

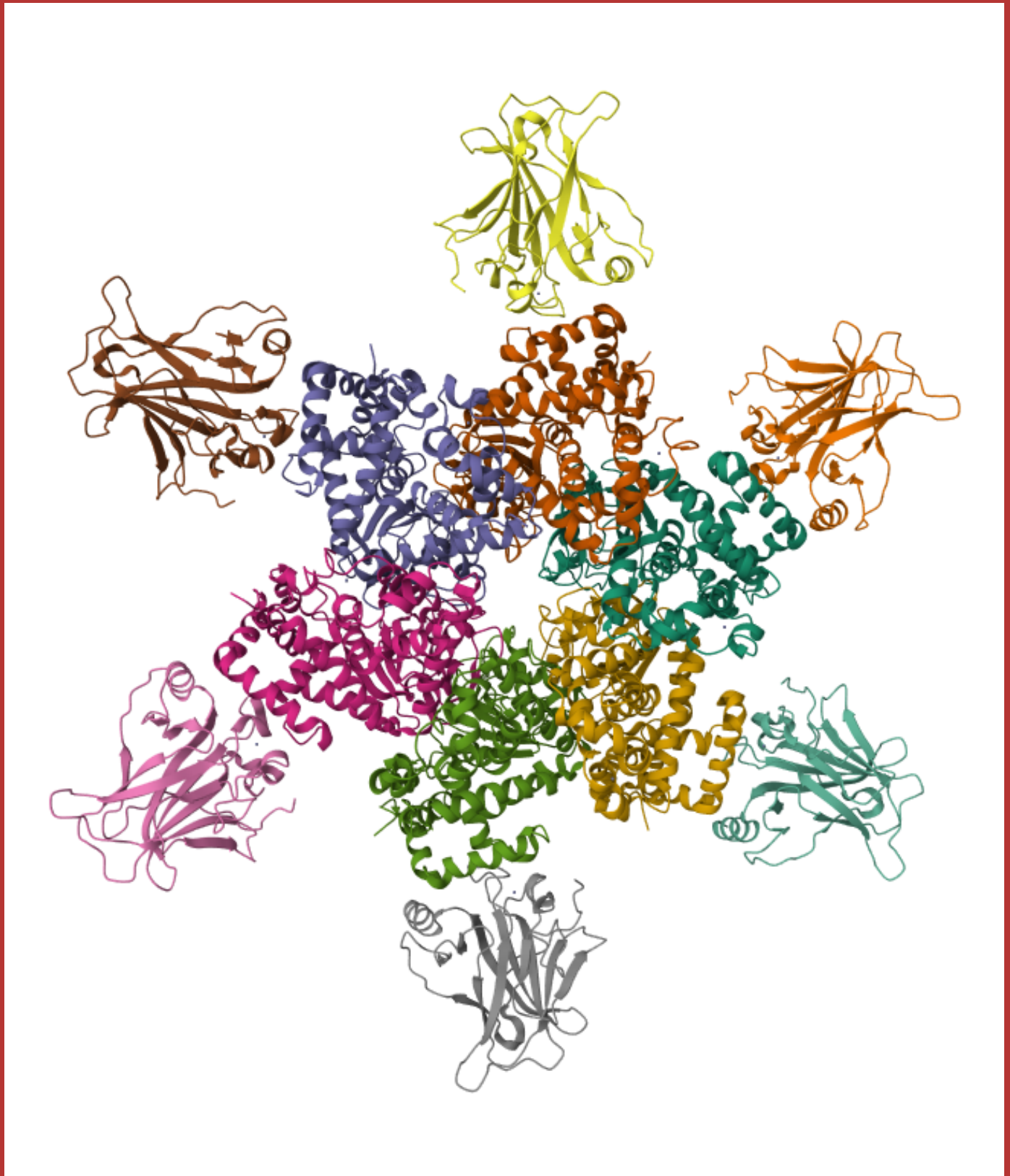
# BIOKÉMIA



2026. MÁRCIUS

L. ÉVFOLYAM I. SZÁM

A MAGYAR BOKÉMAI EGYESÜLET INTERNETES FOLYÓIRATA



# BIOKÉMIA

a Magyar Biokémiai Egyesület  
internetes folyóirata

XLIX. évfolyam 3. szám  
2025. szeptember

## Szerkesztőbizottság:

Alexa Anita, Bősze Szilvia, Erdődi Ferenc,  
Ifj. Gallyas Ferenc, Geiszt Miklós, Nyitrai  
László, Sarkadi Balázs, Székács András,  
Szondy Zsuzsa, Szűcs Mária, Vas Virág

## Örökös tiszteletbeli főszerkesztő:

Szűcs Mária

## Főszerkesztő:

Alexa Anita (anita.alex@gmail.com)

## Szerkesztőségi titkár:

Vas Virág

## Rovatvezetők:

Bősze Szilvia (Hazai Tudományos  
Műhelyek)  
Gallyas Ferenc (Fórum)  
Nyitrai László (PhD disszertációk  
bemutatása, FEBS Network szemelvények)  
Sarkadi Balázs (Áttekintő közlemények)  
Szűcs Mária (Akikre büszkék vagyunk)  
Vas Virág (Kreatív sejtbiológia)

## Technikai szerkesztő:

Bérdi Péter

## Szerkesztőségi e-mail cím:

biokemia.szerkesztoseg@ttk.hu

## Honlap:

www.mbkegy.hu

## Felelős kiadó:

Dr. Kovács Mihály, az MBKE elnöke

## Kiadja:

Magyar Biokémiai Egyesület  
1117 Budapest, Magyar tudósok körútja 2.

## Az engedély száma:

III/SZI/397/1977  
HU ISSN 2060 8152 (Online)  
HU ISSN 0133-8455 (Nyomtatott)

## Bemutatkozás:

A BIOKÉMIA magyar nyelvű, 1977 óta a MBKE gondozásában megjelenő, on-line folyóirat. Szerkesztőségünk a biokémia, a molekuláris biológia és a kapcsolódó tudományágak területéről jelentet meg tudományos és ismeretterjesztő cikkeket évente négy lapszámban. Emellett közlésre kerülnek tudományos esemény felhívások (elsőbbséget élveznek a FEBS és a MBKE által szervezett események), konferencia beszámolók, hazai díjak és elismerések nyerteseinek bemutatása, munkacsoportok bemutatása, friss PhD disszertációk rövid összefoglalói fiatal kutatók tollából. Szerkesztőségünk várja olyan kéziratok, felhívások beérkezését, melyek a MBKE tagok számára érdekesek, hasznosak lehetnek. A lapszámok nyílt hozzáférésű (open access) formában kerülnek közlésre. A tudományos cikk rovatban megjelenő kéziratok szakértői lektorálást (peer review) követően jelenhetnek meg. A korábbi évfolyamok számai a MBKE honlapján (www.mbkegy.hu), kereshető formában elérhetőek. A kiadvány a Magyar Tudományos Akadémia támogatásával készült.

## Címlapkép:

Az onkoprotein SV40 nagy T-antigén hatszögletű struktúrát alkot és kapcsolódik a p53 tumorszuppresszor molekulákkal. /PDB: 2H1L, <https://www.rcsb.org/structure/2H1L>, W. Lilyes-trom, M. G. Klein és X. S. Chen (2006-05-16)/. Ez az interakció jelentős konformációs változásokat idéz elő a p53 DNS-kötő felszínén, tehát aktív p53 tetramer nem tud így létrejönni és gátlódik daganatellenes funkciója. Történetileg éppen az SV40 T-antigén vizsgálata vezetett el a p53 tumorszuppresszor fehérjék felfedezéséhez és a DNS-károsodások nyomán betöltött védekező funkcióinak felismeréséhez (lásd 36. oldal).

## Tartalomjegyzék

### Szerkesztői rovat

3 Főszerkesztői levél

### Aktualitások

4 75 éves a Debreceni Egyetem ÁOK Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézete

### Akikre büszkék vagyunk

13 Az MBKE tagjainak elismerései

14 Barta Zoltán (MTA200): Egy új modellszervezet az evolúciobiológia és a molekuláris biológia metszéspontjában: a nagyfejű csajkó, *Lethrus apterus*

28 Izsák Zsuzsanna (MTA200): Ósi endogén retrovírusok szerepe az EPS8L1 gén szabályozásában és a preeklampszia patogenezisében

### Hazai tudományos műhelyek

31 Enyedi Balázs: Bemutatkozik a Semmelweis Egyetem Élettani Intézetének Szöveti Sérülés és Gyulladásos Jelátvitel Munkacsoportja

### Tudományos cikkek

36 Oláh Marianna, Klátyik Szandra, Székács András: Glyphosate-tartalmú gyomirtószer-készítmény genotoxikus hatásának p53-függő vizsgálata rágszálósejtvonalakon

### PhD disszertációk bemutatása

52 Felhívás

53 Pálincás János: Az egyszálú DNS-kötő fehérjék kondenzációja hozzájárul a bakteriális és a humán sejt stresszválaszhoz

### Áttekintő közlemények a MBKE tagjainak tollából

64 Felhívás

65 Lipinszki Zoltán: Racionális fehérjetervezés: rekombináns fehérjék a modern biológia szolgálatában

### Kreatív Sejtbiológia rovat

69 Szolyka Levente: Bemutatkozik a B sejt

### Konferencia beszámolók

70 Perczel András, Kiss-Szemján Anna: A hazai Krio-EM közösség első konferenciája Budapesten

### Junior szekció

73 Lontay Bea előadása a FEBS Junior Section havi előadás sorozatában: A kutató iránytűje - Eligazodás a PCOS felfedezésében, a lehetséges terápiában és az oktatói karrierben

75 Csikász-Nagy Attila előadása: „Egyetemi tanárból startupper”

### Karrier krónikák az MBKE Juniorok tollából

77 Interjú Buday Lászlóval, a Magyar Biokémiai Egyesület korábbi elnökével

### Fórum rovat

80 Fórum rovat felhívása

### Felhívások

81 Straub Napok

83 55. Membrán-transzport konferencia, Sümeg

84 50. FEBS Kongresszus, Hollandia

85 FEBS Young Scientists' Forum 2026, Hollandia

86 Európai Rákkutatási Társaság éves kongresszusa (EARC 2026), Budapest

87 Magyar Biokémiai Egyesület 2026. évi vándorgyűlése (MBKE 2026), Debrecen

# Tisztelt Olvasóink, kedves Kollégák!

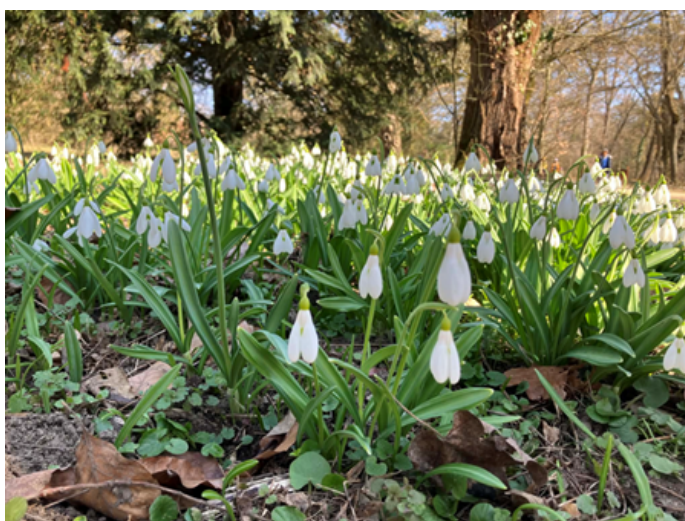
Szeretettel köszöntöm Önöket márciusi számunk megjelenése alkalmából. Folyóiratunk ezzel a lapszámmal mérföldkőhöz érkezett: a **Biokémia folyóirat az 50. évfolyamába lépett**. Ebből a jeles alkalomból szeretnénk az idei évet különlegessé, ünnepivé tenni, amelyhez örömmel várjuk az Önök ötleteit és észrevételeit is a szerkesztőség e-mail címén ([biokemia.szerkesztoseg@ttk.hu](mailto:biokemia.szerkesztoseg@ttk.hu)).

Aktuális számunkban ismét számos érdekességgel jelentkezünk, kitekintve új területekre is. **Barta Zoltán** bemutatja hazánk egyik legkülönlegesebb rovarát, a nagyfejű csajkót. **Apáti Ágota** közreműködésének köszönhetően sikerült felkérnünk **Izsvák Zsuzsát** a „Sleeping Beauty” transzpozon „anyját”, aki írásában a legfrissebb kutatási eredményeit foglalja össze olvasóink számára.

Beszámolunk arról is, miként ünnepelte a **Debreceni Egyetem ÁOK Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézete** fennállásának 75. évfordulóját. **Enyedi Balázs** kalauzolásával megismerhetjük a Semmelweis Egyetem Élettani Intézetében működő lelkes **Szöveti Sérülés és Gyulladásos Jelátvitel Kutatócsoport** munkáját, **Oláh Marianna** és munkatársai segítségével pedig betekintést nyerünk a gyomirtó szerek genotoxikus hatásainak vizsgálatába. Ajánlom figyelmükbe **Pálinkás János** PhD-munkájának ismertetőjét, valamint **Lipinszki Zoltán** és **Ábrahám Edit** összefoglalóját arról, miként állíthatók a racionálisan tervezett rekombináns fehérjék a modern biológia szolgálatába. A vizuális élmények kedvelői a **Kreatív Sejtbiológia** rovatban fluoreszcensen jelölt B-sejtekben gyönyörködhetnek, míg a hazai Krio-EM közösség első konferenciájáról **Perczel András** és **Kiss-Szemján Anna** tudósítanak.

A **Junior szekció** ismét színvonalas írásokkal és egy új rovattal, az *MBKE Juniorok* által jegyzett „Karrier krónikákkal” jelentkezik.

Az MBKE híreivel folytatva: kihirdetjük a 2025-ös MTA Internetes tartalom pályázat támogatásával díjazott „Legjobb tudományos cikk” szerzőit. A novemberi tisztújítás után az intézőbizottság megkezdte az operatív munkát; januárban az új elnök vezetésével lezajlott az első ülés, és elindult a Vándorgyűlés szervezése is (részletek a Felhívások rovatban, illetve a <https://www.hbs-conference.hu/2026/> oldalon). Már lehet regisztrálni, és a szervezők **május 15-ig** várják az absztraktokat.



Zárásként továbbra is biztatom Önöket: várjuk a biokémia és molekuláris biológia területét érintő tudományos – vagy akár személyesebb, kreatívabb – cikkeiket!

**Tartalmas időtöltést kívánok a folyóirathoz!**

# 75 ÉVES A DEBRECENI EGYETEM ÁOK BIOKÉMIAI ÉS MOLEKULÁRIS BIOLÓGIAI INTÉZETE

**Mótyán János András, Csósz Éva, Tózsér József**  
Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet  
Általános Orvostudományi Kar, Debreceni Egyetem

A Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Karának Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézete 2025. december 5-én tudományos ülés keretében tartotta 75 éves évfordulós ünnepségét.

Az ünnepi eseményt az Intézet, valamint a Debreceni Egyetem ÁOK jelenlegi és volt munkatársai mellett más hazai egyetemek munkatársai, elsősorban a biokémia területéhez szorosan kapcsolódó intézetekben és tanszékeken dolgozó kollégák és az Intézet életéhez kapcsolódó barátok, volt tanítványok is megtisztelték jelenlétükkel.

A tudományos ülést Dr. Tózsér József intézetvezető professzor nyitotta meg, majd az eseményt ünneplő közönséget elsőként Dr. Mátyus László professzor, a DE ÁOK dékánja köszöntötte.



**1. ábra.** Dr. Tózsér József intézetvezető professzor.

Dékán Úr beszédében kiemelte, hogy az alapítók kivételes előrelátást tanúsítva, korukat megelőzve hozták létre a Biokémiai Intézetet hetvenöt évvel ezelőtt, akkor, amikor mások még nem ilyen irányú fejlesztésekben gondolkodtak. Ráadásul mindezt nemcsak elindították, hanem

magas színvonalon végzett munkájukkal fenn is tartották. Az Intézet azóta is az Általános Orvostudományi Kar egyik zászlóshajója, mind az oktatás, mind a tudományos tevékenység területén.



**2. ábra.** Dr. Máttyus László professzor, a DE ÁOK dékánja.



**3. ábra.** Dr. Kovács Mihály köszöntője.



**4. ábra.** Dr. Buday László az intézetvezetővel és a dékánnal.

A hazai biokémiai közösség több jeles tagja is köszöntötte a 75 éves Intézetet, így Dr. Kovács Mihály professzor, az ELTE TTK Biokémiai Tanszék tanszékvezetője, a Magyar Biokémiai Egyesület (MBKE) november 26-án tartott tisztújító közgyűlésén megválasztott elnöke, Dr. Gallyas Ferenc professzor, a PTE ÁOK Biokémiai és Orvosi Kémiai Intézet intézetigazgatója, továbbá Dr. Buday László professzor, a HUN-REN Természettudományi Kutatóközpont főigazgatója, az MBKE leköszönő elnöke.

A köszöntőkben megemlékeztek az Intézethez kötődő kapcsolatokról és szakmai együttműködésekről, felidézve élményeket és közös emlékeket.



**5. ábra. Dr. Gallyas Ferenc méltató beszéde és ajándékának átadása Tózsér professzor úr részére.**

A MBKE és a Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet (BMBI) élete szorosan összefonódik, melyet Buday László az MBKE elnökeként megtartott beszédében is kiemelt:

„Tisztelt Igazgató Úr, Professzor Hölgyek és Urak, Kollégák, Kedves Vendégek!

Nagy örömmel jöttem ma ide és fogadtam el a felkérést, hogy köszöntsem az általam jól ismert Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézetet alapításának 75. évfordulóján. Rövid köszöntő beszédemben a Magyar Biokémiai Egyesület leköszönő elnökének szemüvegén keresztül szeretném az Intézetet méltatni és bizonyítani, hogy az Intézet évtizedek óta szerves és meghatározó része az Egyesület életének, így a magyar biokémiai és molekuláris biológiai közösségnek.

Ahogy a későbbiekben majd részletesen halljuk, az intézetet 1950-ben alapította Tankó Béla. Érdekes módon 1950-ben több MTA intézet is alapításra került, így a volt Enzimológiai Intézet, amely szintén idén ünnepelte alapításának 75. évfordulóját. Tankó professzor úr nemcsak a debreceni Biokémiai Intézetet alapította meg, hanem meghatározó szerepe volt a MBKE 1962-ben megalakult egyik jogelődjének, a Magyar Biokémiai Társaság létrehozásában is, ennek első elnöke volt.

A MBKE 1980 óta adja át a legrangosabb tudományos díját, a Tankó Béla díjat. A Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézetet kutatói közül Fésüs László 1997-ben, míg Nagy László 2014-ben vehetett át Tankó Béla díjat.

Tankó Bélát 1973 és 1993 között Elődi Pál követte az igazgatói székben, aki az MTA Enzimológiai Intézetéből érkezett. Számos kiadást megért Biokémia tankönyve alapműnek számított a hazai orvos- és természettudományi képzésben. Elődi professzor szervezőként részt vett az Európai Biokémiai Társaságok Szövetsége, a FEBS 1990-ben Budapesten rendezett kongresszusán.

1993-tól Fésüs László vette át a Biokémiai Intézet irányítását. Fésüs professzor úr vezetésével átalakult az Intézet, a molekuláris élettudományok kerültek az előtérbe. Megújult az Intézet

műszerparkja, core facilitások jöttek létre, mint például az állatház, amelyek eredményeképpen az Intézet neve is megváltozott Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézetre. Fésüs Lászlót 2005-ben, összesen 10 évre, megválasztották a Magyar Biokémiai Egyesület elnökének. Professzor úr megújította az egyesület működését, amelyet közelről szemlélhettem, hiszen 2005 és 2010 között főtitkárként tevékenykedtem mellette. Bevezette az Egyesület éves vándorgyűléseit rotációs jelleggel a nagy egyetemi városokban. Fokozta az egyesület tevékenységét a FEBS-ben, számos magyar kolléga került be abban az időszakban a FEBS különböző bizottságaiba. Így maga Fésüs László, Nagy László, Dux László, Buday László (később Virág László, Nyitray László). A külföldi kollégák néha értetlenül kérdezték tőlünk, hogy Magyarországon minden férfit Lászlónak hívnak?

Fésüs László a FEBS-ben nyújtott kiemelkedő munkájáért FEBS Diplôme d'Honneur kitüntetésben részesült 2022-ben. 2024-ben pedig átvehette a FEBS Congress milánói díjátadóján az Israel Pecht Award díjat.



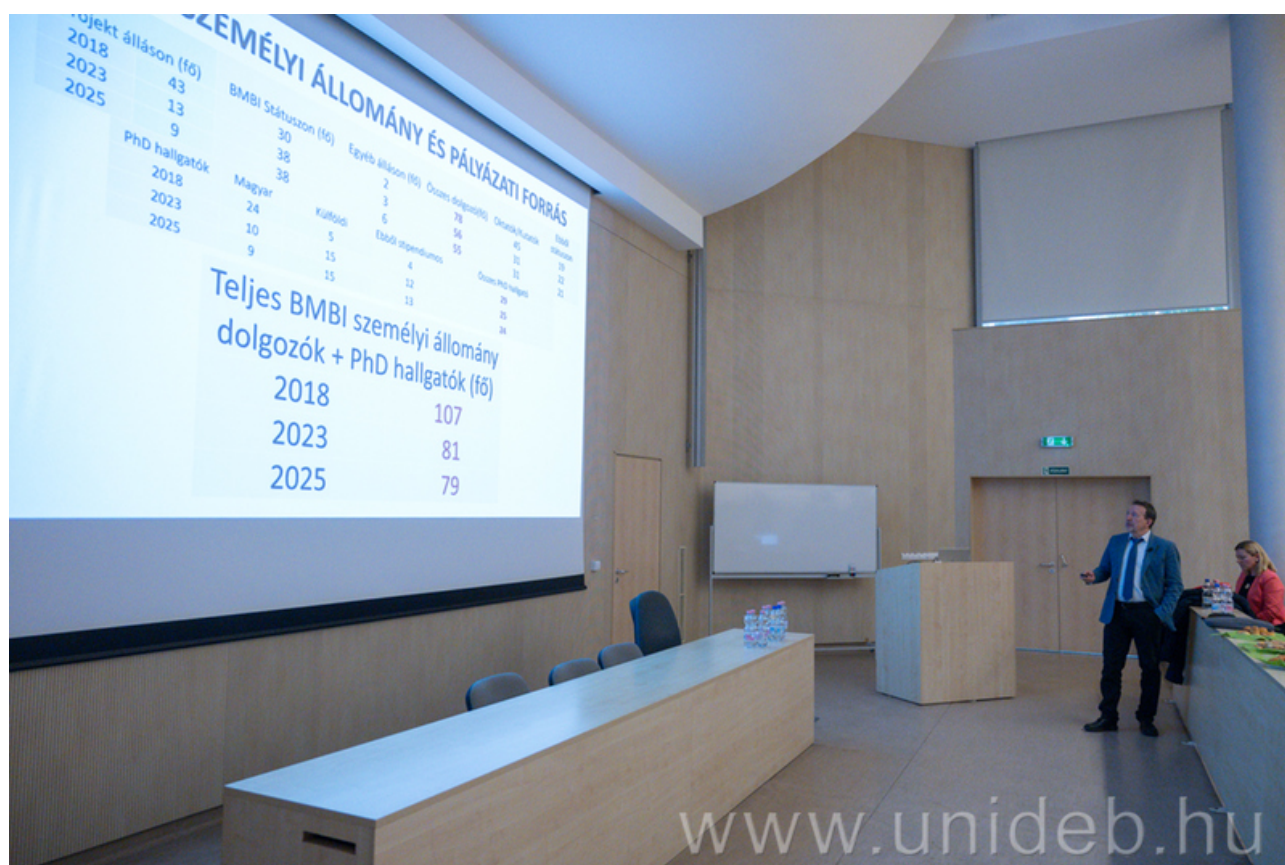
**6. ábra.** Dr. Buday László professzor, a MBKE leköszönő elnöke. A háttérben Dr. Csósz Éva professzor asszony.

2013-ban Tózsér József lett az Intézet igazgatója. Tózsér professzor részt vett a debreceni MBKE Vándorgyűlések szervezésben, mindig támogatta az egyesület vezetését és több mint 10 éven át tagja volt az Egyesület Felügyelő Bizottságának. Az Intézetből mások is segítették az Egyesület munkáját. Így Kristóf Endre Károly 2018-tól a FEBS Network magyar képviselője, Szatmári István pedig 10 évig volt debreceni területi képviselő az Egyesület vezetésben. Szondy Zsuzsát is szeretném említeni, aki 2010-től tagja a Biokémia folyóirat szerkesztő bizottságának.

Végül, de nem utolsó sorban szeretném az Intézetből Csősz Éva professzor asszonyt méltatni, aki 2019-ben megalakította az MBKE Proteomikai Szakosztályát. Gratulálni szeretnék neki azért is, mert a múlt héten megtartott tisztújító közgyűlésen az MBKE alelnökének választották a jelöltek közül a legnagyobb szavazatszámmal.

Tisztelt Kollégák! Nagyon boldog intézeti-születésnapot kívánok Önöknek, Nektek és hozzá jó egészséget és további sikereket!”

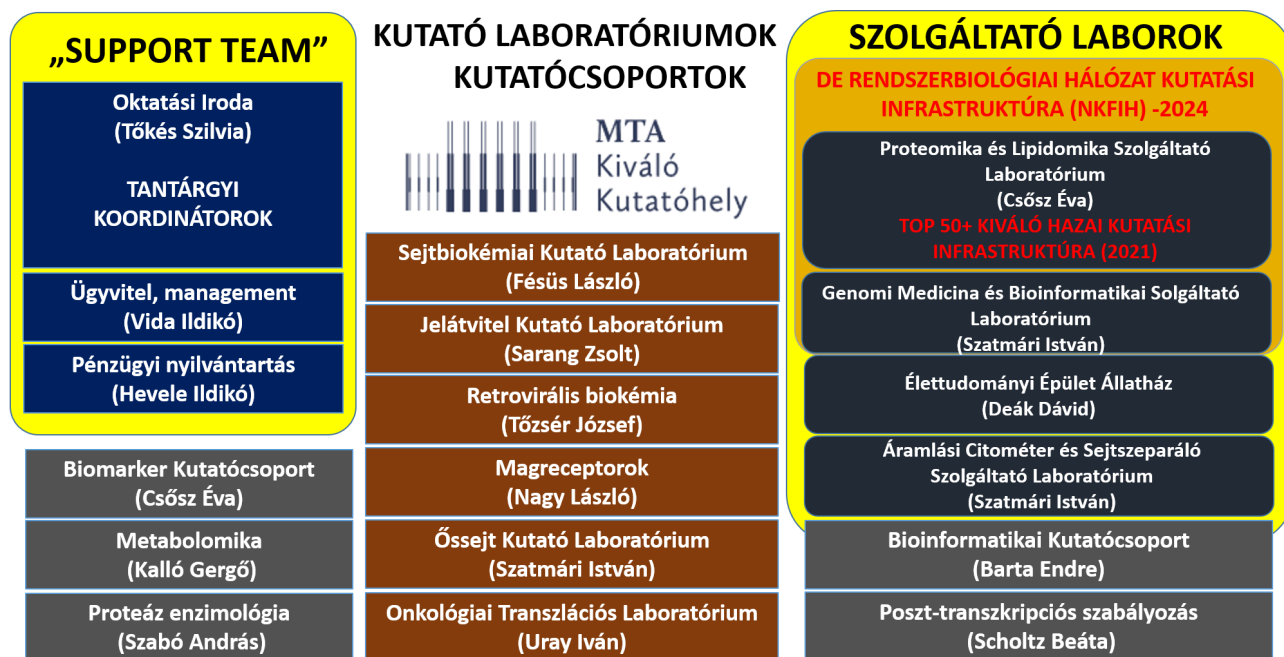
A köszöntőket követően Dr. Tózsér József professzor úr tartotta meg intézetvezetői beszámolóját, bemutatva az Intézet kutatási és oktatási tevékenységét. Kiemelte, hogy a BMBI jelenleg létszámában, tudományos teljesítményében, valamint oktatási feladatait tekintve is a Debreceni Egyetem egyik legnagyobb és legproduktívabb oktatási szervezeti egysége. Az Intézet munkatársai évente mintegy 2000 hallgatót oktatnak a különböző karokon és szakokon, részt vesznek általános orvos- és fogorvostanhallgatók, molekuláris biológus és biotechnológus MSc hallgatók magyar és angol nyelvű képzésében, valamint klinikai kutató MSc és biotechnológus BSc hallgatók magyar nyelvű képzésében egyaránt.



7. ábra. Dr. Tózsér József intézetvezetői beszámoló előadása.

A BMBI hat kutató laboratóriumnak, valamint további öt önálló kutatócsoportnak ad otthont. Az Intézet nemzetközi mértékkel mérve is kiváló infrastrukturális háttérrel rendelkezik. Ennek meghatározó része szolgáltató laboratóriumokba szerveződve szolgálja a tágabb kutatói közösséget, így a Genomi Medicina és Bioinformatikai Szolgáltató Laboratórium, a Proteomika Szolgáltató Laboratórium, valamint a Kísérleti Állatház. Az Intézet 2022-ben elnyerte a Magyar

Tudományos Akadémia Kiváló Kutatóhely minősítését. Az elsősorban fehérjevizsgálattal foglalkozó Proteomika Szolgáltató Laboratórium korábban önmagában nyerte el a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal által adományozott Top50 Kiváló Kutatási Infrastruktúra, 2024-től pedig a Genomi Medicina és Bioinformatikai Szolgáltató Laboratóriummal együtt a DE Rendszerbiológiai Hálózatként a Kiváló Kutatási Infrastruktúra hálózat címet.



8. ábra. Oktatás, kutatás és szolgáltatások a Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézetben.

Az Intézet történetét az alapítástól kezdődően Dr. Aradi János, nyug. egyetemi docens, Dr. Fésüs László akadémikus professzor emeritus és Dr. Nagy László akadémikus professzor tekintette át.



9. ábra. Az ünnepi tudományos ülés résztvevői, az előtérben Dr. Nagy László és Dr. Fésüs László professzor urak.

A BMBI jogelődjét Dr. Tankó Béla professzor alapította meg, az Orvostudományi Egyetemen 1950-ben, Biokémiai Intézet néven, mely a Tankó család villájában működött 23 éven keresztül.

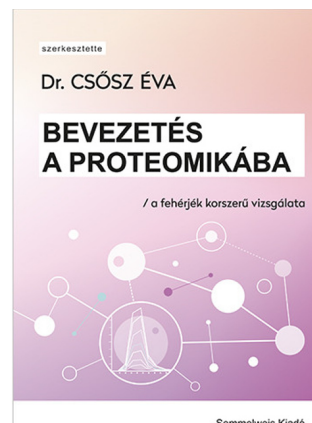
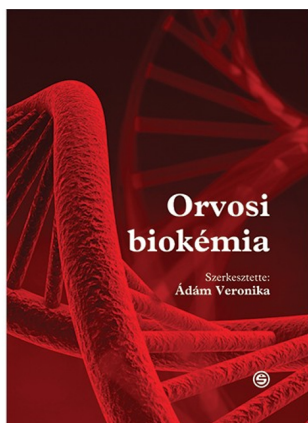
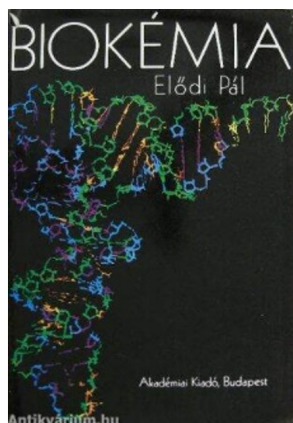


10. ábra. Dr. Tankó Béla szobra a Debreceni Egyetemen és a Tankó villa.



11. ábra. Az Élettudományi Épület (fent), az In Vitro Diagnosztikai Tömb (bal oldalon alul) és az Elméleti tömb (jobb oldalon alul).

Intézetvezetőként Dr. Tankó Bélát (1950-1974) Dr. Elődi Pál professzor (1974-1993) követte, aki különösen nagy hangsúlyt fektetett az oktatásra, jelentősen fejlesztette a gyakorlati képzést. 1993-ban Dr. Fésüs László professzor (1993-2013) vette át az akkori nevén Biokémiai Intézet irányítását. Vezetése alatt az Intézet további értékes műszerekkel gyarapodott és több szolgáltató laboratórium is létrejött, köztük a Kísérletes Állatház is. Az Intézetet 2013 óta Dr. Tózsér József professzor vezeti. Az Intézet 2005 óta az Élettudományi Épületben működik, de egyes laboratóriumok az Elméleti Tömbben és az In Vitro Diagnosztikai Tömbben (IVDI) találhatóak.



**12. ábra.** Az intézet oktatói által szerkesztett és közreműködésével készült szakkönyvek.

Többen is kiemelték a Dr. Elődi Pál által szerkesztett Biokémia tankönyvet, mely sokáig az egyik legjelentősebb hazai biokémia tankönyvnek számított. Intézetünk munkatársai közül Dr. Fésüs László és Dr. Nagy László professzor urak részt vettek a Dr. Ádám Veronika által szerkesztett, szintén több kiadásban megjelent Orvosi Biokémia könyv elkészítésében, de kollégáink írták a Dr. Buday László, Dr. Nyitrai László és Dr. Perczel András által szerkesztett Ezerarcú fehérjék című könyv egyes fejezeteit is, továbbá 2023-ban jelent meg a Dr. Csősz Éva professzor által szerkesztett Bevezetés a proteomikába – a fehérjék korszerű vizsgálata című könyv.



**13. ábra.** Az ünnepi tudományos ülés résztvevői

Az ünnepi ülésen az Intézet múltját és jelenét bemutató előadásokat követően, a laboratóriumok tudományos tevékenységéről kapott áttekintést a hallgatóság: Dr. Mótyán János András (Retrovirális Biokémiai Kutató Laboratórium), Dr. Király Róbert (Sejtbiokémiai Kutató Laboratórium), Dr. Nagy Gergely (Magreceptor Kutató Laboratórium), Dr. Sarang Zsolt (Jelátvitel

Kutató Laboratórium), Dr. Uray Iván (Onkológiai transzlációs Kutató Laboratórium), Dr. Szatmári István (Genomi Medicina és Bioinformatikai Szolgáltató Laboratórium) és Dr. Csősz Éva (Proteomikai Szolgáltató Laboratórium) előadásaiból ismerhették meg a kutató és szolgáltató laboratóriumok történetét és kaphattak betekintést munkájukba.

Jelen írásban a szerzőknek, egyúttal az ünnepi tudományos ülés szervezőinek, Dr. Csősz Évának és Dr. Mótyán János Andrásnak az elsődleges célja nem az Intézet történetének részletes bemutatása volt, hiszen ezt az áttekintést korábban már Dr. Fésüs László professzor úr az Intézet akkori vezetőjeként megtette a *Biokémia* folyóirat hasábjain, az Egyesület 50 éves fennállása alkalmából megjelent jubileumi kiadványban [1]. Az Intézet és a hazai biokémia kapcsolatáról olvashattunk a Magyar Tudomány folyóiratban is [2]. A BMBI kutató valamint szolgáltató laboratóriumaiban folyó munkát szintén ismerhetjük a *Biokémia* folyóiratban megjelent írásokból, ahol már bemutatkozott a Sejtbiokémiai Kutató Laboratórium [3, 4], a Retrovirális Biokémiai Kutató Laboratórium [5], a Proteomika Szolgáltató Laboratórium [6], az Óssejt Kutató Laboratórium [7], a Magreceptor Kutató Laboratórium [8,9], és a Jelátvitel Kutató Laboratórium is [10].

A tudományos ülés a Kenézy villában tartott állófogadással zárult, ahol lehetőség volt kötetlen szakmai és baráti beszélgetésekre, és felidézni az Intézethez és intézetek közti kapcsolatokhoz kötődő emlékeket.

### **Ezúton is köszönjük mindenkinek, aki eljött és velünk ünnepelt!**

#### **Irodalomjegyzék**

- [1] Fésüs László. Az elmúlt 50 év magyar biokémiai műhelyei; a hazai biokémia forrásai...: Debreceni Egyetem, ÁOK, Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet. 50 éves a Magyar Biokémiai Egyesület (1962-2012). *Biokémia*. 2012
- [2] Fésüs László, Buday László, Csermely Péter, Vígh László, Vértessy Beáta. A Magyar Biokémia ötven éve és néhány trendje. *Magyar Tudomány*, 2013. 174. évf. 3. szám. 299-307.
- [3] Fésüs László. Bemutatkozik Fésüs László munkacsoportja Debrecenből, Sejtbiokémia és Apoptózis Munkacsoport. *Biokémia*. 2010. XXXIV. évf. 1. szám. 27-45.
- [4] Interjú Fésüs László professzor úrral. *Biokémia*. 2022. XLVI. évf. 3. szám. 6-15.
- [5] Tózsér József: A Retrovirális Biokémiai Kutató Laboratórium a DE Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézetében. *Biokémia*. 2018. XLII. évf. 3-4. szám. 28-42.
- [6] Csősz Éva. Képzelt riport a Debreceni Egyetem Proteomika Szolgáltató Laboratórium vezetőjével. *Biokémia*. 2020. XLIV. évf. 3. szám. 4-15.
- [7] Szatmári István: Immunsejtek újratervezése transzkripciós faktorokkal. - álom vagy valóság? *Biokémia*. 2021. XLV. évf. 3. szám. 4-13.
- [8] Nagy László: A géntől a genomig és vissza. *Biokémia*. 2015. XXXIX. évf. 1. szám. 5-17.
- [9] Nagy László: A Magreceptor Kutatólaboratórium és a Debreceni Klinikai Genomikai és Személyre Szabott Orvoslási Központ a DEOEC Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézetében. *Biokémia*. 2013. XXXVII. évf. 1. szám. 11-21.
- [10] Szondy Zsuzsa: Hogyan vezetett a szöveti transzglutamináz tanulmányozása az elhalt sejt eltakarítás izgalmas orvosbiológiai területére? *Biokémia*. 2023. XLVII. évf. 3. szám. 25-37.

## AZ MBKE TAGJAINAK ELISMERÉSEI 2025. SZEPTEMBER 15. ÉS 2026. MÁRCIUS 1. KÖZÖTT

**Dudits Dénes** (Szegedi Biológiai Kutatóközpont) akadémikus, növénygenetikus, molekuláris és sejtbiológus az MTA Szegedi Akadémiai Bizottság **Pro Scientia Életműdíját** kapta. Munkássága alapvetően határozta meg a modern növényi sejtbiológia hazai fejlődését.

Az **Akadémiai Ifjúsági Díjat** huszonöt fiatal kutató vehette át, köztük **Nyíri Kinga** (Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem) „Fehérje típusú dUTPáz inhibitorok fejlesztése, szerkezeti és biofizikai vizsgálata” című pályamunkájáért.

**Gratulálunk a kitüntetetteknek!**

## A BIOKÉMIA ÚJSÁG LEGJOBB TUDOMÁNYOS CIKKE DÍJ

Amint arról a Biokémia folyóirat XLVI. ÉVFOLYAM 2. számában (2022. június) beszámoltunk, a Magyar Biokémiai Egyesület egy díjat alapított, mellyel a Biokémia folyóiratban egy adott évben megjelent, legkiemelkedőbbnek és legérdekesebbnek tartott cikket jutalmazza. A díj pénzjutalommal is jár (150.000 Ft), ezzel is ösztönözve elsősorban a fiatalokat tudományos cikkek beküldésére.

A **2025-ös MTA Internetes tartalom pályázat** támogatásával díjazott „Legjobb tudományos cikk” szerzői:

### **Zámbó Boglárka**

Zámbó Boglárka, Gógl Gergő: Biológiai mechanizmusok mélyreható elemzése az újgenerációs interaktomika használatával

[https://www.mbkegy.hu/apps/mbkegy/resources/biokem/2024/2024\\_09.pdf](https://www.mbkegy.hu/apps/mbkegy/resources/biokem/2024/2024_09.pdf)

és

### **Németh-Szatmári Orsolya**

Németh-Szatmári Orsolya, Gombás Bence György, Nagy-Mikó Bence, Villányi Zoltán (Szegedi Tudomány Egyetem, Természettudományi és Informatikai Kar, Biokémiai és Molekuláris Biológiai Tanszék):

Fázisszeparált riboszóma-naszcentsfehérje-komplexek viselkedése eltérő stresszhatásokra

[https://www.mbkegy.hu/apps/mbkegy/resources/biokem/2025/2025\\_06.pdf](https://www.mbkegy.hu/apps/mbkegy/resources/biokem/2025/2025_06.pdf)

**Gratulálunk a győzteseknek!**

Várjuk az új közleményeket!

# Egy új modellszervezet az evolúcióbiológia és a molekuláris biológia metszéspontjában: a nagyfejű csajkó, *Lethrus apterus*

**Barta Zoltán**HUN-REN-DE Viselkedésökológiai Kutatócsoport,  
Evolúciós Állattani Tanszék, Debreceni Egyetem**Summary**

*Lethrus apterus* (Scopoli, 1763), a flightless dung beetle of the Palearctic steppe, has emerged as a valuable model organism for studying the evolution of complex social behaviour in insects. Over the past decade, a targeted programme of empirical research has addressed the species from multiple complementary perspectives: molecular systematics and phylogeography, genomics and transcriptomics, parental care and mating systems, sexual selection, movement ecology, and the physiological and neuroendocrine underpinnings of reproduction. Here we synthesise findings from this research.

**Keywords:** parental care, sexual selection, phylogeography, genomics, beetles, steppe, grasslands

**Összefoglaló**

A nagyfejű csajkó (*Lethrus apterus*, Scopoli, 1763), az európai sztyeppék egyik röpképtelen bogara, az elmúlt évtizedben értékes modellszervezetté vált a rovarok összetett szociális viselkedésének evolúciójához kapcsolódó kutatásokban. Egy célzott empirikus kutatási program a fajt több, egymást kiegészítő szemszögből vizsgálta: molekuláris rendszertan és filogeográfia, genomika és transzkriptomika, szülői gondoskodás és párosodási rendszerek, szexuális szelekció, mozgásökológia, valamint a szaporodás élettana és neuroendokrinológia. Jelen áttekintésben e témákat felölelő empirikus vizsgálataink eredményeit ismertetjük vázlatosan.

**Kulcsszavak:** utódgondozás, szexuális szelekció, filogeográfia, genomika, bogarak, sztyeppe, füves élőhelyek

**Bevezetés**

A szülői gondoskodás — minden olyan szülői tevékenység, amely az utódok rátermettségét a szülő rovására növeli — taxonómiailag széles körben elterjedt és mechanizmusaiban igen változatos viselkedés [1]. A rovarok körében a kétszülő gondoskodás azonban viszonylag ritka, a fajok kevesebb mint 1%-ában található meg [2]. Ez a ritkaság teszi különösen érdekessé azt a néhány rovarfajta, amelyeknél kétszülő gondoskodás előfordul: közvetlen lehetőséget kínálnak a nemek közötti együttműködést létrehozó/fenntartó evolúciós erők, a szimmetrikus vagy aszimmetrikus munkamegosztás kialakulásának kedvező feltételek, valamint a tartós párkapcsolatot fenntartó közvetlen élettani és molekuláris mechanizmusok vizsgálatára.

A csajkó (*Lethrus*; Scopoli, 1777) nemzetség körülbelül 130 leírt fajt foglal magába Euráziában; a genus fajgazdagsága különösen Közép-Ázsiában számottevő [3]. A nagyfejű csajkó (*Lethrus apterus*, Scopoli, 1763; Coleoptera: Geotrupidae) e nemzetség prominens európai képviselője, mely egy nagy testű (testhossza 16–26 mm), repülni képtelen bogár. A hímeket, robusztusabb testfelépítésükön kívül, feltűnő mandibularis agyaraik különböztetik meg a nőstényektől, amelyeket hím–hím küzdelemben használnak (1. ábra). Elterjedési területe Közép-Európától [4] egészen a pontuszi (fekete-tengeri) sztyeppéig húzódik [5]. Magyarországon löszös talajú nyílt gyepek kedvelője, az ilyen területeken országszerte megtalálható. Az imágók csupán néhány hónapig aktívak tavasszal (március–június), az év többi részét a föld alatt vészelik át [6]. A bogarak a tavaszi megjelenésüket követően párokat formálnak, majd a párok több (rendszerint 6–12) költőkamarában végződő járatot ásnak (2. ábra). Ezekbe a nőstény egy-egy petét rak,

majd zöld növényi anyagokkal tölti fel őket, lárvatápanyagként. Ezután a kamrákat lezárja. Eközben a hímek a fészkek bejáratában tartózkodnak, feltehetőleg őrzik a behatolóktól. A petékből kikelő lárvák a felhalmozott, közben fermentálódó növényi anyagot fogyasztják egészen a bebábozódásukig. A bából a fiatal imágók ősz elején kelnek ki és a telet a bábölcsőben vészelik át. Következő tavasszal jönnek a felszínre szaporodni. A faj biológiáját már 19. század óta vizsgálták [7,8], de csak manapság vált egyre inkább modellszervezettel, mivel a kétszülős gondoskodás, a kifejezett ivar dimorfizmus, a hozzáférhető terepi populációk és az experimentálisan kezelhető élettan kombinációja lehetővé teszi az evolúciós, viselkedési és molekuláris megközelítések integrálását.

A Debreceni Egyetem Viselkedésökológiai Kutatócsoportja már több mint tíz éve vizsgálja a nagyfejű csajkó szaporodásbiológiáját, az utódgondozásuk evolúciós és molekuláris megértésére koncentrálva. Ezen közleményben a kutatócsoport eddigi eredményeit tekintjük át.



**1. ábra. A nagyfejű csajkó.** Bal felül: hím csajkó, jobb felül: verekedő hímek, bal alul: nőstény csajkó, jobb alul: a fészkebe levágott levéllel visszatérő nőstény. Jól megfigyelhető a hímek agyara, ami a rágók lefelé mutató nyúlványa. A hím fényképét Palaga Máté készítette (forrás: <https://www.izeltlabuak.hu/talalat/57133>, licenc: CC BY 4.0), a többi saját fotó.

## A *Lethrus* nemzetség rendszertana és filogenetikája

### Az európai fajok filogenetikai kapcsolatai

Annak ellenére, hogy a *Lethrus* a Geotrupidae család egyik legfajgazdagabb nemzetsége, filogenetikája sokáig megoldatlan maradt. Bár a teljes nemzetség filogenetikai feldolgozásával

máig adós a tudomány, Tóth és munkatársai [9] közreadták az európai csajkófajok első molekuláris filogenetikai elemzését. Ez a vizsgálat két mitokondriális (citokróm-oxidáz I, COI; 16S riboszomális DNS) és két nukleáris (hisztón H3; wingless, wg) génszakaszon alapult. A finomabb felbontást igénylő populációs vizsgálatokat mikroszatellit lokuszokkal végezték. A vizsgálatba kilenc európai csajkó fajt és a nemzetség néhány ázsiai tagját vonták be, az utóbbiakat külcsoportként alkalmazva.



**2. ábra. A nagyfejű csajkó szaporodása.** Bal oldalt: egy gipsszel kiöntött és kiásott nagyfejű csajkó fészek. Középső oszlop, felülről lefelé: csajkó pete (hossza kb. 4 mm), levelekkel feltöltött költőkamra és a kamrába gyűjtött leveleken táplálkozó lárva. Jobb felül: egy kiásott csajkófészek a bábbőlcsővel, jobb alul: egy szépen fejlett hím még a bábbőlcsőben (saját felvételek).

Az európai fajok jól alátámasztott monofiletikus csoportot alkottak, amelyen belül két fő vonal különült el. Az első vonal geográfailag a Balkán középső részére korlátozódik (Észak-Macedónia, Észak-Görögország, Délnyugat-Bulgária), és öt fajból áll: *L. perun*, *L. raymondi*, *L. strymonensis*, *L. halkidikiensis* és *L. elephas*. A második vonal a keleti Balkánon (Délkelet-Bulgária, Északkelet-Görögország) fordul elő, és magában foglalja a *L. schaumii*, *L. ares* és *L. schneideri* fajokat, valamint a *L. apterus*-t, amely a többiekénél jóval nagyobb területet kolonizált Közép- és Kelet-Európában.

Széles elterjedése ellenére a nagyfejű csajkó morfológiailag és genetikailag homogén, egyetlen fajnak bizonyult. Ezzel szemben a szűkebb elterjedésű fajok sokkal nagyobb fajon belüli differenciáltságot mutattak: például mind a *L. schaumii*, mind a *L. halkidikiensis* esetében erős genetikai tagoltság tapasztalható annak ellenére, hogy elterjedési területük igencsak

korlátozott. Különösen figyelemre méltó, hogy a *L. schneideri* egyetlen populációján belül két erősen divergens mitokondriális vonalat mutattak ki, miközben a mikroszatellit markerek alapján nem volt hasonló, a sejtmagi DNS-t érintő differenciálódás kimutatható - ez a mintázat egy korábbi hibridizációs esemény egyirányú mitokondriális introgresziójának alátámasztásaként is értelmezhető.

E megállapítások számos fontos következménnyel járnak. Először is, az allopatrikus fajképzést valószínűsítik az európai *Lethrus*-vonalak diverzifikációjának elsődleges hajtóerejeként, összhangban a megfelelő sztyepei élőhelyek Balkánra jellemző fragmentált jellegével. Másodsor, a mitokondriális és sejtmagi markerek diszkordanciája a *L. schaumii*-nél rámutat a kizárólag mitokondriális markereken alapuló fajdelimitáció veszélyeire is. Harmadsor, a nagyfejű csajkó, mint a legszélesebb elterjedésű európai faj – és a nyugat-balkáni klád testvércsoportja – biogeográfiai kapaszkodót nyújthat a nemzetségen belüli területi terjeszkedés jobb megértéséhez.

### Mitokondriális genomika és tágabb filogenetikai elhelyezés

Bubán és munkatársai [10] nemrég közölték egy közép-ázsiai csajkófaj, a *L. scoparius*, első teljes, körkörös összeszereléssel előállított mitokondriális genomját. A mitogenom 24 944 bp hosszú, ami összehasonlítható a Herkules-bogaraknál (*Dynastes*) és a magbogaraknál (*Callosobruchus*) leírt megnyúlt mitogenomokkal. A kör alakú kromoszómán 37 gént azonosítottak: 13 fehérjekódoló gént, két riboszómális RNS-gént és 22 transzfer RNS-gént. Találtak továbbá egy nagy, fehérjéket nem kódoló kontrollrégiót (majdnem tízezer bp) is. A gének elrendeződése megfelel az ősi rovarmitokondriális génsorrendnek.

A kontrollrégió kivételesen hosszú egy bogárhoz képest; ennek megnyúlása valószínűleg tandem ismétlések felhalmozódása révén történt – ez a jelenség a *Dynastes*-nél és a *Callosobruchus*-nál is dokumentált, ahol az ilyen ismétlések informatív populációgenetikai markereknek bizonyultak. E régió összeszerelése kifejezetten a hosszú szekvenciákat biztosító technológiának köszönhető, amely képes átívelni a rövid olvasatú platformok számára hozzáférhetetlen ismétlődő régiókon.

A 145 Scarabaeoidea-faj szekvenciáin alapuló filogenetikai elemzés a *Lethrus scoparius*-t és az *L. apterus*-t egymás testvértaxonjaiként helyezte el egy monofiletikus Geotrupidae-csoporton belül, amely viszont a Scarabaeidae + Passalidae klád testvértaxonja volt, a Trogidae-vel e csoport bazális testvértaxonjaként. Ez a Scarabaeoidea öregcsalád egyik eddig legátfogóbb filogenetikai elemzése, és szilárd keretet nyújthat a jövőbeli összehasonlító vizsgálatokhoz.

### Az elterjedési területen belüli genetikai szerkezet

A jelek szerint a nagyfejű csajkó a legnagyobb elterjedési területtel rendelkező európai csajkófaj, ezért különösen érdekes megvizsgálni e fajnak az elterjedési területén belüli genetikai struktúráját. E logika alapján Sramkó és munkatársai [11] végezték el a nagyfejű csajkó első területi szintű filogeográfiai elemzését, 38 populációt mintázva az elterjedési terület teljes szélességében – a magyarországi lelőhelyektől egészen az elterjedési terület keleti határig, az oroszországi alsó Volga-medencéig. A kutatás során egy mitokondriális szekvenciát (COI) és 16 nukleáris mikroszatellit lókuszt vizsgáltak a faj kolonizációs történetének rekonstruálásához.

Mindkét markerkészletből egyező mintázat rajzolódott ki. Először is, mindkét adatsor szignifikáns izolációt mutatott a távolság függvényében: a genetikai hasonlóság egyenletesen csökkent a földrajzi távolság növekedésével, összhangban a lépéskő-típusú (*stepping stone*) diszperzióval egy többé-kevésbé folytonos tájban. Másodsor, a legnagyobb genetikai diverzitás a nyugati populációkban (Pannon-medence, Észak-Bulgária) koncentrált, kelet felé csökkenő tendenciával — ez a mintázat egy nyugati glaciális refugiumra és ebből induló keleti irányú posztglaciális expanzióra utal. Ezt az eredményt megerősítik a haplotípusok Bayesi klaszterezési és filogenetikai elemzése is, melyek szerint a Pannon-medence (Magyar-középhegység) és/vagy a Bulgáriai síkság lehetett az a feltételezett refugium, ahonnan a faj a legutolsó glaciális minimuma után újra terjeszkedett. További érdekes eredmény, hogy az elterjedési terület keleti részének nagy folyói (Dnyeper, Don) két oldaláról gyűjtött minták között jól detektálható genetikai diszkontinuitás tapasztalható. Ez a mintázat azt sugallja, hogy a pontusi sztyeppék keleti kolonizációja a folyókon való átkelések sorozatán keresztül ment végbe, úgy, hogy a folyók időről-időre megakasztották az expanziót.

Sramkó és munkatársai [11] vizsgálatának egyik legfigyelemreméltóbb következménye, hogy jelentősen árnyalja a pontusi–pannóniai fajokra vonatkozó klasszikus biogeográfiai feltételezést, amely szerint e sztyeppi szervezetek keletről indulva terjeszkedtek nyugat felé. A genetikai adatok egyértelműen az ellenkező irányt támogatják: a nagyfejű csajkó nyugatról kolonizálta a pontusi sztyeppéket, így a jelenlegi elterjedési területének keleti része egy viszonylag nemrégiben betelepült „vezető perem”, míg a nyugati populációk a „hátsó peremet” alkotják. Ezen eredménynek közvetlen természetvédelmi következményei lehetnek. A hátsóperem-hipotézis szerint az elterjedési terület hátsó, kiindulási peremén lévő populációk a hosszabb elszigeteltség miatt aránytalanul nagyobb genetikai diverzitást hordoznak, mint a vezető, nemrég elfoglalt területek. Vagyis annak ellenére, hogy a nyugati területeken a faj denzitása kisebb, mint a keleti területeken, a nyugati populációk konzervációgenetikai szempontból értékesebbek, mint a keletiek. Ezen nyugati populációk elvesztése a faj evolúciós potenciáljának pótolhatatlan csökkentését jelentené. Ez annak fényében különösen fontos eredmény, hogy a nagyfejű csajkó Magyarországon, annak ellenére, hogy itt törvényi oltalom alatt áll, már jelentős populációcsökkenést szenvedett el. A Sramkó és munkatársai [11] által bemutatott genetikai adatok erős evolúciós indokot szolgáltatnak arra, hogy a faj nyugati (magyarországi) populációinak védelmét tovább kell erősíteni.

### **Szülői gondoskodás: Viselkedési repertoár, szerepek és rugalmasság**

Mint az már a bevezetőből is kiderült, a nagyfejű csajkó azon kevés rovarfajhoz tartozik, amelyben mindkét szülő gondozza az utódokat. Vizsgálataink jelentős része ezért a faj szaporodásbiológiájára, utódgondozó viselkedésére koncentrált. Ennek részeként, Kiss és munkatársai [12] adta közre a nagyfejű csajkó szaporodási viselkedésének részletes jellemzését két természetes populációból (Debrecen, 2017; Ózd-Susa, 2018). A vizsgálatok során Kiss és munkatársai kisméretű videokamerákkal filmezték a fészkek bejáratát az egész szaporodási időszakban (3. ábra), majd a felvételek elemzésével állították össze a bogarak viselkedési repertoárját. A vizsgálat egyértelmű és következetes ivarspecifikus munkamegosztást dokumentált. A nőstények szignifikánsan többször hagyták el a fészkek közvetlen környezetét, és több időt töltöttek a fészektől távol. Ezen távollétek nagy részéről a nőstények leveleket cipelve tértek vissza, óránként átlagosan 4,89 (Debrecen), illetve 2,31 (Ózd-Susa) levelet hozva. Ezzel szemben a hímek ritkán hagyták el a fészket, idejük nagy részét a fészkek bejáratában töltötték.

Bár mindkét ivar részt vett a fészkek fenntartásában, ami főleg a fészkekből, feltehetőleg a költőkamrák kialakítása során felhalmozódó talaj eltávolítására irányult, a nőstények szignifikánsan aktívabbak voltak e területen is. Ezen eredmények megerősítik Kosztolányi és munkatársai [13] megfigyeléseit, amelyek során egy harmadik magyarországi populációban is hasonló munkamegosztást tapasztaltak.



**3. ábra. Terepmunka.** Bal: a fészkek megfigyelése kamerával. Jobb: a Rosa és munkatársai [18] kísérletében elkerített kis területek, felettük a viselkedést rögzítő kamerákkal (saját felvételek).

Egy másik vizsgálatban Kiss és munkatársai [14] a nemek fentebb detektált munkamegosztását támogató mozgásmintázat különbséget találtak. E tanulmányban egy négyzetláncban elhelyezett élvefogó talajcsapda hálózatban vizsgálták a nemek mozgását a csapdák gyakori ellenőrzésével. A hímek, bár ritkábban voltak detektálhatók, hosszabb utakat tettek meg, mint a nőstények. A nőstények ezzel szemben gyakran kerültek a csapdába, de a két visszafogás között megtett távolságuk sokkal rövidebb volt, mint a hímeké. E megfigyelés alátámasztja azt, hogy a nőstények a fészkek környékéről hordják össze az utódok számára a táplálékot. Az, hogy a hímek ritkán kerültek a csapdába, szintén összhangban van a fentebbi eredményekkel, hiszen ha sok időt töltenek az üreg bejáratánál, akkor nyilván nem gyakran kerülnek befogásra. A mintázatba viszont nem illik, hogy a hímek, ha mozognak, akkor nagy távolságot tesznek meg. Lehet, hogy a hímekre nem teljesen jellemző a gondosan őrködő „apaszerep”?

Ezt támasztja alá Kiss és munkatársai [12] által a susai és a debreceni populációban elvégzett kísérlet eredménye is. Ennek során a kutatók arra voltak kíváncsiak, hogy a nőstények mennyire rugalmasak a szülői gondozás során, képesek-e az eltűnő hímek okozta hiányt pótolni, mint az a *Nicrophorus* fajoknál megfigyelhető. A kísérletben aktívan gondozó párokat videóztak egy napig, ez szolgált egyfajta alapfelvételnként (ezek szolgáltatták az anyagot a fentebbi viselkedési repertoár meghatározásához). Ezután a fészkek egy részénél eltávolították a hímeket, majd a kísérletben résztvevő összes fészket újra videózták. A kísérlet három érdekes eredményt hozott. Egyrészt a nőstények alapvetően nem változtattak a gondozó viselkedésükön a hímek eltávolítása után. Másrészt, azokban a fészkekben, ahol nem volt hím a megfigyelések ideje

alatt, az üres bölcsőkamrák száma szignifikánsan magasabb volt, mint a hímes fészkeknél, bár az utódok számában nem volt különbség. Ez arra utal, hogy a hímeknek fontos szerepük lehet a már lerakott peték védelmében. Ez a két eredmény azt valószínűsíti, hogy az ivari szerepek e fajnál mereven elkülönülnek, a nemek nem képesek ellátni a másik ivar feladatait, ezáltal egy nagyon szigorú munkamegosztás alakult ki. Elméleti modellek alapján [15] egy ilyen merev munkamegosztás garantálhatja a kétszülős gondozás fennmaradását. A harmadik, talán legmeglepőbb eredmény azt mutatta, hogy a hímek sokszor mindenféle külső beavatkozás nélkül is gyakran cserélődnek egy fészkeknél, ugyanis a kísérlet során a nem manipulált fészkek jelentős részénél is eltűnt az eredeti hím, és a hím-eltávolított fészkeknél az esetek nagy számában jelentek meg nagyon hamar új hímek. Ez az eredmény érthetővé teszi az előbbi mozgásmintázati eredményeket is, hiszen ha a hímek gyakran cserélődnek, akkor nyilván gyakran próbálnak új fészkeket, új nőstényekkel foglalni, amihez valószínűleg nagyobb távolságokat tesznek meg. Ez a gyakori cserélődés azonban más időskálán (hetente egyszer-kétszer) játszódik, mint a nőstények táplálékgyűjtése (naponta többször is), valószínűleg ezért különbözik a két nem visszalátási gyakorisága. Ez az eltérő mozgásmintázat csökkenti annak a magyarázatnak a valószínűségét is, hogy a hímek gyors cserélődése annak a következménye, hogy gyakran elpusztulnak, például ragadozók miatt.

Az előbbieken ismertetett eredmények arra készítették csoportunkat, hogy újra gondoljuk a nagyfejű csajkó szaporodási rendszerét. Eddig úgy gondoltuk, hogy a csajkók stabil monogámiában élnek, ahol mindkét szülő részt vesz az utódok gondozásában. Az a tény, hogy a hímek gyakran cserélődnek egy fészkeknél, alapjaiban kérdőjelezi meg ezt a monogámiát. Egyre inkább úgy tűnik, hogy a csajkóknál a pár csak addig stabil, amíg egy tojást leraknak, utána a hím gyorsan továbbáll. Ezt támogatja az is, hogy a nőstény, mivel petéi nagyok, csak egy petét tud egyszerre megérlelni, továbbá a spermatheca-juk nem igazán differenciált, vagyis a spermiumok tárolására sincs lehetőségük. Ezek miatt a hím egy párzás során csak egyetlen petét tud megtermékenyíteni. A megfigyelt levélgyűjtési rátán és az egy bölcsőkamra feltöltéséhez szükséges növénydarabok számán alapuló számításaink szerint akár 3-4 nap is eltelhet két peteérés/párzás között. Ezek alapján a hímek számára egy nyereséges stratégia lehet, hogy nem várják ki, amíg a jelenlegi párjuk újra megtermékenyíthető állapotba kerül, hanem hamarabb "lelépnek" és megpróbálnak egy újabb nősténnyel összeállni, gyorsítva ezzel szaporodási ütemüket. Ezek alapján jelenleg úgy gondoljuk, hogy a nagyfejű csajkó szaporodási rendszerét inkább szekvenciális poligámiaként lehet jellemezni, amely több jól elkülöníthető ciklusból áll. E ciklusok a bölcsőkamra kialakításával kezdődnek és folytatódnak a párzáson, peterakáson, táplálékgyűjtésen keresztül a kamra lezárásáig. Egy adott hím valószínűleg a ciklus első részében jelen van, majd utána a jelenlegi partnerét elhagyva egy másik alkalmas nőstény/fészkek után néz, ahol szinte rögtön újra párosodhat. Vagyis nem szükségszerű, hogy ugyanazon hím legyen jelen a nőstény egy szezonbeli összes szaporodási ciklusa alatt, a hímek könnyen válhatnak a ciklusok között. E felismerés fontos predikciója, hogy az ugyanazon fészkekből kikerülő utódok nem szükségszerűen (ugyanazon apától és anyától származó) édes testvérek, hanem gyakori lehet a féltestvéri (csak egy szülő közös) kapcsolat köztük. A fészkestestvérek közötti rokonságot vizsgáló kutatásunk előzetes eredményei alátámasztani látszanak ezen predikciót.

Egy másik fontos folyománya annak, hogy a párzási rendszer szekvenciális poligámia, az lehet, hogy a hímek várhatóan szinte az egész szaporodási szezon során verekedni fognak egymással.

Ezt alátámasztja a Kiss és munkatársai [12] által megfigyelés, miszerint a fészkek nagy részénél gyakori volt, hogy idegen hím próbált meg behatolni a fészkekbe, melynek során legtöbbször harc bontakozott ki a fészektulajdonos és a behatoló között (Debrecen: fészkek 80%-ában 75, Susa: fészkek 45,5%-ában 24 küzdelem). A harcok nagy gyakorisága valószínűleg magyarázhatja az erős ivari dimorfizmust és a hímek jól fejlett agyaráját. Ezzel összefüggésben Rosa és munkatársai [16] egy terepi kísérletben vizsgálták, hogyan befolyásolja a harc kimenetelét a hímek test- és agyarméretei. Terepi vizsgálatukban több mint 40 nagy és kis hímtestet pányváztak le idegen, rezidens hímek üregének bejárata elé, hogy megfigyeljék a kibontakozó páros interakciók részleteit. Ennek során azt találták, hogy a kis behatoló hímek gyakrabban veszítettek, mint a nagyok, akik, nem meglepő módon, gyakrabban nyertek. Érdekes, hogy a két méretkategória között nem volt különbség a harc intenzitásában.

Annak ellenére, hogy a kis hímek sokkal sikertelenebbek az üregek elfoglalásában, mégis jelentős számban fordulnak elő a populációban. A természetes szelekció működése alapján várható lenne, hogy ha a méret erősen determinálja a szaporodási sikert, akkor a kis hímek arányának nagyon alacsonynak kellene lennie. Magas arányukra két lehetséges magyarázat van. Egyrészt a méret nem áll erős genetikai kontroll alatt, ezért nem hat rá a szelekció. Ez valószínűtlen, hiszen a méret genetikai befolyásoltsága számos bogárcsoportban kimutatható. Másrészt, a kis hímek alternatív stratégiákat használva lesznek sikeresek a szaporodást illetően. Egy ilyen alternatíva, hogy a kis hímek ahelyett, hogy saját maguk próbálnának meg üregeket foglalni és fenntartani, inkább egy besurranó stratégiát alkalmaznak, és így jutnak be a fészkelő üregekbe, ahol feltételezésünk szerint a pázások megtörténnek. Ha ez utóbbi lehetőség áll fenn, akkor várható, hogy ezen szaporodási stratégiákban megjelenő alternatíváknak morfológiai következményei is lesznek. A nagy hímek tekintélyes méretű, a testméretük által prediktált aránynál nagyobb agyarakat növesztenek, míg a kicsik esetében az agyarak mérete arányaiban kisebb, mint az a testméretükből következne. Pontosán ez az, amit Rosa és munkatársai [17] kimutattak több mint 200 csajkó hím morfológiájának elemzésével. Eredményeik szerint a testméret és az agyarméret közötti összefüggés S-alakú, ami tisztán mutatja, hogy a nagy méretű hímek többet, míg a kicsik kevesebbet fektetnek az agyaraikba annál, ami a testméretük alapján várható lenne. Ez az eredmény elég erősen támogatja az alternatív szaporodási stratégiák meglétét a nagyfejű csajkóknál. Rosa és munkatársai [17] szintén vizsgálták a herék relatív méretét, illetve annak szezonális változását is. Ennek során kiderült, hogy a nagy hímek relatíve nagyobb herékkel rendelkeznek, mint a kicsik, de az ő heréjük mérete csökken a szaporodási szezon előrehaladtával, míg a kicsik fenntartják hereméretüket a szezon során. Ez a hereméret-változásbeli különbség is arra utal, hogy a két méretcsoport eltérő szaporodási stratégiát folytat.

Érdekes, hogy a mostani megfigyelésekkel szemben mind a 19. század végéről [7], mind a 20. század elejéről származó megfigyelések [8] a hímeket emelik ki, mint a lárvák számára leveleket gyűjtő ivart. Az eltérés oka nem ismert, talán a jelenkori jelentős élőhely-fragmentáció miatt megváltozott populációs folyamatok állhatnak a háttérben [18]. E lehetőséget vizsgálta meg Rosa és munkatársai [18] egy terepi kísérlet keretében. Ennek során kis területeket (2 m × 1 m) kerítették el a csajkók élőhelyén és a területeken belül manipulálták a csajkók ivararányát és denzitását egy 3 × 3-as faktoriális elrendezésben. Az elkerített területekről rendszeresen videófelveteleket készítettek, hogy mérni tudják a viselkedésválaszokat (3. ábra). A szaporodási szezon végén kiásták a fészkeket, hogy becsülhessék a szaporodási sikert is. Eredményeik

szerint, ahol intenzívebb hím-hím kompetíció várható (hím túlsúly, magasabb denzitás), ott a levélgyűjtés gyakorisága kisebb volt, és az egyedek több időt töltöttek a fészkeikben. Ez feltehetőleg csökkentette a nőstények kitettségét az idegen hímek által elkövetett "erőszakos" párzási kísérleteknek, így növelve a pár hím tagjának apasági biztonságát (tényleg a saját utódait neveli). Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a csajkók képesek változtatni a szaporodási stratégiájukon, legalábbis arányaiban. Ez alapján elképzelhető, hogy amikor a csajkó denzitás olyan nagy volt, hogy vödörszámra szedték össze őket a szőlőkől (Emich 1884), a nőstények a fészkekbe kényszerültek és a hímek gyűjtötték a táplálékot a lárváknak. De lehet, hogy ez az érvelés már túl messzire vezet...

## Mi van a motorháztető alatt?

### A csajkó genom

A fentiek talán megvilágították, hogy a nagyfejű csajkó egy rendkívül érdekes szervezet, amely viselkedésének elemzése bepillantást nyújthat az utódgondozás és a párzási rendszerek evolúciójába. Azonban ez a betekintés nem lehet teljes a viselkedés kialakulását befolyásoló masinériák leírása, működésük feltárása nélkül. Kutatócsoportunk ezért megpróbálkozott a molekuláris mechanizmusok vizsgálatával is. Manapság ezek alapja az adott szervezet genomjának ismerete, így mi is itt kezdtük. Nagy és munkatársai [19] közzétették a nagyfejű csajkó vázlatos genomját – ez volt az első a Geotrupidae családban publikált genomszekvencia. Az összeszereléshez több magyarországi csajkó egyed DNS-ét szekvenálták meg Illumina rövid olvasatú eljárást alkalmazva. Mivel az egyes egyedekből nem sikerült elég magas lefedettséget produkálni, ezért az összeszerelést 4 egyed szekvenciáinak összevonásával végezték. A végső genomváltozat 66 933 *scaffoldot* tartalmazott, összesen 286,93 Mbp terjedelemben, az N50 értéke 8902 bp volt. A töredezett összeszerelés valószínűleg a magas ismétléstartalomnak a következménye: a genom 36,44%-a közbeiktatott ismétlésekből, *repeat*-ekből áll, amelyek döntően az összeszerelés idején még nem kategorizált elemek voltak. A töredezettség ellenére a génteljesség magas volt: az Endopterygota BUSCO-gének 93,5%-a helyreállítható volt. A funkcionális annotáció 20 734 fehérjekódoló gént eredményezett. Az olvasatok lefedettségének elemzése arra utal, hogy a hímek esetében a gének egy részének szekvencia szakaszokkal történő lefedettsége csak fele akkora, mint a többi génnek. Ez azt valószínűsítheti, hogy ezen géneket tartalmazó kromoszómából csak egy van a sejtmagban. Ez értelmezhető úgy, hogy az ivarmeghatározás X0 vagy XY jellegű a csajkóknál.

A genom elemzése során megvizsgáltuk, hogy a szaporodási viselkedéssel kapcsolatba hozható kandidáns gének mennyire reprezentáltak a csajkó genomban. A majd 20 kandidáns gént irodalmi keresés alapján választottuk ki. Megvizsgálva, hogy a csajkó genom prediktált génjei milyen mértékben egyeznek a kandidáns génekkel azt kaptuk, hogy a legtöbb kandidáns gén esetén a csajkó prediktált gének között a kandidáns gének hasonló gyakorisággal fordulnak elő, mint a megvizsgált többi, utódgondozást mutató bogárfaj esetében. Ez alól csak az illatreceptorok és a feromonkötő fehérjék voltak a kivételek, melyek esetében a találatok száma elmaradt a többi bogárétól. Ez alapján a kémiai jelzések nem játszanak jelentős szerepet a csajkók közötti kommunikációban. Ez egybe cseng azzal a nem publikált eredményünkkel, miszerint az elektroantennográfiás mérések révén nem tudtuk kimutatni, hogy a nőstények érzékelnék a hímek jelenlétét csak kémiai anyagok révén (Rosa M., Kárpáti Zs., Kosztolányi A. és Barta Z., unpublished).

Ez a vázlatosan összeszerelt genom lehetővé tette, hogy egy tizenöt fajt magában foglaló, 37, minden fajban csak egyetlen másolatban előforduló génen alapuló molekuláris filogenetikai fát szerkesszünk. E fán a nagyfejű csajkó az *Onthophagus taurus* testvértaxonjaként szerepel, míg az így alkotott pár a *Nicrophorus vespilloides* testvértaxonjaként jelenik meg. Ez azért érdekes elrendezés, mert az elemzett 15 faj közül csak ez a három mutat kétszülős gondozást. Ennek az evolúciós jelentőségének a kiderítése további vizsgálatokat követel.

### **Fiziológiai ökológia: Immunitás és szaporodás**

Mivel az élők szaporodása alapvetően egy exponenciális folyamat, az élőlények nagyon hamar betöltik a rendelkezésükre álló teret, annak mind fizikai, mind képzetes értelmében. Emiatt az egyes organizmusok által hozzáférhető források általában erősen limitáltak, ezért fontos, hogy hogyan osztják meg ezen limitált forrásokat a költséges főbb életfolyamatok (mint szaporodás, növekedés, immunvédelem) között. A limitáltság miatt várható, hogy a források allokálása a különböző életfolyamatok között egy csereviszony (*trade-off*) szerint történik, vagyis az egyik folyamatra jutó források növelése csökkenti a másakra jutó forrásokat és vice versa. E csereviszonyokat gyakran vizsgálják gerinceseken, viszont utódgondozó rovarok körében nagyon kevés tanulmány született. Itt nemcsak az az érdekes, hogy van-e csereviszony a szaporodás és az immunitás között, hanem az is, hogy a két ivar esetében hasonló-e ez a csereviszony vagy különböző? A kérdés vizsgálatára Kiss és munkatársai [14] nőstény és hím csajkókat gyűjtöttek Debrecen határában a szaporodási időszak elején (a fő párzási szezon) és a végéhez közel (az utódok ellátásának ideje). A bogarakon mérték az immunválaszuk intenzitását, egyrészt egy ún. tokozódási teszttel, amikor is a testbe illesztett damil darab betokozódásának nagysága jelzi az immunaktivitást (minél erősebb a tokozódás, annál erősebb az immunreakció). Másrészt vizsgálták, hogy a bogaraktól vett haemolympha mennyire gátolja egy baktériumtenyészet növekedését. Ezután a bogarakat felboncolták, és mérték a herék, valamint a petefészkek méretét. Az eredmények alapján az immunválasz különböző összetevőire más és más tényezők hatnak. A betokozódás mértékét csak a bogár nagysága befolyásolja, nagy testű bogarak erősebb betokozódást mutattak. A baktérium növekedésgátlás terén sikerült kimutatni a csereviszonyt nőstények esetében a szezon vége felé, illetve a erősebb növekedésgátlás kisebb petefészkek mérettel társult. Azonban a szezon elején egy pozitív korreláció volt megfigyelhető a baktérium-növekedésgátlás és a petefészkek mérete között, vagyis amelyik bogár jobb kondícióban volt, az mind az immunvédekezésbe, mind a szaporodásba többet tudott fektetni. A hímek esetében a csereviszony létezésére utaló nyomokat csak az erősen atkafertőzött egyedek esetében találtunk. A vizsgálat alapján úgy tűnik, hogy a hímek és nőstények forrásallokációját elég eltérő folyamatok szabályozzák; a hímek kevésbé tűnnek érzékenyek a forráslimitáltságra, mint az óriási petéket érlelő nőstények.

Mivel a fentebbi immunológiai vizsgálatok erősen ivarspecifikus immunvédelmet prognosztizálnak, megvizsgáltuk, hogy ezen ivari különbségek mögött milyen génexpressziós különbségek lehetnek. Nagy és munkatársai [20] a teljes szaporodási szezon során mintáztak hím és nőstény csajkókat. Ennek során a fejből RNS-t vontak ki, szekvenálták a mintákat, majd transzkriptomikai elemzésnek vetették alá a kapott szekvenciákat. A szaporodási szezon során összesen 296 immunitáshoz kapcsolódó gén expresszióját figyeltük meg, ezeket 880 különböző transzkript reprezentálta. A differenciális génexpressziós analízis azt mutatta, hogy a két ivar különböző immunitással kapcsolatos géneket expresszál, továbbá a szezon során más és más

gécsoportok expresszálódnak különbözőképpen. Az expressziós profilokban a legnagyobb különbség a lárváknak történő táplálékgyűjtés csúcsa körül alakult ki. Ez a vizsgálat jól illusztrálja, hogy mennyire bonyolult lehet az immunrendszer szabályozása terepi körülmények között, valamint az ugyanazon fajba tartozó hímek és nőstények génműködése is nagyon eltérő lehet. Ez abból a szempontból nem teljesen meglepő, hogy az immunrendszer az elsők között van a szervezet rendszerei közül, amely a külső környezettel "találkozik", így számos eshetőségre kell, hogy képes legyen reagálni. Ezek az eredmények megint aláhúzzák, hogy a két nem nagyon eltérő stratégiát/viselkedést követ a szezon során, aminek következtében valószínűleg nagyon eltérő környezeti hatásokkal találkozik.

### **A szaporodás neurokémiaja**

A gerincesek körében a reprodukív és szociális viselkedés szabályozásában nagy szerepe van a vasopressin/oxitocin neuropeptid családnak. E neuropeptidok szerepe gerincesek esetében jól feltárt, azonban sokkal kevesebbet tudunk szerepükről gerinctelenekben. A vasopressin/oxitocin peptidcsalád rovarokbeli megfelelője (ortológja) az inotocin, mely a jelek szerint széles körben megtalálható a különböző rovaraxonokban. Egy genom annotáción alapuló vizsgálat a 29 rovarrend közül 22-ben tudta kimutatni jelenlétét a genomokban. Ennek ellenére az inotocin funkciója nem igazán vizsgált. Különösen érdekes lehet, hogy a fiziológiai hatásain túl (melyek valamennyire ismertek), befolyásolja-e a szaporodást és, ami még inkább érdekes lehet, az utódgondozó viselkedést. E kérdés vizsgálatára Nagy és munkatársai [21] az inotocin és receptora expressziós mintázatát vizsgálták csajkókban különböző körülmények között.

Először az esetleges vízháztartásbeli hatást vizsgáltuk: a terepről gyűjtött bogarakat különböző páratartalmú környezetbe helyeztük, és utána a fejükből RNS-t kivonva mértük az inotocin és a receptorának expressziós szintjét. Az adatok analízise során nem tudtunk különbséget kimutatni a száraz, a vízgőzzel telített környezetben tartott és a terepről közvetlenül befogott egyedek génexpressziós szintjeiben. Ez arra utal, hogy ez a neuropeptid nem játszik jelentős szerepet a csajkók vízháztartásának szabályozásában.

Az inotocin és receptorának esetleges viselkedésszabályozó szerepét a következő feltételezés alapján vizsgáltuk: mivel a szaporodási szezon során a bogarak viselkedése jelentősen változik, ezért ha sikerül kimutatnunk hasonló időbeli változást az inotocin és receptora génexpressziójában, az erősen utalhat arra, hogy a neuropeptidnek szerepe van a csajkóknál az utódgondozás szabályozásában. Ennek megfelelően 5, a szezonban egyenletesen elosztott alkalommal mintáztuk a csajkók neuropeptid expresszióját, alkalmanként 4-8 hím és ugyanannyi nőstény RNS-ét begyűjtve. Az RNS-mintákat cDNS-sé átírva valósídejű kvantitatív PCR-rel (*RT-qPCR*) határoztuk meg a génexpressziós szinteket. Az eredmények szerint mind az inotocin, mind a receptora határozott és hasonló szezonális mintázatot mutatott: az expressziós szintek a harmadik és negyedik mintavétel során voltak a legmagasabbak, melyek egybe estek az intenzív utódgondozás (levélgyűjtés) időszakával. A két nem expressziós mintázata nem különbözött egymástól. Ezek az eredmények azt sugallják, hogy az inotocin szerepet játszhat a csajkók kétszülős utódgondozásának szabályozásában.

Természetesen ez csak egy korrelatív eredmény, de így is izgalmas gondolatokhoz vezethet. Egyrészt, meglepő, hogy evolúciósan/filogenetikailag ennyire távol álló csoportban, mint az emlősökben és a bogarakban ugyanaz a mechanizmus kontrollálhatja a társas viselkedést.

Másrészt, mi lehet annak a magyarázata, hogy ez a vasopressin/oxitocin peptid család ennyire konzervatív, mind a peptidek szekvenciáját, mind a funkciót illetően.

### Jövőbeli irányok

Az eddigi, itt áttekintett vizsgálatok alapján egy koherens kép kezd kirajzolódni a nagyfejű csajkó szaporodásbiológiájáról. Ez alapján a csajkóknál mind a két szülő részt vesz az utódok gondozásában. A szülők szerepe azonban különböző: a nőstények főleg az utódok táplálékáról gondoskodnak, míg a hímek inkább a védelmükről. A jelek szerint mindkét nem hozzájárul a földalatti fészkek és a bölcsőkamrák kialakításához. A hímek továbbá gyakran vívnak párharcot egymással.

A molekuláris vizsgálatok révén elkezdjük boncolgatni a fentebbi viselkedésformák mögötti mechanizmusok működését is, amihez a már összeszerelt genom ad jó alapokat.

Természetesen, mint minden kutatás általában, a miénk is több kérdést vett fel, mint amennyit megválaszol. Továbbiakban ezek közül vetek fel néhányat.

Talán a legsürgetőbb hiányosság, hogy még mindig nem ismerjük kellőképpen a fészken belüli rokonsági viszonyokat. Ahogy már említettem, előzetes eredményeink szerint egy fészken belül gyakoribbak a féltestvérek, mint az édestestvérek. Ez támogatja a szekvenciális poligámia elméletünket. Azonban a szülők nem ismertek, nem tudjuk, hány apától származnak az utódok, milyen gyakran cserélődnek a hímek a fészkeknél. Egy fészkeknél tényleg csak egy anya van, vagy esetleg a nőstények is cserélődnek? Befolyásolják-e a szülők tulajdonságai a fészken belüli rokonsági viszonyokat? Lehetséges-e, hogy a nagy termetű hímek ritkábban cserélődnek, és ezért fészkeikben több az édestestvér, mint a fél?

Nem igazán ismerjük, mi történik a föld alatt. Abból, hogy több mint egy évtizedes terepmunka során szinte soha nem láttunk pározó csajkókat, arra következtetünk, hogy a pázások a fészkekben történnek. De tényleg így van?

Előzetes tanulmányaink révén tudjuk, hogy a közép-ázsiai csajkók agyarának morfológiája rendkívül változatos. Vannak fajok, amelyek a mi csajkóknkhoz hasonló szimmetrikus, lefelé irányuló, robusztus agyarakkal rendelkeznek, de vannak olyanok is, amelyeknél az agyarak vékonyak, tűszerűek, vagy csak egyetlen, előre mutató, kardszerű agyarral rendelkeznek. Nem világos, hogy mi magyarázhatja ezt a nagymérvű agyarmorfológia-diverzitást; ehhez a hatékony harc nem tűnik elegendő indoknak. Egy lehetőség, hogy az agyarmorfológiát a nőstények választása is befolyásolhatja. A sokszor divatszzerűen működő "hölgyválasz" sokkal szerteágazóbb morfológiát generálhat. Ezt a hipotézist tesztelhetjük az itthoni nagyfejű csajkóval, pl. 3D-s nyomtatással manipulálva a hímek agyarát. Egy másik lehetőség, hogy közép-ázsiai fajok genetikai mintázásával létrehozzuk e fajok törzsfáját, és ezt használva komparatív vizsgálatokkal próbáljuk kideríteni az agyarmorfológiát befolyásoló tényezőket. Eddig majd húsz közép-ázsiai faj genomjához rendelkezünk DNS-mintákkal. Ezek a minták rendkívül fontosak azért is, hogy megvizsgálhassuk e régióban a *Lethrus* nemben zajló fajképződési folyamatokat.

A nagyfejű csajkó genom további mechanizmusokat feltáró vizsgálatokhoz szolgálhat alapul. Jelenleg a dormans (a talajba visszahúzódó) és aktív bogarak génexpressziós mintázatainak különbségeit tanulmányozzuk. Tervezzük továbbá a teljes szaporodási időszak génexpressziós mintázatának leírását, különös tekintettel a nemek közötti eltérésekre. E vizsgálatainkat nagymértékben fogja segíteni, hogy időközben sikerült két csajkó faj (*L. apterus* és *L. scoparius*) genomját harmadik generációs szekvenálással összeszerelni [22].

### Köszönetnyilvánítás

Természetesen ezen vizsgálatok nem jöhettek volna létre munkatársaim áldozatos munkája nélkül. Külön ki szeretném emelni Kosztolányi András (koncepciók, terepi vizsgálatok), Lévai-Kiss Johannát (terepi vizsgálatok), Nagy Nikolettát (DNS-munkák), Németh Zoltánt (terepi vizsgálatok), Mester Valériát (DNS-munkák) és Sramkó Gábort (filogenetika). Köszönöm a pénzügyi támogatást az MTA Lendület Programnak, az MTA, az Eötvös Lóránd Kutatási Hálózat és a HUN-REN Támogatott Kutatócsoportok Programoknak.

### Irodalomjegyzék

- [1] Royle NJ, Smiseth PT & Kölliker M (eds.) (2012) *The Evolution of Parental Care* OUP Oxford.
- [2] Trumbo ST (2012) Patterns of parental care in invertebrates. In *The Evolution of Parental Care* (Royle NJ, Smiseth PT, & Kölliker M, eds), First Edition. Oxford University Press, Oxford.
- [3] Bagaturov MF & Nikolajev GV (2015) Overview of distribution of the genus *Lethrus* Scopoli, 1777 (Coleoptera: Geotrupidae). *Caucasian Entomological Bulletin* 11, 303–314.
- [4] Kovács T, Merkl O & Rácz R (2014) Distribution of *Lethrus apterus* (Laxmann, 1770) in Hungary (Coleoptera: Geotrupidae). *Folia Historico-Naturalia Musei Matraensis* 38, 67–73.
- [5] Nikolajev GV (2003) Scarab-beetles (Scarabaeidae, Geotrupinae, Lethrini): Biology, systematics, distribution, determination. Kazakh University, Almaty.
- [6] Merkl O & Vig K (2011) Bogarak a Pannon régióban Vas Megyei Múzeumok Igazgatósága, Szombathely.
- [7] Emich G (1884) Die metamorphose des *Lethrus apterus*. *Mathematische und Naturwissenschaftliche Berichte aus Ungarn* 2, 184–188.
- [8] Schreiner J (1906) Die Lebensweise und Metamorphose des Rebenschneiders oder grossköpfigen Zwiebelhornkäfers (*Lethrus apterus* Laxm.). *Horae Societatis Entomologicae Rossicae* 37, 197–208.
- [9] Tóth JP, Bereczki J, Rácz R, Varga Z, Barta Z & Sramkó G (2019) Phylogenetic relationships in the genus *Lethrus* (Coleoptera: Geotrupidae) reveal contrasting evolutionary history in Europe. *Systematic Entomology*.
- [10] Bubán RZ, Tóth RB, Freytag C, Sramkó G, Barta Z & Nagy NA (2025) The first complete mitochondrial genome of a *Lethrus* species (Coleoptera, Geotrupidae) with phylogenetic implications. *Zookeys* 1236, 1–17.
- [11] Sramkó G, Kosztolányi A, Laczkó L, Rácz R, Szatmári L, Varga Z & Barta Z (2022) Range-wide phylogeography of the flightless steppe beetle *Lethrus apterus* (Geotrupidae) reveals recent arrival to the Pontic Steppes from the west. *Sci Rep* 12, 5069.
- [12] Kiss J, Rosa ME, Rácz R, Kosztolányi A & Barta Z (2023) Behavioural repertoire and the effect of male removal in a geotrupid beetle with parental care. *Journal of Zoology* n/a.
- [13] Kosztolányi A, Nagy N, Kovács T & Barta Z (2015) Predominant female care in the beetle *Lethrus apterus* with supposedly biparental care. *Entomological Science* 18, 292–294.
- [14] Kiss J, Rádai Z, Rosa ME, Kosztolányi A & Barta Z (2020) Seasonal changes in immune response and reproductive investment in a biparental beetle. *Journal of Insect Physiology* 121, 104000.
- [15] Barta Z, Székely T, Liker A & Harrison F (2014) Social role specialisation promotes cooperation between parents. *American Naturalist* 183, 747–761.
- [16] Rosa ME, Barta Z & Kosztolányi A (2018) Willingness to initiate a fight but not contest behaviour depends on intruder size in *Lethrus apterus* (Geotrupidae). *Behav Processes* 149, 65–71.
- [17] Rosa ME, Kiss J, Barta Z & Kosztolányi A (2019) Size-dependent investment in tusk length, testis size and sperm length in a biparental geotrupid beetle. *Journal of Zoology*.
- [18] Rosa ME, Barta Z, Fülöp A, Székely T & Kosztolányi A (2017) The effects of adult sex ratio and density on parental care in *Lethrus apterus* (Coleoptera, Geotrupidae). *Animal Behaviour* 132, 181–188.
- [19] Nagy NA, Rácz R, Rimington O, Póliska S, Orozco-terWengel P, Bruford MW & Barta Z (2021) Draft genome of a biparental beetle species, *Lethrus apterus*. *BMC Genomics* 22, 301.

- [20] Nagy NA, Valdebenito JO, Lévai-Kiss J, Rádai Z, Kosztolányi A, Székely T & Barta Z (2025) Shifts in sex-specific immune gene expression in a beetle with parental care. *Sci Rep* **15**, 10930.
- [21] Nagy NA, Németh Z, Juhász E, Póliska S, Rácz R, Kiss J, Kosztolányi A & Barta Z (2021) Inotocin, a potential modulator of reproductive behaviours in a biparental beetle, *Lethrus apterus*. *Journal of Insect Physiology* **132**, 104253.
- [22] Nagy NA, Laczkó L, Freytag C, Tóth RB, Nagy SV, Sramkó G & Barta Z (2026) Draft genomes of two *Lethrus* species. *Sci Data*.



**Dr. Barta Zoltán**, biológus, az MTA levelező tagja, a Debreceni Egyetem tanszékvezető egyetemi tanára, a HUN-REN-DE Viselkedésökológiai Kutatócsoport vezetője. Munkája, melynek során sikerrel ötvözi az elméleti modelleket az empirikus vizsgálatokkal, a szociális evolúció játékelméleti vizsgálatára, az életmenet jellegek dinamikus modellezésére, a rovarok utódgondozásának jobb megértésére és természetvédelmi adatok hatékony elemzésére koncentrált. Lendület csoportot alapított 2012-ben, 2020-ban az Academia Europaea tagjává választották.

# Ősi endogén retrovírusok szerepe az EPS8L1 gén szabályozásában és a preeklampszia patogenezisében

**Izsvák Zsuzsanna**

Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC), Berlin

## Ancient endogenous retroviral enhancers regulate EPS8L1 and contribute to the pathogenesis of preeclampsia

### Összefoglaló

A humán genom jelentős részét ősi vírusfertőzésekől származó DNS-maradványok alkotják, melyek fontos szabályozó funkciókat láthatnak el a gyorsan fejlődő szervekben. Jelen tanulmányban a kutatók az A100 Beast mélytanulási modell segítségével azonosították az ERV3-MLT1 enhancer családot, amely kulcsszerepet játszik a méhlepény fejlődésében. Kimutatták, hogy ezen vírus eredetű szabályozó régiók zavarok kilenc gén, köztük az eddig kevésbé vizsgált EPS8L1 expressziójának felborulásához vezet. Funkcionális vizsgálatok igazolták, hogy az EPS8L1 túlzott expressziója a preeklampszia jellegzetes patológiás tüneteit (csökkent trofoblást invázió, érképződési zavarok, oxidatív stressz) idézi elő. Mivel a fehérje szekretált formája az anyai vérben is kimutatható, az EPS8L1 ígéretes, etnikai háttértől független korai biomarkerként szolgálhat a preeklampszia kockázatának szűrésében. Az eredmények rávilágítanak arra, miként befolyásolják 100 millió éves evolúciós folyamatok a modern klinikai kórképeket.

**Kulcsszavak:** preeklampszia, endogén retrovírus, EPS8L1, placenta fejlődés, biomarker, mesterséges intelligencia.

### Summary

The human genome is interspersed with remnants of ancient viral infections that have been co-opted to perform critical regulatory functions, particularly in rapidly evolving organs such as the placenta. Utilizing the A100 Beast deep learning framework, researchers identified a specific cluster of viral-derived enhancers, the ERV3-MLT1 family, which governs placental gene expression. The study demonstrates that these enhancers drive the dysregulation of nine genes associated with preeclampsia, with a primary focus on EPS8L1. Functional assays revealed that EPS8L1 overexpression in trophoblast cells induces hallmarks of preeclampsia, including impaired invasion, aberrant angiogenesis, and increased oxidative stress. Furthermore, the secreted form of EPS8L1 in maternal serum correlates with established disease markers across diverse cohorts. These findings suggest that EPS8L1 could serve as a robust, early-stage biomarker for preeclampsia risk assessment. This research underscores the profound impact of 100-million-year-old evolutionary integration on contemporary obstetric health.

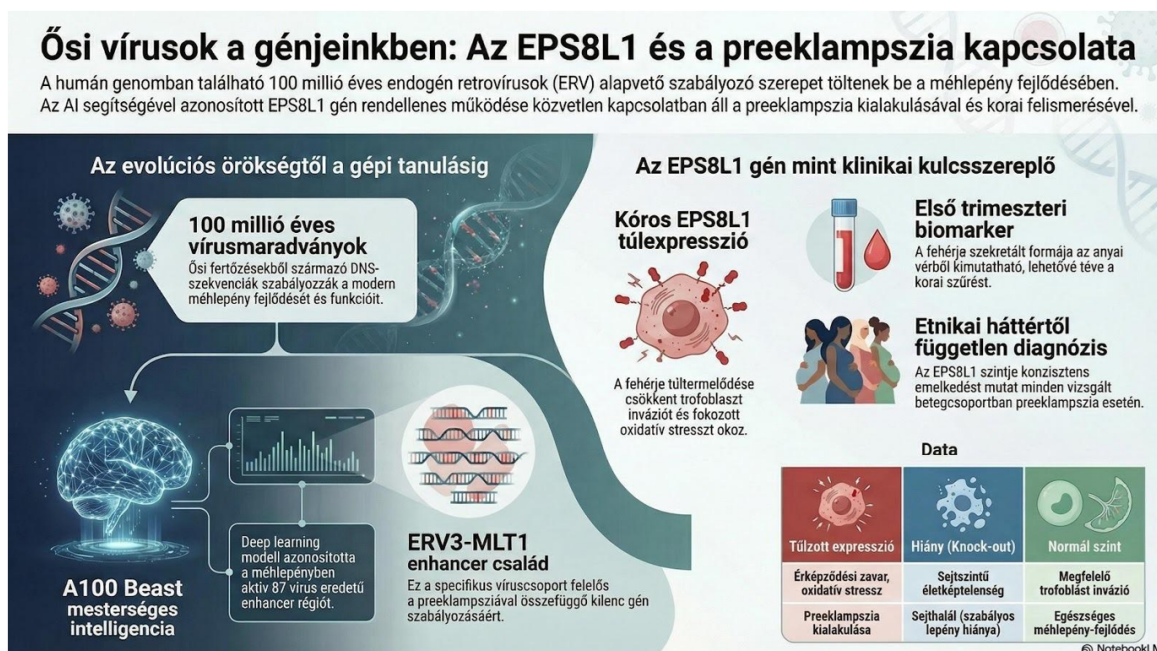
**Keywords:** preeclampsia, endogenous retroviruses (ERV), EPS8L1, placental development, biomarker, deep learning.

A **Genome Biology** folyóiratban megjelent nemzetközi kutatás (a Max Delbrück Központ és a Bathi Egyetem vezetésével) rávilágított arra, hogy az emberi genomban található ősi, endogén retrovírusok (ERV) maradványai alapvető szerepet játszanak a méhlepény fejlődésében és bizonyos terhességi kórfolyamatok kialakulásában.

Az emberi genom tele van vírusfertőzések maradványaival – olyan vírusokból származó DNS-darabokkal, amelyeket évmilliók alatt épültek be az emberi DNS-be. Legtöbbjük csendes, de néhány funkcionális szerepet tölt be, különösen a viszonylag gyorsan fejlődő szervekben, beleértve a méhlepényt is. A genetikusok, evolúciós biológusok, bioinformatikusok és klinikusok közötti nemzetközi együttműködés megmutatta, hogy ezek az ősi vírus DNS-fragmensek hogyan befolyásolják az új élet kialakulását napjainkban – hogyan segítenek szabályozni azokat a géneket, amelyek a normális méhlepény fejlődését és működését szabályozzák. Egy adott gén,

az EPS8L1, amikor túltermelődik, a preeklampszia kulcsfontosságú jellemzőit idézi elő. A kutatásról a „Genome Biology” című folyóiratban számoltak be.

„Ezek az eredmények egy ősi evolúciós folyamatot kapcsolnak össze egy nagyon modern klinikai problémával, és egy potenciális biomarkerre utalnak, amellyel a preeklampszia kockázatát még a tünetek kialakulása előtt kimutathatjuk” – mondja **Izsvák Zsuzsanna professzor**, a berlini Max Delbrück Központ Mobil DNS Laboratóriumának csoportvezetője és a cikk társszerzője.



### Az AI mint bioinformatikai iránytű

A kutatás kulcsfontosságú eleme az **A100 Beast** nevű mélytanulási modell, amelyet Dr. Amit Pande fejlesztett ki Izsvák Zsuzsanna laboratóriumában. Az algoritmus a DNS-t nyelvként értelmezve azonosított korábban ismeretlen enhancer régiókat. A mesterséges intelligencia segítségével a kutatók kimutatták, hogy a méhlepényben 87 vírus eredetű enhancer aktív, melyek közül kiemelkedik a nagy aktivitású **ERV3-MLT1** csoport.

### Az EPS8L1 gén és a preeklampszia

Bár genomunk számos víruscsaládot hordoz, a vizsgálatok szerint célzottan az ERV3-MLT1 család hozható összefüggésbe a **preeklampsziával**. Ezek az enhancerek kilenc olyan gén aktivitását fokozzák, amelyek szabályozása felborul a betegség során. A kutatók figyelme egy eddig kevésbé vizsgált génre, az **EPS8L1**-re irányult, amely a trofoblaszt sejtekben expresszálódik. (A trofoblaszt sejtek a terhesség első napjaiban a blasztocita külső rétegét alkotják, majd később belőlük alakul ki a méhlepény.) A funkcionális vizsgálatok során bebizonyosodott az EPS8L1 kritikus szerepe:

- **Túltermelés esetén:** A sejt kultúrákban a preeklampszia jellegzetes tüneteit produkálta: csökkent trofoblaszt invázió, megváltozott érképződés és fokozott oxidatív stressz.
- **Hiányában (knock-out):** A gén teljes kiiktatása sejthalálhoz vezetett, ami igazolja, hogy jelenléte elengedhetetlen a normális placentációhoz.

## Biomarker-potenciál és klinikai jelentőség

A felfedezés egyik legígéretesebb eleme, hogy az EPS8L1 fehérje szekretált formája megjelenik az anyai vérben. A gén expressziója etnikai hovatartozástól függetlenül konzisztens emelkedést mutatott a preeklampsziás esetekben, miközben más terhességi komplikációkkal nem mutatott összefüggést. Ez egy olyan specifikus **biomarkert** jelenthet, amellyel a kockázat már az első trimeszterben, a tünetek megjelenése előtt azonosíthatóvá válik.

## Evolúciós háttér

Orvosi jelentőségén túl a tanulmány azt is szemlélteti, hogy az ősi vírusok hogyan alakítják továbbra is az emberi biológiát. A tanulmány középpontjában álló vírus eredetű DNS több mint 100 millió évvel ezelőtt jutott be a főemlősökbe, mielőtt az evolúciós fában leváltak volna a rágcsálókról. A kutatás rávilágít arra az evolúciós paradoxonra, hogy míg ezek az ősi fertőzések segítettek a méhlepény kialakulását és fejlődését, zavaruk a modern embernél súlyos klinikai problémákhoz, például a terhességek 5%-át érintő preeklampsziához vezethet.

„Emlékeztet arra, hogy sokkal többet kell még megtudnunk a genomunkról és arról, hogy az ősi fertőzések hogyan befolyásolhatják azt, akik ma vagyunk” – teszi hozzá Dr. Laurence D. Hurst, a Bathi Egyetem evolúciós genetika professzora és a cikk társszerzője.

Az **A100 Beast mélytanulási keretrendszer** ingyenesen elérhető a Hugging Face Spaces oldalon, lehetővé téve más kutatók számára, hogy vírus- és nem vírus-eredetű enhancereket fedezzenek fel a fajok között.

[Izsvak lab at the Max Delbrück Center](#)

[Hurst lab at University of Bath](#)

## Szerkesztőségi megjegyzés:

A szerkesztőbizottság köszönetet mond Dr. Apáti Ágotának (HUN-REN TTK) a kézirat gondozásában és a megjelentetés folyamatában nyújtott értékes segítségével.

## Irodalomjegyzék:

- [1] Anwar R, Pande A, Singh M et al. (2025) ERV3-MLT1 provides cis-regulatory elements for human placenta function and are commonly dysregulated in human-specific pre-eclampsia. *Genome Biology*, Vol 26. DOI: 10.1186/s13059-025-03821-1



**Izsvák Zsuzsanna** a mobil DNS-re és annak orvosi alkalmazásaira szakosodott, világszerte elismert molekuláris biológus. 1999 óta kutató-csoportvezető a berlini Max Delbrück Molekuláris Orvostudományi Központban, és 2019 óta a Magyar Tudományos Akadémia külső tagja. Pályafutásának egyik kiemelkedő mérföldköve az Ivics Zoltánnal közösen kifejlesztett Csipkerózsika (*Sleeping Beauty*) transzpozon rendszer. Ez a forradalmian új, nem vírus-alapú génbeviteli eszköz a felfedező kutatásokban, a génterápiában és az immunterápiában egyaránt alkalmazható. Irányításával a berlini Max Delbrück Központban széleskörű kutatásokat végeznek, amelyek az endogén retrovírusok és a nem-kódoló genetikai elemek emberi egészségre és fejlődésre gyakorolt hatását vizsgálják. Munkássága kiterjed a transzlációs medicinára is: innovatív összejtmodelleken keresztül tanulmányozva az olyan összetett patológiás állapotokat, mint a rák, a preeklampsia vagy a skizofrénia. Pályafutását több száz publikáció, számos szabadalom és rangos elismerés fémjelzi. Szerepel a „Genetikai Kutatások Legjobb Tudósainak Listáján” <https://research.com/scientistsrankings/genetics>, és az SB100 transzpozont pedig az „Év Molekulájává” választották 2009-ben. Eddig 260 publikációban és 10 könyvfejezetben közreműködött. Legnagyobb hatású munkái magasan rangsorolt folyóiratokban jelentek meg, többek között a *Cell*, *Nature*, *Nature Genetics*, *Genome Biology*, *PNAS*, *PLoS Biology* folyóiratokban. Munkássága során tizenhárom szabadalomhoz járult hozzá. Tudományometriai mutatói kiemelkedőek: **H-indexe 73**, **i10 indexe 156**, cikkeire pedig összesen több mint **20 440 hivatkozás** érkezett, a D-indexe pedig 68. I

# A sejtmagduzzanástól a kemoattraktánsgradiensekig: Kutatás a Semmelweis Egyetem Élettani Intézetének Szöveti Sérülés és Gyulladásos Jelátvitel Munkacsoportjában

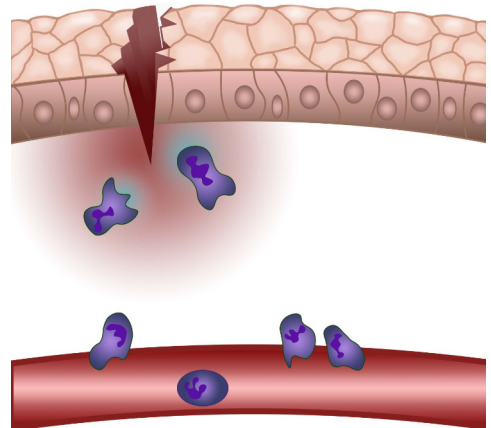
Enyedi Balázs

Semmelweis Egyetem, Élettani Intézet

## Summary

The Tissue Damage and Inflammatory Signaling Research Group at the Department of Physiology, Semmelweis University, focuses on how tissue injury is sensed, how early inflammatory responses are initiated, and how chemoattractant signals are spatiotemporally organized to guide immune cell recruitment. Combining zebrafish *in vivo* models, advanced live imaging, and biosensor engineering, their work has contributed to the understanding of osmotic wound detection, nuclear mechanotransduction, calcium and ATP signaling, and the visualization of inflammatory mediator gradients in living tissues. A major current focus is the development of genetically encoded fluorescent biosensors for "Inflamapping", enabling the direct monitoring of chemoattractants and inflammatory mediators *in vivo* to uncover how these signals shape responses to tissue damage.

A szöveti sérülésre adott válasz alapvető élettani folyamat, mely a lokális homeosztázis helyreállítását, a kórokozók elleni védekezést és a regeneráció elindítását egyaránt szolgálja. Sebzés hatására a szöveti mikrokörnyezet gyorsan megváltozik: a károsodott sejtekből származó veszélyjelek, a barrierfunkció megbomlásából eredő változások, valamint a sérült és környező sejtek által termelt mediátorok együtt alakítják ki a korai gyulladással járó választ. A sérüléshez elsőként érkező immunsejteket gyakran úgynevezett primer kemoattraktánsok irányítják, melyek közvetlenül a sérült szövetből, a károsodott barrieren át bejutó mikrobiális forrásokból vagy a komplementaktiváció következtében keletkeznek. Ilyen elsődleges irányító jelek lehetnek például a formilált peptidek, a C5a vagy egyes kemokinek. Az így aktiválódó leukocyták ugyanakkor maguk is további szekunder kemoattraktánsokat bocsáthatnak ki, például leukotrién B<sub>4</sub>-et (LTB<sub>4</sub>), amelyek tovább erősítik a sejtborzást és hozzájárulnak a gyulladásos válasz felerősödéséhez. A steril gyulladás molekuláris szereplőinek jelentős része ma már ismert, és az is világos, hogy a korai leukocytaborzás központi folyamatát több veszélyjel és kemoattraktáns együttesen szabályozza [1]. Lényegesen kevesebbet tudunk azonban arról, hogy ezek a primer és szekunder kemoattraktánsok élő szövetekben pontosan milyen dinamikus mintázatot alkotnak, és a vándorló immunsejtek hogyan befolyásolják és alakítják az őket irányító grádienseket.



**1. ábra. A fehérvérsejt migrációt kemoattraktánsok vezénylik.** Primer (piros) és az immunsejt-eredetű szekunder (kék) kemoattraktáns grádiensek irányítják a fehérvérsejtek vándorlását a szöveti sérülés és gyulladás helyére. (Kaszás Diána illusztrációja).

A Semmelweis Egyetem Élettani Intézetének Szöveti Sérülés és Gyulladásos Jelátvitel Munkacsoportja ezekre a kérdésekre keres választ. A csoport kutatásainak középpontjában a

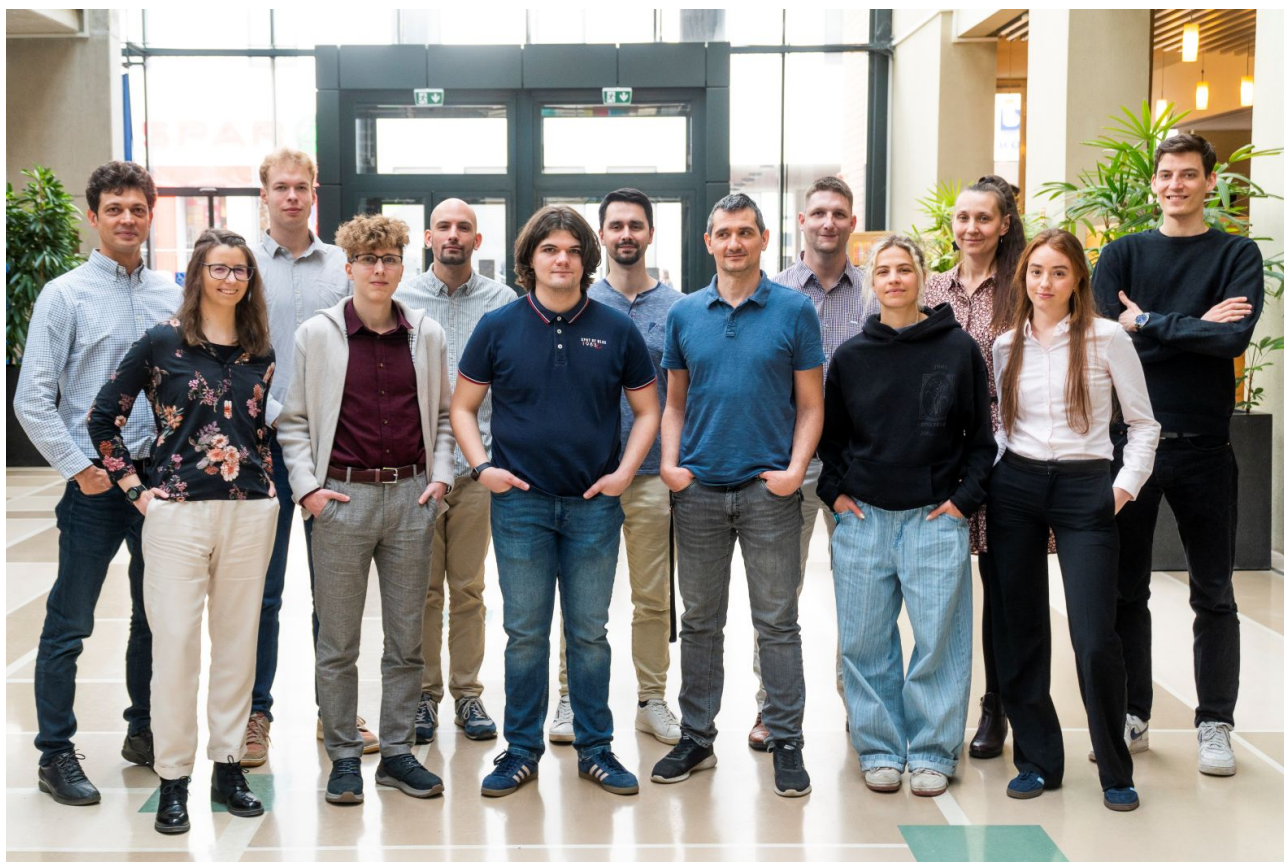
korai sérülésérzékelés, a gyulladással járó válasz beindulása és az immunsejt-toborzást irányító folyamatok vizsgálata áll. A munkacsoport szemléletének egyik meghatározó vonása, hogy a gyulladás folyamatának térben és időben szerveződő kommunikációs aspektusát próbálják megérteni. A fő kérdés nem csupán az, hogy mely mediátorok vesznek részt a válaszban, hanem az is, hogy ezek a jelek pontosan milyen sejtekből szabadulnak fel, hogyan terjednek élő szövetekben, mennyire lokálisak, milyen gyorsan változnak, és hogyan alakítják a környező sejtek viselkedését.

E kérdésfeltevés szorosan kapcsolódik a munkacsoport vezetőjének kutatói pályájához. Enyedi Balázs 2006-ban szerzett általános orvosi diplomát a Semmelweis Egyetemen, majd ugyanitt, a Celluláris és Molekuláris Élettan doktori programban nyerte el PhD-fokozatát. Tudományos munkáját már egyetemi hallgatóként megkezdte: Buday László irányítása mellett az aktin citoskeleton szabályozását vizsgálta, majd Geiszt Miklós témavezetésével a hidrogén-peroxid sejten belüli termelésének és szerepének kutatására tért át. Doktori munkája során új módszereket dolgozott ki a sejtek hidrogén-peroxid-termelő mechanizmusainak vizsgálatára, és már ekkor kirajzolódott az a kutatói érdeklődése, amely a sejtek közötti kommunikáció, valamint a jelátviteli folyamatok térbeli és időbeli dinamikájának közvetlen nyomon követésére irányul. Kutatómunkájának meghatározó szakaszát a New York-i Memorial Sloan Kettering Cancer Centerben töltötte, ahol 2011 és 2016 között Philipp Niethammer laboratóriumában dolgozott posztdoktor kutatóként. Itt fordult érdeklődése a szövetsérülés nyomán kialakuló gyulladással járó válasz, a korai sebérzékelési mechanizmusok, valamint az immunsejtek toborzását irányító jelátviteli folyamatok felé. Munkája hozzájárult annak megértéséhez, hogy a szövetsérülést követően milyen gyors fizikai és kémiai jelek irányítják a szervezet reakcióját, és milyen szerepet játszanak ebben a reaktív oxigénszármazékok, a nukleotidok és a sejteket érő mechanikai hatások. Ennek az időszaknak a fontos eredményei közé tartoztak a szövetsérülés ozmotikus érzékelését, illetve a sejtmag mechanotranszdukciós szerepét bemutató *Nature Cell Biology* és *Cell* közlemények [2,3], melyek nemzetközi szinten is jelentős figyelmet kaptak.

Hazatérése után Enyedi Balázs a Semmelweis Egyetem Élettani Intézetében indította el önálló kutatói programját, ahol 2017 óta kutatócsoport-vezetőként és oktatóként dolgozik. A kutatócsoportban jelenleg három posztdoktor kutató, öt PhD-hallgató, négy kutatási és kutatást támogató munkatárs és négy TDK-hallgató dolgozik (2. ábra). A csoport felépítését és kutatási programjának kibontakozását több jelentős hazai támogatás segítette, köztük az MTA Lendület Program, a HCEMM Junior Seeding, a HU-RIZONT Program és az NKFIH OTKA támogatásai. Kutatói munkája mellett egyetemi docensként magyar és német nyelven oktat élettant, PhD-kurzusokat vezet, valamint számos TDK-hallgató és doktorandusz munkáját irányítja; habilitációs fokozatát 2025-ben szerezte meg. Tudományos közéleti szerepvállalásként tagja az MTA Elméleti Orvostudományi Bizottságának, közgyűlési képviselő az MTA Orvosi Tudományok Osztályában, alapító tagja a Fiatal Kutatók Akadémiájának és a Magyar Élettani Társaság vezetőségi tagjaként aktívan részt vesz a fiatal kutatókat támogató programok alakításában.

A munkacsoport kutatásai kezdetektől fogva arra irányulnak, hogy a sérülést követő gyulladással járó szövetségi válaszokat élő rendszerben, valós időben is követni lehessen. Az általuk használt egyik legfontosabb modellrendszer a zebrafánió, mely különösen alkalmas a sérülésérzékelés és gyulladással járó sejttoborzás *in vivo* vizsgálatára, mivel átlátszó, genetikailag jól manipulálható, és lehetővé teszi a szövetségi folyamatok valós idejű mikroszkópos követését. A

zebradánió farokúszójának sértése során standardizálható körülmények között figyelhető meg, hogyan aktiválódnak a sebszéli hámsejtekben jelátviteli folyamatok és miként indul meg percekben belül a neutrofil granulociták, illetve makrofágok toborzása.

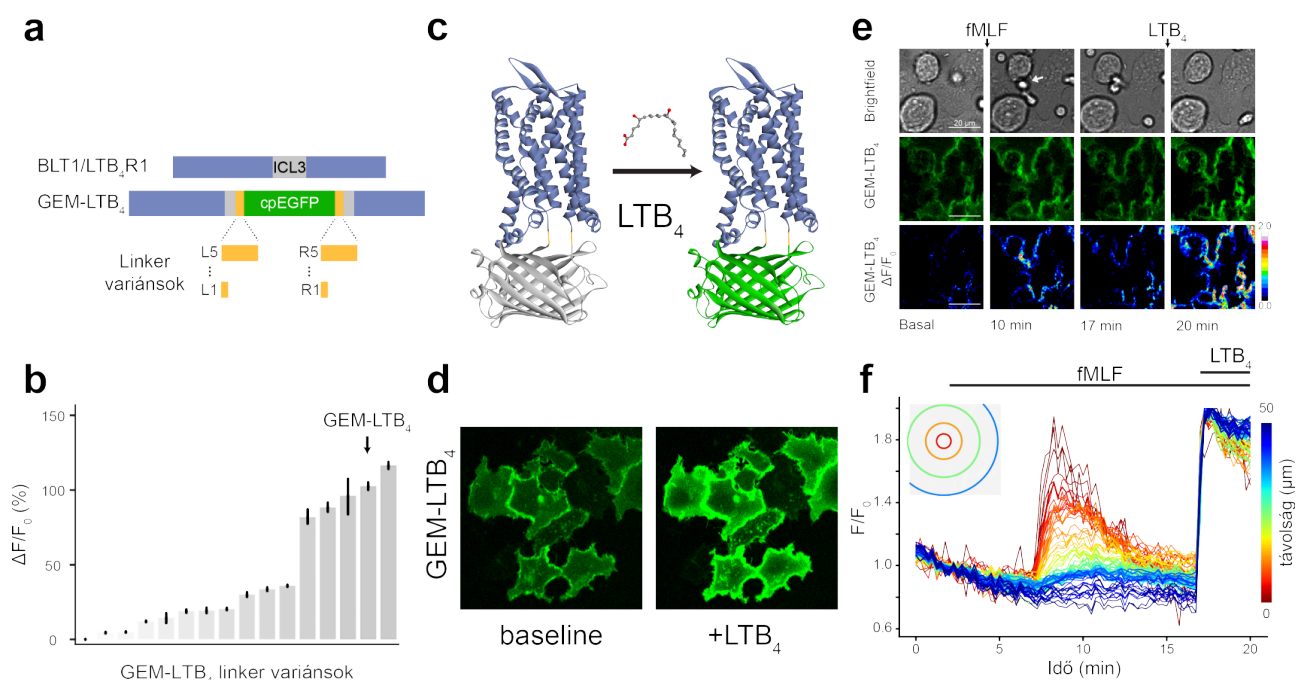


**2. ábra. A kutatócsoport tagjai.** Balról jobbra a hátsó sorban: Enyedi Balázs, Paulovits Barnabás, Szenci Győző, Fazekas László, Marinkás Adám, Marinkás Eszter, Vámosi Boldizsár; Balról jobbra az első sorban: Rohán Zsuzsanna, Németh Domonkos, Puskás Attila, Roux Benoit, Szekeres Aliz, Egressy Mária; A fotózáson nem tudott részt venni: Vágó-Kiss Klaudia, Tamás Szimonetta, Kaszás Diána és Török Anna (fotó: Dr. Bányai Bálint).

Enyedi Balázs korábbi munkái több szinten is hozzájárultak a sérülésérzékelés mechanizmusainak megértéséhez. Megállapította, hogy zebradánióban a hámsejt-sérüléshez kapcsolódó barrierkárosodás ozmotikus sejtduzzadást eredményez, mely a sejtmag duzzadásán és a sejtmagmembrán feszülésén keresztül gyulladáshoz vezető lipid-mediátorok felszabadulását eredményezi [2,3]. Felfedezték ezen túlmenően, hogy a sejtduzzadás hozzájárul a sebés által másodpercek alatt beinduló  $Ca^{2+}$ -szignalizációs mintázatok kialakulásához, és a korai sebzáródást szabályozó extracelluláris ATP szekréciójához [5,6].

Az Enyedi labor kutatási programjának a súlypontja az utóbbi években egyre inkább a kemoattraktánsok közvetlen vizualizációja felé tolódott. Az immunsejtek vándorlását irányító mediátorok nagy része klasszikus biokémiai vagy fixált mintákon alapuló módszerekkel csak korlátozottan tanulmányozható, ezért a munkacsoport olyan genetikailag kódolt fluoreszcens bioszenzorokat fejleszt, amelyekkel ezek a mediátorok élő szövetekben közvetlenül megjeleníthetők. Ez a megközelítés módszertani szempontból is több lábbon álló kutatócsoportot igényel: a laborban egyszerre végeznek *in vivo* gyulladási biológiai kutatást korszerű spinning disk és konfokális mikroszkópiával, összekapcsolva a legmodernebb molekuláris biológiai és génelemszervi megközelítéseket, hogy fluoreszcens bioszenzorokat fejlesszenek.

A szekunder kemoattraktánsként működő leukotrién B<sub>4</sub>-re érzékeny bioszenzor (GEM-LTB<sub>4</sub>) kifejlesztése ennek az iránynak az első jelentős eredménye volt [4]. A szenzor az LTB<sub>4</sub> G-fehérje-kapcsolt receptorának módosított változatán alapul, melynek harmadik intracelluláris hurokrégiójába egy cirkulárisan permutált EGFP-t építettek be. Ennek köszönhetően az LTB<sub>4</sub> kötődése által kiváltott konformációváltozás közvetlen fluoreszcencia-növekedésként jelenik meg a GEM-LTB<sub>4</sub>-ben. A szenzor transzgenként történő expressziója így lehetővé tette, hogy élő szövetben közvetlenül mérhetővé váljon az LTB<sub>4</sub> felszabadulásának kinetikája, és a munkacsoport egyedi neutrofilek által létrehozott lokális koncentrációkat és grádienseket is láthatóvá tegyen (3. ábra). Ez a fejlesztés a munkacsoport számára egyszerre jelentett technológiai áttörést és új biológiai kérdések kiindulópontját.



**3. ábra . A GEM-LTB<sub>4</sub> fejlesztése és használata. (a)** A GEM-LTB<sub>4</sub> létrehozásához az LTB<sub>4</sub> nagy affinitású G-fehérje-kapcsolt receptorának (BLT1) harmadik intracelluláris hurokrégiójába (ICL3) egy cirkulárisan permutált EGFP-t (cpEGFP) illesztettek különböző hosszúságú linkerszekvenciákkal. **(b)** A 16 szenzorvariáns relatív fluoreszcencia-változása LTB<sub>4</sub> hatására. **(c)** A GEM-LTB<sub>4</sub> prediktált 3D-szerkezetének illusztrációja. **(d)** HEK293A sejtekben kifejezett GEM-LTB<sub>4</sub> fluoreszcens szignálváltozása LTB<sub>4</sub> hatására. **(e)** GEM-LTB<sub>4</sub>-et kifejező HEK293A sejtekre rétegzett neutrofil granulociták brightfield és fluoreszcens felvételei, valamint a sejtek fluoreszcens szignálváltozását mutató  $\Delta F/F_0$  képek. A mérés során az fMLF-stimuláció hatására kialakuló endogén, majd az exogén LTB<sub>4</sub> hozzáadását követő szignálváltozás látható. **(f)** Az (e) panelen fehér nyílal jelölt neutrofilból felszabaduló LTB<sub>4</sub>-hullám idő- és távolságfüggő ábrázolása a színskala szerint.

Az elmúlt két évben a labor munkájának egyik legfontosabb fókuszja a bioszenzor-fejlesztő platform bővítése volt. A kutatócsoport célja ma már egy olyan szélesebb eszköztár kiépítése, amely több különböző kemoattraktáns és gyulladási mediátor közvetlen követését teszi lehetővé. Ez azért különösen jelentős, mert az immunsejtek vándorlását a valóságban nem egyetlen domináns szignál irányítja, hanem több, egymásra épülő és egymással kölcsönhatásban álló extracelluláris jel kombinációja. A munkacsoport jelenlegi kutatásai így arra irányulnak, hogy a különböző gyulladási mediátorokat egymással párhuzamosan, sőt, lehetőség szerint egyidejűleg lehessen tanulmányozni, melyhez több színváltozatban is fejlesztenek bioszenzorokat.

A bioszenzor-fejlesztési platform a laborban több egymásra épülő technikai fejlesztésen alapul. Az új szenzorok molekuláris tervezése G-fehérje-kapcsolt kemoattraktáns- és

kemokinreceptorokból indul ki. Ezekben a GEM-LTB<sub>4</sub>-hez hasonlóan a ligandkötés nyomán kialakuló konformációváltozást egy fluoreszcens riportermodul optikailag detektálható jellel alakítja. A szenzorfejlesztéshez a munkacsoport olyan rendszert dolgozott ki, mely több százezer variáns létrehozását, tesztelését és szűrését teszi lehetővé, így alkalmas arra, hogy szinte bármely GPCR-ből néhány hónap alatt fluoreszcens bioszenzort hozzanak létre. A konstrukciók finomhangolása során a különböző színű fluoreszcens riportermodulok beépítési helyét, valamint a linker-szekvenciákat optimalizálják. Az ígéretes variánsokat először sejtvonalakban vizsgálják, ahol a szenzorok érzékenységét, dinamikus tartományát és ligandspecitását jellemzik. A legjobban működő konstrukciókat ezt követően *ex vivo* rendszerekben alkalmazzák humán immunsejtek kemokin- és kemoattraktáns-termelésének vizsgálatára, illetve transzgenikus állatmodellekben használják *in vivo* mikroszkópos mérésekhez.

A jelenlegi kutatási program szerves része szövetspecifikus expressziós rendszerek kidolgozása zebradánióban, amely új lehetőséget teremtett a sérülésre adott válaszok célzott vizsgálatára, egyedi szövet- és sejttípusok szintjén is [6]. Hasonlóképpen fontos az extracelluláris ATP-szignalizáció további tanulmányozása, valamint a korai Ca<sup>2+</sup>-szignalizációban szerepet játszó fehérjék, köztük a PMCA4, szerepének elemzése a sérüléshez kapcsolódóan. Ezek a kutatások jól illeszkednek a munkacsoport fő kérdésfeltevéséhez azt vizsgálva, hogy a különböző szövetek milyen jelátviteli mechanizmusokkal reagálnak a sérülésre, és miként kommunikálnak egymással a gyulladási válasz során.

Összességében a munkacsoport jelenlegi törekvéseinek egyik legfontosabb tudományos célja az „Inflamapping”: a gyulladási mediátorok és kemoattraktánsok felszabadulásának dinamikus, térbeli feltérképezése élő szövetekben. Ez a szemlélet közelebb vihet annak megértéséhez, hogy a vándorló immunsejtek milyen mediátorokat érzékelnek a sérült szövetben, és hogyan értelmezik az őket irányító extracelluláris szignálokat. Hosszabb távon mindez nemcsak alapkutatási szempontból jelentős, hanem a gyulladási folyamatok célzott befolyásolásához is új szempontokat adhat. A Szöveti Sérülés és Gyulladásos Jelátvitel Kutatócsoport munkája ezért egyszerre kapcsolódik a klasszikus élettani kérdésekhez és a modern képkalkító-biológiai eszközfejlesztéshez: célja, hogy a szöveti sérülést követő sejtes kommunikáció eddig nehezen hozzáférhető világa közvetlenül láthatóvá és értelmezhetővé váljon.

### Irodalomjegyzék

- [1] Enyedi B & Niethammer P (2015) Mechanisms of epithelial wound detection. *Trends in Cell Biology* **25**, 398–407.
- [2] Enyedi B, Kala S, Nikolich-Zugich T & Niethammer P (2013) Tissue damage detection by osmotic surveillance. *Nat Cell Biol* **15**, 1123–1130.
- [3] Enyedi B, Jelcic M & Niethammer P (2016) The Cell Nucleus Serves as a Mechanotransducer of Tissue Damage-Induced Inflammation. *Cell* **165**, 1160–1170.
- [4] Tamás SX, Roux BT, Vámosi B, Dehne FG, Török A, Fazekas L & Enyedi B (2023) A genetically encoded sensor for visualizing leukotriene B<sub>4</sub> gradients in vivo. *Nat Commun* **14**, 4610.
- [5] Gault WJ, Enyedi B & Niethammer P (2014) Osmotic surveillance mediates rapid wound closure through nucleotide release. *Journal of Cell Biology* **207**, 767–782.
- [6] Fazekas L, Kaszás D, Vámosi B, Tamás SX, Szöllősi T, Mihályi V, Dehne FG, Vágó-Kiss K, Al-Sheraji NM, Paulovits B, Roux BT & Enyedi B (2026) Fibroblasts promote osmotic surveillance by wound-induced unique calcium patterns. *Journal of Cell Biology* **225**, e202501165.

# Glyphosate-tartalmú gyomirtószer-készítmény genotoxikus hatásának p53-függő vizsgálata rágcsálósejtvonalakon

Oláh Marianna, Klátyik Szandra, Székács András

Magyar Agrár- és Élettudományi Egyetem, Környezettudományi Intézet, Agrár-környezettudományi Kutatóközpont, Gödöllő, e-mail: [olah.marianna@uni-mate.hu](mailto:olah.marianna@uni-mate.hu)

## p53-dependent evaluation of the genotoxic potential of a glyphosate-based herbicide formulation in rodent cell lines

### Összefoglaló

A Roundup Classic totális gyomirtószernek, hatóanyagának a *glyphosate*<sup>1</sup> vegyületnek (izopropilamin-só formájában, *GLY-IPA*) és a készítményeiben korábban alkalmazott polietoxilált faggyúamin (*POE-15*) formázó-anyagnak genotoxikus hatásait vizsgáltuk NE-4C és MC3T3-E1 sejtvonalakon. A genotoxicitást egysejtes gélelektroforézissel (comet-teszt) és áramlási citometriával értékeltük, ahol az alkalmazott vizsgálati készlet a H2A.X foszforilációja és a p53 fehérje stabilizációja révén mutatja ki a kettős szálú DNS töréseit. Meghatároztuk a legalacsonyabb genotoxikus dózist (LGD), a legkisebb koncentrációt, amely pozitív választ vált ki. A *POE-15* lényegesen nagyobb DNS-migrációt okozott (közel 2910-szeresét és 2247-szeresét a *GLY-IPA* és a Roundup Classic értékeinek). A 24-órás expozíció végén mért és számolt LGD-értékek szerint az NE-4C sejtek érzékenyebbek voltak, mivel ezek az MC3T3-E1 sejtekben 271-, 120- és 3,2-szer (*POE-15*, Roundup és *GLY-IPA* esetén) nagyobbak voltak. Eredményeink szerint még a legkevésbé genotoxikusnak bizonyuló *glyphosate* is mérhető DNS-károsodást idézett elő. Az ételadalekanyagokkal és ismert genotoxikus szennyezőkkel való összevetés rávilágít a *glyphosate*-expozíció ételbiztonsági és közegészségügyi jelentőségére, hangsúlyozva az expozíció csökkentésének és a mezőgazdasági gyakorlat optimalizálásának szükségességét, amelyek oxidatív stresszen és mitokondriális diszfunkción keresztül végül apoptózishoz (sejthalálhoz) vezetnek.

### Abstract

The genotoxic potential of the total herbicide Roundup Classic, its active ingredient glyphosate (in form of its isopropylamine salt, glyphosate-IPA), and the formulation surfactant polyethoxylated tallow amine (*POE-15*) was evaluated in NE-4C and MC3T3-E1 cell lines. Genotoxicity was assessed by single-cell gel electrophoresis (comet assay) and a flow cytometry-based assay detecting H2A.X phosphorylation and p53 stabilization, which indicate double-strand DNA breaks. The lowest genotoxic dose (LGD)- the minimal concentration eliciting a positive response - was determined for each compound. *POE-15* induced substantially higher DNA migration (approximately 2910-fold and 2247-fold than that of glyphosate-IPA and Roundup Classic, respectively). The NE-4C cells proved to be more sensitive than MC3T3-E1 cells, as reflected by their 24-hour LGD values being 271-, 120-, and 3.2-fold higher in case of the latter cell line. These findings suggest that even glyphosate, the least genotoxic compound among the tested substances, can cause measurable DNA damage. A comparison with food additives and known genotoxic food contaminants highlights the relevance of glyphosate exposure to food safety and public health. Our results underline the need to minimize chemical exposure and optimize agricultural and processing practices to reduce potential health risks.

**Key words:** Roundup Classic, glyphosate-IPA, *POE-15*, NE-4C, MC3T3-E1, genotoxicity

### Bevezetés

A *glyphosate* (*GLY*) a világon a legszélesebb körben alkalmazott totális gyomirtószer-hatóanyag, amelyet Európában az 1970-es évektől kezdtek széles körben használni.

<sup>1</sup>A hatóanyagneveket a nemzetközi engedélyezés szerint elfogadott alakban közöljük, az EU Növényvédőszer-adatbázisában (EU Pesticides Database) [1], a Pesticide Manual kézikönyvben [2] és az angol nyelvű engedélykiratokban rögzített alakban tüntettük fel. Ennek oka az, hogy a növényvédőszer-hatóanyagok engedélyezése az EU tagországokban nem nemzeti, hanem EU-szinten történik, illetve az egyes hatóanyagok neveinek fonetikus átírataiban gyakorta mutatkozik eltérés, ami félreértésekre adhat okot.

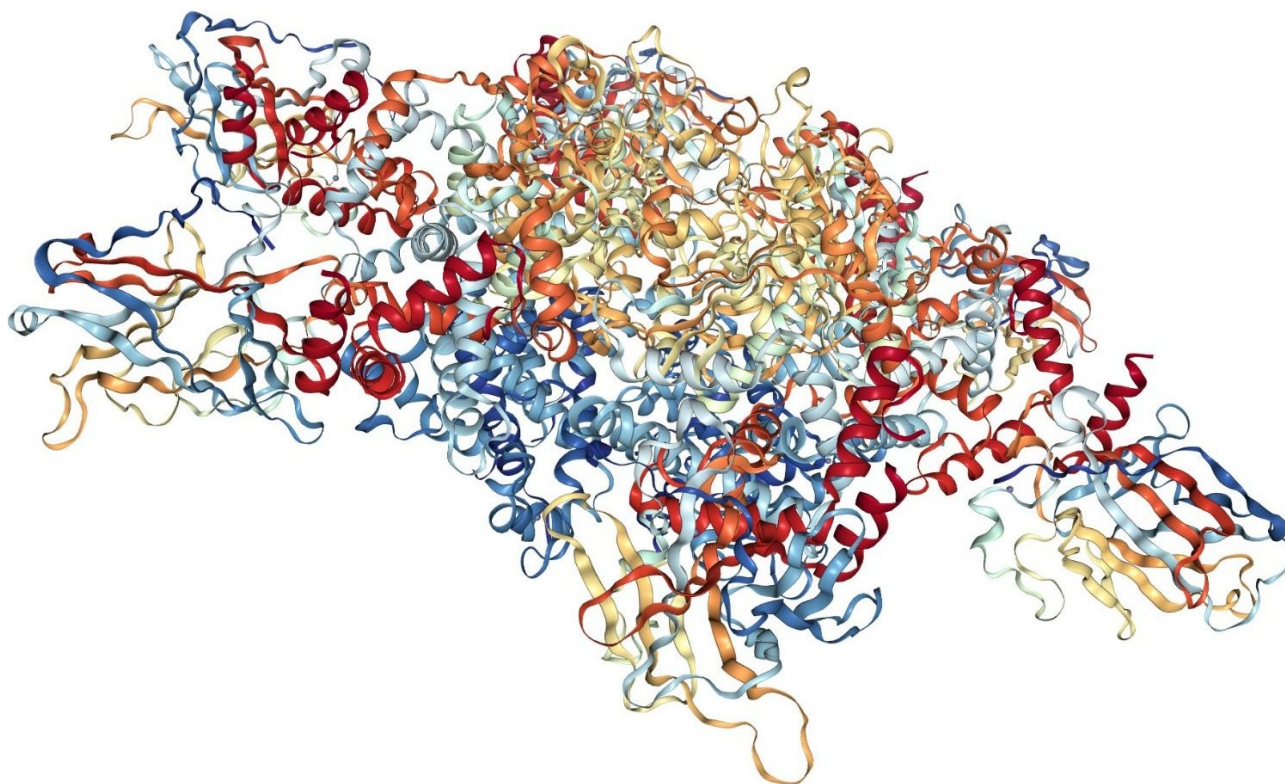
Az azóta eltelt évtizedekben számos tanulmány számolt be a hatóanyag környezetre és potenciálisan az emberi egészségre gyakorolt hatásairól. A globális GLY-gyártás éves szinten mintegy 1,1 millió tonnára tehető, a világszerte több mint 750 kereskedelmi forgalomban lévő GLY-alapú gyomirtószer (GBH) ismert, és a hatóanyag értékesítése különösen a GLY-toleráns transzgenikus növények megjelenését követően mutatott jelentős bővülést [3,5]. Jelen vizsgálat során a GLY hatóanyagot, annak formulált készítményét (Roundup Classic, R) és a készítmény segédanyagát (polietoxilált faggyúamin, POE-15) választottuk a genotoxikus hatások tanulmányozására. A GLY engedélyezése óta nem alakult ki egységes tudományos álláspont a toxicitását illetően, ugyanakkor felhasználása világszerte továbbra is növekvő tendenciát mutat. Ennek tudatában a GLY (és a Roundup; a *glyphosate* hatóanyagú, adjuvánsokat is tartalmazó gyomirtó készítmény) tervezett uniós újraértékelését erőteljes kritikával illették. Az újraértékelést eredetileg 2012-re tervezték, de ezt 2015-re halasztották, majd később ismét elhalasztották. 2016-ban Zyoud és munkatársai feldolgozták az ide vonatkozó irodalmat és összesen 3735 darab, 1973 és 2015 között megjelent tudományos közleményt találtak relevánsnak a GLY toxicitása vonatkozásában [6]. Az új eredmények hatására az ENSz Nemzetközi Rákkutatási Ügynöksége (IARC) 2015-ben a GLY hatóanyagot az „emberre valószínűleg rákkeltő” kategóriába (2A csoport) sorolta, az emberi kísérletek „korlátozott bizonyítéka” és az állatkísérletek „elegendő bizonyítéka” alapján [7,8]. Ennek ellenére az Európai Élelmiszerbiztonsági Hatóság (EFSA), a FAO/WHO növényvédőszer-maradványokkal foglalkozó bizottsága és az Európai Vegyianyag-Ügynökség [9] az IARC következtetései ellenére a GLY hatóanyag újraengedélyezését javasolta a már meglévő tudományos kockázatértékelések alapján. Az ECHA kockázatértékelési bizottsága (RAC) azonban arra a következtetésre jutott, hogy a rákkeltő hatás besorolása a CLP-rendelet szerint indokolt, és fenn kell tartani a súlyos szemkárosodásra, valamint a vízi élővilágra mérgező besorolást [10]. A nemzeti engedélyezésért a tagállamok felelősek, és korlátozhatják a GBH készítmények használatát országos vagy regionális szinten, ha a kockázatértékelés ezt szükségesnek ítéli. Jelenleg a GLY az EU-ban 2033. december 15-ig engedélyezett [11].

### A GLY és formulációinak *in vitro* sejtoxicitása

A GLY fitotoxikus hatása a sikimisav-anyagcsereút gátlásán alapul, ami megakadályozza az aromás aminosavak (Phe, Tyr, Trp) bioszintézisét a kloroplasztiszban. Ennek következtében leáll a fehérjeszintézis, toxikus szintre emelkedik a sikimisav koncentrációja, a fotoszintézis gátlódik, és a növény elpusztul [12]. Bár a sikimisav-útvonal csak a növényekben található meg, ezért a GLY-t sokáig szelektívnek és környezetkímélőnek tartották, később humán embrionális és placentális sejtekben is kimutattak toxikus mellékhatásokat. A vegyületet összefüggésbe hozták a citokróm P450- és aromáz enzimek gátlásával, valamint feltételezett, retinsavas jelátviteli útvonalon keresztül közvetített genotoxikus hatásokkal [13]. A vizsgálatainkban alkalmazott sejtvonalak kiválasztásának elsődleges szempontja a sejtek érzékenysége volt, különös tekintettel a p53 tumorszupresszor fehérje termelődési képességére.

A p53 fehérje 43,7 kDa molekulatömegű, négy doménből s összesen 393 aminosavból álló, nagy prolintartalmú foszoprotein [14]. A p53 négy doménből épül fel: egy transzkripció aktivációs doménből, a specifikus DNS-kötésért felelős központi doménből, a tetramerizációt biztosító oligomerizációs doménből, valamint a bázispárosodási hibák és az egyszálú DNS-szakaszok felismerésében szerepet játszó C-terminális régióból. Natív állapotában e domének között

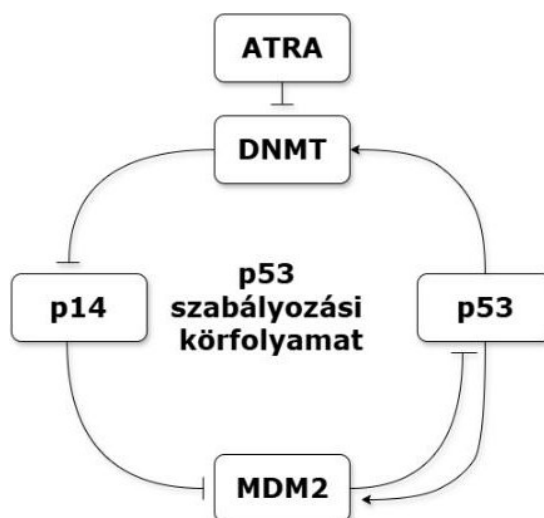
kiterjedt, rendezetlen szerkezeti elemek is megtalálhatók [15]. Amennyiben a sejtet DNS-károsodással, onkogénaktivációval járó stresszhatás éri, a p53 fehérje leállítja a sejtciklust, majd ha a DNS-hiba nem javítható, előidézi az apoptózis vagyis a programozott sejthalál folyamatát. A fehérje transzkripciós faktorként működve a DNS-hez való specifikus kötődése révén számos gén kifejeződésének, s ezen keresztül az apoptózis folyamatainak és a sejtciklus G<sub>1</sub>/S átmenetének, valamint a sejt DNS-károsodásokra és más stresszfaktorokra adott válaszainak szabályozására képes [16-18]. A fehérje szintjének szabályozása döntően metabolikus: miközben folyamatosan termelődik, az aktiváló külső onkogénstresszint hiányában az MDM2 ubikvitin-ligáz onkoprotein enzim poliubikvitincímkézéssel lebontásra jelöli meg [19,20], s így a 26S proteaszóma lebontja. A p53 fehérje kódolásáért felelős *p53* gén a rákos megbetegedésekben a leggyakrabban mutálódó vagy deléciót szenvedő, de további esetekben is módosuló génszakasz, melynek célzott terápiás alkalmazására vonatkozó stratégiát mégsem sikerült mind a mai napig kialakítani [19,21,22] (1. ábra).



**1. ábra. A p53 tumorszupresszor fehérje SV40 T-antigénnel képzett komplexének fehérjeszerkezete [23].**

A p53 fehérje kapcsán különösen érdekes a fehérje és egy kemopreventív endogén vegyület, az all-trans-retinsav (ATRA, A-vitamin) kölcsönhatása: az ATRA fokozza a *p53* gén kifejeződését. Az ATRA az Axin jelátviteli útvonalon keresztül aktiválja a p53-at, ami gliomasejtekben G1/S fázisú sejtciklusleállást és apoptózist (programozott sejthalált) indukál [24,25]. A vizsgálatok szerint az Axin kulcsfontosságú szabályozója az ATRA által aktivált p53 expresszióinak [26] (2. ábra). A *glyphosate* hatóanyagú formázott gyomirtó szerekkel kapcsolatosan megjelentek a szakirodalomban olyan közlemények, amelyek arról számoltak be, hogy ezek a szerek a retinsavas jelátadási útvonal megzavarásán keresztül gerinceseken teratogén hatást fejtenek ki [3, 27-29], mely hatást utóbb konkrétan a hatóanyagoknak tulajdonították, A folyamat háttérében az ATRA-koncentráció csökkenését, illetve a *six3b* gén átíródásának és az általa kódolt, az

embrionális fejlődés során az előagy és a szemek kifejlődése során kulcsfontosságú Six3 fehérje termelődésének visszaszorítását nevezték meg [30].



**2. ábra. Az all-transz-retinsav (ATRA, A-vitamin) által kiváltott p53-aktiváció feltételezett szabályozási mechanizmusa [25].** A p53 fehérje aktiváló hatással van mind a MDM2 ubikvitin-ligáz onkoproteín enzimre, mind pedig a DNS-metiltranszferáz (DNMT) enzimre. Az aktivált MDM2 azonnali negatív visszacsatolást valósít meg: poliubikvitinálja a p53 fehérjét, s ezzel lebontásra jelöli meg a 26S proteasóma számára. Normál esetben e hatást tovább erősíti, hogy a p53 által aktivált DNMT gátolja annak a p14 tumorszuppresszor fehérjének a termelődését, amely képes az MDM2 megkötésére és nukleólusba zárására. Vagyis a termelőző p53 fehérje mindkét általa indukált aktivációja révén a saját lebontását serkenti. Onkogén folyamat bekövetkezése esetén azonban az ATRA csökkenti a DNMT enzimaktivitását, amely így nem (vagy csak kevésbé) képes a p14 gátlására, s az így hatástalanítja az MDM2 enzimet [31]. Vagyis ATRA jelenlétében a p53 nem bomlik le, sőt olyan mértékben halmozódhat fel, amely elegendő a p53-függő apoptotikus útvonalak aktiválásához.

Az NE-4C idegi őssejtvonalt neuroektodermális eredetű, hiányzik belőle a funkcionális p53 tumorszuppresszor gén, és retinsav hatására idegi irányú differenciációra képes [32,33]. E tulajdonságok kombinációja fokozott érzékenységet biztosít különböző környezeti toxikus hatásokkal szemben, beleértve a növényvédő szerek által kiváltott oxidatív stresszt, mitokondriális diszfunkciót és apoptózist.

Az MC3T3-E1 egérkoponyacsontból származó preoszteoblaszt-sejtvonal kevésbé érzékeny, ugyanakkor jól alkalmazható a csontképzés korai fázisainak vizsgálatára. Kiválasztását indokolja, hogy korábbi megfigyelések szerint a GLY gátolja ezen sejtek felszínhez való tapadását, ami az integrin-mediált hatásmechanizmus felismeréséhez vezetett [34–36]. Mindkét sejtvonal szakirodalmi reprezentáltsága viszonylag alacsony, így alkalmazásuk lehetőséget teremtett arra, hogy a GLY-IPA, Roundup Classic és POE-15 *in vitro* genotoxicitási hatásairól új, korábban nem dokumentált adatokat szolgáltatassunk, hozzájárulva a nemzetközi tudományos ismeretanyag bővítéséhez. A Roundup Classic gyomirtószer-készítmény hatóanyaga a GLY izopropilamin-sója (GLY-IPA), amely jellemzően 360 g/l koncentrációban található meg az oldatban. A készítmény emellett segédanyagokat, elsősorban felületaktív szereket is tartalmaz a hatóanyag biológiai hozzáférhetőségének növelése érdekében. Fontos megjegyezni, hogy a POE-15-alapú GBH-formulációk toxikológiai hatását elsősorban nem a hatóanyag, hanem a segédanyagok határozzák meg, amelyekre vonatkozóan számos *in vitro* tanulmány mutatott citotoxikus, genotoxikus és apoptotikus hatásokat emlős eredetű sejtvonalakon [37,38]. Az *in vitro* vizsgálatokban a Roundup-formulációk szignifikánsan toxikusabbnak bizonyultak, mint maga a hatóanyag. A POE-15 a zsíraminok etoxilált származékainak keveréke, amelynek névleges lánchossza 15 etilén-oxid egység, amely, bár technológiai szempontból rendkívül

hatékony adalékanyag, későbbi vizsgálatok tapasztalatai szerint jelentős citotoxikus, genotoxikus és környezetkárosító hatásokat fejthet ki [39]. Ennek következtében az Európai Unió 2016 és 2017 között felszólította az EU-tagországokat, hogy vonják ki a *POE-15*-tartalmú *GLY*-készítményeket a forgalomból, köztük a Roundup Classic eredeti változatát is. Ezt a döntést az Európai Bizottság a 2016. augusztus 1-jén kiadott 2016/1313 számú végrehajtási rendeletében rögzítette, amely módosította a *GLY* jóváhagyási feltételeit. A *POE-15* a Roundup Classic gyomirtószerben a legfontosabb adalékanyagként szerepelt: amfipatikus szerkezete révén elősegíti a *GLY* felszívódását a növények viaszréteggel borított kutikuláján keresztül, fokozza a hatóanyag levélfelülethez való tapadását és felszívódását, ezáltal növeli a készítmény gyomirtó hatékonyságát, különösen a nehezen irtható gyomfajok esetén [40]. A *POE-15* koncentrációja a Roundup Classic formulációban 15% [41] volt.

### Genotoxicitási vizsgálatok

A *GLY*, a *POE-15* és a Roundup potenciális DNS-károsító hatásának feltárása érdekében genotoxicitási vizsgálatokat végeztünk. A genotoxicitás mérésére két eljárást választottunk: az egysejtes gélelektroforézisen (single-cell gel electrophoresis, SCGE) alapuló, úgynevezett comet-tesztet, valamint a DNS-károsodás áramlási citometriás vizsgálatát, amelyhez a Merck Muse Multi-color DNA Damage vizsgálati készletet alkalmaztuk [42].

### A sejtkultúrák fenntartása

*In vitro* körülmények között a sejteknek optimális feltételeket kell biztosítani a növekedéshez és osztódáshoz. Ilyen a megfelelően kiegészített pufferoldat, pl. foszfátpufferelt sóoldat (PBS), a tápoldat, valamint a 37°C-os, léghőmérsékletében 5% CO<sub>2</sub>-tartalmú és 95% relatív páratartalmú inkubátor. Vizsgálatainknál NE-4C sejtvonalat használtunk, ami 9-napos transzgenikus egérembrió elő- és középagyi vezikuláiból készített, primer agyi sejtkultúrákból származik. A sejteket minimum esszenciális tápoldatban (MEM) tenyésztettük, amely 4 mM glutamin, 5% FBS (Biowest SAS, Franciaország), 100 U/ml penicillin, 100 mg/ml streptomycin és 0,25 µg/ml amfotericin B összetevőket tartalmazott.

A másik vizsgált sejtvonal az MC3T3-E1 (C57BL/6), ami egérkoponyából származik. A sejteket α-módosított MEM (α-MEM) folyadékban tenyésztettük, amelyet 10% FBS, 2 mM L-glutamin, 100 U/ml penicillin, 100 µg/ml streptomycin és 0,25 µg/ml amfotericin B összetevőkkel egészítettük ki. A sejtvonalakat a 37°C-os, léghőmérsékletében 5% CO<sub>2</sub>-tartalmú és 95% relatív páratartalmú inkubátorban tenyésztettük, ahol 80%-os konfluencia elérésekor a sejteket 0,05% (w/v) tripszin és 0,02% (w/v) EDTA reagenseket tartalmazó oldattal passzáltuk.

### Comet-teszt

A jelenlegi vizsgálatban a comet-teszt alkalikus lízis változatát használtuk [43]. A comet-tesztnél a kezelt sejteket vékony agarózgélbe szuszpendáltuk egy mikroszkóptárgylemez felületén, majd a lízis és az elektroforézis után a mintát fluoreszcens DNS-kötő festékkel (etidium-bromid) festettük [43-45]. Ha a sejtekben DNS-károsodás következik be, a kromoszómális DNS és károsodott fragmentumainak az elektroforézis során bekövetkező vándorlása a sejtmagból nem egységes sávban, hanem elnyúlt formában, üstökös alakban jelenik meg, és minél intenzívebb a DNS-károsodás, általában annál hosszabb lesz az üstökös [46]. Előnye, hogy közvetlen vizuális képet ad a DNS-integritásáról, a sejtenkénti károsodás mértékéről. Alkalikus változatát használtuk, mely különösen érzékeny az egyszálú DNS-törések kimutatására. Ugyanakkor

időigényes, manuális értékelést igényel, és az eredmények szubjektivitása is problémát okozhat, melyet azonban szoftveres kiértékelés mellett, mint a LUCIA szoftver, redukálni lehet (3. ábra).



**3. ábra. A comet-teszt folyamata.**

A sejteket 6-lyukú sejtenyésző lemezekre (ThermoFisher Scientific, Waltham, Massachusetts, USA)  $1,5 \times 10^5$  sejt/lyuk sűrűségben osztottuk ki, majd a kultúrákat 24 órán keresztül nőni hagytuk. A következő napon a sejteket különböző koncentrációkban glyphosate-izopropilamin sóval (GLY-IPA), Roundup Classic készítménnyel (R) és POE-15-tel kezeltük. A tesztanyagokat MEM, illetve  $\alpha$ -MEM tápközegben oldottuk fel a kívánt koncentrációk eléréséhez. Az alkalmazott koncentrációkat az 1. táblázat foglalja össze.

**1. táblázat. Vizsgálatainknál alkalmazott koncentrációk R-ekvivalens koncentrációban és a hatóanyag (GLY-IPA), illetve a formázóanyag (POE-15) koncentrációja  $\mu\text{g/ml}$ -ben meghatározva.**

	R%	R-ekvivalens GLY-IPA %	GLY-IPA mg/ml	R-ekvivalens POE-15%	POE-15 mg/ml
NE-4C comet-teszt	0,000107	0,0219	0,107	0,00000782	0,0268
	0,000195	0,0398	0,194	0,0000142	0,0487
	0,000354	0,0724	0,352	0,0000258	0,0885
	0,000644	0,132	0,640	0,0000470	0,161
	0,00117	0,239	1,164	0,0000854	0,293
	0,00213	0,435	2,116	0,000155	0,532
MC3T3-E1 comet-teszt	0,00131	0,0786	0,382	0,000021	0,072
	0,00184	0,119	0,578	0,000031	0,106
	0,00257	0,178	0,867	0,000046	0,158
	0,0036	0,268	1,301	0,000069	0,236
	0,005	0,401	1,951	0,000103	0,353
	0,00694	0,602	2,926	0,000155	0,532
Ne-4C DNA-damage	0,00046	0,026	0,126	0,000047	0,161
	0,00070	0,039	0,190	0,000071	0,243
	0,00106	0,058	0,282	0,000105	0,360
	0,00155	0,087	0,423	0,000155	0,531
	0,0023	0,129	0,627	0,000225	0,770
	0,0034	0,191	0,929	0,000335	1,147
MC3T3-E1 DNA- damage	0,00131	0,0722	0,351	0,00007	0,240
	0,00184	0,1	0,486	0,000097	0,332
	0,00257	0,138	0,671	0,000134	0,459
	0,0036	0,19	0,924	0,000186	0,637
	0,005	0,262	1,274	0,000256	0,877
	0,0069	0,361	1,755	0,000355	1,216

Negatív kontrollként MEM tápfolyadékot, pozitív kontrollként 0,01% hidrogén-peroxidot alkalmaztunk. A pozitív kontroll minták készítése során 20  $\mu\text{l}$  0,01%-os hidrogén-peroxidot és 30  $\mu\text{l}$  kezeletlen sejteket tartalmazó tápfolyadékot 100  $\mu\text{l}$  PBS-pufferben szuszpendáltuk, és 20 percig 4 °C hőmérsékleten sötétben tartottuk. A lízist 1 órán át, 4 °C-on végeztük lízispufferben (NaCl 146 g/l, EDTA 37,2 g/l, Tris 1,2 g/l és NaOH 8 g/l). A DNS alkáli kicsévéését 40 perces inkubációval biztosítottuk frissen készített, hideg alkáli elektroforézis-pufferben (1 mM EDTA, 30 mM NaOH, pH = 12,1), majd az elektroforézist ugyanebben a pufferben 15 percen keresztül, 25

V feszültség mellett végeztük. Ezt követően a tárgylemezeket 15 percre semlegesítő pufferbe (Tris 48,5 g/l, 3% (v/v) HCl-t tartalmazó desztillált vízben) helyeztük. A comet-teszt lépéseit követően a mintákat végül 50 µl, 20 µg/ml etídium-bromiddal festettük meg sötétben, szobahőmérsékleten. A DNS-károsodás mértékét a faroknyomaték alapján határoztuk meg fluoreszcens mikroszkóppal (Nikon Eclipse E600 vagy Olympus IX73). A méréseket a LUCIA™ Comet Assay 3.5 szoftver (Laboratory Imaging, s.r.o., Prága, Cseh Köztársaság) segítségével végeztük.

Kísérleteinkben a DNS-károsodás jellemzésére elsődlegesen a faroknyomatékot (tail moment) alkalmaztuk, mivel ez egy összetett paraméter, amely a DNS-törések mértékét a farok DNS-tartalmának aránya és a DNS elmozdulásának mértéke alapján integráltan fejezi ki. Emellett a farok DNS százalékos aránya is jól reprodukálható és megbízható indikátora a DNS-károsodásnak. Kísérleteinkben 3 független kezelést végeztünk (egy tárgylemezen 50 sejtet mérve) a DNS-károsodás mértékének meghatározásához.

### **Kettős szálú DNS-törések kimutatása Muse Multi-color DNA damage vizsgálati készlettel**

A másik alkalmazott módszer a DNS-károsodás markereit vizsgálta, specifikusan a H2A.X foszforilált formáját (γH2A.X) és a p53 fehérje stabilizálódott, foszforilált állapotát. Ezen markerek detektálásához a Merck Muse Multi-color DNA Damage vizsgálati készletet alkalmaztuk, és az áramlási citometriát, mint kvantitatív mérőeszközt használtuk. A γH2A.X jól ismert markere a kettős szálú DNS-töréseknek (DSBs), mivel a DNS-károsodás hatására foszforilált formájának szintje megemelkedik. A p53 tumorszuppresszor a DNS-károsodásra válaszul stabilizálódik és foszforilálódik, így szintje szintén emelkedik a sejtben. Az áramlási citometriával detektált jel lehetővé teszi a DSB-ek kvantitatív, nagy sejtszámú és automatizált értékelését.

A Multi-color DNA damage vizsgálati készlet esetében is 24-órás előinkubációt végeztünk, mint a comet tesztnél, azzal a különbséggel, hogy itt az NE-4C és MC3T3-E1 sejteket 24-lyukú sejttenyésztőlemezekre ültettük le  $5 \times 10^4$  sejt/lyuk sűrűséggel. Ezt követően a sejteket 24 órán át különböző koncentrációjú vizsgálati vegyületekkel kezeltük, majd a mintákat a Muse™ Multi-colour DNA-Damage Kit (MCH200107, Merck Millipore, Budapest, Magyarország) használati utasításának leírása szerint készítettük elő. Az alkalmazott koncentrációkat az 1. táblázat foglalja össze.

### **DNS-károsodás és sejtválasz alakulása a vizsgált sejtvonalakban**

Vizsgálati eredményeinkben bevezettük a legalacsonyabb genotoxikus dózis (LGD) értéket [47], tekintettel arra, hogy a genotoxicitási vizsgálatoknál nem tudunk  $IC_{50}$ -értéket megállapítani. Az LGD-érték azt a legalacsonyabb dózist jelenti, amelynél a vizsgált anyag pozitív választ indukál a genotoxicitási vizsgálatban [48]. A faroknyomatékot (a DNS-fragmentáció sebességét) fluoreszcens mikroszkóppal tettük láthatóvá, és a LUCIA™ Comet Assay 3.5 szoftverrel automatikusan számítottuk. A faroknyomaték a farok DNS-tartalmának és a farokban való átlagos vándorlási távolságnak a szorzata. A nagyobb faroknyomaték fokozott DNS-fragmentációra, vagyis nagyobb mértékű DNS-károsodásra utal. A *POE-15* csoport DNS-migrációja 2910- és 2247-szeres értéket mutatott a *GLY-IPA* és a R csoportokhoz képest. A *GLY-IPA* és az R a MC3T3-E1 sejteken a fentiekhez hasonlóan került meghatározásra. Az R ekvivalens

koncentrációban DNS-migrációt észleltünk a *POE-15* esetében, ami 34-szer magasabbnak bizonyult, mint a *GLY-IPA* esetében. Az NE-4C és MC3T3-E1 sejtekben végzett DNS-migráció során kapott eredmények összehasonlítása azt mutatja, hogy az NE-4C sejtek érzékenyebbek a DNS-károsító hatásokra az MC3T3-E1 sejteknél, így a *POE-15*, R és *GLY-IPA* 24-órás LGD-értékei 271, 120 és 3,2-szer magasabbak az MC3T3-E1 esetében, mint az NE-4C sejteknél (2. táblázat). Az eredmények egyértelműen bizonyítják, hogy a *POE-15* 1300-szor alacsonyabb koncentrációban már hatást gyakorol DNS-re a comet-teszt alapján, mint amilyen koncentrációban ezt a felületaktív anyagot tartalmazzák a GBH-k a mezőgazdasági alkalmazás során (2% R).

**2. táblázat. A *GLY-IPA*, *POE-15* és a *Roundup Classic* esetében a legalacsonyabb genotoxikus dózis (LGD) értékei a genotoxicitási vizsgálatok esetében, az NE-4C és MC3T3-E1 sejtvonalon.**

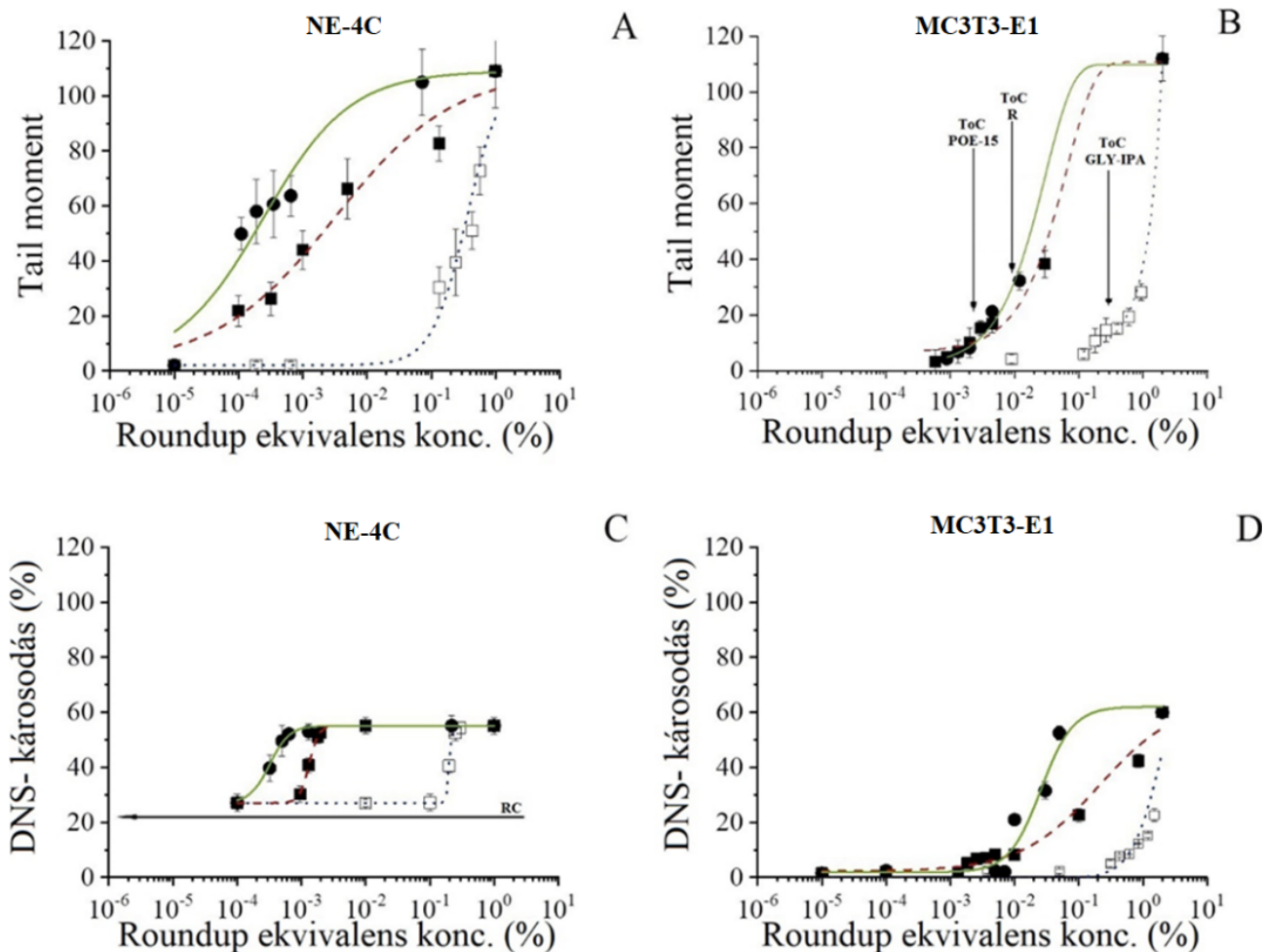
LGD-értékek (Roundup Classic-kal ekvivalens koncentrációban (%) és µg/ml értékben kifejezve)		<i>GLY-IPA</i>		<i>POE-15</i>		R <sup>c</sup>		
		%	mg/ml	%	mg/ml	%	<i>GLY-IPA</i> mg/ml	<i>POE-15</i> mg/ml
NE-4C	Comet-teszt	0,0259	0,12587	0,0000089	0,000043	0,00002	0,00009	0,00003
	Multi-Color DNA damage vizsgálati készlet	0,0376	0,18255	0,0002950	0,00054	0,00117	0,00568	0,00212
MC3T3-E1	Comet-teszt	1,2624	6,13526	0,09686	0,176	0,2307	1,121	0,419
	Multi-Color DNA damage vizsgálati készlet	1,8864	9,1679	0,02576	0,0468	0,2091	1,0162	0,380

<sup>c</sup>A *Roundup Classic*-ban a *GLY-IPA* hatóanyag és a formázószer *POE-15* százalékos koncentrációi, valamint a hatóanyag és a formázószer tényleges koncentrációi az adott tömeg/térfogat koncentrációban vannak feltüntetve

Az áramlási citometriás Muse™ Multi-colour DNA-Damage Kit százalékos arányban képes leírni a DNS-károsodás mértékét. Az NE-4C sejtek 24-órás expozícióját követően a *POE-15*-kezelés a kettős szálú DNS-törések jelölésének ( $\gamma$ H2AX) jelentős növekedését eredményezte, 127-szer magasabb értéket mutatva a *GLY-IPA* és 3,9-szerest a R kezeléshez képest. NE-4C sejtek esetében a vizsgálat csak a  $\gamma$ H2AX jelölésre korlátozódott, mivel ezek a sejtek nem expresszálnak p53-at, így a DNS-javító válasz teljes spektruma nem aktiválódik. Az eredményeinkben 55% feletti DNS-károsodást nem tudtunk kimutatni, mert előlött sejthalált tapasztaltunk (3. ábra).

Vizsgálataink során a kezeletlen kontroll NE-4C mintákban is DNS-károsodást figyeltünk meg, mely magyarázható az NE-4C sejtek genetikai hátterével, hiszen ebből a sejtvonalból hiányzik a p53 tumorszupresszor gén, melynek hatása az áramlási citométerrel mért DNS károsodási vizsgálatok eredményeiben jobban megmutatkozott, mint a comet-tesztben. Az áramlási citometriás vizsgálatban a két jelzőfehérje közül csak a H2AX foszforilációja értelmezhető megbízhatóan, a p53 marker ebben a rendszerben nem volt alkalmas a következtetések levonására. A DNS-károsodás felismerése azonban a H2AX foszforilációján keresztül megfelelő mennyiségű információt szolgáltatott, ezért az eredményeink jól értelmezhetők. Ugyanakkor fontos megjegyezni, hogy a vizsgálati készlet a vártnál korlátozottabb információt biztosított. Az NE-4C sejtek esetében a comet-teszt érzékenyebb, mint az áramlási citometriás kettős szálú DNS-törések vizsgálata. Magas szintű DNS-károsodás volt kimutatható a *POE-15* esetében, amely 401-szer nagyobb, mint a *GLY-IPA* esetében, és 8,4-szer nagyobb, mint a R esetében. Eredményeink szerint a DNS-károsodás mértéke (a faroknyomaték értékét vizsgálva) a comet-tesztben jelentős volt 24-órás kitétség mellett. Eredményeink korrelálnak a szakirodalmi adatokkal, ahol más sejtvonalat vizsgáltak GBH-összetevő vegyületeket comet-teszttel [49-51]. A két DNS-károsodási vizsgálat eredményei közötti különbség annak a ténynek tudható be, hogy a comet-teszt az egyszálú DNS, míg a  $\gamma$ H2A.x és p53-alapú áramlási citometriás vizsgálat a kettős szálú DNS töréseit mutatja ki. Az egyszálú DNS-törések gyakrabban fordulnak elő, mint a kettős szálúak, ami megmutatkozik az LGD-értékekben a két vizsgálati módszer

során. Mindazonáltal a célunk az volt, hogy bemutassuk a megfigyelt DNS-károsodás mértékét, illetve hogy összehasonlítsuk a két módszert egymással. Vizsgálatainkból bebizonyodott, hogy a *POE-15* volt a leggenotoxikusabb, ezt követte a Roundup, és végül a legkisebb genotoxikus hatással a *GLY-IPA* rendelkezett.



**4. ábra.** Koncentrációfüggő hatások a sejtek DNS-károsodására 24-órás *GLY-IPA* (□), *R* (■) és *POE-15* (●) expozíció után, comet-teszt alapján *NE-4C* (A) és *MC3T3-E1* (B) sejteken, illetve a Muse™ Multi-colour DNS-Damage Kit segítségével *NE-4C* (C) és *MC3T3-E1* (D) sejteken. Az adatokat átlag ± SD értékkel tüntettük fel. A ToC érték a citotoxicitási küszöbértéket jelöli, mely felett a citotoxicitás akadályozza a faroknyomaték meghatározását (ToC R, ToC *POE-15* és ToC *GLY-IPA*). Az RC érték jelöli a megfigyelt DNS-károsodást a negatív kontrollban, hiszen az *NE-4C* sejtvonalon nincs jelen *p53* tumorszuppresszor gén.

### A *GLY* genotoxicitásának értékelése a gyakori genotoxikus élelmiszer-szennyező anyagokkal szemben

Minden egyes vizsgálatban a legalacsonyabb toxikus hatás *GLY-IPA*-nak, a legmagasabb pedig a *POE-15*-nek tulajdonítható. Érdekes módon azonban a *GLY-IPA* és a *POE-15* közötti toxicitás aránya az *MC3T3-E1* sejtvonalon végzett genotoxicitási vizsgálatokban volt a legalacsonyabb: itt a *POE-15* „csak” 13-szor és 73-szor toxikusabbnak bizonyult a *GLY-IPA*-nál. E megállapítás jelentőségének értékeléséhez ezeket a genotoxicitási értékeket összehasonlítottuk az élelmiszeriparban adalékanyagként használt és élelmiszer-szennyezőként bejelentett, ismert genotoxikus anyagok megfelelő értékeivel. A genotoxicitás értékeléséhez az összehasonlítások alapjául a genotoxicitásra általánosan alkalmazott LGD-értéket [47] használtunk. A jelen vizsgálatban a comet-tesztben a *GLY-IPA* meghatározott LGD-értéke az *NE-4C* sejtvonalon esetében 3,2-szer alacsonyabbak volt, mint az *MC3T3-E1* sejtvonalon esetében. Ez azt jelzi, hogy

az NE-4C sejtvonal a genotoxikus hatások tekintetében érzékenyebb a *GLY-IPA* hatóanyagra, mint az MC3T3-E1 sejtek. A benzoésav élelmiszerekben, például gyümölcslevegekben, lekvárokban és savanyúságokban, általánosan elterjedt tartósítószer, az NE-4C sejtekre háromszor olyan genotoxikus, míg az MC3T3-E1 sejtekre valamivel kevésbé genotoxikus, mint a *GLY*. Úgy tűnik, hogy a *GLY* hasonló genotoxicitással rendelkezik az NE-4C sejtekre, mint a citromsav az HSP sejtvonalra (3. táblázat).

**3. táblázat *GLY* és az élelmiszer-adalékanyagok genotoxikus hatásainak (megfigyelt genotoxicitási érték mM-ban meghatározva) összehasonlítása comet-teszttel**

Vegyület	Genotoxicitási teszt típus	Sejtvonal <sup>a</sup>	LGD-érték <sup>b</sup> , megfigyelt genotoxicitás (mM)	Hivatkozás
bleomicin	Comet	HCM	0,0000706	Wozniak et al., 2004.
brilliantkék	Comet	HSP	0,252	Pandir, 2014.
sunset yellow /narancssárga	Comet	HSP	0,442	Pandir, 2014.
dezininivalenol (DON)	Comet	Caco-2	0.0005 <sup>c</sup>	Bony et al., 2006.
citromsav	Comet	HSP	0,52	Pandir, 2014.
<i>GLY</i>	Comet/ DNS károsodás	NE-4C	0,552	Saját vizsgálat
			(~0.80) <sup>d</sup>	
benzoésav	Comet	HSP	1,637	Pandir, 2014.
<i>GLY</i>	Comet/ DNS károsodás	MC3T3-E1	1,779	Saját vizsgálat
			0,798	
akrilamid	Comet	HepG2	2,5	Jiang et al., 2007.
bórsav	Comet	HepG2	24 <sup>e</sup>	Tombuloglu et al., 2020.

<sup>a</sup>A szakirodalomban vizsgált sejtvonalak: – HCM: humán vastagbélnyálkahártya sejtek; HSP: humán spermium sejtek; Caco-2: humán kolorektális adenokarcinóma sejtek; NE-4C: 9-napos egérembriók egér embriók agyának középső vezikuláiból létrehozott sejtek, amelyekből hiányzik a funkcionális p53 gén; MC3T3-E1: oszteoblaszt prekursor (preoszteoblaszt), *Mus musculus* (egér) koponyából származó sejtvonal; HepG2: humán hepatokarcinóma sejtvonal.

<sup>b</sup>A legalacsonyabb genotoxikus dózis (LGD) érték azt a legalacsonyabb dózist jelenti, amelynél a vizsgált anyag pozitív választ okoz a genotoxicitási vizsgálatban.

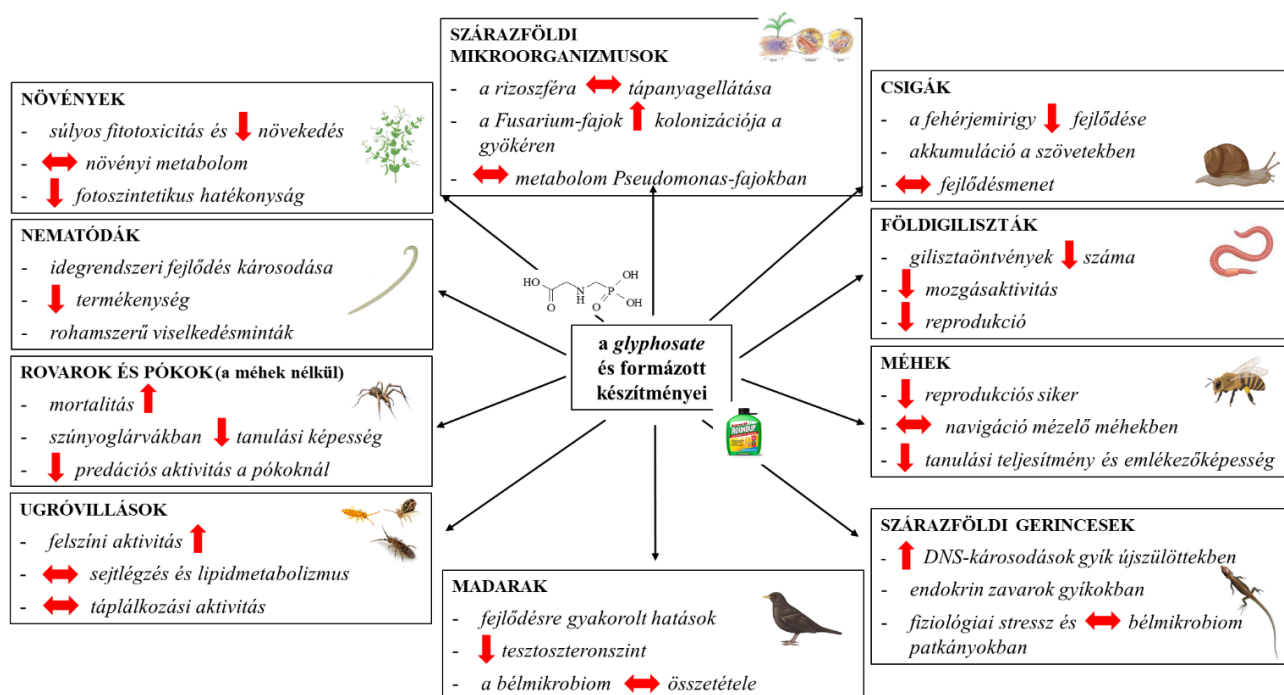
<sup>c</sup>IC<sub>10</sub> gátlási koncentrációérték

<sup>d</sup>Jelentős DNS-károsodást figyeltek meg a negatív kontrollban is, mivel a p53 tumorszupresszor gén elnémult az NE-4C sejtvonalban, ezért a sejtek nem képesek javítani a látszólagos DNS-töréseket.

<sup>e</sup>A genotoxicitási szintet a citotoxicitás szintjén (IC<sub>50</sub>) mértük.

Ugyanakkor igaz, hogy a *GLY* utóbbi besorolása nem kizárólag az általunk is alkalmazott genotoxicitási teszteken alapul. Például az akrilamidot, amelyet a *GLY*-nál 4,5- és 1,5-ször

genotoxikusabbnak találták az NE-4C és az MC3T3-E1 sejtvonalakon, az IARC szintén a 2A rákkeltő kategóriába sorolta. A GLY és az élelmiszer-adalékanyagok, közötti kapcsolat rávilágít arra, hogy a mezőgazdasági vegyszerek és élelmiszer-adalékanyagok maradványainak jelenléte az élelmiszerekben milyen potenciális egészségügyi kockázatokat jelenthet. Az ilyen anyagok genotoxikus hatásai hosszú távon hozzájárulhatnak a rák kockázatának növekedéséhez, és ezért fontos a szigorú szabályozás és a folyamatos kutatás ezekre vonatkozóan. Az expozíció minimalizálása érdekében mind a mezőgazdasági gyakorlatokat, mind az élelmiszerfeldolgozási folyamatokat optimalizálni kell, hogy a fogyasztók egészségét megóvják. A GLY és az élelmiszer-adalékanyagok és -szennyezők közötti összefüggés rávilágít arra, hogy a mezőgazdasági vegyszerek az élelmiszerekben jelentős egészségügyi kockázatot rejtenek.



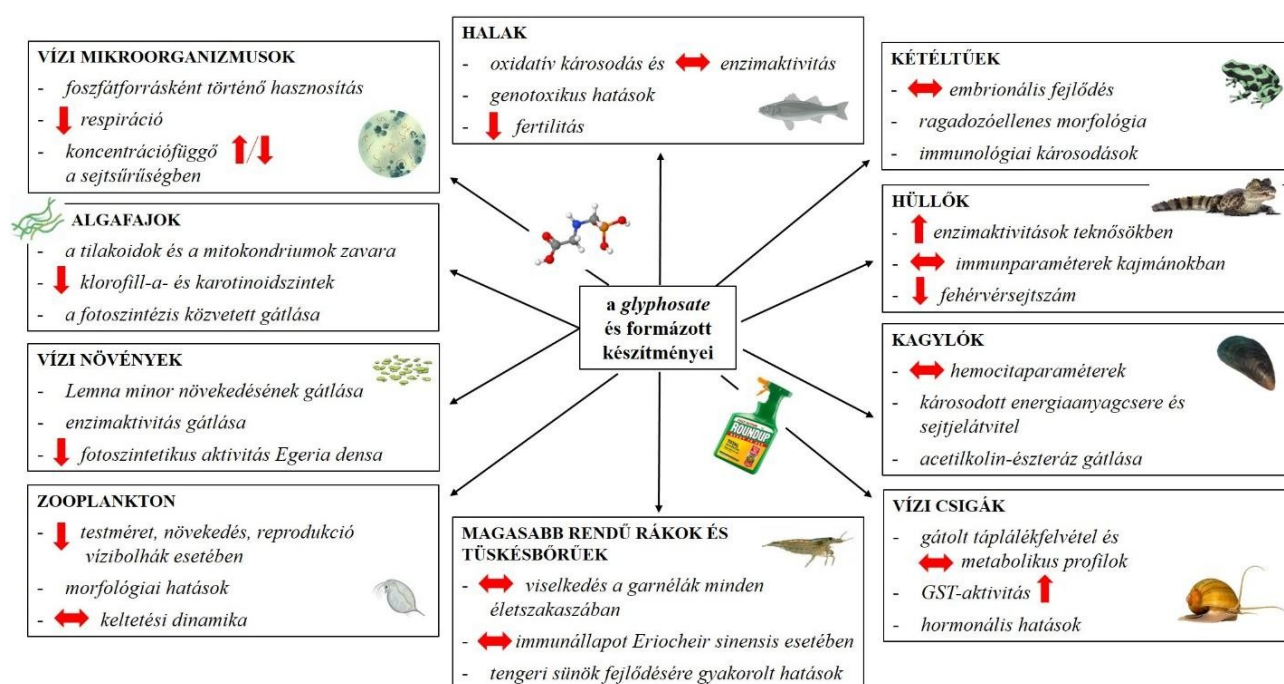
5. ábra. A GLY hatóanyagú gyomirtószer és kereskedelmi készítményeinek főbb ökotoxikológiai hatásai talajlakó nem-célszervezetekre. (Piros nyilak felfelé: növekedés; lefelé: csökkenés; kétirányú: változás) [52].

### A kimutatott genotoxikus hatások általános ökotoxikológiai következményei

Az ökotoxikológiai vizsgálatok gyakorta elsősorban a hatóanyagokra összpontosítanak, miközben az élő szervezetek valós körülmények között összetett növényvédőszer-készítményeknek vannak kitéve. A nem célszervezetekre gyakorolt hatások széleskörűek, ami ellentétben áll azzal a feltételezéssel, hogy a gyomirtó szerek specifikusak és csak a célnövényekre hatnak. Mind a GLY, mind a GBH-k nem szándékolt mellékhatásokkal járnak számos szárazföldi és vízi fajokra, ilyenek a nem célzott növények, mikroorganizmusok, rovarok, pókok, földigiliszta, különböző vízi gerinctelenek és nem utolsósorban a gerincesek. E negatív hatások; főként az oxidatív stressz, egészségi és egészségkárosító hatású folyamatok megváltozásáról számoltak be, ahol genotoxikus hatás is fellelhető. A 2010 és 2023-2025 között gyűjtött adatok alapján összefoglaltuk a GLY, készítményei és formulációi szárazföldi és vízi ökoszisztémákra, valamint a környezet- és emberi egészségre gyakorolt hatásait [29,52,53]. A GLY csökkentheti a talajban élő gombák és baktériumok sokféleségét és populációját, ami hosszú távon talajdegradációhoz vezethet. Ezen kívül a formázószerkeket gyakran nem vizsgálják mellékhatásokra nézve olyan szigorúan, mint a fő hatóanyagokat, szintén komoly

kockázatot jelentenek. Ezek az anyagok toxikusabbak lehetnek a hatóanyagnál (esetünkben a GLY-nál). A beporzó rovarok, a méhek, különösen érzékenyek a GLY és formázószeres együttes hatására, ami hozzájárulhat a globális beporzási válsághoz (5. ábra).

A GLY hatása az élőlényekre nem mindig azonnal nyilvánvaló, és hosszabb távú hatások is előfordulhatnak, mint például a szubletális hatások, amelyek befolyásolhatják az állatok szaporodási képességeit [53]. Az összetevők a vízi ökoszisztémákban toxikus hatást fejthetnek ki a halakra, kétélűekre, rákokra és algákra, amelyek kulcsfontosságúak a vízi táplálékláncban (6. ábra). Különösen aggasztó, hogy a GLY alacsony koncentrációban is hormonális zavarokat okozhat a halakban, ami befolyásolja azok növekedését és szaporodási képességeit. Azt is kimutattuk, hogy a GLY-készítményei még toxikusabbak lehetnek, mint maga a hatóanyag, főleg a felületaktív összetevők jelenléte miatt.

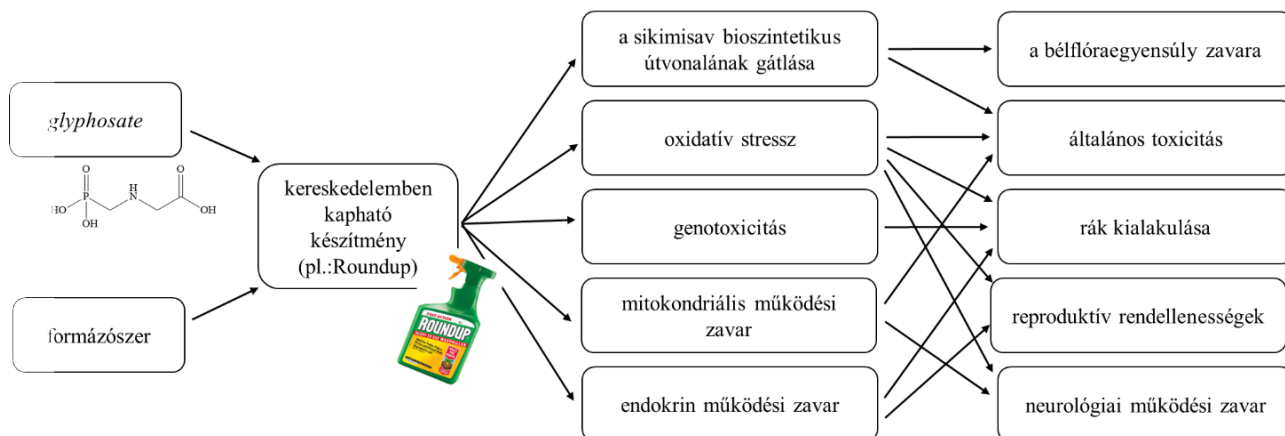


**6. ábra. A GLY hatóanyagú gyomirtószer és kereskedelmi készítményeinek főbb ökotoxikológiai hatásai vízi nem-célszervezetekre.** (Piros nyilak felfelé: növekedés; lefelé: csökkenés; kétirányú: változás) [53].

Áttekintésünkben nemcsak az ökotoxicitás és az ökotoxicitási tényezők bemutatásával foglalkozunk, hanem összefoglaltuk a GLY és a GBH-k szárazföldi, biológiai és ökológiai ökoszisztémákra, valamint a nem célszervezetekre gyakorolt hatását is, különös tekintettel olyan specifikus indikátorfajokra, mint a méhek és a madarak. Az intenzív használat miatt a GLY széles körben megtalálható a környezetben, és néha károsítja a nem célzott élőlényeket, melyet fentebb hangsúlyoztunk, ugyanakkor bekerül az ivóvízbe és az élelmiszerláncba. Az embereknel több egészségügyi problémával, például rákkal és hormonális zavarokkal hozták összefüggésbe, de az egészségügyi hatások mértéke vitatott (7. ábra).

A kutatások tovább folytatódnak, miközben javasolt a GLY használatának mérséklése és biztonságosabb alkalmazási szabályok bevezetése. Széles körben elfogadott nézet, különösen a szabályozó hatóságok körében, hogy a GLY és annak kereskedelmi készítményei célzottan csak a meghatározott növényfajokra vannak hatással. Azonban az ebben az áttekintésben bemutatott

számos bizonyíték arra utal, hogy a GLY/GBH-k jelentős hatással lehetnek a talajlakó és vízi ökoszisztémák nem célzott szervezeteire is. A GLY fizikai-kémiai tulajdonságai miatt könnyen bejuthat a vízi környezetbe, ami a vízi ökoszisztémát és ivóvízbázisainkat is veszélyeztetheti.



**7. ábra. A GLY, a GLY-tartalmú készítmények és formázószeres mellékhatásait okozó hatásmechanizmusok, valamint ezekhez kapcsolódó lehetséges élettani rendellenességek [29].**

## Köszönetnyilvánítás

Munkánkat a Magyar Agrár- és Élettudományi Egyetem (MATE) Kiemelt Kutatócsoportok Programja támogatta. A citometriás kísérleteket a HUN-REN Energiatudományi Kutatóközpont Műszaki Fizikai és Anyagtudományi Kutatóintézetében végeztük. Hálás köszönetünket fejezzük ki Dr. Székács Innának, Dr. Horváth Róbertnek és Dr. Farkas Enikőnek aktív együttműködésükért e mérések során.

## Irodalomjegyzék

- [1] EC (European commission), (Európai bizottság) (2021). EU Pesticides database. European Commission (EC), Brussels, Belgium. Available at: [https://food.ec.europa.eu/plants/pesticides/eu-pesticides-database\\_en](https://food.ec.europa.eu/plants/pesticides/eu-pesticides-database_en)
- [2] Turner, J. A. (2021). The Pesticide Manual. 19th ed. British Crop Production Council, Brighton, UK.
- [3] Székács, A., Darvas, B. (2018). Re-registration challenges of glyphosate in the European Union. *Front. Environ. Sci.* **6**: 78.
- [4] Mordor Intelligence Ltd, Glyphosate Herbicide Market (2020). Hyderabad, India. Available at: <https://www.mordorintelligence.com/industry-reports/glyphosate-herbicide-market>
- [5] Transparency Market Research, (2016). Global glyphosate market to reach US\$ 8.79 bn by 2019 propelled by increasing adoption of genetically modified crops. Transparency Market Research Pvt. Ltd., Albany, USA. Available at: <http://www.transparencymarketresearch.com/pressrelease/glyphosate-market.htm>
- [6] Zyoud, S., Waring, W., Al-Jabi, S., Sweileh, W. (2017). Global research production in glyphosate intoxication from 1978 to 2015: A bibliometric analysis. *Hum. Exp. Toxicol.*, **36(10)**: 997–1006.
- [7] IARC (2015). *Some organophosphate insecticides and herbicides*. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, vol. **112**: IARC, Lyon, France, 1–92.
- [8] IARC (2017). *Some organophosphate insecticides and herbicides* IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, in: *Glyphosate*, **112**: IARC, Lyon, France, 321–412.
- [9] ECHA (European Chemicals Agency) (2017). *Glyphosate not classified as a carcinogen by ECHA*. ECHA/PR/17/06, ECHA, Helsinki, Finland. Available at: [https://echa.europa.eu/documents/10162/0/global\\_2000\\_glyphosate\\_echa\\_response\\_final\\_en.pdf](https://echa.europa.eu/documents/10162/0/global_2000_glyphosate_echa_response_final_en.pdf)
- [10] Burtscher, H., Clausing, P., Robinson, C. (2017). Global 2000's report on glyphosate. ECHA, Helsinki, 1-17, Available at: [https://echa.europa.eu/documents/10162/0/global\\_2000\\_glyphosate\\_echa\\_response\\_final\\_en.pdf](https://echa.europa.eu/documents/10162/0/global_2000_glyphosate_echa_response_final_en.pdf)
- [11] EC (European Commission) (2023). *Commission Implementing Regulation (EU) 2023/2660 of 28 November 2023 renewing the approval of the active substance glyphosate in accordance with Regulation (EC) No 1107/2009 of the European Parliament and of the Council and amending Commission Implementing Regulation (EU) No 540/2011*. *Official Journal of the European Union*, L2023/2660: 1–14. Available at: <https://eur->

- [lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=OJ:L\\_202302660](https://lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=OJ:L_202302660)
- [12] Lacroix, R. & Kurrasch, D. M. (2023). Glyphosate toxicity: *in vivo*, *in vitro*, and epidemiological evidence. *Toxicol. Sci.* **192(2)**: 131–140.
- [13] Steinrücken, H. C., Amrhein, N. (1980). The herbicide glyphosate is a potent inhibitor of 5-enolpyruvylshikimic acid-3-phosphate synthase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **94(4)**: 1207–1212.
- [14] Wang, H., Guo, M., Wei, H., Chen, Y. (2023). Targeting p53 pathways: mechanisms, structures and advances in therapy. *Signal Transduct. Target. Ther.*, **8(1)**: 92.
- [15] Bell S, Klein C, Muller L, Hansen S, Buchner J. (2002). p53 contains large unstructured regions in its native state. *J. Mol. Biol.* **322**:917-927.
- [16] Yonish-Rouach, E., Choisy, C., Deguin, V., Breugnot, C., May, E. (1996). The role of p53 as a transcription factor in the induction of apoptosis. *Behring Inst. Mitt.* **97**: 60–71.
- [17] Wei, C.-L., Wu, Q., Vega, V. B., Chiu, K. P., Ng, P., Zhang, T., Shahab, A., Yong, H. C., Fu, Y., Weng, Z., Liu, J., Zhao, X. D., Chew, J.-L., Lee, Y. L., Kuznetsov, V. A., Sung, W.-K., Miller, L. D., Lim, B., Liu, E. T., Yu, Q., Ng, H. H., Ruan, Y. (2006). A Global Map of p53 Transcription-Factor Binding Sites in the Human Genome. *Cell*, **124(1)**: 207–219.
- [18] Aubrey, B. J., Kelly, G. L., Janic, A., Herold, M. J., Strasser, A. (2018). How does p53 induce apoptosis and how does this relate to p53-mediated tumour suppression? *Cell Death Differ.*, **25(1)**: 104–113.
- [19] Moll, U. M., Petrenko, O. (2003). The MDM2-p53 interaction. *Mol. Cancer Res.*, **1(14)**, 1001–1008.
- [20] Subhasree, N., Jiangjiang, Q., Kalkunte, S., Minghai, W., Ruiwen, Z. (2013). The MDM2-p53 pathway revisited. *J. Biomed. Res.*, **27(4)**, 254.
- [21] Mantovani, F., Collavin, L., del Sal, G. (2019). Mutant p53 as a guardian of the cancer cell. *Cell Death Differ.*, **26(2)**, 199–212.
- [22] Tuval, A., Strandgren, C., Heldin, A., Palomar-Siles, M., Wiman, K.G. (2023). Pharmacological reactivation of p53 in the era of precision anticancer medicine. *Nat Rev Clin Oncol.*, **21**: 106–120.
- [23] Lilyestrom, W., Klein, M. G., Zhang, R., Joachimiak, A., Chen, X. S. (2006). Crystal structure of SV40 large T-antigen bound to p53: interplay between a viral oncoprotein and a cellular tumor suppressor. *Genes Dev.*, **20(17)**: 2373–2382.
- [24] Lu, J., Zhang, F., Yuan, Y., Ding, C., Zhang, L., Li, Q. (2013). All-trans retinoic acid upregulates the expression of p53 via Axin and inhibits the proliferation of glioma cells. *Oncol. Rep.*, **29(6)**, 2269–2274.
- [25] Heo, S.-H., Kwak, J., Jang, K. L. (2015). All-trans retinoic acid induces p53-dependent apoptosis in human hepatocytes by activating p14 expression via promoter hypomethylation. *Cancer Lett.*, **362(1)**, 139–148.
- [26] Li, Q., He, Y., Wei, L., Wu, X., Wu, D., Lin, S., Wang, Z., Ye, Z., Lin, S.-C. (2011). AXIN is an essential co-activator for the promyelocytic leukemia protein in p53 activation. *Oncogene*, **30(10)**, 1194–1204.
- [27] Lajmanovich, R. C., Sandoval, M. T., Peltzer, P. M. (2003). Induction of mortality and malformation in scinax nasicus tadpoles exposed to glyphosate formulations. *B. Environ. Contam. Tox.*, **70(3)**, 612–618.
- [28] Paganelli, A., Gnazzo, V., Acosta, H., López, S. L., Carrasco, A. E. (2010). Glyphosate-based herbicides produce teratogenic effects on vertebrates by impairing retinoic acid signaling. *Chem. Res. Toxicol.*, **23(10)**, 1586–1595.
- [29] Klátyik, S., Simon, G., Takács, E., Oláh, M., Zaller, J. G., Antoniou, M. N., Benbrook, C., Mesnage, R., Székács, A. (2025). Toxicological concerns regarding glyphosate, its formulations, and co-formulants as environmental pollutants: a review of published studies from 2010 to 2025. *Arch. Toxicol.*, **99**: 3169–3203.
- [30] Zhang, M., Xu, N., Zhang, X., Li, Y., Jiang, W., Feng, B., Sun, W. (2025). Glyphosate exposure impairs visual function in zebrafish larvae through retinoic acid-dependent regulation of six3b expression. *Ecotox. Environ. Saf.*, **305**, 119214.
- [31] Peterson, E. J., Bögler, O., Taylor, S. M. (2003). p53-mediated repression of DNA methyltransferase 1 expression by specific DNA binding. *Cancer Res.*, **63(20)**, 6579–6582.
- [32] Kumarasamy, M., Tran, N., Patarroyo, J., Mishra, S., Monopoli, M., Madarasz, E., Puentes, V. (2022). The effects of silver nanoparticle shape on protein adsorption and neural stem cell viability. *Chem. Select*, **7(39)**: e202201917.
- [33] Schlett, K., Herberth, B., Madarász, E. (1997). In vitro pattern formation during neurogenesis in neuroectodermal progenitor cells immortalized by p53-deficiency. *Int. J. Dev. Neurosci.*, **15**: 795–804.
- [34] Székács, I., Farkas, E., Gémes, B.L., Takács, E., Székács, A., Horvath, R. (2018). Integrin targeting of glyphosate and its cell adhesion modulation effects on osteoblastic MC3T3-E1 cells revealed by label-free optical biosensing. *Sci. Rep.*, **8**: 17401.
- [35] Farkas, E., Szekacs, A., Kovacs, B., Olah, M., Horvath, R., Szekacs, I. (2018). Label-free optical biosensor for real-time monitoring the cytotoxicity of xenobiotics: a proof of principle study on glyphosate. *J. Hazard. Mater.*, **351**: 80-89.
- [36] Gémes, B., Takács, E., Székács, I., Horvath, R., Székács, A. (2022). Comparative assessment of the inhibitory potential of the herbicide glyphosate and its structural analogs on RGD-specific integrins using enzyme-linked

- immunosorbent assays. *Int. J. Mol. Sci.*, **23(20)**: 12425.
- [37] Young, F. (2015) Endocrine disruption and cytotoxicity of Glyphosate and Roundup in human JAr cells *in vitro*. *Integr. Pharmacol. Toxicol. Genotoxicol.*, **1(2)**: 71–77.
- [38] Ni, H., Hu, X., Yang, N., Liu, X., Cai, W., Zhong, R., Wang, T., Yu, M., Tang, S. (2024). Roundup induces premature senescence of mouse granulosa cells via mitochondrial ROS-triggered NLRP3 inflammasome activation. *Toxicol. Res.*, **40(3)**: 377–387.
- [39] Brausch, J. M., Smith, P. N. (2007). Toxicity of three polyethoxylated tallowamine surfactant formulations to laboratory and field collected fairy shrimp, *Thamnocephalus platyurus*. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, **52(2)**: 217–221.
- [40] Mesnage, R., Ferguson, S., Brandsma, I., Moeliker, N., Zhang, G., Mazzacova, F., Caldwell, A., Halket, J., Antoniou, M. N. (2022). The surfactant co-formulant POEA in the glyphosate-based herbicide RangerPro but not glyphosate alone causes necrosis in Caco-2 and HepG2 human cell lines and ER stress in the ToxTracker assay. *Food and Chem. Toxicol.*, **168**: 113380.
- [41] POE-15 SDS (2019) Biztonsági adatlap. Available at: [https://assets.lgcstandards.com/sys-master/pdfs/hae/h17/10143593299998/SDS\\_DRE-C17136000\\_ST-WB-MSDS-2997514-1-1-1.PDF](https://assets.lgcstandards.com/sys-master/pdfs/hae/h17/10143593299998/SDS_DRE-C17136000_ST-WB-MSDS-2997514-1-1-1.PDF)
- [42] Olive, P. L., Banáth, J. P., Durand, R. E. (1990). Heterogeneity in radiation-induced DNA damage and repair in tumor and normal cells measured using the "comet" assay. *Radiat. Res.*, **122(1)**: 86.
- [43] Koller, V. J., Fürhacker, M., Nersesyan, A., Mišík, M., Eisenbauer, M., Knasmueller, S. (2012). Cytotoxic and DNA-damaging properties of glyphosate and Roundup in human-derived buccal epithelial cells. *Arch. Toxicol.*, **86(5)**: 805–813.
- [44] Speit, G., Hartmann, A. (1999). The Comet Assay (Single-Cell Gel Test): A sensitive genotoxicity test for the detection of dna damage and repair. *Methods Mol. Biol.*, **113**: 203–212.
- [45] Thiel, K. L., Da Silva, J., Wolfarth, M., Vanini, J., Henriques, J. A. P., De Oliveira, I. M., Da Silva, F. R. (2024). Assessment of cytotoxic and genotoxic effects of glyphosate-based herbicide on glioblastoma cell lines: Role of p53 in cellular response and network analysis. *Toxicol.*, **508**: 153902.
- [46] Ostling, O., Johanson, K. J. (1984). Microelectrophoretic study of radiation-induced DNA damages in individual mammalian cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **123(1)**: 291–298.
- [47] Kawaguchi, S., Nakamura, T., Yamamoto, A., Honda, G., Sasaki, Y. F. (2010). Is the comet assay a sensitive procedure for detecting genotoxicity? *J. Nucleic Acids*, **2010**: 1–8.
- [48] Oláh, M., Farkas, E., Székács, I., Horvath, R., Székács, A. (2022). Cytotoxic effects of Roundup Classic and its components on NE-4C and MC3T3-E1 cell lines determined by biochemical and flow cytometric assays. *Toxicol. Rep.*, **9**: 914–926.
- [49] Mladinic, M., Berend, S., Vrdoljak, A. L., Kopjar, N., Radic, B., Zeljezic, D. (2009). Evaluation of genome damage and its relation to oxidative stress induced by glyphosate in human lymphocytes *in vitro*. *Environ. Mol. Mutagen.*, **50(9)**: 800–807.
- [50] Townsend, M., Peck, C., Meng, W., Heaton, M., Robison, R., O'Neill, K. (2017). Evaluation of various glyphosate concentrations on DNA damage in human Raji cells and its impact on cytotoxicity. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, **85**: 79–85.
- [51] Manas, F., Peralta, L., Raviolo, J., Ovando, H. G., Weyers, A., Ugnia, L., Gonzalez, M., Larripa, I., Gorla, N. (2009). Genotoxicity of AMPA, the environmental metabolite of glyphosate, assessed by the Comet assay and cytogenetic tests, *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, **72**: 834–837.
- [52] Klátyik, S., Simon, G., Oláh, M., Mesnage, R., Antoniou, M. N., Zaller, J. G., Székács, A. (2023). Terrestrial ecotoxicity of glyphosate, its formulations, and co-formulants: evidence from 2010–2023. *Environ. Sci. Eur.*, **35(1)**: 51.
- [53] Klátyik, S., Simon, G., Oláh, M., Takács, E., Mesnage, R., Antoniou, M. N., Zaller, J. G., Székács, A. (2024). Aquatic ecotoxicity of glyphosate, its formulations, and co-formulants: evidence from 2010 to 2023. *Environ. Sci. Eur.*, **36(1)**: 22.

A szerzőkről:

**Dr. Oláh Marianna, Dr. Klátyik Szandra, Dr. Székács András:** Magyar Agrár- és Élettudományi Egyetem, Környezettudományi Intézet, Agrár-Környezettudományi Kutatóközpont



**Dr. Oláh Marianna** 2015 óta dolgozik a kutatócsoportban tudományos segédmunkatársként, ahol emlőssejtvonalakon végez sejtbioológiai és toxikológiai vizsgálatokat. PdD-fokozatát 2025-ben vételezte. Kutatásai a mezőgazdaságban alkalmazott növényvédőszer, -hatóanyagok, -formulációk és felületaktív komponensek citotoxikus, genotoxikus és a sejtciklusra gyakorolt hatásainak feltárására irányulnak. Munkája szervesen kapcsolódik a csoport ökotoxikológiai és környezetanalitikai megközelítéseihez, közös célként a sejtszintű károsodási mechanizmusok mélyebb megértését szolgálva. A Magyar Ökotoxikológiai Társaság tagja.



**Dr. Klátyik Szandra** tudományos munkatárs a MATE Környezettudományi Intézet kutatója és az egyetem Ökotoxikológus MSc szakának koordinátora. Kutató munkája elsősorban a mezőgazdasági eredetű szennyezők (pl. állatgyógyászati és növényvédőszer-készítmények, illetve első generációs génmódosított növények által termelt toxinok) vízi nem célszervezetekre (algák, vízibolha, természetes körülmények között kialakuló biofilmek) gyakorolt egyedi és kombinált hatásainak vizsgálatára irányul. További szakterületei az enzimaktivitás-vizsgálatok és biomarkerek alkalmazásához, továbbá a vizsgált vegyületek környezetanalitikai elemzéséhez köthetők. 2022 óta a Magyar Ökotoxikológiai Társaság ügyvezető alelnöke.



**Dr. Székács András**, az MTA doktora (kémiai tudományok), a MATE Környezettudományi Intézet egyetemi tanára és igazgatóhelyettese, valamint az Agrár-környezettudományi Kutatóközpont (AKK) és a MATE „Környezeti sors” Kiemelt Kutatócsoportjának vezetője. Fő kutatási területe a mezőgazdasági és kémiai technológiák kémiai és környezeti biztonsága, ideértve a növényvédő szereket, mikotoxinokat, a génmódosított növényeket és egyéb antropogén szennyezőket, valamint a környezeti és biológiai mátrixokban előforduló szerves mikroszennyezők műszeres és immunoanalitikai vizsgálatait. 2012 és 2022 között az Európai Élelmiszerbiztonsági Hatóság igazgatótanácsának tagja és elnökhelyettese volt, 2011 óta pedig az OECD együttműködési kutatási program irányító testületének tagja, jelenleg alelnöke.

# Várjuk a 2025/2026-ban készült PhD disszertációkat bemutató összefoglalókat

**Nyitray László**  
rovatvezető

Bízunk minden, a BIOKÉMIA újságot olvasó **doktori témavezető**ben, hogy kérjék meg **doktoranduszaikat**, hogy éljenek ezzel a lehetőséggel, és írjanak egy összefoglalót a disszertációjukban bemutatott eredményeikről.

A ROVAT CÉLJA:

A BIOKÉMIA folyóirat szerkesztőbizottságában felmerült egy külön rovat indítása, melynek keretében lehetőséget teremtünk a PhD fokozatukat a biokémia területén frissen megszerző fiatalok számára az eredményeik rövid formában történő bemutatására. A rovat elindítását az is indokolta, hogy az ugyan bárki számára élőben meghallgatható, de korlátozott nyilvánosságú doktori védések, és a szintén nem túl széles körben olvasott doktori disszertációk mellett, megjelenést biztosítsunk a BIOKÉMIA lapban a fiatal kutatók számára.

*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.*

## **A kéziratokat folyamatosan várjuk!**

A cikkeket a BIOKÉMIA honlapján megtalálható formai követelmények (<https://www.mbkegy.hu/ContentById/900>) betartásával, az újságban korábban közölt összefoglalókat mintául véve kérjük megírni, a **referencia lista formátuma a FEBS Journal által alkalmazott stílust kövesse**, és kérünk szépen **angol nyelvű címet, absztraktot, és szintén angol nyelvű kulcsszavakat (4-6)** is a magyar nyelvű összefoglalóhoz.

Az elkészült cikket az alábbi címre várjuk: [nyitray@elte.hu](mailto:nyitray@elte.hu)

# Az egyszálú DNS-kötő fehérjék kondenzációja hozzájárul a bakteriális és humán sejtes stresszválaszhoz

**Pálinkás János**

Lendület Motorenzimológiai Kutatócsoport, Biokémiai Tanszék  
Eötvös Loránd Tudományegyetem, Természettudományi Kar, Biológiai Intézet  
e-mail: [janos.palinkas@ttk.elte.hu](mailto:janos.palinkas@ttk.elte.hu)  
témavezető: Dr. Kovács Mihály

## Condensation by single-stranded DNA-binding proteins contributes to cellular stress response in both bacteria and humans

### Összefoglalás

A sejtbiológiában nagy figyelem irányul a membrán nélküli, folyadék-szerű sejtstruktúrák, az ún. biomolekuláris kondenzátumokra, amelyek folyadék-folyadék fázisszeparáció (*liquid-liquid phase separation*, LLPS) által alakulnak ki. Ilyen organellumok pl. a sejtmagvacskák, a stresszgranulomok vagy a poszt-szinaptikus denzitások, melyek dinamikusan, multivalens makromolekuláris kölcsönhatások révén szerveződnek. A biomolekuláris kondenzátumok gyakran RNS-anyagcseréhez kötődnek és összefüggésben állnak több patofiziológiai folyamattal is. Rendszeresen régiót hordozó fehérjék gyakran képesek LLPS-re. Az egyszálú DNS (ssDNA)-kötő fehérjék (SSB), pl. az *E. coli* EcSSB és a humán hSSB1, kulcsszerepet játszanak a genom karbantartásában és rendelkeznek rendezetlen fehérjerégióval. Doktori munkám során azt vizsgáltam, hogy az említett organellumokon kívül képesek-e az EcSSB és hSSB fehérjék is kondenzátumokat képezni. Felfedeztük, hogy EcSSB kondenzátumok fiziológiai körülmények között spontán alakulnak ki, azonban az ssDNA-kötés gátolja azok létrejöttét. Az LLPS-t az EcSSB tetramerek közötti kölcsönhatás alakítja ki, melyeket az ssDNA-kötés gátol. Ezzel ellentétben a hSSB1 kondenzációja kizárólag nukleinsav jelenlétében, oxidáció hatására következett be. Eredményeink alapján a hSSB1 ciszteinjei nélkülözhetetlenek a redoxfüggő LLPS tulajdonság kialakításában. Emellett kimutattam, hogy a hSSB1 sejtes oxidatív stressz hatására feldúsul a stresszgranulomokban, ami a fehérje eddig ismeretlen citoplazmatikus szerepét mutatja. Az SSB-fehérjék LLPS tulajdonsága központi szerepet játszhat a genom védelmében és a stresszválaszban, és potenciális célpont lehet innovatív terápiás szerek fejlesztésében.

### Kulcsszavak:

biomolekuláris kondenzátumok, fázisszeparáció, SSB, genomkarbantartás, stresszválasz

### Summary

In cell biology, increasing attention is directed toward membraneless, liquid-like organelles known as biomolecular condensates, which form through liquid-liquid phase separation (LLPS). Examples include the nucleolus, stress granules, or the postsynaptic density, which assemble dynamically *via* multivalent interactions. Biomolecular condensates are often linked to RNA metabolism and are associated with various pathophysiological processes. Proteins containing intrinsically disordered regions can often undergo LLPS. Single-stranded DNA (ssDNA)-binding proteins (SSBs), such as *E. coli* EcSSB and human hSSB1, play essential roles in genome maintenance and possess disordered regions. In my doctoral work, I investigated whether EcSSB and hSSB1 can form condensates. We found that EcSSB condensates arise spontaneously under physiological conditions, but ssDNA binding suppresses their formation by inhibiting interactions between EcSSB tetramers. In contrast, we found that hSSB1 condensation occurs only in the presence of nucleic acids and is triggered by oxidation, with cysteines being essential for its redox-dependent LLPS behavior. I demonstrated that hSSB1 is embedded in stress granules under oxidative stress, revealing a previously unexplored cytoplasmic role for the protein. These data indicate a central role for the LLPS properties of SSB proteins in genome stability and stress responses, and could be promising targets for innovative therapeutic strategies.

### Keywords:

biomolecular condensates, phase separation, SSB, genome maintenance, stress response

**Biomolekuláris kondenzátumok – új paradigma a sejtek szerveződésében**

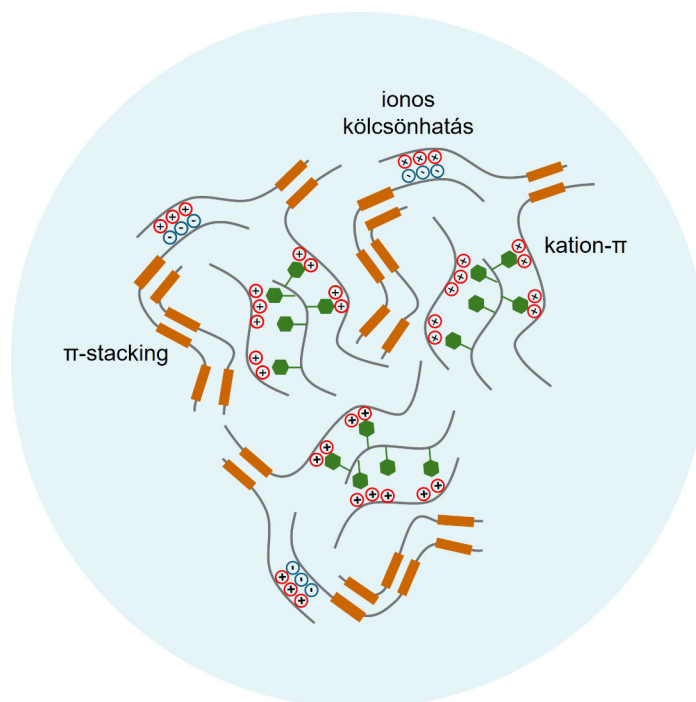
Az elmúlt években szemléletváltás kezd kibontakozni a sejtbiológiában, amely megkérdőjelezi azt az évtizedek óta fennálló alapvetést, mely szerint kizárólag a lipidmembránok és az azok által határolt sejtstruktúrák a sejten belüli tér fő rendezői [1]. Edmund Beecher Wilson zoológus már 1899-ben megfigyelt folyadékként viselkedő, cseppszerű granulumokat tengeri csillag és tengeri sünn petesejtékben [2]. Ehhez hasonló képletek többször is leírásra kerültek, azonban jellemzésük hosszú ideig elmaradt és nagyrészt figyelmen kívül hagyták őket. Ez 2009-ben változott meg, amikor Brangwynne és munkatársai megfigyelték, hogy a *C. elegans* fonálféreg csíravonalbeli ún. P-granulumai – RNS-ben és fehérjékben gazdag szemcsék, amelyek a csíravonal kialakulását szabályozzák – folyadékszerű tulajdonságokat mutatnak és hasonlóan viselkednek, mint az olajcseppek a vízben: képesek egymással összeolvadni és mennyiségüktől függően dinamikusan megjelenni vagy eltűnni [3].

Azóta több tucat folyadékszerű, membrán nélküli sejtalkotót írtak le, mind a citoplazmában, mind pedig az eukarióta sejtek magjában. E struktúrák között, melyeket biomolekuláris kondenzátumoknak is nevezünk, számos olyat találunk, amelyeket már évtizedek óta ismerünk, ám folyadékszerű természetüket korábban nem azonosították. Ilyenek például a sejtmagvacska, a magpórus komplex, különféle jelátviteli vagy membránklaszterek, a stresszgranulumok és egyéb RNS-tartalmú citoplazmatikus granulumok, vagy az idegsejtek ingerületvezetésében kulcsfontosságú poszt-szinaptikus denzitások [4].

Ezeket az organellumokat nem határolja lipid kettősréteg, és kialakulásukat kizárólag fázisátmenet, fehérjék és/vagy nukleinsavak folyadék–folyadék fázisszeparációja (*liquid-liquid phase separation*, LLPS) hajtja [4]. Emellett számos patofiziológiás folyamattal hozták őket összefüggésbe, melyek során a kondenzátumok összetételében vagy folyadékszerű viselkedésében történő változás befolyásolja a betegség kialakulását és lefolyását, mely gyakran fehérjeaggregációhoz vezet [5]. A neurodegeneratív betegségek – például az ALS (amiotróf laterális szklerózis), az FTD (frontotemporális demencia), a Huntington-kór, az Alzheimer-kór és az ezek során az idegsejtekben jellegzetesen kialakuló fehérjeaggregátumok mind LLPS-defektusokkal hozhatók összefüggésbe. LLPS-kondenzátumokat emellett rákos sejtek jelátviteli folyamataiban és vírusfertőzések során is kimutattak [5]. Betegségekben érintett, LLPS-átmenetre képes fehérjék folyamatosan kerülnek azonosításra, ami a kondenzátumokat mindeddig kiaknázatlan célpontokká teszi a farmakológiai kutatások számára.

LLPS-kondenzátumok a biomolekulák közötti tranzien, multivalens kölcsönhatások következtében alakulnak ki. Jellemzőjük a cseppszerű megjelenés, az összeolvadás képessége, valamint a fázishatáron történő dinamikus anyagcserélődés és bizonyos molekulák specifikus kölcsönhatásokon alapuló szelektív feldúsulása, ami szabályozza a kondenzátumok összetételét [4]. Kimutatták, hogy a rendezetlen (*intrinsically disordered*, ID) régiókat tartalmazó fehérjék gyakran képesek LLPS-átmenetre [4]. Az ID-regiók nem rendelkeznek stabil konformációval, szerkezetük inkább konformációs sokaságként írható le. A humán proteom megközelítőleg egyharmada tartalmaz rendezetlen régiókat. Gyakran a rendezetlen régiókra jellemző ún. lineáris motívumok között fellépő tranzien kölcsönhatások alakítják ki az LLPS tulajdonságot (1. ábra) [4]. Az IDR-ek által kialakított kondenzátumok megtalálhatók a citoplazmában és a sejtmagban egyaránt, és gyakran az RNS-anyagcseréhez kötődnek. Ilyenek például az ún. „nuclear speckles”, a perinukleoláris kompartment, a sejtmagvacska, a Cajal-testek, a

stresszgranulumok vagy a P-testek. Érdekes módon a DNS-anyagcserével összefüggésben viszonylag kevés példát találunk [6,7]. Az egyszálú RNS-t kötő fehérjék az RNS-hez kapcsolódva jól csoportosulhatnak, és ezáltal kialakulhatnak az LLPS-hez szükséges kölcsönhatások. Mivel a legtöbb RNS-molekula egyszálú formában van jelen, ez magyarázhatja az RNS-hez társuló kondenzátumok nagy számát. A DNS ezzel szemben többnyire kettős szálú, és az egyszálú (*single-stranded*, *ss*) DNS-régiók csak átmenetileg jelennek meg. Azonban az ssDNS könnyen sérül, ezért annak védelme nélkülözhetetlen örökítőanyagunk épségének megóvása érdekében [8].

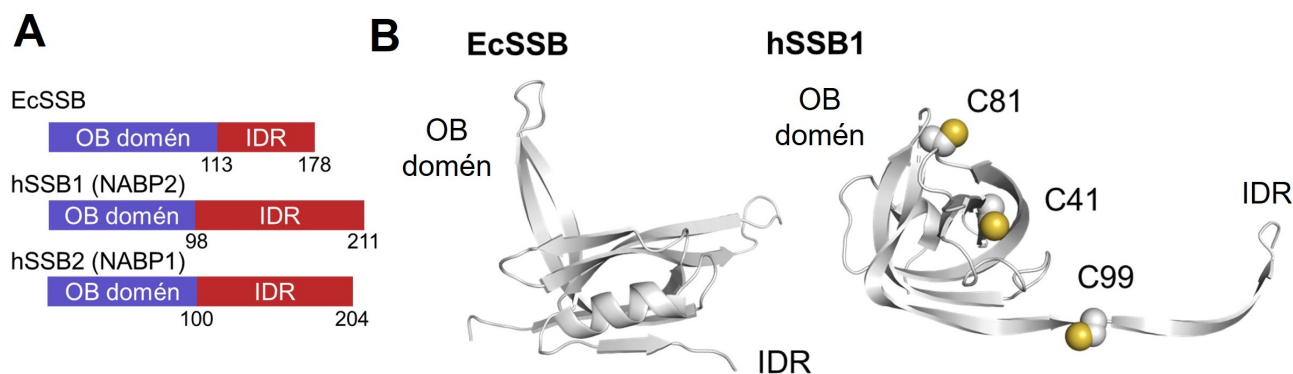


**1. ábra. A sejtekben előforduló biomolekuláris kondenzátumokat gyakran rendezetlen fehérjék alakítják ki.** A kondenzációért a rendezetlen fehérjerégiók között kialakuló multivalens kölcsönhatások, pl. az aromás lineáris motívumok közötti  $\pi$ -stacking, az ellentétes töltésű aminosavcsoportok közötti ionos kölcsönhatás, vagy az aromás oldalláncok és pozitív töltésű aminosavak (pl. Phe-Arg) közötti kation- $\pi$  interakciók felelősek. Az ábra Banani és mtsai. publikációja alapján készült [4].

### Az SSB fehérjék a DNS-anyagcsere kulcsszereplői

Az említett funkciókban kulcsszerepet játszanak az ún. ssDNS-kötő fehérjék (*single-stranded DNA-binding proteins*, SSB), melyek a teljes élővilágban megtalálhatóak és központi szerepet töltenek be a replikáció, transzkripció, DNS-hibajavítás és rekombináció folyamataiban. Az ssDNS megkötése mellett képesek számos genomkarbantartó fehérjével kölcsönhatásba lépni, és ezáltal toborozni őket az SSB-ssDNS nukleoprotein filamentumhoz [9]. A két legtöbbet vizsgált SSB az *E. coli* baktérium homotetramer SSB (EcSSB) fehérjéje [10] és a humán heterotrimer RPA (*replication protein A*) [11]. Bár a fehérjék funkcionálisan hasonlóak, érdekes módon nem homológok. Ugyan a bakteriális SSB-k nagyfokú konzerváltságot mutatnak, eukariótákban sokáig nem volt ismert nukleáris EcSSB-homológ. Meglepő módon azonban 2008-ban a bakteriális SSB homológjait is kimutatták a humán és gerinces genomokban [12]. A hSSB1 (*human single-stranded DNA-binding protein 1*) és hSSB2 fehérjékről bebizonyosodott, hogy kulcsfontosságúak a DNS-hibajavításban [13]. Az EcSSB és hSSB fehérjék nagyfokú szerkezeti hasonlóságot mutatnak. Az ssDNS-kötésért felelős OB (*oligonucleotide-binding*) domén mellett tartalmaznak egy hosszabb rendezetlen régiót is (2. ábra). A bakteriális és

humán SSB-fehérjék központi szerepe a DNS-anyagcserében, a fehérjekomplexek és stabil nukleoprotein filamentumok kialakítására való képességük, valamint a szerkezetükben található hosszú rendezetlen régiók mind erősen arra utalnak, hogy ezek a fehérjék is képesek lehetnek LLPS átmenetre. A biomolekuláris kondenzátumok tehát nemcsak az RNS-anyagcserében, hanem a genom védelmében is fontos szereplők lehetnek. Doktori munkám során azt vizsgáltam, hogyan képesek az EcSSB és hSSB fehérjék kondenzátumokat képezni, és e képességük hogyan járul hozzá a fehérjék sejtben betöltött szerepéhez.



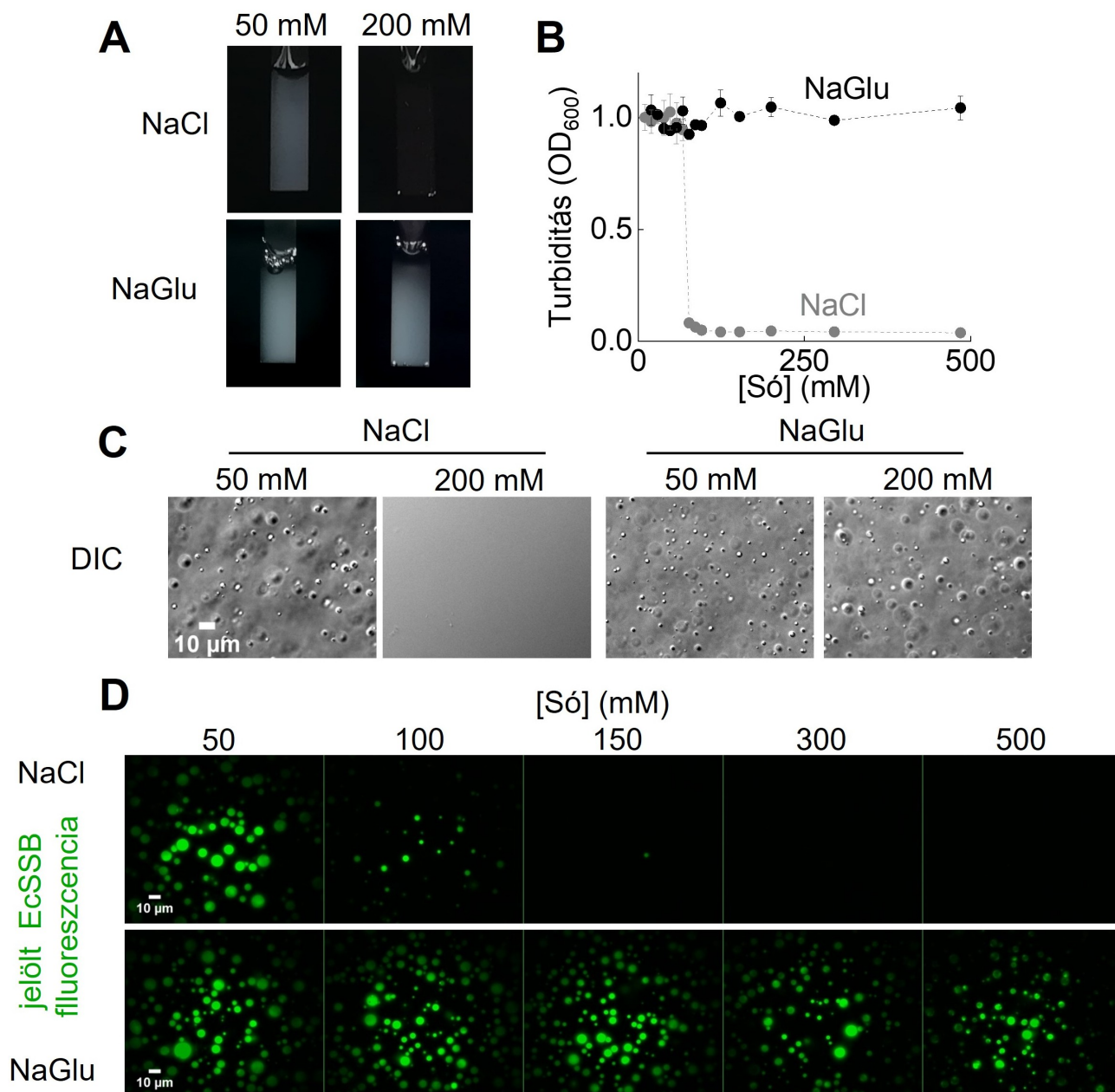
**2. ábra. A bakteriális EcSSB és a humán SSB fehérjék hasonló szerkezettel rendelkeznek. (A)** Az EcSSB, hSSB1 és hSSB2 sematikus doménszerkezetei jól mutatják a három fehérje moduláris hasonlóságait. OB: oligonukleotid-kötő domén, IDR: rendezetlen régió. A számok a doménhatárok aminosavpozícióit jelzik. **(B)** Az EcSSB (PDB-kód: 4MZ9) és a hSSB1 (5D8F) OB domének kristályszerkezetei a 114., illetve 110. aminosav pozícióig. Az eredeti ábra a doktori értekezés alapjául szolgáló [19] sz. publikációban található.

### Az egyszálú DNS-kötés gátolja a bakteriális SSB fázisszeparációját

Az EcSSB-vel végzett *in vitro* kísérletek nagy részét évtizedeken át Cl<sup>-</sup> ionok jelenlétében végezték, azonban a baktériumsejtek citoplazmájában előforduló fő anion a glutamát. Azt találtuk, hogy érdekes módon, ha a Cl<sup>-</sup>-koncentráció kellően alacsony, vagy ha glutamátot alkalmazunk, az EcSSB opálos, zavaros oldatot képez (3A-B ábra). DIC- és fluoreszcencia-mikroszkópos felvételeink megerősítették, hogy az EcSSB valóban LLPS-en megy keresztül és gömbszerű, fúzióra képes cseppeket képez, amelyek magasabb NaCl-koncentráción eltűnnek, azonban széles NaGlu-tartomány mellett stabilan fennmaradnak (3C–D ábra). Mivel az EcSSB legfontosabb feladata az ssDNS megkötése, megvizsgáltuk, hogy az ssDNS miként befolyásolja a fehérje LLPS-tulajdonságát. Az ssDNS-függő méréseim alapján a turbiditás lineárisan csökken az ssDNS koncentráció növelésével, egészen addig, amíg minden EcSSB-tetramer ssDNS-hez nem kötődik, ami teljes mértékben gátolja a kondenzációt (4A ábra). Fluoreszcencia-mikroszkópos kísérletek megerősítették az ssDNS LLPS-gátló hatását (4B ábra). Ismert, hogy az EcSSB ID régiójának C-terminálisa - egy erősen konzervált lineáris motívum - képes másik EcSSB tetramer OB-doménjének DNS-kötő helyével kölcsönhatásra lépni [14]. Ez a molekulák közötti kölcsönhatás erősíti a multivalenciát és hozzájárul az LLPS-tulajdonság kialakításához. Feltártuk, hogy az ssDNS megszünteti ezt a kölcsönhatást, így tehát a kondenzációt az OB domén C-terminálishoz való kötődése és az OB-ssDNS kölcsönhatás közötti kompetíció szabályozza (4C ábra) [15].

### A humán SSB1 nukleinsavfüggő kondenzációja redox szabályozás alatt áll

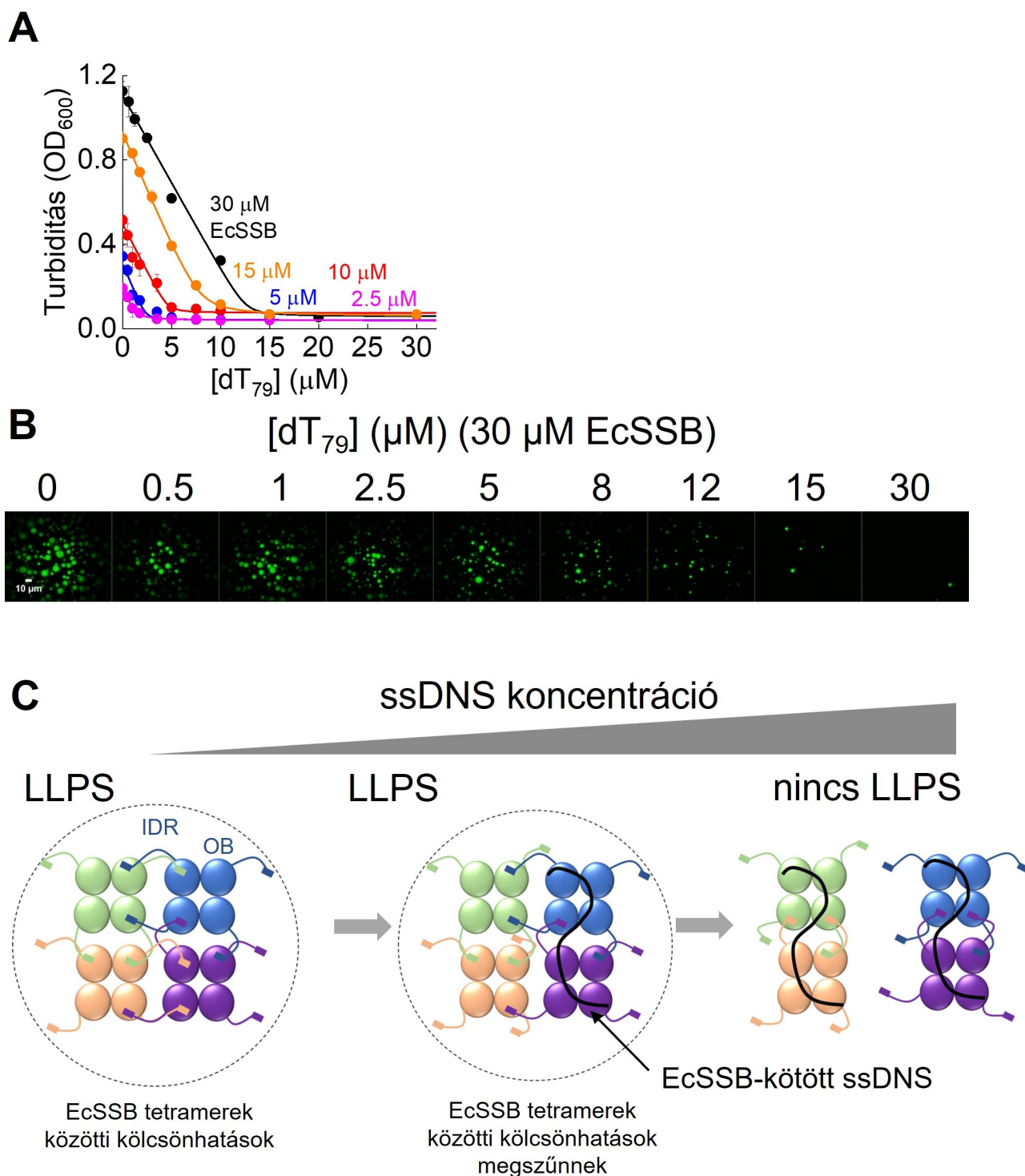
Kísérleteink feltárták, hogy - meglepő módon - a hSSB1 LLPS tulajdonsága a bakteriális fehérjéétől teljesen eltérő módon szabályozódik. A hSSB1 számára elengedhetetlen az ssDNS vagy az ssRNS jelenléte a kondenzációhoz. Emellett azt is megfigyeltük, hogy a cseppképződés csak oxidatív körülmények között figyelhető meg (5A ábra).



**3. ábra.** Az EcSSB folyadékszerű kondenzátumokat képez fiziológias körülmények között. **(A)** A küvetében lévő EcSSB oldat (30  $\mu$ M) opálos lesz alacsony NaCl koncentráción vagy NaGlu jelenlétében. **(B)** 15  $\mu$ M EcSSB oldat turbiditása a feltüntetett sók jelenlétében. Az ábra átlagokat és azok standard hibáit mutatja. **(C)** EcSSB (30  $\mu$ M) kondenzátumok DIC mikroszkópos felvételen, valamint **(D)** fluoreszcens mikroszkópban. Az EcSSB IAF (jodoacetamido-fluoreszcein) fluorofórral jelölt. Az eredeti ábra a doktori értekezés alapjául szolgáló [15] sz. publikációban található.

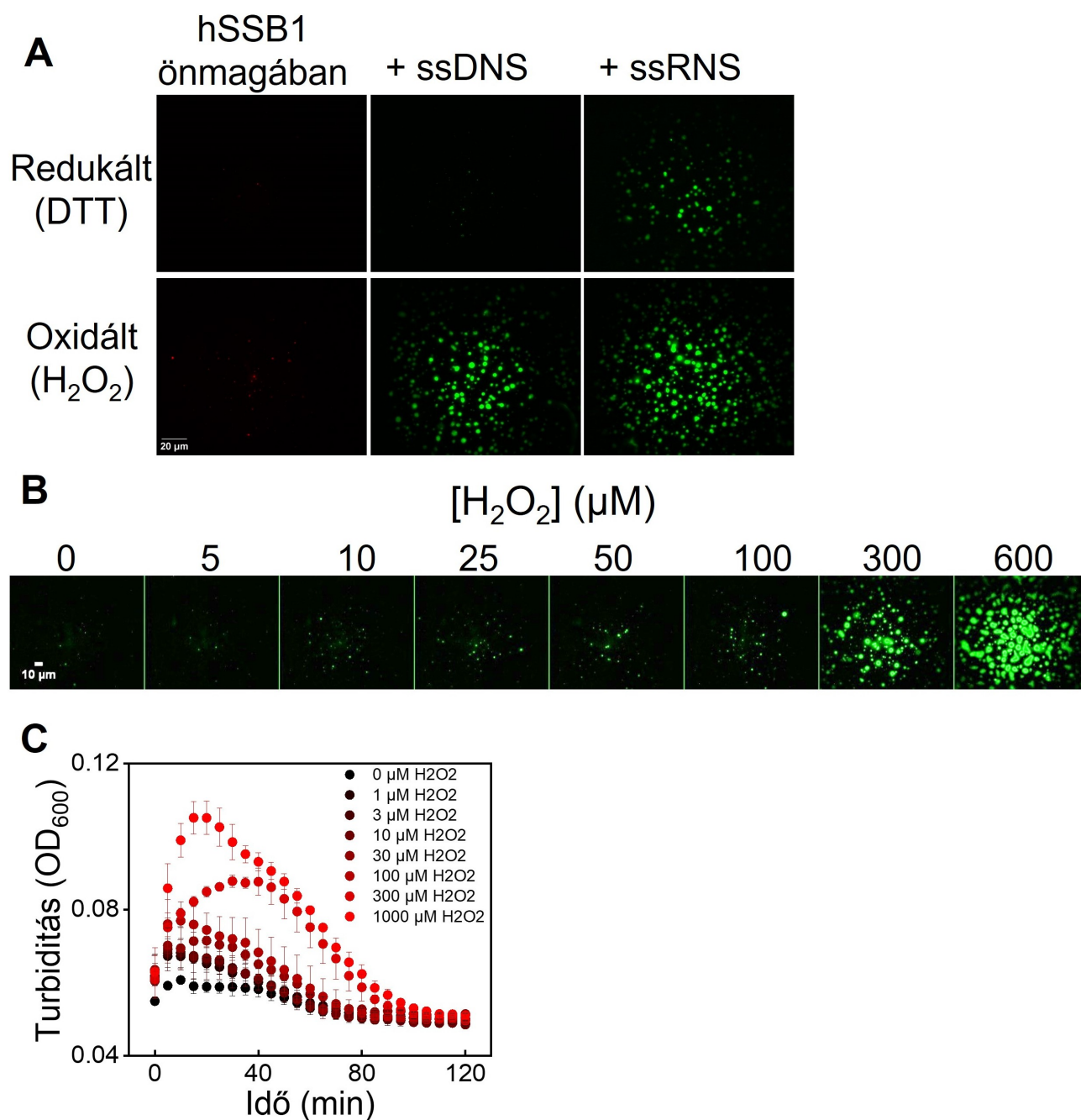
Ez összhangban áll a fehérje oxidatív DNS-károsodások javításában ismert szerepével [16]. A kondenzátumok már alacsony mikromólos H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> koncentrációnál is megjelennek, mely koncentráció az élettanilag releváns tartományba esik a sejtekben fellépő oxidatív stressz szempontjából (5B-C ábra).

Szintén vizsgáltuk a redoxfüggő LLPS-tulajdonság mögött fennálló molekuláris szabályozást. Feltételezésünk az volt, hogy a molekulák közötti diszulfidhidak növelhetik az LLPS-hez szükséges kölcsönhatások multivalenciáját. A hSSB1 OB doménje három ciszteint tartalmaz (2B ábra: C41, C81, C99).



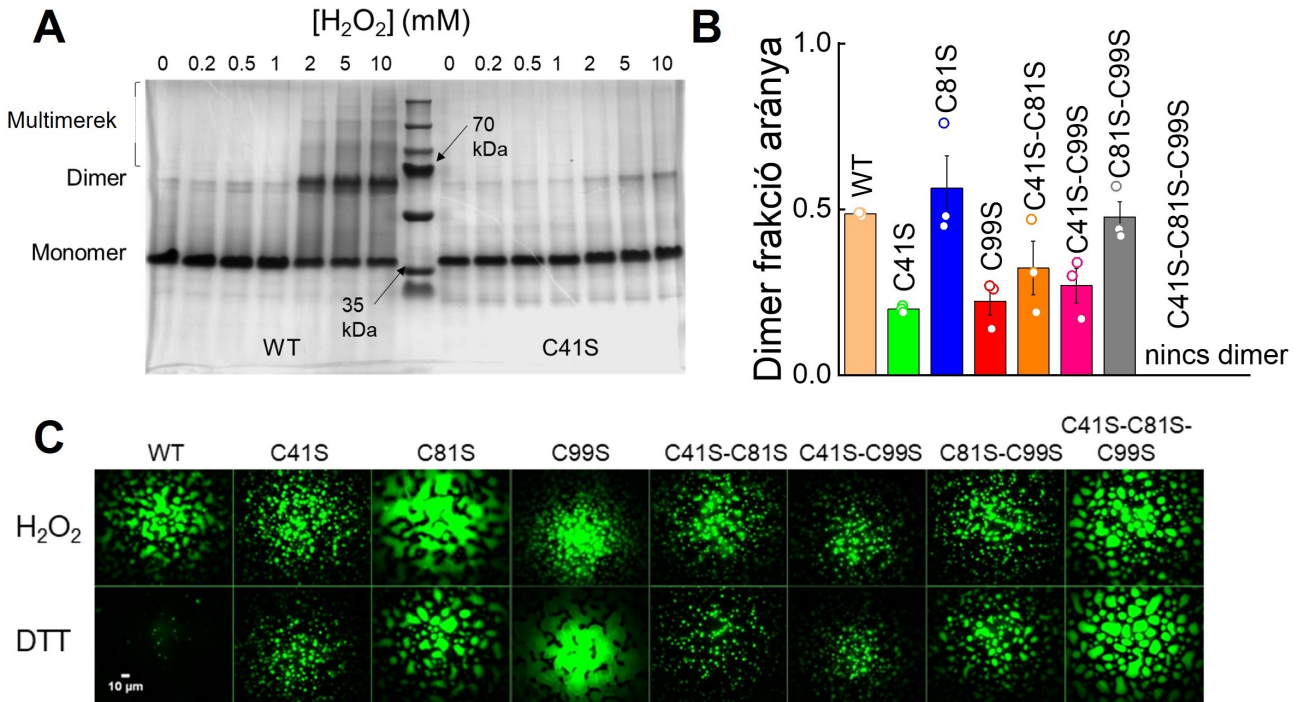
**4. ábra.** Az ssDNS megszünteti az EcSSB kondenzációját a tetramerek közötti kölcsönhatások gátlása által. **(A)** Az EcSSB minták turbiditása az ssDNS ( $dT_{79}$ , 79 nukleotid hosszúságú deoxitimidin) koncentráció függvényében. **(B)** Az ssDNS LLPS-gátló hatása fluoreszcens mikroszkóppal megfigyelve. **(C)** Az ssDNS-függő LLPS gátlás modellje. Az eredeti ábra a doktori értekezés alapjául szolgáló [15] sz. publikációban található.

Annak meghatározására, hogy az egyes ciszteinek hogyan járulnak hozzá a kovalens oligomerizációhoz és az LLPS-hez, cisztein-szerin szubsztitúciós variánsokat állítottunk elő. A variánsok kovalens oligomerizációs képességét SDS-PAGE segítségével vizsgáltuk (6A ábra). Az eredmények azt mutatták, hogy a C41 és a C99 szükségesek a kovalens dimerképződéshez, míg a C81 ebben nem játszik szerepet (6B ábra).



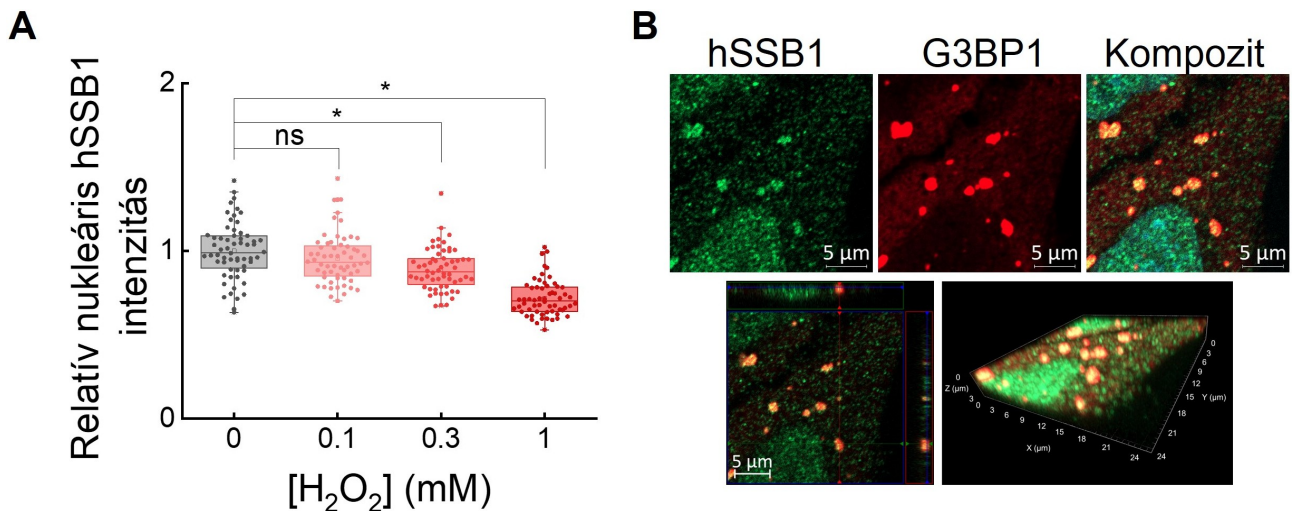
**5. ábra. A hSSB1 nukleoprotein kondenzátumokat képez oxidáló körülmények között. (A)** Fluoreszcencia mikroszkópos felvételek fluoreszcensen jelölt (AF647) hSSB1-ről (5  $\mu$ M) nukleinsav hiányában, valamint fluoreszcensen jelölt (Cy3) ssDNS illetve ssRNS (2  $\mu$ M) jelenlétében. A hSSB1 kondenzátumok mind **(B)** mikroszkópos felvételeken, mind **(C)** turbiditás mérésekben a sejtes oxidatív stressz szempontjából releváns H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> koncentrációk mellett megfigyelhetők. Az eredeti ábra a doktori értekezés alapjául szolgáló [19] sz. publikációban található.

Érdekes módon valamennyi vizsgált hSSB1 variáns megőrizte LLPS tulajdonságát; azonban elvesztették a redoxfüggő viselkedést, mivel mind oxidálószer, mind redukálószer jelenlétében kialakultak a kondenzátumok (6C ábra). Eredményeink összességében azt mutatják, hogy sem a diszulfidhíd-képződés, sem a kovalens oligomerizáció nem játszik szerepet a hSSB1 LLPS tulajdonságának kialakításában, viszont mindhárom cisztein jelenléte szükséges ahhoz, hogy a fehérje redox-érzékeny fázisszeparációt mutasson. Ennek háttérében feltételezhetőleg egy részleteiben ezután feltárandó allosztérikus szabályozás áll.



**6. ábra. A hSSB1 mindhárom ciszteinje szükséges a redoxfüggő LLPS tulajdonság kialakításához. (A)** A vad típusú (WT) és C41S hSSB1 variánsok kovalens oligomerizációja H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-kezelés hatására reprezentatív SDS-PAGE analízisen. **(B)** A dimer frakciók aránya a legmagasabb alkalmazott H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-koncentráción. Az ábra átlagokat és azok standard hibáit mutatja. **(C)** A mikroszkópos felvételek alapján minden hSSB1 variáns megtartotta LLPS képességét, azonban redox-érzékenységük elveszett. Az eredeti ábra a doktori értekezés alapjául szolgáló [19] sz. publikációban található.

Eddig a hSSB1 fehérjét kizárólag nukleáris funkciókhoz, elsősorban a DNS-hibajavításhoz kapcsolták. HeLa sejteken végzett immuncitokémiai vizsgálatokkal kimutattam, hogy a hSSB1 főként valóban a sejtmagban lokalizálódik, azonban jelentős hányada megtalálható a citoplazmában is.



**7. ábra. Az oxidatív stressz citoplazmatikus hSSB1-granulumképződést vált ki, melyek kolokalizációt mutatnak stressz granulumokkal. (A)** A relatív nukleáris hSSB1 intenzitás dóziszfüggő csökkenést mutat H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-kezelés hatására (Mann-Whitney-teszt; \* szignifikáns különbséget jelöl; „ns” = nem szignifikáns; p < 0,05). **(B)** Konfokális felvételek H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-dal kezelt HeLa sejtről (fent), valamint ugyanazon részlet 3D rekonstrukciója konfokális képekből (lent, 16 szelet, 3,6 µm optikai szeletek). A zöld csatorna a hSSB1-et, a piros csatorna a G3BP1 stresszgranulum markert jelöli; sárga szín jelzi a kolokalizációt. Az eredeti ábra a doktori értekezés alapjául szolgáló [19] sz. publikációban található.

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> kezelés által kiváltott oxidatív stressz hatására szignifikáns, dóziszfüggő csökkenést figyeltünk meg a nukleáris hSSB1 fluoreszcenciaintenzitásában (7A ábra). Ezzel párhuzamosan citoplazmatikus hSSB1-granulumok kialakulását figyeltük meg, melyek kolokalizációt mutattak a G3BP1 fehérjével, mely a stresszgranulumok fő komponense (7B ábra) [17]. Ezen organellumok a citoplazmában található, membrán nélküli ribonukleoprotein-granulumok, amelyek LLPS tulajdonságokkal rendelkeznek és transzlációban megakadt mRNS-eket tartalmaznak, melyeket RNS-kötő fehérjék szerveznek kondenzátummá a sejtet érő környezeti hatások gyors megváltozásakor [18]. A hSSB1 stresszgranulumhoz kapcsolt redoxfüggő kondenzációja az első bizonyíték a fehérje citoplazmatikus stresszválaszban és RNS-metabolizmusban betöltött szerepére. Emellett kimutattuk, hogy a hSSB1 nem tumoros sejtvonalakban is citoplazmatikus, stresszgranulummal kolokalizáló kondenzátumokat képez oxidatív stressz hatására. A H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-on kívül számos olyan stresszor, amely a sejtek redox-homeosztázisát befolyásolja, szintén képes citoplazmatikus hSSB1-granulációt kiváltani [19].

### SSB fehérjék a sejt stresszválaszban

Kutatásaim során kimutattam, hogy az EcSSB és a hSSB1 valóban képesek LLPS-re. Az EcSSB bakteriális sejten belüli kondenzációjának vizsgálata rendkívül fontos az *in vitro* eredmények megerősítésére. Kutatócsoportunk szuperrezolúciós mikroszkópia segítségével azóta kimutatta, hogy stresszmentes körülmények között az EcSSB a bakteriális nukleoidtól elkülönülve több nagyobb kondenzátum formájában van jelen. Különböző stresszorok hatására azonban ezek a kondenzátumok eltűnnek, és az EcSSB homogén eloszlást mutat a bakteriális sejten belül [20]. Az EcSSB tehát - feltehetőleg a kölcsönható partnereivel együtt - LLPS-kondenzátumokban tárolódik, amikor stresszmentes állapotban az ssDNS-mennyisége alacsony. Az EcSSB tehát - feltehetőleg a kölcsönható partnereivel együtt - LLPS-kondenzátumokban tárolódik, amikor stresszmentes állapotban az ssDNS-mennyisége alacsony. DNS-károsodás és stresszválasz során nagy mennyiségű ssDNS keletkezik, ami a kondenzátumok gyors szétszerelődését, és tartalmuk DNS-hibajavítás helyszíneire történő átírányítását eredményezi. *In silico* predikcióink szerint a prokarióták 15 fő filogenetikai csoportjában vizsgált SSB-fehérjék több mint 70%-a képes lehet LLPS-re [21]. Ez alapján az SSB-kondenzátumok a bakteriális genomkarbantartás központi szervező egységei lehetnek, és célzott gátlásuk új irányt adhat antibiotikumok fejlesztésének.

A hSSB1 esetében a stresszgranulumokkal asszociált kondenzáció alapján elmondható, hogy a hSSB1 működése nem korlátozódik a sejtmagra. Érdekes módon a hSSB1 több kölcsönható partnerét, pl. a szintén alapvetően sejtmagi funkcióval rendelkező BLM helikázt nemrég kimutatták stresszgranulumokban, és ismert, hogy a BLM képes gátolni is azok kialakulását [22]. A hSSB1 pontos szerepe a stresszgranulumokban még nem ismert, de elképzelhető, hogy LLPS tulajdonsága révén a kölcsönható partnereit a kondenzátumokban tartva elősegíti azok bekerülését a stresszgranulumokba. Oxidációhoz kötött LLPS tulajdonsága és a citoplazmatikus stresszválaszban betöltött szerepe különösen előnyös lehet a daganatsejtek túlélésében, melyek jellemzően krónikus oxidatív stressz alatt állnak. Valóban kimutatható, hogy a hSSB1 expressziója számos daganattípusban jelentősen megnövekszik [19]. A stresszgranulumok és a hSSB1 LLPS gátlása egy lehetséges megközelítés lehet új hatásmechanizmusú daganatellenes hatóanyagok fejlesztésében.

**A doktori értekezés alapjául szolgáló publikációk**

Harami GM, Kovács ZJ, Pancsa R, Pálincás J, Baráth V, Tárnok K, Málnási-Csizmadia A, Kovács M. Phase separation by ssDNA binding protein controlled via protein-protein and protein-DNA interactions. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 Oct 20;117(42):26206-26217. doi: 10.1073/pnas.2000761117. Epub 2020 Oct 5. PMID: 33020264; PMCID: PMC7584906.

Kovács ZJ, Harami GM, Pálincás J, Kuljanishvili N, Hegedüs J, Harami-Papp H, Mahmudova L, Khamisi L, Szakács G, Kovács M. DNA-dependent phase separation by human SSB2 (NABP1/OBFC2A) protein points to adaptations to eukaryotic genome repair processes. *Protein Sci*. 2024 Apr;33(4):e4959. doi: 10.1002/pro.4959. PMID: 38511671; PMCID: PMC10955726.

Harami GM\*, Pálincás J\*, Kovács ZJ\*, Jezsó B\*, Tárnok K, Harami-Papp H, Hegedüs J, Mahmudova L, Kucsma N, Tóth S, Szakács G, Kovács M. Redox-dependent condensation and cytoplasmic granulation by human ssDNA-binding protein-1 delineate roles in oxidative stress response. *iScience*. 2024 Sep 20; 27(9): 110788. doi: 10.1016/j.isci.2024.110788

**Irodalomjegyzék**

- [1] Mullard A (2019) Biomolecular condensates pique drug discovery curiosity. *Nat Rev Drug Discov*.
- [2] Wilson EB (1899) The Structure of Protoplasm. *Science (1979)* 10, 33–45.
- [3] Brangwynne CP, Eckmann CR, Courson DS, Rybarska A, Hoegge C, Gharakhani J, Jülicher F & Hyman AA (2009) Germline P granules are liquid droplets that localize by controlled dissolution/condensation. *Science* 324, 1729–32.
- [4] Banani SF, Lee HO, Hyman AA & Rosen MK (2017) Biomolecular condensates: organizers of cellular biochemistry. *Nat Rev Mol Cell Biol* 18, 285–298.
- [5] Alberti S & Dormann D (2019) Liquid-Liquid Phase Separation in Disease. *Annu Rev Genet* 53, 171–194.
- [6] Fijen C & Rothenberg E (2021) The evolving complexity of DNA damage foci: RNA, condensates and chromatin in DNA double-strand break repair. *DNA Repair (Amst)* 105, 103170.
- [7] Spegg V & Altmeyer M (2021) Biomolecular condensates at sites of DNA damage: More than just a phase. *DNA Repair (Amst)* 106, 103179.
- [8] Anindya R (2020) Single-stranded DNA damage: Protecting the single-stranded DNA from chemical attack. *DNA Repair (Amst)* 87, 102804.
- [9] Shereda RD, Kozlov AG, Lohman TM, Cox MM & Keck JL (2008) SSB as an organizer/mobilizer of genome maintenance complexes. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 43, 289–318.
- [10] Bianco PR (2017) The tale of SSB. *Prog Biophys Mol Biol* 127, 111–118.
- [11] Bochkareva E, Korolev S, Lees-Miller SP & Bochkarev A (2002) Structure of the RPA trimerization core and its role in the multistep DNA-binding mechanism of RPA. *EMBO J* 21, 1855–63.
- [12] Richard DJ, Bolderson E, Cubeddu L, Wadsworth RIM, Savage K, Sharma GG, Nicolette ML, Tsvetanov S, McIlwraith MJ, Pandita RK, Takeda S, Hay RT, Gautier J, West SC, Paull TT, Pandita TK, White MF & Khanna KK (2008) Single-stranded DNA-binding protein hSSB1 is critical for genomic stability. *Nature* 453, 677–81.
- [13] Li Y, Bolderson E, Kumar R, Muniandy PA, Xue Y, Richard DJ, Seidman M, Pandita TK, Khanna KK & Wang W (2009) HSSB1 and hSSB2 form similar multiprotein complexes that participate in DNA damage response. *J Biol Chem* 284, 23525–31.
- [14] Shishmarev D, Wang Y, Mason CE, Su X-C, Oakley AJ, Graham B, Huber T, Dixon NE & Otting G (2014) Intramolecular binding mode of the C-terminus of Escherichia coli single-stranded DNA binding protein determined by nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Nucleic Acids Res* 42, 2750–7.
- [15] Harami GM, Kovács ZJ, Pancsa R, Pálincás J, Baráth V, Tárnok K, Málnási-Csizmadia A & Kovács M (2020) Phase separation by ssDNA binding protein controlled via protein-protein and protein-DNA interactions. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 117, 26206–26217.
- [16] Paquet N, Adams MN, Leong V, Ashton NW, Touma C, Gamsjaeger R, Cubeddu L, Beard S, Burgess JT, Bolderson E, O'Byrne KJ & Richard DJ (2015) hSSB1 (NABP2/OBFC2B) is required for the repair of 8-oxo-guanine by the hOGG1-mediated base excision repair pathway. *Nucleic Acids Res* 43, 8817–29.
- [17] Yang P, Mathieu C, Kolaitis R-M, Zhang P, Messing J, Yurtsever U, Yang Z, Wu J, Li Y, Pan Q, Yu J, Martin EW, Mittag T, Kim HJ & Taylor JP (2020) G3BP1 Is a Tunable Switch that Triggers Phase Separation to Assemble Stress Granules. *Cell* 181, 325-345.e28.
- [18] Protter DSW & Parker R (2016) Principles and Properties of Stress Granules. *Trends Cell Biol* 26, 668–679.
- [19] Harami GM, Pálincás J, Kovács ZJ, Jezsó B, Tárnok K, Harami-Papp H, Hegedüs J, Mahmudova L, Kucsma N, Tóth S, Szakács G & Kovács M (2024) Redox-dependent condensation and cytoplasmic granulation by human ssDNA-binding protein-1 delineate roles in oxidative stress response. *iScience* 27, 110788.

- [20] Ecsédi P, Szittyai J, Pálinkás J, Jezsó B, Katran V, Kovács ZJ, Halász H, Sonallya T, Juhász T, Beke-Somfai T, Barkó S, Szabó-Meleg E & Kovács M (2025) Phase transition drives bacterial single-stranded DNA binding (SSB) protein mobilization during stress response and metabolic adaptation. *bioRxiv*.
- [21] Harami GM, Kovács ZJ, Pancsa R, Pálinkás J, Baráth V, Tárnok K, Málnási-Csizmadia A & Kovács M (2020) Phase separation by ssDNA binding protein controlled via protein-protein and protein-DNA interactions. *Proc Natl Acad Sci U S A* 117, 26206–26217.
- [22] Danino YM, Molitor L, Rosenbaum-Cohen T, Kaiser S, Cohen Y, Porat Z, Marmor-Kollet H, Katina C, Savidor A, Rotkopf R, Ben-Isaac E, Golani O, Levin Y, Monchaud D, Hickson ID & Hornstein E (2023) BLM helicase protein negatively regulates stress granule formation through unwinding RNA G-quadruplex structures. *Nucleic Acids Res* 51, 9369–9384.



**Pálinkás János** az Eötvös Loránd Tudományegyetemen 2018-ban szerzett biológia BSc diplomát, majd 2020-ban biológus MSc diplomát molekuláris, immun- és mikrobiológia szakirányon. Doktori tanulmányait az Eötvös Loránd Tudományegyetem Biológia Doktori Iskolájában végezte a Szerkezeti Biokémia Doktori Programban. Doktori fokozatát 2025-ben szerezte meg. 2017 óta az ELTE Biokémiai Tanszékén működő, Kovács Mihály által vezetett Lendület Motorenzimológiai Kutatócsoport tagja. Alap- és mesterszakos diplomamunkájában a homológ rekombinációban szerepet játszó DNS-helikázok aktivitását vizsgálta. Doktori munkája során egyszálú DNS-kötő fehérjék fáziszevárációs tulajdonságát tárta fel.

# „Áttekintő közlemények az MBKE tagjainak tollából” című rovat felhívása

**Sarkadi Balázs**  
rovatvezető

A BIOKÉMIA folyóiratban hírül kívánjuk adni a MBKE tagok 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 beküldött összefoglalók megjelenési formája: az eredeti cikk **első oldalának pdf változata** (amennyiben ezt a folyóirat engedi) és egy, a cikkhez vezető link.

A beküldés folyamatos az alábbi címre: [sarkadi@biomembrane.hu](mailto:sarkadi@biomembrane.hu)



# Racionális fehérjetervezés: rekombináns fehérjék a modern biológia szolgálatában

*A HUN-REN SZBK kutatóinak szerepe a Cell folyóiratban megjelent tanulmányban.*

**Lipinszki Zoltán, Ábrahám Edit**

HUN-REN SZBK

*Lendület Gomba Genomika és Evolúció Csoport*

## Rational Protein Design: recombinant proteins in the service of modern biology

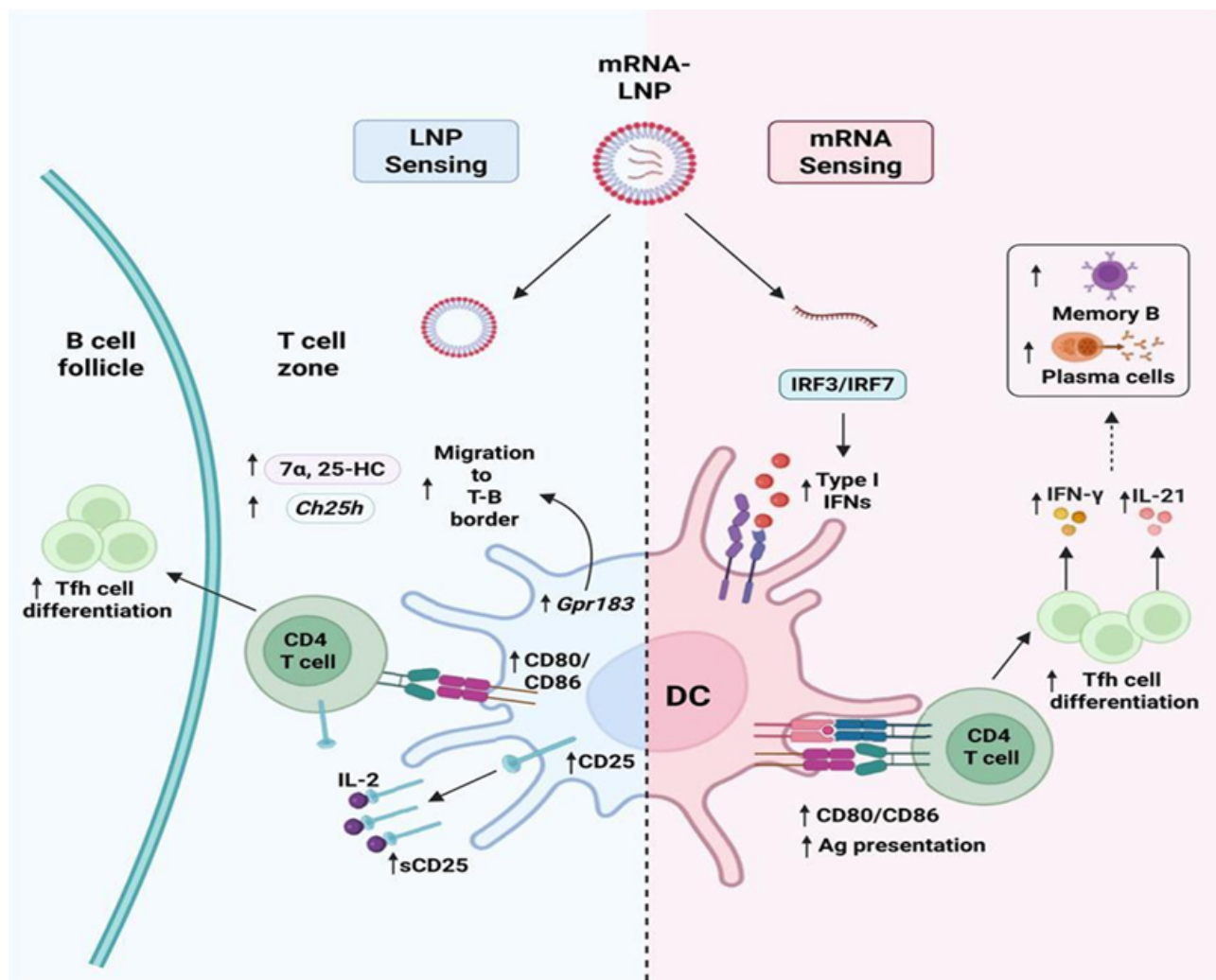
### Summary

At the HUN-REN Biological Research Centre, Szeged (HUN-REN BRC Szeged), we designed and produced recombinant proteins that were essential for a recently published study in *Cell*, which uncovered the complementary immune activation mechanisms of mRNA-LNP vaccine components. Using rational protein design, heterologous protein expression systems, and advanced purification methods, we generated two recombinant antigens: a soluble trimeric influenza hemagglutinin (rHA) and a specifically modified SARS-CoV-2 Spike receptor-binding domain (RBD-OVA). These proteins were indispensable for in vitro and sophisticated in vivo immunological experiments, revealing that mRNA and lipid nanoparticles (LNPs) independently activate distinct signaling pathways in immune cells. The nucleoside-modified mRNA modulates antigen-presenting dendritic cells and follicular helper T cells, while LNPs induce local inflammation and recruit immune cells to lymph nodes. This dual adjuvant mechanism synergistically enhances antibody responses and immunological memory, providing new mechanistic insights for the design and application of next-generation mRNA-LNP vaccines.

A rekombináns DNS-technológia forradalmasította a modern biológiát, lehetővé téve a rekombináns fehérjék célzott előállítását különféle organizmusokban. Alkalmazásuk rendkívül széleskörű, az alap kutatásban többek között vakcinafejlesztésre, fehérjefunkciók vizsgálatára és enzimreakciókhoz használják őket. Kiemelt szerepet töltenek be továbbá az iparban, a mezőgazdaságban (pl. ipari enzimek, élelmiszer-adalékok), valamint az orvosbiológiában (gyógyszerek, diagnosztikai molekulák) is. A bioaktív rekombináns fehérjék heterológ rendszerekben történő kis- és nagyléptékű előállítása és tisztítása mára túlnőtt a laboratóriumi méreteken, és globális iparágá fejlődött. Ezért alapvető, hogy az elmúlt évtizedek biotechnológiai innovációit - a génszintézist, a racionális antigéntervezést és a szintetikus fehérjetermelő rendszereket - mind az alap kutatásban, mind pedig a fejlesztő és alkalmazott kutatásokban ismerjük és alkalmazzuk.

A HUN-REN Szegedi Biológiai Kutatóközpont Biokémiai Intézetének Szintetikus és Rendszerbiológiai Egységében, az MTA Lendület program és Biotechnológiai Nemzeti Laboratórium (HUN-REN SZBK Genetikai Intézet) támogatásával olyan kutatási infrastruktúrát és módszertani know-how-t hoztunk létre, amely lehetővé teszi a modern biológiai kutatásokhoz nélkülözhetetlen fehérjék racionális tervezését, előállítását és tisztítását különböző heterológ rendszerekben, valamint szükség esetén azok célzott módosítását vagy jelölését. A baktériumoktól a rovar- és emlőssejteken át egészen a sejtmentes fehérjetermelő rendszerekig mindenféle expressziós platformot alkalmazunk az adott célfehérje vagy annak módosított formájának előállításához. A tisztaságot és a szerkezeti integritást biokémiai, biofizikai és affinitás-alapú tisztítási eljárásokkal, valamint különféle minőségellenőrzési módszerekkel biztosítjuk.

Az elmúlt tíz évben közel száz rekombináns fehérjét hoztunk létre, köztük olyanokat is, amelyek egyediek, vagy korábban még sehol sem állították elő. Fontos módszertani fejlesztéseket végeztünk a fehérjék hatékonyabb termelése, valamint szolubilitása és foldingja területén, és sikereket értünk el a fehérjestabilitás javításában is. Rekombináns fehérjeinket saját kutatásokhoz, valamint hazai (HUN-REN SZBK, SZTE, PTE, SE, DE stb.) és nemzetközi (UPenn, Caltech, UC-Berkeley, University of Cambridge, stb.) együttműködésekhez használjuk. Ezek a fehérjék alapvető eszközei az állatorvosi (pl. afrikai sertéspestis) és a humán fertőző (pl. influenza, malária) betegségekkel kapcsolatos kutatásoknak, gombapatogéneken elleni vizsgálatoknak, vakcinafejlesztési projekteknek. Emellett kulcsszerepet játszanak a fehérjekölcsönhatások, fehérjeszerkezeti és funkcionális tanulmányok, továbbá humán diagnosztikai fejlesztések támogatásában.



1. ábra. Forrás: *Cell* 2025 Dec 24;188(26):7461-7480.e23. (CC BY-NC-ND 4.0).

Bár a fehérjealapú vakcinák hatékonyak, fejlesztésük akár évekig is eltarthat, és technológiai korlátok miatt gyors reagálásra kevésbé alkalmasak. Ezt hidalja át a lipid nanorészecskékbe (LNP) csomagolt, módosított nukleozidokat tartalmazó hírvivő RNS technológia (röviden mRNS-LNP), amelynek felfedezéséért Karikó Katalin és Drew Weissman 2023-ban Nobel-díjat kaptak. A szintetikus mRNS gyorsan előállítható, nem épül be a gazdasejt genomjába, hanem a sejt saját transzlációs apparátusát használja egy előre programozott fehérje-antigén termeléséhez.

Ez az antigén erőteljes T- és B-sejtes választ vált ki, aktiválva az immunrendszert a kórokozók elleni specifikus védekezésben. Korábban ismert volt, hogy az LNP hordozó nemcsak az mRNS szállítását biztosítja, hanem enyhe gyulladással, ún. adjuváns hatása révén elősegíti az immunválasz kialakulását. Ugyanakkor az mRNS-komponens adjuváns hatása, valamint a két komponens által aktivált jelátviteli utak pontos molekuláris mechanizmusa eddig ismeretlen volt. Ezt a kérdést vizsgálta részletesen az a kutatás, amely Michela Locci laboratóriumában (UPenn) zajlott, amerikai, kanadai, olasz és szegedi kutatók együttműködésével. A tanulmány, amely a rangos *Cell* folyóiratban jelent meg 2025. december végén, feltárta, hogy az mRNS és az LNP egymástól független, de komplementer jelátviteli mechanizmusokon keresztül fokozza a humorális immunválaszt. Kimutatták, hogy az mRNS az I-es típusú interferon (IFN-I) jelátviteli útvonalon keresztül modulálja az antigénprezentáló dendritikus sejtek egy speciális csoportját, valamint a folliculáris helper T-sejteket, amelyek nélkülözhetetlenek a B-sejtek éréséhez, proliferációjához és az ellenanyag-termeléshez. Az LNP pedig lokális gyulladást indukál, immunsejt-felhalmozódást vált ki a nyirokcsomókban, és gátolja a T-sejtek differenciációját lassító jelátviteli útvonalakat (1. ábra). A tanulmány újdonsága a kettős adjuváns mechanizmus részletes molekuláris és immunsejt-szintű feltárása, amely bizonyítja, hogy a két komponens szinergiája hatékony ellenanyag-választ és immunmemóriát biztosít, ezzel új mechanisztikus alapot teremtve az mRNS-LNP vakcinák célzott és precíz jövőbeli fejlesztéséhez.

Ábrahám Edit kolléganőmmel két modell rekombináns antigént terveztünk meg és állítottunk elő, amelyek kulcsfontosságúak voltak a tanulmány *in vitro* és *in vivo* kísérleteiben. Az egyik az influenza A vírus hemagglutinin (rHA) fehérjéjének módosított változata, amely nem ágyazódik membránba, mégis megfelelő térszerkezetű, háromalegységes komplexként funkcionál az immunológiai vizsgálatokhoz. A másik az SARS-CoV-2 Spike fehérje receptor-kötő egységének (rRBD-OVA) egy rövid jelölő (ovalbumin-származék) motívummal kiegészített trimerizált változata (az előállítás részletes leírása itt olvasható: <https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/2211-5463.13754>). A fehérjéket főként szerológiai vizsgálatokhoz (pl. ELISA) használták, az ellenanyag-válasz mérésére különböző vakcinaösszetételek és immunizációs protokollok esetén. Továbbá, a fehérje antigéneket *in vivo* kísérletekben a fehérje-LNP és mRNS-LNP vakcinák különböző jelátviteli utakra gyakorolt hatásának vizsgálatára is felhasználták, ahol kritikus volt az antigének tisztasága és intaktsága. Az rRBD-OVA antigént az ún. LIPSTIC-módszerben is alkalmazták egerekben, amely lehetővé tette az antigénbemutató dendritikus sejtek specifikus jelölését, affinitás-tisztítását és altípusok szerinti azonosítását, majd egysejt-omikai módszerekkel a vakcina-komponensek által kiváltott aktivációs és sejt-vándorlási jelátviteli programok pontos és részletes feltérképezését.

Büszkeséggel tölt el, hogy az elmúlt évek során az általunk előállított rekombináns fehérjék számos alap- és alkalmazott kutatási programban, valamint kiemelkedő tudományos felfedezésben játszottak kulcsszerepet. Eredményeinkről olyan rangos nemzetközi folyóiratok számoltak be, mint a *Cell*, *Nature Nanotechnology*, *Current Biology*, *Molecular Therapy*, *PNAS* és a *Nucleic Acids Research*. Mindez igazolja, hogy a racionális fehérjetervezés és -gyártás olyan stratégiai jelentőségű tudás és kompetencia, amelyre egyre nagyobb szükség lesz a jövő tudományos és technológiai kihívásainak leküzdésében.

A teljes cikk itt olvasható: *Cell* 2025 Dec 24;188(26):7461-7480.e23.  
[https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(25\)01358-3](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(25)01358-3)

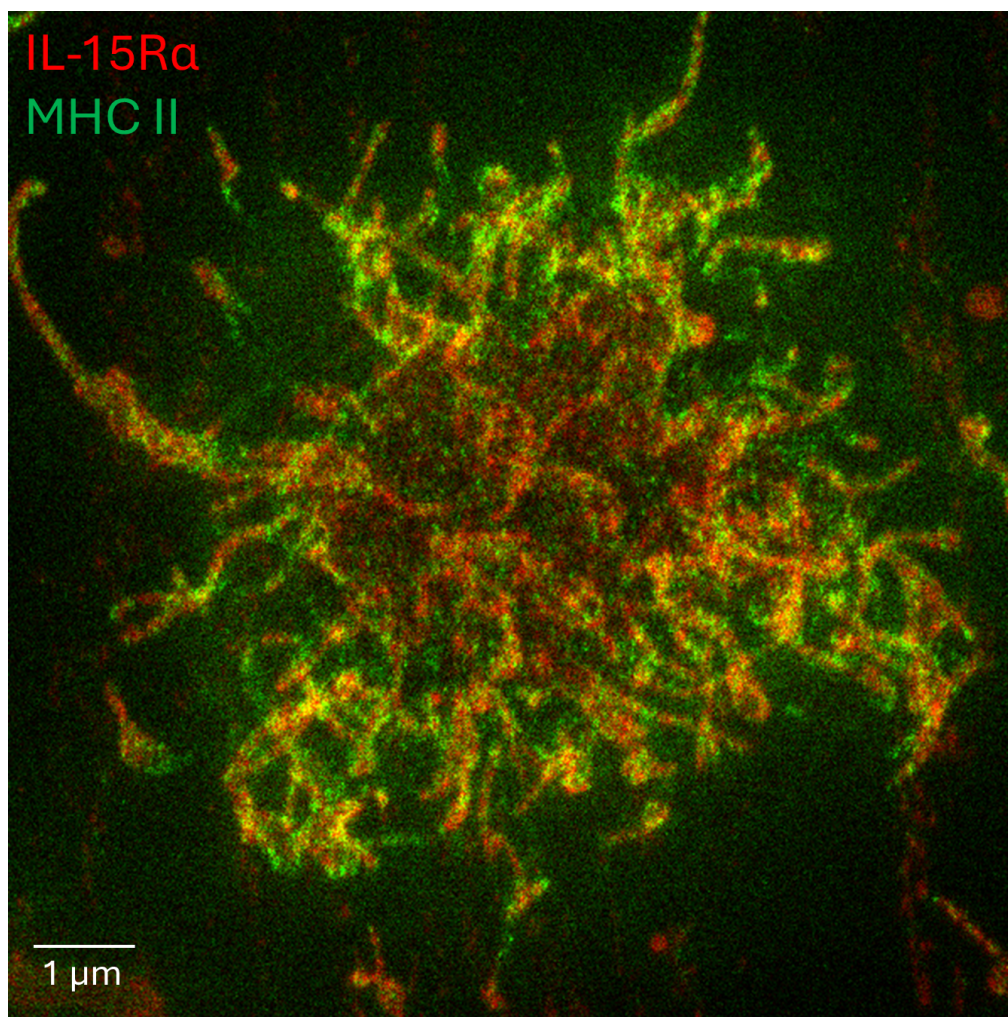


**Lipinszki Zoltán** 2006-ban szerzett biológus diplomát a Szegedi Tudományegyetemen, majd 2009-ben az MTA SZBK Biokémiai Intézetében, Udvardy Andor csoportjában védte meg PhD-dolgozatát az ubiquitin-függő fehérjebontás témakörében. FEBS posztdoktori ösztöndíjjal négy évet töltött a Cambridge-i Egyetemen, David Glover kutatócsoportjában, ahol a sejtosztódás molekuláris mechanizmusait vizsgálta. 2015 óta tudományos főmunkatárs; 2017 és 2024 között az MTA SZBK Lendület Sejtciklus Szabályozás Kutatócsoport vezetője. 2024-től a HUN-REN SZBK Lendület Gomba Genomika és Evolúció Csoport biokémiai egységének vezető kutatója. Kutatási érdeklődése az eukarióta sejtosztódási ciklus szabályozásában szerepet játszó jelátviteli folyamatok feltárására, valamint a rekombináns fehérjetervezés és előállítás módszereinek fejlesztésére irányul. 2005-ben Pro Scientia Aranyérmes, 2010-ben Junior Prima Díjat, 2015-ben pedig Bolyai-ösztöndíjat nyert. 2007 óta tagja a Magyar Biokémiai Egyesületnek, 2023 óta a FEBS magyarországi képviselője (member society representative), 2025-től pedig az MBKE főtákarhelyettese.



**Ábrahám Edit** 1995-ben szerzett biológus diplomát a szegedi József Attila Tudományegyetemen. Ezt követően az MTA Szegedi Biológiai Kutatóközpont Növénybiológiai Intézetének Arabidopsis Molekuláris Genetikai Csoportjában, dr. Szabados László témavezetése mellett a magasabb rendű növények ozmotikus stresszválaszait tanulmányozta, és 2005-ben PhD-fokozatot szerzett. 2005-től tudományos munkatársként növényi és állati modellorganizmusokban vizsgálta a növények stresszválaszait, a pillangósvirágú növények biológiai nitrogénkötését és a sejtosztódás szabályozását. 2024-től a HUN-REN Szegedi Biológiai Kutatóközpont Lendület Gomba Genomika és Evolúció Csoport biokémiai egységének munkatársként vesz részt a gombák jelátviteli folyamatainak molekuláris biológiai és biokémiai módszerekkel történő feltárásában, valamint rekombináns fehérjék előállításában. 2008-ban Bolyai János Kutatási Ösztöndíjat nyert. 2008 óta tagja a Magyar Növénybiológiai Társaságnak, 2019-től pedig a Magyar Biokémiai Egyesületnek.

## Bemutatkozik a B-sejt



*Készült:* Zeiss Axiovert mikroszkópváz Aberrior Stedycon mikroszkóp kiegészítővel (Damjanovich Sándor Sejtanalitikai Szolgáltató Labor, DE ÁOK Biofizikai és Sejtbiológiai Intézet)

*Készítette:* Szolyka Levente (témavezető: Dr. Vámosi György), DE ÁOK Biofizikai és Sejtbiológiai Intézet

A képen a Raji sejtvonalból egy humán **B-sejt** látható. A B-sejtek a csontvelőben érő limfociták, amelyek az adaptív immunrendszer kulcsfontosságú részei, elsősorban a humorális immunválaszban vesznek részt antitesttermeléssel. Az antigénfelismerő B-sejt receptor (BCR) – amely sejtfelszíni ellenanyagból és jelátvivő láncokból áll – révén aktiválódnak, majd plazmasejttekké vagy memória sejtekké differenciálódnak. A plazmasejtek nagy mennyiségű antitestet termelnek. Az általunk használt sejtvonal virális transzdukción keresztül stabilan expresszál HaloTag – IL-15Rα fúziós fehérjét. Az IL-15 receptor (IL-15R) heterotrimer membránreceptor, mely fontos szerepet játszik a memória T-sejtek túlélésében és effektor funkcióinak fokozásában. Elsődlegesen transzprezentáció útján aktiválódik, amely sejt-sejt kapcsolaton alapul. A B-sejtek az antigénprezentációban is részt vesznek, melyben az MHC glikoproteinekhez kötődő endogén vagy exogén eredetű fehérjék peptid fragmentumait, az antigéneket T-sejteknek mutatják be. A képen jól megfigyelhetők a B-sejtek felszínén a mikrovillusok, melyek hozzájárulhatnak az immunológiai szinapszis kialakulásához, és elősegíthetik a jelátviteli molekulák lokális feldúsulását, így az MHC II és az IL-15Rα esetében is. A képen piros színnel látható az IL-15Rα, míg a zölddel az MHC II.

# Atomok tánca jégbe fagyaszttva: A hazai Krio-EM közösség első konferenciája Budapesten

**Perczel András és Kiss-Szemán Anna**

Laboratory of Structural Chemistry and Biology,  
Institute of Chemistry, ELTE Eötvös Loránd University,  
Budapest, Hungary

## The First Hungarian Cryo-EM Platform Conference

### Summary

On 14 February 2026, the HUN-REN Research Centre for Natural in Budapest hosted the first Hungarian Research Network Cryo-EM Platform Conference, marking a milestone for structural chemistry, biology, and materials science in Hungary. The meeting highlighted the transformative impact of cryogenic electron microscopy (Cryo-EM), a Nobel Prize-recognized technology that enables vitrified biological samples to be studied at near-atomic resolution, providing unprecedented insight into the molecular machinery of cells, tissues, proteins, and viruses. A central focus of the event was the launch of the Hungarian Cryo-EM Platform (HCEMP), a nationwide infrastructure initiative with regional centers in Szeged, Pécs, and Budapest. The platform is designed to support the full research and innovation pipeline—from sample preparation and training to advanced data analysis and translational applications—establishing a competitive and sustainable scientific ecosystem. Conference presentations demonstrated the broad, multidisciplinary applications of Cryo-EM, spanning kidney filtration protein complexes, tumor tissue tomography, reproductive biology, bone nanostructure, extracellular vesicles, materials science, biosensors, receptor dynamics, and protein-based therapeutics. Beyond state-of-the-art instrumentation, the event emphasized collaboration and community building as key drivers of Hungary's emerging role in the global Cryo-EM landscape.

### Összefoglaló

2026. február 14-én a HUN-REN Természettudományi Kutatóközpont (TTK) nagyterme adott otthont az első hazai „Cryo-EM Platform Conference” eseménynek. A rendezvény nem csupán szakmai fórum volt, hanem valódi mérföldkő a magyar szerkezeti kémia, biológia és anyagtudomány történetében. A résztvevők a láthatatlan molekuláris világ legmélyebb rétegeit vizsgálják, a daganatos sejtek szerkezetétől kezdve a csontszövet nanostruktúráján át, fontos fehérjék és biomolekulák egyedi térszerkezetének sajátosságáig.

**Mi az a Krio-EM, és miért rejlik benne a tudomány sorsfordító lehetősége?** A rohamléptekkel fejlődő krio-elektronmikroszkópia (Krio-EM) az elmúlt évtized egyik legnagyobb tudományos áttörését jelenti. 2017-ben kémiai Nobel-díjjal ismerték el azt a módszert, amely ma már lehetővé teszi, hogy sejt és szövetmintákat, nagyobb és még nagyobb fehérjéket, teljes vírusokat és sejtszervecskéket, villámgyors lefagyasztás útján, úgynevezett vitrifikációval, üvegszerű állapotban rögzítsünk. Ez a technológia biztosítja, hogy a minták **természetes, torzítatlan állapotban** vizsgálhatók, akár **atomi felbontású** térszerkezeti információ is nyerhető, és ezáltal feltérképezhetővé válik az élet molekuláris „gépezete”. A budapesti konferencia egyértelmű üzenete, hogy Magyarország nem pusztán követi ezt a globális tudományos forradalmat, hanem hamarosan aktív formálójává is válhat a sikeres és nagyléptékű fejlesztéseknek köszönhetően.

**Országos infrastruktúra formálódik: születőben a HCEMP hálózat.** A *Hungarian Cryo-EM Platform*, röviden HCEMP, három stratégiai fontosságú regionális központtal épül ki Magyarországon: **Szegeden, Pécsen és Budapesten** indult meg a fejlesztés, amelyről már most is látszik, hogy messze túlmutat az egyszerű eszközpark-bővítésen. (1.ábra) A platform a mintaelőkészítéstől és a szakmai tréningektől kezdve, az összetett adatfeldolgozáson át, egészen a publikációig és szabadalmaztatásig a teljes innovációs láncot kívánja támogatni, katalizálni és lefedni. Célunk egy modern, naprakész tudományos ökoszisztéma létrehozása és fenntartása.



1. ábra. A Hungarian Cryo-EM platform.

**Sokszínű tudomány közös fókusszal.** A konferencia előadásai jól szemléltették azt a világszerte elfogadott jelenséget, hogy a Krio-EM nem egy szűk technológiai, nem egy csúcsteljesítményű készülék csupán, hanem a multidiszciplináris kutatások korszerű eszköze és katalizátora. Az **orvostudományt** és **terápiát** támogató kutatások között kiemelt figyelmet kapott a podocin–nephin komplexek vizsgálata a vese szűrőrendszerének megértése kapcsán, a daganatos szövetek tomográfiai analízise, valamint a reprodukciós biológia legújabb eredményei. A **nanotechnológia** és **anyagtudományok** területére eső előadások keretében a kutatók bemutatták egyes csontszövetek atomi térszerkezetét, az extracelluláris vezikulák „titkait” és szerves kémiai problémák újfajta megközelítéseit. Végül az **innováció** és a **gyógyszerkutatás** kapcsán megismerkedhetett a hallgatóság néhány újfajta önszerveződő bioszenzorral, fényérzékeny receptor dinamikájával, komplex sejtszerkezetekkel, a fehérjealapú terápiák lehetőségével, a hatóanyagok nanoformulációival és a precíziós gyógyszerfejlesztés új távlataival.

**A világszínvonalú hazai eszközpark technológiai háttere.** A hazai platform felszereltsége 2026 végére a nemzetközi élvonalba emeli Hazánkat, lehetővé téve a teljes kutatási feladatsor magyarországi megvalósítását. A Pécsen beüzemelésre kerülő **Krios G4 Cryo-TEM** segítségével atomi felbontás érhető el a legkorszerűbb Falcon 4 típusú detektor segítségével. A Szegeden már megkezdődött installáció részei a **Talos F200i (S)TEM** mikroszkóp nagyfelbontású képalkotást tesz lehetővé, *in situ* mérések megvalósulása válik hamarosan valóra. A **Tundra Cryo-TEM** segítségével automatizált minta előkészítés és kezelés lesz lehetséges Szegeden és Budapesten, elérve akár a 2.2 Å felbontást. Végül de nem utoljára, a **Glacios 2 Cryo-TEM** lehetővé teszi

nemcsak az *single particle analysis*-t (SPA), s így fehérje térszerkezetek vizsgálatát, de meghatározhatóvá válhatnak sejtes és szöveti rendszerek tulajdonságai is. Ám a siker nem csak ezen csúcsteljesítményű mikroszkópokon fog múlni, hanem azon is, hogy a platform keretében mennyire tudjuk a tudásmegosztást és a közös víziókat valóra váltani, s így jelentős szakmai áttöréseket elérni.

**Fontos a műszer, de a kutatói kreativitás marad a meghatározó tényező.** A konferencia hangulatát nem csupán a csúcstechnológia bővölete határozta meg. Érezhető volt az a közös törekvés is, hogy a magyar kutatók együtt építsenek nemzetközileg versenyképes közösséget. A szünetben zajló szakmai párbeszéd, a fiatal kutatók bevonása és a tréningprogramok hangsúlyozása mind azt igazolták, hogy a Krio-EM Magyarországon már nem ígéret, hanem működő valóság. Összefogással és együttműködéssel a magyar kutatók is képesek lehetnek nemcsak a biomolekulák és atomok világát mélyebben megismerni, egy teljesebb képet összeállítani, de egy közös jövőt is vizionálni. Közös feladatunk világos, a kiemelkedő támogatás adta lehetőséget együtt kell kihasználnunk, ezt a rendkívül korszerű infrastruktúrát közösen kell hasznossá tennünk.

Értsük meg közösen az atomok táncát, a molekulák varázsát, a sejtek és szövetek titkait, hogy sikerrel formáljuk a jövőt! Keressen minket és csatlakozzon az **HCEMP** hálózathoz, mert így leszünk mind nyertesek!



2. ábra. A konferencia résztvevői.

# MBKE Junior szekció 2025 év végi és 2026-os év eleji tevékenysége

**László Loretta**

HUN-REN, Természettudományi Kutatóközpont  
Molekuláris Élettudományi Intézet

**Deák Péter**

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,  
Biokémiai és Orvosi Kémiai Intézet

## Dr. Lontay Bea előadása a FEBS Junior Section havi előadás sorozatában: „A kutató iránytűje - Eligazodás a PCOS felfedezésében, a lehetséges terápiában és az oktatói karrierben”

### Summary

At the end of January, as a guest of the FEBS Junior Section monthly online series, Dr. Beáta Lontay, secretary general of the Hungarian Biochemical Society and senior lecturer at the University of Debrecen, Medical School, held an inspiring lecture entitled “The Researcher’s Compass – Navigating PCOS Discovery, Potential Therapy and a Career in Education”. The lecture focused on the molecular underpinnings and potential therapeutic directions for polycystic ovary syndrome (PCOS). The presentation highlighted that the disease cannot be traced to a single cause but is driven by a network of complex cellular signaling processes, hormonal regulatory mechanisms, and genetic factors. Fortunately, the modern molecular biological approaches allow us to map these complex systems with increasing precision, which may point towards new, targeted therapeutic options. The second half of the presentation focused on the researcher’s career path. In addition to the importance of gaining international experience, continuous learning, and collaboration, special emphasis was placed on the issue of innovation. Dr. Lontay emphasized that if a researcher has a new idea, they should not be afraid of implementing or even patenting it. The online lecture thus not only provided a comprehensive overview of the current issues in PCOS research but also served as a compass for young researchers.

### Összefoglalás

A FEBS Junior Section online előadás-sorozatának vendégeként január végén Dr. Lontay Beáta, a Debreceni Egyetem oktatója, valamint az MBKE főtákará tartott inspiráló előadást „The Researcher’s Compass – Navigating PCOS Discovery, Potential Therapy and a Career in Education” címmel. A rendezvény középpontjában a policisztás ovárium szindróma (PCOS) molekuláris háttere és a lehetséges terápiai irányok álltak, de legalább ilyen hangsúlyos volt a kutatói pályáról szóló üzenet is.

A PCOS a reprodukív korú nők egyik leggyakoribb endokrin és anyagcsere-eredetű rendellenessége, amely hormonális egyensúlyzavarral, ciklusproblémákkal és gyakran inzulinrezisztenciával jár. Az előadás rávilágított, hogy a betegség nem egyetlen okra vezethető vissza, hanem komplex sejtszintű jelátviteli folyamatok, hormonális szabályozási mechanizmusok és genetikai tényezők hálózata áll a hátterében. A modern molekuláris biológiai megközelítések lehetővé teszik, hogy ezeket a bonyolult rendszereket egyre pontosabban térképezzük fel, ami új, célzott terápiai lehetőségek irányába mutathat. Dr. Lontay Bea a PCOS molekuláris hátterét kutatva, az SMTNL1 fehérje szerepét vizsgálta génkiütéses (KO) egérmockokban. Az SMTNL1 hiányában a hormonális eltérések mellett metabolikus diszfunkciót is megfigyeltek. A fehérjehiányos állatoknál a terhesség időszakában csökkent

prolaktinszintet mérték, ami arra utal, hogy az SMTNL1 fontos szerepet tölthet be a hormonális egyensúly fenntartásában. Emellett az anyagcsere-folyamatok zavara – köztük az inzulinválasz kedvezőtlen változása – arra mutat rá, hogy a fehérje a metabolikus szabályozásban is jelentős szerepet játszik. Ezek az eredmények különösen fontosak a PCOS szempontjából, ahol a hormonális és anyagcsere-eltérések szorosan összefonódnak.

A kutatás egyik legígéretesebb eredménye az SMTNL1 fehérjéből származtatott peptid alkalmazása, amely új terápiás lehetőségként merült fel. A vizsgálatok szerint ez a peptid fokozza az inzulinérzékenységet, vagyis javítja a sejtek inzulinra adott választát. Mivel az inzulinrezisztencia a PCOS egyik kulcstényezője, ez a megközelítés potenciálisan új kezelési stratégiát kínálhat.

Az előadás második felében a kutatói életút került fókuszba. A nemzetközi tapasztalatszerzés, a folyamatos tanulás és az együttműködések jelentősége mellett külön hangsúlyt kapott az innováció kérdése. Dr. Lontay Bea kiemelte: ha egy kutatónak új ötlete támad, nem szabad félni annak megvalósításától vagy akár szabadalmi védelmétől sem. A tudományos felfedezés és a gyakorlati hasznosítás nem egymást kizáró területek – épp ellenkezőleg, a kettő együtt teremthet valódi társadalmi hatást. Az új koncepciók, módszerek vagy terápiás megközelítések iparjogvédelmi oltalma nemcsak a kutató munkáját védi, hanem lehetőséget ad arra is, hogy az eredmények eljussanak a klinikai gyakorlatba.

Az esemény így nem csupán a PCOS kutatás aktuális kérdéseiről adott átfogó képet, hanem iránytűként is szolgált a fiatal kutatók számára.



**ELŐADÁSA  
MEGTEKINTHETŐ  
AZ ALÁBBI QR KÓD  
BEOLVASÁSÁVAL**



DEBRECENI EGYETEM  
ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR

**DR. LONTAY BEÁTA**

**THE RESEARCHER'S COMPASS: NAVIGATING  
PCOS DISCOVERY, POTENTIAL THERAPY,  
AND A CAREER IN EDUCATION**

# Dr. Csikász-Nagy Attila előadása: „Egyetemi tanárból startupper”

**Nagy-Kanta Eszter**

MTA-ELTE "Lendület" Motorenzimológiai Kutatócsoport,  
ELTE TTK Biológiai Intézet, Biokémiai tanszék

**Réthy-Nagy Zsuzsanna**

Magyar Molekuláris Medicina Kiválósági Központ (HCEMM)

## Summary

The final lecture of the Hungarian Biochemical Society's Junior Section in 2025 was delivered by Dr. Attila Csikász-Nagy, professor at the Faculty of Information Technology and Bionics of Pázmány Péter Catholic University and co-founder and CEO of CytoCast. His presentation, entitled "*From University Professor to Startupper*," focused on the journey through which discoveries from basic research can evolve into entrepreneurial ventures and marketable innovations. Dr. Csikász-Nagy presented his own career path from systems biology and cell cycle research to the world of biotechnology startups, highlighting the growing importance of interdisciplinary approaches combining biology, mathematics, and informatics. The lecture also emphasized how academic research and innovation ecosystems can interact to transform scientific ideas into real-world applications.

## Összefoglalás

A Magyar Biokémia Egyesület Junior Szekciójának utolsó előadója 2025-ben Dr. Csikász-Nagy Attila volt, a Pázmány Péter Katolikus Egyetem Információs Technológiai és Bionikai Karának kutatási és innovációs dékánhelyettese és a CytoCast társalapítója és vezérigazgatója. Előadásának címe: „Egyetemi tanárból startupper”, mely középpontjában az az út állt, amely során az alapkutatásból születő tudományos eredmények vállalkozássá és piacképes innovációvá alakulhatnak.

Dr. Csikász-Nagy Attila bemutatta saját szakmai életútját, amely során a rendszerbiológiai és a sejtciklus-szabályozás kutatásától jutott el a biotechnológiai startupok világába. Az előadás rávilágított arra, hogy a modern élettudományi kutatás egyre inkább multidiszciplináris területté válik, ahol a biológia, a matematika, az informatika és a mérnöki gondolkodás találkozik. Az ilyen integrált megközelítések lehetővé teszik komplex biológiai rendszerek modellezését, amelynek jelentős szerepe lehet a gyógyszerfejlesztésben és a személyre szabott orvoslásban.

Az előadás fontos üzenete volt, hogy az akadémiai kutatás és az innovációs ökoszisztéma nem két egymástól elkülönülő világ. A tudományos eredmények ipari hasznosítása egy vállalkozásként lehetőséget teremt arra, hogy az alap kutatásból származó felismerések gyorsabban eljussanak a társadalmi és gazdasági alkalmazásokig.

A hallgatók emellett betekintést kaptak a startup világ működésébe is: szó esett a kutatási eredmények üzleti modellé alakításáról, a kockázatvállalásról, valamint arról, hogy milyen kihívásokkal és tanulási folyamatokkal jár az akadémiai pálya és a vállalkozói szerep összehangolása.

Az esemény így nemcsak a tudományos innováció és vállalkozás kapcsolatát mutatta be, hanem inspiráló példát is mutatott, hogyan válhat egy kutatói ötletből nemzetközi szinten is versenyképes technológiai fejlesztés.



**ELŐADÁSA  
MEGTEKINTHETŐ  
AZ ALÁBBI QR KÓD  
BEOLVASÁSÁVAL**



**CYTOCAST, CEO  
PPKE ITK, EGYETEMI TANÁR**

**DR. CSIKÁSZ-NAGY ATTILA**

**EGYETEMI TANÁRBÓL STARTUPPER**

## Interjú Buday Lászlóval



A Karrier Krónikák a Biokémia folyóirat új rovata, amelyben kutatók pályafutásáról és életútjáról olvashatnak az érdeklődők. Az első rész szereplője **Buday László**, a HUN-REN Természettudományi Kutatóközpont főigazgatója, a Magyar Biokémiai Egyesület korábbi elnöke.

### Az út

**Milyen módon kapcsolódsz az MBKE-hez, mikor csatlakoztál, milyen élményeid kapcsolódnak hozzá, mit köszönhetsz neki? Mit adott a közösségnek és mit kaptál tőle?**



„Az 1990-es évek közepén tértem haza angliai tanulmányutamról. Emlékeim szerint akkor léptem be az Egyesületbe és kezdtem részt venni az Egyesület által szervezett konferenciákon. 1998-ban elnyertem a legjobb fiatal előadónak járó Bio-Science díjat. 2005-ben megválasztottak az Egyesület főtítkárának, majd alelnökének, végül 2015-től elnöke voltam az MBKE-nek. Ez az út jól mutatja, hogy tevőlegesen részt vettem az Egyesület munkájában. Próbáltam a vezetői feladatokon keresztül jobbat tenni az Egyesület működéséért, talán ez valamennyire sikerült is. Eközben természetesen megismertem a hazai kutató kollégákat és sok barátság, illetve szakmai kapcsolat alakult ki közöttünk.”

**Mi volt a legjelentősebb fordulópont karrierutad során?**

„Ha egy ilyen kell megnevezni az életutam során, akkor talán a legjelentősebb fordulópont akkor következett be, amikor a Semmelweis Egyetemről Lendület munkacsoport alapítása révén 2009-ben átkerültem az MTA SZBK Enzimológiai Intézetébe.”

**Milyen akadályokat láttál/látsz magad előtt a tudományos pályán?**

„Egy fiatal kutató más akadályokat láthat maga előtt, mint egy tapasztaltabb, idősebb kutató. Minden életkornak megvannak az ilyen jellegű sajátosságai. Fiatalabb korban az ember sokat tanul mesterétől és hajtja a felfedezés varázsa, de nem kell pályázni és felelősséget vállalni a kollégáiért. Később ez megfordul abban az értelemben, hogy a felfedezés varázsa még létezik, de már nyomasztja a kutatót a publikálás, illetve a pályázás kényszere és felelős lesz a fiatalabb kollégák előmeneteléért, teljesítményéért.”

**Hogyan készültél fel a kutatói karrierút egyes lépcsőfokaira? Hogyan lehet tudatosan építkezni?**

„Szerencsére nagyon fiatalon eldöntöttem, hogy kutató leszek. Ebben szerepet játszott az, hogy gyerekkoromban a nyarakat egy horgásztanyán töltöttem és hamar megszerettem a természetet, az állatokat. Elsőre felvettek az Semmelweis Orvostudományi Egyetemre és már az egyetemi évek alatt bejártam az I. sz. Kémiai-Biokémiai Intézetbe diákmunkát végezni. Ott nagy szerencsém volt, hogy Faragó Anna professzor asszony tanítványa lehettem, ez a kapcsolat a mai napig kihat az életutamra.”

## Hogyan választod meg kutatási témádat, mennyi szabadságod van annak alakításában?

„Fiatal kutatóként az ember – optimális esetben – bekerül egy izgalmas területen dolgozó munkacsoportba, ahol a megtanulja a szakmát. Nekem ebben is nagy szerencsém volt: Faragó Anna munkacsoportja a protein kinázokkal foglalkozott és nekem a mai napig is az egyik fő kutatási területem. Természetesen a tapasztaltabb kutató tud kutatási területet váltani, de ha sikeresen dolgozik egy témán, nem biztos, hogy azt ott kell hagynia.”

### A rutin (szokások)

#### Hogyan néz ki egy átlagos hétköznapod?



„Tekintve, hogy a 3 gyerekem már évekkkel ezelőtt kirepült, így reggel viszonylag kényelmesen kelhet fel az ember. Sokszor előfordul, hogy pizsamában, a kakaóm iszogatása közben megnézzem a friss e-maileket, illetve a híreket. Budaörsről járok be dolgozni, ezért, hogy elkerüljem a reggeli dugót, 9:00 óra körül szoktam otthonról elindulni. Napközben dolgozom a számítógépen, valamint megbeszélések, értekezletek vannak, amelyek után 18:00 óra körül szoktam hazaindulni.”

#### Hogyan maradsz hatékony a napi feladatokkal? (milyen tippjeid vannak feladatkezelés, időbeosztás, prioritizálás, tudásmenedzsment, napi rutin stb. témában)

„Bár a munkámat alapvetően számítógépen végzem, még mindig használok határidő naplót, amelybe beleírom a fontosabb programjaimat. Ez a könyvecske azért is jó, mert ebben jegyzetek, gondolataimat, feladataimat is ebbe írom fel.”

#### Hogyan pihensz és töltödsz fel?

„Igyekszem éjszakánként kialudni magamat, mert fáradtan rosszabbul teljesítek. Hétvégén, ha nem kell az unokákra vigyázni, feleségemmel a családi házunkban szoktunk kertészkedni vagy a Balatonon kirándulunk, kerékpározunk. Ha igazán ki akarom pihenni magam, akkor horgászni szoktam elmenni. Nincs annál megnyugtatóbb, stresszoldóbb, mint a Balatonon egy csónakban naplemente környékén órákon át lesni a süllőket és a balinokat. Másik kedvenc programom az, hogy minden héten szerdán ultizom a hasonló korú barátaimmal. Négyen játszunk rotációban, így havonta egyszer jönnek hozzánk a barátok. Ilyenkor, aznap délután vacsorát főzök nekik.”

#### Hogyan tartasz egyensúlyt a kutatás, oktatás, tudományos szerepvállalás és az adminisztratív munka között?

„Ez nyilván nem könnyű, hiszen a feladatok hamar megtalálják az embert. Mostanában nem ritka, hogy egyszerre 3 helyen is kellene lennem. Emiatt fontos az, hogy az ember szelektáljon a feladatok között, hogy mit vállal el. Rendszeres feladatot (például bizottsági tagság) akkor szoktam elvállalni, ha ezzel párhuzamosan megszűnik egy feladat vagy egy megbízatást le tudok mondani.”

#### Nevez meg 3 olyan napi szokást, ami hozzásegített egy egészséges egyensúlyhoz kutatói karrier és magánélet területén.

„Ma már egészségügyi okokból nem tudok rendszeresen sportolni, de korábban évtizedeken át fociztam, majd squasholtam, végül pingpongoztam. Emiatt igyekszem naponta minél többet sétálni, nyáron kerékpározni. Fontosnak tartom, hogy egy kávé mellett minden nap beszélgessek a kutatóközpontban lévő kollégákkal, barátokkal. Az esti relaxáció pedig

elképzелhetetlen anélkül, hogy a skót lógófülű cicánkat ne simogassam, amit hangos dorombolással szokott meghálálni.”

## A jövő

### Hogyan kezeled a kudarcot?



„Érdekes módon a kudarcot, legyen az egy sikertelen kísérlet vagy egy kézirat visszautasítása, fiatal koromban sokkal rosszabbul tűrtem. Ahogy idősebb és vélhetően bölcsőbb lettem, könnyebben tudom feldolgozni ezeket a helyzeteket.”

### Melyik volt az a tudományos felfedezés, (könyv vagy cikk?), ami a legnagyobb hatást tette rád ill. gondolkodásodra? Úgy is mondhatnánk hogy mi a kedvenc tudományos felfedezésed?

„Ez 1993-ban történt Londonban, külföldi tanulmányutam során. Itt azt a feladatot kaptam, hogy próbáljam megfejtetni, hogy az epidermális növekedési faktor (EGF) milyen módon aktiválja a Ras proto-onkogén fehérjét. Sikerült kimutatnunk Julian Downwarddal, akkori főnökömmel, hogy az EGF a receptorához kötődve a Grb2 és az Sos fehérjével komplexet alkotva aktiválja a Ras fehérjét. Ez az eredmény nem csak a növekedési faktorok jelátviteli útjának felfedezését jelentette, hanem egy teljesen új megközelítést, amelyben az SH2 és SH3 doménekkal rendelkező fehérjék működését kezdtük megérteni. Továbbá, ez a felfedezés mára beépült a daganatterápiába.”

### Milyen készségeket és hogyan kell fejleszteni ahhoz, hogy valakiből jó ÉS sikeres kutató is legyen?

„Ez nyilván nem egyszerű kérdés. Én azt szoktam mondani, hogy egy jó kutatónak számos részterületen kell jól teljesítenie: ilyenek a kitartás, a kudarcűrő képesség, az intelligencia, a jó manualitás, a nyelvérzék, a megfelelő kommunikáció és még lehetne sorolni. Ha valaki zseniális valamely területen, például a lexikális tudása kiváló, de nincsen manualitása, ugyanúgy nem lesz sikeres, mint ha valaki kiválóan tud kísérletezni, de fél odamenni beszélgetni a kutatótársaihoz.”

### Ha egyetlen dolgot mondhatnál, mit javasolnál a fiatal kutatóknak, hallgatóknak?

„Érdekes a fiataloknak tanulni, fejleszteni magukat a tudomány területén és kívánom, hogy ériék el azt az állapotot, érzést, hogy a kutatást hobbinak tekintsék.”



## A Fórum rovat felhívása

**Gallyas Ferenc**  
rovatvezető

Ugyan már korábban elindult a „Fórum” rovat, amely közérdekű bejelentések, vélemények, esetleges diszkussziók 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](mailto: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.

Az előző lapszám elérhetősége:

[https://mbkegy.hu/apps/mbkegy/resources/biokem/2025/2025\\_12.pdf](https://mbkegy.hu/apps/mbkegy/resources/biokem/2025/2025_12.pdf)

## A 2026. évi Straub-Napok a HUN-REN Szegedi Biológiai Kutatóközpont szervezésében

A HUN-REN Szegedi Biológiai Kutatóközpont (HUN-REN SZBK) 2026. május 21–22-én rendezi meg éves tudományos és intézményi eseményét, a Straub-Napokat, ami ezévben nemzetközi konferenciaként kerül megszervezésre. A rendezvény célja kettős: egyrészt átfogó intézményi értékelés és elismerések átadása, másrészt a kutatóközpont négy intézete által elért legújabb tudományos eredmények bemutatása. A program hagyományosan ötvözi a stratégiai visszatekintést, a kiválóság elismerését és a nemzetközi szintű tudományos diskurzust, ezzel erősítve az intézményi identitást és a tudományos közösség kohézióját.

A Straub-Napok a HUN-REN SZBK több évtizedes hagyományokra visszatekintő, évente megrendezett kiemelt eseménye, amely a kutatóközpont tudományos teljesítményének és közösségi életének meghatározó fóruma. A 2026. évi rendezvénynek a központ Temesvári körüti épülete ad otthont Szegeden. Az esemény jelentősége túlmutat az intézményi kereteken: a hazai biológiai kutatások eredményeinek bemutatásán keresztül hozzájárul a magyar tudományos ökoszisztéma nemzetközi láthatóságának erősítéséhez.

A rendezvény első napjának délelőtti programja a kutatóközpont munkatársai számára szervezett intézményi értékeléssel veszi kezdetét, amelyet a főigazgató és a gazdasági vezető tart. Az éves beszámoló célja az előző időszak tudományos, gazdasági és szervezeti eredményeinek áttekintése, valamint a stratégiai irányok kijelölése. A beszámolót követően kerül sor a HUN-REN SZBK által alapított szakmai elismerések és kitüntetések átadására. A központ legrangosabb díja az évente odaítélt Straub Plakett, amelyet az SZBK akadémikusainak javaslata alapján ítélnek oda a tudományos kiválóság elismeréseként. Emellett az SZBK Qualitas Biologica Alapítványa évente hirdeti eredményt a „Legjobb tudományos közlemények” és a „Legjobb Ph.D. dolgozatok” kategóriákban, ösztönözve a magas színvonalú publikációs tevékenységet és a fiatal kutatók tudományos teljesítményét. A rendezvénynek ez a délelőtti szekciója magyar nyelven zajlik, és a főigazgatói/gazdasági igazgatói beszámolók nem sajtónyilvánosak.

A délelőtti ünnepi programot követően veszi kezdetét a Straub-Napok angol nyelvű, és nyilvános tudományos szekciója. A HUN-REN SZBK négy intézete egyenként négy-négy előadás keretében mutatja be a közelmúltban elért kiemelkedő kutatási eredményeit. A tematikusan szervezett előadássorozatok lehetőséget biztosítanak az interdiszciplináris párbeszédre, valamint a különböző biológiai szakterületek közötti szakmai kapcsolatok elmélyítésére.

A tudományos program színvonalát meghívott, nemzetközileg elismert kutatók előadásai emelik, amelyek hozzájárulnak a legújabb nemzetközi trendek és módszertani megközelítések megismeréséhez. A külföldi előadók részvétele elősegíti a nemzetközi együttműködések bővítését és a kutatóközpont globális tudományos beágyazottságának erősítését.

A kétnapos esemény ünnepi bankettel zárul, amely a szakmai eszmecserén túl a közösségépítés fontos fóruma is. A formális tudományos programot kiegészítő informális találkozások jelentős

szerepet játszanak az intézményi kohézió erősítésében és az új együttműködések kialakításában.

A 2026. évi Straub-Napok a HUN-REN SZBK tudományos és intézményi életének meghatározó eseménye, amely integrálja a stratégiai értékelést, a tudományos kiválóság elismerését és a legfrissebb kutatási eredmények bemutatását. A rendezvény hozzájárul a kutatóközpont szakmai presztízsének erősítéséhez, a hazai és nemzetközi tudományos kapcsolatrendszer bővítéséhez, valamint a kutatói közösség identitásának és összetartozásának elmélyítéséhez.

A részletes program a rendezvényt megelőzően a HUN-REN SZBK hivatalos honlapján kerül közzétételre.



# 55. MEMBRÁN-TRANSPORT KONFERENCIA

2026. MÁJUS 12-15.  
SÜMEG, HOTEL KAPITÁNY

A MEMBRÁNKUTATÁS ÉS SEJTBOLÓGIA EGYIK LEGRÉGEBBI ÉS  
MEGHATÁROZÓ SZAKMAI TALÁLKOZÓJA MAGYARORSZÁGON

A rendezvény multidiszciplináris platformot biztosít a legújabb tudományos  
eredmények bemutatására és a szakmai eszmecserére.  
A konferencia a hazai és nemzetközi kutatóközösség számára kínál lehetőséget a  
tudományos párbeszédre, együttműködések kialakítására és fiatal kutatók  
bemutatkozására.

Főbb témák:

- Sejtmembránok szerkezete és dinamikája
  - Transzportfolyamatok és ioncsatornák
    - Jelátviteli mechanizmusok
      - Lipid homeosztázis
      - Mechanotranszdukció
  - Innovatív biofizikai és molekuláris módszerek

**Szakmai  
szervezők:**

**Prof. Dr. Kellermayer Miklós  
és  
Dr. Várnai Péter  
Semmelweis Egyetem**

**További részletek és  
regisztráció:**

**[www.remедicon.hu](http://www.remедicon.hu)**

**Kedvezményes regisztrációs díj  
április 3-ig**



Federation of European Biochemical Societies  
50th FEBS Congress  
<https://febscongress.org>  
Maastricht, the Netherlands  
2026. July 4-8

Dear colleagues,

We are delighted to invite you to the **50th FEBS Congress**, which will take place from 4th to 8th July 2026 in Maastricht, the Netherlands. This milestone edition of the FEBS Congress will be hosted by the Netherlands Society for Biochemistry and Molecular Biology (NVBMB) and promises to be a celebration of past achievements and future directions in the molecular life sciences.

The slogan for this Congress – “**Biochemistry for the next 50 years**” – reflects our forward-looking vision. As we honour the legacy of biochemistry and closely related disciplines, we also aim to inspire the next generation of discoveries that will shape our understanding of life and help address global challenges in health, sustainability, and technology.

The scientific programme at the 50th FEBS Congress will span important topics from across the molecular life sciences, and include a balance of lectures from invited experts – in the form of inspiring plenary lectures, and deeper dives into currently important research areas through more-focused symposia – as well as opportunities for delegates to present their work through short oral presentations and posters. Contributions from industry are also invited through an exhibition, and the Congress will be preceded by the FEBS Young Scientists’ Forum 2026, taking place in Wageningen as a satellite meeting to the Congress.

We are especially proud to welcome you to Maastricht – a historic city at the heart of Europe, known for its cultural richness, international character, and strong academic tradition. **On behalf of FEBS and NVBMB, we warmly invite scientists from all parts of the world and at all career stages to join us at the 50th FEBS Congress, and we look forward to welcoming you in Maastricht in July 2026!**

For more information: <https://febscongress.org/registration/>



## KEY DATES

YSF/Congress registration and abstract submission opening:  
**1 November 2025**

YSF application deadline: **Wednesday 10 December 2025, 23:59 (CET)**

Notifications of YSF award winners:  
early **February 2026**

**25th FEBS YSF: 2-4 July 2026**

**50th FEBS Congress: 4-8 July 2026**

Apply to the [FEBS Young Scientists' Forum 2026](#)! An amazing opportunity for PhD students and postdocs in the molecular life sciences to present their work and network with their peers



Biochemistry for the next 50 years



We are happy to invite you to the 25th edition of the FEBS Young Scientists' Forum (YSF), taking place from **July 2nd to 4th, 2026**, in the beautiful and picturesque city of Wageningen, the **Netherlands**. In conjunction with the 50th FEBS Congress, the 25th YSF will highlight the importance of interdisciplinary collaborations in science and deliver a diverse and interesting programme.

Selected applicants are supported by FEBS grants. The YSF comprises opportunities for participants to present their own research work, take part in career skills sessions, hear and meet keynote lecturers, and enjoy a social programme. YSF participants also go on to experience the FEBS Congress, which is one of the largest gatherings in the **biosciences in Europe**. Over the days of the YSF, participants will have the opportunity to:

- Present and discuss their research with peers,
- Explore topics across diverse scientific fields,
- Attend lectures by leading scientists,
- Join workshops, including scientific and soft-skill focused themes,
- Network in a social, friendly and supportive setting.

Set in Wageningen, a city known for its contributions to life sciences and sustainability, the YSF 2026 is a unique setting for promoting interdisciplinary connections. Following the YSF, participants will continue their scientific journey at the **50th FEBS Congress in Maastricht**, one of the biggest bioscience conferences in Europe.

**YSF grants will cover YSF participation, Congress registration, accommodation during both events, and most travel expenses.**

The applications open on November 10 and close on December 10 2025.

**For more information:** <https://febscongress.org/ysf-welcome/>



ANNUAL CONGRESS OF THE  
EUROPEAN ASSOCIATION  
FOR CANCER RESEARCH

08-11 June 2026  
Budapest, Hungary



## Invitation: Annual Congress of the European Association for Cancer Research (EACR 2026)

*Budapest, 08-11 June 2026*

With a **dynamic** scientific programme, **world-renowned** speakers, and a range of **networking opportunities**, EACR 2026 is Europe's leading cancer research conference. We are proud to invite you to [join us in June](#) to hear the latest Innovative Cancer Science!

EACR 2026 is a **four-day congress** dedicated to basic, preclinical, and translational research across a wide range of topics. It will highlight the newest research in these fields and bring together the cancer research community to **inspire innovation** and **build knowledge, connections, and collaborations**.

Session topics include:

- Advances in Clinical Trial Design (liquid biopsies)
- Ageing and Cancer
- Biological Rhythms and their Impact on Cancer Therapy
- Brain Tumours
- Cancer and RNA modifications
- Cancer Immunology and Immunotherapy
- Cancer Initiation
- Cancer Prevention
- Cell Cycle Regulation
- Cell Death Mechanisms
- Chemical Biology
- Functional Genomics (Joint EACR-MOT Symposium)
- Genomic Instability
- Immune Activation beyond T Cells
- Mechanisms of Tumour Metastasis
- Novel Cancer Models (Joint EACR-EMBO Symposium)
- Plasticity and Non-Genetic Cancer Evolution
- Spatial Tumour Biology
- The Microbiome
- Tumour Ecosystems
- Tumour Innervation
- Tumour Heterogeneity at the Single Cell Level
- Tumour Macroenvironment (cachexia and metabolics)

The scientific content at EACR 2026 is complemented by a **large industry exhibition**, a variety of workshops including **Meet the Expert** and **Career Development** sessions, and **keynote lectures** on cutting-edge topics. We will also showcase participants' work in our **extensive poster display**.

Abstract submissions open on **01 December 2025** – [click here for further details](#).

Registrations will open on 07 January. [Sign up](#) to be notified when tickets go live.

We hope you can join us!

# Annual Meeting of the Hungarian Biochemical Society

26-28 August, 2026, Debrecen, Hungary



Dear Colleagues,

We are pleased to announce that the **Annual Meeting of the Hungarian Biochemical Society 2026 (HBS)** will take place this **August 26<sup>th</sup>-28<sup>th</sup>** at the **University of Debrecen**.

The scientific programme will comprise plenary lectures, thematic platform talks and poster presentations. The official language of the conference is English. The scientific program will be organised along the following topics:

- Lipids and membranes – components, structure and function
- Genome organization, maintenance, functional genomics
- Bioinformatics, synthetic biology, genome engineering, biotechnology
- Molecular signaling, cell-cell communication, cell death and differentiation
- Molecular basis and tissue models of disease and therapy, stem cells, immunity and inflammation
- Protein structure, function and modeling, proteomics, intrinsically disordered proteins: prediction of structure, dynamics and interactions
- Regulation of gene expression, regulatory RNA, epigenetics
- Translational research, medicinal biochemistry, drug development

Early registration is before **June 15<sup>th</sup> 2026**;

Abstract submission is before **May 15<sup>th</sup> 2026**.

**Please join to us at the Learning Center in Debrecen and  
bring as many colleagues with you as you can!**

On behalf of the organisers, we wish you all the best!

*Scientific Committee:*

*Mihály Kovács (chair), Zita Bognár, Éva Csósz, Anikó Keller-Pintér, Dávid Szüts*

*Organizing Committee:*

*Beáta Lontay (chair), Róbert Király, Endre Kókai, Krisztina Tar*

<https://www.hbs-conference.hu/2026/>

**Tudományos cikkek**  
**Áttekintő összefoglalók**  
**PhD disszertációk bemutatása**  
**Kitüntetések, elismerések**  
**Munkacsoportok bemutatása**  
**Konferencia felhívások és beszámolók**  
**FEBS hírek**  
**Aktualitások**

**Szerkesztőségünk folyamatosan várja  
az ÚJ HÍREKET a BIOKÉMIA VILÁGÁBÓL!**



**Elérhetőségünk:**  
**[biokemia.szerkesztoseg@ttk.hu](mailto:biokemia.szerkesztoseg@ttk.hu)**