmentum specifikus perturbációjával gátlható. Amennyiben a GSK3- β -t a sejtmagban aktiváljuk, akkor kifejezettebb EMT gátlást érhetünk el, mint a citoplazmái hasonló beavatkozással (3. ábra). Ezt az eredményünket kísérletes adatok is alátámasztják, melyet kutatócsoportunktól függetlenül vizsgáltak éppen egyidőben azokkal a vizsgálatokkal, amelyeket mi *in silico* módon végeztünk [8].



3. ábra. EMT gátlása kompartment-specifikus GSK3- β aktivációval. A bal oldali hálózatban látható, hogy nagyobb az epitheliális állapotban lévő (kék színű) nódusok aránya mint a jobb oldali hálózatban. Ez a különbség a GSK3- β sejtmagi aktivitásának köszönhető.

Összefoglalva, létrehoztunk egy új adatbázist, amely nagyszámú humán transzlokálódó fehérjét tartalmaz és bemutattuk, hogy ezek az adatok hogyan használhatóak fel a szubcelluláris dinamika jobb megértésére. Eredményeink felhasználása segítheti a szubcelluláris folyamatok jobb megértését, ezáltal betegségek patomechanizmusának feltérképezését, és reményeink szerint olyan beavatkozási pontokat is azonosíthatunk így, amelyekkel betegségek kialakulása megelőzhető lehet.

A doktori dolgozat alapjául szolgáló publikációk

Mendik, P., Dobronyi, L., Hari, F., Kerepesi, C., Maia-Moco, L., Buszlai, D., Csermely, P., Veres, D.V. (2019) Translocatome: a novel resource for the analysis of protein translocation between cellular organelles. *Nucleic Acids Res*, **47(D1)**: D495-D505.

Mendik, P., Kerestély, M., Kamp, S., Deritei, D., Kunšič, N., Vassy, Z., Csermely, P., Veres, D.V. (2022) Translocating proteins compartment-specifically alter the fate of epithelial-mesenchymal transition in a compartmentalized Boolean network model. *NPJ Systems Biology and Applications*, **8(1)**: 19.

Irodalomjegyzék

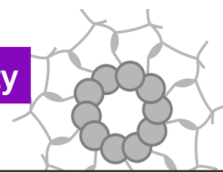
- [1] Gut, G., Herrmann, M.D., Pelkmans, L. (2018) Multiplexed protein maps link subcellular organization to cellular states. *Science*, **361 (6401)**: eaar7042.
- [2] Veres, D.V., Gyurko, D.M., Thaler, B., Szalay, K.Z., Fazekas, D., Korcsmaros, T., Csermely, P. (2015) ComPPI: a cellular compartment-specific database for protein-protein interaction network analysis. *Nucleic Acids Res*, **43: (Database issue)** D485-93.
- [3] Mendik, P., Dobronyi, L., Hari, F., Kerepesi, C., Maia-Moco, L., Buszlai, D., Csermely, P., Veres, D.V. (2019) Translocatome: a novel resource for the analysis of protein translocation between cellular organelles. *Nucleic Acids Res*, **47(D1)**: D495-D505.
- [4] Albert, I., Thakar, J., Li, S., Zhang, R., Albert, R. (2008) Boolean network simulations for life scientists. *Source Code Biol Med*, **3**: 16.
- [5] Dhillon, P.K., Barry, M., Stampfer, M.J., Perner, S., Fiorentino, M., Fornari, A., Ma, J., Fleet, J., Kurth, T., Rubin, M.A., Mucci, L.A. (2009) Aberrant Cytoplasmic Expression of p63 and Prostate Cancer Mortality. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, **18(2)**: 595-600.
- [6] Steinway, S.N., Zanudo, J.G., Ding, W., Rountree, C.B., Feith, D.J., Loughran, T.P., Jr., Albert, R. (2014) Network modeling of TGFbeta signaling in hepatocellular carcinoma epithelial-to-mesenchymal transition reveals joint sonic hedgehog and Wnt pathway activation. *Cancer Res*, **74(21)**: 5963-77.
- [7] Mendik, P., Kerestély, M., Kamp, S., Deritei, D., Kunšič, N., Vassy, Z., Csermely, P., Veres, D.V. (2022) Translocating proteins compartment-specifically alter the fate of epithelial-mesenchymal transition in a

compartmentalized Boolean network model. *NPJ Systems Biology and Applications*, **8(1)**: 19.

- [8] Lee, S., Choi, E.J., Cho, E.J., Lee, Y.B., Lee, J.H., Yu, S.J., Yoon, J.H., Kim, Y.J. (2020) Inhibition of PI3K/Akt signaling suppresses epithelial-to-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma through the Snail/GSK-3/beta-catenin pathway. *Clin Mol Hepatol*, **26(4)**: 529-539.

Annual Meeting of the Hungarian Biochemical Society

29-31 August, 2024, Budapest, Hungary



Kedves Kollégák és Barátok!

A Magyar Biokémiai Egyesület 2024. augusztus 29-31 között rendezi meg a soron következő Vándorgyűlését.

Sok szeretettel hívjuk konferenciánkra hazai és külföldi tudományos műhelyek kutatóit és hallgatóit. A 2024-es konferencia célja fórumot teremteni a biokémia, a szerkezetbiológia, a sejtbiológia, a fejlődésbiológia, a klasszikus és molekuláris genetika, az emberi betegségek molekuláris biológiája, a rendszerbiológia, a szintetikus biológia, biotechnológia, a genomika, a bioinformatika és a transzlációs medicina területén dolgozó kollégák számára. Konferenciánkat az Eötvös Lóránd Tudományegyetem kampuszán, Budapesten rendezzük meg. A helyszínt úgy választottuk meg, hogy a Harmónia előadó és a Gömb aula bőséges helyet biztoson a szakmai fórumoknak, megbeszéléseknek, fogadásoknak, valamint a cégek kiállításainak is.

Reméljük minél többen részt tudnak venni ezen a molekuláris biológiai kutatások számára fontos eseményen!

A konferencia honlapja: <https://www.hbs-conference.hu/2024/>

Találkozzunk nyár végén Budapesten!

A Vándorgyűlés szervezői nevében,
Dr. Buday László
A Magyar Biokémiai Egyesület elnöke





**FEBS Advanced Lecture Course:
5th Danube Conference on Epigenetics
28-31 October 2024, Budapest, Hungary**



Invitation

Following the success of the previous Epigenetic Conferences in Budapest (2012, 2014, 2016, 2018 and 2022) we are delighted to announce that the next **Danube Conference on Epigenetics** will be held between **28-31 October, 2024** again in Budapest.

The following topics will be discussed in detail:

1. Data visualisation
2. Epigenetics and transcription
3. Epigenetics and differentiation
4. Epigenetics and disease
5. Epigenetics and aging
6. Epigenetics and model organisms
7. Transgenerational inheritance

Confirmed speakers

Keynote Lecturer

Oded Rechavi, *Israel*

EMBO Keynote Lecturer

Maria-Elena Torres-Padilla, *Germany*

IUBMB Keynote Lecturer

Kenneth Zaret, *USA*

Julie Ahringer, *UK*

Cecilia Arraiano, *Portugal*

Petra Hajkova, *UK*

Kristian Helin, *UK*

Ian R Henderson, *UK*

Nicola Iovino, *Germany*

Helena Jambor, *Germany*

Rob Klose, *UK*

Tineke Lenstra, *The Netherlands*

Susan Mango, *Switzerland*

Celia Martinez-Jimenez, *Germany*

Eric Miska, *UK*

J. Andrew Pospisilik, *USA*

Claire Rougeulle, *France*

Cornelius Schneider, *Germany*

Peter Tessarz, *The Netherlands*

Laszlo Tora, *France*

Michiel Vermeulen, *The Netherlands*

Important dates

Submission of abstracts
30 June 2024

Payment of early registration fee
15 July 2024

Recommended date for hotel reservation
31 August 2024

Cancellation of registration without penalty
10 September 2024

<https://epigenetics2024.febsevents.org/>

BESZÁMOLÓ A PEPTIDKÉMIAI MUNKABIZOTTSÁG 2024. ÉVI TUDOMÁNYOS ÜLÉSÉRŐL

2024. május 27. – május 29. között tartottuk a tudományos ülésünket, a Richter Gedeon Nyrt. üdülőjében, Balatonszemesen. A konferencián 60 fő vett részt, köztük nagyszámú fiatal. A gazdag tudományos program 7 szekciójában 32 előadás hangzott el, amelyek bemutatták a hazai peptid- és fehérje kémia legfrissebb eredményeit. A konferencia előadásai magyar és angol nyelven zajlottak. Az előadásokat aktív diskussziókkal zártuk le. Az előadások mellett poszterszekciót is tartottunk, ahová 3 előadást jelentettek be.

Első este a vacsora után került sor a Munkabizottság nyilvános ülésére, ahol frissen sült pogácsa és remek borok kóstolása mellett kötetlen baráti beszélgetés folyt, többek esetében hajnalig. Második nap délutánján egy csapatépítő sütögetést szerveztünk, ami a szeles időjárás ellenére remek hangulatra sikerült.

A konferencia szekciók a következő témaköröket ölelték fel: peptid szintézis, a peptidok analitikája és szerkezetvizsgálata, peptid konjugátumok, biológiai hatások, a fehérjék szerkezete és funkciója, elméleti kémia. A konferencia végén került sor a Medzihradszky Kálmán előadói díjak átadására, amelyet az 5 tagú szakmai zsűri Ferentzi Kristófnak (Hevesy György Kémiai Doktori Iskola, ELTE) és Kovács Benjáminnak (HUN-REN TTK) ítélte.



A rendezvényen 6 cég (ABL&E-JASCO Magyarország Kft., Biocenter Kft., Kvalitex Kft., Kromat Kft., Unicam Magyarország Kft., Waters Kft.) mutatta be a termékeit. Köszönjük a cégek és az Alapítvány a Magyar Peptid- és Fehérjekutatásért által nyújtott anyagi támogatást!

Bízunk benne, hogy a 2025. évi Munkabizottsági Ülés a szokott időben, a szokott helyen kerülhet megrendezésre!

Martinek Tamás
elnök

Hetényi Anasztázia
titkár



BEMUTATKOZIK AZ MBKE JUNIOR SECTION

A Magyar Biokémia Egyesület (MBKE) Junior Section egy olyan részlege az egyesületnek, amely kifejezetten a fiatal kutatókat célozza meg. Hasonló szekciók több országban is működnek, ahol jelen van a FEBS (Federation of European Biochemical Societies). Céljuk, hogy támogassák és összehozzák az európai fiatal kutatókat, valamint elősegítsék a nemzetközi kapcsolatok kialakítását és együttműködését.

Az MBKE Junior Section célja, hogy kialakítson egy olyan pályakezdő kutatókból álló közösséget, akik hasonló tudományterületeken dolgoznak, valamint hogy elősegítse a fiatal kutatók szakmai és tudományos fejlődését olyan tevékenységek révén, mint tudományos konferenciák, műhelymunkák és oktatási programok szervezése. A szekció havi rendezvényei között találhatóak online tudományos előadások, előadás technikai és cikkírói workshopok, ösztöndíjasok élménybeszámolóit és sok más olyan előadás, amelyek révén a fiatal tudósok sikeresen fejleszthetik tudományos karrierjüket, megismerhetik és részt vehetnek a magyar tudományos közösség életében, valamint hozzájárulhatnak az innovációhoz és tudományos ismereteik bővítéséhez.

Csatlakozási lehetőség az MBKE-n keresztül.

További információkért keress minket a közösségi média felületeinken.

A Junior Section vezetősége:

Deák Péter (PTE, Pécs)

László Loretta (ELTE, Budapest)

Nagy-Kanta Eszter (PPKE, Budapest)

Réthy-Nagy Zsuzsánna (HCEMM, Szeged)

Ungvári Ádám (DE, Debrecen)



HUNGARIAN FEBS JUNIOR SECTION



WORKSHOPOK

Fejleszd prezentációs, pályázat- és cikk írói képességeid. Ismerj meg ösztöndjakat!



TUDOMÁNYOS ELŐADÁSOK

Ismerd meg a biokémia területén dolgozó hazai kutatók munkáját.



KAPCSOLATOK

Ismerd meg a hasonló területen dolgozó hazai fiatal kutatókat.



junior.section.hbs



Junior-HBS



junior.section.hbs@gmail.com



HBS Junior



MBKE



**Junior
HBS**

PÁLYÁZATI FELHÍVÁS: EPIGENETIKAI DÍJ

Az MBKE Epigenetikai Szakosztálya pályázatot hirdet nemzetközi folyóiratban megjelent hazai tudományos műhelyből benyújtott és jelentős eredményeket bemutató epigenetikai tematikájú közlemény díjazására. A díj a kétévente megrendezésre kerülő szakosztályi konferencia, a FEBS Danube Conference on Epigenetics (<https://epigenetics2024.febsevents.org>) részvételi díjának és szállásköltségének fedezése a nyertes közlemény egy meghatározó (első vagy utolsó) szerzőjének részére. A nyertes cikk eredményeit a konferencia részvételt elnyert szerző rövid szóbeli előadásban ismerteti. A díj átadására a konferencián kerül sor.

Jelen felhívásban pályázni olyan közleménnyel lehet, melyet 2022. július 1. és 2024. június 30. között fogadtak el közlésre. Pályázni jelentkezés vagy jelölés¹ útján lehet. A jelentkezőnek vagy ajánlónak meg kell jelölni a cikk levelező szerzőjének nevét és affiliációját. A pályázathoz vagy jelöléshez egy rövid (max. 1 oldal) szakmai indoklást kérünk benyújtani, melyben a cikk jelentőségét ismertetik. Kérjük továbbá a cikk vagy közlésre elfogadott közlemény pdf változatát is megküldeni.

A pályázatot elektronikus úton lehet benyújtani a MBKE Epigenetikai szakosztály e-mail címére (mbke@ttk.hu), a tárgyban megjelölve, hogy „Epigenetikai szakosztály: díj”. **Beküldési határidő: 2024. július 1.**

A díjazottat 2024. július 31-ig értesítjük. Legkésőbb ekkor meg kell jelölni a cikk szerzőinek, hogy a konferencián ki vesz majd részt.

¹A szakosztály a díjra ajánlott szerzőket megkeresi, akiknek nyilatkozniuk kell a jelölés elfogadásáról.

ELHUNYT SIMON ISTVÁN, SZÉCHENYI-DÍJAS BIOFIZIKUS

Május 4-én, 78 éves korában örökre elment közülünk Simon István, az MTA rendes tagja, Széchenyi-díjas biofizikus, a HUN-REN Természettudományi Kutatóközpont Molekuláris Élettudományi Intézetének (korábban Enzimológiai Intézetének) emeritus professzora.

Simon István 1947-ben született Budapesten. 1969-ben végzett fizikusként az Eötvös Loránd Tudományegyetemen, majd teljes munkásságát az Enzimológiai Intézetben töltötte. Kutatási területe a biofizika, a biokémia és a bioinformatika határterülete volt, azon belül is elsősorban fehérjeszerkezet szerveződésével foglalkozott. Pályáját kísérletes vizsgálatokkal kezdte, Elődi Pál, majd Závodszy Péter csoportjában. Ő használta először Magyarországon a kisszögű röntgenszórást és kifejlesztett egy hatékony eljárást kis szerkezetváltozások detektálására.

A kandidátusi fokozat megszerzése után (1975), először Clare Woodwardnál a Minnesotai Egyetemen, később pedig, 1986-ban és 1989–1990-ben, a Cornell Egyetemen Harold A. Scheraga csoportjában töltött hosszabb tanulmányutakat. Scheraga munkássága, a molekula szerkezeti számításokban elért úttörő munkája nagy hatással volt rá. Scheraga csoportjában kezdett el elméleti és számítógépes szerkezet vizsgálatokkal foglalkozni és elsőként mutatta be, hogy egy fehérje térszerkezete a kémiai szerkezet alapján kiszámítható.

A biológiai tudományok doktora fokozat (DSc) 1987-es megszerzését követően alapította meg saját műhelyét, a Fehérjeszerkezet Kutatócsoportot, amellyel az addig teljesen kísérletes megközelítésekre fókuszáló kutatóintézetben egy elméleti-számítógépes kutatócsoportot hozott létre. Elsőként honosította meg Magyarországon az elméleti, számítógépes biológiát, vagy ahogy később elnevezték, a bioinformatikát. A 2000-es évek során a csoportjában végzett úttörő munkák több területen is alapjaiban változtatták meg mai tudásunkat a fehérjékről. Szerepe volt a transzmembrán fehérjék, később az eredendően rendezetlen fehérjék aminosav szekvencia alapján való azonosításához és tulajdonságainak becsléséhez kidolgozott algoritmusok létrehozásában.

Publikációira összességében közel 16 ezer független hivatkozást kapott. 2014-ben és 2016-ban a Web of Science kiadó Highly Cited Researcher-nek (legtöbbet

idézett kutatónak) választotta a szakterületén belül a megelőző tíz esztendőben megjelent cikkekre történő hivatkozások alapján.

Munkásságát Akadémiai Ifjúsági Díjjal, Straub Plakettel, Széchenyi István Professzori Ösztöndíjjal és Charles Simonyi Kutatói Ösztöndíjjal ismerték el. Diákjai közül hatan szereztek kandidátusi, illetve PhD-fokozatot. Egyikük professzor az Albert Einstein Orvosi Egyetemen, míg három korábbi munkatársa is Lendület pályázatot kapott itthon.

Nyolc éven át volt a Magyar Bioinformatikai Társaság elnöke, éveken keresztül a Magyar Biofizikai Társaság elnökségének tagja. Jelentős szerepe volt az MTA Bioinformatikai Osztályközi Állandó Bizottság Tudományos Bizottsággá való átalakulásában.

2016-ban a Magyar Tudományos Akadémia levelező, majd 2022-ben rendes tagjává választotta. 2024 márciusában Széchenyi-díjjal tüntették ki a fehérjetudomány területén végzett sikeres, világszinten is kiemelkedő visszhangú elméleti és számítógépes tevékenysége, valamint kiváló iskolateremtői, oktatói és tudományos közéleti aktivitása elismeréseként. Ezt az elismerést sajnos már csak nagybetegen tudta átvenni.

Szakmai munkássága mellett meg kell említeni feledhetetlen személyiségét is. Élményt nyújtott a folyosón találkozni, beszélgetni vele. Nem mindennapi éleslátással rendelkezett - ebből adódóan mindig felvillanyozó szellemi kalandot jelentett a vele való eszmecsere. Rendkívül jó kedélyű volt, tele viccekkel, anekdotákkal, sajátos humorral. Magabiztossága, lényeglátása mögött - pontosabban ezzel ötvöződve - ott volt az alapvetően optimista, igaz ember. Hiányozni fog!

Emlékét tisztelettel és szeretettel őrizzük, volt diákjai, kollégái.

THE CRUCIAL IMPORTANCE OF FOREIGN RESEARCH EXPERIENCE FOR EARLY-CAREER RESEARCHERS

Published, Aug 16, 2022



[Katalin Solymosi](#), Assistant Professor, ELTE - Eötvös Loránd University

According to the 2018 survey of the Hungarian Young Academy's founding members, run among 1535 researchers aged under 45, 59.7% of early-career researchers (67.5% of women and 54.4% of men) did not have more than three months of research experience in a foreign country after graduation (Alpár et al. 2018, 2019). The aim of this post is not to evaluate or explain the potential causes (e.g., unidirectional brain-drain towards the west, strong traditional family model for women, language barrier, the obligatory Russian first language for members of generation X) or consequences (low internationalisation, lack of knowledge exchange and flow, lower participation in collaborative international projects). However, through my own experience, I would like to outline the importance of getting involved in research abroad and the various grants and possibilities enabling it.

I was lucky because one of my MSc thesis supervisors – Prof. Béla Böddi – had an extensive international professional network. Thus after my MSc studies, I applied for PhD studies at my university (ELTE Eötvös Loránd University, Budapest, Hungary) and at the University of Gothenburg (Sweden), where one of his collaborators advertised a PhD position. Although at the end I came second in the final ranking of candidates, and a Swedish applicant was selected, this was the first time I had experienced that my knowledge as a freshly graduated Hungarian biologist was internationally competitive.

Look out for opportunities

During the second year of my PhD studies, Prof. Böddi was contacted by foreign researchers – Prof. Kazimierz Strzalka and Dr Beata Mysliwa-Kurdziel from the Jagiellonian University, Krakow – suggesting a collaboration on spectroscopic analyses of various protochlorophyll model systems. As the head of the

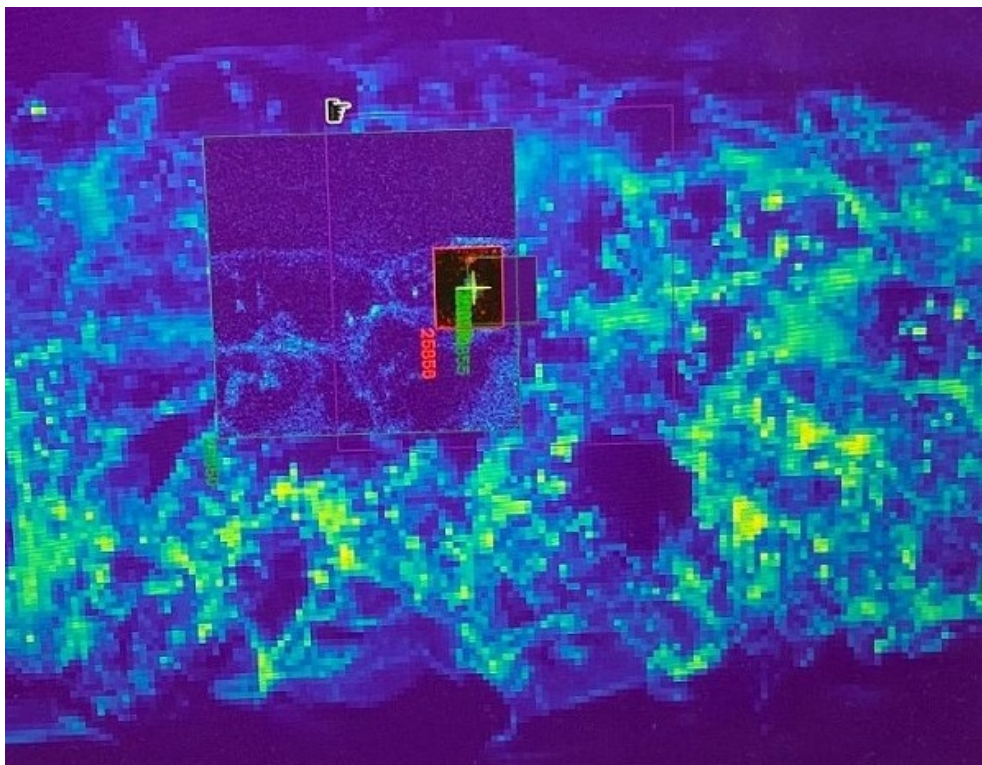
department, he was too busy to spend time abroad, therefore, he taught me how to prepare thin films and micellar solutions of protochlorophyll. I then spent altogether three months in Krakow with the European Union's Centre of Excellence project at the Department of Plant Physiology and Biochemistry.

Still nowadays, I consider this experience as a life-changing factor in my career. First of all, because I learned a lot – e.g., new methods such as purification of photosynthetic pigments by chromatography, isolation of etioplasts and their inner membranes, measurements of fluorescence lifetimes – but also because this was the first time I had to work entirely independently (from my supervisors). It showed me the importance of adapting quickly, learning and applying new research methods, and fitting into a new environment. I also enjoyed meeting new people, teaming up with them, as well as life in a different country and culture (well, maybe except learning Windows and Office commands in Polish, some of which I still remember even after 20 years). My collaboration and friendship with Beata still continue; we have published eight papers together (although each of us had two children in the meantime and no formalised collaboration, e.g. in the form of common grants).

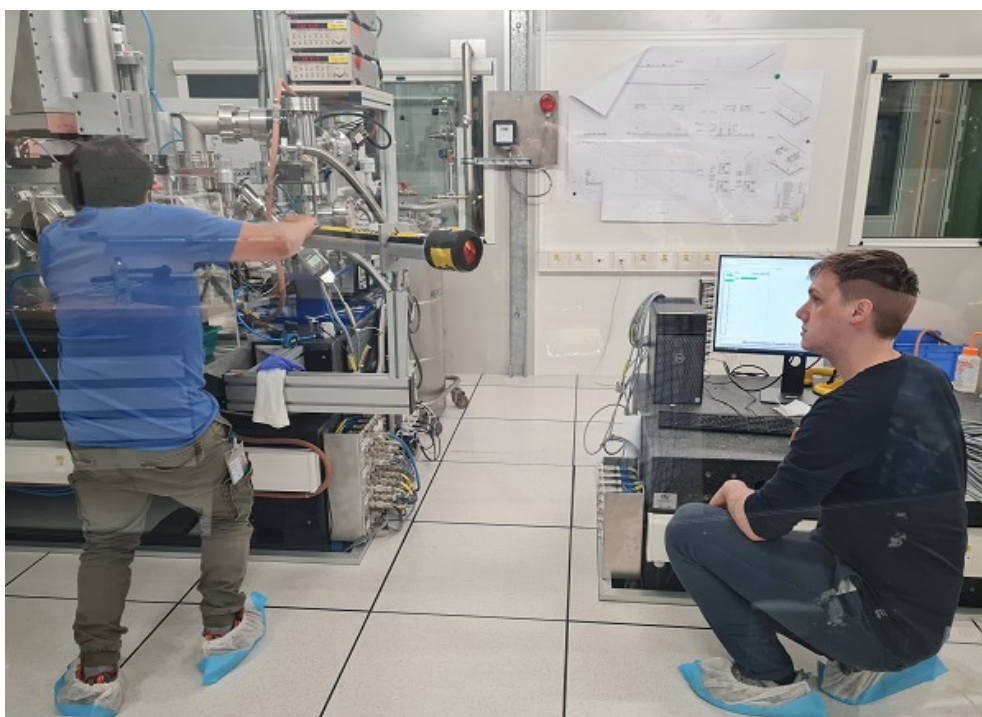
I also used several other possibilities to travel to other laboratories abroad, including ERASMUS or the mobility grants of the French Embassy (Institut Français) to the University of Burgundy in Dijon. Then, I gained grants offered by French regions (Burgundy and Loire) for invited lectureship and visiting fellowship. However, I also applied successfully for specific measurements (e.g., small-angle neutron scattering beamtimes) at several highly competitive European and American (US) research infrastructures.

Support others in turn

For my latest foreign trip I joined the research group led by my colleague, Ádám Solti (Department of Plant Physiology and Molecular Biology, ELTE), to the European Synchrotron Radiation Facility (ESRF) in Grenoble (June 2022). We won 4x24h beamtime for micro X-ray fluorescence (XRF) and micro X-ray absorption near edge structure (XANES) measurements on iron chemical forms and their distributions within the leaves. Our interdisciplinary team comprised two PhD students: a biologist from Ádám's group, Máté Sági-Kazár, and a physicist doing PhD in chemistry at ELTE, Maria Gracheva. I was the microscopic expert in the team (since I have extensively been using transmission electron microscopy lately).



Result of a micro-XRF measurement on an Arabidopsis thaliana leaf cross section



Luis Carlos Colacho Hurtarte and Máté Sági-Kazárteam members exchanging the sample for the micro-XRF and micro-XANES measurements in the the European Synchrotron Radiation Facility (ESRF) in Grenoble.

Image of the result of a micro-XRF measurement on an Arabidopsis thaliana leaf cross section. I was especially fascinated by the PhD students' ability to quickly learn the new software, its features, the measurements and sample preparation. Also, the host laboratory and the local contacts Hiram Castello-Michel and Luis Carlos Colucho Hurtarte praised the students' work, and I also told them that this success was a highly positive sign for their future career progression. They have proved that they were able to learn and adapt to new environments quickly, and thus could probably become good researchers and independent principal investigators (PIs) one day and lead their own research groups.

Use networks to increase mobility

Foreign or internal mobility always offers the opportunity to get external feedback, to widen our horizon, to be satisfied with our work and thus provide a good basis for sound self-confidence, which is highly necessary to become an independent researcher. Mobility can also help tremendously via networking and brainstorming, and often increases the chances to have high-profile publications and prestigious grants. I am sure that Hungarian early-career researchers should not miss such opportunities, and the entire researcher community would greatly benefit from enhanced mobility. As a founding member and current co-chair of the Hungarian Young Academy, I do my best to remedy this situation. To do so, we organize workshops for early-career researchers to help them improve their skills in grant writing (e.g., with the Marie Skłodowska-Curie Actions for instance during this event) and webinars to inform them about important grants. We also plan to organize a program where European scientific or learned societies like FEBS could present mobility schemes to early-career researchers, with a particular emphasis on applicants from EU13 and associated countries.

LOST SCRIBES

Published May 28, 2024



[Brooke Morriswood](#), former group leader, University of Würzburg

Why has note-taking at seminars become so rare?

Low light, hushed atmosphere, and maybe – if you're lucky – comfy chairs. Plus, a brief suspension of time. The hubbub of the bench calmed for 45-60 minutes of the working day and the vicissitudes of research at least temporarily set to one side.

With such enticements, it's easy to overlook the fact that seminars are not an interlude from the working day: they are part of it. When you are at a seminar you're working, and working as much as you are at the bench. Despite appearances, it's not a chance to tune out, quietly metabolise the last few molecules of alcohol from the night before, and drift off into reveries about what you're going to have for lunch (or dinner).

Critically reading papers is part of our job, and attentively attending seminars is also part of our job. Attending seminars means absorbing information on current advances in your field, keeping an open mind to new techniques and new ideas, and learning about more disparate research areas that it would be hard to commit time to reading about.

Plus, seminars have certain advantages over reading papers. Regardless of reputation, it is an enormous privilege to hear a scientist give you their time and talk about their own work in person. Given too that the seminar format is less constrained than the publishing one, you are effectively being given a digest of one or more publications in the author's own words.

Furthermore, some work is arguably best digested in the seminar format. Structural biology in particular benefits from having a speaker walk you through the data, so that you see exactly where those tiny side chains in those baffling figure panels are actually positioned.

With all that, why is it the case that almost nobody takes notes in seminars? And because of that, is it any wonder that there are often so few questions – especially from the younger scientists in the audience – afterwards?

There's an old trope in philosophy about whether a tree falling in a forest actually makes a sound if nobody was there to hear it (ignore the literal dismissal on the basis of sound waves – this concerns the interplay between observation and perception). By the same token, if you sit through a seminar but are not able to reconstruct any details from it afterwards, were you really there? (or were you mentally teleported to the cafeteria?). Concentration lapses at the bench are seen as something to be avoided, so why is concentration during a seminar seen as optional?

In fairness, some speakers make more demands on our concentration than others. A poor seminar may require extra cognitive effort to follow it, but equally a smooth salesperson may try to present something methodologically or scientifically unsound. The best way of distinguishing between these situations and the myriad permutations in between is to have good notes.

Good note-taking is a skill in and of itself, and closely related to critical reading. It's about keeping sight of the argument's real trajectory, looking for correct experimental controls, and searching for gaps in logic, or interpretational bias. And all of that in real time. It is an essential part of our mental armament, and key to the development of a true scientific mindset.

With that in mind, treat every seminar as a cognitive exercise, and set yourself the target of asking a question in every single talk you attend. If you're not yet comfortable asking questions (see TIR's handy guide if you're looking for advice), then write down a question that you would have liked to ask. Then either e-mail the speaker afterwards, or ask your mentor/supervisor instead.

Having to take notes forces you to concentrate, and lets you see when your attention or your comprehension begins to fade. If seminars are closest that science gets to theatre, then it's the duty of seminar audiences to serve not as fan club members, but as theatre critics.

Originally poster on Total Internal Reflection - [here](#).

FELHÍVÁS

Ugyan már korábban elindult a „Fórum” rovat, amely közérdekű bejelentések, vélemények, esetleges diskussziók közreadásának kívánt teret nyújtani, de az eddigiekben nem hemzsegtek az ilyen jellegű írások. Ezért újból bátorítanék mindenkit, hogy véleményét, vagy témafelvető gondolatát nyugodtan küldje el a ferenc.gallyas@aok.pte.hu címre, tekintettel arra, hogy a Szerkesztőbizottság döntése értelmében a továbbiakban is én moderálnám ezt a rovatot. Az írás bármilyen, a tudományos közéletet érintő vagy foglalkoztató témát érinthet különösebb megkötések nélkül.